

# Des antibiotiques suisses prometteurs

## > Recherche

Les entreprises pharmaceutiques suisses sont à la pointe du combat contre les bactéries résistantes aux traitements usuels

> L'OMS a lancé un cri d'alarme face à l'inefficacité des classes actuelles de médicaments

> La recherche doit évoluer et découvrir de nouveaux mécanismes de lutte ciblée

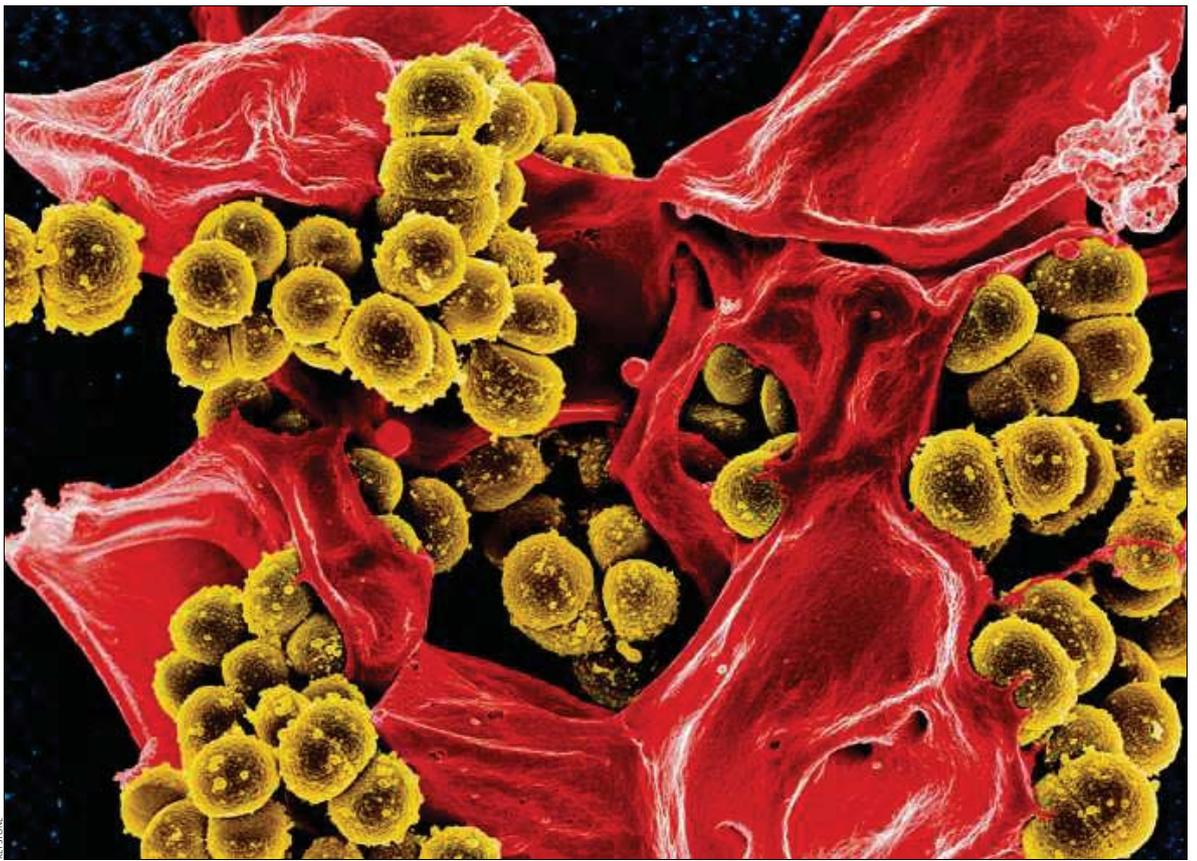
Willy Boder

Plusieurs entreprises suisses, des plus grandes comme Roche, aux plus petites comme BioVersys issue de l'Ecole polytechnique fédérale de Zurich, en passant par des sociétés de moyenne importance, telles que la bâloise Basilea ou la lausannoise Debiopharm, sont à la pointe de la recherche de nouveaux antibiotiques.

Ces dernières semaines Debiopharm a multiplié les annonces de progrès dans ce domaine thérapeutique relativement nouveau pour elle depuis le rachat, en février, des actifs de la petite société canadienne Affinium. Ces avancées scientifiques sont également l'un des thèmes inédits du congrès international de biotechnologie qui s'est tenu la semaine dernière en Californie.

