



# NEWSLETTER

Numéro 2 | Automne 2020

À l'occasion de la publication de la deuxième Newsletter du CIIL, il nous a semblé important de mettre en avant nos projets de recherche dans le domaine des anti-infectieux et plus particulièrement des antibiotiques. En effet, plusieurs équipes ont récemment été lauréates de programmes européens d'envergure dans le domaine de la recherche sur antibiotiques. Le premier projet, ERC consolidator ANTIBIOCLICKS, porté par Ruben Hartkoorn, a pour but de développer des approches innovantes pour faire entrer les antibiotiques dans les bactéries. Le second projet, ERA4TB, impliquant 3 équipes du CIIL (Priscille Brodin, Ruben Hartkoorn et Nathalie Mielcarek), est un consortium international pour le développement de nouvelles combinaisons d'antibiotiques contre la tuberculose. Le troisième projet, FAIR, coordonné par Jean Claude Sirard, a pour objectif de limiter la résistance aux antibiotiques en stimulant les défenses immunitaires. Un quatrième projet, JPI AMR MTI4MDRTB, impliquant l'équipe de Priscille Brodin, vise également à développer de nouveaux anti-tuberculeux. L'obtention de ces différents programmes européens témoigne de la reconnaissance internationale de ces équipes dans le domaine des antibiotiques et de leur capacité à lever des fonds pour développer des nouveaux programmes innovants sur les antibiotiques. Au nom du CIIL, je les félicite pour cet accomplissement et leur souhaite d'obtenir des résultats à la hauteur de leurs ambitions.



Jean Dubuisson

## Les antibiotiques, c'est pas automatique !



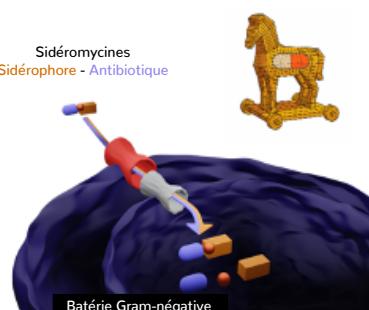
La résistance aux antibiotiques représente l'une des plus graves menaces pesant sur la santé publique, à la fois dans les pays en développement et dans les pays industrialisés. Chaque année, 700 000 personnes meurent d'infections bactériennes ne répondant pas aux antibiotiques, dont 33 000 en Europe et 23 000 aux Etats-Unis. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), ce chiffre, en augmentation régulière, pourrait atteindre 10 millions d'ici à 2050 faisant des infections bactériennes résistantes la première cause de mortalité à l'échelle mondiale. Au cours des dernières décennies, l'utilisation des antibiotiques s'est largement répandue ; si l'apparition de résistance est un phénomène biologique naturel, le mauvais emploi des antibiotiques, à la fois en santé humaine, en agriculture et dans l'alimentation animale, a stimulé l'expansion de bactéries résistantes et multi-résistantes. Parallèlement, très peu de nouveaux antibiotiques ont été développés au cours des quatres dernières décennies, réduisant ainsi progressivement l'arsenal thérapeutique encore disponible pour contenir le problème. Pour un nombre croissant d'infections

- pneumonies, tuberculose et autres septicémies bactériennes nosocomiales -, le thérapeute fait de plus en plus souvent face à une équation difficile, voire même insoluble, certains pathogènes se révélant résistants à toutes les molécules disponibles. En 2017, l'OMS a recensé la liste des pathogènes résistants dont l'émergence est la plus inquiétante à l'échelle mondiale (3 catégories d'urgence et 12 familles bactériennes), sur lesquelles focaliser l'investissement de recherche et de développement. Dans ce cadre, les états membres de l'Union Européenne ont invité la commission à développer un grand plan européen de lutte contre l'antibiorésistance intitulé «EU One Health Action Plan against AMR». Ce plan propose une série de mesures intégrées incluant entre autres l'accroissement et l'optimisation de notre arsenal de molécules antibiotiques et leur mode d'action, le développement de combinaisons poly-thérapeutiques synergiques, ou encore la stimulation du système immunitaire en réponse aux infections. Ces pistes de recherche et développement sont actuellement développées dans trois projets européens hébergés au sein du CIIL.

