

État de la résistance

exemple d'une bactérie modèle :
Staphylococcus aureus

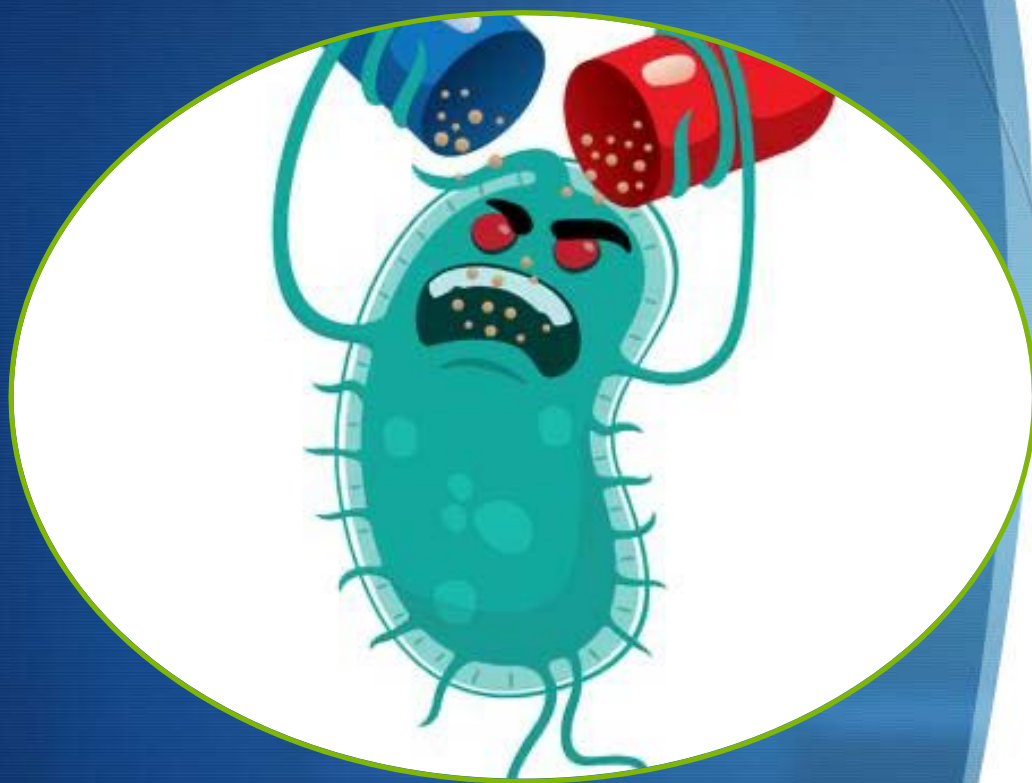
Dr Nicolas BLONDIAUX
Maître de Conférences de Universités – Praticien Hospitalier
Laboratoire – Microbiologie
CH Gustave Dron, Tourcoing

DUACAI – 21 janv. 2021



Université
de Lille



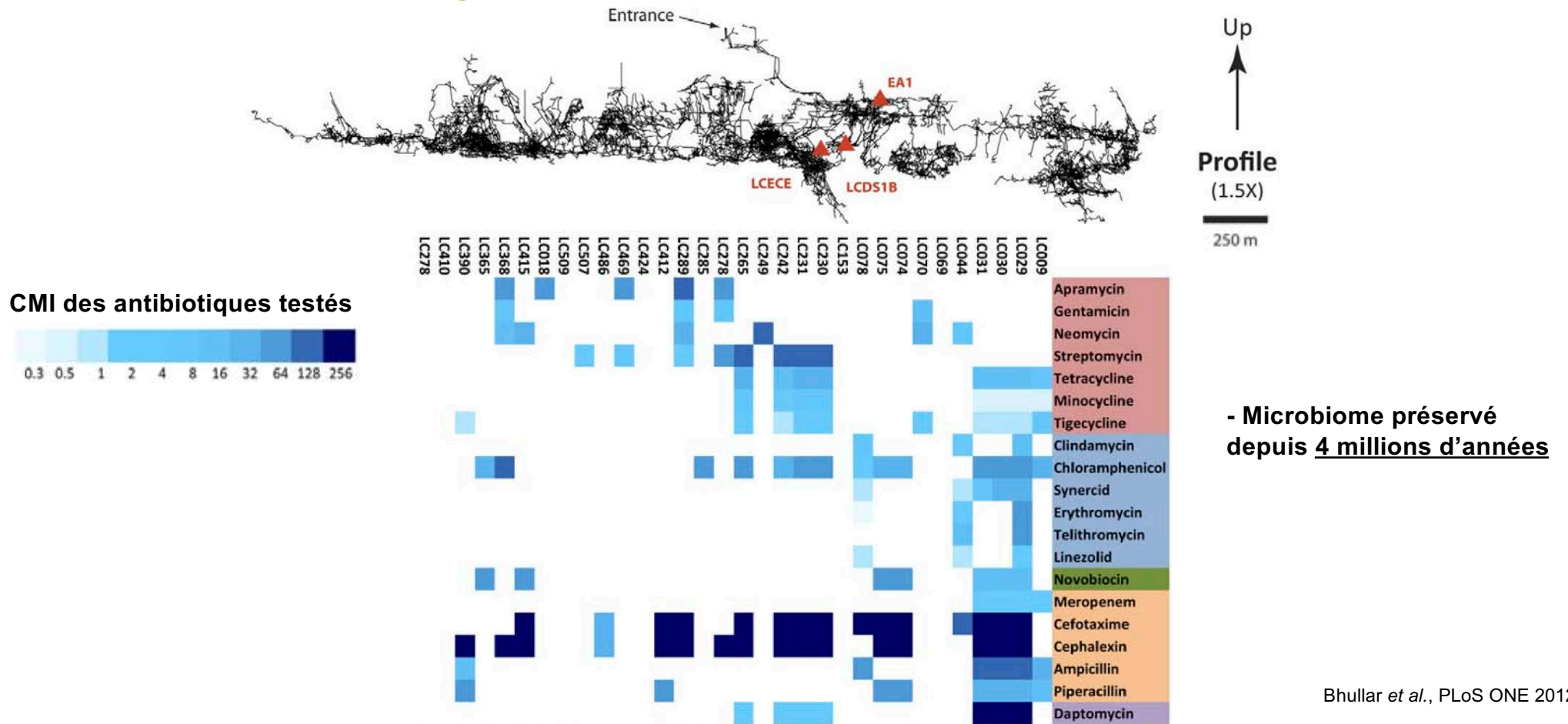


ANTIBIO- RÉSISTANCE

Les origines du mal

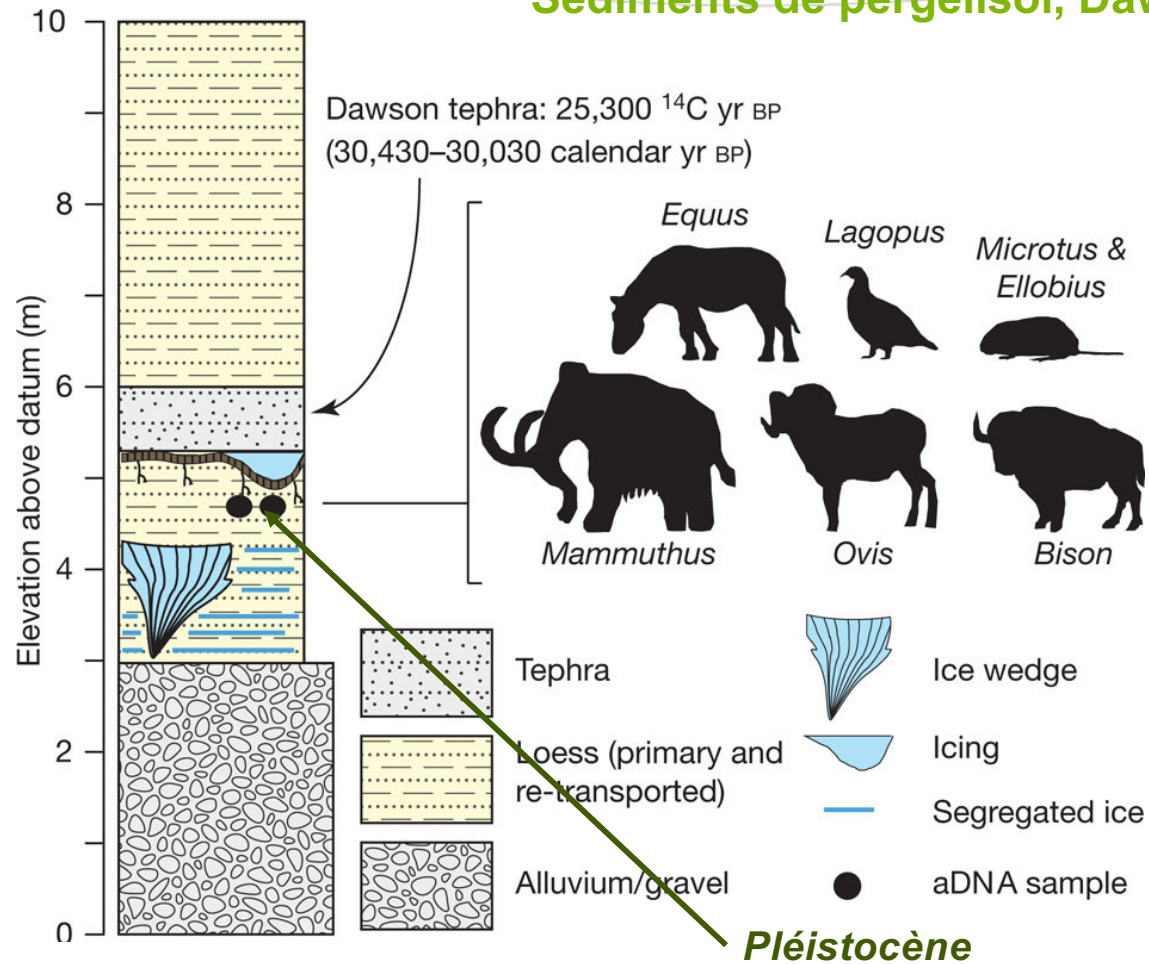
Origines de la résistance

Caverne de Lechuguilla, Carlsbad Caverns National Park, Nouveau Mexique



Origines de la résistance

Sédiments de pergélisol, Dawson City, Yukon



Découverte de formes ancestrales des gènes

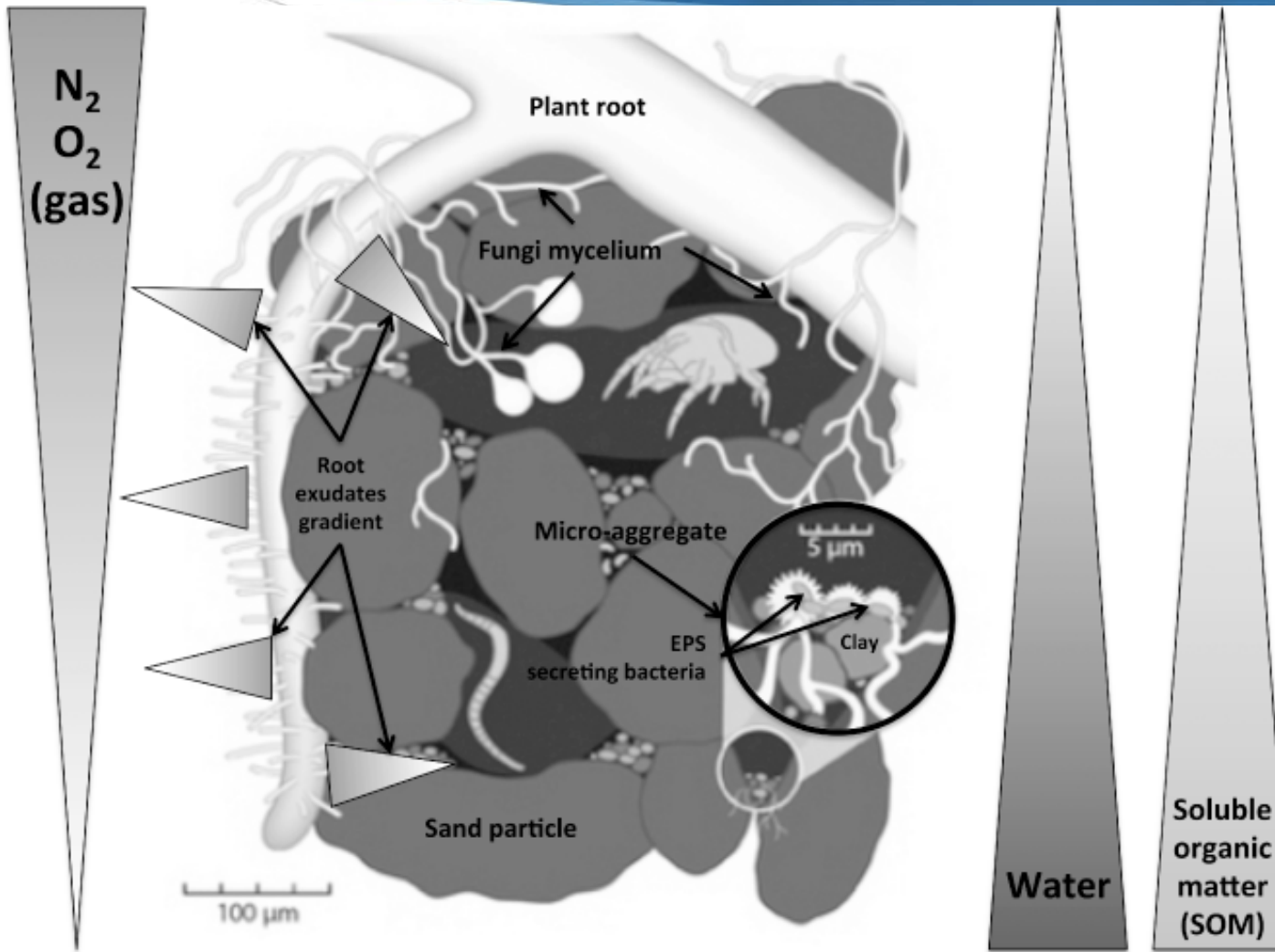
- **vanA**
- **bla**
- **tetR**
- ...

Origines de la résistance

♦ **Mêmes données pour le microbiome humain**

- ♦ Flore digestive d'une **momie andine précolombienne** à Cuzco, Pérou, 1170-980 av. J-C (Santiago-Rodriguez, *PLoS ONE* 2015)
 - ♦ gènes de résistance aux bêta-lactamines, fosfomycine, chloramphénicol, aminosides, macrolides, quinolones, tétracyclines, et vancomycine
- ♦ Flore orale de 4 **squelettes d'un monastère médiéval** de Dalheim, Allemagne, 950-1200 (Warinner, *Nat Genet* 2014)
 - ♦ gènes de résistance aux aminosides, bêta-lactamines, bacitracine, bactériocines et macrolides
 - ♦ plasmide avec gène codant une pompe à efflux homologue de CTn5 de *Clostridium difficile*
- ♦ Souche de *Shigella flexneri* responsable de la mort d'un jeune **soldat de la Première Guerre Mondiale** à Wimereux, 1915 (Mather, *Lancet* 2014)
 - ♦ gène de résistance à la pénicilline et à l'érythromycine

« Résistome » environnemental



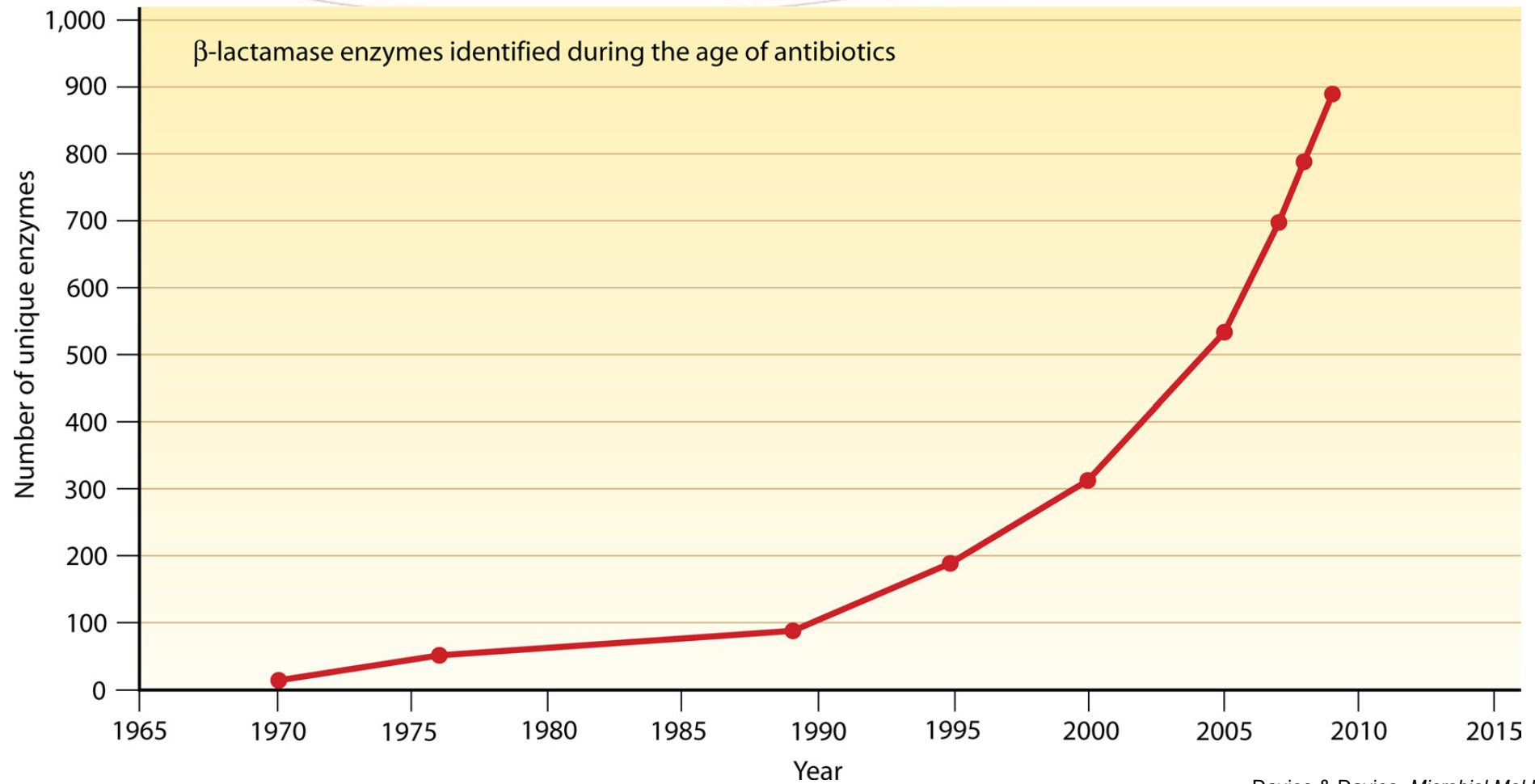
Beaucoup d'antibiotiques sont **élaborés par des microorganismes**

ils se protègent :

- en produisant des **enzymes inactivatrices**,
- grâce à des **cibles modifiées**.

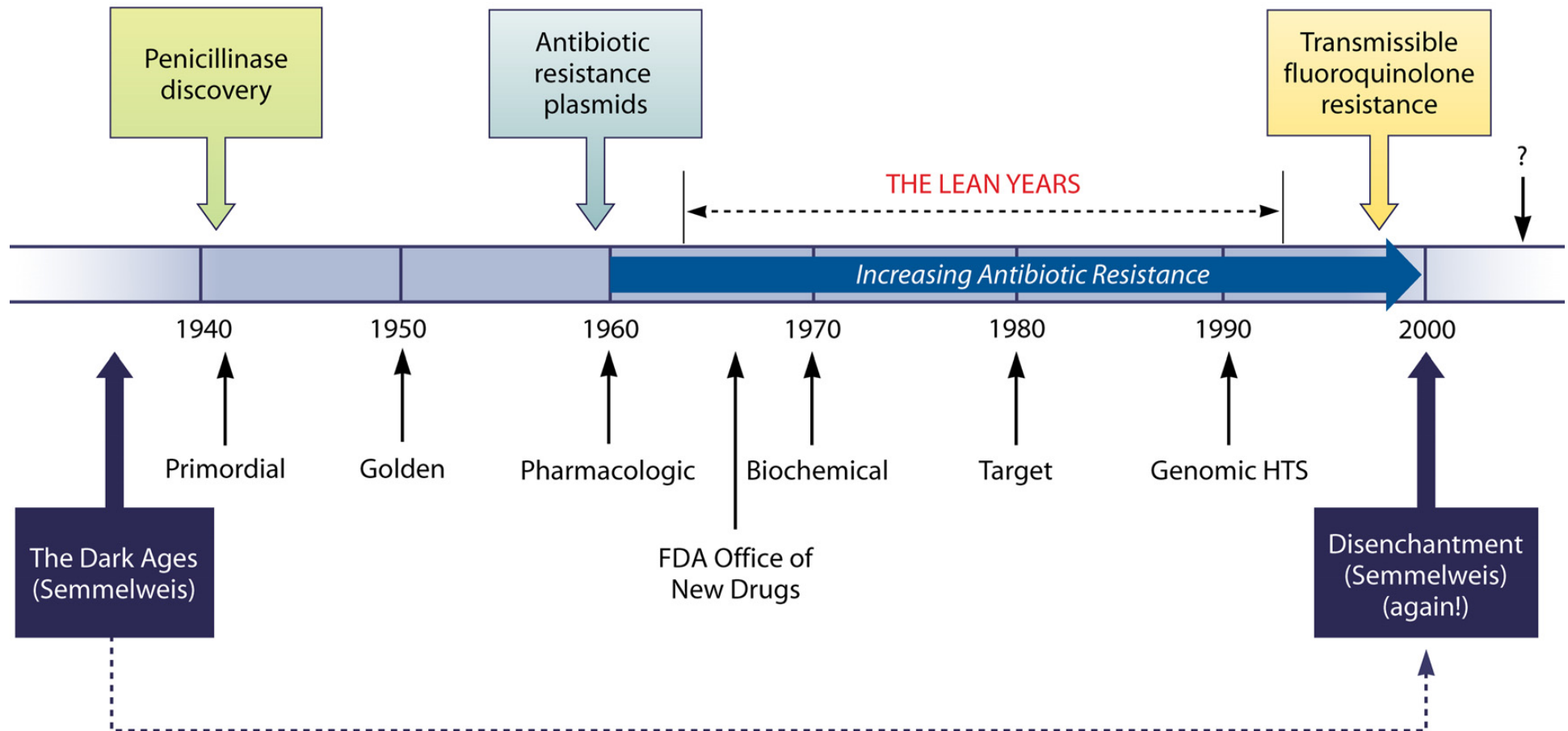
Les gènes qui encodent ces mécanismes de résistance ont sans doute été transmis à d'autres bactéries, notamment aux **espèces pathogènes**.