Ce regain d'intérêt pour un domaine thérapeutique longtemps délaissé – et les investissements qui l'accompagnent – tombe à pic alors que les anciens traitements résistent de plus en plus mal aux bactéries, aux champignons ou aux parasites. Les décès dus à des maladies infectieuses ont fortement augmenté ces dernières années. 6% des nouveaux cas de tuberculose, sur un total de 450 000 par an, résistent aux thérapies existantes, constate l'OMS. En Europe, 25 000 décès par an sont dus à des multirésistances bactériennes impossibles à soigner, notamment en milieu hospitalier, comme certaines infections nosocomiales.

Alors que les progrès de la lutte contre le cancer ou les affections cardiaques retiennent l'attention du public et ont mobilisé la majorité des efforts de la communauté scientifique et de l'industrie pharmaceutique ces dernières décennies, le domaine des antibiotiques a été délaissé pour divers rais-



Le staphylocoque doré, en jaune sur la photo, est l'une des bactéries qui résiste le plus farouchement aux antibiotiques. Selon une étude de l'Alliance suisse des organisations de consommateurs effectuée en octobre 2013, il a été trouvé sur 7,5% des 40 échantillons de viande de poulet et de dinde analysés durant le test. ARCHIVES

sons. L'une d'elles est financière, car les antibiotiques sont des médicaments au prix de vente relativement bas dont les brevets sont généralement échus. L'enthousiasme de l'industrie est donc mesuré à l'heure où des traitements contre le cancer peuvent atteindre plusieurs dizaines de milliers de francs par cas, contre une centaine de francs pour combattre une infection ordinaire.

Mais les choses sont en train de changer, notamment depuis que les autorités américaines ont proclamé, il y a deux ans, le GAIN Act (Generating Antibiotics Incentives Now) qui soutient la recherche de nouveaux médicaments antibactériens. La Food and Drug Administration (FDA) peut accélérer les procédures d'homologation des nouvelles molécules, et doubler, de cinq à dix ans, la durée d'exclusivité commerciale pour ces nouveaux traitements.

Sans le crier sur les toits, la petite société bâloise BioVersys espère ainsi pouvoir mettre sur le marché, dans cinq ans déjà, une molécule actuellement au stade de développement préclinique, alors que la durée ordinaire de

mise au point d'un médicament s'élève à dix ans. BioVersys, qui emploie dix personnes, a signé le 27 mai un accord avec le groupe GlaxoSmithKline pour développer un mécanisme nouveau de lutte contre la tuberculose.

## Les antibiotiques à large spectre favorisent l'apparition de résistances aux médicaments

«Nous espérons commencer des essais cliniques de phase I en 2016», explique Marc Gitzinger, patron de la société. Nous visons l'utilisation de notre molécule en combinaison avec l'antibiotique existant éthionamide. La plateforme technologique TRIC de BioVersys permet de débloquer la résistance qui est apparue face à cet antibiotique, et ainsi le rendre efficace contre la bactérie de la tuberculose. L'appréciation du profil économique de ces nouveaux antibiotiques est également en train de changer. «Malgré la pres-

cription générale sur les prix des médicaments exercée par les responsables des systèmes de santé nationaux, notre nouvelle technologie permet d'envisager un prix de vente compétitif de notre futur médicament destiné au traitement d'infections sévères», explique Marc Gitzinger.

Du côté de Debiopharm, qui développe trois médicaments et deux programmes en vue d'amener sur le marché une nouvelle classe d'antibiotiques, il y a aussi l'espoir d'être récompensé financièrement des efforts entrepris. Bertrand Ducrey, patron de Debiopharm International, le reconnaît: «Un nouveau médicament antibiotique ciblé efficace pourrait atteindre un coût de traitement de 3000 francs environ. Ce prix, supérieur au niveau actuel, se justifie par des dépenses de recherche conséquentes.»

La recherche scientifique s'est réorientée suite à l'apparition des résistances aux antibiotiques. L'action à large spectre a été délaissée au profit d'une approche fine et mieux ciblée. «Aujourd'hui, l'utilisation systématique d'antibiotiques à large spectre accroît le

risque de provoquer de nouvelles résistances bactériennes, tout en détruisant des bactéries du microbiome indispensables à la vie, soit les 1500 grammes de flore microbienne qu'abrite l'être humain, constate Bertrand Ducrey. L'utilisation d'antibiotiques à large spectre pour éliminer une bactérie pathogène spécifique, c'est un peu comme si l'on tirait au canon sur des moineaux.»

Selon lui, on assiste, dans ce domaine, à une évolution similaire à celle qu'a connue la lutte contre le cancer, où les scientifiques sont passés de la chimiothérapie dévastatrice à des traitements ciblés adaptés aux caractéristiques de telle ou telle tumeur. Des alliances peuvent se tisser pour accélérer le mouvement. «C'est vrai que dans la recherche contre les résistances aux infections nosocomiales, Basilea, qui est certainement plus avancé que nous, fait partie de nos concurrents», explique Marc Gitzinger. Mais ce nouvel intérêt de la communauté scientifique et économique pour les antibiotiques ouvre également des possibilités de collaboration avec des entreprises actives dans ce domaine.»

