

Les nouvelles BLSE

**Guillaume Arlet
Hôpital Tenon
Université Pierre et Marie Curie**

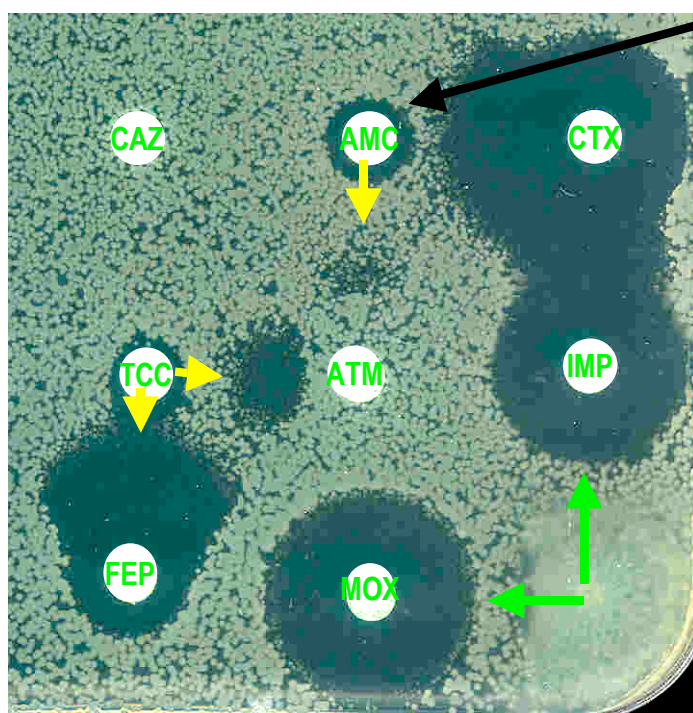


G. Arlet, RICAI, Décembre 2006

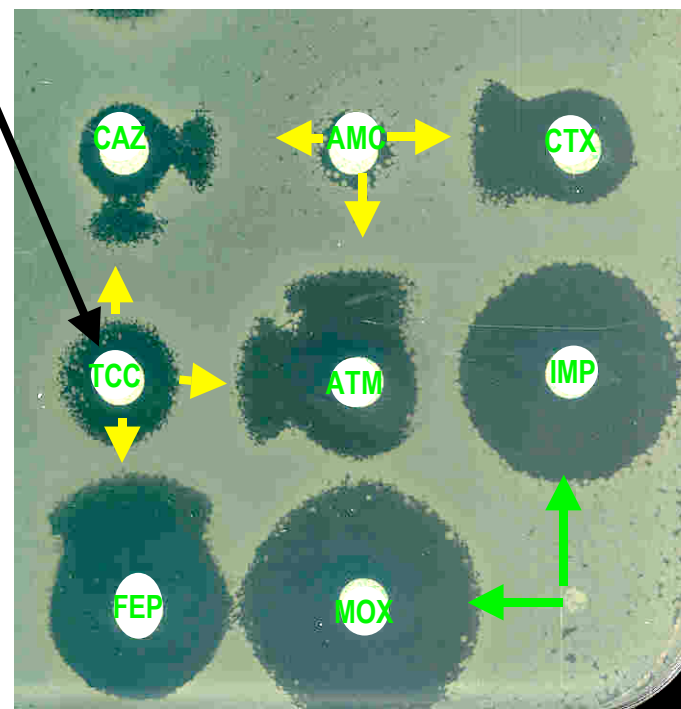


β -lactamase à spectre étendu (BLSE)

Inhibiteurs de β -lactamase



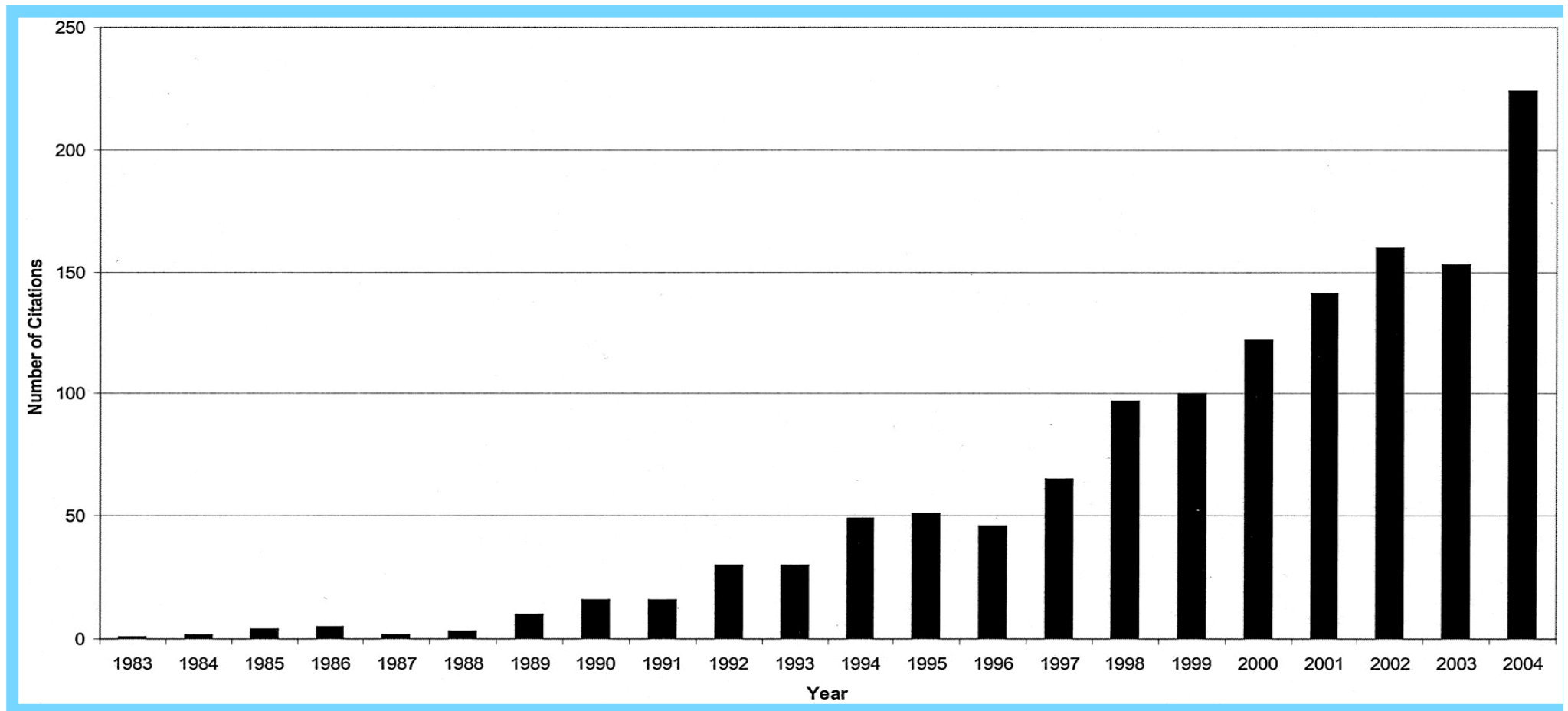
**Images de synergies
C3G/ Ac clav**



**Antibiotiques stables
Céfamycines (MOX)
Imipénème**

Explosion des ESBL

Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update
D L. Paterson and R. A. Bonomo Clin. Microbiol. Rev. 2005, 18: 657-86



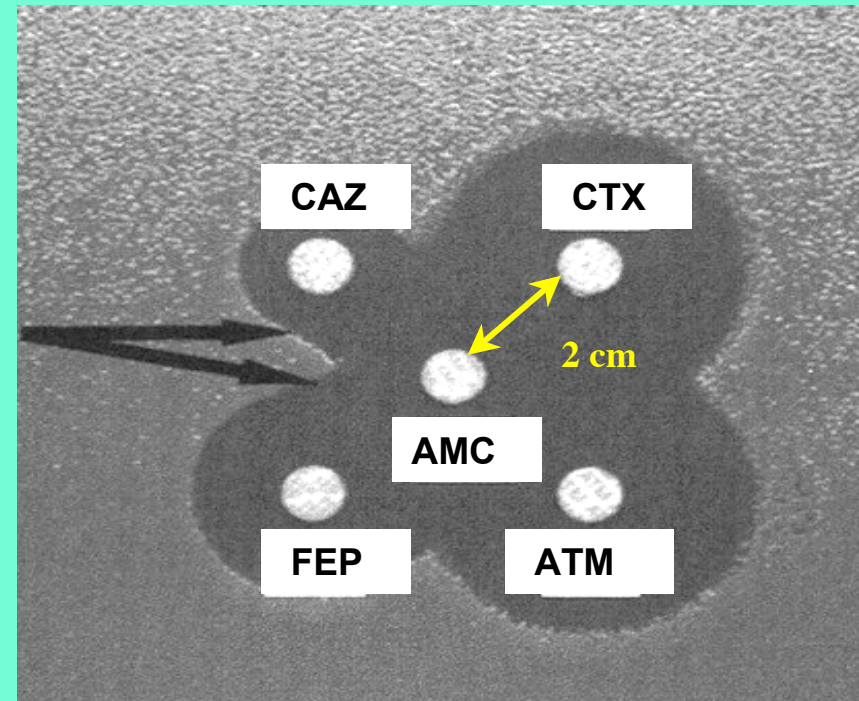
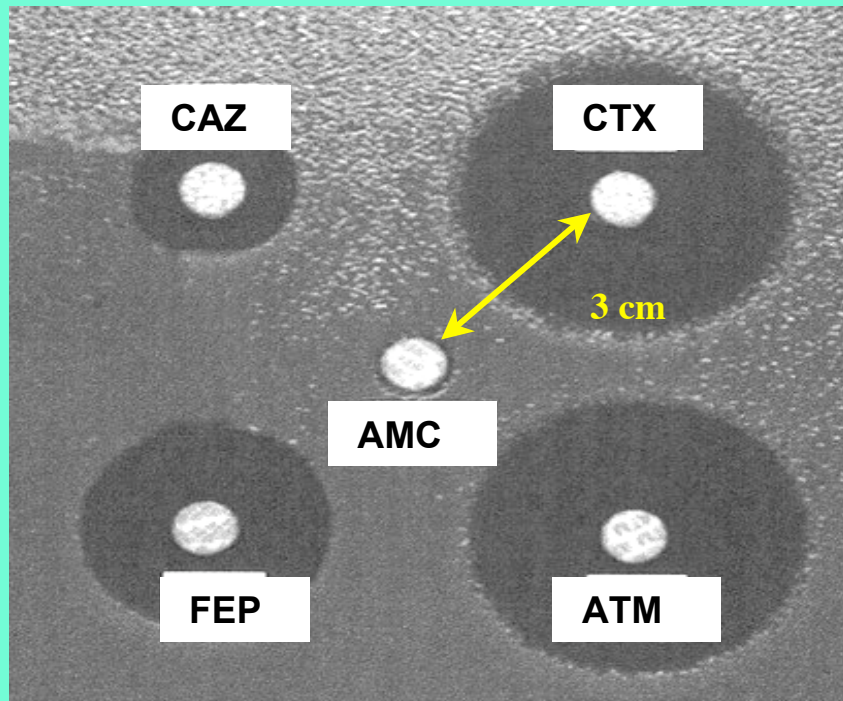
BLSE de type TEM et SHV

