

Université Paris Cité

École doctorale Bio Sorbonne Paris Cité (BioSPC - 562)

Laboratoire de microbiologie, CHU Robert Debré,

Unité IAME (UMR_1137), Equipe EVRest

Épidémiologie clinique et moléculaire des infections néonatales précoces et des infections méningées du nourrisson à *Escherichia coli* en France : impacts sur leur prise en charge

Par Guillaume GESLAIN

Thèse de doctorat de Microbiologie

Dirigée par le Pr Stéphane BONACORSI

Présentée et soutenue publiquement le 18 décembre 2025

Devant un jury composé de :

RAPPORTEURS : **M. Pierre-Louis LÉGER**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université Sorbonne, INSERM U955

M. Étienne CARBONNELLE

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université d'Orléans, LI2RSO

EXAMINATEURS : **Mme Sophie VIMONT- BILLARANT**

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier, Université Sorbonne, UMR-S 1122

Mme Luce LANDRAUD

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier, IAME, Université Paris Cité

M. Romain BASMACI

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université Paris Cité, IAME

DIRECTEUR : **M. Stéphane BONACORSI**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université Paris Cité, IAME

Titre : Épidémiologie clinique et moléculaire des infections néonatales précoces et des infections méningées du nourrisson à *Escherichia coli* en France : impacts sur leur prise en charge

Résumé : *Escherichia coli* est l'une des deux espèces majeures responsables d'infections chez le nouveau-né. Pourtant, en France, les données épidémiologiques et microbiologiques de ces infections restent éparses. Ainsi, par exemple, il n'existe aucune donnée nationale sur la prévalence des infections précoces à *E. coli* ou sur les méningites à *E. coli* des jeunes nourrissons. La physiopathologie de ces infections n'est que partiellement connue et leur prévention inexistante. Une meilleure connaissance des souches responsables de ces infections apparaît indispensable pour progresser dans cette voie.

Au cours de cette thèse nous avons réalisé deux travaux principaux. Le premier a été réalisé sur la première enquête prospective régionale en France dédiée aux infections précoces à *E. coli* chez les nouveau-nés de plus de 34 semaines d'aménorrhée entre 2019 et 2021. L'incidence de ces infections a été établie à 0,89 et 0,06 pour 1000 naissances, respectivement pour les nourrissons en fin de prématurité et les nourrissons à terme avec donc une incidence 15 fois plus élevée chez les prématurés et 18% des nouveau-nés ont développé une méningite. L'analyse génotypique par séquençage complet des souches a révélé l'émergence d'un groupe clonal de souches caractérisées par leur Sequence Type ST1193. Ces souches (n=6) étaient responsables de 18% d'infections, la moitié étaient productrices de beta-lactamase à spectre étendue et 3 souches ont été responsables de méningite. Ces souches ST1193 apparaissent donc comme hautement résistantes et virulentes.

Le deuxième travail porte sur la caractérisation génétique de l'ensemble des souches de méningites à *E. coli* chez les nourrissons recueillies par le CNR sur ces 24 dernières années. Plusieurs résultats marquants sont à relever. Sur une période relativement courte, la prévalence de certains clones ou groupes clonaux fluctue de façon significative avec notamment l'apparition et la quasi disparition du clone O45:K1, la baisse continue du groupe clonal historique O18:K1:H7 ou encore l'émergence du ST1193 sur les 10 dernières années. Certains facteurs de virulence impliqués dans la physiopathologie des méningites ne sont présents qu'inconstamment, telle l'invasine *ibeA*, suggérant l'existence de facteurs alternatifs. A contrario, notre étude montre la quasi omniprésence de plasmides de virulence du type pS88 ou pRS218. De façon surprenante la comparaison des souches issues de prématurés et de nouveau-né à terme ne met pas en évidence de différence en termes d'équipement génétique à l'exception du plasmide pS88. Enfin notre étude met en évidence une augmentation sur ces dernières années de la résistance aux céphalosporines de 3ème génération (C3G) en lien avec l'émergence du clone ST1193.

