



**Résistance croisée et  
résistances associées :  
les voies d'acquisition de la multirésistance**

**Isabelle Podglajen**

**Hôpital Européen Georges Pompidou et**

**INSERM U655-LRMA**

# Résistance croisée et résistances associées

- **Résistance croisée : un mécanisme**



*erm*

MLS<sub>B</sub> : méthylation de l'ARN 23S

*acrA/B, mex*

$\beta$ -lactamines, quinolones, chloramphénicol : efflux  
tétracyclines

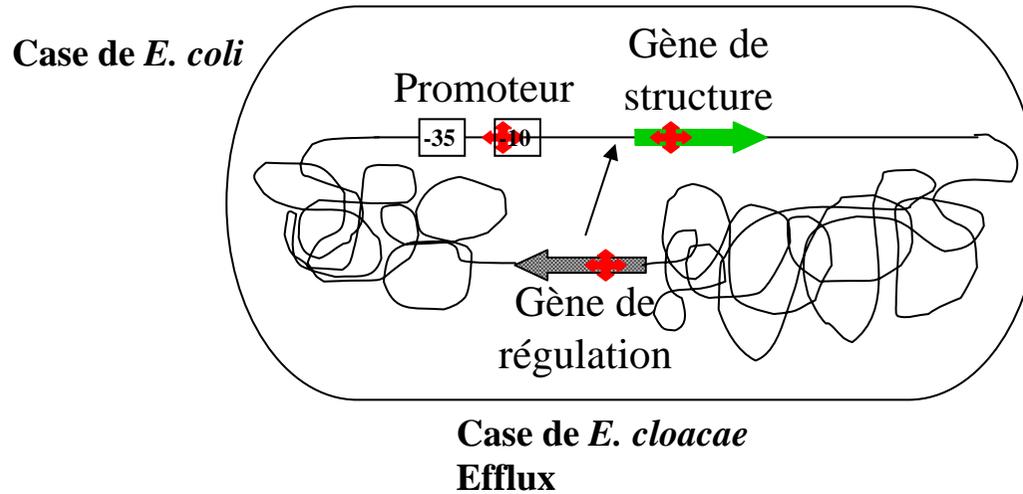
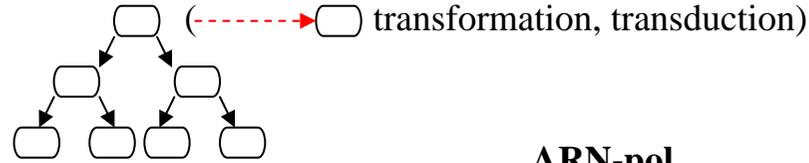
BLSE, carbapénémase

- **Résistances associées : plusieurs mécanismes**



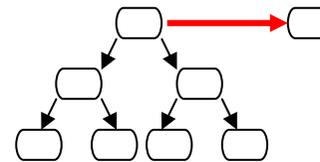
# Acquisition de la résistance

## • Mutation chromosomique



ARN-pol : Rifampicine  
 EFG : Acide fusidique  
 GyrA/B; ParC/E : Quinolones  
 PLP; porine :  $\beta$ -Lactamines

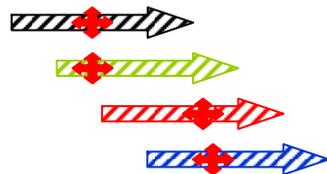
## • Acquisition de matériel génétique



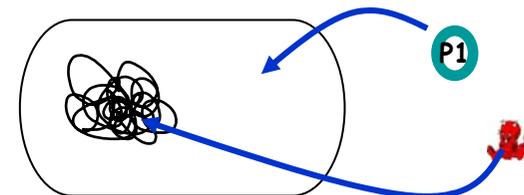
Quasiment tous les ATB (*qnr*, *arr*, *fus*...)

Mutation dans des gènes acquis : BLSE (*bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>TEM</sub>)