- ***Type TEM : 140 dérivés caractérisés***
 - ***107 BLSE : TEM-52 (TEM-3, TEM-24)***
 - ***28 IRT***
 - ***5 CMT***
- ***Type SHV : 63 dérivés BLSE***
 - ***SHV-2, SHV-5/12, (SHV-4)***

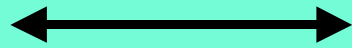
TEM-125

Mutant complexe de type TEM

Robin F et al. AAC 2006, 50, 2403-8

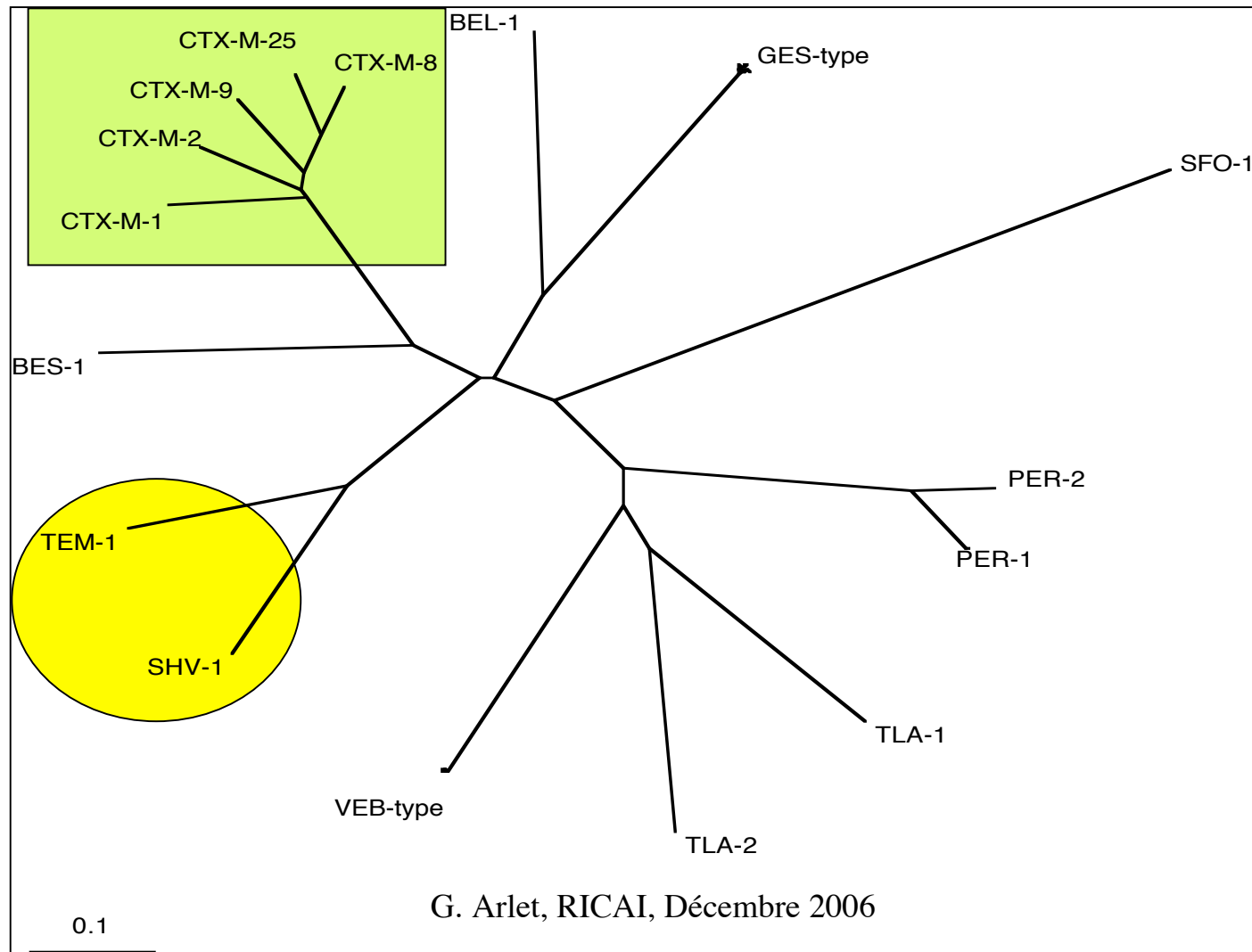


Ser 164 = TEM-12



Leu 69, Arg 165, Asp 276 = IRT 39

Nouvelles BLSE



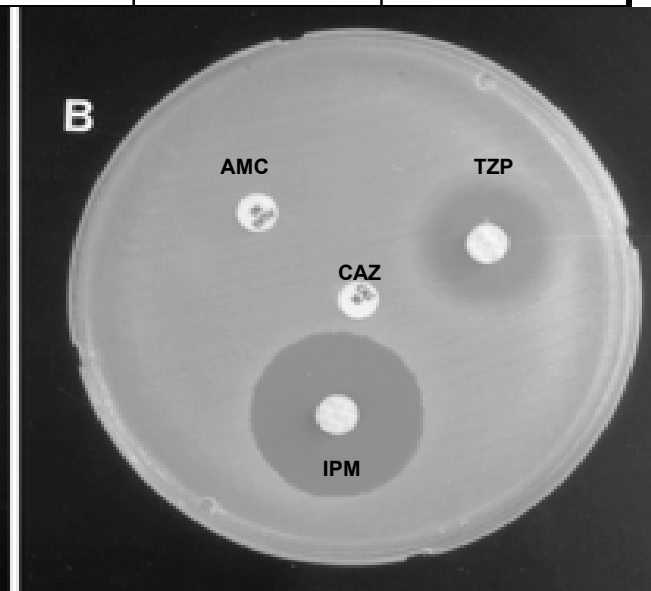
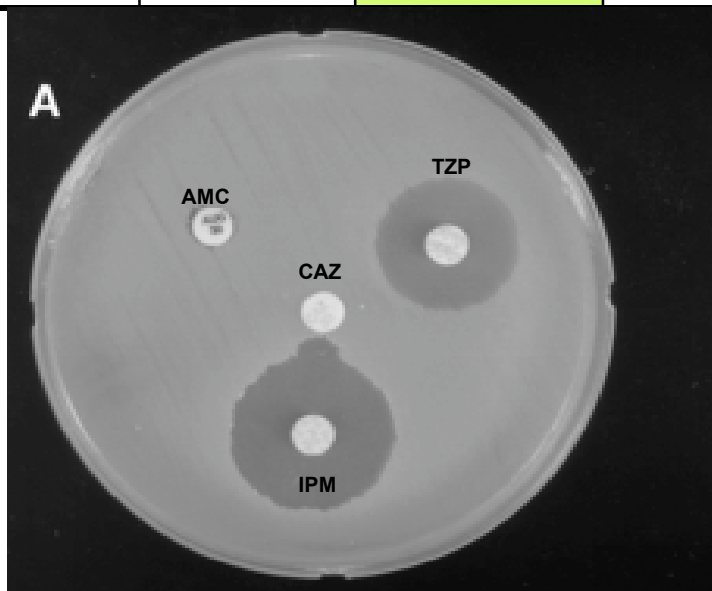
BLSE de type GES

- ***GES-1 isolée en 1998 en France***
- ***GES-1 à GES-9 (IBC-1 et IBC-2)***
- ***K. pneumoniae, S. marcescens, E. coli, E. cloacae, P. aeruginosa***
- ***France, Pays-Bas, Portugal, Grèce, Afrique du Sud, Japon, Chine, Brésil, Argentine***
- ***Diffusion épidémique dans plusieurs pays***
- ***Gènes cassettes au sein d'intégrons***

