

β -lactamines et entérobactéries

**Phénotypes de résistance
naturelle**

Dr. MAIRI A.

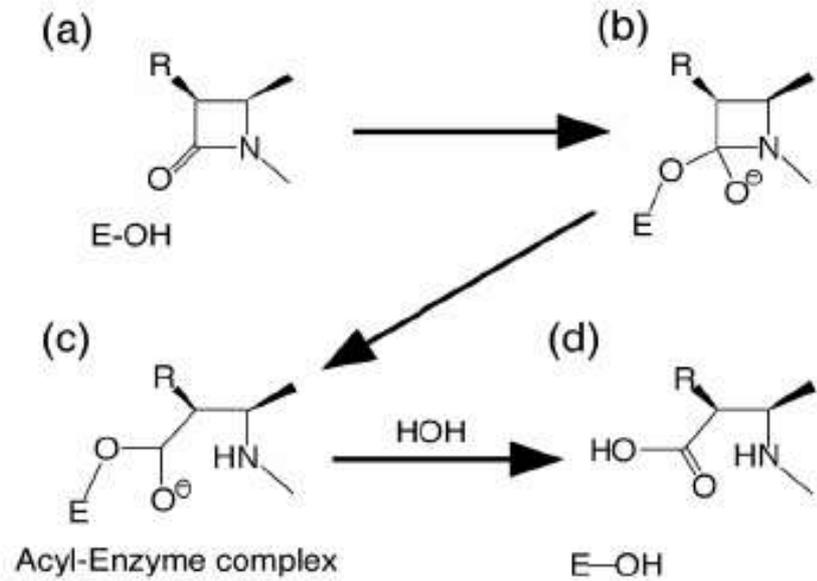
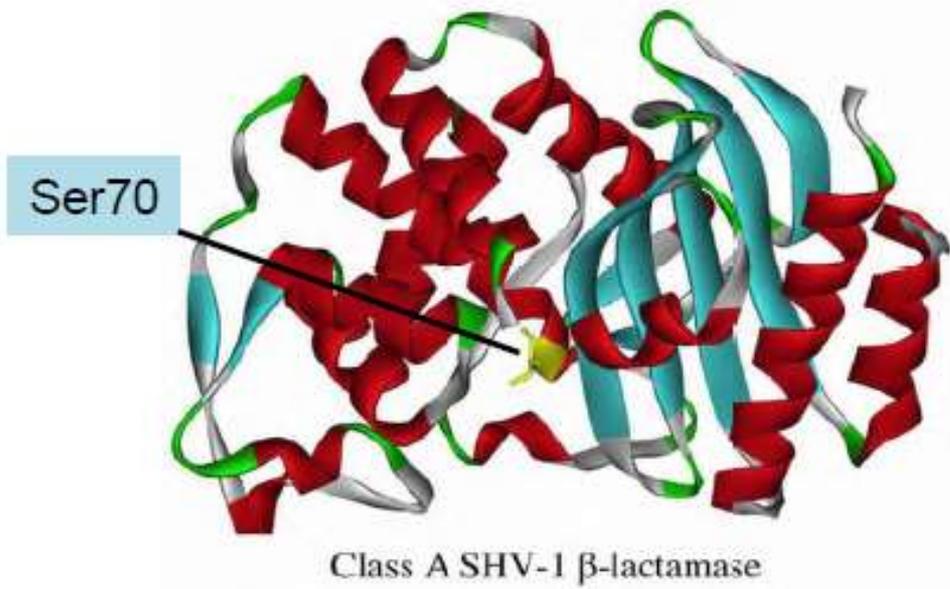
Introduction

- L'efficacité d'une β -lactamine dépend de la production d'une β -lactamase par la souche.
- Pour chaque espèce, on distingue un phénotype « sauvage » ou « **phénotype sensible** » et des phénotypes de résistance acquise « **phénotypes résistants** ».
- Les entérobactéries sont naturellement résistantes aux pénicillines G, V et M.
- Les phénotypes de résistance seront définis à l'aide de β -lactamines seules et en association avec les inhibiteurs : AMX, TIC, TCC, PIP, TZP, CF, CXM, FOX, CTX, CCTX, CAZ, CCAZ, FEP, CFEP, CPO, ATM et IMP.

