

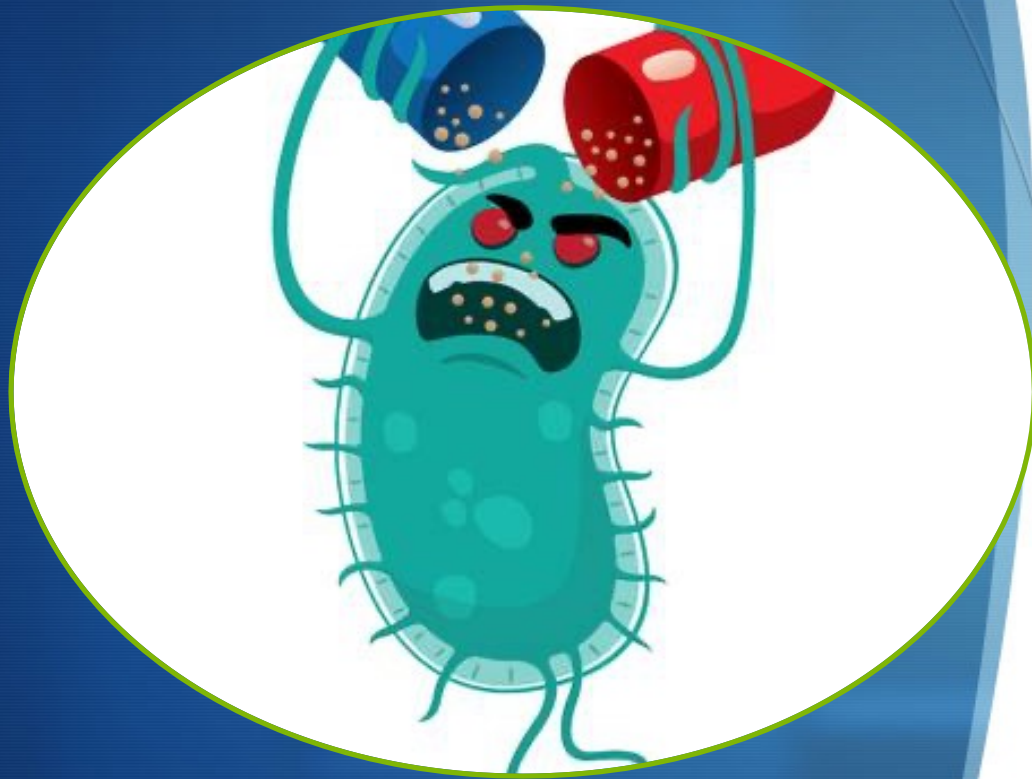
# État de la résistance

exemple d'une bactérie modèle :  
*Staphylococcus aureus*

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

DUACAI – 20 janv. 2022



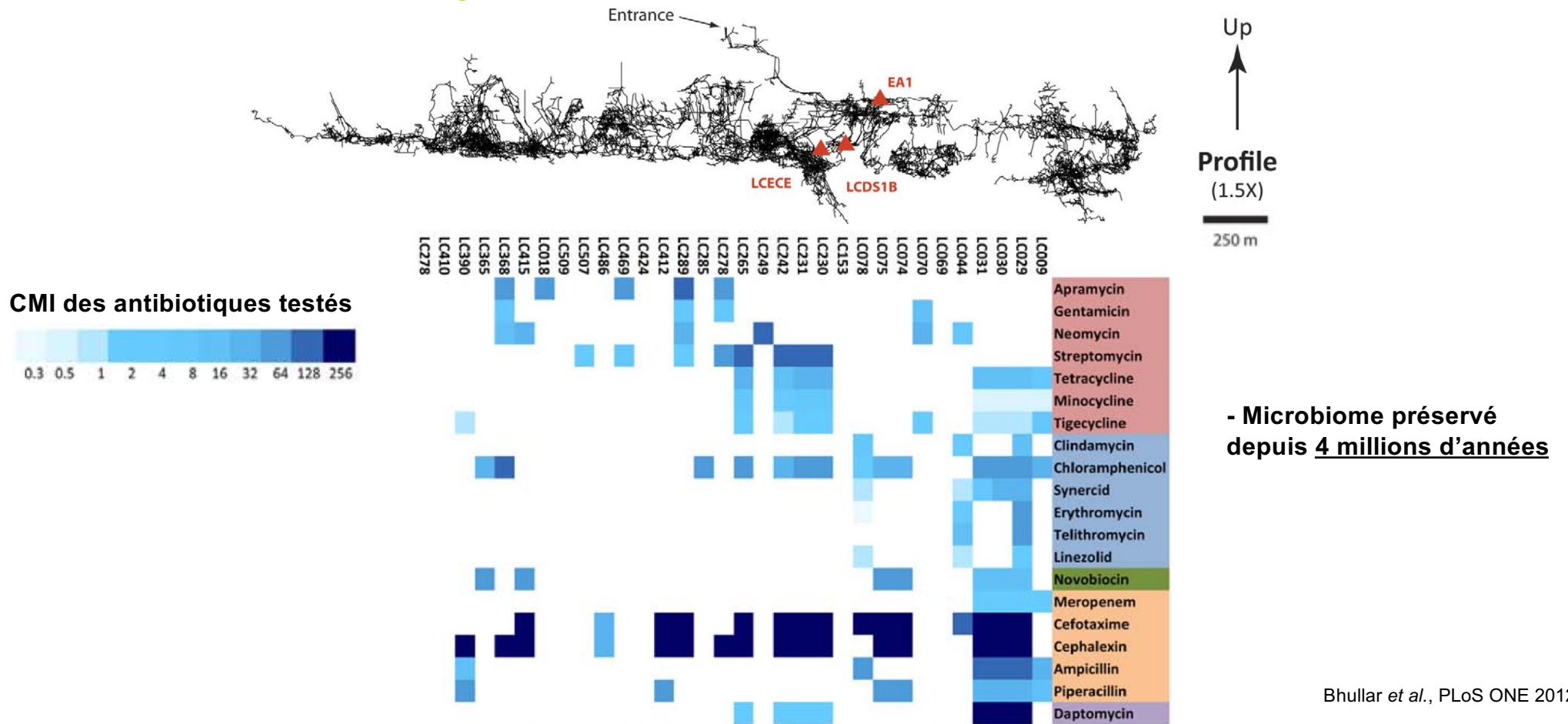


# **ANTIBIO- RÉSISTANCE**

**Les origines du mal**

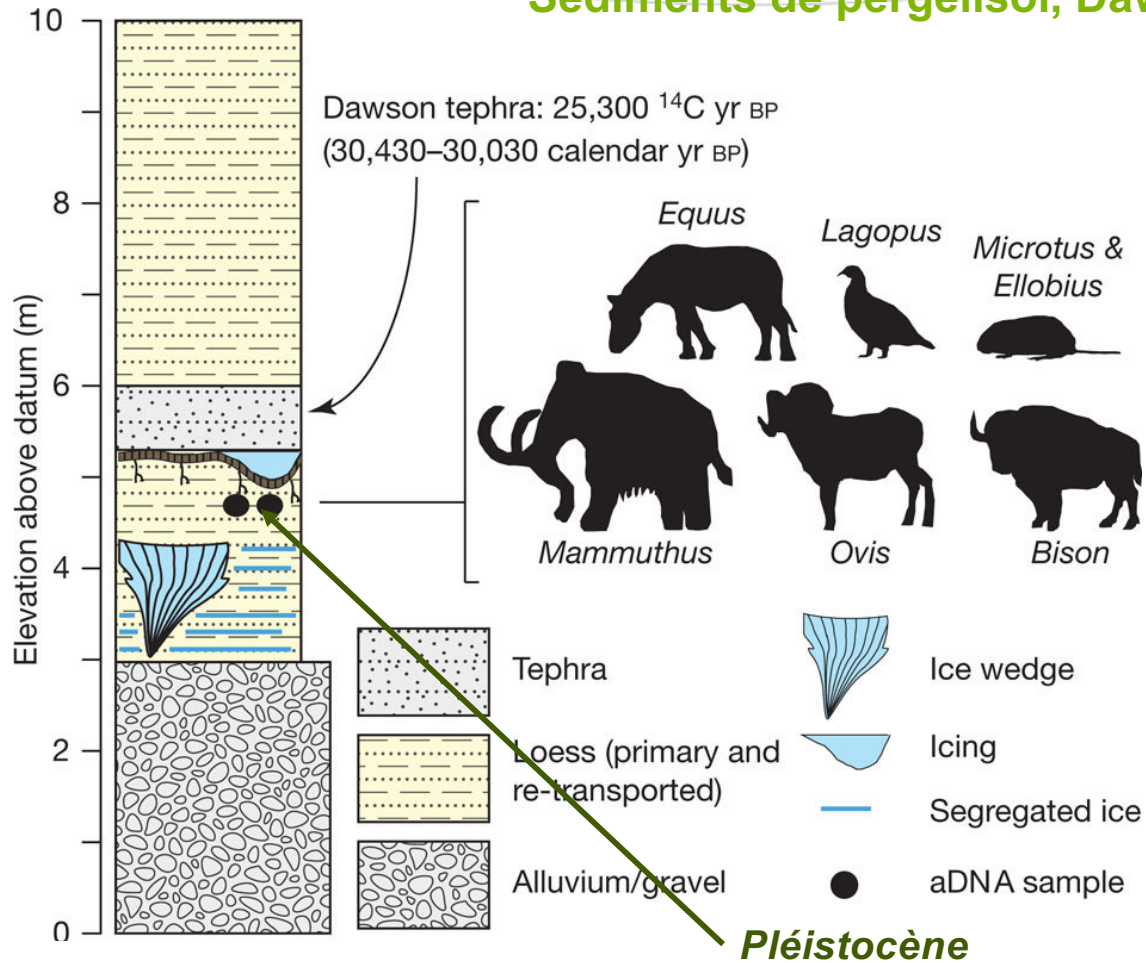
# Origines de la résistance

## 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***
- ...

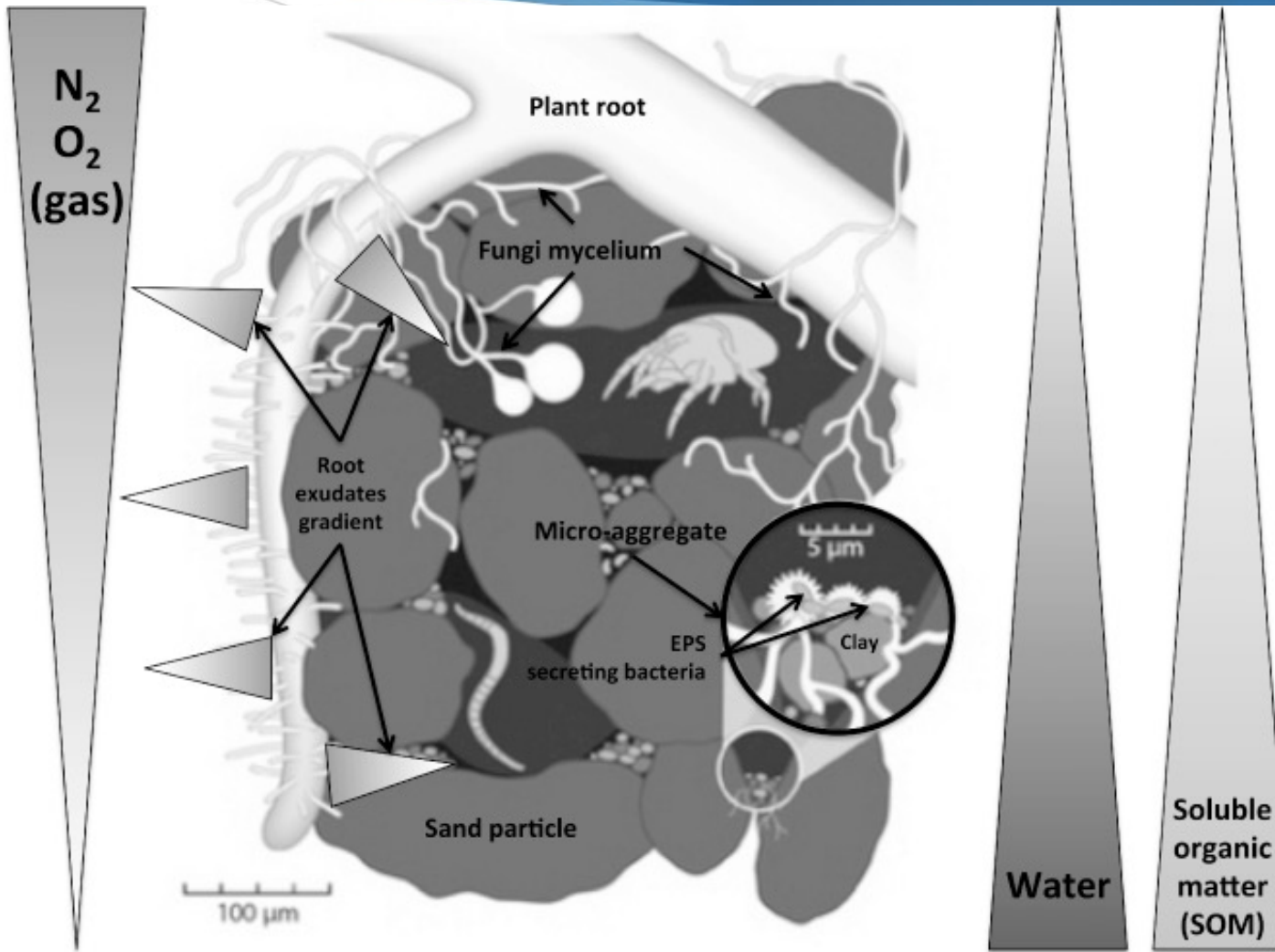


# Origines de la résistance

## ♦ 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



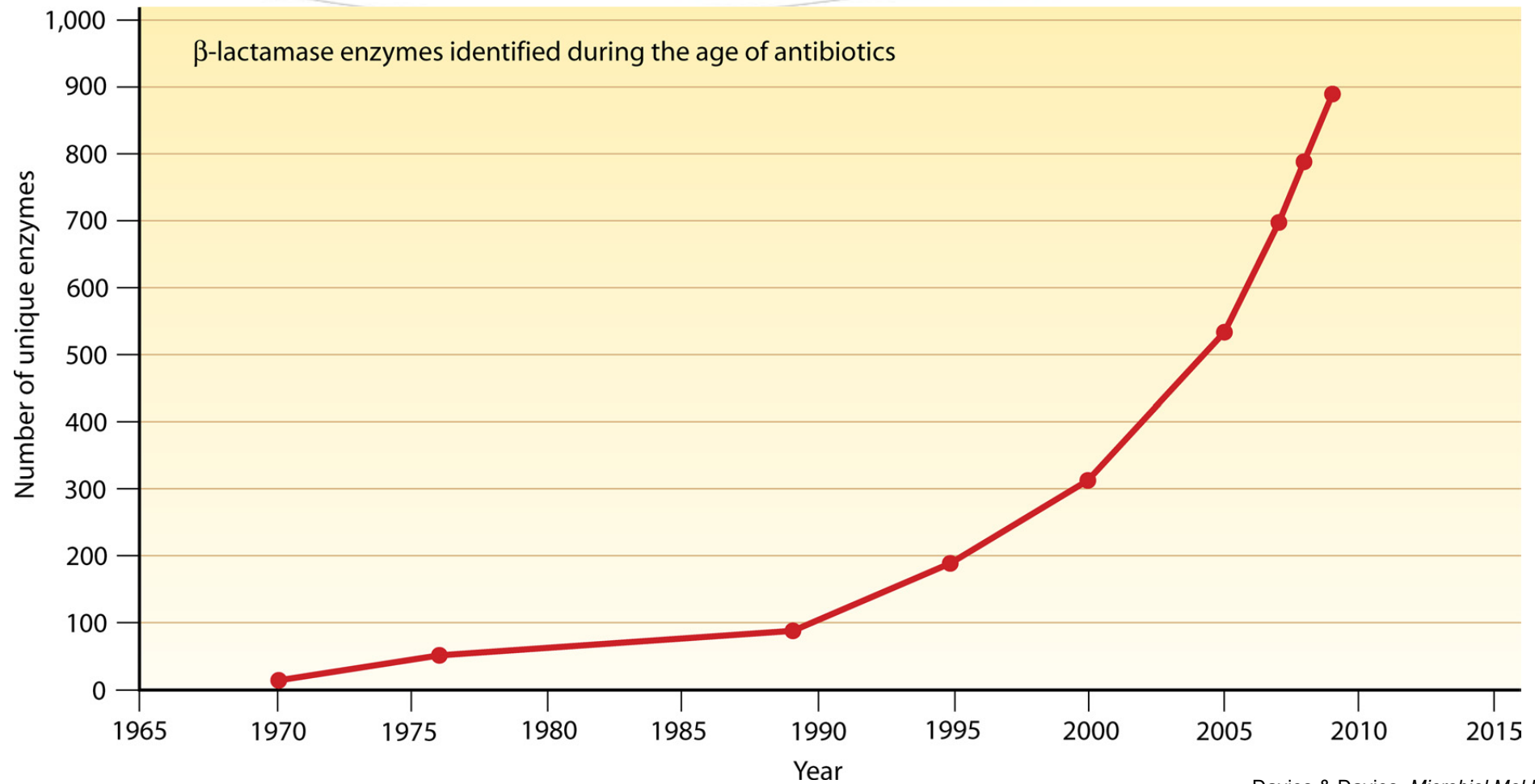
Beaucoup d'antibiotiques sont **élaborés par des microorganismes**

ils se protègent :

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

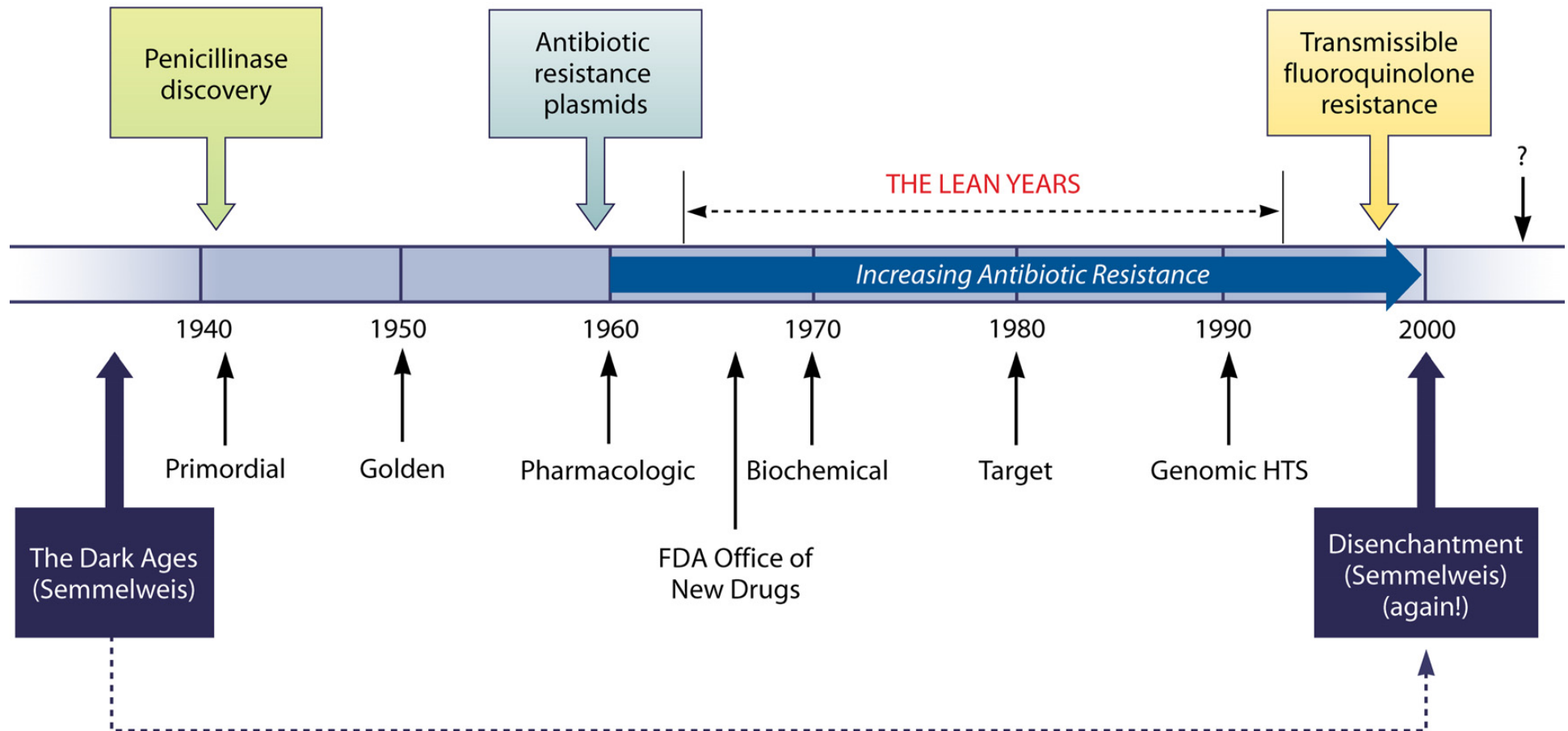
Les gènes qui encodent ces mécanismes de résistance ont sans doute été transmis à d'autres bactéries, notamment aux **espèces pathogènes**.

