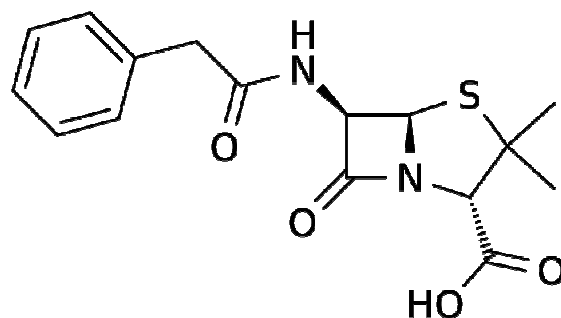


Retour vers un monde sans antibiotiques?



Jean-Marie Frère

ARB, 15/12/2018

ON THE ANTIBACTERIAL ACTION OF CULTURES OF A
PENICILLIUM, WITH SPECIAL REFERENCE TO THEIR
USE IN THE ISOLATION OF *B. INFLUENZÆ*.

ALEXANDER FLEMING, F.R.C.S.

From the Laboratories of the Inoculation Department, St Mary's Hospital, London.

Received for publication May 10th, 1929.

ARB, 15/12/2018

24 Décembre 1928



Vivent les antibiotiques!

En Angleterre:

1850: 4 enfants sur 10 meurent au cours
de leur première année

1950: 5/1000, au maximum!

ARB, 15/12/2018

Jean-Marie Frère,



1969: « Le moment est venu de fermer le chapitre des maladies infectieuses ».

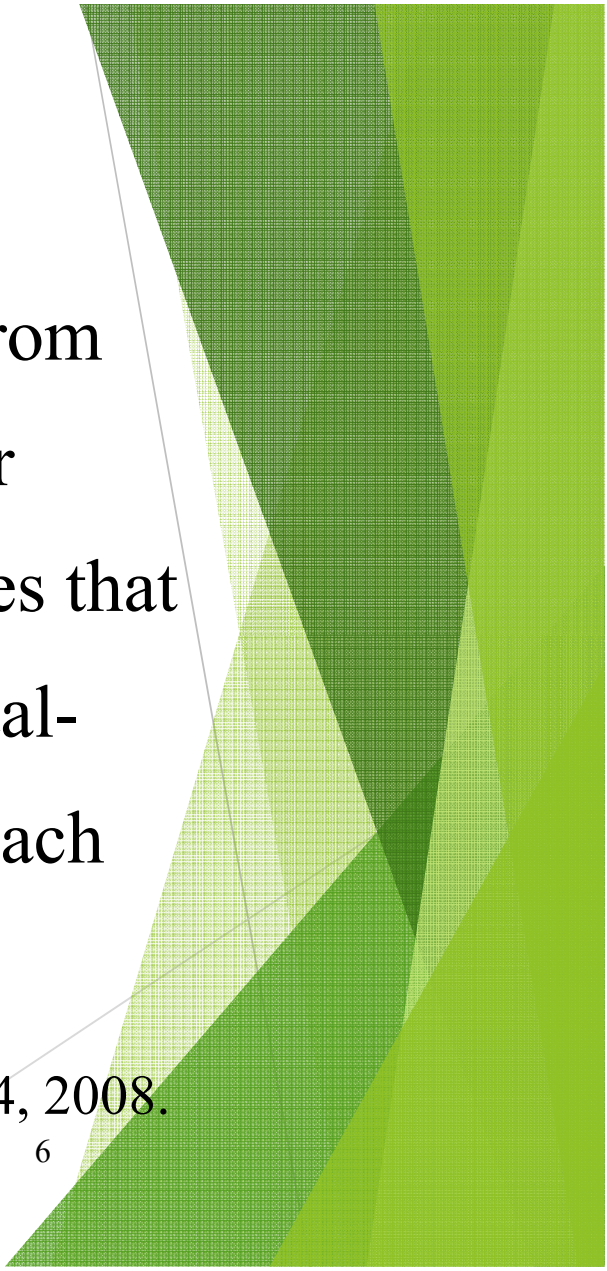
It is time to close the book on infectious diseases, declare the war against pestilence won, and shift national resources to such chronic problems as cancer and heart disease. ”

•William H. Stewart, U.S. Surgeon-General

William H. Stewart
U. S. Surgeon General, 1969



Et ne on savait même pas comment la pénicilline inactivait ses cibles!



More people die from the MRSA than from HIV in the United States. The Center for Disease Control and Prevention estimates that more than 90000 people die from hospital-acquired bacterial infections in the US each year.

D. Payne, Science 321, 1644, 2008.

Staphylococcus aureus is one of the
most successful human pathogens,
colonising 2 billions individuals
worldwide.

Richardson et al, Science 319, 1672, 2008

Bactéries dopées par les BLSE

SECURITÉ ALIMENTAIRE 37 % des poulets belges seraient porteurs de bactéries avec BLSE. Le secteur doit réagir.

Les poulets ont, récemment encore, fait couler beaucoup d'encre dans les médias. Une proportion de plus en plus élevée de viande de poulet crue serait contaminée par des bactéries contenant des enzymes BLSE, qui rendent les bactéries ordinaires - telles qu'*E. coli* - résistantes à des antibiotiques importants. Autre problème : ces enzymes se propagent entre animaux, entre hommes, mais aussi de l'animal à l'homme et inversement. Un facteur de risque supplémentaire pour la résistance aux antibiotiques chez l'homme, phénomène déjà relativement problématique. La propagation via la viande de poulet

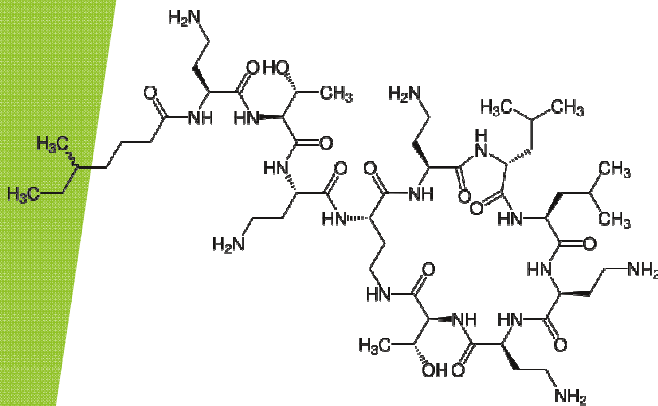
contaminée n'est pas la seule cause potentielle d'augmentation des bactéries positives aux BLSE chez l'homme, mais le secteur de la volaille a du pain sur la planche. La hausse des BLSE est en effet probablement attisée par l'utilisation démesurée (et impropre) de l'antibiotique ceftiofur chez les jeunes volailles. Nous critiquons depuis longtemps cet usage préventif d'antibiotiques chez les animaux. Les bactéries positives aux BLSE constituent une menace bien plus importante que les bactéries hospitalières MRSA. Nous plaillons donc pour une approche énergique et universelle.

