



**HAL**  
open science

## Structure, dynamique, fonction et expression de béta-lactamases à large spectre

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Structure, dynamique, fonction et expression de béta-lactamases à large spectre. 2014, Université Paris-Sud. hceres-02032730

**HAL Id: hceres-02032730**

**<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032730v1>**

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

Évaluation de l'AERES sur l'unité :  
Résistances émergentes aux antibiotiques  
sous tutelle des  
établissements et organismes :  
Université Paris-Sud



Janvier 2014



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

Section des Unités de recherche

*Pour l'AERES, en vertu du décret du 3  
novembre 2006<sup>1</sup>,*

- M. Didier HOUSSIN, président
- M. Pierre GLAUDES, directeur de la section  
des unités de recherche

*Au nom du comité d'experts,*

- M. Patrick PLESIAT, président du  
comité

---

<sup>1</sup> Le président de l'AERES « signe [...], les rapports d'évaluation, [...] contresignés pour chaque section par le directeur concerné » (Article 9, alinea 3 du décret n°2006-1334 du 3 novembre 2006, modifié).



# Rapport d'évaluation

Ce rapport est le résultat de l'évaluation du comité d'experts dont la composition est précisée ci-dessous.  
Les appréciations qu'il contient sont l'expression de la délibération indépendante et collégiale de ce comité.

Nom de l'unité : Résistances émergentes aux antibiotiques

Acronyme de l'unité :

Label demandé : EA

N° actuel : UMR-S914

Nom du directeur  
(2013-2014) : M. Patrice NORDMANN

Nom du porteur de projet  
(2015-2019) : M. Thierry NAAS

## Membres du comité d'experts

Président : M. Patrick PLESIAI, Université de Franche Comté

Experts :

- M. Richard BONNET, Université de Clermont Ferrand
- M. François MEGRAUD, Université de Bordeaux (Représentant du CNU)
- M. Patrick TRIEU-CUOT, Institut Pasteur, Paris

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M<sup>me</sup> Sophie de BENTZMANN

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

- M. Serge BOBIN, Université Paris-Sud
- M<sup>me</sup> Anne COLIGNON (Représentante de l'ED n° 425)



## 1 • Introduction

### Historique et localisation géographique de l'unité

Il s'agit de la reconstitution d'une équipe à partir de l'UMR INSERM S 914 créée en 2008 dont le directeur et le chargé de recherche INSERM sont depuis juillet 2013 en poste à Fribourg (Suisse). La nouvelle équipe (10 personnes) est située dans les mêmes locaux et bénéficie des mêmes plateaux techniques que la précédente sur le site CHU de Bicêtre. Elle sera adossée au laboratoire de bactériologie du CHU de Bicêtre, associé au Centre National de Référence de la Résistance aux Antibiotiques.

### Équipe de direction

L'équipe sera dirigée par M. Thierry NAAS (MCU-PH, HDR).

### Nomenclature AERES

SVE1\_LS6 Immunologie, microbiologie, virologie, parasitologie

### Effectifs de l'unité

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
<b>N1</b> : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	2	2
<b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	1	
<b>N3</b> : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	4	4
<b>N4</b> : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	3	2
<b>N5</b> : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)		
<b>N6</b> : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	3	2
<b>TOTAL N1 à N6</b>	<b>13</b>	<b>10</b>



Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	1	
Thèses soutenues	6	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	2	
Nombre d'HDR soutenues	1	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	1

