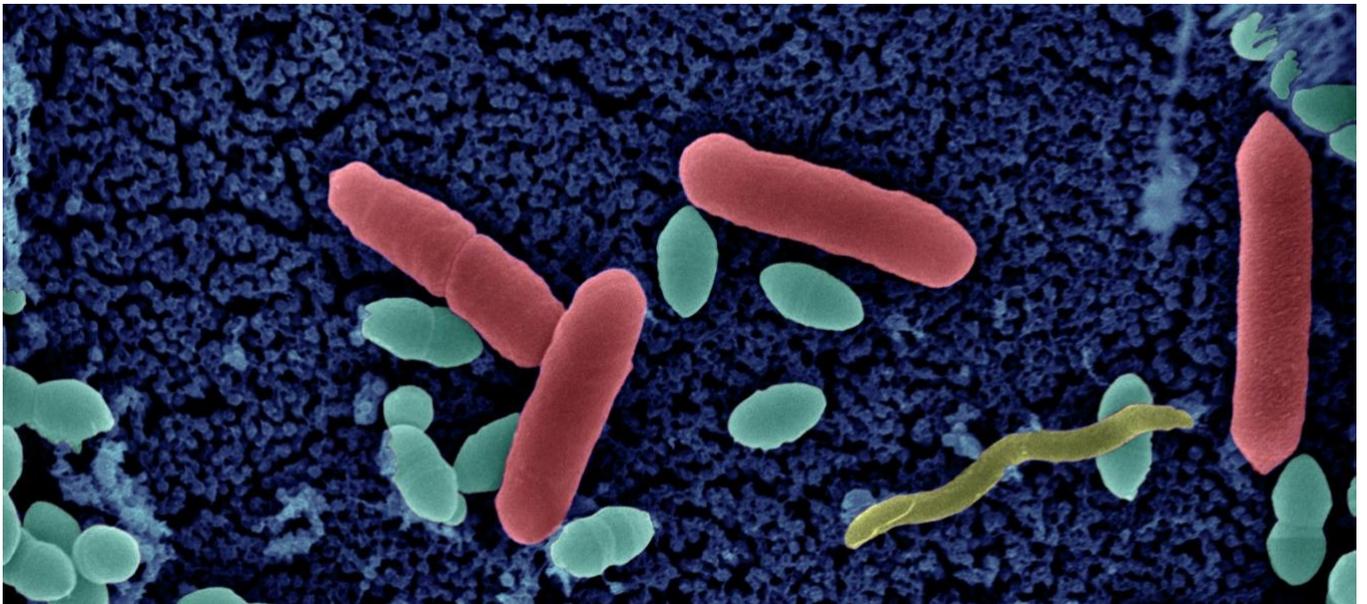




Institut Pasteur

26 SEPTEMBRE 2019

La résistance aux agents antimicrobiens



Dossier de **presse**

contacts

Service de presse de l'Institut Pasteur

HELOISE RAKOVSKY 01 46 86 78 67

AURELIE PERTHUISON 01 45 68 89 28

presse@pasteur.fr

Sommaire

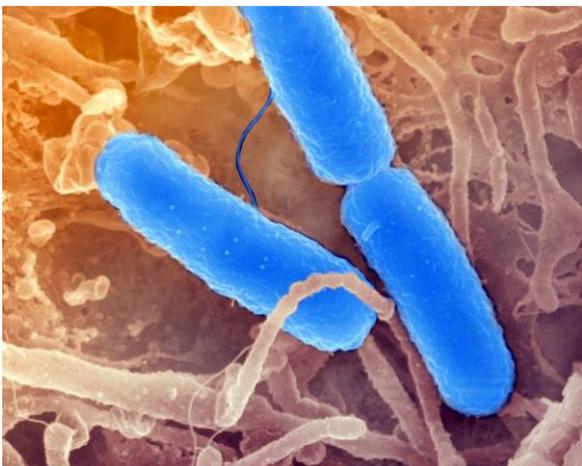
Introduction	3
Avant-propos de Stewart Cole, directeur général de l'Institut Pasteur	4
Programme de la table ronde « Développer la recherche sur la résistance aux agents antimicrobiens »	5
Le rapport de Jim O'Neill sur la résistance aux agents antimicrobiens tire le signal d'alarme	6
Pourquoi cette montée de la résistance aux antibiotiques ?	8
Les antibiotiques utilisés dès les années 1940	
Les époux Tréfouël, pionniers des sulfamides en France	
La fin de l'âge d'or des antibiotiques	9
Bientôt une préoccupation quotidienne et planétaire ?	10
Les petites doses en question	
L'impact de l'utilisation d'antibiotiques dans les élevages	11
Des communautés de bactéries – les biofilms – capables de tolérer des doses élevées d'antibiotiques	12
Les biofilms, des agrégats de bactéries	
A l'Institut Pasteur, lutter contre les biofilms en les déstabilisant	
Biofilms et cathéters : de la recherche fondamentale à la recherche appliquée	13
La phagothérapie : une alternative aux antibiotiques ?	14
Un siècle d'études scientifiques sur les bactériophages	
Des sauterelles aux phages	15
A l'Institut Pasteur, une alternative qui doit passer l'évaluation en clinique	
Le Réseau Bactériophage France, un réseau interdisciplinaire	16
Sur la piste des chasseurs de bactéries	17
Des robots « biologiques »	
L'antibiorésistance vue par un chercheur - Entretien avec Philippe Glaser	18
A l'Institut Pasteur - Les dernières découvertes	20

INTRODUCTION

La recherche sur l'antibiorésistance est un axe prioritaire du nouveau plan stratégique de l'Institut Pasteur et une thématique essentielle pour la santé humaine. Environ 700 000 personnes dans le monde meurent par an à cause de la résistance aux différents traitements antimicrobiens existants : infections bactériennes, dont la tuberculose, HIV, paludisme, infections par des champignons. À l'occasion de la visite de Jim O'Neill, ancien secrétaire d'État britannique, l'Institut Pasteur organise une table ronde sur la problématique de la résistance aux agents antimicrobiens le jeudi 26 septembre 2019 à 12h. Les enjeux économiques, et notamment le financement du développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, sont au cœur de ce débat. Parlementaire et économiste, Jim O'Neill est l'auteur d'un célèbre rapport sur la résistance aux agents antimicrobiens ayant permis d'alerter l'opinion publique internationale sur cet enjeu.

Les antibiotiques ont représenté une avancée médicale majeure au cours du XXème siècle. Non seulement ils éliminent de manière efficace les bactéries pathogènes avec le plus souvent peu d'effets indésirables, mais ils permettent de lutter contre un grand nombre d'infections telles que les pneumonies, bronchites, otites, méningites, infections urinaires, septicémies, maladies sexuellement transmissibles, etc.

Cependant, leur efficacité est aujourd'hui menacée avec l'émergence dans le monde entier de pathogènes résistants à ces traitements, qui mettent en péril la santé des populations. Chaque année, la résistance aux médicaments pour traiter la tuberculose, à elle seule, est responsable de 250 000 morts.



En Europe, la résistance aux antibiotiques des bactéries pathogènes est à l'origine de plus de **30 000 décès tous les ans**. En France plus particulièrement, **près de 140 000 nouveaux cas d'infections** à bactérie résistante ont été identifiés en 2016, ce qui représente 12% de toutes les infections bactériennes ayant nécessité une hospitalisation. Comparativement aux infections à bactéries sensibles aux antibiotiques, les infections à bactéries résistantes entraînent 20% de décès supplémentaires à l'hôpital.

Ces bactéries multirésistantes sont une menace globale de santé publique avec le risque de réémergence d'infections incurables, une augmentation de la mortalité et des surcoûts considérables. Au vu de l'urgence de la situation, l'OMS a lancé le Système de surveillance global de la résistance antimicrobienne (GLASS) afin d'épauler les pays de moyens et bas revenus à surveiller la résistance aux antibiotiques.

A l'Institut Pasteur, plus de 60 équipes, multidisciplinaires, étudient de nouvelles pistes pour lutter contre les résistances et pour la mise au point de nouveaux agents antimicrobiens.