Les gènes de résistance aux antibiotiques voyagent entre les porcs et les malades.

Le gène *mcr-1* (résistance à la colistine), d'abord identifié dans des élevages de porcs en Chine est maintenant retrouvé dans le monde entier.

« La vitesse à laquelle il s'est répandu est véritablement choquante » (F. Balloux, UCLouvain).

Nature Communications, 9, 1-9, 2018



La colistine (ou polymyxine) tue les bactéries en interférant avec le fonctionnement de leur système membranaire.

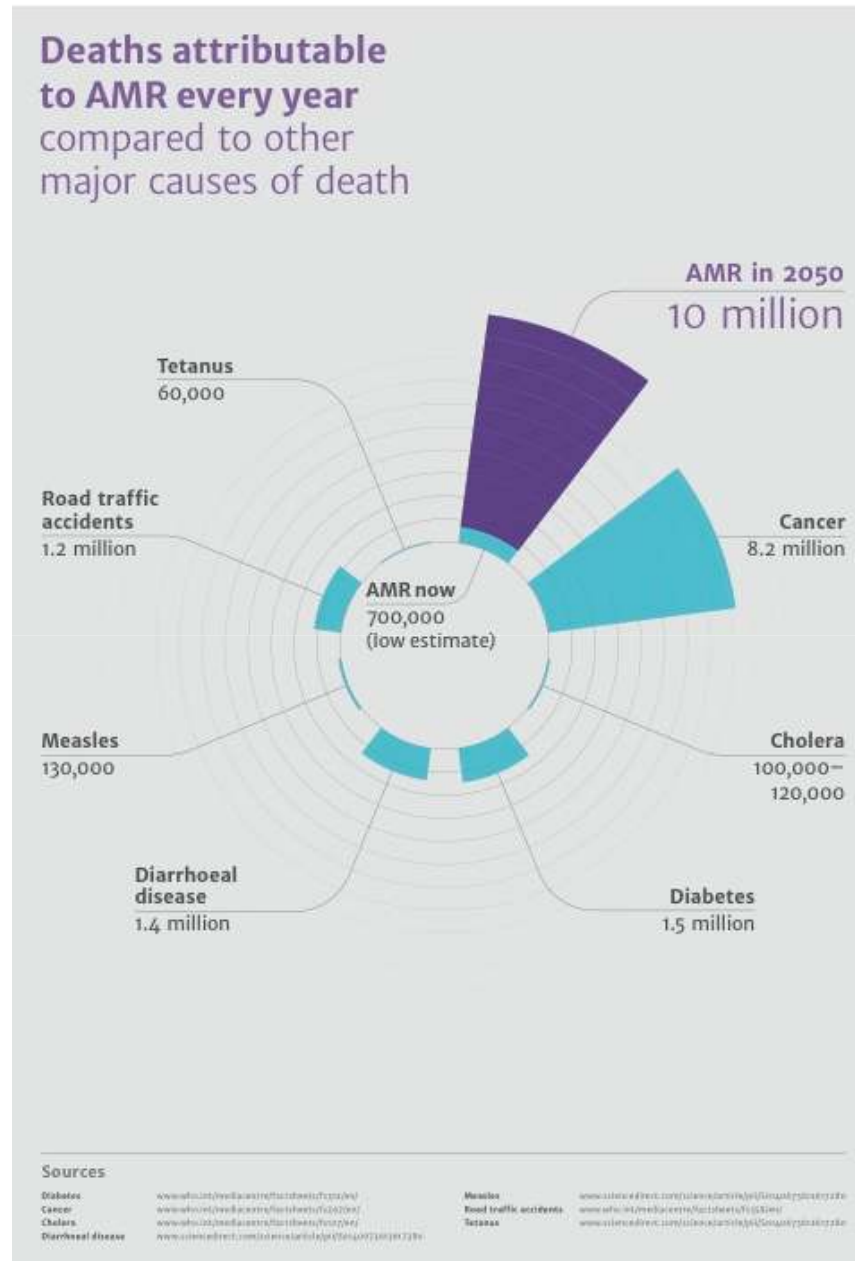
La colistine, découverte en 1950 mais n'était généralement utilisée qu'en élevage (porcs) à cause de ses effets secondaires graves. Mais c'est actuellement un des rares antibiotiques encore efficace contre certaines bactéries multi-résistantes.

Le gène de résistance a été trouvé sur des plasmides contenant des gènes de résistance à d'autres antibiotiques (carbapénèmes, céphalosporines à large spectre,

Sommes-nous si nostalgiques de l'ère préantibiotique ?

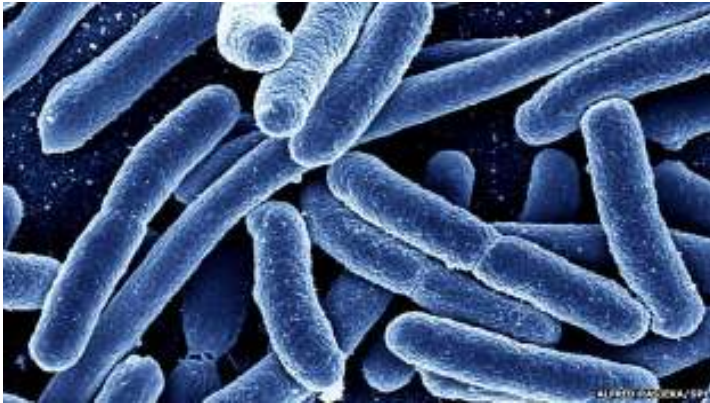


La Commission O'Neill
(2015):
Coûts humains et
économiques à
l'horizon 2050.



