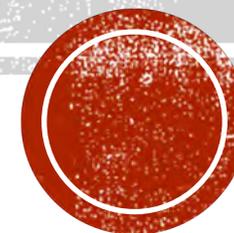


MICROBIOTE URINAIRE: UPDATE 2021

Jean-Philippe LAVIGNE



DÉFINITIONS

- Le **microbiote** est l'ensemble des micro-organismes (bactéries, levures, champignons, protistes, virus) vivant dans un environnement spécifique
- Le **microbiome** est l'ensemble des génomes de micro-organismes vivant dans un organisme. Ce sont les données génétiques du microbiote



QUELQUES NOTIONS SUR LES MICROBIOTES

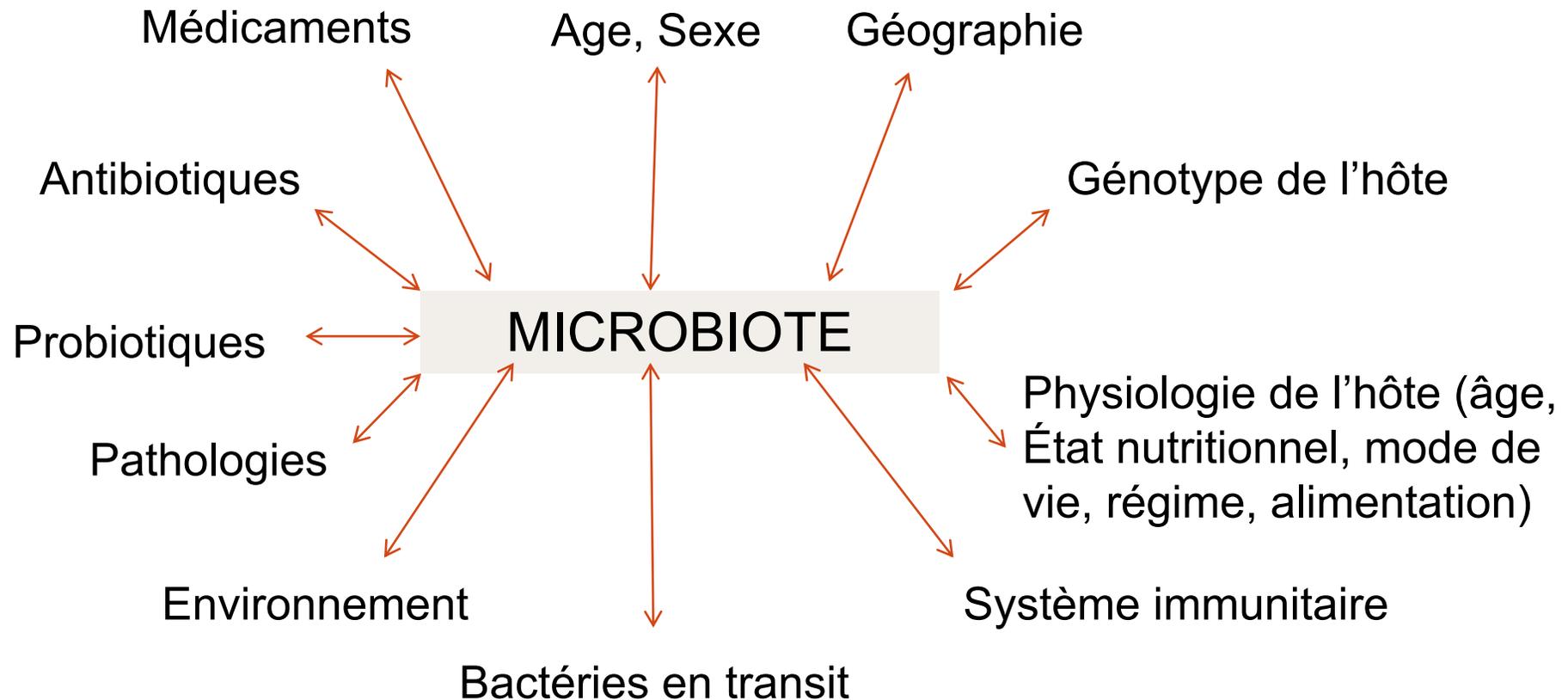
- ❑ Le microbiote est quasiment une **caractéristique de l'individu** acquise tôt : similaire à une « empreinte digitale »



- ❑ Le microbiote est **relativement stable** chez un même individu
- ❑ L'implantation du microbiote est très dépendant de **facteurs environnementaux**:
alimentation, allaitement, contacts humains, fièvre, hygiène, antibiotique...



QUELQUES NOTIONS SUR LES MICROBIOTES



COMMENT ÉTUDIER LE MICROBIOTE URINAIRE ?

- Microbiote urinaire : faible biomasse en l'absence d'infection
- $<100 - 10^4$ CFU/mL d'urine
- Une des limites: **Conditions de recueil des urines**
 - Sondage pour éviter contamination
 - Mais induit des perturbations du microbiote
 - Recueil d'urine « classique » car facile à réaliser
 - Mais contamination possible
 - Recueil d'urine classique + écouvillon urétral pour connaître la flore contaminante
 - Mais réel reflet de la flore dans la vessie?
 - Aspiration suspubienne la plus intéressante ++
 - Mais la plus invasive des méthodes (éthique??)



METHODE DE RECUEIL

ORIGINAL PAPER

Urology

Urinary microbiota; Which non-invasive urine collection method should we use?

Muhammed Selcuk Ozer¹ | Huseyin Alperen Yildiz² | Canet Incir³ |
Muslim Dogan Deger⁴ | Ozan Bozkurt¹ | Gul Ergor⁵ | Yesim Tuncok³ | Nuran Esen⁶ |
Ahmet Adil Esen¹

12 hommes

Prélèvement 1^{er} jet vs milieu de jet

THE INTERNATIONAL JOURNAL OF
CLINICAL PRACTICE WILEY

TABLE 1 Comparison of relative abundance (median %) of urinary microbiome between first voided urine group and midstream urine group at all taxonomic levels

Taxa	First voided urine	Midstream urine	P
Phylum			
Firmicutes	32.54	33.79	Ns
Proteobacteria	32.44	31.14	Ns
Bacteroidetes	13.88	16.59	Ns
Actinobacteria	11.28	11.87	Ns
Tenericutes	4.8	4.56	Ns
Class			
Gammaproteobacteria	22.34	20.31	Ns
Bacilli	19.18	17.46	Ns
Bacteroidia	12.20	14.79	Ns
Actinobacteria	10.77	11.55	Ns
Clostridia	9.46	10.72	0.041
Mollicutes	4.89	4.34	Ns
Alphaproteobacteria	5.34	5.49	Ns
Betaproteobacteria	4.40	3.46	Ns

Aucune différence significative excepté pour les *Clostridiales*



LIMITES DE L'ECBU

- Hochstedler et al., Int Urogynecol J. 2021
- 43 patients avec UTI (âge moyen: 67 ans)

Culturomique >> ECBU standard

Moins d'uropathogènes identifiés



MÉTACÉNOMIQUE ET MICROBIOTE

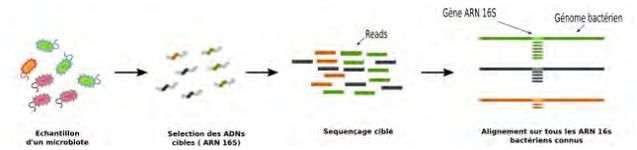
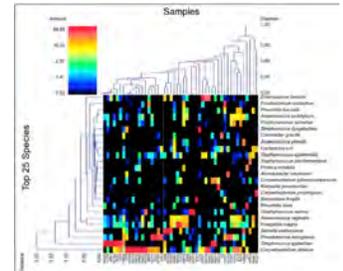
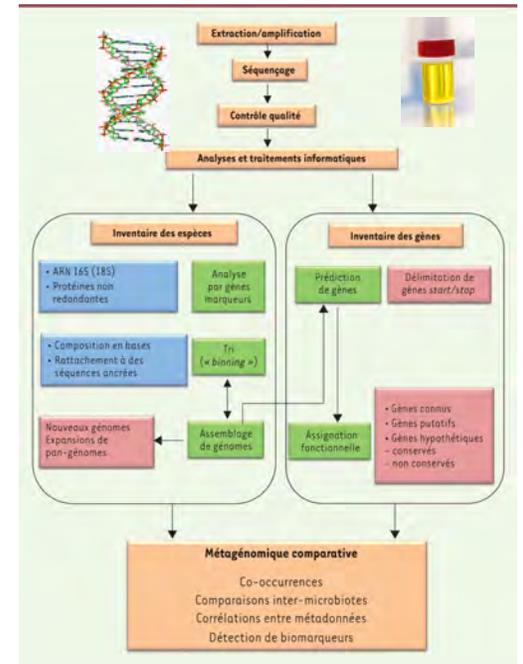
- **Deux stratégies:**

- **Séquençage de ARNr 16S** (très sensible pour détecter des ADN bact en très faible abondance, Intérêt pour la mesure de l'abondance relative et l'estimation des taxons)

- l'approche par **whole-genome shotgun metagenomic sequencing** (séquençage de tous les ADN présents dans l'échantillon; qq contaminations; description microbiote, profils taxonomiques complets)

- **Technologie:** NGS

- Travail **bioinformatique** +++



LES 1ERS RÉSULTATS SUR LE MICROBIOTE URINAIRE

- **> 50 genres et >100 espèces**
- **Approche 16S:**
 - Détection de bact dans >90% des urines stériles en culture traditionnelle
- **Approche de culturomique (vs routine):**
 - 67% de bactéries uropathogènes non détectées
 - 88% de bactéries hors *E. coli*
- **Facteurs influençant la colonisation** par les microorganismes:
pH (5-8), O₂ (influence composition en bactéries anaérobies), osmolarité, présence de nutriments (via les urines formées: électrolytes, osmolytes, acides aminés, carbohydrates... > 2600 composés; via la fine couche à la surface de l'urothélium: lubrifiée et protectrice des tissus, contenant acides aminées, mucines, carbohydrates...), sites d'adhésions



LE MICROBIOTE URINAIRE: PRÉSENCE DE BACTÉRIES NON CULTIVABLES...

