

**Titre : Caractérisation génomique des bacilles à Gram négatif producteurs de méthyltransférases de l'ARNr 16S et alternatives thérapeutiques**

**Résumé:** Les méthyltransférases de l'ARNr 16S (RMTase) sont des enzymes qui confèrent une résistance à haut niveau (CMI  $\geq$  256 mg/L) aux aminoglycosides (AG) d'usage clinique. Depuis les années 2000, les RMTases acquises ont émergé chez des bacilles à Gram négatif, particulièrement chez les producteurs de carbapénémase.

Les objectifs de ce travail étaient d'identifier et de caractériser sur le plan phénotypique et génotypique les bactéries productrices de RMTase dans notre collection pour décrire l'épidémiologie de cette résistance en France afin de mieux comprendre leurs émergences.

Nous avons identifié des RMTases dans des isolats de Enterobacterales, de *A. baumannii* et de *P. aeruginosa* ; leurs prévalences respectives sont estimées à 0,12%, 4,4% et 0,26 % dans notre collection. Chez les Enterobacterales, les RMTases ArmA et RmtB sont les plus fréquentes et sont principalement retrouvées chez *E. coli* et *K. pneumoniae* dans de multiples clones incluant des clones à haut risque. Dans les isolats de *E. coli*, le gène *armA* est principalement localisé sur le transposon Tn1548 retrouvé sur des plasmides IncM, alors que le gène *rmtB* est retrouvé flanqué de différentes séquences d'insertion et hébergé sur des plasmides de type IncF. Chez *K. pneumoniae*, la RMTase RmtF est retrouvée uniquement dans des isolats coproduisant des carbapénémases et appartenant aux clones ST147 et ST231. Dans les isolats de *A. baumannii*, seule la RMTase ArmA est identifiée et uniquement chez des isolats producteurs de carbapénémase, principalement OXA-23. Ces isolats appartiennent à trois clones différents, le plus fréquent est le ST2. Dans les isolats de *P. aeruginosa*, les RMTases ne semblent pas être le mécanisme le plus fréquemment associé à la résistance à haut niveau aux AG. Les gènes de RMTase identifiés sont *rmtF2* et *rmtB4* majoritairement décrits dans le chromosome bactérien au sein d'éléments conjugatifs et intégratifs (ICE). Enfin, nous avons évalué l'activité de l'apramycine sur notre collection de bactéries productrices de RMTase et nous avons montré que la résistance à cette AG est rare (<5%) chez ces bactéries suggérant que l'apramycine constituerait une alternative thérapeutique intéressante en cas d'infection.

Ce travail a permis une caractérisation étendue, incluant des analyses phénotypiques, génotypiques et phylogénétiques, améliorant les connaissances des bacilles à Gram négatif producteurs de RMTases en France. Bien que rare, les bactéries productrices de RMTases semblent émerger en France par expansion clonale et potentiellement grâce à leur association avec des éléments génétiques mobiles et des carbapénémases, soulignant la nécessité de surveiller cette résistance dans le futur.

**Mots clefs :** Aminoglycosides, méthyltransférase de l'ARNr 16S, Enterobacterales, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, plasmide, élément génétique mobile, carbapénémase, apramycine