

Historique de la découverte des antibiotiques

Dr. A. MAIRI

L'ère pré-antibiotique

- Au 17^{ème} siècle, les effets curatifs des moisissures ont été décrits par John Parkinson (apothicaire anglais) : Theatrum Botanicum
- Theodor Billroth (1829-1894), un chirurgien germano-autrichien, a effectué des expériences avec des cultures bactériennes et des moisissures pour rechercher leur rôle dans les «maladies accidentelles des plaies». Il a décrit que, parfois, la croissance de *Penicillium* dans une culture, empêchée le développement des bactéries.
- En 1875, John Tyndall (médecin anglais,), a confirmé que dans les tubes contaminés par le *Penicillium*, la croissance bactérienne ne s'observait pas. Tyndall a conclu qu'il y avait une bataille entre les bactéries et la moisissure.
- Joseph Lister (1827-1912), un chirurgien anglais, soupçonnait aussi que les bactéries étaient responsables des infections (pionnier du développement de la chirurgie antiseptique). Il a également cultivé *Penicillium glaucum* et des bactéries dans l'urine et a observé que la bactérie ne s'est pas développée en présence de la moisissure. Il a postulé une activité antimicrobienne et a prouvé cette théorie en 1884, lorsqu'il a guéri un abcès d'une infirmière avec des tissus trempés de *P. glaucum*.

- Environ 30 ans avant que sir Alexander Fleming ne fasse faussement l'histoire comme découvreur de la pénicilline, Ernest Duchesne (1874-1912), médecin français, a remarqué l'activité antibactérienne des moisissures bien avant lui.
- Il a infecté des cobayes avec *E. coli* ou Salmonella Typhi et les a traités avec une suspension de moisissure. À sa grande surprise, tous les animaux traités ont survécu.
- Il a également étudié les interactions entre les bactéries et les champignons producteurs d'antibiotiques et a été le premier à discuter d'une application thérapeutique de ces microorganismes producteurs d'antibiotiques.
- Duchesne a décrit ses résultats dans sa thèse «Contribution à l'étude de la concurrence vitale entre les microorganismes: antagonisme entre les moisissures et les microbes» (Duchesne, 1897). Sa thèse n'a malheureusement pas été acceptée par l'Institut Pasteur.

L'ère antibiotique précoce

- Le premier antibiotique a été décrit par le médecin italien Bartolomeo Gosio (1863-1944).
- Gosio a isolé et a cultivé *Penicillium brevi-compactum* à partir du maïs et a obtenu un produit cristallin à partir du filtra. Il a découvert que cette substance présentait une activité antibiotique contre *Bacillus anthracis*, l'agent causal de l'anthrax.
- La découverte de Gosio et de son possible utilisation pour une application médicale a été oubliée jusqu'à ce que deux scientifiques américains, Carl Alsberg et Otis Fisher Black, ont re-synthétisé la substance en 1912 et l'ont appelé acide mycophénolique

- L'activité du premier antibiotique synthétique, le Salvarsan (Dioxy-diamino-arsenobenzol-dihydrochloride) a été découvert par Paul Ehrlich (1854-1915), médecin allemand en 1909 en coopération avec le chimiste Alfred Bertheim (1879-1914, synthèse) et le bactériologiste Sahachiro Hata (1873-1938, tests biologiques).
- La syphilis est une maladie létale chronique et vénérienne causée par le spirochaete *Treponema pallidum*
- L'idée de Paul Ehrlich d'une «balle magique», hautement sélective et ciblant uniquement les microorganismes pathogènes (Ehrlich peut être reconnu comme ayant jeté les bases de la chimiothérapie moderne).
- Le Salvarsan est généralement considéré comme le premier agent chimiothérapeutique moderne, car il a été découvert à la suite d'un programme de dépistage rationnel.

L'âge d'or des antibiotiques

Sulfamides

- La découverte de des sulfamides par Paul Gerhard Domagk (1895-1964) dans les années 1930 marque une étape supplémentaire dans l'histoire des antibiotiques.
- Domagk a déjà eu une expérience dans le traitement des plaies de guerre, a été chargé de l'identification des colorants azoïques doués d'activité antibactérienne.
- Le programme de dépistage a été inspiré par le succès d'Ehrlich pour lutter contre la syphilis.
- Après la première guerre mondiale, la recherche et le développement concernant les antibiotiques ont été considérablement intensifiés en raison des blessures de guerre subies par les soldats, souvent infectées.
- En plus, en ces temps, les populations civiles souffrant de mal nutrition étaient très sensibles aux infections bactériennes et la mortalité maternelle très élevée.

- Domagk a développé une méthode ingénieuse pour tester le taux de survie des souris précédemment infectées par une souche hautement virulente de *Streptococcus* hémolytique.
- Il a confirmé la fiabilité de son système d'essai en utilisant des substances antibactériennes connues et celles qui n'ont pas d'activité.
- En 1932, un colorant de couleur rouge s'est révélé efficace pour protéger les souris contre une dose létale de *Streptococci*.
- Ce colorant, nommé Prontosil (sulfamidochrysoïdine), était très actif chez les souris infectées mais presque inefficace *in vitro*.
- Plus tard, Tréfouël et ses collègues ont découvert que la sulfamidochrysoïdine est un précurseur et il est dégradée par des enzymes dans le corps au sulfanilamide actif.
- La sulfanilamide a déjà été décrite par le chimiste autrichien Paul Gelmo (1879-1961) en 1908, mais malheureusement, les propriétés thérapeutiques du sulfanilamide n'ont pas été reconnues jusqu'à la redécouverte susmentionnée.
- Le Prix Nobel de 1939 a été décerné à Domagk