## 2 • Appréciation sur l'unité

### Avis global sur l'unité

Par rapport aux travaux antérieurs, la recherche envisagée pour le prochain contrat quinquennal se focalisera sur l'analyse structurale et fonctionnelle d'un certain nombre de  $\beta$ -lactamases, les enzymes responsables de la résistance aux  $\beta$ -lactamines chez les bactéries, et sur l'étude de l'expression *in vitro* et *in vivo* de leurs gènes. Ce projet vise à mieux comprendre, pour tenter de la contrôler, l'évolution actuelle des  $\beta$ -lactamases dont les variations tant qualitatives (mutations) que quantitatives (expression) permettent aux bactéries de s'adapter aux antibiotiques les plus performants. Il s'agit d'un enjeu important de Santé Publique mobilisant de nombreuses équipes de recherche au plan international. La part la plus originale du projet réside dans l'analyse des pré-requis structuraux nécessaires à la modélisation et la mise au point d'inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases dans le cadre d'un LabEx (LERMIT). Le porteur du projet est co-responsable d'un axe au sein de ce LabEx (financement spécifique à hauteur de 62k€ par an sur 10 ans). Si elle aboutit, la démarche permettra d'obtenir de nouvelles molécules anti-infectieuses. Par ailleurs, l'équipe envisage d'étudier les modalités d'expression des gènes de  $\beta$ -lactamases *in vivo* dans des modèles expérimentaux d'infection animale, afin de mieux cerner l'impact de ces mécanismes de résistance sur l'efficacité de l'antibiothérapie. En soi, le projet est clair, argumenté, structuré et répond à une question importante de Santé Publique. Il s'appuie sur des compétences et des collaborations bien établies. Par ailleurs, il faut souligner une évolution thématique par rapport au contrat précédent, avec le souhait de la nouvelle équipe d'aborder des aspects plus fondamentaux et moins descriptifs en relation avec les  $\beta$ -lactamases.

### Points forts et possibilités liées au contexte

L'équipe qui est issue d'une même unité (UMR INSERM S-914) possède déjà son organisation propre, sa cohésion et une expertise reconnue au plan international. Elle s'adosse, par ailleurs, au laboratoire de bactériologie du CHU de Bicêtre, associé au Centre National de Référence de la Résistance aux Antibiotiques pour l'analyse des carbapénèmases chez les entérobactéries. Les publications issues du contrat quinquennal précédent témoignent du très bon niveau scientifique du futur directeur et de ses collaborateurs (91 articles indexés dans PubMed, 7 revues en langue anglaise, 4 brevets, 41 conférences invitées, 2 financements européens) dans le domaine de la microbiologie médicale et de la génétique microbienne. Par ailleurs, l'expérimentation animale bénéficiera du savoir d'un enseignant-chercheur de l'équipe et d'une collaboration avec l'Institut Pasteur. Le contexte sanitaire aidant, des sources de financement additionnelles tant publiques que privées via l'industrie pharmaceutique ou du réactif, devraient pouvoir être trouvées sans trop de difficultés. Le transfert de l'équipe dans des nouveaux locaux de la Faculté de Médecine de Bicêtre à l'horizon 2016 pourra être l'occasion de se rapprocher de plateaux techniques qui actuellement font défaut (animalerie sur place).



### Points faibles et risques liés au contexte

La taille réduite de la nouvelle équipe, la disponibilité partielle des personnels hospitalo-universitaires et la faible capacité d'encadrement de doctorants (1 HDR) pourraient retarder l'aboutissement des projets. Par ailleurs, les compétences en biologie structurale, modélisation moléculaire et chimie nécessaires à la mise au point de nouveaux inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases reposent essentiellement sur des collaborations externes au sein du LabEx LERMIT, ce qui peut remettre en cause la pérennité des recherches dans ce domaine. Les compétences en génomique et transcriptomique restent à développer. Lors de la visite, certains projets (imagerie abdominale dans un modèle d'infection expérimentale chez l'animal) sont apparus comme nécessitant une réflexion supplémentaire avant leur mise en oeuvre. Enfin, la faible attractivité de l'équipe pour les post-doctorants externes et le nombre réduit de doctorants poursuivant une carrière dans les EPST après la soutenance de leur thèse ont été considérés par le comité de visite comme le signe d'un fonctionnement autarcique de l'équipe actuelle.

