

BÊTA-LACTAMASES BLSE DE TYPE CTX-M

BETA-LACTAMASES ESBL AND CTX-M-types

Par Alain PHILIPPON¹, Guillaume ARLET², Bogdan I. IORGA³

(Manuscrit soumis le 30 juillet 2022, accepté le 18 octobre 2022)

RÉSUMÉ

Dans les années 1980, la prescription des premières céphalosporines de troisième génération (C3G) en médecine humaine a provoqué la sélection de mutants ou variants de pénicillinases de type TEM ou SHV dénommées : « Bêta-Lactamases à Spectre Elargi/Etendu » ou BLSE. Dans les années 1990 ont émergé de nouvelles enzymes ou CéfoTaXimases-München (CTX-M), transférables, inactivant les C3G, certaines étant devenues pandémiques. Elles sont maintenant retrouvées dans les trois écosystèmes (homme, animal, environnement) et leur grande diffusivité est liée à l'insertion du gène *bla*_{CTX-M} (plasmide, transposon, intégron, séquence d'insertion) et à son association à d'autres gènes : des gènes de résistance par exemple aux fluoroquinolones et/ou aminoglycosides, mais aussi des gènes de virulence. Ces phénomènes ont conduit à la notion de clone majoritaire, en particulier chez l'homme, comme *Escherichia coli* ST131 du groupe phylogénétique B2 et du sérotype O25b ou H4 producteur du variant CTX-M-15. Ces gènes, d'une grande diversité, retrouvés chez de nombreux animaux (volailles, bovins, ovins..., voire les coquillages et les mouches) sont issus d'entérobactéries du genre *Kluyvera* dont la taxonomie et l'habitat restent à être mieux précisés.

Mots clés : bêta-lactamase, BLSE, CTX-M, diversité, phylogénie, diffusion, homme, animal, environnement

ABSTRACT

*The prescription in the 80s of the first third generation cephalosporins (3GC) in human medicine selected mutants or variants of penicillinases of the TEM or SHV type denominated: "Beta-Lactamases with Extended/Extended Spectrum" or ESBL. Subsequently, in the 90s, emerged new enzymes called CefoTaXimases-München (CTX-M), inactivating TGC and transferable, some being pandemic. Such a success, because they are found in the three ecosystems (human, animal, environment) is related to their good diffusibility linked on the one hand to the insertion of the *bla*_{CTX-M} gene (plasmid, transposon, integron, insertion sequence) and on the other hand to its association with other resistance genes such as fluoroquinolones and/or aminoglycosides, but also those of virulence, leading to the notion of majority clone, in particular in humans such as *Escherichia coli* ST131 of phylogenetic group B2 and serotype O25b: H4 producer of the variant CTX-M-15. These genes of great diversity widespread in animals, even in bivalves and flies, are derived from Enterobacterales and the genus *Kluyvera* whose taxonomy and habitat remain to be better specified.*

Keywords: beta-lactamase, ESBL, CTX-M, diversity, phylogeny, widespread, human, animal, environment

1. Faculté de Médecine. Université de Paris Cité.

Courriel : fephillips66@gmail.com

2. Sorbonne Université, U1135, CIMI-Paris, Paris, France.

3. Université Paris-Saclay, CNRS, Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette, France.



INTRODUCTION

Dans le contexte du paradigme : « Une Seule Santé », émerge actuellement le thème de l'antibiorésistance et en particulier, celui relatif au principal mécanisme de résistance acquise ou naturelle chez certaines espèces bactériennes, à savoir les BLSE (« ESBL » pour les anglo-saxons) de type CTX-M (Bonnet 2004 ; Cantón *et al.* 2012 ; Doi *et al.* 2017 ; Castanheira *et al.* 2021). La principale famille d'antibiotiques, les bêta-lactamines, comprend plusieurs classes : les dérivés de la pénicilline (pénicillines à spectre étroit, pénicillines anti-staphylococciques, aminopénicillines, carboxypénicillines, uréidopénicillines, amidino-pénicillines), les céphalosporines de première génération (C1G), les céphamycines, les céphalosporines de deuxième, troisième et quatrième générations (C2G, C3G, C4G), les monobactames (aztréonam) ou encore les carbapénèmes... Une telle diversité de molécules reflète les efforts et le succès de la recherche pharmaceutique pour tenter de contrer la multiplicité des mécanismes de résistance enzymatique caractérisant les bêta-lactamases. À ce jour, plus de 7 500 de ces enzymes appartenant à quatre classes moléculaires (A, B, C, D) sont répertoriées dans la *Beta-Lactamase DataBase* (BLDB, <http://bldb.eu>) (Naas *et al.* 2017).

C'est une longue histoire que celle des BLSE ou « ESBL », dont une première étape importante est l'isolement des premières

souches dans les années 1985, en Europe d'abord en Allemagne et surtout en France (Clermont-Ferrand Paris), de bêta-lactamases responsables de la résistance aux C3G dénommées *extended-spectrum cephalosporins*, incluant à l'époque, le céfotaxime (CTX) et la ceftazidime (CAZ) (Bauerfeind & Horl 1987 ; Sirot *et al.* 1987).

Chez l'homme, les bêta-lactamases d'alors dominantes (types TEM et SHV) qui diffusaient au sein des bacilles à Gram-négatif, car transférables, étaient dénommées « pénicillinases » ou *broad-spectrum beta-lactamases*. Cette nouvelle étape de la résistance aux C3G par évolution moléculaire, à savoir une ou plusieurs mutations ponctuelles des gènes codant les types TEM ou SHV, a nécessité de proposer un terme pour ces enzymes modifiées, beaucoup mieux adaptées grâce à une affinité augmentée pour leurs substrats, les bêta-lactamines : elles ont d'abord été appelées céfotaximases ou ceftazidimases, pour retenir *in fine* le terme de *Extended-Spectrum Beta-lactamases/ ESBL* ou en français, Bêta-Lactamases à Spectre Élargi ou Étendu/BLSE (Philippon *et al.* 1988 ; Philippon *et al.* 1989). Si par la suite, de nouvelles BLSE ont été identifiées dont une première céfotaximase-München (CTX-M-1) en 1989 partageant seulement 36,1% d'identité avec la BLSE TEM-3, la pandémie actuelle est maintenant nettement dominée par les BLSE de type CTX-M et ses 250 variants (Figure 1) (Bauernfeind *et al.* 1990 ; Naas *et al.* 2017).

