



**HAL**  
open science

# Résistance aux bêtalactamines chez les entérobactéries, implications biologiques et cliniques

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Résistance aux bêtalactamines chez les entérobactéries, implications biologiques et cliniques. 2011, Université de Reims Champagne-Ardenne - URCA. hceres-02030780

**HAL Id: hceres-02030780**

**<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02030780v1>**

Submitted on 20 Feb 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



agence d'évaluation de la recherche  
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur  
l'unité :

Résistance aux bêta-lactamines chez les  
entérobactéries, implications biologiques et cliniques  
sous tutelle des  
établissements et organismes :  
Université Reims Champagne Ardenne  
UFR Médecine

Janvier 2011



agence d'évaluation de la recherche  
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

## Rapport de l'AERES sur l'unité :

Résistance aux bêta-lactamines chez les  
entérobactéries, implications biologiques et cliniques  
sous tutelle des  
établissements et organismes :

Université Reims Champagne Ardenne

UFR Médecine

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités  
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Janvier 2011



# Unité

**Nom de l'unité :** Résistance aux bêta-lactamines chez les entérobactéries, implications biologiques et cliniques

**Label demandé :** création d'une équipe d'accueil

**N° si renouvellement :**

**Nom du directeur :** M. Christophe DE CHAMPS

## Membres du comité d'experts

**Président :**

M. Bernard CHARLEY, INRA, Jouy-en-Josas

**Experts :**

M. Edouard BINGEN, Hôpital Robert Debré, Paris

M. Pierre LEBON, Hôpital Cochin - Saint Vincent de Paul, Paris

M. Jean-Claude SIRARD, Institut Pasteur, Lille

M. Yanis TSELENTIS, Université de Crète, Héraklion, Grèce

M. Jean DUPOUY-CAMET, Hôpital Cochin, Paris

Mme Dominique WACHSMANN, Faculte Pharmacie, Strasbourg

M. Michel SIMONET, Centre de Biologie, CHU de Lille, CNU

## Représentants présents lors de la visite

**Délégué scientifique représentant de l'AERES :**

M. Gérard CORTIER

**Représentant(s) des établissements et organismes tutelles de l'unité :**

M. Yannick REMION, vice-président du conseil scientifique URCA

M. Dominique PLOTON, UFR Médecine IFR 53, Responsable du Pole biologie santé



# Rapport

## 1 • Introduction

- **Date et déroulement de la visite :**

La visite a eu lieu le mardi 11 Janvier 2011. Le directeur a exposé le projet de création d'équipe d'accueil. Il a fait preuve d'un grand dynamisme et d'une grande clarté dans sa présentation puis a répondu aux questions du comité avec facilité. Le comité a ensuite discuté séparément (45 min) avec les enseignants chercheurs et doctorants, puis rencontré les tutelles avant délibération.

- **Historique et localisation géographique de l'unité et description synthétique de son domaine et de ses activités :**

Il s'agit d'un projet de création d'une unité qui partage ses activités entre les UFR Médecine de Reims et d'Amiens et les CHU de Reims et d'Amiens.

- **Equipe de Direction :**

L'équipe sera dirigée par M. DE CHAMPS, CHU de Reims, Université Reims-Champagne Ardenne.

- **Effectifs de l'unité (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :**

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	4	4
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	0	0
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	3	3
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	0.9	0.9
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	1	1
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	1	2



## 2 • Appréciation sur l'unité

- **Avis global :**

La thématique de recherche 2006-2010 de l'Equipe hospitalo-universitaire impliquée dans le projet de création (1ère demande) d'Equipe d'Accueil concerne l'épidémiologie des Entérobactéries productrices de Béta-lactamases à Spectre Etendu (BLSE) et de céphalosporinases à spectre étendu (ESAC), leur caractérisation et l'étude des résistances associées et des facteurs de risque. Ce dossier regroupe des hospitalo-universitaires de Reims et d'Amiens qui chacun de leur côté n'étaient pas affiliés à une équipe labélisée tout en travaillant ensemble sur le même sujet.

Les objectifs s'inscrivent d'une part sur le plan fondamental mais aussi sur un plan pratique dans le cadre de la prévention par l'identification de facteurs de risque, de colonisation ou d'infection et la prise en charge thérapeutique de ces infections.

Ces thèmes de recherche ont une pertinence particulière en termes de santé publique. C'est un grave sujet de santé publique car on s'achemine vers une perte totale d'efficacité des antibiotiques avec l'absence de nouveaux antibiotiques dans les 5 ans. Bien que l'importance du problème soit indéniable, il y a trop peu d'équipes en France focalisées sur ce sujet.

