

---

# Modèles précliniques et imagerie : Etude et caractérisation de de l'activité des nouveaux candidats antibactériens : efficacité, biodistribution et immuno-monitoring

Abdessalem Rekiki<sup>\*1</sup>, Aurore Gaudin<sup>1</sup>, F Porcheray<sup>1</sup>, M Darnaud<sup>2</sup>, and A Tamellini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>IRT BIOASTER – Lyonbiopôle, Institut Pasteur de Paris – 28 rue du Docteur Roux Bâtiment François Jacob 75015 PARIS, France

<sup>2</sup>IRT BIOASTER – Lyonbiopôle, Institut Pasteur de Paris – IRT BIOASTER, Bâtiment Domilyon 321 avenue Jean-Jaurès 69007 Lyon, France

## Résumé

BIOASTER est un institut de technologie qui mène des programmes de recherche dans quatre domaines d'application majeurs en microbiologie liés à la santé et les maladies infectieuses: les vaccins, les antibiotiques, le diagnostic et le microbiote. BIOASTER met en œuvre des programmes de R & D transdisciplinaires qui rassemblent des universitaires, des petites et moyennes entreprises et des industriels autour des unités thématiques et technologiques. Le but de notre unité modèles précliniques et imagerie en collaboration avec l'unité immunomonitoring est le développement et/ou co-développement avec des partenaires académiques et/ou industriels des modèles animaux pour étudier les maladies infectieuses/nosocomiales ou les interactions hôte-microbe.

Les études des infections nosocomiales font partie des axes prioritaires au sein de BIOASTER. Ces infections associées aux soins, sont contractées au cours ou au décours d'une hospitalisation (DHOS 2007). Elles représentent un réel problème de santé publique en raison de leurs morbidités et mortalités occasionnant des pertes économiques importantes. Les agents infectieux les plus fréquemment isolés étaient *Escherichia coli* (17,6 % résistants aux céphalosporines de 3e génération, C3GR), *Staphylococcus aureus* (38,1 % résistants à la méthicilline, SARM) et *Pseudomonas aeruginosa* (Raisin 2012).

Afin d'évaluer et caractériser des candidats antibactériens vis-à-vis des infections à *Staphylococcus aureus*, nous avons mis en place différents modèles murins non invasifs utilisant des bactéries bioluminescentes. Trois modèles différents ont été mis en place : Septicémie, intramusculaire (cuisse) et sous-cutanée. L'utilisation des systèmes d'imagerie (*IVIS-spectrum* et *Fluorescent Molecular Tomography*) nous a permis de monitorer à temps réel et simultanément *in vivo* l'activité antibactérienne potentielle ainsi que la réponse immunitaire de l'animal (recrutement des neutrophiles, macrophages..). Une analyse plus approfondie de la réponse immunitaire sera réalisée par l'unité d'immunomonitoring (*CYTOF*, *CYTOMETRIE*, *ELISPOT*)

Par ailleurs, l'optimisation des traitements antibactériens requiert d'établir des études pharmacocinétique préalables. Ainsi, des études préliminaires de biodistribution chez des souris

---

\*Intervenant

infectées ou non ont été réalisées (DYCE, Perkin Elmer). Elles ont permis d'identifier, grâce à des candidats fluorescents, les organes cibles ainsi que la persistance des candidats antimicrobiens ou des nanotransporteurs (nanocarrier, NAREB project).

Le développement des outils d'imagerie du petit animal et la combinaison de plusieurs paramètres (multimodalités), ont permis de corréler plusieurs informations (infection, inflammation, efficacité...) permettant ainsi l'optimisation des modèles précliniques. La mise en place conjointe des études d'immunomonitoring *in vitro* permettra d'approfondir la compréhension de la réponse inflammatoire.

*DHOS (2007). "DEFINITION DES INFECTIONS ASSOCIEES AUX SOINS " DIRECTION DE L'HOSPITALIS*

*Raisin (2012). "Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012 " Réseau d'alerte, d'investigation et de sur*