BLSE de type GES chez les entérobactéries

	TIC	TCC	CTX	CAZ	FEP	ATM	IPM
KP GES-1	>512	64	0.5	4	0.25	0.12	0.12
Ec GES-3	>256	128	4	16	ND	4	1
Ec GES-4	>256	>256	2	128	ND	4	1
KP GES-5	>256	>256	64	>1024	16	64	8
KP GES-6	>256	>256	16	1024	8	32	0.25
Ec GES-7	>256	128	4	>256	0.5	4	0.25

	Lys 104	Ser 170
GES-3		+
GES-4	+	+
GES-5	+	
GES-6	+	+
GES-7	+	



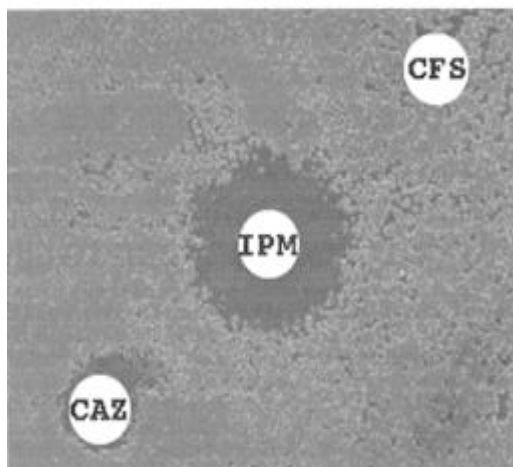
G. Arlet, RICA1, Decembre 2006

Kartali G et al. AAC, 2002, 46 1577-80

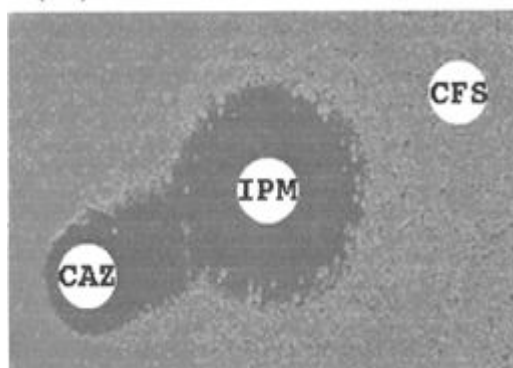
BLSE de type GES chez P. aeruginosa

Sans cloxa

(A)



(B) **Avec cloxa**



GES-2

	GES-1	GES-2 Gly 170 Asn	GES-9 Gly 243 Ser
TIC	>512	>512	>512
TCC	64	>512	512
PIP	512	128	16
CAZ	32	32	>512
ATM	4	16	512
IPM	1	16	0.25

BLSE de type VEB

- **VEB-1 chez *E. coli* en 1996 (VEB-1/3)**
- ***E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. stuartii*, *E. sakazakii*, *E. cloacae***
- ***P. aeruginosa*, *A. baumannii***
- **France, Belgique, Algérie, Koweït, Thaïlande, Vietnam, Chine, Argentine**
- **Endémique, Epidémie nosocomiale**
- **Gènes cassettes au sein d'intégrons**

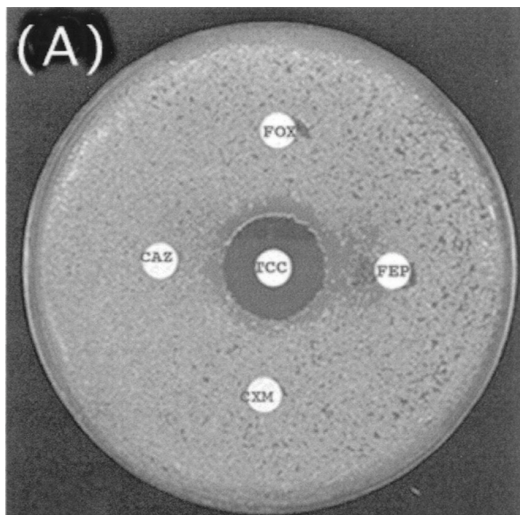
BLSE de type VEB

	TIC	TCC	CTX	CAZ	FEP	ATM	IPM
<i>E. coli</i>	512	256	2	256	1	32	0.25
<i>K.p</i>	>128	32	8	256	4	256	0.25
<i>P. ae</i>	512	32	128	>512	ND	>512	2
<i>A. b</i>	>512	32	512	>512	512	>512	1

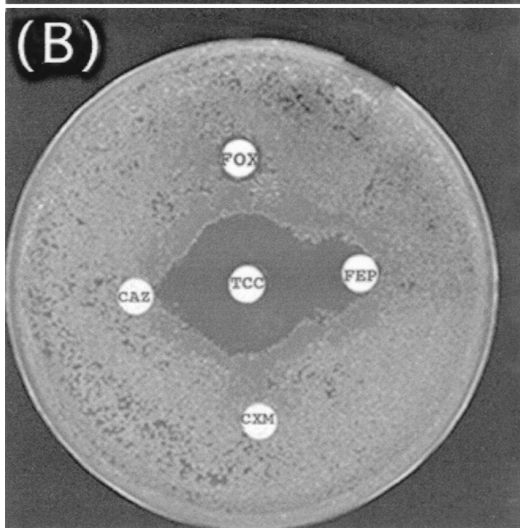
BLSE de type VEB

A. baumannii

(L. Poirel et al. JCM, 2003, 41, 3542-7)



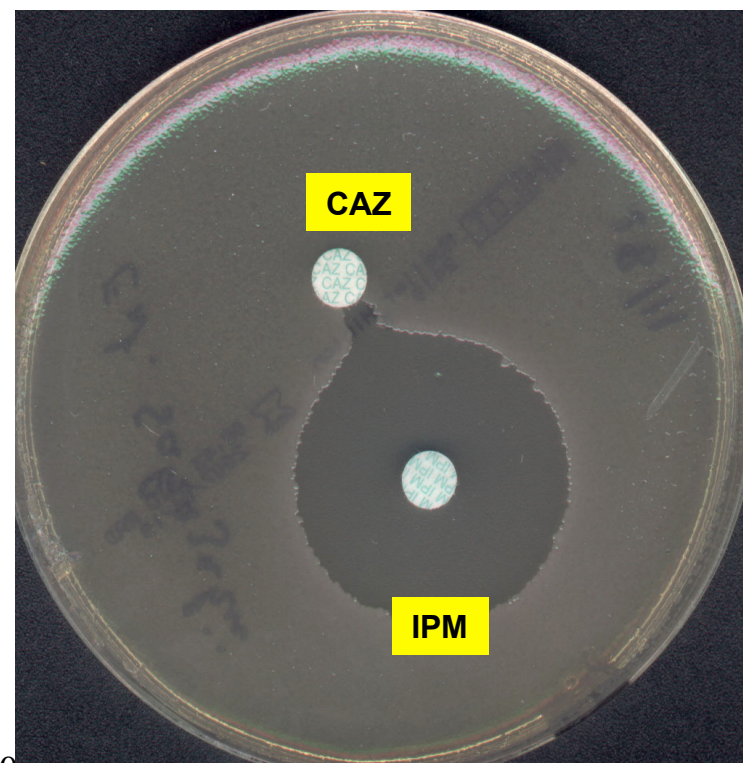
sans cloxa



avec cloxa

E. sakazakii

L. Poirel, C. de Champs, P. Nordmann



G. Arlet, RICAI, Décembre 2006

BLSE de type PER

- **PER-1 *P. aeruginosa*, (1991) France, Turquie**
 - ***E. coli*, *S. Typhimurium*, *P. mirabilis*, *A. baumannii***
 - **Turquie, Italie, France, Belgique, Chine, Corée**
-
- **PER-2 *S. Typhimurium* (1990) Argentine**
 - ***V. cholerae*, *E. coli*, *EPEC*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *K. oxytoca*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii***
 - **Argentine, Bolivie, Uruguay**

BLSE de type PER

	TIC	TCC	CTX	CAZ	FEP	ATM	IPM
PER-1 <i>P. ae</i>	512	256	64	128	ND	256	0.5
PER-1 <i>E. coli</i>	>512	2	4	256	ND	128	<0.12
Per-2 <i>S. TM</i>	>512	ND	256	>512	64	>512	0.5
PER-2 <i>E. coli</i>	>512	ND	32	256	8	256	0.25

