



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Une brève histoire des résistances plasmidiques aux quinolones

A brief history of the plasmid-mediated quinolone resistance determinants

T. Guillard^{a,*}, E. Cambau^{b,d}

^a Laboratoire de bactériologie-virologie-hygiène, hôpital Robert-Debré, CHU de Reims, rue du Général-Koenig, 51092 Reims, France

^b EA 3964, PRES Sorbonne Paris Cité, université Paris Diderot-Paris 7, 16, rue Huchard, 75018 Paris, France

^c UFR médecine, EA 4687 SFR CAP-santé, université de Reims Champagne-Ardenne, 51, rue Cognacq-Jay, 51092 Reims, France

^d Laboratoire de bactériologie, AP-HP, groupe hospitalier Lariboisière-Saint-Louis, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

MOTS CLÉS

Résistance plasmidique
aux quinolones ;
qnr ;
aac(6′)-Ib-cr ;
qepA

KEYWORDS

Plasmid-mediated
quinolone resistance;
qnr;
aac(6′)-Ib-cr;
qepA

Résumé Pendant longtemps, le seul support connu de résistance aux quinolones était de type chromosomique, jusqu'à la description du gène *qnrA*. Les différents déterminants de résistance plasmidique aux quinolones (PMQR) se distinguent selon leur finalité : protection des cibles par *Qnr*, inactivation enzymatique par AAC(6′)-Ib-cr et augmentation de l'efflux par *QepA*, *OqxAB*, *QacBIII* et le transporteur porté par *pRSB101*. Leurs différents mécanismes d'action ainsi que leur rôle ne sont pas complètement élucidés. Les niveaux de résistances conférés par les différents PMQR sont de bas niveau et restent en dessous de la concentration critique la catégorisant sensible à l'action de l'antibiotique. Pourtant, des études récentes ont rapporté l'impact des *Qnr* sur l'activité bactéricide de la ciprofloxacine dans des modèles animaux d'infection urinaire et d'infection respiratoire. Ces observations pourraient conduire à conseiller l'utilisation des fluoroquinolones avec précaution même lorsque les souches présentent un bas niveau de résistance résultant d'un PMQR.
© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary For many years, quinolone resistances was only known as a chromosomal resistance until the *qnrA* gene description. Plasmid-mediated quinolone resistances (PMQR) can be classified according to their function: protection of the Gyrase by *Qnr*, drug inactivation by AAC(6′)-Ib-cr and increased efflux by *QepA*, *OqxAB*, *QacBIII* and the multidrug transporter carried by the plasmid *pRSB101*. Their role and mechanistic are not totally deciphered. PMQR confers low-level resistance and fluoroquinolone MICs remain below the susceptibility breakpoints. However, recent studies have reported that *Qnr* decreased the bactericidal activity of ciprofloxacin in murine models of pneumonia and urinary tract infections. These findings could lead to propose to use carefully fluoroquinolones to treat infection due to a strain harbouring PMQR.
© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : tguillard@chu-reims.fr (T. Guillard).

Introduction

Les quinolones sont une des familles d'antimicrobiens les plus prescrites dans le monde. Pendant longtemps, le seul support connu de résistance était de type chromosomique, jusqu'à la découverte en 1998 du gène *qnrA* (nommé par la suite *qnrA1*) porté par une souche de *Klebsiella pneumoniae* isolée en 1994 aux États-Unis [1].

Les mécanismes de résistances plasmidiques aux quinolones (PMQR) sont les protéines Qnr, l'enzyme AAC(6')-Ib-cr et différentes pompes d'efflux. Ils ont été décrits relativement récemment par rapport à l'utilisation des quinolones en thérapeutique.

Les niveaux de résistances conférés par les différents PMQR sont de bas niveau. La concentration minimale inhibitrice (CMI) de la ciprofloxacine est généralement augmentée d'un facteur 4 à 60 pour une souche portant un tel mécanisme de résistance (Tableau 1), mais elle reste en dessous de la concentration critique la catégorisant sensible à l'action de l'antibiotique. Cela implique le recours à une détection moléculaire, et pose la question de la diminution de la réponse au traitement par quinolone.