# Antibiothérapie : la « sélection artificielle »



Davies & Davies, *Microbiol Mol Biol Rev* 2010

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





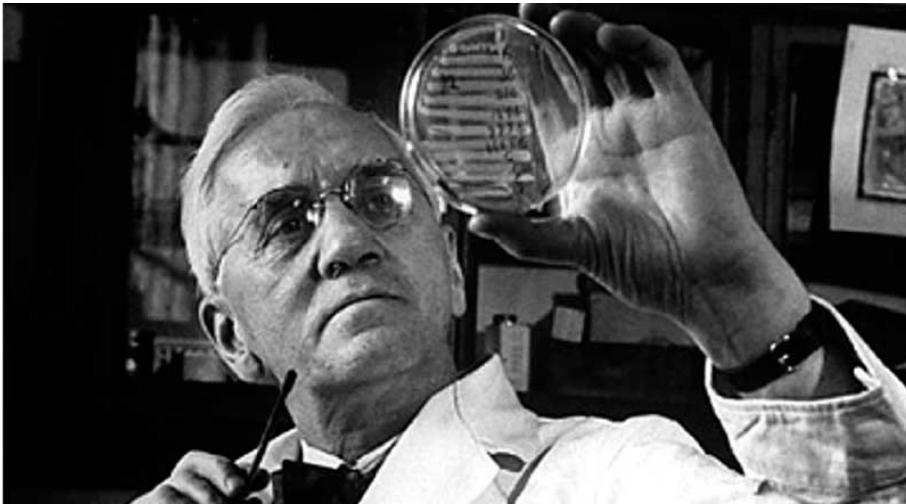


# **Antibiotique vs. Bactérie**

**exemple de  
*Staphylococcus aureus***

# Première arme anti-staphylococcique : la pénicilline G

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

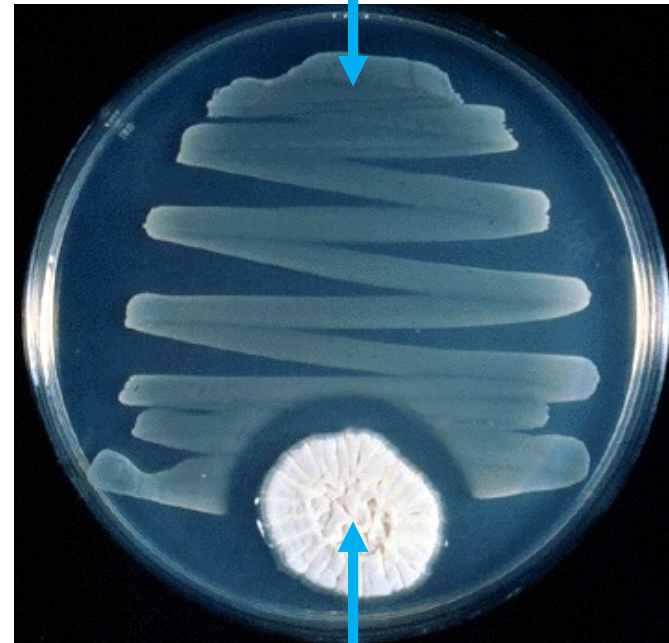


**Alexander Fleming**

(1881-1955)

*Prix Nobel de Physiologie ou Médecine 1945*

*Staphylococcus aureus*



Christine L. Case,  
Skyline College,  
Californie

*Penicillium notatum*

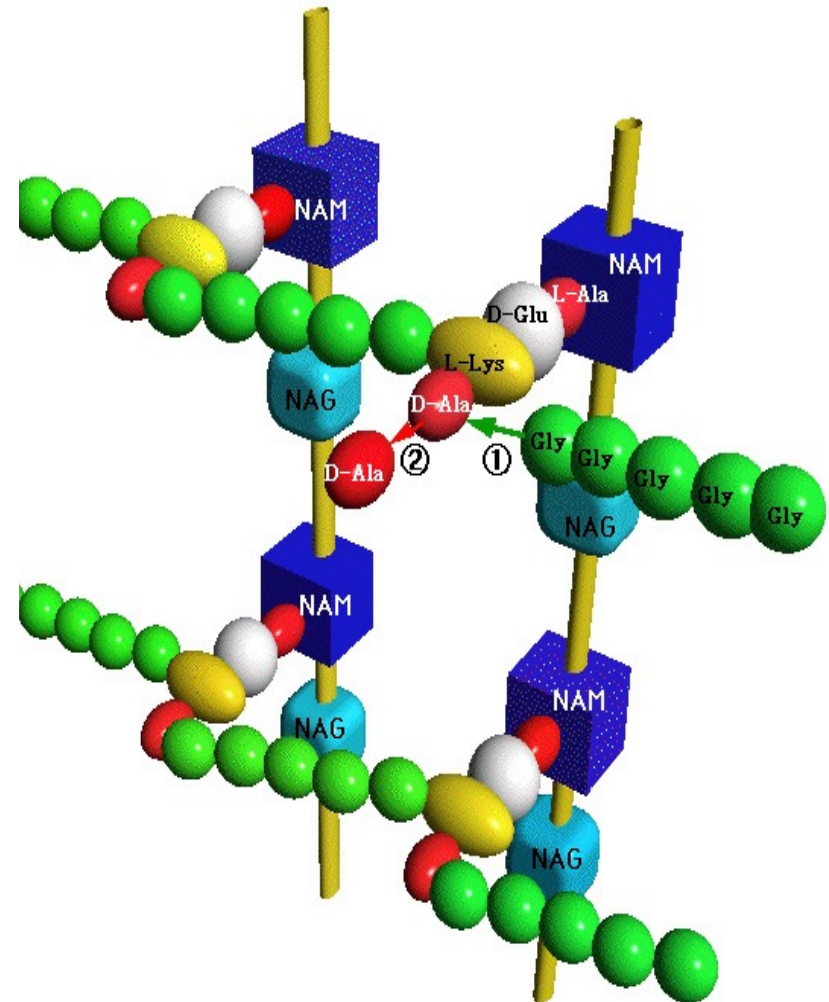
**Production et distribution de masse : 1945**

# Pénicilline G

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

Peptidoglycane de *S. aureus* :

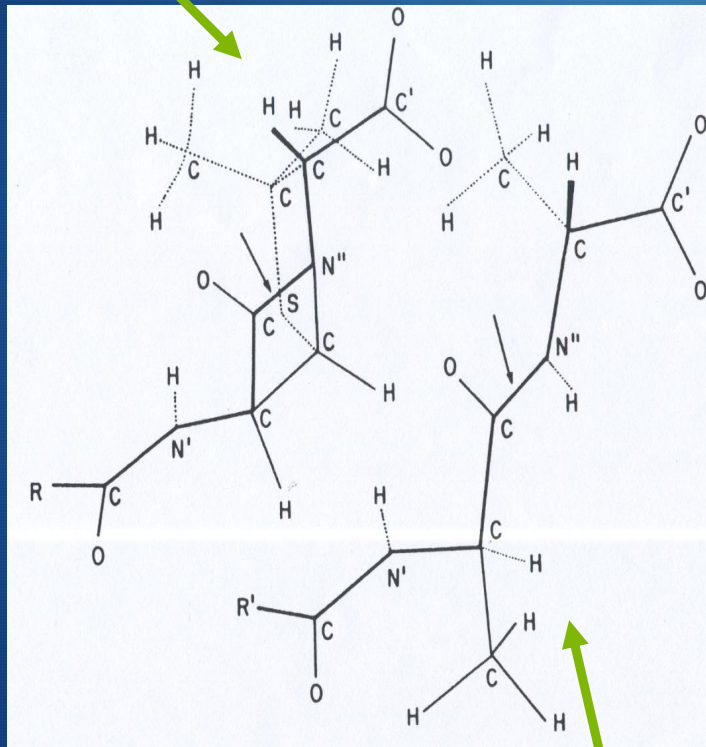
Action des transpeptidases (P.L.P.)





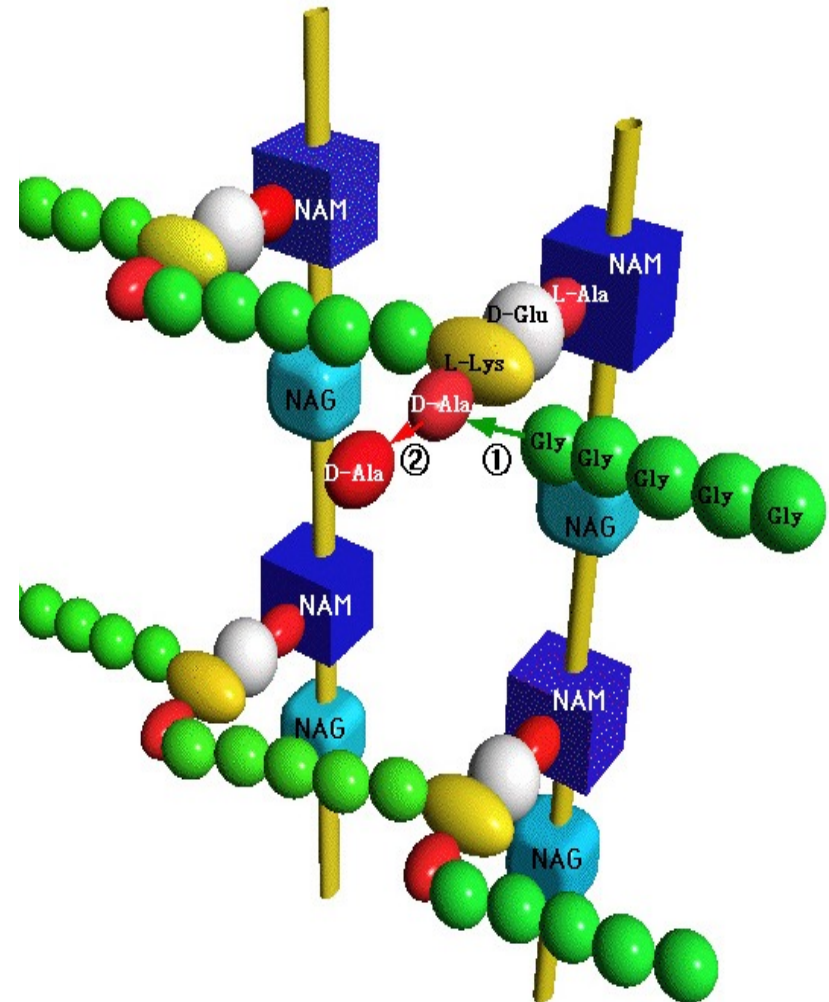
# Pénicilline G

bêta-lactamine



D-Ala-D-Ala

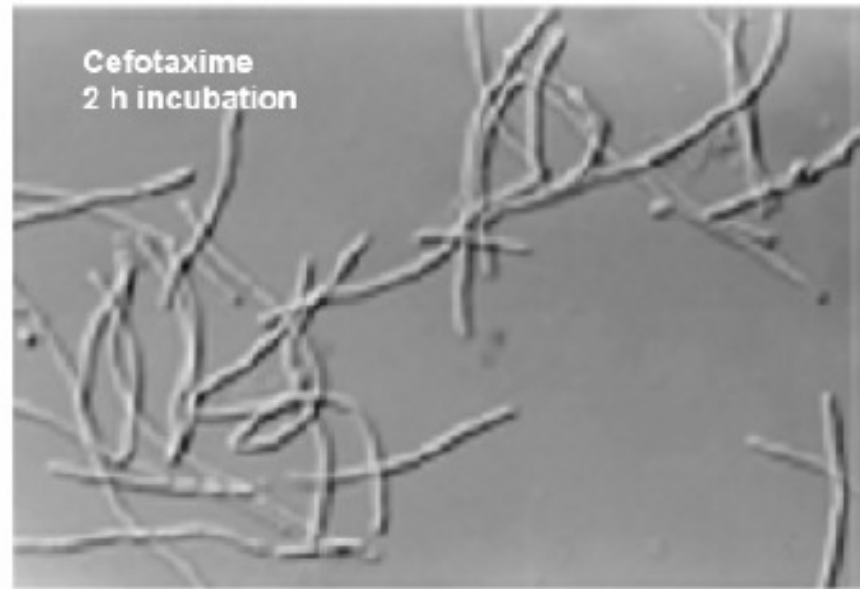
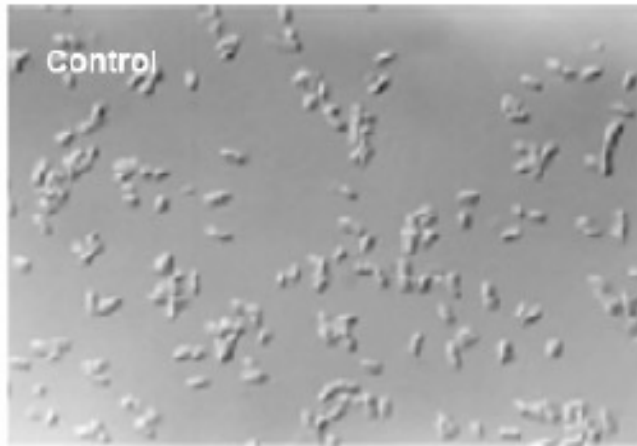
Reproduit de Tripper & Strominger *Proc Natl Acad Sci* 1965



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

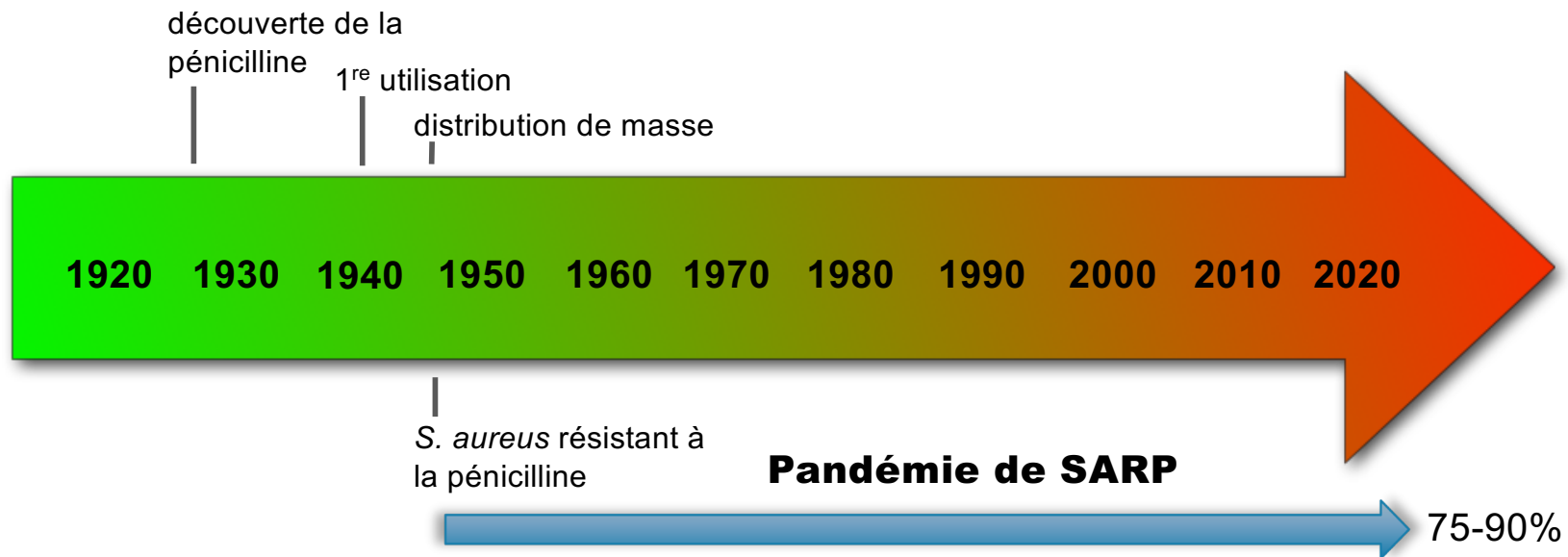
# Sensibilité naturelle de *Staphylococcus aureus*

## 💧 Sensibilité aux bêta-lactamines (CMI moyennes)

💧 <b>Pénicilline G</b>	<b>0,008 g/L</b>
💧 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 STAPHYLOCOCCI<sup>1</sup>**

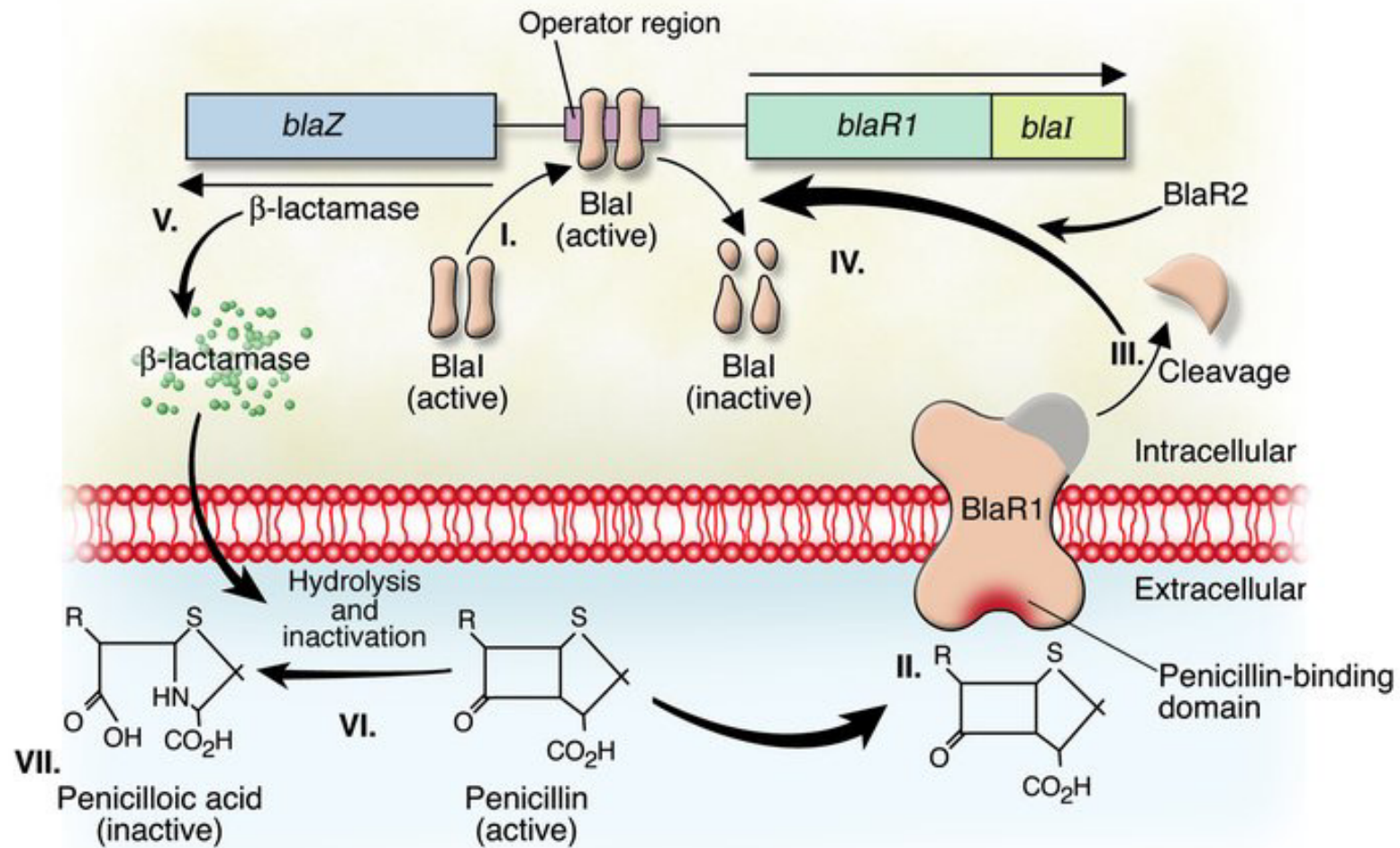
WILLIAM M. M. KIRBY

STANFORD UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE,  
SAN FRANCISCO, CALIF.