### Recommandations

Le contexte hautement compétitif des recherches sur les  $\beta$ -lactamases demandera à l'équipe une forte réactivité et impliquera qu'elle soit soudée et pragmatique. Ses capacités d'encadrement devront être rapidement augmentées afin que des doctorants puissent être accueillis. Il est donc souhaitable qu'une seconde HDR puisse être obtenue dans les meilleurs délais. Le recrutement d'un post-doctorant compétent en génomique/transcriptomique serait un élément positif pour aider à la formation des étudiants en master et en thèse, et élargir le champ des compétences du groupe. En dehors des travaux de biologie structurale, le projet repose essentiellement sur des techniques assez classiques de biologie moléculaire et d'enzymologie. La mise au point de nouveaux outils d'analyse permettrait à l'équipe de s'individualiser parmi toutes celles œuvrant dans le champ des  $\beta$ -lactamases.

Au final, cette nouvelle équipe a de nombreux atouts (expertise, adossement à un LabEx, visibilité internationale) mais doit savoir dégager des priorités et ne pas se disperser. Sans être radicalement novatrice, la recherche envisagée est originale et potentiellement à forte valeur ajoutée. A côté du projet phare de biologie structurale sur les  $\beta$ -lactamases, le projet concernant l'expression de ces enzymes *in vivo* (expérimentation animale), bien qu'original, apparaît comme peu abouti et manquant de cohérence scientifique. Malgré cela, il convient d'encourager cette nouvelle équipe qui a choisi de se réorienter vers une recherche à la fois fondamentale et translationnelle.



### 3 • Appréciations détaillées

#### Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe est à l'origine de la caractérisation génétique, microbiologique et biochimique de nombreux acteurs émergents de la résistance aux antibiotiques. Ces travaux portent principalement sur la résistance aux  $\beta$ -lactamines par production de carbapénémases ou de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE) chez les bacilles à Gram négatif, ainsi que sur la résistance de ces derniers aux quinolones et aminosides.

L'intérêt et l'originalité des travaux réalisés tiennent principalement à :

- la réactivité de l'équipe, qui lui permet d'être en phase avec l'évolution rapide de la résistance aux antibiotiques ;
- l'étude de la résistance au sein de bactéries isolées chez l'homme ou l'animal dans un contexte clinique ou environnemental ;
- l'exploration des supports et de l'environnement génétiques associés à ces mécanismes de résistance.

Les données produites par l'unité permettent d'alerter le milieu médical sur les mécanismes de résistance émergents, de donner une vision aussi globale que possible de la diffusion de ces résistances et de mieux comprendre cette diffusion en analysant les mécanismes génétiques impliqués.

Au delà de la pertinence des choix scientifiques réalisés, le comité a noté une très importante activité de publication avec plus de 250 articles publiés dans des journaux spécialisés de qualité à comité de lecture. Le bilan est également marqué par une publication du directeur de l'équipe en cours dans *Lancet Infectious Diseases* (IF 19,97) et une revue dans *Trends in Microbiology* (IF 8,43) sur des projets directement issus des recherches de l'équipe. Il est également à noter un grand nombre d'invitations dans des congrès internationaux et de publications dans des actes de congrès avec comité de lecture. Il faut noter que la grande majorité des publications est d'ordre essentiellement descriptif avec une forte redondance dans les méthodologies utilisées. Ceci se traduit par l'absence de publications dans des revues de microbiologie généraliste telles que *Mol. Micro*, *PLoS Path.*, *PLoS Gen...*

#### Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Les personnels permanents de l'équipe ont bénéficié de plus de 100 invitations dans des congrès internationaux dont 37 concernant le futur directeur, M. Thierry NAAS. L'équipe dispose d'un bon niveau de financement qui provient de 4 contrats européens, du programme d'investissement d'avenir (Laboratoire d'excellence LERMIT financé par l'ANR), d'acteurs institutionnels (université et Inserm) et d'acteurs privés (industriels). Les invitations dans des congrès internationaux et les financements traduisent un leadership national et international de l'équipe dans le domaine des résistances émergentes aux antibiotiques.