## Classes et générations

Sulfamides, macrolides, tétracyclines, céphalosporines, carbapénèmes, etc.: depuis la découverte de la pénicilline par Fleming en 1928, plusieurs classes d'antibiotiques sont apparues sur le marché. D'origine naturelle ou synthétique, les antibiotiques agissent en détruisant les bactéries responsables de l'infection, ou en bloquant leur cycle de reproduction. Les sites d'action des antibiotiques sont variés, de la paroi à l'ADN des bactéries. Le terme de «générations» qui est maintenant utilisé largement ne concernait initialement que la classe des céphalosporines. Selon leur spectre d'action et leur date de commercialisation, ces antibiotiques sont dits de première, seconde, troisième ou quatrième génération. «Il est important de rappeler que certaines maladies se traitent encore très bien aujourd'hui avec des antibiotiques de première génération, insiste Didier Pittet, professeur aux Hôpitaux universitaires de Genève. Les patients ne doivent pas penser que seules les dernières générations sont efficaces.» Celles-ci ont souvent un spectre d'action plus large, et une efficacité renforcée contre certains bacilles, ce qui peut sembler rassurant et conduire à la prescrire préférentiellement. Hors utiliser une classe d'antibiotiques inadaptée à l'infection du patient contribue au développement des résistances bactériennes. Les stratégies des bactéries pour résister aux antibiotiques sont diverses, mais la plupart se protègent en bloquant l'entrée de la substance active, ou en la dégradant grâce à des enzymes spécifiques. S. G.

## Les résistances bactériennes sont une réelle menace

> Les bacilles qui résistent à un ou plusieurs antibiotiques compliquent les soins des patients hospitalisés

Le 30 avril dernier, l'Organisation mondiale de la santé (OMS), a publié un rapport sur l'évolution des résistances microbiennes à l'échelle mondiale. «A moins que les nombreux acteurs concernés n'agissent en urgence, de manière coordonnée, le monde s'achemine vers une ère post-antibiotique où des infections courantes et des blessures mineures qui ont été soignées depuis

des décennies pourraient à nouveau tuer», conclut l'agence onusienne dans son communiqué.

«En Suisse, nous ne sommes pas confrontés tous les jours à des cas problématiques, relative Didier Pittet, professeur aux Hôpitaux universitaires de Genève. Mais on ne doit pas non plus se mentir, la situation est grave et, l'impact de ces résistances, on le voit clairement venir.» De son côté, Patrice Nordmann, professeur à l'Université et à l'Hôpital de Fribourg et directeur du Centre national de référence français de la résistance aux antibiotiques, souligne que la plupart des résistances naissent dans les pays en voie de développement mais que la Grèce,

l'Italie, voire les Etats Unis sont aussi des sources importantes de bactéries multirésistantes.

### Causes diverses

Prescription de molécules mal adaptées, automédication de la part des patients (les antibiotiques sont en vente libre dans de nombreuses régions du globe, le Moyen-Orient par exemple), mauvaise qualité de certains antibiotiques vendus dans les pays pauvres, hygiène insuffisante dans les centres hospitaliers et, enfin, utilisation préventive d'antibiotiques dans les élevages et les cultures: les causes sont variées mais toutes concourent au même résultat, l'augmentation des résistances.

C'est en milieu hospitalier que l'on retrouve, pour l'instant, les sources les plus inquiétantes, capables de résister même aux carbapénèmes et aux céphalosporines de dernière génération (voir encadré). Les patients les plus touchés sont ceux qui subissent des chirurgies lourdes, des greffes ou séjournent en service de réanimation. L'hygiène des mains est un point crucial pour limiter la propagation de ces sources. Le «modèle genevois» développé par Didier Pittet et basé sur l'utilisation de solution alcoolisée est aujourd'hui adopté dans le monde entier.

Autre axe de prévention: améliorer les techniques de diagnostic et

surtout leur rapidité. La réalisation d'un «antibiogramme» pour identifier la bactérie responsable d'une infection et ses résistances prend encore plusieurs jours. Pendant ce temps, le patient reçoit des antibiotiques à large spectre ou un cocktail de plusieurs molécules. L'équipe de Patrice Nordmann a récemment mis au point des tests simples et rapides qui permettent en moins de deux heures d'identifier les résistances des trois souches bactériennes les plus fréquentes en milieu hospitalier. Commercialisés prochainement, ils pourraient permettre de mieux utiliser les antibiotiques chez les patients hospitalisés.

Stéphany Gardier