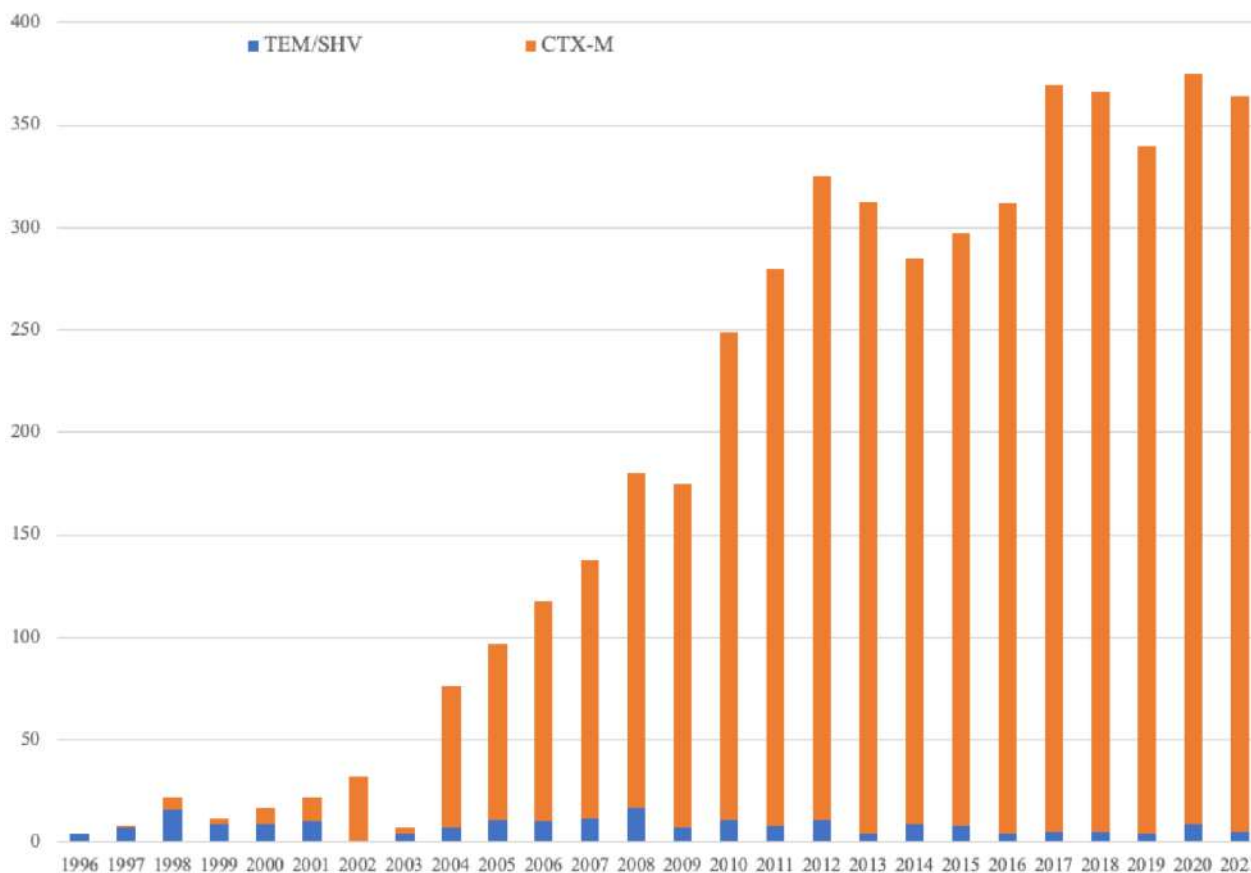


Figure 1 : Bêta-lactamases : évolution du nombre de publications selon deux groupes enzymatiques (PubMed, 16.06.2022).

HISTORIQUE

La première étape de la résistance aux C3G a été la détection simple des premières BLSE (TEM, SHV) s'accompagnant d'un niveau de résistance faible (CMI de 1 à 2 microgramme/ml) justifiant la catégorisation clinique de sensible par la mise en évidence d'une synergie entre l'acide clavulanique (inhibiteur de bêta-lactamases de la classe moléculaire A) et une C3G, initialement céfotaxime, ceftazidime ou ceftriaxone (Figure 2) (Brun-Buisson *et al.* 1987 ; Jarlier *et al.* 1988 ; Legrand *et al.* 1999). Puis furent détectées et identifiées dans les années 1990 de nouvelles BLSE : FEC-1 (*E. coli*, Japon), CTX-M-1 (*E. coli*, Allemagne), MEN-1 (*E. coli*, France), CTX-M-2 (*Salmonella enterica*, Argentine), Toho-1 (*E. coli*, Japon) ... (Bonnet 2004). L'autre avancée, maintenant essentielle, résulte de l'approche

moléculaire avec le séquençage qui a permis leur classification avec au moins 246 variants pour les bêta-lactamases de type TEM (Naas *et al.* 2017). Par la suite, le séquençage génomique (WGS) a permis une identification non seulement de la bêta-lactamase, mais aussi des gènes de leur diffusivité (plasmide, transposon, intégron, séquence d'insertion). L'approche phylogénétique a abouti à la mise en évidence de la ou des bactérie(s) progénitrice(s). Ainsi FEC-1 et MEN-1 ont été finalement identifiées comme étant identiques à CTX-M-1 et Toho-1 à CTX-M-44 (Cantón *et al.* 2012). L'individualisation actuelle de plus de 250 variants dans la banque de données BLDB a permis la caractérisation de variants épidémiques tel le variant CTX-M-15 chez l'homme (Naas *et al.* 2017). *Kluyvera ascorbata* fut une des premières entérobactéries progénitrices identifiée (Humeniuk *et al.* 2002).

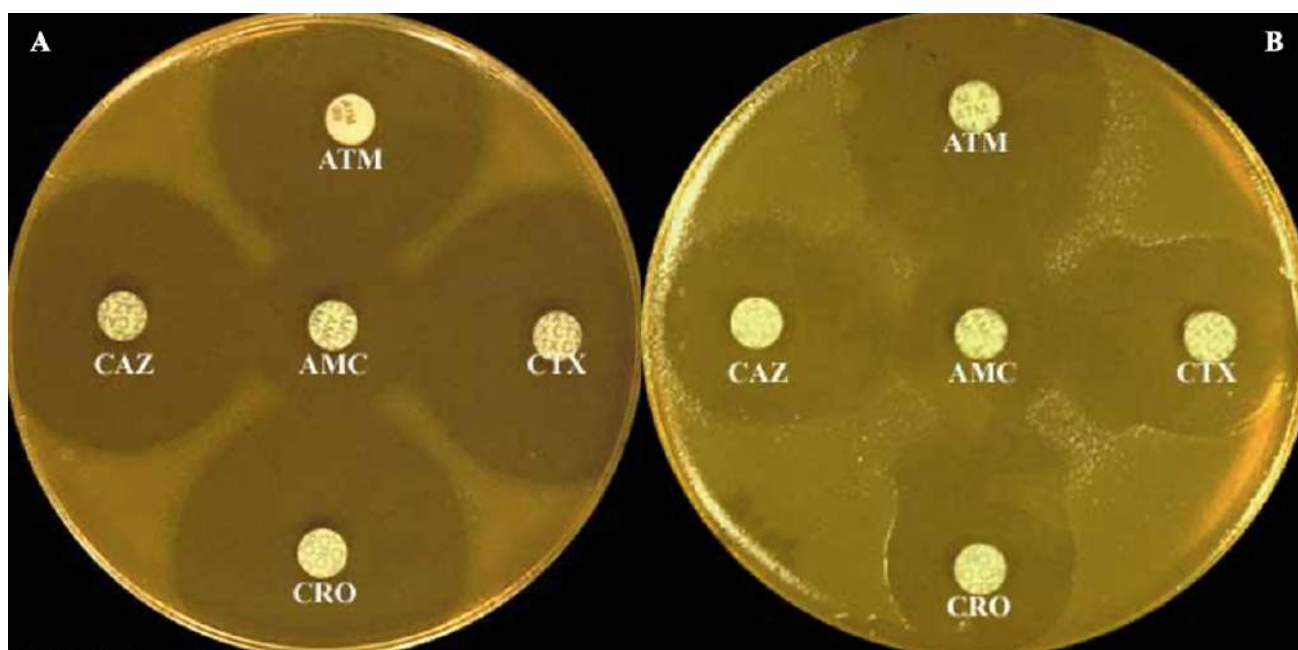


Figure 2 : BLSE chez *Escherichia coli* : Test de synergie par la méthode de diffusion ou des disques : CTX (céfotaxime), CRO (ceftriaxone), CAZ (ceftazidime), AZT (aztréonam) et AMC (amoxicilline et acide clavulanique). A/ souche sensible B/ souche productrice