BLSE autres

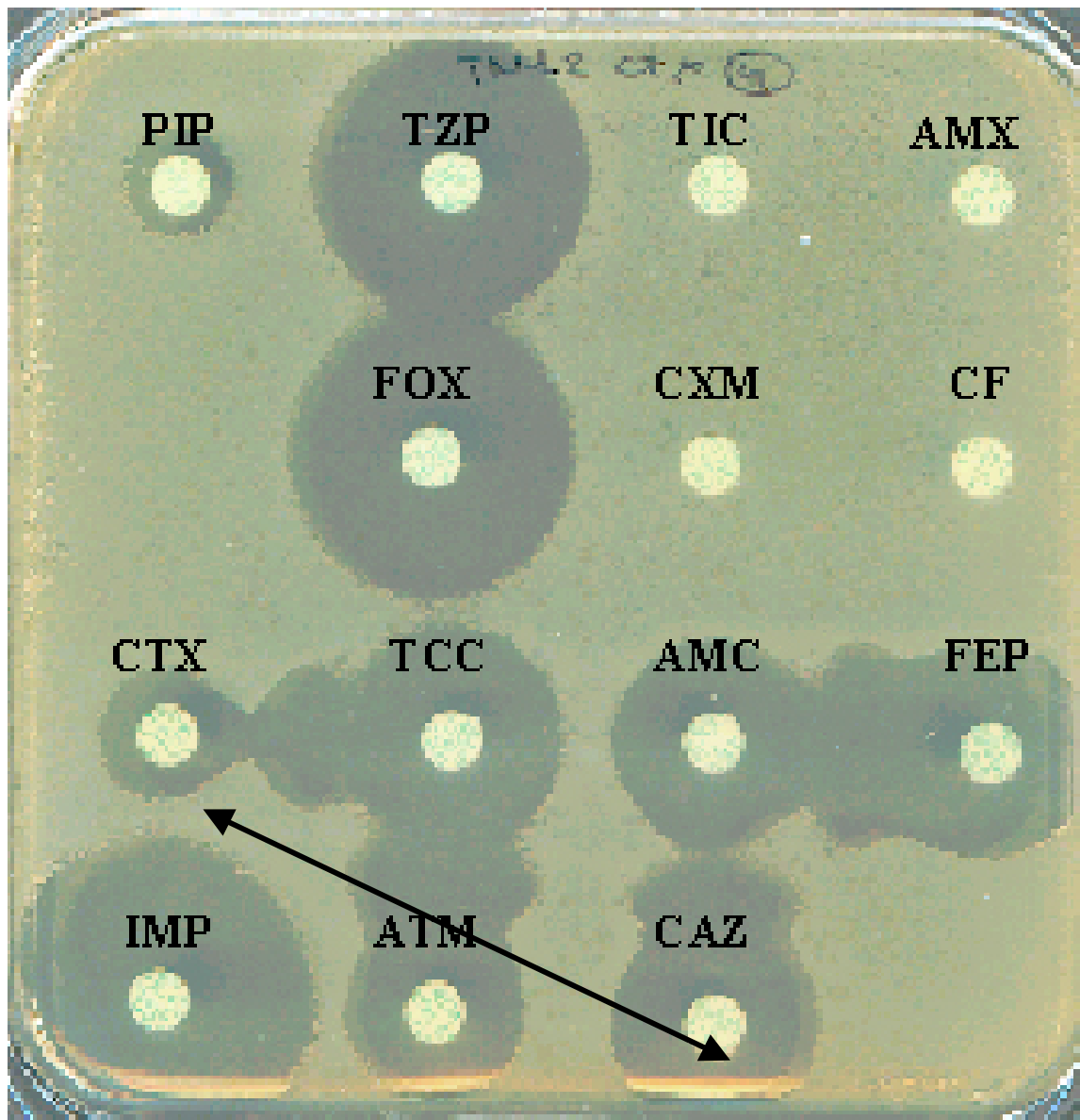
- SFO-1: *E. cloacae* (Japon, 1988)
- TLA-1: *E. coli* (pI 9.0) (1991, Mexique)
- TLA-2: pRSB101 (pI 8.8) (Allemagne)
- BES-1: *S. marcescens* (pI 7.5) (Brésil, 1996)
- BEL-1: *P. aeruginosa* (7.1) (2004, Belgique)

BLSE autres

	TIC	TCC	CTX	CAZ	FEP	ATM	IPM
SFO-1	ND	ND	16	2	ND	8	0.25
TLA-1	ND	ND	>256	128	4	>256	0.25
TLA-2	8	2	1	64	0.25	4	0.12
BES-1	>512	32	64	16	8	512	0.25
BEL-1	>512	32	64	16	8	512	0.25

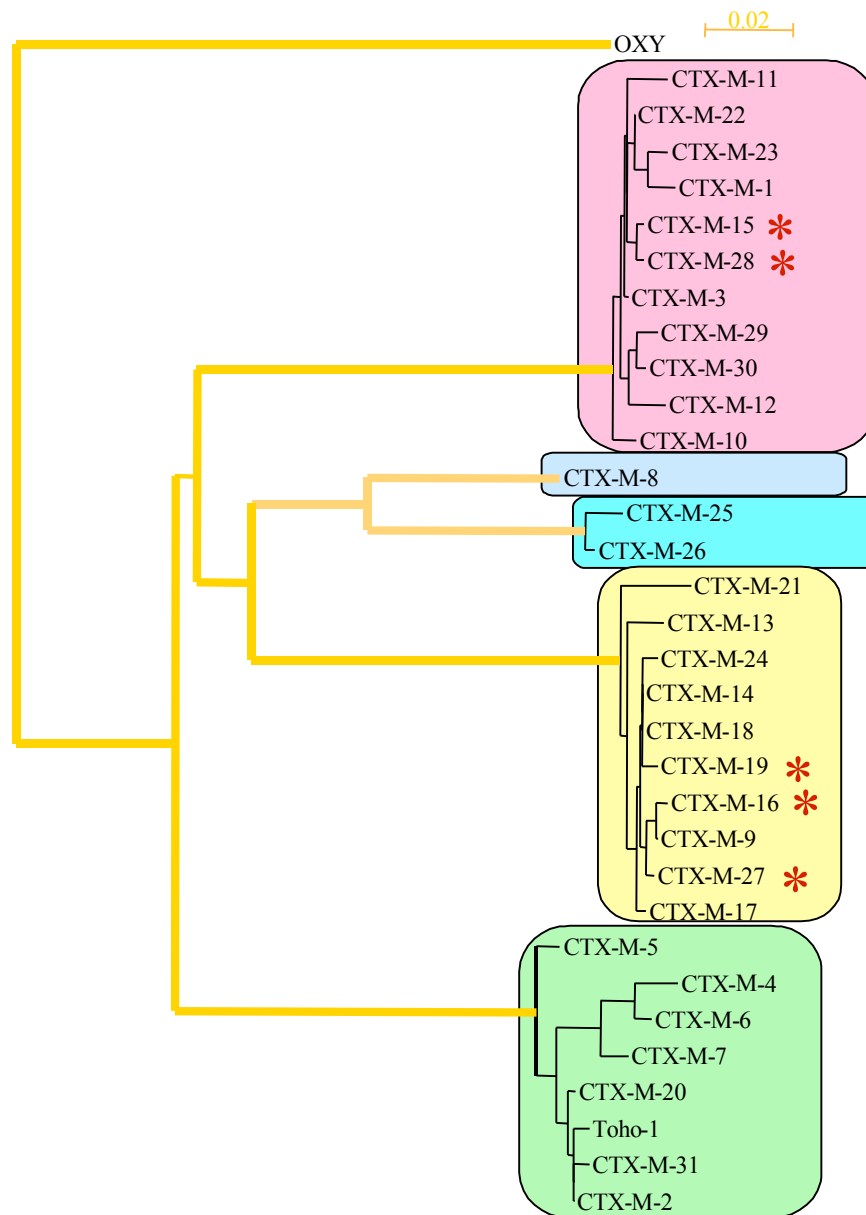
BLSE de type CTX-M

- **1ere description fin des années 1990**
- **FEC-1 au Japon (1989)**
- **MEN-1 en France (1989)**
- **CTX-M-1 en Allemagne (1989)**
- **CTX-M-2 en Argentine (1992)**
- **De 1993 à 2000 explosion considérable dans le monde entier plus de 40 variants actuels**



BLSE CTX-M

**Détection de la synergie
C3G et acide clavulanique**



Arbre phylogénétique des CTX-M

Groupe M-1 (*Kluyvera ascorbata*)

Groupe M-8 (*Kluyvera georgiana*)

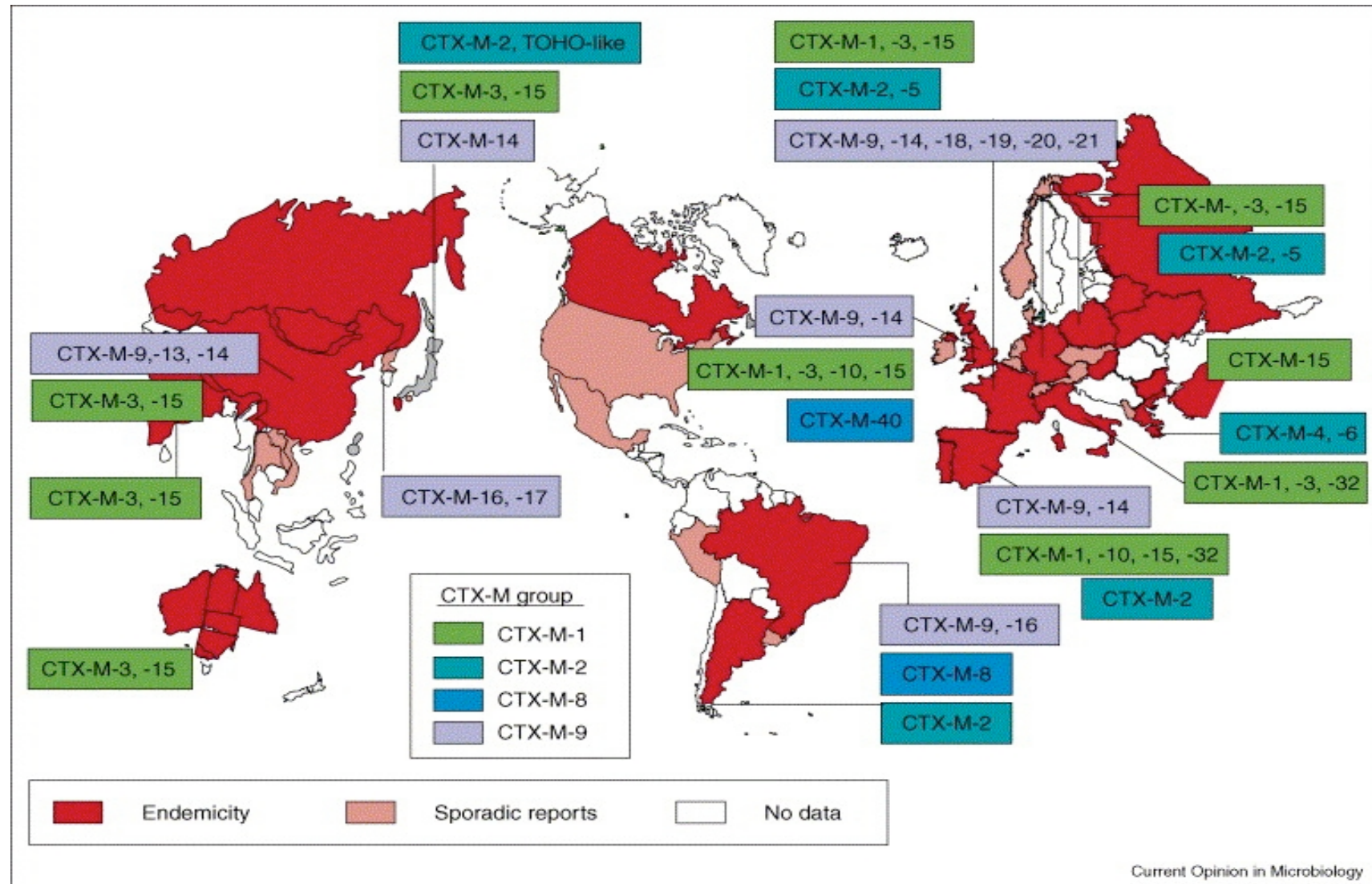
Groupe M-25

Groupe M-9 (*Kluyvera georgiana*)

