

**Titre : Mesure de l'impact de plasmides conjugatifs codant pour des BLSE de type CTX-M au sein de l'espèce *E. coli* par une approche d'évolution expérimentale**

**Résumé:** Depuis 2005, l'augmentation exponentielle de la prévalence d'Entérobactéries productrices de BLSE est liée à la diffusion mondiale des enzymes de type CTX-M et à leur prévalence au sein de l'espèce *Escherichia coli*. Le rôle de certains plasmides conjugatifs, en particulier de groupe IncF, A/C, ou encore IncI, est fondamental dans la diffusion des CTX-M et ce, malgré le coût biologique qu'ils confèrent à la bactérie hôte. L'étude de ce paradoxe montre que le couple hôte/plasmide peut s'adapter et co-évoluer afin de réduire ce coût, notamment par des mutations compensatoires. Ceci pourrait expliquer le succès évolutif de certains clones pandémiques, tel que le clone *E. coli* O25b:H4 ST131 H30. Dans ce travail, nous avons étudié l'impact de plasmides conjugatifs, codant pour ces enzymes CTX-M, sur *E. coli* : (i) coût du plasmide IncF de type F2:A1:B- décrit dans le clone pandémique *E. coli* O25b:H4 ST131 H30, et de plasmides A/C (un plasmide IncC et un plasmide IncC-IncR) dans la souche *E. coli* J53-2 par une approche d'évolution expérimentale in vitro (ii) impact d'un plasmide conjugatif IncI CTX-M-1 dans des souches d'*E. coli* commensales du porc, ayant évolué ou acquis le plasmide au cours de travaux précédents (Mourand et al. 2016, 2017). Malgré un coût important imposé à la bactérie hôte immédiatement après conjugaison, nous avons pu montrer qu'après 1 120 générations d'évolution in vitro, le coût du plasmide F2:A1:B- IncF devenait non significatif alors qu'il se maintenait pour le plasmide IncC-IncR. Aucune modification phénotypique des transconjugants évolués n'a été observée, mais nous avons décrit de nombreux réarrangements chromosomiques et plasmidiques lors de la conjugaison du plasmide IncC-IncR. L'étude de l'impact du plasmide IncI évolué in vivo a montré, pour les souches ayant acquis le plasmide, que le coût était variable, indépendamment de leur phylogroupe. En revanche, nous avons montré une absence de coût initial du plasmide sur la bactérie hôte mais nous avons mis en évidence que les souches évoluées ayant perdu le plasmide amélioraient significativement leur fitness comparativement aux souches évoluées ayant conservé le plasmide et également aux transconjugants ancestraux. De plus, bien que non significatif, les souches évoluées ayant perdu le plasmide ont en moyenne un taux de croissance supérieur à celui de la souche ancestrale dépourvue de plasmide. Au final, nos travaux montrent que la diffusion mondiale du gène blaCTX-M au sein de clones *E. coli* épidémiques pourrait être le résultat d'une mobilisation de la cassette de transposition du gène dans des plasmides résidents et particulièrement bien adaptés à la bactérie hôte.