Antibiothérapie : la « sélection artificielle »



Davies & Davies, *Microbiol Mol Biol Rev* 2010

Ère de l'antibiothérapie : l'éternelle course contre la montre ?



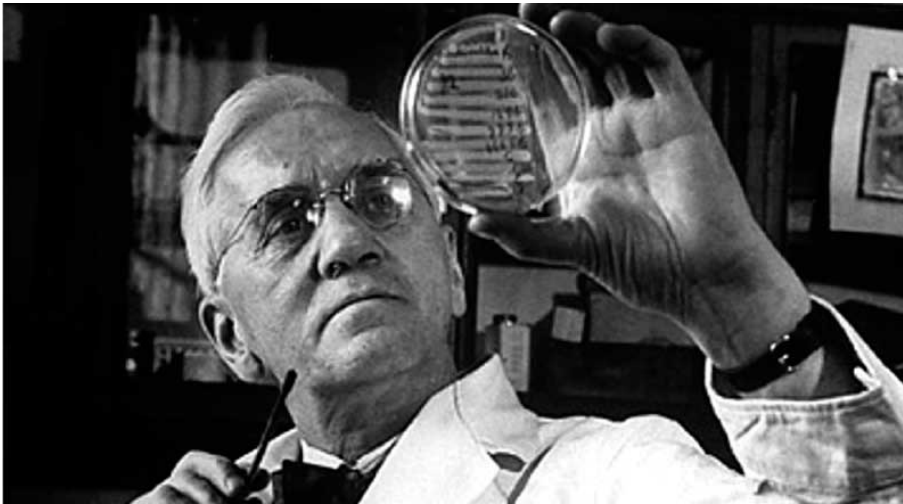


Antibiotique vs. Bactérie

exemple de
Staphylococcus aureus

Première arme anti-staphylococcique : la pénicilline G

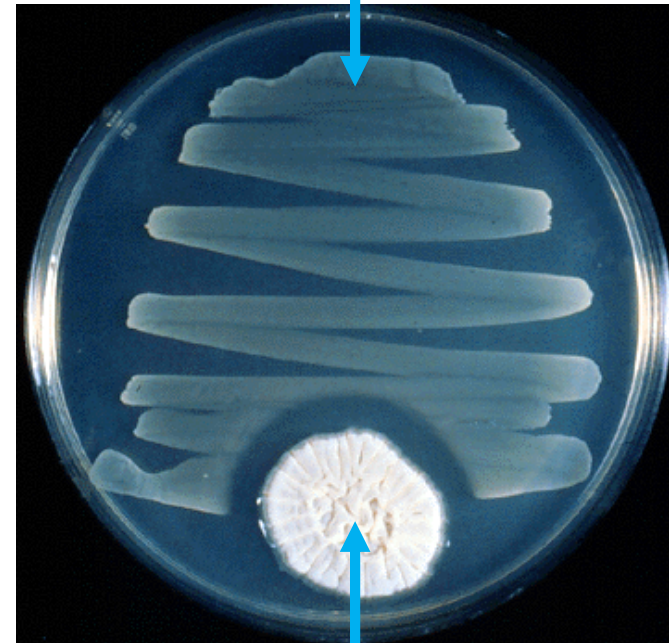
1929 : découverte fortuite d'une moisissure
qui inhibe la croissance du staphylocoque



Alexander Fleming
(1881-1955)

Prix Nobel de Physiologie ou Médecine 1945

Staphylococcus aureus



Penicillium notatum

Christine L. Case,
Skyline College,
Californie

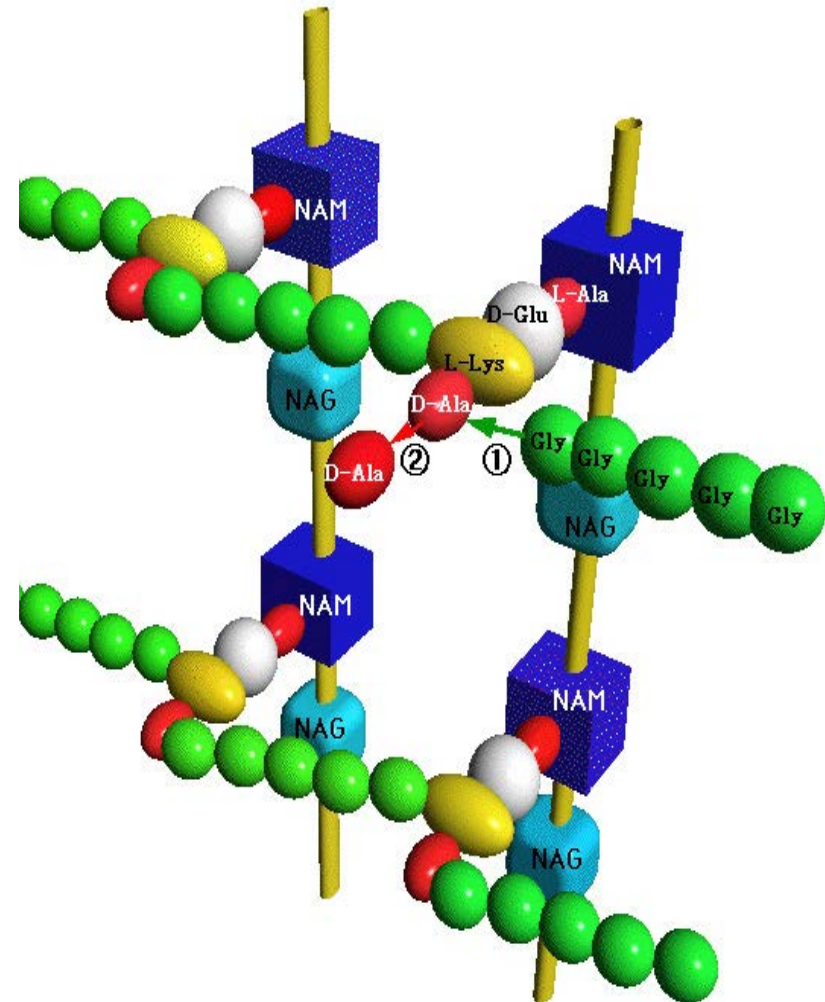
Production et distribution de masse : 1945

Pénicilline G

Mécanisme d'action : Inhibition de la synthèse de la paroi

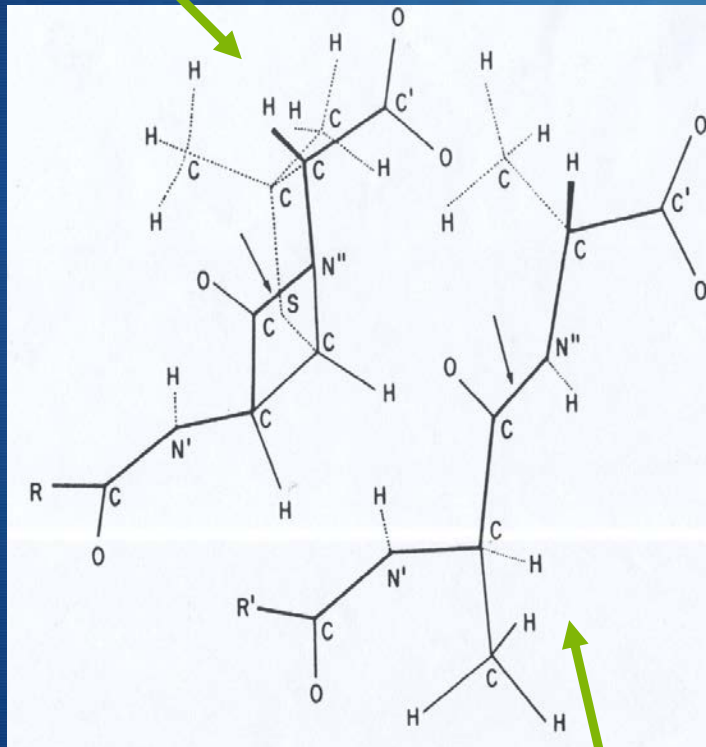
Peptidoglycane de *S. aureus* :

Action des transpeptidases (P.L.P.)



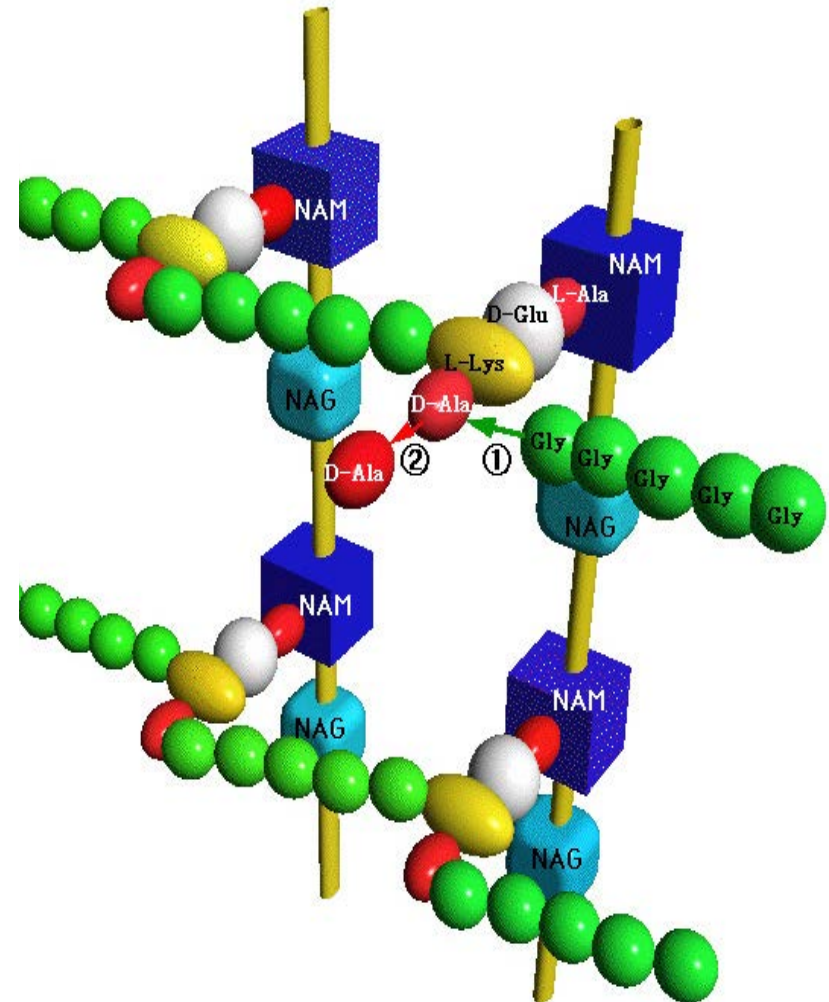
Pénicilline G

bêta-lactamine



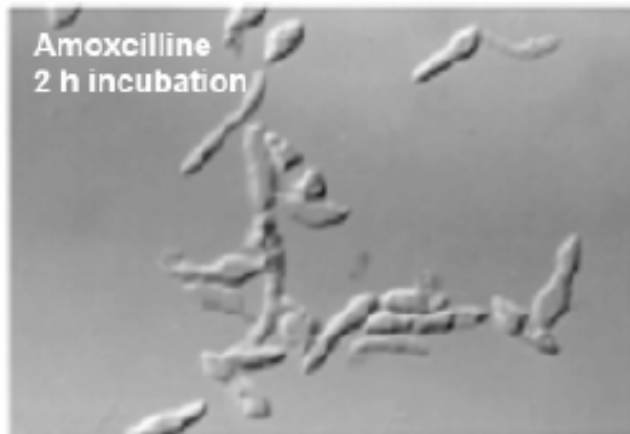
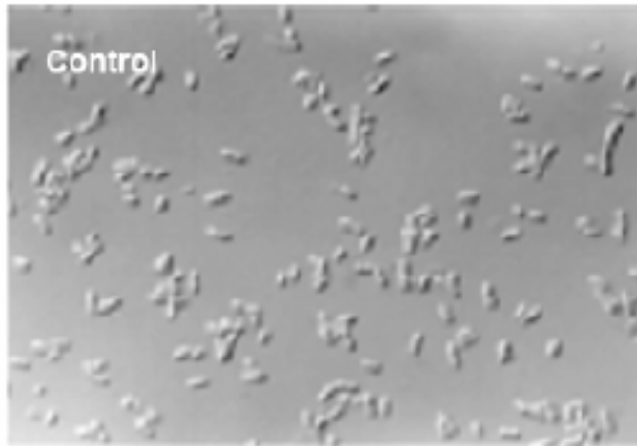
D-Ala-D-Ala

Reproduit de Tripper & Strominger *Proc Natl Acad Sci* 1965



Inhibition de la transpeptidation

Pénicilline G : inhibition de la synthèse de la paroi



Sensibilité naturelle de *Staphylococcus aureus*

💧 Sensibilité aux bêta-lactamines (CMI moyennes)

💧 Pénicilline G	0,008 g/L
💧 Oxacilline	0,25 g/L
💧 Cefalotine	0,25-0,5 g/L
💧 Cefotaxime	2 g/L
💧 Imipénème	0,12-0,25 g/L

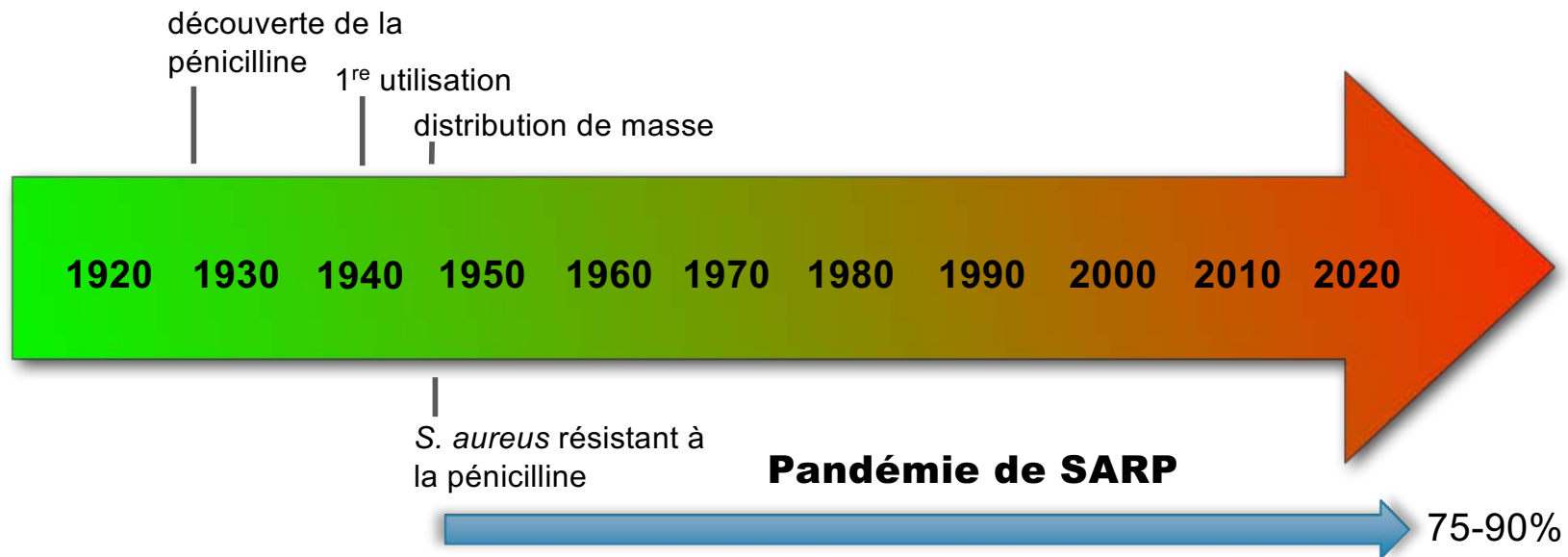
Sensibilité naturelle de *Staphylococcus aureus*

💧 Sensibilité aux bêta-lactamines (CMI moyennes)

💧 Pénicilline G	0,008 g/L
💧 Oxacilline	0,25 g/L
💧 Cefalotine	0,25-0,5 g/L
💧 Cefotaxime	2 g/L
💧 Imipénème	0,12-0,25 g/L

→ **bêta-lactamine la plus active sur une souche sauvage**

Émergence de *S. aureus* résistant à la pénicilline



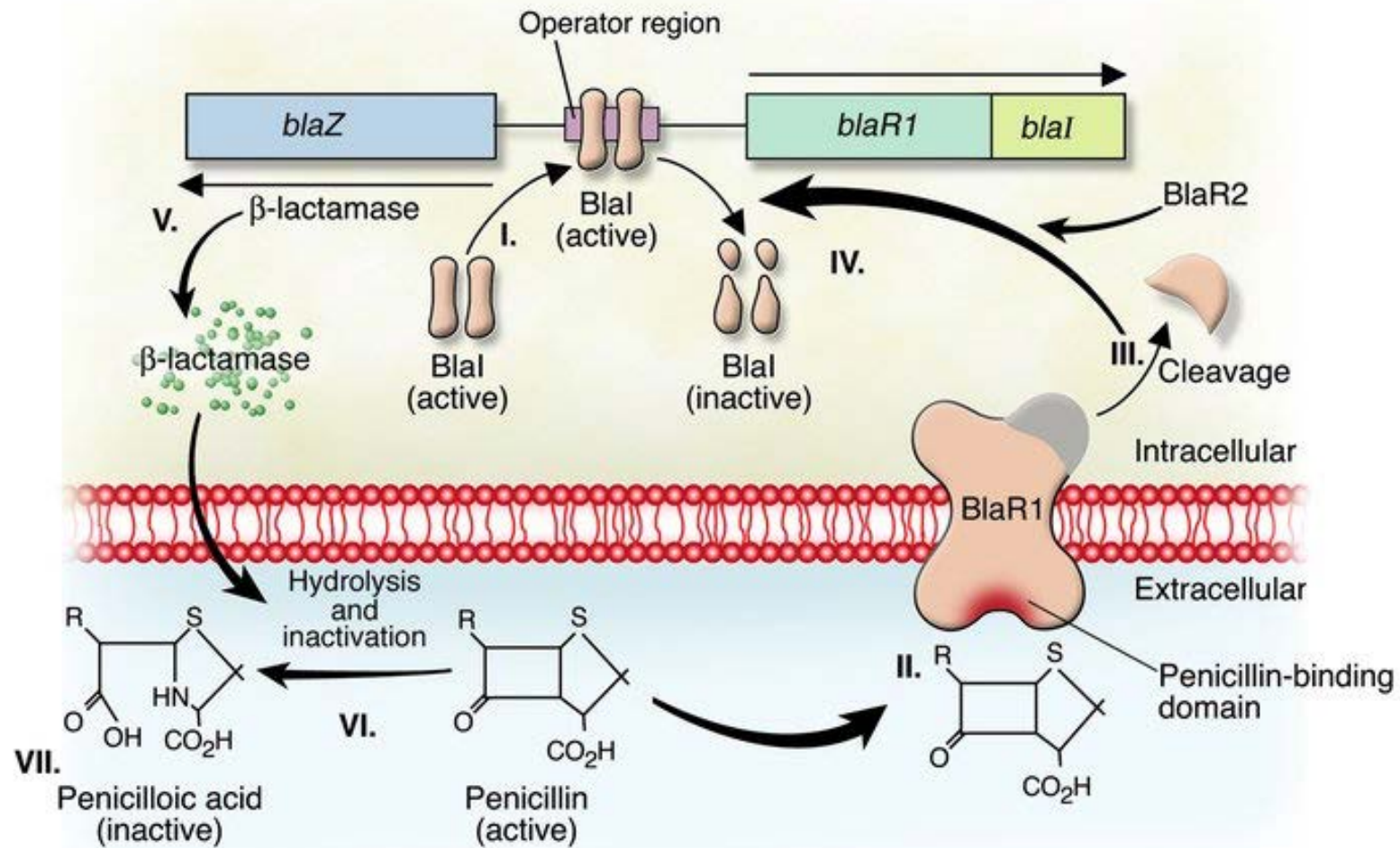
EXTRACTION OF A HIGHLY POTENT PENICILLIN INACTIVATOR FROM PENICILLIN RESISTANT STAPHYLOCOCCI¹

WILLIAM M. M. KIRBY

STANFORD UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE,
SAN FRANCISCO, CALIF.

