

Gènes de résistance aux antibiotiques : nomenclature et bases de données

Assemblée Générale CATI - Bioinformatics for
Omics and metaOmics of Microbes (BOOM)

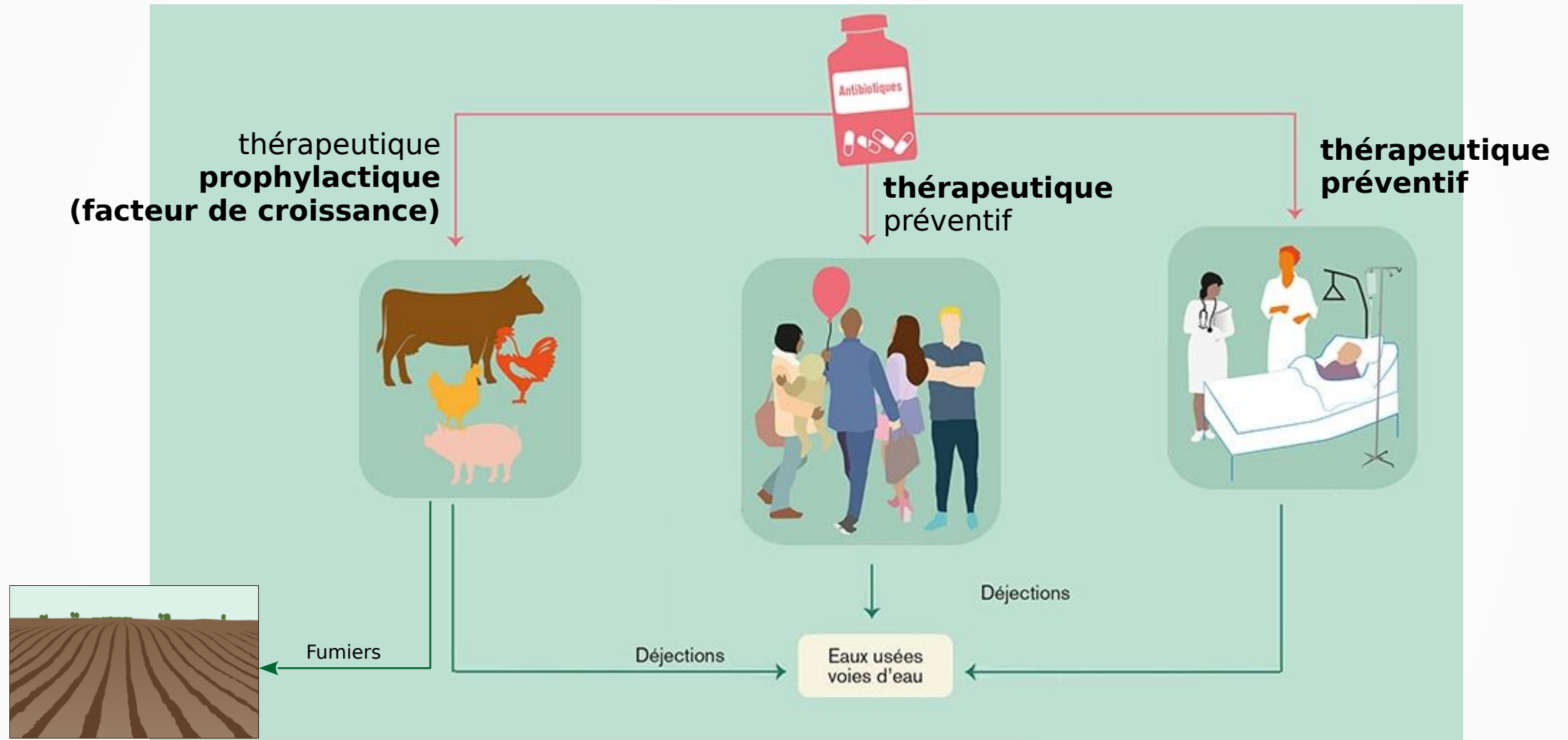
- Sébastien Leclercq

sebastien.leclercq@inrae.fr

07 janvier 2021

- 1) La problématique de la résistance aux antibiotiques
- 2) Nomenclature et bases de données
- 3) Cas concret d'utilisation



Utilisation des antibiotiques

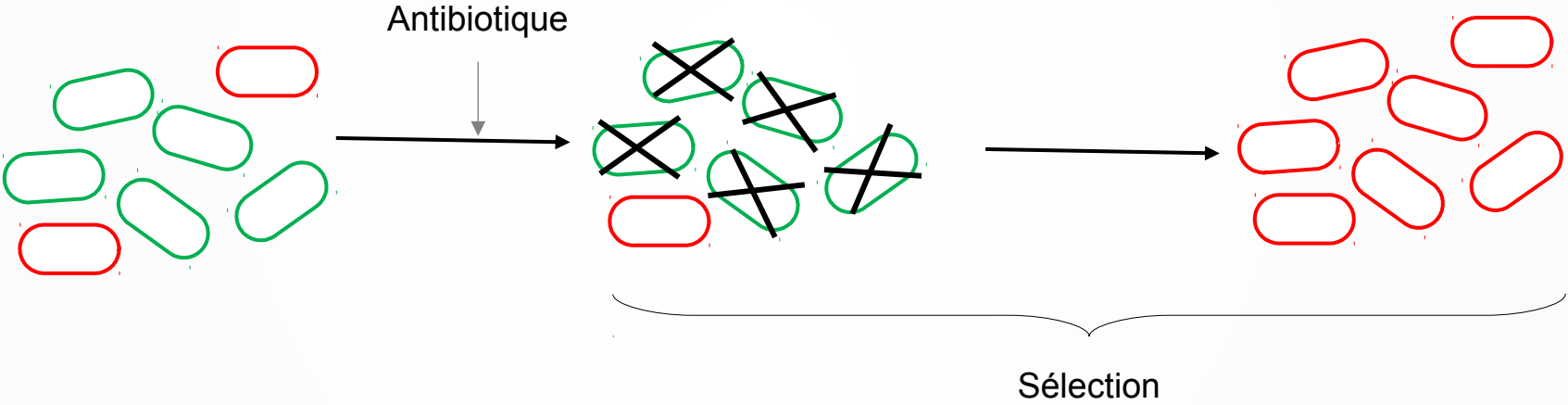


crédits - Frédérique Koulikov

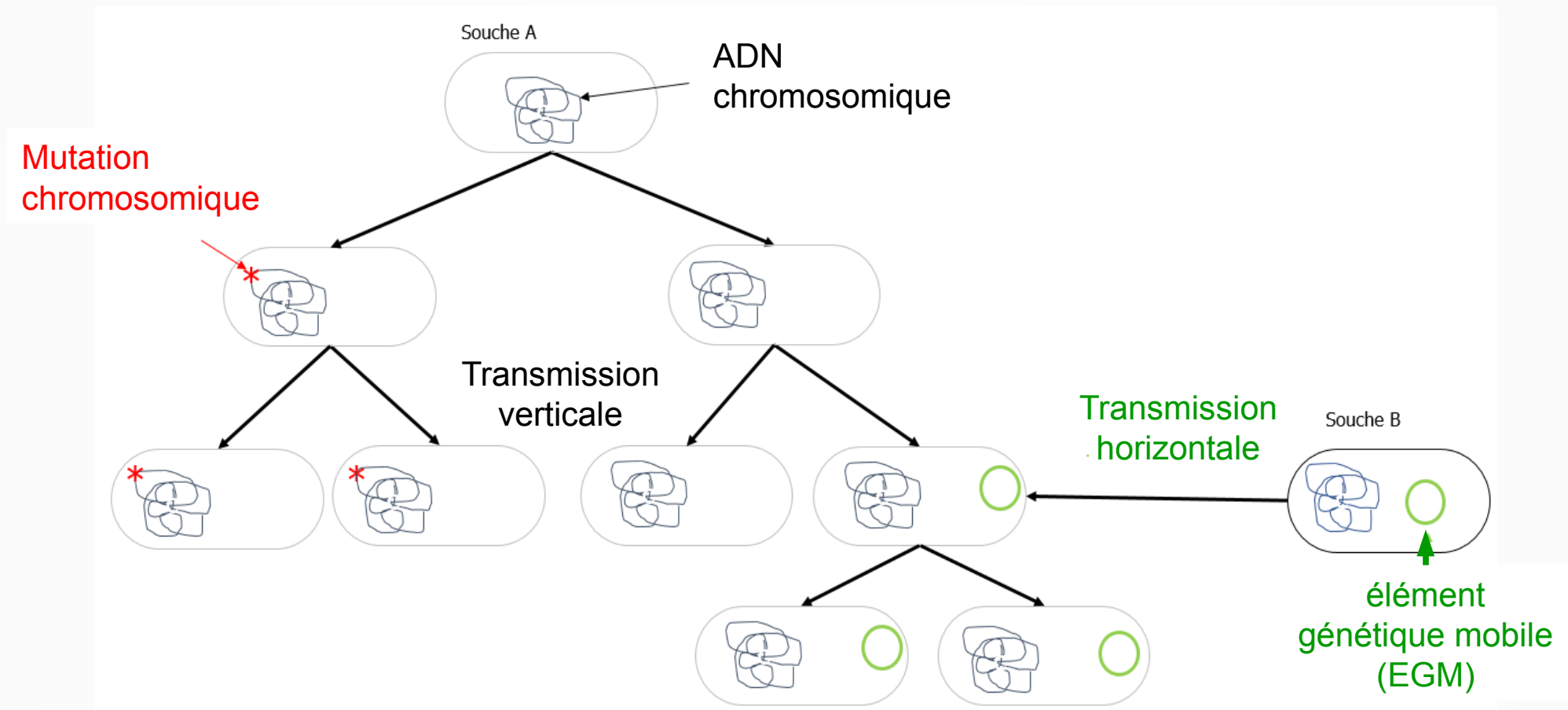
Ecosystèmes soumis à la pression antibiotique anthropique

Pression de sélection sur les communautés bactériennes

-  Bactéries sensible à l'antibiotique
-  Bactéries résistante à l'antibiotique

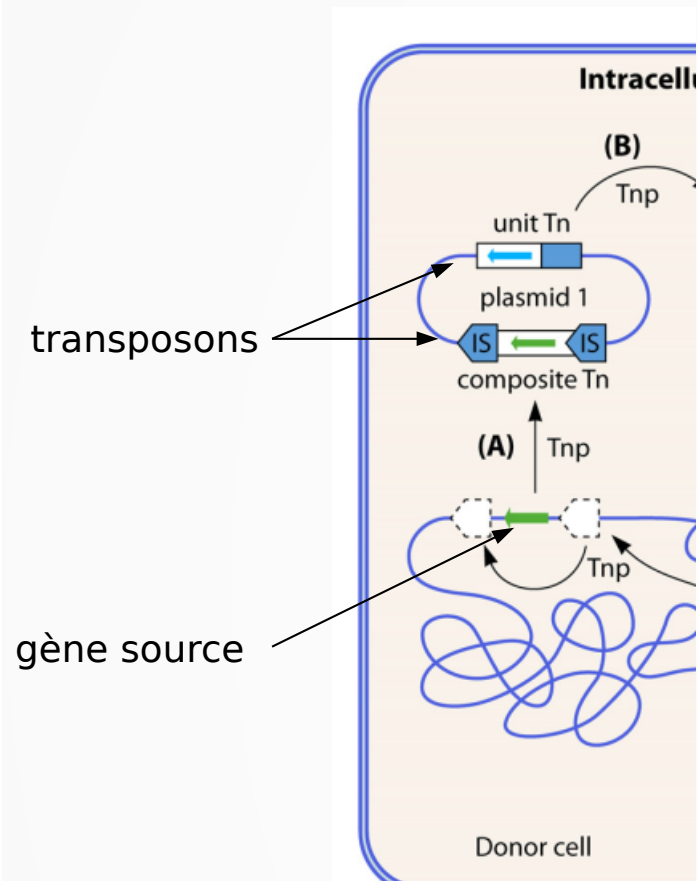


Deux types d'acquisition de la résistance



Acquisition via les EGM est la plus préoccupante, car elle permet la dissémination efficace entre espèces