Un défi majeur pour la découverte de médicaments antibiotiques est de contourner une pléthore d'outils que de nombreuses bactéries ont élaborés pour empêcher l'entrée de molécules et l'accès à leurs cibles. Une option intéressante pour aider à surmonter cette barrière de pénétration est de développer des antibiotiques «cheval de Troie» trompant les bactéries qui vont activement les absorber. Un exemple de tels antibiotiques «cheval de Troie» est représenté par les sidéromycines : ces antibiotiques sont conjugués en tant que cargaison sur des sidérophores, molécules utilisées par les bactéries pour assimiler le fer de leur environnement, élément essentiel à leur survie. Malgré la découverte de la première sidéromycine naturelle, l'albomycine, dans les années 50, à ce jour, seules trois autres sidéromycines naturelles ont été découvertes à partir de bactéries du sol. Ces quatre produits naturels précieux ont fourni un modèle important pour le développement des sidéromycines synthétiques, mais leur faible diversité a limité leur exploitabilité.

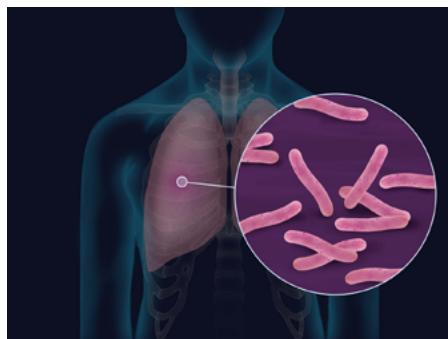
Les travaux pionniers de Thibault Caradec de l'équipe Biologie Chimique des Antibiotiques (équipe CBA) ont mis à jour une nouvelle sidéromycine naturelle produite par un actinomycète rare, le Dactylosporangium. En collaboration avec la plateforme RMN de l'Université de Lille (notamment Xavier Trivelli) et Hervé Drobècq de l'équipe Biologie Chimique des Vers Plats (CBF), la structure chimique de cette nouvelle sidéromycine a été caractérisée. L'élucidation du mécanisme par lequel cette nouvelle sidéromycine est synthétisée s'est avérée une découverte cruciale car elle a révélé un nouveau mécanisme par lequel des molécules de cargaison telles que les antibiotiques peuvent être couplées aux sidérophores. Ce nouveau mécanisme passionnant donne la possibilité de générer de la sidéromycine bio-inspirée personnalisée où des antibiotiques alternatifs d'intérêt peuvent être conjugués à un répertoire

de sidérophores qui sont utilisés par les bactéries prioritaires définis par l'OMS (Gram négatif et M. tuberculosis). La capacité à générer de nouvelles sidéromycines, en utilisant l'approche bio-inspirée de conjugaison ainsi découverte, a été récompensée par une subvention ERC-COG pour le projet ANTIBIOCLICKS. Ce programme de recherche, débuté le 1er septembre 2020, est coordonné par Ruben Hartkoorn pour une durée de 5 ans, avec les recrutements envisagés de 4 post-doctorants, un technicien et un doctorant. L'objectif global sera de caractériser pleinement le nouveau mécanisme de conjugaison, de générer des bibliothèques combinatoires de conjugués de sidérophores, de caractériser l'entrée et le découplage intracellulaire des nouvelles sidéromycines et d'obtenir une preuve de concept d'efficacité *in vivo*. Nous pensons que cette approche ouvrira de nouvelles portes pour l'administration vectorisée d'antibiotiques qui, autrement, ne pourraient pas pénétrer les bactéries. Un accent particulier sera mis sur le développement de cette technologie pour lutter contre les pathogènes bactériens prioritaires tels que classés par l'OMS, à savoir A. baumannii, Enterobacteriaceae, P. aeruginosa et M. tuberculosis résistants aux médicaments.