« La médecine moderne compte parmi ses principales avancées le développement de traitements antimicrobiens efficaces. Mais l'émergence et la propagation de la résistance aux antimicrobiens impactent aujourd'hui considérablement les actes et traitements médicaux. De nombreux médicaments et interventions courants perdent ainsi de leur effet. Par ailleurs, l'utilisation intensive d'insecticides sur une longue période a fait naître des populations de vecteurs résistants, notamment de moustiques, qui compromettent l'efficacité des programmes de lutte antivectorielle à l'échelle internationale.



Pour contrecarrer les effets de ces menaces sur la santé humaine, des recherches doivent être menées afin de mettre au point des outils innovants :

- de détection, surveillance et prédiction de l'émergence de vecteurs et de pathogènes résistants ;
- d'identification et de surveillance accrues de ces menaces ;
- de traitement efficace des patients et de contrôle des populations de vecteurs.

L'Institut Pasteur et son réseau international, présent sur les cinq continents, a toutes les cartes en main pour relever ces défis. De nombreux pays dans lesquels le Réseau est implanté font face à l'émergence d'une tuberculose multi-



résistante, à une résistance aux traitements antipaludéens et à l'augmentation du nombre de patients sous traitement contre le VIH, de première ou seconde intention, en échec virologique.

Les pasteuriens sont impliqués dans toutes les composantes de la recherche sur les antibiotiques et sur la résistance à ces médicaments. Ils contribuent à la surveillance globale de la résistance et développent des programmes de recherche pour comprendre et modéliser la dissémination des souches résistantes ainsi que le lien entre résistance et virulence.

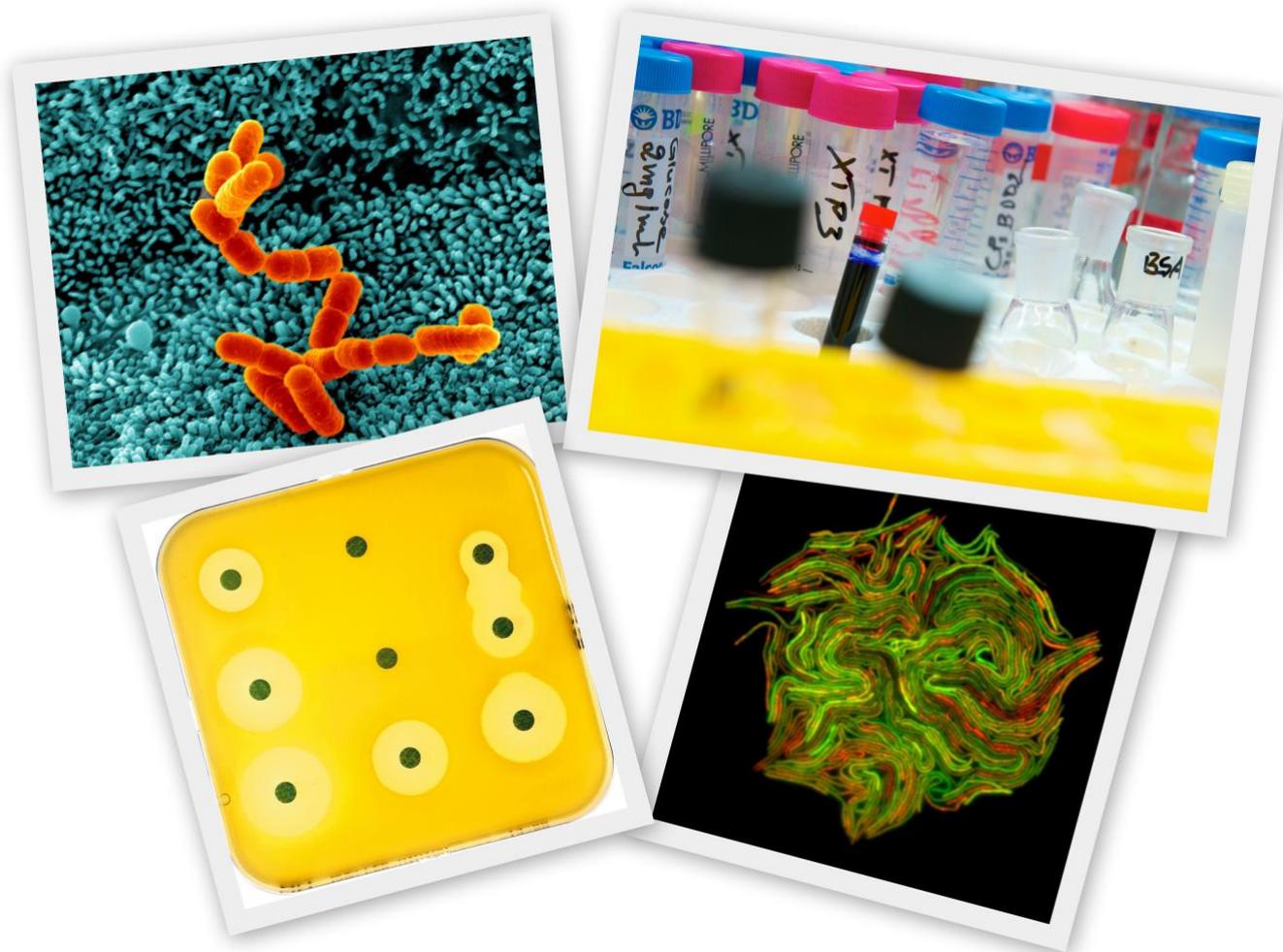
Aujourd'hui, l'Institut Pasteur s'est assigné pour mission de contribuer à la lutte contre l'antibiorésistance, en multipliant les connaissances et le développement de stratégies thérapeutiques. La résistance aux agents antimicrobiens compte parmi les axes d'étude prioritaires de la stratégie scientifique internationale de l'institut, ainsi que l'étude des vecteurs et la recherche de mesures de contrôle adaptées. »

Programme de la table ronde
« Développer la recherche sur la résistance aux agents antimicrobiens »

À l'occasion de la visite de Jim O'Neill, ancien secrétaire d'État britannique, le professeur Stewart Cole, directeur général de l'Institut Pasteur, a souhaité organiser une table ronde sur la problématique de la résistance aux agents antimicrobiens. Elle réunira **Jim O'Neill**, **Céline Pulcini** (cheffe du projet national antibiorésistance, ministère de la Santé), **Laurent Fraise** (EVP Maladies infectieuses, Evotec), **Yazdan Yazdanpanah** (directeur ITMO I3M Aviesan), **Marie Petit** (coordinatrice, Biotech companies in Europe combating antimicrobial resistance) et **Colm Leonard** (Conseiller clinique, National Institute for Health and Care Excellence Evaluation). Les enjeux économiques, et notamment le financement de nouvelles stratégies thérapeutiques, seront abordés.

Parlementaire et économiste, Jim O'Neill est l'auteur d'un rapport sur la résistance aux agents antimicrobiens ayant permis d'alerter l'opinion publique internationale sur cet enjeu.

Cet événement sera ouvert par **Stewart Cole** et introduit par **Françoise Barré Sinoussi**, prix Nobel de Médecine 2008 et présidente d'honneur du Réseau International des Instituts Pasteur. Il sera conclu par **Edward Llewellyn** (ambassadeur du Royaume-Uni en France).



LE RAPPORT DE JIM O'NEILL SUR LA RESISTANCE AUX AGENTS ANTIMICROBIENS TIRE LE SIGNAL D'ALARME

En 2014, le Premier Ministre David Cameron a commandé une revue indépendante sur la résistance antimicrobienne à l'économiste Jim O'Neill. L'objectif était d'évaluer, selon une perspective économique, les menaces croissantes engendrées par la RAM et d'émettre des recommandations et solutions. En mai 2016, le groupe de travail a rendu public son rapport final, *Tackling drug-resistant infections globally : final report and recommendations* avec des chiffres alarmants :

- 10 millions de vies par an sont menacées à travers le monde ;
- d'ici 2050, le manque à gagner de PIB est estimé à 100 billions \$ (mille milliards) ;
- 700 000 personnes meurent chaque année des suites d'infections générées par des agents microbiens résistants à tous les traitements actuels.



