



Les nouvelles résistances aux fluoroquinolones chez les entérobactéries

Audrey Mérens
pour le conseil scientifique de l'ONERBA
et
les microbiologistes participants

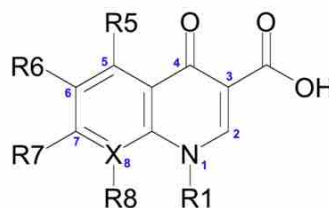


Les quinolones

• Antibiotiques synthétiques

- acide nalidixique, 1962
- FQ : atome fluor en R6

R6 = F :
Fluoroquinolones (FQs)



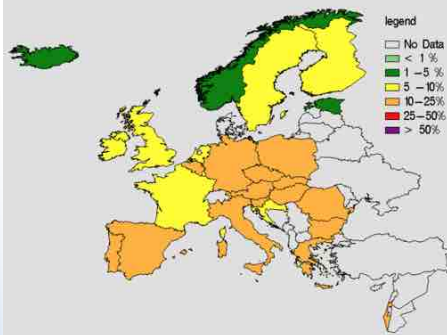
• Les fluoroquinolones sont largement utilisées dans le monde en raison de

- activité bactéricide
- spectre d'action étendu
- excellents paramètres PK/PD

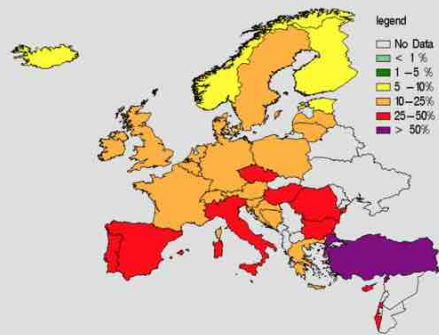
Résistance aux FQ

- Diffusion hospitalière

Proportion of Fluoroquinolones resistant E. coli isolates in participating countries in 2002
(c) EARSS

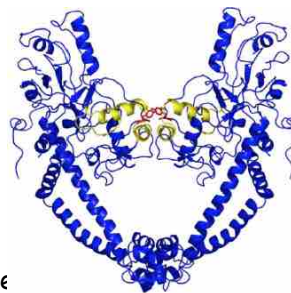
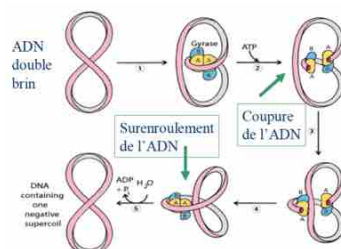


Proportion of Fluoroquinolones resistant E. coli isolates in participating countries in 2008
(c) EARSS



Résistance chromosomique

- Diminution d'affinité pour la cible par mutations (QRDR des gènes *gyrA* et *parC*)



- Diminution de la concentration intracellulaire
 - ♦ défaut de perméabilité
 - ♦ efflux actif (*AcrAB-TolC*/ *AcrR* ou *MarA*)

Résistance plasmidique

- Protection de la cible : Protéines Qnr
 - ♦ Martinez-Martinez L, Lancet, 1998

- Inactivation de l'antibiotique : Acétylase AAC(6')-Ib-cr
 - ♦ Robicsek A, Nat. Med, 2006

- Diminution de la concentration intracellulaire : Pompe d'efflux QepA
 - ♦ Périchon B, AAC, 2007
 - ♦ Yamane K, AAC, 2007

Qnr

- Protéines à motifs pentapeptidiques répétés
- Résistance au NAL et sensibilité diminuée aux FQ
- 5 déterminants : A, B, S, C, D
- Prévalence de 0,2 à 94% (Cattoir, Curr Med Chem, 2009)
- Association fréquente aux β -lactamases :
 - BLSE (TEM, SHV, CTX-M, PER, VEB)
 - AmpC (FOX, CMY, DHA)
 - Carbapénèmases (KPC, VIM, IMP)
 - Pénicillinases (*qnrS*)
- Origine : BGN de l'environnement hydrique

Aac (6')-Ib-cr

- Variant de l'aminoglycoside-acétyltransférase *aac(6')-Ib*
 - ♦ K, T, AN
 - ♦ 2 mutations codons Trp102Arg et Asp179Tyr
- Acétylation de la ciprofloxacine et norfloxacine
 - ♦ pipérazine
- Bas niveau de résistance
 - ♦ CMI x2-4
- Prévalence de 0,4 à 34% :
14% des entérobactéries CAZ R (Park, 2006)

QepA

- Protéine de 511 aa
- Pompe d'efflux MFS à 14 TMS
 - ♦ Spécifique des quinolones
- CMI x 8-32 pour quinolones les plus hydrophiles (NOR, CIP, ENR)
- Prévalence faible <1 %
- Association à la méthylase RmtB
- Origine : Actinomycètes

Une associations de malfaiteurs

CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, Oct. 2009, p. 664–689
0893-8512/09/\$08.00+0 doi:10.1128/CMR.00016-09
Copyright © 2009, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 22, No. 4

Plasmid-Mediated Quinolone Resistance: a Multifaceted Threat

Jacob Strahilevitz,^{1*} George A. Jacoby,² David C. Hooper,³ and Ari Robicsek⁴

- *qnrB4*+ *qnrS1* (Cattoir, 2007)
- *qepA* + *qnrS2* + *aac-6'(Ib)-cr* (Liu JH, 2008)
- *qnrB4* + *aac-6'(Ib)-cr* (Corvec S, 2009)

Impact clinique ?