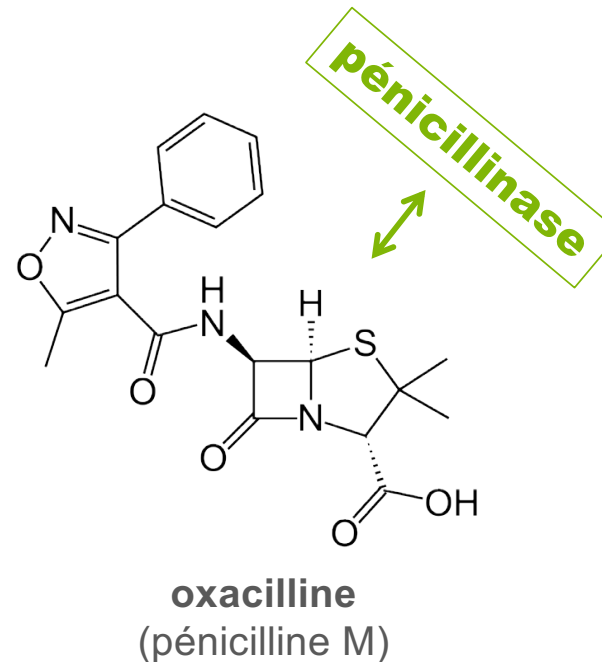
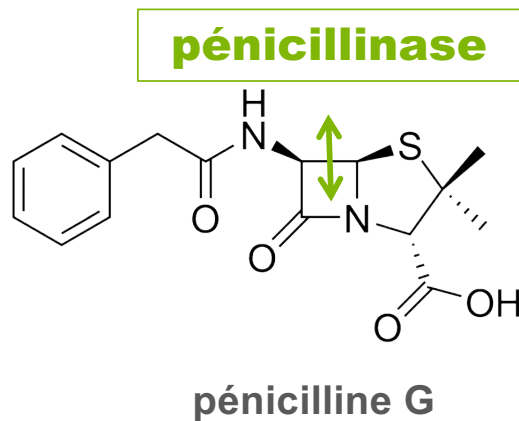
Science, 2 juin **1944**

Émergence de *S. aureus* résistant à la pénicilline



Émergence de *S. aureus* résistant à la pénicilline

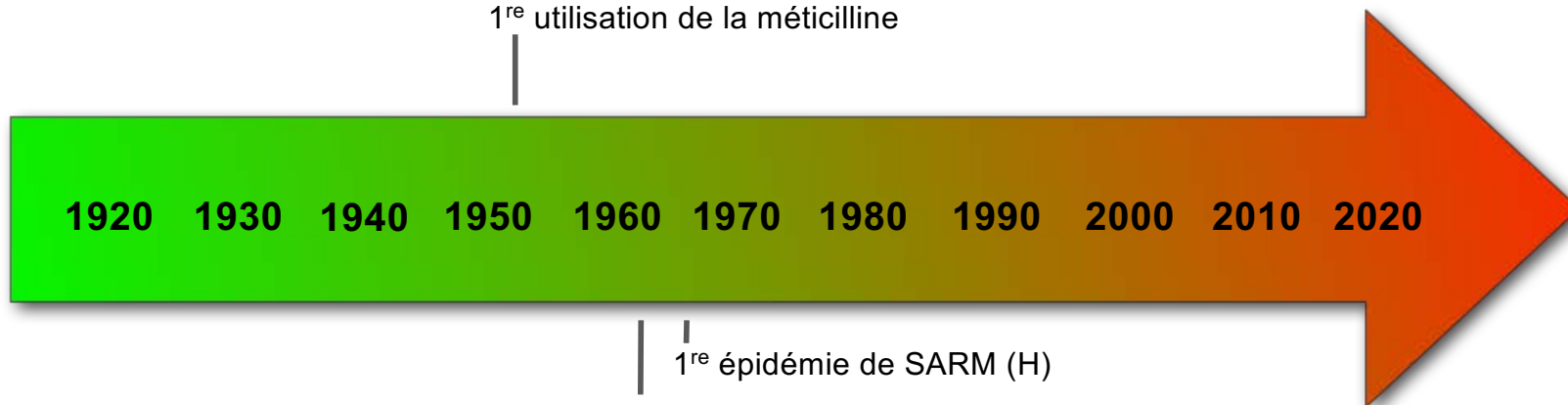
La contre-attaque : production d'une pénicilline résistante à la pénicillinase



les **pénicillines M** : Oxacilline (BRISTOPEN®), Cloxacilline (ORBÉNINE®),
bêta-lactamines les plus actives sur le SARP

Émergence de *S. aureus* résistant à la méticilline

1^{re} utilisation de la méticilline



Pandémie de SARP

Pandémie de SARM hospitaliers

“Celbenin”-resistant *Staphylococci*

SIR,—The *Staphylococcus* Reference Laboratory receives for phage-typing large numbers of strains of staphylococci, and it seemed that this material might usefully be examined to see whether any strains resistant to the new penicillinase-resistant penicillin (BRL 1241, “celbenin”) were in circulation at about the time of introduction of the new antibiotic.

M. PATRICIA JEVONS.

Staphylococcus Reference Laboratory,
Colindale, London N.W.9.

Brit Med J, 1961

METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCI IN A GENERAL HOSPITAL

E. W. COLLEY
M.R.C.S., D.Path.

SENIOR REGISTRAR IN BACTERIOLOGY

M. W. McNICOL
M.B. Glasg., M.R.C.P.
RESEARCH REGISTRAR *

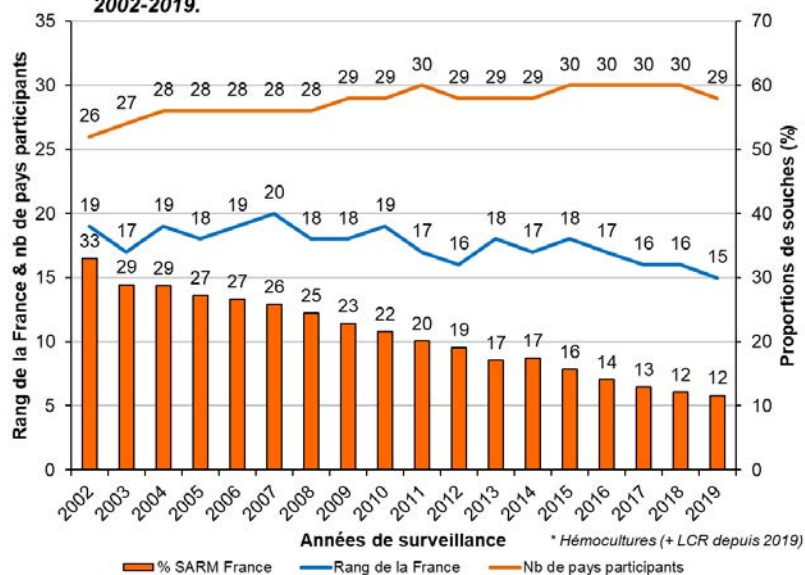
P. M. BRACKEN
A.I.M.L.T.
SENIOR TECHNICIAN

THE CENTRAL MIDDLESEX HOSPITAL, LONDON, N.W.10

Lancet, 1965

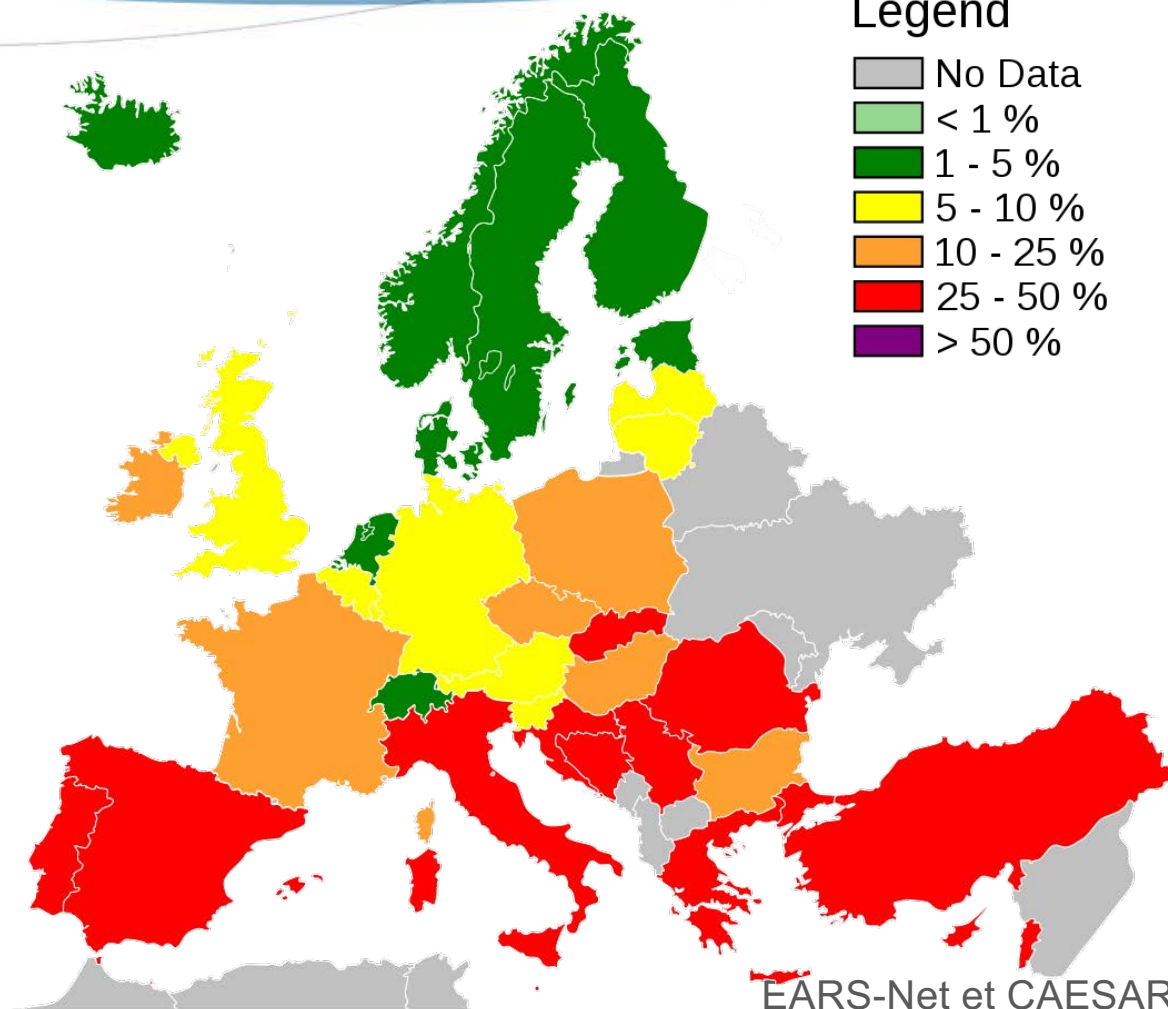
Épidémiologie des SARM

Staphylococcus aureus
Prélèvements d'infections invasives*, EARS-Net France
2002-2019.



Legend

- No Data
- < 1 %
- 1 - 5 %
- 5 - 10 %
- 10 - 25 %
- 25 - 50 %
- > 50 %



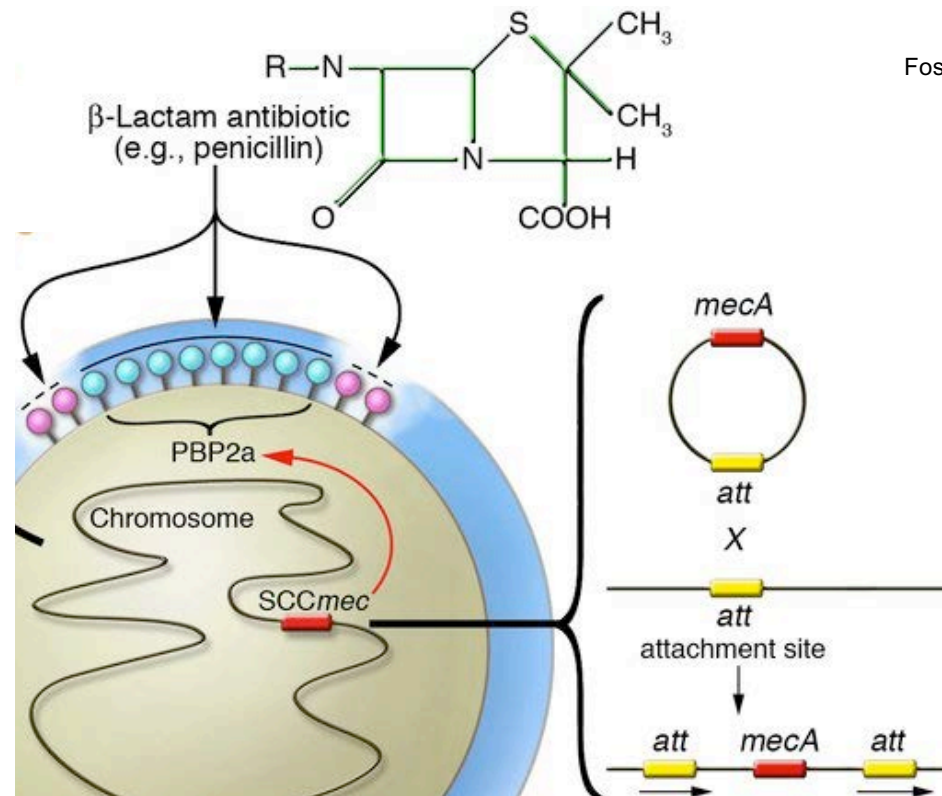
EARS-Net et CAESAR 2017

Émergence de *S. aureus* résistant à la méticilline

Production d'une PLP surnuméraire (PLP2a)