Résistance naturelle des entérobactéries

Espèce	AM	AMC	TIC	CIG	FOX	CTT	MA	CXM
<i>Klebsiella</i> spp.	R		R					
<i>C. diversus</i>	R		R					
<i>C. freundii</i>	R	R		R	R	R		
<i>E. cloacae</i>	R	R		R	R	R		
<i>E. aerogenes</i>	R	R		R	R	R		
<i>S. marcescens</i>	R	R		R			R	R
<i>P. mirabilis</i>								
<i>P. vulgaris</i>	R			R			R	R
<i>M. morgani</i>	R	R		R				
<i>P. stuartii</i>	R	R		R				
<i>Y. enterocolitica</i>	R	R	R	R	R		R	R

β -lactamases



- Enzymes périplasmiques
- Chromosomiques ou plasmidiques
- Inductible ou constitutive

Nomenclature

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Apr. 2006, p. 1123–1129
0066-4804/06/\$08.00+0 doi:10.1128/AAC.50.4.1123–1129.2006
Copyright © 2006, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 50, No. 4

MINIREVIEW

β -Lactamase Nomenclature

George A. Jacoby*

Lahey Clinic, Burlington, Massachusetts

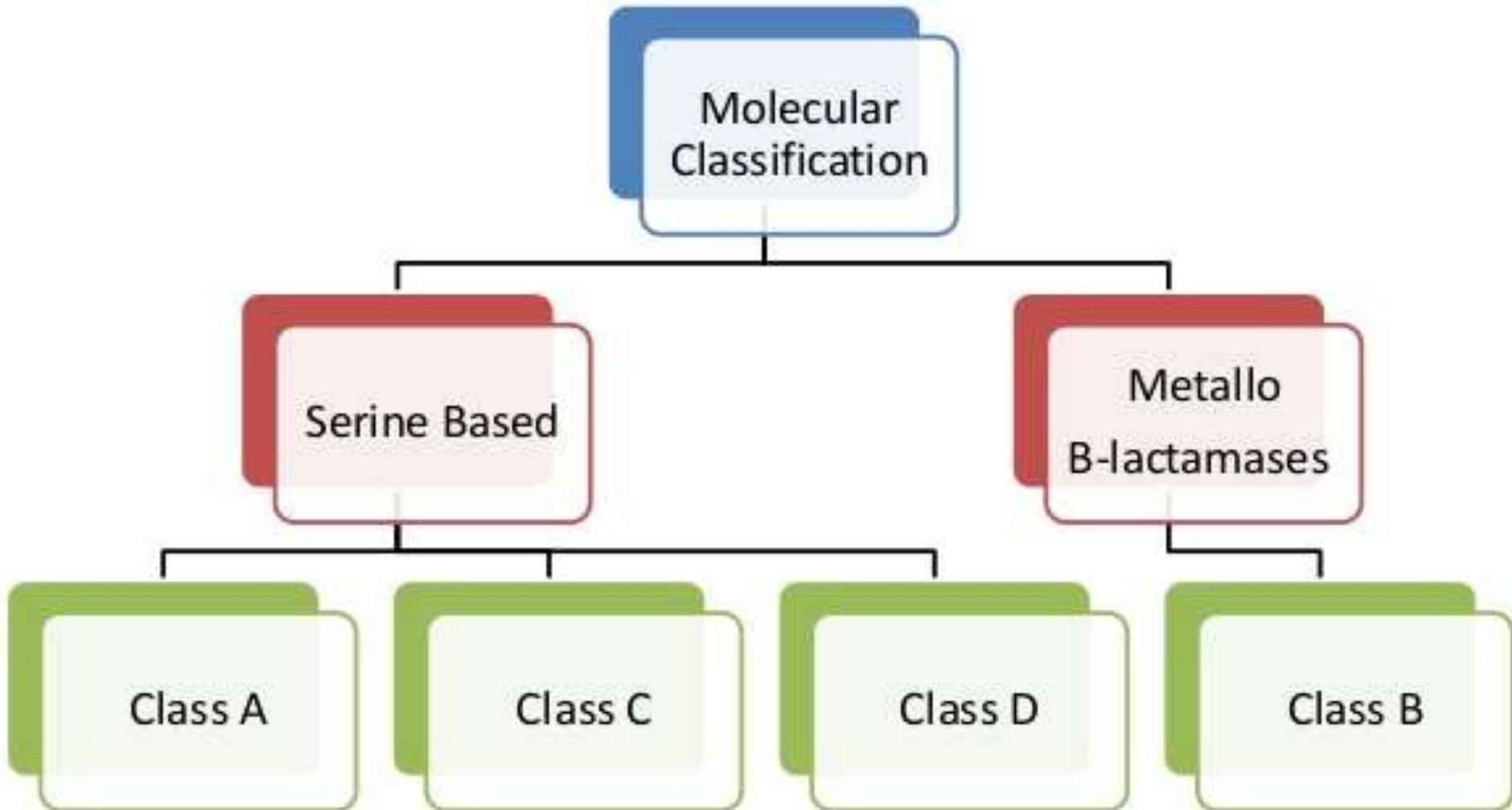
- Substrat préféré (IMP, OXA), propriété biochimique (SHV), gènes (AmpC), bactéries (PSE), patients (TEM), hôpital (MIR), région (OHIO), auteurs (HMS).
- Des enzymes modifiées ont la même désignation en lettre, mais possèdent un chiffre différent, qui est affecté selon l'ordre de leur description (TEM-1, 2, 3,etc)