Les EGM vecteurs de résistance

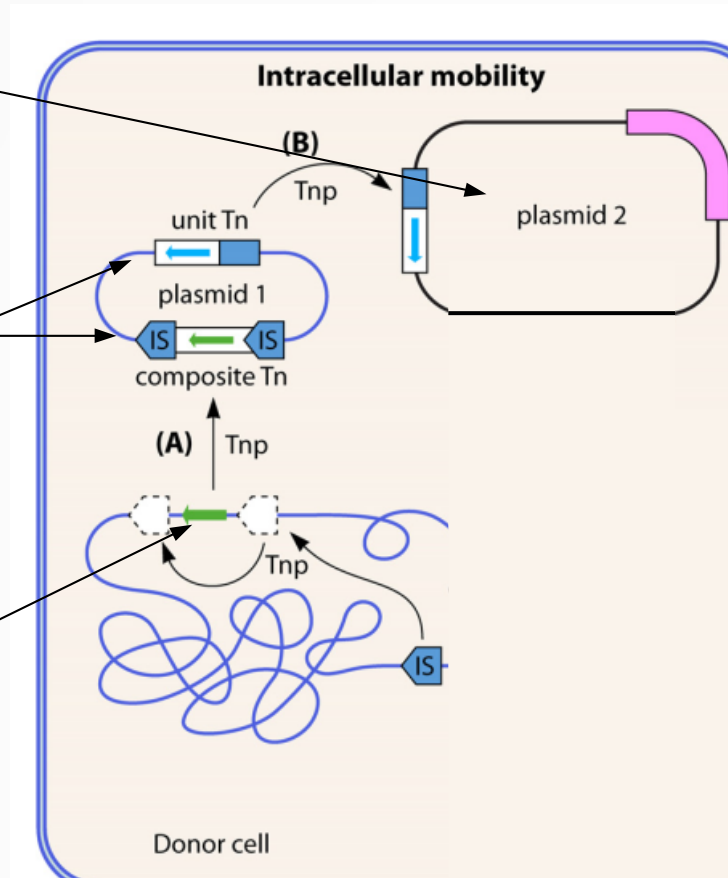


Les EGM vecteurs de résistance

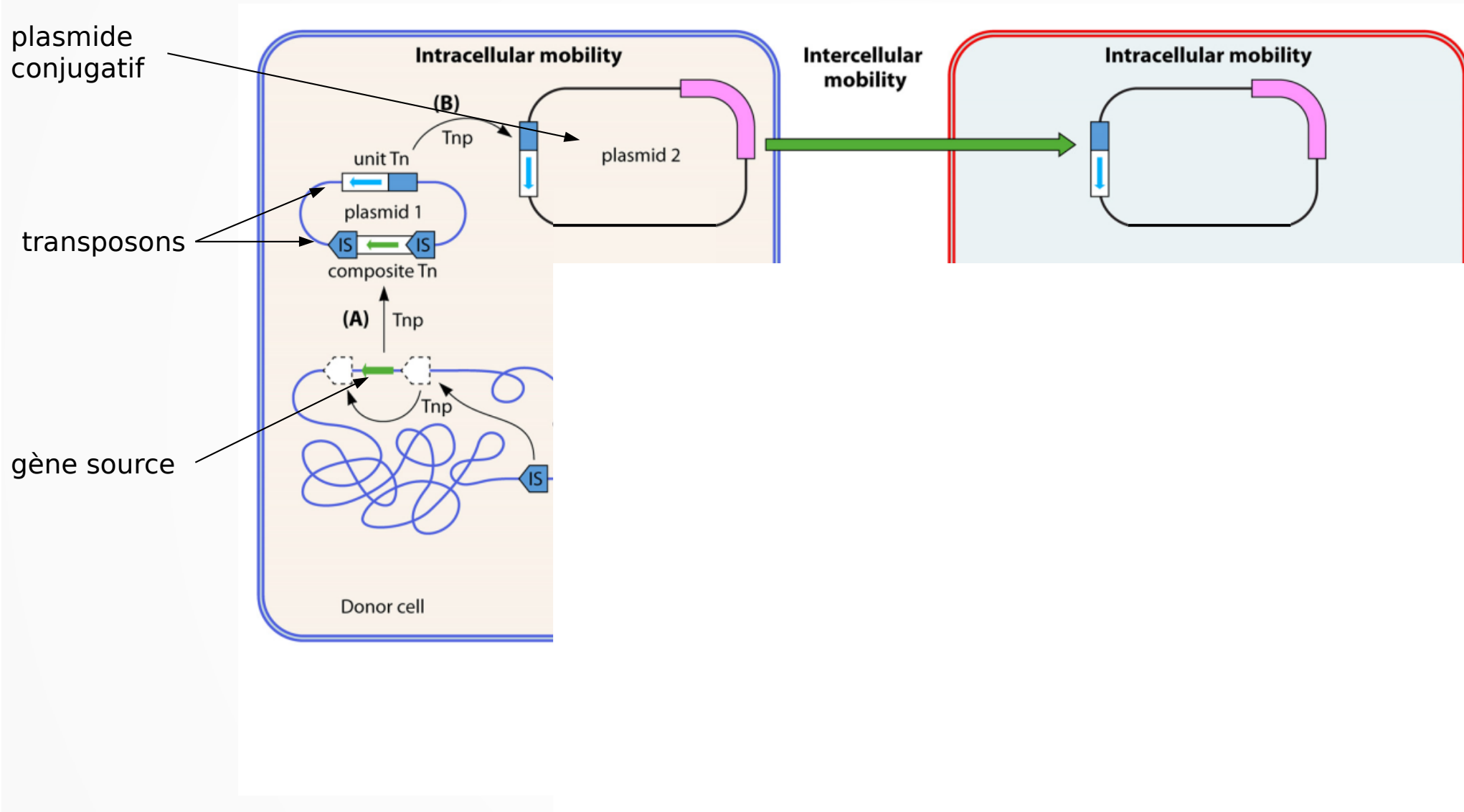
plasmide conjugatif

transposons

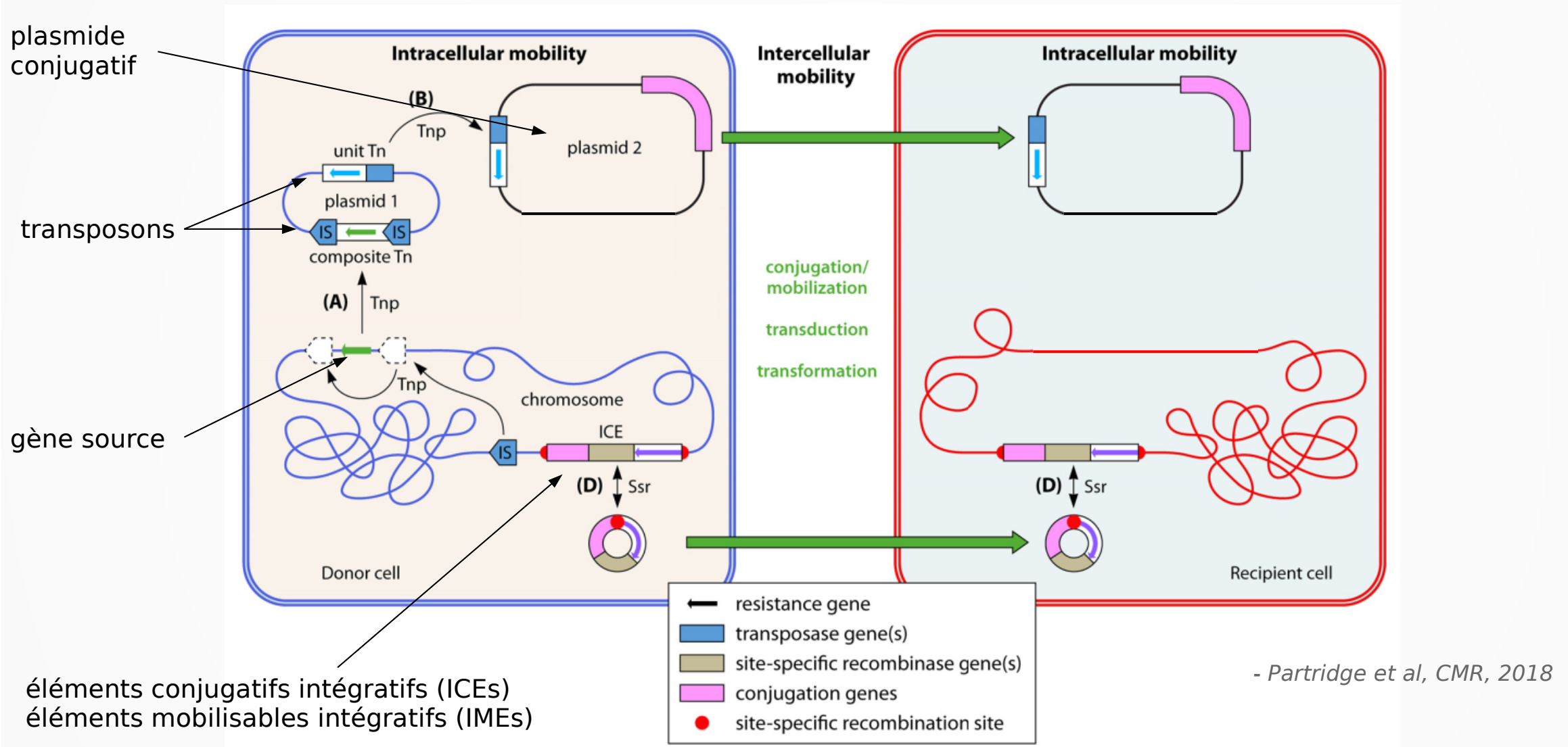
gène source



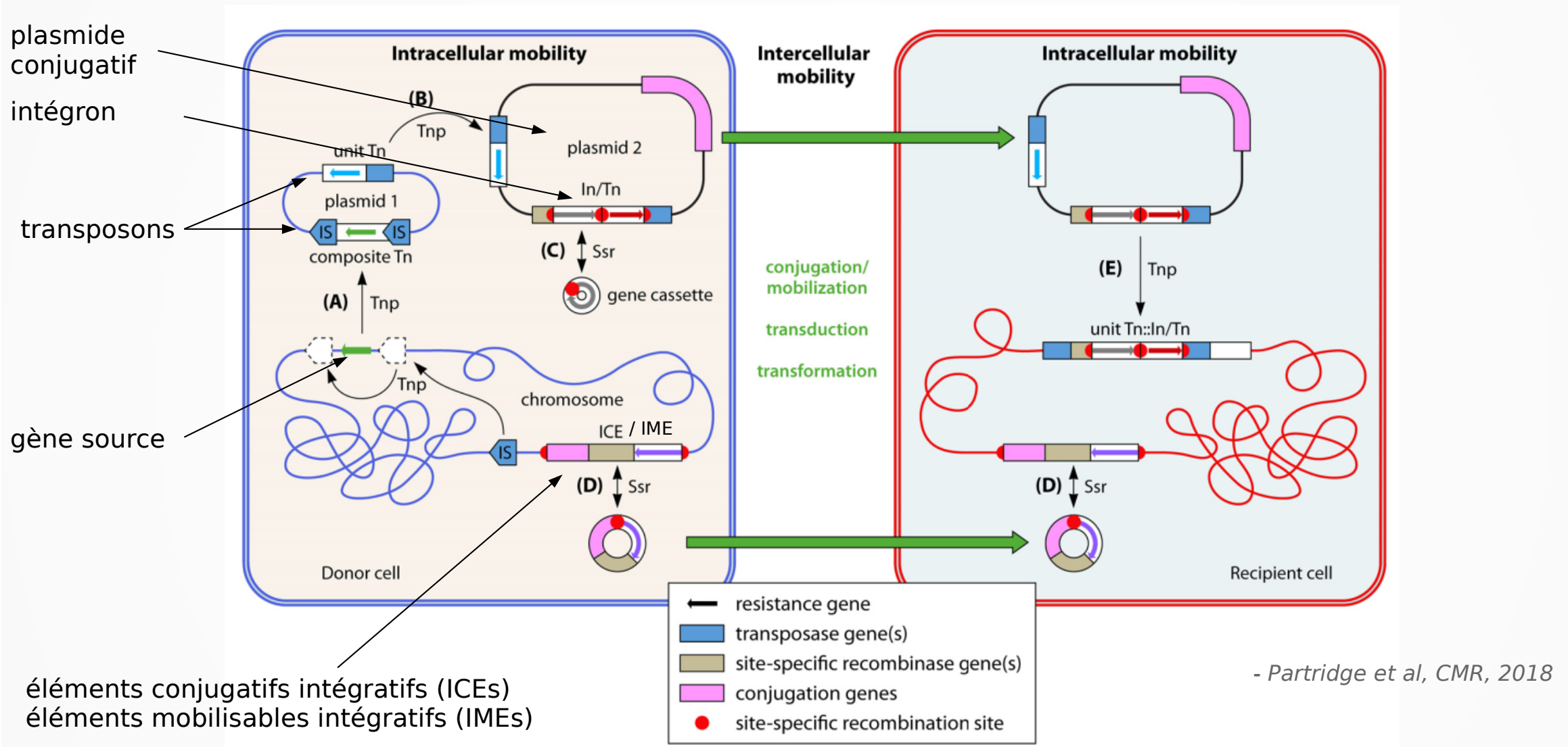
Les EGM vecteurs de résistance



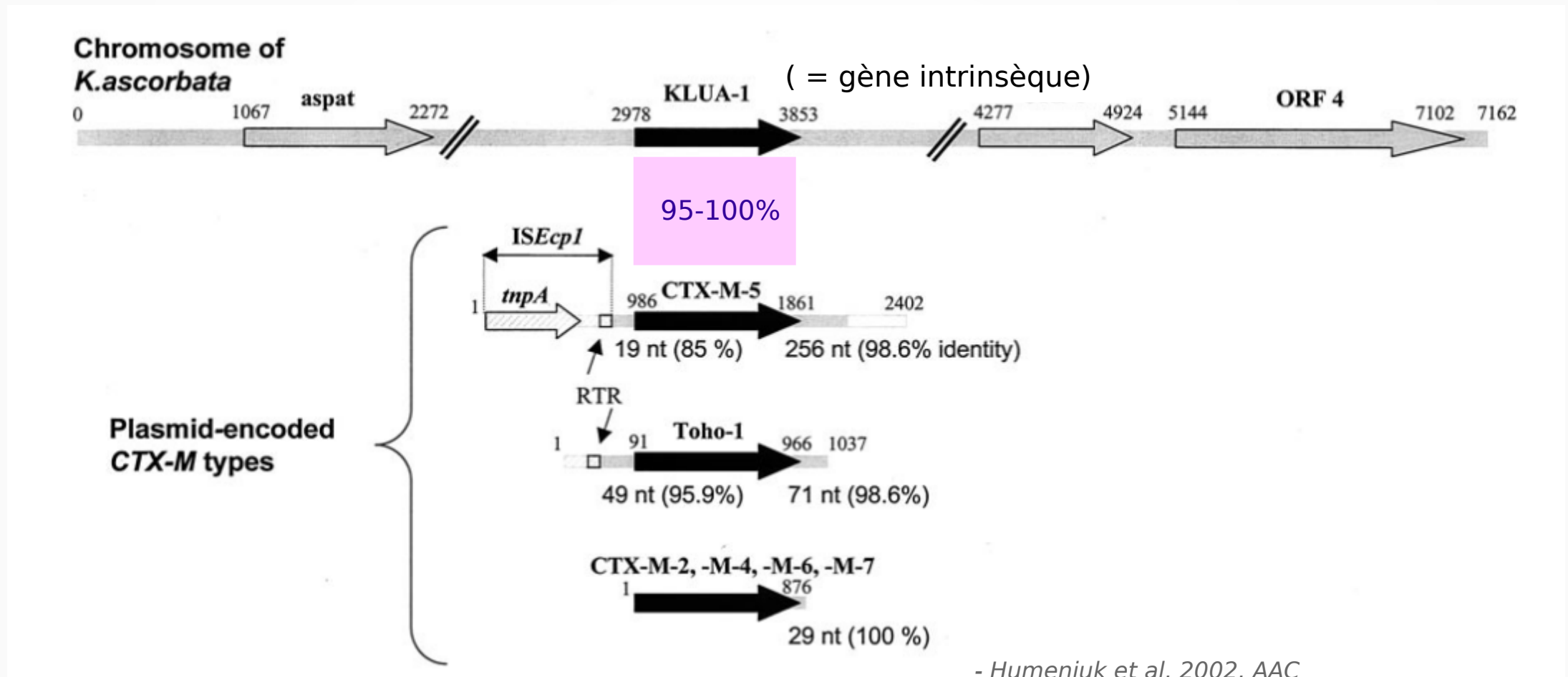
Les EGM vecteurs de résistance



Les EGM vecteurs de résistance

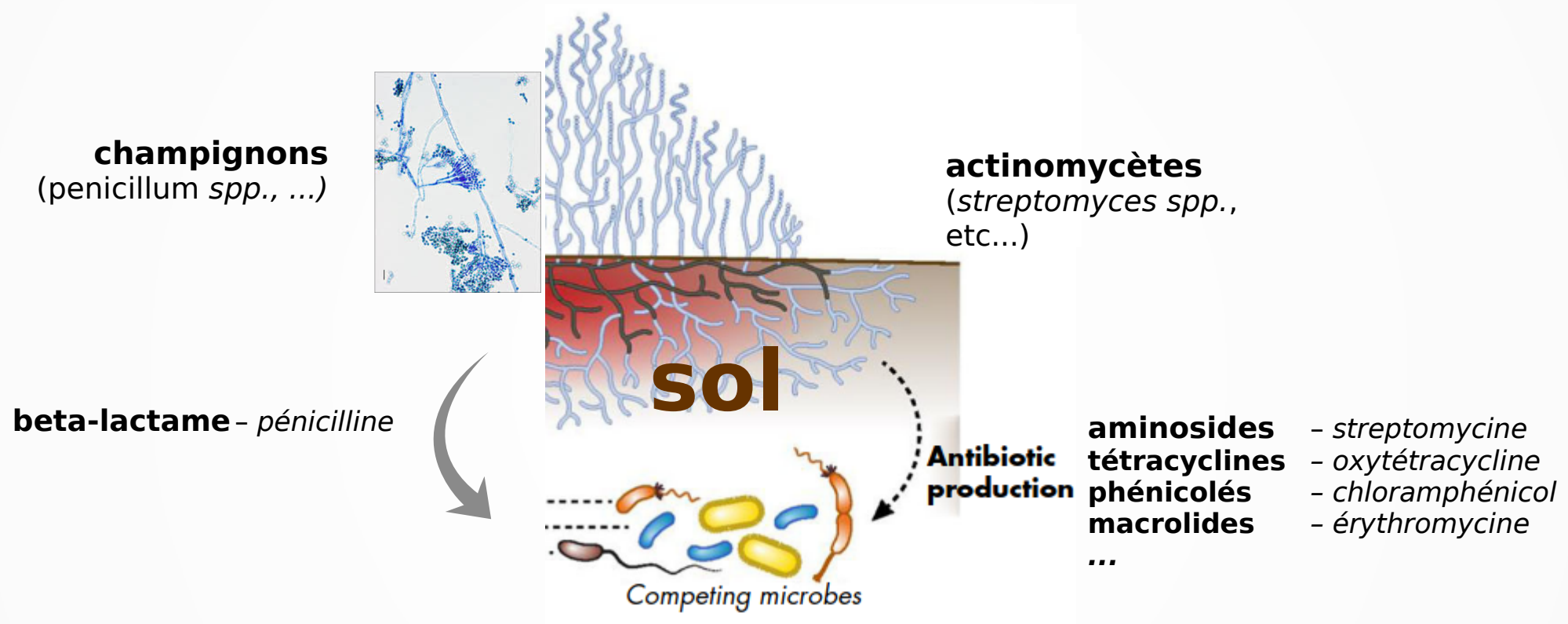


Création des gènes de résistance mobiles