Depuis janvier 2012, l'unité est associée par le biais du laboratoire hospitalier de Bicêtre au Centre National de Référence de la Résistance aux Antibiotiques, pour l'analyse des entérobactéries productrices de carbapénémases. L'équipe a, par ailleurs, développé au fil du temps de nombreuses collaborations internationales nécessaires à l'avancement de ses projets. L'équipe accueille régulièrement des étudiants ou chercheurs issus de différentes filières, françaises ou étrangères, lors de stages de différents niveaux (BTS, ingénieur, master ou doctorat). Le soutien des tutelles locales a permis le recrutement d'un MCU-PH et d'un PH lors de la période écoulée. L'ensemble de ces données confirme que l'unité constitue un pôle d'attraction dans le domaine de la bactériologie médicale.

#### Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

Les recherches de l'équipe ont un potentiel de valorisation et il existe clairement une politique de valorisation de la recherche. L'équipe a exploité le fruit de ses découvertes en développant des tests diagnostiques de dépistage et en évaluant de nouvelles molécules anti-infectieuses à travers (i) un partenariat industriel, sur un sujet bien intégré avec le thème principal de l'équipe, et (ii) l'obtention de 5 brevets, dont plusieurs internationaux et un récemment acquis par l'industrie.





### Appréciation sur l'organisation et la vie de l'unité

L'organisation mono-équipe de l'unité correspond parfaitement aux besoins d'une recherche très focalisée. Le suivi des projets au sein de l'unité se fait par le biais de discussions informelles journalières et de réunions mensuelles permettant d'assurer une communication scientifique plus formelle au sein de l'équipe. Les étudiants ont par ailleurs la possibilité d'assister aux séminaires de conférenciers extérieurs, organisés dans le cadre de l'enseignement universitaire. Les étudiants en master et en thèse d'université sont également invités à présenter leurs travaux à des congrès nationaux (Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI)) et les étudiants en thèse ont au moins une opportunité d'assister et de présenter des résultats à un congrès international (« European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases » (ECCMID) ou « Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy » (ICAAC)).

### Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Jusqu'en juillet 2013, l'équipe a été constituée de 2 enseignants-chercheurs titulaires (1 PU-PH, 1 MCU-PH) qui totalisent un volume annuel d'enseignement important dans les différents programmes de l'université. L'équipe, qui a compté 2 HDR jusqu'en juillet 2013, a participé activement à deux programmes de master et accueille des doctorants en provenance de deux écoles doctorales (situation par ailleurs non réglementaire). Deux à trois étudiants ont réalisé leur stage de master II par an au sein de l'équipe et 6 thèses ont été soutenues durant la période de référence. De nombreux stagiaires ont été également accueillis. L'équipe est de toute évidence un acteur de l'enseignement et de l'animation scientifique du site. Enfin, l'équipe participe aux actions destinées à faire découvrir le monde de la recherche au grand Public.

### Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

D'un point de vue général, le projet est dans la continuité des recherches menées jusqu'ici par le porteur du projet sur la résistance aux antibiotiques avec deux axes principaux : (i) l'analyse structurale et fonctionnelle des  $\beta$ -lactamases, (ii) la régulation de l'expression de leurs gènes. Des études *in vivo* chez l'animal destinées à mieux comprendre l'impact réel de certaines  $\beta$ -lactamases sur l'efficacité des traitements par les  $\beta$ -lactamines sont également envisagées. Le projet est donc mono-thématique et correspond au potentiel humain associé au projet.

Concernant la pertinence dans le champ scientifique, le contrôle de la résistance bactérienne aux antibiotiques est devenu un enjeu majeur qui mobilise les instances européennes, les pouvoirs publics français via les ministères et l'institut de veille sanitaire, les professionnels de l'industrie pharmaceutique ainsi que de nombreux acteurs de terrain, hospitaliers ou non. Le déclin des  $\beta$ -lactamines, la classe d'antibiotiques la plus utilisée en médecine humaine, en relation avec la diffusion mondiale d'un nombre toujours plus élevé de  $\beta$ -lactamases pose désormais un grave problème de santé publique que l'on peut espérer résoudre en connaissant mieux les mécanismes qui en sont à l'origine.