Le projet proposé est bien défini avec des retombées médicales manifestes et une potentielle valorisation économique des données en vu du diagnostic rapide et de thérapies nouvelles.

L'Equipe a 17 publications dans des journaux internationaux à comité de lecture directement liées à l'axe de recherche et signées en premier ou dernier auteur par un membre de l'équipe.

- **Points forts et opportunités :**

L'Equipe a des compétences complémentaires sur la thématique et sur les approches méthodologiques entre les partenaires de Reims et Amiens.

Le projet est pionnier dans le domaine des ESAC.

Le projet présente un grand intérêt et l'importance des résultats en santé publique pour le bon usage des antibiotiques est indéniable.

L'Equipe a obtenu 3 PHRC interrégionaux.

L'Equipe permet le rapprochement entre les universités de Reims et d'Amiens en présentant un projet pionnier dans la démarche PRES en cours.

L'Equipe a un lien étroit avec les services cliniques.

L'Equipe joue un rôle de référent au niveau inter-régional.

- **Points à améliorer et risques :**

L'équipe doit renforcer les collaborations avec des équipes de recherche fondamentale notamment au niveau international afin de mieux valoriser les retombées des études épidémiologiques.

L'Equipe doit inciter les chercheurs à l'obtention des HDR pour augmenter le nombre de doctorants encadrés (une fois le label EA obtenu).

L'Equipe doit rester focalisée sur la thématique affichée car le risque de dispersion entrainerait une perte de compétitivité.



- **Recommandations au directeur de l'unité :**

Il faut augmenter l'attractivité de l'unité, notamment vers les doctorants et les post doctorants.

Il faut développer les séminaires de recherche pour dynamiser l'environnement scientifique et l'animation interne.

La recherche sur les BLSE étant très compétitive, l'équipe doit renforcer ses particularités et développer sa « niche » de recherche.

- **Données de production pour le bilan :**

(cf. [http://www.aeres-evaluation.fr/IMG/pdf/Criteres\\_Identification\\_Ensgts-Chercheurs.pdf](http://www.aeres-evaluation.fr/IMG/pdf/Criteres_Identification_Ensgts-Chercheurs.pdf))

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2	4
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5	3
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	1
A4 : Nombre d'HDR soutenues	
A5 : Nombre de thèses soutenues	

### 3 • Appréciations détaillées

- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production :**

Le projet de l'Equipe est centré sur l'émergence de la résistance chez *E. coli* aux Céphalosporines de 3ème Génération. Il consiste à identifier et caractériser les beta lactamases à spectre élargi retrouvées chez des souches de *E. coli* isolées dans l'inter-région Est de la France. Les mécanismes associés à la diminution d'activité des carbapénèmes comme certaines céphalosporinases à spectre étendu, associés à l'imperméabilité des porines et l'efflux seront particulièrement étudiés.

L'étude des souches de *E. coli* sera complétée par le génotypage par macro-restriction, l'analyse du fond génétique et des facteurs de virulence.

Un modèle animal sera utilisé pour analyser *in vivo* la résistance aux antibiotiques d'une souche de *E. coli* productrice de céphalosporinase à spectre étendu.

En collaboration avec M. GANGLOFF (UFR Pharmacie Reims), sera analysée la réponse de l'hôte en fonction du fond génétique. La production de beta-lactamase sera analysée dans un modèle *in vitro* d'interaction cellulaire eucaryote-agent infectieux et dans le modèle animal.

La réalisation de ces objectifs grâce aux collaborations envisagées devrait augmenter la montée en puissance de l'unité afin d'améliorer la qualité scientifique et la production.

L'intérêt des résultats de l'équipe concernant l'analyse épidémiologique s'appuie sur la grande diversité d'origine des souches provenant de 37 villes participantes avec comme retombée la sensibilisation à ces mécanismes de résistance des biologistes de l'inter région Est.



Ce thème de recherche a une pertinence particulière en termes de santé publique devant l'émergence croissante de souches multi résistantes.

On recense depuis 2006 la production scientifique suivante :

- 17 publications dans des journaux internationaux à comité de lecture directement liées à l'axe de recherche et signées en premier ou dernier auteur par un membre de l'équipe dont : 4 Antimicrob Agents Chemother (IF : 4,8), 4 J Antimicrob Chemother (IF : 4,4), 1 J Clin Microbiol (IF : 4,1), 1 Inter. H. Antimicrob Agents (IF 3,03), 2 J Hosp Infect (IF : 2), 1 Future Microbiology (IF : 2,8), 1 Diag Microbiol Infect Dis (IF : 2,4), 2 FEMS Microbiol Letter (IF : 2,02).