PHYLOGÉNÈSE – CLASSIFICATION

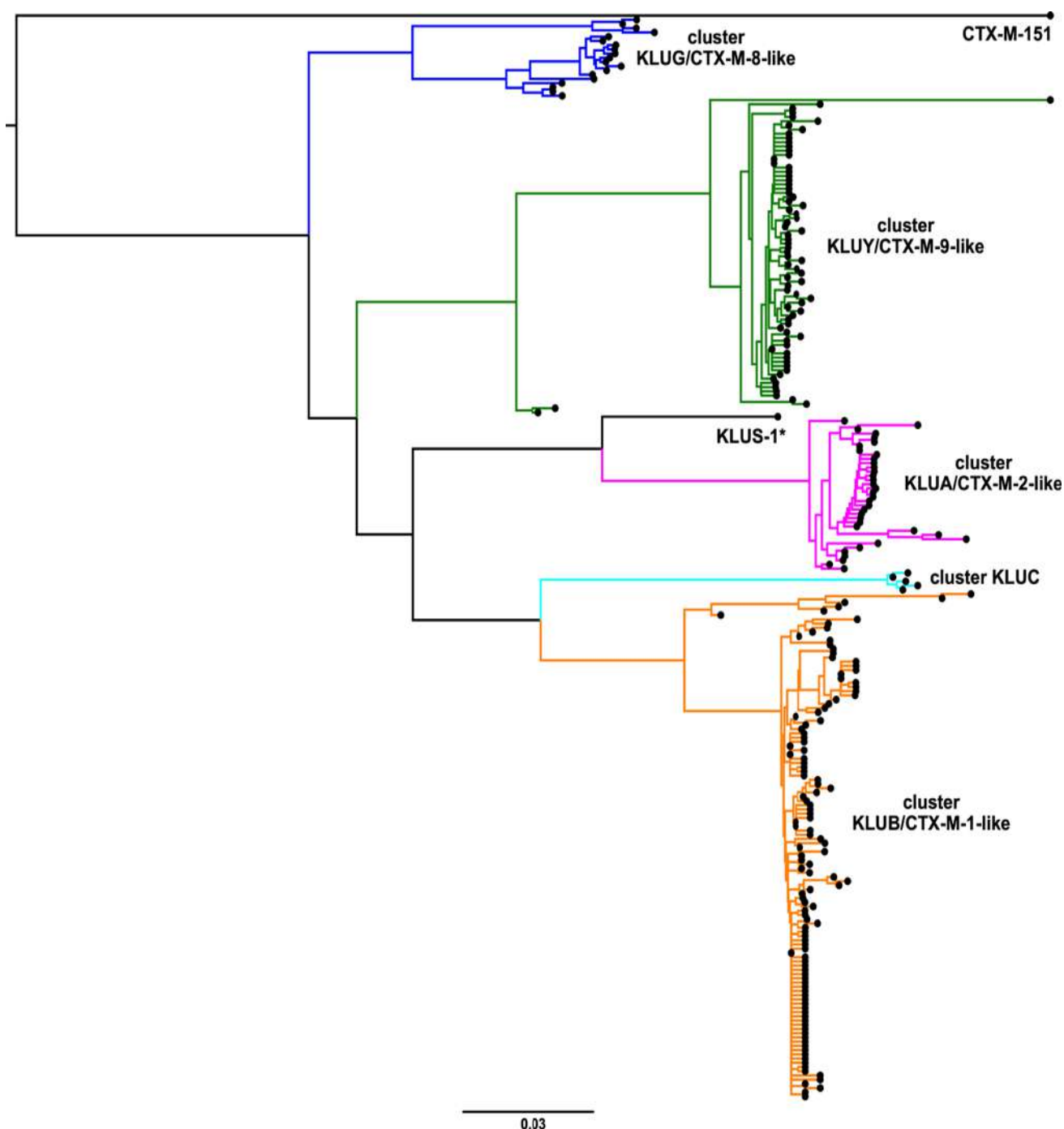
L'analyse phylogénétique des 250 variants CTX-M indique que ces enzymes se distribuent actuellement au sein d'au moins cinq clusters ou clades dont certains sont très riches, le pourcentage d'identité au sein de chaque cluster variant peu, moins de < 3% (Figure 3). Seul un variant CTX-M-151, récemment identifié, questionne d'autant que son pourcentage d'identité protéique est faible par rapport aux autres CTX-M, de l'ordre de 63,2 à 69,7% (Ghiglione *et al.* 2021). De plus, l'analyse phylogénétique montre que ces enzymes, le plus souvent transférables, car plasmidiques, sont issues d'entérobactéries du genre *Kluyvera* (KLU) telles *K. ascorbata* (cluster CTX-M-2/KLUA avec 27 variants), *K. georgiana* (cluster CTX-M-8/25/KLUG avec 14 variants) (Rodríguez *et al.* 2021). Mais de nouveaux

progrès taxonomiques restent très attendus afin de préciser les nouvelles espèces de *Kluyvera* pour les clusters CTX-M-1/KLUB (114 variants) et CTX-M-9/KLUY (66 variants). Cette incertitude de positionnement du variant CTX-M-151 est confirmée sur le phylogramme des principales bêta-lactamases chromosomiques ou non identifiées chez les entérobactéries (Figure 4). Il est intéressant de noter pour les variants CTX-M, à l'exception de CTX-M-151 et de celles de *Kluyvera*, ont plus de 67% d'identité protéique avec d'autres BLSE chromosomiques d'entérobactéries du groupe fonctionnel 2be (Bush *et al.* 1995) telles CumA (*Proteus vulgaris*), CdiA (*Citrobacter amalonaticus*), OXY (*Klebsiella oxytoca*), HugA (*Proteus penneri*), FONA (*Serratia fonticola*), GRI-1 (*Leminorella grimontii*), RAHN-1 (*Rahnella aquatilis*), RIC-1 (*Leminorella richardii*), SED-1 (*Citrobacter sedlakii*), SMO-1 (*Ewingella* spp.) (Naas *et al.* 2017).

