

## EQUIPE EA3964

Directeur : Bruno Fantin

### Emergence de la résistance bactérienne "in vivo"

Université Paris Diderot  
 UFR de Médecine  
 Site Xavier Bichat  
 16 rue Henri Huchard  
 BP 419 - 75870 Paris cedex 18

☎ : 01 57 27 75 05

☎ : 01 57 27 75 17

e-mail : [françoise.chau@univ-paris-diderot.fr](mailto:françoise.chau@univ-paris-diderot.fr)



**Equipe 1** : approche écologique et moléculaire  
 Responsable : Antoine Andremont

**Equipe 2** : approche pharmacologique et thérapeutique  
 Responsable : Bruno Fantin

#### Membres de l'équipe :

##### Enseignants-Chercheurs (UP7)

Antoine Andremont (PU-PH microbiologie)  
 Emmanuelle Cambau (PU-PH microbiologie)  
 Bruno Fantin (PU-PH médecine interne)  
 Agnès Lefort (PU-PH médecine interne)  
 Michel Wolff (PU-PH réanimation médicale)  
 Raymond Ruimy (MCU-PH microbiologie)  
 Laurence Armand-Lefevre (PH microbiologie)

##### Etudiants en thèse

Cécile Angebault  
 François Barbier  
 Thomas Guillard  
 Vincent Dubée  
 Victoire de Lastours  
 Etienne Ruppé  
 Paul-Louis Woerther

##### Personnels ITA (UP7)

Françoise Chau : Ingénieur d'Etudes

## Projet Scientifique

La thématique générale du laboratoire est l'étude des facteurs contribuant à l'émergence de la résistance bactérienne *in vivo*.

#### Différentes approches sont utilisées :

- **Une approche écologique et moléculaire**, visant à détecter les souches bactériennes résistantes et en analyser le support de la résistance :
  - ▲ dans les flores commensales de différentes populations exposées à des environnements particuliers : sujets sains recevant des antibiotiques de façon contrôlée, patients consultant aux urgences dans différents pays à niveaux de développement très contrastés, patients hospitalisés, Amérindiens vivant dans des conditions d'isolement géographique, élèves infirmières avant et après des stages hospitaliers....
  - ▲ dans des vecteurs de transmission : aliments destinés à la consommation crue, eaux hospitalières usées.
- **Une approche pharmacocinétique et pharmacodynamique** chez des volontaires sains et des patients :
  - ▲ Chez les volontaires sains recevant de la ciprofloxacine, étude de l'impact des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques associés à l'émergence de la résistance dans les flores digestives chez *Escherichia coli*, et pharyngées chez les streptocoques alpha-hémolytiques.
  - ▲ Chez les patients, étude de l'impact du linézolide sur la sélection d'entérocoques fécaux devenus résistants sous traitement et de la corrélation avec les concentrations sériques et fécales de l'antibiotique ; étude de l'impact de la variabilité des paramètres pharmacocinétiques sériques de l'imipénème chez des patients de réanimation atteint de pneumonie à bacilles à Gram négatif sous ventilation mécanique sur l'activité bactériologique et la sélection de souches résistantes ; étude des paramètres associés à l'émergence de la résistance aux fluoroquinolones dans les flores commensales de patients hospitalisés et traités (dose, durée et choix de la molécule) ; étude de l'émergence de la résistance dans la flore nasale de patients traités en ville par antibiothérapie antistaphylococcique.

## Projet Scientifique (suite)

### - Une approche expérimentale :

▲ *In vitro* en cytométrie de flux, analyse des conséquences morphologiques et fonctionnelles au niveau cellulaire et des populations de l'exposition à un antibiotique en fonction du génotype bactérien (étude de l'impact des autolysines sur l'activité de l'amoxicilline chez *Enterococcus faecalis*) ;

▲ *In vivo* dans différents modèles animaux d'infection bactérienne, étude des conséquences thérapeutiques d'un mécanisme de résistance donné au niveau d'un foyer infectieux. Différents modèles expérimentaux sont utilisés, en fonction du problème posé et de la pertinence clinique : pyélonéphrite à *E. coli* chez la souris, ostéite à *Staphylococcus aureus* du rat, endocardite aortique du lapin à *S. aureus* et *E. faecalis*.

## Retombées attendues en santé publique

La résistance bactérienne est maintenant un problème de santé publique bien établi pour les patients, les scientifiques et les tutelles. L'originalité de notre approche est sa multidisciplinarité et l'étude *in vivo* des différents facteurs pouvant contribuer à l'émergence de la résistance : facteurs liés à la bactérie (type phylogénétique, bas niveau de résistance, autolysines...), facteurs liés au traitement (concentrations sériques et locales des antibiotiques dans les différentes flores commensales, type de molécule, monothérapie versus associations...), facteurs liés à l'environnement (alimentation, exposition professionnelle...). La meilleure connaissance de ces différents facteurs devrait permettre de mieux définir les différentes stratégies permettant de limiter l'émergence et la diffusion de la résistance bactérienne.

