

**Titre : Acquisition et transmission d'entérobactéries productrices de BLSE chez des sujets communautaires en zone de forte endémie**

**Résumé:** Le portage et les infections à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (E-BLSE) touchent de plus en plus fréquemment les sujets communautaires. La prévalence de portage dans la communauté a été estimée à 30 et 70% respectivement en Afrique et en Asie alors qu'elle n'est que de 10% en Europe. Le fait de vivre ou de séjourner dans des zones de forte endémie constitue donc un facteur de risque élevé d'acquisition d'E-BLSE. La prévalence du portage d'entérobactéries résistantes dans les zones intertropicales et les facteurs de risque d'acquisition par un sujet individuel lors de l'exposition à de tels environnements ont été largement étudiés mais la question des transmissions secondaires à partir de ces cas index n'a pas été appréhendée alors qu'elle est essentielle, notamment pour comprendre son impact dans la diffusion des E-BLSE dans la communauté.

Nous avons étudié l'acquisition et la transmission des E-BLSE au sein de deux cohortes de sujets vivant en zones de forte endémie et en promiscuité avec d'autres individus au moment de l'acquisition. Nous avons utilisé dans ce but des techniques de PCR et de séquençage de génome complet (WGS) associé à une fine analyse des single nucleotide polymorphisms (SNPs).

La première cohorte était constituée de militaires en mission dans 3 régions différentes, l'Afghanistan, la Guyane et la Côte d'Ivoire. Les taux d'acquisition d'E-BLSE pendant la mission étaient variables selon les destinations : 88% en Afghanistan, 49% en Côte d'Ivoire et 5% en Guyane. La transmission d'*E. coli* BLSE entre les militaires, étudiée au sein de la compagnie afghane, n'a permis de mettre en évidence aucune transmission de souches dans cette compagnie. Les bonnes conditions d'hygiène dans le campement et le peu de contact avec la population locale suggéreraient que le fort taux d'acquisition observé pourrait être dû à une acquisition individuelle, à partir de repas achetés régulièrement auprès des nombreux vendeurs ambulants installés autour du campement. La deuxième cohorte était issue d'une étude contre placebo réalisée chez des enfants dénutris non hospitalisés vivant au Niger. Ce travail avait pour objectif de mesurer l'impact de l'amoxicilline administrée de façon systématique dans les protocoles de renutrition des enfants présentant une malnutrition sévère, sur la colonisation par des E-BLSE et sur la transmission des souches au sein des fratries. Nous avons observé que l'administration d'amoxicilline augmentait le risque d'acquisition d'E-BLSE chez l'enfant traité dans la semaine qui suivait sa prise en charge (54% vs 32%,  $p < 0,001$ ) ainsi que le risque de transmission d'une E-BLSE dans la fratrie (11.5% vs 3.8%,  $p = 0.04$ ).

Au total, dans ces deux études nous avons pu montrer que la caractérisation complète des souches par WGS et l'analyse des SNPs apportait des informations incontournables pour comprendre la dynamique de partage des souches d'E-BLSE entre les sujets. Ces études apportent des éléments de réponses sur la transmission des E-BLSE dans la communauté et les facteurs de risques associés, mais d'autres facteurs de risques et d'autres situations restent encore à explorer avec ces nouveaux outils.

**Mots clefs :** BLSE, *E. coli*, acquisition, transmission, communautaire, intrafamiliale

**Title: Acquisition and transmission of ESBL producing enterobacteriaceae among community subjects in highly endemic areas**

**Abstract:** Colonization and infection by extended spectrum beta-lactamase producing enterobacteriaceae (ESBL-E) increasingly affect subjects in community. The prevalence of carriage in the community has been estimated at 30 and 70% respectively in Africa and Asia, while it is only 10% in Europe. Living or visiting areas with high endemicity is therefore a high risk factor for ESBL-E acquisition. ESBL-E prevalence carriage in intertropical areas and the risk factors for acquisition by an individual subject when exposed to such environments have been widely studied, but the issue of secondary transmissions from these index cases has not been addressed, although it is essential, in particular to understand its impact on the spread of ESBL-E in the community.

We studied the acquisition and transmission of ESBL-E in two cohorts of subjects living in highly endemic areas in promiscuity, with other individuals at the time of acquisition. For this purpose, we used PCR and whole genome sequencing (WGS) techniques, combined with a fine analysis of single nucleotide polymorphisms (SNPs).

The first cohort was composed of soldiers on mission in 3 different regions, Afghanistan, Guyana and Côte d'Ivoire. The ESBL-E acquisition rates during the mission varied depending on the destination: 88% in Afghanistan, 49% in Côte d'Ivoire and 5% in Guyana. The transmission of ESBL *E. coli* between soldiers, studied within the Afghan company, did not evidence any transmission of strains in this company. The good hygienic conditions in the camp and the limited contact with the local population would suggest that the high acquisition rate observed could be due to individual acquisition, based on meals purchased regularly from the many street vendors installed around the camp. The second cohort was based on a placebo-controlled study on malnourished, outpatient children living in Niger. The objective of this work was to evaluate the impact of amoxicillin administered systematically in renutrition protocols for severely malnourished children, on ESBL-E colonization and on strain transmission in siblings. We observed that the administration of amoxicillin increased the risk of ESBL-E acquisition in the treated child within one week of treatment (54% vs. 32%,  $p < 0.001$ ) and the risk of ESBL transmission in the siblings (11.5% vs. 3.8%,  $p = 0.04$ ).

In total, in these two studies, we showed that the complete characterization of strains by WGS and SNP analysis provided essential information to understand the dynamics of ESBL-E sharing between subjects. These studies provide some answers on the ESBL-E transmission in the community and the associated risk factors, but other risk factors and situations still need to be explored with these new tools.

**Key words:** Cost-effectiveness , Antimicrobial stewardship programme , modelling , Qualitative methods , antibiotics , bacterial resistance