



Communiqué de presse – 17 décembre 2019

Quand les bactéries s'adaptent à des nouveaux antimicrobiens

L'émergence de résistances aux antibiotiques compromet les traitements actuels, incitant à l'identification de nouvelles cibles d'agents antibactériens. Ainsi, pour vaincre les souches multi-résistantes de la bactérie pathogène *Staphylococcus aureus*, une nouvelle classe d'antibiotiques est en développement. Des chercheurs de l'Inra, en collaboration avec des scientifiques de l'Institut Cochin (Inserm/ CNRS/Université de Paris), remettent en cause le rationnel du choix de cette cible. Leurs résultats, parus dans *Cell Reports* le 17 décembre 2019, montrent comment un hôte infecté, bien que traité par ce type d'antibiotique, fournit aux bactéries des moyens pour y échapper¹.

Le développement de nouveaux antibiotiques pour contrer l'émergence alarmante de l'antibiorésistance présente des enjeux médicaux et socio-économiques considérables, autant en cas de réussite qu'en cas d'échec. Le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) est une bactérie pathogène opportuniste de l'homme et de l'animal. Sa capacité à échapper à l'action des antibiotiques couramment utilisés, par exemple par mutation², est en partie responsable des risques associés aux infections par *S. aureus*. Des molécules en développement, appelées anti-FASII ciblent les enzymes de la voie de synthèse des acides gras, des constituants essentiels de la membrane bactérienne. Le choix de ces cibles est basé sur le postulat que *S. aureus* requiert ses propres acides gras pour constituer sa membrane. De nombreuses études attestent de l'efficacité des anti-FASII contre des infections à *S. aureus*.

Dans cette nouvelle étude, les scientifiques montrent une faille dans cette stratégie : lors d'une infection, les staphylocoques contournent l'action de l'antibiotique anti-FASII et se multiplient. Comment interpréter ces résultats contradictoires avec des publications attestant de leur efficacité ? Une clé est dans la méthodologie des modèles expérimentaux utilisés. En effet, dans les précédents protocoles, les anti-FASII sont administrés seulement quelques minutes à quelques heures après l'infection. Cet intervalle très court ne reflète pas les conditions réelles de la dissémination des bactéries chez une personne infectée. Le traitement d'un patient se fait après l'apparition des symptômes, qui apparaissent plusieurs jours après l'infection. Pendant ce temps de latence, entre l'infection et le traitement, les bactéries s'adaptent à leur environnement (sang, tissus).

Lors de leur étude, l'équipe scientifique a constaté que *S. aureus* survit à un traitement anti-FASII dans un milieu mimant des conditions physiologiques d'infection, alors qu'il est sensible dans les milieux de culture de laboratoire. L'environnement « hôte » réduirait le stress membranaire de la bactérie et faciliterait l'utilisation des acides gras disponibles. La synthèse par la bactérie de ses propres acides

gras n'est plus nécessaire et l'inhibition de cette synthèse par l'anti-FASII est alors sans effet. Il s'agit donc d'une adaptation et non d'une résistance : l'antibiotique est fonctionnel mais inefficace pour lutter contre l'infection.

La proportion de nouveaux antimicrobiens qui aboutit à une mise sur le marché pour une utilisation en thérapeutique est faible. Ces nouveaux résultats soulignent l'importance du choix de la cible de l'antimicrobien, qui ne doit pas pouvoir être contournable chez l'hôte. Il est primordial de respecter un intervalle de temps suffisant entre le temps d'infection et l'administration d'un traitement expérimental lors de sa validation. L'implémentation de ces points fondamentaux devrait aider à établir un protocole rationalisé et plus efficace de criblage de nouveaux antimicrobiens.

¹ Recherche soutenue par des programmes DIM-Malinf (financement Ile de France), ANR (financement national), et la FRM (Fondation de recherche médicale).

² Lire l'intégralité du communiqué de presse du 5 octobre 2016 : <http://presse.inra.fr/Communiqués-de-presse/Staphylocoque-dore>

Reference

Permissive Fatty Acid Incorporation in Host Environments Promotes Staphylococcal Adaptation to FASII Antibiotics, Kénanian *et al.*, *Cell Reports* (2019)
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.11.071>

Contact scientifique

Alexandra Gruss

alexandra.gruss@inra.fr – T. 01 34 65 21 68

Institut MICrobiologie de l'ALimentation au service de la Santé (MICALIS)

Département Microbiologie et Chaîne Alimentaire

Centre Inra de Jouy-en-Josas

Contact presse :

Inra service de presse : presse@inra.fr – 01 42 75 91 86