



HAL
open science

Approche multidisciplinaire de l'évolution des bêta-lactamases.

Hervé Jacquier

► **To cite this version:**

Hervé Jacquier. Approche multidisciplinaire de l'évolution des bêta-lactamases.. Sciences du Vivant [q-bio].
Université Paris Est Créteil, 2023. <tel-04289995>

HAL Id: tel-04289995

<https://hal.science/tel-04289995v1>

Submitted on 21 Nov 2023

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.



Distributed under a Creative Commons CC0 1.0 - Universal - International License

Mémoire pour l'Obtention de l'Habilitation à Diriger des Recherches

Dr Hervé JACQUIER

Unité de Bactériologie
Département Prévention, Diagnostic, Traitement des Infections
DMU de Biologie et Pathologie
Hôpitaux Universitaires Henri Mondor

Equipe Dynamyc - EA 7380
Faculté de Santé, Université Paris-Est-Créteil

Avril 2023



Sommaire

CURRICULUM VITAE	3
ETAT CIVIL	4
SITUATION ACTUELLE	4
LISTE DES DIPLOMES	5
FONCTIONS ANTERIEURES	7
MISSIONS HOSPITALIERES	10
MISSIONS DE PEDAGOGIE (2014-2022)	12
PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS	13
ACTIVITES DE RECHERCHE	17
STRUCTURE DE RECHERCHE	18
SYNTHESE DES TRAVAUX DE RECHERCHE	20
TRAVAUX EN COURS ET PROJET DE RECHERCHE	35
TRAVAUX DE RECHERCHE CLINIQUE	45
LISTE DES CINQ ACTIVITES LES PLUS SIGNIFICATIVES	56
PARTICIPATION A DES JURYS OU COMITES DE THESE	57
LISTE DES ENCADREMENTS OU CO-ENCADREMENTS	59
FINANCEMENTS OBTENUS	63
ANNEXES	64
ANNEXE 1 : LISTE DES PUBLICATIONS	65
ANNEXE 2 : LISTE DES COMMUNICATIONS	77
ANNEXE 3 : COPIES DE DIPLOMES	88

Curriculum Vitae

Etat civil

Hervé JACQUIER

Né le 27 mai 1980 (42 ans) à Montfermeil (93)

Nationalité : Française

Situation familiale : marié, 2 enfants

Coordonnées personnelles

18 rue Henri Navarre, 94170 LE PERREUX SUR MARNE

☎ 33 (0)9 86 30 65 17

☎ 33 (0)6 67 40 35 89

Situation actuelle

En octobre 2022, j'ai quitté mes fonctions de MCU-PH au sein de l'Université Paris-Cité pour rejoindre les Hôpitaux Universitaires Henri Mondor (Créteil) sur un poste de Praticien Hospitalier. J'entretenais déjà des liens étroits avec l'équipe de microbiologie de l'hôpital Henri Mondor et décrirai dans ce manuscrit les projets en cours ou finalisés dans le cadre de mon ancien poste, ainsi que d'autres liés à mes activités actuelles.

Fonction hospitalière

Praticien Hospitalier
Unité de Bactériologie
Département Prévention, Diagnostic,
Traitement des infections
DMU de Biologie-Pathologie
Hôpitaux Universitaires Henri Mondor
1, rue Gustave Eiffel, 94000 Créteil
☎ +33(0)1 49 81 49 53

Unité de recherche de rattachement

Equipe Dynamyc - EA 7380
Faculté de Santé, Université Paris-Est-Créteil
8, rue du Général Sarrail
94000 Créteil
+ 33(0)1 49 81 28 91 / 28 36
<https://www.dynamyc.fr/>

Liste des diplômes

- 2021 :** **DIU de Pédagogie Médicale (coordination Sorbonne Université)**
Sujet : Mise en place d'une UE Recherche en Microbiologie dans le cadre de la fusion Université de Paris
- 2021 :** **Mobilité**
- **Mission d'étude temporaire / Mobilité (2019-2020 : 6 mois)**
Équipes d'accueil : UMR7654 CNRS/École Polytechnique (Pr. Y Mechulam) et Centre d'Ingénierie des Protéines, Université de Liège (Pr M. Galleni)
Sujet : « Étude biochimique de variants de la carbapénémase KPC »
- **Stage post-doctoral / Mobilité (2013-2014 : 10 mois)**
Équipe d'accueil : UMR7654 CNRS/École Polytechnique (Pr. Y Mechulam)
Sujet : « Approche biochimique du paysage adaptatif des bêta-lactamases »
- 2008-2012 :** **Thèse de sciences en Microbiologie**
École doctorale : « Biochimie, Biothérapies, Biologie Moléculaire et Infectiologie » (B3MI) (Université Paris Descartes - Université Paris Diderot)
Équipe d'accueil : UMR U722 INSERM Université Paris Diderot « Écologie et évolution des micro-organismes » (Pr Erick Denamur)
Sujet : « Impact des mutations aléatoires sur les bêta-lactamases : le paysage adaptatif de la résistance aux bêta-lactamines »
Co-directeurs : Olivier Tenaillon (DR INSERM) et Erick Denamur (PU-PH Paris Diderot).
Thèse soutenue le 28 septembre 2012 : mention Très Honorable avec Félicitations du jury (diplôme disponible en annexe 3)
- 2007 :** **Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**
Université Paris Descartes (diplôme disponible en annexe 3)
- 2007 :** **DES de Biologie Médicale**
Université Paris Descartes (diplôme disponible en annexe 3)
Sujet : Expression du 2^{ème} gène cassette dans un intégron de classe 1
Direction : Dr. Béatrice Berçot
Équipe d'accueil : Service de Bactériologie-Virologie, Hôpital Lariboisière (Pr. Marie-José Sanson-Le-Pors), UPRS équipe d'accueil EA3510
- 2006 :** **Master 2 Recherche**
M2R « Infectiologie : Microbiologie, Virologie, Immunologie » (IMVI) (Institut Pasteur, Universités Paris 5, Paris 6, Paris 7) parcours Microbiologie fondamentale. Mention Très Bien
Sujet : Impact de différents sites *attC* sur l'expression du gène cassette *aac(6')-Ib₇* situé en seconde position dans un intégron de classe 1
Direction : Dr. Béatrice Berçot
Équipe d'accueil : Service de Bactériologie-Virologie, Hôpital Lariboisière (Pr. Marie-José Sanson-Le-Pors), UPRS équipe d'accueil EA3510

1999-2002 : Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales (M1) (Université Paris 5)

- Certificat de « Conception et Structure des Molécules d'Intérêt Thérapeutique » (1999)
- Stage d'initiation à la recherche (2000)
 - Unité CNRS UMR 8600, UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Pr. Bernard Roque.
 - Sujet du mémoire: Étude d'inhibiteurs peptidiques et non peptidiques du domaine SH2 de la protéine Grb2
- Certificat de Pharmacologie (2002)

Autres diplômes

2005 : Cours de Microbiologie Générale – Institut Pasteur de Paris

Baccalauréat

1997 : Bac S spécialité mathématiques. Mention Assez Bien

Fonctions antérieures

Praticien Hospitalier (2022-2023)

Unité de Bactériologie – Dr Paul-Louis Woerther
Département Prévention, Diagnostic, Traitement des infections – Pr. Jean-Michel Pawlotsky
DMU de Biologie-Pathologie – Pr Jean-Michel Pawlotsky
Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Créteil

Maitre de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier (2014-2022)

Rattachement Universitaire

UFR de Médecine - Université Paris Cité

Rattachement Hospitalier

2020- 2022: Service de Bactériologie-Hygiène bi-site
Hôpitaux Universitaires Saint-Louis - Lariboisière - Fernand Widal, Paris
Pr. Béatrice Bercot
2014- 2020: Service de Bactériologie-Virologie
Groupe hospitalier Lariboisière – Fernand Widal, Paris
Pr. Emmanuelle Cambau

Référent en Microbiologie du groupe hospitalier Lariboisière–Fernand Widal, Paris
Référent pour les Infections Ostéo-articulaires Complexes (IOAC)
Participation aux expertises du site Saint Louis

Stage Post-Doctoral (2013-2014)

Poste d'Accueil APHP / École Polytechnique

Laboratoire de biochimie, UMR 7654 CNRS/École Polytechnique – Pr. Yves Mechulam

Praticien Attaché / Ingénieur d'Étude (2011-2013)

Praticien Attaché (9 vacations)
Service de Bactériologie-Virologie – Pr. Emmanuelle Cambau
Groupe hospitalier Saint-Louis - Lariboisière - Fernand Widal, Paris
Site Lariboisière - Fernand Widal

Ingénieur d'Étude (1 vacation)
UMR U722 – Pr. Erick Denamur

Assistant Hospitalo-Universitaire : 2007-2011

UFR de Médecine Paris Diderot
Service de Bactériologie-Virologie
Groupe hospitalier Lariboisière – Fernand Widal, Paris
Pr. Marie José Sanson-Le-Pors (2007-2010), puis Pr. Emmanuelle Cambau (2010-2011)

Internat : 2002-2007

Internat en Pharmacie, Spécialité Biologie Médicale
Classement en Ile de France : 16^{ème}

Mai 2007-oct. 2007 Service de Bactériologie, Hôpital Cochin, Pr. Poyart

Nov. 2006-avr. 2007 Service de Bactériologie-Virologie, Hôpital Lariboisière, Pr. Sanson-Le-Pors

Nov. 2005-oct. 2006 Année Recherche en Bactériologie (M2R), Hôpital Lariboisière, Pr. Sanson-Le-Pors

Mai 2005-oct. 2005 Service de Pédiatrie, Hôpital Jean Verdier, Pr. Gaudelus

Nov. 2004-avr. 2005 Service de Microbiologie, Hôpital Jean Verdier, Pr. Collignon

Mai 2004-oct. 2004 Service de Parasitologie, Hôpital Necker Enfants Malades, Pr. Berche

Nov. 2003-avr. 2004 Service de Virologie, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, Pr. Brun-Vezinet

Mai 2003-oct. 2003 Service d'Hématologie biologique, Hôpital Avicenne, Pr. Cymbalista

Nov. 2002-avr. 2003 Service de Biochimie, Hôpital Saint-Louis, Pr. Bousquet

Formation initiale universitaire (1997-2002)

1997-2002 : Études de Pharmacie à l'Université Paris 5 Paris Descartes

Activités communautaires Universitaires

2019- 2022: Membre de la commission recherche de la faculté de Santé de l'Université de Paris

2020- 2022: Membre du Conseil Électoral Consultatif de l'Université de Paris

2019- 2022: Membre de la sous-section 45.01 (Bactériologie - Virologie - Hygiène) du Conseil National des Universités

Prix et Distinctions

2021 : Prix RICAI attribué à Gautier Pierrat pour un travail mené sous ma direction

2019 : Prix Maurice Girard (Académie Nationale de Pharmacie)

1998 : 1^{er} Prix de Faculté. Université Paris Descartes
Prix décerné au premier primant de la promotion du concours

Appartenance à des Sociétés Savantes

Membre de la Société Française de Microbiologie

Membre de l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Membre de l'American Society of Microbiology

Analyse d'articles médicaux avant publications

Nom du journal	Années (n)
Clinical Microbiology and Infection	2019(1), 2020(1)
Molecular Biology and Evolution	2016(1)
Antimicrobial Agents and Chemotherapy	2015(1), 2019(1)
Journal of Medical Microbiology	2017(1), 2019(1)
BMC Infectious Diseases	2019(1)
Diagnosis in Microbiology and Infectious Diseases	2019(1)
Plos One	2016(1)
Pathogens	2021(1)
Anaerobes	2016(1)
Microbial Drug Resistance	2012(1), 2013(1), 2014(1), 2016(1), 2017(1), 2018(1)
Journal of Basic Microbiology	2013(1)
New Microbes New Infections	2017(1)
BMC Musculoskeletal Disorders	2016(1)
Annales de Biologie Clinique	2011 (1)

