

Cystites bactériennes et vaginoses récidivantes à *Gardnerella*, quelles explications scientifiques ?

Les expositions microbiennes transitoires activent l'infection à *Escherichia coli* latente dans la vessie et conduisent à de réels risques de pathologies récidivantes.

Synthèse commentée du travail original:

Transient microbiota exposures activate dormant *Escherichia coli* infection in the bladder and drive severe outcomes of recurrent disease.

De:

Nicole M. Gilbert, Valerie P. O'Brien, Amanda L. Lewis

Publié sur: Plos Pathogens 30 Mars 2017

Dans ce récent travail, duquel nous reconnaissons l'entier crédit aux auteurs, il a été démontré de quelle manière *Gardnerella vaginalis*, une bactérie anaérobie, biofilm productrice, présente dans le microbiote vaginal et fréquemment dominante chez les femmes atteintes de Vaginose Bactérienne (VB), peut constituer une cause biologique déclenchant la réactivation de cellules bactériennes d'*E. coli* uropathogène vésical latent (UPEC). Les auteurs ont habilement démontré chez un modèle murin (souris de laboratoire) que la présence, même sur une brève période uniquement, de cellules de *G. vaginalis* dans la vessie, peut induire la réactivation d'un « réservoir » bactérien de cellules d'*E. coli* latentes, évidence démontrée et avérée par la survenue d'une nouvelle bactériurie.

En effet, les biofilms pathogènes vésicales de UPEC, dont la localisation est souvent intracellulaire, représentent des réservoirs bactériens latents et sont considérés comme faisant partie des principales sources d'infections récidivantes des voies urinaires. Toutefois, jusqu'à aujourd'hui on supposait que seul le rapport sexuel pouvait être le principal stimulus, malgré sa nature mécanique, en capacité de réactiver des cellules d'*E. coli* vésicales dormantes. En réalité jusqu'à il y a peu on ne savait pas s'ils existaient d'autres causes biologiques qui puissent représenter un stimulus en capacité de réactiver une ou plusieurs colonies bactériennes d'*E. coli* Uropathogène (UPEC), souvent latentes sous forme de biofilms intracellulaires à l'intérieur de cellules vésicales.

Dans ce travail les auteurs ont inoculé à 40 souris femelles, par voie trans-urétrale, à l'intérieur de la vessie une souche d'*E. coli* Uropathogène et, successivement ont attendu 4 semaines afin que l'infection devienne latente, avec analyse des urines négative et la bactérie probablement localisée (ou cachée) à l'intérieur des cellules vésicales.

Au terme de ces 4 semaines et après vérification expérimentale de la négativité de la bactériurie, les animaux ont été divisés en deux groupes:

1) Le premier groupe a été inoculé par voie intravésicale avec *Gardnerella vaginalis* à deux reprises, à distance de 1 semaine l'une de l'autre, afin de simuler une contamination urogénitale (fréquente chez les femmes souffrant de vaginose bactérienne) ayant comme évènement déclencheur des rapports sexuels moyennement fréquents ou rapprochés.

2) Le second group, de contrôle, a été inoculé par voie intravésicale avec *Lactobacillus crispatus*, une bactérie physiologiquement présente à l'intérieur du microbiote vaginale, en adoptant les mêmes modalités et fréquence d'instillations que ceux utilisés pour *Gardnerella vaginalis*.

Pour chacun des groupes expérimentaux la présence d'*E. coli* dans les urines a été contrôlée dans les 24 puis 72 heures suivant chaque procédure d'inoculation avec *Gardnerella vaginalis* e *Lactobacillus crispatus*.

Les résultats ont permis d'observer que la présence, bien que transitoire, à l'intérieur de la vessie de *Gardnerella vaginalis*, et non celle de *Lactobacillus crispatus*, était suffisante pour réactiver les cellules bactériennes d'*E. coli* vésicales et remettre en évidence leur présence dans les urines, indice d'UTI avérée, particulièrement manifeste après la seconde inoculation de *Gardnerella vaginalis*.

Parmi les principaux mécanismes aboutissant à la réactivation d'*E. coli* il semble qu'il y ait celui de l'exfoliation des cellules superficielles de la vessie, impliquant une compromission de l'intégrité de la structure protectrice de *Glucosaminoglycane* (GAG), avec fuite du réservoir et réactivation de la bactérie. Une analyse au microscope électronique a permis aux chercheurs d'observer que les cellules vésicales infectées par *E. coli* et mises en contact avec *Gardnerella vaginalis*, présentaient des signes évidents de mort cellulaire programmée par apoptose, avec formation de vacuoles, et libération de la bactérie à l'extérieur, vers la lumière vésicale.

Durant ce processus les auteurs décrivent de manière détaillée une importante production de cytokines pro-inflammatoires, indice d'une exacerbation du phénomène inflammatoire, et dans certains cas, également une implication des autres voies urinaires et du rein.

Ce travail expérimental vient consolider le concept de "Biofilm intracellulaire vésical", précédemment décrit dans la littérature, et permet de démontrer comment une bactérie à localisation principalement vaginale, mais cause potentielle de vaginose bactérienne, peut représenter le déclencheur biologique d'une infection vésicale. La fuite d'*E. coli* de son réservoir intracellulaire, comme une inoculation persistante, induit inflammation persistante et douleur, tous deux consécutifs du processus d'exfoliation cellulaire avec dommage tissulaire, destruction des GAG protecteurs et mort des cellules de revêtements de la lumière vésicale.

Cette étude ajoute également une autre pièce importante pour une meilleure compréhension des mécanismes pathogéniques à la base des infections récidivantes des voies urinaires, spécialement chez la femme avec un diagnostic de vaginose bactérienne associée. Les résultats obtenus et décrits par les auteurs du travail contribuent à la formulation d'une orientation thérapeutique correcte, qui prévoit une action non seulement sur le microbiote intestinal, mais aussi une approche diagnostique et d'intervention tournée vers la recherche approfondie d'une présence / prévalence de *Gardnerella vaginalis* dans le microbiote vaginale au travers swab test ou prélèvement vaginal. Un approfondissement diagnostique approprié pourrait en effet être utile également en prévention, chez la femme avec apparente absence de vaginose bactérienne, pour éviter ou réduire la possibilité que dans le microbiote vaginale prévale une souche de *Gardnerella vaginalis* et qu'après un rapport sexuel puisse se réveiller des cellules d'*E.coli* latents.

En cas de présence de *Gardnerella vaginalis*, en présence comme en absence de vaginose bactérienne, aujourd'hui parmi les options d'intervention les plus efficaces on compte les produits et dispositifs médicaux qui utilisent la synergie de : lactoferrine, Lactobacilles de la flore de Döderlein et N-acétylcystéine. Cette dernière molécule à l'action mucolytique est capable de désagréger le biofilm, avec pour objectif une réduction de la persistance et récurrence de la bactérie pathogène, limitant significativement la possibilité de survenue d'une infection urinaires à *E. coli* Uropathogène dormante.