



RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire  
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

# *Escherichia coli* : caractérisation moléculaire de souches de cystites récidivantes

N. Vautrin<sup>1</sup>, S. Dahyot<sup>1</sup>, R. Fabre<sup>2</sup>, M. Etienne<sup>1</sup>, M. Pestel-Caron<sup>1</sup>, K. Alexandre<sup>1</sup>, F. Caron<sup>1</sup>

<sup>1</sup>CHU et Université de Rouen Normandie, GRAM EA2656

<sup>2</sup>Laboratoire d'Analyses de Biologie Médicale, Elbeuf

RICAI 17/12/2018, CO-023



# IU récidivantes

- **Infections urinaires (IU):** parmi les infections bactériennes les + fréquentes



- **50%** des femmes auront une **IU** au cours de leur vie

↳ **25 à 45%** auront un **2<sup>nd</sup> épisode** dans les 6 à 12 mois

Hooton, *NEJM*, 1996

Kunin, *CID*, 1994

Albert, *Cochrane*, 2004

## Définitions des **IU récidivantes** :

– **≥ 4** épisodes pendant **12 mois** consécutifs

SPILF 2014

Caron, *MMI*, 2018

– ou:

- **≥ 3** dans les **12** derniers mois

- **≥ 2** dans les **6** derniers mois

Albert, *Cochrane*, 2004

→ Impact sur la qualité de vie, sur les coûts liés aux soins

# IU récidivantes

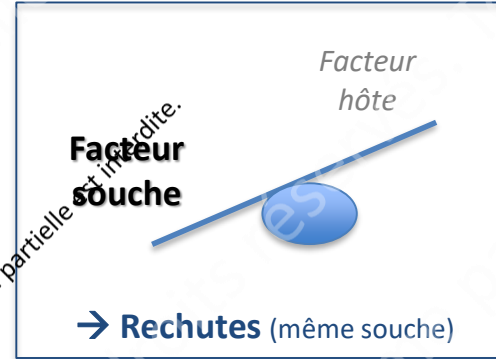
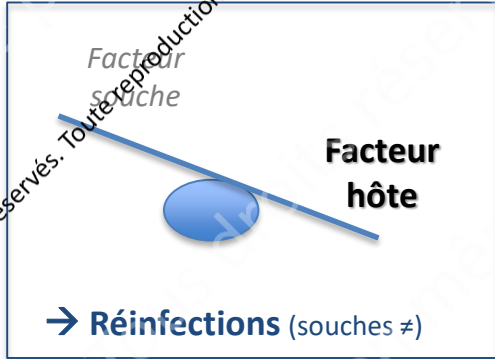
- Microbiologie : assez similaire aux épisodes isolés

Ikaheimo, *CID*, 1995

- *Escherichia coli* le plus fréquent (>70%) → uropathogenic *E. coli* **UPEC**

Hisano, *Urology*, 2015

- Réinfection? rechute?



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# IU récidivantes

- Microbiologie : assez similaire aux épisodes isolés

- *Escherichia coli* le plus fréquent (>70%) = uropathogenic *E. coli* **UPEC**
- Réinfection? rechute?