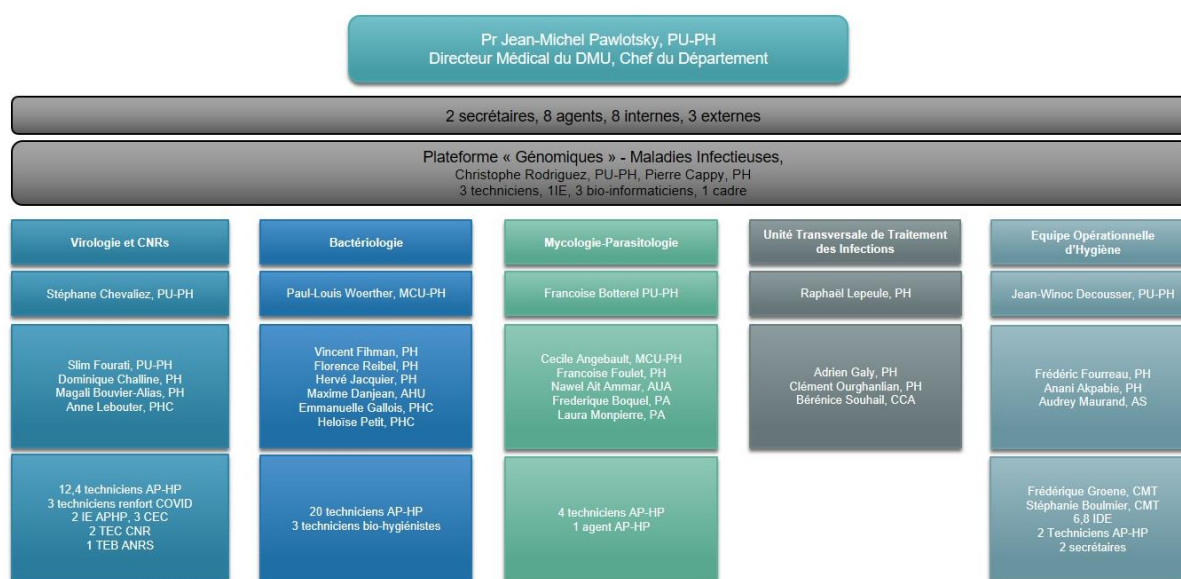
Langues étrangères

Anglais : lu, écrit et parlé

Missions hospitalières

Généralités

L'unité de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, sous la responsabilité du Dr. Paul-Louis Woerther, prend en charge les échantillons provenant des différents sites du groupe hospitalier : Henri-Mondor (94), Albert-Chenevier (94), Emile-Roux (94), Dupuytren (91) et Georges Clemenceau (91). Cette unité est intégrée au sein du Département « Prévention, Diagnostic et Traitement des Infections » (PDTI) dirigé par le Pr. Jean-Michel Pawlotsky. Le département PDTI regroupe l'ensemble des laboratoires de microbiologie, mais également l'unité Transversale de Traitement des Infections (U2TI) et l'Équipe Opérationnelle d'Hygiène. Ces différentes entités sont adossées à la plateforme « Génomiques » qui prend notamment en charge les prélèvements biologiques pour examen métagénomique shotgun, permettant une approche agnostique pan-infectieuse du diagnostic microbiologique. Cette structuration permet une vision élargie de la prise en charge transversale des maladies infectieuses, de la prévention jusqu'au traitement de l'infection, incluant les diagnostics cliniques et microbiologiques.



Organigramme du Département « Prévention, Diagnostic et Traitement des Infections » (PDTI) des Hôpitaux Universitaires Henri Mondor

Optimisation du diagnostic bactériologique

Depuis mon intégration récente à l'équipe des Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, je suis impliqué dans la prise en charge des examens de bactériologie pour les hôpitaux du groupe. Les projets hospitaliers qui m'ont été confiés sont en lien avec les compétences acquises par mon cursus professionnel, au cours duquel j'ai été impliqué dans le diagnostic moléculaire des maladies infectieuses, notamment des infections ostéo-articulaires.

- Apport des PCR multiplex « clés en main » pour le diagnostic des infections du rachis

Les infections du rachis sont des infections graves dont la prise en charge repose généralement sur une approche chirurgicale et un traitement antibiotique probabiliste à large spectre. Afin d'adapter le traitement antibiotique aux germes incriminés, le diagnostic bactériologique, qui repose généralement sur des approches de culture, est central et la place de la biologie moléculaire toujours discutée. Les PCR multiplex Biofire BCID2 ou Biofire Joint Infection sont des systèmes intégrés permettant l'extraction des acides nucléiques, l'amplification et la détection de dizaines de pathogènes et de gènes de résistance à partir d'échantillons cliniques, en moins de 2 heures. Toutefois, leurs modalités d'implantation dans un laboratoire de microbiologie sont sujettes à débat. Aussi notre projet repose sur la comparaison des performances de ces PCR multiplex dans le diagnostic des infections du rachis, et de leur potentiel impact sur une adaptation rapide de l'antibiothérapie.

- Déploiement du séquençage du gène codant l'ARN16S par technique Nanopore

Le séquençage du gène codant l'ARN16S par méthode Sanger est une méthode de recours encore très utilisée en cas de forte suspicion d'infection à cultures négatives, notamment en cas d'infection décapitée, ou pour des microorganismes de culture difficile. Cette approche est toutefois limitée à des infections mono-microbiennes, ou met en évidence le germe majoritaire en cas d'infection plurimicrobienne. Mon objectif est d'implanter une méthode de séquençage à haut débit par technique Nanopore du gène codant l'ARN16S, permettant l'identification des différents pathogènes en cas d'infections plurimicrobiennes. Ce projet rétrospectif sera réalisé à partir de collections de prélèvements ostéo-articulaires du laboratoire, grâce aux liens étroits entre le laboratoire de bactériologie et la plateforme de génomique.

- Optimisation du diagnostic des ostéites de pied diabétique

Peu de centres hospitaliers ont développé une prise en charge optimale des infections du pied diabétique, qui nécessite notamment la réalisation de prélèvements de qualité, c'est-à-dire peu contaminés par le microbiote présent au niveau des plaies souvent associées à ces ostéites. Ces prélèvements sont essentiels afin d'améliorer le diagnostic bactériologique, pour un traitement optimisé permettant de limiter le recours à des approches chirurgicales délabrantes. Du fait du fort potentiel de l'hôpital Henri Mondor, qui présente un recrutement important d'ostéites de pied diabétique, et de la présence des services de bactériologie, d'endocrinologie, de chirurgie vasculaire, et de l'Unité Transversale de Traitement des Infections (U2TI), je me propose de créer un groupe de travail réunissant ces différents acteurs, afin d'optimiser les modalités de prélèvement et le diagnostic microbiologique.

Missions de pédagogie (2014-2022)

Formation à la Pédagogie

2020-2021 : DIU de Pédagogie Médicale (coordination Sorbonne Université), soutenu octobre 2021

Responsabilités Pédagogiques

2015-2017 : Groupe de Travail de fusion des référentiels, Université Paris Diderot / Paris Descartes

2019-2022: Responsable des stages médico-techniques pour le site Lariboisière – Fernand-Widal

2019-2022: Co-Coordination de l'UE Recherche Microbiologie & Immunodépression, Université de Paris (Dr H. Jacquier, Pr J. Le-Goff, Pr A. Alanio)

2021-2022: Co-Coordination de l'UE Recherche, Résistance et adaptation des micro-organismes aux anti-infectieux Université de Paris (Dr H. Jacquier, Dr A. Birgy)

2021-2022: Groupe de Travail de fusion des référentiels et enseignements de Microbiologie Université Paris Diderot / Paris Descartes

Enseignements (66h par an)

- Travaux Pratiques et Enseignements Dirigés de Bactériologie aux étudiants de DFGSM3 (30 heures par an)
- Cours Magistraux aux étudiants de DFGSM3 (1h30 par an)
- Stages médico-techniques des étudiants de DFGSM3 (10 heures par an)
- Formations médicales de 3^{ème} cycle (10 heures par an)
- Enseignements de master (8 heures par an)
- Formations paramédicales facultaires (SIAS L2 et L3) (4 heures par an)
- Examens Cliniques Objectifs et Structurés (ECOS) (3 heures par an)

Enseignements en ligne

- UE2.10 DUSIR : « infectiologie immunité » : Bactériologie Générale (cours en podcast Meditice)
- DES de Biologie Médicale. Apport du diagnostic moléculaire syndromique en bactériologie et virologie (cours en podcast sur SIDES NG)
- DFGSM-3. Capsule sur l'apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic bactériologique

Publications et communications

Publications Scientifiques

Les listes exhaustives des publications et communications sont disponibles en annexe 1 et 2, respectivement.

Synthèse des publications (analyse SIGAPS)

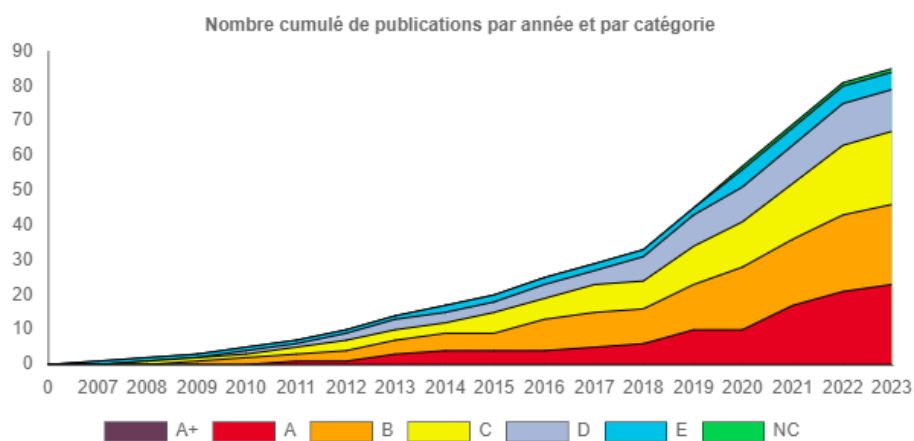
Nombre de publications internationales: 79

Nombre de publications nationales: 9

Nombre total de citations : 1161. Facteur h : 19

Score SIGAPS : 916

Synthèse bibliométrique SIGAPS



Période : 2005 - 2023											
Année	Total	A+	A	B	C	D	E	NC	Score	Score avec Inv.	Score Frac.
2005	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2006	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2007	1	0	0	0	0	0	1	0	8	8	0,47
2008	1	0	0	0	1	0	0	0	8	8	0,40
2009	1	0	0	1	0	0	0	0	24	24	1,71
2010	2	0	0	1	0	1	0	0	18	18	0,91
2011	2	0	1	0	1	0	0	0	32	32	1,34
2012	3	0	0	1	1	1	0	0	28	28	1,27
2013	4	0	2	1	0	1	0	0	85	85	4,12
2014	3	0	1	1	0	0	1	0	30	30	1,47
2015	3	0	0	0	3	0	0	0	16	16	0,72
2016	5	0	0	4	0	1	0	0	66	66	3,65
2017	4	0	1	1	2	0	0	0	46	54	2,27
2018	4	0	1	0	0	3	0	0	31	31	1,45
2019	12	0	4	3	3	2	0	0	95	111	4,55
2020	12	0	0	5	2	1	3	1	101	109	4,67
2021	12	0	7	1	3	1	0	0	121	137	5,43
2022	12	0	4	3	4	1	0	0	105	121	4,89
2023	4	0	2	1	1	0	0	0	30	38	1,10
Total	85	0	23	23	21	12	5	1	844	916	40,42