Mycobactéries

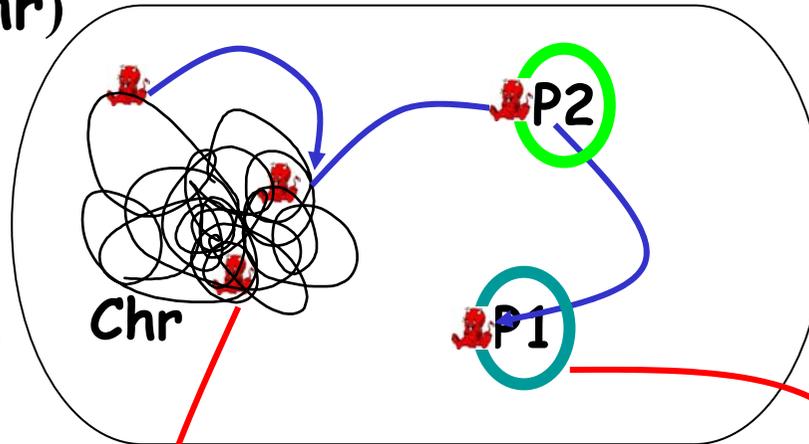


Entérobactéries



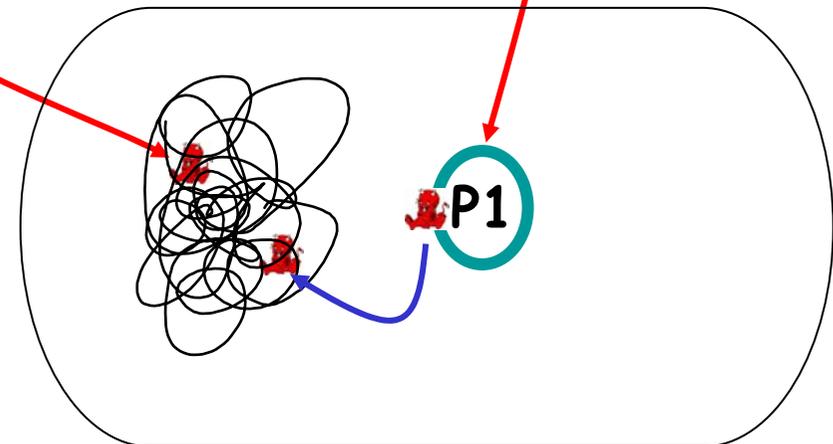
# Les supports génétiques de la multirésistance

- Le chromosome (**Chr**)
- Les plasmides (**P**)
- Les transposons 
- Les intégrons