Pénicillines

- *“It was noticed that around a large colony of a contaminating mold the staphylococcus colonies became transparent and were obviously undergoing lysis”*
- Cette observation, publiée par Alexander Fleming (1881-1955) en 1929, est souvent référée comme étant la "naissance de l'ère des antibiotiques"
- Cependant, Fleming n'a pas été en mesure de produire des quantités appréciables ni d'élucider la structure de la pénicilline
- Howard Walter Florey (1898-1968) et Ernst Boris Chain (1906-1979) ont élucidé la structure de la pénicilline en 1939.
- En mars 1940, Chain a isolé une petite quantité d'une substance qui contenait seulement 1% du composé actif. Par la suite, Norman Heatley (1911-2004) a amélioré le processus de purification.
- En 1945, le prix Nobel a été attribué à Fleming, Chain et Florey

- Une contribution importante à l'histoire de la recherche d'antibiotiques a été le développement par Fleming d'une nouvelle méthode de screening.
- Il a révolutionné la recherche de composés bioactifs à partir de microorganismes en étalant des dilutions du sol sur des boîtes de milieu gélosé, inoculées avec des bactéries pathogènes. Par la suite, il a recherché des zones d'inhibition.
- Cette procédure a permis de gagner du temps, de l'argent et nécessitait beaucoup moins de ressources que les tests sur les modèles animaliers.
- Des études taxonomiques modernes ont révélé que le nom du champignon à partir duquel la pénicilline a été obtenue d'abord («*Penicillium notatum*» et plus tard «*P. chrysogenum*») est en fait *P. rubens*.
- L'ampicilline, pénicilline semi-synthétique, dérivée de la pénicilline (para-aminobenzylpenicilline) a été décrite d'abord par Brewer et Jonson (1953) et plus tard brevetée par le chimiste américain John Clark Sheehan.
- La méthicilline (celbenin), également un dérivé de pénicilline semi-synthétique, a été développée par Beecham, une société pharmaceutique britannique en 1959 (plus tard SmithKlineBeecham [SKB] et maintenant Glaxo)

- Rollo et ses collègues ont étudié une éventuelle émergence de la résistance en laboratoire en 1952 et ont prédit: «La syphilis a été traitée avec des arseniciques pendant environ 40 ans sans aucune augmentation de l'incidence des infections résistant à l'arsenic et ce travail donne l'occasion d'espérer que l'utilisation répandue de la pénicilline n'entraînera pas non plus une incidence croissante d'infections résistantes à la pénicilline ».
- Fleming était parmi les premiers qui ont mis en garde contre la résistance potentielle à la pénicilline et il a déjà noté en 1929: «que la croissance de *E. coli* et d'un certain nombre d'autres bactéries appartenant au groupe des coli-typhoïde n'a pas été inhibée par la pénicilline». Il lia cette observation au dosage qui était trop peu ou trop peu donné.
- Quelques années plus tard, Abraham et Chain ont mis en évidence chez *E. coli* une substance qui a détruit les propriétés inhibitrices de la pénicilline.

Céphalosporines

- Les céphalosporines, elles ont été isolées de l'ascomycète *Acremonium chrysogenum* (précédemment appelé «*Cephalosporium acremonium*») par Giuseppe Brotzu, professeur d'hygiène à l'Université de Cagliari, Sardaigne, Italie.
- Il a formulé une hypothèse sur le fait que les jeunes qui nageaient à la baie "Su Siccu", précisément sur le site où le système d'égout de la ville drainé dans la mer, n'ont jamais contracté la fièvre typhoïde.
- Ensuite, il a décidé de prendre un échantillon d'eau et de tester son effet sur une culture de *Salmonella* Typhi.
- Les études menées par Abraham et Newton en Angleterre ont conduit à l'identification des céphalosporines P, N et C en 1955.

Autres antibiotiques

- Dans le début des années 1940, le biochimiste Selman Abraham Waksman (1888–1973) avec Albert Schatz (1922–2005) et Elizabeth Bugie (1920–2001) ont entamé le screening de microorganismes capables d'inhiber la croissance ou de tuer les bactéries résistantes aux pénicillines dont le *M. tuberculosis*.
- La première substance prometteuse isolée dans le cadre de ce programme de screening initial a été retrouvée en 1940: l'actinomycine, un polypeptide isolé de *Streptomyces antibioticus subsp. antibioticus* (anciennement appelé *Actinomyces antibioticus*).
- La substance est active contre une large gamme de bactéries et a même été prometteuse pour le traitement de la tuberculose, mais elle s'est révélée trop toxique pour être utilisée en thérapeutique.
- Le prochain succès prometteur dans le programme de screening était le premier antibiotique décrit de la classe des aminoglycosides: la Streptomycine.
- Ce composé a été isolé par Schatz et al. (1944) à partir de *Streptomyces anulatus subsp. griseus* (auparavant *S. griseus*).
- La streptomycine était le premier antituberculeux utilisé en thérapie dès 1946

Conclusion

- L'âge d'or des antibiotiques est un souvenir lointain et le pipeline est presque vide.
- La situation actuelle est alarmante: une augmentation dangereuse de la résistance bactérienne aux antibiotiques, en particulier les bactéries du panel ESKAPE, présente un besoin urgent de découverte de nouveaux antibiotiques