Superbugs to kill 'more than cancer' by 2050

[Comments \(565\)](#)



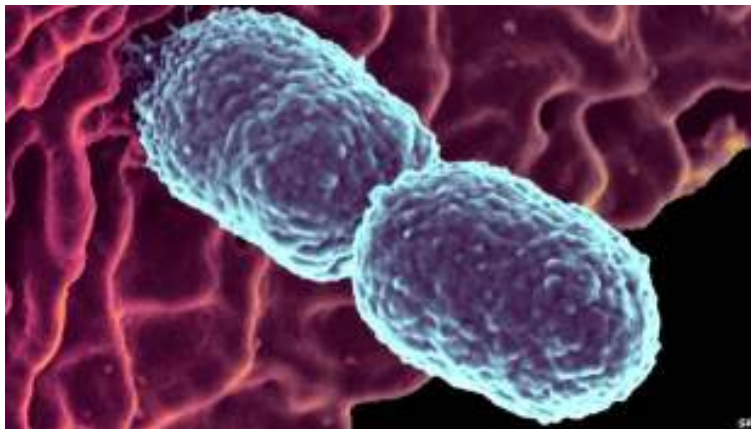
Antibiotic resistance now 'global threat', WHO warns

By Pippa Stephens Health reporter, BBC News

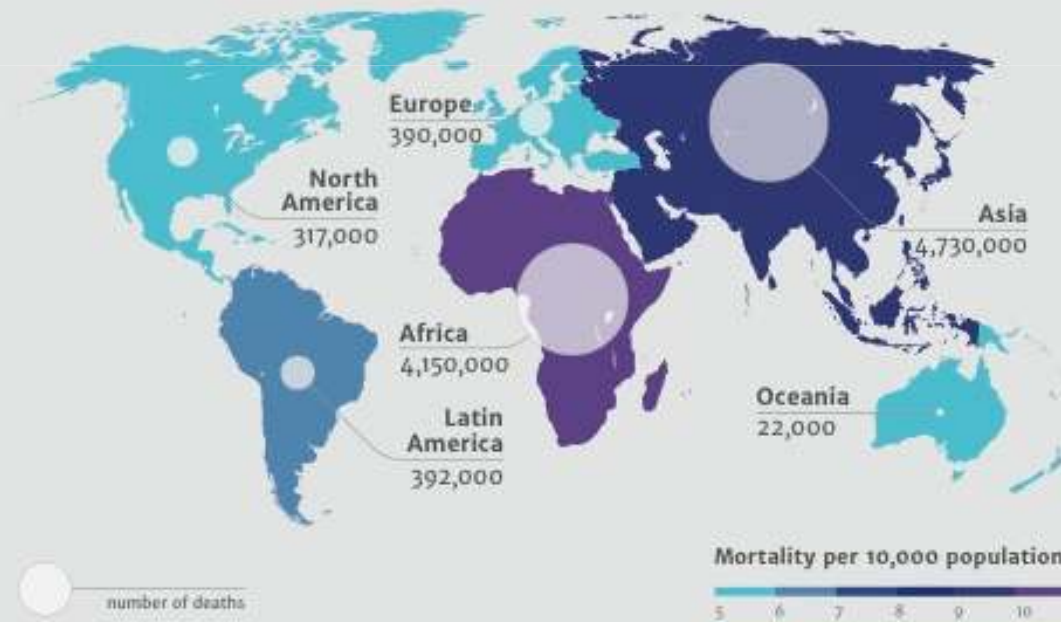


Antibiotic resistance rise continues

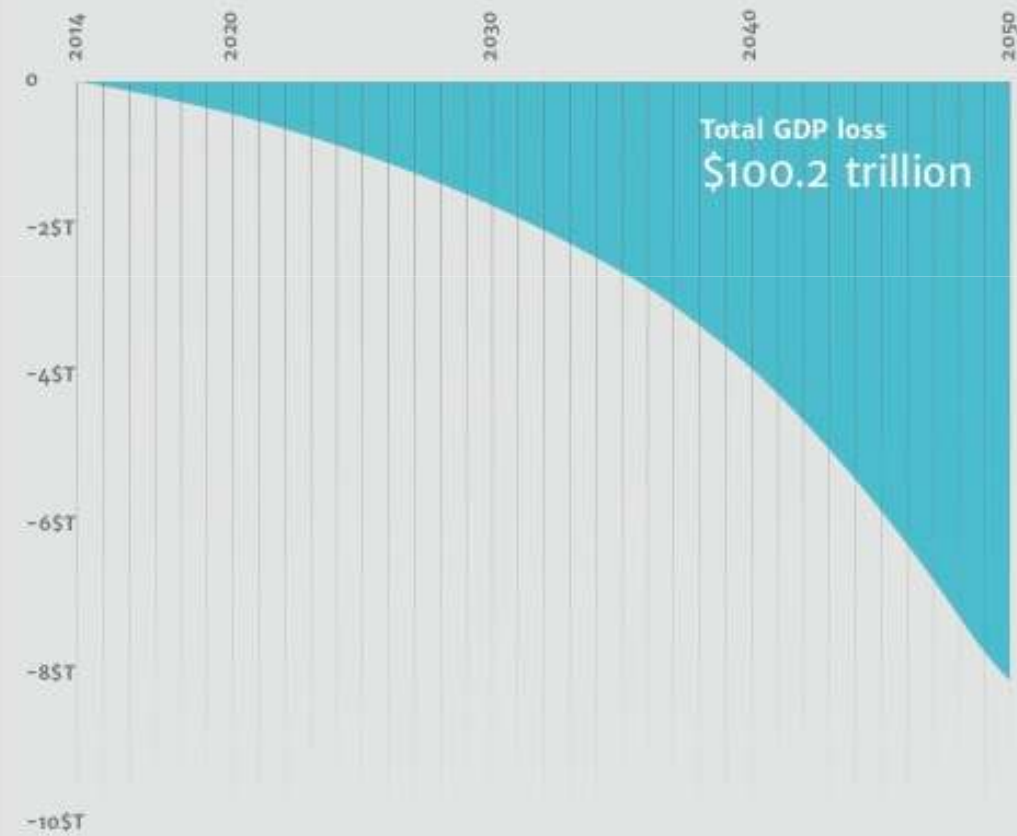
By James Gallagher Health editor, BBC News



Deaths attributable to AMR every year by 2050



AMR's impact on World GDP in trillions of USD



O'Neill:

Pour la majorité des gens, y compris les décideurs politiques et économiques, la menace de la résistance aux antibiotiques semble un problème lointain et abstrait, même s'il est connu.

Les causes:

Surutilisation en médecine humaine...
et vétérinaire

Sous-financement

Ingéniosité des bactéries... et le nombre!

Surutilisation:

Entre 2000 et 2010: augmentation de 40 %.

Diminution en Europe mais augmentation BRICS
Distribution libre et produits frelatés ou dilués
(pays pauvres).

Les bactéries résistantes ne connaissent pas les frontières.

Surutilisation: Dilemme!

En Afrique, la distribution préventive d'antibiotiques pourrait éviter des milliers de décès chez les enfants. C'est ce qu'a montré un essai impliquant 200 000 enfants au Niger, au Malawi et en Tanzanie où un enfant sur 10 n'atteint pas l'âge de 5 ans (Keenan et al., N. Engl. J. Med. 2018), mais les spécialistes de l'OMS craignent qu'une telle approche ne favorise une augmentation des phénomènes de résistance.