Le programme se décline selon 2 axes principaux. La démarche scientifique proposée pour répondre aux questions posées est pertinente. Des compétences et des moyens techniques seront encore à développer pour être en complète adéquation avec les projets.

L'axe 1 est dédié à l'étude structure-fonction de  $\beta$ -lactamases de classe A, B ou D et de leurs variants naturels ou obtenus par mutagenèse *in vitro*, l'analyse de l'impact des substitutions d'acides aminés sur le spectre d'hydrolyse de ces enzymes ou sur leur inhibition par diverses molécules utilisées en thérapeutique (tazobactam...) et la modélisation moléculaire pour générer *in fine* de nouvelles  $\beta$ -lactamines plus stables à l'hydrolyse ou des inhibiteurs plus efficaces (collaboration avec l'ICNS Gif/Yvette, les laboratoires BioCIS et de Chimie Bioorganique, Paris Sud).

Cet axe reposera sur des stratégies de mutagenèse dirigée ou aléatoire, d'enzymologie, de biologie structurale par RMN et/ou diffraction aux rayons-X, de modélisation et docking moléculaire, ainsi que de synthèse chimique. Les techniques sont maîtrisées par l'équipe ou ses partenaires (LabEx LERMIT). Des résultats préliminaires sur les enzymes OXA-232 et NDM-1 ont été obtenus. Il s'agit essentiellement d'un projet de biologie structurale qui utilise les compétences dans ce domaine d'équipes de recherche de Gif, Orsay et Châtenay, partenaires du Labex LERMIT. L'équipe de M. Thierry NAAS devrait se charger de l'approche génétique (construction de mutants) et biochimique (expression, purification et enzymologie) de cet axe.



L'axe 2 sera dédié à l'étude de l'expression des gènes de certaines carbapénémases (analyse des séquences promotrices de *bla<sub>KPC</sub>* chez *K. pneumoniae*, *bla<sub>OXA-22</sub>* / *bla<sub>OXA-60</sub>* chez *Ralstonia pickettii* et détermination du site et mode de fixation du régulateur de type LysR, NmcR, sur l'ADN cible), l'analyse transcriptomique (par RNAseq) de l'effet des antibiotiques sur l'expression globale des gènes de plusieurs plasmides à diffusion épidémique (pBIC-1, pOXA-48, pGUE-NDM, pC15-1a) en fonction des hôtes bactériens et l'analyse par imagerie luminescence (IVIS 100, collaboration Institut Pasteur) de l'expression de différentes  $\beta$ -lactamases chromosomiques ou plasmidiques chez l'animal traité par différents antibiotiques. La méthodologie envisagée est essentiellement basée sur des approches de biologie moléculaire (maîtrisée par l'équipe), et d'expérimentation animale réalisée sur la plateforme imagerie de l'Institut Pasteur en collaboration. Le RNAseq est une technologie encore assez lourde à mettre en oeuvre et qui nécessite une analyse bioinformatique et biostatistique des données obtenues que l'équipe ne maîtrise pas actuellement. Son utilisation pour étudier les plasmides à diffusion épidémique n'est pas suffisamment justifiée.

Les fusions Lux devant être construites pour l'approche IVIS devraient être également utilisées pour étudier l'activité des promoteurs sélectionnés dans différents liquides biologiques avec ou sans antibiotique.

Les points forts résident dans le fait que les MCU-PH animateurs de l'équipe ont tous deux démontré leur capacité à mener des travaux de très bon niveau scientifique dans le domaine des  $\beta$ -lactamases. L'adossement au CNR de la Résistance aux Antibiotiques favorisera sans aucun doute, d'une part, la collecte de souches cliniques intéressantes et, d'autre part, les collaborations, tant au plan national qu'international. Par ailleurs, l'équipe profite du plateau technique de l'IFR93/I2B/UMS12B pour mener à bien les expériences prévues, notamment en transcriptomique (RNAseq). Sur un plan scientifique, le LabEx apparaît également comme un atout majeur pour la réalisation du projet de biologie structurale et la synthèse de nouvelles molécules thérapeutiques. Si elle aboutit, la mise au point de nouveaux inhibiteurs agissant sur les carbapénémases ou les BLSE pourra être valorisée par des contrats avec l'industrie pharmaceutique.