Pour endiguer l'accroissement d'infections résistantes aux agents antimicrobiens actuels, le rapport conseille de modifier la manière avec laquelle les antibiotiques sont prescrits et consommés (à la fois chez l'Homme et chez l'animal). Ce rapport recommande que les gouvernements et les secteurs responsables de la plus grosse consommation d'antibiotiques (santé, pharmaceutique, agriculture, alimentation) soient tenus responsables de l'atteinte des objectifs préfixés de réduction d'utilisation des antibiotiques.

Pour réduire cette demande en antibiotiques, 7 recommandations sont formulées :

1. Mener une campagne de prise de conscience de grande envergure auprès de l'ensemble de la population
2. Améliorer l'hygiène pour réduire la dissémination des infections
3. Réduire l'utilisation non nécessaire d'antimicrobiens dans le secteur de l'agriculture et ainsi leur dissémination dans l'environnement
4. Améliorer la surveillance mondiale de la résistance et de la consommation d'antimicrobiens chez l'Homme et l'animal
5. Promouvoir les diagnostics rapides et innovants pour réduire l'utilisation non nécessaire
6. Promouvoir le développement et l'utilisation de vaccins et autres alternatives
7. Accroître le nombre, le salaire et la reconnaissance des personnels travaillant dans le secteur des maladies infectieuses

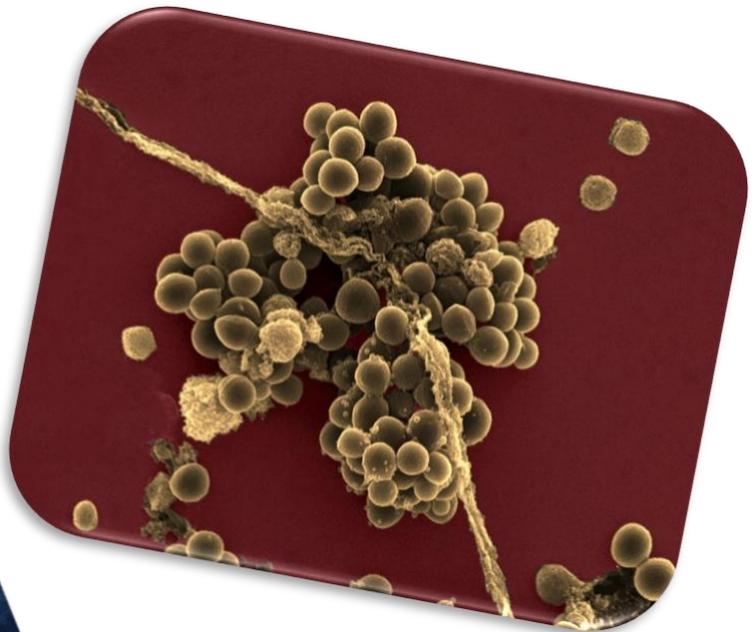
Pour accroître le nombre d'agents antimicrobiens efficaces contre les infections devenues résistantes aux médicaments actuels, le rapport conseille de mettre en œuvre un Fonds d'innovation mondial (**Global Innovation Fund**) pour la recherche fondamentale et/ou pré-commerciale et de créer de meilleures incitations pour promouvoir les investissements vers le développement de nouvelles molécules et l'amélioration des molécules existantes.

Selon Jim O'Neill, il est nécessaire de créer une coalition mondiale pour la résistance antimicrobienne et de lui donner une réelle capacité d'action (via le G20 ou l'Organisation des Nations Unies).

Enfin, le rapport annonce que les estimations de coûts engendrées par ces actions s'élèveraient à 3-4 Mds\$/an. Dans ce cadre, une option de financement pourrait être d'imposer à l'industrie pharmaceutique des « investissements » pour la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques, selon un modèle 'payer ou participer'. Les entreprises auraient ainsi le choix entre contribuer financièrement à ces recherches ou investir elle-même en R&D dans ce secteur spécifique.

Sources :

- Mission Scientifique & Technologique, Ambassade de France au Royaume-Uni
<https://uk.ambafrance.org/Rapport-final-sur-la-resistance-antimicrobienne-commande-par-le-gouvernement>
- Jim O'Neill, *Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations*, mai 2016
https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf



POURQUOI CETTE MONTEE DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES ?

Les antibiotiques servent à lutter contre diverses infections dues à des bactéries (pneumonies, bronchites, otites, méningites, infections urinaires, septicémies...). Ces médicaments sauvent des millions de vies. Cependant, leur efficacité est aujourd'hui menacée et, selon l'OMS, il est possible « à l'avenir de ne plus disposer d'antibiotiques permettant de soigner les infections bactériennes courantes ». En Europe par exemple, 400 000 personnes sont infectées chaque année par des bactéries devenues résistantes aux antibiotiques. Une étude récente, publiée dans le *Lancet* en novembre 2018, évoque même une prévalence de 700 000 infections recensées en 2015 en Europe, dont 33 000 décès liés à ces infections.

Les antibiotiques utilisés dès les années 1940

Le premier antibiotique – la pénicilline G – a été découvert en 1928 par le biologiste écossais Alexander Fleming, mais ne fut utilisé qu'à partir de 1941. Entre temps, une autre classe d'antibiotiques, les sulfamides, dont l'action fut mise en évidence par des pasteuriens, fut largement utilisée et sauva des milliers de vie pendant la seconde guerre mondiale.

Les époux Tréfouël, pionniers des sulfamides en France

Entrés à l'Institut Pasteur au début des années 20 dans le laboratoire d'Ernest Fourneau, père de la chimie thérapeutique française, Jacques et Thérèse Tréfouël, couple de passionnés, mettent au point des composés actifs contre la syphilis, la maladie du sommeil, le paludisme. En 1935, les Tréfouël découvrent une nouvelle classe d'agents antibactériens, les sulfamides, ce qui leur vaut une renommée mondiale.

Ces nouveaux composés, actifs contre quantité de bactéries, ouvrent, dans le monde entier, la voie vers une nouvelle thérapeutique des maladies infectieuses dont l'efficacité supplante tous les médicaments classiques. C'est d'ailleurs grâce à ces nouvelles molécules que deux cas de méningite à streptocoque sont sauvés au sein de l'hôpital Pasteur. Ce sont les premiers succès médicaux pour cette maladie presque toujours mortelle.

En 1938, Jacques Tréfouël devient chef du laboratoire où ils exercent. Thérèse en prend progressivement la direction en 1940, son mari étant nommé Directeur de l'Institut Pasteur, poste qu'il occupera 24 ans. Il monte alors dans le plus grand secret le service médical de la Résistance, accumulant dans les souterrains de l'institut le matériel parachuté de Londres. Cet épisode valut à l'Institut Pasteur le surnom de « pharmacie du maquis ». Jacques poursuivra ses travaux de chimiste avec Thérèse, leur équipe découvrant l'effet de la sulfone-mère dans le traitement de la tuberculose et de la lèpre. Aujourd'hui, impossible de comptabiliser le nombre de personnes sauvées depuis par les sulfamides, toujours utilisés en médecine.



