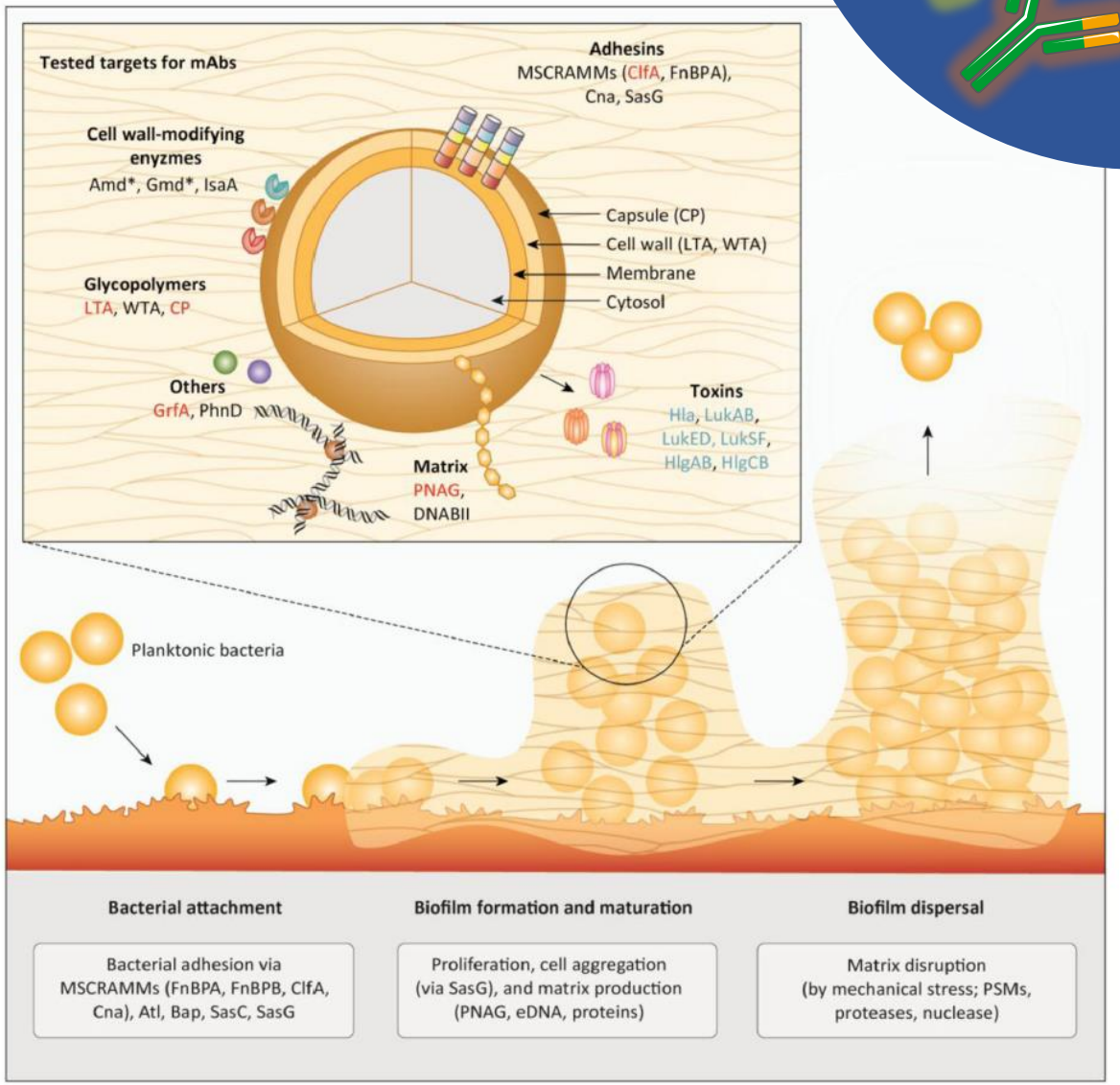
Immunomodulation/immunothérapie
Les anticorps monoclonaux

<u>Exemples de cible (biofilm/étape)</u> :

- **Adhérence** : MSCRAMMs (*Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecule*) & autre
- **Formation/maturation** : prolifération, regroupement des bactéries, production de matrice
- **Dispersion** : digestion de la matrice

Essai clinique abandonné
Essai clinique en cours
Étude préclinique

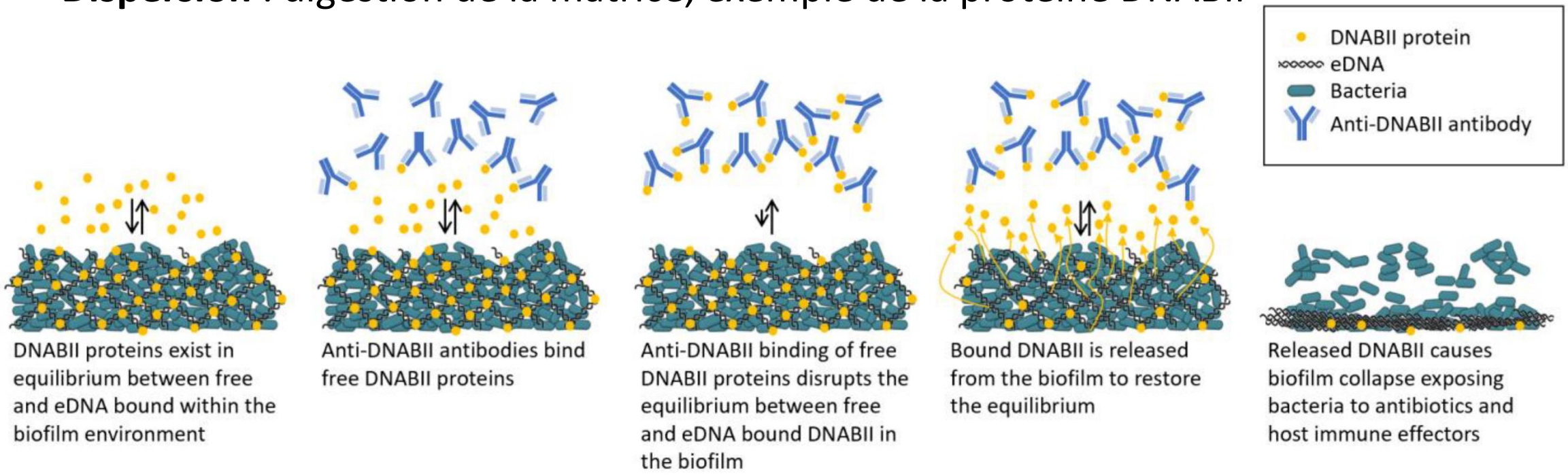


[Raafat et al.*, Trends Microbiol, 2019]*

Immunomodulation/immunothérapie
Les anticorps monoclonaux

<u>Exemples de cible (biofilm)</u> :