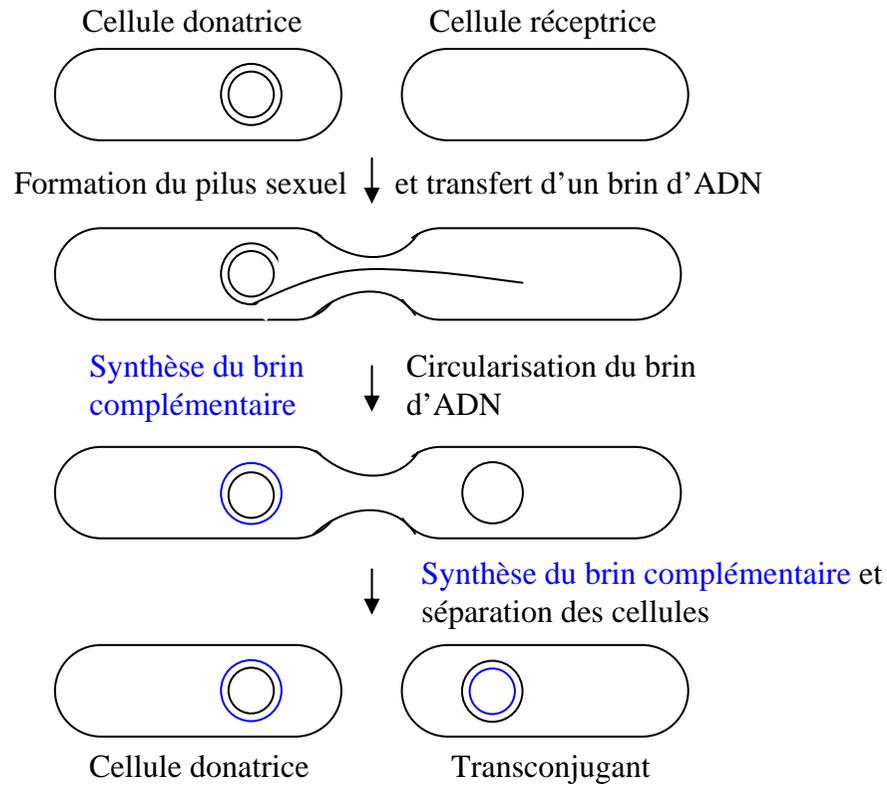


## Les modes de transfert de la multirésistance

- La conjugaison
- La transformation
- La transduction



# La conjugaison

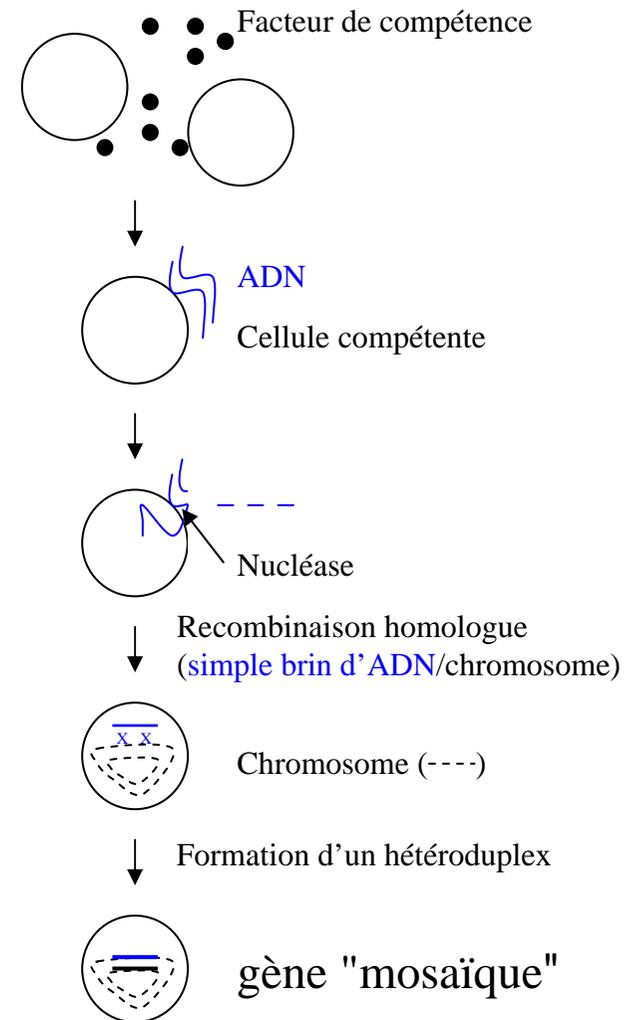


# La transduction

Ex : SGI, *S. Typhimurium* DT104

# La transformation

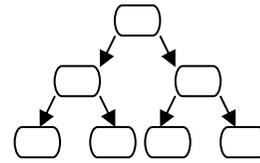
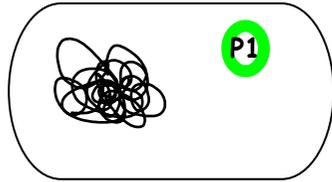
## Résistance aux $\beta$ -lactamines *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*



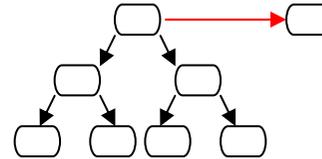
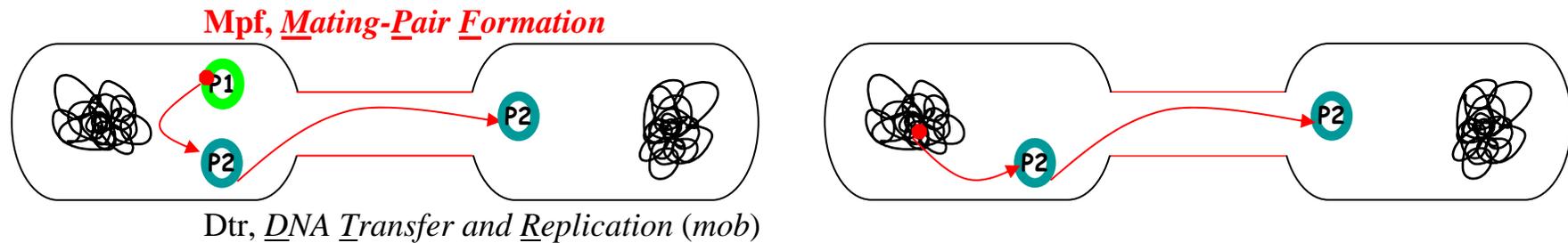
# Plasmides (spectre d'hôte)

**$\beta$ -lactamines**  
**Aminosides**  
**MLS<sub>B</sub>**  
**Tétracyclines**  
**Glycopeptides**  
**Chloramphénicol**  
**Sulfamides**

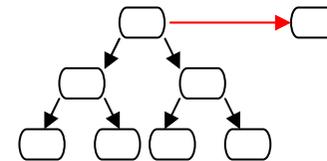
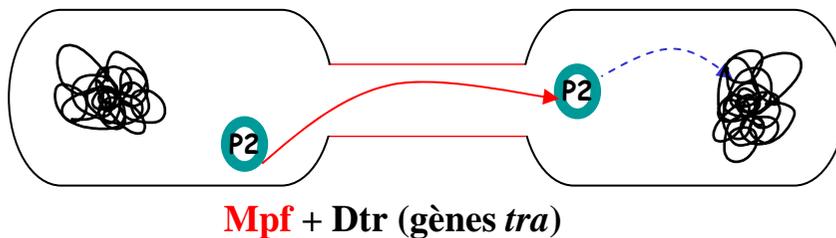
## Plasmides non conjugatifs



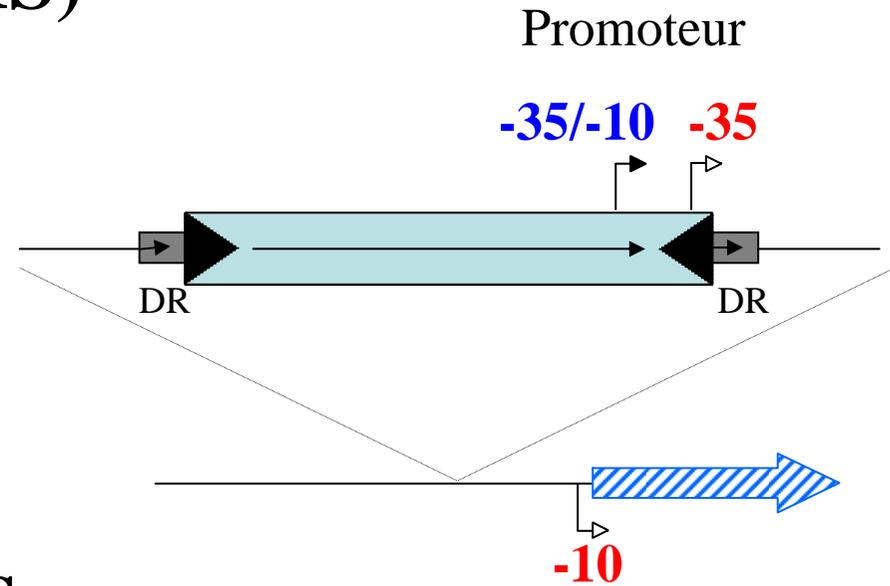
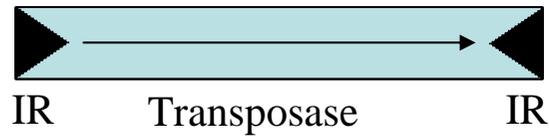
## Plasmides mobilisables