Nature, 3 mai 2018, pp14-15

Surutilisation vétérinaire:

Consommation globale va augmenter de 65 %.

BRICS: - la consommation va doubler entre 2010 et 2030

- distribution souvent libre
- en Chine, certaines rivières sont déjà polluées.... Et aux USA!

Europe: tendance à la diminution

Manque d'innovation et sous-financement:

- Peu d'intérêt des firmes pharmaceutiques
- Sous-financement public
- Les institutions et les chercheurs « suivent l'argent »
- L'infectiologie n'est pas « attrayante »
- Réglementations trop strictes?

Composés provenant du métabolisme Secondaire des Actinomycètes



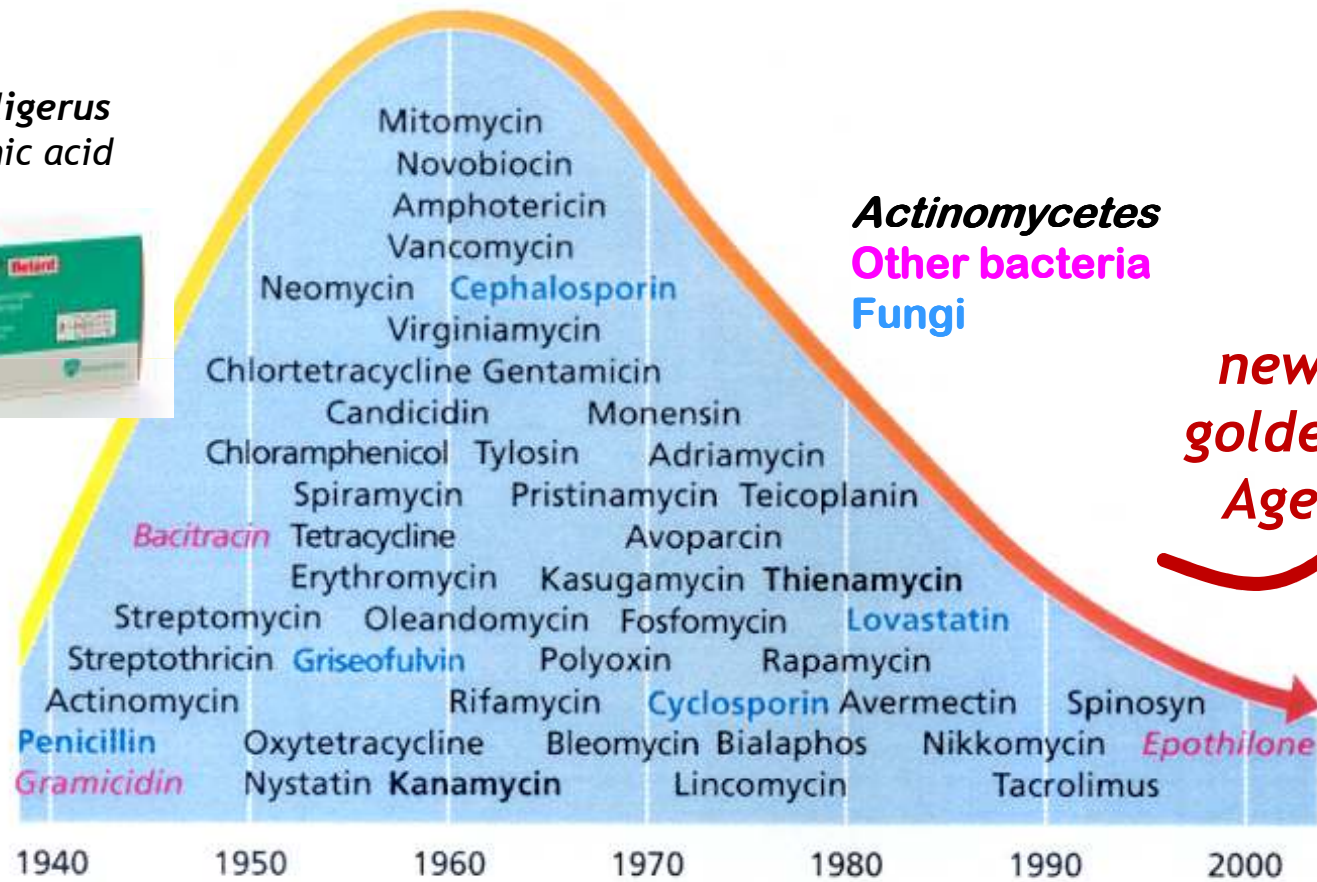
S. cavuligerus
clavulanic acid



Selman Waksman

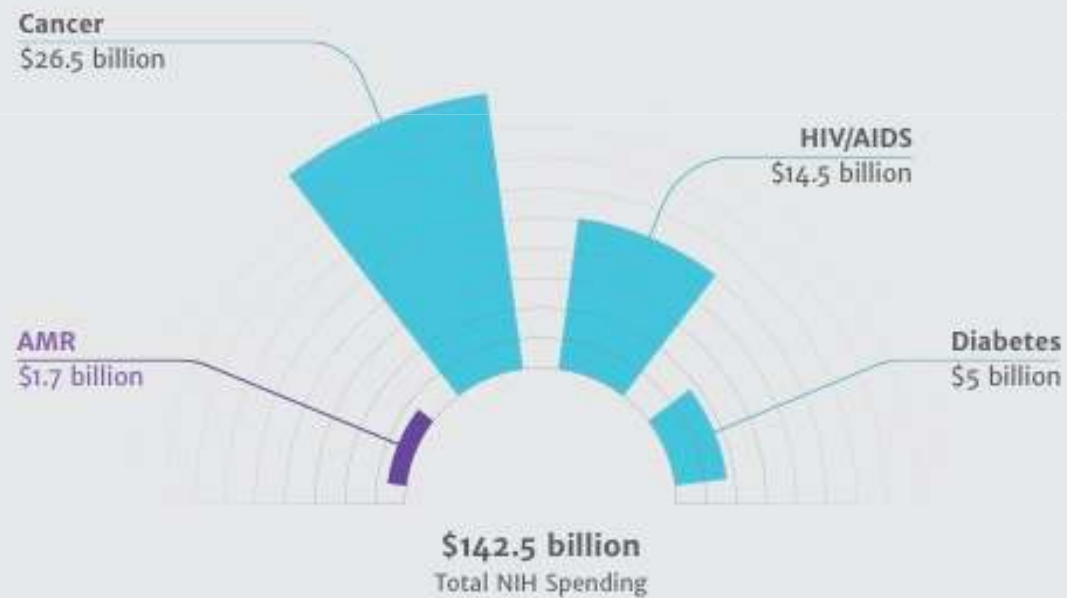


Streptomycin
Nobel prize
1952

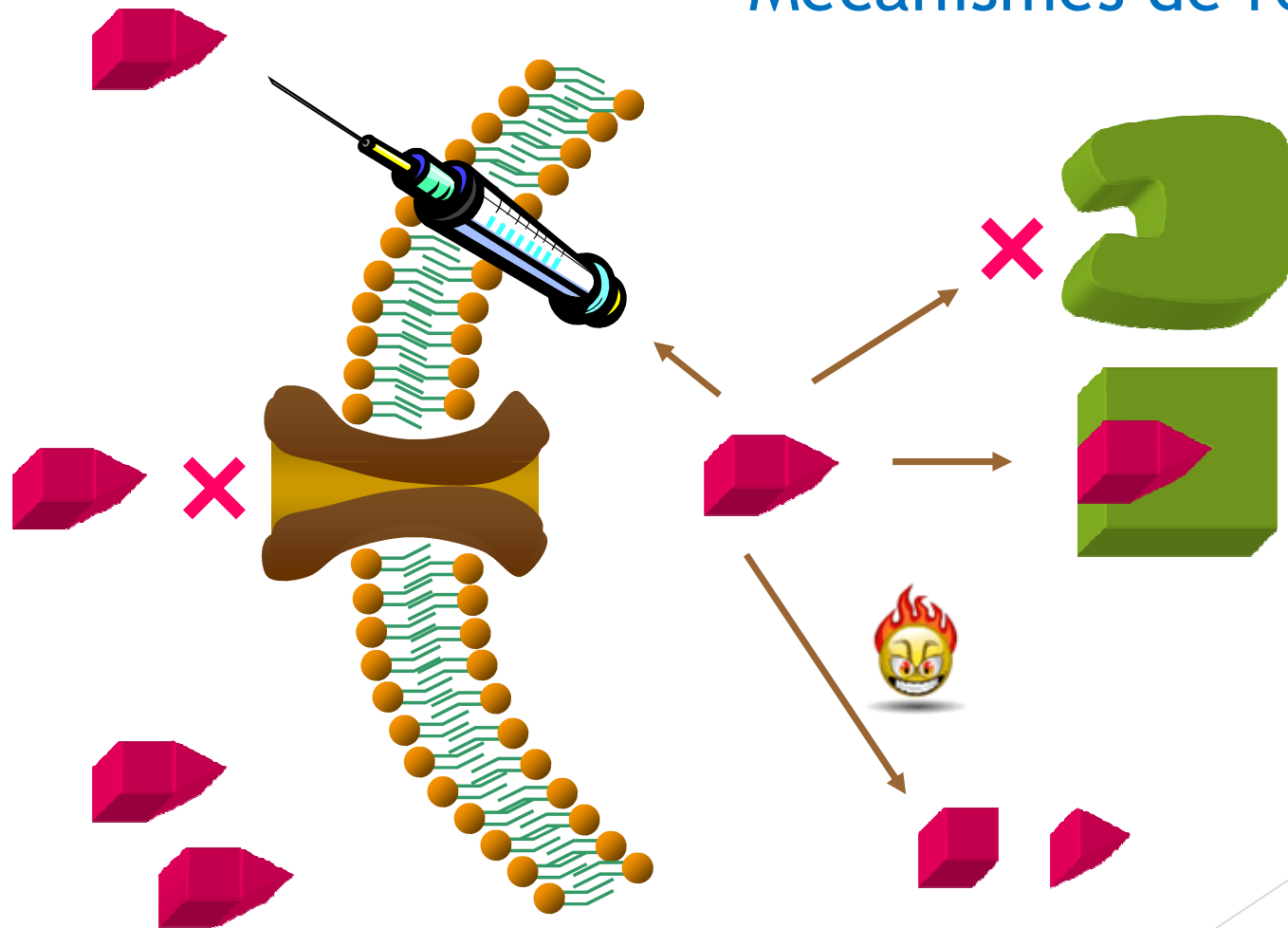


Le sous-financement
public.

US National Institute for Health research spending 2010–2014



Mécanismes de résistance



Ingéniosité des bactéries:

Inactivation des pénicillines.

- «nouveaux» enzymes
- mutations dans enzymes déjà connus

Le nombre: avec une nourriture suffisante et une division toutes les 20 min, la descendance d'une bactérie atteint le volume de la terre en moins de 48 h

Les solutions?

Prendre conscience du problème

Réglementer

Augmenter les prix?

Diagnostic plus fin

Interactions avec notre microbiome

Refinancer la recherche

Les solutions?

Prendre conscience du problème au niveau international (équivalent du GIEC?), alerter le public pour diminuer la demande.

Les solutions?

Réglementer: - utilisation plus rationnelle
(voir «**diagnostic**»)
- en vétérinaire: **interdire?**

Augmenter les prix? Et les pauvres?
Intervention du secteur public nécessaire.

Les solutions?

Diagnostic plus fin: - beaucoup d'infections mineures sont virales

- composés à spectre étroit
- économiser les plus puissants

Surveillance globale: collecte de données (aider les pays pauvres)

Infrastructures sanitaires: nourriture, eau potable.

Les solutions?

Interactions avec notre microbiome:

Asthme, diabète, obésité,
allergies, certains cancers.....

Vivent les spectres étroits!

Respecter au maximum la flore
intestinale!

Les solutions?

Financer la recherche fondamentale en bactériologie

(les efforts actuels frisent le ridicule) :