- **Dispersion** : digestion de la matrice, exemple de la protéine DNABII



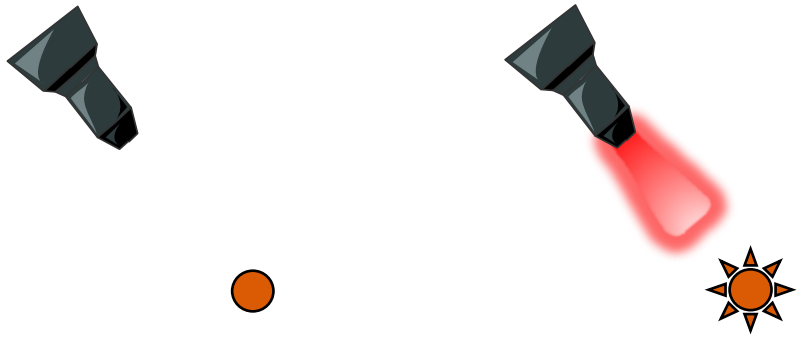
[Rogers et al.*, Antibiotics, 2022]*

Photothérapie dynamique

Photothérapie dynamique

- <u>Modes d'action</u>

  - Repose sur un **photosensibilisateur** activé par une **source de lumière** (longueur d'onde particulière)
  - Le **photosensibilisateur** activé va générer des **espèces réactives de l'oxygène** et des **radicaux libres** qui provoquent des dommages de l'ADN et de l'enveloppe bactérienne



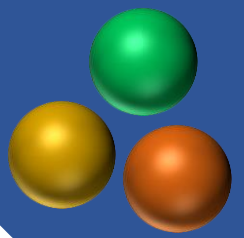
Photothérapie dynamique

- Modes d'action
  - Exemple de photosensibilisateur :
    - Vert de malachite
    - Bleu de toluidine
    - Pyridil-porphine
    - …
  - Avantages : action bactéricide rapide, cible les bactéries résistantes, théoriquement pas d'apparition de résistance, action très locale, mécanisme à cible multiple
  - Désavantage : accessibilité du site infectieux

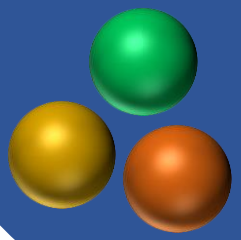
Photothérapie dynamique

- Le stress oxydant :
  - Peut être résumé en un équilibre entre les **antioxydants** et les **espèces réactives de l'oxygène**
  - Le paradoxe est que les **espèces réactives de l'oxygène** sont nécessaires à la signalisation cellulaire et sont aussi utilisées par le système immunitaire (contre les pathogènes), elles ont donc un rôle physiologique mais sont toxiques en trop grande quantité
  - Elles sont notamment générées dans la chaine respiratoire mitochondriale
  - Exemple d'espèces réactives de l'oxygène :
    - Anion superoxyde $O_2^{\bullet -}$
    - Radical hydroxyl $HO^{\bullet}$
    - Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) → (+ fer) radicaux libres

Nanoparticules



Nanoparticules

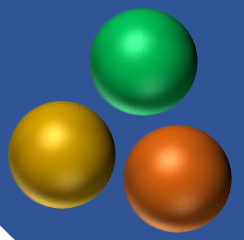


- Mode d'action :

  - Les nanoparticules ont une action passive
  - Elles forment des espèces réactives de l'oxygène ce qui augmente le stress oxydatif
  - Exemple : argent, cuivre, oxyde de zinc
  - Avantages : efficace contre les bactéries Gram+ et Gram-, effet cytotoxique faible et haute biocompatibilité, serait efficace contre les biofilms

  - Peuvent être utilisées en méthode préventive en tant que *coating* sur les matériaux implantables (cathéters, prothèse en titane…), inclues dans des matrices (ex : hydroxyapatite) pour les prothèses orthopédiques

Nanoparticules

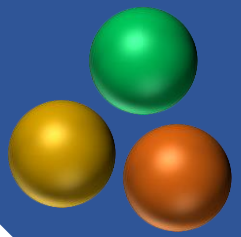


- Mode d’action :

  - Il existe en réalité plusieurs types de nanoparticules (organiques, inorganiques, hybrides…)

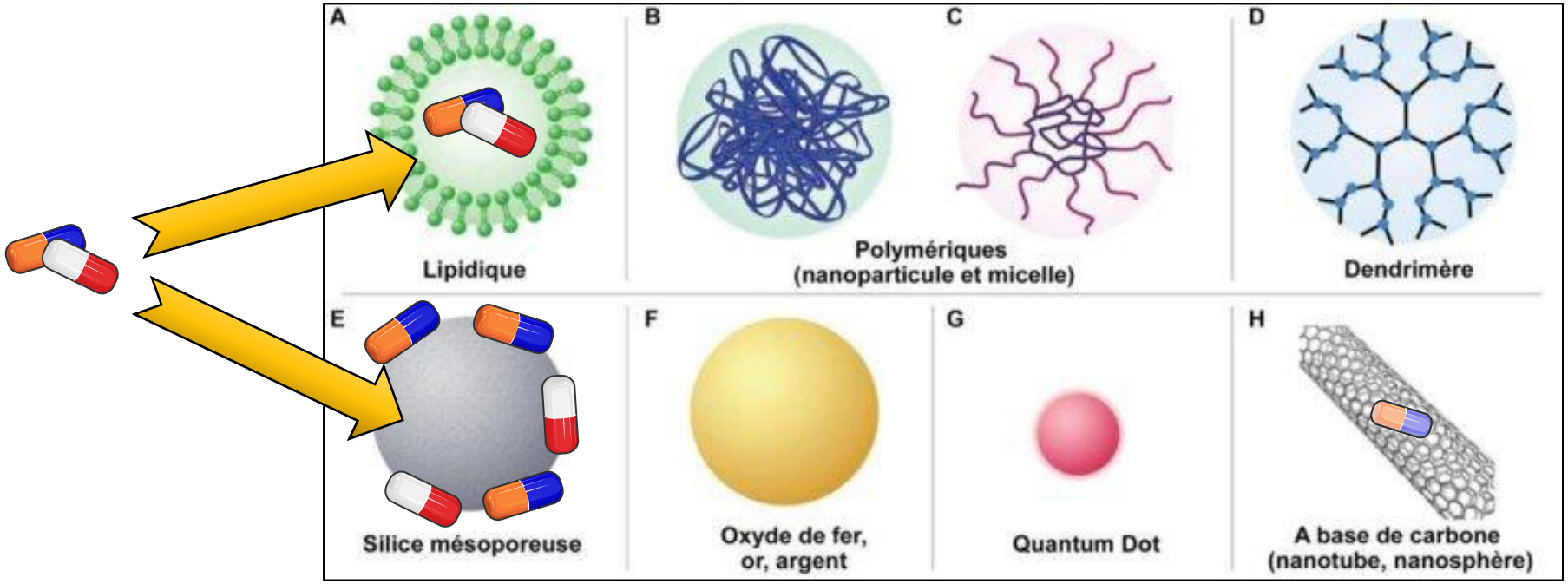
  - Ou alors greffage sur nanoparticules
  - Utilisation aussi de nanotubes