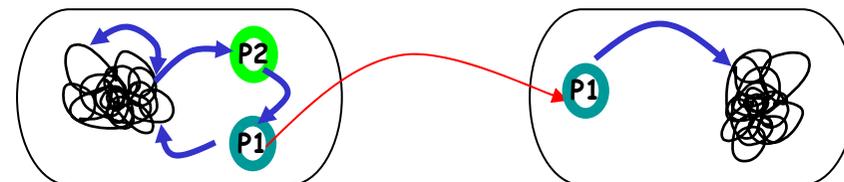
## Plasmides conjugatifs ou autotransférables



# Séquences d'insertion (IS)



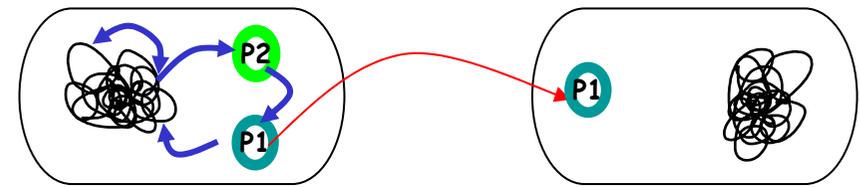
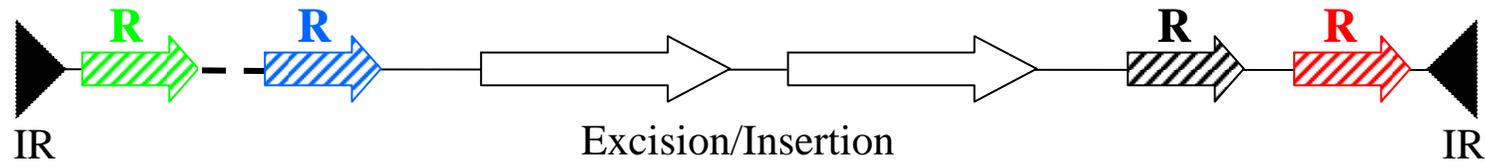
# Transposons composites



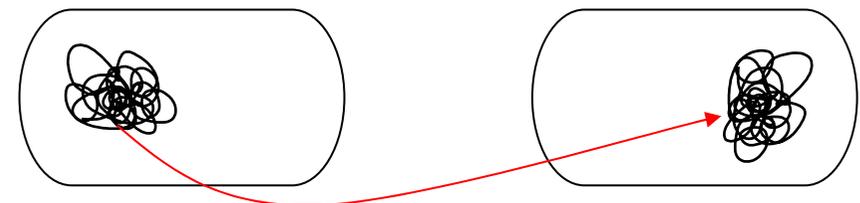
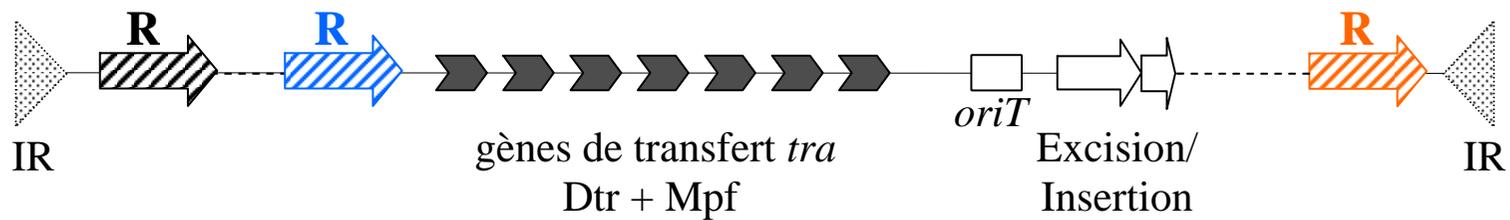
# Exemples de transposons composites

Transposon	Taille (kb)	IS	Phénotype de résistance
<i>Bactéries à Gram négatif</i>			
Tn5	5,7	IS50	Kan, Str
Tn9	2,5	IS1	Chl
Tn10	9,3	IS10	Tet
Tn903	3,1	IS903	Kan
<b>Tn1548</b>	<b>16,6</b>	<b>IS6</b>	<b>(Kan, Tob, Gen, Net/armA), (Str, Spe), Sul, Tmp</b>
Tn4351	6	IS4351	MLS <sub>B</sub> , ( <i>tetX</i> )
<i>Bactéries à Gram positif</i>			
Tn4001	4,7	IS256	Gen, Tob, Kan
Tn4003	3,6	IS257	Tob
Tn5432	4,5	IS1249	MLS <sub>B</sub>

# Transposons non composites (non conjugatifs)



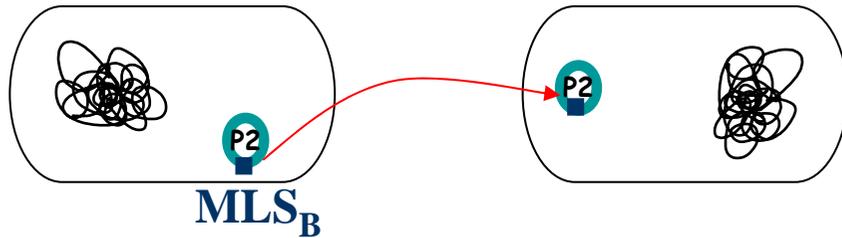
# Transposons conjugatifs (éventuellement slt. mobilisables)



