

AGENTS INFECTIEUX, RÉSISTANCE ET CHIMIOTHÉRAPIE

Accueil > Programmes de recherche > Bactéries ESKAPEE

BACTÉRIES ESKAPEE

Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli

Parmi les bactéries incriminées dans l'antibiorésistance, un groupe de sept pathogènes identifiés sous le terme de **bactéries ESKAPEE** constitue notamment une menace sérieuse. Il s'agit de bactéries à Gram-positif (ESKAPE E) et à Gram-négatif (ESKAPEE) à l'origine de nombreuses **infections nosocomiales**. Ainsi, le bacille pyocyanique (*P. aeruginosa*) est par exemple responsable d'infections pulmonaires, urinaires et post-opératoires, mais aussi de septicémies chez les patients immunodéprimés, atteints de mucoviscidose ou les grands brûlés.

Or, les prodigieuses capacités d'adaptation de ces bactéries ont conduit à l'élaboration de **mécanismes de résistance sophistiqués aux antibiotiques** tels que l'apparition d'un **défaut de pénétration** en particulier à travers la membrane externe des bactéries à Gram-négatif pour les antibiotiques présentant une cible périplasmique ou cytoplasmique (ex : diminution de la perméabilité membranaire associée à un nombre réduit de porines), l'**acquisition de systèmes d'efflux** et la **modification des cibles**...

Dans ce contexte, le laboratoire AGIR s'intéresse donc à la **caractérisation des mécanismes de résistance** de souches cliniques résistantes aux fluoroquinolones :

la surexpression de pompes à efflux est ainsi recherchée phénotypiquement (inhibiteurs d'efflux de type Phénylalanine Arginine -naphthylamide), puis confirmée génotypiquement par RT-qPCR,

la recherche de mutations de la cible des fluoroquinolones est réalisée par séquençage des gènes codant pour les topoisomérases ainsi que la recherche des protéines Qnr.

Puis, notre équipe travaille également au développement :

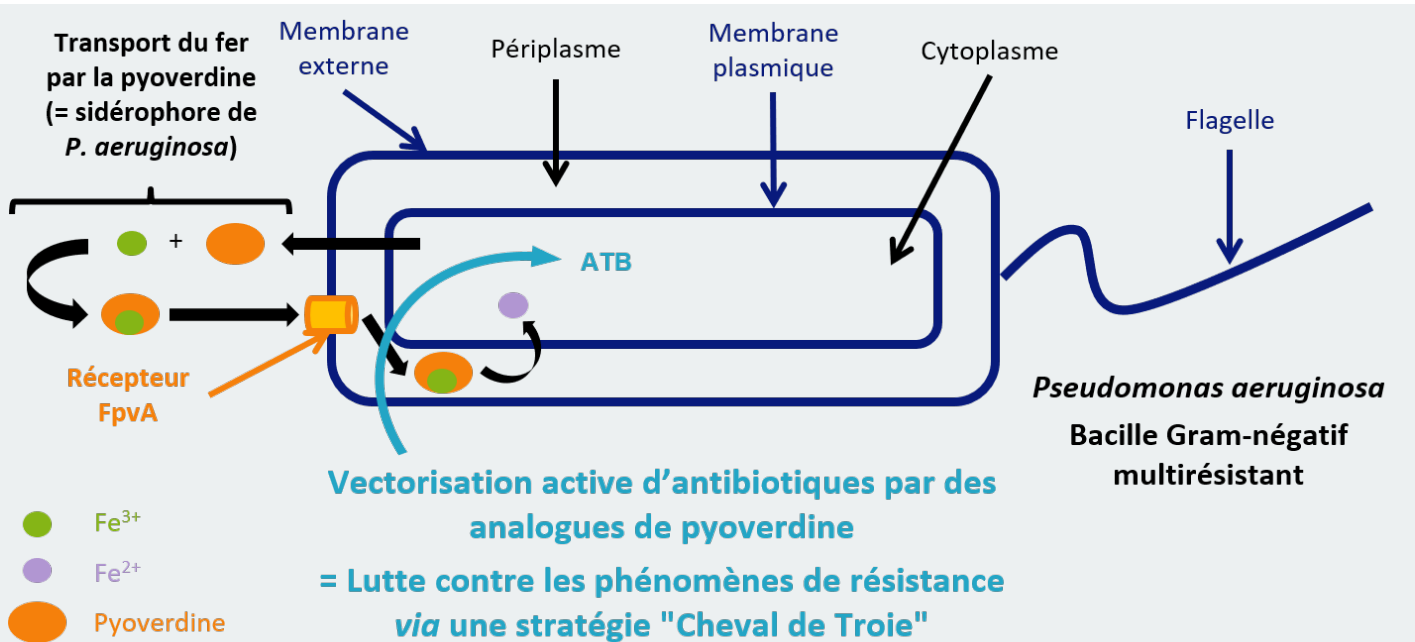
d'**analogues de sidérophores** (transporteurs du fer), vecteurs d'antibiotiques, capables d'assurer leur internalisation accrue au sein de la bactérie en contrant les phénomènes de résistance grâce à la mise en oeuvre d'une "stratégie Cheval de Troie",

d'**agents anti-virulence inhibiteurs du "quorum sensing" bactérien**, capables d'atténuer la pathogénicité de *P. aeruginosa* sans affecter sa croissance en entravant notamment la constitution de biofilms,

d'**inhibiteurs des systèmes d'efflux (ISE)**,
et de **nouveaux antibiotiques**.

Les molécules synthétisées sont ensuite testées sur un ensemble de souches sauvages ou cliniques, incluses dans notre biothèque et présentant toutes un phénotype de résistance aux fluoroquinolones, mais avec des mécanismes différents.

"La stratégie Cheval de Troie"



S. aureus ou certains bacilles à Gram négatif tels que *P. aeruginosa* que nous visons plus particulièrement du fait de leur potentiel pathogène important, sont dépendants du fer pour leur croissance. Ainsi, ces bactéries le prélèvent dans leur environnement par l'intermédiaire de composés à haute affinité pour le fer qu'elles secrètent : les **sidérophores**. En greffant un antibiotique (ATB) à un **chélateur du fer** (mimant le sidérophore) **reconnu par la bactérie par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique**, il apparaît possible de contourner les défenses bactériennes et de restaurer l'activité antibiotique.

Pyoverdine (PvdI)

Acides aminés essentiels à la reconnaissance par le récepteur FpvA