Les « vecteurs »

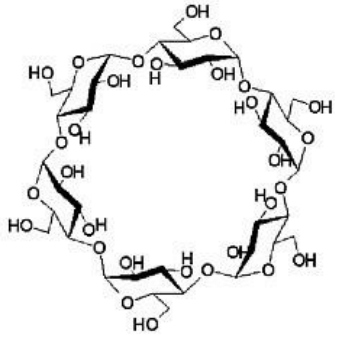


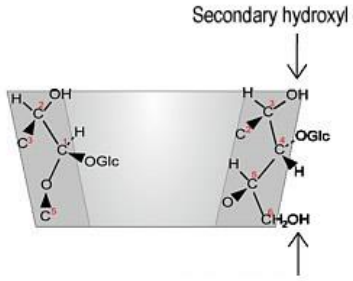
Les « vecteurs »

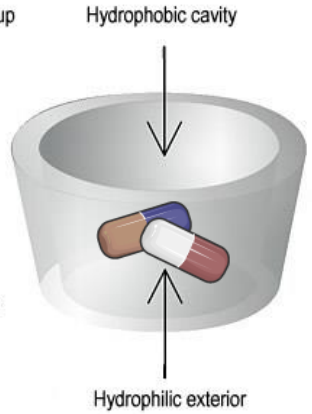
[adapté de Thèse de Cédric Pisani, 2017]



- Les vésicules
- Les hydrogels (exemple : alginate)
- Les systèmes à base de cyclodextrine :
- de phage…

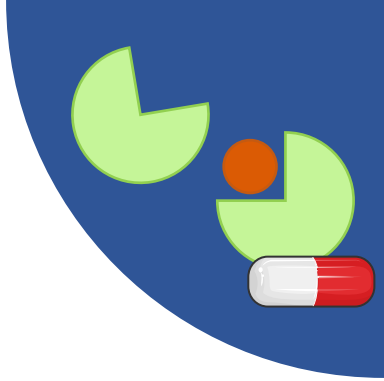






[*https://chemiedidaktik.uni-wuppertal.de*]

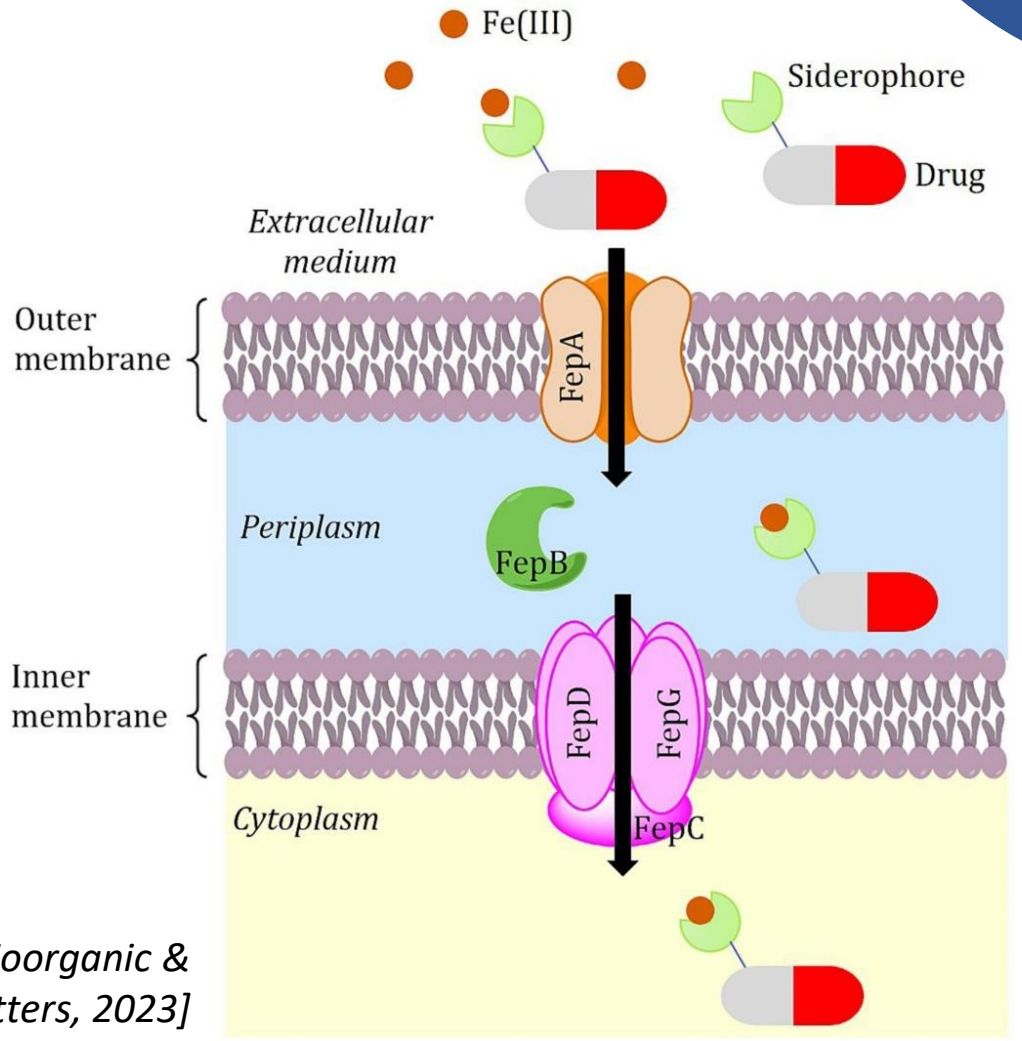
Greffe d’antibiotique sur des sidérophores



Greffe d'antibiotique sur des sidérophores

<u>Contexte</u> :

- Le **fer** est un élément essentiel pour les bactéries et les animaux
- Compétition pour le fer pendant les infections
- <u>Stratégie des bactéries</u> : *exportation* de **sidérophores** pour voler le fer dans l'environnement (hôte) et *importer* le complexe sidérophore+fer dans la bactérie



