

# Infections bactériennes

Les infections bactériennes sont causées par différents micro-organismes. De nombreux médicaments ont été développés pour les traiter, mais la résistance qu'ils occasionnent constitue un problème majeur. Les entreprises du médicament travaillent au développement de nouvelles classes d'antibiotiques. Mais on peut espérer que dans un avenir proche, de moins en moins de personnes décéderont des suites de maladies infectieuses.



## Qu'est-ce qu'une infection bactérienne ?

Les bactéries sont des organismes microscopiques de différents types dont chacun présente une paroi cellulaire chimiquement distincte qui lui confère une forme particulière - sphérique, en bâtonnet ou en spirale. Les bactéries se multiplient par division cellulaire - un processus qui peut se produire toutes les 20-30 minutes. Ainsi, une seule bactérie qui pénètre dans l'organisme et qui s'y multiplie à ce rythme, peut engendrer jusqu'à 30 milliards et plus, de nouvelles cellules, en 12 heures. Heureusement, la plupart des bactéries sont inoffensives et certaines sont même essentielles, comme celles qui sont présentes dans l'intestin et qui facilitent la digestion.

Mais une minorité d'entre elles, dites pathogènes, engendre des maladies. Elles peuvent se situer à la surface de la peau, comme dans l'acné, la laryngite, les furoncles et les abcès, ou envahir des organes internes et causer, par exemple, des infections sérieuses, mettant en jeu le pronostic vital, comme les infections des voies urinaires (prostatite), du cerveau (méningites), du poumon (pneumonies), du cœur (endocardites) ou du sang circulant (septicémies).

## Qui est atteint d'infections bactériennes ?

Tout le monde peut être atteint, de temps en temps, par des infections bactériennes, mais la plupart guérissent d'elles-mêmes ou sont facilement traitées par des antibiotiques. Cependant, la résistance que développent les bactéries face aux antibiotiques constitue un problème dont l'importance ne cesse de croître. Ainsi, des infections qui se traitaient aisément il y a dix ans, reviennent sur le devant de la scène. On a pu constater, par exemple, une nette résurgence de plusieurs formes de tuberculose, souvent plus résistantes qu'auparavant.

Habituellement, les infections à *Staphylococcus aureus* (staphylocoque doré) résistants à la méticilline (SDRM) ne surviennent qu'en milieu hospitalier et n'affectaient que les patients immunodéprimés ou ceux présentant des facteurs de risques prédisposant. Toutefois, de récents rapports alarmants ont signalé la présence, au niveau communautaire, de souches de SDRM qui provoquent des infections graves, se traduisant par des fasciites nécrosantes et même par le décès d'adultes qui ne présentaient autrement aucun problème de santé et qui n'étaient pas hospitalisés.

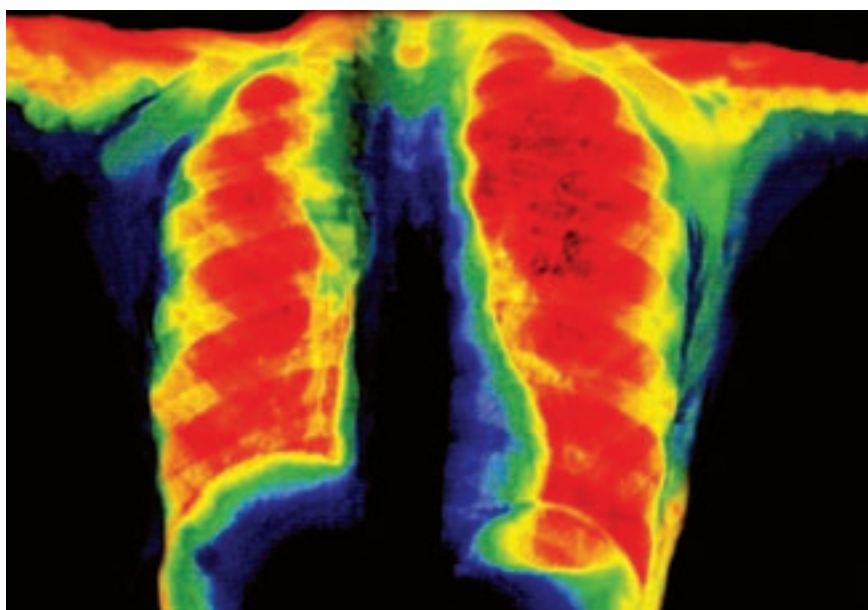
Les personnes dont l'immunité est déprimée par d'autres maladies telles que le cancer, ou volontairement supprimée, comme dans les greffes, sont exposées à un risque accru d'infections sérieuses. Comme la plupart de ces personnes sont traitées à l'hôpital, les infections nosocomiales – post-chirurgicales, en soins intensifs, ou liées à un cathétérisme prolongé - sont en augmentation. Si une septicémie se développe, elle peut entraîner un choc septique: cascade d'inflammation systémique, de troubles de la coagulation avec chute de la pression sanguine - qui peut parfois déboucher sur une issue fatale, du fait d'une défaillance polyviscérale.