Protection de la cible des quinolones par les protéines Qnr

Depuis la première description de *qnrA1* [1,2], de nombreux autres gènes *qnr* (*quinolone resistance*) ont été décrits, définissant les familles *qnrA*, *qnrB*, *qnrS*, *qnrC* et *qnrD* [3–6], avec pour chacune plusieurs allèles (7 *qnrA*, 71 *qnrB*, 1 *qnrC*, 1 *qnrD* et 8 *qnrS*) dont la description est consignée sur le site de la Lahey Clinic (<http://www.lahey.org/qnrStudies/>). La Fig. 1 représente l'arbre phylogénétique des différentes

familles de *qnr* dont les séquences nucléotidiques sont disponibles. Les progéniteurs des familles *qnrA*, *qnrB* et *qnrS* ont été respectivement identifiés comme étant les *Schewanella* spp. [7], *Citrobacter* spp. [8] et les *Vibrionaceae* [9–11]. Compte tenu de l'habitat environnemental des *Schewanella* spp. et *Vibrionaceae* et de nombreuses descriptions de *qnr* à partir de bactéries isolées d'un environnement hydrique, en particulier *Aeromonas* spp., le réservoir environnemental des gènes *qnr* semble important [10,12].

Structure des protéines Qnr

Les protéines Qnr appartiennent à la famille des protéines à motifs pentapeptidiques répétés (PRP) qui sont des protéines constituées de séries de répétition en tandem de cinq acides aminés [2,13]. Les structures des protéines Qnr n'ont pas toutes été étudiées par cristallographie. Néanmoins, l'étude cristallographique de QnrB1 a montré que cette protéine était constituée de deux monomères en β -hélice quadrilatère droite dimérisés par leur extrémité C-terminale au niveau de la glycine [14]. Chez les bactéries à Gram négatif, chaque monomère présente une boucle A et une boucle B (Fig. 2). La séquence peptidique de la boucle B est très conservée parmi les différentes familles Qnr. D'un point de vue fonctionnel, la suppression de la boucle A diminue l'effet protecteur de l'ADN gyrase par QnrB1 vis-à-vis des quinolones, tandis que la suppression de la boucle B l'annule complètement [14].

Rôle des protéines Qnr

Le rôle des Qnr dans le métabolisme bactérien reste pour le moment inconnu. Leur possible action inhibitrice des poisons

Tableau 1 Principales caractéristiques des PMQR.

Mécanisme d'action	PMQR	Progéniteurs	Augmentation CMI CIP	Plasmides	Environnements génétiques ^a	Bactéries
Protection	<i>qnrA</i> <i>qnrB</i>	<i>Schewanella</i> spp. <i>Citrobacter</i> spp.	4–60 x	Grands plasmides conjugatifs	VR2 des intégrons complexes de classe 1 <i>ISCR1</i> , <i>ISEcp1</i> <i>ISPmi1</i>	Entérobactéries, <i>Aeromonas</i> spp.
	<i>qnrC</i> <i>qnrD</i>	— —	— —	Petits plasmides non conjugatifs	—	—
	<i>qnrS</i>	<i>Vibrionaceae</i>	—	—	<i>ISEcl2</i> , <i>IS26</i> , Tn3	—
	Inactivation	<i>aac(6')-Ib-cr</i>	—	4 x	Grands plasmides conjugatifs	VR1 des intégrons complexes de classe 1
Efflux	<i>qepA</i> <i>oqxAB</i>	Actinomycètes —	10 x 16 x	Grands plasmides conjugatifs	<i>ISCR3</i>	Entérobactéries ^b
	<i>qacBIII</i>	—	4 x	Plasmides de la famille pSK1	<i>IS257</i>	SAMR
	pRSB101 ^c	—	—	—	—	—

SAMR : *Staphylococcus aureus* métillino-résistant ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; CIP : ciprofloxacine.

^a Environnements génétiques majoritairement décrits.

^b Souches essentiellement d'origine vétérinaire.

^c Une seule description de ce plasmide.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3405419>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3405419>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)