



HAL
open science

Mécanismes de résistance aux antibiotiques : quoi de neuf en 2017 ?

Janina Ferrand, Nejla Aissa, Alain Lozniewski

► **To cite this version:**

Janina Ferrand, Nejla Aissa, Alain Lozniewski. Mécanismes de résistance aux antibiotiques : quoi de neuf en 2017 ?. *journal de Biologie Médicale*, 2017, 6 (22), pp.104-107. hal-03216167

HAL Id: hal-03216167

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03216167>

Submitted on 3 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Mécanismes de résistance aux antibiotiques : quoi de neuf en 2017 ?

Janina Ferrand¹, Nejla Aissa¹ et Alain Lozniewski^{1,2}

¹Laboratoire de Bactériologie – Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Nancy, France

² EA 7300 – Université de Lorraine - Faculté de Médecine de Nancy, France

Résumé

L'émergence et la propagation de bactéries résistantes aux antibiotiques représentent l'une des plus grandes menaces pour la santé humaine et sont à l'origine d'une crise sanitaire mondiale. Dans ce contexte, de nouveaux mécanismes de résistance sont régulièrement décrits et de nouveaux éléments génétiques mobiles contribuant à la diffusion de la résistance sont fréquemment identifiés. Dans cet article, nous proposons une revue des données récentes concernant les principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques.

La multi-résistance aux antibiotiques figure parmi les trois plus grands dangers de santé publique dans le monde. Les infections à bactéries multi-résistantes, notamment celles appartenant au groupe ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterobacter* spp.), posent désormais de sérieux problèmes thérapeutiques (1). On estime qu'en Europe annuellement 25 000 patients meurent suite à une infection due aux bactéries multi-résistantes, et que ces infections entraînent un surcoût de 1,5 milliards d'euros (2). Dans le même temps, peu de nouveaux antibiotiques sont développés, notamment ceux actifs vis-à-vis des bacilles à Gram négatif, qui sont les plus menaçants.

La plupart des agents antimicrobiens utilisés de nos jours sont produits par des microorganismes du sol, notamment par des bactéries qui possèdent des gènes de résistance les protégeant naturellement de ces substances (3). La résistance aux antibiotiques existe depuis des milliers d'années et existait bien avant la découverte et l'utilisation des antibiotiques par l'Homme. Des analyses métagénomiques d'échantillons du pergélisol (permafrost) vieux de 30 000 ans ont ainsi mis en évidence la présence d'un grand nombre de gènes de résistance ciblant la plupart des antibiotiques connus à ce jour et même des molécules récemment introduites en thérapeutique (4). A partir de ce réservoir originel, la diffusion des gènes de résistance entre bactéries, et entre les différents écosystèmes (environnement, monde animal et Homme) ont contribué à l'émergence et à la dissémination de la résistance. En parallèle, la survenue de mutations a également contribué à l'émergence de nouvelles résistances. L'usage croissant des antibiotiques chez l'Homme et les animaux ainsi que l'intensification des échanges à l'échelle mondiale contribuent à l'émergence régulière de bactéries exprimant de nouveaux mécanismes de résistances aux antibiotiques (3). Cette revue donne un aperçu des principaux mécanismes récemment décrits et de leur impact thérapeutique potentiel en particulier pour ce qui concerne les molécules dites « de recours » en cas d'infections dues à des bactéries multi-résistantes.

Résistance par modification des cibles des antibiotiques

La fixation des antibiotiques à leurs cibles est un élément clé de leur action antibactérienne. La modification d'une cible peut ainsi entraîner, en fonction de sa nature, une résistance à un nombre variable d'antibiotiques.

Un des exemples est l'acquisition de gènes homologues aux gènes codant les cibles. Ainsi, le gène *mecA* codant la PLP2a (PLP : protéine liant les pénicillines), normalement absente chez les staphylocoques, entraîne une résistance à toutes les classes de β -lactamines à l'exception des céphalosporines de 5^{ème} génération (C5G), la céftaroline et le céftobiprole.