- 25 communications dont 6 dans des congrès internationaux.

Tous les enseignants-chercheurs, les 2 PH, l'AHU et le Doctorant publient sur le thème de l'unité, ce qui reflète une bonne cohérence dans l'équipe.

En conclusion, cette équipe est reconnue pour l'analyse de l'étude des mécanismes de résistance aux B-lactamines chez les entérobactéries, comme en témoignent l'ensemble de ces publications et le nombre de souches adressées par les correspondants.

La production scientifique est satisfaisante compte tenu du temps consacré à la recherche des différents membres de l'équipe et l'absence d'étudiant directement impliqué sur le projet BLSE.

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'unité de recherche dans son environnement :**

Le responsable de l'unité a participé au Groupe de Travail initié par la Commission spécialisée « Sécurité des Patients : infections nosocomiales et autres événements indésirables liés aux soins et aux pratiques », du Haut Conseil de la Santé Publique et dont les « Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination » sont parues en Février 2010.

La labellisation de l'unité devrait permettre d'accroître les recrutements pour augmenter sa compétitivité en recherche plus fondamentale.

L'unité participe à 3 PHRC interrégionaux. Des aides régionales seront sollicitées. Des demandes de bourses pour l'accueil d'étudiants étrangers ont été déposées à la Francophonie.

L'unité va poursuivre ses projets de collaboration internationale avec l'Algérie et le Mali. Au plan national, l'unité collabore avec les universités d'Amiens (M. MAMMERI), Dijon et Besançon. Des collaborations vont être établies avec M. GANGLOFF (UFR Pharmacie Reims) pour développer un modèle in vitro d'interaction eucaryotes -agents infectieux et un modèle animal ; avec l'équipe Théra CNRS UFR 6219 (Laboratoire des Glucides Amiens) pour un modèle in vivo d'étude de bactériostase et bactéricidie. Enfin, une collaboration est établie dans le pôle du CHU pour une mutualisation des équipements dans le cadre de la plate-forme régionale de Biologie innovante.

La valorisation de travaux de recherche se fera sous forme de communications et de publications, un dépôt de brevet est envisagé.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'unité:**

Le rapprochement avec l'université d'Amiens doit amener une synergie pour l'équipe, en lien étroit avec la clinique, indispensable pour la caractérisation clinique des souches étudiées.

L'Equipe organise une réunion hebdomadaire avec l'équipe de Reims et une réunion mensuelle avec M. MAMMERI d'Amiens.

Quatre membres de cette équipe sont impliqués dans l'enseignement (1 PU-PH, 3 MCU-PH).



- **Appréciation sur le projet :**

Les projets proposés sont dans la continuité des travaux réalisés au cours de la période 2006-2010. Ils visent à analyser les facteurs de risques qui peuvent influencer l'émergence de la résistance et à caractériser génétiquement les mécanismes de résistance. Le but étant de conduire à des recommandations pour les détecter, et des recommandations pour les éviter.

Les collaborations devraient pouvoir assurer l'aboutissement du projet. L'hygiène et la sécurité sont sous la responsabilité d'un ingénieur sécurité de l'université. Un adjoint technique à 50% est référent sécurité. Le laboratoire bénéficiera de la plateforme régionale de Biologie innovante.

- **Conclusion :**

Le projet d'équipe traite d'un sujet majeur en santé publique, notamment il est pionnier dans le domaine des céphalosporines à spectre étendu, regroupant des hospitalo-universitaires à compétences complémentaires et pionnier dans la démarche PRES en cours entre les universités de Reims et d'Amiens, en lien étroit avec les services cliniques et jouant un rôle essentiel de référent au niveau inter-régional.

- Points à améliorer et risques :

Il faut renforcer le réseau de collaborations, l'attractivité de doctorants et post-doctorants, en restant focalisé sur la thématique affichée.

- Recommandations :

C'est important de soutenir la création de cette EA, condition indispensable à la reconnaissance de cette activité de recherche.

