



# Céphalosporinases plasmidiques

G. Arlet

Faculté de Médecine, UPMC-Paris VI  
Hôpital Tenon, AP-HP



# Rappel historique

- 1988 : MIR-1 USA
- 1989 : BIL-1 Pakistan
- 1989 : FOX-1 Argentine
- 1989 : CMY-1 Corée
- 1990 : CMY-2 Grèce
- 1991 : MOX-1 Japon
- 1992 : ACT-1 USA
- 1992 : DHA-1 Arabie Saoudite
- 1994 : ACC-1 Allemagne

# Dénomination incertaine

- Groupe CMY-2
  - LAT pour **L**atamoxef
  - BIL pour **B**ilal
  - CMY-2 like pour **cé**pham**my**cinase
- Groupe CMY-1
  - CMY-1 like pour **cé**pham**my**cinase
  - MOX pour **mox**alactam
  - FOX pour **ce**fo**x**itine
- Groupe MIR-ACT
  - MIR pour **M**iriam hospital
  - ACT pour **A**mp**C** Type
- DHA pour **D**harhan hospital
- ACC pour **A**mbler **C**lass **C**

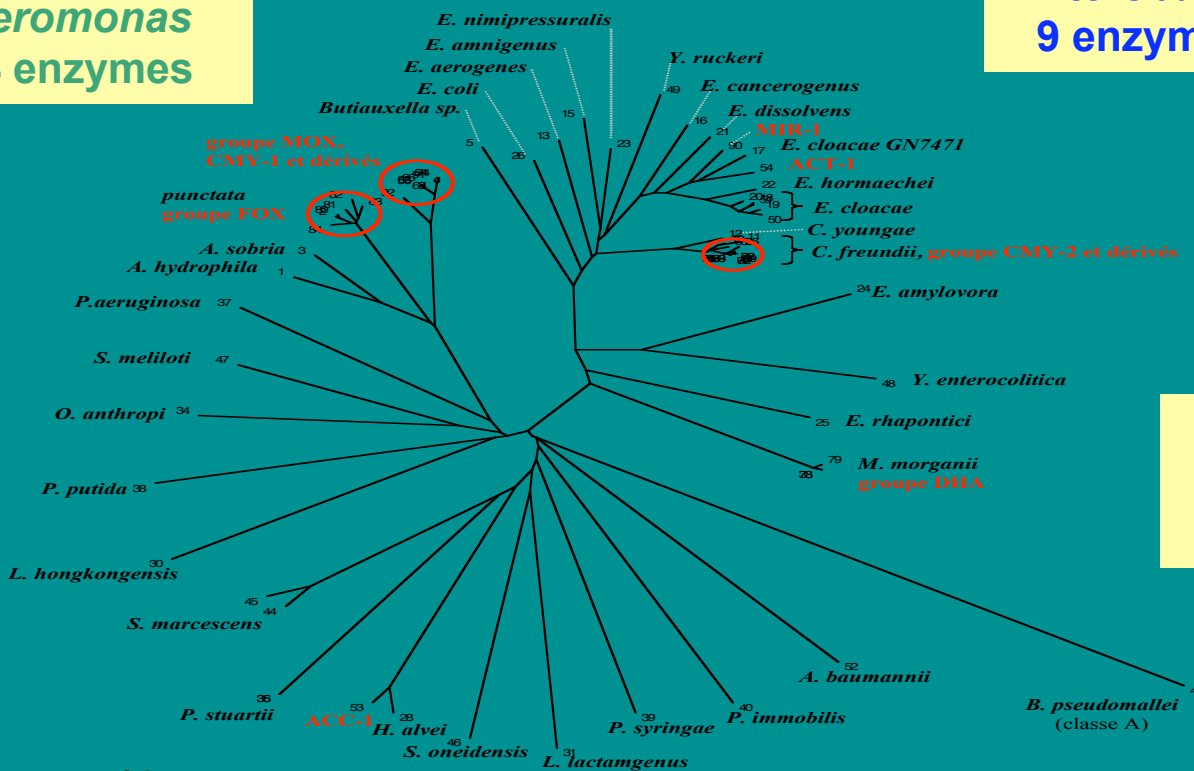
# Phylogénie

2 clusters  
*Aeromonas*  