Kluyvera ascorbata est la source probable des gènes beta-lactamases mobiles CTX-M-2/4/5/6/7

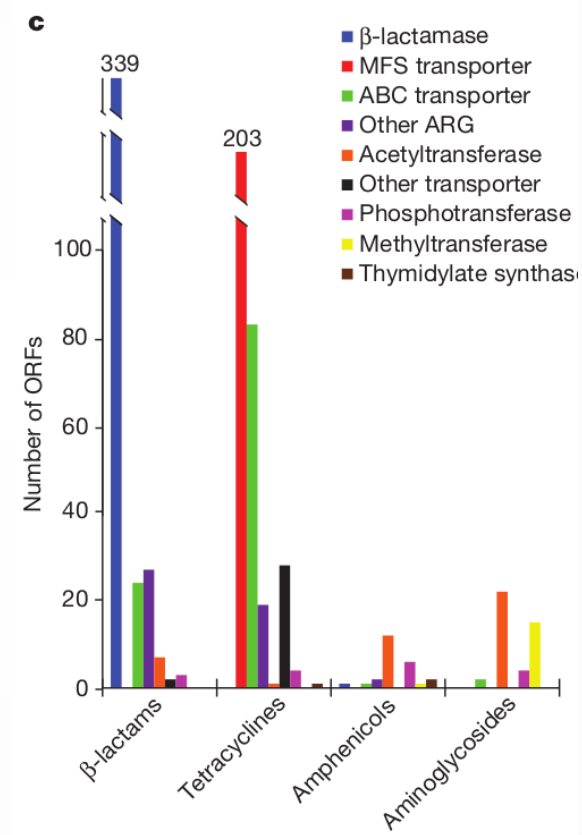
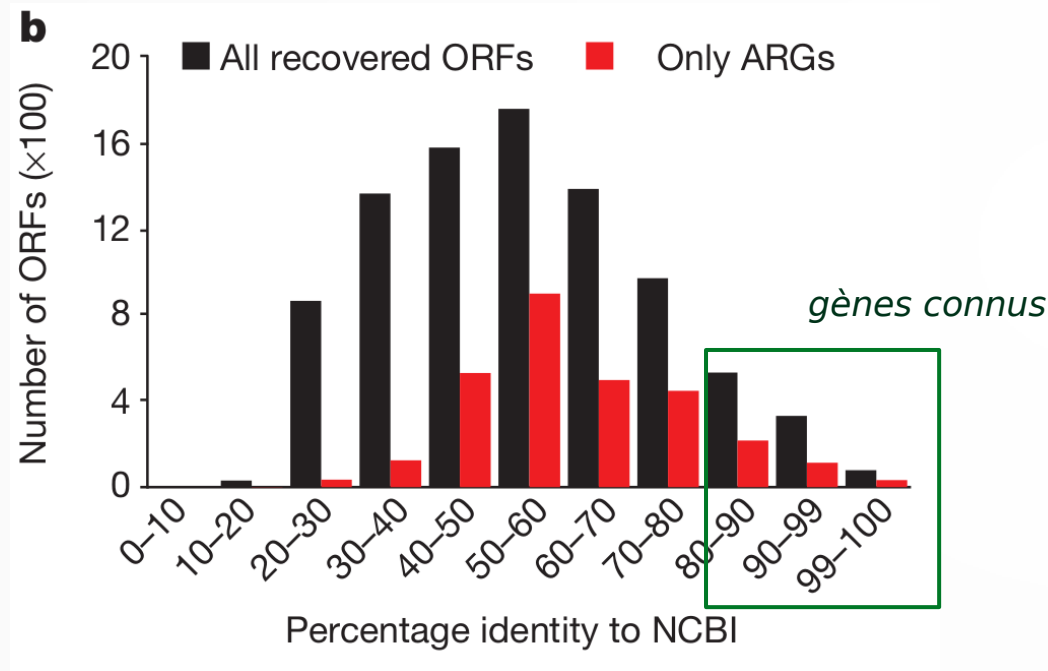
Les antibiotiques sont des produits naturels



- Les Actinomycètes sont producteurs d'antibiotiques, et codent les enzymes pour se protéger d'eux-même.
- De nombreuse autres bactéries codent des enzyme de résistance pour se protéger des agresseurs

Résistome du sol

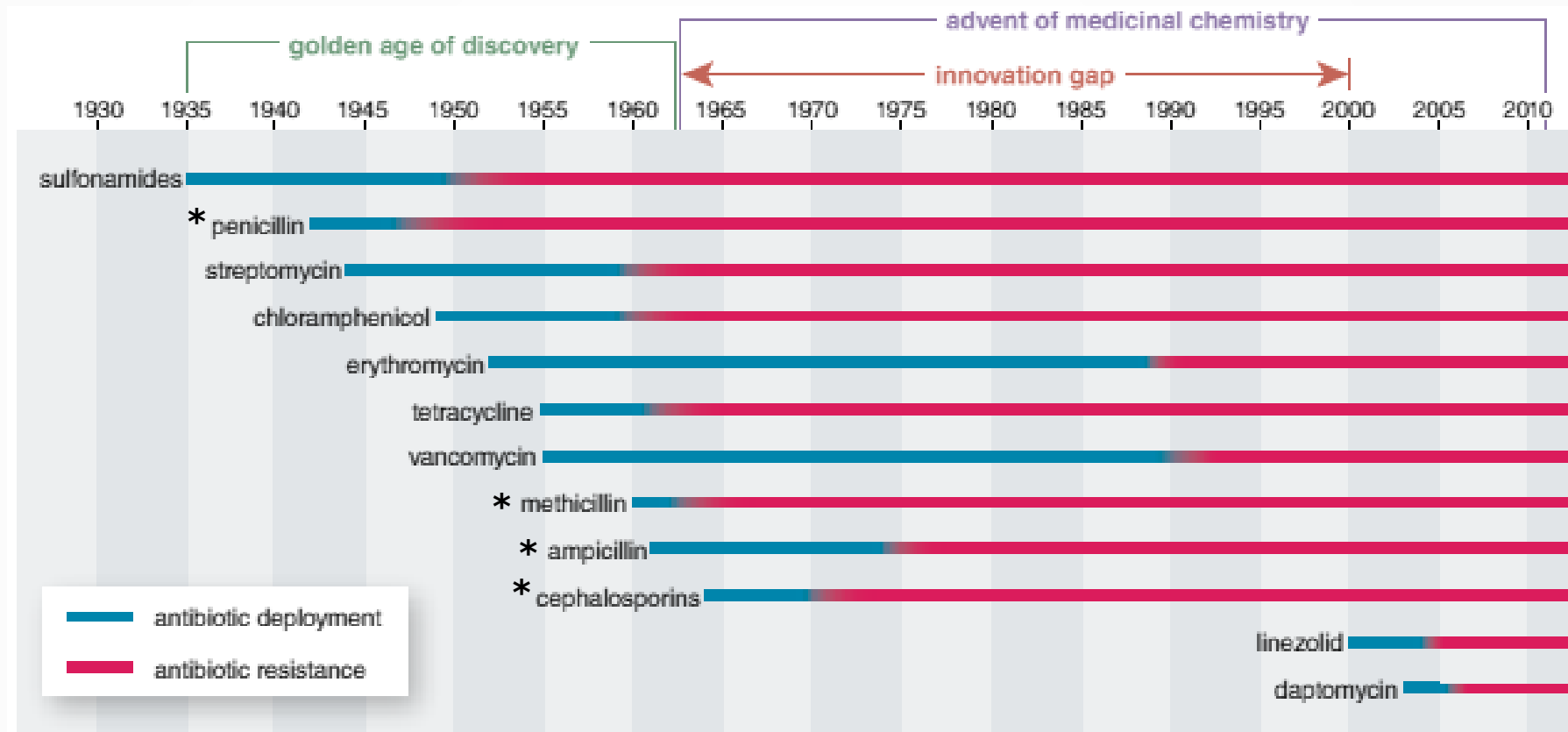
~4500 fragments clonés du sol conférant une résistance à un antibiotique :



