

La biodiversité au service de la recherche pharmaceutique

Par Martine Bouchard

Mise en contexte

Les premiers effets antibiotiques de la pénicilline furent observés par Alexander Fleming en 1928. Depuis le début de leur utilisation dans les années 40, les antibiotiques permettent de traiter des infections graves pour lesquelles il n'existait pas de remèdes. Grâce aux antibiotiques, les infections bactériennes ne représentent plus la principale cause de décès dans les pays développés. Ces agents chimiothérapeutiques sont de plus en plus fréquemment utilisés par les professionnels de la santé pour soigner diverses infections. Malheureusement, l'abus des antibiotiques a favorisé la propagation d'organismes pathogènes résistants aux antibiotiques. Les premiers cas de résistances ont été observés au Japon dès 1959. Ainsi, aux États-Unis, entre 65 et 85% des souches de *Staphylococcus aureus* (Staphylococcus aureus) sont résistantes à la pénicilline, selon certaines estimations. En outre, les infections à *Clostridium difficile*, très répandues dans les hôpitaux, sont un exemple de surinfection due à un traitement massif aux antibiotiques, qui détruit la microflore intestinale et favorise le développement et la propagation de souches résistantes. De plus, une bactérie peut être résistante à plus d'un antibiotique, puis deux bactéries peuvent développer des mécanismes de résistance différents contre un même antibiotique. De telles observations inquiètent beaucoup l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

Dans ce contexte de résistance aux antibiotiques et suite à l'expédition 2011 du projet Québec-Costa Rica au Refugio Nacional de Vida Silvestre Gandoca-Manzanillo, mon projet a porté sur l'étude de microorganismes producteurs d'antibiotiques.

Tableau 1 : Mécanismes de résistances selon certains exemples de microorganismes résistants

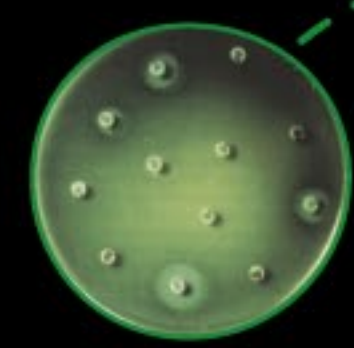
Maladies	Exemples de microorganismes	Principaux mécanismes de résistance
Choléra, méningite, peste,	Bactéries Gram négatif résistantes à la pénicilline	Empêcher la pénétration de l'antibiotique qui traverse la membrane externe de l'enveloppe
Gonorrhée, pneumonie, staphylocoque doré,	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Diminuer la perméabilité de la membrane externe en modifiant les protéines qui lient l'antibiotique
Conjonctivite, otite, septicémie, sinusite, staphylocoque doré	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Pseudomonas sp.</i>	Sécréter des enzymes (telles que la pénicillinase) qui hydrolysent certaines parties actives des antibiotiques

Streptomyces : Source d'antibiotiques

Tableau 2 : Exemples de Streptomyces producteurs d'antibiotiques et microorganismes vulnérables

Streptomyces sp. producteur	Antibiotiques	Microorganismes vulnérables
<i>S. venezuelae</i>	Chloramphénicol	Nombreuses bactéries Gram positif et négatif (<i>Rickettsiae</i> , <i>Chlamydiae</i>)
<i>S. griseus</i>	Cycloheximide Streptomycine	Levures pathogènes Bactéries Gram négatif (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Bruceella melitensis</i> , <i>Yersinia pestis</i> , <i>Francisella tularensis</i>)
<i>S. erythraeus</i>	Erythromycine	Nombreuses bactéries Gram positif et autres (<i>Legionella pneumophila</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>)
<i>S. fradiae</i>	Néomycine B	Large spectre (Bactéries intestinales)

De nombreux antibiotiques proviennent de microorganismes tels que les actinomycètes (bactéries) et les mycètes filamenteux (moisissures). Le genre *Streptomyces* produit près des 2/3 des antibiotiques commercialisés, soit une quarantaine. En milieu naturel, les souches de ce genre de bactéries sont généralement retrouvées dans les couches superficielles des sols.



Les antibiogrammes, comme la photo l'indique, sont utilisés pour observer l'efficacité d'un antibiotique contre une souche bactérienne. Plus le diamètre autour de la pastille d'antibiotique est grand, plus l'antibiotique est efficace.