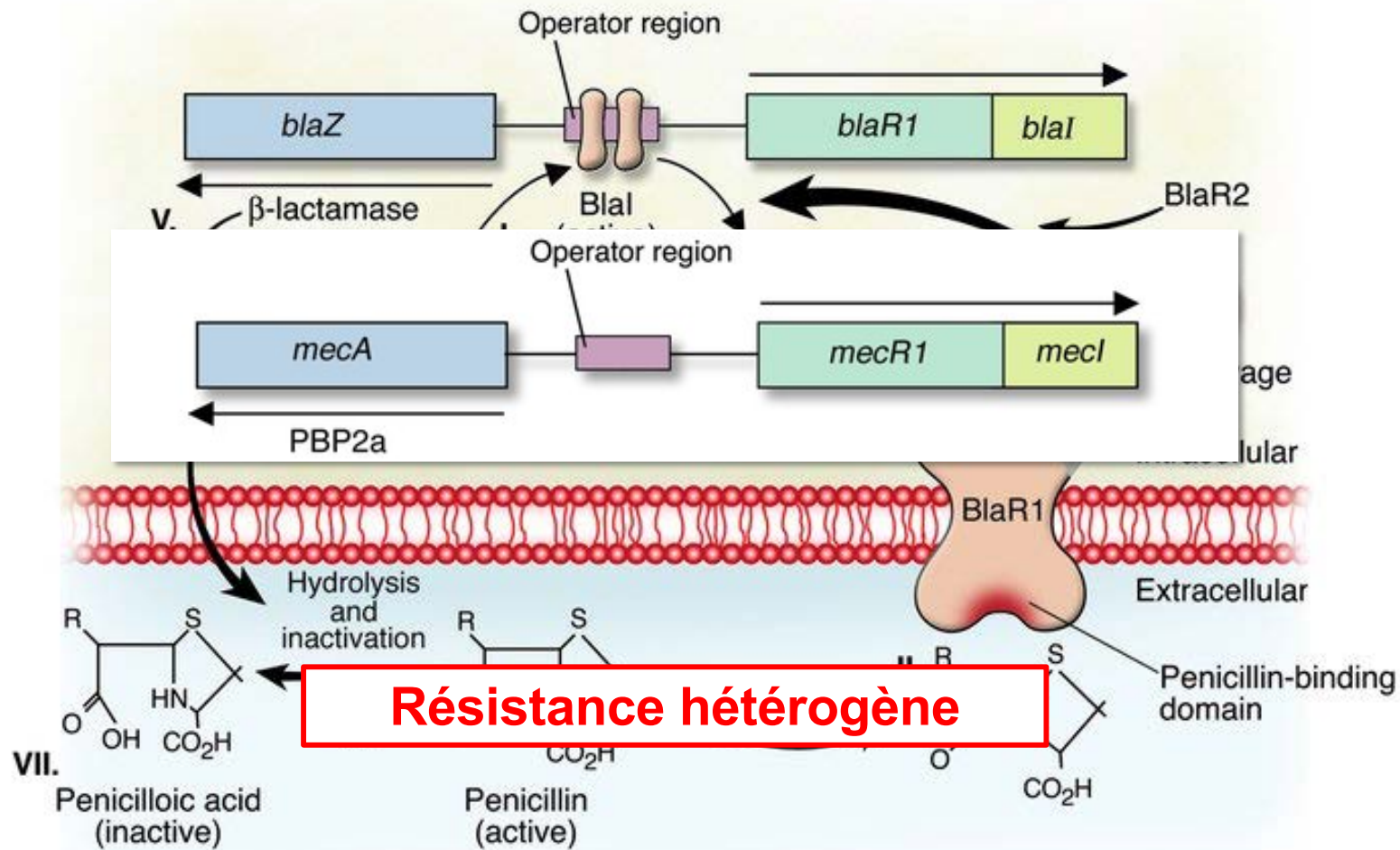
Foster, *J Clin Invest* 2004

- encodée par le **gène mecA**
- faible affinité pour les bêta-lactamines

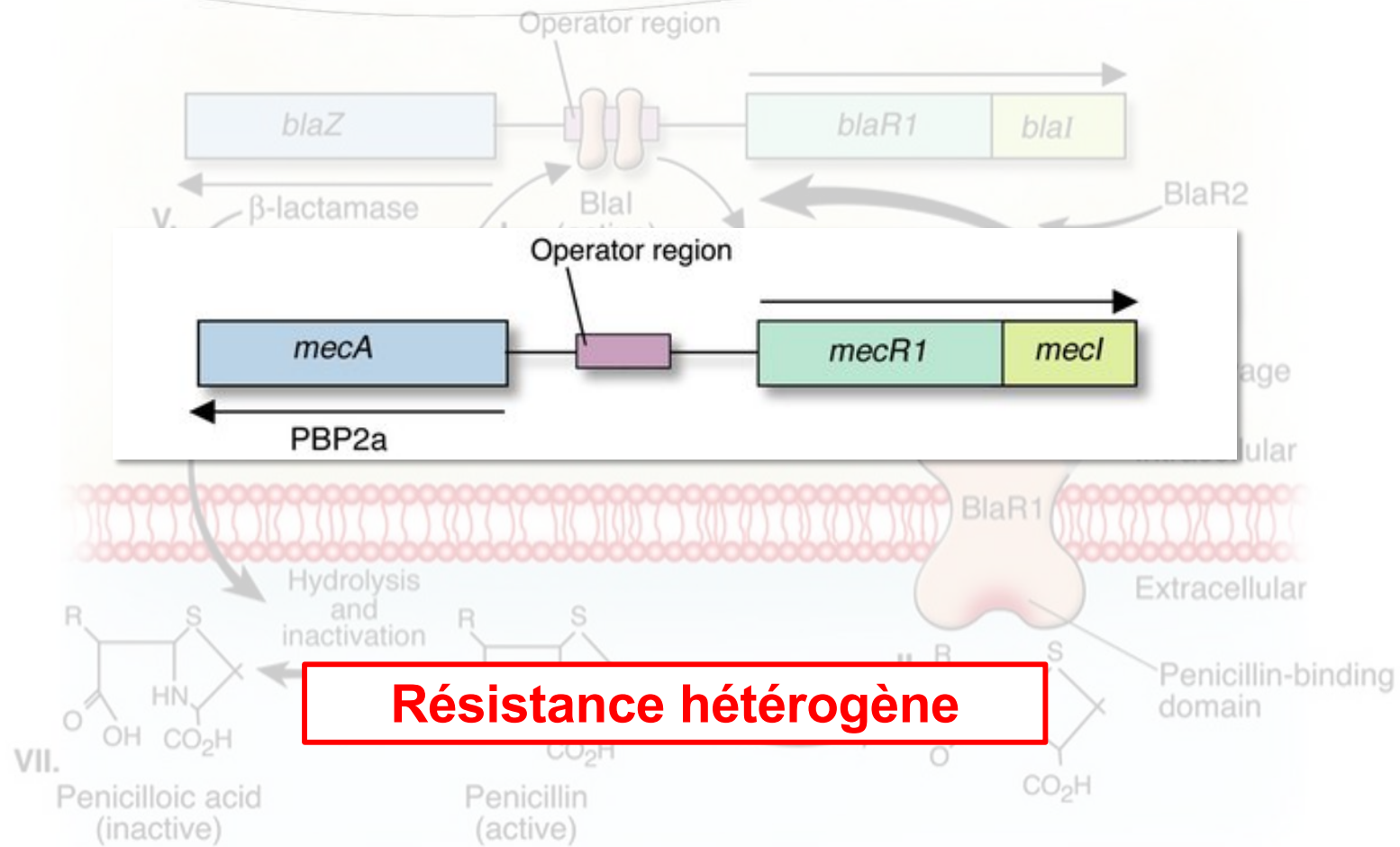


Résistance croisée à l'ensemble des bêta-lactamines

Méticillino-résistance : mécanisme inductible

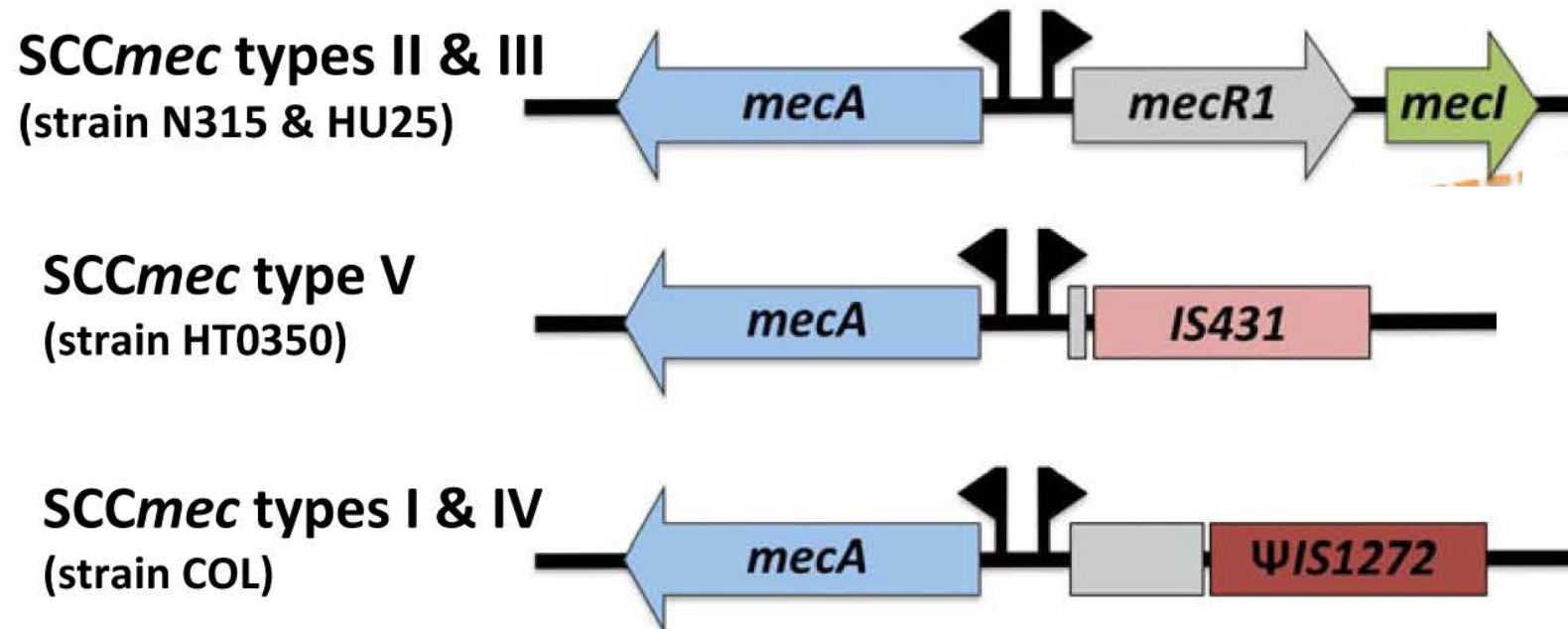


Méticillino-résistance : mécanisme inductible



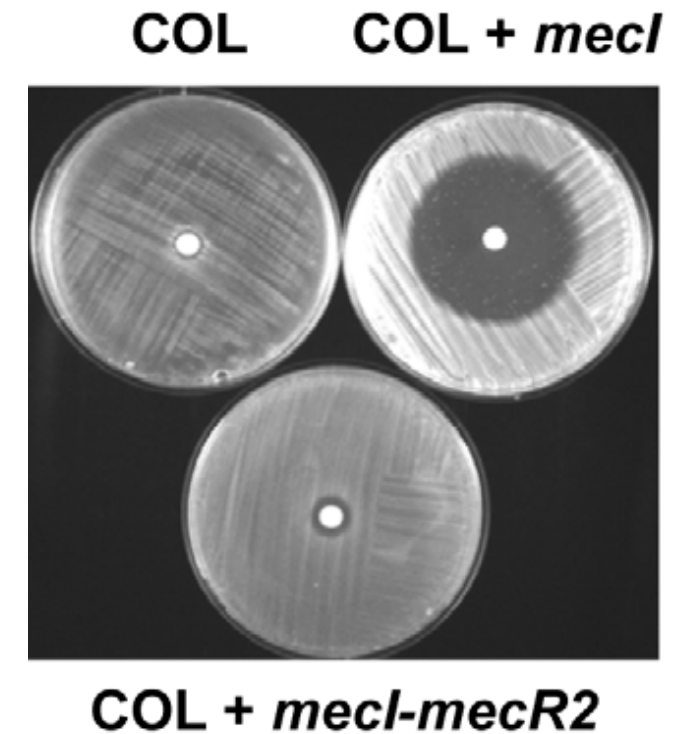
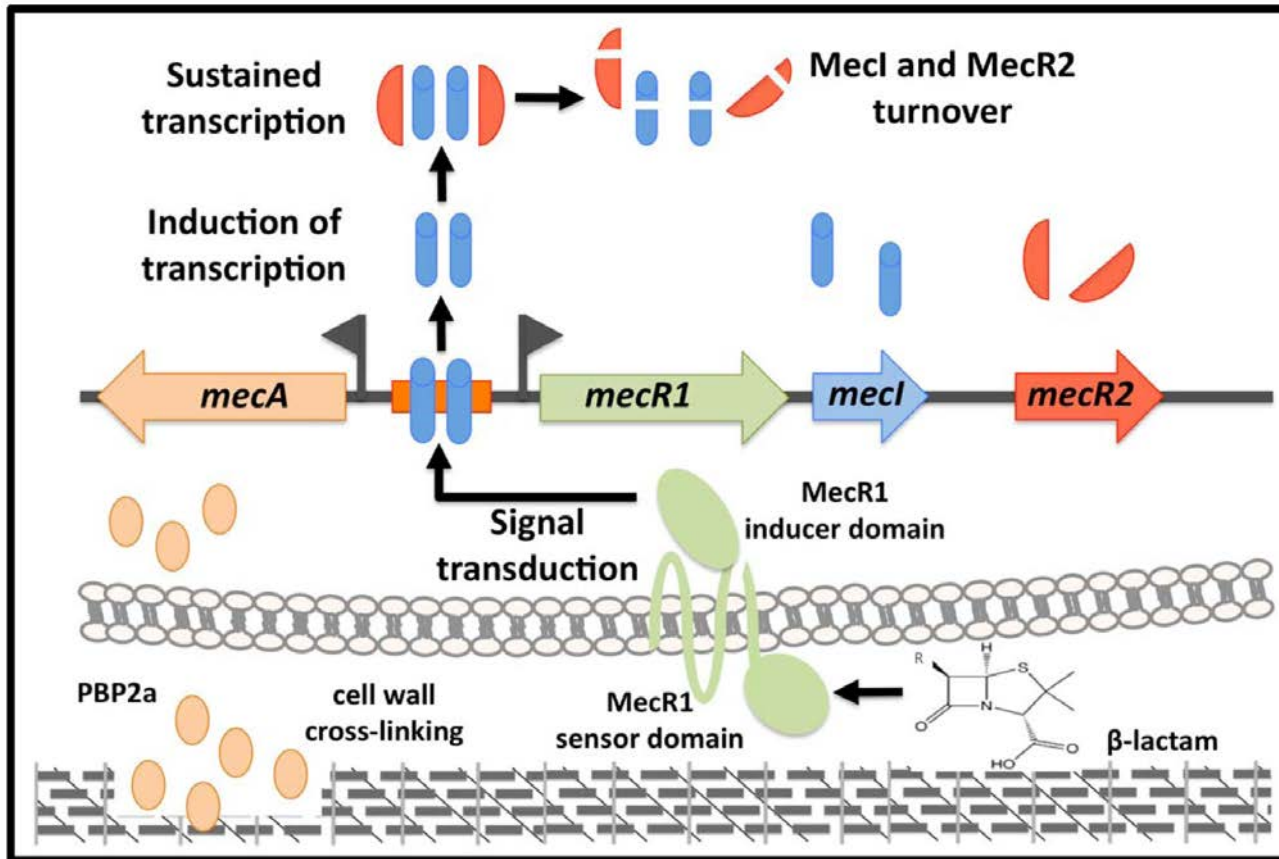
Résistance hétérogène

Diversité des cassettes SCCmec

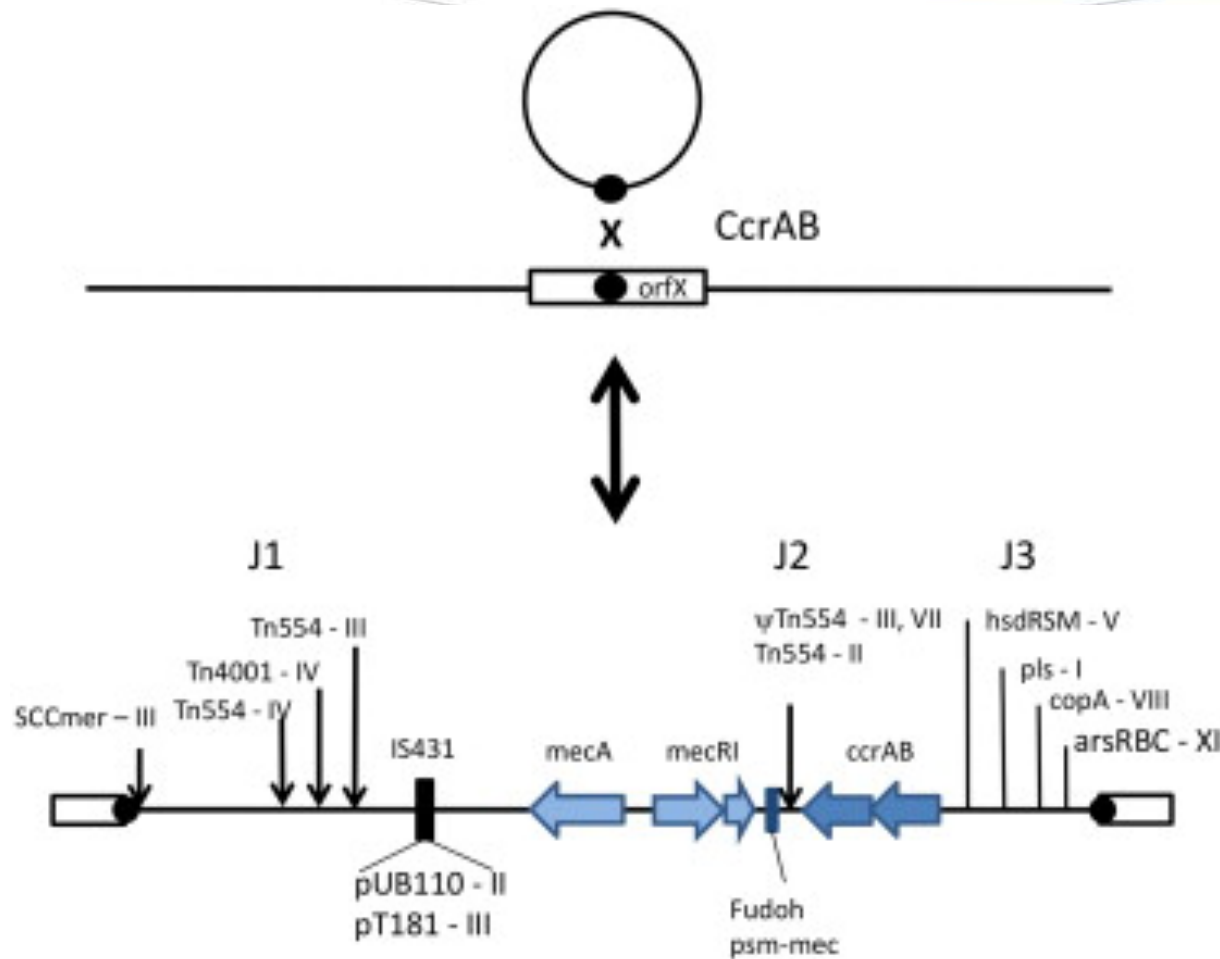


Types I, IV et V production de PLP2a **sans induction**

Modification des SCCmec de type II et III



Multi-résistance associée



- J1, J2, J3 : **joining regions**
- Insertion de plasmides et/ou transposons
- Acquisition de gènes de résistance
 - *ermA*
 - *aph(3')IIIa*
 - *ant(4')Ia*
 - *aac(6')Ie + aph(2'')Ia*
 - ...

Multi-résistance associée :

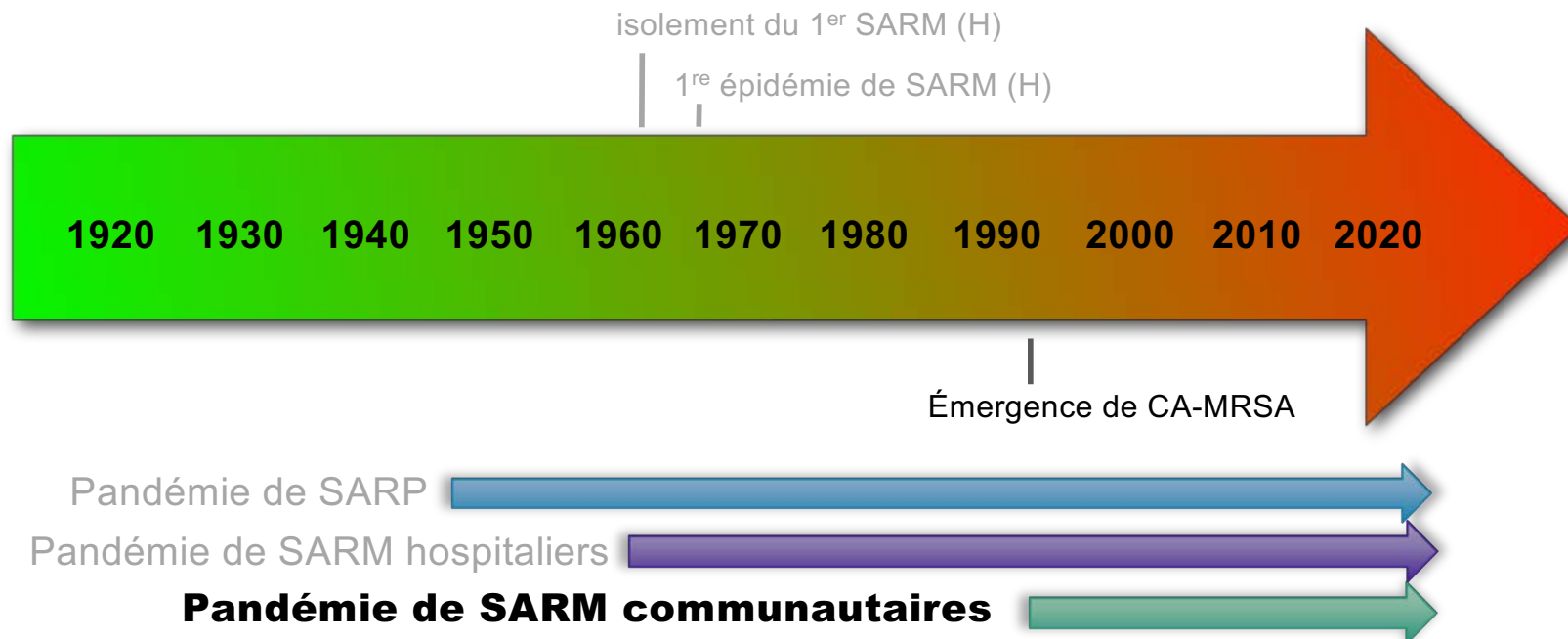
exemple d'antibiogramme de SARM hospitalier



Résistance à

- aminosides
- ac. fusidique
- tétracyclines
- furanes

Émergence de SARM communautaires



Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Children With No Identified Predisposing Risk

Betsy C. Herold, MD; Lilly C. Immergluck, MD; Melinda C. Maranan, MD; Diane S. Lauderdale, PhD;
Ryan E. Gaskin; Susan Boyle-Vavra, PhD; Cindy D. Leitch; Robert S. Daum, MD

JAMA, 1998

Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Hospitalized Adults and Children without Known Risk Factors

Edward J. Gorak, Stephen M. Yamada, and
Joel D. Brown

Clin Infect Dis, 1999

From the Department of Medicine, Infectious Disease Service, and Preventive Medicine Services, Tripler Army Medical Center; and Department of Medicine, The University of Hawaii, John A. Burns School of Medicine, and The Queen's Medical Center, Honolulu, Hawaii