Le projet de l'équipe s'inscrit dans un contexte scientifique fortement valorisé (financements nationaux et européens possibles) mais aussi très compétitif. Il a été volontairement restreint à la problématique des carbapénémases et des BLSE chez les entérobactéries, ce qui pour une équipe de petite taille (10 personnes) est un choix raisonnable mais demande une forte réactivité. L'animation scientifique ne reposera que sur 2 hospitalo-universitaires ayant une activité de recherche à temps partiel qui auront le soutien technique d'1 assistant ingénieur, 1 ingénieur d'étude, 1 technicien CNR, 1 technicien LERMIT mais pas de chercheur statutaire. Une forte cohésion du groupe sera nécessaire pour atteindre les objectifs fixés. A moyen terme, le recrutement d'un chercheur permanent devrait être envisagé.



## 4 • Déroulement de la visite

### Date de la visite

Début : Vendredi 10 janvier 2014 à 9h00

Fin : Vendredi 10 janvier 2014 à 17h00

### Lieu de la visite

Institution : Hôpital Kremlin Bicêtre

Adresse :

### Déroulement ou programme de visite

9h-9h15 :	Presentation of AERES visit philosophy and of expert committee by the AERES scientific delegate
9h15-10h15 :	Presentation of the unit, past activities
10h15-11h00 :	Presentation of the unit, projects
11h00-11h15 :	Break
11h15-11h45 :	Meeting with technical staffs and non-permanents, and permanent researchers
11h50-12h10 :	Meeting with the director
12h10-12h30 :	Meeting with the supervising institutions and bodies
12h30-13h45 :	Lunch
13h45-16h45 :	Closed meeting of the committee
17h00 :	End of the visit



## 5 ● Observations générales des tutelles

Le Président de l'Université Paris-Sud

à

Monsieur Pierre GLAUDES  
Directeur de la section des unités de recherche  
**AERES**  
20, rue Vivienne  
75002 Paris

Orsay, le 26 mars 2014

N/Réf. : 72/14/JB/LM/AL

Objet : Rapport d'évaluation d'unité de recherche  
N° S2PUR150007656

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le 4 mars dernier, le rapport d'évaluation de l'unité de recherche - Structure, dynamique, fonction et expression de bêta-lactamases à large spectre - n° S2PUR150007656 et je vous en remercie.

L'université se réjouit de l'appréciation portée par le Comité sur cette unité et prend bonne note de ses suggestions. Elle sera attentive à son développement et à l'adéquation entre son projet scientifique et son potentiel.

Vous trouverez en annexe les éléments de réponse de Monsieur Thierry NAAS, Directeur de l'unité de recherche.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de ma sincère considération.

  
Jacques BITTOUN  
Président



**CENTRE HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE DE BICÊTRE**

78, rue du Général-Leclerc  
94275 Le KREMLIN-BICÊTRE Cedex  
FRANCE

**Rapport AERES : S2PUR150007656 -**  
Structure, dynamique, fonction et expression de  
bêta-lactamases à large spectre - 0911101C  
**Volet observations de portée générale**

**SERVICE DE BACTERIOLOGIE -  
VIROLOGIE-HYGIENE-PARASITOLOGIE**

Chef de Service :  
**Dr. Nicolas Fortineau**  
[Nicolas.fortineau@bct.aphp.fr](mailto:Nicolas.fortineau@bct.aphp.fr)

Secrétariat  
F. BUSSY  
Tél : 01 45 21 20 19  
Fax : 01 45 21 63 40  
[florence.bussy@bct.aphp.fr](mailto:florence.bussy@bct.aphp.fr)