*Science*, 2 juin **1944**

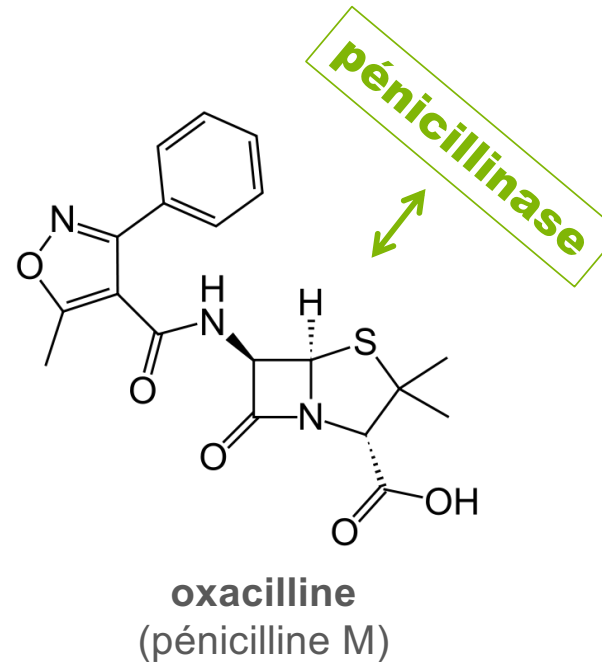
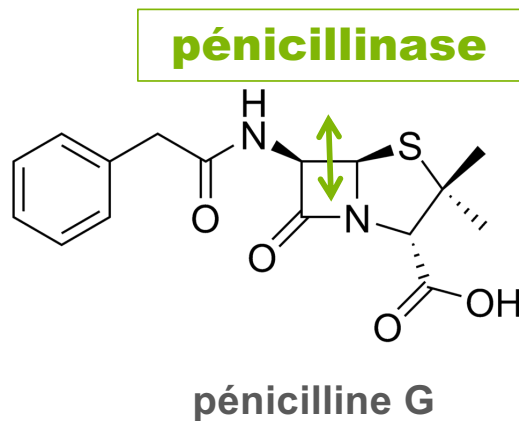


# Émergence de *S. aureus* résistant à la pénicilline



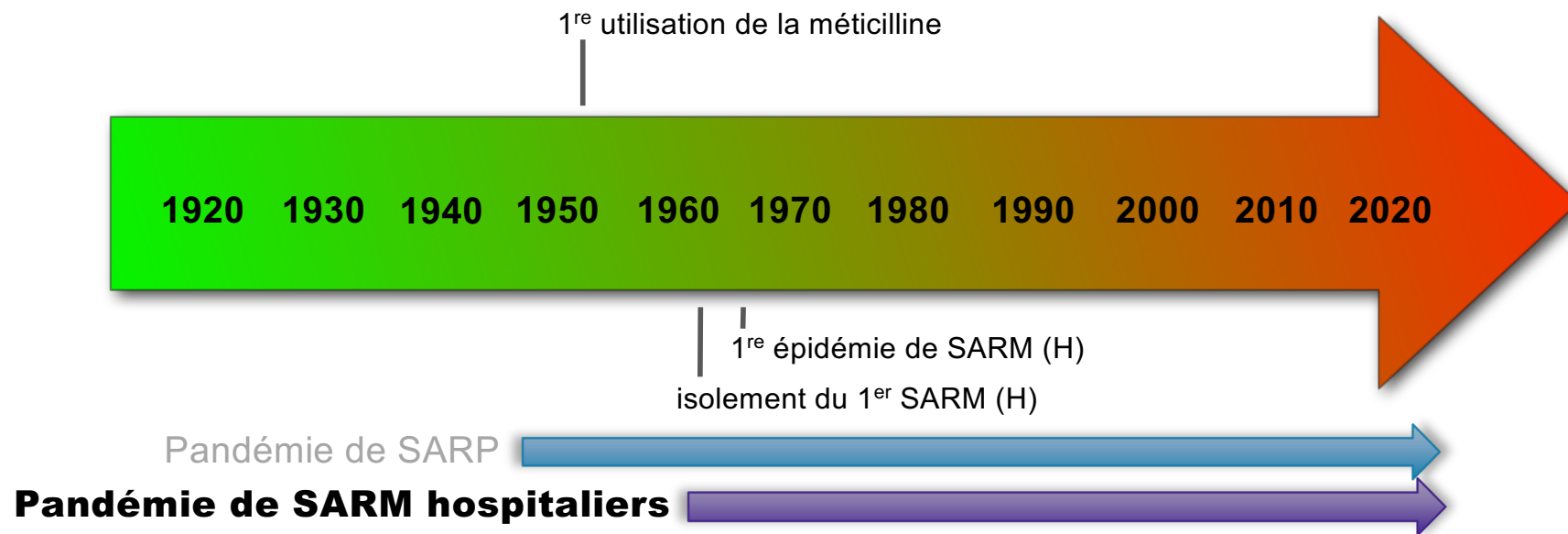
# Émergence de *S. aureus* résistant à la pénicilline

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



## “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 \*

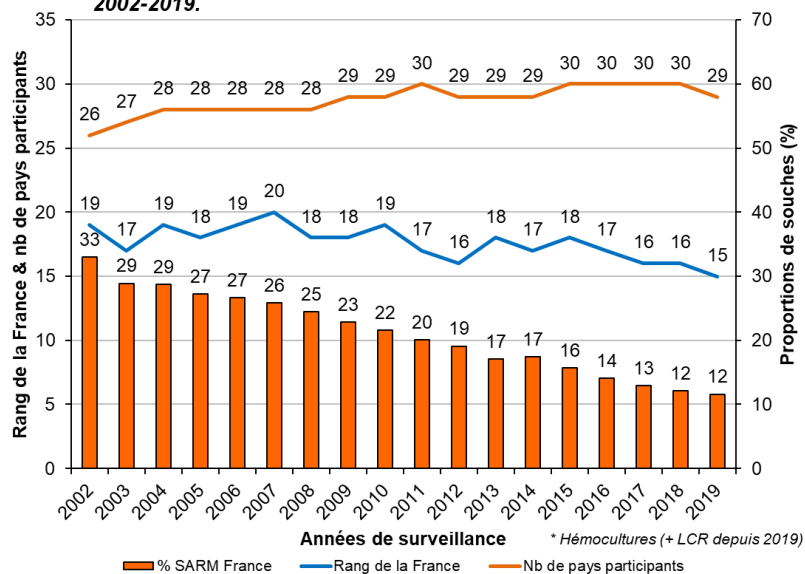
P. M. BRACKEN  
A.I.M.L.T.  
SENIOR TECHNICIAN

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

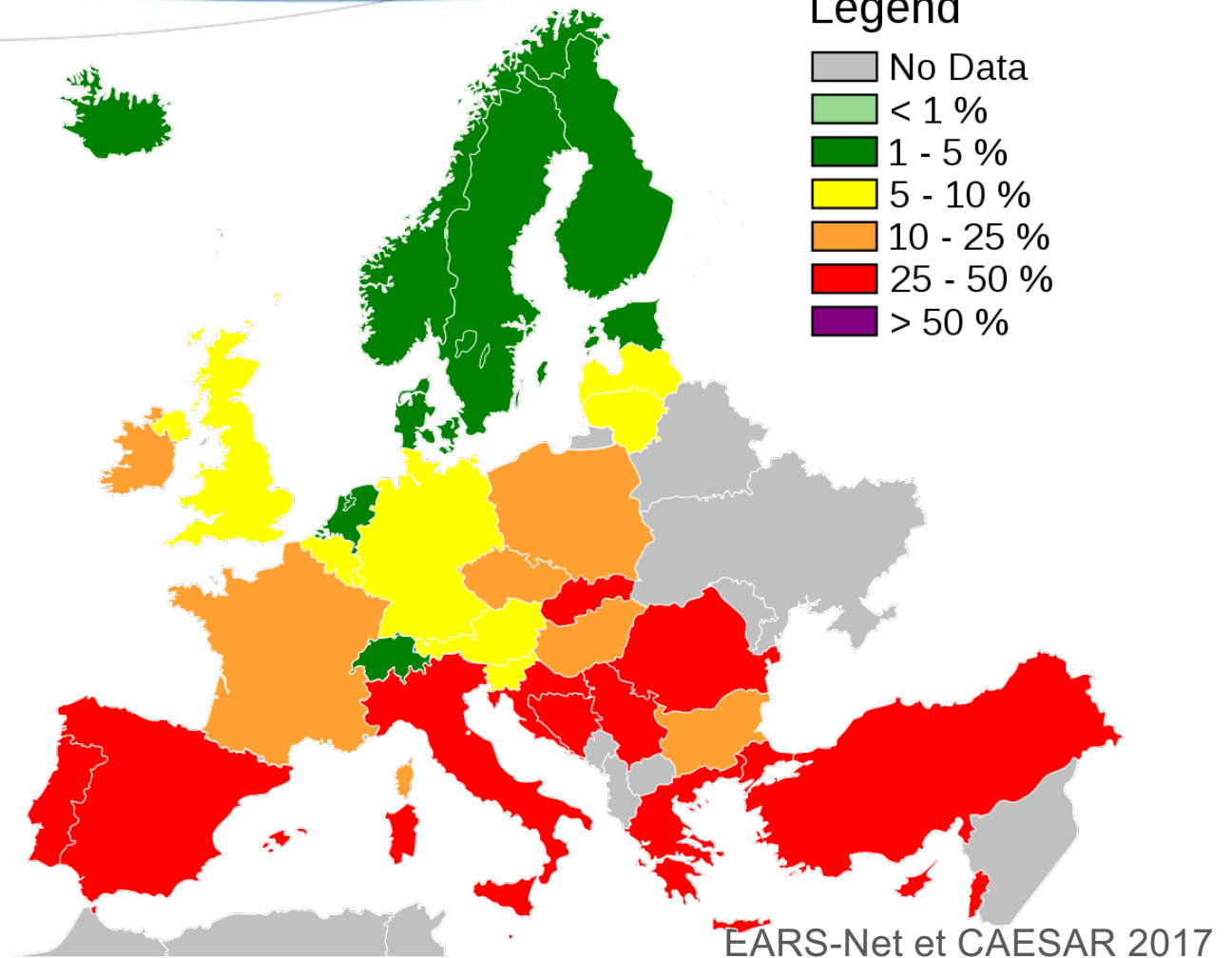
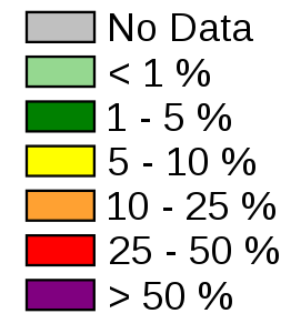
*Lancet*, 1965

# Épidémiologie des SARM

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



## Legend



EARS-Net et CAESAR 2017

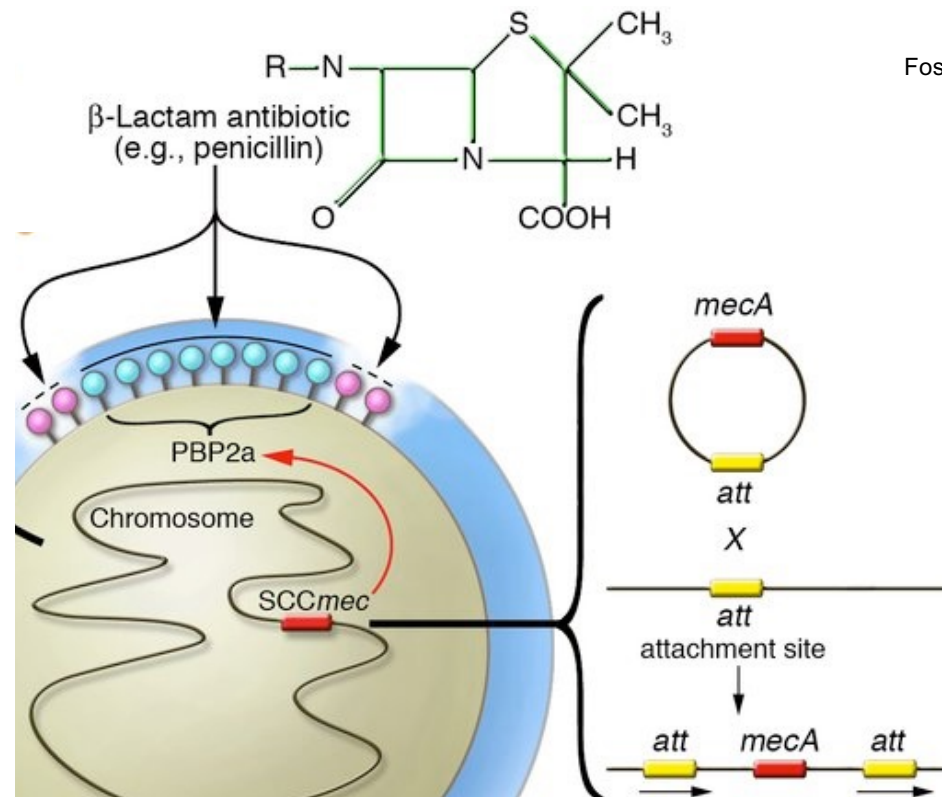


# Émergence de *S. aureus* résistant à la méticilline

## Production d'une PLP surnuméraire (PLP2a)

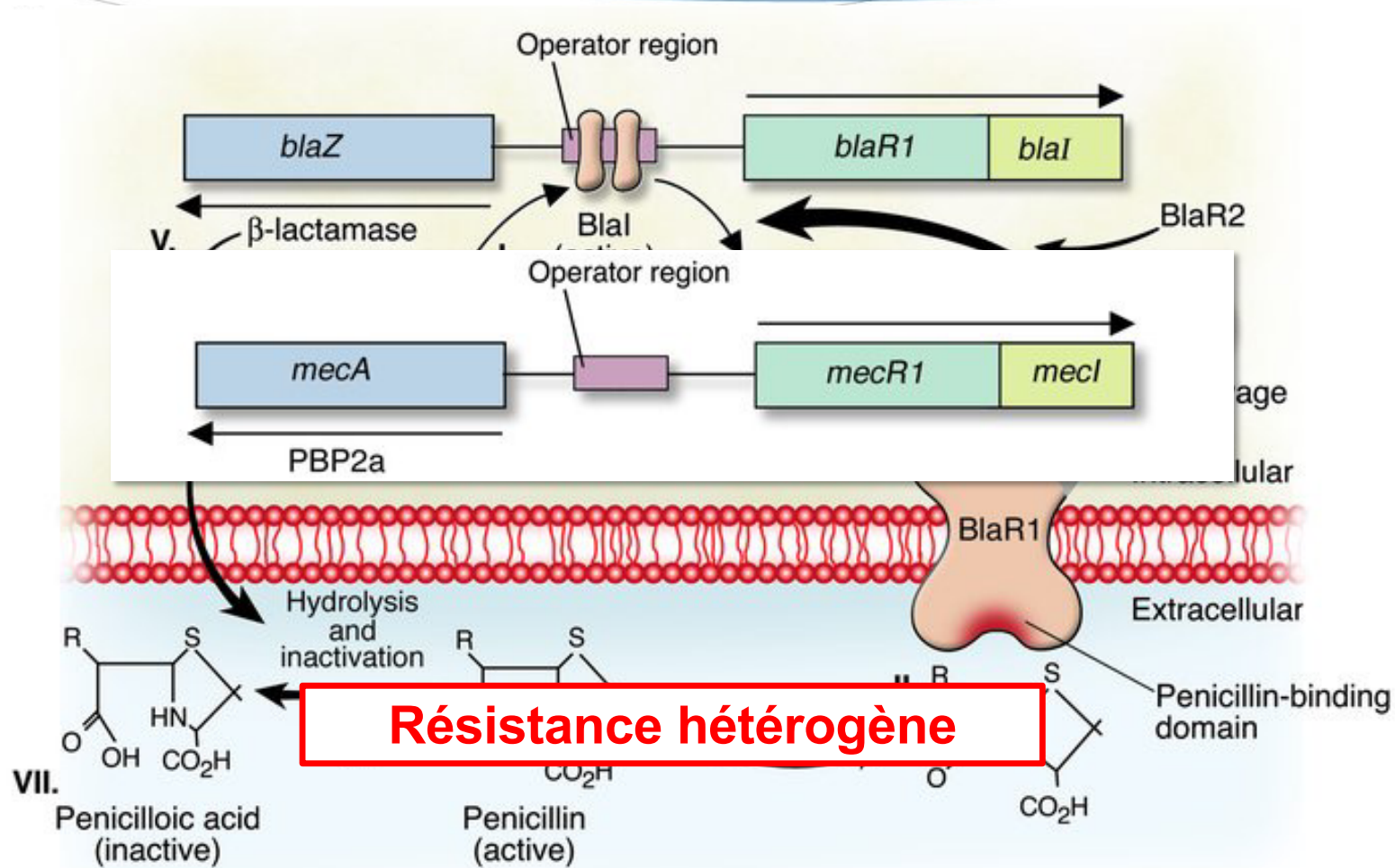
Foster, *J Clin Invest* 2004

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

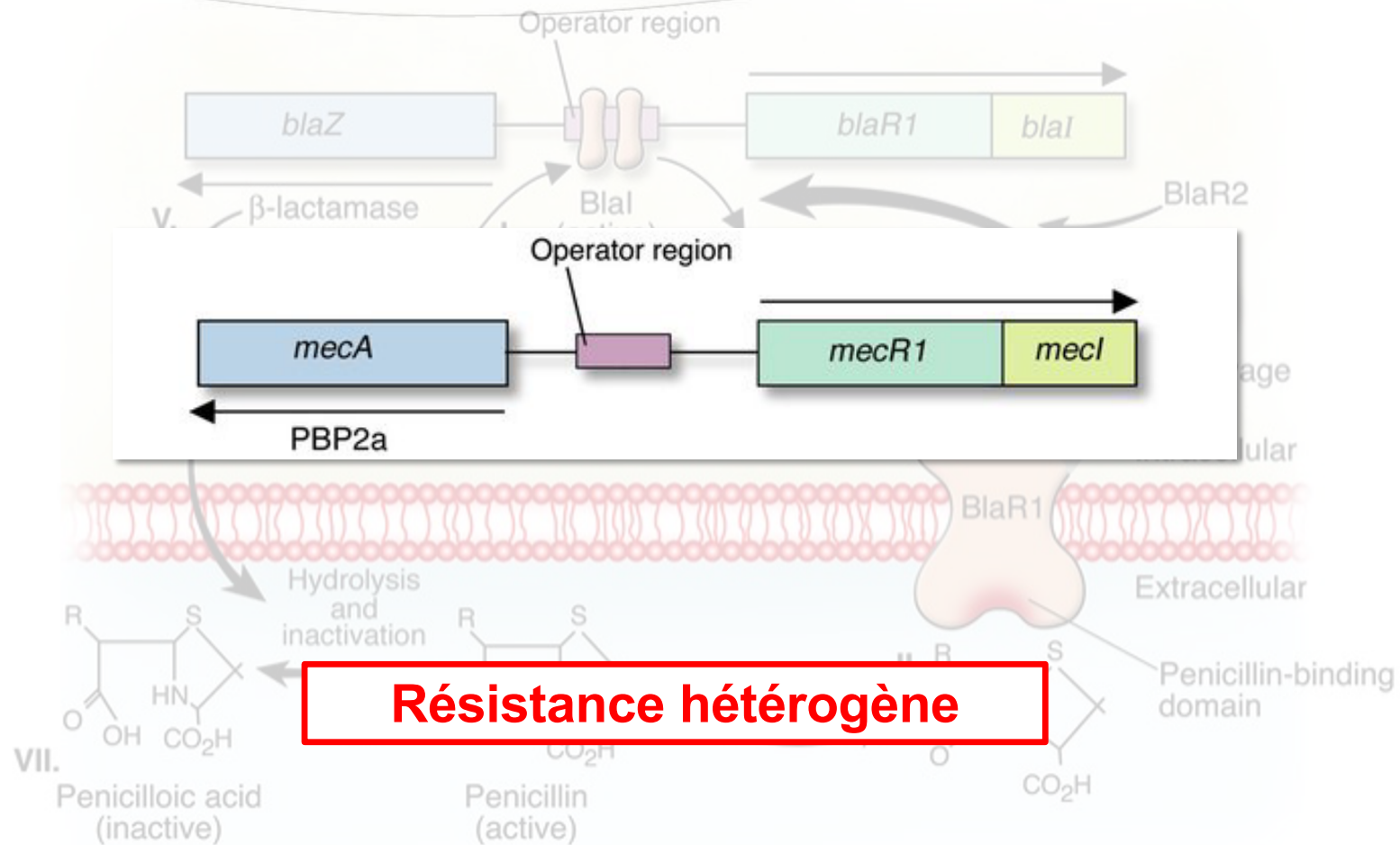


**Résistance croisée à l'ensemble des bêta-lactamines**

# Méticillino-résistance : mécanisme inductible

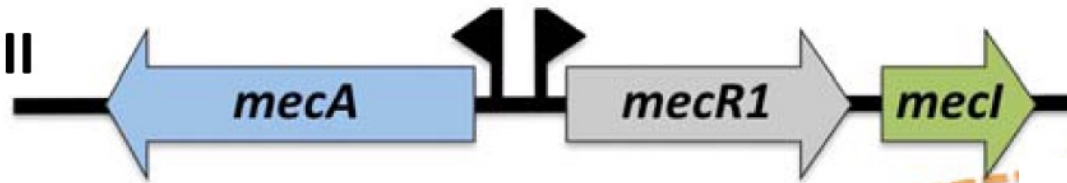


# Méticillino-résistance : mécanisme inductible

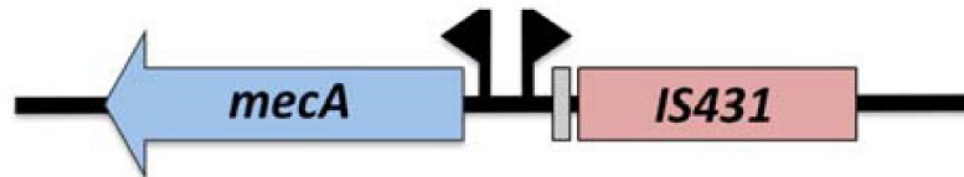


# Diversité des cassettes SCCmec

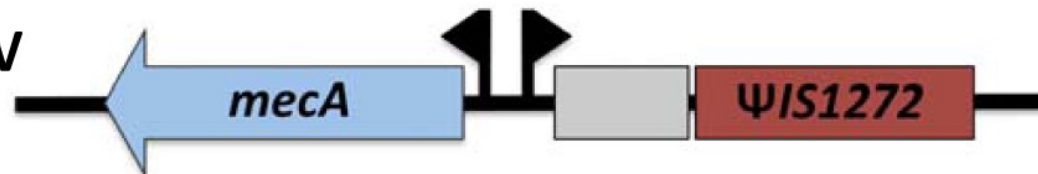
**SCCmec types II & III**  
(strain N315 & HU25)