**Coordinateur:**  
**Ruben Hartkoorn**

## Un consortium international pour le développement de nouvelles combinaisons d'antibiotiques contre la tuberculose



Le projet [ERA4TB \(European Regimen Accelerator for Tuberculosis\)](#), 2020-2025 est une initiative public-privé dédiée au développement de médicaments contre la tuberculose. Impliquant plus de trente organisations (de 13 pays différents) et un budget dépassant les 200 millions d'euros, ERA4TB a pour objectif d'améliorer la prise en charge de la tuberculose. Les partenaires du projet partageront leur expertise, leurs connaissances et leurs ressources afin d'accélérer l'entrée de nouvelles combinaisons d'antituberculeux en essais cliniques.

Le traitement antituberculeux standard s'appuie sur la combinaison de quatre médicaments qui ont tous été mis au point il y a plus de 60 ans. Le protocole dure au moins six mois et, en cas de résistance, une nouvelle combinaison d'antibiotiques plus toxique et moins efficace devra être administrée pour une période dépassant généralement les deux ans. Un nouveau traitement, plus rapide et plus efficace, est devenu absolument nécessaire, non seulement pour améliorer la thérapie, mais aussi pour enrayer l'inquiétante montée en puissance des souches résistantes. Jusqu'à présent, le développement de nouveaux antibiotiques a souffert de lenteur, et l'intégration de ces derniers aux schémas thérapeutiques de la tuberculose s'est effectuée de manière séquentielle.

ERA4TB va changer le paradigme du développement des traitements antituberculeux en abandonnant l'approche séquentielle au

profit d'une voie parallèle qui autorise l'étude simultanée de plus d'une dizaine de candidats médicaments. Grâce à l'adoption d'une approche standardisée de mise au point d'antituberculeux, par ailleurs appuyée par des partenaires extra-Européens, ERA4TB a pour objectif d'optimiser le développement des nouveaux schémas thérapeutiques nécessaires à l'endiguement de l'épidémie.

Cette initiative, coordonnée à l'Institut Pasteur de Lille par Alain Baulard, regroupe, pour la première fois au sein d'un même projet, les acteurs du campus impliqués dans la recherche sur la tuberculose, c'est-à-dire les équipes de Priscille Brodin (Chemical Genomics of intracellular Mycobacteria), Ruben Hartkoorn (Chemical Biology of Antibiotics), Nathalie Mielcarek (Research on *Bordetella* and Mycobacteria, avec Alain Baulard et Philip Supply) au CIIL et de Benoit Deprez (Drugs and Molecules for Living Systems, U1177, avec Nicolas Willand). Ensemble, ces quatre équipes de recherche jouent un rôle déterminant dans l'évaluation des combinaisons de candidats médicaments, dans l'étude de leur mode d'action et de leur pharmacocinétique, guidant ainsi le consortium ERA4TB vers de meilleurs schémas thérapeutiques pour les patients tuberculeux.

ERA4TB est soutenu par le programme de financement de la recherche et de l'innovation Horizon 2020 de l'Union Européenne et par l'industrie pharmaceutique européenne (via l'EFPIA), sous l'égide de l'entreprise commune pour l'Initiative en matière de médicaments innovants (IMI 2 JU), dans le cadre de son programme AMR Accelerator.



Project Manager:  
[Cyril Gaudin](#)



Coordinateur pour les équipes à l'Institut Pasteur de Lille:  
[Alain Baulard](#)

## Limiter la résistance aux antibiotiques en stimulant les défenses immunitaires

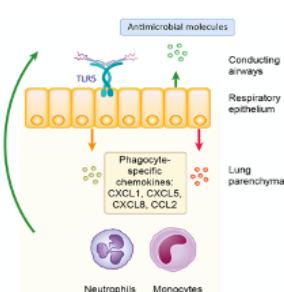
Le projet FAIR (Flagellin Aerosol therapy as an Immunomodulatory adjunct to the antibiotic treatment of drug-Resistant bacterial pneumonia\*) développe une recherche pour traiter les patients souffrant d'infections respiratoires bactériennes résistantes à l'antibiothérapie. FAIR est financé par le programme européen Horizon 2020 et coordonné par Jean-Claude Sirard, chercheur Inserm du Centre d'Infection et d'Immunité de Lille (CIIL). L'objectif principal est de conduire une étude clinique de phase I chez l'homme qui tentera de reproduire les concepts démontrés en laboratoire.