Evidence of Uncultivated Bacteria in the Adult Female Bladder

Alan J. Wolfe,^a Evelyn Toh,^b Noriko Shibata,^a Ruichen Rong,^c Kimberly Kenton,^a MaryPat FitzGerald,^a Elizabeth R. Mueller,^a Paul Schreckenberger,^a Qunfeng Dong,^c David E. Nelson,^b and Linda Brubaker^a

Stritch School of Medicine, Loyola University Chicago, Maywood, Illinois, USA^a; Indiana University, Bloomington, Indiana, USA^b; and University of North Texas, Denton, Texas, USA^c

Journal of Clinical Microbiology p. 1376–1383

April 2012 Volume 50 Number 4

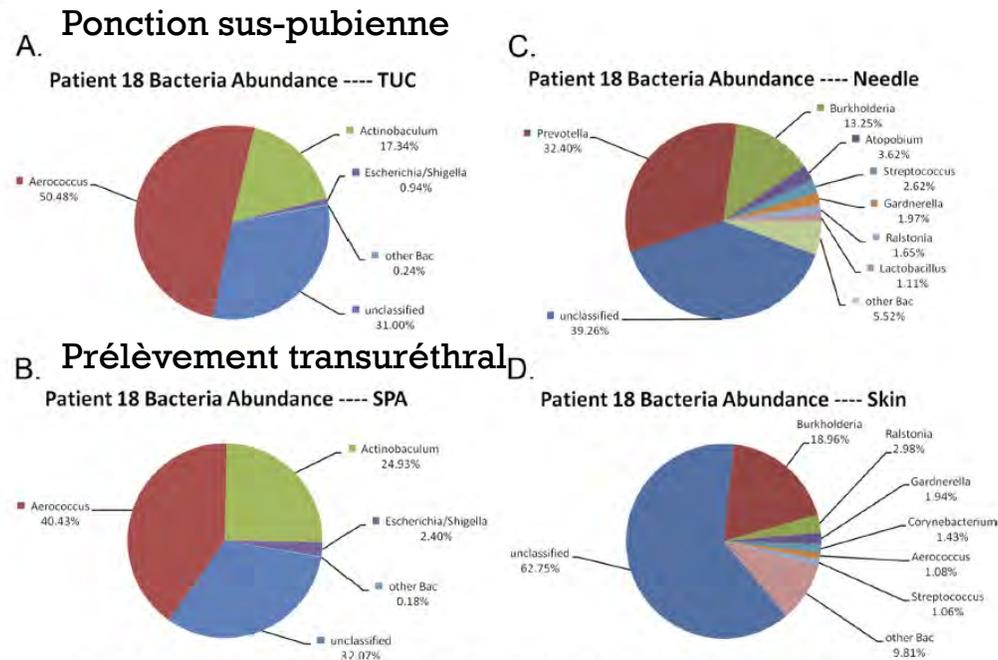


FIG 4 The most abundant genera in TUC (A), SPA (B), needle (C), and skin (D) samples from a culture-positive patient.

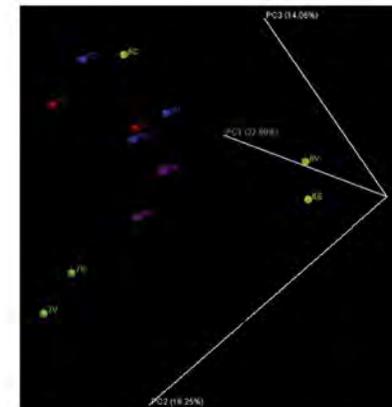


FIG 1 Unweighted Unifrac, principal component analysis comparing vaginal swabs (V) to TUC (C) urine samples from patients 1 (red), 6 (yellow), 8 (blue), and 9 (magenta).



LE MICROBIOTE URINAIRE: ... ET DE BACTÉRIES CULTIVABLES MÊME DANS DES URINES STÉRILES

Siddiqui et al. *BMC Microbiology* 2011, 11:244
<http://www.biomedcentral.com/1471-2180/11/244>



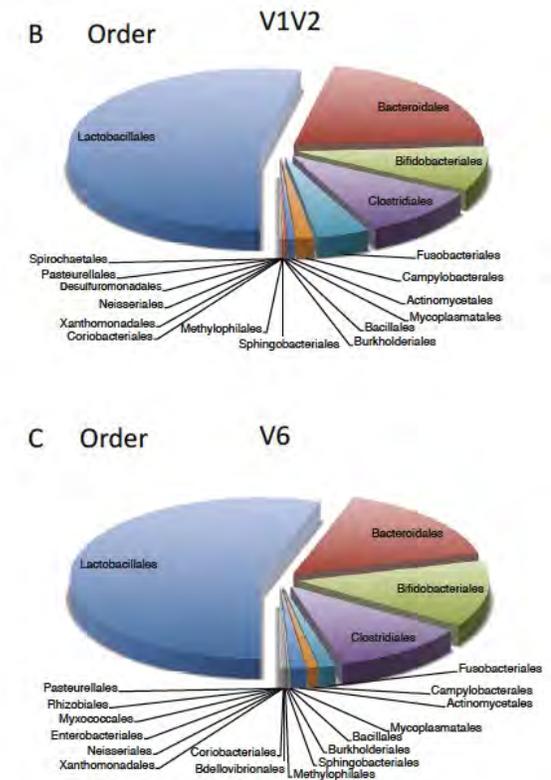
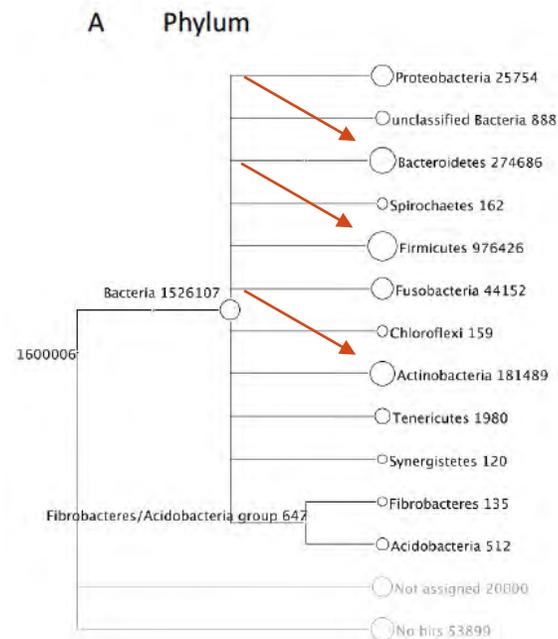
RESEARCH ARTICLE

Open Access

Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons

Huma Siddiqui¹, Alexander J Nederbragt¹, Karin Lagesen¹, Stig L Jeansson² and Kjetill S Jakobsen^{1*}

- ❑ Etude du microbiote urinaire par pyroséquençage
- ❑ 8 femmes asymptomatiques avec ECBU stérile



LE MICROBIOTE URINAIRE: GRANDE DIVERSITÉ

Siddiqui et al. *BMC Microbiology* 2011, 11:244
<http://www.biomedcentral.com/1471-2180/11/244>



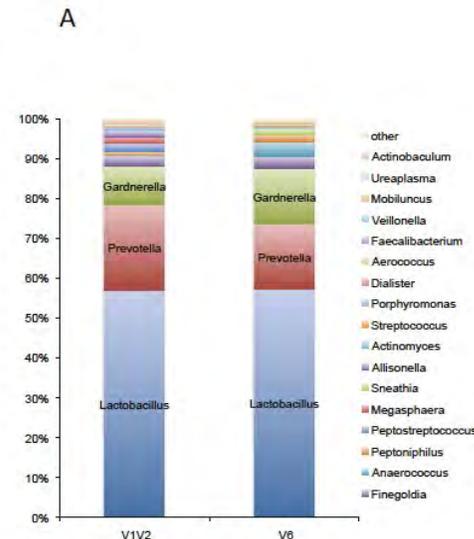
RESEARCH ARTICLE

Open Access

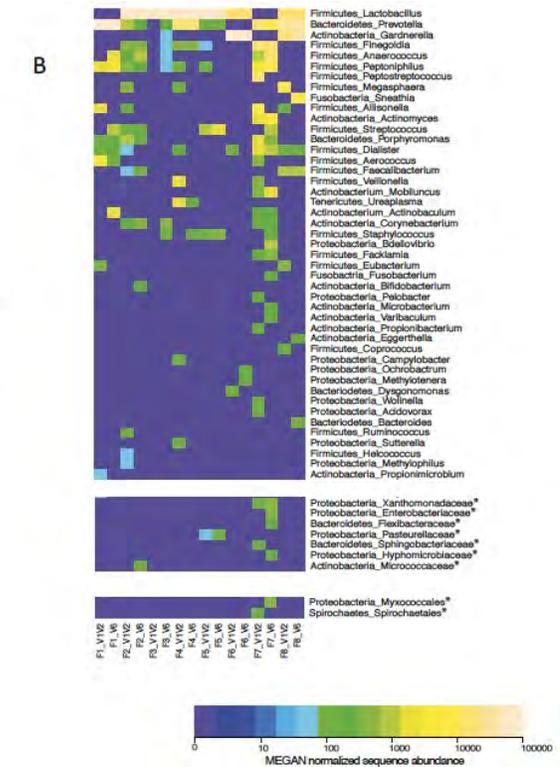
Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons