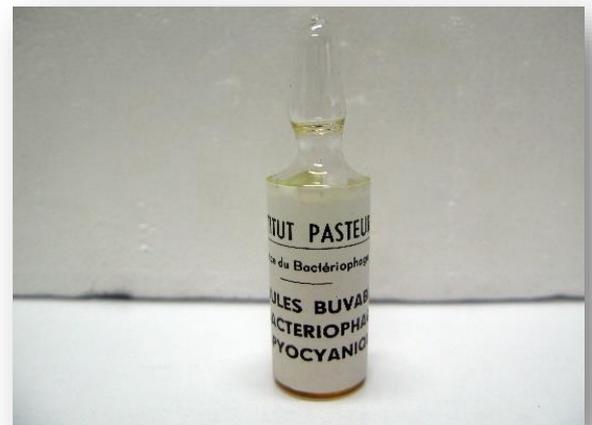


Aujourd'hui, 70 ans après le début de l'usage des antibiotiques, il existe plus de 15 familles différentes dans cette classe thérapeutique – qui diffèrent de par leur structure chimique et leur mode d'action contre les bactéries. Quant au problème de l'antibiorésistance, il fut soulevé par Fleming lui-même dès 1945. Il présentait les risques liés à une mauvaise utilisation de la molécule qu'il avait découverte : « *Cela aboutirait à ce que, au lieu d'éliminer l'infection, on apprenne aux microbes à résister à la pénicilline et à ce que ces microbes soient transmis d'un individu à l'autre, jusqu'à ce qu'ils en atteignent un chez qui ils provoqueraient une pneumonie ou une septicémie que la pénicilline ne pourrait guérir.* »

La fin de l'âge d'or des antibiotiques

L'avertissement lancé par Alexander Fleming ne fut pas pris en compte, et les antibiotiques ont été largement utilisés dès les années 40 comme « armes magiques » contribuant avec plusieurs vaccins à faire chuter drastiquement l'impact des maladies infectieuses bactériennes, tout du moins dans les pays industrialisés. Cependant, l'âge d'or des antibiotiques s'acheva, au début des années 90, avec l'apparition d'un nombre inquiétant – et croissant – de bactéries devenues résistantes aux antibiotiques et du tarissement de la découverte de nouvelles molécules pour lutter contre les bactéries résistantes.

Des médecins se sont retrouvés dans des situations d'impasse thérapeutique face à certains patients, aucun antibiotique n'ayant plus le moindre effet sur leur infection. Aujourd'hui, le phénomène s'accélère. La situation est devenue particulièrement critique dans les hôpitaux, où beaucoup d'antibiotiques sont logiquement utilisés pour traiter les malades - la moitié des antibiotiques consommés en France en médecine humaine le sont à l'hôpital. Cette « pression médicamenteuse » provoque des résistances, et les bactéries résistantes passent aisément d'un individu à l'autre, qu'elles infectent d'autant plus facilement qu'il est affaibli.



À l'hôpital, plus d'un staphylocoque doré sur cinq est résistant à la méticilline et à d'autres antibiotiques de la famille des pénicillines utilisés contre les infections qu'il provoque (pulmonaires, osseuses, septicémies...). De nombreux germes responsables d'infections acquises à l'hôpital – les infections nosocomiales – sont de plus en plus fréquemment résistants à plusieurs antibiotiques.

Bientôt une préoccupation quotidienne et planétaire ?

Les problèmes d'antibiorésistance ne sont plus limités au seul milieu hospitalier et touchent les infections communautaires « en ville ». L'objectif aujourd'hui est donc de limiter la consommation d'antibiotiques pour freiner l'expansion de la résistance. Son émergence est un phénomène biologique naturel qui provient de la capacité qu'ont les bactéries de résister à une « attaque » par les antibiotiques, par le biais d'une mutation ou bien par l'acquisition de gènes de résistance provenant de bactéries déjà résistantes. Elle est favorisée et accélérée par l'utilisation et l'emploi soutenu d'antibiotiques chez l'homme comme chez les animaux, qui, d'après l'OMS, consomment plus de 50 % des antibiotiques produits dans le monde.

La grande difficulté est aussi de limiter la propagation des bactéries résistantes qui voyagent avec l'Homme. Certaines ont particulièrement marqué les esprits, comme ces diverses espèces bactériennes hébergeant le gène NDM-1 (de l'enzyme *New Delhi métallo-beta-lactamase*) leur conférant la résistance aux antibiotiques les plus récents, les carbapénèmes, réservés aux infections multirésistantes. Elles avaient été détectées en 2009 chez un Suédois qui avait été hospitalisé en Inde et l'année suivante au Royaume-Uni, chez des personnes ayant fait du tourisme médical pour de la chirurgie esthétique en Inde ou au Pakistan.

Les petites doses en question

Quel est l'impact de faibles doses d'antibiotiques sur l'émergence de l'antibiorésistance ?

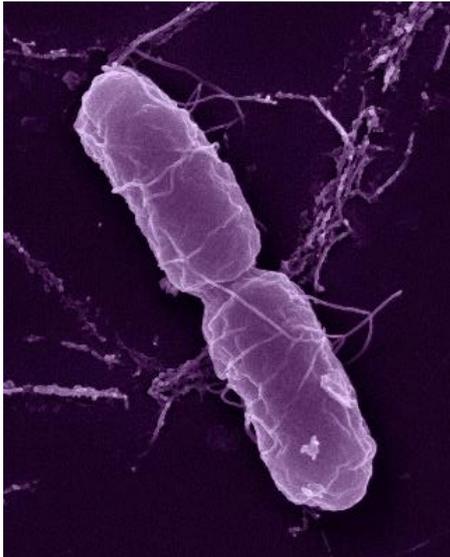
« Même à des concentrations d'antibiotiques 100 fois moins élevées que celles qui tuent la bactérie, celle-ci manifeste une réponse au stress appelée SOS qui favorise l'acquisition de gènes de résistance », répond Didier Mazel, chef de l'unité Plasticité du génome bactérien à l'Institut Pasteur.



Le chercheur a démontré, en 2013, ce phénomène chez plusieurs bactéries pathogènes comme *Vibrio cholerae*, l'agent du choléra, ou *Klebsiella pneumoniae*, responsable d'infections respiratoires. Pour lui, *« ce constat pose en particulier le problème de la présence d'antibiotiques à de faibles concentrations constatée dans les eaux usées ou dans les rivières : l'environnement pourrait jouer un rôle non négligeable dans le développement de l'antibiorésistance »*.

L'IMPACT DE L'UTILISATION D'ANTIBIOTIQUES DANS LES ELEVAGES

La résistance aux antibiotiques des bactéries dans le monde animal, favorisée par la forte pression médicamenteuse dans les élevages, peut contribuer à la résistance aux antibiotiques observée en médecine humaine. Des chercheurs de l'Institut Pasteur se sont ainsi penchés sur les premières salmonelles résistantes à l'ampicilline, 45 ans après leur apparition. Fin 2017, ils ont déterminé précisément comment a émergé la résistance à cet antibiotique à large spectre encore très utilisé aujourd'hui.



L'ampicilline est la première pénicilline de synthèse ayant une efficacité dans le traitement des infections à entérobactéries (une vaste famille de bactéries comprenant notamment *Salmonella*, *Escherichia coli* et la peste). Cet antibiotique dit « à large spectre » est l'un des plus utilisés dans le monde ; il a été commercialisé en Europe dès 1961. Peu après (1962-1964), les premières épidémies provoquées par des souches résistantes à l'ampicilline ont été observées chez l'homme. Ces épidémies, causées par la bactérie zoonotique *Salmonella enterica* sérotype *Typhimurium*, ont touché la Grande-Bretagne notamment.

Ce délai très court entre la commercialisation de cet antibiotique et les premières résistances décrites dans la littérature scientifique, a incité les chercheurs de l'Institut Pasteur à se pencher sur l'émergence de la résistance à l'ampicilline. Ils ont découvert que des bactéries possédant des gènes capables de transmettre la résistance à l'ampicilline sont en fait apparues, de façon inattendue, dès la fin des années 1950. Grâce à l'analyse du génome de centaines de souches historiques de *Salmonella*, ils ont prouvé que l'apparition de cette résistance a précédé la commercialisation de cet antibiotique chez l'homme. Cette découverte suggère que les faibles doses de pénicilline G, administrées au bétail comme promoteur de croissance dans les années 1950 en Amérique du Nord et en Europe, ont pu favoriser l'évolution et la propagation à l'homme de salmonelles résistantes à ce nouvel antibiotique quelques années plus tard.

L'étude a été publiée quelques semaines après que l'OMS ait appelé à mettre fin à l'usage systématique des antibiotiques chez les animaux d'élevage sains dans le but de favoriser leur développement et de prévenir l'apparition de maladies.