### **Quels sont les traitements actuels ?**

De nombreux antibiotiques ont été découverts au cours des 60 dernières années, parmi lesquels les pénicillines et les céphalosporines de synthèse, les tétracyclines, les macrolides, les aminoglycosides comme, par exemple, le groupe des streptomycines et les quinolones. Ces dernières inhibent une enzyme bactérienne, la gyrase et constituent une autre option de traitement pour la pneumonie et les infections urogénitales.

Mais en dépit d'une telle gamme de produits, la perte d'efficacité, face à des organismes résistants tels que le SDRM ou l'entérocoque résistant à la vancomycine (ERV), préoccupe de plus en plus les cliniciens. Pour tenter de contenir l'augmentation de cette résistance, de nombreux antibiotiques ont été mis à disposition ces dernières années.

L'association de deux produits de la famille des «streptogramines» contient deux composés structurellement différents qui, ensemble, tuent un large éventail de bactéries, parmi lesquelles des souches de SDRM. Une autre possibilité réside dans un dérivé de l'oxazolidinone, qui s'avère particulièrement intéressant dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous contractées à l'hôpital, où des souches multirésistantes sont probablement présentes.



De nouvelles céphalosporines à large spectre ont été également développées pour traiter les infections compliquées de la peau et des structures cutanées. Les kétolides constituent une autre classe, entièrement nouvelle, d'antibiotiques destinés au traitement des infections respiratoires communautaires, y compris celles dues aux souches résistantes de *Streptococcus pneumoniae*. Ils peuvent s'avérer également utiles contre certains germes pathogènes moins courants tels que les *Chlamydia*, les mycobactéries, la protozoose à *Toxoplasma gondii*, qui est à l'origine d'infections opportunistes chez les patients atteints du SIDA, et la *Legionella pneumoniae*, responsable de la maladie du Légionnaire.

Mais les résultats de la recherche qui ont sans doute le plus passionné les cliniciens, c'est la promesse d'un traitement efficace des septicémies sévères, pour lesquelles il n'existait pas de médicaments autorisés. Un produit, qui a suscité beaucoup d'espoir, est une version recombinante de la Protéine C réactive humaine. Il réduit l'inflammation et la coagulation sanguine associées à la septicémie et réduit le taux de mortalité due à la septicémie sévère de 20 % environ.

### **Quels sont les médicaments en développement ?**

De nouveaux antibiotiques appartenant à plusieurs classes différentes sont en développement clinique avancé. Même les tétracyclines qui consistent en quatre anneaux carbonés successivement soudés et appelés de A à D, sont toujours étudiées. Des rapports scientifiques révèlent que des modifications de l'anneau D se sont avérées particulièrement prometteuses contre des bactéries résistantes. De nouveaux antibiotiques de la famille des carbapénèmes sont en cours de développement pour le traitement oral ou parentéral des infections communautaires.

La première molécule de la classe d'antibiotiques appelés pleuromutilines est en essai de phase III. Deux autres molécules de cette classe sont en développement de phase I. Le produit est appliqué sur la peau. Il est destiné aux infections de la peau et des tissus mous. Une autre classe de médicaments, les lipoglycopeptides, est étudiée dans les infections de la peau et de ses structures. Parmi d'autres nouveaux antibiotiques, en développement pour les infections cutanées, on peut citer un inhibiteur de la difolate réductase.

Une autre classe d'antibiotiques, les glycylyclines, proches des tétracyclines, fait l'objet de recherches. Il existe, dans cette classe, un produit injectable, qui se trouve en phase terminale de développement. Il est actif contre un large éventail de souches bactériennes, dont des souches résistantes aux tétracyclines. D'autres antibiotiques, lors d'essais cliniques avancés, comprennent un produit appartenant à la famille des oxazolidinones.