**SCCmec type V**  
(strain HT0350)



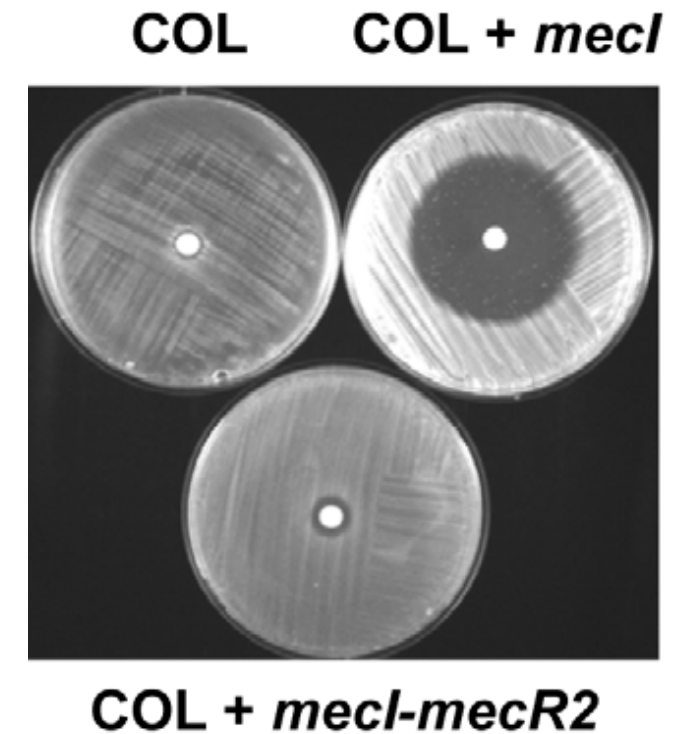
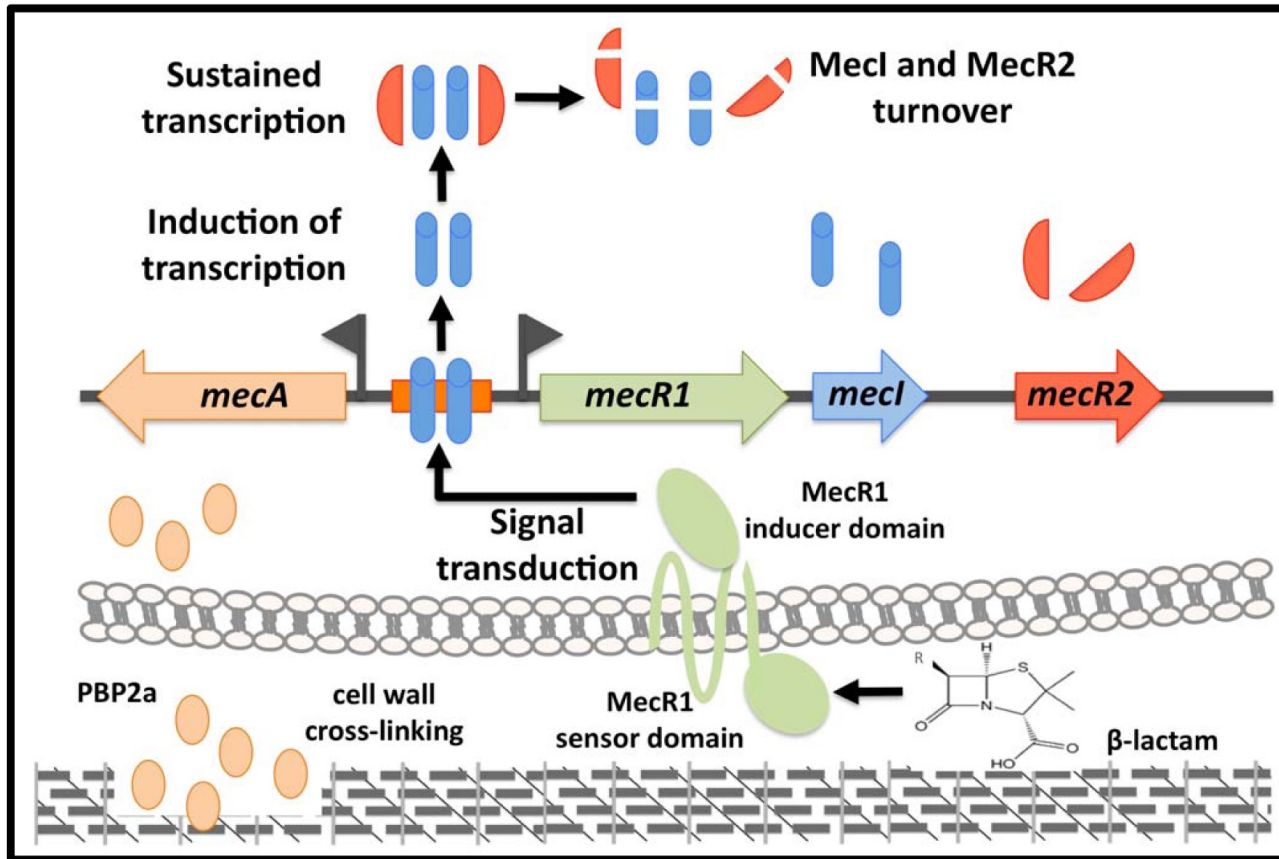
**SCCmec types I & IV**  
(strain COL)



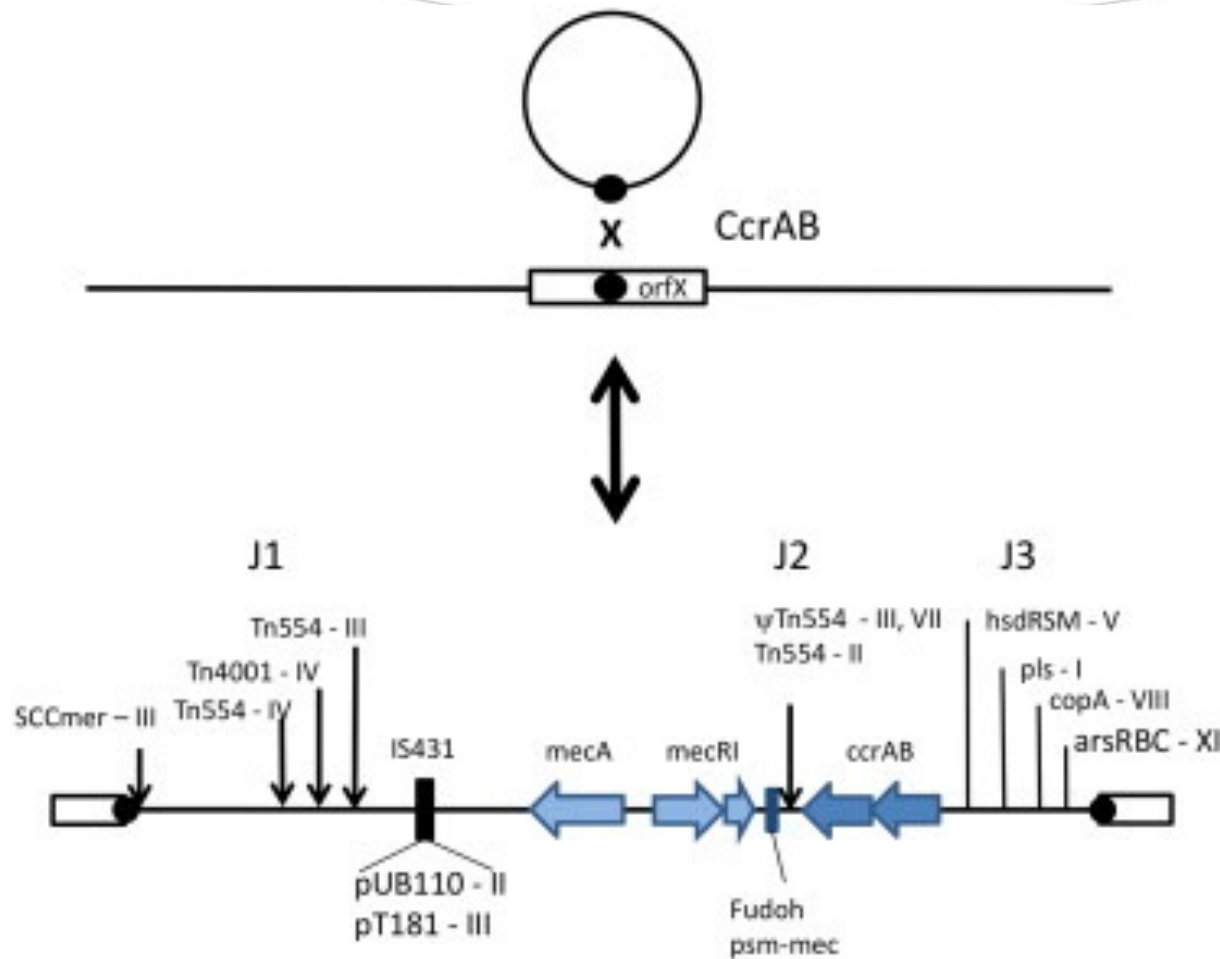
Types I, IV et V production de PLP2a **sans induction**



# 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*
  - ...



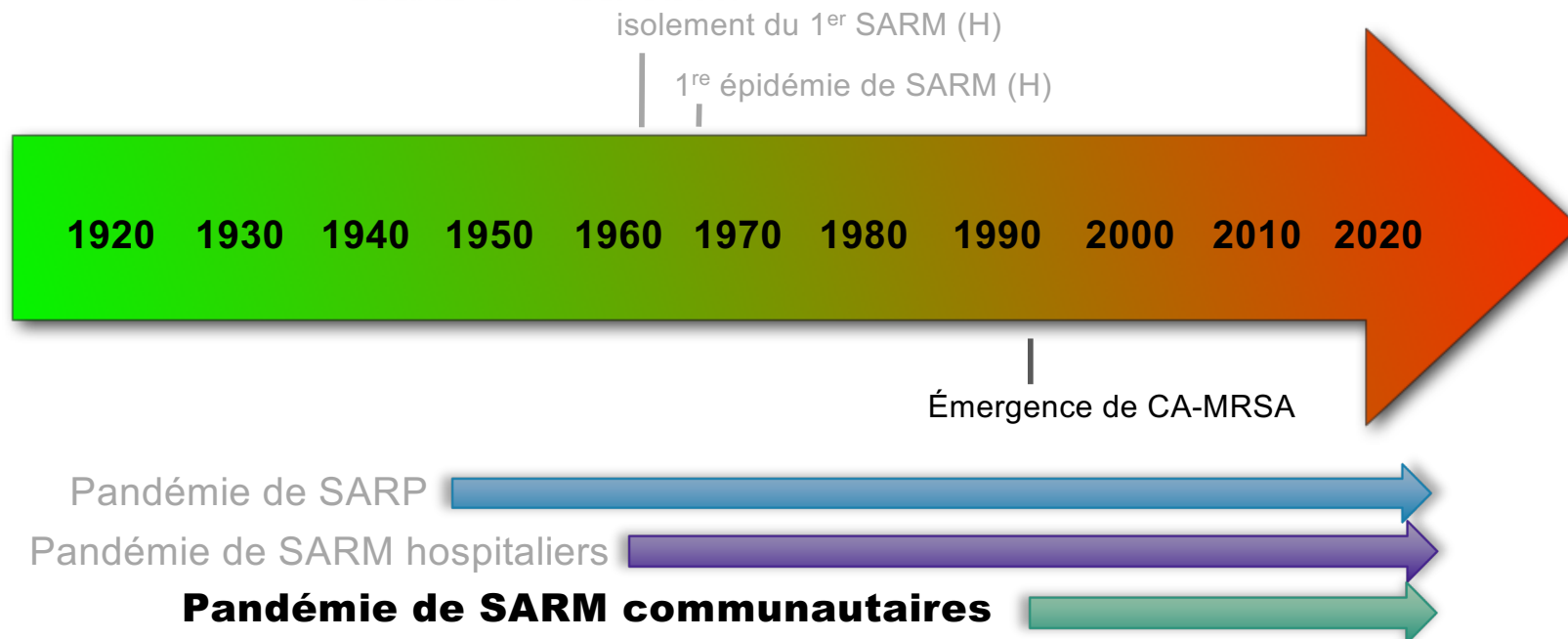
## Multi-résistance associée : exemple d'antibiogramme de SARM hospitalier