Groupe M-2 (*Kluyvera ascorbata*)

"The CTX-M β -lactamase pandemic"

R. Canton and T.M. Coque Curr Opin Microbiol. Oct. 2006



Enzymes CTX-M

et résistance à la ceftazidime

```

CTX-M-3      MVKKSRLRQFTLMATATVTLLLSVPLYAQTADVQOKLAELERQSGGRLGVALINTADNSQILYRADERFAMCSTSKVMAAAVLKKSESEPNNLNQORVEI
CTX-M-15     -----
CTX-M-9      --T-RVQRMFA-A-CIP----A-----SA-----A--KS-----D---T-V--G---P-----Q--TQKQ---P---
CTX-M-16     --T-RVQRMFA-A-CIP----A-----SA-----A--KS-----D---T-V--G---P-----Q--TQKQ---P---
CTX-M-19     --T-RVQRMFA-A-CIP----A-----SA-----A--KS-----D---T-V--G---P-----Q--TQKQ---P---
** *          * *          ***** ***** ***** ** ***** ***** * *** ***** ***** ***** ** *****

```

167

```

CTX-M-3      KKSDLVNYNPIAEKHVNGTMSLAELSAAALQYSDNVAMNKLIHVGGPASVTAFARQLGDETFRLDRTEPTLNIAIPGDPRDTTSPRAMAQTLRNLTGLGK
CTX-M-15     -----
CTX-M-9      -PA-----T-----T-----QL--GG-----AI-----T-----Q---H
CTX-M-16     -PA-----T-----T-----QL--GG-----AI-----T-----Q---H
CTX-M-19     -PA-----T-----T-----QL--GG-----AI-----S-----T-----Q---H
* ***** ***** ***** ***** ***** ***** ***** ***** ***** ***** ***** *****

```

240

```

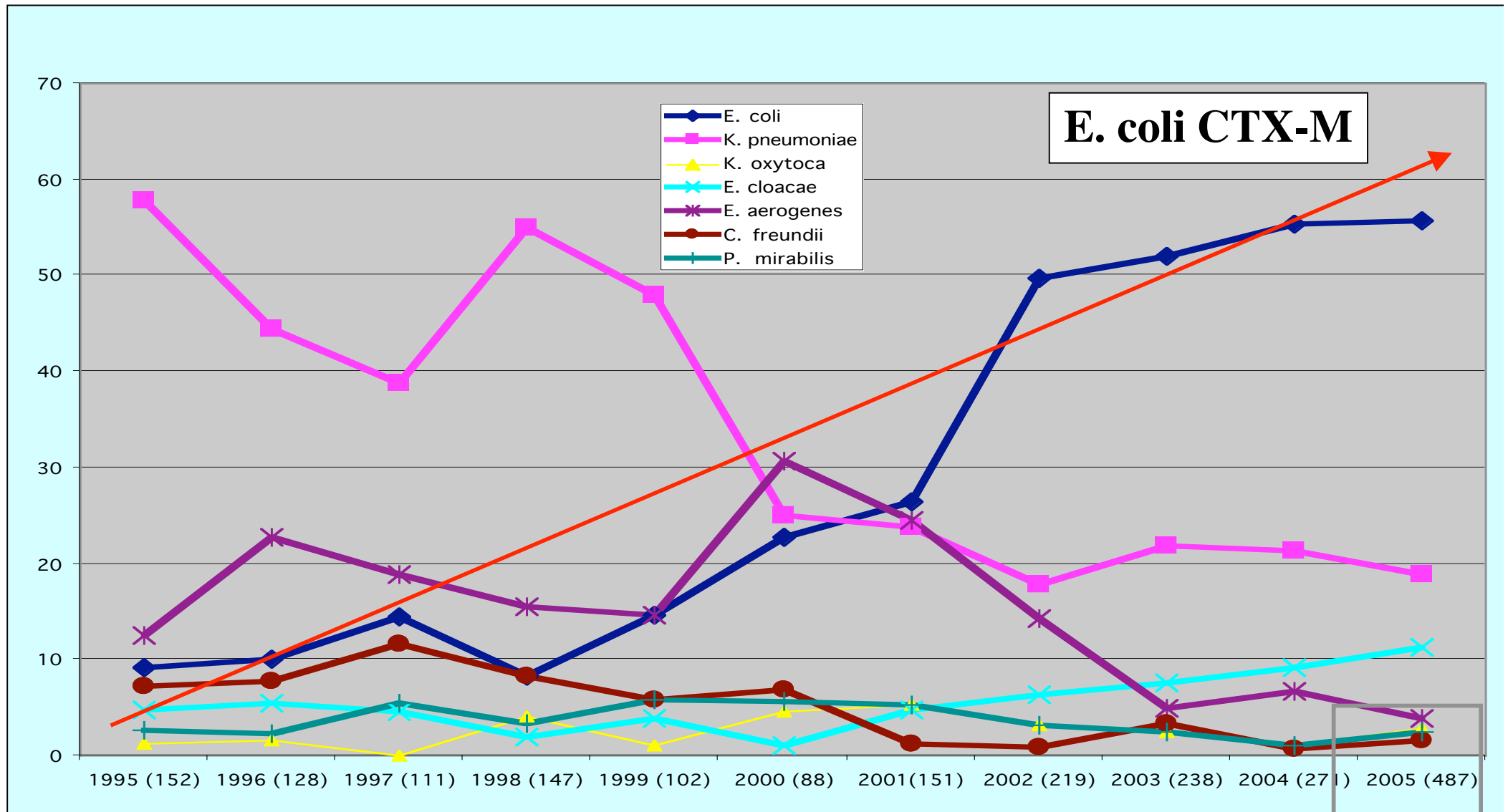
CTX-M-3      ALGDSQRAQLVTWMKGNTTGAASIQAGLPASWVVGDKTSGSDYGTNDIAVIWPKDRAPLILVTYFTQPQPKAESRRDVLASAQIVTDGL
CTX-M-15     -----
CTX-M-9      ---ET-----L-----R---T---TA-----QG---V-----QN-----R-IAE--
CTX-M-16     ---ET-----L-----R---T---TA-----G-----QG---V-----QN-----R-IAE--
CTX-M-19     ---ET-----L-----R---T---T-----G-----QG---V-----QN-----R-IAE--
*** ***** ***** ***** ***** ***** ***** ***** ***** ***** ***** *****