[Rodríguez & González-Bello, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2023]

Cibler le *quorum sensing* = *quorum quenching*

Cibler le *quorum sensing* = *quorum quenching*

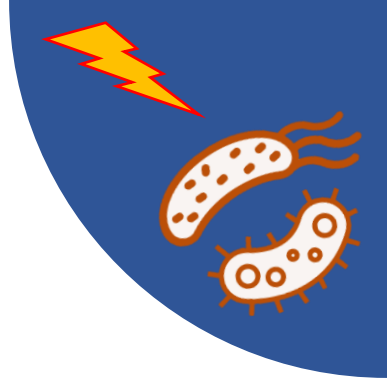
- <u>Définition</u> : « senseur de population » = signaux chimiques qui coordonnent des comportements à bénéfice commun au sein d'une population bactérienne
  - Système de communication qui contrôle la production de nutriments, de facteur de virulence et la formation de biofilm chez les agents pathogènes (ou la bioluminescence des bactéries marines etc…)

→ Comprendre ce langage bactérien et en identifier les acteurs a un intérêt thérapeutique évident = *quorum quenching*

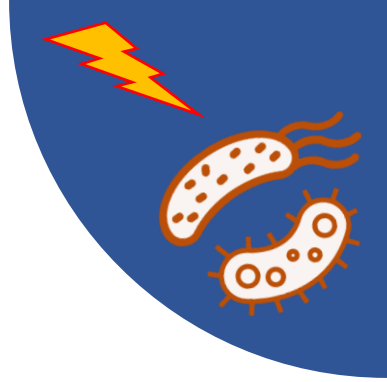
- <u>Modes d'action</u> :

1) Inhibition des synthases des molécules de signalisation extracellulaire
2) Dégradation enzymatique de ces molécules
3) Antagonisme des récepteurs de ces molécules
4) Leurrer les bactéries ?

Cibler la virulence



Cibler la virulence

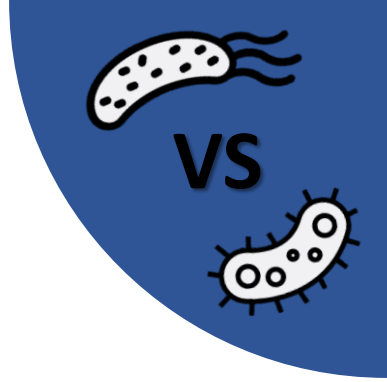


- Le *quorum sensing* fait partie des facteurs de virulence des bactéries
- D'autres facteurs peuvent être ciblés :
  - ADN/protéines/polysaccharides extracellulaires, adhésines, toxines, two-component systems…

- Il est supposer que cibler la **virulence** plutôt que la **viabilité** soit une approche thérapeutique prometteuse dans les années à venir

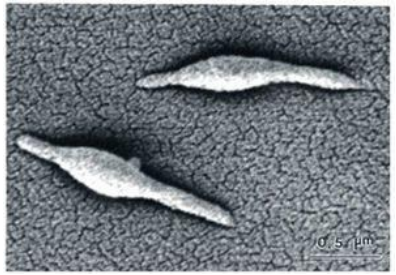
- Appelé « next generation antimicrobials »

Bactéries versus bactéries



Utilisation de bactéries vivantes modifiées :

- Peut être classée dans les produits biothérapeutiques vivants
- **Exemple de *Mycoplasma pneumoniae***
- Bactérie pathogène de l'humain touchant les poumons
- Modifiée pour atténuer la virulence et sécréter des enzymes bactéricides et anti-biofilm

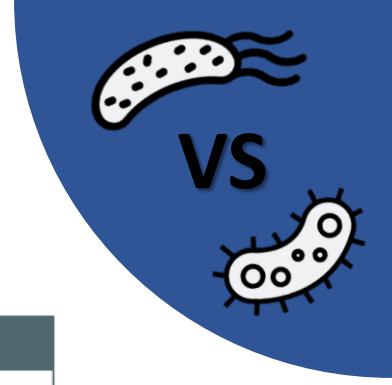


M. pneumoniae

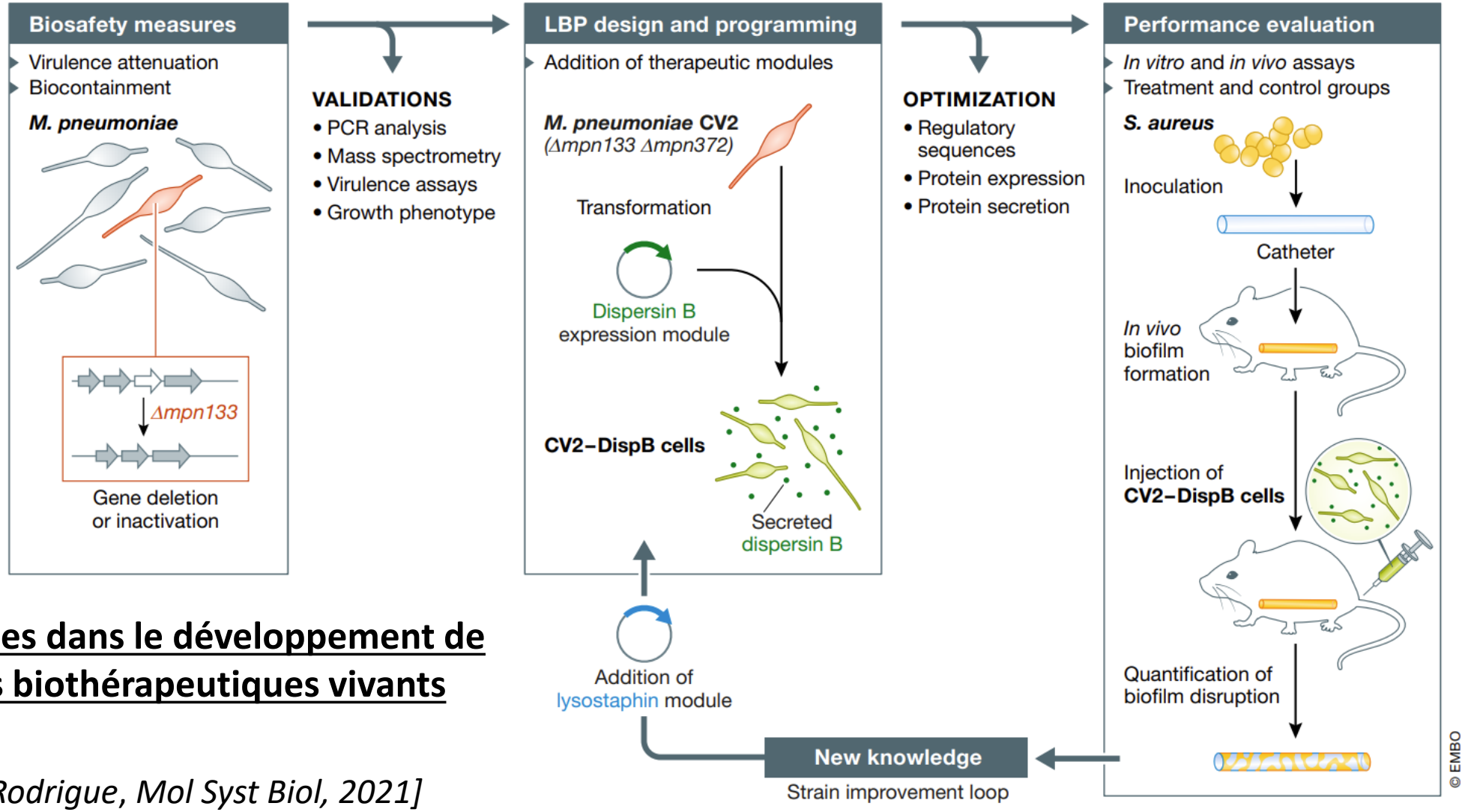
"But what if we could use live organisms as drugs?"