### 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

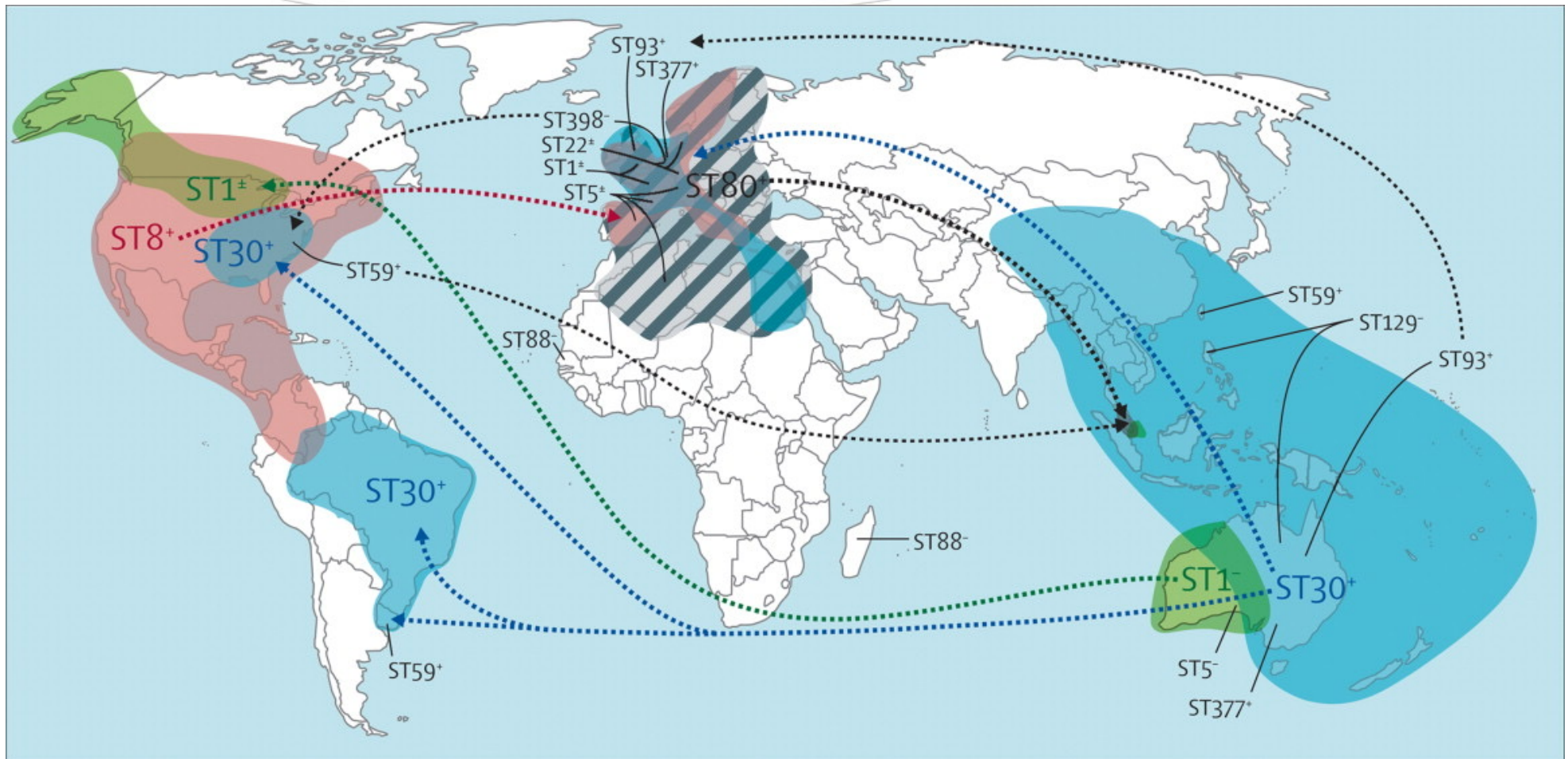


Groom *et al.*, *JAMA* 2001



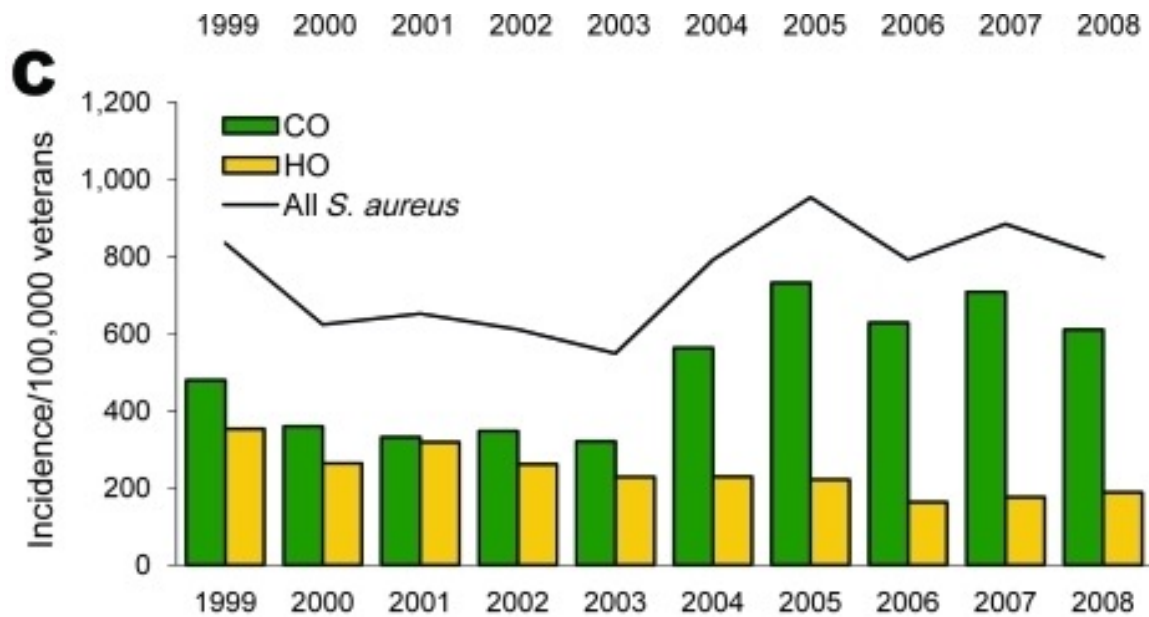
Chambers, *Emerg Infect Dis* 2001

# CA-MRSA : diffusion mondiale



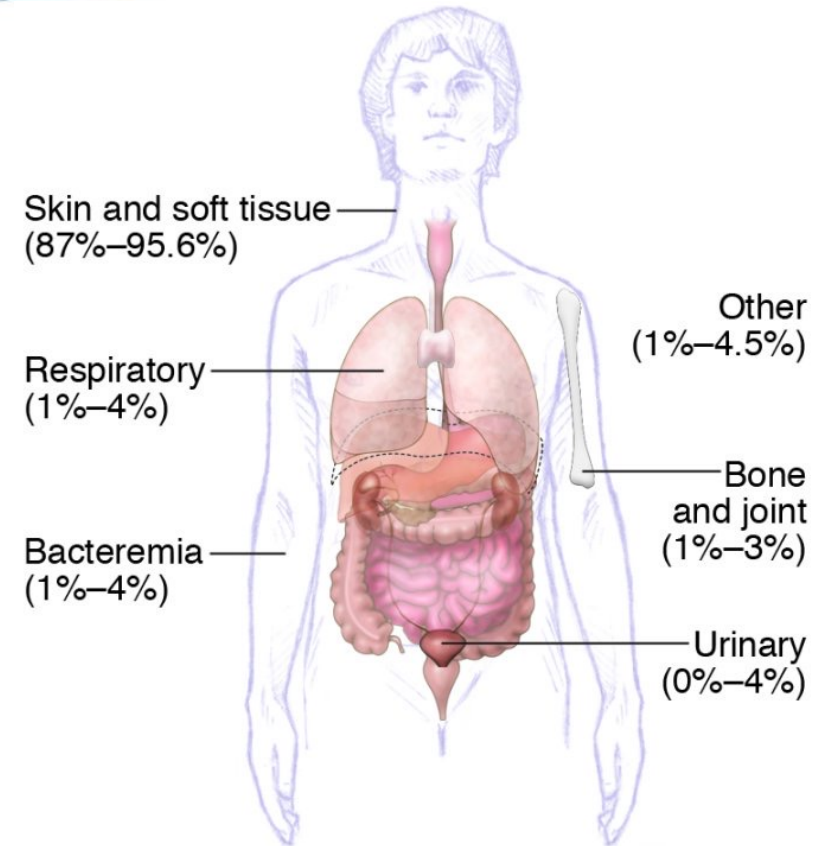


# SARM communautaires vs. hospitaliers



Incidence évoluant sur des **tendances contraires**

Tracy et al., Emerg Infect Dis 2011



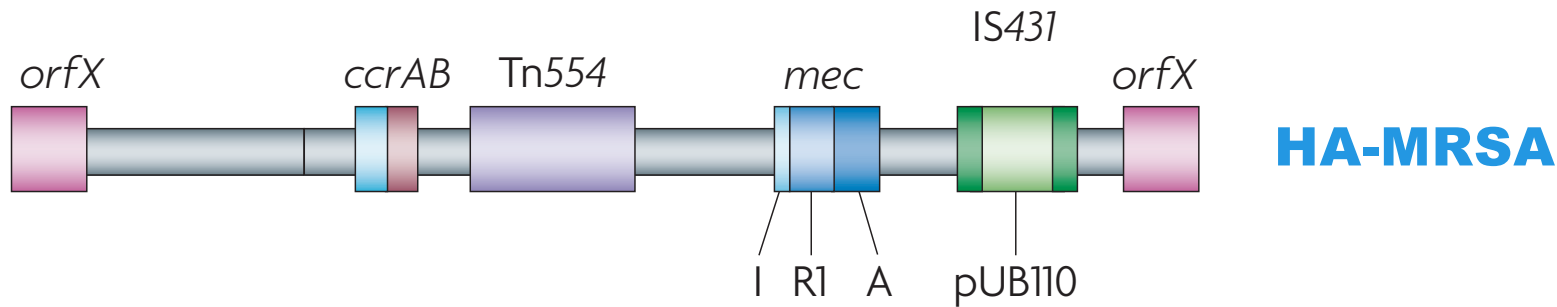
CA-MRSA = surtout des **infections PPM**

DeLeo & Chambers, J Clin Invest 2009

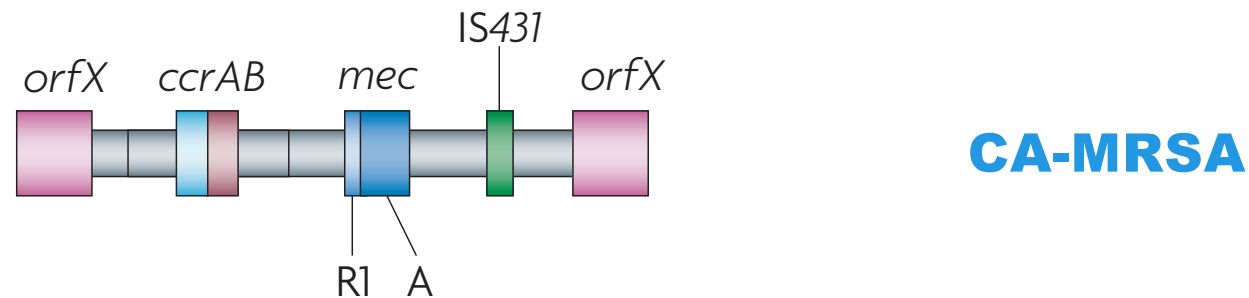


# CA-MRSA moins résistants...

**a** SCCmecII



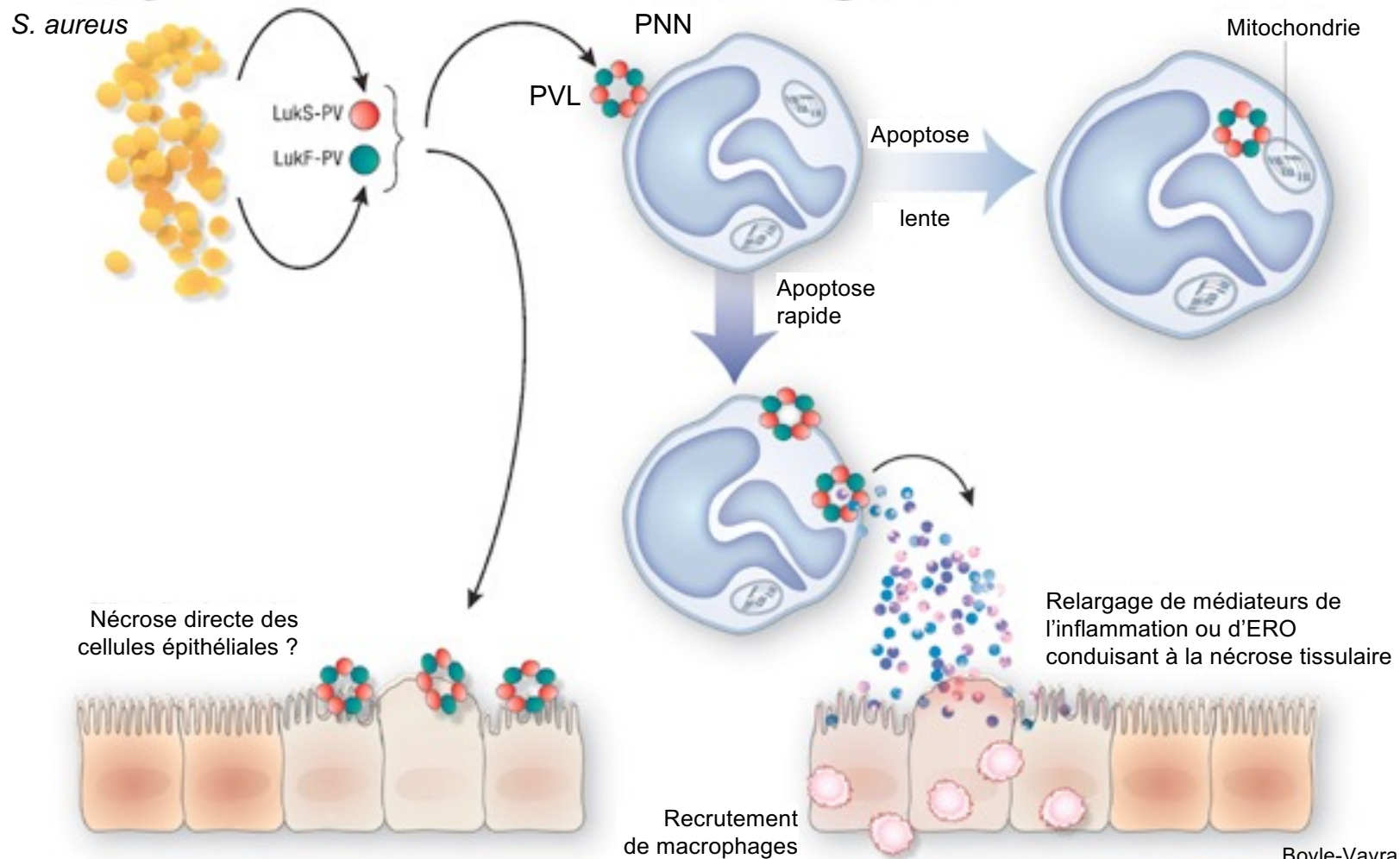
**b** SCCmecIV



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

**... mais pouvoir pathogène plus important**

# Leucocidine de Panton-Valentine



# SARM *mecA*<sub>LGA251</sub> 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

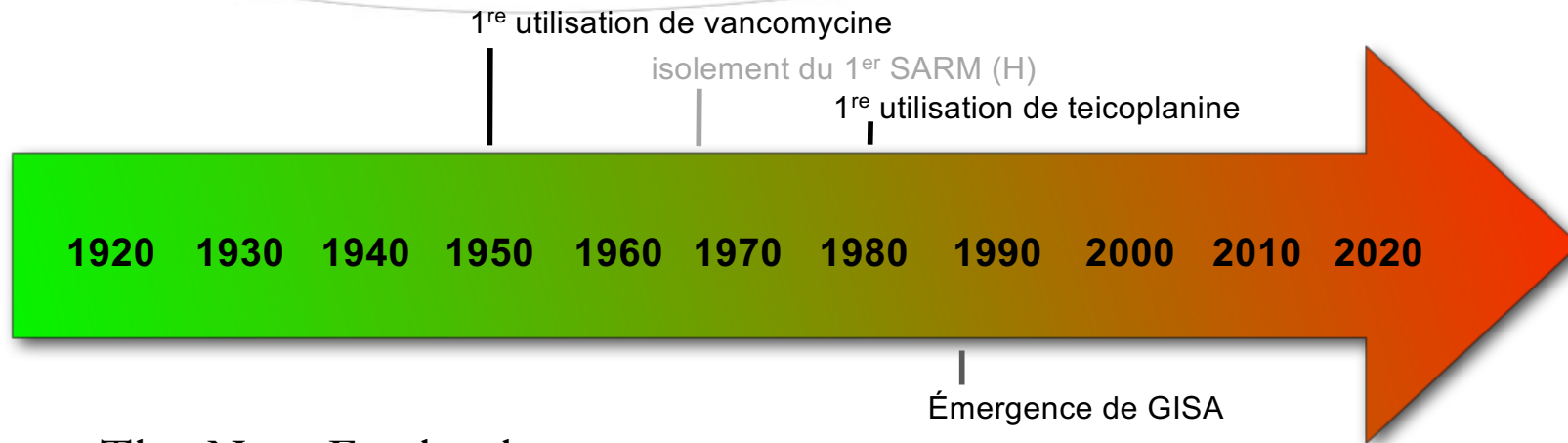
## MRSA Harboring *mecA* Variant Gene *mecC*, France

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*

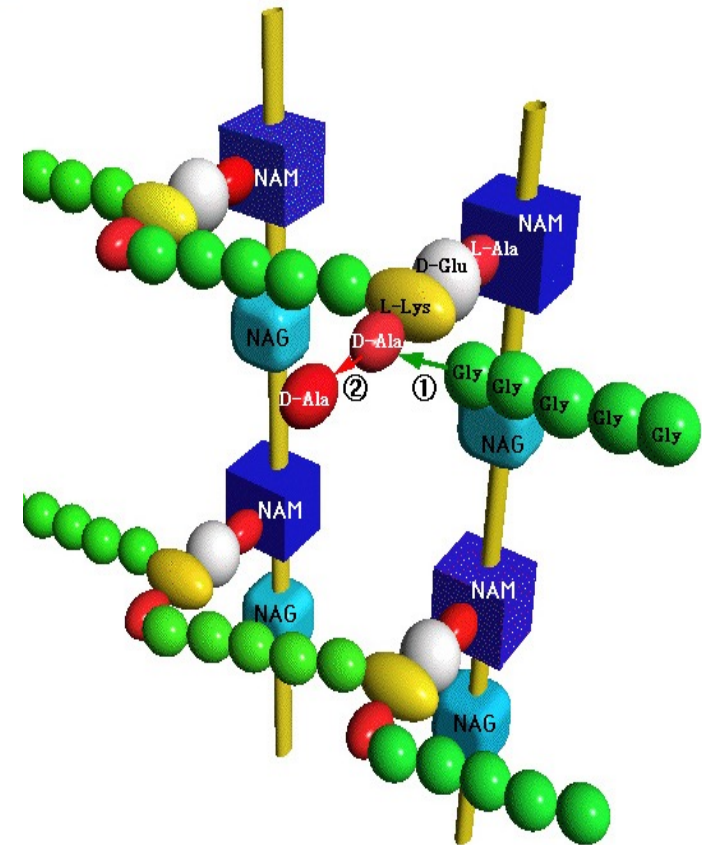
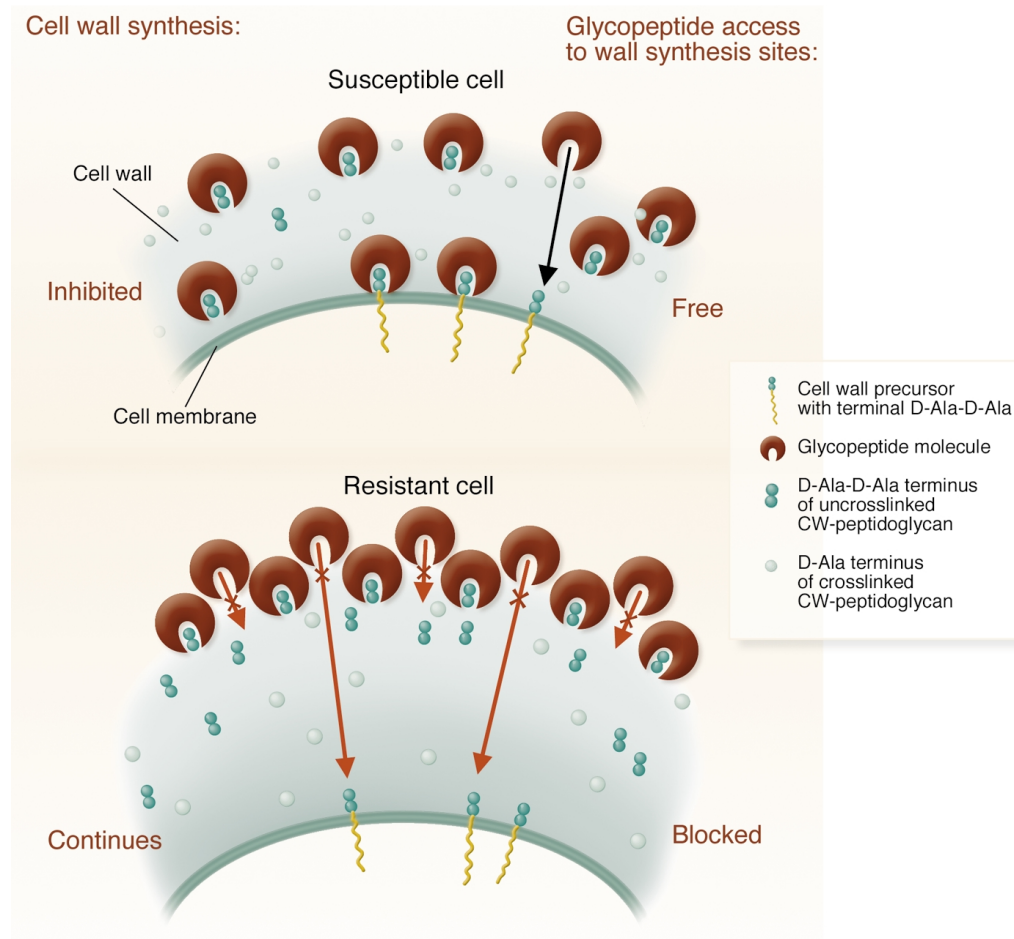
THERESA L. SMITH, M.D., MICHELE L. PEARSON, M.D., KENNETH R. WILCOX, M.D., DR.P.H., COSME CRUZ, M.D.,  
MICHAEL V. LANCASTER, PH.D., BARBARA ROBINSON-DUNN, PH.D., FRED C. TENOVER, PH.D., MARCUS J. ZERVOS, M.D.,  
JEFFREY D. BAND, M.D., ELIZABETH WHITE, M.S., AND WILLIAM R. JARVIS, M.D.,  
FOR THE GLYCOPEPTIDE-INTERMEDIATE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

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

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

K. Hiramatsu<sup>a\*</sup>, H. Hanaki<sup>a</sup>, T. Ino<sup>b</sup>, K. Yabuta<sup>b</sup>,  
T. Oguri<sup>c</sup> and F. C. Tenover<sup>d</sup>