Ikaheimo, *CID*, 1995

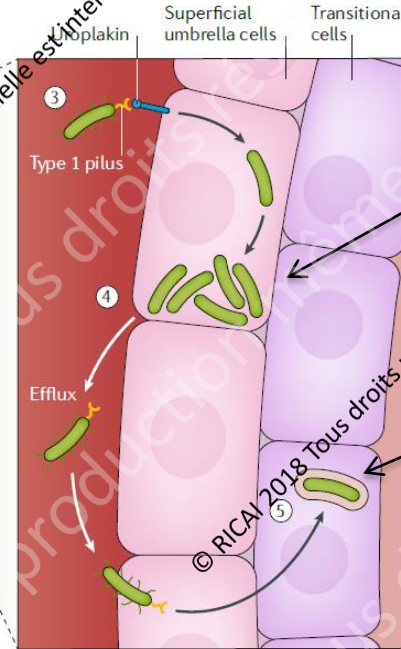
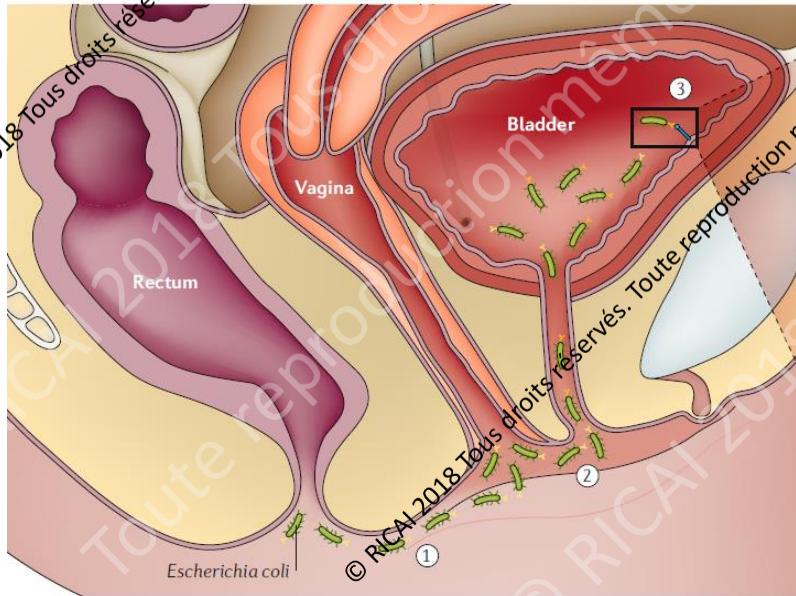
Hisano, *Urology*, 2015

- Physiopathologie:

Réinfection à partir de la flore digestive?

Formation de colonies intracellulaires?

Rosen, *Plos Med*, 2007



Communauté bactérienne intracellulaire

Réservoir quiescent intracellulaire

Sihra, *Nature*, 2018

➤ Décrire la diversité génétique de souches d'*E. coli* responsables de cystites communautaires

✓ Comparer les génotypes des souches associées aux cystites récidivantes à ceux des cystites sporadiques

✓ Analyser de façon longitudinale la diversité génétique des souches de cystites récidivantes

# Méthodologie

Recueil prospectif bicentrique de souches responsables d'IU communautaires

2015

Etude VITALE (PREPS, 18 mois)

2017

IU sporadique

IU récidivante (+/- à différentes espèces)