Ce groupe d'enzymes BLSE se distingue nettement (32 à 40% d'identité) d'un groupe d'autres bêta-lactamases chromosomiques ou non d'entérobactéries, caractérisées par un spectre d'inactivation plus étroit à l'état naturel, dénommé LSBL pour *limited spectrum* en opposition à celui de ESBL pour *extended spectrum* (Philippon *et al.* 2016 ; Philippon *et al.* 2019) (Figure 4). Ces enzymes du groupe fonctionnel 2a (Bush *et al.* 1995) comprennent en particulier les bêta-lactamases chromosomiques telles CKO/MAL (*Citrobacter koseri*), GIL (*Citrobacter gillenii*), HER (*Atlantibacter hermannii*), LEN (*Klebsiella pneumoniae*), OKP-A (*Klebsiella pneumoniae*), ORN (*Raoultella ornitholytica*),

PLA (*Raoultella planticola*), RUB (*Serratia rubideae*), SHV (*Klebsiella pneumoniae*), SMO (*Ewingella* spp.) et TER (*Raoultella terrigena*).

La comparaison des 250 séquences protéiques donne un nombre moyen d'acides aminés de 291 dont 152 hautement conservés (100%), en particulier au niveau des motifs spécifiques (indiqués en gras) caractéristiques de la classe moléculaire A et de la sous-classe A1, et du groupe fonctionnel 2be : 61RxDExFxMCSTS KVMAxAAxLKxSE85, 121ELxAAxLQYSDNxAMNxxxAXx-GGP145 et 229WxVGDKTGSgxYGTNDIAVxWP251).



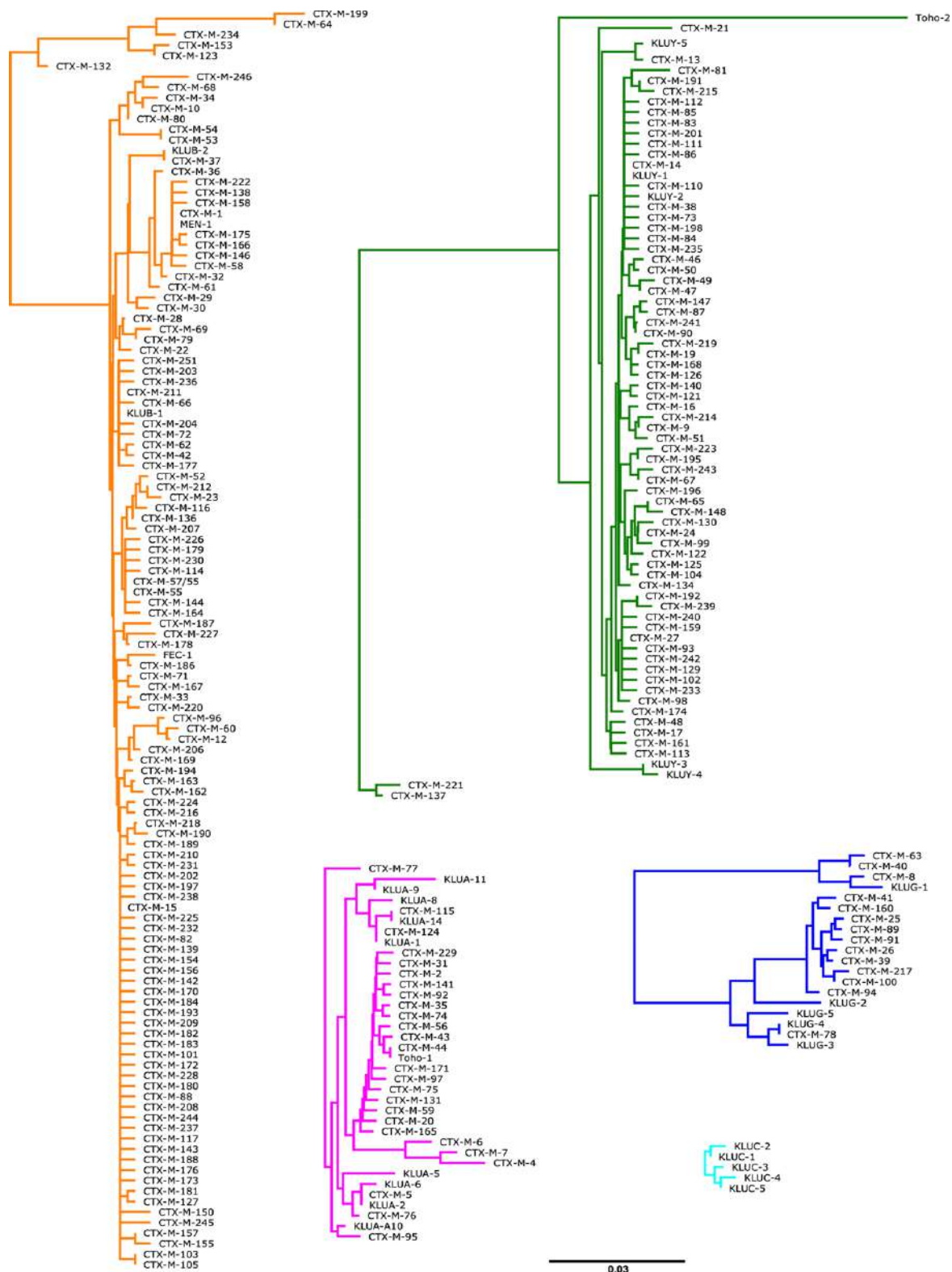


Figure 3 : Phylogramme de 250 variants CTX-M et bêta-lactamases de classe A de *Kluyvera* : KLUA (*K. ascorbata*), KLUG (*K. georgiana*), KLUC (*K. cryocrescens*), KLUS (*K. sichuanensis*), KLUB (*Kluyvera spp.*), KLUY (*Kluyvera spp.*). Les clusters KLUA, KLUB, KLUC, KLUG et KLUY sont colorés respectivement en magenta, orange, cyan, bleu et vert. Les séquences peuvent être retrouvées dans la Beta-Lactamase DataBase (BLDB, <http://blbd.eu/>) (Naas et al. 2017). L'alignement multiple des séquences protéiques a été obtenu par Muscle et selon la méthode « neighbor-joining » (Madeira et al. 2022). La figure a été créée avec FigTree v1.4.3 (<http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree/>).