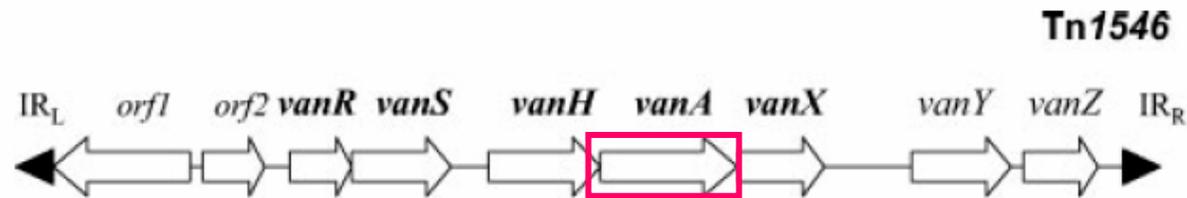
# Exemples de transposons non composites

Transposon	Gène porté (phénotype R)	Distribution
Tn3	<i>bla</i> <sub>TEM</sub> (Amp)	Entérobactéries, <i>P. aeruginosa</i>
Tn1546	<i>vanA</i> (Van, Tei)	Entérocoques
Tn21	<i>merA</i> (Hg) <i>sul1</i> (Sul) <i>aadA1</i> (Str, Spc)	Entérobactéries