< 2 épisodes à *E. coli*

≥ 2 épisodes à *E. coli*

LABM d'Elbeuf :  
*E. coli*  
responsables de  
cystites  
communautaires

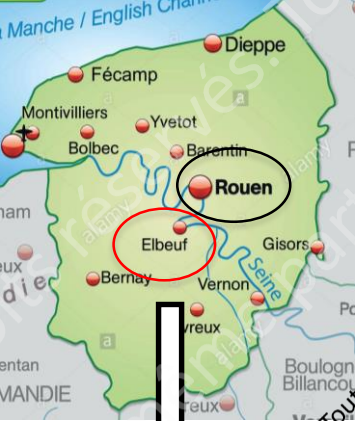
196 *E. coli* de cystites sporadiques

1 seul épisode à *E. coli*  
 $n = 196$  patientes

133 *E. coli* de cystites récidivantes

de 2 à 9 épisodes à *E. coli*  
 $n = 50$  patientes

329 *E. coli* responsables de cystites communautaires



© RICAI 2018. Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Méthodologie

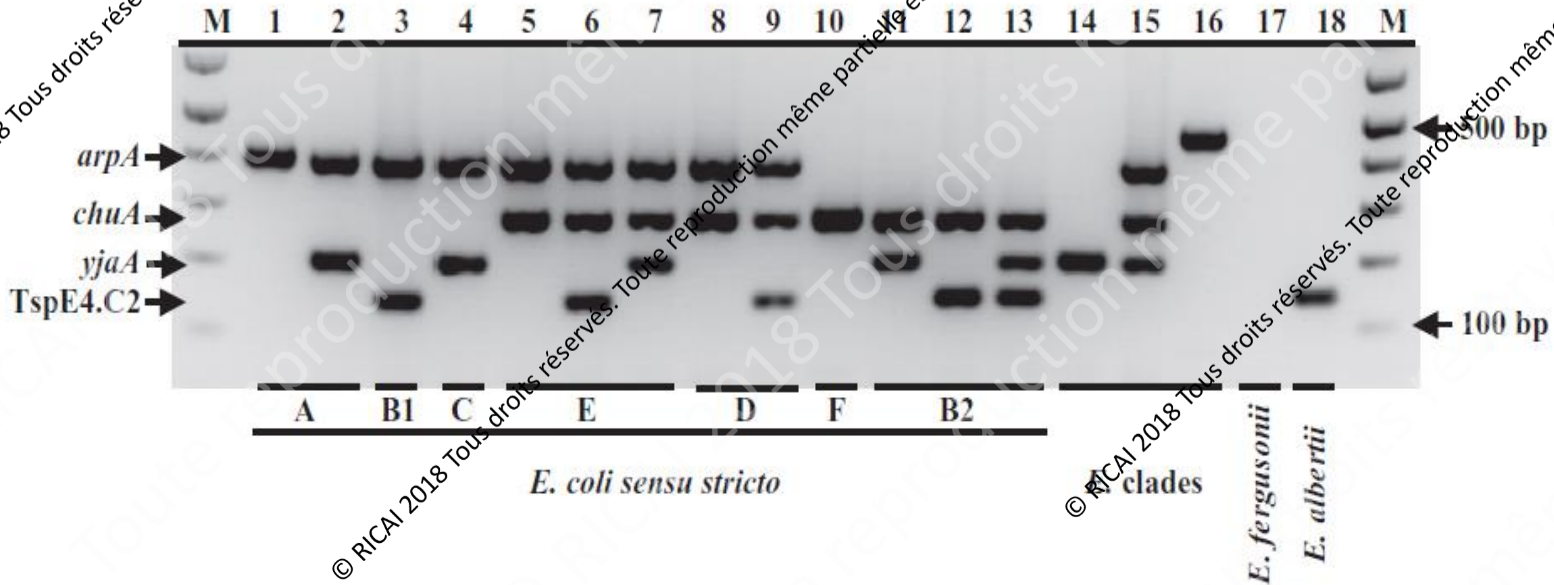
329 *E. coli* responsables de cystites communautaires

## Phylogroupage

PCR quadruple (arpA, chuA, yjaA et TspE4.C2)

Clermont, environ Microbiol Rep, 2013

60 O. Clermont, J. K. Christenson, E. Denamur and D. M. Gordon



# Méthodologie

329 *E. coli* responsables de cystites communautaires

Phylogroupage

PCR quadruple (*gacA*, *chuA*, *yjaA* et *TspE4.C2*)

Clermont, *Environ Microbiol Rep*, 2013

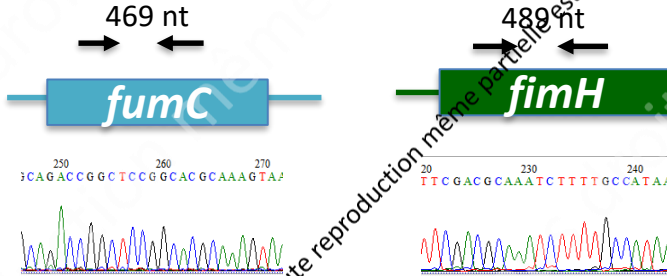
*CH*-typing

séquençage gènes *fumC* et *fimH*

Weissmann, *Appl Environ Microbiol*, 2012

Sumarate hydratase (MLST)