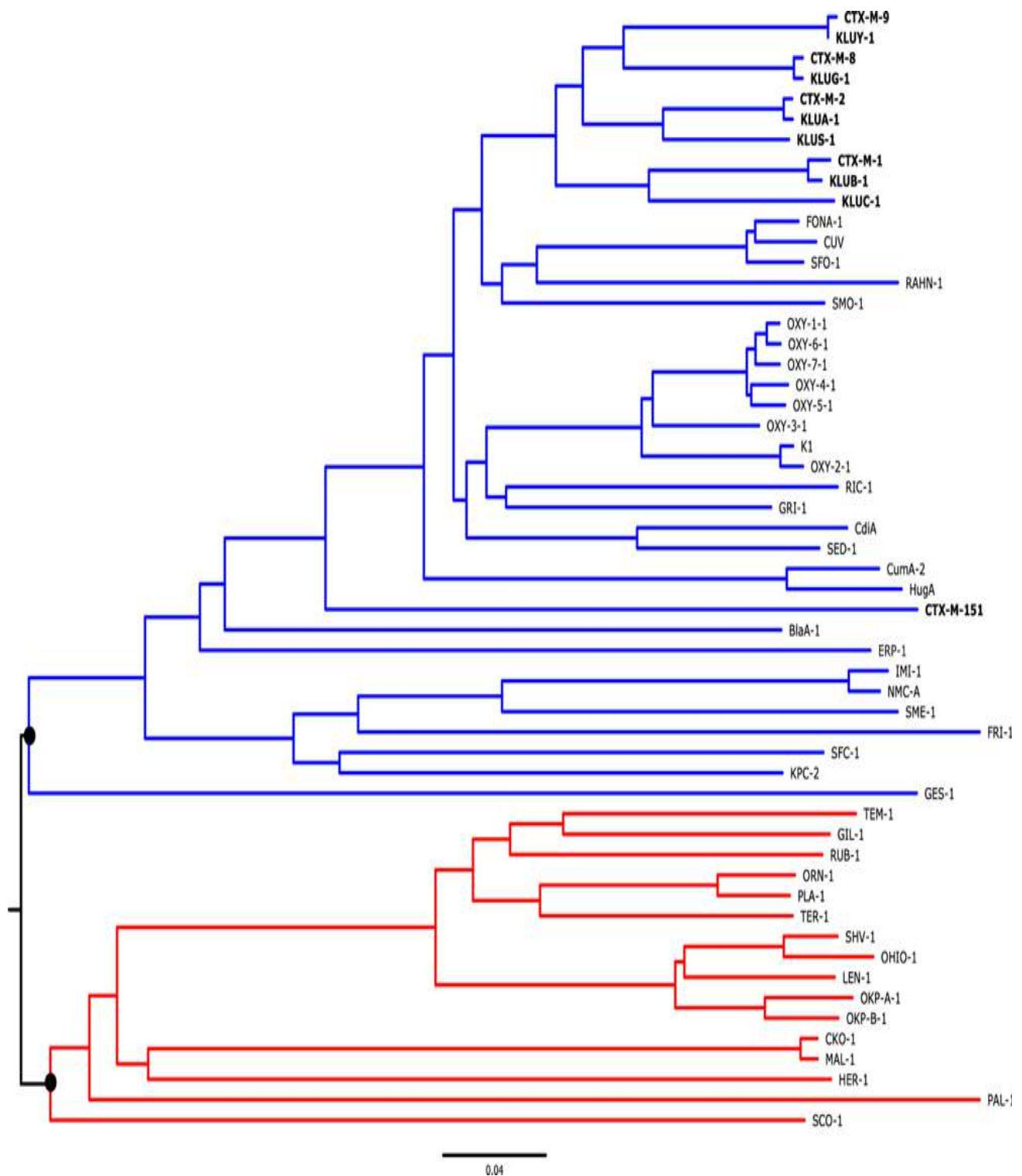


Figure 4 : Phylogramme de 55 bêta-lactamases de classe A d'entérobactéries. Les enzymes avec des profils d'hydrolyse extended (ESBL) et limited (LSBL) sont colorées respectivement en bleu et rouge. Les familles des KLU/CTX-M sont représentées avec le texte en gras. L'alignement multiple des séquences protéiques a été obtenu par Muscle et selon la méthode « neighbor-joining » (Madeira et al. 2022). La figure a été créée avec FigTree v1.4.3 (<http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree/>).

CARACTÉRISTIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Chez l'homme

L'histoire exemplaire des BLSE CTX-M est illustrée par la diffusion pandémique au sein des entérobactéries de certains variants transférables ou plasmidiques mais aussi d'espèces bactériennes ou clones, non seulement chez l'homme, mais aussi chez l'animal et dans l'environnement (Tableau 1). Nous avons évoqué la première période de leur découverte dans les années 1990 dans plusieurs pays ou continents (Hawkey, 2008 ; Cantón *et al.* 2012 ; Zowawi *et al.* 2013 ; Doi *et al.* 2017 ; Onduru *et al.* 2018 ; Bush & Bradford, 2020). La seconde période correspond à celle de la diffusion planétaire de certains variants tels que CTX-M-3, CTX-M-9, CTX-M-14 et CTX-M-15 en milieu hospitalier dans les services de réanimation, ensuite en médecine de ville, souvent lors d'infections urinaires aiguës. Il convient de préciser l'importance de la co-résistance à plusieurs familles d'antibiotiques à large spectre telles que les aminoglycosides et les fluoroquinolones. Puis, la pandémie de certains variants s'est étendue au monde animal (Nicolas-Chanoine *et al.* 2018). L'importance de ce mécanisme de résistance enzymatique peut être illustrée par le nombre considérable d'articles indexés publiés en 30 ans (Tableau 1). Ce serait une gageure de vouloir toutes les analyser. Cependant certaines caractéristiques méritent d'être précisées telle que la diffusion mondiale d'entérobactéries productrices comme *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ou encore *Salmonella*, espèces non productrices ou faiblement productrices (*E. coli* de céphalosporinase (bêta-lactamase de classe moléculaire C) ; on retiendra aussi l'individualisation de certains clones épidémiques, en particulier chez *E. coli* ST131 clade C et plus récemment ST405 ou encore chez *Klebsiella pneumoniae* ST107 et ST347, par ailleurs multirésistants vis-à-vis des fluoroquinolones mais aussi des carbapénèmes (Nicolas-Chanoine *et al.* 2018 ; Peirano *et al.* 2020 ; Muller *et al.* 2021 ; Roy Chowdhury *et al.* 2019).

Type	Écosystèmes			Total
	Homme	Animal	Environnement	
BLSE	6 591	1 653	1 166	9 770
CTX-M	3 650	1 413	931	5 994
<i>Escherichia</i>	2 288	1 051	614	3 953
<i>Klebsiella</i>	1 265	194	229	1 688
<i>Salmonella</i>	337	229	78	644

Tableau 1 : Nombre de publications selon le type de bêta-lactamases, l'espèce bactérienne productrice et l'écosystème (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22.06.2022>).

Chez l'animal

Si la résistance acquise aux bêta-lactamines dont les C3G, voire les C4G, fut un événement mondial en médecine humaine, l'intérêt pour les deux autres écosystèmes à savoir, l'animal et l'environnement est maintenant devenu évident et conséquent comme l'illustrent les travaux plus récents publiés

(Tableau 1) (Djeffal *et al.* 2017 ; Ma *et al.* 2017 ; Madec *et al.* 2017 ; Leon *et al.* 2018 ; Waghmare *et al.* 2018 ; Banerjee *et al.* 2019 ; Fuentes-Castillo *et al.* 2019 ; Burnett *et al.* 2021 ; Dandachi *et al.* 2021 ; Isler *et al.* 2021 ; Salgado-Caxito *et al.* 2021 ; Sfaciotte *et al.* 2021 ; Bender *et al.* 2022 ; Hayer *et al.* 2022 ; Zeng *et al.* 2022 ; Zowawi *et al.* 2022). Leur distribution affecte plus l'Asie (1 282 publications) que les autres continents, l'Europe (971), les USA (440) ou encore l'Amérique du Sud (279). Divers réservoirs animaux sont rapportés, bien évidemment les bovins, les volailles, les chevaux, les chiens et les chats, les rats mais aussi les mammifères marins, divers oiseaux dont les mouettes, voire certaines espèces sauvages dans les parcs zoologiques (Himsworth *et al.* 2016 ; Elsohaby *et al.* 2021 ; Grünzweil *et al.* 2021 ; Isler *et al.* 2021 ; Sfaciotte *et al.* 2021 ; Zeng *et al.* 2022). Les principales espèces bactériennes étudiées sont *E. coli*, *K. pneumoniae* ou encore *Salmonella* et divers sérovars tels que Infantis, Kentucky, Senftenberg, Typhimurium, ou encore Virchow ont été identifiés. De plus, divers variants CTX-M ont été identifiés : CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-3, CTX-M-8, CTX-M-9, CTX-M-14, CTX-M-15, CTX-M-55, CTX-M-65 illustrant la diversité des voies de contaminations possibles. Il est à noter la possibilité de multirésistances dont celles aux fluoroquinolones, voire aux carbapénèmes pour un variant plutôt épidémique chez l'homme, CTX-M-15 (Djeffal *et al.* 2017 ; Grünzweil *et al.* 2021).