Deux travaux supplémentaires ont été réalisés sur la résistance et la virulence. Le premier s'est focalisé sur le support génétique de la résistance aux C3G du clone ST1193. Cette étude a mis en évidence pour la première fois que pour 45% des souches les gènes de résistance étaient insérés au sein du chromosome et non au sein d'un plasmide. Le second travail a identifié deux souches de virulence hybride responsables de méningites fatales et produisant une Shiga toxine.

En conclusion nos travaux montrent la grande adaptabilité par sa plasticité génomique des *E. coli* responsables d'infections néonatales que ce soit en termes de virulence ou en termes de résistance aux antibiotiques. Il apparaît indispensable de mettre en œuvre une surveillance nationale de ces infections dans la perspective d'éventuelles stratégies vaccinales et surtout pour l'adaptation de leur antibiothérapie probabiliste. Le clone ST1193 à ce titre représente une menace importante, sa surveillance et l'élucidation de sa virulence apparaissent prioritaires.

Mots clefs : *Escherichia coli*, méningite, nouveau-né, nourrisson, NGS, GWAS, virulence, antibiorésistance, ST1193

Title: Clinical and molecular epidemiology of early neonatal infections and meningitis in infants caused by *Escherichia coli* in France: impacts on their management

Abstract: *Escherichia coli* is one of the two main species responsible for infections in newborns. However, in France, epidemiological and microbiological data on these infections remain sparse. For example, there is no national data on the prevalence of early-onset *E. coli* infections or *E. coli* meningitis in young infants. The physiopathology of these infections is only partially understood and there are no preventive measures. A better understanding of the strains responsible for these infections is essential in order to make progress in this way.

During this thesis, we carried out two main studies. The first was based on the first prospective regional survey in France dedicated to early *E. coli* infections in newborns over 34 weeks of amenorrhea between 2019 and 2021. The incidence of these infections was established at 0.89 and 0.06 per 1,000 births for late preterm infants and term infants, respectively, with an incidence 15 times higher in preterm infants, and 18% of newborns developed meningitis. Genotypic analysis by complete sequencing of the strains revealed the emergence of a clonal group of strains characterised by their Sequence Type ST1193. These strains (n=6) were responsible for 18% of infections, half of which were extended-spectrum beta-lactamase producers, and three strains were responsible for meningitis.

The second study focuses on the genetic characterisation of all strains of *E. coli* meningitis in infants collected by the NRC over the last 24 years. Several significant results are worth noting. Over a relatively short period, the prevalence of certain clones or clonal groups fluctuates significantly, notably with the appearance and near disappearance of the O45:K1 clone, the continued decline of the historic O18:K1:H7 clonal group, and the emergence of ST1193 over the last 10 years. Certain virulence factors involved in the physiopathology of meningitis are only present inconsistently, such as the invasins *ibeA*, suggesting the existence of alternative factors. Conversely, our study shows the near-ubiquity of *ps88* or *pRS218*-type virulence plasmids. Surprisingly, a comparison of strains from premature and full-term newborns reveals no difference in terms of genetic markers, with the exception of the *pS88* plasmid. Finally, our study highlights an increase in recent years in resistance to third-generation cephalosporins (C3G) in connection with the emergence of the ST1193 clone.

Two additional studies were conducted on resistance and virulence. The first focused on the genetic basis of C3G resistance in the ST1193 clone. This study revealed for the first time that in 45% of strains, the resistance genes were inserted within the chromosome rather than within a plasmid. The second study identified two hybrid virulence strains responsible for fatal meningitis and producing Shiga toxin.

In conclusion, our work shows the great adaptability, through its genomic plasticity, of *E. coli* responsible for neonatal infections, both in terms of virulence and antibiotic resistance. It appears essential to implement national surveillance of these infections with a view to a possible vaccination strategy and, above all, to adapt their probabilistic antibiotic therapy. The ST1193 clone represents a significant threat in this regard, and its surveillance and elucidation of its virulence appear to be a priority.

Keywords : *Escherichia coli*, meningitis, newborn, infant, NGS, GWAS, virulence, multidrug resistance, ST1193