*From abroad dial 33 1  
and the last eioh digits*

I. VILLATA  
01 45 21 36 35  
[isabelle.villata@bct.aphp.fr](mailto:isabelle.villata@bct.aphp.fr)

Bactériologie-Hygiène  
Dr T. Naas (MCU-PH)  
01 45 21 29 86  
Dr G. Cuzon (PH)  
01 45 21 36 27 / 36 25  
Dr A. Potron (AHU)  
01 45 21 36 37 / 36 29  
Dr L. Dortet (AHU)  
01 45 21 36 37 / 36 29  
N. - Hygiène  
01 45 21 39 77 / 36 25  
Dr L. Poirol (CR 1 – INSERM)  
01 45 21 36 24

Virologie  
Fax : 01 45 21 21 58  
Dr C. Pallier (PH)  
01 45 21 36 28  
Dr A.A. Mazet-Wagner (PA)  
Dr E. Lebigot (AHU)  
01 45 21 68 72

I. Bouillery - Cadre  
01 45 21 36 31

Parasitologie  
Fax : 01 45 21 33 19  
Dr A Angoulvant (PH)  
01 45 21 21 21 – Dect 13394  
Dr N Dahane (PA)  
01 45 21 33 39

Nous tenons à remercier le comité de visite AERES pour son évaluation et ses commentaires pertinents. Nous sommes d'accord, dans l'ensemble, avec les observations du comité de visite. Nous avons déjà identifié certaines d'entre elles et suggéré des mesures correctives. Nous avons conscience de la nécessité de remédier à certaines limitations afin de pouvoir mener à bien nos projets. Voici nos commentaires aux différents points soulevés par le comité :

**Points forts et possibilités liées au contexte**

*Le transfert de l'équipe dans des nouveaux locaux de la Faculté de Médecine de Bicêtre à l'horizon 2016 pourra être l'occasion de se rapprocher de plateaux techniques qui actuellement font défaut (animalerie sur place).*

Nous comptons postuler pour des locaux dans le nouveau bâtiment Recherche de la Faculté de Médecine, prévu pour 2016-2018. Nous avons déjà sollicité Mr le Doyen Bobin à ce sujet, qui est favorable à notre demande.

**Points faibles et risques liés au contexte**

*- La taille réduite de la nouvelle équipe, la disponibilité partielle des personnels hospitalo-universitaires et la faible capacité d'encadrement de doctorants (1 HDR) pourraient retarder l'aboutissement des projets.*

Conscient que la taille de notre équipe pourrait représenter un frein au développement de nos projets, nous avons déposé un dossier de recrutement d'un Maître de Conférences de l'Université Paris-Sud dans le cadre de l'appel à projet Bonus Qualité Recherche Emploi pour 2015. De plus, dès la rentrée 2014-2015, nous accueilleront deux étudiants de M2, et un étudiant en Thèse de Sciences. Ces étudiants seront co-encadrés par les deux MCU-PH, afin de rapidement pouvoir solliciter une deuxième HDR.

Le Projet a volontairement été restreint à la problématique des carbapénèmes et des BLSE chez les entérobactéries, ce qui correspond à un projet mono-thématique et au potentiel humain associé au projet.

*- Par ailleurs, les compétences en biologie structurale, modélisation moléculaire et chimie nécessaires à la mise au point de nouveaux inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases reposent essentiellement sur des collaborations externes au sein du LabEx LERMIT, ce qui peut remettre en cause la pérennité des recherches dans ce domaine.*

Le projet Structure-fonction ayant pour but de mieux comprendre la relation structure-fonction de carbapénèmes et in fine de permettre la conception de nouvelles molécules pour combattre les Entérobactéries productrices de carbapénèmes requiert des expertises transdisciplinaires de biochimie, biologie structurale, chimie médicinale et modélisation moléculaire. Toutes ces compétences sont présentes au sein du LabEx LERMIT. Afin de consolider les liens entre les différentes équipes impliquées dans ce projet (financé par le LabEx) et d'en accélérer le développement, nous avons déposés plusieurs projets de financements et comptons recruter des étudiants en thèse en cotutelle.