# Transposon non composite Tn1546

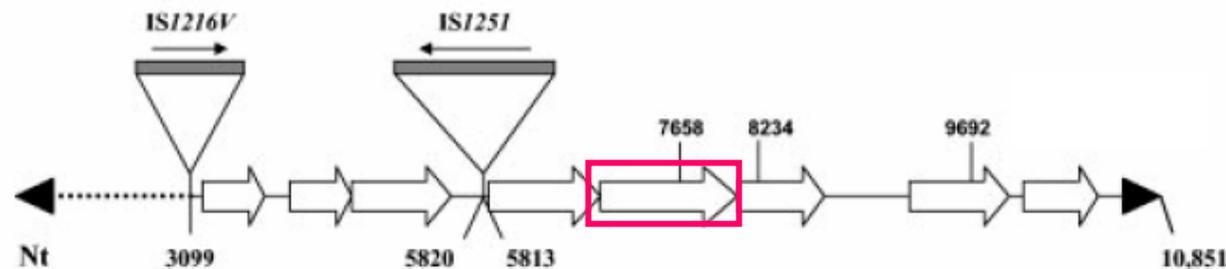


vancomycine  
+  
teicoplanime



*E. faecium*

## Quelques cas rarissimes



*S. aureus* VRSA  
Michigan

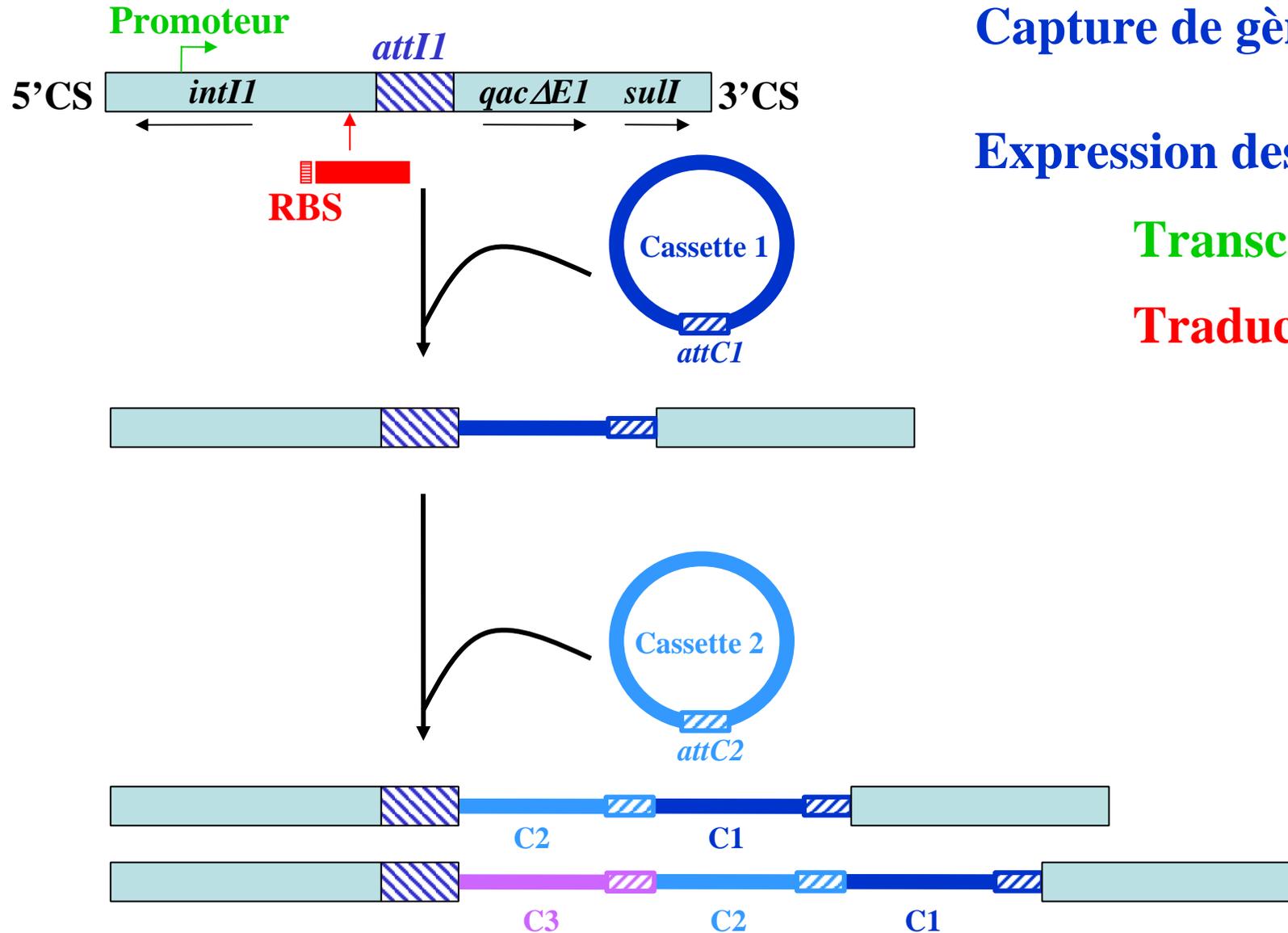
*S. aureus* VRSA  
Pennsylvanie

# Exemples de transposons conjugatifs

Transposon		Gène porté (phénotype de résistance)	Description initiale
<b>Tn conjugatif</b>			
Tn916		<i>tetM</i> (Tet, Min)	<i>E. faecalis</i>
<b>Tn1545</b>		<b><i>tetM</i> (Tet, Min)</b> <b><i>ermAM</i> (MLS<sub>B</sub>)</b> <b><i>aphA-3</i> (Kan)</b>	<b><i>S. pneumoniae</i></b>
Tn5253 <sup>a</sup>	Tn5251	<i>tetM</i> (Tet, Min)	<i>S. pneumoniae</i>
	Tn5252	<i>cat</i> (Chl)	
Tn3701 <sup>b</sup>	Tn3703	<i>tetM</i> (Tet, Min) <i>erm</i> (MLS <sub>B</sub> )	<i>S. pyogenes</i>
CTnDOT		<i>tetQ</i> (Tet)	<i>B. fragilis</i>
Tn5397		<i>tetM</i> (Tet, Min)	<i>C. difficile</i>
Tn5398		<i>ermB</i> (MLS <sub>B</sub> )	<i>C. difficile</i>
SXT		<i>sulII</i> (Sul, Tmp) <i>strA-strB</i> (Str) <i>cat</i> (Chl)	<i>Vibrio cholerae</i>
<b>Tn mobilisable</b>			
Tn4555		<i>cfxA</i> (Cfx)	<i>B. fragilis</i>

# Intégrons de classe 1

Entérobactéries, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*



Capture de gènes R

Expression des gènes R

Transcription

Traduction

# Gènes de résistance décrits dans des intégrons

---

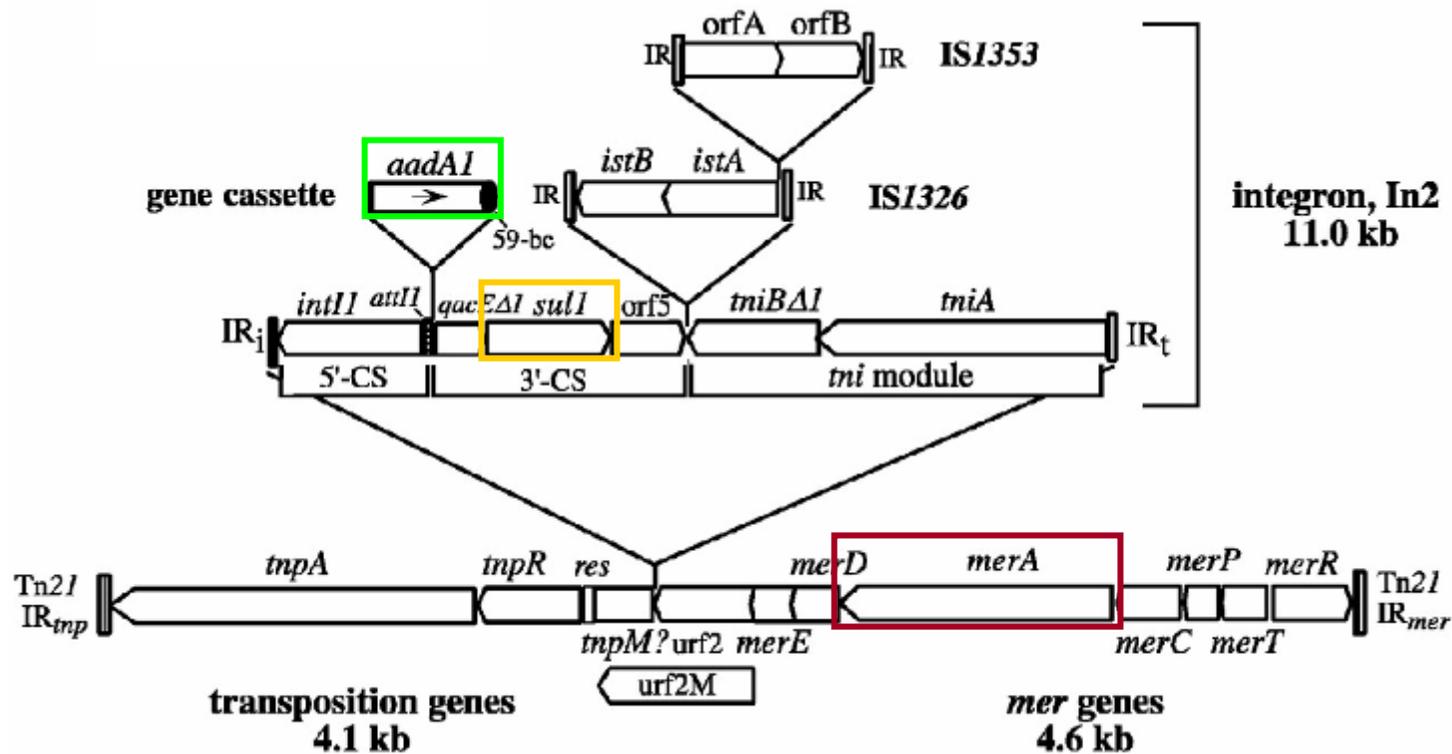
<b>β-Lactamines</b>	: <i>bla</i> <sub>IMP</sub> , <i>bla</i> <sub>VIM</sub> , <i>oxa</i> , <i>bla</i> <sub>CTX<sub>M</sub></sub> (inactivation)
<b>Aminosides</b>	: <i>aad</i> , <i>aac</i> , <i>aph</i> (inactivation)
<b>Chloramphénicol</b>	: <i>cml</i> (efflux)
<b>Rifampicine</b>	: <i>arr</i> (inactivation)
<b>Triméthoprim</b>	: <i>dfr</i> (substitution de cible)
<b>Quinolone</b>	: <i>qnr</i> (blocage de cible)
<b>Erythromycine</b>	: <i>ere</i> (inactivation)
<b>Amonium quaternaire</b>	: <i>qac</i> (efflux)