CA-MRSA : diffusion mondiale

Populations particulières



Ellis *et al.*, *Clin Infect Dis* 2004



Begier *et al.*, *Clin Infect Dis* 2004

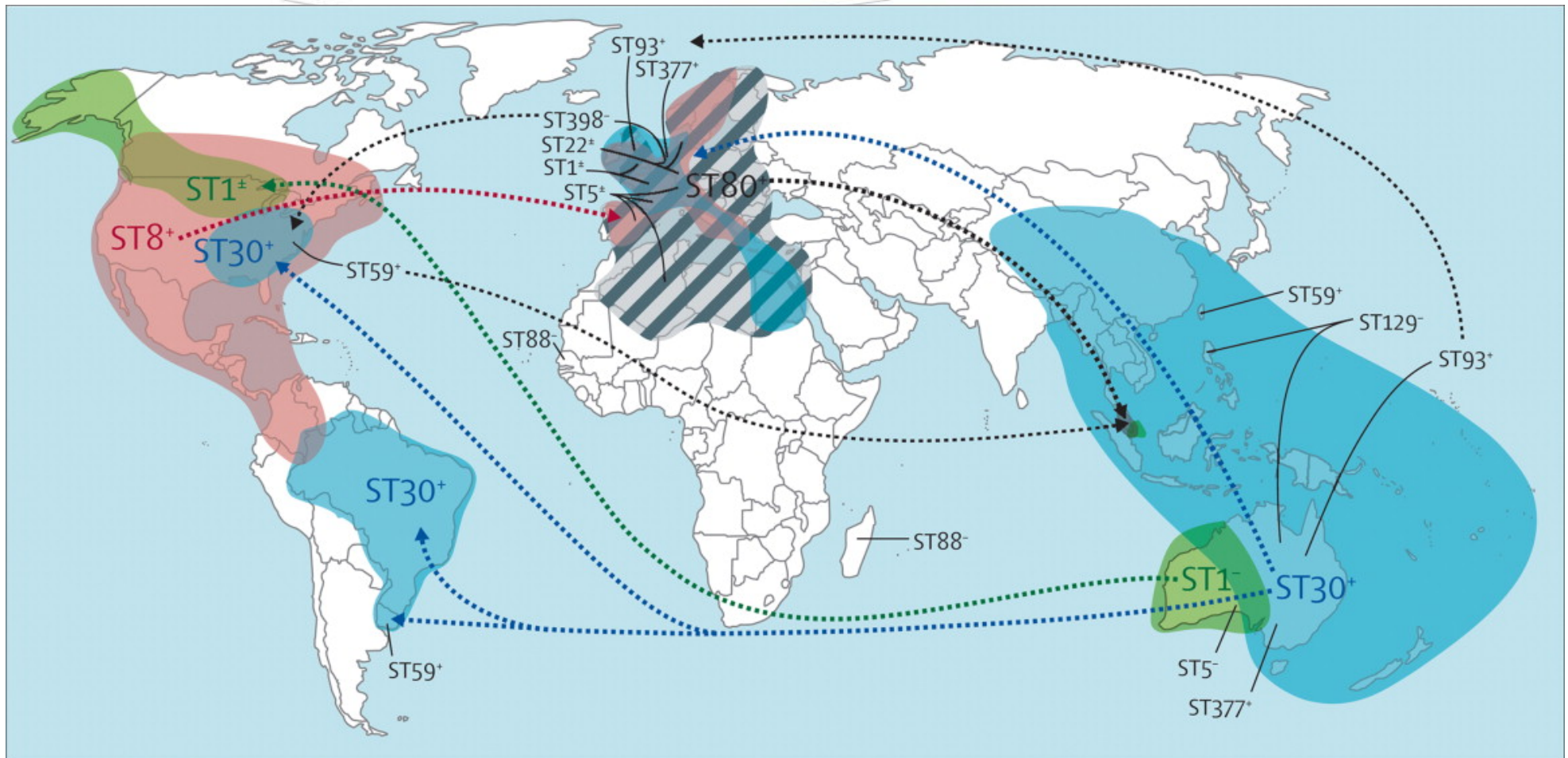


Groom *et al.*, *JAMA* 2001

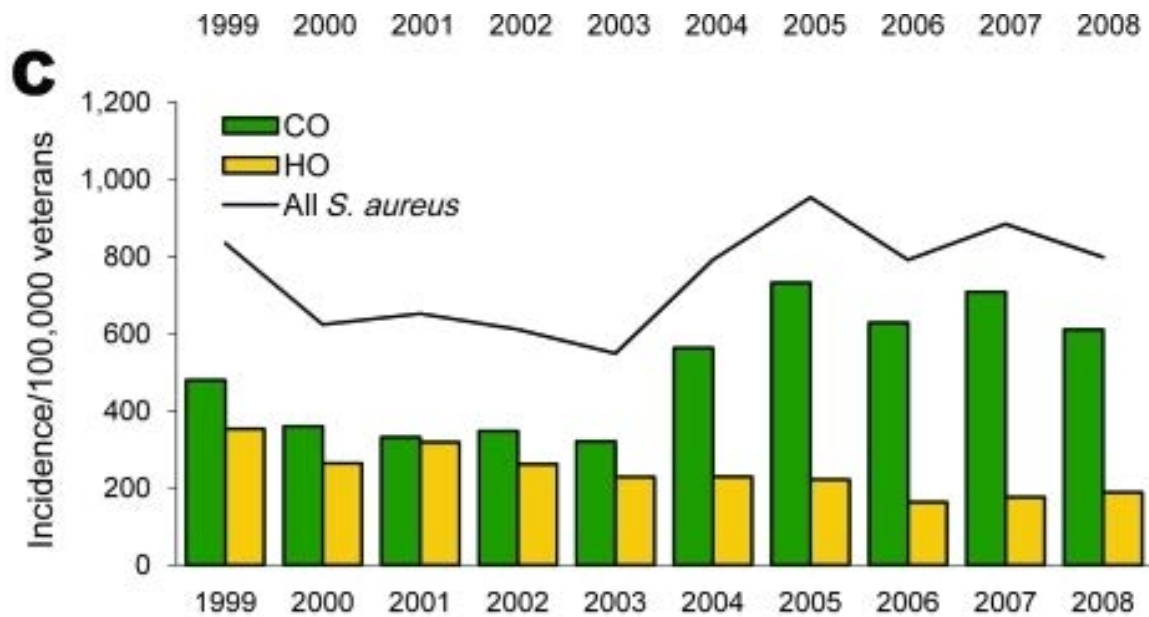


Chambers, *Emerg Infect Dis* 2001

CA-MRSA : diffusion mondiale

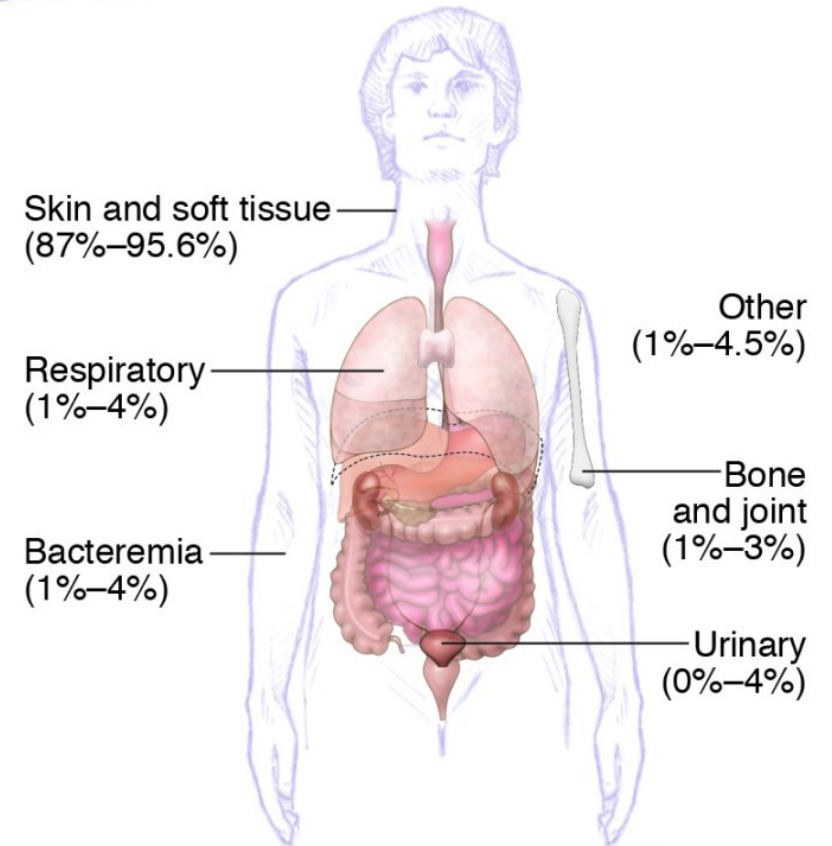


SARM communautaires vs. hospitaliers



Incidence évoluant sur des **tendances contraires**

Tracy et al., *Emerg Infect Dis* 2011

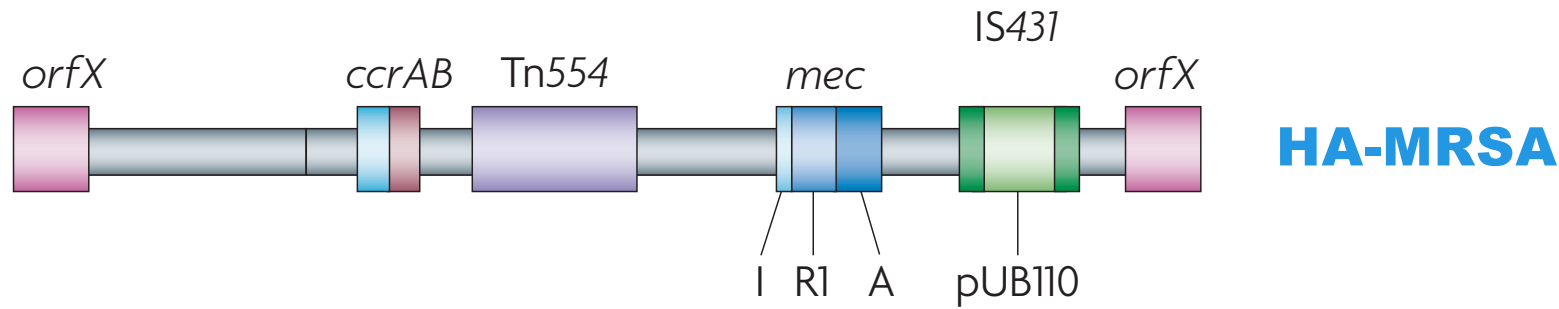


CA-MRSA = surtout des **infections PPM**

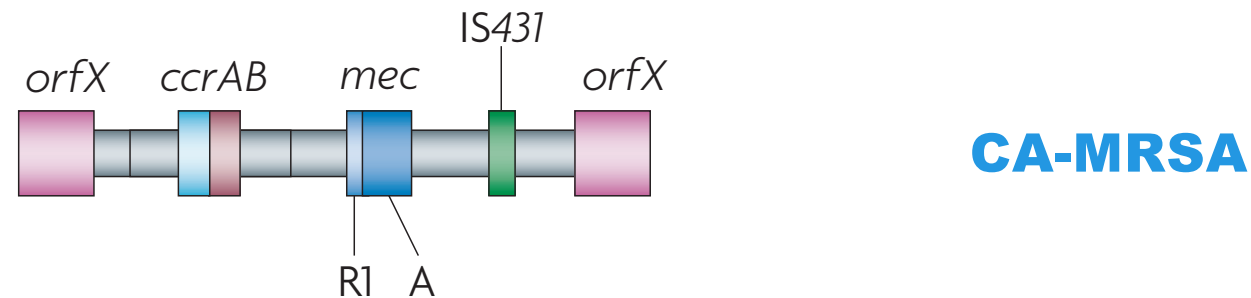
DeLeo & Chambers, *J Clin Invest* 2009

CA-MRSA moins résistants...

a SCCmecII



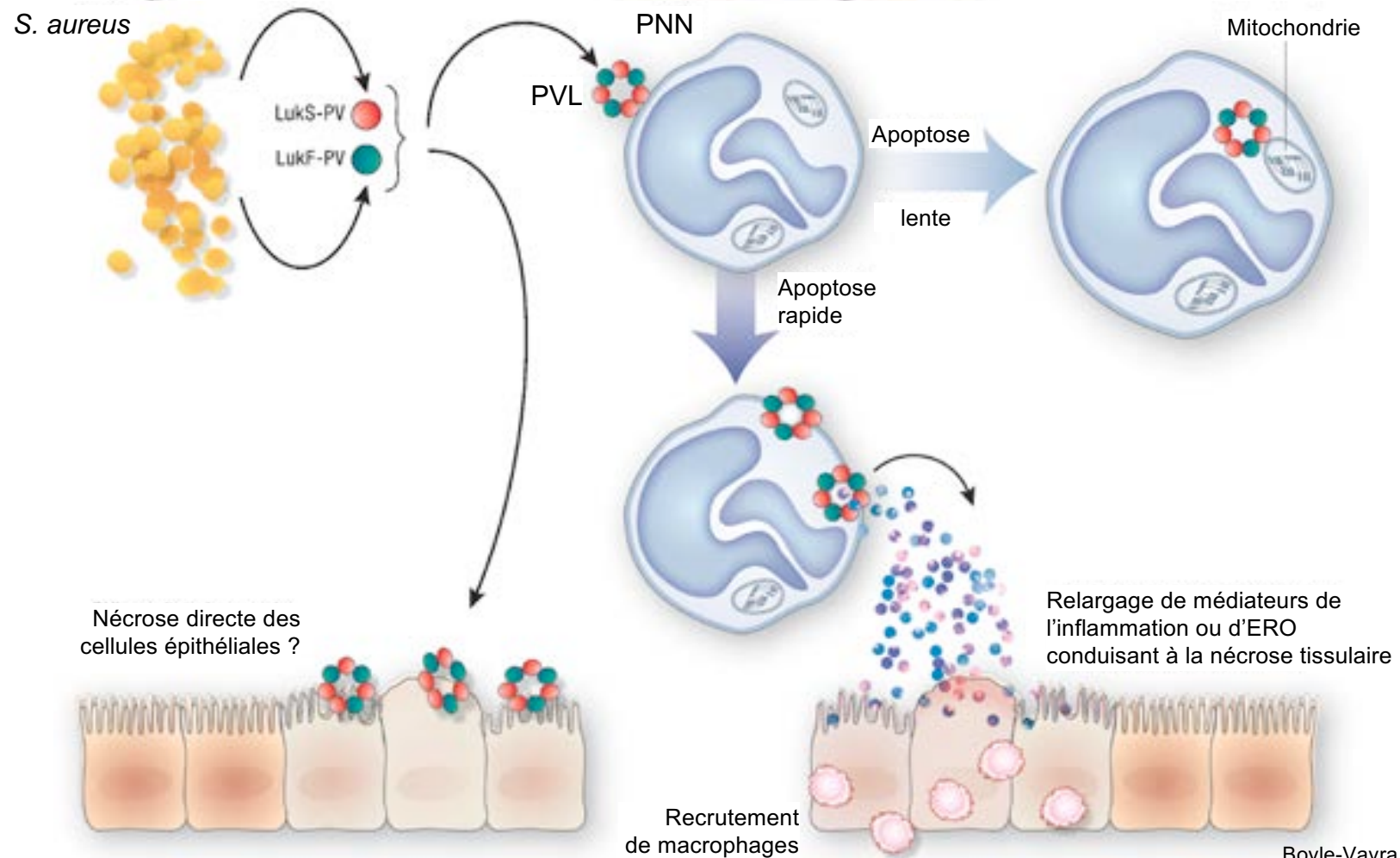
b SCCmecIV



Tn554 : *ermA* (résistance MLSb)
pUB110 : *ant(4')Ia* (résistance KT)

... mais pouvoir pathogène plus important

Leucocidine de Panton-Valentine



SARM *mecA*_{LGA251} ou *mecC*

Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study

Laura García-Álvarez, Matthew T G Holden, Heather Lindsay, Cerian R Webb, Derek F J Brown, Martin D Curran, Enid Walpole, Karen Brooks, Derek J Pickard, Christopher Teale, Julian Parkhill, Stephen D Bentley, Giles F Edwards, E Kirsty Girvan, Angela M Kearns, Bruno Pichon, Robert L R Hill, Anders Rhod Larsen, Robert L Skov, Sharon J Peacock, Duncan J Maskell, Mark A Holmes

Lancet Infect Dis, 2011

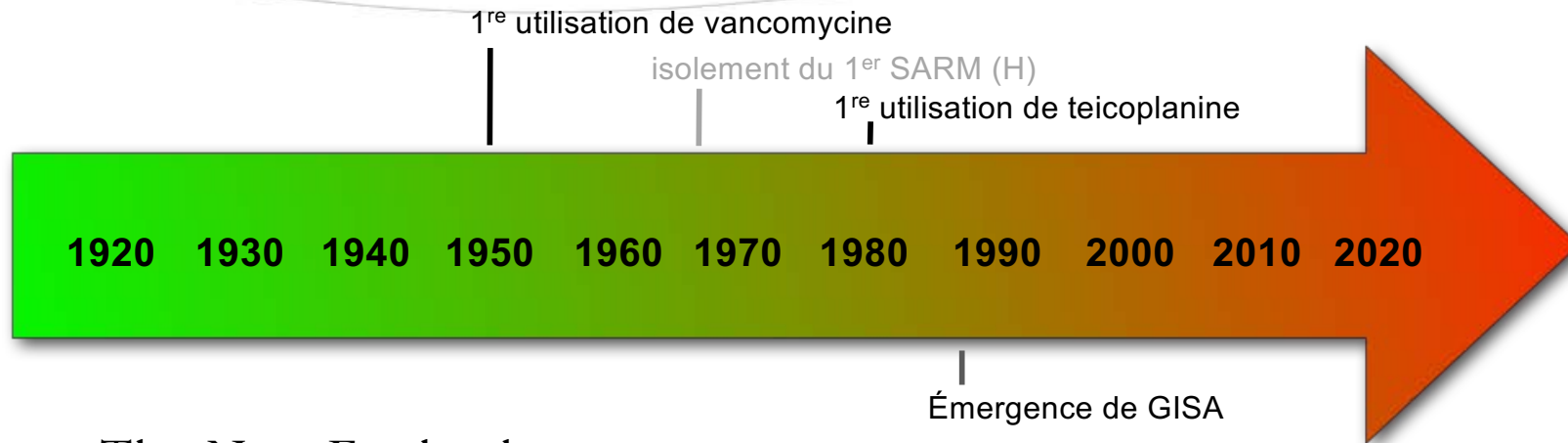
MRSA Harboring *mecA* Variant Gene *mecC*, France

Frederic Laurent, Hubert Chardon,
Marisa Haenni, Michele Bes,
Marie-Elisabeth Reverdy, Jean-Yves Madec,
Evelyne Lagier, François Vandenesch,
and Anne Tristan

Emerg Infect Dis, 2012

- < 70% d'homologie avec *mecA*
- code une **PLP2c**
- Souches d'**origine bovine**
 - Oxacilline et cefoxitine résistantes
 - PCR *mecA* **négative**
- Fin du dogme **SARM = *mecA***

Résistance aux glycopeptides



The New England Journal of Medicine

© Copyright, 1999, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 340

FEBRUARY 18, 1999

NUMBER 7



EMERGENCE OF VANCOMYCIN RESISTANCE IN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

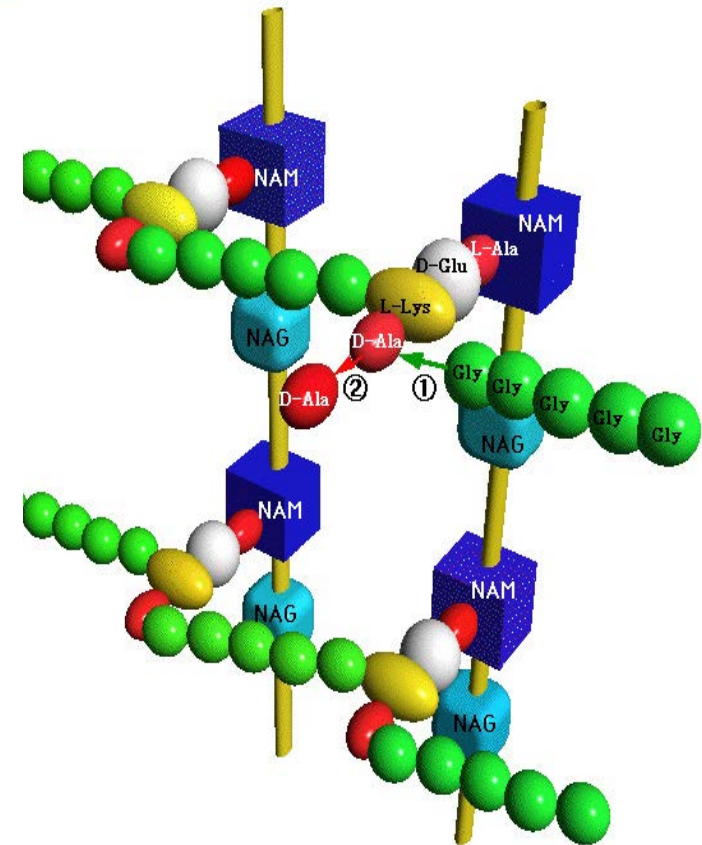
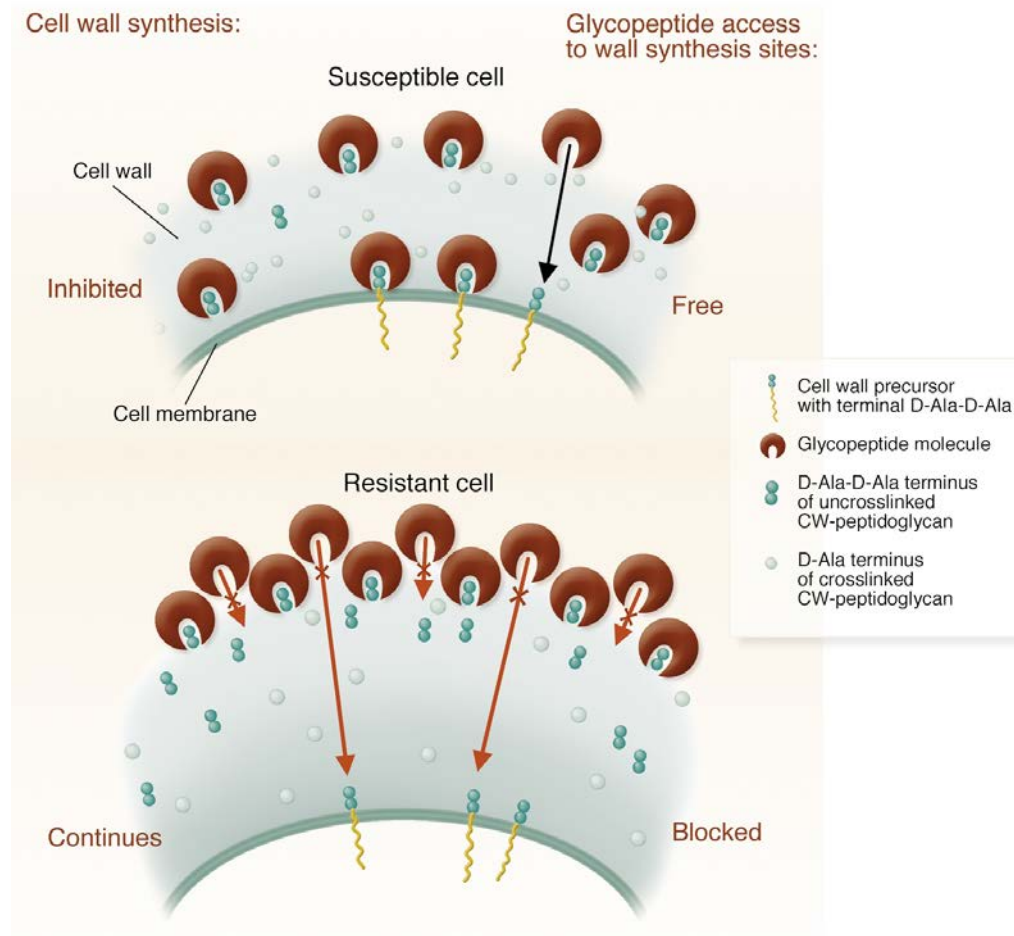
THERESA L. SMITH, M.D., MICHELE L. PEARSON, M.D., KENNETH R. WILCOX, M.D., DR.P.H., COSME CRUZ, M.D.,
MICHAEL V. LANCASTER, PH.D., BARBARA ROBINSON-DUNN, PH.D., FRED C. TENOVER, PH.D., MARCUS J. ZERVOS, M.D.,
JEFFREY D. BAND, M.D., ELIZABETH WHITE, M.S., AND WILLIAM R. JARVIS, M.D.,
FOR THE GLYCOPEPTIDE-INTERMEDIATE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* WORKING GROUP*

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility

J Antimicrob Chemother 1997; **40**: 135–136

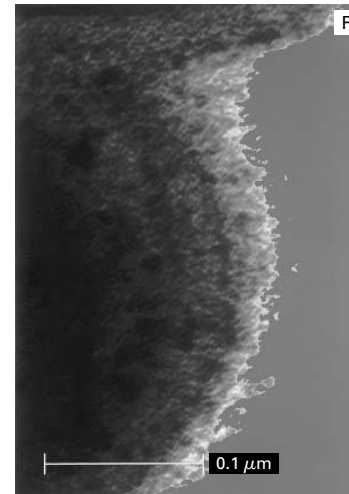
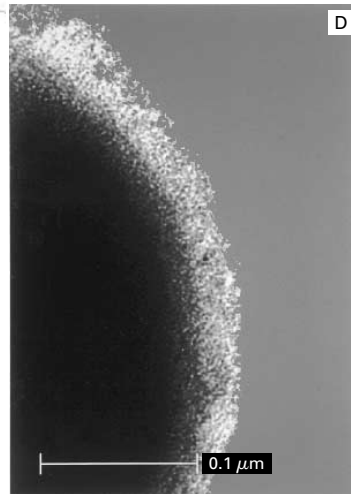
K. Hiramatsu^{a*}, H. Hanaki^a, T. Ino^b, K. Yabuta^b,
T. Oguri^c and F. C. Tenover^d

