

Paris, le 9 juillet 2019

## Information presse

---

### De nouveaux antibiotiques mis au point par un laboratoire de l'Inserm et l'Université de Rennes 1

**Non seulement ils sont efficaces contre les bactéries multi-résistantes à Gram positif et négatif mais, de surcroît, ils ne semblent pas déclencher de résistances lors de leur utilisation pour traiter des souris infectées: voici la double promesse de deux nouveaux antibiotiques créés par le Pr Brice Felden et son équipe du laboratoire Inserm-Université de Rennes 1 U1230 'ARN régulateurs bactériens et médecine', avec une équipe de l'Institut des sciences chimiques de Rennes (ISCR). Cette avancée française pourrait apporter un nouveau souffle ainsi que de nouvelles possibilités pour lutter contre l'antibiorésistance mondiale. Le détail de ces travaux est publié le 9 juillet dans la revue scientifique [Plos Biology](#).**

Les antibiotiques ont sauvé tant de vies depuis un siècle d'utilisation chez l'humain qu'ils sont considérés comme une avancée majeure en médecine contemporaine. Malheureusement, une augmentation croissante des résistances aux traitements les rend progressivement inefficaces. Si cette tendance se généralisait, les conséquences pour la santé publique seraient catastrophiques. Les nouveaux antibiotiques mis sur le marché sont peu nombreux et se résument à des dérivés de classes existantes, les '*me-too drugs*'.

Des chercheurs de l'Inserm et de l'université de Rennes 1 ont récemment identifié une nouvelle toxine bactérienne et l'ont transformée en antibiotiques puissants et actifs contre différentes bactéries responsables d'infections humaines, tant à Gram positif que négatif. « *Tout est parti d'une découverte fondamentale en 2011* », explique Brice Felden, directeur du laboratoire 'ARN régulateurs bactériens et médecine' de Rennes. « *Nous nous sommes rendu compte qu'une toxine fabriquée par les staphylocoques dorés dont le rôle était de faciliter l'infection était également capable de tuer d'autres bactéries présentes dans notre organisme. Nous avons ainsi identifié une molécule qui possédait une double activité toxique et antibiotique. Nous nous sommes dit que si nous arrivions à dissocier ces 2 activités, nous serions capables de créer un nouvel antibiotique dépourvu de toxicité sur notre organisme. Restait à relever ce challenge* »

En collaboration avec l'équipe de Michèle Baudy Floc'h, chimiste au sein de l'ISCR, une nouvelle famille de « peptidomimétiques » a été synthétisée. Comme leur nom l'indique, ces peptides sont inspirés du peptide bactérien naturel initial mais ont été raccourcis et modifiés. Sur la vingtaine de molécules créées, deux se sont avérées efficaces contre le *Staphylocoque doré* et les *Pseudomonas aeruginosa* résistants sur des modèles murins atteints de sepsis sévères ou d'infections cutanées. De plus, aucune toxicité sur les autres cellules et organes, que ce soit chez l'animal ou sur des cellules humaines n'a été observée. Ces nouveaux

composés sont bien tolérés à leurs doses actives et même au-delà, et sont dépourvus de toxicité rénale, problèmes souvent rencontrés avec ce type de composés. « *Nous les avons testés à des doses 10 à 50 fois supérieures à la dose efficace sans observer de toxicité* » précise Brice Felden qui raconte par ailleurs « *qu'il a fallu la contribution et l'imagination de l'équipe et de nos collaborateurs chimistes pour concevoir les molécules les plus actives possibles.* »

### **Peu d'antibio-résistance identifiée en conditions expérimentales**

Fait important, les bactéries que les chercheurs ont laissées en contact pendant plusieurs jours chez l'animal avec ces antibiotiques n'ont pas montré de signes de résistances. Afin d'aller plus loin, les chercheurs ont créé des conditions favorables au développement de résistances in vitro et in vivo. Et rien ne s'est déclaré. La prudence reste encore de mise sur ce point car l'expérience a été réalisée sur des temps courts, jusqu'à 15 jours.

L'activité antibactérienne de ces peptidomimétiques est, en partie, due à la capacité de ses acides aminés non naturels à renforcer l'association de ces composés avec les membranes des bactéries infectieuses. Cette forte liaison induit une perméabilité de la membrane et entraîne la mort des bactéries. « *Nous pensons que ces nouvelles molécules représentent des candidats prometteurs au développement de nouveaux antibiotiques, pouvant apporter des traitements alternatifs à la résistance aux antimicrobiens* ». La prochaine étape consiste à démarrer les essais cliniques de phase I chez l'humain. Le brevet vient d'être licencié et une start-up vient d'être créée.

Pour voir ces explications en vidéo : <http://bit.ly/video-antibio>

### **Source**

#### **Novel antibiotics effective against Gram-positive and negative multi-resistant bacteria with limited resistance**

Irène Nicolas<sup>1,2\*</sup>, Valérie Bordeau<sup>1\*</sup>, Arnaud Bondon<sup>2</sup>, Michèle Baudy-Floc'h<sup>2</sup>, and Brice Felden<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>University of Rennes, Inserm, BRM [Bacterial Regulatory RNAs and Medicine] UMR\_S 1230, Rue du Professeur Léon Bernard, 35043 Rennes cedex, France.

<sup>2</sup>University of Rennes, CNRS, ISCR-UMR 6226, F-35042 Rennes cedex, France.

\* Equal author contribution.

*Plos Biology*, 2019, July 9, <http://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000337>

### **Contact chercheur**

#### **Brice Felden**

Directeur du laboratoire « ARN régulateurs bactériens et médecine »

Inserm/Université de Rennes 1

Tel : 02 23 23 48 51 // 06 46 26 86 75

Email : [brice.felden@univ-rennes1.fr](mailto:brice.felden@univ-rennes1.fr)

### **Contact presse**

[presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)

📄 Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)