```

Phénotype des CTX-M

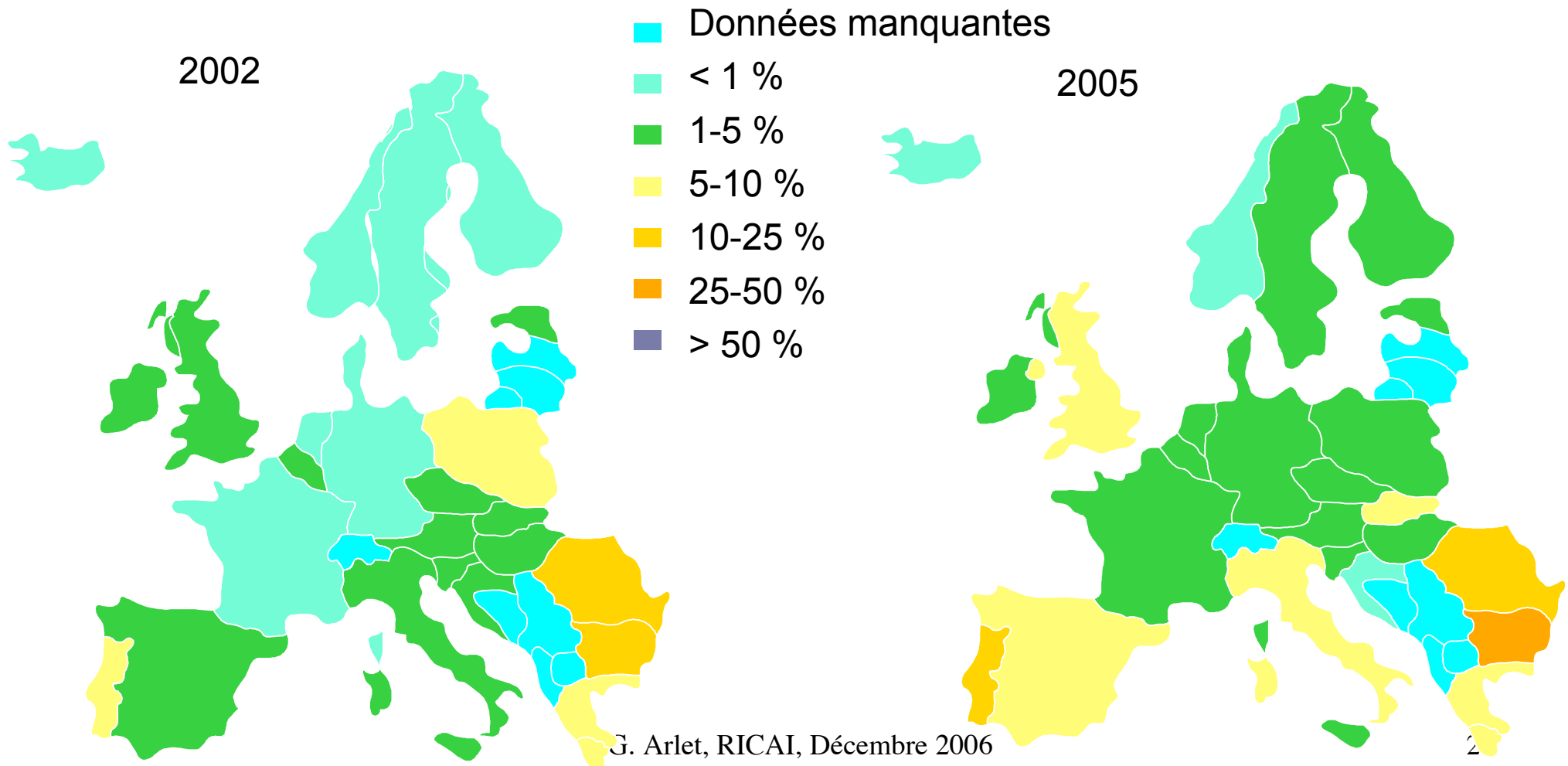
	CTX	CAZ	FEP	ATM
CTX-M-1	64	0.5	16	16
CTX-M-15	256	128	32	128
CTX-M-16	16	8	2	8
CTX-M-19	1	64	0.5	4

BLSE AP-HP 1995-2005 (%)



BLSE chez E. coli

ICAAC 2006 - D'après P. Nordmann et al., abstract C2-1659 actualisé

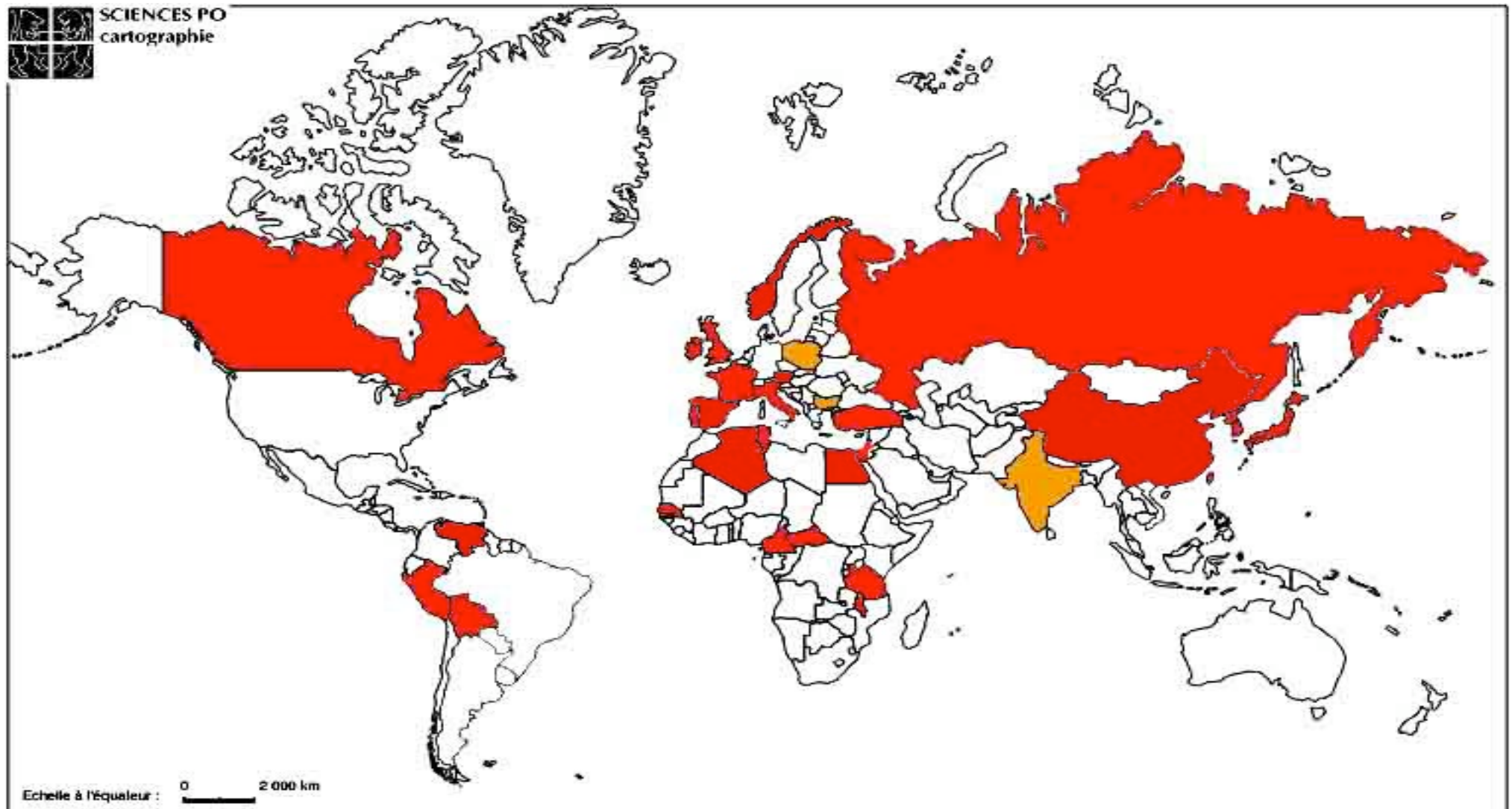


BLSE de type CTX-M chez E. coli

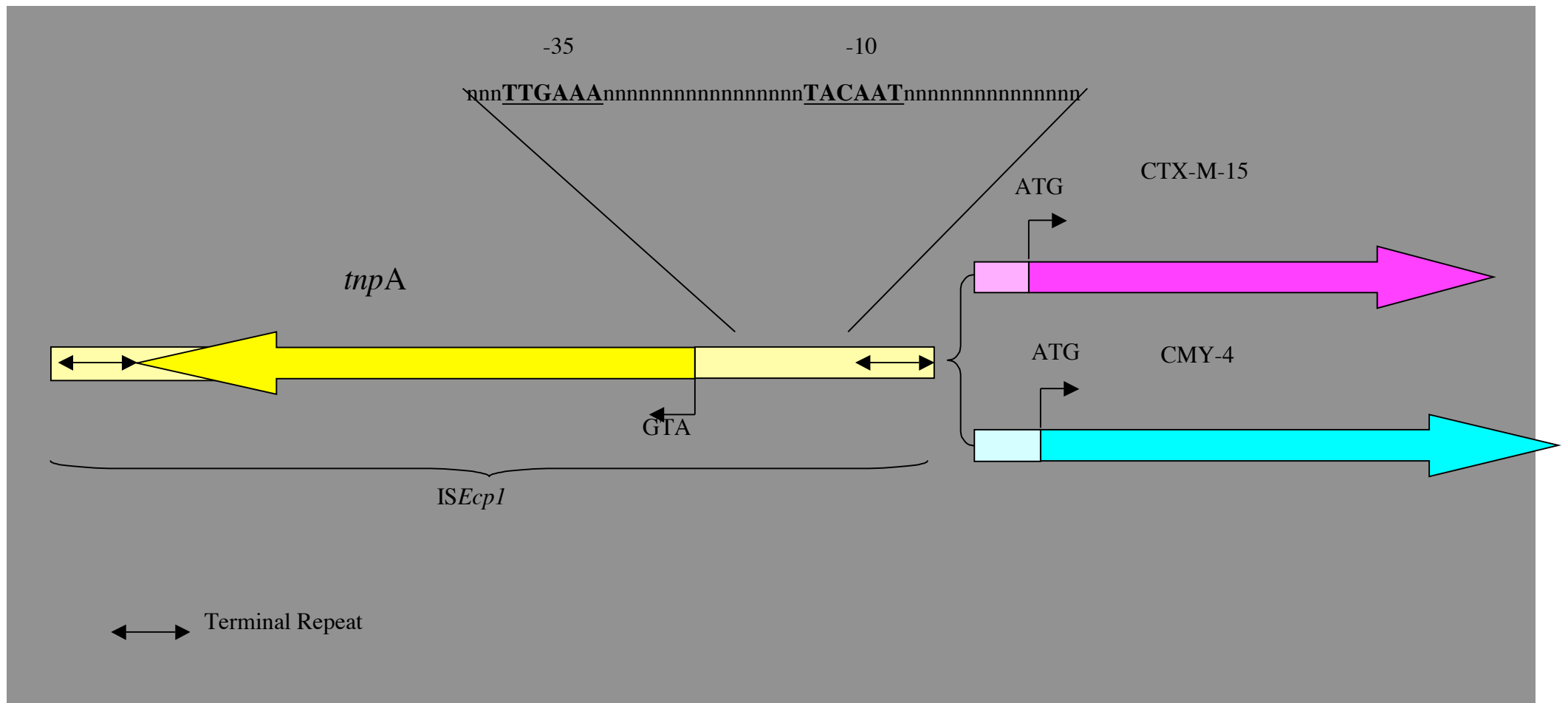
- **Sequence d'insertion *ISEcp1***
- **Haut niveau de résistance aux beta-lactamines**
 - **Résistance aux carbapénèmes par imperméabilité**
- **Multirésistante : aminosides, FQ, Cotrimoxazole**
- **Diffusion épidémique (clone et plasmide)**
 - **Long et moyen séjour**
 - **Infections communautaires**
- **Infections urinaires, pyélonéphrites**
- **Souches virulentes (Expec)**