L'environnement

Cet écosystème comprend en particulier les chaînes de production alimentaires (aviaire, bovine, piscicole, porcine) et leurs environnements (sol, pâtures, eaux d'irrigation, fumier, lisier), avec la recherche prioritaire des CTX-M au sein des mêmes espèces de bacilles à Gram-négatif de type entérobactéries (*E. coli*, *K. pneumoniae* et *S. enterica*) (EFSA *et al.* 2021). Le nombre conséquent de publications indique tout l'intérêt actuel de bien documenter cet écosystème afin de réduire les risques de transmission à l'homme, en particulier lors de toxi-infections alimentaires dont celles à *Salmonella* étant un continuel souci au plan mondial (Tableau 1). Les mêmes caractéristiques que celles rapportées chez l'homme et l'animal, à savoir le type de variants tel CTX-M-15 majoritaire, sont également identifiées dans divers réservoirs comme les fumiers d'exploitations aviaires, de fermes bovines, porcheries, voire dans le sol, l'air ou les systèmes d'irrigation (Seni *et al.* 2018 ; EFSA *et al.* 2021). Mais à proximité de ces milieux sont aussi présents des humains dont le personnel d'abattoir. Le secteur aquatique apparait moins concerné aussi bien en production qu'en après-production avec l'exemple des coquillages, de même que celui des mouches (Zurek & Ghosh, 2014 ; Grevskott *et al.* 2017 ; Poudel *et al.* 2019).

Diffusivité : aspects génétiques

L'addition des bêta-lactamases BLSE de type CTX-M à celles telles TEM et SHV (LSBL) s'explique par de meilleures caractéristiques enzymatiques : une hydrolyse supérieure pour le céfotaxime et la ceftriaxone contrairement à celle de la ceftazidime et du céfépime. Des variants ou mutants mieux adaptés ont été

ensuite sélectionnés (Mathers *et al.* 2015 ; Bush & Bradford 2020 ; Castanheira *et al.* 2021). Ainsi, le variant CTX-M-15 dérive de CTX-M-3 par une mutation ponctuelle en position 240 (Asp en Gly). En outre, il convient d'indiquer le caractère transférable permettant la diffusivité au sein des bacilles à Gram-négatif, dont les entérobactéries, au moyen de certains plasmides (IncA/C, IncF, IncFIA, IncK, IncN...), voire de bactériophages, le transfert des gènes *bla*_{CTX-M} s'effectuant par conjugaison ou transformation et pour les bactériophages, par transduction. Ajoutons que l'analyse moléculaire de plusieurs gènes *bla*_{CTX-M} a caractérisé la notion de transposons, d'intégrons, de séquences d'insertion (*ISEcp1*, IS26, ISCR1 ou *orf513*), de même qu'un promoteur fort pour la séquence *ISEcp1* (Destria *et al.* 2009 ; Castanheira *et al.* 2021) (Figure 5).

core du céfuroxime (Humeniuk *et al.* 2002). CTX-M-151 se distingue à nouveau par une organisation génétique très différente, avec en amont et en aval le facteur d'élongation GreB et l'opéron d'une L-lactodeshydrogénase (Ghiglione *et al.* 2021). Cependant lors d'épidémies hospitalières ou communautaires, d'autres facteurs associés ont été distingués : la virulence avec les adhésines, les sidérophores, les toxines, une éventuelle capsule (virotypes A à E), certains facteurs d'adhérence comme *fimH* (pour fimbriae ou pili) pour plusieurs clones dont celui majoritaire, *E. coli* ST131 du groupe phylogénétique B2 et du sérotype O25b:H4 producteur du variant CTX-M-15 (Castanheira *et al.* 2021). Enfin, n'oublions pas la possibilité de multirésistance en particulier aux fluoroquinolones associant le gène *fimH30* chez les virotypes A, B et C.

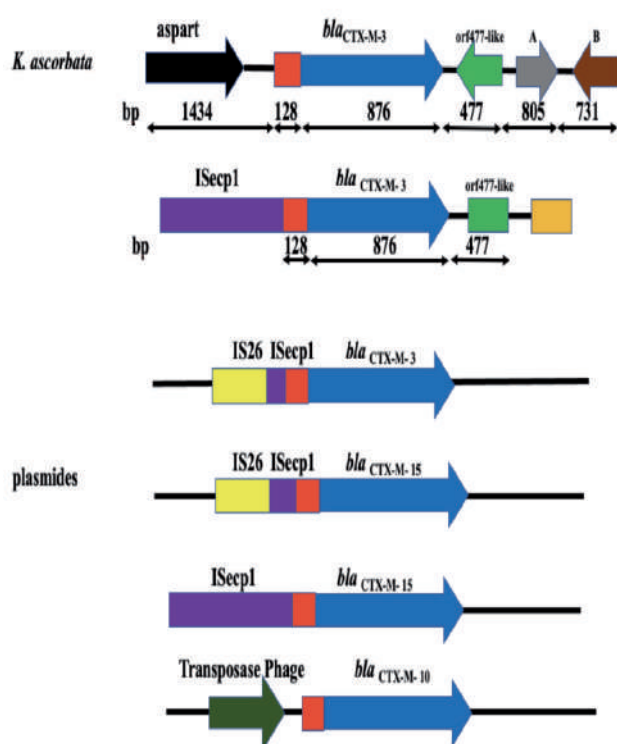


Figure 5 : Organisation génétique simplifiée autour du gène *bla*_{CTX-M} entre le chromosome de *Kluyvera ascorbata* et divers plasmides d'incompatibilité différente (Rodríguez *et al.* 2004 ; Diestra *et al.* 2008).