TABLE 2. Origin of β -lactamase names

β -Lactamase name	Derivation
ABA	From <i>Acinetobacter baumannii</i>
ACC	Ambler class C
ACI	From <i>Acidaminococcus fermentans</i>
ACT	AmpC type
ADC	<i>Acinetobacter</i> derived cephalosporinase
AER	Found in <i>Aeromonas</i>
ARI	<i>Acinetobacter</i> resistant to imipenem
ASA	Found in <i>Aeromonas salmonicida</i>
Asb	<i>Aeromonas sobria</i> β -lactamase
AST	From <i>Nocardia asteroides</i>
BcII	From <i>Bacillus cereus</i> type II
BEL	Belgium extended β -lactamase
BES	Brazil extended spectrum
BIL	Named after the patient (Bilal) from whom it was first isolated

Classification moléculaire d'Ambler

Les classes moléculaires A, B, C et D définissent une enzyme selon la séquence d'acides aminés et les motifs conservés



Classification fonctionnelle

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Mar. 1989, p. 264-270
0066-4804/89/030264-07\$02.00/0
Copyright © 1989, American Society for Microbiology

Vol. 33, No. 3

Classification of β -Lactamases: Groups 1, 2a, 2b, and 2b'

KAREN BUSH

The Squibb Institute for Medical Research, P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08540

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Mar. 1989, p. 271-276
0066-4804/89/030271-06\$02.00/0
Copyright © 1989, American Society for Microbiology

Vol. 33, No. 3

Classification of β -Lactamases: Groups 2c, 2d, 2e, 3, and 4

KAREN BUSH

The Squibb Institute for Medical Research, P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08540

MINIREVIEW

A Functional Classification Scheme for β -Lactamases and Its Correlation with Molecular Structure

KAREN BUSH,^{1*} GEORGE A. JACOBY,² AND ANTONE A. MEDEIROS³

American Cyanamid Company, Lederle Laboratories, Pearl River, New York 10965¹; The Lahey Clinic, Burlington, Massachusetts 01805²; and The Miriam Hospital, Brown University, Providence, Rhode Island 02912³

MINIREVIEW

Updated Functional Classification of β -Lactamases[∇]

Karen Bush^{1*} and George A. Jacoby²

Department of Biology, Indiana University, Bloomington, Indiana,¹ and Lahey Clinic, Burlington, Massachusetts²

Classification selon Bush et al; 1995

TABLE 1. Classification schemes for bacterial β -lactamases

Bush-Jacoby-Medeiros group	1989 Bush group (44)	Richmond-Sykes class (253)	Mitsuhashi-Inoue type (194) ^a	Molecular class (2, 121, 132)	Preferred substrates	Inhibited by:		Representative enzymes
						CA ^b	EDTA	
1	1	Ia, Ib, Id	CSase	C	Cephalosporins	-	-	AmpC enzymes from gram-negative bacteria; MIR-1
2a	2a	Not included	PCase V	A	Penicillins	+	-	Penicillinases from gram-positive bacteria
2b	2b	III	PCase I	A	Penicillins, cephalosporins	+	-	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	2b'	Not included except K1 in class IV	CXase	A	Penicillins, narrow-spectrum and extended-spectrum cephalosporins, monobactams	+	-	TEM-3 to TEM-26, SHV-2 to SHV-6, <i>Klebsiella oxytoca</i> K1
2br	Not included	Not included	Not included	A	Penicillins	±	-	TEM-30 to TEM-36, TRC-1
2c	2c	II, V	PCase IV	A	Penicillins, carbenicillin	+	-	PSE-1, PSE-3, PSE-4
2d	2d	V	PCase II, PCase III	D	Penicillins, cloxacillin	±	-	OXA-1 to OXA-11, PSE-2 (OXA-10)
2e	2e	Ic	CXase	A	Cephalosporins	+	-	Inducible cephalosporinases from <i>Proteus vulgaris</i>
2f	Not included	Not included	Not included	A	Penicillins, cephalosporins, carbapenems	+	-	NMC-A from <i>Enterobacter cloacae</i> , Smc-1 from <i>Serratia marcescens</i>
3	3	Not included	Not included	B	Most β -lactams, including carbapenems	-	+	L1 from <i>Xanthomonas maltophilia</i> , CcrA from <i>Bacteroides fragilis</i>
4	4	Not included	Not included	ND ^c	Penicillins	-	?	Penicillinase from <i>Pseudomonas cepacia</i>



Classification selon Bush et Jacoby, 2010

Enzyme family	Ambler class	Functional group or subgroup	Representative enzymes
CMY	C	1, 1e	CMY-1 to CMY-50
TEM	A	2b, 2be, 2br, 2ber	
		2b	TEM-1, TEM-2, TEM-13
		2be	TEM-3, TEM-10, TEM-26
		2br	TEM-30 (IRT-2), TEM-31 (IRT-1), TEM-163
		2ber	TEM-50 (CMT-1), TEM-158 (CMT-9)
SHV	A	2b, 2be, 2br	
		2b	SHV-1, SHV-11, SHV-89
		2be	SHV-2, SHV-3, SHV-115
		2br	SHV-10, SHV-72
CTX-M	A	2be	CTX-M-1, CTX-M-15, CTX-M-14
PER	A	2be	PER-1 to PER-5
VEB	A	2be	VEB-1 to VEB-7
GES	A	2f	GES-2 to GES-7 (IBC-1) to GES-15
KPC	A	2f	KPC-2 to KPC-10
SME	A	2f	SME-1, SME-2, SME-3
OXA	D	2d, 2de, 2df	
		2d	OXA-1, OXA-2, OXA-10
		2de	OXA-11, OXA-14, OXA-15
		2df	OXA-23 (ARI-1), OXA-51, OXA-58
IMP	B	3a	IMP-1 to IMP-26
VIM	B	3a	VIM-1 to VIM-23
NDM	B	3a	NDM-1, NDM-5