Emergence de CTX-M-15

2001 → 2003 → 2006



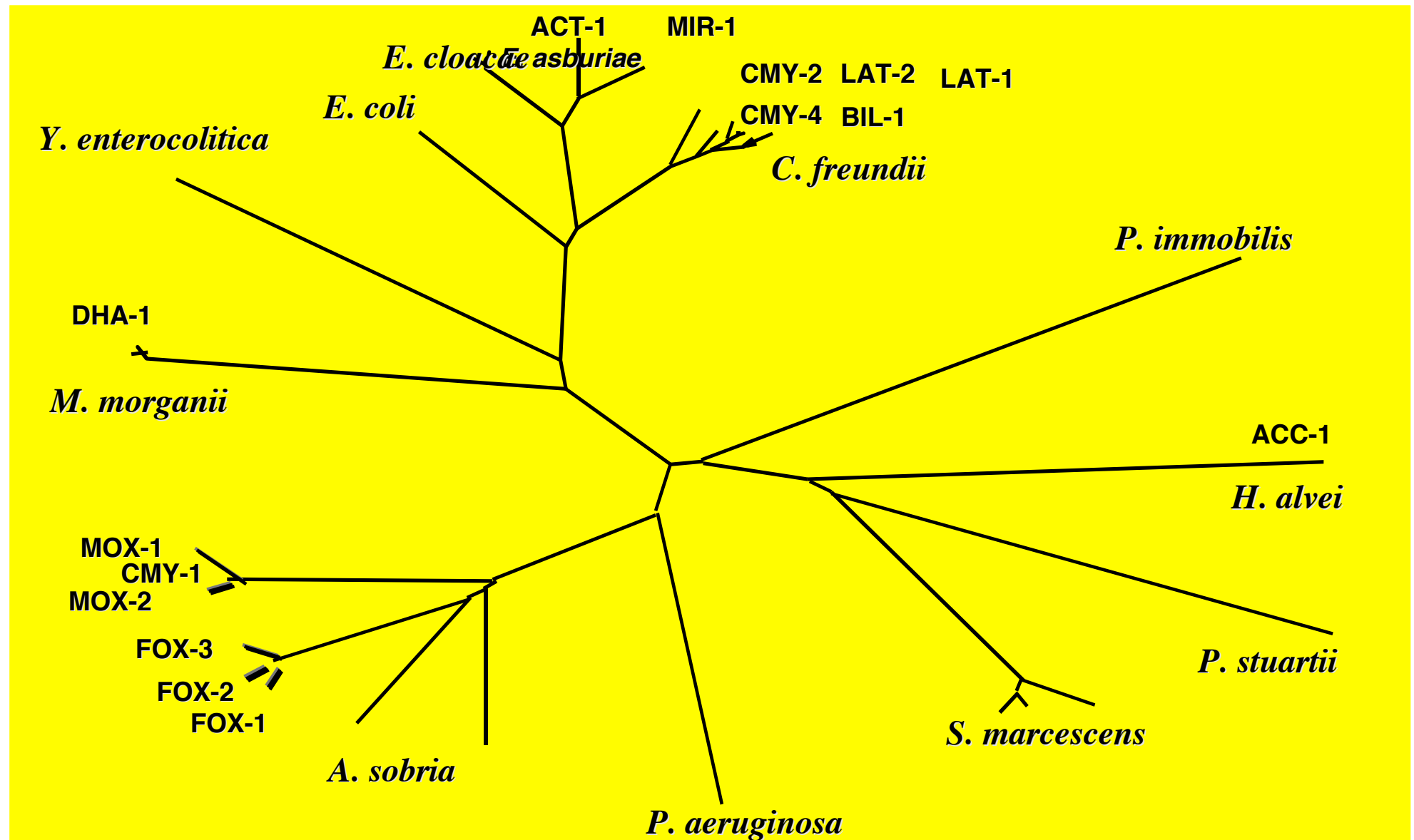
ISEcp1 et nouvelles β -lactamases



Céphalosporinases plasmidiques

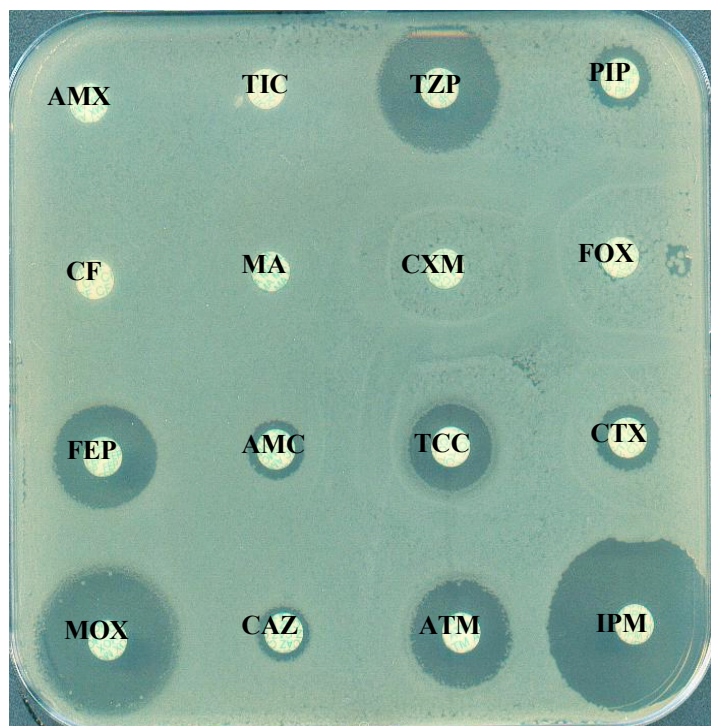
- ***E. coli, Salmonella, K. pneumoniae, P. mirabilis***
- **Phénotype ampC hyperproduit**
- **ampC sur un plasmide transférable, ou chromosomique (chez *P. mirabilis*).**
- **ampC seul sauf pour DHA-1 et ACT-1 qui ont un gène ampR fonctionnel en amont**