Au sein du CIIL, Jean-Claude Sirard et Christophe Carnoy ont utilisé une protéine bactérienne, la flagelline, pour stimuler les défenses immunitaires innées via le récepteur ubiquitaire Toll-like Receptor 5 ou TLR5 afin de mieux lutter contre des bactéries qui infectent les voies

aériennes.

Administrée au niveau de la muqueuse respiratoire, la flagelline empêche les infections à *Streptococcus pneumoniae* ou pneumocoque, une bactérie qui est la principale cause de pneumonies communautaires, à un stade précoce de la maladie et diminue ainsi la dissémination de l'agent infectieux. L'administration respiratoire de flagelline stimule les défenses immunitaires innées des voies aériennes. Combinée à des doses sub-thérapeutiques d'antibiotiques délivrés par voie orale ou parentérale, l'effet de la flagelline est curatif. Cette thérapie est efficace dans l'infection déclarée à pneumocoque ou la surinfection à pneumocoque dans un contexte grippal.

Récemment, le Dr Laura Matarazzo a mis en évidence que l'activité de la flagelline était synergique avec les antibiotiques. L'administration par voie respiratoire présente l'avantage de délivrer le principe immunostimulant dans le tissu infecté et ainsi diminuer l'impact dans les autres tissus.



## Limiter la résistance aux antibiotiques

La flagelline stimule de multiples effecteurs immunitaires, solubles et cellulaires, dans le tractus respiratoire qui participent à la clairance bactérienne. Le développement de mécanismes de résistance aux effets immunomodulateurs de la flagelline est donc peu probable. L'utilisation de la flagelline en tant que stimulant de l'immunité innée permettrait de diminuer les doses d'antibiotiques utilisées ou la durée du traitement, mais également d'employer, avec la même efficacité, des antibiotiques dits de seconde intention, utilisés après l'échec des premiers médicaments prescrits. L'administration de la flagelline pourrait ainsi limiter l'apparition de résistance aux antibiotiques.



## Un enjeu majeur de santé publique

Les pneumonies d'origine bactérienne représentent un enjeu majeur de santé publique pour les personnes âgées, immunodéprimées, fragiles, grippées ou hospitalisées mais également pour les patients souffrant d'une maladie chronique du système respiratoire, comme les broncho-pneumopathies chroniques ou la mucoviscidose. Par ailleurs, la résistance aux antibiotiques est un problème grandissant dans ces infections et peut conduire à des impasses thérapeutiques si les agents infectieux sont résistants à de multiples antibiotiques. Des approches alternatives pour traiter ces infections représentent donc un réel besoin médical. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) prévoit que si rien n'est fait, les maladies infectieuses pourraient causer 10 millions de morts à l'horizon 2050.



Coordinateur de FAIR:  
[Jean-Claude Sirard](#)

Workpackage leader (WP3):  
[Christophe Carnoy](#)



Le projet FAIR a pour objectif principal de tester chez l'humain l'innocuité de l'administration respiratoire de flagelline. De plus, il aura pour but de tester dans plusieurs modèles pré-cliniques l'efficacité thérapeutique contre des agents infectieux responsables de pneumonies résistantes à l'antibiothérapie tels que le pneumocoque, Klebsiella pneumoniae et Pseudomonas aeruginosa, de définir des biomarqueurs de la stimulation immunitaire, de caractériser les modes d'action de la flagelline, d'identifier les patients cibles, la viabilité économique et la perception sociétale de cette nouvelle stratégie thérapeutique. Le consortium est constitué de partenaires académiques et industriels de 7 pays Européens.