Spectre de résistance habituellement conféré *in vitro* par les β -lactamases

	Pénicillines	Céphalosporines de 1 ^{ère} et 2 ^{nde} génération*	Céphalosporines de 3 ^{ème} génération et céfépime**, cefpirome**	β -lactamines/ Inhibiteurs des β -lactamases	Carbapénèmes
Classe	Enzyme				
A	Pénicillininases				
	BLSEs				
B	Carbapénèmases (metallo-enzymes)				
C	Céphalosporinases				
	Céphalosporinases hyper-produites				
D	Oxacillinases				

* Céphamycines exclues pour BLSEs

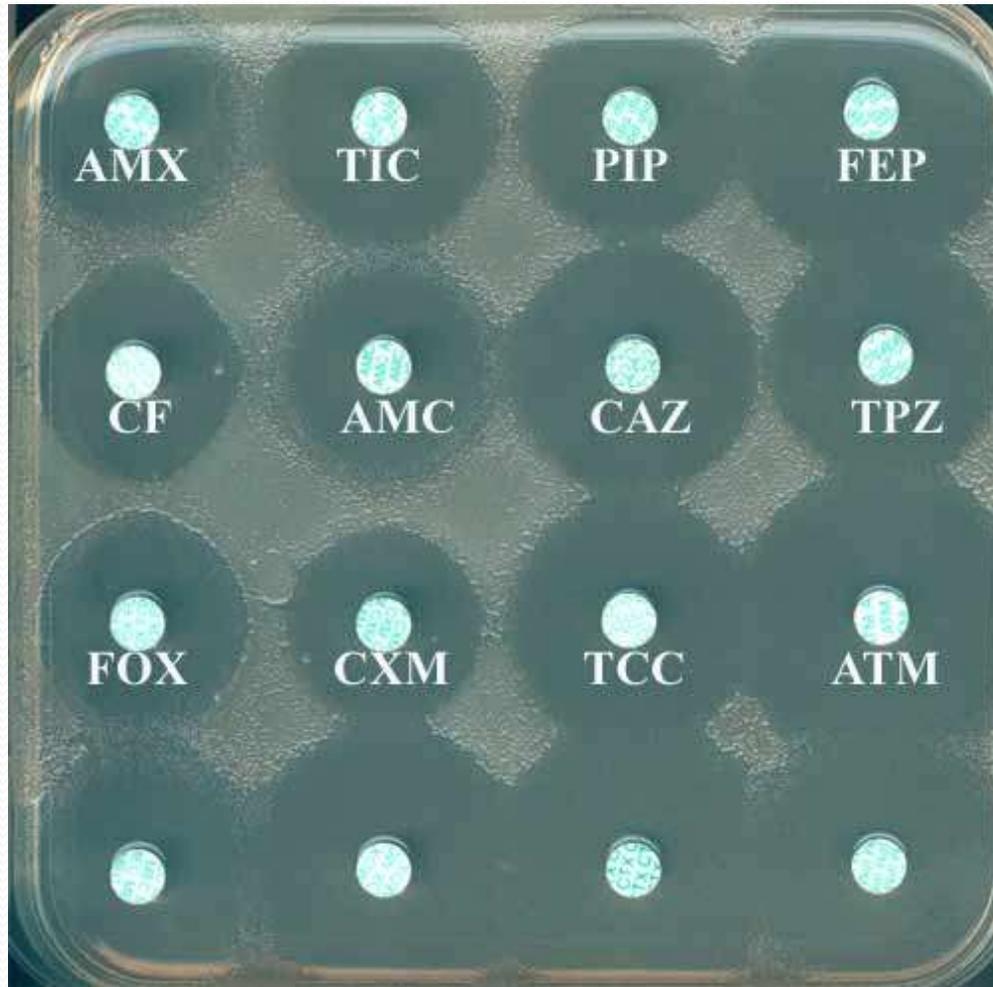
** Céfépime, cefpirome exclues pour les céphalosporinases hyper-produites

Phénotypes de résistance

Résistance naturelle ou phénotypes « sauvages »