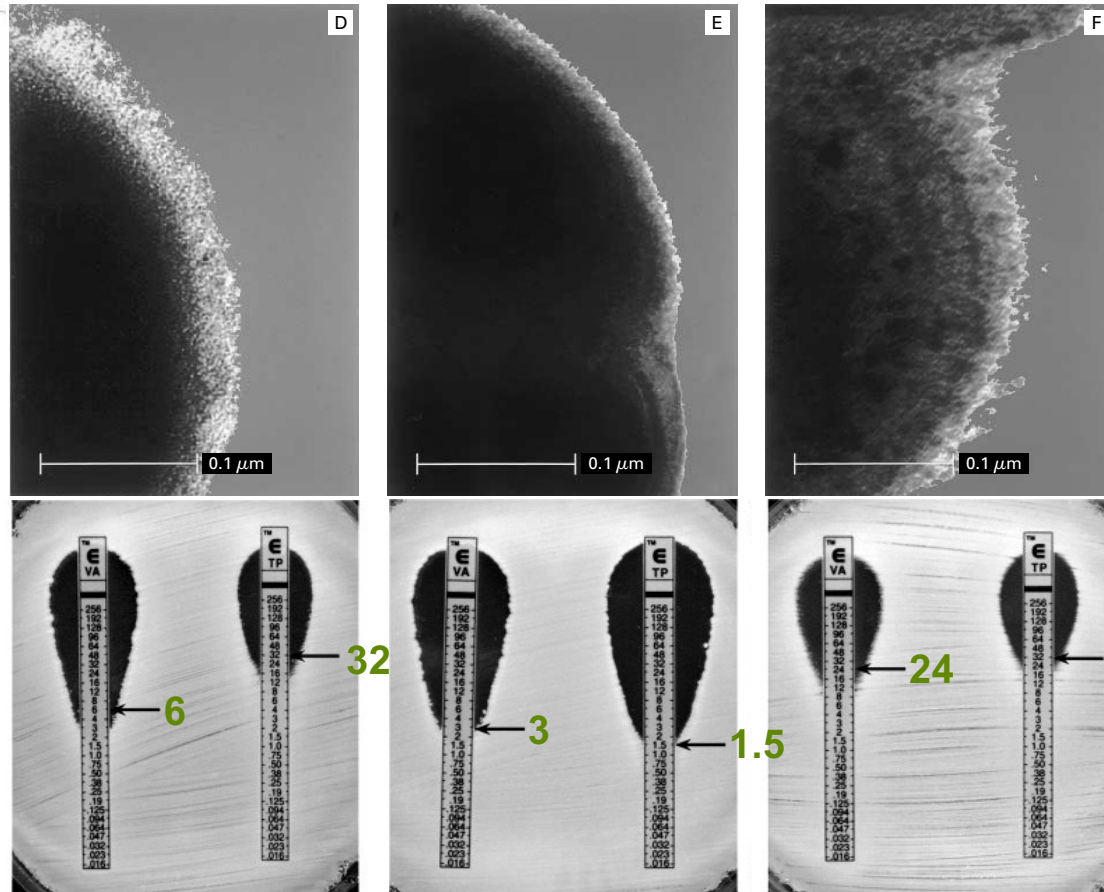
# Résistance aux glycopeptides : GISA



↑ ↑ **synthèse du peptidoglycane**



# Résistance aux glycopeptides : GISA



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

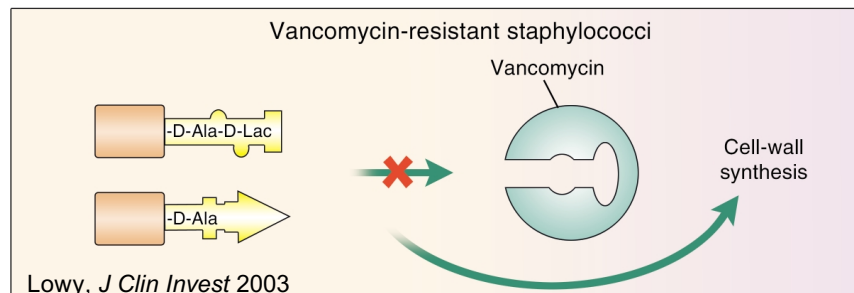
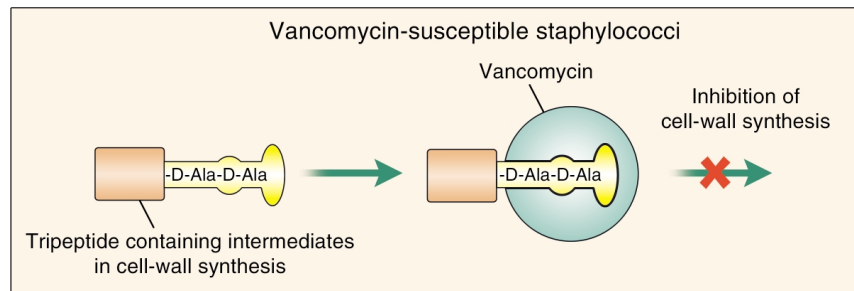
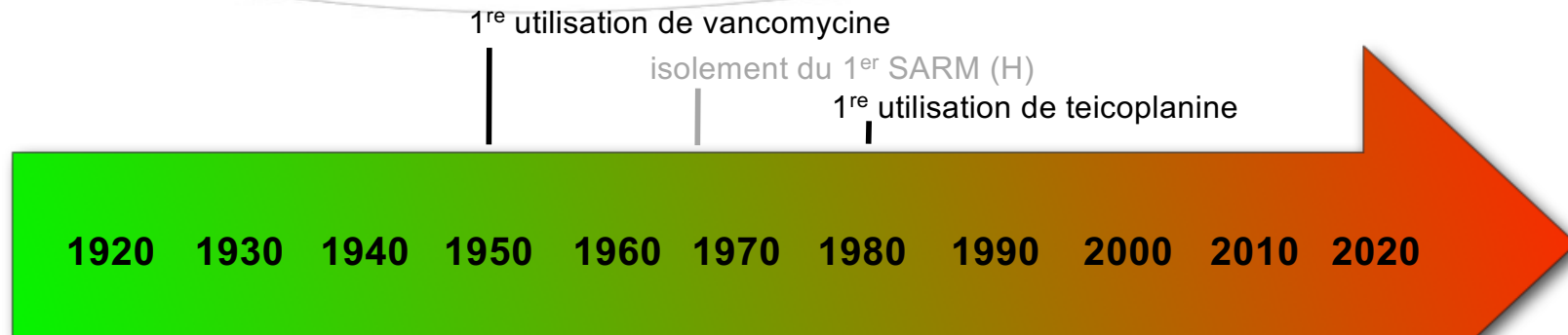
Appelbaum, *Int J Antimicrob Agents* 2007

**hGISA**

**GSSA**

**GISA**

# Résistance aux glycopeptides



Émergence de VRSA  
Émergence de GISA  
Pandémie d'ERV

- 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

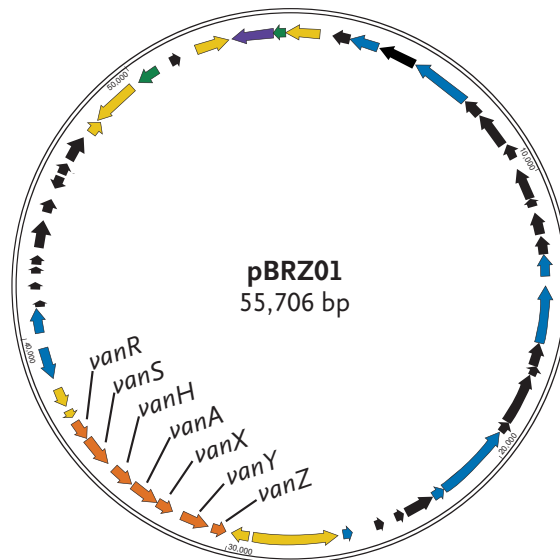
VanH

VanA

VanX

VanY

VanZ



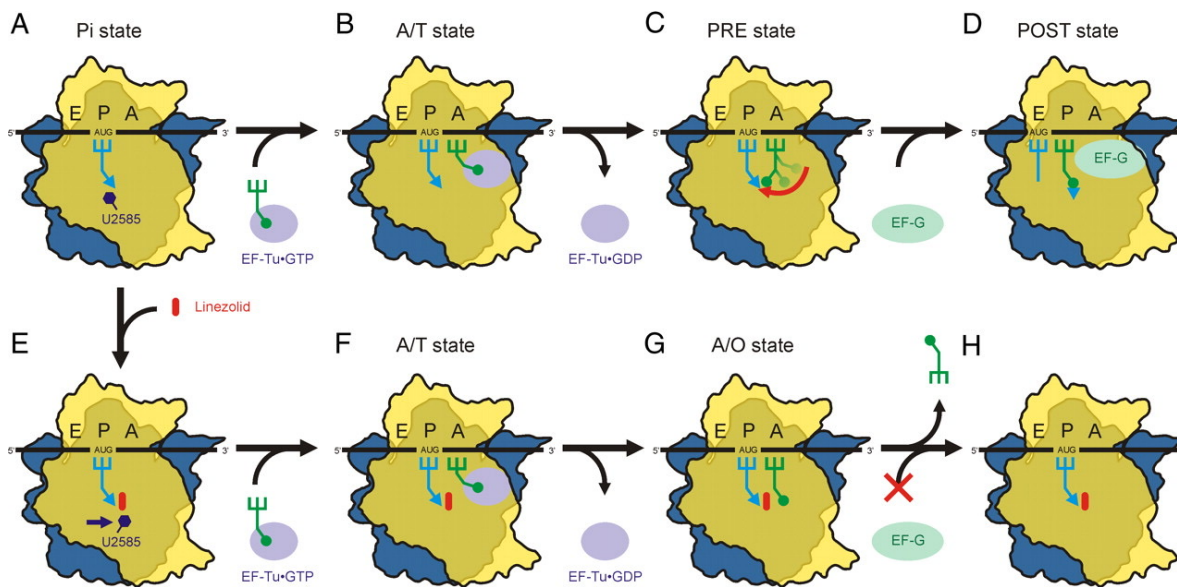
- Vancomycin resistance conferred by the *vanA* cluster
- Aminoglycoside resistance conferred by *acc(6')-aph(2'')*
- DNA replication, cell division, conjugation machinery
- Transposases and resolvases
- Metabolism
- Hypothetical proteins

# Résistance aux oxazolidinones

1<sup>re</sup> 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

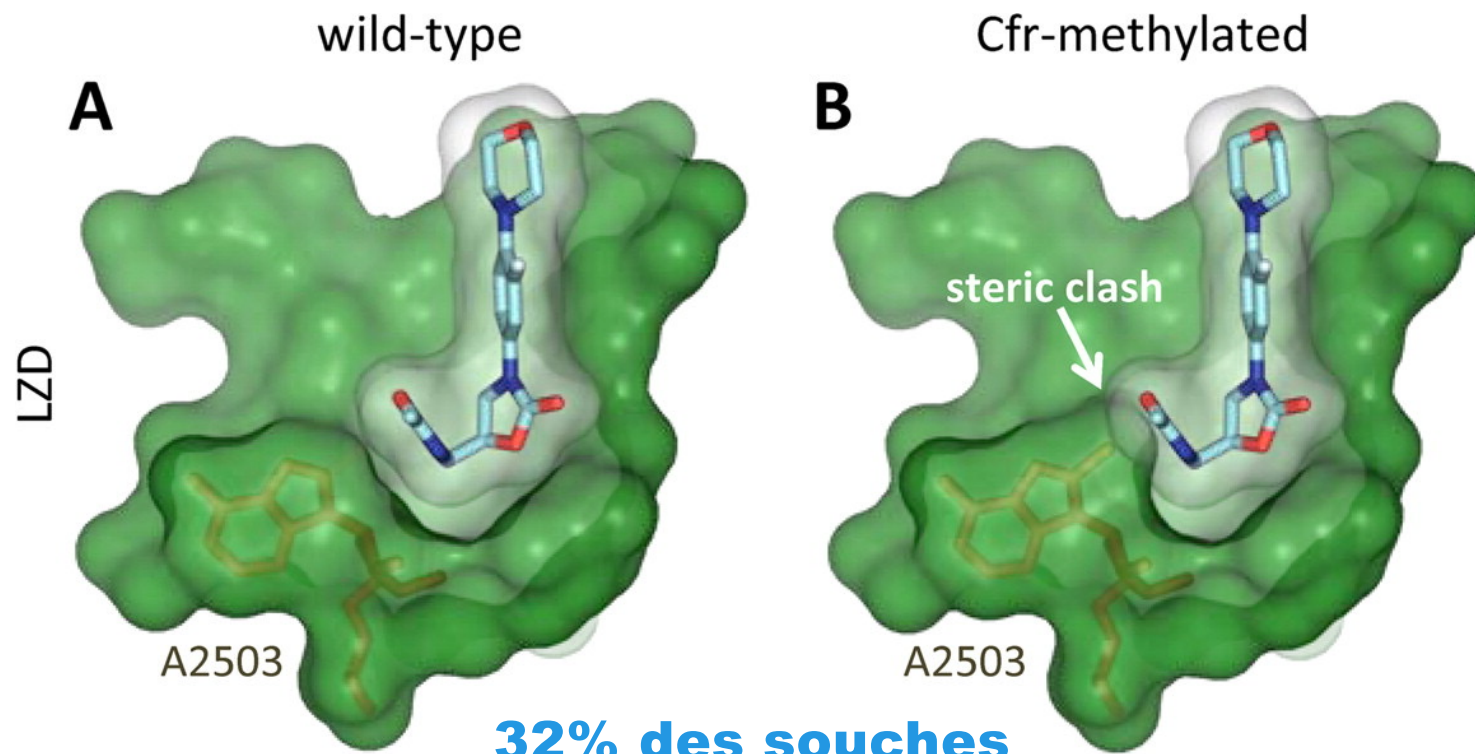
Daniel N. Wilson<sup>\*†‡§</sup>, Frank Schlutzenz<sup>\*¶</sup>, Joerg M. Harms<sup>¶</sup>, Agata L. Starosta<sup>\*</sup>, Sean R. Connell<sup>¶</sup>, and Paola Fucini<sup>§¶</sup>

<sup>\*</sup>Gene Center and Department of Chemistry and Biochemistry and <sup>†</sup>Munich Centre for Integrated Protein Science, University of Munich, Feodor Lynen Strasse 25, 81377 Munich, Germany; <sup>¶</sup>Deutsches Elektronen-Synchrotron, Notkestrasse 85, D-22603 Hamburg, Germany; and <sup>§</sup>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**

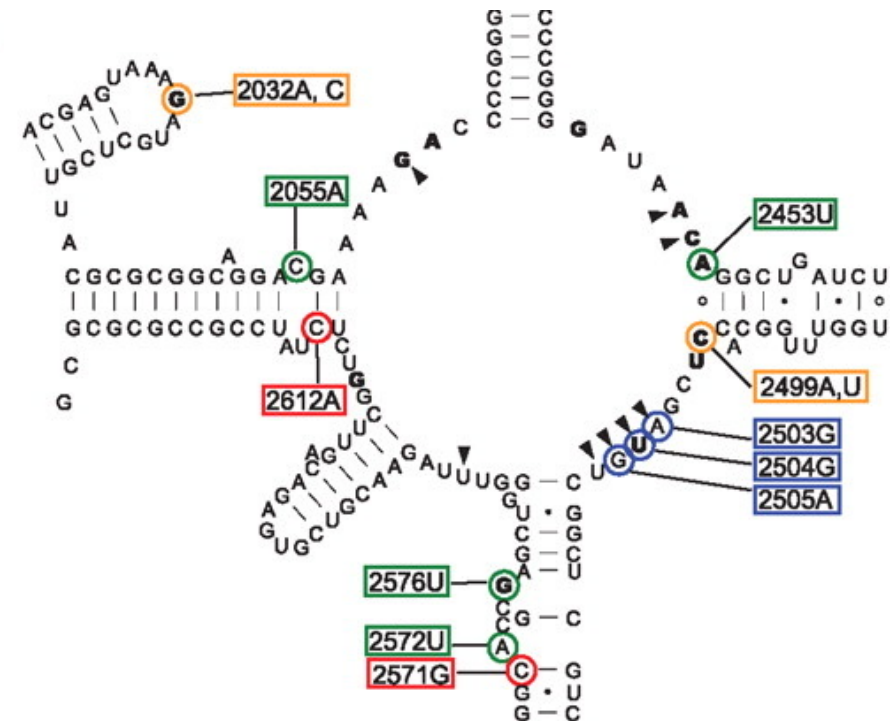
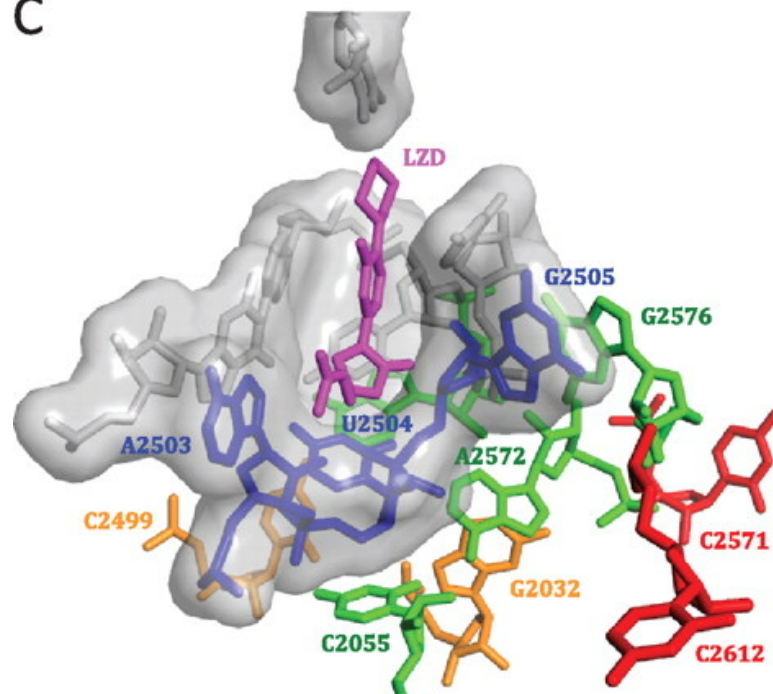
➤ Linézolide **R** Tédizolide **S**



# Résistance aux oxazolidinones

## Mutations dans la sous-unité 23S du ribosome

C

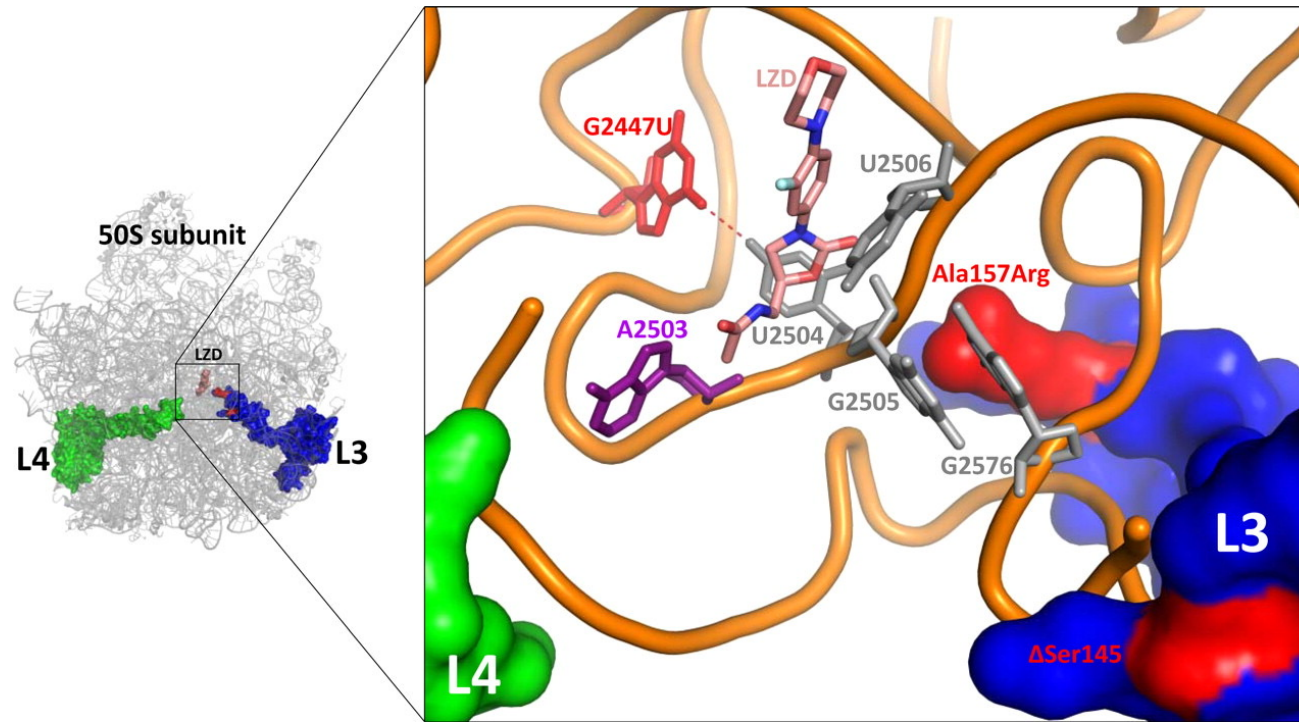


63% des souches

➤ Linézolide **R** Tédizolide **R**

# Résistance aux oxazolidinones

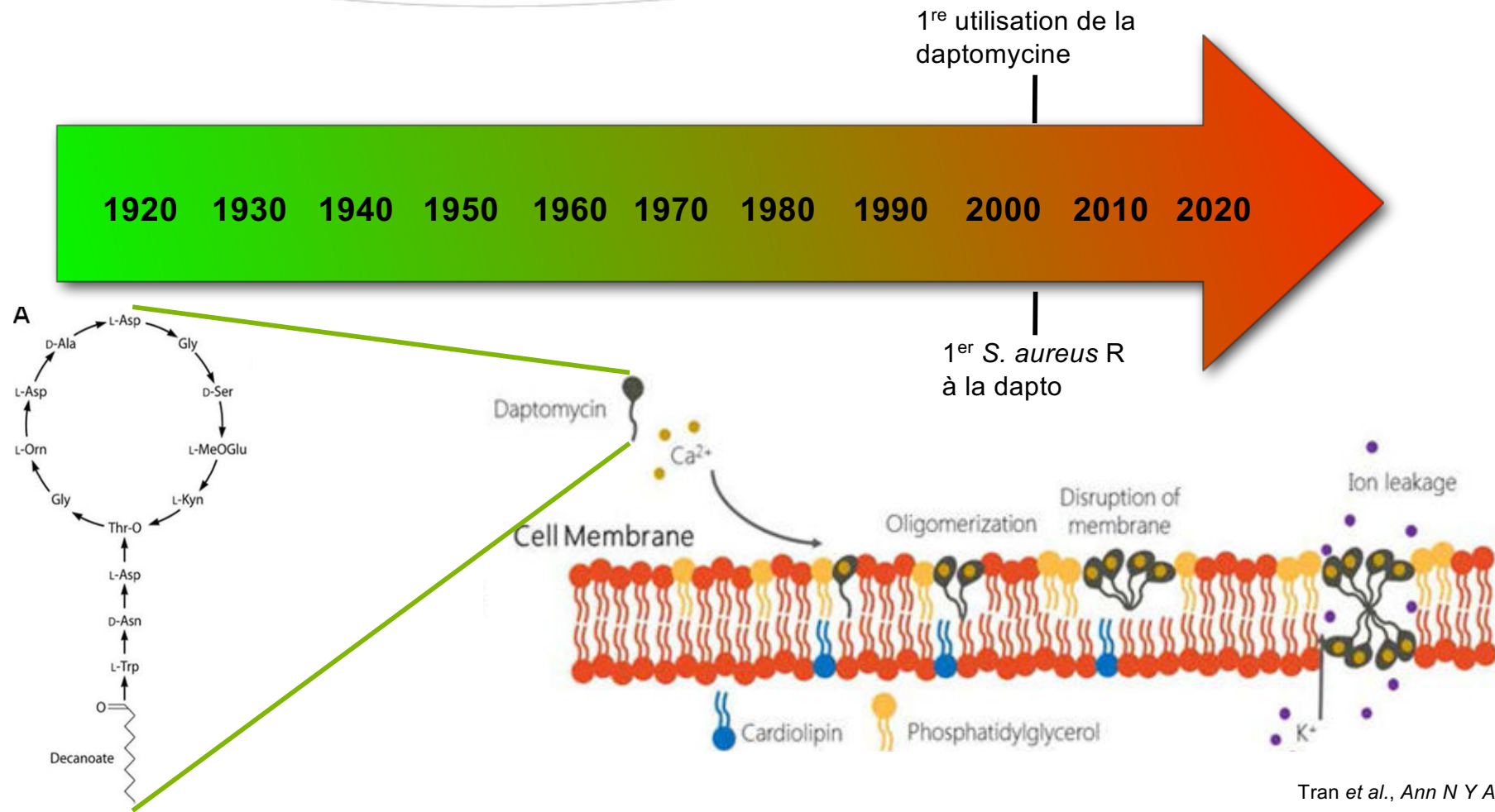
## Mutations dans les protéines ribosomales L3 ou L4