- Forsberg et al, 2014, Nature

De très nombreux potentiels gènes de résistance présents dans l'environnement

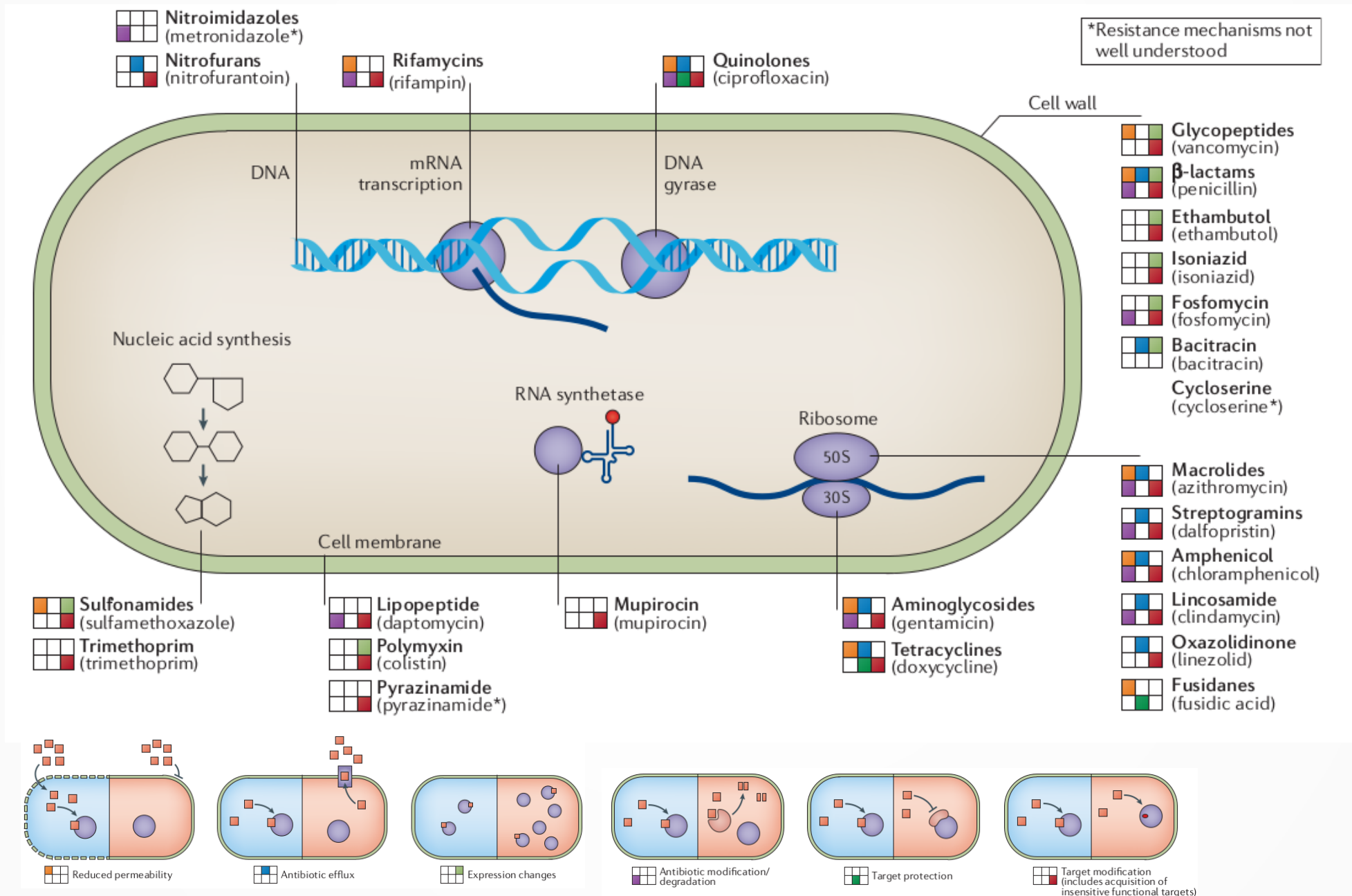
Evolution de la résistance aux antibiotiques



- Dantas et al, 2014

- Toutes les familles d'antibiotique sont sujettes à résistance dans les pathogènes
- Y compris pour les antibiotiques de nouvelle génération

Les mécanismes de résistance



Bases de données de référence



ResFinder

3123 gènes +
1291 mutations

- Bortolaia et al, JAC, 2020

- soumission de génomes
- téléchargement de la base

dédiée en théorie aux gènes mobiles mais contient bcp de gènes intrinsèques

CARD

Comprehensive Antibiotic
Resistance Database

3057 gènes +
1704 mutations

- Alcock et al, NAR, 2020

- métadonnées (ontologie)
- soumission de génomes
- téléchargement de la base

en théorie la plus exhaustive



AMRFINDERPlus
ARG Database

5696 gènes

- BioProject PRJNA313047

- software à installer
- accès à la base via BioProject
- sera utilisée par RefSeq

une combinaison non redondante des précédentes + autres

MAIS un certain nombre de choses à savoir...

Nomenclature 1 : aminosides

Table 1
Aminoglycoside N-acetyltransferases.

AACs	Gene names	Genetic location	Accession number	Host	References
AAC(1)				<i>E. coli</i> , <i>Actinomycete</i> , <i>Campylobacter</i> spp.	Gomez-Luis et al. (1999), Lovering et al. (1987), Sunada et al. (1999)
AAC(3)-Ia C	<i>aac(3)-Ia</i> , <i>aacC1</i>	Plasmid, transposon, integron	X15852, AF550679	<i>S. marcescens</i> , <i>E. coli</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Proteus mirabilis</i>	Javier Teran et al. (1991), Wohlleben et al. (1989)
AAC(3)-Ib	<i>aac(3)-Ib</i>	Integron	L06157	<i>P. aeruginosa</i>	Schwocho et al. (1995)

• • •

Table 2
Aminoglycoside O-nucleotidyltransferases.

ANTs	gene names	Genetic location	Accession number	Host	References
ANT(6)-Ia	<i>ant(6)-Ia</i> , <i>ant6</i> , <i>aadE</i>	Plasmid, chromosome	NC_006663, NC_012924, GQ900487	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>Streptococcus suis</i> , <i>S. aureus</i>	Gill et al. (2005), Holden et al. (2009)
	<i>ant6</i>	Plasmid	AB247327	<i>E. faecalis</i>	
	<i>aadE</i>	Chromosome	NC_013853	<i>Streptococcus mitis</i>	
	<i>aadK</i>	Chromosome	M26879	<i>B. subtilis</i> , <i>Bacillus</i> spp.	Noguchi et al. (1993), S. ... (2000)

• • •

Table 3
Aminoglycoside O-phosphotransferases.

APHs	gene names	Genetic location	Accession number	Host	References
APH(4)-Ia	<i>aph(4)-Ia</i> , <i>hph</i>	Plasmid	V01499	<i>E. coli</i>	Kaster et al. (1983)
APH(4)-Ib	<i>aph(4)-Ib</i> , <i>hyg</i>	Chromosome	X03615	<i>Streptomyces hygroscopicus</i>	Zalacain et al. (1986)
APH(6)-Ia	<i>aph(6)-Ia</i> , <i>aphD</i> , <i>strA</i>	Chromosome	Y00459	<i>S. griseus</i>	Distler et al. (1987)
APH(6)-Ib	<i>aph(6)-Ib</i> , <i>sph</i>	Chromosome	X05648	<i>S. glaucescens</i>	Vogtli and Hutter (1987)
APH(6)-Ic	<i>aph(6)-Ic</i> , <i>str</i>	Transposon	X01702	<i>S. enterica</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i>	Mazodier et al. (1985),

• • •

229 gènes

Nomenclature 1 : aminosides

Table 1
Aminoglycoside N-acetyltransferases.

AACs	Gene names	Genetic location	Accession number	Host	References
AAC(1)				<i>E. coli</i> , Actinomycete, <i>Campylobacter</i> spp.	Gomez-Luis et al. (1999), Lovering et al. (1987), Sunada et al. (1999)
AAC(3)-Ia C	<i>aac(3)-Ia</i> , <i>aacC1</i>	Plasmid, transposon, integron	X15852, AF550679	<i>S. marcescens</i> , <i>E. coli</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Proteus mirabilis</i>	Javier Teran et al. (1991), Wohlleben et al. (1989)
AAC(3)-Ib	<i>aac(3)-Ib</i>	Integron	L06157	<i>P. aeruginosa</i>	Schwocho et al. (1995)

• • •

Table 2
Aminoglycoside O-nucleotidyltransferases.

ANTs	gene names	Genetic location	Accession number	Host	References
ANT(6)-Ia	<i>ant(6)-Ia</i> , <i>ant6</i> , <i>aadE</i>	Plasmid, chromosome	NC_006663, NC_012924, GQ900487	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>Streptococcus suis</i> , <i>S. aureus</i>	Gill et al. (2005), Holden et al. (2009)
	<i>ant6</i>	Plasmid	AB247327	<i>E. faecalis</i>	
	<i>aadE</i>	Chromosome	NC_013853	<i>Streptococcus mitis</i>	
	<i>aadK</i>	Chromosome	M26879	<i>B. subtilis</i> , <i>Bacillus</i> spp.	Noguchi et al. (1993),

• • •

Table 3
Aminoglycoside O-phosphotransferases.

APHs	gene names	Genetic location	Accession number	Host	References
APH(4)-Ia	<i>aph(4)-Ia</i> , <i>hph</i>	Plasmid	V01499	<i>E. coli</i>	Kaster et al. (1983)
APH(4)-Ib	<i>aph(4)-Ib</i> , <i>hyg</i>	Chromosome	X03615	<i>Streptomyces hygroscopicus</i>	Zalacain et al. (1986)
APH(6)-Ia	<i>aph(6)-Ia</i> , <i>aphD</i> , <i>strA</i>	Chromosome	Y00459	<i>S. griseus</i>	Distler et al. (1987)
APH(6)-Ib	<i>aph(6)-Ib</i> , <i>sph</i>	Chromosome	X05648	<i>S. glaucescens</i>	Vogtli and Hutter (1987)
APH(6)-Ic	<i>aph(6)-Ic</i> , <i>str</i>	Transposon	X01702	<i>S. enterica</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i>	Mazodier et al. (1985),

• • •

Nomenclature 1 : aminosides

Table 1
Aminoglycoside N-acetyltransferases.

AACs	Gene names	Genetic location	Accession number	Host	References
AAC(1)				<i>E. coli</i> , <i>Actinomycete</i> , <i>Campylobacter</i> spp.	Gomez-Luis et al. (1999), Lovering et al. (1987), Sunada et al. (1999)
AAC(3)-Ia C	<i>aac(3)-Ia</i> , <i>aacC1</i>	Plasmid, transposon, integron	X15852, AF550679	<i>S. marcescens</i> , <i>E. coli</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Proteus mirabilis</i>	Javier Teran et al. (1991), Wohlleben et al. (1989)
AAC(3)-Ib	<i>aac(3)-Ib</i>	Integron	L06157	<i>P. aeruginosa</i>	Schwocho et al. (1995)

...

Table 2
Aminoglycoside O-nucleotidyltransferases.

ANTs	gene names	Genetic location	Accession number	Host	References
ANT(6)-Ia	<i>ant(6)-Ia</i> , <i>ant6</i> , <i>aadE</i>	Plasmid, chromosome	NC_006663, NC_012924, GQ900487	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>Streptococcus suis</i> , <i>S. aureus</i>	Gill et al. (2005), Holden et al. (2009)
	<i>ant6</i>	Plasmid	AB247327	<i>E. faecalis</i>	
	<i>aadE</i>	Chromosome	NC_013853	<i>Streptococcus mitis</i>	
	<i>aadK</i>	Chromosome	M26879	<i>B. subtilis</i> , <i>Bacillus</i> spp.	Noguchi et al. (1993), ...

...

Table 3
Aminoglycoside O-phosphotransferases.

APHs	gene names	Genetic location	Accession number	Host	References
APH(4)-Ia	<i>aph(4)-Ia</i> , <i>hph</i>	Plasmid	V01499	<i>E. coli</i>	Kaster et al. (1983)
APH(4)-Ib	<i>aph(4)-Ib</i> , <i>hyg</i>	Chromosome	X03615	<i>Streptomyces hygroscopicus</i>	Zalacain et al. (1986)
APH(6)-Ia	<i>aph(6)-Ia</i> , <i>aphD</i> , <i>strA</i>	Chromosome	Y00459	<i>S. griseus</i>	Distler et al. (1987)
APH(6)-Ib	<i>aph(6)-Ib</i> , <i>sph</i>	Chromosome	X05648	<i>S. glaucescens</i>	Vogtli and Hutter (1987)
APH(6)-Ic	<i>aph(6)-Ic</i> , <i>str</i>	Transposon	X01702	<i>S. enterica</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i>	Mazodier et al. (1985),

...