Les C5G restent actives vis-à-vis des souches de *S. aureus* ayant une nouvelle PLP additionnelle, la PLPc, codée par le gène *mecC*, qui ont émergé chez l'Homme en 2011 (5). Plus récemment, un gène *mecD*, conférant la résistance à toutes les β -lactamines, y compris aux C5G, a été identifié chez *Micrococcus caseolyticus* d'origine bovine et canine. Ce gène est localisé dans un îlot de résistance McRI_{mecD}-1 de *M. caseolyticus*, qui présenterait une capacité d'excision et d'intégration spécifique, notamment chez *S. aureus*. L'acquisition de *mecD* par *S. aureus* pourrait donc compromettre l'efficacité des C5G (6). D'autres mécanismes de résistance aux C5G ont récemment été décrits. Ainsi, des mutations des gènes codant la PLP2a ont été identifiées chez des isolats de *S. aureus* résistants à la céftaroline. Il a également été montré, chez *S. aureus*, que des mutations des gènes codant les PLP2 et 3 entraînaient une augmentation des CMI de la céftaroline, et que la surexpression de la PLP4 liée à une mutation du promoteur du gène codant cette PLP, qui a une très faible affinité pour les C5G, pouvaient provoquer un haut niveau de résistance à ces molécules (7). Chez *Escherichia coli*, des mutations affectant le gène de la PLP2 ont également été décrites (8). Elles confèrent une résistance à l'imipénème et au mércillinam à des souches productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE). Si ces souches sont encore rarement isolées, elles peuvent cependant être sélectionnées en cas d'utilisation de pivmércillinam dans les infections urinaires dues à des *E. coli* producteurs de BLSE.

Les polymyxines, longtemps délaissées en médecine humaine du fait de leur toxicité, représentent désormais un traitement de dernier recours en cas d'infections dues à des bacilles à Gram négatif multi-résistants.

Les polymyxines sont des lipopeptides amphiphiles ciblant spécifiquement le lipopolysaccharide (LPS) des bactéries à Gram négatif. Au sein de la famille des polymyxines, seules la polymyxine B et la polymyxine E (ou colistine) sont utilisables en thérapeutique. L'usage immodéré de ces molécules en médecine vétérinaire a cependant favorisé l'émergence de souches d'entérobactéries, mais aussi de *P. aeruginosa* et d'*Acinetobacter baumannii*, résistantes aux polymyxines, chez les animaux puis chez l'Homme, notamment à l'occasion d'épidémies hospitalières (9). L'augmentation de la résistance à la colistine parmi les entérobactéries, et en particulier chez *K. pneumoniae*, productrices de carbapénémases est notamment liée à l'usage thérapeutique des polymyxines en cas d'infections causées par ces bactéries. La résistance aux polymyxines est le plus souvent due à des mutations de gènes chromosomiques régulateurs qui participent aux modifications du LPS. D'autres mécanismes chromosomiques ont également été décrits (9). En 2015, des souches possédant des plasmides codant une enzyme (protéine MCR-1) modifiant le LPS par addition de phosphoéthanolamine ont été décrites. Cette enzyme est responsable d'une résistance à bas niveau aux polymyxines. Plus récemment des variants de MCR (MCR-1.2 et MCR 2) ont été rapportés. Il a été suggéré que le progéniteur de *mcr-1* pourrait appartenir au genre *Moraxella* et que ce gène plasmidique, qui a émergé dans les années 80 dans le monde animal, a depuis diffusé de manière silencieuse. Le risque d'acquisition du gène *mcr* par les clones pandémiques multi-résistants comme *E. coli* ST131 et *K. pneumoniae* ST11/ST258 fait craindre l'émergence de clones toto-résistants. Ceci a notamment conduit le « European Center for Disease Prevention and Control » à émettre des recommandations ayant pour but de réduire le risque de colonisation et d'infection par ces bactéries (*Plasmid-mediated colistin resistance in Enterobacteriaceae* ; <http://www.ecdc.europa.eu>) (10).

Résistance par imperméabilité ou efflux

La membrane externe des bactéries à Gram négatif constitue une barrière naturelle pour de nombreux antibiotiques. La diffusion des antibiotiques hydrophiles peut être régulée par la quantité et la nature des porines présentes dans la membrane (11).

Le déficit ou la modification acquise des porines, peut entraîner une moindre sensibilité voire une résistance à des molécules hydrophiles. Pour ce qui concerne les β -lactamines, il est à noter que la présence concomitante d'un déficit en porines et d'enzymes inactivant modérément certains antibiotiques peut conduire à un niveau de résistance significatif. Ainsi, chez *E. coli* ou chez d'autres entérobactéries produisant des BLSE ou des céphalosporinases (qui n'ont pas d'activité carbapénémase), une résistance aux carbapénèmes peut apparaître en cas de déficit associé en porines. Si ces phénomènes sont bien connus, les mécanismes génétiques sous-jacents le sont moins. Dans ce contexte, il est intéressant de souligner qu'il a été récemment démontré que l'apparition d'une résistance aux carbapénèmes chez une souche d'*E. coli* produisant une céphalosporinase plasmidique (CMY-2) était due, dans un premier temps, à l'apparition de mutations concernant des loci divers et conduisant à un déficit en porine (OmpC) puis, dans un second temps, à l'apparition d'une mutation du gène *inc* responsable d'une augmentation du nombre de copies des plasmides possédant le gène *bla*_{CMY-2} et, de ce fait, d'une hyperproduction de CMY-2 (12).