Résumé des publications internationales

Année	Journal	IF	Place parmi le rang des auteurs						nombre total de publications
			1	2	3	autre	ADA	DA	
2017	Lancet Infectious Diseases	71.4				1			1
2022	Annals of Internal Medicine	51.6				1			1
2008, 2012, 2018, 2021	Journal of Infection	38.6			2	1		1	4
2011	Clinical Infectious Diseases	21.0			1				1
2019	Euro Surveillace	21.3					1		1
2021	Journal of Medical Virology	20.7				1			1
2021	Emerging Microbes Infection	19.6				1			1
2021	Diabetes Care	17.1				1			1
2019, 2022	International Journal of Antimicrobial Agents	15.4				2			2
2021	Genome Medicine	15.3				1			1
2017, 2019, 2020, 2021	Clinical Microbiology and Infection	13.3		1	1	1		1	4
2013	PNAS	12.8	1						1
2021	International Journal of Infectious Diseases	12.1					1		1
2014, 2015	Journal of Clinical Microbiology	11.7			1	1			2
2020	Annals of Intensive Care	10.3						1	1
2022	Journal of European Academy of Dermatology and Venereology	9.2				1			1
2022, 2023	Microbiology Spectrum	9				1	1		2
2015	Journal of Hospital Infection	8.9				1			1
2016	Molecular Biology and Evolution	8.8		1					1
2010	Journal of Infectious Diseases	7.8				1			1
2015	Infection	7.4	1						1
2022	Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition	6.6				1			1

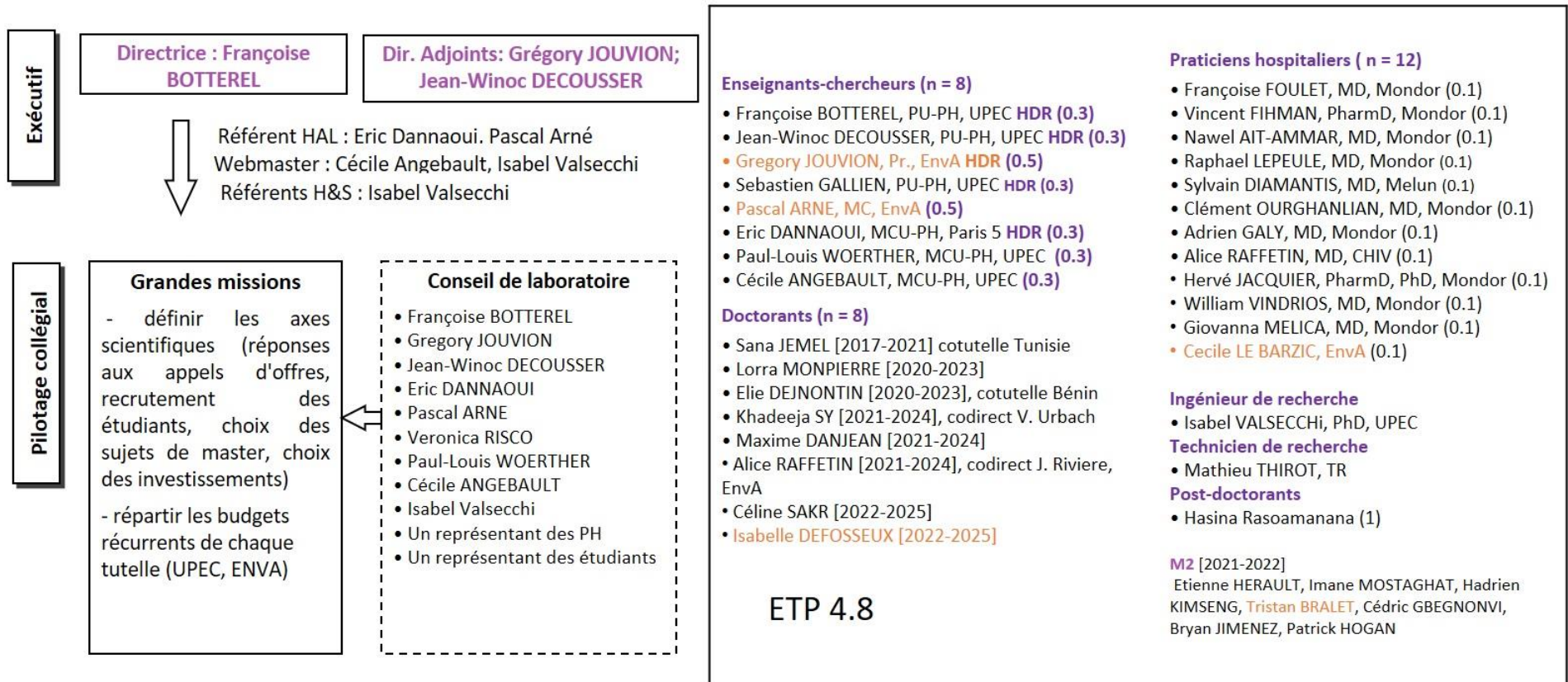
Année	Journal	IF	Place parmi le rang des auteurs						nombre total de publications
			1	2	3	autre	ADA	DA	
2013, 2016(2), 2018, 2019, 2020, 2022	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	5.9			3	3		1	7
2013, 2014, 2016, 2019, 2020, 2020, 2020	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	5.8	1	1	1	4			7
2022	Antibiotics	5.2						1	1
2011, 2015, 2017, 2018(2), 2019(2), 2021(2), 2022(2)	European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases	5.1	1	1	1	4	3	1	11
2022	Applied Environmental Microbiology	5.0					1		1
2022	Pathogens	4.5					1		1
2019, 2020	Open Forum in Infectious Diseases	4.4	1		1				2
2023	Journal of Global Antimicrobial Resistance	4.4				1			1
2021	American Journal of Infection Control	4.3		1					1
2019	Current Research in Translational Medicine	4.2		1					1
2020	Sexually Transmitted Infections	4.2	1						1
2020	European Journal of Emergency Medicine	4.1						1	1
2009	Molecular Microbiology	4.0	1						1
2020	Journal of Clinical Rheumatology	3.9		1					1
2010, 2013, 2018	Journal of Medical Microbiology	3.2	1	1		1			3
2019	BMJ Open	3.0				1			1
2019	Anaerobe	2.8						1	1
2012	Microbial Drug Resistance	2.7	1						1
2012	Journal of Microbiological Methods	2.6			1				1
2021	Internal Medicine Journal	2.6				1			1
2017	Medicine	1.8		1					1
2020	Acta Otolaryngology	1.7	1						1
2020	Intensive Care Medicine Experimental	NI		1					1
			10	10	12	31	8	8	79

Activités de recherche

Structure de Recherche

Certains projets en cours ont été amorcés avec mon ancienne équipe de recherche. Il s'agit de l'UMR 1137 IAME (Infection, Antimicrobien, Modélisation, Évolution), Unité Mixte de Recherche INSERM, Université de Paris et Université Sorbonne Paris-Nord. Cette structure a été créée en 2014 par le Pr. Erick Denamur, en fédérant plusieurs équipes de recherche (deux unités INSERM, une unité ATIP/Avenir et trois équipes labellisées par l'Université Paris Diderot) partageant une thématique commune ou des problématiques de recherche convergentes. Cette Unité a obtenu son renouvellement (évaluation HCERES de 2018) avec de légères restructurations.

La nouvelle équipe à laquelle je suis rattaché est l'équipe d'accueil EA 7380 Dynamyc, structure mixte Faculté de Santé de Créteil – École Nationale Vétérinaire d'Alfort (EnvA) dirigée par le Pr. Françoise Botterel. Les membres rattachés à la faculté de Santé de Créteil exercent leur activité hospitalière au sein du Département PDTI, dans les unités de Bactériologie, de Mycologie-Parasitologie, de l'équipe Opérationnelle d'Hygiène et de l'Unité Transversale de Traitement des Infections. La thématique générale de cette équipe concerne les interactions entre microorganismes (eucaryotes et procaryotes) au sein des épithéliums. Elle est déclinée en trois axes au sein desquels interviennent les différents membres en fonction de leur spécialité (vétérinaires / médecins / pharmaciens, bactériologistes / mycologues-parasitologues). Ces trois axes se focalisent sur : (i) l'Impact de l'urbanisation et des facteurs anthropiques sur la santé humaine et animale et l'évolution des microorganismes, (ii) les interactions cellulaires et moléculaires entre microorganismes et leurs conséquences sur la colonisation d'un épithélium respiratoire, et (iii) la résistance des microorganismes aux agents antimicrobiens dans les biofilms.



Organigramme de l'équipe EA 7380 Dynamyc

Synthèse des travaux de recherche

1. Rationnel

1.1. Une diffusion importante des bêta-lactamases dans des bactéries d'intérêt médical

La mobilisation, la diversification et la diffusion massive de gènes impliqués dans la résistance aux antibiotiques ont conduit à l'émergence de bactéries multi-résistantes pour lesquelles de moins en moins d'antibiotiques actifs sont disponibles. Ce phénomène est particulièrement inquiétant pour les bactéries d'intérêt médical, en particulier pour *Escherichia coli*, entérobactérie présente dans le tube digestif des vertébrés, responsable d'infections intestinales et extra-intestinales. Dans ce sens, les bêta-lactamases, enzymes capables d'hydrolyser les bêta-lactamines, illustrent particulièrement bien cette problématique. Avec la commercialisation de la pénicilline dans les années 1940, on a assisté à la sélection de souches de *Staphylococcus aureus* ayant acquis un gène codant pour une pénicillinase. Dans les années 1960, la mise sur le marché de l'amoxicilline a précédé l'émergence de souches d'*E. coli* productrices de pénicillinase. Avec la commercialisation des céphalosporines de première, deuxième et troisième génération, on a assisté à la diffusion de bêta-lactamases à spectre étendu, ou BLSE. De la même façon, les inhibiteurs de bêta-lactamase commercialisés dans les années 1980 ont rapidement sélectionné des bactéries résistantes à cette classe de molécules. Le développement des carbapénèmes dans les années 1990 a généré une nouvelle pression de sélection, entraînant l'émergence de souches productrices de carbapénémases, ayant la capacité d'hydrolyser la majorité des bêta-lactamines.

1.2. Aspects structuraux et mécanistiques des bêta-lactamases de classe A

Les bêta-lactamases ont été classées en 1980 par Ambler en fonction de leurs analogies de séquences peptidiques [1]. Dans mes différents travaux, je me suis particulièrement intéressé aux bêta-lactamase de classe A, enzymes à sérine active qui possèdent certains sites conservés et qui hydrolysent les bêta-lactamines par un mécanisme d'acylation/désacylation [2]. On retrouve ainsi de manière conservée la tétrade S₇₀XXK, qui contient le principal résidu catalytique, la boucle S₁₃₀D, et le motif K₂₃₄S/TG. Un dernier motif qui borde le site actif, la boucle Ω (résidus 161 à 179), est également extrêmement conservé [3]. Par ailleurs, toutes les bêta-lactamases de classe A, malgré leur divergence évolutive, partagent un même repliement permettant d'assurer le fonctionnement du site actif. L'étude biochimique de certaines bêta-lactamases et la présence de motifs et d'une structure tridimensionnelle conservés permettent donc, grâce à des outils *in silico*, d'annoter des bêta-lactamases putatives au sein de génomes.

1.3. Une description exponentielle de gènes codant les bêta-lactamases

Avec une accessibilité de plus en plus importante aux méthodes de séquençage, les bases de données ont augmenté de façon exponentielle au cours des dernières années. C'est notamment le cas de bases de données telles que celle du National Center for Biotechnology (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>), ou Uniprot (<https://www.uniprot.org/>)

Ces bases de données peuvent regrouper des déterminants de résistance aux antibiotiques bien décrits sur le plan phénotypique ou enzymatique, et on pourra citer les bases de données suivantes :

- ARDB : <https://ardb.cbcb.umd.edu/>
- Resfinder : <https://cge.cbs.dtu.dk/services/ResFinder/>
- CARD : <https://card.mcmaster.ca/>

D'autres bases de données sont spécifiquement dédiées aux bêta-lactamases

- CBMAR : <http://proteininformatics.org/mkumar/lactamasedb/>
- NCBI : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/beta-lactamase-data-resources/>
- Université d'Aix Marseille : <https://ifr48.timone.univ-mrs.fr/beta-lactamase/public/>
- Université Paris Saclay : <http://www.blbd.eu/>

D'autres outils bio-informatiques permettent de classifier des gènes putatifs codant des bêta-lactamases. Ainsi, la base de données pfam (<http://pfam.xfam.org/>) propose de regrouper des familles de protéines selon des alignements de séquences multiples et des modèles de Markov cachés (HMM). En pratique, les protéines sont généralement composées d'une ou plusieurs régions fonctionnelles, communément appelées domaines. Ces familles de protéines regroupent donc des protéines selon des combinaisons de domaines particuliers [4]. Une base pfam dédiée aux bêta-lactamases a été proposée par ses auteurs. Par ailleurs, un outil a été récemment développé pour déduire la fonction d'une protéine à partir de la prédiction de sa structure tridimensionnelle (<http://mgps.eu/Mustard/>), permettant de détecter des gènes candidats codant des bêta-lactamases, bien que présentant peu d'homologie de séquence primaire par rapport aux bêta-lactamases connues. A ce jour, plusieurs milliers de gènes codant potentiellement des bêta-lactamases ont été ainsi identifiés.