« Nos découvertes indiquent que les résidus d'antibiotiques dans les environnements agricoles des années 1950, tels que le fumier, la terre, et les eaux, ont pu avoir un impact bien supérieur à ce que l'on pensait sur la propagation de la résistance à l'ampicilline », révèle le Dr François-Xavier Weill, chef de l'unité Bactéries pathogènes entériques à l'Institut Pasteur, qui a dirigé ces recherches. *« La résistance concerne de nombreux écosystèmes et ne connaît pas les frontières. Il s'agit d'une thématique prioritaire pour la communauté scientifique. »*



DES COMMUNAUTES DE BACTERIES – LES BIOFILMS – CAPABLES DE TOLERER DES DOSES ELEVEES D’ANTIBIOTIQUES

Les bactéries sont étudiées depuis près de 150 ans sous leur forme unicellulaire. Cependant, lorsqu’elles s’agrègent les unes avec les autres et forment des communautés multicellulaires appelées biofilms, les bactéries expriment des fonctions spécifiques et deviennent capables de tolérer des doses élevées d’antibiotiques. Lorsque ces biofilms se développent sur des cathéters ou des prothèses, ils sont donc très difficiles à éliminer et sont à l’origine de plus de 60% des infections nosocomiales.

Les biofilms, des agrégats de bactéries

Quand les bactéries vivent en communauté, il est plus difficile de s’en débarrasser. Or sur nos tissus, sur des cathéters, sur des prothèses, les bactéries peuvent former des « biofilms » : elles adhèrent à la surface, secrètent une gangue – la matrice -, se multiplient et s’agrègent les unes aux autres pour former une masse pouvant contenir des millions de milliards de bactéries.

Comme l’union fait la force, ces biofilms bactériens deviennent « tolérants » aux antibiotiques : même si individuellement les bactéries qui les composent sont sensibles aux antibiotiques, ces médicaments n’ont plus d’effet contre elles lorsqu’elles sont organisées en biofilm (le problème est bien sûr amplifié si un biofilm est composé de bactéries résistantes).

Les médecins sont aujourd’hui démunis face à ces communautés bactériennes et la lutte contre les biofilms est devenue un enjeu de taille pour la recherche biomédicale. Ils seraient impliqués dans 60% des infections acquises à l’hôpital (infections nosocomiales).



A l’Institut Pasteur, lutter contre les biofilms en les déstabilisant

Fasciné par les capacités d’adaptation des bactéries et les stratégies qu’elles mettent en œuvre pour résister aux agressions, les travaux menés depuis près de 20 ans à l’Institut Pasteur par Jean-Marc Ghigo ont pour objectif la compréhension des bases moléculaires de la formation et du fonctionnement des biofilms bactériens. Ce chercheur est aujourd’hui responsable de l’unité de Génétique des biofilms à l’Institut Pasteur.

Son équipe utilise des approches de génétique moléculaire combinées à l’emploi de modèles de biofilms *in vitro* et *in vivo* pour identifier les structures de surface impliquées dans les interactions bactéries/surfaces et pour analyser les réponses physiologiques spécifiquement exprimées dans ces communautés bactériennes.

Son unité de recherche contribue ainsi à une meilleure connaissance fondamentale de ce mode de vie bactérien tout en explorant de nouvelles pistes de contrôle du biofilm. Par exemple, l'équipe de Jean-Marc Ghigo est à l'initiative d'une étude clinique, visant à valider, en collaboration avec des partenaires cliniciens, une nouvelle approche pour éliminer et prévenir la formation de biofilms dans des cathéters veineux centraux afin d'améliorer la prise en charge globale des patients portant ce type de cathéters de longue durée.

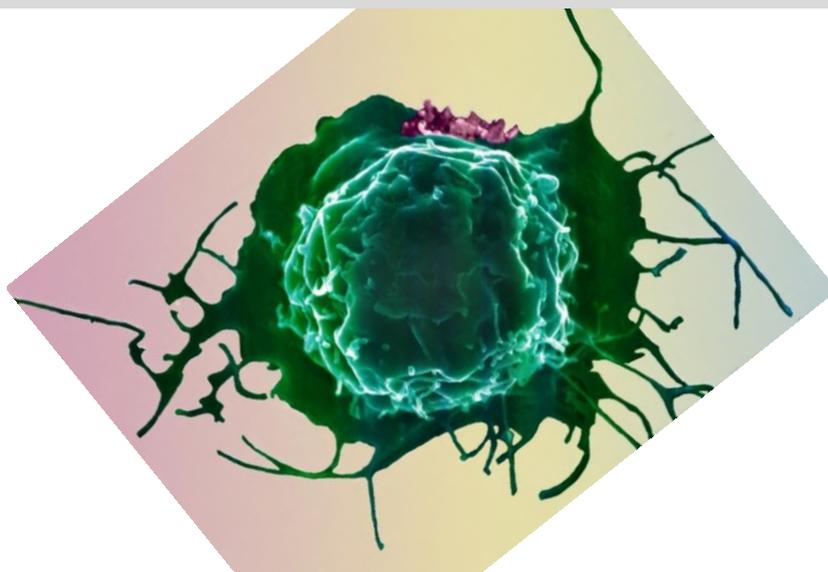
« L'objectif de mon équipe est de mieux comprendre le mode de vie biofilm afin de limiter l'attachement des bactéries sur les surfaces ou de développer de nouveaux traitements efficaces contre les infections. » Le chercheur explique ainsi le mécanisme qui empêche les antibiotiques d'être efficaces : « si un antibiotique agit sur un biofilm, beaucoup de bactéries vont être tuées, mais certaines bactéries qu'on nomme « persistantes » vont survivre au traitement, et permettre la reformation du biofilm ».



Biofilms et cathéters : de la recherche fondamentale à la recherche appliquée

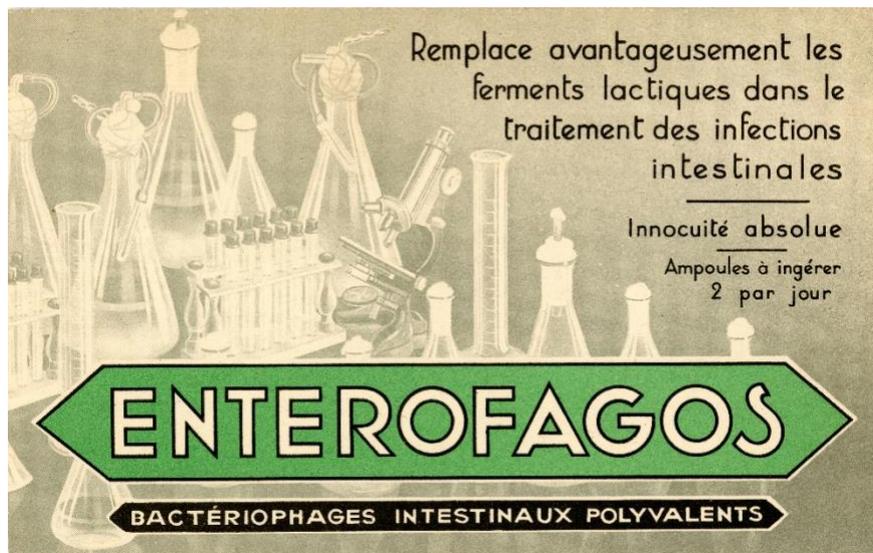
L'équipe de Jean-Marc Ghigo (unité de Génétique des biofilms) a mené en collaboration avec des cliniciens (de l'hôpital Necker et de l'hôpital George Pompidou à Paris, et de l'hôpital Dupuytren à Limoges) une étude sur les chambres implantables, ces petits boîtiers installés sous la peau qui permettent l'administration de médicaments, notamment en cas de chimiothérapie anticancéreuse. « Ces chambres sont infectées par des biofilms dans 4 à 5% des cas », explique Jean-Marc Ghigo. « Quand une infection est suspectée, elles doivent être retirées, ce qui n'est pas un acte anodin, surtout chez des patients fragilisés ».