[Matteau & Rodrigue, Mol Syst Biol, 2021]

Bactéries versus bactéries



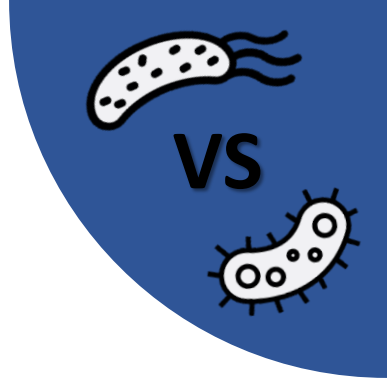
Mode de production :



Les étapes dans le développement de produits biothérapeutiques vivants

[Matteau & Rodrigue, Mol Syst Biol, 2021]

Bactéries versus bactéries



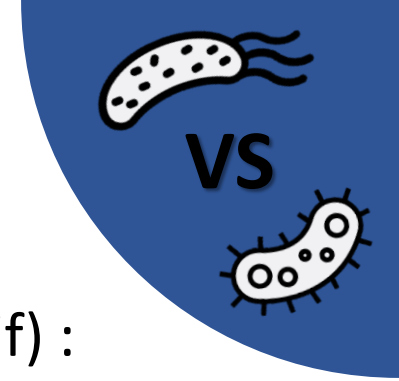
<u>Devenir de cette technique</u> **:**

- Bien évaluer le risque d'infection d'autres organes
- Bien évaluer le risque de transmission (à d'autres patients, dans l'environnement…)

- Réticence au financement ? Réticence du grand public ?

- Étendre à d'autres pathologies (cancer…) ?

Bactéries « versus » bactéries (probiotiques)



- **Probiotique** = bactéries vivantes ayant une influence sur le microbiote (digestif) :
  - Remaniement de la muqueuse dû aux interactions complexes entre les bactéries et entre les bactéries et l'hôte (et son système immunitaire)

  - Exemple : *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* → **action immuno-modulatoire**, faisceau d'indice indiquant qu'elles sont bénéfiques pour le microbiote, favorise l'absorption des nutriments au niveau digestif → effet positif « systémique » sur l'hôte :

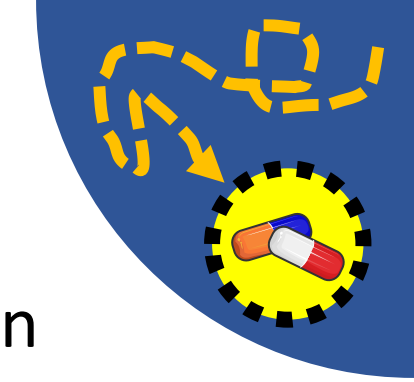
  - à terme, cela a un impact sur la réaction du système immunitaire et le comportement des autres bactéries ou simplement cela produit une compétition (inhibition de la formation de biofilm, adhérence, agrégation des bactéries, production de bactériocines…)

    → intérêt pour les infections de plaies, des périondontites…

Feeding bacteria

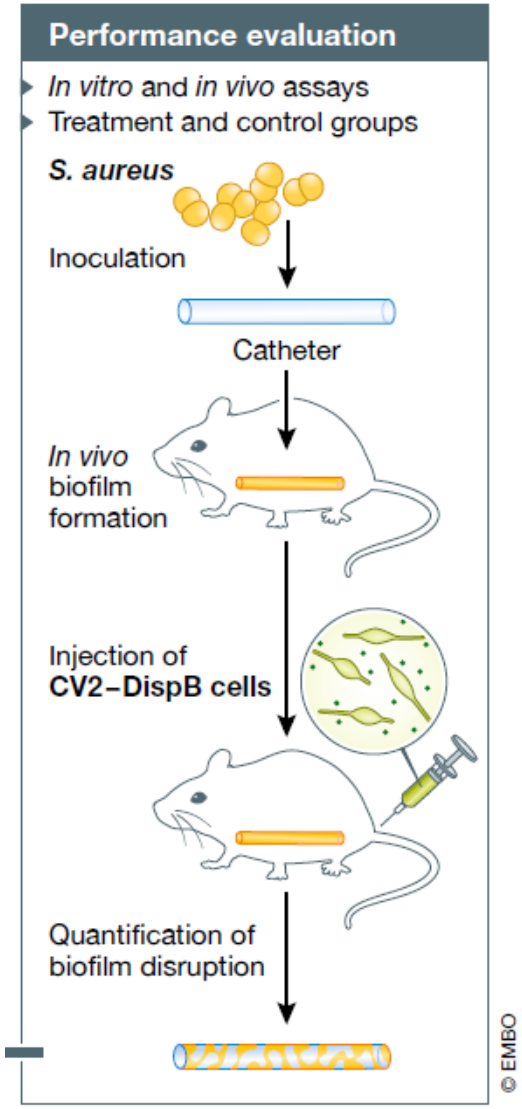
- La **tolérance aux antibiotiques** repose notamment sur le métabolisme réduit (*dormant bacteria*) de la population bactérienne (induit par un manque de nutriment, favorisant potentiellement la forme biofilm)
- En théorie, apporter des nutriments aux bactéries permettrait de favoriser un retour à des états métaboliques plus actifs, rendant les **bactéries plus sensibles aux antibiotiques** et **favoriserait le mode de vie planctonique**
- Théorie validée *in vitro* mais difficilement exportable *in vivo*
- Quid des conséquences sur l'infection ?
- La thérapie la plus prometteuse reste de cibler les bactéries dormantes sans chercher à modifier leur métabolisme