De nouveaux traitements, particulièrement intéressants, concernent le grave problème de la diarrhée provoquée par le *Clostridium difficile*. Deux nouveaux produits sont en cours de développement. Il s'agit d'un lipoglycopeptide, qui agit en tuant la bactérie dans l'intestin, et d'un polymère non absorbé qui se fixe sur les toxines libérées par la bactérie. Une autre approche, fondée également sur la fixation des toxines, est en cours d'études de phase 2: elle porte sur un anticorps monoclonal contre le *Clostridium difficile*.

Les produits en développement clinique contre les septicémies sévères visent tous à stopper la cascade d'événements menant au collapsus circulatoire et à la défaillance viscérale. Parmi ces produits, on compte un anticorps monoclonal anti-facteur de nécrose tumorale (TNF), un inhibiteur de la voie de la thromboplastine tissulaire, un inhibiteur de la production de monoxyde d'azote, et un inhibiteur recombinant du facteur d'activation des plaquettes (PAF). Un anticorps monoclonal dirigé directement contre le Facteur IX est également en essais cliniques, dans la septicémie.

## Quelles sont les perspectives à plus long terme ?

L'espoir de vaincre, dans le futur, les résistances aux antibiotiques constitue l'obsession des spécialistes de biologie moléculaire qui sont en train de séquencer les gènes des germes pathogènes courants. Au sein de la cellule bactérienne, le ribosome constitue la principale cible pour les antibiotiques qui inhibent la biosynthèse des protéines. Certains sites critiques au plan structural et fonctionnel, situés au sein du ribosome, peuvent être utilisés comme des cibles pour les nouveaux antibiotiques. En dressant une cartographie des sites d'ARN recombinant dans lesquels des modifications de nucléotides altèrent la fonction ou l'assemblage du ribosome, les chercheurs ont localisé plusieurs mutations dans des régions non explorées jusque là, que l'on considère comme de nouvelles cibles pour les traitements antibiotiques.

Les scientifiques ont également pu mettre en évidence les facteurs de virulence du *Staphylococcus aureus* jusqu'alors non caractérisés. Il semblerait que les SDRM sécrètent des peptides staphylococciques capables de recruter, d'activer, puis de détruire les globules blancs humains de la lignée des neutrophiles, éliminant, ainsi, la principale lignée de défense cellulaire contre les infections à *S. aureus*.

Par ailleurs, des équipes de chercheurs ont publié les résultats encourageants obtenus avec une nouvelle substance trouvée dans une bactérie isolée de la terre, en Afrique du Sud. La molécule en question se lie à l'enzyme FabF qui catalyse une voie majeure dans la synthèse des acides gras, composés nécessaires pour la synthèse de la membrane cellulaire de la bactérie et de sa surface. Cette approche, toutefois, n'en est encore qu'à un stade expérimental.

Mais, jusqu'à ce que de nouvelles pistes soient découvertes, la plus grande vigilance doit être observée lorsqu'on utilise, en clinique, le spectre actuel des substances existantes, afin que la durée de vie des antibiotiques actuellement disponibles et efficaces ne soit pas écourtée prématurément.

---

### MISE EN GARDE

L'EFPIA a tenté tout ce qui peut être raisonnablement attendu afin d'assurer que l'information fournie dans ce PDF soit correcte et à jour. Cependant, l'EFPIA ne peut garantir que l'information est complète ou exacte à tout moment. Vous devez consulter votre médecin ou une personne qualifiée au sujet de tout problème spécifique touchant votre santé. L'information contenue dans ce PDF, réunie sous le titre „Des médicaments au service de l'humanité“ est mise à disposition pour autant qu'aucun élément (y compris les photos) n'en soit reproduit ou extrait sans l'autorisation de la Fédération européenne d'Associations et d'Industries pharmaceutiques (EFPIA). Ni les fiches ni les photos ne peuvent, en aucun cas, être utilisées dans le cadre de ou en relation avec des activités commerciales et/ou promotionnelles.

Comité de rédaction: Dr. Robert Geursen (Rédacteur en Chef), Peter Heer, Bill Kirkness, Philippe Loewenstein, Steve Mees, Dr. Jean-Marie Muschart, Marie-Claire Pickaert (Coordinatrice).

Credits photos: ABPI, Allergan, AstraZeneca, EFPIA/Lander Loeckx, Damian Foundation, Galderma, Hilaire Pletinckx, Roche, sanofi-aventis; Design & Production: Megaluna+Triumviraat

Dernière mise à jour : juin 2008