- Peuvent être mobiles ou intrinsèques

Nomenclature 1 : aminosides

Table 1
Aminoglycoside N-acetyltransferases.

AACs	Gene names	Genetic location	Accession number	Host	References
AAC(1)				<i>E. coli</i> , <i>Actinomycete</i> , <i>Campylobacter</i> spp.	Gomez-Luis et al. (1999),

APH(4)-Ib

CARD

[Download Sequences](#)

Accession	ARO:3002656
Synonym(s)	<i>hyg</i>
Definition	APH(4)-Ib is a chromosomal-encoded aminoglycoside phosphotransferase in <i>Pseudomonas pseudomallei</i>
AMR Gene Family	APH(4)
Drug Class	aminoglycoside antibiotic
Resistance Mechanism	antibiotic inactivation
Classification	10 ontology terms Show
Parent Term(s)	1 ontology terms Show
Publications	Zalacain M, et al. 1986. Nucleic Acids Res 14(4): 1565-1581. Nucleotide sequence of the hygromycin B phosphotransferase gene from <i>Streptomyces hygroscopicus</i> . (PMID 3005976)

Table 3
Aminoglycoside O-phosphotransferases.

APHs	gene names	Genetic location	Accession number	Host	References
APH(4)-Ia	<i>aph(4)-Ia, hph</i>	Plasmid	V01499	<i>E. coli</i>	Kaster et al. (1983)
APH(4)-Ib	<i>aph(4)-Ib, hyg</i>	Chromosome	X03615	<i>Streptomyces hygroscopicus</i>	Zalacain et al. (1986)
APH(6)-Ia	<i>aph(6)-Ia, aphD, strA</i>	Chromosome	Y00459	<i>S. griseus</i>	Distler et al. (1987)
APH(6)-Ib	<i>aph(6)-Ib, sph</i>	Chromosome	X05648	<i>S. glaucescens</i>	Vogtli and Hutter (1987)
APH(6)-Ic	<i>aph(6)-Ic, str</i>	Transposon	X01702	<i>S. enterica</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i>	Mazodier et al. (1985),

- Peuvent être mobiles ou intrinsèques

Nomenclature 2 : tétracyclines

Table 1
Mechanism of resistance for characterized *tet* and *otr* genes

Efflux	Ribosomal protection	Enzymatic (3)	Unknown ^a
<i>n</i> = 23	<i>n</i> = 11	<i>n</i> = 3	<i>n</i> = 1
<i>n</i> = 18 <i>tet</i> (A), <i>tet</i> (B), <i>tet</i> (C), <i>tet</i> (D), <i>tet</i> (E) <i>tet</i> (G), <i>tet</i> (H), <i>tet</i> (J), <i>tet</i> (V), <i>tet</i> (Y) <i>tet</i> (Z), <i>tet</i> (30), <i>tet</i> (31), <i>tet</i> (K), <i>tet</i> (L), <i>tetA</i> (P) <i>otr</i> (B), <i>tcr3</i>	<i>n</i> = 9 <i>tet</i> (M), <i>tet</i> (O), <i>tet</i> (S), <i>tet</i> (W), <i>tet</i> (Q), <i>tet</i> (T), <i>otr</i> (A), <i>tetB</i> (P) ^b , <i>tet</i>	<i>n</i> = 1 <i>tet</i> (X)	<i>n</i> = 1 <i>tet</i> (U)

- Roberts, 2005, FEMS ML

- Noms similaires pour différents mécanismes de résistance
- Nouveau nom si >20% de divergence en aa avec les protéines déjà connues

67 gènes

Nomenclature 2 : tétracyclines

Table 1
Mechanism of resistance for characterized *tet* and *otr* genes

	Efflux	Ribosomal protection	Enzymatic (3)	Unknown ^a
intrinsèque <i>proteus spp.</i>	<i>n</i> = 23	<i>n</i> = 11	<i>n</i> = 3	<i>n</i> = 1
intrinsèque <i>mycobacterium spp.</i>	<i>n</i> = 18 <i>tet</i> (A), <i>tet</i> (B), <i>tet</i> (C), <i>tet</i> (D), <i>tet</i> (E), <i>tet</i> (G), <i>tet</i> (H), <i>tet</i> (J), <i>tet</i> (V), <i>tet</i> (Y), <i>tet</i> (Z), <i>tet</i> (30), <i>tet</i> (31), <i>tet</i> (K), <i>tet</i> (L), <i>tetA</i> (P) <i>otr</i> (B), <i>tcr3</i>	<i>n</i> = 9 <i>tet</i> (M), <i>tet</i> (O), <i>tet</i> (S), <i>tet</i> (W), <i>tet</i> (Q), <i>tet</i> (T), <i>otr</i> (A), <i>tetB</i> (P) ^b , <i>tet</i>	<i>n</i> = 1 <i>tet</i> (X)	<i>n</i> = 1 <i>tet</i> (U)
intrinsèque <i>streptomyces spp.</i>				

- Roberts, 2005, FEMS ML

- Noms similaires pour différents mécanismes de résistance
- Nouveau nom si >20% de divergence en aa avec les protéines déjà connues
- Peuvent être mobiles ou intrinsèques

67 gènes

Nomenclature 3 : beta-lactamases

bla
 TEM
 SHV
 OXA
 CTX-M
 CMY
 VIM
 KPC
 IMP
 ...
 >2000 gènes

1 aa
 de différence

Name ^a	Alternate name	OXA group	Type	Original host	A or N ^b	Associated mobile element	
						Transposon or insertion sequence	Integron ^c
OXA-1	OXA-30		Narrow spectrum	<i>E. coli</i>	A	Tn2603	+
OXA-2		OXA-2	Narrow spectrum	<i>S. Typhimurium</i>	A		+
OXA-3		OXA-2	Narrow spectrum	<i>K. pneumoniae</i>	A	Tn1411	+
OXA-4	OXA-35		Narrow spectrum	<i>E. coli</i>	A	Tn1409	+
OXA-5			Narrow spectrum	<i>P. aeruginosa</i>	A	Tn1406	+
OXA-6			Narrow spectrum	<i>P. aeruginosa</i>	A		
OXA-7		OXA-10	Narrow spectrum	<i>E. coli</i>	A		+
OXA-8							
OXA-9			Narrow spectrum	<i>K. pneumoniae</i>	A	Tn1331	+
LCR-1			Narrow spectrum	<i>P. aeruginosa</i>	A	Tn1412	-
OXA-10			Narrow spectrum	<i>P. aeruginosa</i>	A	Tn1404	+
OXA-11		OXA-10	ES-OXA	<i>P. aeruginosa</i>	A		+
OXA-12			Narrow spectrum	<i>A. jandaei</i>	N		-
AmpS			Narrow spectrum	<i>A. hydrophila</i>	N		-
OXA-13		OXA-10	Narrow spectrum	<i>P. aeruginosa</i>	A		+
OXA-14		OXA-10	ES-OXA	<i>P. aeruginosa</i>	A		+
OXA-15		OXA-2	ES-OXA	<i>P. aeruginosa</i>	A		+
OXA-16		OXA-10	ES-OXA	<i>P. aeruginosa</i>	A		+
OXA-17		OXA-10	ES-OXA	<i>P. aeruginosa</i>	A		+
OXA-18			ES-OXA	<i>P. aeruginosa</i>	A	ISCR19	-
OXA-19		OXA-13	ES-OXA	<i>P. aeruginosa</i>	A		+
OXA-20			Narrow spectrum	<i>P. aeruginosa</i>	A		+
OXA-21		OXA-3	Narrow spectrum	<i>A. baumannii</i>	A		+
OXA-22			Narrow spectrum	<i>R. pickettii</i>	N		-
OXA-23			CHDL	<i>A. baumannii</i>	A	Tn2006/Tn2007	-
OXA-24	OXA-40		CHDL	<i>A. baumannii</i>	A		-
OXA-25		OXA-40	CHDL	<i>A. baumannii</i>	A		-
OXA-26		OXA-40	CHDL	<i>A. baumannii</i>	A		-
OXA-27		OXA-23	CHDL	<i>A. baumannii</i>	A		-
OXA-28		OXA-13	ES-OXA	<i>P. aeruginosa</i>	A		+

>500

- Poirel et al., 2010, AAC

- Noms différents pour des enzymes très similaires (1 aa de différence)
- Substrat peut être différent

Nomenclature 3 : beta-lactamases

bla
 TEM
 SHV
 OXA
 CTX-M
 CMY
 VIM
 KPC
 IMP
 ...
 >2000 gènes

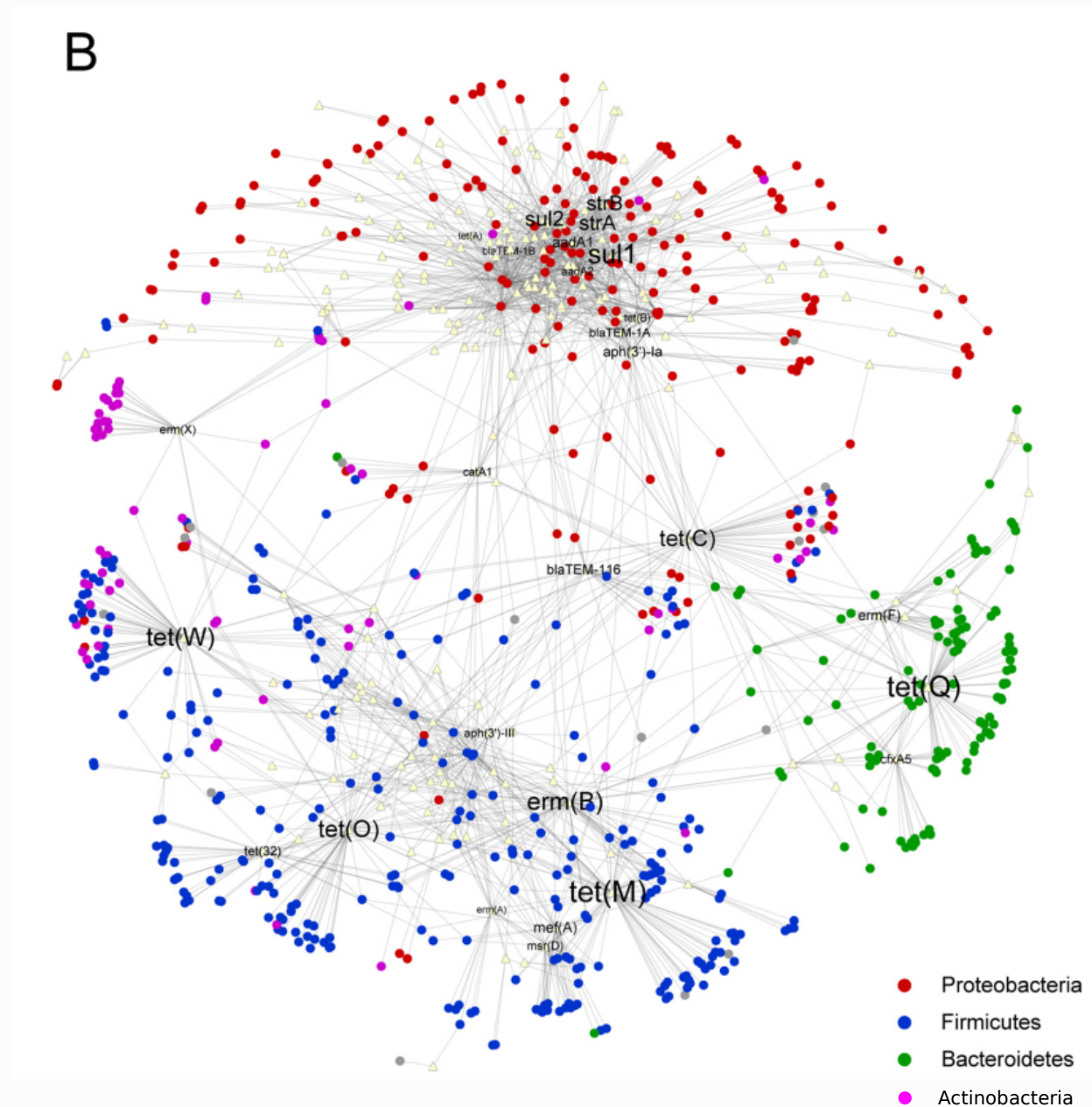
Name ^a	Alternate name	OXA group	Type	Original host	A or N ^b	Associated mobile element	
						Transposon or insertion sequence	Integron ^c
OXA-1	OXA-30		Narrow spectrum	<i>E. coli</i>	A	Tn2603	+
OXA-2		OXA-2	Narrow spectrum	<i>S. Typhimurium</i>	A		+
OXA-3		OXA-2	Narrow spectrum	<i>K. pneumoniae</i>	A	Tn1411	+
OXA-4	OXA-35		Narrow spectrum	<i>E. coli</i>	A	Tn1409	+
OXA-5			Narrow spectrum	<i>P. aeruginosa</i>	A	Tn1406	+
OXA-6			Narrow spectrum	<i>P. aeruginosa</i>	A		
OXA-7		OXA-10	Narrow spectrum	<i>E. coli</i>	A		+
OXA-8							
OXA-9			Narrow spectrum	<i>K. pneumoniae</i>	A	Tn1331	+
LCR-1			Narrow spectrum	<i>P. aeruginosa</i>	A	Tn1412	-
OXA-10			Narrow spectrum	<i>P. aeruginosa</i>	A	Tn1404	+
OXA-11		OXA-10	ES-OXA	<i>P. aeruginosa</i>	A		+
OXA-12			Narrow spectrum	<i>A. jandaei</i>	N		-
AmpS			Narrow spectrum	<i>A. hydrophila</i>	N		-
OXA-13		OXA-10	Narrow spectrum	<i>P. aeruginosa</i>	A		+
OXA-14		OXA-10	ES-OXA	<i>P. aeruginosa</i>	A		+
OXA-15		OXA-2	ES-OXA	<i>P. aeruginosa</i>	A		+
OXA-16		OXA-10	ES-OXA	<i>P. aeruginosa</i>	A		+
OXA-17		OXA-10	ES-OXA	<i>P. aeruginosa</i>	A		+
OXA-18			ES-OXA	<i>P. aeruginosa</i>	A	ISCR19	-
OXA-19		OXA-13	ES-OXA	<i>P. aeruginosa</i>	A		+
OXA-20			Narrow spectrum	<i>P. aeruginosa</i>	A		+
OXA-21		OXA-3	Narrow spectrum	<i>A. baumannii</i>	A		+
OXA-22			Narrow spectrum	<i>R. pickettii</i>	N		-
OXA-23			CHDL	<i>A. baumannii</i>	A	Tn2006/Tn2007	-
OXA-24	OXA-40		CHDL	<i>A. baumannii</i>	A		-
OXA-25		OXA-40	CHDL	<i>A. baumannii</i>	A		-
OXA-26		OXA-40	CHDL	<i>A. baumannii</i>	A		-
OXA-27		OXA-23	CHDL	<i>A. baumannii</i>	A		-
OXA-28		OXA-13	ES-OXA	<i>P. aeruginosa</i>	A		+