5% des souches

➤ Linézolide **R** Tédizolide **R**

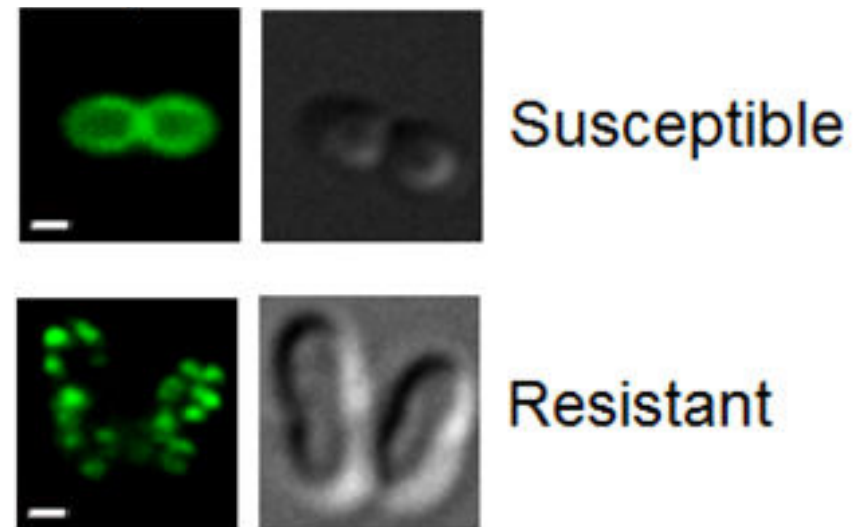
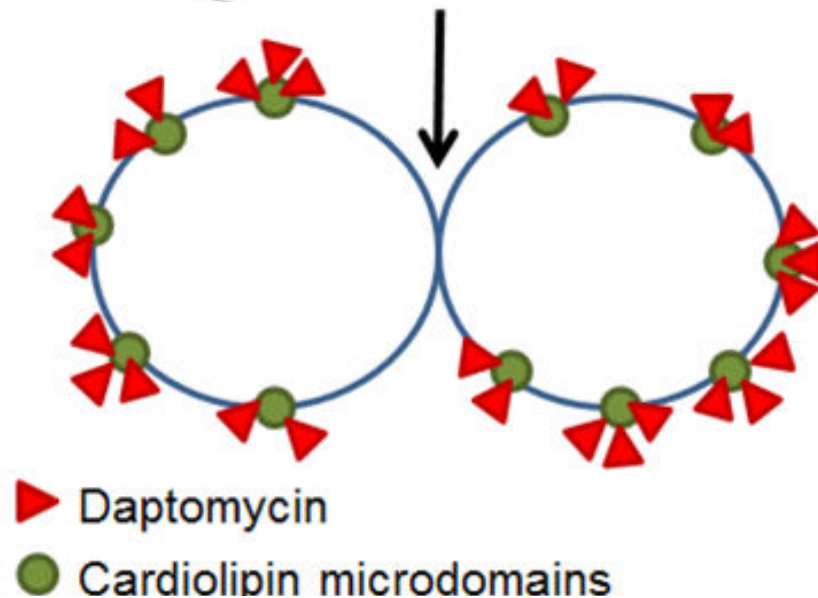
# Résistance à la daptomycine



# Résistance à la daptomycine

## Par diversion

Tran et al., Ann N Y Acad Sci 2015



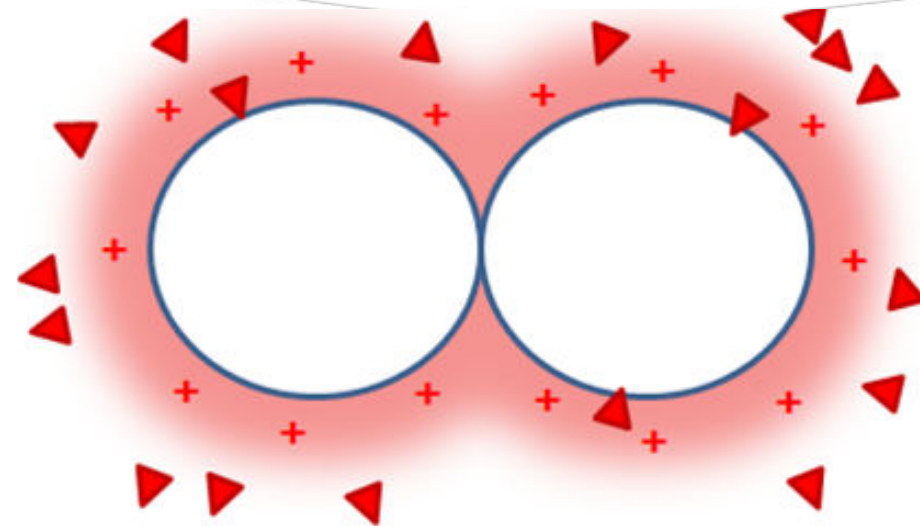
- Pas de modification de la **quantité de daptomycine** fixée sur la membrane
- Mais **oligomérisation** et **fixation au niveau du septum** empêchées



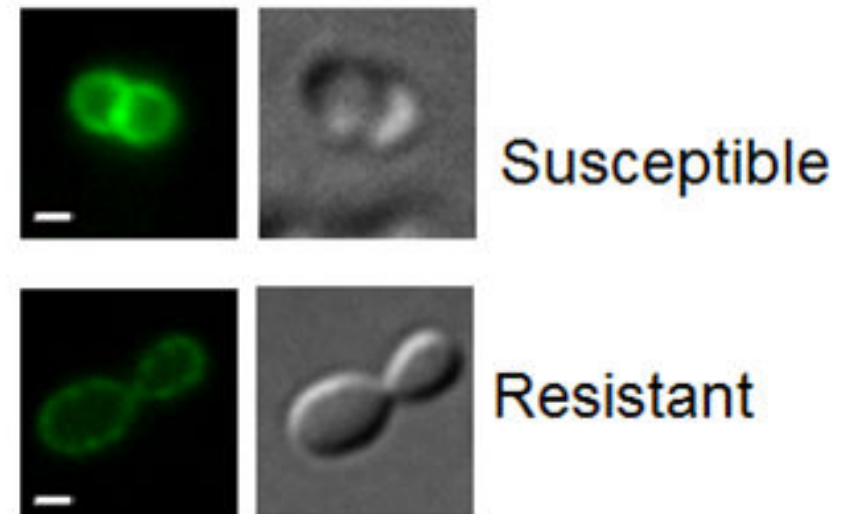
# Résistance à la daptomycine

## Par répulsion

Tran et al., Ann N Y Acad Sci 2015



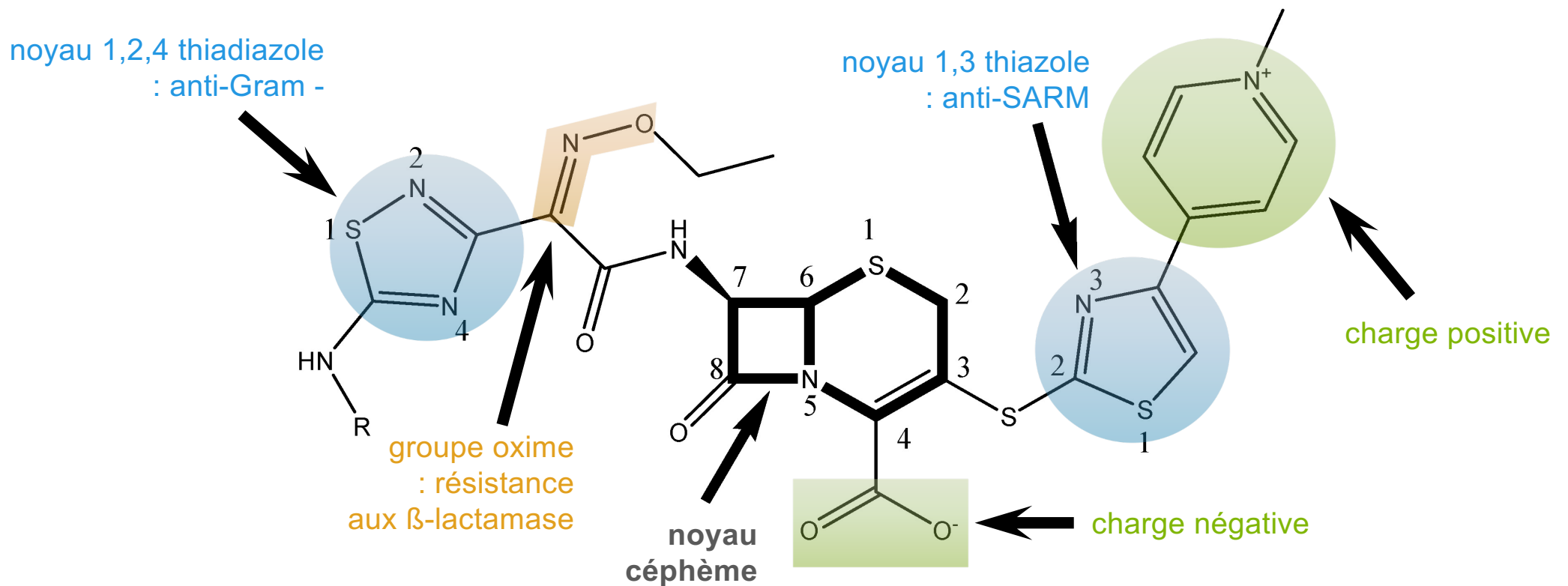
► Daptomycin



- **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...

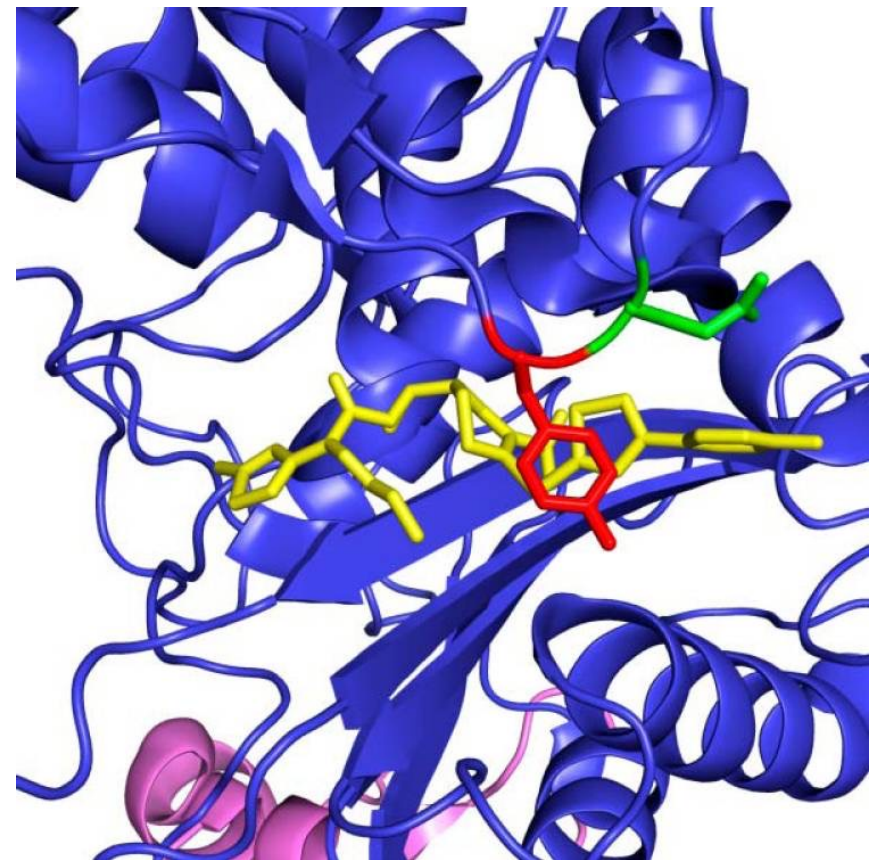


2014

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

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

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



# Quel avenir ?

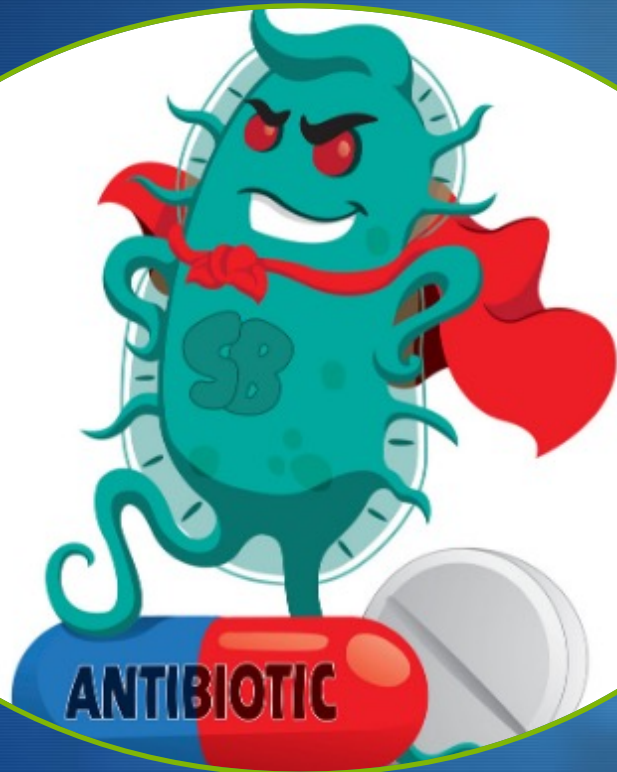
## 💧 Inquiétudes

- 💧 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 : Iclaprim, Contezolide, ...
  - 💧 De nouveaux mécanismes d'action : Léfamuline, Afabicine, Teixobactine, Brilacidine, ...





# **ANTIBIO- RÉSISTANCE**

**Les conséquences**

# Antibiorésistance : une menace mondiale, des conséquences individuelles

**Au niveau mondial**

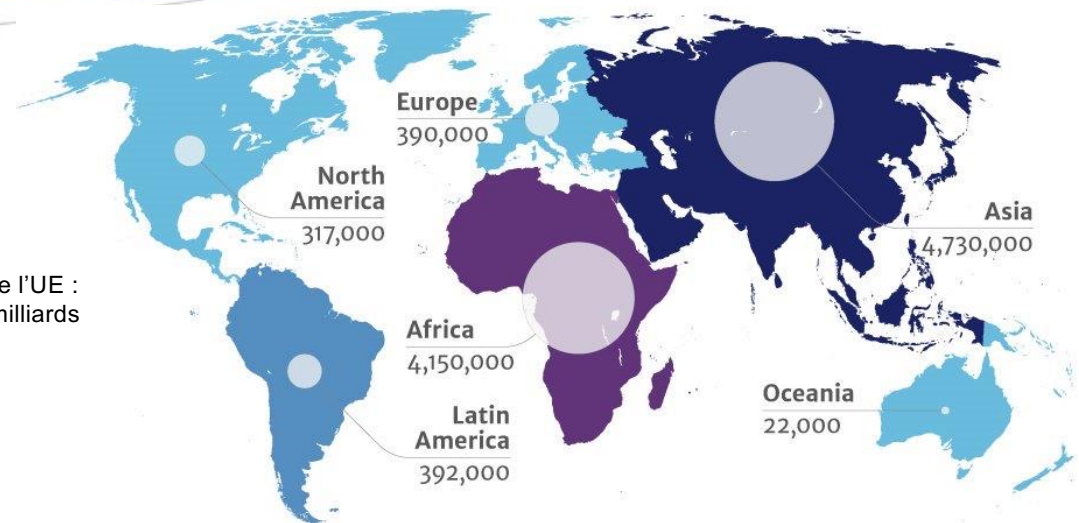
échouer à contrer la résistance aux antibiotiques conduirait à :