1.4. Les bêta-lactamases : un excellent modèle pour les biologistes de l'évolution

Du fait du nombre de plus en plus important de bêta-lactamases décrites et de leur capacité d'adaptation, cette problématique doit être abordée sous un angle évolutif, afin de

mieux appréhender les déterminants moléculaires et les mécanismes évolutifs impliqués et de prédire l'apparition de nouveaux mutants potentiels [5]

Parmi ces bêta-lactamases, TEM-1 est un excellent modèle à plusieurs titres : (i) TEM-1 est probablement la bêta-lactamase la plus répandue dans les bactéries d'intérêt médical ; (ii) l'émergence de mutations ponctuelles dans le gène codant l'enzyme TEM-1 a permis d'élargir son spectre de résistance, restreignant drastiquement l'arsenal thérapeutique ; (iii) il s'agit d'une enzyme dont les propriétés fonctionnelles, structurales, et thermodynamiques ont été largement explorées et qui s'est donc imposée comme un modèle pour les biologistes de l'évolution.

Au cours de ma Thèse et de travaux ultérieurs, je me suis intéressé à la confrontation des données expérimentales à des données issues de modèles, qui m'a permis de mettre en évidence l'importance des interactions entre mutations au cours de l'évolution des bêta-lactamases.

2. Paysage adaptatif de la bêta-lactamase TEM-1

Jacquier H, Birgy A, Le Nagard H, Mechulam Y, Schmitt E, Glodt J, Berçot B, Petit E, Poulain J, Barnaud G, Gros PA, Tenaillon O.

Capturing the mutational landscape of the beta-lactamase TEM-1.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 2013, 110(32):13067-72.

Dans ce premier travail, j'ai généré une banque de 10.000 mutants aléatoires du gène codant la bêta-lactamase TEM-1 (bla_{TEM-1}). L'objectif était d'obtenir la cartographie la plus précise des effets des mutations sur TEM-1 et de déterminer leur distribution. Ce gène était porté par un plasmide pBR (faible nombre de copies) dans une souche d'*E. coli* de laboratoire (*E. coli* ElectroMax DH10B). Chacun des mutants a été étudié de façon indépendante afin d'identifier sa séquence et de déterminer l'effet de la mutation d'un point de vue phénotypique. Pour ce faire, pour chacun des mutants, j'ai déterminé la Concentration Minimale Inhibitrice vis-à-vis de l'amoxicilline, un des principaux substrats de l'enzyme. Parmi les 10.000 mutants, nous avons identifié 990 simple-mutants faux-sens différents de l'enzyme, correspondant à 64% de tous les simple-mutants théoriques accessibles par une mutation ponctuelle.

2.1. Distribution de l'effet des mutations

Pour ces 990 mutants faux-sens, la distribution de l'effet des mutations a révélé une répartition bimodale de mutations létales (CMI=12.5 mg/L) et de mutations neutres (CMI=500 mg/L) (Figure 2). De façon intéressante, aucune mutation avantageuse n'a été observée, suggérant que l'enzyme est déjà extrêmement bien adaptée à son substrat.

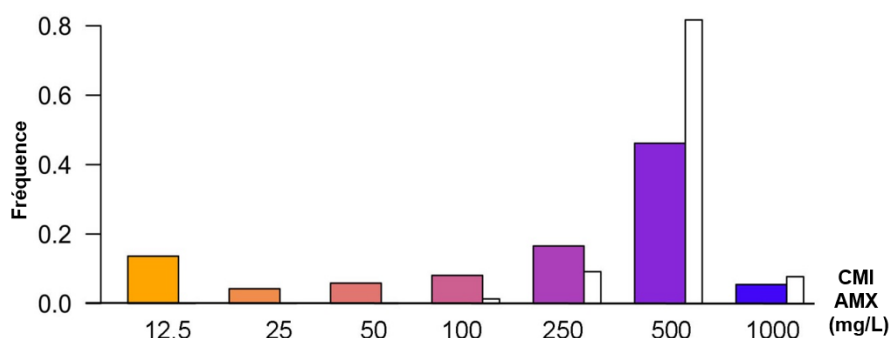


Figure 2. Distribution de l'effet des mutations pour les 990 mutants faux-sens de la bêta-lactamase TEM-1 (barres en couleur). Les barres en blanc correspondent à la distribution des souches produisant TEM-1 et ne portant pas de mutation faux-sens.

2.2. Déterminants moléculaires sous-tendant la distribution de l'effet des mutations

Pour aller plus loin, nous avons essayé d'identifier les déterminants moléculaires qui sous-tendent l'aspect de cette distribution grâce à différents modèles. L'analyse de séquence de gènes homologues ayant évolué depuis des millions d'années permet d'analyser la fréquence des changements d'acides aminés, et de déduire le « poids » de telle ou telle substitution en terme évolutif. Ainsi, les matrices de substitutions d'acides aminés utilisées pour aligner les séquences de protéines ont été construites afin d'intégrer les coûts sélectifs associés à chaque type de mutation. La matrice BLOSUM-62 prend en compte la fréquence de substitution d'acides aminés à partir de protéines évolutivement divergentes [6]. Dans notre étude, nous avons montré une bonne corrélation entre les résultats obtenus *in vitro* et ceux prédits par la matrice BLOSUM-62, montrant la puissance de notre approche réductionniste.

Nous avons également confronté nos résultats obtenus *in vitro* vis-à-vis de modèles fondés sur la stabilité de l'enzyme. Ainsi, nous avons essayé de comprendre si l'effet des mutations était plus important selon que le résidu muté était plus ou moins enfoui dans la protéine et avons montré que les mutations inactivatrices survenaient plus fréquemment en profondeur, les mutations « neutres » plus fréquemment en surface. Nous avons également confronté l'effet des mutations observées phénotypiquement à l'effet prédit par le logiciel foldX, qui prédit l'effet de la mutation sur la stabilité de l'enzyme en termes d'entropie. Ce modèle prédisait un excès de mutations déstabilisatrices pour les CMI les plus faibles.

La bonne corrélation entre les données observées *in vitro* et celles prédites par des modèles de stabilité nous a incités à explorer de manière approfondie une approche fondée sur la stabilité. La mutation M182T a été décrite comme étant stabilisatrice chez TEM-1. Cette mutation a été rapportée dans des variants cliniques et des mutants issus d'expériences de laboratoire permettant de compenser les effets délétères de certaines mutations [7]. J'ai donc réalisé la même approche de mutagenèse pour une collection plus restreinte de 2000 mutants

à partir d'un allèle de TEM-1 portant la mutation stabilisatrice M182T. L'analyse de 190 simple-mutants faux sens communs aux deux banques a montré une compensation de l'effet délétère de mutations déstabilisantes en présence de M182T (Figure 3). Cette modification radicale de la répartition des effets des mutations en présence de M182T peut être prédite par un modèle biophysique simple centré sur la stabilité des protéines, confirmant le rôle majeur de la stabilité dans la distribution de l'effet des mutations.

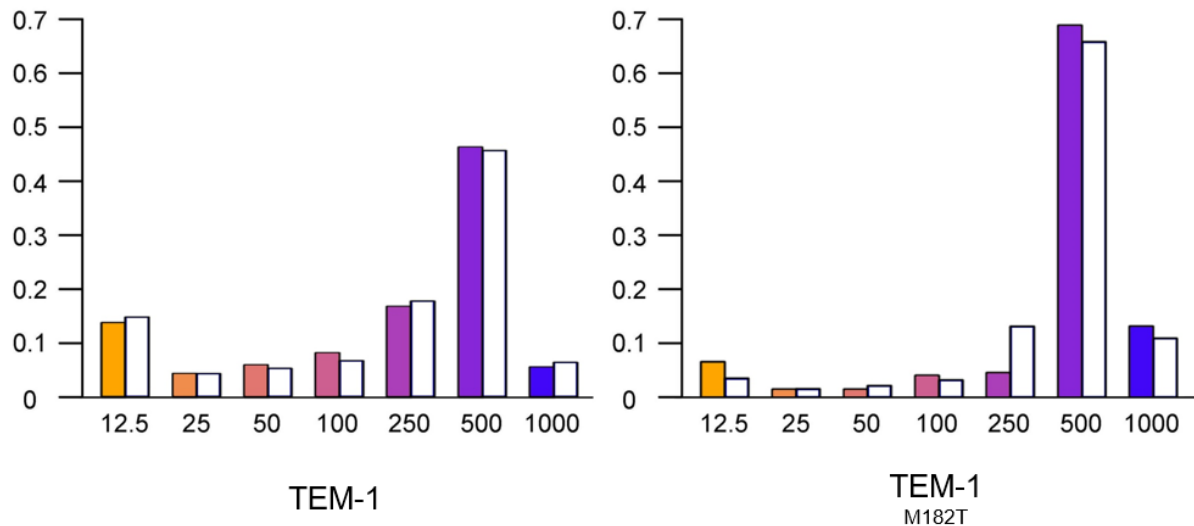


Figure 3. Effet de la distribution de l'effet des mutations en l'absence (gauche) ou en présence de la mutation M182T (à droite). Les barres en couleur correspondent aux résultats observés *in vitro* et les barres en blanc aux résultats issus d'un modèle de biophysique fondé sur la stabilité.

Afin de valider ce modèle, un échantillonnage de quelques mutants a été réalisé pour réaliser une validation fonctionnelle. J'ai réalisé cette partie de mes travaux, fondée sur des approches biochimiques, au sein de l'UMR7654 CNRS/École Polytechnique chez le Pr Yves Mechulam.

En conclusion, ce travail m'a permis de confronter des données obtenues *in vitro* à différents modèles prédictifs de l'effet des mutations, notamment des modèles fondés sur la stabilité. La présence de la mutation M182T modifie radicalement la distribution de l'effet des mutations. On comprend donc que l'effet d'une mutation est différent en fonction du fond génétique sur lequel elle survient. Nos résultats mettent en lumière la notion d'interaction entre mutations, ou épistasie, qui nous a amenés à travailler sur d'autres modèles intégrant cette notion.

3. Interactions épistatiques et prédiction de l'effet des mutations dans TEM-1

Figliuzzi M, Jacquier H, Schug A, Tenaillon O, Weigt M.

Coevolutionary Landscape Inference and the Context-Dependence of Mutations in Beta-Lactamase TEM-1.

Molecular Biology and Evolution, 2016, 33(1):268-80.

Nos premiers travaux illustraient la confrontation entre nos données obtenues *in vitro* et différents modèles d'évolution. Dans cette lignée, nous avons travaillé avec l'équipe de Martin Weigt (Biologie Computationnelle et Quantitative, UMR 7238 CNRS - Sorbonne Université) sur un autre modèle, appelé « Direct Coupling Analysis » (DCA), qui permet de prédire l'effet des mutations. Ici, l'effet des mutations est prédit grâce à un modèle statistique qui analyse la fréquence d'un résidu à une position donnée à partir d'un alignement de séquences de protéines homologues (Figure 4). L'alignement de séquence utilisé dans notre travail regroupait plus de 2500 séquences putatives de bêta-lactamases présentes dans la famille de protéines « pfam beta-lactamase 2 » dont nous avons parlé en introduction.