intrinsèque

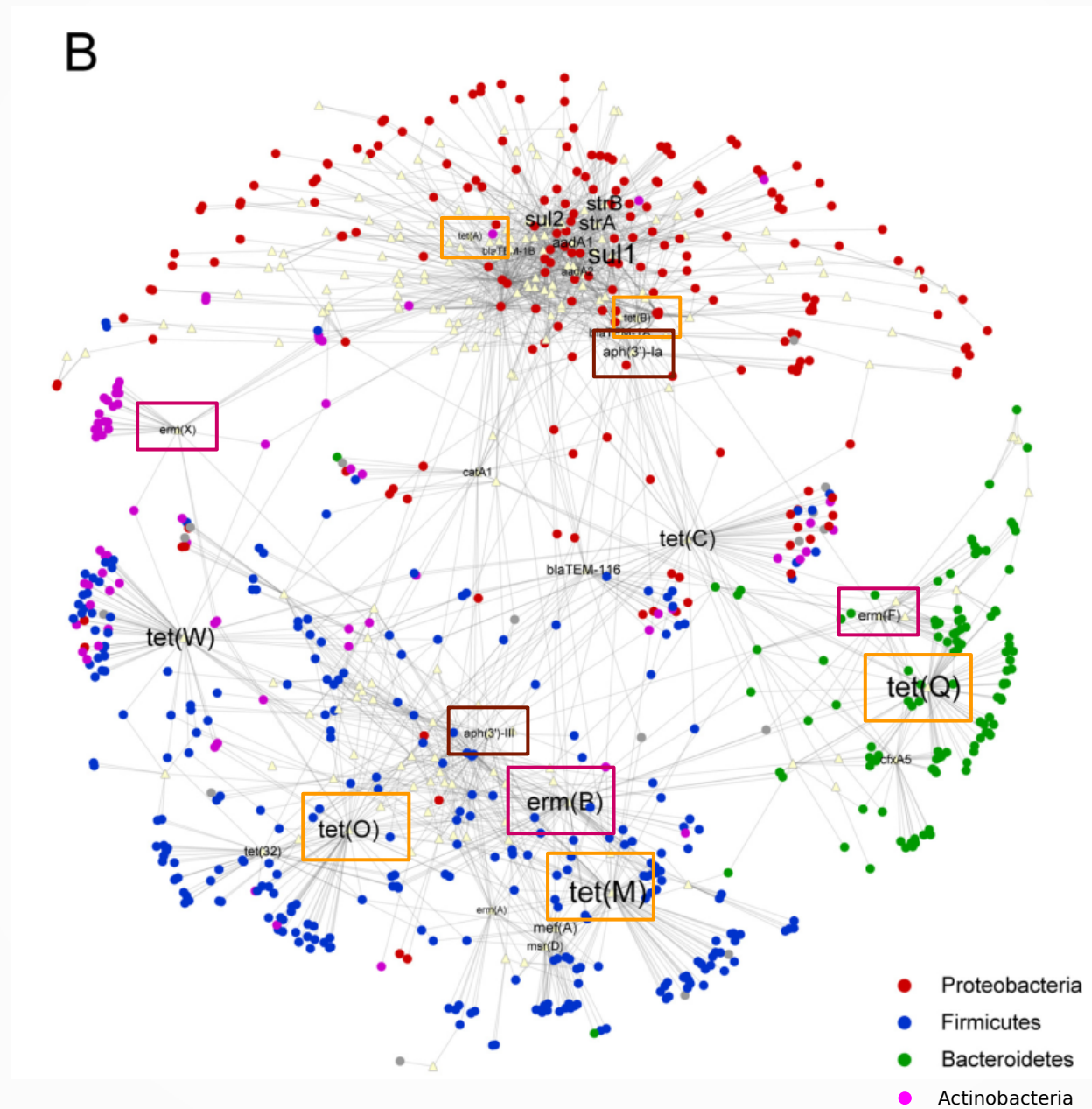
- Poirel et al., 2010, AAC

- Noms différents pour des enzymes très similaires (1 aa de différence)
- Substrat peut être différent
- Peuvent être mobiles ou intrinsèques

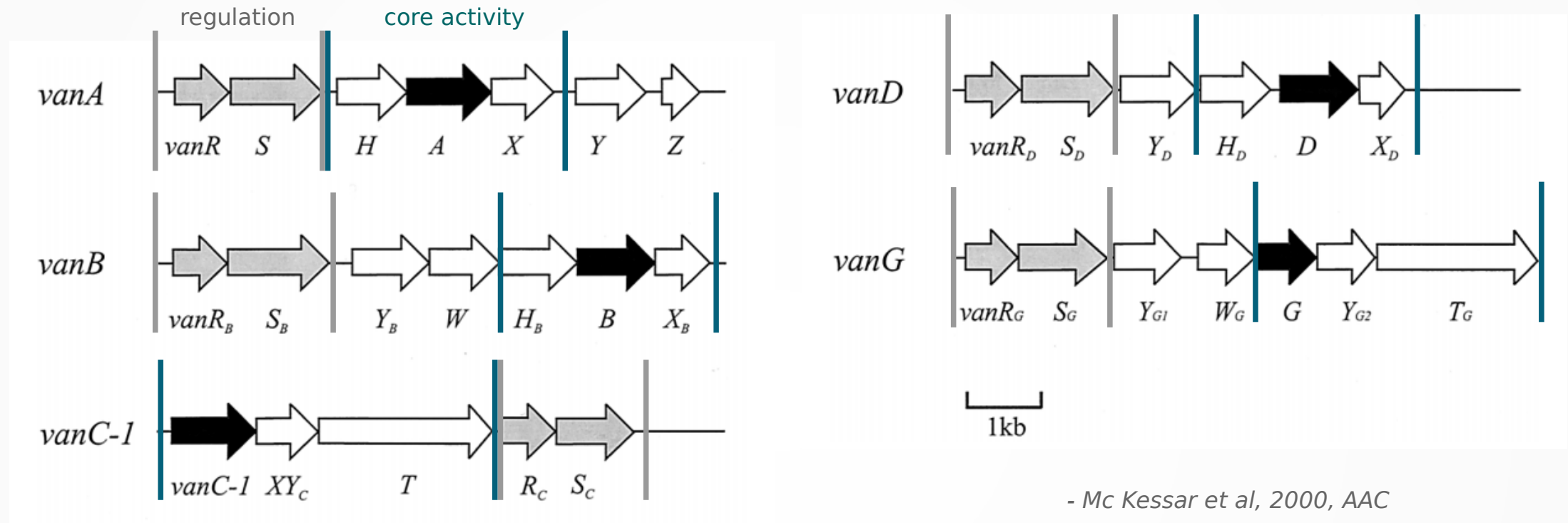
Spectre d'hôtes



Spectre d'hôtes



Opérons de Résistance



- Résistance à la vancomycine nécessite la présence d'au moins la région 'core'
- Gènes définis comme ARGs indépendants les bases de données
(corrigé récemment dans ResFinder)

Pompes d'efflux "multi-drogues" (exclus de ResFinder)

SmeDEF

[Download Sequences](#)

Accession	ARO:3003054
Definition	SmeDEF is a multidrug resistance efflux pump that confers resistance to quinolones, tetracyclines, macrolides, chloramphenicol, and novobiocin in <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
AMR Gene Family	resistance-nodulation-cell division (RND) antibiotic efflux pump
Drug Class	tetracycline antibiotic , phenicol antibiotic , macrolide antibiotic , fluoroquinolone antibiotic
Resistance Mechanism	antibiotic efflux
Efflux Component	efflux pump complex or subunit conferring antibiotic resistance
Classification	8 ontology terms Show
Parent Term(s)	5 ontology terms Show
Sub-Term(s)	3 ontology terms Show
Publications	Zhang L, et al. 2001. Antimicrob Agents Chemother 45(12): 3497-3503. SmeDEF multidrug efflux pump contributes to intrinsic multidrug resistance in <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> . (PMID 11709330)

- Mécanisme d'efflux intrinsèque à *S. maltophilia*
- naturellement exprimé uniquement en présence de flavonoïdes
- contourne les défenses naturelles des plantes pour assurer la colonisation racinaire

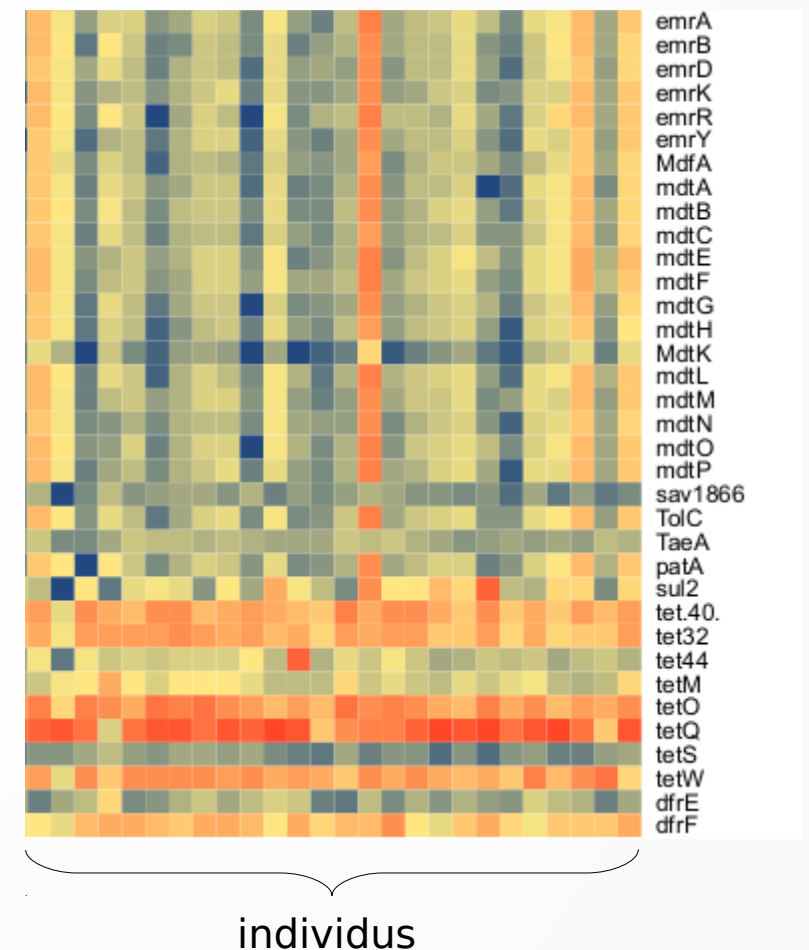
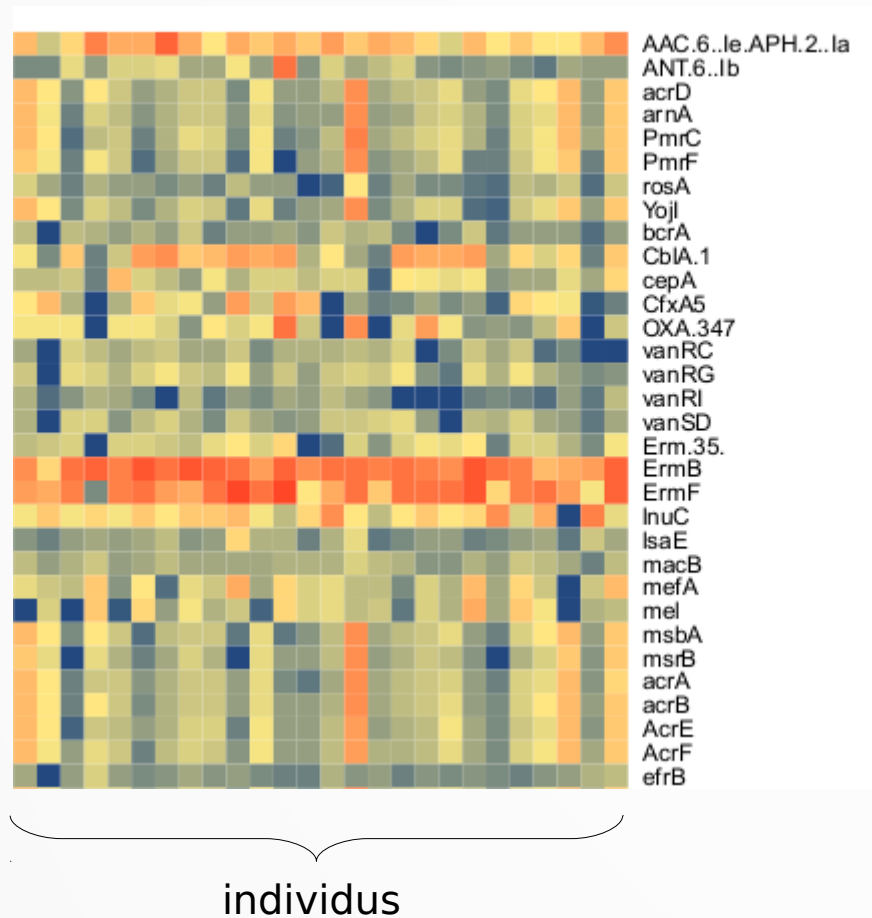
- Garcia-Leon et al, 2014, AEM