ATB	G0	G1	G2	G3	G4	G5	G6
Aminopénicillines	S	S/I	R	R	R	R	R/I > I
Aminopénicillines + CLA	S	S/I	S	R	R	S	S/I
Carboxypénicillines	S	S	R	S	R	S	R/I > I
Carboxypénicillines + CLA	S	S	S	S	S	S	S
Ureïdopénicillines	S	S	S > I	S	S I	S	I/S ? I
Ureïdopénicillines + TAZ	S	S	S	S	S	S	S
C1G	S	S/I	S	R	R	R	R/I
C2G	S	S	S	R/I/S	S	R	R/I > I
Céfoxitine	S	S	S	R/I/S	S	S	S
C3G	S	S	S	S	S	S	S
C4G	S	S	S	S	S	S	S
Carbapénèmes	S	S	S	S	S	S	S

Go : Phénotype « **sensible** » d'espèces dépourvues de gènes de β -lactamases



Salmonella et *P. mirabilis* sont dépourvus de β -lactamases à l'état sauvage et sont naturellement sensibles à toutes les β -lactamines

G1 : Phénotype « **sensible** » d'espèces portant le gène d'une céphalosporinase de classe C

- *E. coli* et *Shigella* sont naturellement sensibles à toutes les β -lactamines.
- Synthétisent une β -lactamase constitutive de classe C.
- Le gène *ampC* est constitutive, de bas niveau et contrôlé par un mécanisme d'atténuation.



G2 : Phénotype « Pénicillinase bas niveau »

- β -lactamases de classe A sensibles aux inhibiteurs constitutive (Sauf chez *C. amalonaticus*) :
 - SHV-1 pour *K. pneumoniae*
 - OXY pour *K. oxytoca*
 - CKO pour *C. koseri*
 - CdiA pour *C. amalonaticus*
 - HER-1 pour *Escherichia hermannii*
- Elles confèrent une résistance aux aminopénicillines et carboxypénicillines et souvent inapparente aux ureïdopénicillines.
- Elles se caractérisent par la persistance d'un diamètre d'inhibition autour des disques d'aminopénicillines