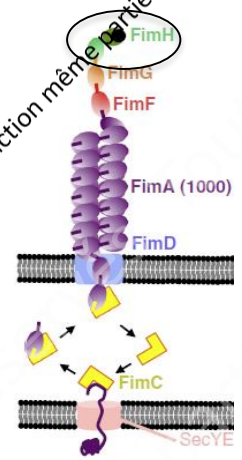
Wirth, *Mol Microbiol*, 2006



Adhésine

*fumC* - *fimH*  
= *CH*-type

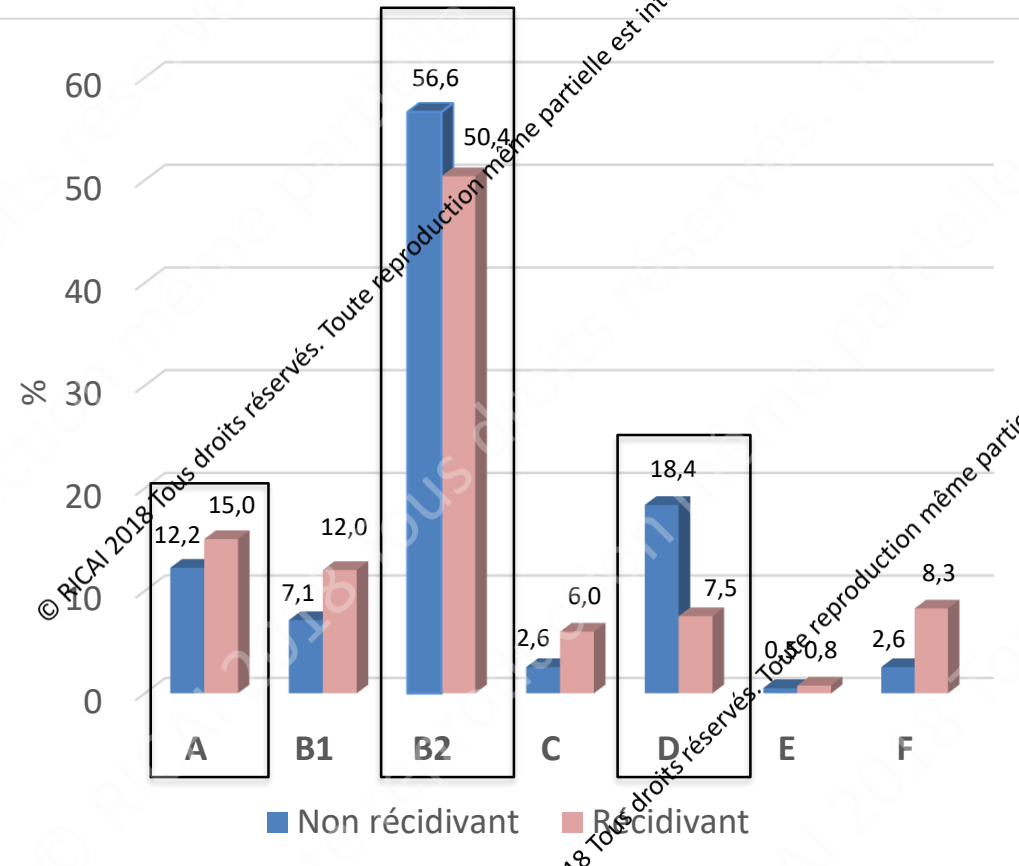
Prédicatif des Sequence Types (STs) de MLST