---

# Des "classiques"

## Transposon non composite Tn21 (plasmidique)

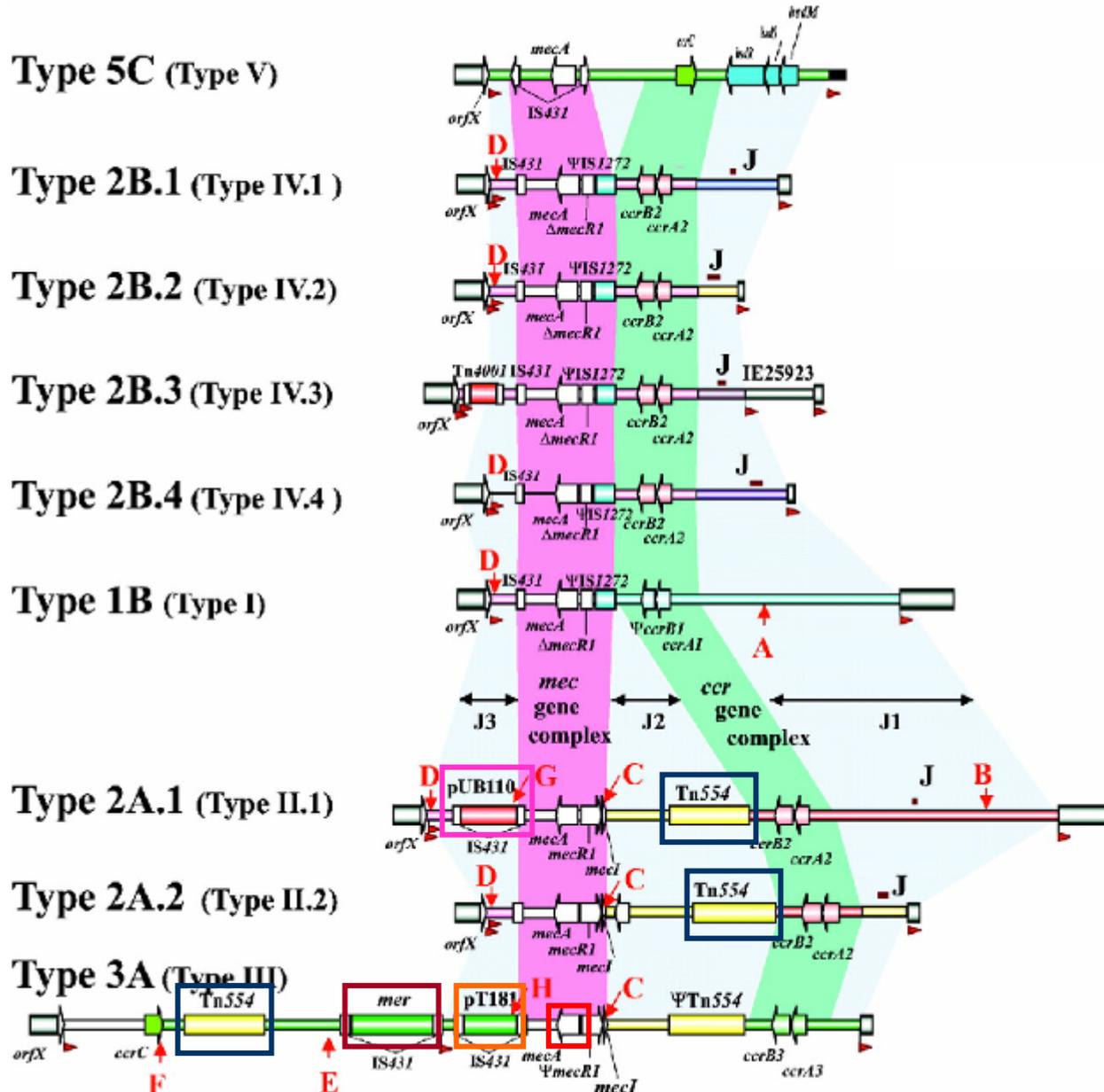
Tn21, Flagship of the floating genome; Liebert *et al*