14 enzymes

cluster  
*Enterobacter*  
9 enzymes

cluster  
*C. freundii*  
30 enzymes

cluster  
*M. morgani*  
3 enzymes



cluster  
*H. alvei*  
2 enzymes

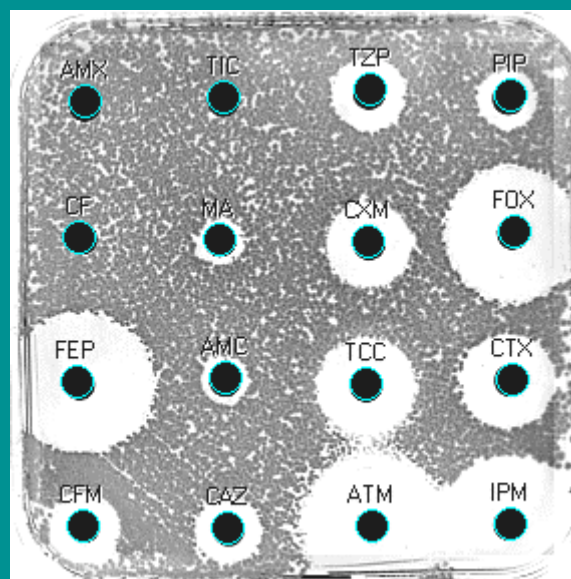
# Les espèces concernées

- *Klebsiella pneumoniae* : **CMY-1**, **FOX**, **MOX**, **CMY-2**  
**MIR**, **ACT**, **ACC**, **DHA**
- *Klebsiella oxytoca* : **DHA**, **FOX**
- *Salmonella enterica* : **CMY-2**, **ACC**, **DHA**, **FOX**
- *Escherichia coli* : **CMY-2**, **CMY-1**, **DHA**, **FOX**, **ACT**, **MIR**
- *Proteus mirabilis* : **CMY-2**, **DHA**
- *Shigella* : **CMY-2**
- *Enterobacter cloacae* : **CMY-2**, **DHA**, **FOX**
- *Enterobacter aerogenes* : **CMY-1**
- *Citrobacter freundii* : **ACC**
- *Citrobacter koseri* : **CMY-2**
- *Providencia stuartii* : **CMY-2**
- *Serratia marcescens* : **CMY-2**