Les antibiotiques actuels

La découverte des agents chimiothérapeutiques a donné les outils nécessaires à la médecine afin de lutter contre les infections causées par les microbes. Ils sont classés en deux grandes catégories : les sulfamides synthétisés en laboratoire et les antibiotiques produits à partir de molécules naturelles. Divers facteurs influencent l'efficacité des antibiotiques dont la concentration qui déterminera si l'antibiotique a un effet bactéricide (à haute concentration, il tue l'organisme cible) ou un effet bactériostatique (à plus faible concentration, il inhibe la croissance réversiblement). Il est possible de regrouper les principaux antibiotiques connus selon leurs mécanismes d'action. Les antibiotiques s'attaquant à la paroi bactérienne ou à la synthèse des protéines représentent moins de risques pour le patient que ceux utilisés pour des cas graves qui détruisent la membrane cellulaire ou qui s'attaquent à la synthèse des acides nucléiques, puisqu'ils peuvent différencier les cellules infectieuses des cellules de l'hôte. En ce qui concerne les antibiotiques qui jouent le rôle d'antagoniste métabolique, ils ne provoquent que peu d'effets secondaires pour l'hôte, puisqu'ils inhibent des activités métaboliques essentielles aux bactéries infectieuses comme la synthèse de l'acide folique.

Tableau 3 : Les antibiotiques selon leur mécanisme d'action

Mécanismes d'action	Cibles	Antibiotiques	Effet primaire (bactéricide ou bactériostatique)
Inhibition de la synthèse de la paroi	Paroi	Pénicilline Ampicilline Méthicilline Céphalosporines	-cide -cide -cide -cide
Inhibition de la synthèse protéique	Synthèse des protéines	Streptomycine Gentamicine Chloramphénicol Tétracyclines Erythromycine	-cide -cide -statique -statique -statique
Inhibition de la synthèse des acides nucléiques	Synthèse des acides nucléiques	Ciprofloxacine (quinolones) Rifampine	-cide -statique
Destruction de la membrane cellulaire	Membrane cytoplasmique	Polymyxine B	-cide
Antagonisme métabolique	Métabolisme intermédiaire	Sulfamides Triméthoprim Dapsone Isoniazide	-statique -cide -statique -statique ou -cide

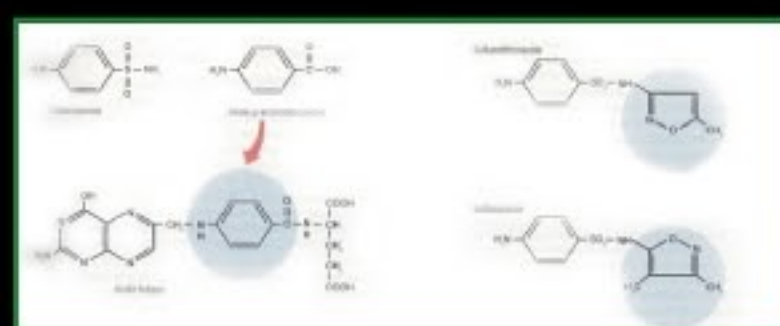


Figure 1 : Mécanisme d'action des sulfamides



Figure 2 : Principales structures d'une bactérie
TORTORA, Gérard et al., Introduction à la microbiologie, Saint-Laurent, Épi, 2003, p.89.

Fourmi champignonniste

On accorde à la fourmi *Atta* sp. le développement d'une certaine forme d'agriculture. En effet, ce genre de fourmis, présent en Amérique du Sud et en Amérique Centrale, est reconnu pour faire la monoculture d'un champignon, d'une lépote. La variété des mycètes cultivés dépend de la colonie, ce qui a attiré l'attention des entomologistes du monde entier. Par la suite, ces derniers ont observé une poudre blanche sur l'enveloppe externe du thorax appelé cuticule. Il y a une dizaine d'années, Cameron Curie, de l'Université de Toronto, a constaté que cette poudre blanche est une bactérie filamenteuse du genre *Streptomyces*. Ce genre de bactéries s'avère être un antifongique efficace contre un mycète, *Escovopsis*, qui est un dangereux parasite pour la monoculture. Ainsi, afin de protéger leur champignon et d'en favoriser la croissance, les fourmis vivant en symbiose avec le champignon se sont associées à cette bactérie fongicide.

Considérant le potentiel thérapeutique des *Streptomyces* sp., les étudiants de l'expédition 2011 du projet Québec-Costa Rica du Cégep de l'Outaouais ont travaillé au prélèvement, à l'isolation et à l'identification de la bactérie.