Streptomycine + Spectinomycine, Sulfamides, Dérivés mercuriques

# Des "classiques" ...

## SCCmec, staphylococcal cassette chromosome *mec*



**Méticilline**

pUB110 plasmide intégratif  
**Chloramphénicol**

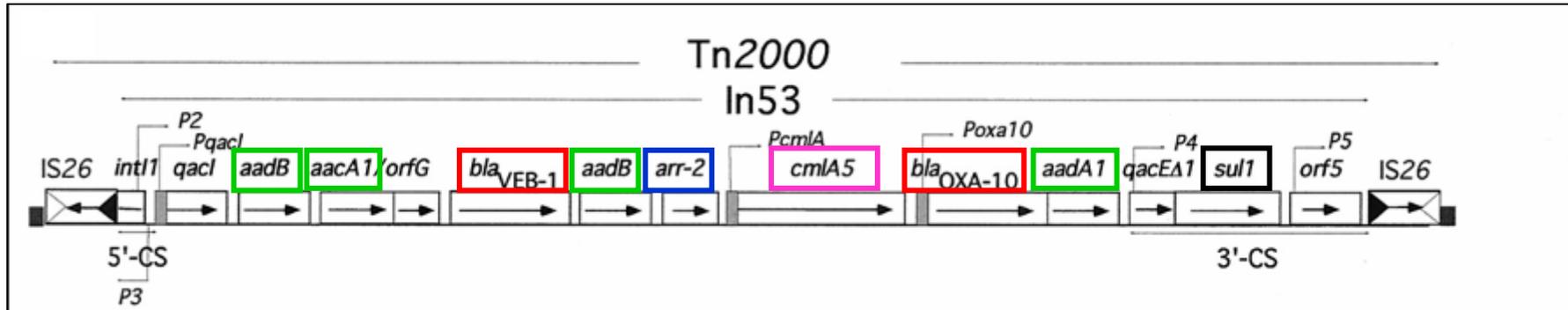
pT181 plasmide intégratif  
**Tétracyclines**

Tn composite  
**Dérivés mercuriques**

Tn554 non composite non conjugatif  
**MLS<sub>B</sub> (*ermA*) + spectinomycine (*spc*)**

Chongtrakool *et al.*,  
Antimicrobiol. Agents Chemother.  
2006

## ... et des "monstres"

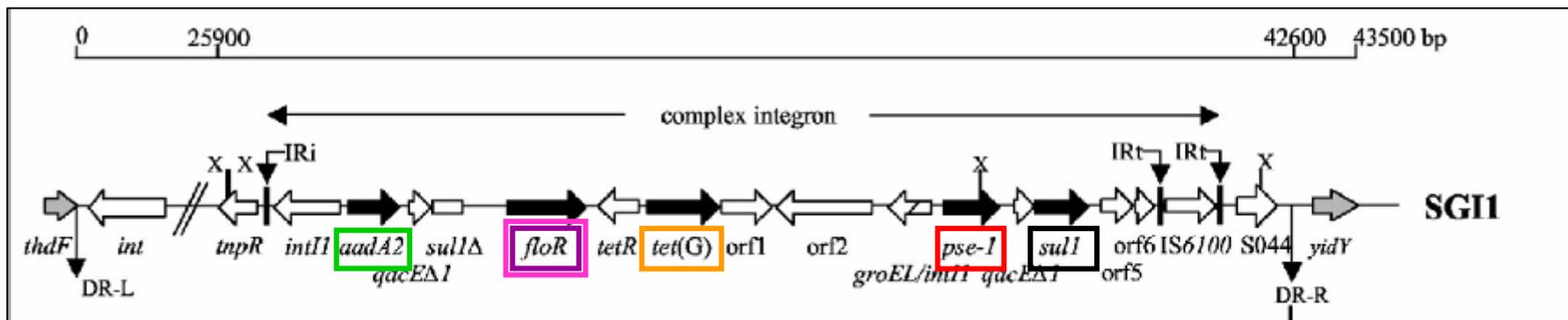


Transposon composite (plasmidique)

Naas *et al.*, J. Bacteriol. 2001

*E. coli*

aminosides,  $\beta$ -lactamines, rifampicine, chloramphénicol, florphénicol, sulfamides, tétracyclines



Îlot de résistance (chromosomique)

Doublet *et al.*, Mol. Microbiol. 2001

*S. enterica*





# Séquences contrôlant l'initiation de la transcription et de la translation