Phylogénèse des Céphalosporinases plasmidiques

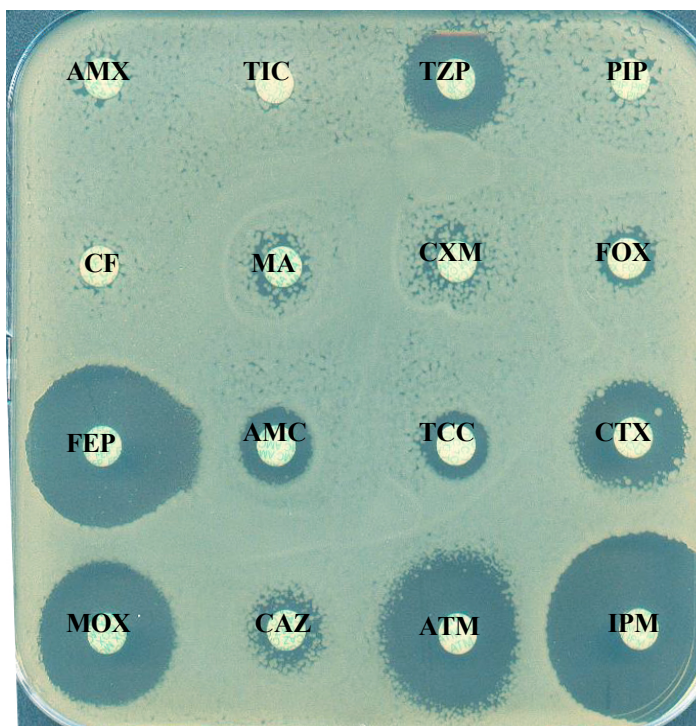


EXAMPLES

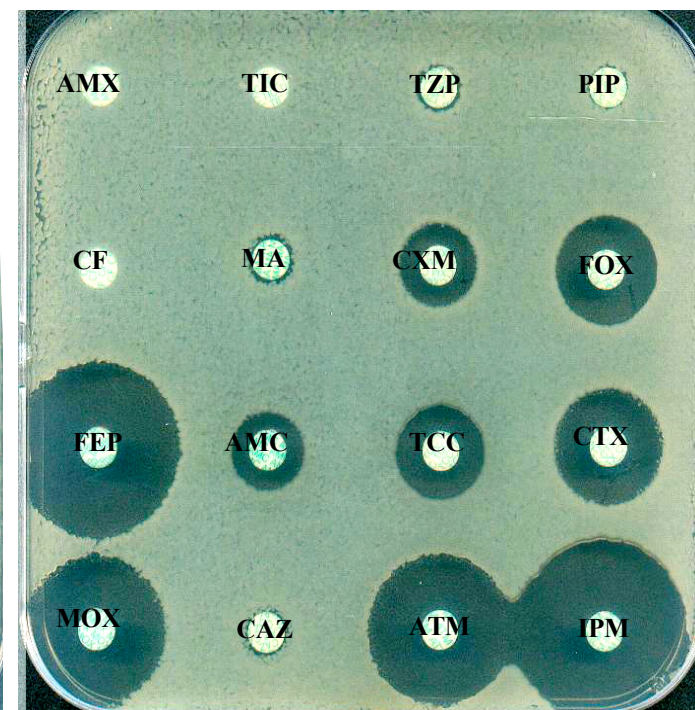
CMY-2

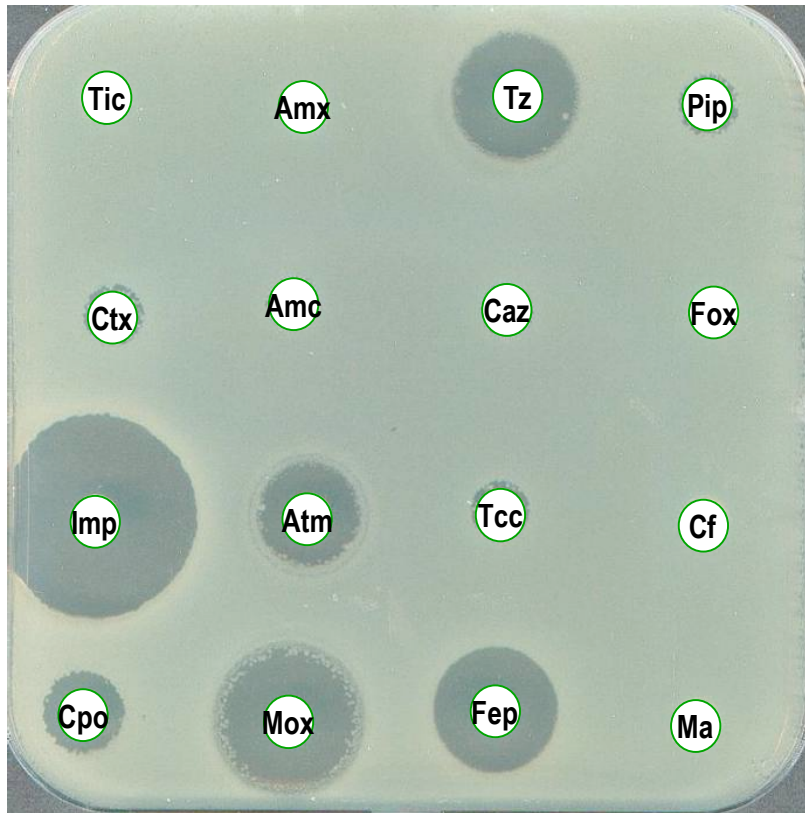


DHA-1



ACC-1



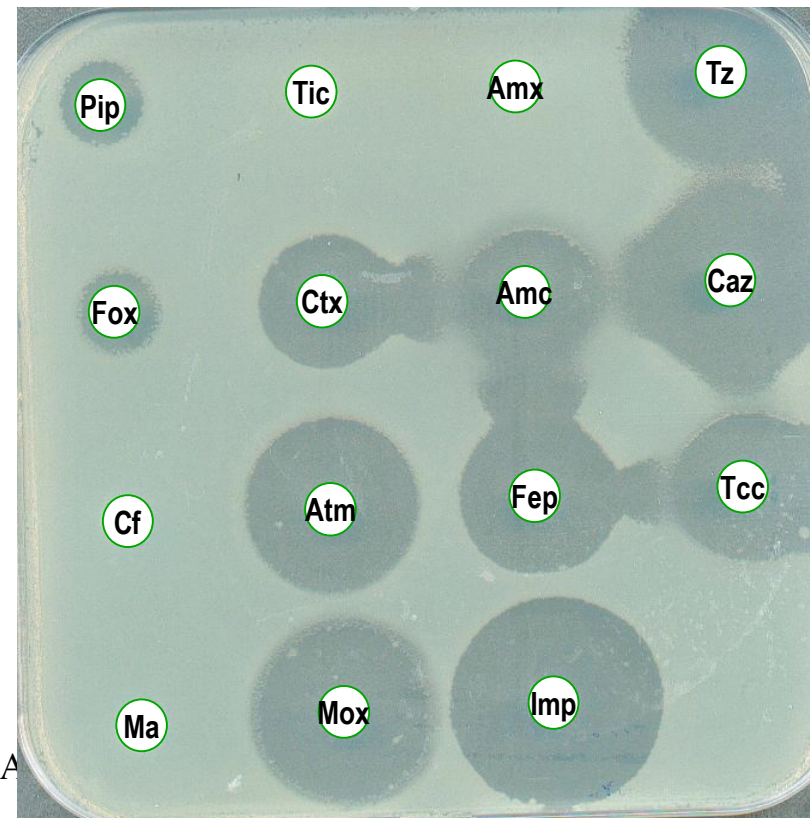


Escherichia coli

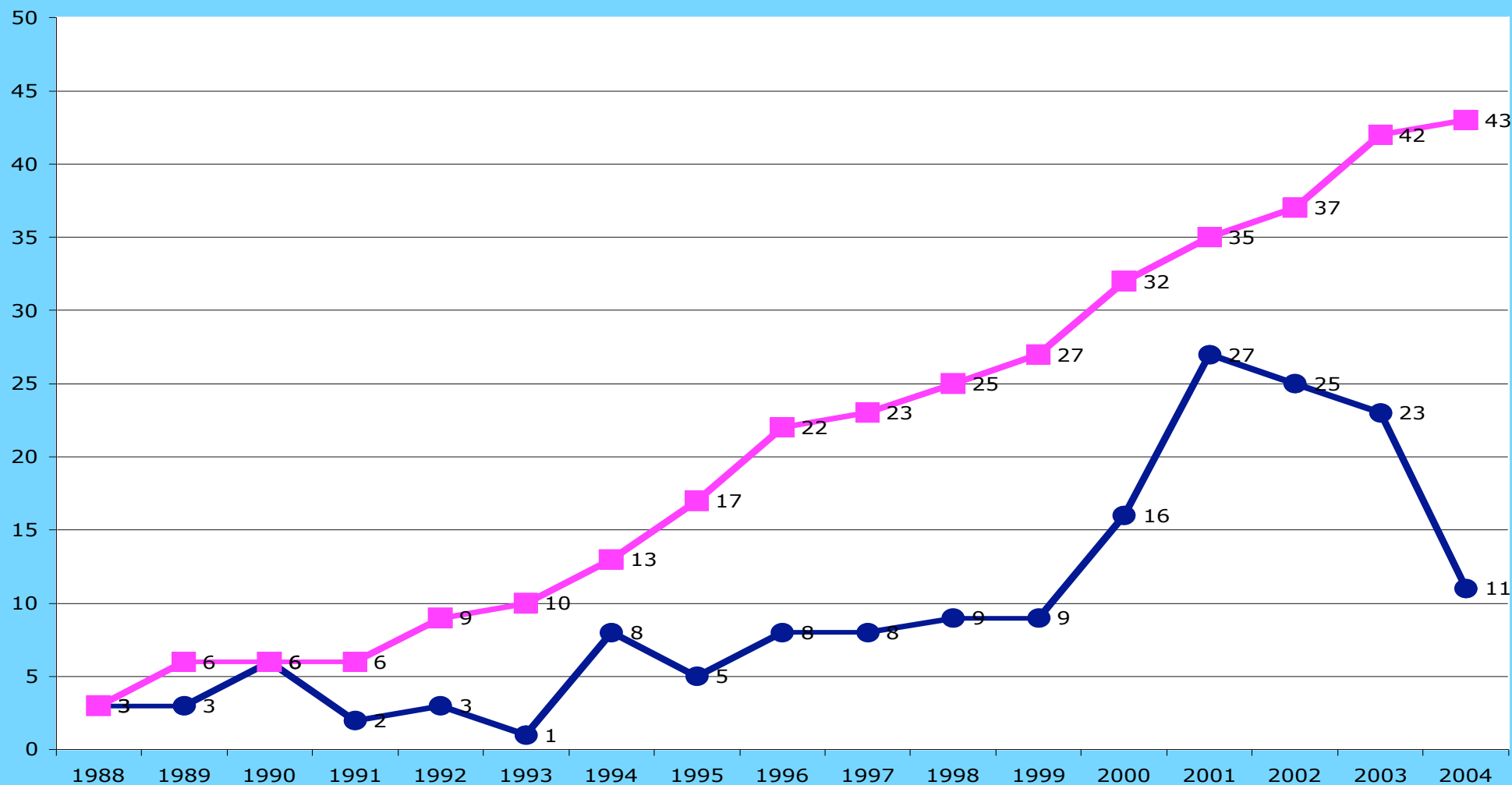
Producteur de C^{ase}
plasmidique (CMY-2)
et de BLSE

Une β -lactamase peut en
cacher une autre

+ cloxacilline



Résistance aux C3G chez Salmonella



Résistance aux C3G chez Salmonella

- **Prévalence entre 0.4 à 4%**
- **BLSE**
 - **TEM-52 (F)**
 - **SHV-2, SHV-5, SHV-12**
 - **CTX-M-15 (F), CTX-M-14**
 - **PER-1, PER-2**
- **Case plasmidiques**
 - **CMY-2 (F), ACC-1, DHA-1**

Conclusion

- **Changement d'enzymes :**
 - CTX-M
 - VEB
- **Changement d'hôtes :**
 - *E. coli*
 - *Salmonella*
- **Changement épidémiologique**
 - Infections communautaires
 - Diffusion vétérinaire
- **Association de malfaiteurs**
 - BLSE + CASE ou BLSE + MBL
 - BLSE + CASE + MBL