Geibel, *Biochim Biophys Acta*, 2014



# Résultats : phylogroupage



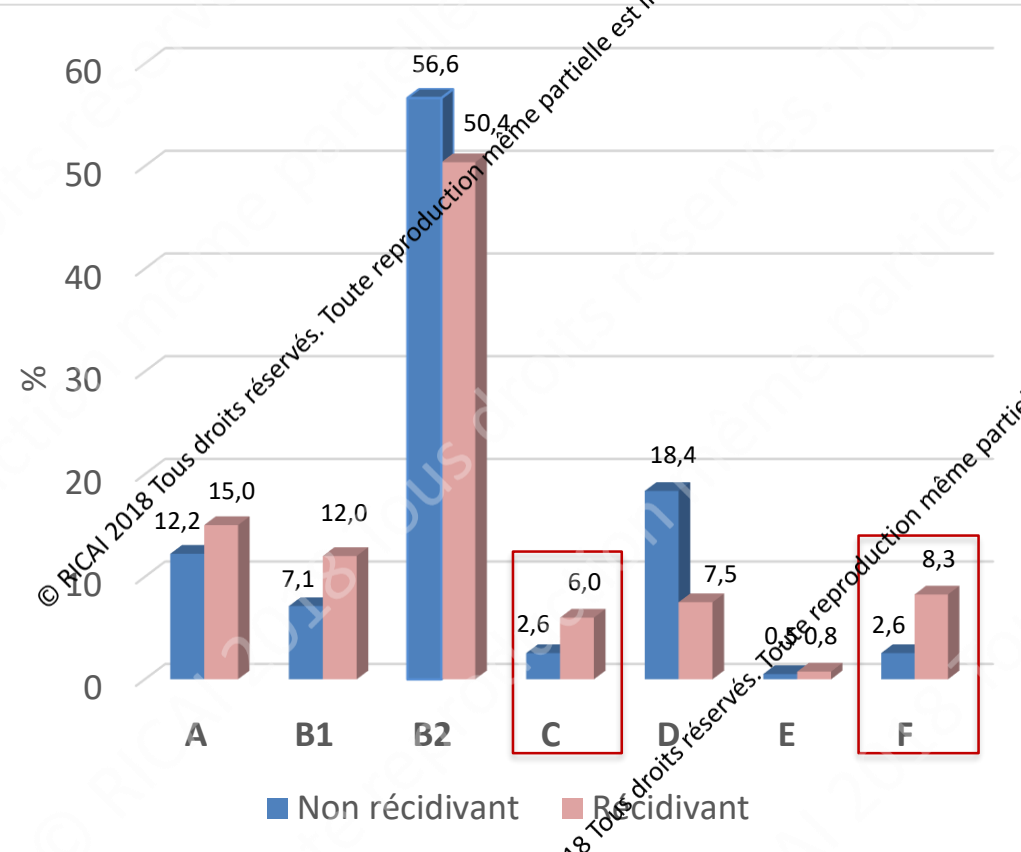
Répartition des 329 souches d' *E. coli* au sein des différents phylogroupes

- Répartition dans les 7 phylogroupes
- Phylogroupes **majoritaires** :
  - **B2** (54%) → connu pour son urovirulence
  - puis **D** (14%) et **A** (13%)

Total CM, 2014

© RICA 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Résultats : phylogroupage



Répartition des 329 souches d' *E. coli* au sein des différents phylogroupes

- Répartition dans les 7 phylogroupes
- Phylogroupes **majoritaires** :
  - **B2** (54%) → connu pour son urovirulence
  - puis **D** (14%) et **A** (13%)
- Phylogroupes **rare**s (tels **C** et **F**) :
  - Semblent plus fréquents en cas de **cystite récidivante**
- Répartition globale **cystites récidivantes** vs **non récidivantes non significativement différente** ( $P = 0,31$ )