Résistance aux glycopeptides : GISA

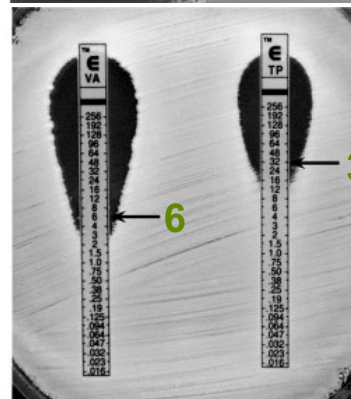


↑ ↑ **synthèse du peptidoglycane**

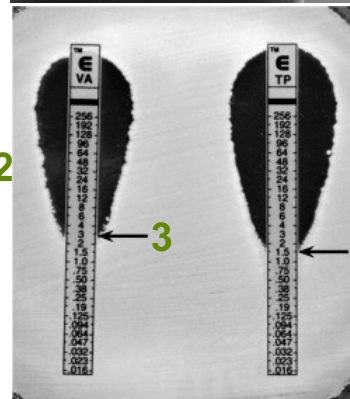
Résistance aux glycopeptides : GISA



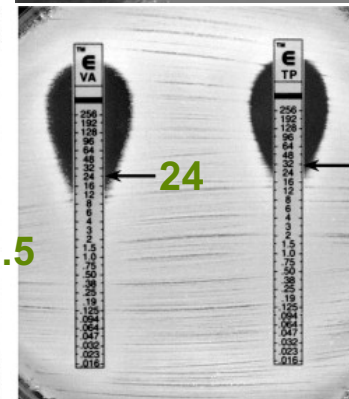
Smith *et al.*, *N Engl J Med* 1999



hGISA



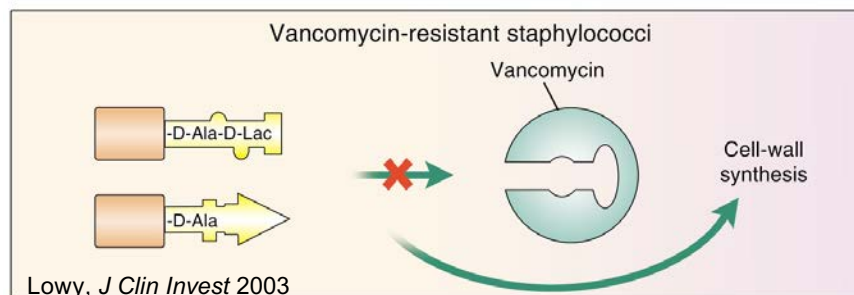
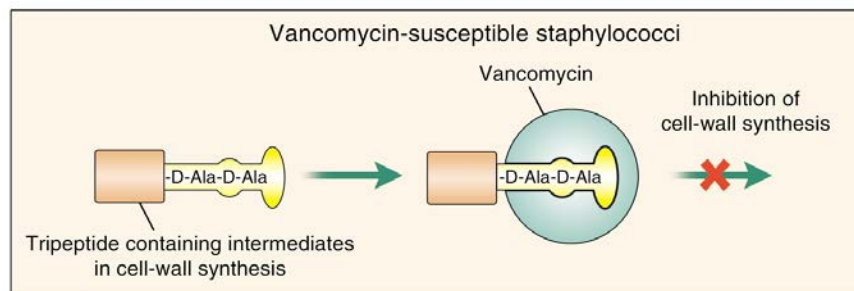
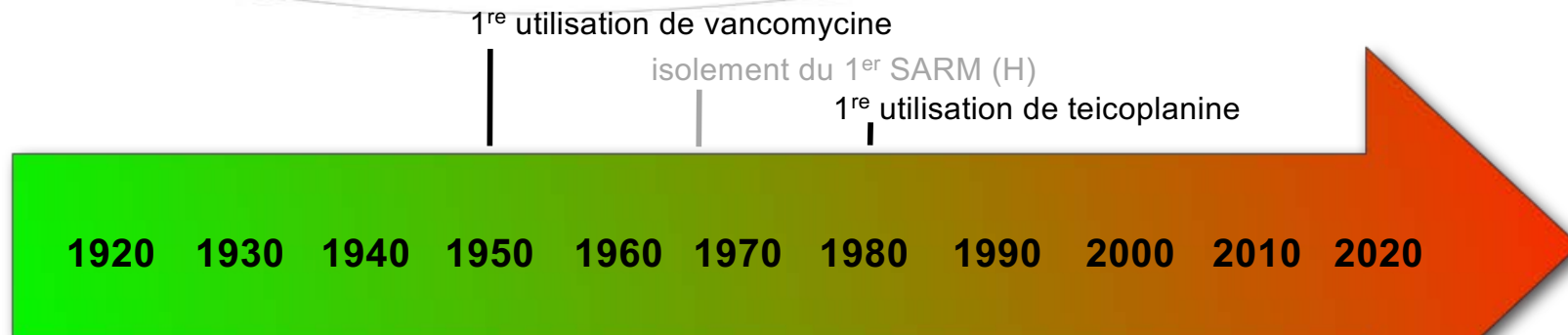
GSSA



GISA

Appelbaum, *Int J Antimicrob Agents* 2007

Résistance aux glycopeptides



Lowy, J Clin Invest 2003

- Modification du motif D-Ala-D-Ala du pentapeptide en **D-Ala-D-Lac**
- Support génétique : **gène van**
- Transmis par *Enterococcus faecalis*

Résistance aux glycopeptides

Amycolatopsis orientalis



VanH

DdIM

VanX

61%

63%

64%

Enterococcus faecalis

VanR

VanS

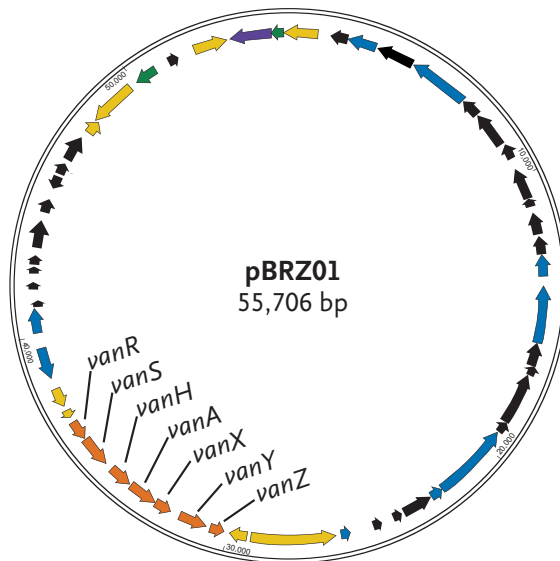
VanH

VanA

VanX

VanY

VanZ



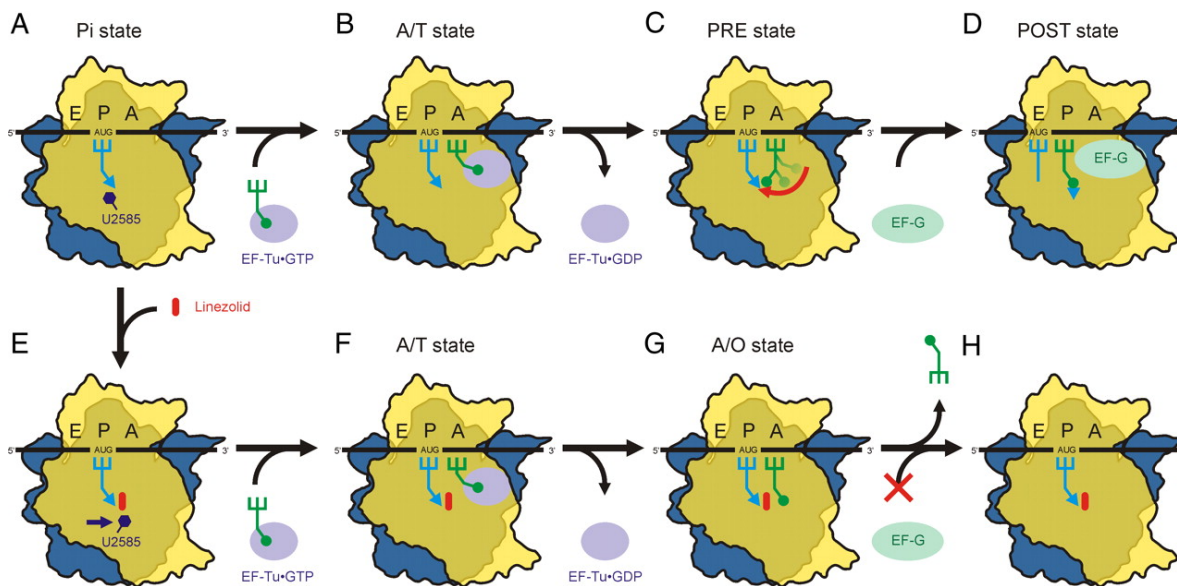
- ➡ Vancomycin resistance conferred by the *vanA* cluster
- ➡ Aminoglycoside resistance conferred by *acc(6')-aph(2'')*
- ➡ DNA replication, cell division, conjugation machinery
- ➡ Transposases and resolvases
- ➡ Metabolism
- ➡ Hypothetical proteins

Résistance aux oxazolidinones

1^{re} utilisation du
linézolide

1920 1930 1940 1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010 2020

Émergence de LRSA



The oxazolidinone antibiotics perturb the ribosomal peptidyl-transferase center and effect tRNA positioning

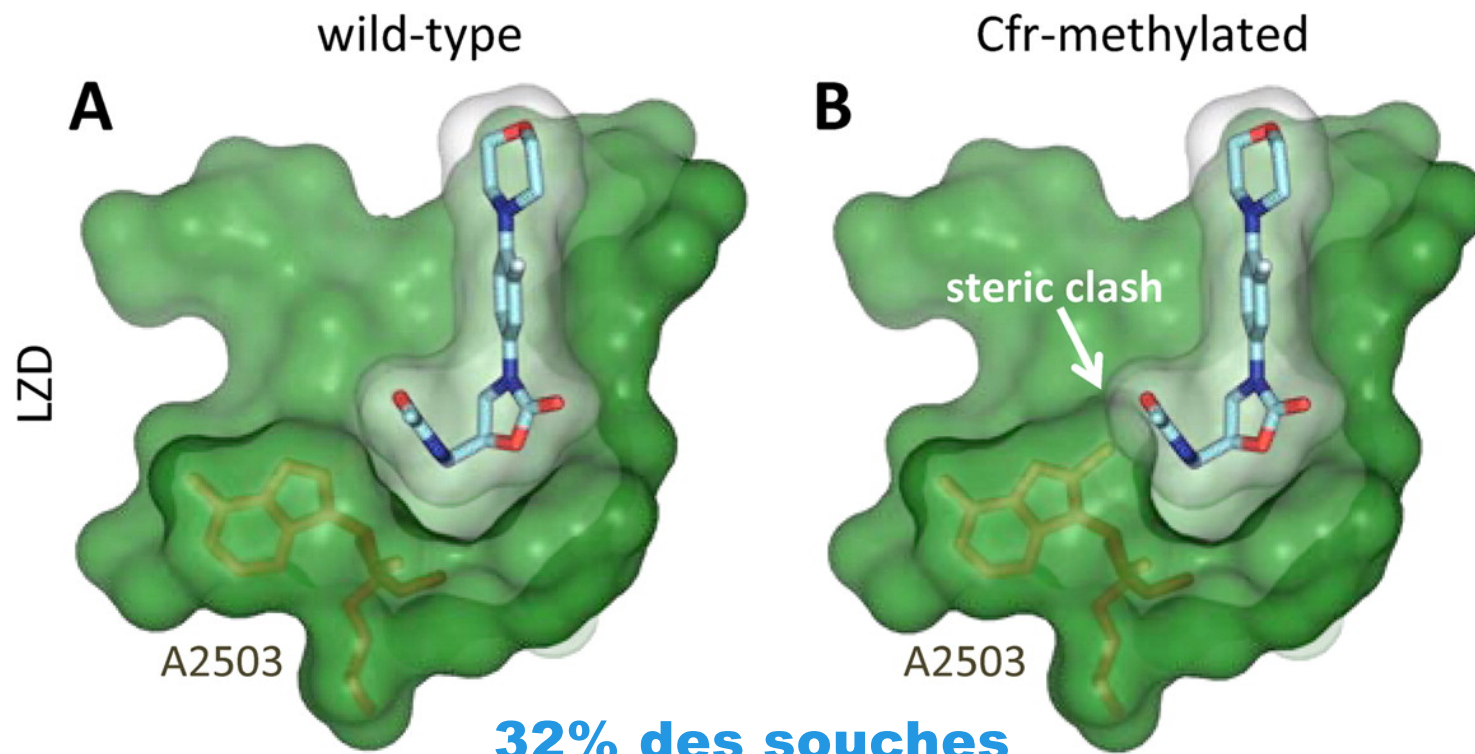
Daniel N. Wilson^{*†‡§}, Frank Schlüenzen^{*¶}, Joerg M. Harms^{*||}, Agata L. Starosta^{*}, Sean R. Connell^{||}, and Paola Fucini^{§||}

^{*}Gene Center and Department of Chemistry and Biochemistry and [†]Munich Centre for Integrated Protein Science, University of Munich, Feodor Lynen Strasse 25, 81377 Munich, Germany; [¶]Deutsches Elektronen-Synchrotron, Notkestrasse 85, D-22603 Hamburg, Germany; and [§]Cluster of Excellence for Macromolecular Complexes, Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Max-von-Laue-Strasse 7, D-60438 Frankfurt am Main, Germany

Wilson *et al.*, PNAS 2008

Résistance aux oxazolidinones

Acquisition d'une Cfr méthyltransférase



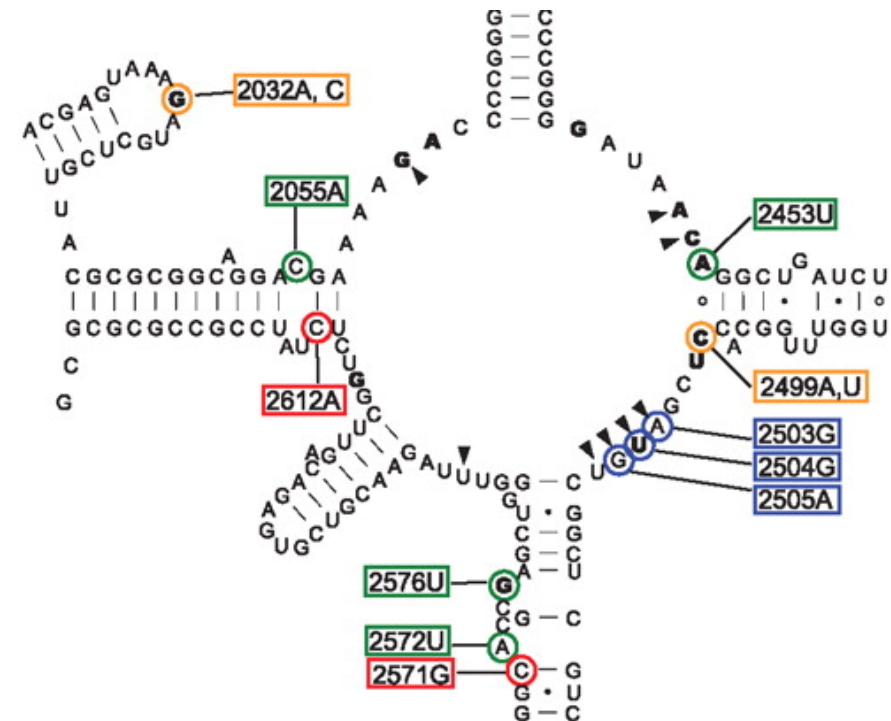
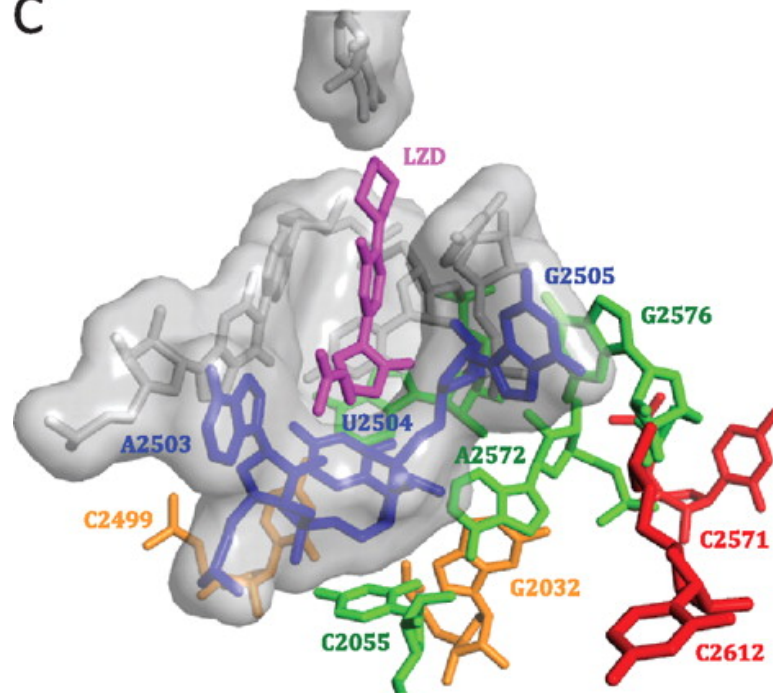
32% des souches

➤ Linézolide **R** Tédizolide **S**

Résistance aux oxazolidinones

Mutations dans la sous-unité 23S du ribosome

C

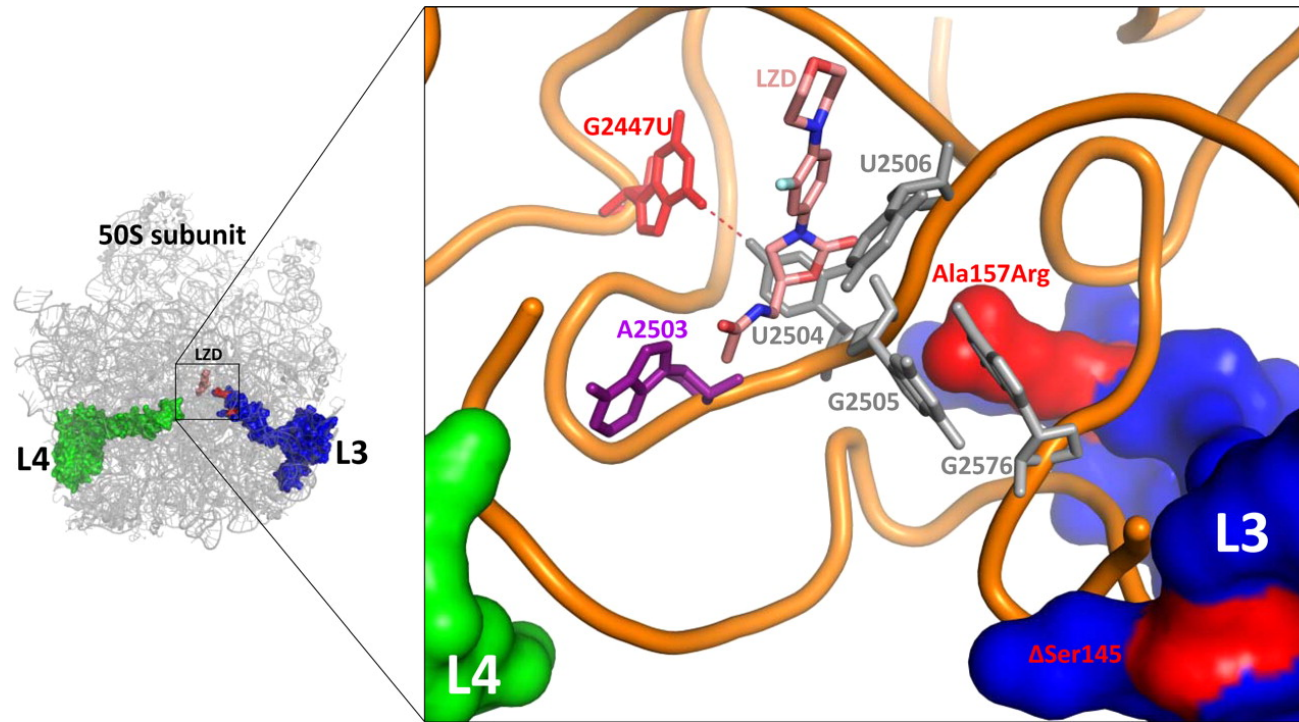


63% des souches

➤ Linézolide **R** Tédizolide **R**

Résistance aux oxazolidinones

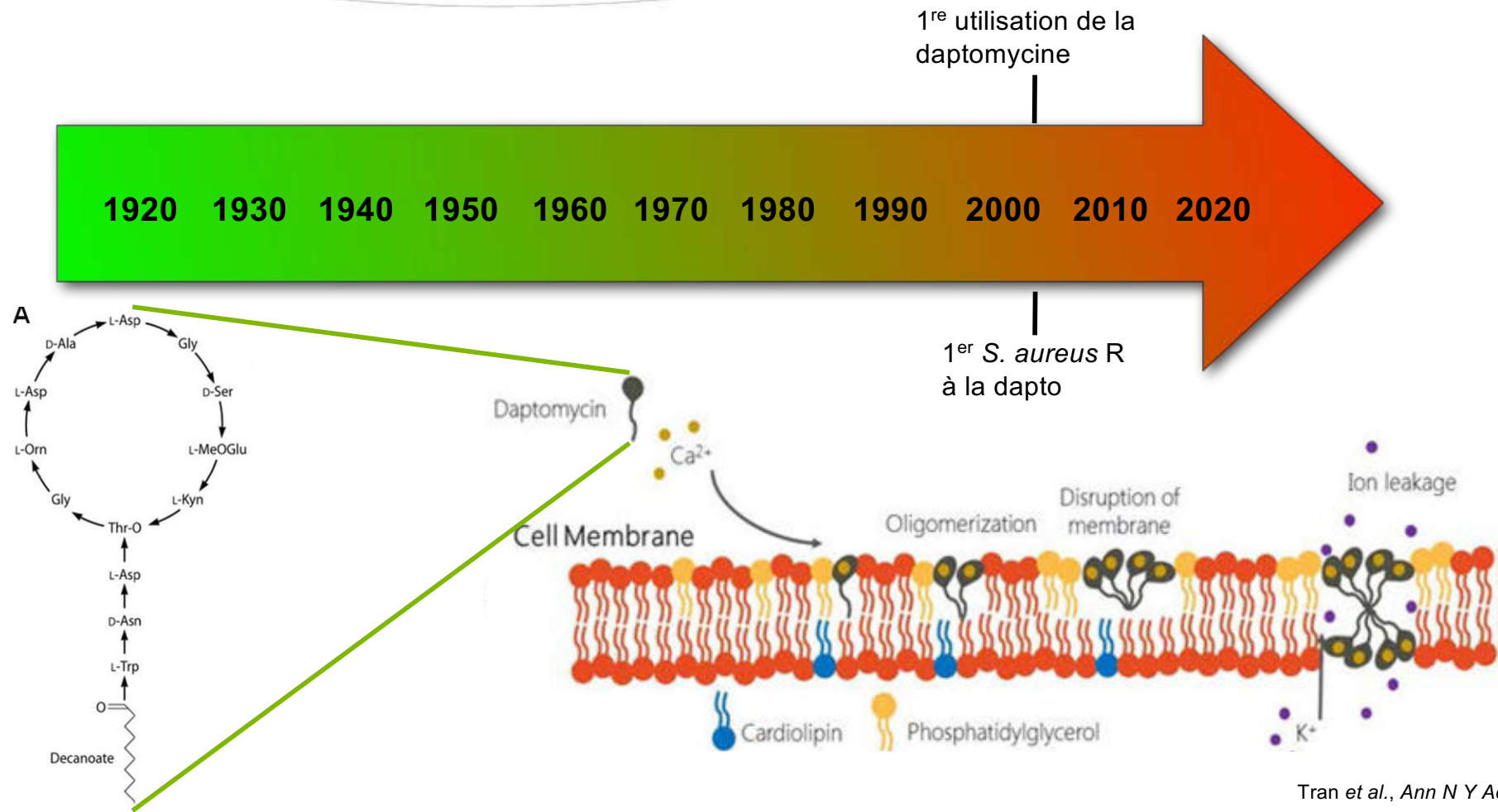
Mutations dans les protéines ribosomales L3 ou L4



