

## **A24**

### **Effet des mutations associées à la résistance à la fosfomycine et la virulence des *Escherichia coli* Uropathogènes**

Kathleen Charles Sébastien Houle et Charles Dozois

*INRS-LAF*

*E. coli* uropathogène (UPEC) cause plus de 80% des infections du tractus urinaire communautaires (UTIs). Des millions de dollars sont dépensés chaque année dans les soins et consultations médicales pour les UTIs. L'augmentation des résistances aux antibiotiques causent des difficultés de traitement. Il s'agit donc d'un problème de santé et socio-économique majeur. Les UPEC présentent un taux élevé de résistance *in vitro* à la fosfomycine, un antibiotique très utilisé en Europe. Cependant seulement 2% des souches cliniques portent ces résistances. On s'intéresse donc aux causes possibles de cette dualité entre *in vivo* et *in vitro*. Nous voulons permettre une meilleure compréhension de ce phénomène. Les mutations de résistance concernent les gènes des transporteurs de sucres phosphates GlpT et UhpT - transportant la fosfomycine dans la cellule - les gènes *ptsI* de la phosphotransférase et *cyaA* de l'adénylate cyclase, intervenant dans la régulation et la synthèse de l'AMPc, un activateur de ces transporteurs. Nous avons utilisé les souches uropathogènes CFT073, 536, ECOR72 et la souche de laboratoire non-pathogène K-12, pour générer des mutants dirigés dans ces gènes cibles. Nous avons donc établi un profil phénotypique correspondant à chacune de ces mutations, en testant la croissance des mutants dirigés sur différents milieux minimaux et en déterminant leur concentration minimale inhibitrice (CMI). Nous avons déterminé la fréquence de génération spontanée de résistance à la fosfomycine chez les souches sauvages, sur différents milieux de culture riches et en urine humaine. Par la suite nous avons isolés plusieurs mutants spontanés et selon leur profil phénotypique, par comparaison avec ceux des mutants dirigés, nous avons pu sélectionner les gènes susceptibles d'avoir subi une mutation et les faire séquencer. Nous avons observé une diminution de la CMI de fosfomycine et une diminution de la fréquence de mutation spontanée en présence d'urine et fosfomycine chez les souches testées. Nous avons pu démontrer l'impacte négatif du milieu sur la génération spontanée de mutants résistants, le type de mutation et le niveau de sensibilité en présence de fosfomycine.

---