

Sérendipité Quand le hasard entraîne une grande découverte

La révolution de la pénicilline

À l'occasion des 350 ans de l'Académie des sciences, l'un de ses membres, la microbiologiste Pascale Cossart, retrace la grandeur et la décadence des antibiotiques, dont l'histoire débute grâce à la distraction du médecin Alexander Fleming

Les vacances ont du bon ! Elles ont été à l'origine d'une révolution médicale inattendue à la fin des années 1920, en Angleterre. Nous sommes dans le labo du médecin Alexander Fleming, au Saint Mary Hospital à Londres. « À l'époque, de grandes épidémies sévissent encore. Des milliers de soldats sont morts du typhus ou de la tuberculose lors de la Grande Guerre », rappelle Pascale Cossart, microbiologiste à l'Institut Pasteur et secrétaire perpétuelle de l'Académie des sciences*. Fleming étudie les staphylocoques et cultive ces bactéries dans des boîtes de Petri. Sonne l'heure des vacances. Le biologiste oublie des boîtes sur sa paillasse. À son retour, il découvre que l'une d'elles est colonisée par un champignon. Il remarque autour de celui-ci une zone où les staphylocoques ne se sont pas développés, alors qu'ils ont proliféré partout.

« Il a l'idée que ce champignon, *Penicillium notatum*, pourrait tuer les bactéries. Il en isole un extrait, la pénicilline, et observe qu'elle agit sur le staphylocoque et contre les bactéries responsables de la scarlatine, de la diphtérie, de pneumonies et de méningites. » En 1929, dans le *British Journal of Experimental Pathology*, il estime que la pénicilline pourrait constituer un agent antibactérien. Problème : celle-ci se révèle difficile à extraire en grande quantité. « Il faut attendre dix ans pour que, grâce aux travaux de Howard Florey et d'Ernst Chain, elle soit isolée à partir d'un autre champignon », poursuit Pascale Cossart. Les essais sur l'homme, dès 1941, sont spectaculaires. En 1943, on injecte la pénicilline à des blessés de guerre. Fleming, Florey et Chain reçoivent le prix Nobel en 1945.

Des résistances dès les années 1960

C'est le début de l'âge d'or des antibiotiques. Ceux-ci agissent sur les bactéries en bloquant leur croissance ou en les détruisant. Reste que la pénicilline n'est pas efficace contre toutes les bactéries. Pendant dix ans, les chercheurs vont cribler des milliers de micro-organismes pour y détecter d'autres substances actives. Sur 10.000 antibiotiques identifiés, une centaine seront utilisés en médecine : streptomycine, ampicilline, amoxicilline, vancomycine... « C'est une révolution, la mortalité liée aux maladies infectieuses chute. On les emploie aussi sur les animaux d'élevage pour les soigner ou favoriser leur croissance. » Désormais, les antibiotiques sont produits directement à partir de micro-organismes ou sont ensuite modifiés. Ils peuvent aussi être synthétisés chimiquement.

Le revers de cet emploi massif ? Dès les années 1960, des bactéries résistantes apparaissent au Japon. « Les bactéries s'adaptent vite aux stress », rappelle Pascale Cossart. Les chercheurs ont



« Dans les champs de l'observation, le hasard ne favorise que les esprits préparés »
Louis Pasteur (1854)

décrypté les mécanismes qui rendent une bactérie résistante. Parfois, il s'agit d'une mutation apparue dans leur génome. « Mais dans 80 % des cas, la bactérie acquiert du matériel génétique issu d'une autre bactérie, par exemple, un mini-chromosome ou un fragment d'ADN qui se transfère dans son génome par contact. »

« Fleming a l'idée que ce champignon pourrait tuer les bactéries »

Pascale Cossart

Et ces mutants prolifèrent, prenant parfois la place d'autres bactéries détruites par l'antibiotique et pourtant fort utiles à l'homme. « Beaucoup de bactéries dans l'intestin jouent, par exemple, un rôle clé en métabolisant des aliments, en produisant des oligoéléments que notre corps ne fabrique pas. Elles produisent aussi des composants qui migrent vers le cerveau et influent sur notre comportement. » Chez les malades, la multiplication de souches résistantes peut entraîner de redoutables infections nosocomiales.

Au début des années 1990, les résistances augmentent, la recherche ralentit.

L'idée d'un retour au monde « d'avant Fleming » suscite « une panique mondiale », relate Pascale Cossart. Néanmoins, l'emploi d'antibiotiques dans l'alimentation animale n'est interdit en Europe qu'en 2006 et se poursuit aux États-Unis. « Des drames sont à craindre. Des prévisions tablent sur 10 millions de morts liés aux résistances dans le monde en 2050 », alerte la microbiologiste. Mais tout espoir n'est pas perdu. Ainsi, alors qu'aucun antibiotique n'avait été découvert depuis quinze ans, des chercheurs viennent d'en identifier un nouveau, la teixobactine. « Ils l'ont isolée à partir d'une bactérie alors inconnue et croissant dans un milieu mimant le sol. » D'autres bactéries jugées incultivables pourraient fournir de nouveaux antibiotiques. Autre espoir : on sait que les bactéries s'envoient des signaux pour se reconnaître et n'attaquent que lorsqu'elles sont assez nombreuses. En bloquant l'expression de ce signal, on obtiendrait un anti-infectieux efficace. Demain, les chercheurs pourraient aussi avoir recours à des virus, voire déclencher des guerres fratricides entre bactéries. Une issue que Fleming, valise sous le bras, était loin d'imaginer. ●

Juliette Demey @juliettedemey

* *La Nouvelle Microbiologie – Des microbiotes au CRISPR*, Odile Jacob, 2016.

La semaine prochaine : l'épopée des ondelettes