5% des souches

➤ Linézolide **R** Tédizolide **R**

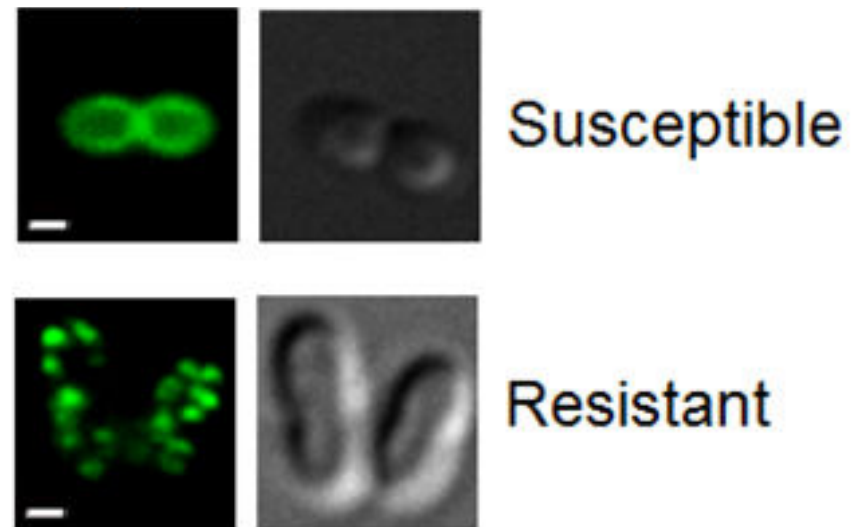
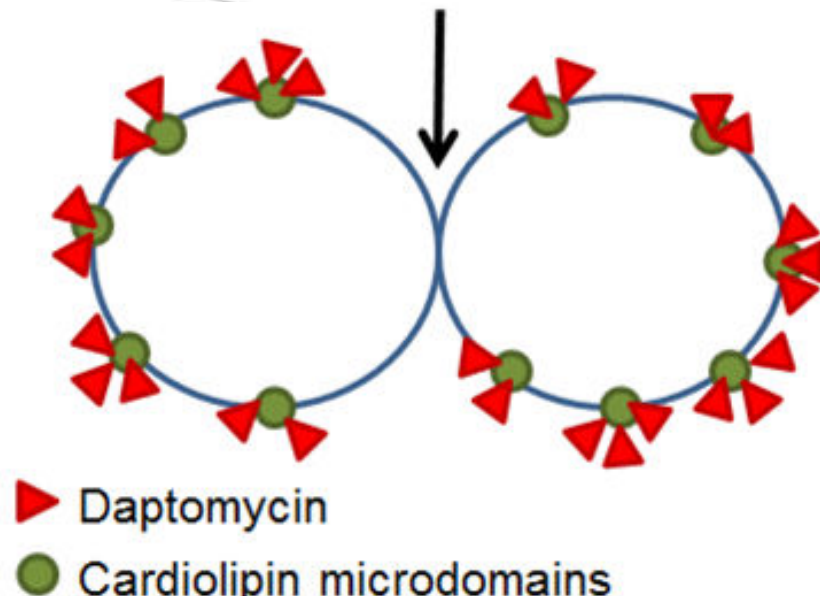
Résistance à la daptomycine



Résistance à la daptomycine

Par diversion

Tran et al., Ann N Y Acad Sci 2015

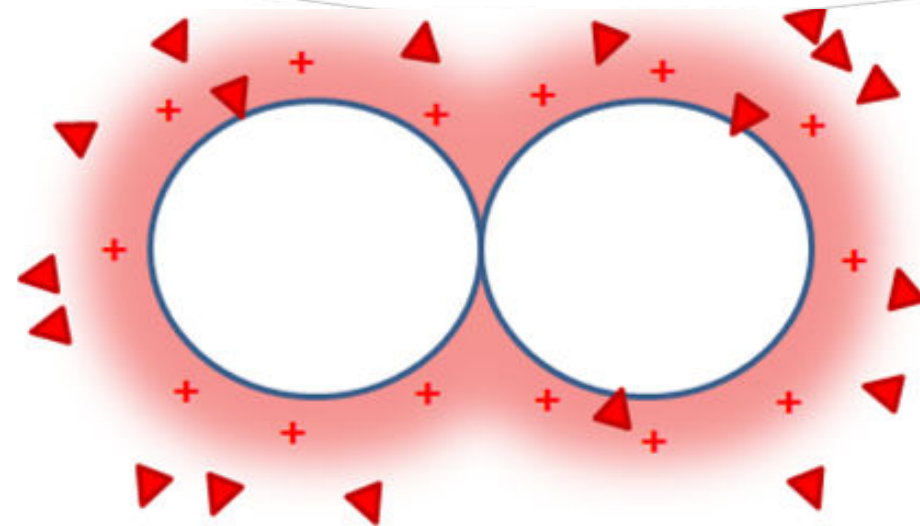


- Pas de modification de la **quantité de daptomycine** fixée sur la membrane
- Mais **oligomérisation** et **fixation au niveau du septum** empêchées

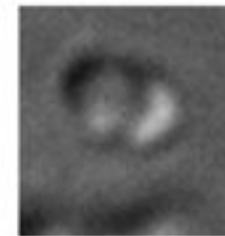
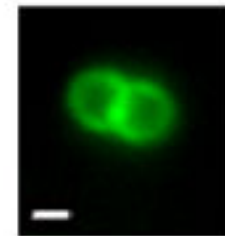
Résistance à la daptomycine

Par répulsion

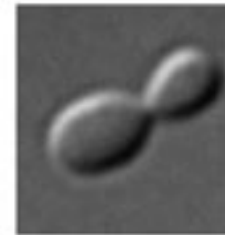
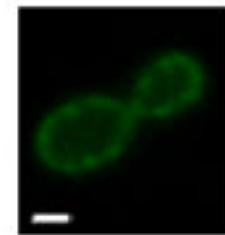
Tran et al., Ann N Y Acad Sci 2015



► Daptomycin



Susceptible

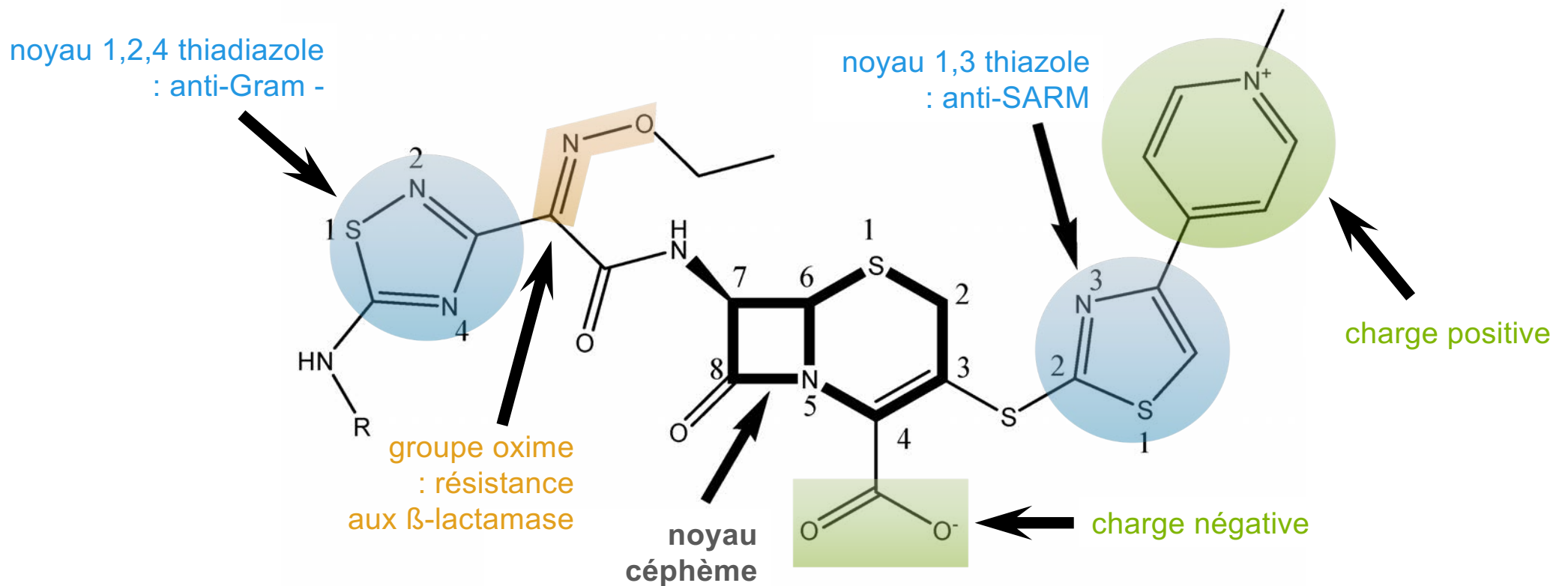


Resistant

- **Modification de la charge membranaire** par modification des phosphatidylglycérols
 - **Lysinylation** par **MprF**

Et pour les « nouveaux » ?

synthèse d'une céphalosporine active sur les PLP2 surnuméraires des SARM



Ceftaroline (ZINFORO®) **bêta-lactamine active sur le SARM**

mais rapidement...

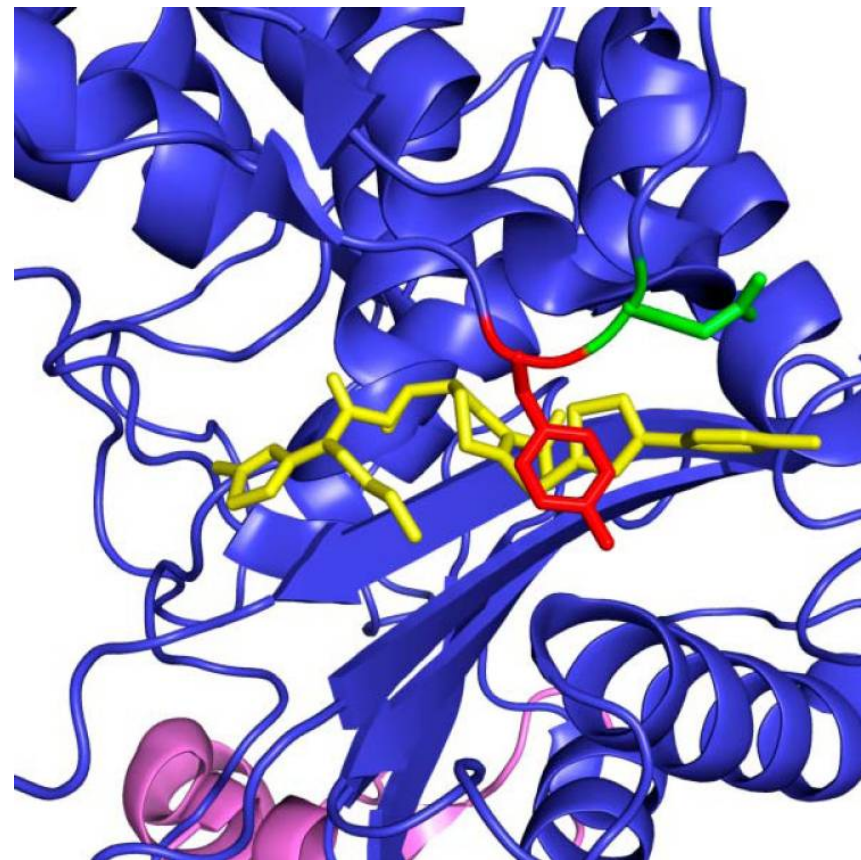


2014

PBP2a Mutations Causing High-Level Ceftaroline Resistance in Clinical Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates

S. Wesley Long,^a Randall J. Olsen,^a Shrenik C. Mehta,^c Timothy Palzkill,^c Patricia L. Cernoch,^a Katherine K. Perez,^{a,b} William L. Musick,^b Adriana E. Rosato,^a James M. Musser^a

- liaison à la PLP2a **impossible**
- à cause de **mutations de 2 AA contigus**
 - Y446N
 - E447K



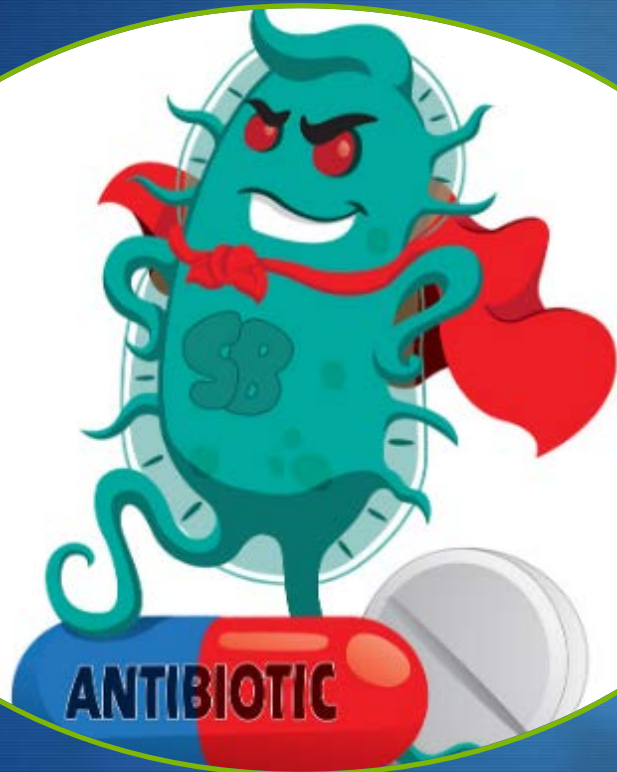
Quel avenir ?

💧 Inquiétudes

- 💧 Résistance bactérienne **antérieure** à l'utilisation des antibiotiques
- 💧 **Vagues épidémiques**
 - 💧 Nouvelles niches écologiques (environnementales, animales, ...)
 - 💧 Échanges génétiques inter-espèces
 - 💧 Modification du pouvoir pathogène favorisant la dissémination
- Risque d'**émergence de souches hautement résistantes et virulentes**

💧 Espoirs

- 💧 **Nouvelles molécules anti-staphylococciques**
 - 💧 Du neuf avec du vieux : Délafloxacine, 2^e génération de lipoglycopeptides, ...
 - 💧 De nouveaux mécanismes d'action : Teixobactine, inhibiteurs des facteurs de virulence, ...



ANTIBIO- RÉSISTANCE

Les conséquences

Antibiorésistance : une menace mondiale, des conséquences individuelles

Au niveau mondial

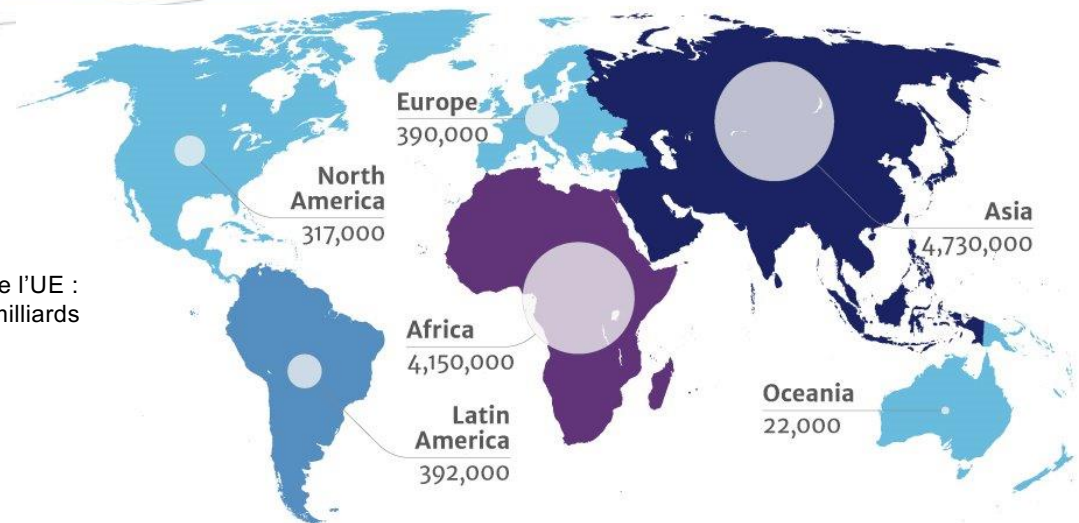
échouer à contrer la résistance aux antibiotiques conduirait à :



10M
morts
en 2050

Coût :
€90k
milliards^(*)

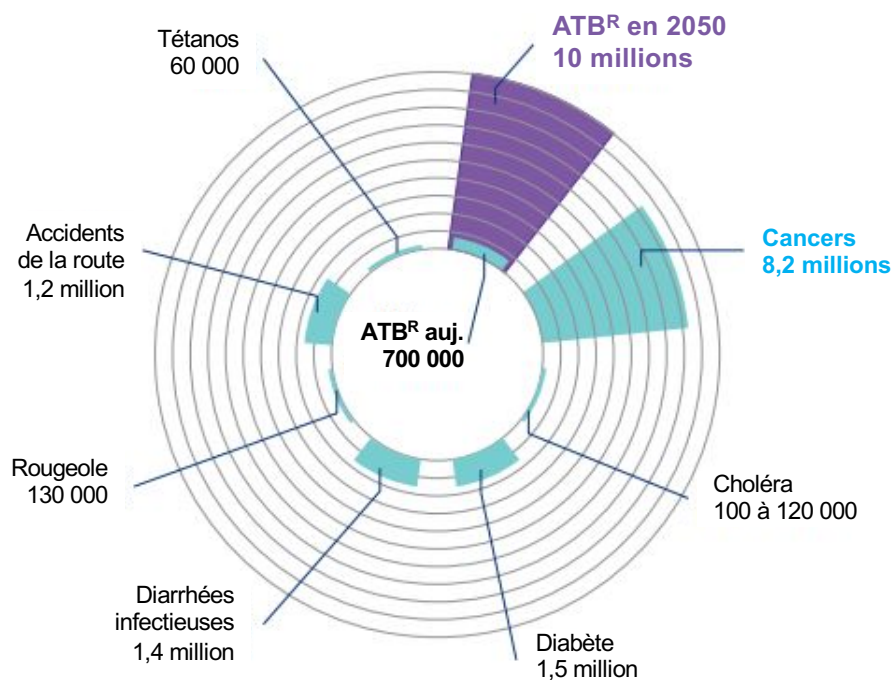
*PIB de l'UE : €17k milliards



Mortality per 10,000 population



en 2050 : davantage de décès dus à des infections résistantes que dus au cancer



<http://amr-review.org/>

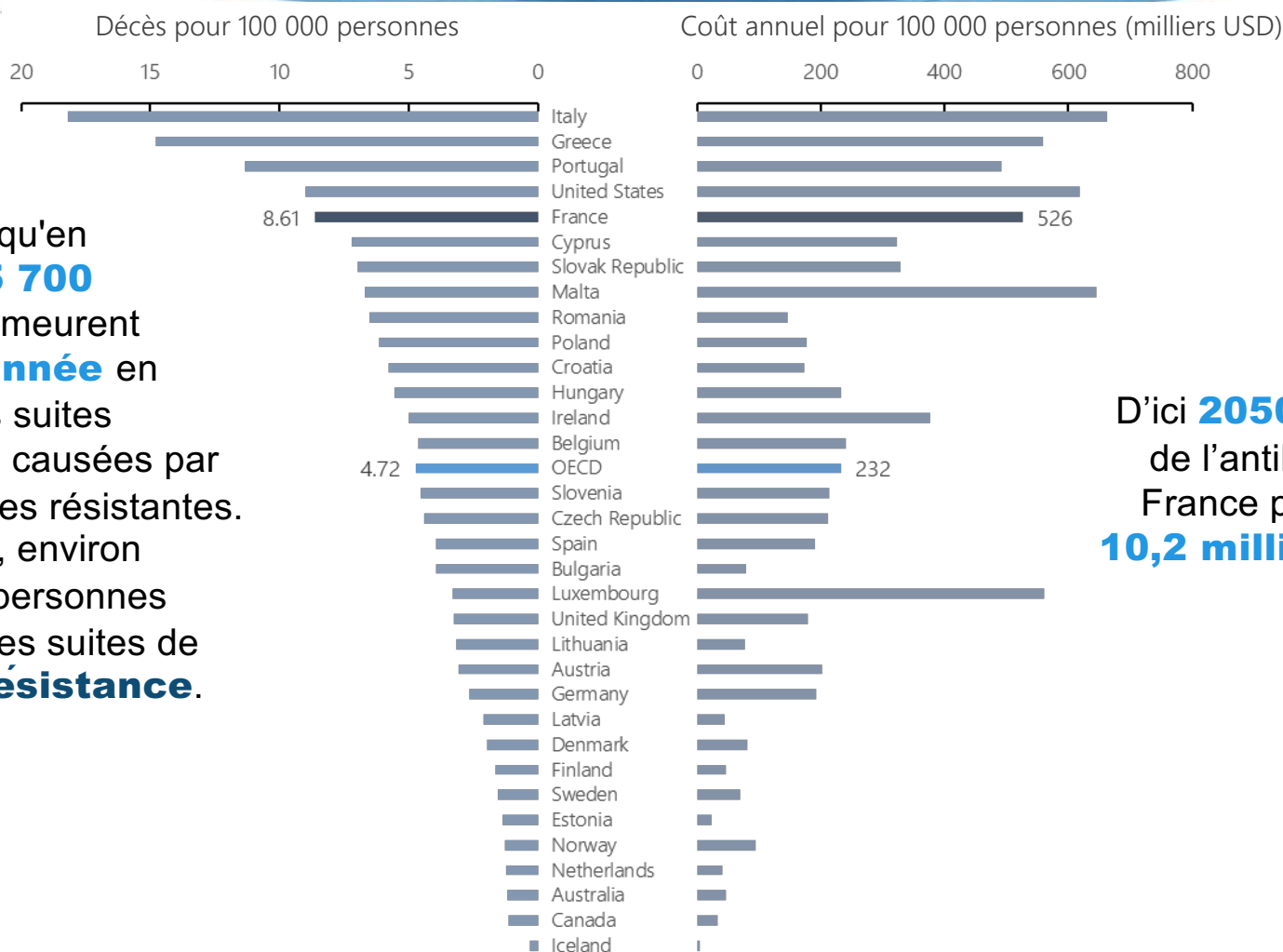


**Review on
Antimicrobial
Resistance**

Tackling drug-resistant infections globally

Poids de l'antibiorésistance en france

On estime qu'en moyenne **5 700** personnes meurent **chaque année** en France des suites d'infections causées par huit bactéries résistantes. D'ici **2050**, environ **238 000** personnes mourront des suites de l'**antibiorésistance**.