Méthodes indirectes…



- **Utilisation raisonnée** des antibiotiques (en médecine humain, en élevage…)
- « **Race to the surface** » pour les matériaux implantables
- De **meilleurs modèles de laboratoire**
  - Un puits en plastique avec du bouillon Mueller-Hinton mime-t-il un corps humain avec ses cellules immunitaires, les variations d'oxygènes/pH/nutriments, les communications cellulaires ?
  - Attention aux généralités qui ne prennent pas en compte les conditions très spécifiques d'un site infectieux (exemple : les infections sur prothèses orthopédiques)

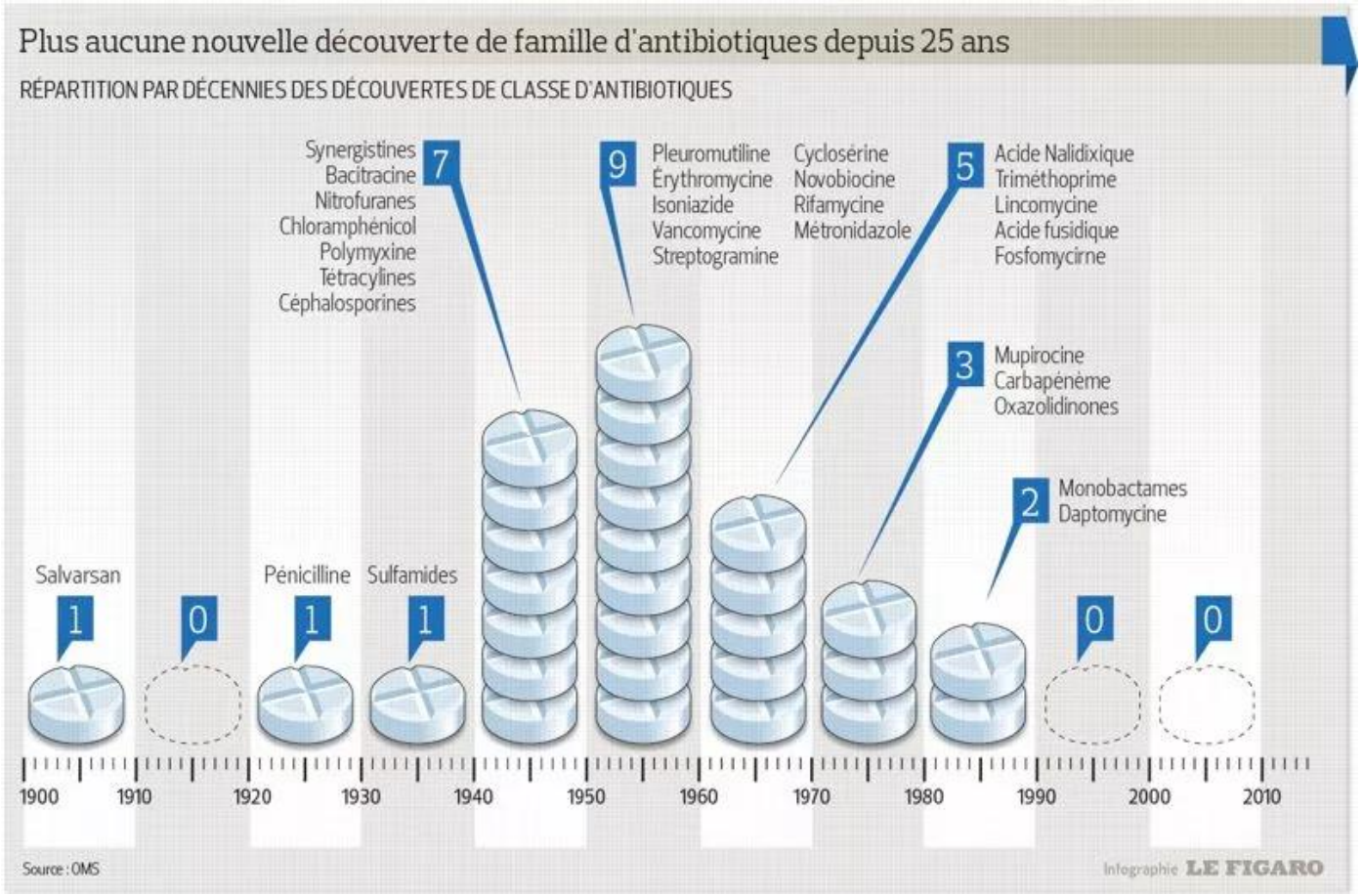
Méthodes indirectes…



"Surprisingly, this derivative of the CV2 strain was clearly surpassed by the wild-type M. pneumoniae *secreting dispersin B* ***in vivo but not in vitro or ex vivo****. This result suggested that the attenuation of the strain impaired its activity in mice and that additional factors such as inflammation could be important to eliminate S. aureus biofilms in vivo. »*

Les nouveaux antibiotiques

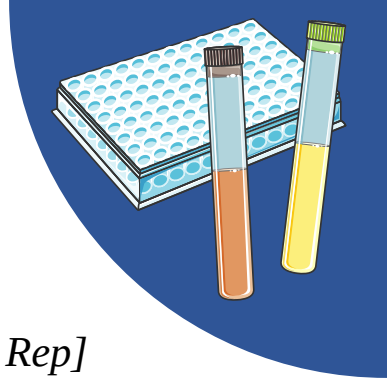
- Bien que fortement ralentie, la recherche & développement sur de nouveaux antibiotiques continue



Les nouveaux antibiotiques

- Bien que fortement ralentie, la recherche & développement sur de nouveaux antibiotiques continue
- Exemple : oritavancin, dalbavancin
- L'intelligence artificielle peut aider à développer de nouveaux antibiotiques (mais aussi de nouveaux peptides antimicrobiens…)
- Les antibiotiques ne sont pas de l'histoire ancienne :
  - Combinaison (meilleure éradication, moins de phénomène de résistance)(notion de sensibilité collatérale)
    - thérapie séquentielle