Il convient de se rappeler l'absence de résistance aux C3G à l'état naturel des souches de *Kluyvera* mais une résistance de faible niveau vis-à-vis des pénicillines, de la céfalotine ou en-

CONCLUSIONS

En 2019, la résistance aux antibiotiques a été responsable de près de 1,3 million de morts dans le monde, soit davantage que le sida ou le paludisme. Dans le cadre d'« Une seule santé » l'antibiorésistance est devenue une thématique prioritaire, en particulier pour l'OMS avec sa semaine entière du 18 au 24 novembre de chaque année ou encore son récent programme de recherche, intitulé TRICYCLE (homme, animal, environnement) (<https://www.who.int/publications/i/item/who-integrated-global-surveillance-on-esbl-producing-e.-coli-using-a-one-health-approach>). Si peu de travaux sont à l'heure actuelle publiés, il est devenu nécessaire de préciser simultanément pour ces trois écosystèmes les caractéristiques épidémiologiques et moléculaires d'au moins un type de résistance acquise aux antibiotiques. Ainsi les BLSE CTX-M sont un excellent marqueur de la réponse à la pression de sélection antibiotique dont les C3G et C4G chez une entérobactérie intestinale sentinelle (*E. coli*). Des travaux récents tendent à démontrer l'existence d'analogies entre l'homme et le poulet et/ou le porc ainsi que leur environnement, à savoir le type de CTX-M (*bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{CTX-M-55}, *bla*_{CTX-M-14}, *bla*_{CTX-M-27}, *bla*_{CTX-M-65}) avec en amont la séquence d'insertion *ISEcp1* et son promoteur fort (Ludden *et al.* 2019 ; Nguyen *et al.* 2021). En revanche, les plasmides sont différents ainsi que les souches d'*E. coli* dans les trois écosystèmes en raison de la grande diversité clonale excluant une contamination directe de l'animal ou de l'environnement à l'homme, alors que les souches d'un même réservoir montrent de fortes analogies. Si ce nombre de plus de 9 770 publications depuis 1990 est considérable, curieusement peu d'entre elles peuvent actuellement préciser l'habitat des différentes espèces de *Kluyvera* progénitrices de ces gènes de résistance ainsi que leur positionnement taxonomique plus précis.

REMERCIEMENTS

Merci à Jean Dupouy-Camet et Jean-Paul Rousseau si efficaces dans la lecture de ce manuscrit.

CONFLITS D'INTÉRÊTS

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt dans la rédaction de ce manuscrit qui exprime son opinion personnelle.

BIBLIOGRAPHIE

- Banerjee A, Bardhan R, Chowdhury M, Joardar SN, Isore DP, Batabyal K *et al.* Characterization of beta-lactamase and biofilm producing *Enterobacteriaceae* isolated from organized and backyard farm ducks. *Lett Appl Microbiol.* 2019; 69: 110-115.
- Bender J, Perez A, Alvarez J. Global distribution of extended spectrum cephalosporin and carbapenem resistance and associated resistance markers in *Escherichia coli* of swine origin - a systematic review and meta-analysis. *Front Microbiol.* 2022; 13: 853810.
- Bauernfeind A & Horl G. Novel R-factor borne beta-lactamase of *Escherichia coli* conferring resistance to cephalosporins. *Infection.* 1987; 15:257-259.
- Bauernfeind A, Grimm H, Schweighart S. A new plasmidic cefotaximase in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Infection.* 1990; 18, 294–298.
- Bonnet R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48: 1-14.
- Brun-Buisson C, Legrand P, Philippon A, Montravers F, Ansquer M, Duval J. Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet.* 1987; 2: 302-306.
- Burnett E, Ishida M, de Janon S, Naushad S, Duceppe MO, Gao R *et al.* Whole-genome sequencing reveals the presence of the *bla*_{CTX-M-65} gene in extended-spectrum beta-lactamase-producing and multi-drug-resistant clones of *Salmonella* serovar *Infantis* isolated from broiler chicken environments in the Galapagos Islands. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10: 267.
- Bush K & Bradford PA. Epidemiology of beta-lactamase-producing pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020; 33: e00047-19.
- Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39: 1211–1133.
- Cantón R, González-Alba JM, Galán JC. CTX-M enzymes: origin and diffusion. *Front Microbiol.* 2012; 3: 110.
- Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC Antimicrob Resist.* 2021; 3: dlab092.
- Dandachi I, Chabou S, Daoud Z, Rolain JM. Prevalence and emergence of extended spectrum cephalosporin-, carbapenem- and colistin-resistant gram-negative bacteria of animal origin in the Mediterranean Basin. *Front Microbiol.* 2018; 9: 2299.
- Diestra K, Juan C, Curiao T, Moyá B, Miró E, Oteo J. Characterization of plasmids encoding blaESBL and surrounding genes in Spanish clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63: 60-66.
- Djeflal S, Bakour S, Mamache B, Elgroud R, Agabou A, Chabou S *et al.* Prevalence and clonal relationship of ESBL-producing *Salmonella* strains from humans and poultry in northeastern Algeria. *BMC Vet Res.* 2017; 13: 132.
- Doi Y, Iovleva A, Bonomo RA. The ecology of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the developed world. *J Travel Med.* 2017; 24: S44-S51.
- EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), Koutsoumanis K, Allende A, Álvarez-Ordóñez A, Bolton D, Bover-Cid S, Chemaly M. Role played by the environment in the emergence and spread of antimicrobial resistance (AMR) through the food chain. *EFSA J.* 2021; 19: e06651.
- Elsohaby I, Samy A, Elmoslemany A, Alorabi M, Alkafafy M, Aldoweriej A *et al.* Migratory wild birds as a potential disseminator of antimicrobial-resistant bacteria around Al-Asfar Lake, Eastern Saudi Arabia. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10: 260.
- Fuentes-Castillo D, Farfán-López M, Esposito F, Moura Q, Fernandes MR, Lopes R *et al.* Wild owls colonized by international clones of extended-spectrum beta-lactamase (CTX-M)-producing *Escherichia coli* and *Salmonella Infantis* in the Southern Cone of America. *Sci Total Environ.* 2019; 674: 554-562.
- Ghiglione B, Rodríguez MM, Brunetti F, Papp-Wallace KM, Yoshizumi A, Ishii Y *et al.* Structural and biochemical characterization of the novel CTX-M-151 extended-spectrum β -lactamase and its inhibition by avibactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021; 65: e01757-20.
- Grevskott DH, Svanevik CS, Sunde M, Wester AL, Lunestad BT. Marine bivalve mollusks as possible indicators of multidrug-resistant *Escherichia coli* and other species of the *Enterobacteriaceae* family. *Front Microbiol.* 2017; 8: 24.
- Grünzweil OM, Palmer L, Cabal A, Szostak MP, Ruppitsch W, Kornschöber C *et al.* Presence of beta-lactamase-producing Enterobacterales and *Salmonella* isolates in marine mammals. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 5905.
- Hayer SS, Casanova-Higes A, Paladino E, Elnekave E, Nault A, Johnson T *et al.* Global distribution of extended spectrum cephalosporin and carbapenem resistance and associated resistance markers in *Escherichia coli* of swine origin - a systematic review and meta-analysis. *Front Microbiol.* 2022; 13: 853810.
- Hawkey PM. Prevalence and clonality of extended-spectrum beta-lactamases in Asia. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14 Suppl 1: 159-165.
- Himsworth CG, Zabek E, Desruisseau A, Parmley EJ, Reid-Smith R, Leslie M *et al.* Avian pathogenicity genes and antibiotic resistance in *Escherichia coli* isolates from wild Norway rats (*Rattus norvegicus*) in British Columbia, Canada. *J Wild Dis.* 2016; 52: 418–21.
- Humeniuk C, Arlet G, Gautier V, Grumont P, Labia R, Philippon A. Beta-lactamases of *Kluyvera ascorbata*, probable progenitors of some plasmid-encoded CTX-M types. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46: 3045–3049.
- Isler M, Wissmann R, Morach M, Zurfluh K, Stephan R, Nüesch-Inderbinen M. Animal petting zoos as sources of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, *Salmonella* and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae*. *Zoonoses Public Health.* 2021; 68: 79-87.
- Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents in *Enterobacteriaceae*: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis.* 1988; 10: 867-878.
- Legrand P, Fournier G, Buré A, Jarlier V, Nicolas MH, Decré D *et al.* Detection of extended broad-spectrum beta-lactamases in *Enterobacteriaceae* in four

French hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1989; 8: 527-529.