**10M**  
**morts**  
**en 2050**

**Coût : €90k milliards<sup>(\*)</sup>**

\*PIB de l'UE : €17k milliards

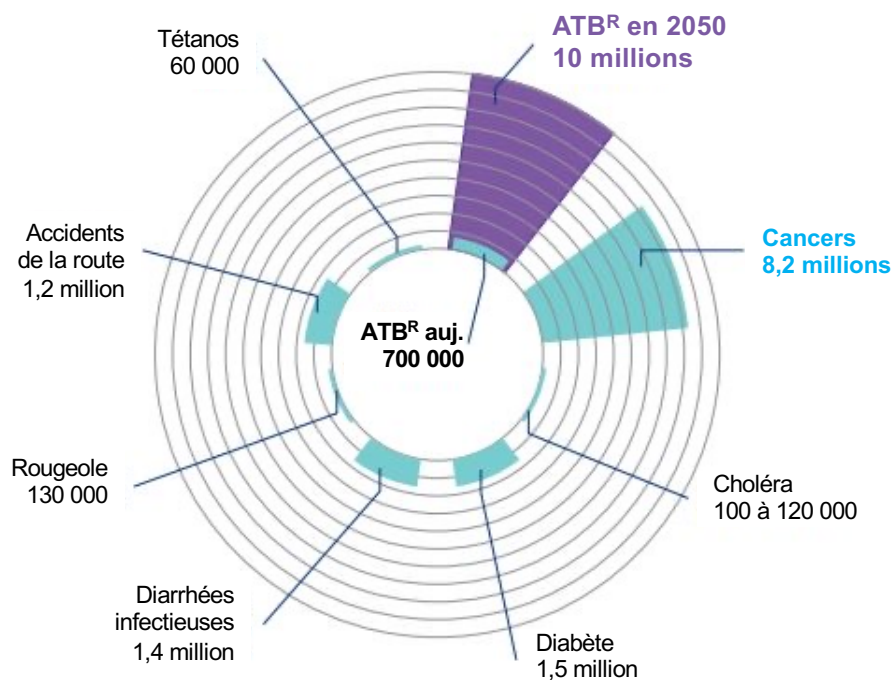


Mortality per 10,000 population



number of deaths

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



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

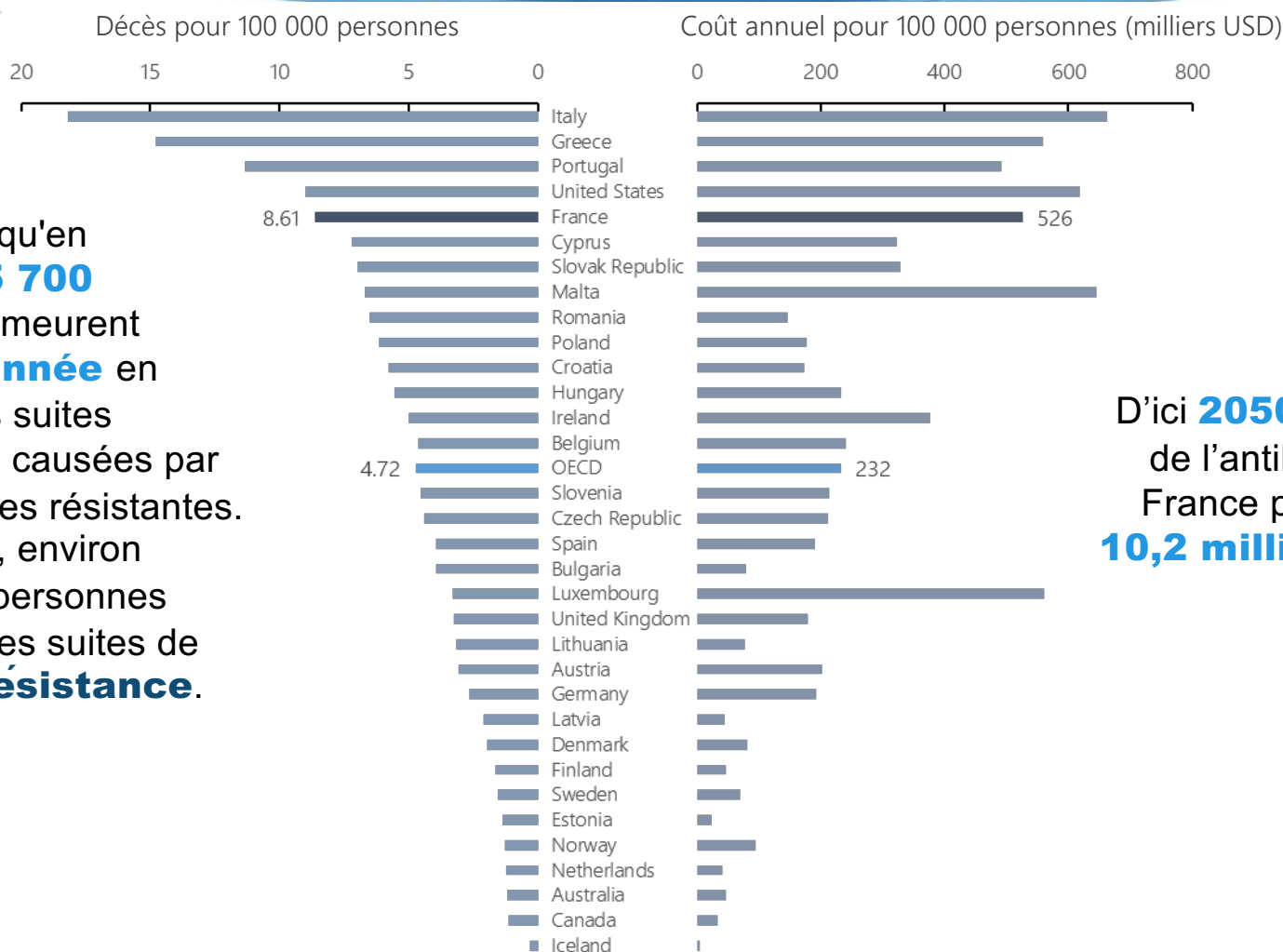


**Review on  
Antimicrobial  
Resistance**

*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**



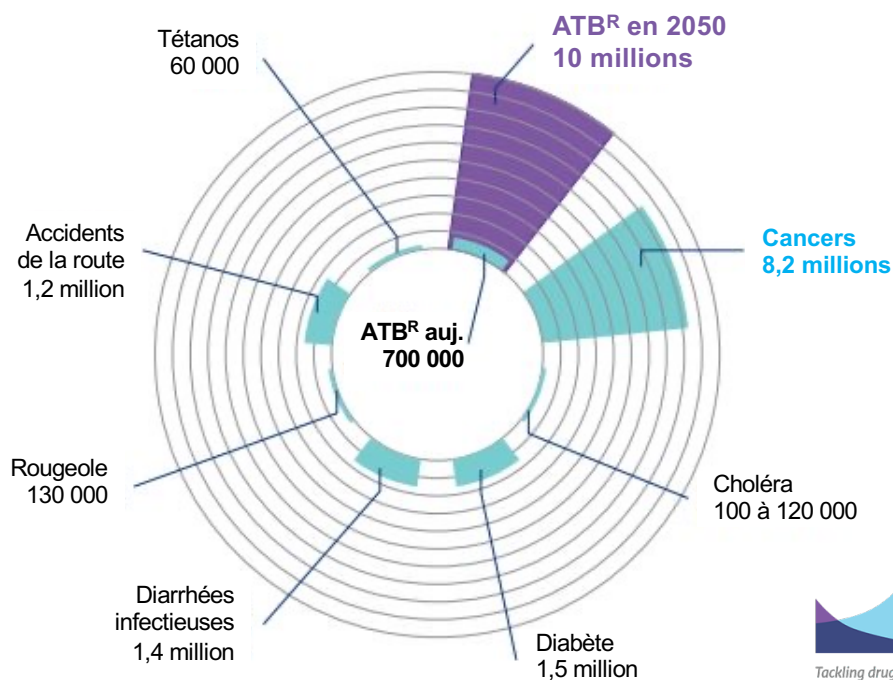
échouer à contrer la résistance aux antibiotiques conduirait à :

**10M**  
**morts**  
**en 2050**

**Coût : €90k milliards<sup>(\*)</sup>**

**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



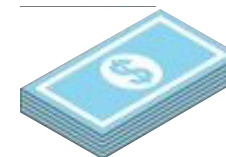
Review on Antimicrobial Resistance  
Tackling drug-resistant infections globally

Investissement total

**€34Mds**



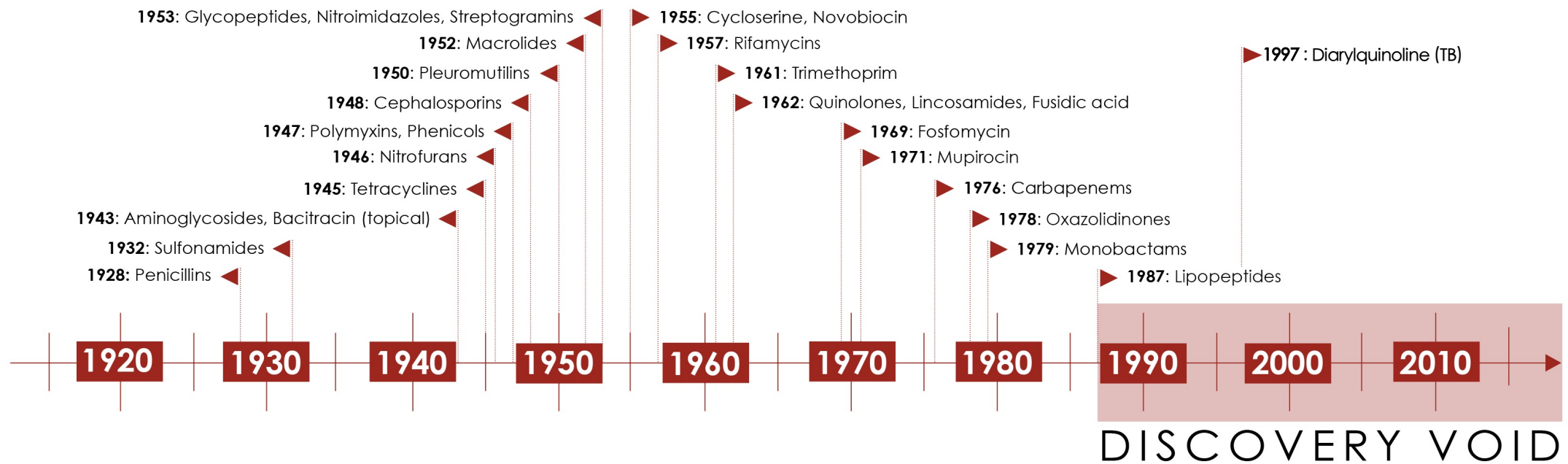
Investissement pour les ATB



**€1.6Md**



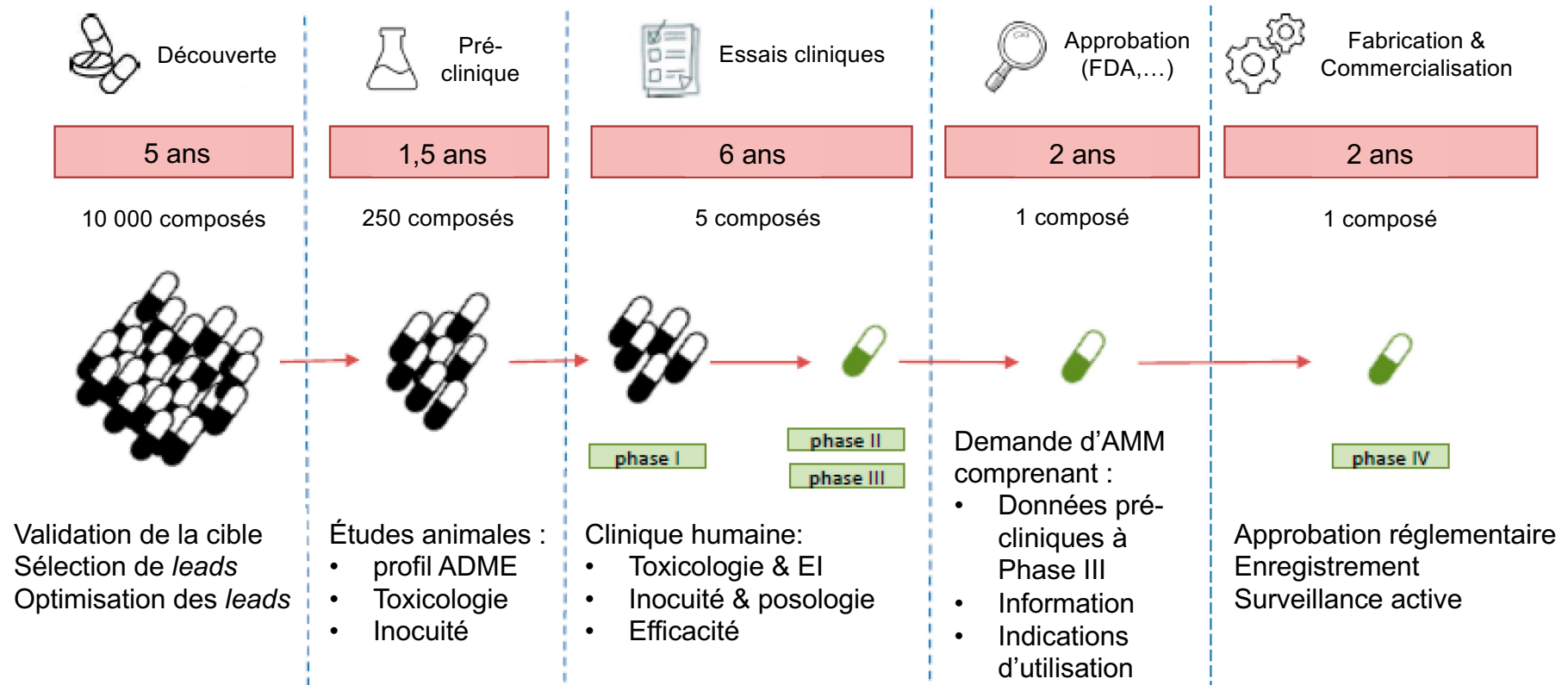
# Nouveaux antibiotiques : le pipeline s'est tari...



adapté de Silver *Clin Microbiol Rev* 2011

Aucune nouvelle classe thérapeutique **depuis 1987**

# Antibiorésistance : les raisons du désintérêt global

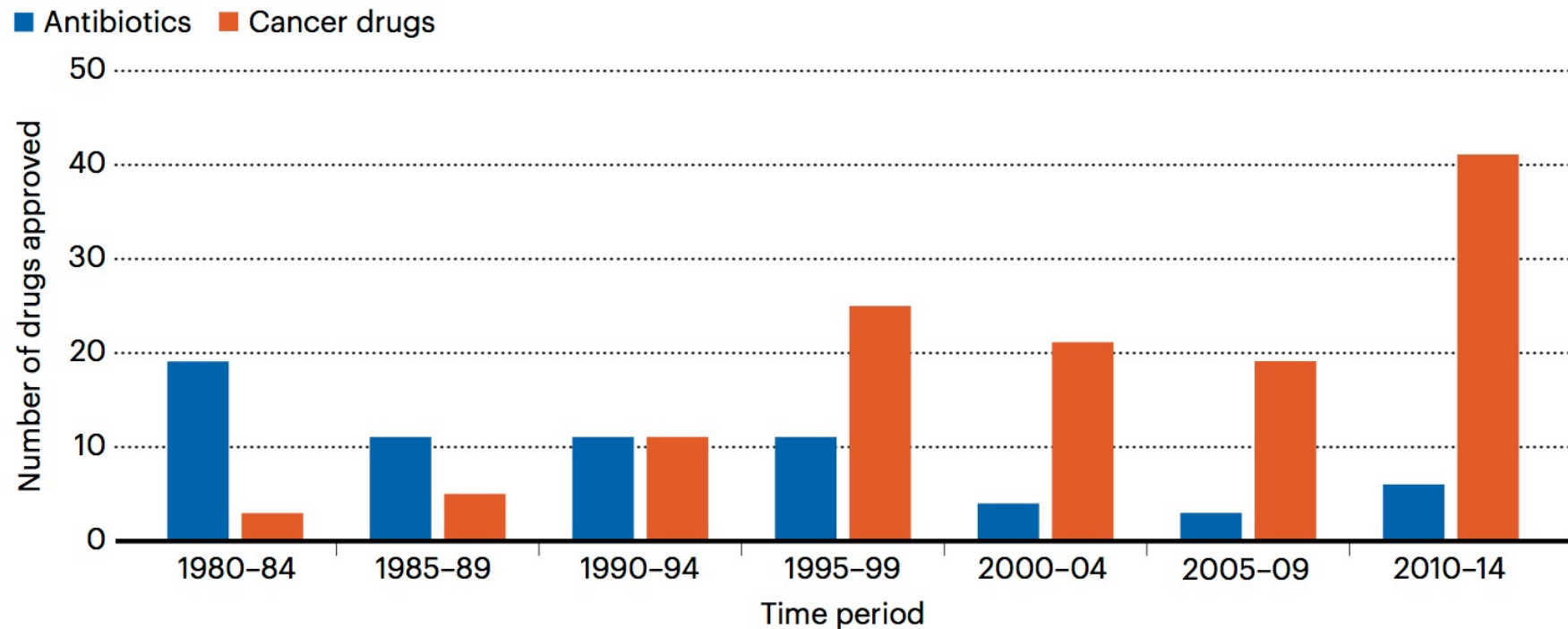


adapté de Monserrat-Martinez *Int J Mol Sci* 2019

**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 ?...

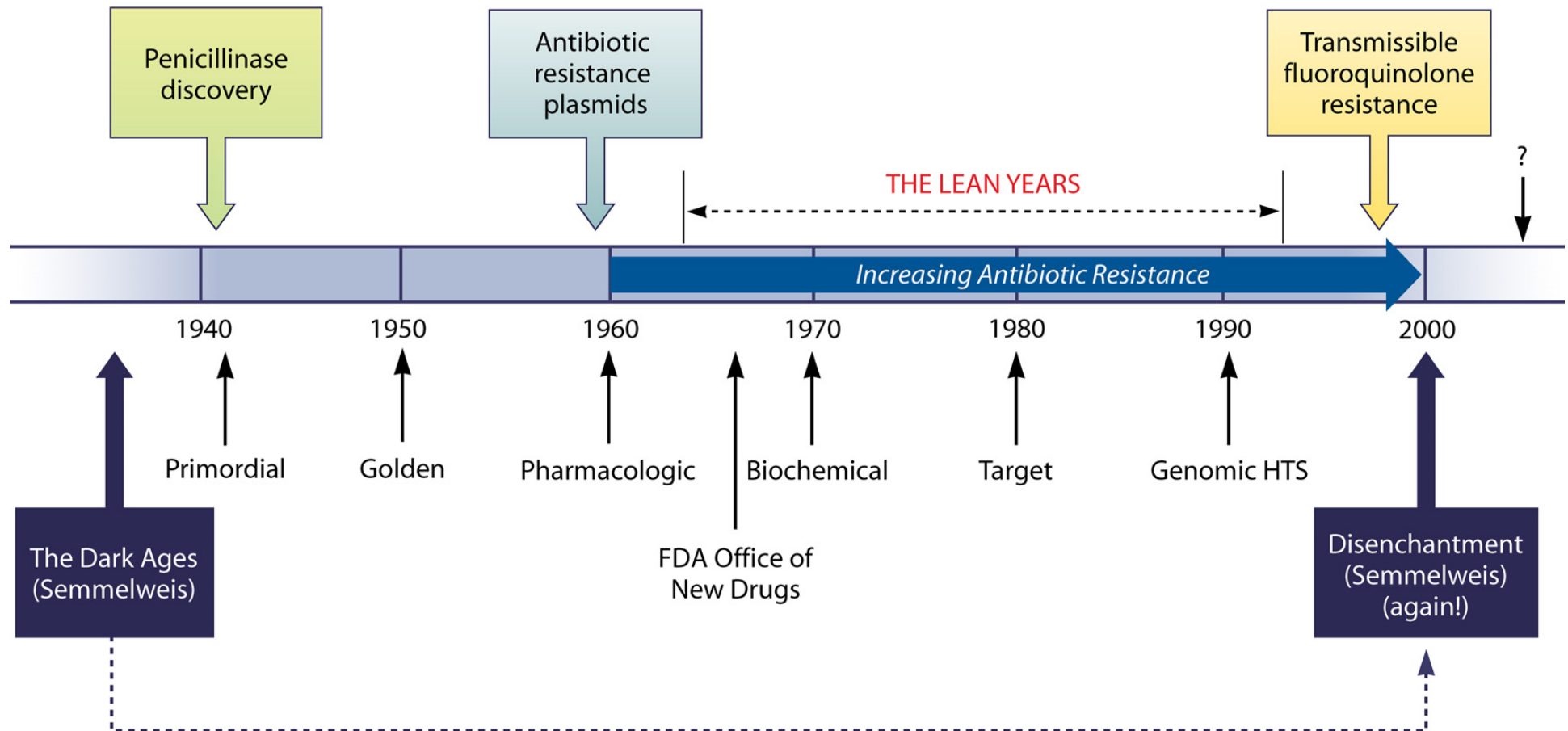
## ...Parce que :

- 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



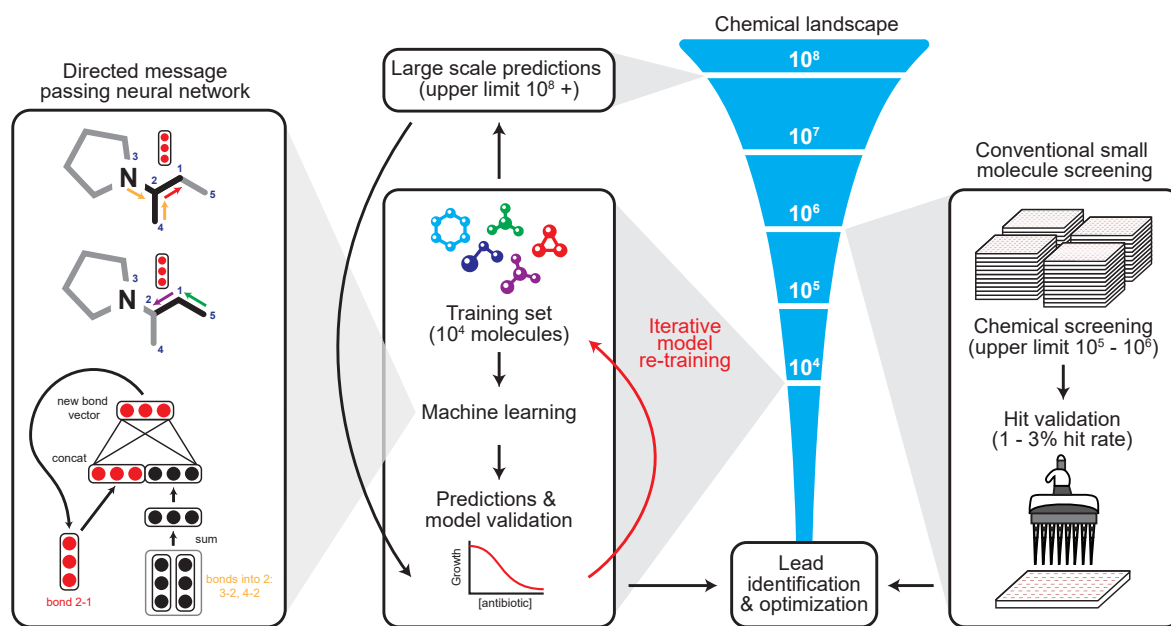


# Ère de l'antibiothérapie : la fin annoncée ?



# 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**