Les modèles de laboratoire



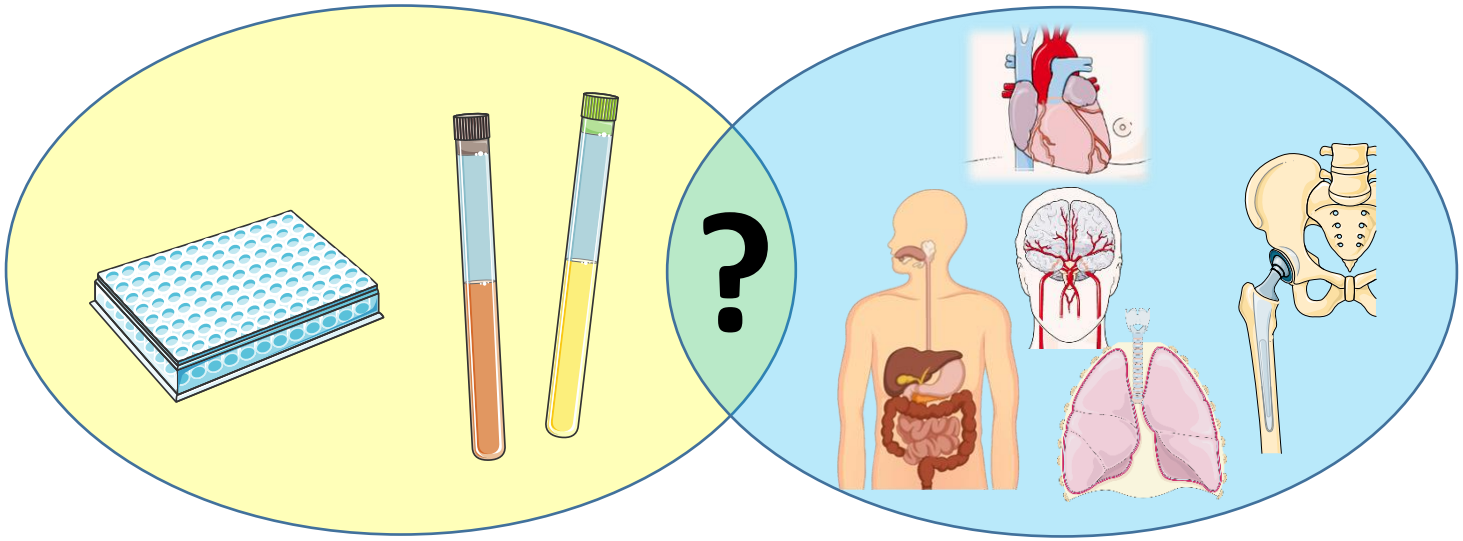
CONDITIONS

Simples
Artificielles et contrôlées

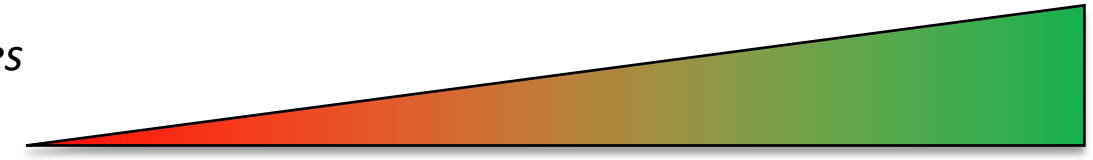
DE LABORATOIRE

Complexes
Réelles et variables

PHYSIOLOGIQUES



Milieux riches (bouillon)



Site infectieux

*"Variations in **growth media, culture time, and presence of shear flow** result in very different biofilm models, which drastically impact the results of a study."*

[Muthukrishnan et al., 2019, Curr Osteoporos Rep]

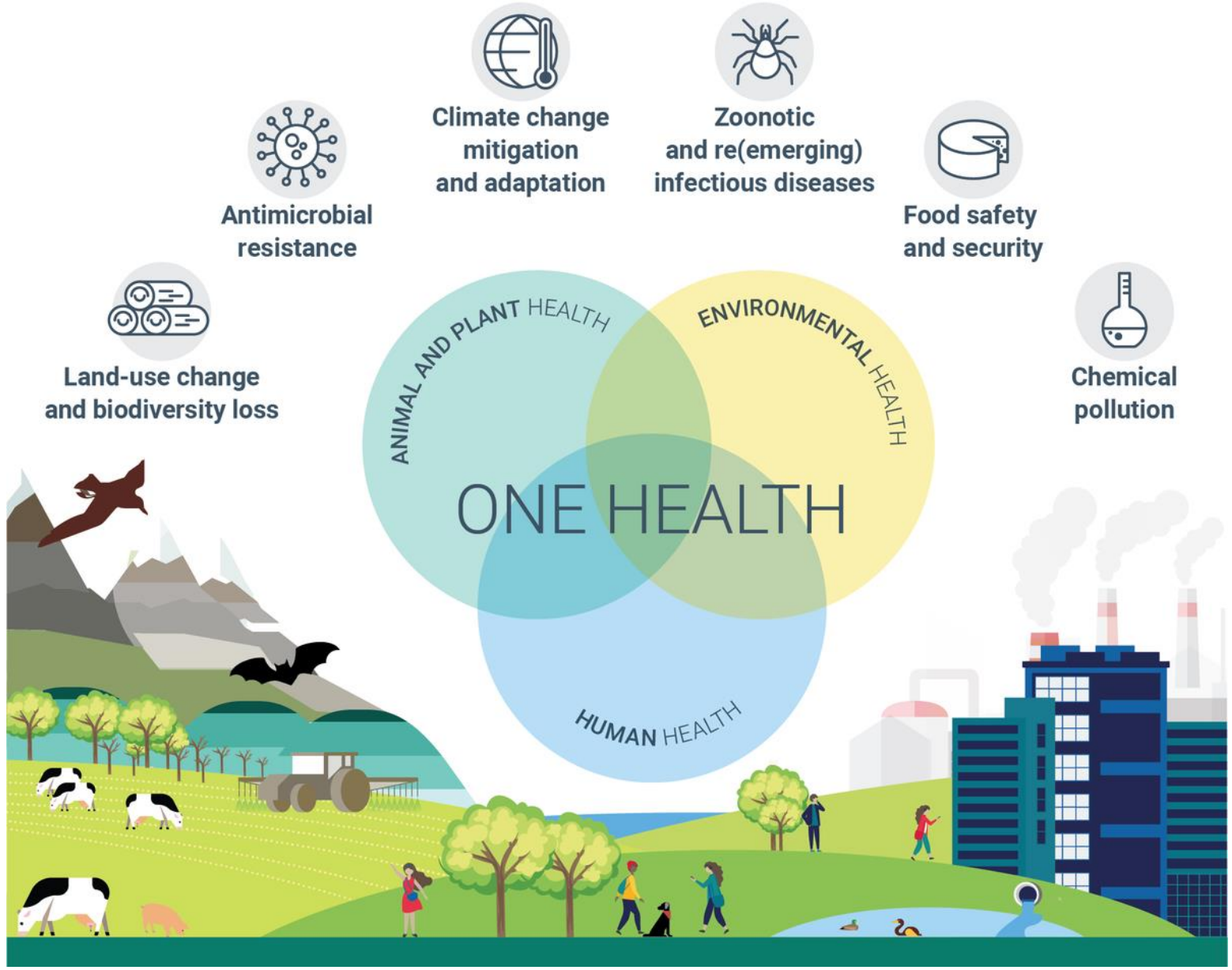
Et donc… des thérapies ?