Ce n'est un mécanisme de résistance aux antibiotiques que lorsque qu'il est dérégulé (par mutation)

Cas concret : résistome de la flore intestinale humaine

séquençage métagénomique de la flore intestinale d'une cohorte de 72 adultes d'une même région

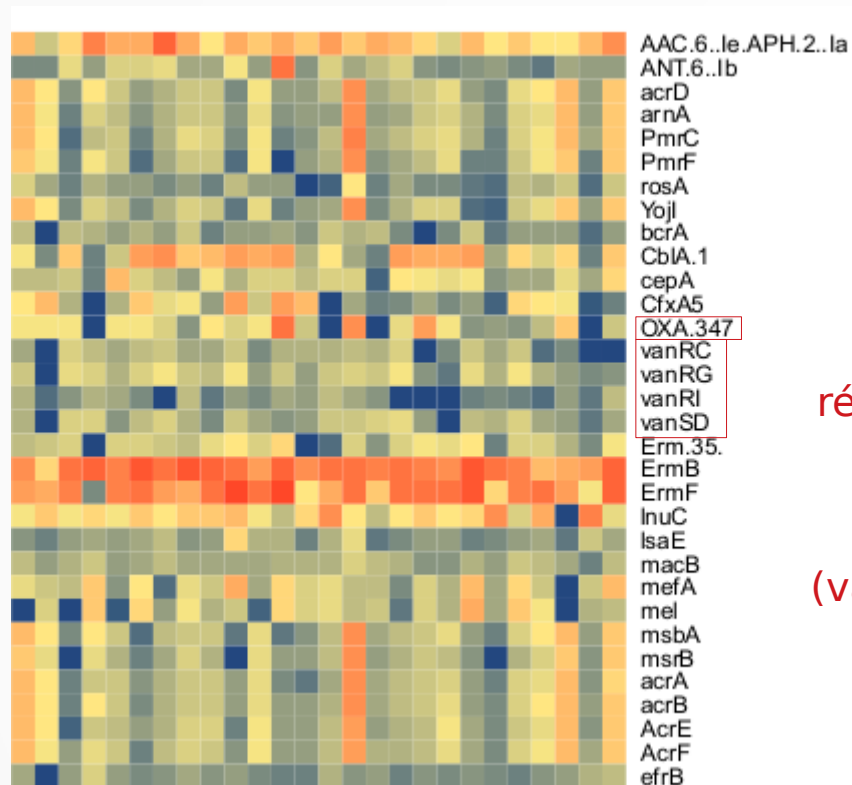
- détection des ARGs par alignement des reads sur la base CARD
- extraction des ARGs 'core' : présents à forte abondance dans > 80% des échantillons



Cas concret : résistome de la flore intestinale humaine

séquençage métagénomique de la flore intestinale d'une cohorte de 72 adultes d'une même région

- détection des ARGs par alignement des reads sur la base CARD
- extraction des ARGs 'core' : présents à forte abondance dans > 80% des échantillons

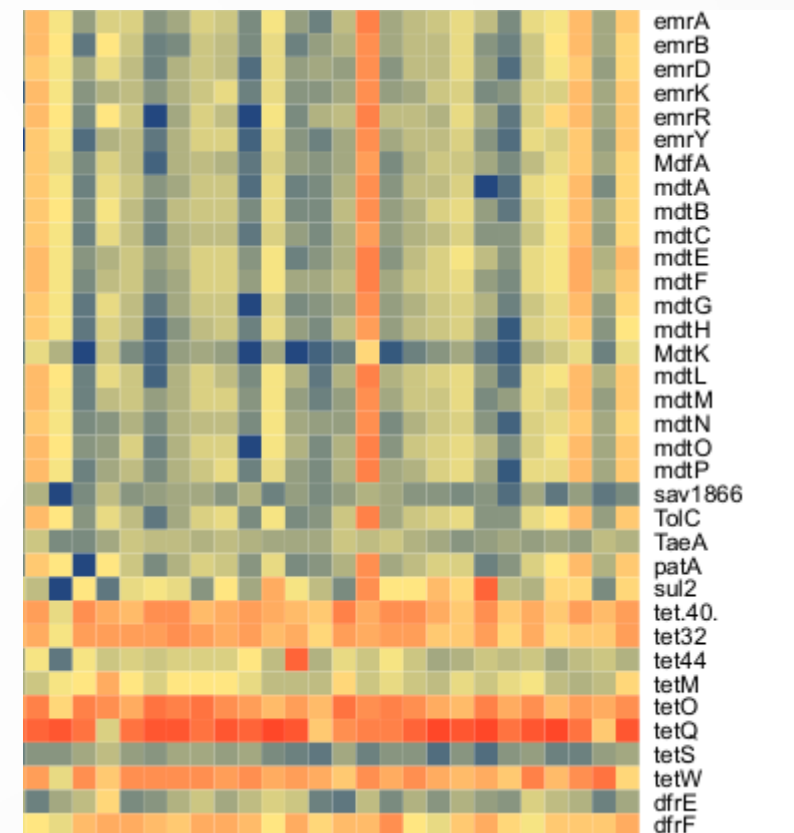


individus

67 gènes cores !

résistance à toutes les familles
d'antibiotique !

Résistances critiques
(vancomycine, céphalosporines
3e génération) !

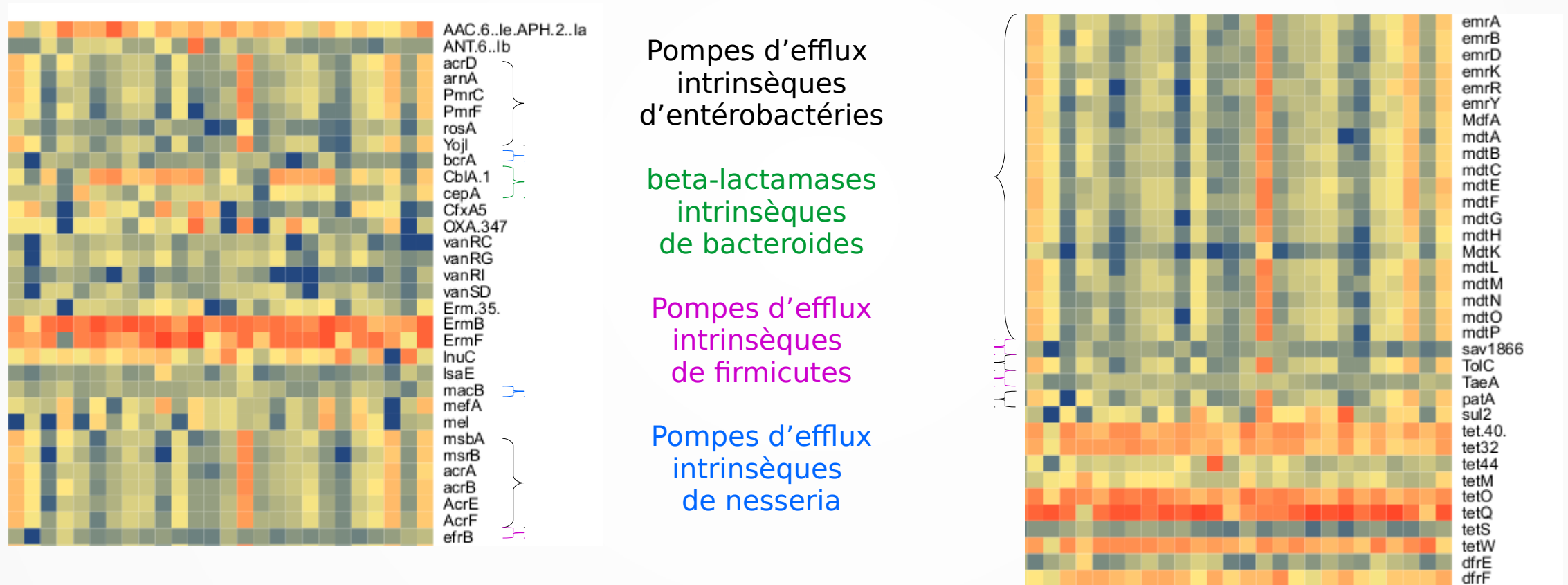


individus

Cas concret : résistome de la flore intestinale humaine

séquençage métagénomique de la flore intestinale d'une cohorte de 72 adultes d'une même région

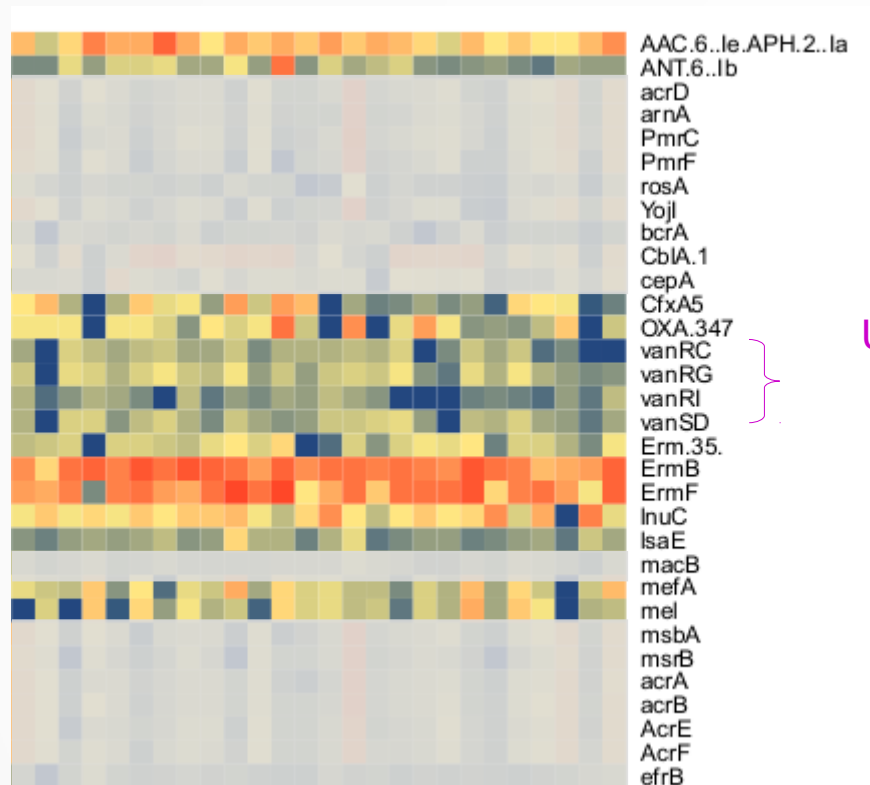
- détection des ARGs par alignement des reads sur la base CARD
- extraction des ARGs 'core' : présents à forte abondance dans > 80% des échantillons