En plus d'être une barrière physique, les membranes sont dotées de pompes à efflux, transportant des molécules de manière active à l'extérieur de la cellule. Une surexpression de pompes peut conférer des hauts niveaux de résistance aux antibiotiques. Certaines pompes peuvent transporter une grande diversité de substrats et sont responsables d'une multi-résistance aux antibiotiques (11). Parmi elles, des pompes modulaires tripartites sont composées d'un transporteur situé dans la membrane interne, d'une protéine adaptatrice située dans l'espace périplasmique et d'un canal dans la membrane externe. Un exemple de système modulaire bien étudié, appartenant à la superfamille RND (résistance-nodulation-cell division) des antiporteurs H⁺/substrat, est la pompe MexAB-OprM de *P. aeruginosa*. Cette pompe est notamment responsable de la résistance intrinsèque de *P. aeruginosa* à la témocilline, un dérivé de la ticarcilline remis au goût du jour en raison de sa grande stabilité vis-à-vis des β -lactamases. Il a récemment été montré que dans des isolats issus de patients atteints de mucoviscidose, des mutations des gènes *mexA* et *mexB* annulaient cette résistance intrinsèque, conduisant à un phénotype de « sensibilité acquise » à la témocilline. Cette molécule pourrait donc être, pour certains patients atteints de mucoviscidose, une option thérapeutique

précieuse, sachant que 30 à 60% des souches de *P. aeruginosa* isolées chez ces patients présentent une résistance acquise aux autres β -lactamines (13).

Résistance par inactivation des molécules antibiotiques

Dans le contexte de l'émergence et de la diffusion mondiale d'entérobactéries multi-résistantes, en particulier par production de BLSE et/ou de carbapénémases, de nouvelles associations β -lactamine-inhibiteur de β -lactamases ont été développées, incluant l'association ceftazidime-avibactam. L'avibactam inhibe les BLSE, les céphalosporinases de type AmpC, les carbapénémases de classe A (incluant les KPC) et de manière variable les carbapénémases de classe D. Chez l'Homme, des souches de *K. pneumoniae* productrices de KPC et résistantes à l'association ceftazidime-avibactam ont d'ores et déjà été isolées. Il a été montré que cette résistance pouvait être due à des mutations affectant les gènes codant les carbapénémases ou à des mutations de gènes codant des porines (OmpK35 ou OmpK36) associées à une hyperproduction de KPC (14,15). Ce dernier mécanisme peut émerger en l'absence de traitement préalable par ceftazidime-avibactam en particulier en cas de traitement par un carbapénème. Il a été rapporté que des souches de *K. pneumoniae* résistantes à l'association ceftazidime-avibactam par mutation des gènes *bla*_{KPC-3} pouvaient devenir sensibles aux carbapénèmes et à d'autres β -lactamines comme la céfoxitine, faisant penser, à tort, qu'il s'agissait de souches productrices de BLSE (16). L'impact de l'utilisation de carbapénèmes pour traiter des infections dues à ces souches n'est pas connu mais il n'est pas exclu que des mutants résistants aux carbapénèmes soient sélectionnés, comme cela a été récemment observé *in vitro* (17).

Conclusion et perspectives

L'émergence de nouveaux mécanismes de résistance chez les bactéries colonisant ou infectant l'Homme limite les options thérapeutiques disponibles, d'autant plus que des résistances nouvellement apparues affectent des antibiotiques dits « de recours », qu'ils soient nouveaux (céphalosporines de 5^{ème} génération ou les

nouvelles associations β -lactamine-inhibiteur de β -lactamases) ou anciens (polymyxines).

Un élément clé pour contrer l'émergence et la dissémination de la résistance repose sur la promotion du bon usage des antibiotiques chez l'Homme et les animaux.

La diminution de la pression antibiotique devrait en effet permettre aux souches sensibles de prendre le pas sur les souches résistantes, en raison du coût de la résistance en termes de « fitness » bactérien.

Des études récentes ont cependant montré que la résistance aux antibiotiques pouvait, dans certains cas, être associée à une augmentation du « fitness » et/ou de la virulence des bactéries (18).