Huma Siddiqui¹, Alexander J Nederbragt¹, Karin Lagesen¹, Stig L Jeansson² and Kjetill S Jakobsen^{1*}

- Composition polymicrobienne
- Fréquence de bact. anaérobies (difficilement cultivables en routine)
- Présence de bactéries des flores fécale, vaginale et cutanée



operational taxonomic units



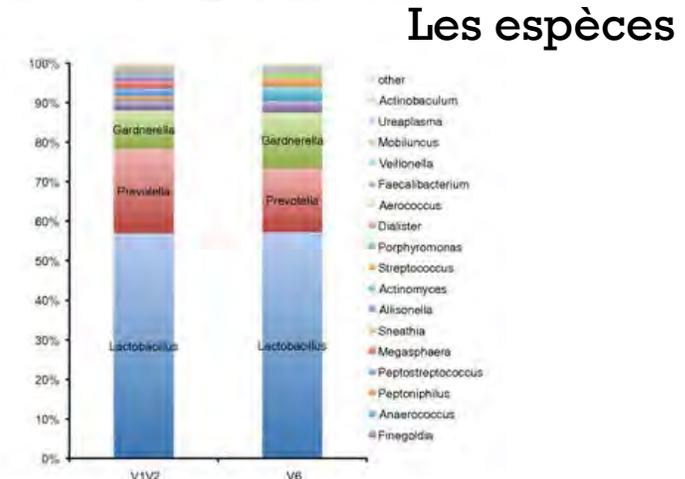
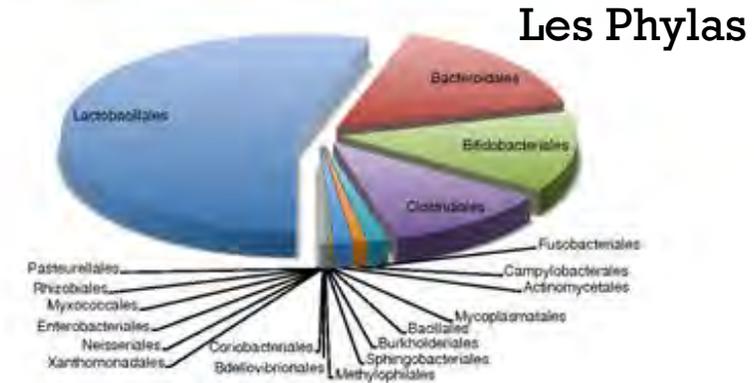
LES CARACTÉRISTIQUES DU MICROBIOTE URINAIRE

- Les bactéries les plus fréquemment identifiées
- Variabilité inter-individuelle du microbiote
- Variabilité en fonction de l'âge et du sexe
- Rôle physiologique du microbiote



LES CARACTÉRISTIQUES DU MICROBIOTE URINAIRE

- Taxons majoritaires = bact fastidieuses et à croissance lente
- 5 principaux phyla:
 - Firmicutes
 - Bacteroidetes
 - Actinobacteria
 - Fusobacteria
 - Proteobacteria
- Principal genre
 - **Lactobacillus spp. 55% ++++**
- Les espèces:
 - 90% entre *Lactobacillus*, *Prevotella* et *Gardnerella*
 - Autres: *Corynebacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Actinomyces* spp., *Staphylococcus* spp., *Aerococcus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Ureaplasma* spp., et *Actinobaculum* spp.



LES CARACTÉRISTIQUES DU MICROBIOTE URINAIRE

- Les bactéries les plus fréquemment identifiées
- Variabilité inter-individuelle du microbiote
- Variabilité en fonction de l'âge et du sexe
- Rôle physiologique du microbiote

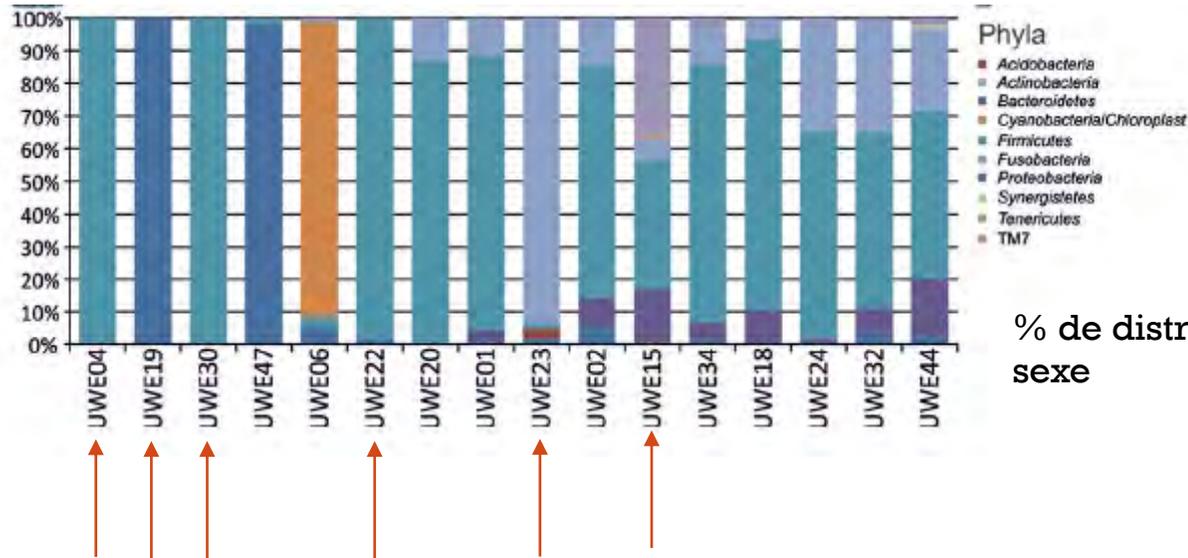




The human urinary microbiome; bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults

Debbie A. Lewis^{1,2}, Richard Brown³, Jon Williams⁴, Paul White¹, S. Kim Jacobson^{4,5}, Julian R. Marchesi^{3*} and Marcus J. Drake^{2,6*}

Volontaires sains,
Urines recueillies « proprement »
Hommes n = 6 ; 39 – 83 ans
Femmes n = 10 ; 26 – 90 ans
Pyroséquençage



% de distribution des OTUs en fonction du sexe

→ homme

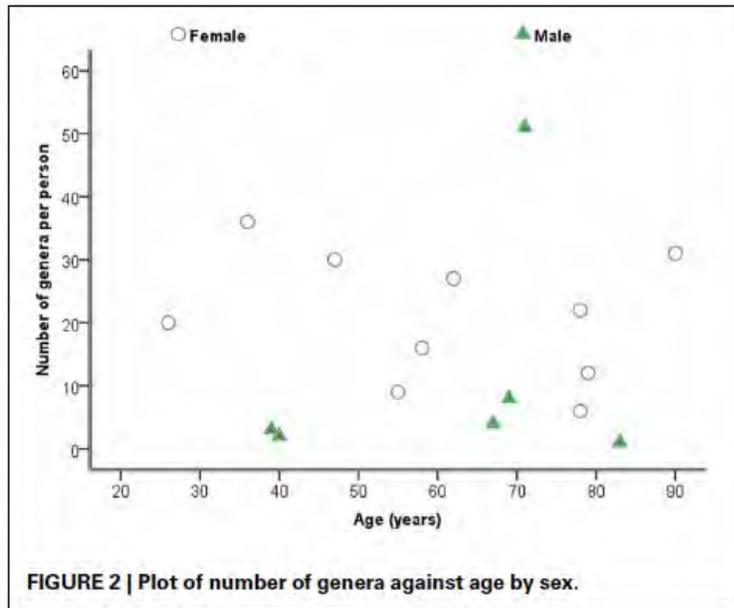
- ☐ Variabilité individuelle ++++
- ☐ Plus d'hétérogénéité chez la femme par rapport à l'homme
Phyla *Actinobacteria* et *Bacteroidetes*





The human urinary microbiome; bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults

Debbie A. Lewis^{1,2}, Richard Brown³, Jon Williams⁴, Paul White¹, S. Kim Jacobson^{4,5},
Julian R. Marchesi^{3*} and Marcus J. Drake^{2,6*}



Les totaux moyens d'opérons (unité d'ADN fonctionnelle) / ml pour toutes les bactéries

Chez les femmes

20 – 49 ans (n=3) : 1.3×10^5

> 70 ans (n=3) : 3.3×10^4

Baisse de $\approx 75\%$

Chez l'homme

20 – 49 ans (n=2) : 4.9×10^7

50 – 69 (n=2) : 9×10^4

> 70 ans (n=2) : 1×10^5

Baisse de > 90%

❑ Variation en fonction **du sexe** ($p = 0.042$)

❑ Espèces uniquement **chez les plus de 70 ans**: *Jonquetella* spp.,
Parvimonas spp., *Proteiniphilum* spp. et *Saccharofermentans* spp.