- Augmentation de la fréquence de sélection de mutants résistants
 - ♦ augmentation de la MPC
- Modèles animaux
 - ♦ Pneumonie : diminution de la survie (Rodriguez-Martinez, 2008)
 - ♦ Infection urinaire : Diminution de la bactéricidie (Allou N, 2009)

Transréseaux 2009

- Objectif : Prévalence des gènes de résistance aux quinolones de support plasmidique associés aux AmpC plasmidiques
 - ♦ Pas d'étude ciblée à ce jour

Transréseaux 2009

- Septembre 2009 : 168 souches (20 centres)
- Résistance aux quinolones/FQ
 - ♦ 73,5% NAL R
 - ♦ 56,6% CIP R
- AmpC plasmidiques (n=31)
 - ♦ 73,3% de NAL R
 - ♦ 60% de CIP R

Méthodologie

- Extraction
- Amplification
 - ♦ PCR temps réel LC 2.0 (Roche Diagnostics)
 - ♦ 5 PCR/ souches
 - *qnr A, qnrB, qnrS* (Guillard, 2009)
 - Témoin FGHM 477, HM5 163, HM5 184 (E. Cambau)
 - *aac-(6')-Ib*
 - HM6 20, 03 et 70 (E. Cambau)
 - *qepA*
 - Témoin pAT851 (P. Courvalin)
 - ♦ Vérification taille amplicon sur gel agarose 2%
- Séquençage

Prévalence de *qnr*

	<i>qnrA</i>	<i>qnrB</i>	<i>qnrS</i>
Total souches (n=168)	0	16	1
Souches sans AmpC plasmidiques (n=137)	0	3	0
AmpC plasmidiques (n=31)	0	13	1*

* *qnrS1, E. coli CMY-2 +*

Gènes *qnrB*

- 16 *qnrB* + / 168 souches
 - ♦ dont 75% R ciprofloxacine
- Répartition
 - ♦ 13/16 chez des souches DHA +
 - 13 séquencées : 13 *qnrB4*
 - ♦ 2/ 16 chez des souches BLSE+, sans AmpC plasmidique
 - 2 *qnrB5/B19*
 - ♦ 1/16 chez une souche à contrôler, *qnrB4* +
- 14 souches DHA+
 - ♦ 13 *qnr B4+* : 92,9%

Prévalence de *aac(6')-Ib-cr* et *qepA*

- *aac-6'(Ib)-cr*
 - ♦ 18/168 souches positives *aac-6'(Ib)* : 10,7%
 - ♦ 16 séquences exploitables
 - 2 non mutées (non AmpC plasmidique)
 - 14/168 *aac-6'(Ib)-cr* positives : 8,33%
 - 6 DHA+, *qnrB4* +
 - 7 BLSE
 - Dont 2, *qnrB5/B19* +
 - 1 non BLSE, non AmpC plasmidique
 - 100% résistantes à la ciprofloxacine
- *qepA*
 - ♦ Aucune souche positive sur 168

Conclusion

- 55 % des souches AmpC plasmidiques possèdent un gène *qnr*
 - ♦ Très forte association DHA et *qnrB4*
- 19,33% possèdent un gène *qnrB4* et *aac-6'(Ib)-cr*
 - ♦ Toutes les *aac-6'(Ib)* identifiées associées à DHA possèdent les 2 mutations Trp102Arg et Asp179Tyr
- Peu de gènes plasmidiques de résistance aux quinolones associés à CMY-2 (6%)
- Très faible prévalence de *qepA*

Remerciements

- **Microbiologistes participants**
 - ♦ Aix en Provence (H. Chardon), Argenteuil (A. Scanvic), Aulnay sous bois (H. Porcheret), Besançon (X. Bertrand), Caen (V. Cattoir), Clamart (JW. Decousser), La Chapelle sur Erdre (A. Mouchère), La Ferté Bernard (F. Grobost), Lagny (Y. Costa), Le Kremlin-Bicêtre (N. Fortineau), Les Sables d'Olonne (D. Langlois), Lille (M. Rousset-Delvallez), Marseille (E. Garnotel), Meaux (F. Faibis), Mulhouse (JM. Delarbre), Paris-IMM (Y. Péan), Paris-Pitié (S. Laouira), Paris-Tenon (C. Verdet), Reims (L. Brasme), Roubaix (A. Vachée), Saint-Amand-Montrond (P. Harriau), St-Mandé (A. Mérens), St-Nazaire (N. Lièvre), Strasbourg (T. Gueudet), Tarbes (M-F. Danjoux), Toulouse (L. Cavalié), Tours 1 (N. van der Mee-Marquet), Tours 2 (V. Morange), Valenciennes (C. Cattoen)
- Dr Vincent Cattoir
- Sébastien Coyne
- Pr Cambau, Pr Courvalin
- Chantal Gros, Sébastien Hanriot-Colin, HIA Bégin