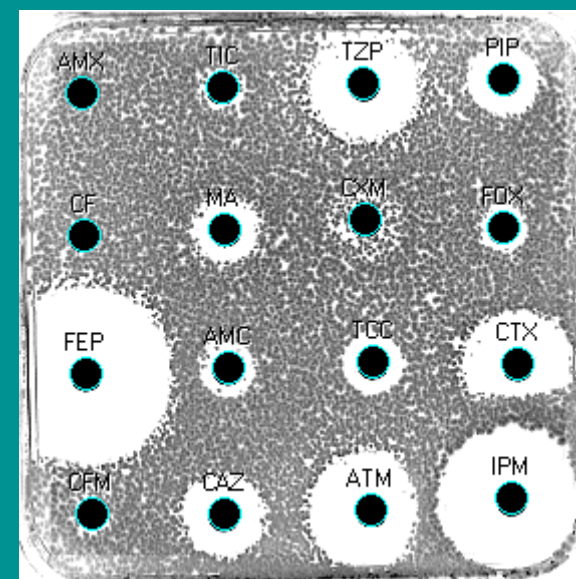
# Expression phénotypique



CMY-2



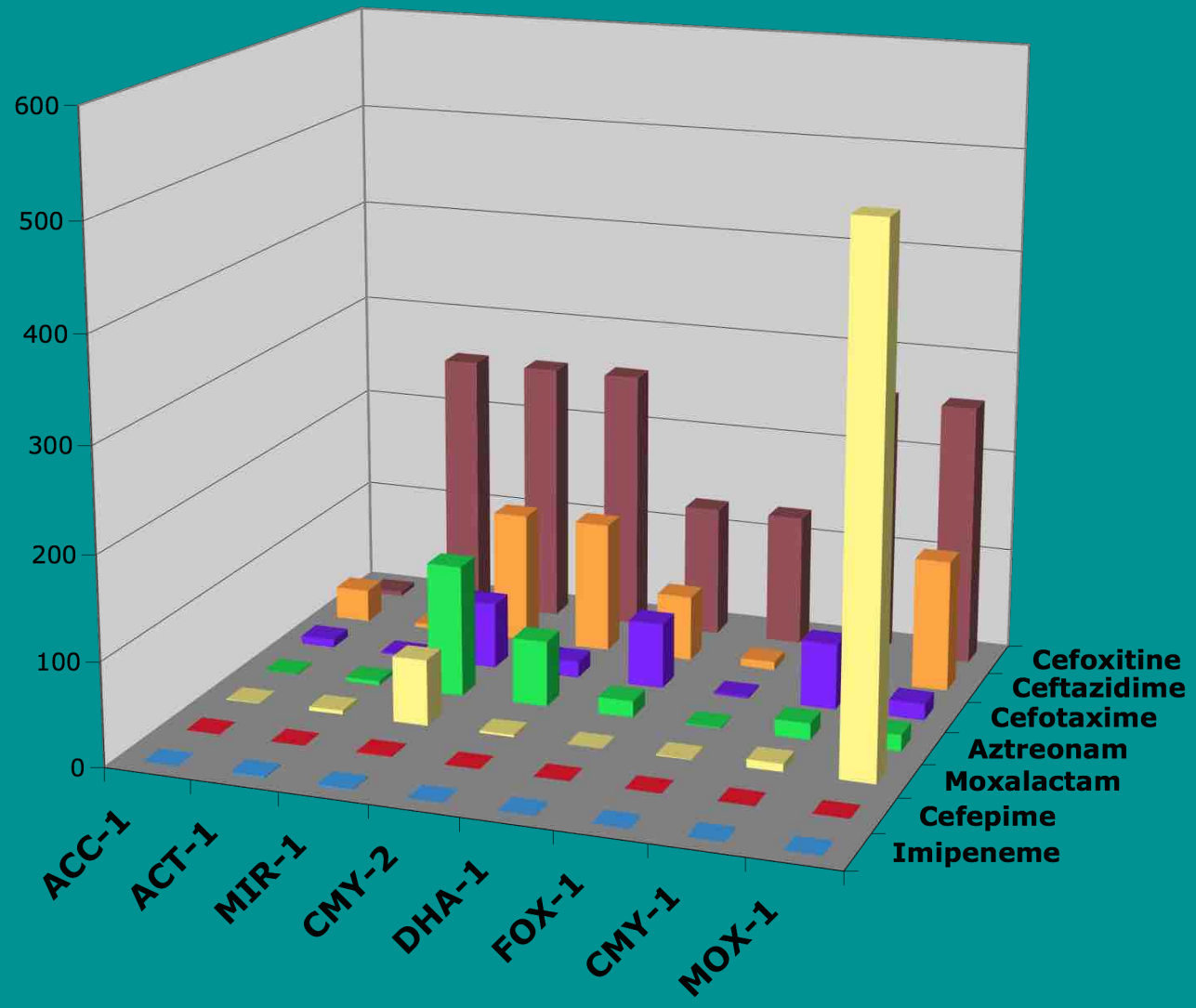
ACC-1



DHA-1

# Expression phénotypique

- Expression X 24 à 100 par rapport aux enzymes chromosomiques
- Inductible : DHA-1, ACT-1, CMY-13
- Nombre de copies de plasmides (2 à 12)
- Promoteurs hybrides (MIR-1; x 8)
- Promoteurs modifiés (ACT-1; x 17)



# Protéines et Enzymologie

- Protéine de 380 aa (378-386)
- pI de 6,4 à >9 (FOX, DHA,..., CMY-2)
- Hydrolyse préférentielle cephaloridine
- Inhibition par cloxacilline
- Pas d'inhibition par ac. clavulanique
- Tazobactam (ACC : R  $\longrightarrow$  DHA : S)

# Diffusion mondiale



★ : ACT-1 et MIR-1  
★ : DHA-1

★ : FOX  
★ : CMY-2-like

★ : CMY-1-like  
★ : ACC-1



# Isolement en dehors des MCO

- SSR-SLD
- Maisons de retraite
- Communautaire
- Vétérinaire et environnement
  - Chez l'animal
  - Dans la nourriture (bétail, volailles, poissons)
  - Dans l'eau