*"The implication is that we cannot simply grow bacteria in **common laboratory conditions** to understand the effectiveness of an antimicrobial treatment strategy, and we might be missing out on new antibiotics that could be effective **in vivo** but not **in vitro**."*

[Bjarnsholt et al., 2021, Lancet Infect Dis.]

Meilleurs modèles !
(meilleurs = adaptés)

One-health approach ?



HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GPIP

RECOMMANDER LES BONNES PRATIQUES

SYNTHÈSE

Choix et durées d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes

Validée par le Collège le 15 juillet 2021

La réduction de la durée de traitement antibiotique pour les pathologies bactériennes courantes représente une des stratégies pour lutter contre les résistances bactériennes.

Cette fiche de synthèse mentionne l'antibiothérapie de première intention et sa durée préconisée dans 19 infections bactériennes courantes de ville.

- Infections urinaires de la femme
- Infections ORL de l'enfant et de l'adulte
- Infections bactériennes cutanées
- Infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte
- Diverticulite aiguë sigmoïdienne non compliquée
- Urétrites et cervicites non compliquées

Pour des informations détaillées et complètes, des fiches distinctes par infection bactérienne sont disponibles sur www.has-sante.fr

Infections urinaires de la femme

Cystite aiguë simple (aucun facteur de risque de complication)	
fosfomycine-trométamol	**Prise unique**
Cystite aiguë à risque de complications (au moins 1 facteur de risque)	
Traitement probabiliste (adaptation secondaire systématique à l'antibiogramme)	7 jours

Infection virale : comment vous soigner ?

LES ANTIBIOTIQUES bien se soigner, c'est d'abord bien les utiliser

DATE : ..... / ..... / .....

NOM DU PATIENT : .....

CACHET MÉDECIN

Pourquoi n'avez-vous pas besoin d'un antibiotique aujourd'hui ?

Le rhume (rhinopharyngite), la grippe, la bronchite aiguë et la plupart des otites et des angines sont de nature virale et guérissent donc sans antibiotiques.
Avec ou sans antibiotiques, vous ne guérirez pas plus vite. Le tableau ci-dessous vous indique la durée habituelle des symptômes de ces maladies (avec ou sans antibiotiques).

MALADIE	DURÉE HABITUELLE DES PRINCIPAUX SYMPTÔMES
☐ **RHINOPHARYNGITE (RHUME)** • *Toujours virale.*	• Fièvre : 2-3 jours. • Nez qui coule (sécrétions de couleur blanche, jaune ou verte), nez bouché : 7-12 jours. • Toux : 1 à 3 semaines.
☐ **GRIPPE** • *Infection virale.*	• Fièvre, courbatures : 2-4 jours. • Toux : 2-3 semaines. • Fatigue : plusieurs semaines.

CE QUE VOUS POUVEZ FAIRE POUR SOULAGER VOS SYMPTÔMES

- Buvez suffisamment : vous ne devez pas avoir soif.
- Adaptez votre activité physique, cela aide votre corps à guérir.

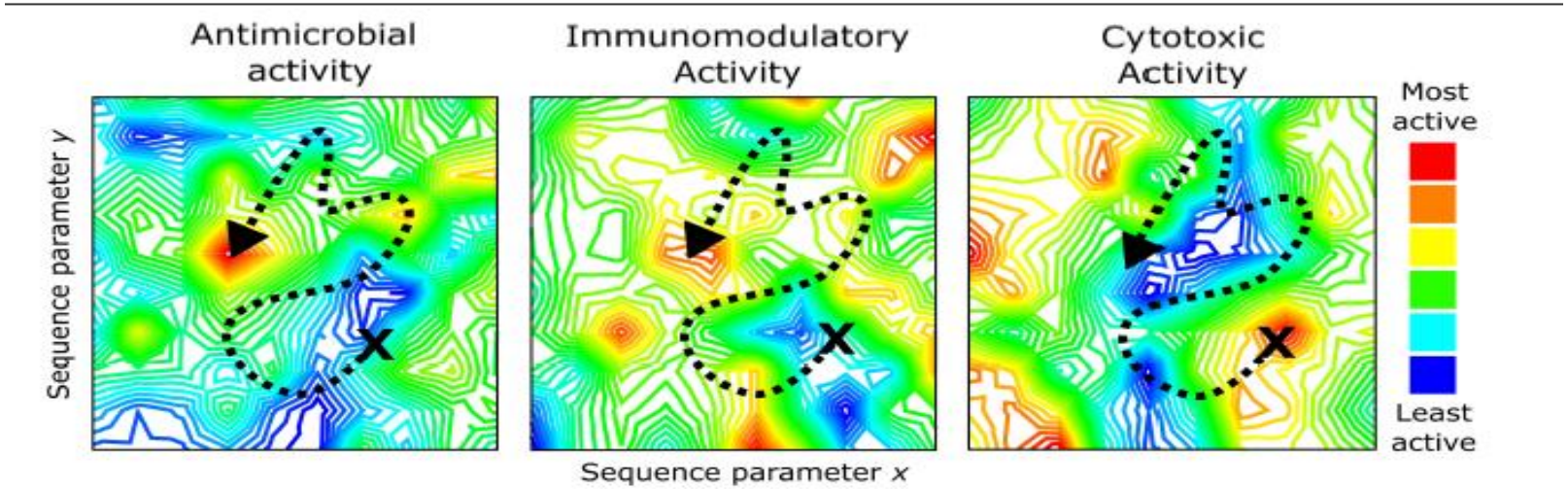
Test rapide d'orientation diagnostique

Pour les angines : quelques minutes pour documenter une infection bactérienne avant de prescrire un antibiotique

HAS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ — L'Assurance Maladie — anses — ansm — Santé publique France

ANTIBIOTIQUES ILS SONT PRÉCIEUX, UTILISONS-LES MIEUX.

ANTIBIOTIQUES ET RÉSISTANCE BACTÉRIENNE :

Conclusion « take home message »

- Un traitement composé d'une seule molécule efficace semble ne pas être réaliste avec le présent et le futur des infections
- Les combinaisons représentent la solution la plus prometteuse
- Notion de médecine personnalisée