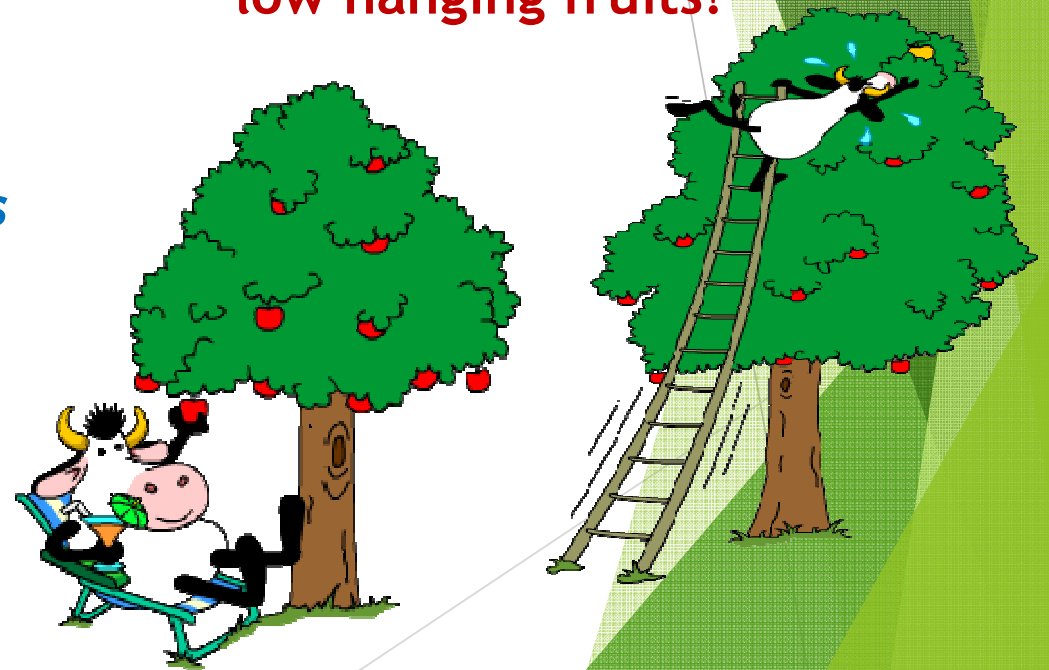
- les bactéries pathogènes représentent le problème? Mieux connaître l'ennemi!
- d'autres bactéries ont peut-être des solutions

The known microbial antibiotics are the tip of an iceberg



*Cryptic
antibiotics*
+
Novel species
+
*Uncultivable
microorganisms*

**We just picked up the
low hanging fruits!**



Remerciements.

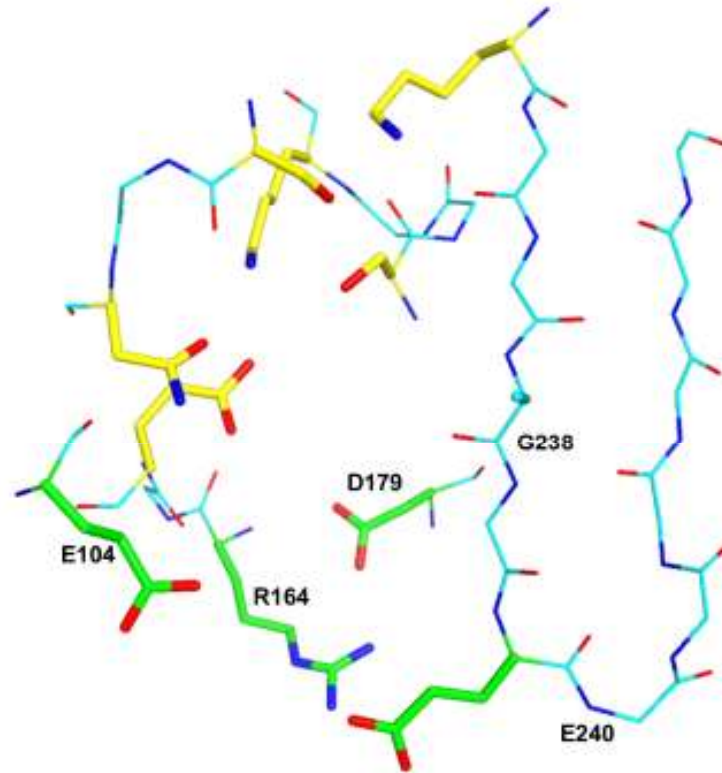
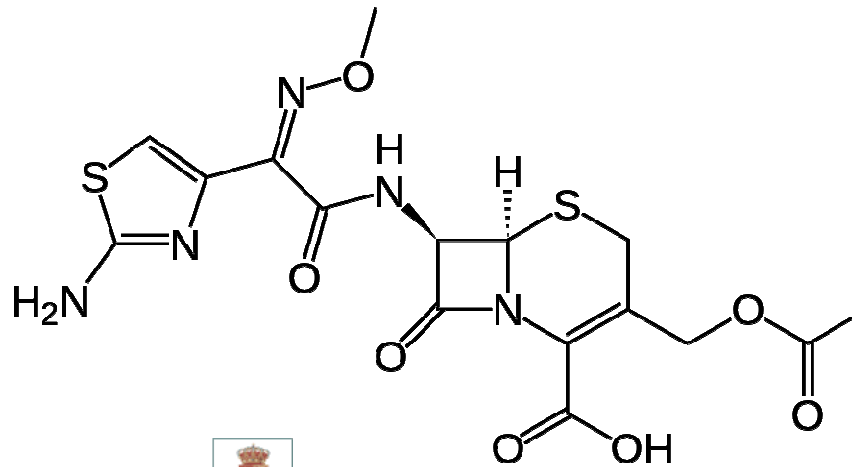
Paulette Charlier, Jean-Denis Docquier,
Moreno Galleni, Frédéric Kerff,
Sébastien Rigali, Eric Sauvage,
Olivier Verlaine..
Guy Maghuin-Rogister.

Et tous mes amis du CIP.