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
<b>RÉSISTANCE AUX BÉTALACTAMINES CHEZ LES ENTÉROBACTÉRIES, IMPLICATIONS BIOLOGIQUES ET CLINIQUES</b>	Non noté	Non noté	Non noté	B	B

- C1 Qualité scientifique et production
- C2 Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement
- C3 Gouvernance et vie du laboratoire
- C4 Stratégie et projet scientifique



**Statistiques de notes globales par domaines scientifiques**  
(État au 06/05/2011)

**Sciences du Vivant et Environnement**

Note globale	SVE1_LS1_LS2	SVE1_LS3	SVE1_LS4	SVE1_LS5	SVE1_LS6	SVE1_LS7	SVE2_LS3 *	SVE2_LS8 *	SVE2_LS9 *	Total
A+	7	3	1	4	7	6		2		30
A	27	1	13	20	21	26	2	12	23	145
B	6	1	6	2	8	23	3	3	6	58
C	1					4				5
Non noté	1									1
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>5</b>	<b>20</b>	<b>26</b>	<b>36</b>	<b>59</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	<b>29</b>	<b>239</b>
A+	16,7%	60,0%	5,0%	15,4%	19,4%	10,2%		11,8%		12,6%
A	64,3%	20,0%	65,0%	76,9%	58,3%	44,1%	40,0%	70,6%	79,3%	60,7%
B	14,3%	20,0%	30,0%	7,7%	22,2%	39,0%	60,0%	17,6%	20,7%	24,3%
C	2,4%					6,8%				2,1%
Non noté	2,4%									0,4%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

\* les résultats SVE2 ne sont pas définitifs au 06/05/2011.

**Intitulés des domaines scientifiques**

**Sciences du Vivant et Environnement**

- **SVE1 Biologie, santé**
  - SVE1\_LS1 Biologie moléculaire, Biologie structurale, Biochimie
  - SVE1\_LS2 Génétique, Génomique, Bioinformatique, Biologie des systèmes
  - SVE1\_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement animal
  - SVE1\_LS4 Physiologie, Physiopathologie, Endocrinologie
  - SVE1\_LS5 Neurosciences
  - SVE1\_LS6 Immunologie, Infectiologie
  - SVE1\_LS7 Recherche clinique, Santé publique
- **SVE2 Ecologie, environnement**
  - SVE2\_LS8 Evolution, Ecologie, Biologie de l'environnement
  - SVE2\_LS9 Sciences et technologies du vivant, Biotechnologie
  - SVE2\_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement végétal

Reims, le 12 AVR. 2011

Le Président de l'Université de Reims  
Champagne-Ardenne

à

Mesdames, Messieurs les Membres du  
Comité de l'AERES

Référence à rappeler  
Secrétariat de la Présidence  
presidence@univ-reims.fr  
N/Réf. : 79 /11/PRES/RV/MG

Objet : S2UR120001893 - Résistance aux bêtalactamines chez les entérobactéries, implications biologiques et cliniques - 0511296G

Mesdames, Messieurs,

L'équipe remercie les auditeurs missionnés par l'AERES pour leur visite et leur rapport. Celui-ci constitue une synthèse résumant les caractéristiques les plus importantes du projet d'EA.

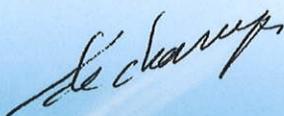
Nous voudrions apporter deux éléments nouveaux intervenus depuis cette visite :

- 1) En réponse à l'appel d'offre 2011 de PHRC inter-régionaux (projet hospitalier de recherche clinique), les auteurs ont déposé un projet commun sur l'étude des souches d'entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes au niveau de l'inter-région Nord pour Amiens (H. Mammeri) et de l'inter-région Nord-Est pour Reims (C. de Champs). Ce projet a été accepté au niveau des 2 inter-régions. Ils apporteront un financement de l'ordre de 80 000 à 90 000 Euros répartis sur 2012 et 2013 à chacun des 2 laboratoires. Ceci montre la volonté des 2 laboratoires de travailler ensemble.
- 2) Le laboratoire de Reims a été inclus dans un réseau de surveillance des souches productrices de carbapénémase organisé par l'INVS et le centre national de référence de la résistance aux antimicrobiens (P. Courvalin Institut Pasteur Paris).

L'équipe prend acte des points à améliorer et recommandations, en notant que l'obtention d'un label permettra à l'équipe de proposer des sujets de Master 2 et de thèse aux étudiants qui la sollicitent et auxquels il lui était difficile de répondre jusqu'à maintenant.

Je vous prie d'agréer, Mesdames, Messieurs, l'expression de mes sincères salutations.

Christophe DE CHAMPS  
Porteur du Projet



Richard VISTELLE  
Président de l'Université  
De Reims