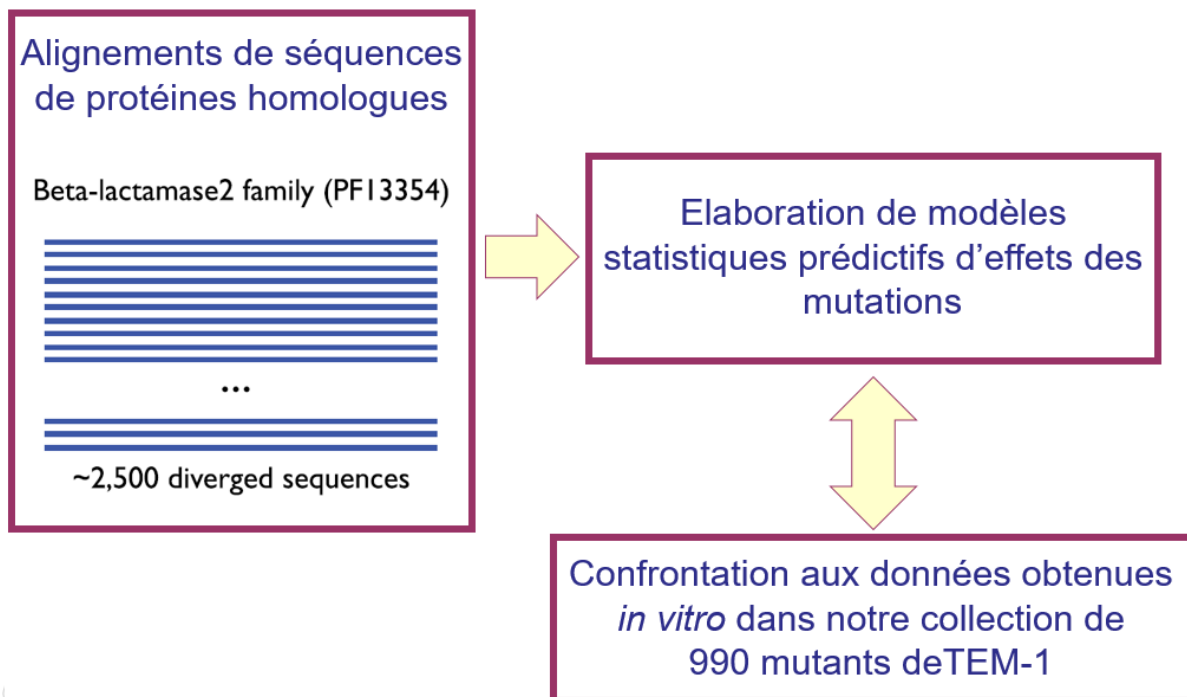


Figure 4. Élaboration de modèles issus d'alignements de séquences de bêta-lactamases

Dans un modèle dit « indépendant », l'effet d'une mutation est prédit en analysant la fréquence d'un résidu à une position donnée. *A contrario*, un modèle tel que le « Direct Coupling Analysis » (DCA)[8] pondère la fréquence du résidu étudié à une position donnée par la fréquence des autres résidus qui lui sont associés dans la protéine. Un tel modèle prend donc en compte le fond génétique dans lequel la mutation survient et capte probablement les interactions épistatiques.

Dans notre précédente étude, nous avons montré l'importance des interactions épistatiques dans l'évolution des protéines. Le modèle du DCA nous a donc particulièrement intéressés, car il intègre les interactions épistatiques dans sa capacité à prédire l'effet des mutations.

Nous avons confronté les effets prédits de mutations obtenus avec différents modèles, incluant le DCA, avec l'effet observé *in vitro* dans notre collection de 990 simple-mutants faux-sens. Nous avons montré que le DCA dépassait les performances des autres méthodes évaluées, notamment celle du modèle indépendant. Cette différence correspond probablement à la capacité du DCA à prendre en compte les interactions épistatiques.

Pour quantifier plus précisément l'étendue des interactions, le DCA a été appliqué en utilisant des alignements multiples de séquences limités aux résidus situés à une certaine distance du site muté (d_{max}) (Figure 5A). Lorsqu'on utilise une très petite d_{max} ($\leq 1,2\text{\AA}$), le résidu muté est considéré seul ; lorsque la d_{max} correspond à la distance correspondant aux résidus les plus éloignés dans la protéine ($46,9\text{\AA}$), nous revenons à la modélisation DCA complète. Ce faisant, le DCA a été exécuté sur des sous-alignements de résidus qui ne sont pas nécessairement consécutifs dans la séquence primaire, mais connectés dans la structure tridimensionnelle (Figure 5A). La Figure 5B montre les corrélations résultantes entre les données obtenues *in vitro* et les prédictions statistiques, en fonction de la distance d_{max} . Nous avons observé une augmentation rapide du pouvoir prédictif lorsqu'un voisinage structural est pris en compte, mais l'augmentation de la corrélation s'étend bien au-delà des résidus en contact direct ($d_{max} \approx 6\text{\AA}$). La corrélation maximale ($R^2 \approx 0,57$) est atteinte autour de $d_{max} \approx 20 \text{\AA}$, correspondant à un peu plus de 50% du nombre total de résidus dans la protéine.

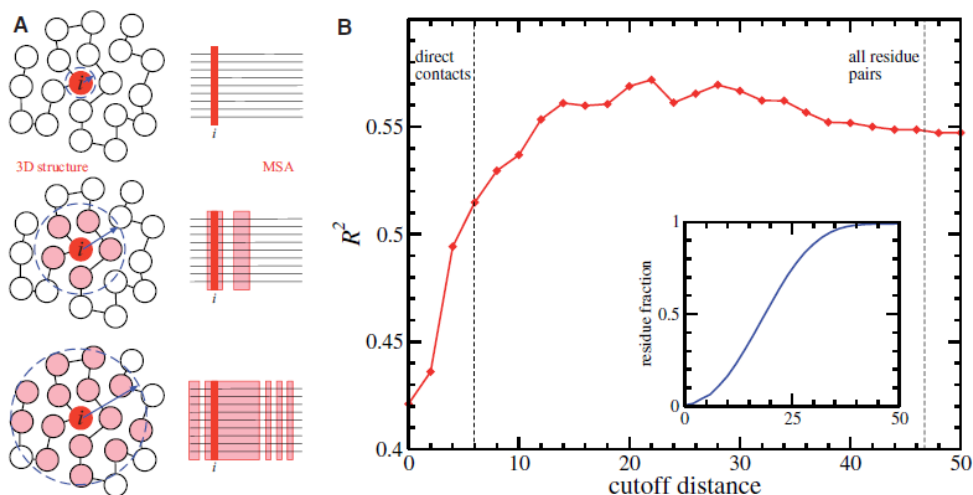


Figure 5. A. Schématisation des résidus intégrés au DCA selon leur distance physique au résidu muté, représentés sur une structure tertiaire (à gauche) ou primaire (à droite) de la protéine. B. La figure principale montre la corrélation entre les données observées et les prédictions par DCA, en fonction de la distance d_{max} . L'encart montre la fraction moyenne de résidus inclus en fonction de d_{max} .

En conclusion, nous avons montré dans cette étude que la méthode DCA était une méthode performante de prédiction d'effet des mutations, fondée sur des alignements de protéines homologues. L'effet contexte-dépendant pris en compte par cette méthode ne dépend pas seulement de l'environnement direct d'une mutation, mais s'étend à une distance de 20 Å et concerne la moitié des résidus de la protéine.

4. Mise en évidence d'un mécanisme de déviation pathogène compensée chez TEM-1

Local and Global Protein Interactions Contribute to Residue Entrenchment in Beta-Lactamase TEM-1.

Birgy A, Magnan M, Hobson CA, Figliuzzi M, Panigoni K, Codde C, Tenaillon O, **Jacquier H**. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11(5):652.

Dans les deux précédentes études, nous avons montré que l'effet d'une mutation est différent selon le contexte génétique dans lequel elle survient, en utilisant la bêta-lactamase TEM-1 comme modèle.

Dans la continuité de ces travaux, nous nous sommes intéressés à un cas extrême pour lequel l'effet d'une mutation est critique selon le contexte où elle survient. En suivant le même principe de mutagenèse que dans la première étude, j'ai mis en place une collection de 2000 mutants de la bêta-lactamase CTX-M-15 et déterminé l'effet des mutations par mesure des CMI de l'amoxicilline. Cette bêta-lactamase ne possède que 30% d'homologie avec TEM-1, mais elle présente une structure tridimensionnelle superposable. En étudiant les effets des mutations sur les deux fonds génétiques, nous avons mis en évidence un effet de contexte-dépendance intéressant. En position 251 de la protéine, une glycine est identifiée chez TEM-1 (G251) et un tryptophane est observé chez CTX-M-15 (W251). De façon intéressante, une écrasante majorité des bêta-lactamases porte un W251, sauf les 8 bêta-lactamases proches de TEM-1 qui hébergent un G251.

Quand on intervertit ce résidu chez chacune des bêta-lactamases, c'est-à-dire la présence d'une mutation G251W chez TEM-1 et d'une mutation W251G chez CTX-M-15, les enzymes deviennent inactives, probablement du fait d'une chute importante de leur stabilité. Du fait de la forte fréquence du W251 chez les bêta-lactamases, nous avons émis l'hypothèse que la mutation inactivatrice W251G s'est fixée chez un ancêtre de TEM-1 grâce à une co-évolution avec 3 résidus (E48, R259 et W290) que nous avons identifiés en étudiant des alignements de séquences. Cette co-évolution aurait permis de compenser l'aspect délétère de la mutation W251G chez un ancêtre de TEM-1

En parallèle, nous avons mis en place une nouvelle banque de mutants chez TEM-1 G251W afin d'identifier les mutations compensatrices qui pourraient restaurer l'activité de l'enzyme. Dans cette étude, une approche de mutagenèse différente a été utilisée pour obtenir une quasi-exhaustivité des 9000 mutations possibles. Par ailleurs, la détection des mutations compensatrices a été réalisée par séquençage à haut-débit. Ce changement de stratégie a permis d'obtenir des données beaucoup plus quantitatives, mais a généré des contraintes majeures quant à l'optimisation de la mise au point des expériences et des analyses de séquençage. Un total de 50 mutations compensatrices réparties sur 23 sites a été identifié. De façon intéressante, ces mutations étaient localisées à proximité du résidu 251,

suggérant un mécanisme de compensation locale, mais également à distance du site 251, indiquant un effet compensateur global de ces mutations. Parmi ces mutations compensatrices, deux ont attiré notre attention : il s'agit des mutations H153R et M182T, dont nous avons parlé précédemment. De façon intéressante, au sein des bêta-lactamases, seule TEM-1 porte les résidus H153 et M182.

In fine, l'analyse des séquences de bêta-lactamases et des mutations compensatrices chez TEM-1 G251W nous a permis de proposer une trajectoire évolutive qui a mené à la fixation du résidu G251 chez TEM-1 (Figure 6). Ce mécanisme de fixation d'une mutation dans un environnement génétique donné, qui serait délétère chez la majorité des protéines homologues, est dénommé « déviation pathogène compensée ».