## Activités valorisables, licences, brevets

Une recherche d'A. Andremont réalisée en collaboration avec l'UMR CNRS 8612 (UP11) a visé au développement d'un médicament visant à réduire l'impact écologique des antibiotiques sur la flore intestinale et a donné lieu à prise de brevet.

### ▲ Brevet n° 02 13514.

FR 0210151 déposé le 9/08/02 « Formes galéniques multiparticulaires aptes à être utilisées par voie orale et destinées à la délivrance colique de principes actifs ».

FR 0213514 déposé le 29/10/02 : « Utilisation par voie orale avec délivrance colique de principes actifs choisis dans le groupe comparant les enzymes capables d'inactiver des macrolides et apparentés, notamment l'érythromycine estérase et les enzymes capables d'inactiver les quinolones ». Un médicament innovant visant à réduire l'émergence de résistance au sein de la flore intestinale durant les traitements antibiotiques va être développé.

La licence de développement de ces brevets est confiée à la Société da Volterra, jeune-pousse auprès de laquelle A. Andremont agit comme conseil scientifique au terme de la Loi sur l'Innovation et la recherche (Autorisation du 21/12/2005).

## Principales publications récentes du Laboratoire

- Ruimy R, Armand-Lefevre L, Barbier F, Ruppé E, Coccojaru R, Mesli Y, Maiga A, Benkalfat M, Benchouk S, Hassaine H, Dufourcq JB, Nareth C, Sarthou JL, Andremont A, Feil EJ. Comparisons between geographically diverse samples of carried *Staphylococcus aureus*. J Bacteriol. 2009 1:5577-83.
- Skurnik D, Lacheeb S, Bernede C, le Menac'h A, Elbaz S, Mohler J, Denamur E, Andremont A, Ruimy R. Integrons and antibiotic resistance in phylogenetic groupe B2 *Escherichia coli*. Microb Drug Resist. 2009 15:173-8.
- Fantin B, Duval X, Massias L, Alavoine L, Chau F, Retout S, Andremont A, Menétré F. Dosing regimen of ciprofloxacin and emergence of resistance in human commensal bacteria. J Infect Dis 2009, 200:390-8.
- Bravetti AL, Mesnage S, Lefort A, Chau F, Eckert C, Garry L, Arthur M, Fantin B. Contribution of the autolysin AtlA to the bactericidal activity of amoxicillin against *Enterococcus faecalis* JH2-2.
- Allou N, Cambau E, Massias L, Chau F, Fantin B. Impact of a low-level resistance to fluoroquinolones due to qnr genes on ciprofloxacin bactericidal activity in a murine urinary tract infection due to *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother 2009, 53:4292-7.
- Ruppé E, Barbier F, Mesli Y, Maiga A, Cojocar R, Benkalfat M, Benchouk S, Hassaine H, Maiga I, Diallo A, Koumaré AK, Ouattara K, Soumaré S, Dufourcq JB, Nareth C, Sarthou JL, Andremont A, Ruimy R. Antimicrob. Diversity of staphylococcal cassette chromosome mec structures in methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus haemolyticus* strains among outpatients from our countries. Antimicrob Agents Chemoter. 2009, 53 :442-9.
- Mesnage S, Chau F, Arthur M. Role of N-acetylmuramidase and N-acetylglucosaminidase activities in *Enterococcus faecalis* peptidoglycan metabolism. J Biol Chem. 2008, 283:19845-53.
- Skurnik D, Bonnet D, Bernède-Bauduin C, Michel R, Guette C, Becker JM, Balaire C, Chau F, Mohler J, Jarlier V, Boutin JP, Moreau B, Guillemot D, Denamur E, Andremont A, Ruimy R. Characteristics of human intestinal *Escherichia coli* with changing environments. Environ Microbiol 2008, 10:2132-7.
- Ruimy R, Dos-Santos M, Raskine L, Bert F, Masson R, Elbaz S, Bonnal C, Lucet JC, Lefort A, Fantin B, Wolff M, Hornstein M, Andremont A. Accuracy and potential usefulness of triplex real-time PCR for improving antibiotic treatment of patients with blood cultures showing clustered gram-positive cocci on direct smears. J Clin Microbiol 2008, 46:2045-51.
- Ruimy R, Maiga A, Armand-Lefevre L, Maiga I, Diallo A, Koumaré AK, Ouattara K, Soumaré S, Gaillard K, Lucet JC, Andremont A, Feil EJ. The carriage population of *Staphylococcus aureus* from Mali is composed of a combination of pandemic clones and the divergent Panton-Valentine leukocidin-positive genotype ST152. J Bacteriol 2008, 190: 3962-8.
- Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, Schortgen F, Lasocki S, Veber B, Dehoux M, Bernard M, Pasquet B, Régnier B, Brun-Buisson C, Chastre J, Wolff M. The PRORATA Trial Group. Use of procalcitonin to reduce ICU patients' exposure to antibiotics ? the randomized controlled PRORATA trial; Lancet 2009, vol. 374, sous presse.