Aujourd'hui, entre deux utilisations de la chambre, un « verrou » antibiotique est appliqué pour limiter le phénomène de formation des biofilms ; il consiste à injecter dans la chambre un faible volume d'antibiotiques. « Nous souhaitons mettre au point un verrou « curatif » capable de supprimer efficacement d'éventuels biofilms dans ces chambres implantables. Pour cela, nous couplons un antibiotique classiquement utilisé à une molécule qui s'attaque à la matrice des biofilms tout en augmentant la pénétration de l'antibiotique dans les bactéries persistantes. Nous avons prouvé au laboratoire l'efficacité de ce mélange ». L'étude clinique est actuellement en cours.



LA PHAGOTHERAPIE, UNE ALTERNATIVE AUX ANTIBIOTIQUES ?

Développer des alternatives thérapeutiques est devenu une urgence sanitaire mondiale de premier plan. Le recours aux bactériophages par la phagothérapie revient ainsi sur le devant de la scène comme une des voies les plus avérées, prometteuses et durables pour l'avenir. De plus en plus de chercheurs se penchent, avec des méthodes d'investigation modernes, sur cette thérapie lancée au début du XXème siècle, avant la découverte des premiers antibiotiques. Elle consiste à attaquer et détruire les bactéries avec leurs ennemis naturels : des « virus de bactéries » appelés bactériophages, qui sont chacun spécifique d'une bactérie donnée, n'infectant donc que la bactérie hôte sans détruire, par exemple, la flore microbienne.



Un siècle d'études scientifiques sur les bactériophages

L'étude des bactériophages et de leurs interactions avec les bactéries a débuté il y a un siècle par la reconnaissance de leur action bactéricide, guidant Félix d'Hérelle vers une application en médecine humaine bien avant la découverte des antibiotiques. Mais c'est surtout lorsqu'ils ont été choisis comme objets d'études pour appréhender les mécanismes fondamentaux de la vie cellulaire que les bactériophages ont permis des découvertes majeures, dont les acteurs ont été, et sont encore, récompensés par plusieurs prix Nobel. Les bactériophages constituent ainsi un modèle biologique fascinant en écologie et en évolution. Ce modèle permet notamment de mieux comprendre l'émergence et l'évolution des pathogènes.



Des sauterelles aux phages

En 1915, le chercheur Félix d'Hérelle, missionné par l'Institut Pasteur, participe à la lutte contre les sauterelles en Tunisie. Il observe dans des cultures d'un coccobacille qui attaque ces insectes – bacille qu'il avait découvert au Mexique – des "plages vierges" signifiant la disparition des bactéries.

En 1917 à l'Institut Pasteur, Félix d'Hérelle décrit pour la première fois le phénomène de destruction des bactéries par les bactériophages et rapporte le premier essai expérimental de « phagothérapie ». Sa note intitulée "Sur un microbe invisible antagoniste du bacille dysentérique" est communiquée à l'Académie des Sciences en 1917 par Émile Roux, alors directeur de l'Institut Pasteur.

Deux ans plus tard cette nouvelle thérapie est appliquée à l'homme alors qu'on ne dispose d'aucune arme contre les bactéries, responsables de nombreuses maladies infectieuses et d'innombrables décès. Des solutions de bactériophages sont commercialisées et la phagothérapie connaît un âge d'or jusqu'à l'arrivée des antibiotiques en médecine au début des années 1940. Seuls certains pays de l'Est ont continué à l'utiliser jusqu'à nos jours. Mais le standard des études cliniques actuel ne correspond plus à celui des années passées et il faut donc réévaluer l'efficacité thérapeutique de ces « virus guérisseurs ».

A l'Institut Pasteur, une alternative qui doit maintenant être évaluée dans le cadre d'essais thérapeutiques

A l'Institut Pasteur, le groupe Interactions bactériophages bactéries chez l'Animal, dirigé par Laurent Debarbieux, travaille depuis plusieurs années sur les bactériophages et a démontré leur efficacité, au laboratoire, contre deux types d'infections pulmonaires. « *Nous cherchons avant tout à démontrer le potentiel thérapeutique des bactériophages dans le traitement d'infections provoquées par des bactéries résistantes aux antibiotiques* », précise le chercheur.

Une partie de ses travaux s'est focalisée sur la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*, responsable d'infections pulmonaires dont souffrent fréquemment les personnes atteintes de la mucoviscidose, et cause majeure de décès chez ces patients. L'un des enjeux était de vérifier la capacité des bactériophages à agir à travers l'abondant mucus qui envahit le système respiratoire des malades. « *Nous avons prouvé au laboratoire, sur des modèles expérimentaux, l'efficacité d'un cocktail de 10 bactériophages à infecter les souches de P. aeruginosa nichées au sein des sécrétions pulmonaires des patients* », explique Laurent Debarbieux.



Un autre axe de travail consiste à cibler des souches d'*Escherichia coli* (une bactérie dont l'antibiorésistance augmente dramatiquement) responsables de pneumonies chez des patients en réanimation. L'équipe a montré au laboratoire qu'une seule application d'un type unique de

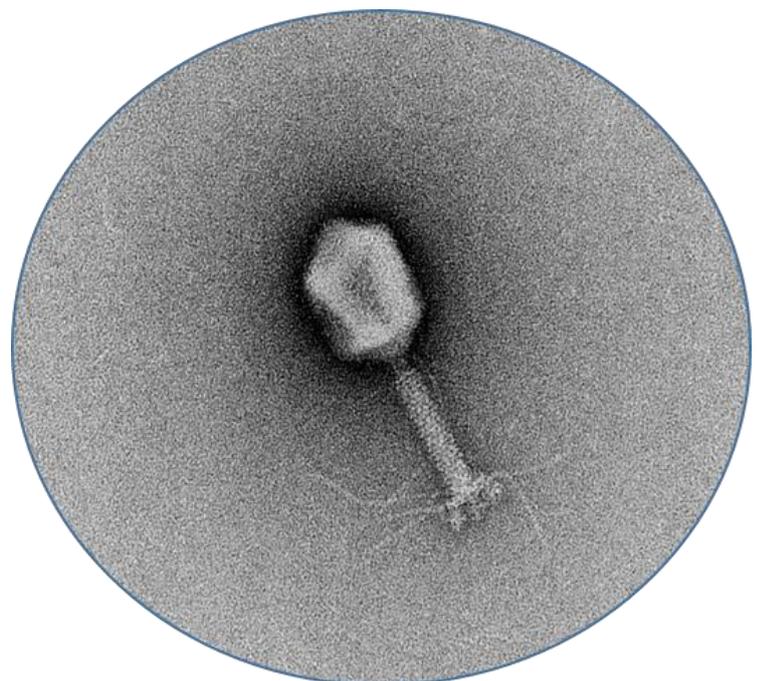
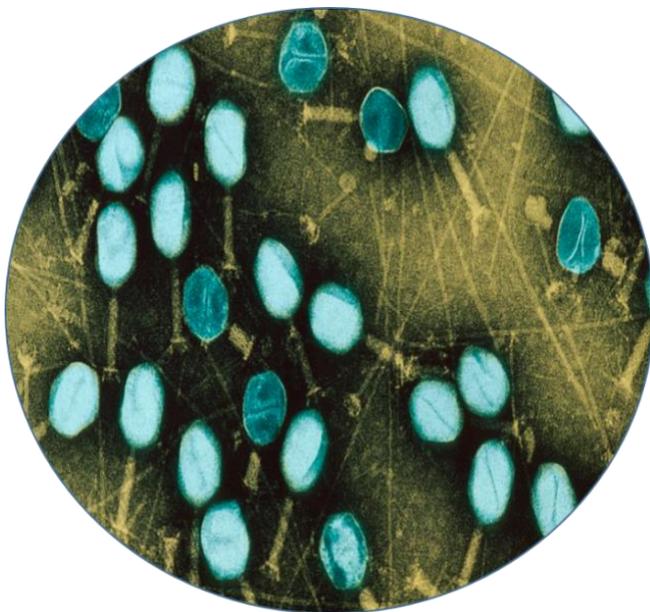
bactériophage était aussi efficace qu'un traitement antibiotique de référence. « *Aujourd'hui, nous avons besoin d'essais cliniques pour évaluer ces approches thérapeutiques* », souligne Laurent Debarbieux.