Projets nationaux et internationaux déposés:

1. ANR blanc Oct 2013 (lettre d'intention a été retenue) : Structure, dynamique et fonction des carbapénèmes de classes A et D (coordinateur T. Naas, financement demandé : 150 000 euros) ;
2. DIM IDF, Jan 2014, Etudes structure-fonction de carbapénèmes de classes A et D (coordinateur T. Naas, financement demandé : 18 mois de Post-Doc, soit 78 000 euros) ;
3. JPIAMR (mars 2014): Structure-guided design of pan inhibitors of metallo- $\beta$ -lactamases (DesInMBL), (Coordinateur T. Naas, montant demandé : 135 000 euros)

*Lors de la visite, certains projets (imagerie abdominale dans un modèle d'infection expérimentale chez l'animal) sont apparus comme nécessitant une réflexion supplémentaire avant leur mise en oeuvre*

Il s'agit d'un projet de novo qui, bien qu'au tout début, bénéficie dès à présent de toutes les compétences requises pour sa réalisation. Cette partie du projet bénéficiera du savoir faire d'un enseignant-chercheur de l'équipe (biologie moléculaire et expérimentation animale) et d'une collaboration avec l'Institut Pasteur (animalerie et expertise en imagerie in vivo). Nous sommes conscient qu'il faudra certains ajustements au fil du développement du projet, mais ce projet nous permettra de nous démarquer de la thématique du précédent quadriennal en abordant des aspects plus fondamentaux et moins descriptifs en relation avec les  $\beta$ -lactamases.

*Enfin, la faible attractivité de l'équipe pour les post-doctorants externes et le nombre réduit de doctorants poursuivant une carrière dans les EPST après la soutenance de leur thèse ont été considérés par le comité de visite comme le signe d'un fonctionnement autarique de l'équipe actuelle.*

Il s'agissait d'un souhait de l'équipe dirigeante précédente de préférer le recrutement de techniciens et d'étudiants médecins ou pharmaciens en thèse de Sciences. Notre souhait est de recruter plus d'étudiants de thèse de formation scientifique et de recruter des Post-Doctorants. Ainsi, dans nos différents projets de recherche déposés auprès de l'ANR, DIM ou JPIAMR, nous avons demandés des financements d'années de Post-Doc. Régulièrement sollicités par des post-doctorants étrangers, nous devrions rapidement pouvoir en recruter dès janvier 2015.

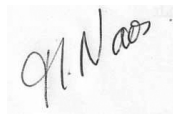
### Recommandations

*Le recrutement d'un post-doctorant compétent en génomique/transcriptomique serait un élément positif pour aider à la formation des étudiants en master et en thèse, et élargir le champ des compétences du groupe.*

Le projet génomique/transcriptomique nécessitera des compétences particulières que nous possédons déjà au sein du laboratoire. Cependant, afin de renforcer cette expertise, le Maître de Conférences que nous souhaiterions recruter dans le cadre de l'appel à projet BQR-Emploi 2015 devra posséder une excellente connaissance de la régulation de l'expression des gènes, justifier d'une expérience en Microbiologie ainsi qu'en Biologie Moléculaire notamment mutagenèse, clonage et expression de protéine recombinante. Il devra également avoir une expérience sur la manipulation de l'ARN et une connaissance bioinformatique de l'analyse de séquençage massif et particulièrement l'analyse RNA-seq. D'autre part, l'utilisation du serveur web « galaxy » dont nous disposons sera un prérequis.

Finalement, nous comptons déposer un ANR blanc en Oct 2014 sur l'Expression de  $\beta$ -lactamases par RNAseq (ExbLaR) et dans lequel nous demanderons 3 années de Post-Doctorant.

Bicêtre, le 15/3/2014



**Dr. T. Naas**