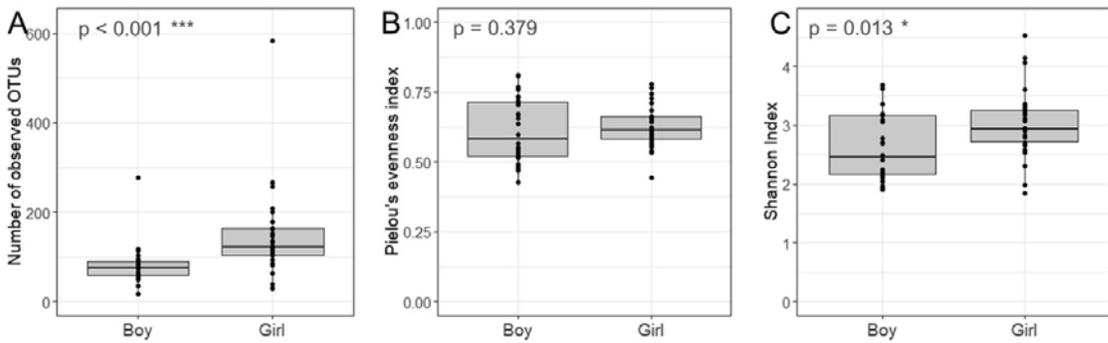


Description of the voided urinary microbiota in asymptomatic prepubertal children – A pilot study

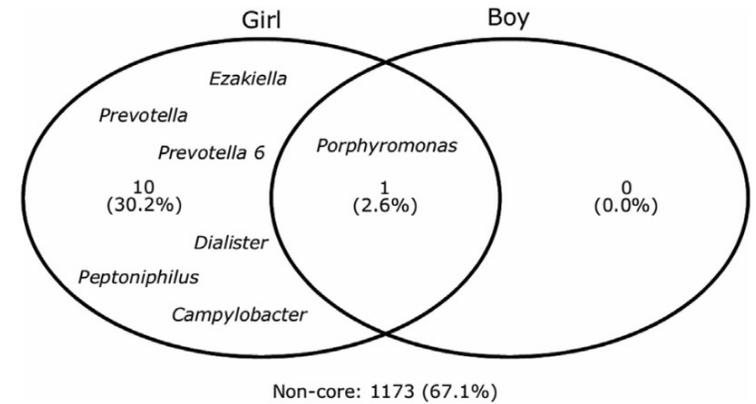
Lea Fredsgaard ^a, Kristina Thorsteinsson ^{b,c,*},
 Caspar Bundgaard-Nielsen ^{a,c}, Nadia Ammitzbøll ^a,
 Peter Leutscher ^{a,c,d}, Qing Chai ^e, Ann-Maria Jensen ^a,
 Suzette Sørensen ^{a,c,d}, Lia M. Pedersen ^{b,c}, Søren Hagstrøm ^{a,b,c,d},
 Louise T.S. Arenholt ^{a,c,f}

15 garçons 15 filles
 Moyenne âge: 8 ans

A	Fille		Garçon	
	Girl	Boy	Boy	Girl
<i>Prevotella</i> +++	18.2	12.9	22.4	12
<i>Bacteroidetes; Prevotella</i>	12.9	12	11.6	8.6
<i>Bacteroidetes; Porphyromonas</i>	8.1	7.4	3.7	2.5
<i>Firmicutes; Ezakiella</i>	7.4	7	1.7	1.6
<i>Bacteroidetes; Prevotella 6</i>	7	4.6	1.8	1.3
<i>Firmicutes; Dialister</i>	4.6	3.4	1.1	1.1
<i>Epsilonbacteraeota; Campylobacter</i>	3.4	1.9	1.1	0.9
<i>Firmicutes; Peptoniphilus</i>	1.9	1.8	0.9	0.8
<i>Firmicutes; Anaerococcus</i>	1.8	1.8	0.8	0.7
<i>Fusobacteria; Sneathia</i>	1.8	1.7	0.7	0.7
<i>Actinobacteria; Corynebacterium 1</i>	1.8	1.7	0.7	0.7
<i>Coprothermobacteraeota; Coprothermobacter</i>	1.7	1.1	0.7	0.7
<i>Actinobacteria; Arcanobacterium</i>	1.1	1.1	0.7	0.7
<i>Synergistetes; Pyramidobacter</i>	1.1	1.1	0.7	0.7
<i>Firmicutes; Lactobacillus</i>	0.9	0.9	0.7	0.7
<i>Actinobacteria; Candidatus Caldatribacterium</i>	0.8	0.8	0.7	0.7
<i>Synergistetes; Jonquetella</i>	0.8	0.8	0.7	0.7
<i>Proteobacteria; Delftia</i>	0.8	0.8	0.7	0.7
<i>Patescibacteria; bacterium</i>	0.7	0.7	0.7	0.7
<i>Actinobacteria; Varibaculum</i>	0.7	0.7	0.7	0.7
<i>Firmicutes; Finegoldia</i>	0.7	0.7	0.7	0.7
<i>Bacteroidetes; Porphyromonas</i>				
<i>Firmicutes; Ezakiella</i>				
<i>Epsilonbacteraeota; Campylobacter</i>				
<i>Bacteroidetes; Prevotella</i>				
<i>Firmicutes; Dialister</i>				
<i>Firmicutes; Peptoniphilus</i>				
<i>Bacteroidetes; Prevotella 6</i>				
<i>Actinobacteria; Actinotignum</i>				
<i>Synergistetes; Jonquetella</i>				
<i>Proteobacteria; f__Neisseriaceae_OTU_29</i>				
<i>Firmicutes; Terrisporobacter</i>				
<i>Firmicutes; Christensenellaceae R-7 group</i>				
<i>Proteobacteria; Achromobacter</i>				
<i>Deinococcus-Thermus; Deinococcus</i>				
<i>Actinobacteria; Candidatus Aquiluna</i>				
<i>Bacteroidetes; Fluvicola</i>				
<i>Actinobacteria; Varibaculum</i>				
<i>Proteobacteria; Delftia</i>				
<i>Proteobacteria; Stenotrophomonas</i>				



Variation significative entre microbiote des garçons et filles en terme d'OTU et de richesses



10 OTU spécifiques des microbiotes chez les filles
 0 chez les garçons



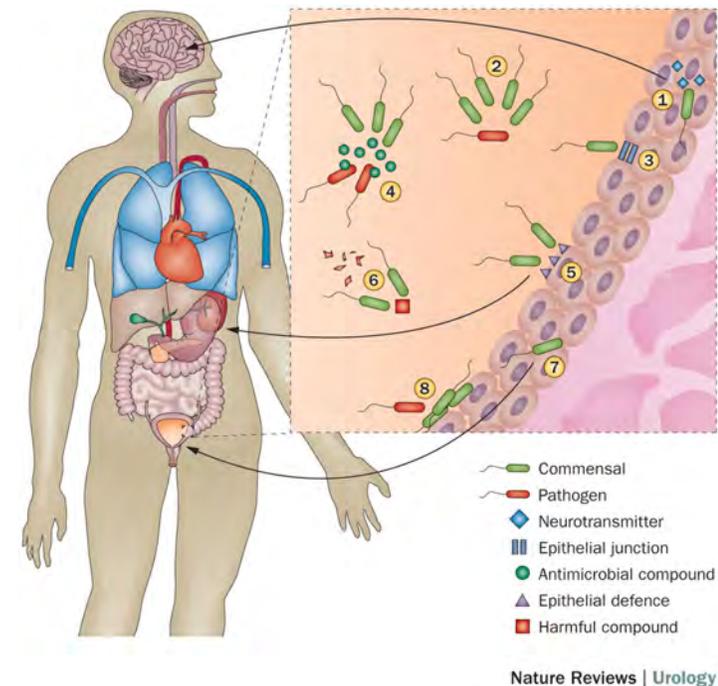
LES CARACTÉRISTIQUES DU MICROBIOTE URINAIRE

- Les bactéries les plus fréquemment identifiées
- Variabilité inter-individuelle du microbiote
- Variabilité en fonction de l'âge et du sexe
- Rôle physiologique du microbiote



RÔLE POTENTIEL DU MICROBIOTE DANS L'HOMÉOSTASIE DU TRACTUS URINAIRE

- ❑ Lutte contre les infections urinaires - **Protection:**
 - Supplantation des agents pathogènes pour les ressources nutritives communes
 - Production de composés antimicrobiens
 - Création d'une barrière, bloquant l'accès des agents pathogènes à l'urothélium
- ❑ **Structuration - Maturation** de la barrière épithéliale:
 - Bactéries pourraient être nécessaires pour le bon développement de l'appareil urinaire, y compris l'urothélium, le système immunitaire et le système nerveux périphérique dans les tissus de la vessie et dans les tissus environnants
 - Rôle dans la régulation et l'entretien des jonctions épithéliales
 - Stimulation des défenses immunitaires
- ❑ **Capacité métabolique :**
 - Production de neurotransmetteurs qui interagissent avec le système nerveux
 - Les bactéries commensales peuvent dégrader des composés toxiques



STABILITE DU MICROBIOTE?