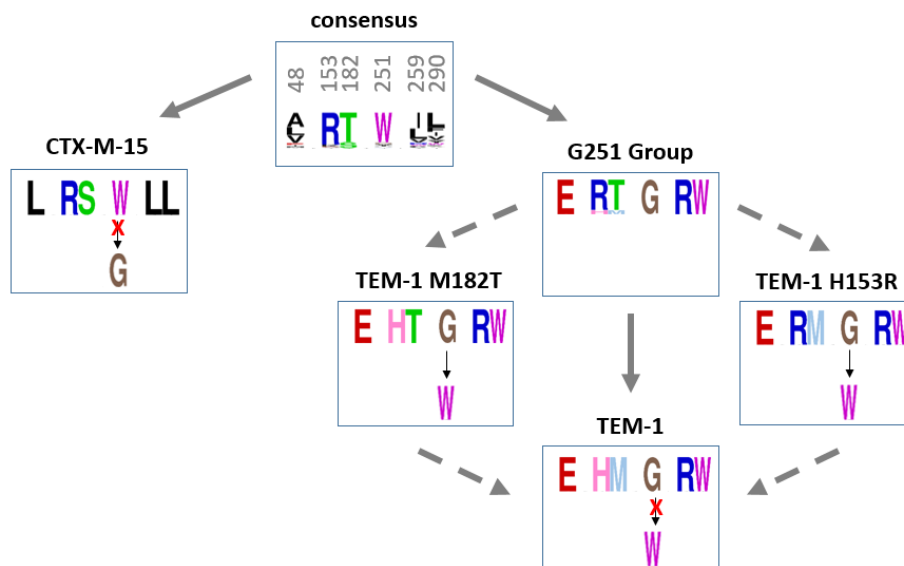


Figure 6. Différentes étapes ayant contribué à la fixation du résidu G251 chez la bêta-lactamase TEM-1

En conclusion, l'analyse d'alignements de séquences et de bibliothèques de mutants nous a permis de mettre en évidence le rôle du fond génétique sur l'effet d'une mutation, et de proposer une trajectoire évolutive permettant la fixation d'une mutation délétère.

5. Epidémiologie moléculaire des souches de *Neisseria gonorrhoeae* productrices de pénicillinase en France

Micaelo M, Goubard A, La Ruche G, Denamur E, Tenaillon O, Cambau E, **Jacquier H**[†] and Bercot B[†].

Molecular epidemiology of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* isolates in France
Clinical Microbiology and Infection, 2017, 23(12):968-73.

[†]ces auteurs ont contribué de façon équivalente à la publication.

Dans les trois précédentes études, nous avons montré que l'effet d'une mutation est différent selon le contexte génétique dans lequel elle survient, en utilisant la bêta-lactamase TEM-1 comme modèle. Pour aller plus loin, je me suis intéressé à une approche épidémiologique de l'effet des mutations selon le fond génétique. Dans cette étude, nous avons étudié l'épidémiologie moléculaire des souches de *N. gonorrhoeae* productrices de pénicillinase en France. Un des objectifs de cette étude était d'observer si les mutations identifiées chez TEM dans des isolats cliniques de *N. gonorrhoeae* étaient les mêmes que chez *E. coli*. Une différence identifiée entre ces deux espèces pourrait expliquer le rôle du fond génétique, à l'échelle de l'espèce, sur le succès de certaines mutations.

Nous avons étudié 176 isolats de *N. gonorrhoeae* productrices de pénicillinase (NGPP) collectés entre 2010 et 2012 par le Centre National de Référence en France. Le fond génétique des souches était typé par séquençage des deux allèles *porA* et *tbpB* utilisés pour Sequence Typing. En pratique, pour chacun de ces gènes, un numéro d'allèle est attribué *via* la base de données ngmast (https://pubmlst.org/bigsub?db=pubmlst_neisseria_seqdef). Pour chaque association d'allèles, un numéro de Sequence Type est attribué par la même base de données. Une diversité génétique de souches a été observée, avec l'existence de quatre clusters majeurs représentant environ un tiers des souches circulant en France. L'allèle TEM-1 a été identifié dans 151/176 (85,8%) isolats de NGPP, et les variants de TEM-1 étaient principalement représentés par la mutation M182T (14/176, 8%), suivie de P14S/L (8/176, 4,5%), G228S (2/176, 1,1%) et Q269K (1/176, 0,6%). Le gène *bla*_{TEM} était majoritairement porté par pJD5, plus rarement pJD7 ou pJD4, petits plasmides très conservés chez *N. gonorrhoeae*. Les variants M182T ont été trouvés dans divers fonds génétiques, tandis que les variants P14S étaient disséminés de façon clonale. Les variants G228S et Q269K appartenaient à l'un des quatre principaux clusters de NGPP, ce qui suggère une émergence *de novo* récente de ces mutations.

La diversité des mutations de TEM dans les isolats de *N. gonorrhoeae* par rapport à celles trouvées dans les isolats d'Entérobactéries suggère que l'évolution de TEM ne suit pas la même voie chez ces bactéries. Ainsi, comme nous l'avons vu précédemment, M182T a été décrite comme une mutation stabilisatrice qui agit comme une mutation secondaire compensatoire lorsqu'elle est associée à d'autres mutations préexistantes [9]. Par conséquent, cette mutation ne confère probablement pas à elle seule un avantage sélectif aux

isolats d'Entérobactéries et, à ce titre, est rarement décrite seule [10]. De façon surprenante, cette mutation a été identifiée dans 8% de nos isolats et jusqu'à 58% dans certaines études [11]. Si la sélection primaire d'une telle mutation stabilisatrice est trouvée dans *N. gonorrhoeae*, nous pouvons supposer que la stabilité agit probablement avec une pression sélective plus élevée chez *N. gonorrhoeae* que chez les entérobactéries. De même, différentes mutations ont été identifiées dans le peptide signal en position P14 chez *N. gonorrhoeae* qui n'ont jamais été identifiées chez les Entérobactéries. Les variants P14S, P14L et P14T ont été décrits dans cette étude ou précédemment, ce qui suggère que ce résidu est soumis à une sélection chez *N. gonorrhoeae* [12,13]. Ceci pourrait refléter une adaptation du peptide signal TEM au système de sécrétion de *N. gonorrhoeae*. La mutation G228S, qui est située dans la boucle de l'enzyme, à distance du site actif, a été identifiée à la fois dans notre étude et dans une précédente étude mondiale [13], ce qui suggère qu'il s'agit d'une mutation adaptative plutôt que d'un polymorphisme.

Les résultats de cette étude montrent que l'évolution de la bêta-lactamase TEM-1 suit une trajectoire différente entre les Entérobactéries et *N. gonorrhoeae*. Cette différence entre les deux espèces concourt à expliquer le rôle du fond génétique, à l'échelle de l'espèce, sur le succès de certaines mutations.

6. Sélection d'un variant de TEM sous pression de sélection antibiotique

Jacquier H, Marcadé G, Raffoux E, Dombret H, Woerther P.L., Donay J.L., Arlet G, and Cambau E.

In vivo selection of a complex mutant TEM (CMT) from an inhibitor-resistant TEM (IRT) during ceftazidime therapy.

Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2013, 68(12):2792-6.

Une autre étude nous a permis de montrer l'intérêt d'une approche clinique ou épidémiologique pour comprendre l'évolution des bêta-lactamases, en particulier le rôle du fond génétique sur la sélection de certaines mutations.

Comme nous l'avons vu en introduction, l'émergence de mutations ponctuelles dans le gène codant l'enzyme TEM-1 a permis d'élargir son spectre de résistance, restreignant drastiquement l'arsenal thérapeutique. Le spectre naturel de TEM-1 se limite aux pénicillines. TEM-1 reste donc sensible aux inhibiteurs de bêta-lactamases commercialisés, ainsi qu'aux céphalosporines, notamment les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) couramment utilisées en pratique clinique. Certaines mutations confèrent une résistance élargie aux C3G : on parle alors de bêta-lactamase à spectre étendu ou BLSE. Ces mutations confèrent généralement une baisse de stabilité, parfois compensée secondairement par la sélection de

la mutation M182T. D'autres mutations confèrent une résistance aux inhibiteurs de bêta-lactamases, et ces variants sont généralement dénommés TRI (TEM Résistants aux Inhibiteurs). Les variants cumulant des mutations conférant une résistance aux inhibiteurs de bêta-lactamases et aux céphalosporines sont rares, car l'association de ces types de mutations fait l'objet d'un compromis en termes de résistance. Ces variants sont généralement dénommés sous le terme de CMT, pour « Complex Mutant TEM »

Chez un patient d'hématologie clinique, qui avait été préalablement exposé à une chimiothérapie, nous avons mis en évidence une souche d'*E. coli* porteuse d'un variant de TEM résistant aux inhibiteurs de bêta-lactamases (TEM-38) dans une hémoculture (Figure 7). Sous traitement par une céphalosporine (la ceftazidime), nous avons assisté à la sélection *in vivo* d'une mutation R164S conférant une résistance à cet antibiotique (TEM-158). Cette sélection est illustrée d'un point de vue phénotypique par la photo d'un antibiogramme mettant en évidence une réduction du diamètre d'inhibition de la ceftazidime.

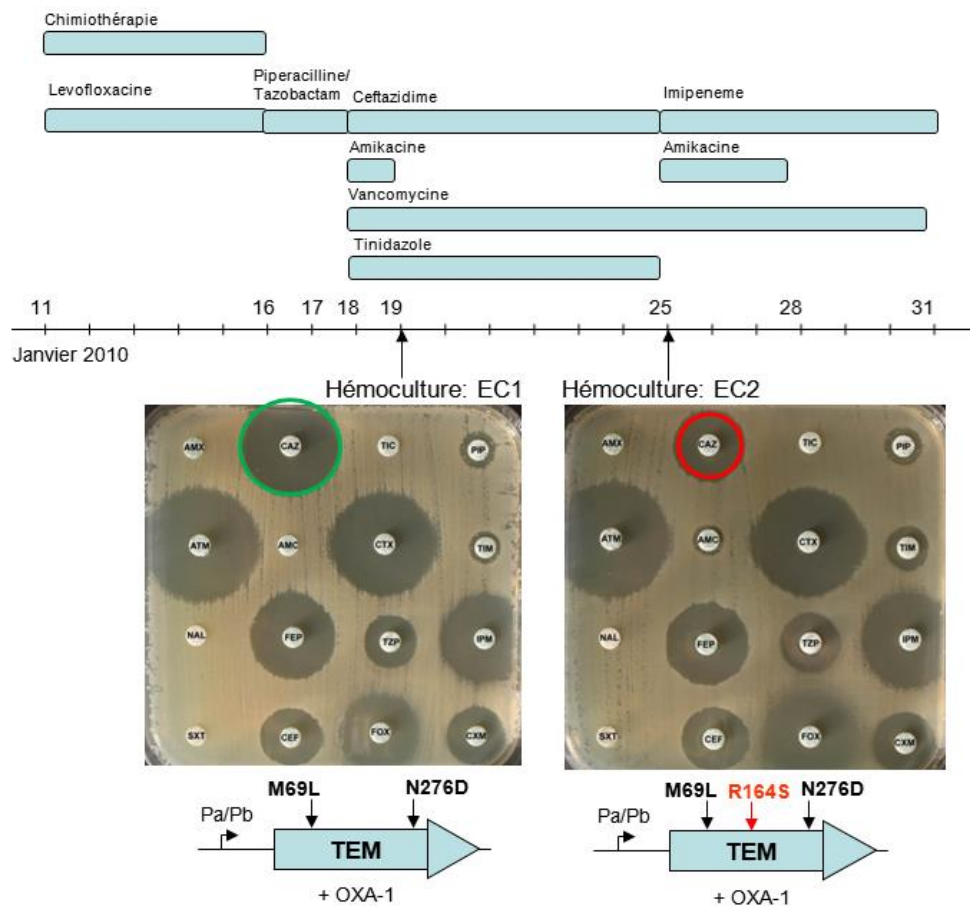


Figure 7. Sélection d'une IRT (TEM-35) vers une CMT (TEM-158) par acquisition d'une mutation R164S sous pression de sélection par ceftazidime.

AMX : amoxicilline, CAZ : cetazidime, TIC : ticarcilline, PIP : pipéracilline, ATM : aztreonam, AMC : amoxilline+acide clavulanique, CTX : céfotaxime, TCC : ticarcilline+acide clavulanique, NAL : acide nalidixique, FEP : céfépime, TZP : piperacilline+tazobactam, IPM : imipeneme, STX : cotrimoxazole, CEF : céfalotine, FOX : céfoxitine, CXM : céfuroxime.