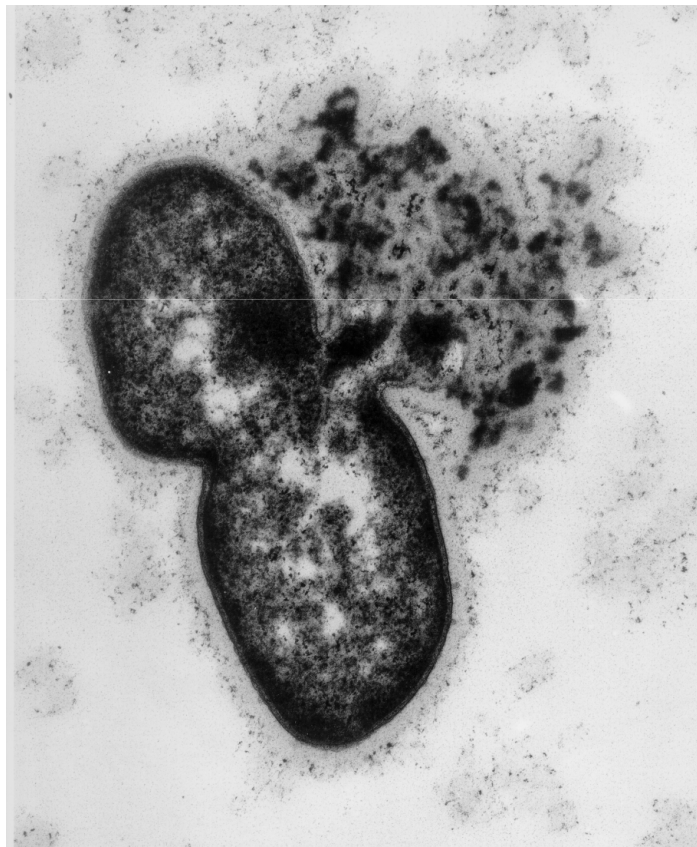


Réactions des bactéries: Contourner le camouflage

- Mutations
- Nouveaux enzymes



**En absence de pontage du PG, la
bactérie explose!**



The known microbial *antibiotics* are the *tip* of an *iceberg*

Eleftheria terrae

Uncultivable microorganisms ARTICLE

doi:10.1038/nature14098

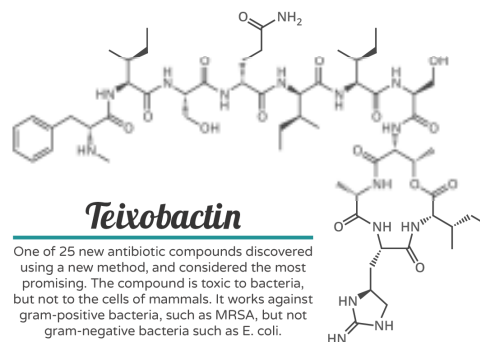
A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance

Laura L. Ling^{1*}, Tanja Schneider^{1,2*}, Aaron J. Peoples¹, Amy L. Spoering¹, Jia Tang^{1,3}, Brian P. Grenier⁴, Anna Muelken^{1,4}, Tiff E. Schuber^{1,5}, Dallas E. Hughes⁶, Shava Epstein⁶, Michael Jones¹, Liron Lazarek¹, Victoria A. Stodtman¹, Douglas R. Cohen¹, Carla R. Fells¹, R. Ashley Ferrentini¹, William P. Miller¹, Anthony G. Nier¹, Ashley M. Zallo¹, Chao Chen¹ & Kim Lewis¹



TEIXOBACTIN - A NEW ANTIBIOTIC

Teixobactin is the first member of a new class of antibiotics - and, more importantly, the method used to discover it could lead to many more.



Teixobactin

One of 25 new antibiotic compounds discovered using a new method, and considered the most promising. The compound is toxic to bacteria, but not to the cells of mammals. It works against gram-positive bacteria, such as MRSA, but not gram-negative bacteria such as E. coli.

HOW TEIXOBACTIN WAS DISCOVERED



A device referred to by researchers as the 'chip' was used to culture soil bacteria following nutrients in small microfluidic devices to pass to the bacteria & stimulate growth.

Bacteria themselves produce antibacterial compounds to kill off competing bacteria, but 99% of these bacteria cannot be grown in a lab. The discovery of teixobactin is actually less important than the method used to discover it; researchers used a device that allowed them to dilute the bacteria-containing soil samples, sandwich them between two semi-permeable membranes, then immerse them in soil, allowing the bacteria to be grown in the lab; a method which could eventually lead to many more potential antibiotic candidates.

HOW TEIXOBACTIN WORKS

Teixobactin has a unique mechanism of action, targeting lipid molecules bacteria use to build their cell walls. As it's hard for bacteria to alter these molecules, it's expected to take much longer for resistance to develop.



LIMITATIONS OF TEIXOBACTIN



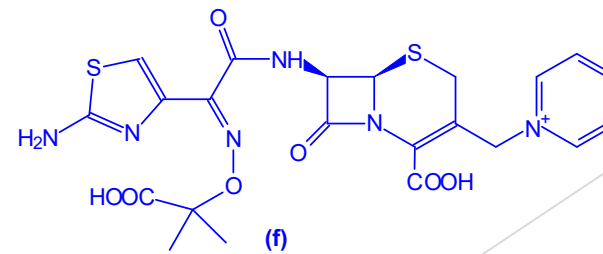
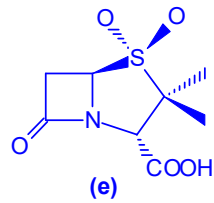
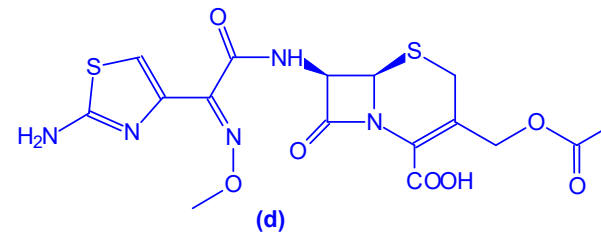
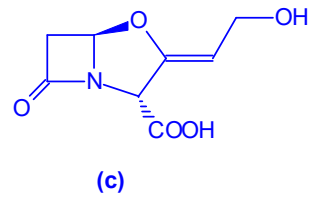
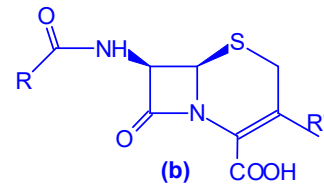
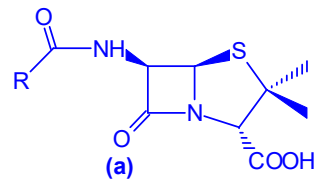
Teixobactin human trials are yet to begin; approval could take several years. It doesn't work against bacteria with an extra membrane around their cell wall.

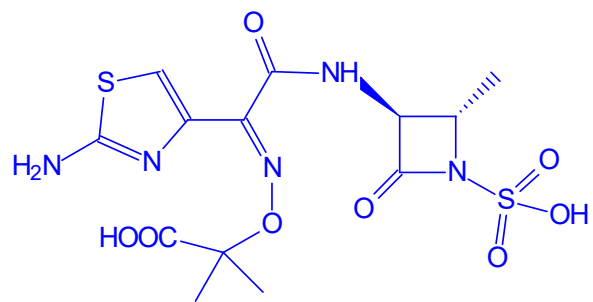


© COMPOUND INTEREST 2015 - WWW.COMPOUNDCHEM.COM | Twitter: @compoundchem | Facebook: www.facebook.com/compoundchem
This graphic is shared under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives license.