Ksiezarek et al. *BMC Microbiology* (2021) 21:64
<https://doi.org/10.1186/s12866-021-02123-3>

BMC Microbiology

RESEARCH ARTICLE

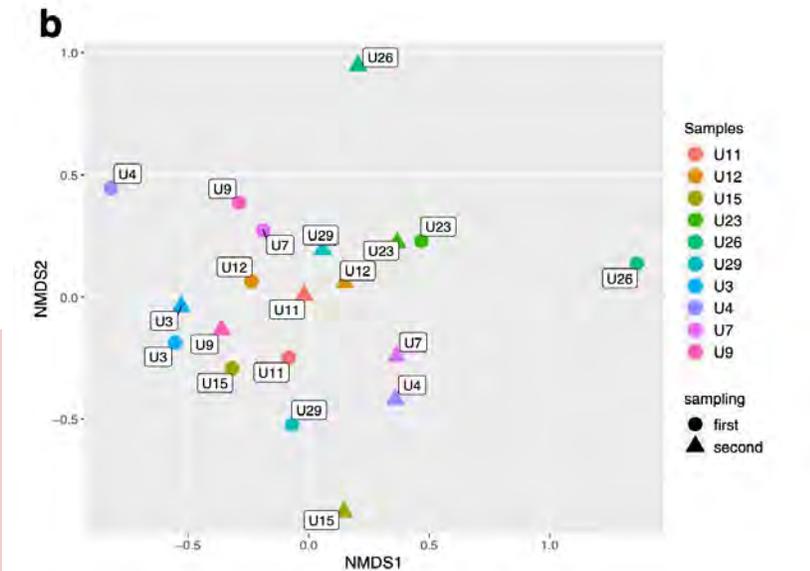
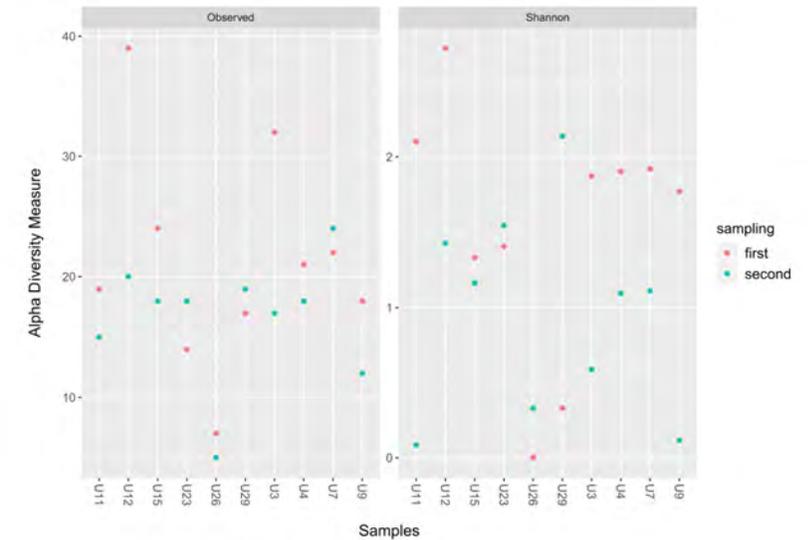
Open Access

Long-term stability of the urogenital microbiota of asymptomatic European women

Magdalena Ksiezarek, Svetlana Ugarcina-Perovic, Joana Rocha, Filipa Grosso and Luísa Peixe

10 femmes jeunes asymptomatiques
Prélèvements urinaires à 2.5 ans

- *Grande diversité des espèces entre les 10 volontaires
- *Changement important dans la composition des microbiotes entre les 2 périodes
- *Quelques communautés bactériennes stables et persistantes:
Lactobacillus crispatus, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus paragasseri* et *Streptococcus agalactiae*



STABILITE DU MICROBIOTE?

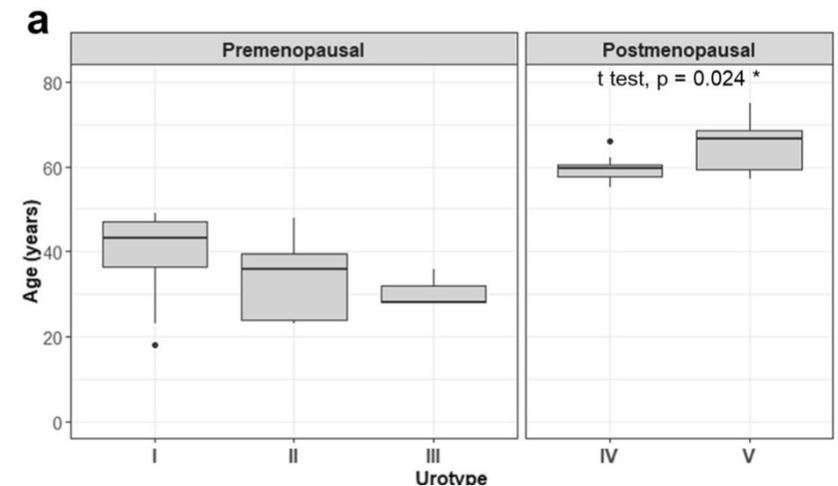
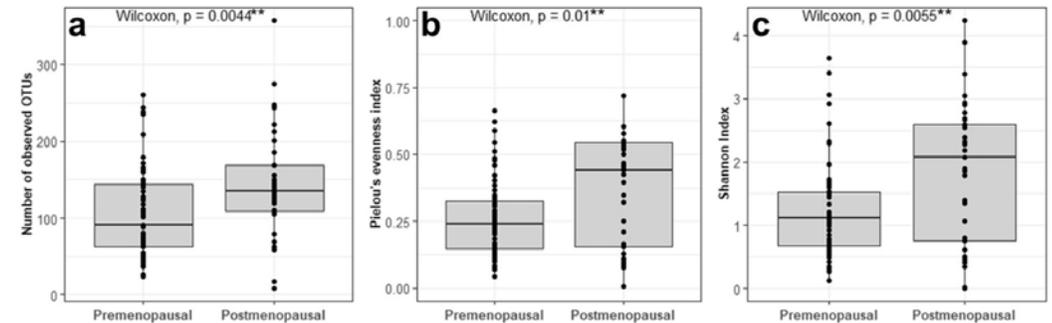
scientific reports

OPEN Pre- and postmenopausal women have different core urinary microbiota

Nadia Ammitzbøll^{1,2}, Benedikt Paul Josef Bau³, Caspar Bundgaard-Nielsen^{1,2}, Annemarie Brusen Villadsen^{1,2}, Ann-Maria Jensen¹, Peter Derek Christian Leutscher^{1,2}, Karin Glavind^{2,4}, Søren Hagstrøm^{1,2,5}, Louise Thomsen Schmidt Arenholt^{1,2,3} & Suzette Sørensen^{1,2}

34 femmes avant ménopause vs 20 après

- Urines des patientes en post-ménopause vs en pré-ménopause = significativement plus d'alpha diversité.
- *Lactobacillus* était la bactérie la plus abondante dans les 2 groupes mais 77.8% d'abondance relative en pré-ménopause vs 42.0% en post-ménopause
- Urines des patientes en pré-ménopause : forte dominance des *Lactobacillus*
- Urines des patientes en post-ménopause: plus grande diversité du microbiote urinaire avec forte abondance de *Gardnerella* et *Prevotella*



MICROBIOTE URINAIRE ET SITUATIONS CLINIQUES

- Syndrome d'hyperactivité vésicale / incontinences urinaires/urgenturies
 - Cystites interstitielles
 - « Prostatites chroniques », Syndrome d'algies pelviennes
 - Bactériuries asymptomatiques (colonisation)
 - Femmes enceintes
 - Médullo-lésés
- Cancers
 - Infections urinaires



MICROBIOTE URINAIRE ET CANCERS

- Cancer de la prostate et infections
 - Infections prostatiques
 - IST
- Cancer de la prostate et microbiote intestinal
 - ↗ *Bacteroides massiliensis* (métabolisme des sucres)
 - ↘ *Faecalibacterium prausnitzii* et d'*Eubacterium rectale* (producteurs butyrate = anti-inflammatoire)
- Cancer de la prostate et microbiote urinaire
 - Rôle pro-inflammatoire de *C. acnes* ?
 - Association négative *Pseudomonas* /métastases
 - *Pseudomonas* = biomarqueur pour la surveillance active ?



MICROBIOTE URINAIRE ET CANCERS

- Cancer de la vessie
 - Modulation possible des risques de cancer par le catabolisme et l'anabolisme bactérien de la nitrosamine et de l'acétaldéhyde (cancérogènes)

MAIS ?

- le microbiote U → développement ou la progression du Kc
- Kc → composition, diversité, abondance du microbiote U

- Il existe des exemples
 - *Schistosoma haematobium* et Kc de la vessie
 - bacille de Calmette-Guérin et traitement du Kc de la vessie



MICROBIOTE URINAIRE ET HYPERPLASIE DE LA PROSTATE

Lee et al. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* (2021) 20:23
<https://doi.org/10.1186/s12941-021-00428-9>

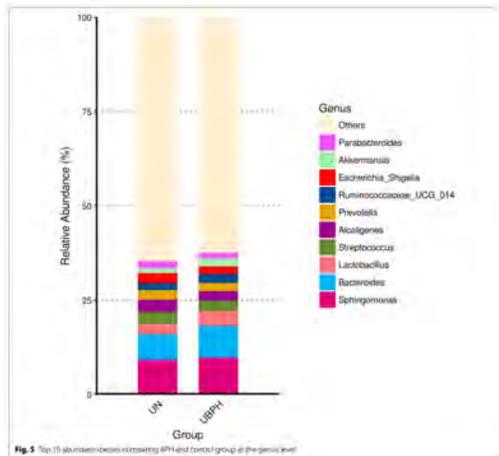
Annals of Clinical Microbiology
 and Antimicrobials

RESEARCH

Open Access

The impact of urine microbiota in patients with lower urinary tract symptoms

Hsiang-Ying Lee^{1,2,3,4}, Jiunn-Wei Wang^{5,6}, Yung-Shun Juan^{1,3,4}, Ching-Chia Li^{3,4}, Chung-Jung Liu⁶,
 Sung Yong Cho⁷, Hsin-Chih Yeh^{1,3,4}, Kuang-Shun Chueh¹, Wen-Jeng Wu^{3,4,6*} and Deng-Chyang Wu^{5,6,8*}