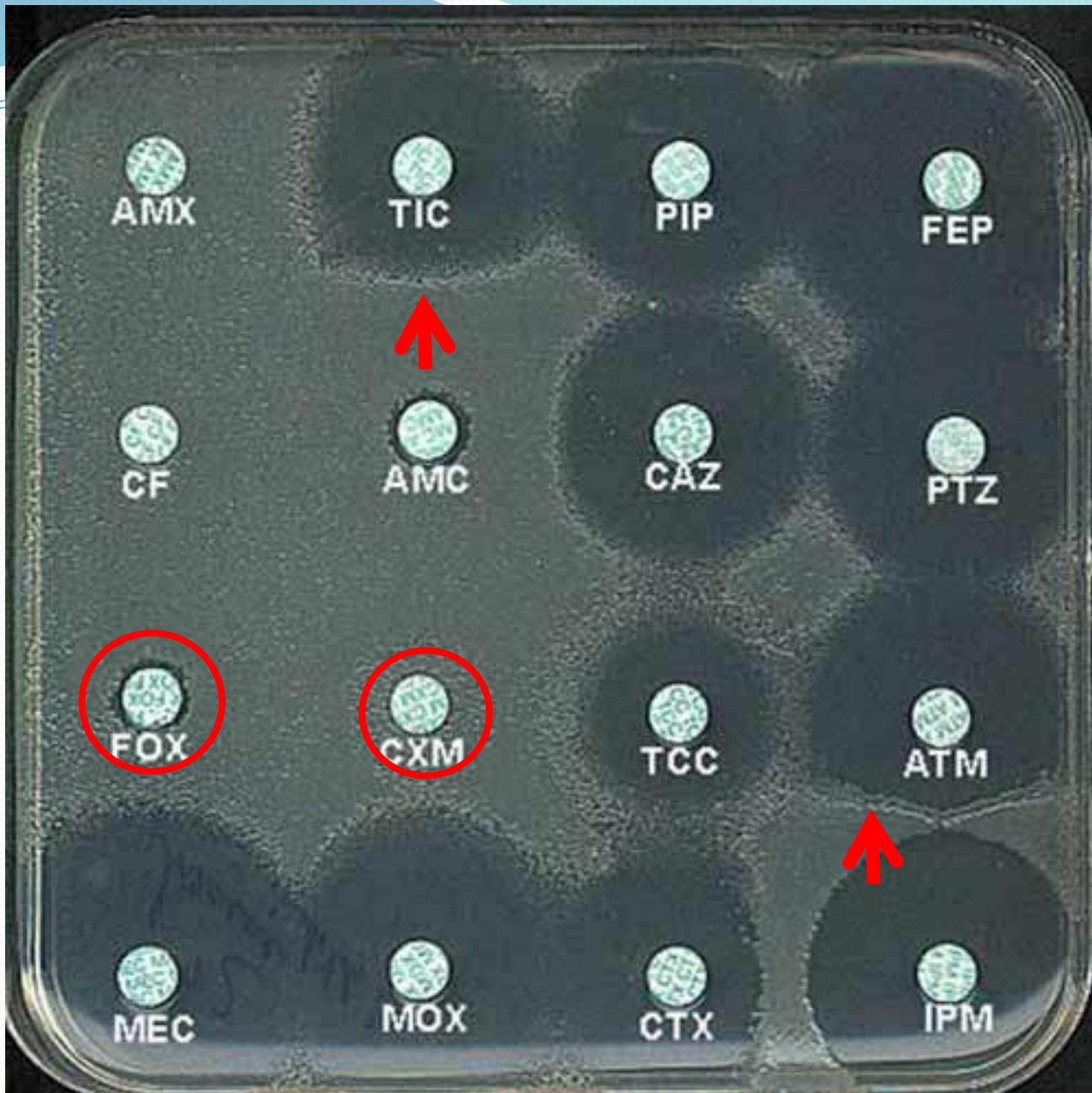
Persistence
d'un diamètre
d'inhibition



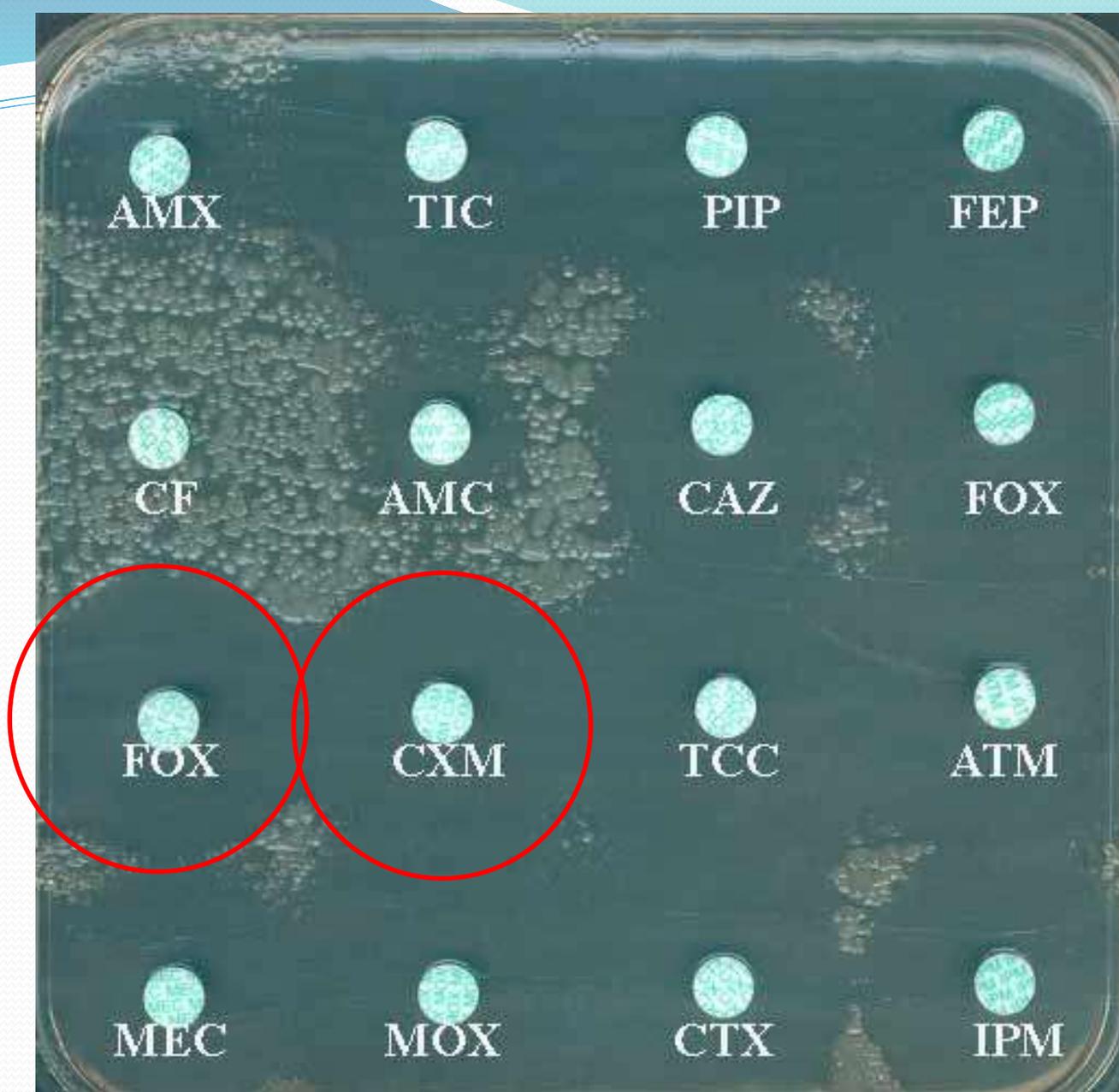
SHV-1 naturelle chez *K. pneumoniae*

G3 : Phénotype « Céphalosporinase bas niveau »

- *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *M. morgani*, *H. alvei*, *P. stuartii*, *P. rettgeri* et *Pantoea agglomerans*.
- Résistance aux aminopénicillines, à leurs associations avec les inhibiteurs et aux C1G.
- Le comportement vis-à-vis du céfuroxime et de la céfoxitine permet de répartir ces espèces en trois sous-groupes :
 - Espèces sensibles : *H. alvei*, *P. stuartii*, *P. rettgeri* et *Pantoea agglomerans*.
 - Espèces plus résistantes à la FOX : *E. cloacae*, *E. aerogenes* et *C. freundii*.
 - Espèces plus résistantes au CXM : *S. marcescens* et *M. morgani*.



