

Quelles armes anti-infections nosocomiales ? (Antabio)

MOUTARDE Julie, RAMEAU Anaïs.

Résumé: Face à l'émergence de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques, il est impératif d'investir dans la recherche afin de développer de nouveaux antibiotiques. Deux pistes alternatives, explorées par la jeune entreprise Antabio, près de Toulouse, consistent soit à synthétiser des inhibiteurs de β -lactamase et ainsi restaurer l'activité bactéricide de molécules déjà sur le marché, soit inhiber les mécanismes de virulences afin de faciliter la réponse immunitaire de l'hôte.

Antabio est une entreprise créée en 2009, dont l'objectif est de concevoir des molécules destinées aux hôpitaux, utilisables pour le traitement d'infections nosocomiales. L'obtention du prix WellcomeTrust de 4,7 millions d'euros devrait permettre à l'entreprise d'optimiser leurs leads en effectuant les tests précliniques et en commençant les essais cliniques de phases I et II.

Leur première stratégie est de synthétiser des inhibiteurs des metallo- β -lactamases, responsables de certaines résistances aux antibiotiques.

Les β -lactamines représentent la famille d'antibiotiques la plus développée et la plus utilisée dans le monde. Cette large utilisation

est due à leur large spectre d'action, leur faible toxicité et leur efficacité. Toutefois, les bactéries ont développé différents mécanismes pour inhiber l'action de ces antibiotiques, entre autre la synthèse de β -lactamases qui catalysent de manière irréversible l'hydrolyse de la liaison amide du cycle β -lactame de ces antibiotiques (Figure 1). Le produit est alors biologiquement inactif.

Une molécule inhibitrice a récemment fait l'objet d'un dépôt de brevet mais il n'est pas encore accessible au public. Nous ne pouvons donc pas donner son mécanisme d'action. De plus, l'entreprise, ayant dans ses locaux la possibilité de faire les tests *in vitro* sur différentes souches bactériennes cliniques et de réaliser la recherche fondamentale en chimie, souhaiterait signer un accord avec un autre laboratoire pharmaceutique qui terminerait le développement de cette première molécule. Cela leur permettrait de se consacrer pleinement au développement précoce de nouvelles molécules, en partenariat avec des équipes de recherches du domaine public.

Leur seconde stratégie consiste à inhiber les mécanismes de virulence des bactéries afin de faciliter la réponse immunitaire de l'hôte et d'enrayer la pathologie.

Les bactéries se développent en amas appelés biofilms et ceux-ci leur confèrent une plus grande résistance. En développant une molécule inhibant leur formation, les bactéries seraient plus facilement éliminées.

Ces adjuvants aux antibiotiques seraient donc administrés en co-traitement chez le sujet malade ou de manière préventive chez les patients à risques.

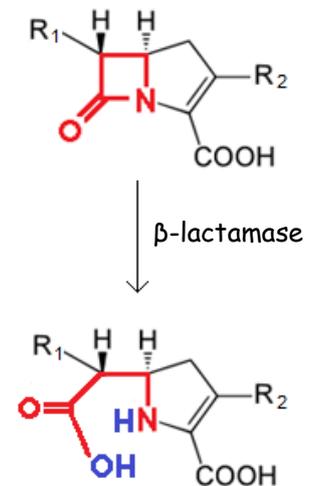


Figure 1 Hydrolyse des carbapénèmes par la β -lactamase (noyau β -lactame en rouge et molécule d'eau en bleu).

Références

1. <http://www.antabio.com/> et communication personnelle avec Mme ORTEGA responsable des partenariats.
2. Tao Che *et al.* (2013) *Carboxylation and decarboxylation of active site Lys 84 controls the activity of OXA-24 β -lactamase of Acinetobacter baumannii: Raman crystallographic and Solution evidence.* J Am Chem Soc 134 (27), 11206-11215
3. Jaione Valle *et al.* (2006) *Broad-spectrum biofilm inhibition by secreted bacterial polysaccharide.* PNAS (103), 33, 12558-12563.