Dans un deuxième temps, nous avons voulu reproduire *in vitro* la sélection de mutations sous pression de sélection par ceftazidime. Nous avons travaillé à partir de la souche clinique issue du patient et à partir d'une souche d'*E. coli* de laboratoire portant le même plasmide. De façon intéressante, certaines mutations n'étaient associées qu'à la souche clinique. Parmi celles-ci, nous avons notamment identifié la mutation E166K, identifiée comme étant inactivatrice chez TEM-1 dans la collection de 10.000 mutants de ma thèse.

Cette étude illustre particulièrement bien la nécessité de confronter les mutations obtenues *in vitro* avec ce qui se passe en pratique clinique pour une meilleure compréhension de l'évolution des bêta-lactamases.

Dans cette étude, nous avons mis en évidence la sélection d'une mutation dans un variant de TEM sous pression de sélection antibiotique. La sélection de mutants *in vitro* a permis de mettre en évidence certaines mutations décrites comme inactivatrices chez TEM-1. Cette étude met de nouveau l'accent sur l'effet d'une mutation selon le fond génétique sur lequel elle survient.

7. Mise à jour de la classification des bêta-lactamases de classe A

Philippon A, **Jacquier H**, Ruppé E, Labia R.

Structure-based classification of class A beta-lactamases, an update.

Current Research in Translational Medicine, 2019, pii: S2452-3186(19)30021-2.

Comme nous l'avons vu en introduction, on a pu assister à une augmentation exponentielle du nombre et du volume des bases de données de séquences grâce au recours massif aux technologies de séquençage à haut débit au cours des dernières années. Toutefois, les annotations de ces bases de données sont parfois associées à des algorithmes imparfaits. Dans ce sens, un travail de curation des bases de données, permettant une approche rationnelle de l'étude des bêta-lactamases, semble important, pour mieux comprendre la phylogénie des bêta-lactamases et pour travailler sur des bases de données optimales permettant secondairement d'élaborer des modèles.

Les séquences identifiées comme bêta-lactamases de classe A ont été collectées dans les principales bases de données (NCBI, Uniprot et BLDB). Nous avons obtenu un set de 700 bêta-lactamases, dont 132 avaient été validées phénotypiquement dans la littérature. L'analyse de ces séquences et leur analyse phylogénique ont permis une meilleure exploration de la classification de ces enzymes, avec l'identification de certains clusters associés à des résidus conservés ou à des spectres enzymatiques. De façon intéressante, cette base de données curée a permis à nos collègues de l'ENS (Simona Cocco et Rémi Monasson, Laboratoire de

Physique de l'ENS UMR8023) d'élaborer des modèles fondés sur des réseaux artificiels de neurones (Thèse de Clément Roussel soutenue le 2 décembre 2021), de façon plus performante qu'avec des bases de données telles que pfam dont nous avons précédemment parlé.

En bref, la curation de bases de données de bêta-lactamases nous a permis une meilleure compréhension de la phylogénie des bêta-lactamases et de la conservation des résidus associés à certains clusters, mais également de constituer une ressource fiable pour la génération de modèles.

Travaux en cours et projet de recherche

Nous avons vu dans mes précédents travaux l'importance d'aborder l'évolution des bêta-lactamases sous un angle multidisciplinaire. En effet, une compréhension intégrative de l'évolution des bêta-lactamases, associant des approches épidémiologiques, microbiologiques, enzymologiques, biophysiques, évolutives ou mathématiques semble être particulièrement intéressante. C'est donc sous cet angle multidisciplinaire que je me propose de poursuivre mes travaux sur cette thématique en suivant 3 axes.

- Dans le premier axe, je m'intéresserai à la plasticité adaptative de la bêta-lactamase KPC, qui constitue un modèle d'étude alternatif à TEM-1.
- Dans un second axe, je m'intéresserai aux interactions entre bêta-lactamases à l'échelle d'une communauté bactériennes représentative du microbiote digestif.
- Dans le troisième axe, j'aborderai un projet portant sur l'analyse de la diversité des bêta-lactamases chez les *Nocardia*

1. Plasticité adaptative de la carbapénémase KPC

La bêta-lactamase TEM-1 présente des limites en tant que modèle. En effet, sa stabilité relativement médiocre rend son utilisation difficile pour une approche fonctionnelle par des méthodes de biochimie. De ce fait, je me suis tourné depuis deux ans vers une autre bêta-lactamase modèle pour poursuivre mes travaux.

KPC est une bêta-lactamase de la famille des carbapénémases. Cette enzyme a la capacité d'hydrolyser une grande majorité des bêta-lactamines, notamment les carbapénèmes, bêta-lactamines qui possèdent pourtant un des spectres les plus larges. On comprend donc que KPC est une enzyme particulièrement problématique dans le domaine de la santé publique. KPC-2 et KPC-3 ont été décrites pour la première fois dans les années 2000 [14,15] et représentent désormais un mécanisme de résistance aux carbapénèmes courant chez les entérobactéries sur la côte Est des États-Unis, en Amérique du Sud, dans le bassin méditerranéen ou en Inde [16]. Des souches productrices de KPC ont été rapportées dans des cas d'infections nosocomiales et sont responsables d'une augmentation du taux de mortalité, notamment chez les patients vulnérables [17]. Les carbapénémases KPC présentent un large profil de substrat, comprenant les pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes [14]. Par ailleurs, les inhibiteurs de β -lactamases (acide clavulanique, tazobactam) ont une activité inconstante, en particulier si le niveau d'expression de la bêta-lactamase est élevé [18,19]. De ce fait, les options thérapeutiques à disposition sont restreintes. La commercialisation récente de l'avibactam, inhibiteur non-bêta-lactame de β -lactamase qui possède l'avantage d'inactiver

les carbapénémases de type KPC, offre une avancée significative par rapport aux autres molécules antibiotiques [20]. L'association entre la ceftazidime, céphalosporine de 3^{ème} génération, et l'avibactam (CAZ/AVI) offre des résultats prometteurs dans la lutte contre les organismes producteurs de carbapénémase KPC. Malheureusement, les entérobactéries ont développé une résistance au ceftazidime-avibactam par des mécanismes enzymatiques ou non [21]. Un des principaux mécanismes de résistance au CAZ/AVI est lié à l'émergence de mutations dans la carbapénémase KPC. Certaines de ces mutations ont été sélectionnées *in vitro* en laboratoire [22,23] mais, de façon plus inquiétante, certaines ont également été décrites au cours de traitement chez des patients traités par cette association de molécules [24–26]. Dans une étude d'évolution expérimentale menée dans notre laboratoire, nous avons généré des mutations dans KPC par l'utilisation d'agents anticancéreux et étudié phénotypiquement 40 mutants différents [25,27,28].

Parmi les variants cliniques et expérimentaux de KPC résistants au CAZ/AVI, une grande diversité de mutations a été observée avec la présence de mutations ponctuelles, d'insertions ou de délétions. Bien que les insertions/délétions (indels) soient rares dans les bêta-lactamases, elles sont fortement représentées dans les isolats cliniques de la bêta-lactamase KPC, avec au moins 20 variants déposés sur la base NCBI. De façon intéressante, ces mutations sont situées dans des points chauds de l'enzyme (Figure 8).



- **Boucle Omega**
 - Insertions
 - Délétions
 - Substitutions
- **Boucle 237-243**
 - Délétions ++
 - Substitutions
- **Boucle 266-275**
 - Distant du site actif
 - Insertions ++

Figure 8. Situation des points de mutations conférant une résistance au CAZ/AVI chez KPC. La sérine 70 est représentée en rouge.

La boucle omega est située en regard de la sérine 70, cœur catalytique de l'enzyme, et borde le site actif. On trouve dans ce site des substitutions, des insertions et des délétions.

D'autres mutations (délétions et substitutions) ont été identifiées dans une autre boucle (237-243) qui borde également la poche hydrophobe du site actif. Ces deux sites ont été identifiés comme des points chauds de mutations chez de nombreuses bêta-lactamases de classe A [29,30]. De façon intéressante, de nombreuses insertions conférant une résistance au CAZ/AVI ont été identifiées chez KPC dans la boucle 267-275 située à distance du site actif [18,27]. Ce site semble être une particularité propre à KPC, car il n'a jamais été décrit comme impliqué dans des modifications de spectre enzymatique chez d'autres bêta-lactamases de classe A.

Des substitutions ou des indels peuvent entraîner une perte de stabilité des protéines. Les protéines de faible stabilité peuvent porter une valeur sélective diminuée, du fait de leur moindre fonctionnalité, des coûts énergétiques importants et potentiellement d'autres coûts si les protéines dénaturées s'agrègent [31]. D'un point de vue adaptatif, ce compromis entre fonction et stabilité a été particulièrement bien mis en évidence chez de nombreuses enzymes [32], notamment la β -lactamase TEM-1 [33]. En effet, dans la plupart des enzymes modèles étudiées, l'acquisition d'une nouvelle fonction est corrélée à une diminution de stabilité [33,34].

Concernant KPC, il a été montré que des substitutions simples à proximité du site actif induisant une résistance au ceftazidime entraînent une perte de 2,6 à 3,7°C de température de fusion (T^m), donc une baisse de stabilité des protéines par rapport à KPC-2 [35]. Les mesures de stabilité effectuées sur KPC-2 et ses variants montrent cependant que ces protéines sont plus stables que les autres bêta-lactamases de classe A. En effet, la T_m de KPC-2 (66,5 °C) est plus élevée que celles de TEM-1 (56,7°C) et de CTX-M-14 (51°C)[35–37]. Aucune information sur la stabilité n'est encore présente dans la littérature concernant les enzymes KPC possédant des insertions et des délétions au sein des boucles, mais la présence d'un nombre important d'insertions/délétions dans les variants clinique de KPC [18,19,38] est probablement liée à cette stabilité importante de la protéine KPC-2, rendant probablement la structure permissive à ces événements.

L'étude approfondie des variants de KPC est donc essentielle pour comprendre les changements structuraux sélectionnés par l'utilisation des nouveaux antibiotiques et les compromis évolutifs qui les sous-tendent. L'émergence importante de la description des variants de KPC dans la littérature est un marqueur inquiétant dans le contexte de l'évolution des β -lactamases, car nos antibiotiques de dernier recours sont menacés par ces enzymes qui semblent s'adapter rapidement.

Mes travaux en cours et mon projet de recherche reposent sur une étude approfondie des mutants de KPC portant des indels ou des substitutions. Nous disposons déjà au laboratoire d'une collection importante de mutants de KPC générés au cours de l'étude précédemment citée et d'autres constructions sont en cours de réalisation par mon collègue André Birgy [28]. L'objectif de ces travaux est de comparer l'importance relative des indels ou des substitutions dans l'évolution de la carbapénémase KPC grâce à une approche multidisciplinaire :

- Étude microbiologique détermination phénotypique approfondie de la résistance vis-à-vis d'un panel élargi de bêta-lactamines.
- Étude enzymologique : détermination des paramètres cinétiques des protéines purifiées vis-à-vis de leurs principaux substrats et des constantes d'inhibition des principaux inhibiteurs.
- Étude thermodynamique : détermination de l'impact des mutations sur la stabilité de l'enzyme par microcalorimétrie.
- Étude structurale : détermination de l'impact de chacun des mutants sur la capacité hydrolytique de certains substrats par cristallographie ou modélisation et dynamique moléculaire.
- Étude évolutive : détermination de la stabilité évolutive de chaque mutant vis-à-vis de son ancêtre.

Ces travaux devraient nous permettre d'éclairer d'un jour nouveau les compromis évolutifs au sein des bêta-lactamases. Ces compromis offrent une piste intéressante pour le contrôle à terme de la propagation des carbapénèmases. Ce projet ambitieux repose sur des mutants disponibles au laboratoire et déjà clonés dans des vecteurs appropriés. Il sera réalisé grâce à des compétences locales, mais également à des collaborations avec le laboratoire de biologie structurale de la cellule de l'École Polytechnique, avec le centre d'ingénierie des protéines de Liège, et s'intègre dans un projet plus large de notre équipe.