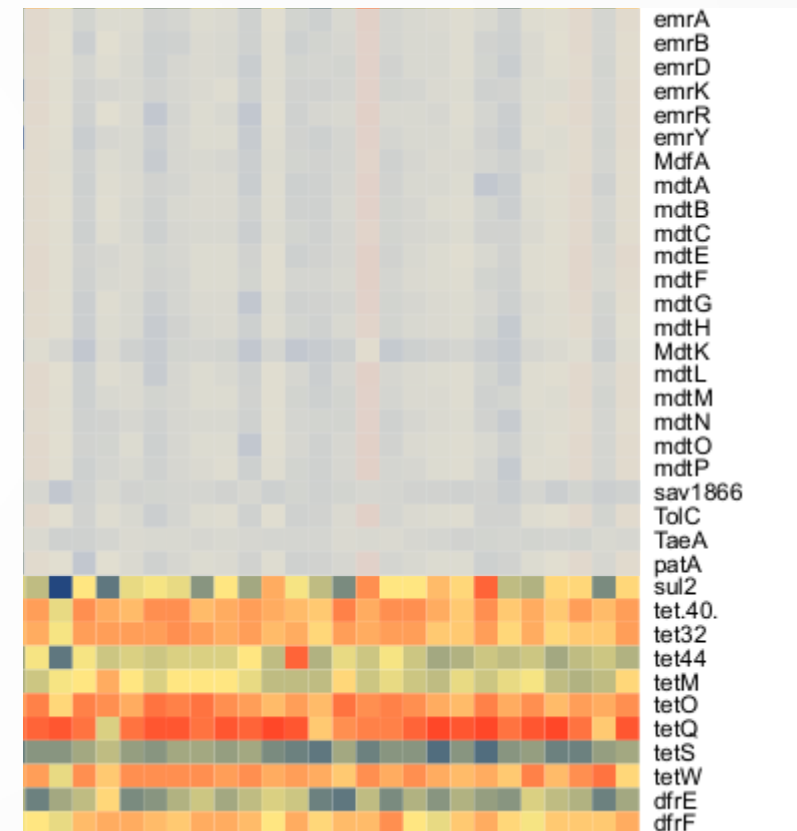
Cas concret : résistome de la flore intestinale humaine

séquençage métagénomique de la flore intestinale d'une cohorte de 72 adultes d'une même région

- détection des ARGs par alignement des reads sur la base CARD
- extraction des ARGs 'core' : présents à forte abondance dans > 80% des échantillons



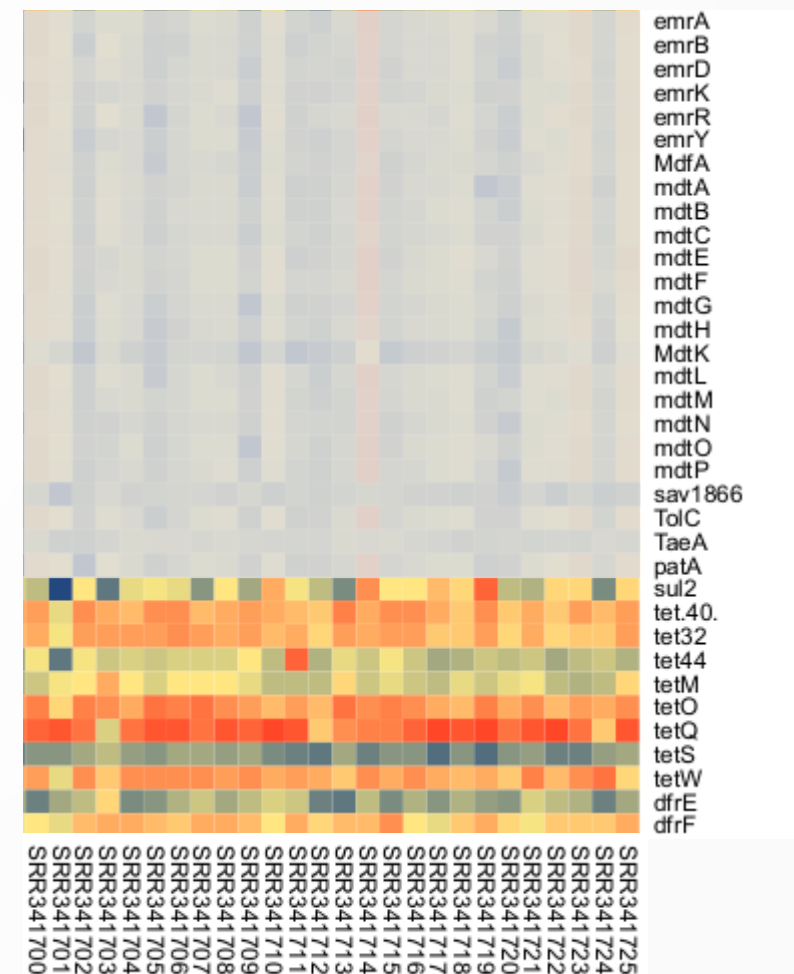
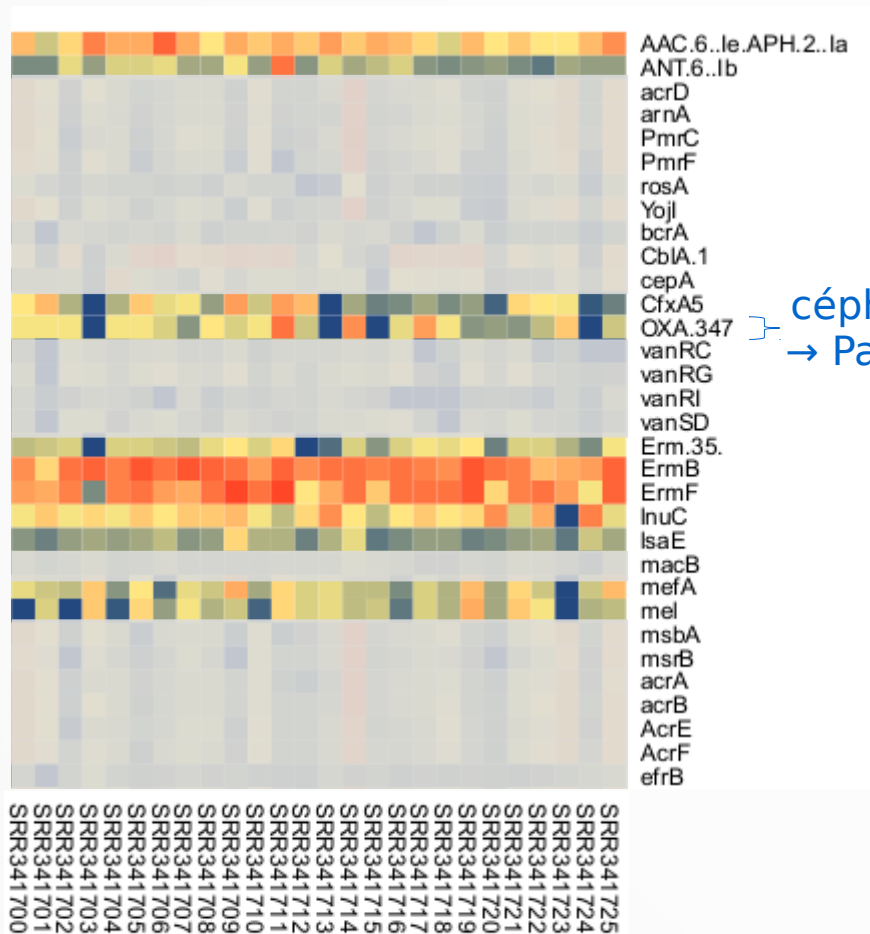
Uniquement des
régulateurs de
l'opéron Van



Cas concret : résistome de la flore intestinale humaine

séquençage métagénomique de la flore intestinale d'une cohorte de 72 adultes d'une même région

- détection des ARGs par alignement des reads sur la base CARD
- extraction des ARGs 'core' : présents à forte abondance dans > 80% des échantillons



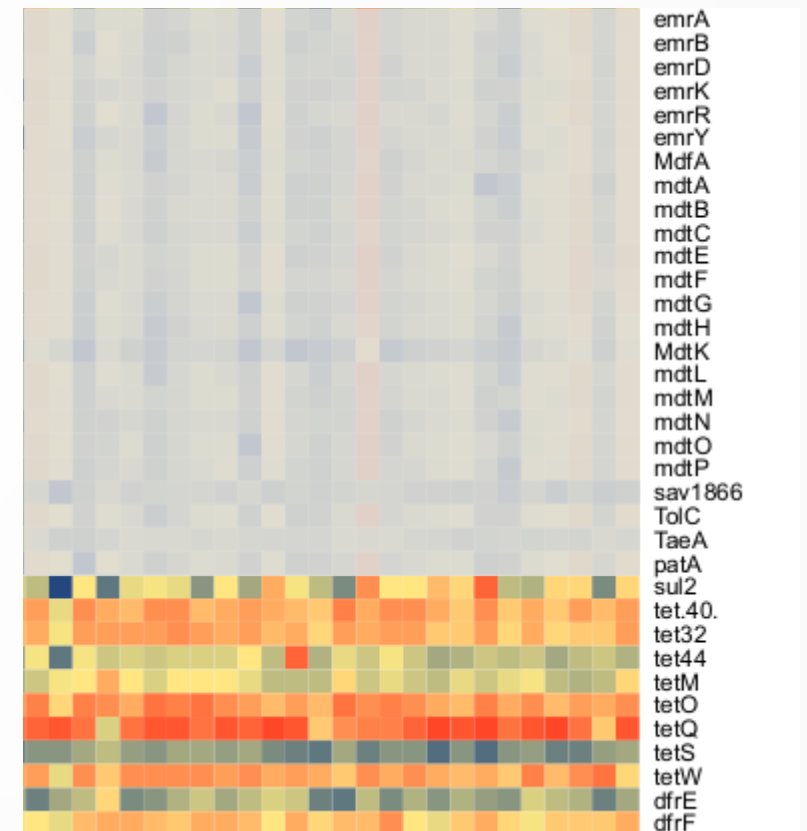
Cas concret : résistome de la flore intestinale humaine

séquençage métagénomique de la flore intestinale d'une cohorte de 72 adultes d'une même région

- détection des ARGs par alignement des reads sur la base CARD
- extraction des ARGs 'core' : présents à forte abondance dans > 80% des échantillons



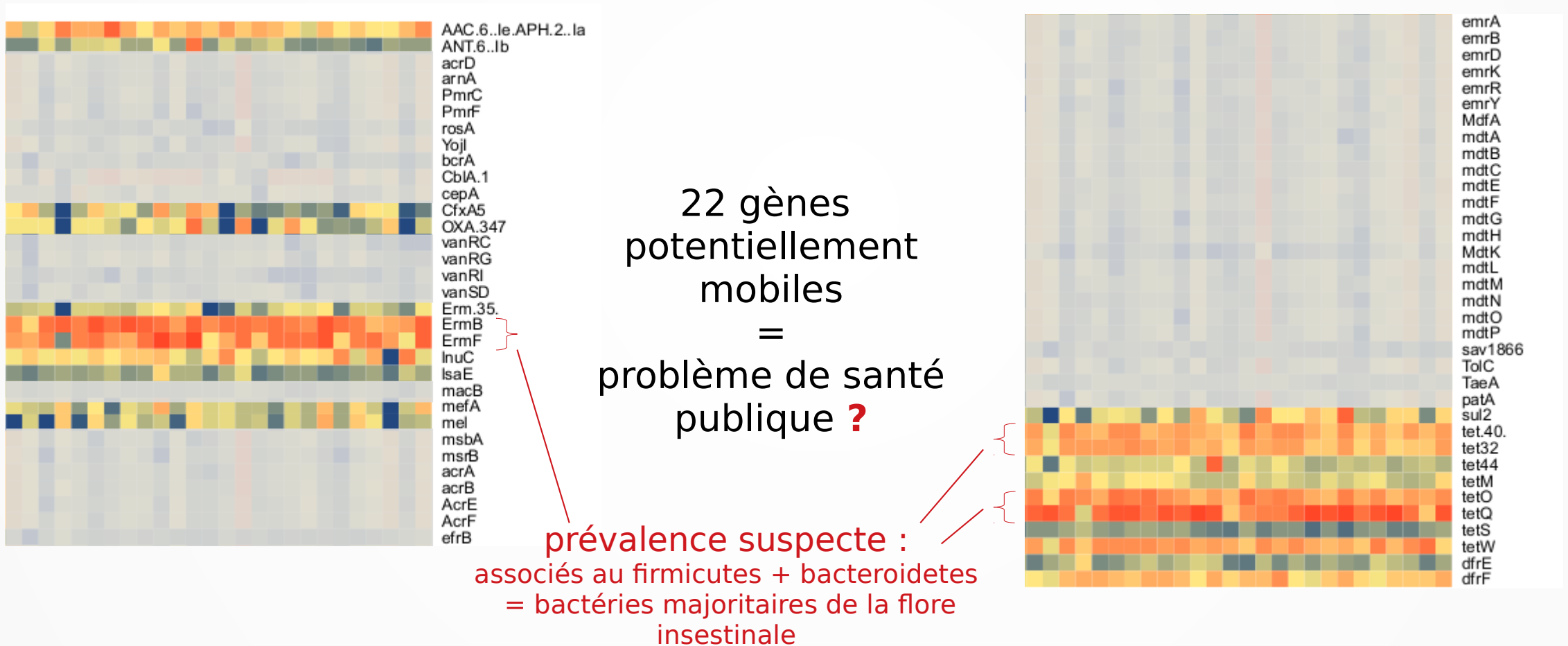
22 gènes
potentiellement
mobiles
=
problème de santé
publique



Cas concret : résistome de la flore intestinale humaine

séquençage métagénomique de la flore intestinale d'une cohorte de 72 adultes d'une même région

- détection des ARGs par alignement des reads sur la base CARD
- extraction des ARGs 'core' : présents à forte abondance dans > 80% des échantillons



→ intrinsèques ?

Conclusion

- Réservoir environnemental infini de gènes de résistance = Acquisition de la résistance est inévitable
- Bases de données et nomenclature très hétérogènes et information peu claire
- ARGs détectés par analyses globales (métagénomique shotgun, smartChip qPCR, etc.) doivent être confirmés au cas par cas.