Protocole microbiologique :

CAPPUCCINO, James G. et Natalie SHERMAN, «Basic Laboratory Techniques for Isolation, Cultivation, and Cultural Characterization of Microorganisms» dans *Microbiology : A Laboratory Manual*, San Francisco, Pearson Education, 2008, p.1-26.

Résultats :

- Élaboration d'un laboratoire de brousse.
- Non concluant en ce qui concerne la présence d'un *Streptomyces*.
- Observations d'un mycète sur le Petri inoculé avec un prélèvement sur le thorax des fourmis découpeuses.

Recommandations :

- Prélever à l'intérieur de la fourmière, puisque les *Streptomyces* ont tendance à se développer dans les couches superficielles du sol.
- Employer des géloses plus spécifiques à la croissance des *Streptomyces*.

Peptides antimicrobiens

À la différence des protéines qui sont de longues chaînes de plus de 50 acides aminés, les peptides sont des chaînes inférieures à 50 acides aminés. Cependant, leur mécanisme d'action se différencie grandement de ceux des antibiotiques. Il consiste à creuser une fissure dans la membrane cellulaire de la bactérie et à maintenir cette dernière ouverte pour ralentir le processus de régénération. Par la suite, la bactérie meurt, puisque son équilibre intracellulaire est modifié.

Compte-tenu du problème de résistance aux antibiotiques tel qu'exprimé par l'OMS, ces molécules de petite taille représentent une intéressante alternative aux antibiotiques connus. En effet, plusieurs molécules antifongiques, anticancéreuses et antibactériennes ont déjà été développées notamment par les laboratoires d'EntoMed entre 1999 et 2005. Cette société située près de Strasbourg avait découvert plus d'une centaine de molécules d'intérêt thérapeutique provenant de substances naturelles produites par divers insectes récoltés aux quatre coins du globe. Les divers peptides découverts par EntoMed avaient pour propriété d'accélérer la réponse du système immunitaire. Théoriquement, cela pourrait permettre l'élaboration de traitements pour les cas d'immunodéficience tels que les patients ayant subi une transplantation ou ceux atteints du Sida. Bref, les peptides provenant de substances naturelles pourraient non seulement apporter une solution au problème de résistance aux antibiotiques, mais aussi permettre de développer des traitements contre le cancer et contre des problèmes d'immunodéficience.



Au Costa Rica, il est possible d'observer une grande variété d'espèce de morpho bleu tel que celui ci-dessus. À partir de la chenille d'un morpho bleu, EntoMed a isolé un peptide (ETD-10) aux propriétés antibactériennes.

Conclusion

La résistance des bactéries aux antibiotiques est devenue peu à peu une préoccupation mondiale. Ce problème a pour conséquences de compromettre la lutte contre les maladies infectieuses, d'accroître le coût des soins de santé, de mettre en danger les progrès de la médecine moderne et d'inquiéter quant à un éventuel retour à une période où les antibiotiques n'existaient pas. Considérant qu'on estime à 6 millions le nombre d'insectes à découvrir, la biodiversité des espèces représentant un potentiel thérapeutique majeur. Cela constitue un argument de taille pour la protection de cette dernière qui est une ressource inépuisable pour la recherche en pharmacologie. Ainsi, le développement de la médecine moderne passe peut-être par un retour aux sources.

Afin d'aider la communauté de Gandoca dans ses efforts de conservation du Refugio Nacional de Vida Silvestre Gandoca-Manzanillo, notre projet lui fournira des outils et l'accompagnera dans ses démarches de sensibilisation.

Références :

- REDMILT, Jean-Pierre, Aggression et défense du corps humain, Montréal, Options Vigor, 1992, 448 p.
 PRESOTT, Larry et al., Microbiologie, Bruxelles, De Boeck Université, 1999, p. 141-142.
 Organisation mondiale de la Santé, (page consultée le 27 février 2011), [en ligne] <http://www.who.int/>
 CAPPUCCINO, James G., page consultée le 9 mars 2011, Les formes d'action des médicaments modernes des humains, (consulté le 09/03/2011) <http://www.who.int/>

Crédits

Concept et Design : Stephen Bégay (Technique d'intégration multimédia)
 Recherche et documentation : Martine Bouchard (Sciences de la nature)
 Photos : Olivier Mageau-Pétrin (Technique d'intégration multimédia)