- Leon IM, Lawhon SD, Norman KN, Threadgill DS, Ohta N, Vinasco J. Serotype diversity and antimicrobial resistance among *Salmonella enterica* isolates from patients at an equine referral hospital. *Appl Environ Microbiol.* 2018; 84: e02829-17.
- Ludden C, Raven KE, Jamroz D, Gouliouris T, Blane B, Coll F *et al.* One Health genomic surveillance of *Escherichia coli* demonstrates distinct lineages and mobile genetic elements in isolates from humans versus livestock. *mBio.* 2019; 10: e02693.
- Ma S, Lei C, Kong L, Jiang W, Liu B, Men S *et al.* Prevalence, antimicrobial resistance, and relatedness of *Salmonella* isolated from chickens and pigs on farms, abattoirs, and markets in Sichuan province, China. *Foodborne Pathog Dis.* 2017; 14: 667-677.
- Madec JY, Haenni M, Nordmann P, Poirel L. Extended-spectrum beta-lactamase/AmpC- and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in animals: a threat for humans? *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23: 826-833.
- Madeira F, Pearce M, Tivey ARN, Basutkar P, Lee J, Edbali O *et al.* Search and sequence analysis tools services from EMBL-EBI in 2022. *Nucleic Acids Res.* 2022: gkac240.
- Mathers AJ, Peirano G, Pitout JD. The role of epidemic resistance plasmids and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28: 565-591.
- Muller A, Gbaguidi-Haore H, Cholley P, Hocquet D, Sauguet M, Bertrand X. Hospital-diagnosed infections with *Escherichia coli* clonal group ST131 are mostly acquired in the community. *Sci Rep.* 2021; 11: 5702.
- Naas T, Oueslati S, Bonnin RA, Dabos ML, Zavala A, Dortet L *et al.* Beta-lactamase database (BLDB) - structure and function. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2017; 32: 917-919.
- Nguyen MN, Hoang HTT, Xavier BB, Lammens C, Le HT, Hoang NTB *et al.* Prospective One Health genetic surveillance in Vietnam identifies distinct blaCTX-M-harboring *Escherichia coli* in food-chain and human-derived samples. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27: 1515.e1-1515.e8.
- Nicolas-Chanoine MH, Bertrand X, Madec JY. *Escherichia coli* ST131, an intriguing clonal group. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27: 543-574.
- Onduru OG, Mkakosya RS, Aboud S, Rumisha SF. Genetic determinants of resistance among ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in community and hospital settings in East, Central, and Southern Africa: a systematic review and meta-analysis of prevalence. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2021; 2021: 5153237.
- Peirano G, Chen L, Kreiswirth BN, Pitout JDD. Emerging antimicrobial-resistant high-risk *Klebsiella pneumoniae* clones ST307 and ST147. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64: e01148-20.
- Philippon A, Fournier G, Paul G, Vedel G, Nénot P. Détection et distribution des bêta-lactamases à spectre élargi chez les entérobactéries. *Méd. Mal. Infect.* 1988 ; 12 : 869-876.
- Philippon A, Labia R, Jacoby G. Extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989; 33: 1131-1136.
- Philippon A, Slama P, Dény P, Labia R. A structure-based classification of class A beta-lactamases, a broadly diverse family of enzymes. *Clin Microbiol Rev.* 2016; 29: 29-57.
- Philippon A, Jacquier H, Ruppé E, Labia R. Structure-based classification of class A beta-lactamases, an update. *Curr Res Transl Med.* 2019; 67: 115-122.
- Poudel A, Hathcock T, Butaye P, Kang Y, Price S, Macklin K *et al.* Multidrug-resistant *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus* spp. in houseflies and blowflies from farms and their environmental settings. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16: 3583.
- Rodríguez MM, Power P, Radice M, Vay C, Famiglietti A, Galleni M *et al.* Chromosome-encoded CTX-M-3 from *Kluyvera ascorbata*: a possible origin of plasmid-borne CTX-M-1-derived cefotaximases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48: 4895-4897.
- Rodríguez MM, Power P, Naas T, Gutkind G. Redefining the origin and evolution of chromosomally encoded bla_{CTX-M/KLU} in the context of a revised taxonomy of genus *Kluyvera*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021; 65: e0242420.
- Roy Chowdhury P, McKinnon J, Liu M, Djordjevic SP. Multidrug resistant uropathogenic *Escherichia coli* ST405 with a novel, composite IS26 transposon in a unique chromosomal location. *Front Microbiol.* 2019; 9:3212.
- Salgado-Caxito M, Benavides JA, Adell AD, Paes AC, Moreno-Switt AI. Global prevalence and molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* in dogs and cats - A scoping review and meta-analysis. *One Health.* 2021; 12: 100236.
- Seni J, Moremi N, Matee M, van der Meer F, De Vinney R, Mshana SE *et al.* Preliminary insights into the occurrence of similar clones of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in humans, animals and the environment in Tanzania: A systematic review and meta-analysis between 2005 and 2016. *Zoonoses Public Health.* 2018; 65: 1-10.
- Sfaciotte RAP, Parussolo L, Melo FD, Wildemann P, Bordignon G, Israel ND *et al.* Identification and characterization of multidrug-resistant extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria from healthy and diseased dogs and cats admitted to a veterinary hospital in Brazil. *Microb Drug Resist.* 2021; 27: 855-864.
- Sirot D, Sirot J, Labia R, Morand A, Courvalin P, Darfeuille-Michaud A *et al.* Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: identification of CTX-1, a novel beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother.* 1987; 20:323-334.
- Waghmare RN, Paturkar AM, Vaidya VM, Zende RJ, Dubal ZN, Dwivedi A *et al.* Phenotypic and genotypic drug resistance profile of *Salmonella* serovars isolated from poultry farm and processing units located in and around Mumbai city, India. *Vet World.* 2018; 11: 1682-1688.
- Zeng Z, Yang J, Gu J, Liu Z, Hu J, Li X *et al.* Prevalence and antimicrobial susceptibility of CTX-M-type-producing *Escherichia coli* from a wildlife zoo in China. *Vet Med Sci.* 2022; 8: 1294-1299.
- Zowawi HM, Balkhy HH, Walsh TR, Paterson DL. Beta-lactamase production in key gram-negative pathogen isolates from the Arabian Peninsula. *Clin Microbiol Rev.* 2013; 26: 361-380.
- Zurek L & Ghosh A. Insects represent a link between food animal farms and the urban environment for antibiotic resistance traits. *Appl Environ Microbiol.* 2014; 80: 3562-3567.