L'équipe collabore avec des cliniciens des hôpitaux parisiens Necker, Bichat et Louis Mourier et l'hôpital CHRU de Montpellier

Le Réseau Bactériophage France, un réseau interdisciplinaire

Le Réseau Bactériophage France a pour but de promouvoir, coordonner et intégrer les études sur les bactériophages à travers différentes disciplines scientifiques, tout en favorisant l'établissement de collaborations et synergies entre les équipes concernées. Le réseau initié par Laurent Debarbieux (Institut Pasteur, Paris) est soutenu depuis 2016 par le CNRS et depuis 2017 par l'Inra.

Les Instituts INSB et INEE du CNRS se sont notamment associés pour former un Réseau Thématique Prioritaire. En France, une trentaine d'équipes utilisent les bactériophages comme sujet d'étude ou comme outils pour développer des applications. Le réseau permet à cette communauté de scientifiques de partager leurs expertises respectives souvent attachées à des thèmes distincts et spécifiques. Les approches développées par ces chercheurs sont souvent complémentaires et leur rencontre au sein du réseau démultiplie les opportunités de créer de nouvelles synergies. L'animation du réseau a permis de fédérer une communauté qui est devenu un acteur majeur dans le paysage scientifique français et au-delà.



SUR LA PISTE DES CHASSEURS DE BACTERIES

Au-delà du problème de l'antibiorésistance, les antibiotiques ont un défaut majeur : ils s'attaquent sans distinction aux « bonnes » comme aux « mauvaises » bactéries. On sait notamment qu'ils détruisent en partie les bactéries de notre microbiote, essentielles au bon fonctionnement de notre organisme. De récentes avancées biotechnologiques ont permis la conception d'armes totalement nouvelles qui cibleraient uniquement les bactéries néfastes.

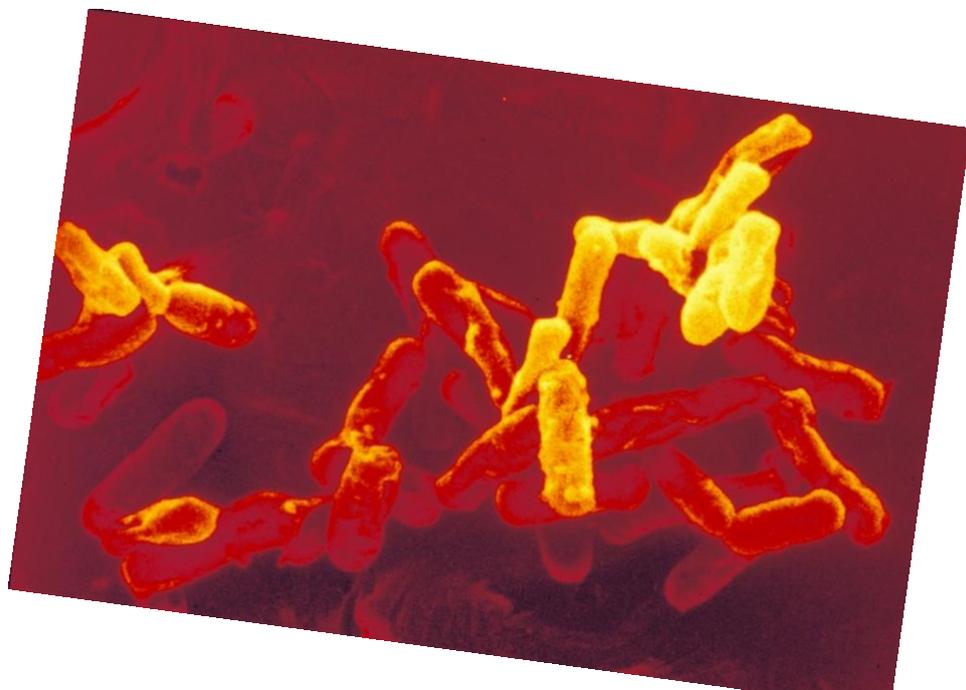
Des robots « biologiques »

Parmi les stratégies employées, grâce à l'ingénierie génétique, les chercheurs sont capables d'utiliser l'enveloppe des bactériophages – la capsid - pour créer de véritables petits robots biologiques tueurs de bactéries bien précises. L'intérêt de la capsid est qu'elle peut entrer dans des bactéries, mais pas dans les cellules humaines. Elle va donc servir à délivrer des ciseaux moléculaires capables de cibler exclusivement un petit morceau d'ADN défini de la bactérie néfaste visée. Le ciseau « scanne » l'ADN. S'il trouve le fragment de gène, il coupe et la bactérie ciblée meurt. Les autres bactéries survivent.

Les chercheurs ont appelé ces nouveaux outils antibactériens « éligobiotiques », *eligo* signifiant en latin choisir ou trier... « *Chaque bactériophage étant spécifique d'une bactérie donnée, il nous faut fabriquer les éligobiotiques à partir de différentes capsides selon les bactéries ciblées* », précise David Bikard, responsable de l'unité Biologie de synthèse à l'Institut Pasteur.

Avec les éligobiotiques, c'est la première fois qu'on peut éliminer des bactéries de façon aussi ciblée. Ils ne sont pas pour autant destinés à supplanter les antibiotiques. Ils ne seront jamais aussi efficaces et aussi rapides qu'une molécule antibiotique classique. Mais ils pourraient être très utiles chez des personnes infectées par des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques. D'autres utilisations sont possibles. On sait par exemple que des déséquilibres du microbiote sont à l'origine de beaucoup de maladies. Des éligobiotiques pourraient permettre de rétablir l'équilibre en détruisant des bactéries néfastes du microbiote.

L'équipe collabore avec des cliniciens des hôpitaux parisiens Necker, Bichat et Louis Mourier, et avec l'hôpital CHRU de Montpellier.



L'ANTIBIORESISTANCE VUE PAR UN CHERCHEUR

Entretien avec Philippe Glaser



Philippe Glaser est responsable de l'unité Écologie et évolution de la résistance aux antibiotiques à l'Institut Pasteur. Il est aussi le coordinateur de l'axe scientifique prioritaire « Résistance aux agents antimicrobiens » du plan stratégique 2019 2023 de l'Institut Pasteur.

« Pour contrer le phénomène de la résistance aux antibiotiques, il est nécessaire d'avoir une vision globale, mondiale ! »

Comment jugez-vous le phénomène de la résistance aux antibiotiques aujourd'hui ?

Il s'agit d'un problème de santé publique pris en compte aujourd'hui par les pouvoirs publics, notamment les hôpitaux. Mais la prise en charge à l'hôpital de patients porteurs de bactéries multirésistantes a un coût. Non seulement un coût financier, pour prévenir la transmission de ces bactéries à d'autres patients et éviter les épidémies, en leur attribuant un personnel dédié. Mais aussi un coût psychologique pour ces patients résultant du suivi spécifique dont ils font l'objet. Toutefois, grâce à ce dispositif, le niveau de résistance est sous contrôle en France et dans la majorité des pays européens, ce qui n'est pas le cas dans d'autres pays du globe, notamment dans les pays à bas revenu. On peut considérer la résistance aux antibiotiques comme une « maladie émergente », car les bactéries résistantes se disséminent mondialement. Pour contrer le phénomène de la résistance aux antibiotiques, il est nécessaire d'avoir une vision globale, mondiale.

A quoi la résistance aux antibiotiques est-elle due ?

Les bactéries ont la capacité d'acquérir des gènes les rendant résistantes aux antibiotiques à partir d'autres bactéries résistantes qui possèdent ces gènes. Ainsi, une personne peut être porteuse de bactéries résistantes, sans problème de santé ou symptômes apparents. Son microbiote intestinal peut contenir une souche bactérienne résistante. Il suffit alors qu'une bactérie pathogène infecte cette personne pour que la souche résistante transfère à la bactérie pathogène ses gènes de résistance. Ce phénomène peut être rapide et même favorisé par les antibiotiques.