Equipe CGIM  
[Priscille Brodin](#)

## Projet JPI AMR MTI4MDRTB

L'équipe de Priscille Brodin a intégré un consortium européen piloté par le professeur Fredrik Almqvist de l'Université d'Umeå en Suède pour le développement de nouveaux inhibiteurs de tolérance mycobactérienne (MTI) contre la tuberculose multi-résistante aux antibiotiques (MDR/XDR). Le consortium MTI4MDRTB regroupe cinq laboratoires : les chimistes de l'Université d'Umeå et quatre équipes de microbiologistes : l'équipe de Tone Tonjum de l'Université d'Oslo, l'équipe de Jesus Blasquez à Madrid, le laboratoire américain de Christina Stallings de l'Université Washington à Saint Louis et l'équipe du CIIL. Ce projet qui a démarré en Mars 2019 bénéficie d'un financement de 1.4 million d'Euros pour une période de 3 ans, la contribution française étant gérée par l'ANR et en local par l'INSERM. MTI4MDRTB repose sur le développement d'une nouvelle famille de molécules cycliques synthétisées par le professeur Almqvist et ses collègues. Cette série de composés a des propriétés uniques contre *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent de la tuberculose, car elle sensibilise les bactéries aux stress rencontrés pendant l'infection ainsi qu'à l'isoniazide (INH), un antibiotique de première ligne (Flentie et al. PMID: 31061116). Comme pour

le projet [ERA4TB](#), la contribution de l'équipe est d'étudier dans un premier temps l'effet des composés synthétisés et de leur combinaison avec les antituberculeux classiques sur la bactérie intracellulaire, au moyen de nos tests par microscopie confocale au LHS. Cette partie de « Hit to Lead » devant conduire à la sélection de quelques composés à tester dans un modèle *in vivo*, prérequis pour l'obtention d'un candidat préclinique. Au sein de l'équipe, et avec l'expertise des équipes d'Alain Baulard, de Ruben Hartkoorn et de Nicolas Willand, c'est Arnaud Machelart qui pilote ce projet.



Kick-off meeting du consortium MTI4MDRTB, Musée de l'Institut Pasteur de Lille, 27 Mars 2019



## Le Web du Centre

Depuis le mois de septembre 2020, notre Centre s'est doté d'un nouveau site internet accessible en version anglaise et française. En raison de difficultés techniques, la mise en fonction de ce nouveau site a eu quelques mois de retard, mais il est maintenant pleinement opérationnel et accessible ici: <https://www.ciil.fr>

Pour votre information, nous avons décidé de créer une nouvelle rubrique « Focus On ... » / « Zoom sur ... » sur notre page d'accueil. Cette nouvelle rubrique permettra de promouvoir chaque mois les travaux récents d'une de nos équipes.

Un grand merci au comité de pilotage qui a apporté sa participation dans la refonte de ce nouveau site internet.

Bonne visite!

Sophana Ung



Nous souhaitons la bienvenue Natacha Olivier ([natacha.olivier@pasteur-lille.fr](mailto:natacha.olivier@pasteur-lille.fr)) qui vient renforcer le Pôle Administration de notre laboratoire.

Nos remerciements à :

Ruben HARTKOORN

Cyril GAUDIN

Alain BAULARD

Jean-Claude SIRARD

Christophe CARNOY

Priscille BRODIN

pour leurs contributions à ce numéro de la Newsletter.

Directeur de la publication: Jean DUBUSSON

Coordination de la rédaction: Isabelle ASLANI

Conception: Sophana UNG

CIIL - CNRS UMR9017 - INSERM U1019  
1, rue du Professeur Calmette - 59000 Lille

<https://www.ciil.fr>



## Bienvenue

À nos nouveaux Doctorants:



Gemma BOGARD

Dir. I. WOLOWCZUK  
Equipe TROTTEIN

Charlotte COSTA  
Dir. J.-C. SIRARD  
Equipe SIRARD



Benjamin GRAIN

Dir. V. AGOURIDAS  
Equipe MELNYK

Hala MANSOUR  
Dir. J. KHALIFE  
Equipe KHALIFE



Malak AL IBRAHIM

Dir. K. SERON  
Equipe DUBUSSON

Jérémie ALLOO  
Dir. S. PIED  
Equipe PIED



Claudianne LAINE

Dir. C. PIERROT  
Equipe KHALIFE

Laura LEPREVOST  
Dir. F. JACOB-DUBUSSON  
Equipe MIELCAREK



Dylan JUCKEL

Dir. S. BELOUZARD  
Equipe DUBUSSON

Nasreddine SAIDI  
Dir. S. PIED  
Equipe PIED