Enterobacter cloacae



Hafnia alvei

G4 : *Y. enterocolitica* et *S. fonticola*

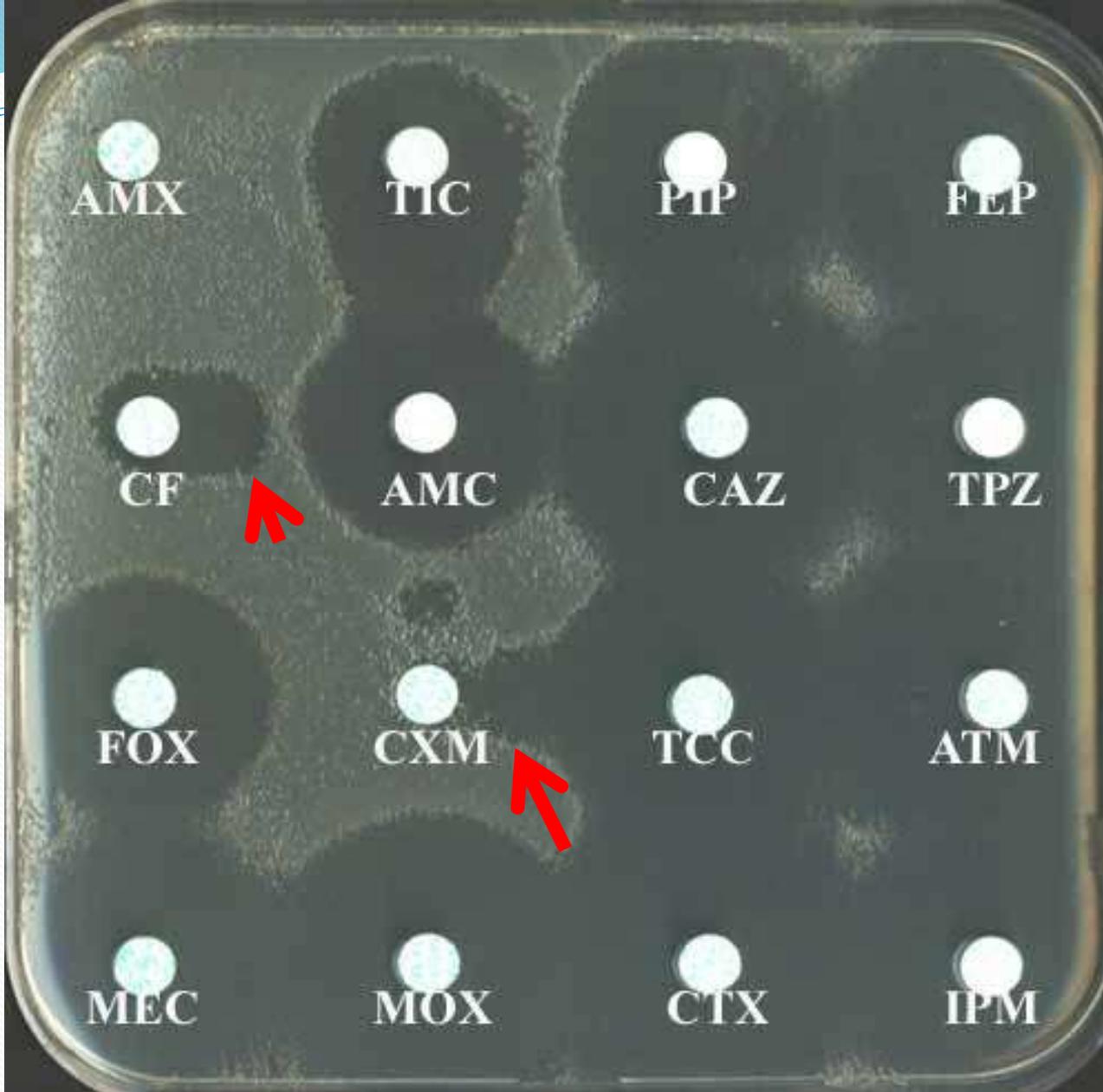
- Elles produisent une céphalosporinase de classe C inducible et une pénicillinase de classe A.
- Chez *Y. enterocolitica*, c'est une pénicillinase constitutive de bas niveau.
- Chez *S. fonticola*, c'est une pénicillinase inducible (SFO-1 de groupe 2be).
- *Y. Enterocolitica* est résistante aux aminopénicillines, à leur association avec les inhibiteurs, aux carboxypénicillines et aux C1G.
- La résistance de *S. fonticola* est similaire.