Que peut-on faire pour lutter contre l'antibiorésistance ?

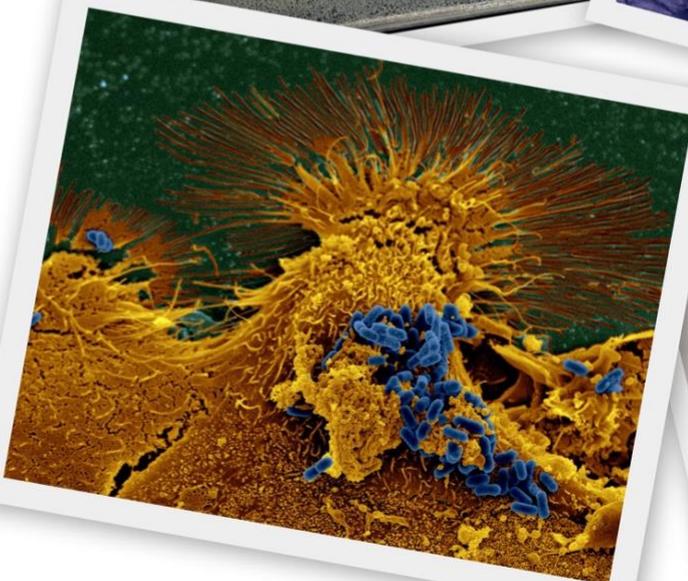
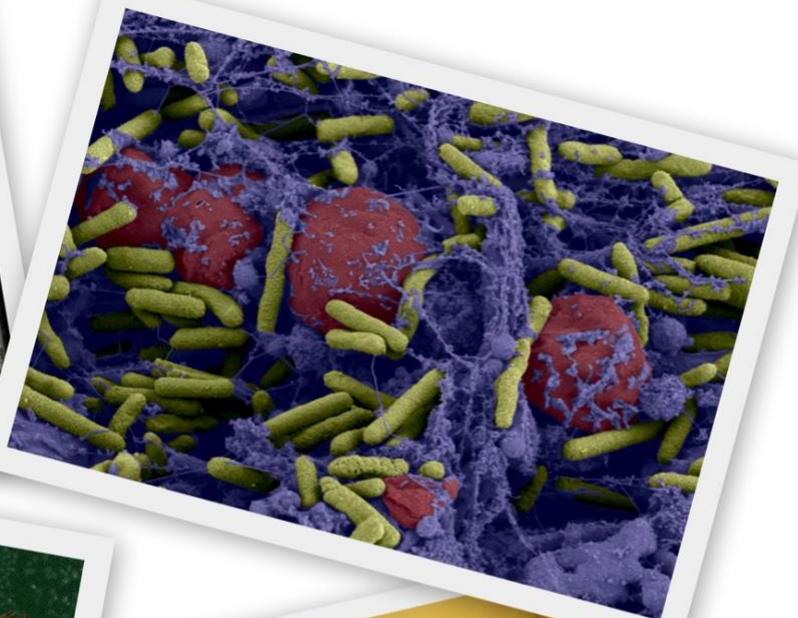
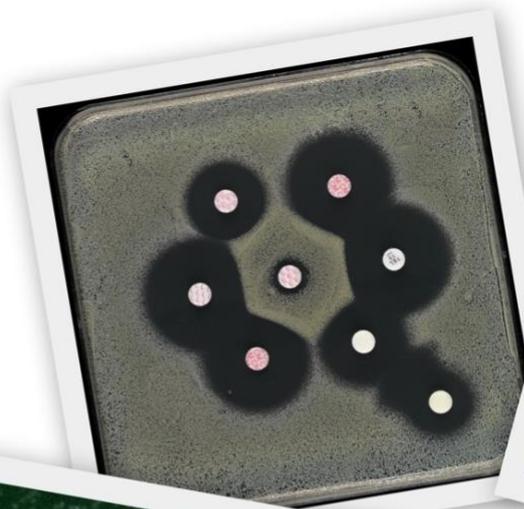
Les bactéries résistantes émergent dans différents endroits du monde et des actions à l'échelle internationale sont nécessaires, qui peuvent être coordonnées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). A notre niveau, on peut limiter leur dissémination à l'hôpital et en communauté, par des mesures de surveillance et d'hygiène (hôpital / ville), qui sont déjà prises en France. Il faut par ailleurs un usage plus raisonné des antibiotiques : bonne dose, bonne durée de traitement, bonne combinaison de prescription. Et cette attention doit être portée aussi bien chez l'homme que chez l'animal, pour limiter les réservoirs de résistance.

Quelles recherches sont menées à l'Institut Pasteur ?

Les programmes de recherche à l'Institut Pasteur associent l'épidémiologie à l'échelle mondiale (à travers des laboratoires du Réseau international des instituts Pasteur), la génomique et la bioinformatique pour décrire ces phénomènes et en disséquer les mécanismes. Des chercheurs étudient aussi les échanges de gènes de résistance entre les bactéries afin de développer des stratégies pour bloquer ces transferts.

Pour trouver de nouveaux antibiotiques, des équipes pasteurienne étudient la biosynthèse de l'enveloppe bactérienne, cible privilégiée de nombreux antibiotiques. Ces connaissances sont la base pour la recherche de nouvelles molécules actives dans des banques de molécules de structure très diverses ou parmi des produits naturels. L'Institut Pasteur développe aussi des stratégies de lutte alternatives pour cibler les bactéries multirésistantes comme la phagothérapie, les peptides antimicrobiens ou le détournement du système CRISPR, véritable système immunitaire bactérien, pour tuer spécifiquement les bactéries résistantes.

Un autre axe important de recherche porte sur la mise au point de test rapide, permettant la prescription d'un antibiotique actif contre l'infection. Une des conséquences de l'antibiorésistance est le retard pris sur l'administration d'un traitement efficace. En effet, la détermination de la résistance aux antibiotiques de la bactérie responsable d'une infection prend du temps et n'est réalisé qu'en cas d'échec thérapeutique.



A L'INSTITUT PASTEUR

Les dernières découvertes

Liste des derniers communiqués et actualités du *Journal de la Recherche*

Les contacts humains jouent un rôle majeur dans la propagation de certaines infections nosocomiales

13.06.2019

<https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/contacts-humains-jouent-role-majeur-propagation-certaines-infections-nosocomiales>

Le surcoût annuel des infections à bactéries résistantes en France estimé à 290 millions d'euros

17.04.2019

<https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/surcout-annuel-infections-bacteries-resistantes-france-estime-290-millions-euros>

Face à l'antibiorésistance, une nouvelle arme tueuse de bactéries

15.04.2019

<https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/face-antibioresistance-nouvelle-arme-tueuse-bacteries>

Listériose : un mécanisme d'antibiorésistance inédit

21.12.2018

<https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/mecanisme-antibioresistance-inedit>

Le fardeau de la résistance aux antibiotiques alourdi par la contamination des aliments au Cambodge

19.12.2018

<https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/institut-pasteur-monde/actualites/fardeau-resistance-aux-antibiotiques-alourdi-contamination-aliments-au-cambodge>

Distinguer résistance et résilience pour utiliser les antibiotiques plus efficacement

11.12.2018

<https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/distinguer-resistance-resilience-utiliser-antibiotiques-plus-efficacement>

Plus de 6000 gènes de résistance aux antibiotiques découverts dans le microbiote intestinal

26.11.2018

<https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/plus-6000-genes-resistance-aux-antibiotiques-decouverts-microbiote-intestinal>

Staphylocoque doré : un nouveau mécanisme impliqué dans la virulence et la résistance aux antibiotiques

22.03.2018

<https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/staphylocoque-dore-nouveau-mecanisme-implique-virulence-resistance-aux-antibiotiques>

Crédits et légendes photos

L'image p. 6 a pour Copyright : © Bruno Deméocq / Fondation Total

Toutes les autres images ont pour Copyright : © Institut Pasteur