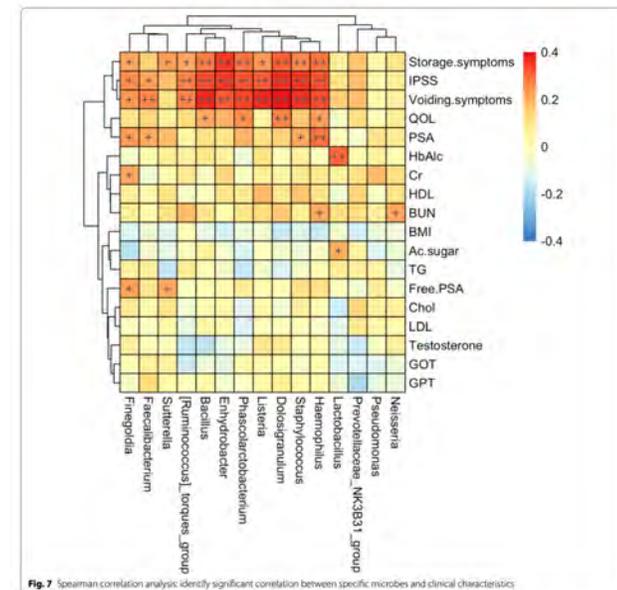
77 HBP vs 30 témoins

Microbiotes significativement différents

*Urines avec *Haemophilus*, *Staphylococcus*, *Dolosigranulum*, *Listeria*, *Phascolarctobacterium*, *Enhydrobacter*, *Bacillus*, [*Ruminococcus*]torques, *Faecalibacterium*, et *Finegoldia* avait un plus fort IPSS, et une symptomatologie mictionnelle plus importante

*Urines avec une abondance d'*Haemophilus* = niv plus élevé PSA

*Présence de *Lactobacillus* était positivement corrélée avec forte glycémie et HbA1c.



MICROBIOTE URINAIRE DU FUMEUR ET CANCER DE LA VESSIE

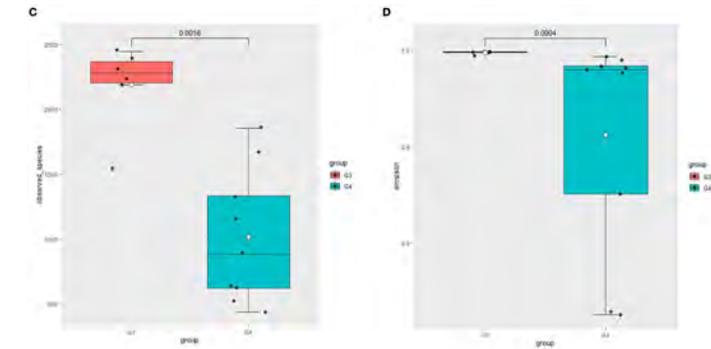
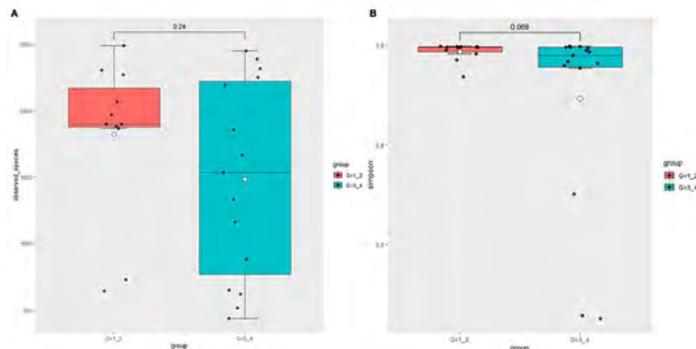
Can Smoking Cause Differences in Urine Microbiome in Male Patients With Bladder Cancer? A Retrospective Study

Wenchao Ma^{1,2†}, Wentao Zhang^{1†}, Liliang Shen^{1,3†}, Ji Liu¹, Fuhang Yang¹, Niraj Maskey¹, Hong Wang¹, Junfeng Zhang^{1*}, Yang Yan^{1*} and Xudong Yao^{1,2*}

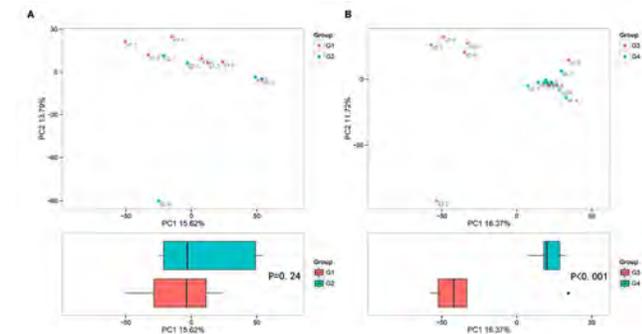
Front. Oncol. 11:677605.

doi: 10.3389/fonc.2021.677605

26 patients appariellés sur l'âge et BMI
2 groupes: cancer (n=15) vs témoin (n=11)
2 ss groupes fumeurs vs non fumeurs



Différence significative de la diversité entre non fumeurs et fumeurs



Différence significative de la composition du microbiote entre non fumeurs et fumeurs



MICROBIOTE URINAIRE ET CANCER DE LA VESSIE



Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 39 (2021) 370.e9–370.e19

UROLOGIC ONCOLOGY

Clinical-Bladder cancer
Investigating the association between the urinary microbiome and bladder cancer: An exploratory study

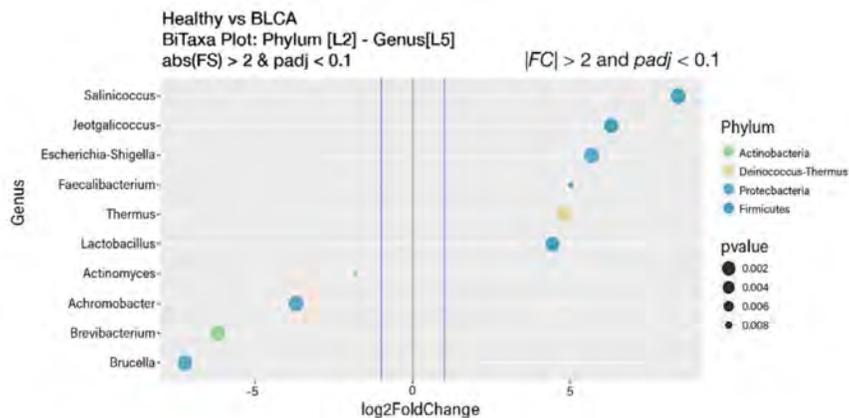
Ahmed A. Hussein, M.D., Ph.D.^{a,*}, Ahmed S. Elsayed, M.D.^a, Mohammad Durrani, B.S.^a, Zhe Jing, M.S., M.P.H.^a, Umar Iqbal, M.D.^a, Eduardo Cortes Gomez, M.A.^b, Prashant K. Singh, Ph.D.^c, Song Liu, Ph.D.^b, Gary Smith, Ph.D.^a, Li Tang, Ph.D.^d, Khurshid A. Guru, M.D.^a

^a Department of Urology, Roswell Park Comprehensive Cancer Center, Buffalo, NY

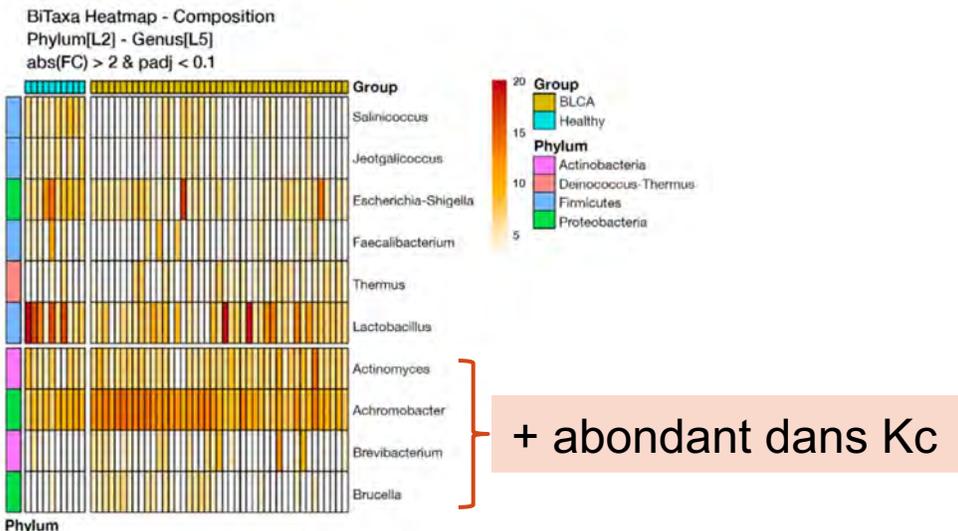
^b Department of Biostatistics and Bioinformatics, Roswell Park Comprehensive Cancer Center, Buffalo, NY

^c Center for Personalized Medicine, Roswell Park Comprehensive Cancer Center, Buffalo, NY

^d Cancer prevention and Control, Department of Urology, Cairo University, Cairo, Egypt, for Ahmed A Hussein, Roswell Park Comprehensive Cancer Center, Buffalo, NY



43 patients avec Kc vessie vs 10 témoins
Age moyen: 70 ans
29 Kc non invasifs vs 14 invasifs
11 ttt par BCG thérapie