Serratia fonticola

G5 : Phénotype « Céfuroximase »

- *P. vulgaris* et *P. penneri* produisent une céphalosporinase de classe A inductible.
- Résistance aux aminopénicillines, aux C₁G, aux C₂G à l'exception des céphamycines (FOX) et une sensibilité aux associations pénicillines-inhibiteurs.



Proteus vulgaris

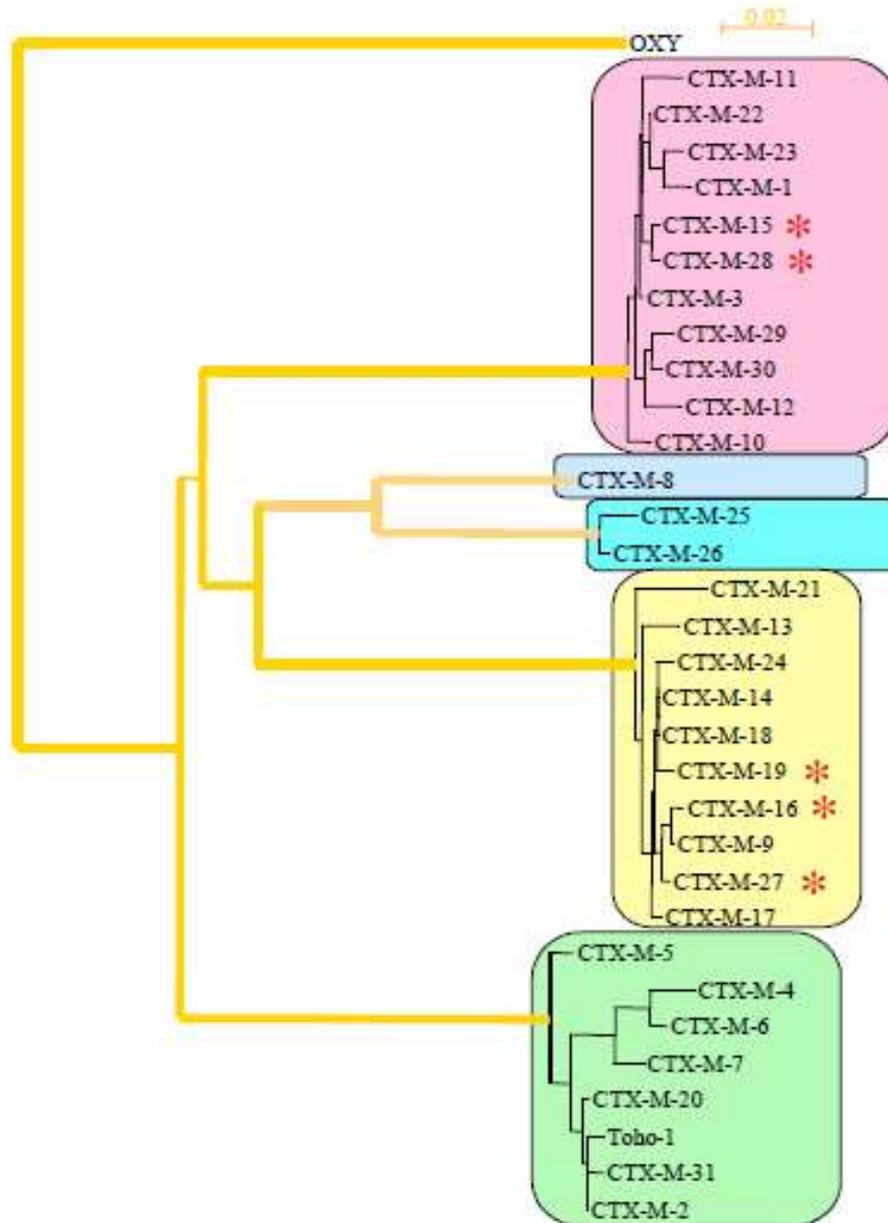
G6 : « BLSE chromosomique »

- *Kluyvera ascorbata*, *K. cryocrescens*, *K. georgiana*, *Rahnella aquatilis*, *C. sedlakii* et *Erwinia persicina* produisent naturellement une BLSE de classe A.
- Souvent exprimées à bas niveau, confèrent une diminution de sensibilité ou une résistance aux aminopénicillines, aux carboxypénicillines, aux C₁G et aux C₂G à l'exception des céphamycines.
- La résistance aux ureïdopénicillines et aux C₃G est souvent inapparente.



Kluyvera ascorbata

Arbre phylogénétique des CTX-M



Groupe M-1 (*Kluyvera ascorbata*)

Groupe M-8 (*Kluyvera georgiana*)

Groupe M-25

Groupe M-9 (*Kluyvera georgiana*)

Groupe M-2 (*Kluyvera ascorbata*)