D'ici **2050**, le coût annuel de l'antibiorésistance en France pourrait atteindre **10,2 milliards d'euros**.

Antibiorésistance : un désintérêt manifeste des *Big Pharma*

Au niveau mondial



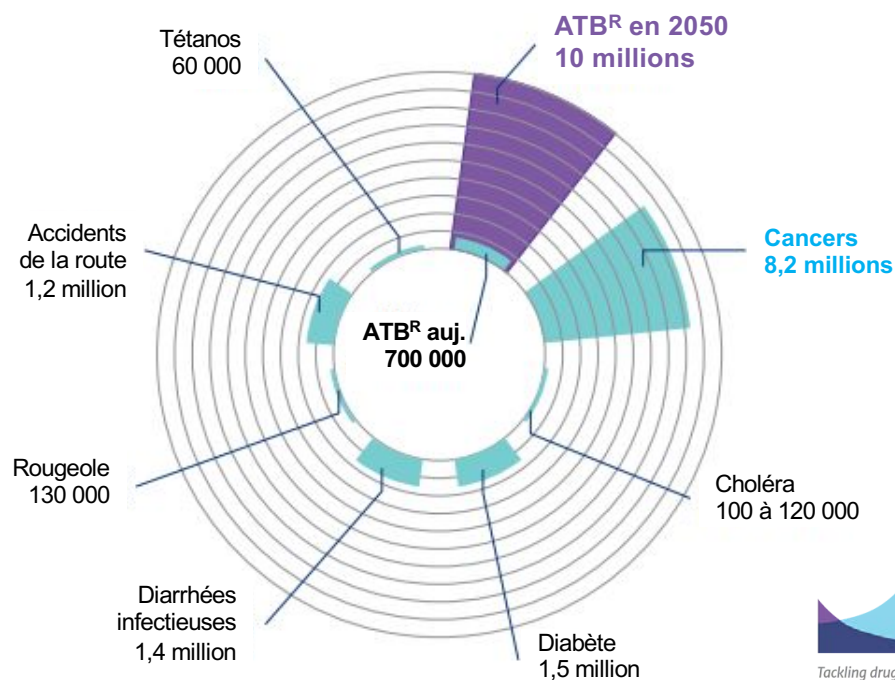
échouer à contrer la résistance aux antibiotiques conduirait à :

10M
morts
en 2050

Coût :
€90k
milliards^(*)

moins de 5% des investissements dans la R&D pharmaceutique étaient destinés au développement d'antibactériens entre 2003 et 2013

*PIB de l'UE :
€17k milliards



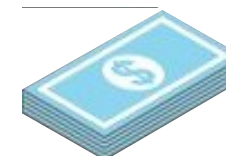
Review on
Antimicrobial
Resistance
Tackling drug-resistant infections globally

Investissement
total

€34Mds

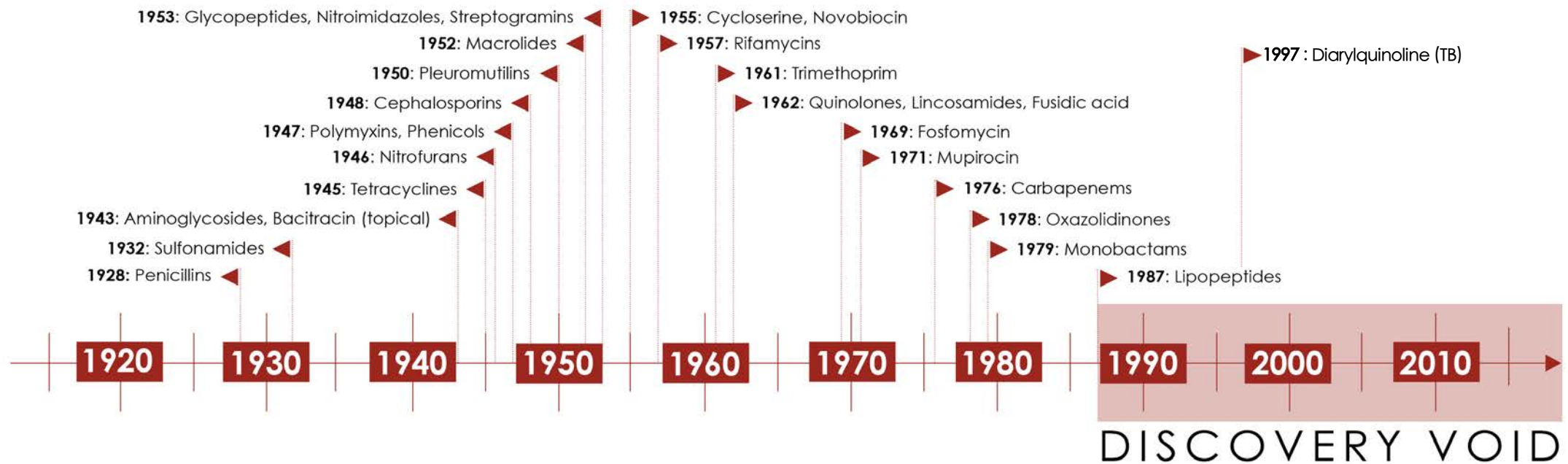


Investissement
pour les ATB



€1.6Md

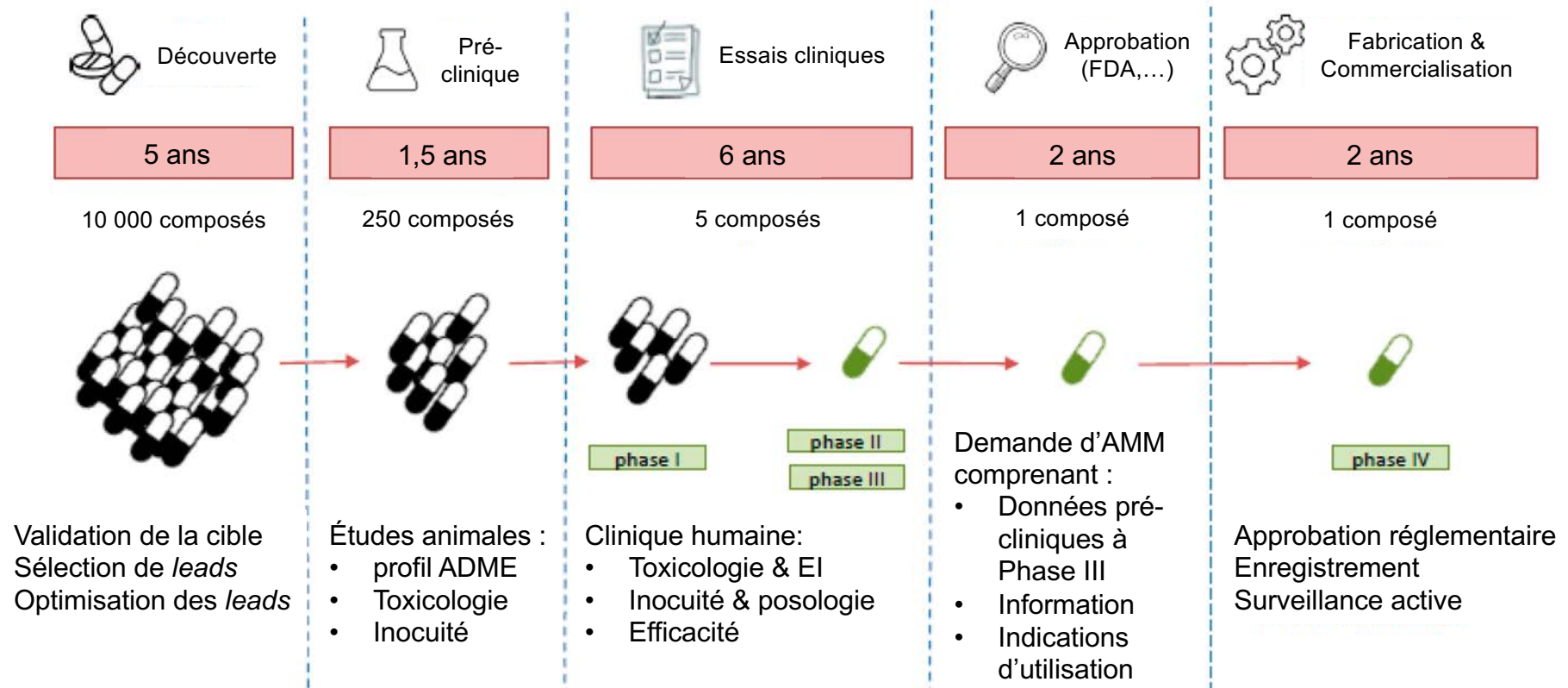
Nouveaux antibiotiques : le pipeline s'est tari...



adapté de Silver *Clin Microbiol Rev* 2011

Aucune nouvelle classe thérapeutique **depuis 1987**

Antibiorésistance : les raisons du désintérêt global

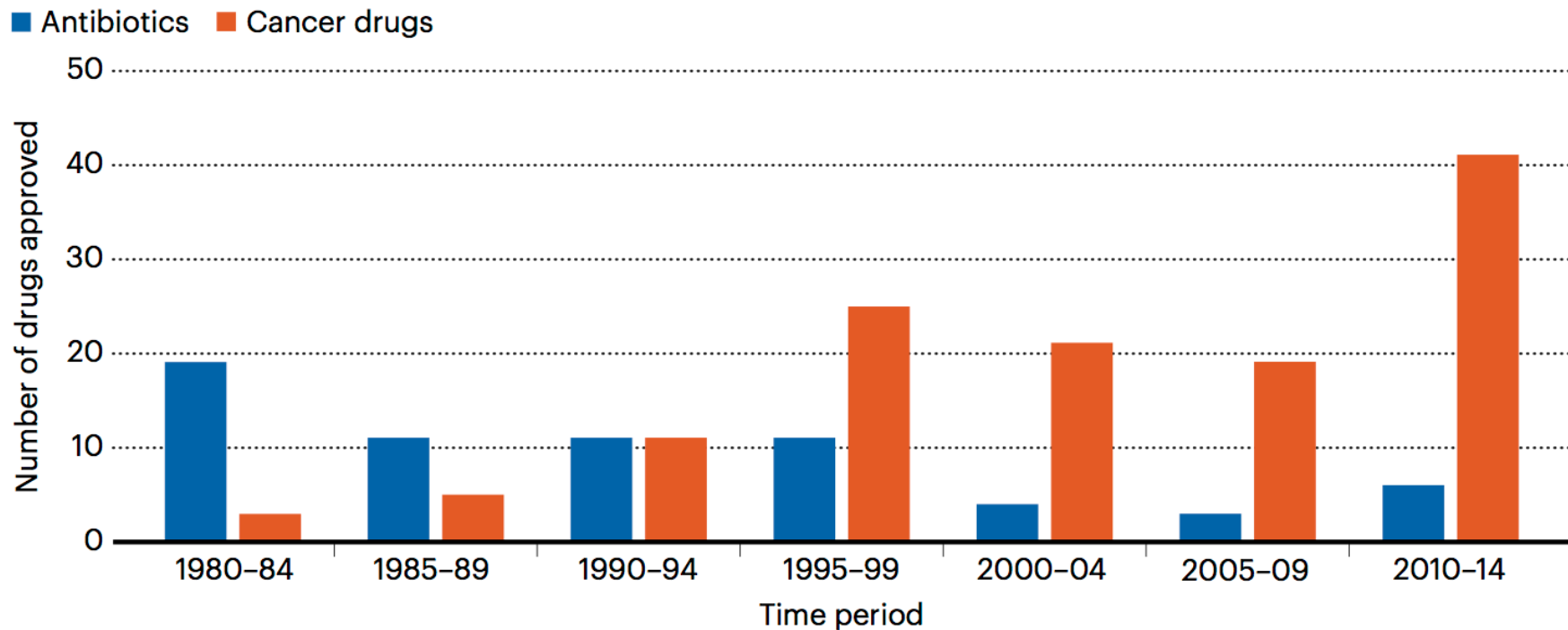


adapté de Monserrat-Martinez *Int J Mol Sci* 2019

moins de 5% des investissements dans la R&D pharmaceutique étaient destinés au développement d'antibactériens entre 2003 et 2013

Pas un frein dans tous les domaines...

Nouveaux antibiotiques **approuvés par la FDA** comparés aux anticancéreux
entre 1980 et 2014



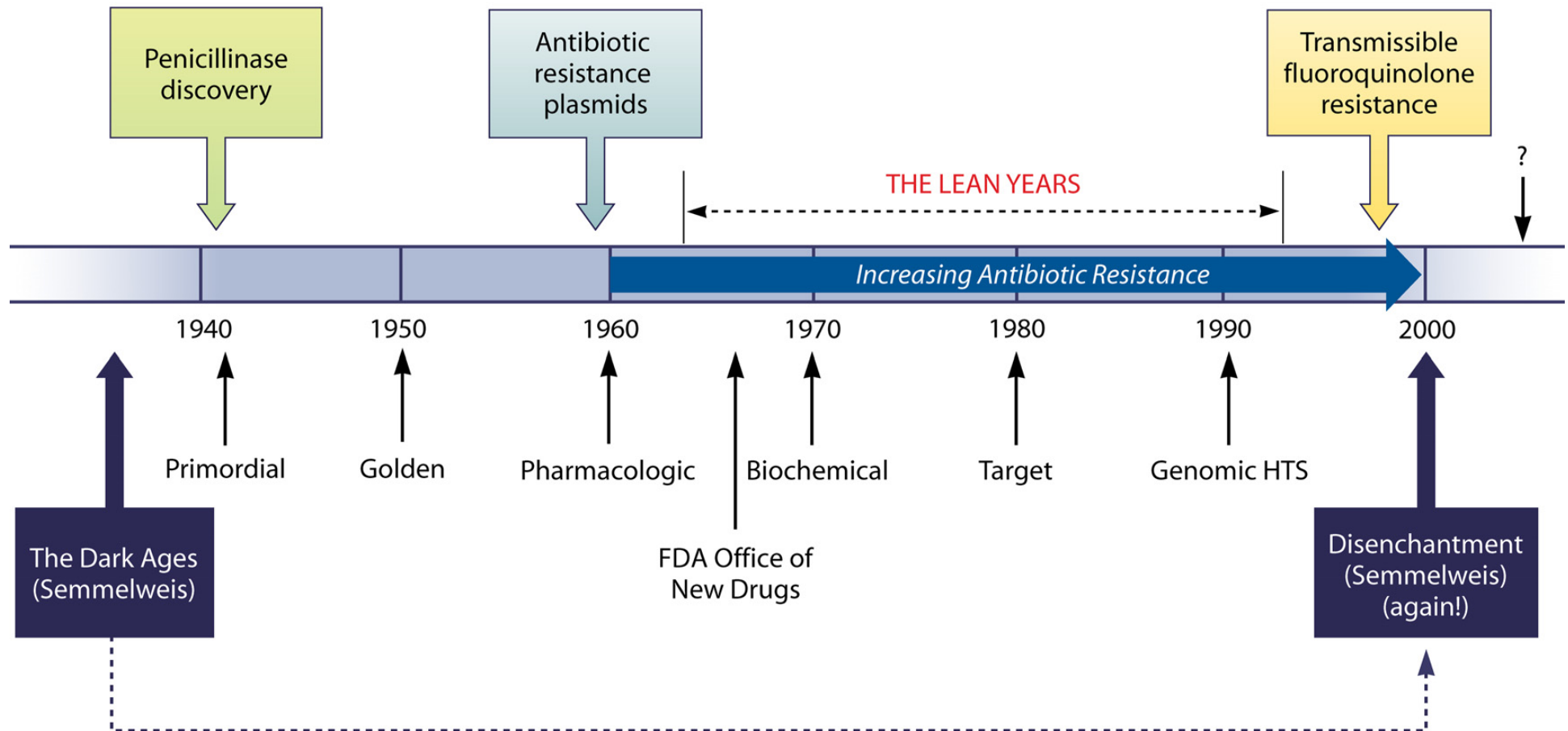
Alors, pourquoi ?...

...Parce que :

- Le développement d'un antibiotique
 - coûte **1.5 milliards \$**
 - rapporte **46 millions \$ / an** d'exploitation
 - Profit = volume x prix** ! aucun des 2 n'est suffisamment élevé pour les ATB !
 - ATB : des **traitements toujours plus courts** (rarement > 15 j)
 - 3 x **moins rentable** qu'un anticancéreux
 - 11 x **moins rentable** qu'un nouveau médicament contre les troubles musculo-squelettiques
- ➡
- Arrêt de la R&D** sur les anti-infectieux chez **AstraZeneca** (2016) et **Novartis** (2018)
 - Plus que **4 Majors** sur ce segment

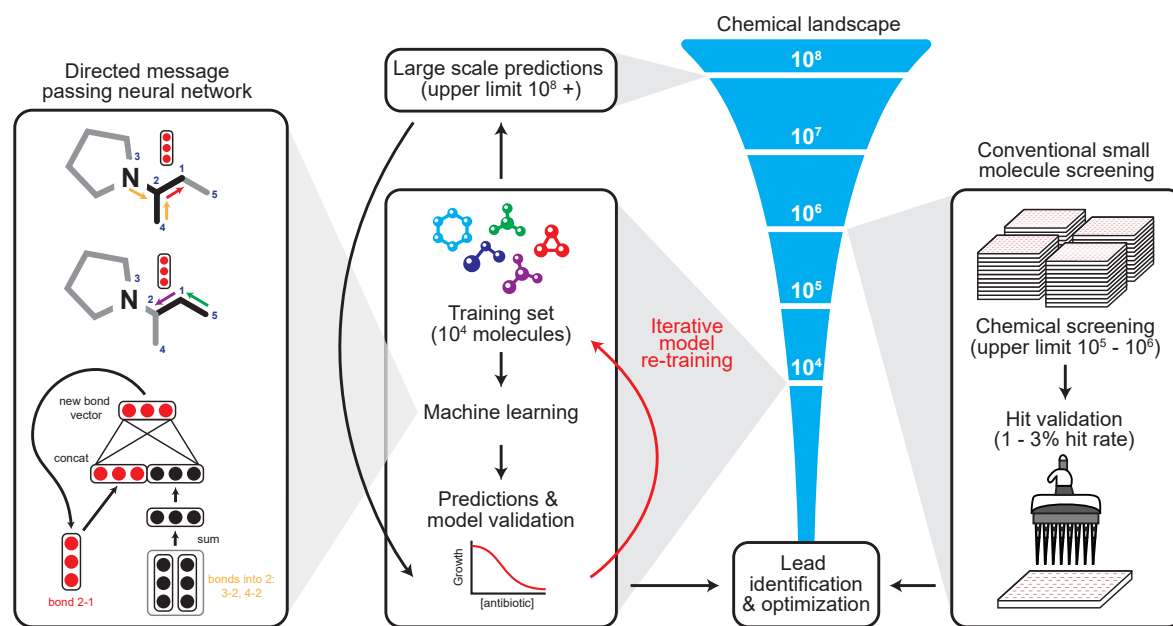


Ère de l'antibiothérapie : la fin annoncée ?



Du côté de l'industrie

recours à l'**intelligence artificielle** pour prédire le potentiel antibactérien d'une molécule



➡ **division par 4** de la durée de développement initial

recherche d'un nouveau **modèle économique**



- 💧 **Financement** par les États et/ou des organismes caritatifs jusqu'à la phase I
- 💧 Modèle à la **NETFLIX**