# Mobilisation de gènes

- *CMY-2* type, *ACC* : *ISEcp1*
- *FOX*, *MOX*: séquences d'insertion des *Aeromonas*
- *DHA*, *CMY-1* type : *ISCR1* sur des intégrons complexes de classe 1
- *CMY-13* : transposon *IS26*



# Supports plasmidiques

- *CMY-2* type : A/C, I1, I2, K/B, F
- *CMY-1* type : HI2
- *DHA* : A/C, F

# Evolution actuelle

- Résistance au céfépime
  - Association BLSE : CTX-M, SHV
  - ESAC.
- Résistance à l'imipénème
  - Imperméabilité : CMY-2, ACC, DHA, ACT
    - K. pneumoniae, E. coli, Salmonella
  - Association carbapénémases : VIM, IMP, NDM

## ESAC

## extended-spectrum AmpC

- CMI du céfépime x 16 à 32

CMY-33	WPLKADSIINGS	SKVA--ALPAVEVNPPAPAVKASWVHKTGSTGGFGSYVAFVPEKNLG	353
CMY-44	WPLKADSIINGS	SKVA----PAVEVNPPAPAVKASWVHKTGSTGGFGSYVAFVPEKNLG	351
CMY-2	WPLKADSIINGS	SKVALAALPAVEVNPPAPAVKASWVHKTGSTGGFGSYVAFVPEKNLG	355
HKY28	WPVNPDI IIN---	NKIALAARPVKPITPPTPAVRASWVHKTGATGGFGSYVAFIPEKELG	348
CHE	WPVEANTVVEGSDP-----	LPVVEVNPPAPPVKASWVHKTGSTGGFGSYVAFIPEKQIG	349
HD	YPVKLSRLIEGNNAG----	MIPATAITPPQPELRAGWYNKTGSTGGFSTYAVFIPAKNIA	346

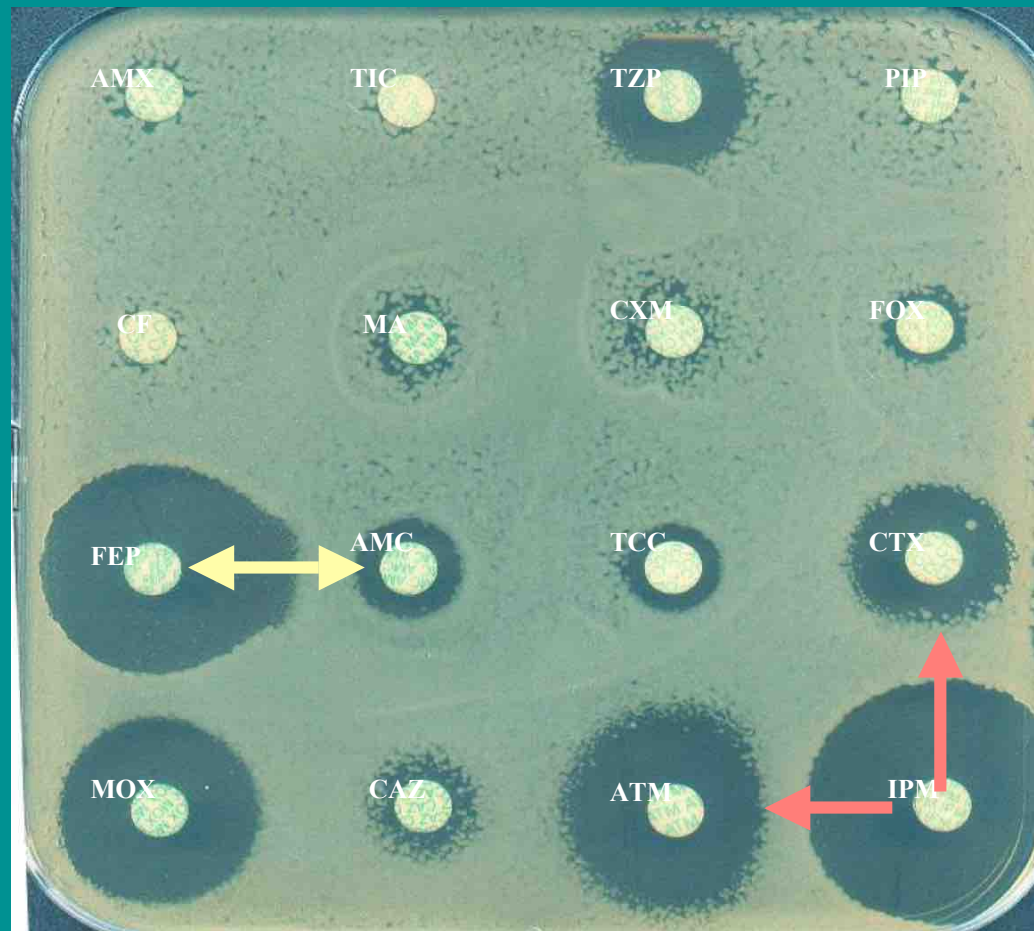
| 280            | 290            | 300            | 310            | 320            | 330



