

05.4

Prédire l'apparition de souches résistantes au clavulanate chez *Mycobacterium tuberculosis*

Hélène Carletini, Philippe Egesborg, Jordan Volpato, Nicolas Doucet

INRS-LAF, UQ, 531 Boul. des Prairies, Laval, QC, Canada

Aujourd'hui encore, la tuberculose reste une pandémie à travers le monde. *Mycobacterium tuberculosis* (TB) est cependant résistant à un grand nombre de traitements antibiotiques menant à l'apparition de souches multi-résistantes (*multi-drug resistant*, MDR) et extrêmement résistantes aux antibiotiques (*extensively-drug resistant*, XDR). Les antibiotiques à noyau β -lactame (pénicillines et céphalosporines), ne sont pas utilisés dans le traitement de TB, car trop rapidement hydrolysés par sa β -lactamase BlaC. Cependant, une combinaison expérimentale d'un β -lactame et d'un inhibiteur de β -lactamases dirigé contre BlaC a récemment démontré son efficacité (méro-pénème-clavulanate, MP-CLA). Cette combinaison s'est avérée efficace *in vitro* contre les souches MDR et XDR de TB, mais aussi en clinique, où un cas de guérison fut répertorié en Europe. Malheureusement, des résistances aux β -lactames sont apparues chez les protéines parentes à BlaC dès leur utilisation, conférant une large résistance aux inhibiteurs (IRT) chez ces homologues. Une fois le traitement MP-CLA approuvé en clinique, des mutations risquent fort d'apparaître chez BlaC pour le contrer. Son approbation par les pharmacopées étant imminente, il devient urgent de devancer le problème en prédisant l'évolution moléculaire de BlaC dans le but de développer de meilleurs inhibiteurs ciblant cette enzyme. Plusieurs mutations conférant une résistance au CLA sont connues chez les β -lactamases homologues de classe A. Situées au sein du site actif, elles ont été reproduites chez BlaC. Nos résultats indiquent que les mutants obtenus présentent une plus faible affinité et une moins bonne inactivation envers le CLA, résultant en une forte baisse de sa capacité d'inhibition. Parallèlement, d'autres études ont montré que les mutants IRT conservaient leur capacité à hydrolyser l'ensemble des céphalosporines utilisées en clinique sans faire de compromis sur la stabilité de l'enzyme, et donc ses chances d'apparitions *in vivo*. En conclusion, nos résultats suggèrent que BlaC suivra fort probablement le chemin évolutif de ses homologues lors de l'introduction de la combinaison MP-CLA en milieu clinique, conférant une résistance aux antibiotiques à son hôte.