Total CM, 2014

# Résultats : CH-typing

## Minimum spanning tree de 319 souches d' *E. coli* typées par CH-typing

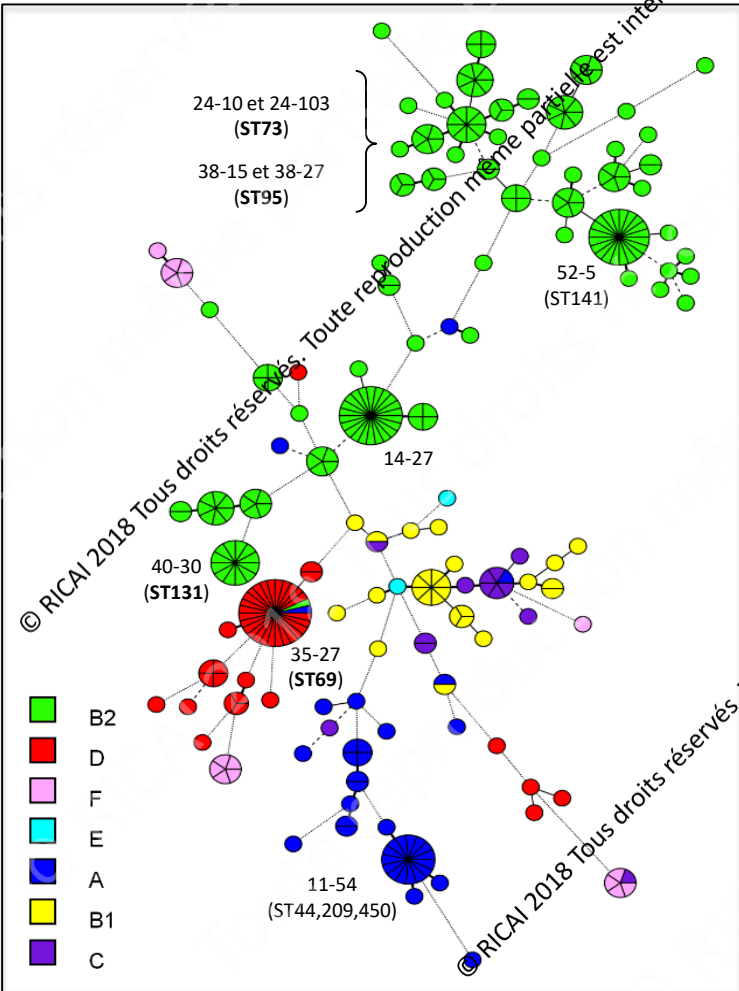
- **116 CH-types** → grande diversité génétique
  - certains CH-types prévalents

- **Corrélation** répartition des CH-types avec les phylogroupes

- Prédiction des **STs** de MLST: connus pour être associés aux **UPEC**

- ST69 ( $n = 28$ )
- ST131 ( $n = 21$ )
- ST95 ( $n = 13$ )
- ST73 ( $n = 8$ )

Yoon, *KJP*, 2015  
Yamaji, *JCM*, 2018



# Résultats : CH-typing

Minimum spanning tree de 319 souches d' *E. coli* typées par CH-typing

- **Pas de corrélation** répartition des *CH-types* / contexte de récidence
- → Aucune lignée spécifiquement associée aux cystites récidivantes

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

■ Cystites non récidivantes  
■ Cystites récidivantes

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Résultats suivi des cystites récidivantes

Analyse longitudinale des **50 patientes** à **cystites récidivantes**

**24 patientes**

**Souches toujours différentes**  
(phylogroupe et/ou *CH-type* ≠)

[2 épisodes à *E. coli* pour chaque patiente]

**26 patientes**

**≥ 2 épisodes à la même souche**  
(même phylogroupe et même *CH-type*)

[2 à 9 épisodes à *E. coli* par patiente]

**14 patientes**

**même souche pour tous les épisodes**

[2 à 4 épisodes par patiente]

**12 patientes**

**même souche pour 22% (2/9) à 83% (5/6) des épisodes**

+ souvent même antibiotype

## Conclusion - Perspectives

- ✓ Grande **diversité génétique** des souches d'***E. coli*** responsables de **cystites communautaires**
- ✓ **50%** des patientes à **cystites récurrentes** rechutent avec la **même souche**, parfois pour tous les épisodes
- ✓ Poursuite du travail par la caractérisation de souches:
  - **Phénotypique** : biofilm, *fitness*, internalisation
  - **Génotypique** : séquençage de génomes complets de 100 souches
    - facteurs moléculaires à l'origine de cette récurrence?



RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire  
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

MERCI DE VOTRE ATTENTION



© RICA I 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.