# Détection phénotypique

- Sensibilité acide boronique et cloxacilline.
- Mise en évidence de BLSE
- Hodge Test

# D t ction phénotypique

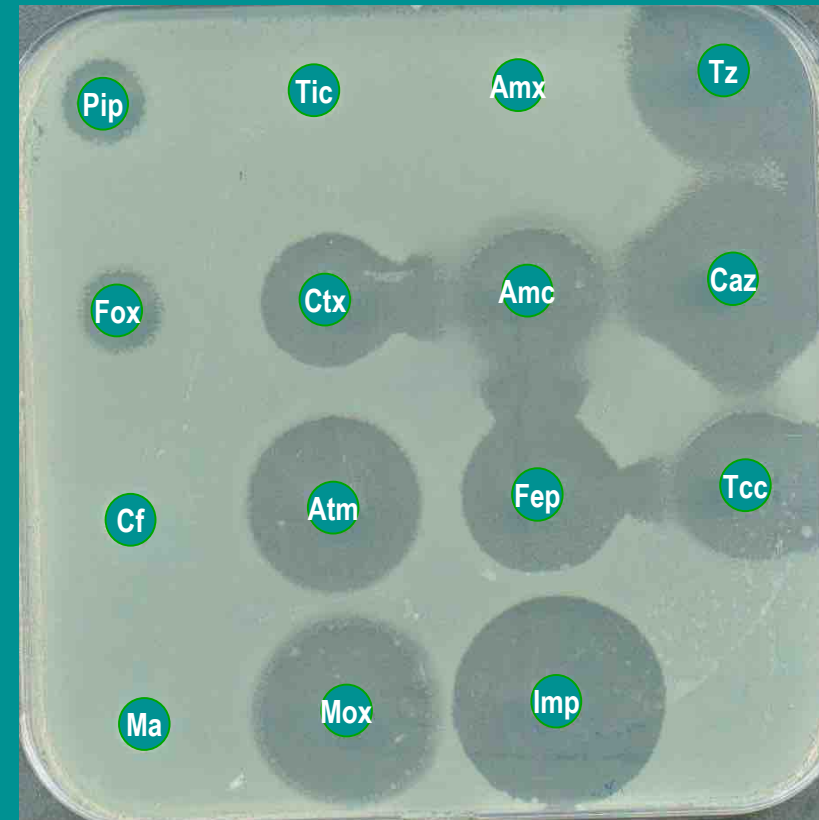
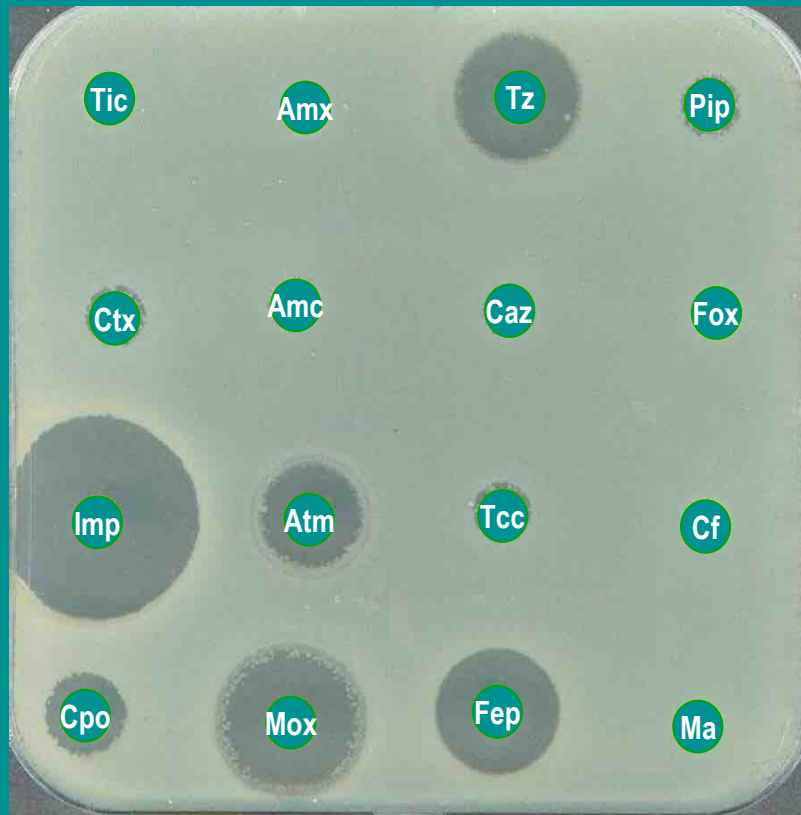