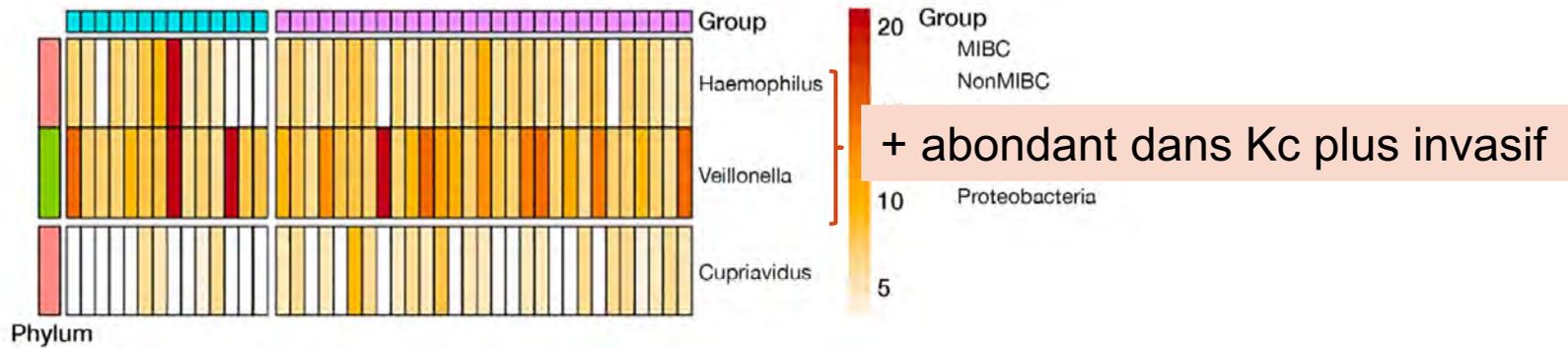


Différence significative beta-diversité entre Kc vs témoins

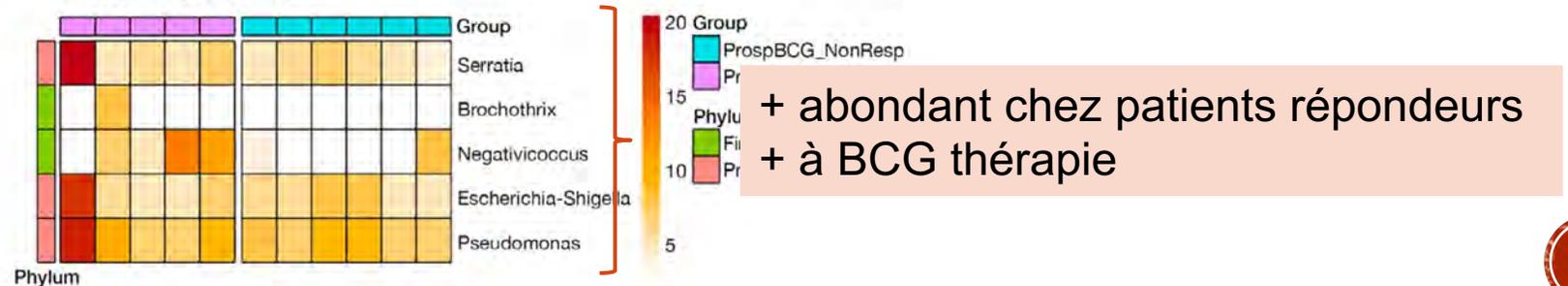


MICROBIOTE URINAIRE ET CANCER DE LA VESSIE

MIBC vs NonMIBC
 BiTaxa Heatmap - Composition
 Phylum[L2] - Genus[L5]
 abs(FC) > 2 & padj < 0.1



ProspBCG_Resp vs ProspBCG_NonResp
 BiTaxa Heatmap - Composition
 Phylum[L2] - Genus[L5]
 abs(FC) > 2 & pvalue < 0.01

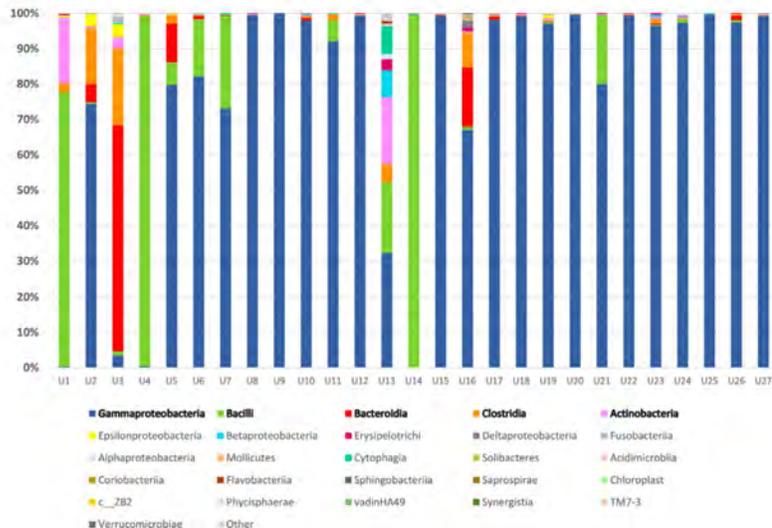


MICROBIOTE URINAIRE ET CYSTITES

Modeling of Urinary Microbiota Associated With Cystitis

Marina Cepnja^{1,2}, Damir Oros³, Ena Melvan^{3,4}, Ema Svetlicic³, Jasenka Skrlin⁵, Karmela Barisic², Lucija Starcevic³, Jurica Zucko³ and Antonio Starcevic^{3*}

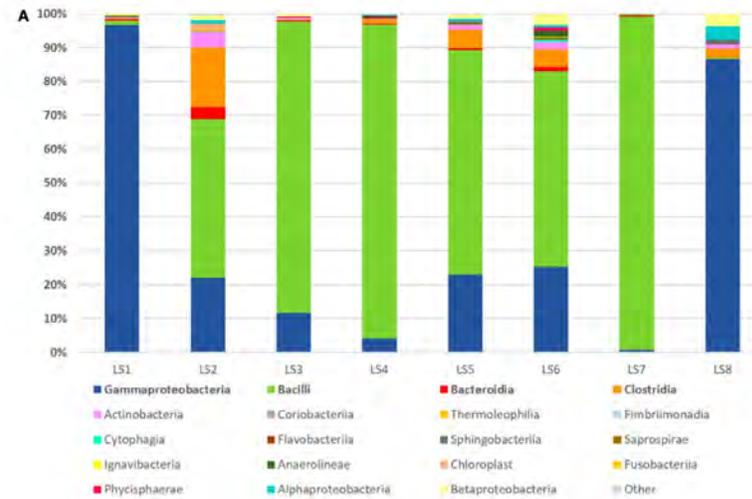
Front. Cell. Infect. Microbiol. 11:643638.
doi: 10.3389/fcimb.2021.643638



Prédominance Gamma Protéobactérie

28 patients UTI
Suivi d'un patient sous ATB (céfalexine)

Suivi d'une UTI à *K. pneumoniae*



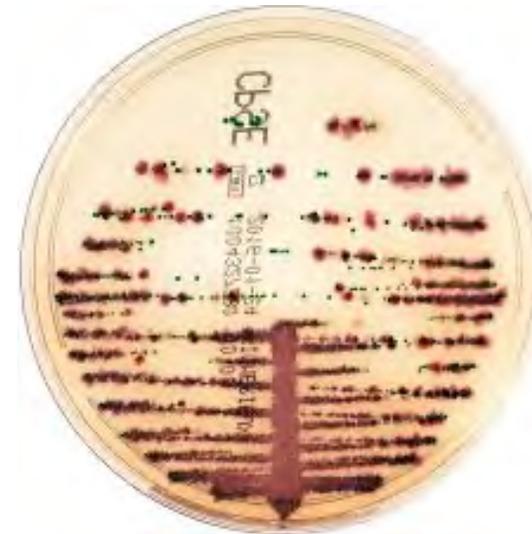
- *Changement rapide et important du microbiote urinaire
- *Rôle protecteur des *Actinobacteria* et *Bacteroidia*
- *Apparition à J4 des *Pseudomonadaceae* et forte augmentation à J8
- *Plus ttt dure, plus apparition de pathogènes opportunistes



CONSÉQUENCES DU POLYMICROBISME: LES INTERACTIONS BACTÉRIENNES

Infections polymicrobiennes

- Plus fréquentes chez les personnes âgées et lors d'immunodépression (Kline KA et al., Microbiol Spectr 2016)
- Facilitent le développement d'interactions (synergie/antagonisme) entre micro-organismes au profit des uropathogènes



CONSÉQUENCES DU POLYMICROBISME: LES INTERACTIONS BACTÉRIENNES

- Modèle murins d'UTI polymicrobiens:

P. mirabilis et *Staphylococcus saprophyticus* = synergie favorisant l'infection et notamment les pyélonéphrites (Hjelm E et al., APMISB 1987)

P. mirabilis et UPEC = synergie avec présence d'interactions métaboliques favorisant la colonisation et la persistance des 2 bactéries (Alteri CJ et al., PLoS Pathog 2015).

UPEC et *E. faecalis* = synergie pour la récupération du fer. *E. faecalis* sécrète de la L-ornithine qui stimule la synthèse des sidérophores chez les UPEC (Keogh D et al., Cell Host Microbe 2016).

