EXISTE-T-IL UN AVENIR POUR LES ANTIBIOTIQUES ? SITUATION ACTUELLE ET FUTURE

par André **Bryskier**[1]

La recherche et le développement d'un nouvel agent antibactérien est une aventure longue et complexe. En ce début du XXIe siècle, il doit répondre à plusieurs caractéristiques. En dehors des caractéristiques classiques, les nouvelles molécules doivent être actives sur les souches résistantes aux différents antibactériens disponibles, faciles à préparer industriellement, tout en conservant une bonne tolérance et cinétique. Les voies de recherche sont nombreuses, depuis le cryptage à partir de microorganismes, de végétaux, de produits animaux et marins, des modifications chimiques de molécules existantes, de l'exploitation de cibles bactériennes non utilisées. De prévoir l'avenir en pénétrant dans les systèmes physiopathologiques (exemple, la virulence). Un cas particulier est de répondre à l'émergence de bactéries pour lesquelles les traitements sont peu nombreux ou inexistants comme *Acinetobacter baumannii, Clostridium difficile*, les bactéries à Gram négatif non fermentaires etc.

Les modifications chimiques doivent permettre de conserver l'activité existante et de contourner la résistance à un agent donné, citons les nouveaux glycopeptides (oritavencine active sur les souches de *Enterococcus* vancomycine-R, dalbavancine, televancine), les kétolides (actifs sur les souches *S.pneumoniae* Ery-R), certains aminoglycosides encore en recherche, les glycylcyclines (tétracycline-R)…ces entités possèdent un double mécanisme d'action.

De cibles non exploitées ou peu, comme la synthèse des acides gras (ex. FabI avec MUT 399), ou des molécules dont la structure est originale (structure de type porphyrine - XF-73).

Des molécules encore au stade de la phase dite de « *discovery* » ont été synthétisées vis-à-vis de *A. baumannii* (dérivés de type bêta-lactamines monocycliques) ainsi que de nouveaux agents antituberculeux (ex. arylquinoleine - Tmc207) ou encore de nombreux composés anti-staphylococciques (céphalosporines, lipoglycopeptides, glycopeptides, anti-FabI, dérivés de type porphyriques etc.) et enfin des agents anti-*C. difficile*.

Ces différentes voies de recherches se superposent à des degrés variables dans le temps et progressivement une seule voie demeurera, pour se diriger vers un avenir très différent dans les années à venir de l'antibiothérapie actuelle.

Tout ce foisonnement de la recherche nous permet un optimiste modéré, en rappelant la flexibilité bactérienne, permettant aux bactéries une bonne adaptation à un nouvel environnement. Dans le futur, des associations thérapeutiques seront probablement nécessaires.

[1] Directeur honoraire de pharmacologie et thérapie anti-infectieuse (Sanofi-Aventis).