# Détection phénotypique

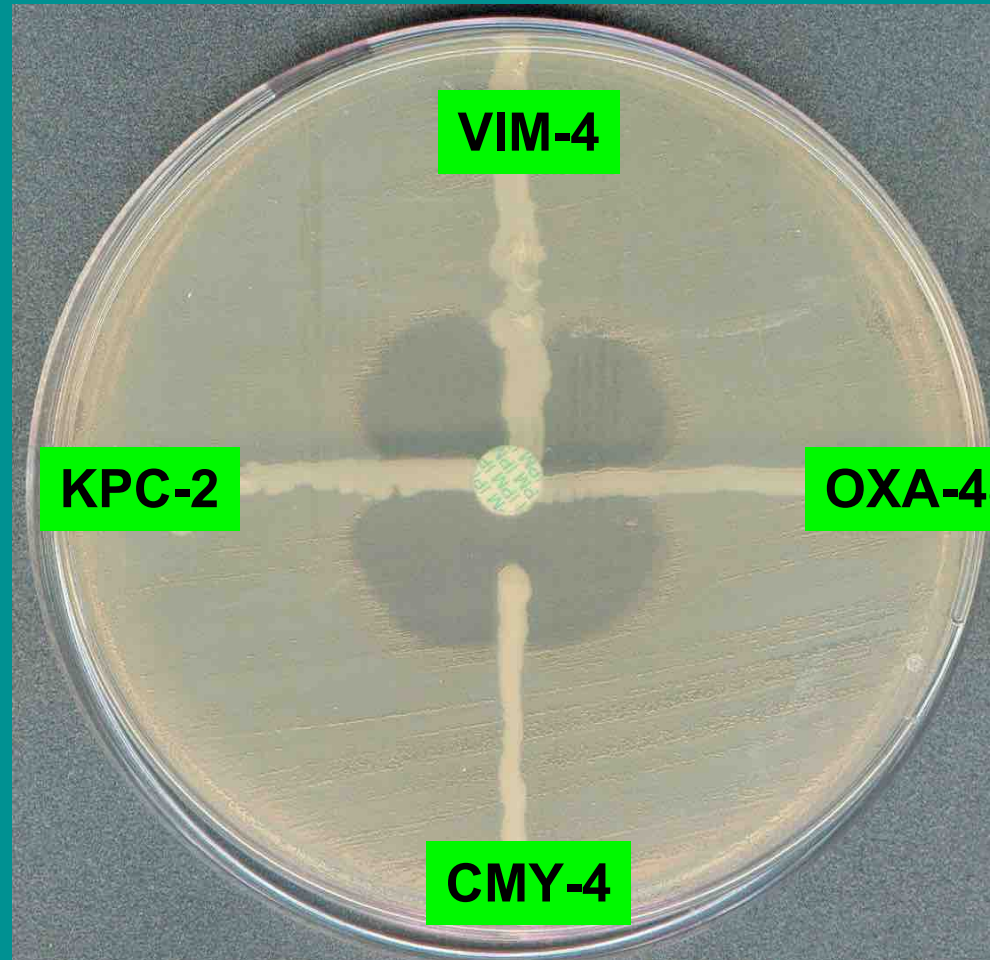


# Détection phénotypique

+ cloxacilline

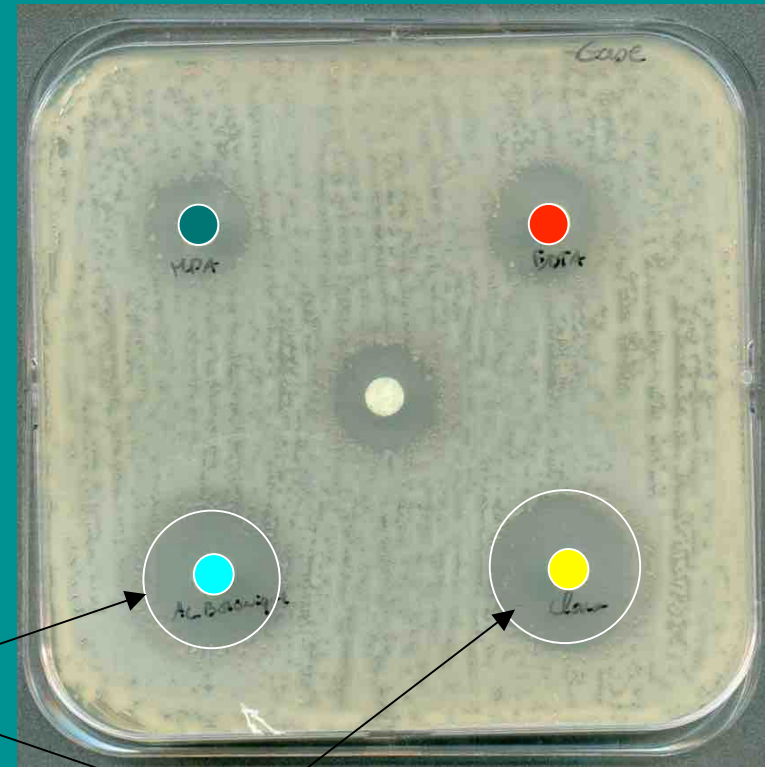
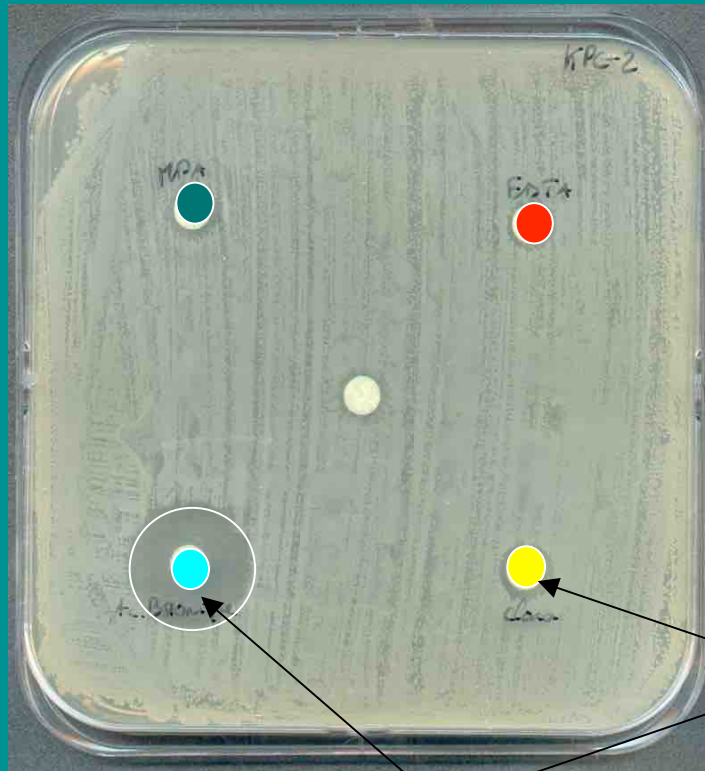


# Hodge Test



## KPC

## CASE



**Ac. boronique**

**Cloxacilline**



# Remerciements

- Charlotte Verdet
- Guilène Barnaud
- Alexandra Doloy
- Dominique Decré
- Valérie Gautier
- Caroline Dallenne
- Mickael Anselmi
- Alain Philippon