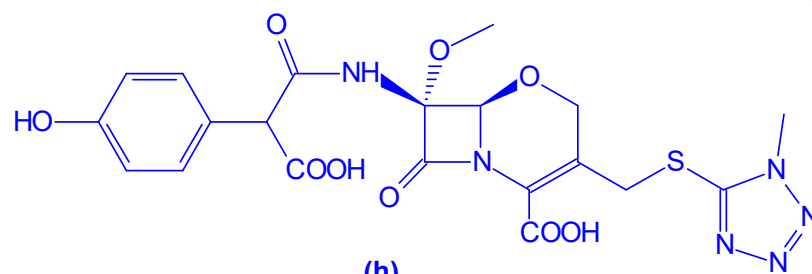


Diversité des structures

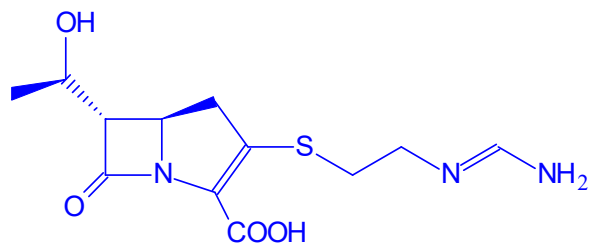




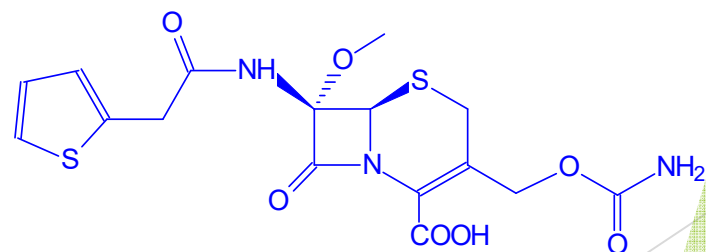
(g)



(h)



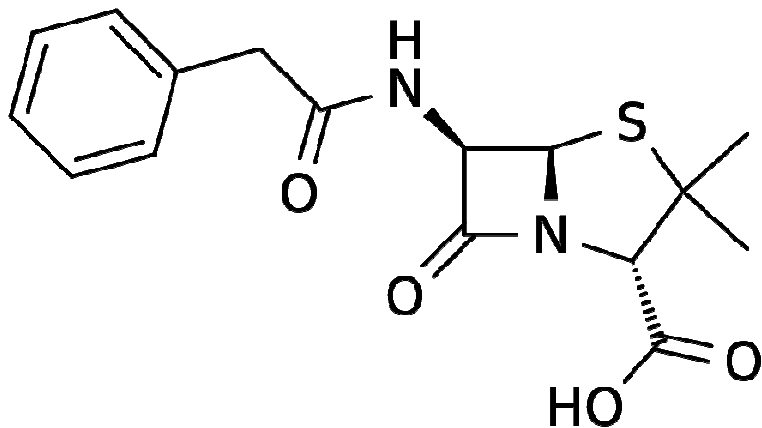
(i)



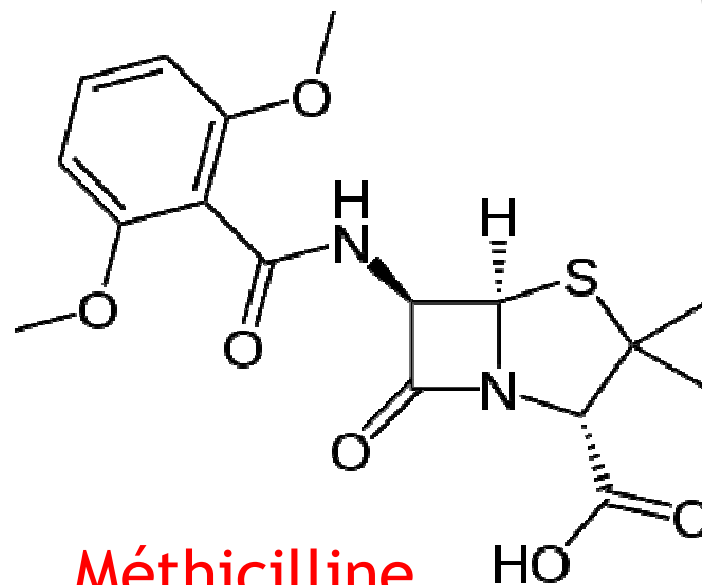
(j)

Ces molécules ont en commun le cycle β -lactame

1948: cas de résistance chez *S. aureus*, dus à une bêta-lactamase



Pénicilline G

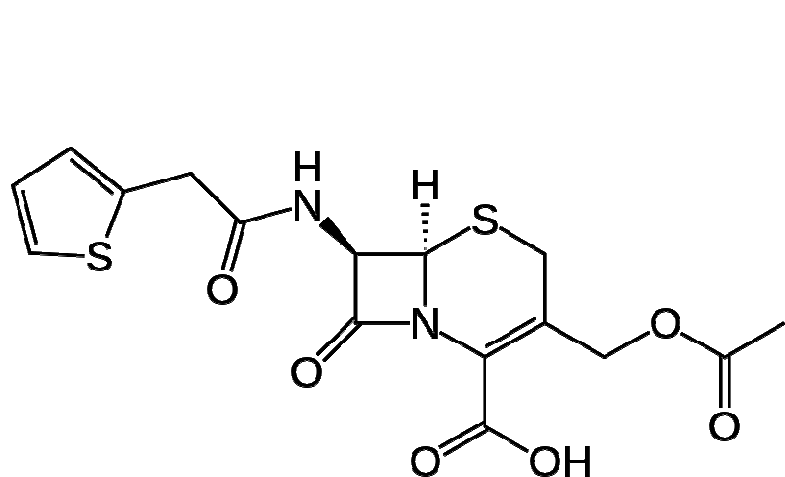


Méthicilline

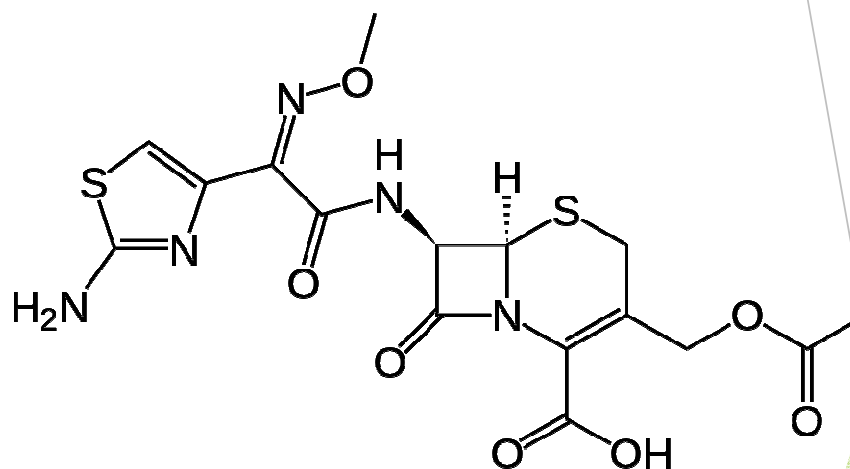
Technique du camouflage

La bêta-lactamase TEM.

Solution par technique du camouflage.



Céphalothine



Céfotaxime