Effet de traitement antibiotique sur le microbiote de la personne âgée (Mulder M et al., BMC Microbiol 2019):

Altération du microbiote urinaire

Diminution importante des *Lactobacillus* au profit des uropathogènes



**Interaction bactéries pathogènes entre elles
Et bactéries pathogènes-bactéries commensales**



MICROBIOTE RESIDENT VS BACTERIES PATHOGENES

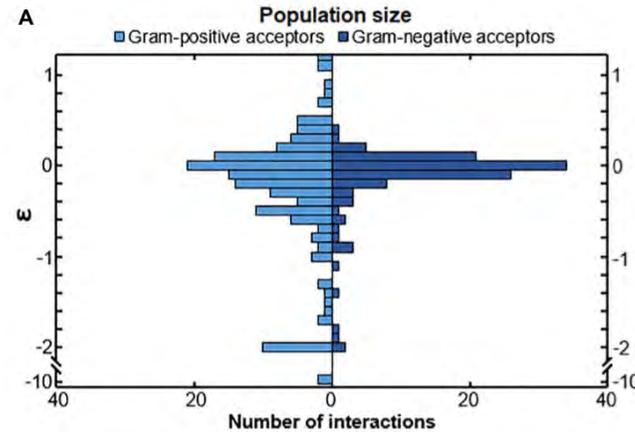
The Good and the Bad: Ecological Interaction Measurements Between the Urinary Microbiota and Uropathogens

Laurens E. Zandbergen¹, Thomas Halverson², Jolanda K. Brons¹, Alan J. Wolfe² and Marjon G. J. de Vos^{1*}

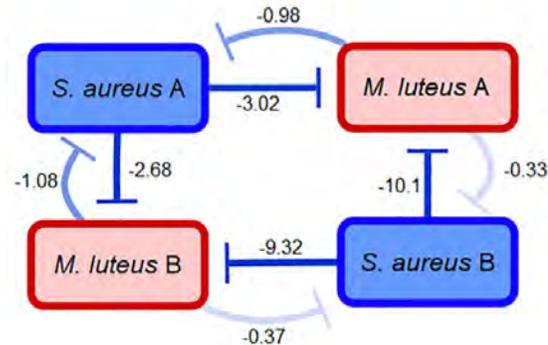
Front. Microbiol. 12:659450.

doi: 10.3389/fmicb.2021.659450

10 patients > 70 ans avec UTI vs témoins asympto. (femmes)
 Interactions entre bactéries pathogènes et microbiote urinaire



BGN varient peu dans leur comportement / BGP Plus adaptées pour prospérer dans un environnement urinaire lorsque autres bactéries présentes



Bact. infectantes ont un effet négatif sur les bactéries du microbiote



MICROBIOTE RESIDENT VS BACTERIES PATHOGENES

- Les bact. commensales sont plus affectées que les uropathogènes car:
 - (1) les conditions environnementales ont moins d'impact sur les uropathogènes au sein du microbiote commensal
 - (2) les uropathogènes ont une niche d'implantation plus large,
 - (3) les uropathogènes ont une flexibilité métabolique plus importante leur permettant de s'adapter à l'environnement rencontré
 - (4) les métabolites produits par les bact. commensales contre les uropathogènes ont des effets bien moindres que ceux produits par ces derniers





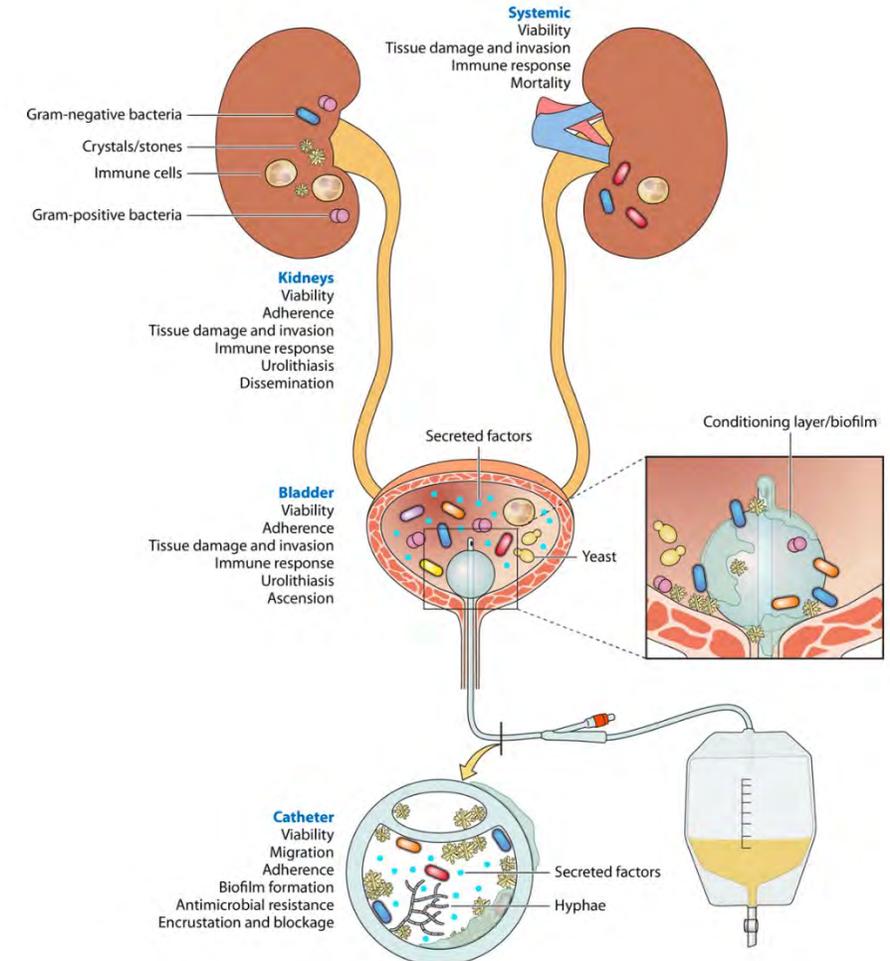
Polymicrobial Interactions in the Urinary Tract: Is the Enemy of My Enemy My Friend?

Jordan R. Gaston,^a Alexandra O. Johnson,^b Kirsten L. Bair,^b Ashley N. White,^b Chelsie E. Armbruster^b

TABLE 1 (Continued)

Organism 1	Organism 2	Interaction category	Expt conditions	Outcome	Mediator of outcome	Reference(s)
<i>Escherichia coli</i>	<i>Providencia stuartii</i>	Viability	Incubation in conditioned AUM	Reduced <i>Enterococcus</i> species viability	NA	149
		Adherence and biofilm formation	Biofilm formation in TSB ^c	Neutral	NA	206
<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Viability	Coculture in BHI	Neutral	NA	205
		Viability, adherence and biofilm formation	Biofilm formation in BHI	Increased biofilm biomass	<i>P. aeruginosa</i> Psl and Pel	205
<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus</i> species	Viability	Incubation in conditioned AUM	Enhanced <i>Staphylococcus</i> species growth, neutral or differential impact on <i>Enterococcus</i> species growth	NA	149
		Viability	Coculture in MH	Decreased growth of <i>S. aureus</i> and enhanced killing by antimicrobials	Unknown, possibly <i>E. faecalis</i> enterocin	241
<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Viability	Coculture in AUM	Neutral	NA	242
		Viability, adherence and biofilm formation	Biofilm formation in AUM	Decreased <i>E. coli</i> viability	NA	190
<i>Escherichia coli</i>	<i>Morganella morganii</i>	Viability	Coculture in human urine	Neutral	NA	140
		Tissue damage and dissemination	Coculture with HEK293 cells	Reduced cytotoxicity	Unknown	140
<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Adherence and biofilm formation	Biofilm formation in TSB	Neutral	NA	206
		Viability	Coculture in AUM	Decreased viability of both species	Unknown	243
<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Viability, adherence and biofilm formation	Biofilm formation in AUM	Decreased <i>E. coli</i> viability, slight increase in <i>P. aeruginosa</i> viability	Unknown	243
		Viability	Coculture in LB	Neutral	NA	151
<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	Viability	Coculture in minimal medium	Neutral	NA	151
		Biominingalization and urolithiasis	Coculture in human urine	Increased <i>P. mirabilis</i> urease activity	Unidentified secreted factor	75, 140
<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	Viability	Coculture in human urine	Decreased <i>E. coli</i> viability	<i>P. mirabilis</i> urease-dependent pH increase	140
		Tissue damage and dissemination	Coculture with HEK293 cells	Increased cytotoxicity	Unknown	140
<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	Viability	Coculture in AUM	Decreased <i>E. coli</i> viability	Volatiles produced by <i>P. mirabilis</i> , possibly urease-dependent pH increase	149, 188, 189
		Viability	Growth on AUM agar in sealed chamber	Inhibited <i>E. coli</i> growth	Volatiles produced by <i>P. mirabilis</i>	189
<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	Adherence and biofilm formation	Biofilm formation in TSB	Neutral	NA	206

(Continued on next page)



A VENIR

- Stabilité/Evolution du microbiote urinaire au cours du temps ?
 - Naturellement
 - Après ATB
 - Nécessité d'études de suivi de cohorte sur longue période
- Impact du traitement antibiotique sur le microbiote urinaire :
 - en fonction du microbiote résident ?
 - intérêt d'une transplantation du microbiote vaginal?



MESSAGES IMPORTANTS

- Existence d'un microbiote urinaire détecté par les approches de métagénomique
- Le microbiote est quasiment une caractéristique de l'individu
- Il varie en fonction du sexe et de l'âge
- Rôle important dans la protection contre les infections, la maturation de l'épithélium et les capacités métaboliques
- Variation du microbiote lors d'états « pathologiques »