Ceci souligne l'importance qu'il y a à connaître les mécanismes de résistance ainsi que les modalités de leur dissémination et de leur persistance afin de faciliter la découverte de nouveaux antimicrobiens et de nouvelles stratégies thérapeutiques, telles que l'immunothérapie préventive ou thérapeutique (18).

Références

1. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 2475067.
2. Ridge KW, Hand K, Sharland M, Abubakar I, Livermore DM. Antimicrobial resistance. *In Annual Report of the Chief Medical Officer.* 2011; 2: 73-86.
3. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, Guerin PJ, Piddock LJV. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet.* 2016; 387: 176-87.
4. Pawlowski AC, Wang W, Koteva K, Barton HA, McArthur AG, Wright GD. A diverse intrinsic antibiotic resistome from a cave bacterium. *Nat Commun.* 2016; 7: 13803.
5. Armengol-Porta M, Tenorio-Abreu A, Bandt D, Coleman DC, Gavier-Widen D, Hotzel H, Kinnevey P, Lazaris A, Peters M, Rangstrup-Christensen L, Schlotter K, Shore AC, Ehricht R, Monecke S. *In vitro* activity of ceftaroline against *mecC*-positive MRSA isolates. *J Glob Antimicrob Resist.* 2016; 5: 3-6.
6. Schwendener S, Cotting K, Perreten V. Novel methicillin resistance gene *mecD* in clinical *Macrococcus caseolyticus* strains from bovine and canine sources. *Sci Rep.* 2017; 7: 43797.
7. Lahiri SD, Alm RA. Identification of non-PBP2a resistance mechanisms in *Staphylococcus aureus* after serial passage with ceftaroline: involvement of other PBPs. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71: 3050-7.
8. Aissa N, Mayer N, Bert F, Labia R, Lozniewski A, Nicolas-Chanoine M-H. A new mechanism to render clinical isolates of *Escherichia coli* non-susceptible to imipenem: substitutions in the PBP2 penicillin-binding domain. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 71: 76-79.
9. Poirel L, Jayol A, Nordmann P. Polymyxins: antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes. *Clin Microbiol Rev.* 2017; 30: 557-96.
10. Caniaux I, van Belkum A, Zambardi G, Poirel L, Gros MF. MCR: modern colistin resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017; 36: 415-20.

11. Masi M, Refrégiers M, Pos KM, Pagès JM. Mechanisms of envelope permeability and antibiotic influx and efflux in Gram-negative bacteria. *Nat Microbiol.* 2017; 2: 17001.
12. Van Boxtel R, Wattel AA, Arenas J, Goessens WH, Tommassen J. Acquisition of carbapenem resistance by plasmid-encoded-AmpC-expressing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61: e01413-16.
13. Chalhoub H, Pletzer D, Weingart H, Braun Y, Tunney MM, Elborn JS, Rodriguez-Villalobos H, Plésiat P, Kahl BC, Denis O, Winterhalter M, Tulkens PM, Van Bambeke F. Mechanisms of intrinsic resistance and acquired susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients to temocillin, a revived antibiotic. *Sci Rep.* 2017; 7: 40208.
14. Humphries RM, Hemarajata P. Resistance to ceftazidime-avibactam in *Klebsiella pneumoniae* due to porin mutations and the increased expression of KPC-3. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; AAC.00537-17. doi: 10.1128/AAC.00537-17. [Epub ahead of print]
15. Shen Z, Ding B, Ye M, Wang P, Bi Y, Wu S, Xu X, Guo Q, Wang M. High ceftazidime hydrolysis activity and porin OmpK35 deficiency contribute to the decreased susceptibility to ceftazidime/avibactam in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2017; doi: 10.1093/jac/dkx066. [Epub ahead of print]
16. Haidar G, Clancy CJ, Shields RK, Hao B, Cheng S, Nguyen MH. Mutations in *bla*_{KPC-3} that confer ceftazidime-avibactam resistance encode novel KPC-3 variants that function as extended-spectrum β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; AAC.02534-16. doi: 10.1128/AAC.02534-16. [Epub ahead of print]
17. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, Chen L, Kreiswirth BN, Clancy CJ. *In vitro* selection of meropenem resistance among ceftazidime-avibactam resistant, meropenem susceptible *Klebsiella pneumoniae* isolates with variant KPC-3 carbapenemases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; AAC.00079-17. doi: 10.1128/AAC.00079-17. [Epub ahead of print]
18. Guillard T, Pons S, Roux D, Pier GB, Skurnik D. Antibiotic resistance and virulence: understanding the link and its consequences for prophylaxis and therapy. *Bioessays.* 2016; 38: 682-93.