J'ai déjà amorcé ces travaux lors d'une mission d'étude temporaire réalisée en 2020 au laboratoire de biologie structurale de la cellule de l'École Polytechnique (UMR7654 CNRS/École Polytechnique, Pr. Y Mechulam) et au centre d'Ingénierie des Protéines (Université de Liège, Pr Moreno Galleni). Ces travaux ont été poursuivis en 2021 par Gautier Pierrat, un étudiant en M2R que j'ai encadré. La crise sanitaire a ralenti ces travaux mais les résultats préliminaires suivants ont été obtenus.

Les premiers variants étudiés portaient des insertions dans la boucle 267-275. Nous avons comparé l'effet d'une insertion de 15 acides aminés dans KPC-2 et d'une insertion de 3 acides aminés dans KPC-3, variant de KPC-2 portant la mutation H274Y. Ces deux variants sont particulièrement intéressants, car ils ont été décrits à la fois dans des mutants obtenus en laboratoire et dans des isolats cliniques. Ils sont respectivement connus sous les noms de KPC-44 et KPC-29.

Les résultats obtenus montrent un compromis dans le spectre d'hydrolyse : la résistance au CAZ/AVI est réalisée au détriment de la résistance aux carbapénèmes. Nous avons identifié des mécanismes enzymatiques impliqués : la résistance au CAZ/AVI est probablement liée à une liaison plus importante de la ceftazidime au site actif de KPC-29, mais avec une activité

catalytique plus faible, associée à une diminution de l'affinité vis-à-vis de l'avibactam. La restauration de la sensibilité aux carbapénèmes était liée à une baisse de l'activité catalytique de l'enzyme, sans modification de l'affinité. Enfin, des études de microcalorimétrie ont permis de mettre en évidence une diminution de la température de fusion de la protéine, de 63°C à 54°C, montrant une baisse de stabilité importante, similaire quelle que soit la taille de l'insertion. Comparativement à TEM-1 ou aux autres bêta-lactamases, nous avons vu que KPC était extrêmement stable. Dans cette expérience, nous montrons que, malgré une baisse importante de stabilité chez KPC-29 et KPC-44, les enzymes restent raisonnablement stables.

Nous avons voulu explorer l'impact de cette baisse de stabilité sur la fitness des bactéries. Nous avons donc réalisé des expériences d'évolution expérimentale par compétition entre les variants KPC-29 et KPC-44 et leur ancêtre en l'absence de pression de sélection par une bêta-lactamine. Ces expériences ont été réalisées dans un dispositif nommé eVOLVER, système de turbidostat innovant permettant le contrôle automatisé en temps réel de la densité optique d'un milieu de culture et la gestion concomitante de 16 flacons [39]. Son implantation au laboratoire a été réalisée grâce à l'expertise d'Imane El-Meouche (CR INSERM). L'intérêt d'un tel système est de pouvoir réaliser des expériences de compétition de façon ergonomique sur plusieurs jours, en maintenant un inoculum faible afin de limiter l'apparition de mutations adaptatrices *de novo*. Les résultats de ces expériences réalisées récemment sont en cours d'analyse. Enfin, nous avons pour l'instant échoué à obtenir des cristaux de ces enzymes pour une analyse structurale de ces mutations, probablement du fait de l'instabilité des interactions cristallines liées à ces insertions situées très en périphérie de la protéine. D'autres conditions vont être à nouveau testées pour tenter d'obtenir des cristaux, grâce à notre collaboration avec nos collègues de l'Université de Liège.

Mon objectif à court terme est donc de finaliser ces travaux pour mettre en évidence les compromis évolutifs précédemment évoqués. Pour aller plus loin dans ce projet, je me propose d'explorer l'impact de mutations ponctuelles afin de comparer leur effet à celui des indels. Pour ce faire, j'ai déjà sélectionné des mutants candidats. Le site A172 présente de nombreuses mutations conférant une résistance au CAZ/AVI dans des isolats cliniques, mais qui n'ont pas été étudiées de façon approfondie. Ce site présente donc un double avantage : il présente une forte capacité d'adaptation et, en tant que substitution, il permet de comparer les effets de substitutions à celles d'indels précédemment étudiées.

Je vais donc réaliser par mutagenèse les 19 substitutions possibles du site A172. Ces mutants seront explorés de façon approfondie d'un point de vue phénotypique par mesure des concentrations minimales inhibitrices aux principales bêta-lactamines. Les mutants conférant une résistance au CAZ/AVI seront également investigués d'un point de vue enzymologique et thermodynamique. Comme précédemment, les mutants seront confrontés à leur ancêtre par compétition en eVOLVER pour évaluer l'impact des mutations sur la fitness. Afin de s'affranchir des contraintes techniques liées aux aléas de la cristallisation, nous allons

réaliser une analyse de l'effet des mutations par modélisation par dynamique moléculaire. En effet, ces modèles sont plus adaptés pour de simples substitutions que pour des indels dont l'effet sur la structure est difficilement prédictible par ce genre d'approche. Ces travaux seront réalisés grâce à l'expertise de Frederic Kerff à l'Université de Liège.

En bref, la comparaison des effets de mutants de KPC portant des substitutions ou des indels devrait nous permettre une meilleure compréhension du compromis entre stabilité, spectre de résistance et adaptation. Cette compréhension sera étayée par une approche multidisciplinaire associant microbiologie, enzymologie, thermodynamique, compétition et modélisation.

2. Interactions entre bêta-lactamases à l'échelle d'une communauté bactérienne représentative du microbiote digestif

Je suis également porteur d'un work package au sein de l'ANR blaIMPACT pilotée par le Pr Etienne Ruppé (IAME, UMR1137, équipe EVRest). Ce projet porte sur l'impact des bêta-lactamines sur : (i) le contenu intestinal en bêta-lactamases, et (ii) la structure taxonomique du microbiome intestinal, en tirant parti de la caractérisation phénotypique des bêta-lactamases intestinales, à l'aide de tests phénotypiques classiques, de l'enzymologie et de modèles évolutifs *in vitro*. Mon projet portera sur ce dernier point.

Le microbiote intestinal abrite une grande diversité de micro-organismes (principalement des bactéries anaérobies), dont certains empêchent la colonisation durable par des bactéries exogènes, y compris les bactéries multirésistantes (BMR), mécanisme appelé effet barrière ou résistance à la colonisation [42].

Ces bactéries du microbiote intestinal abritent de nombreux gènes de résistance aux antibiotiques (GRA)[43]. La diversité de ces gènes de résistance a été révélée récemment grâce à un nouvel outil bioinformatique (pairwise-comparative modelling, PCM) pour identifier les GRA dans le microbiote intestinal [44]. Cet outil prédit la présence d'un déterminant de résistance aux antibiotiques, non pas en confrontant sa séquence primaire à celle d'une base de données de GRA, mais en comparant la structure tridimensionnelle prédite d'un gène candidat à celles de déterminants de résistance connus. Cette approche a permis de prédire plus de 6000 GRA, dont la plupart partagent peu d'identité de séquence avec les GRA connus. Il est important de noter que ces gènes sont localisés sur le chromosome des bactéries strictement anaérobies du microbiote commensal. Parmi ces GRA, 725 ont été prédits comme étant des bêta-lactamases, mais très peu de choses sont connues quant à leurs caractéristiques phénotypiques, telles que le spectre de résistance vis-à-vis des bêta-lactamines. Cela limite donc notre compréhension de la dynamique de la composition

bactérienne pendant l'exposition aux bêta-lactamines et de la manière dont le microbiote se rétablit après un traitement antibiotique. Un élément supplémentaire de complexité est que les bactéries intestinales qui produisent des bêta-lactamases exercent un effet altruiste en dégradant les bêta-lactamines de leur environnement et, ainsi, protègent les bactéries voisines intrinsèquement sensibles aux bêta-lactamines [45,46]. Par conséquent, la composition initiale du microbiote (notamment sa capacité à produire des bêta-lactamases) peut être liée à l'effet des bêta-lactamines sur le microbiote intestinal.

Dans notre travail, le contenu en bêta-lactamases sera obtenu à partir du microbiote de volontaires sains exposés ou non à des traitements antibiotiques (ceftriaxone, pipéracilline/tazobactam et ceftazidime/avibactam). Ces échantillons sont déjà disponibles, à raison de douze individus par bras. Le contenu de gènes codant des bêta-lactamases sera analysé par bio-informatique par la méthode PCM précédemment citée. Cette étape sera réalisée par l'équipe du Pr Etienne Ruppé. Dans un deuxième temps, les 100 bêta-lactamases prédominantes seront clonées et analysées sur le plan phénotypique par l'équipe du Pr Richard Bonnet (UMR 1071 Inserm/Université Clermont Auvergne, USC INRA 2018, équipe M2ISH).

A partir de cet échantillon de clones hébergeant les 100 bêta-lactamases majoritaires, je réaliserai des courbes de croissance à différentes concentrations de ceftriaxone, de pipéracilline-tazobactam ou de ceftazidime-avibactam à l'aide d'une plateforme robotique Freedom EVO® automatisée à haut débit disponible dans notre laboratoire, qui peut réaliser jusqu'à 2000 courbes de croissance par jour. La fitness sera évaluée en déterminant le taux de croissance maximum de façon indépendante pour chaque condition.

Dans un deuxième temps, afin de mimer les conditions naturelles à l'échelle de la communauté, je réaliserai des compétitions d'un pool de ces clones en respectant les abondances relatives des bêta-lactamases trouvées chez les volontaires. Nous suivrons ensuite l'évolution *in vitro* de la communauté dans des conditions mimant le traitement des volontaires (concentrations fécales observées chez les volontaires). Nous utiliserons à cette fin l'installation Evolver, déjà décrite précédemment, qui permet la culture continue contrôlée de communautés bactériennes, et l'abondance relative de chaque gène de résistance sera évaluée par séquençage à haut débit à différents points de temps. Par rapport à l'approche précédente pour laquelle la fitness de chaque clone hébergeant une bêta-lactamase est évaluée de façon indépendante, la forte densité de bactéries dans ce cadre permettra à certains clones d'avoir des effets protecteurs sur d'autres, ce qui pourrait estimer les effets altruistes au sein de la communauté.

Une dernière étape de ce travail sera réalisée par le Dr Charles Burdet (UMR 1137 IAME, équipe BIPID) afin de développer un modèle mathématique intégrant les concentrations

fécales d'antibiotiques, le contenu en gènes codant les bêta-lactamases, et la composition taxonomique du microbiote.

En bref, les résultats de ces travaux devraient nous permettre de mieux comprendre les interactions entre bêta-lactamases à l'échelle d'une communauté bactérienne représentative du microbiote digestif.

3. Analyse de la diversité des bêta-lactamases chez les *Nocardia*

3.1. Contexte du projet

Les nocardioses sont des infections opportunistes causées par des bactéries filamenteuses environnementales appartenant au genre *Nocardia* spp. Les principaux patients touchés par ces infections sont les transplantés d'organe, allogreffés, patients souffrant d'une pathologie broncho-pulmonaire chronique ou d'un déficit immunitaire primitif. Il s'agit d'une infection sévère, associée à une atteinte cérébrale dans environ un tiers des cas, dont la mortalité est comprise entre 20 et 30%. Le traitement des nocardioses est difficile, car le genre *Nocardia* comprend plus de 100 espèces ayant chacune un profil particulier de sensibilité aux antibiotiques. Le cas des β -lactamines est particulièrement problématique, car aucune d'entre elles n'a un spectre d'activité assez large pour couvrir toutes les espèces de *Nocardia*. Par ailleurs, les méthodes de culture pour l'isolement des *Nocardia* et les techniques phénotypiques de détermination de sensibilité aux antibiotiques sont particulièrement longues et fastidieuses. De fait, il semble important de développer des techniques moléculaires permettant d'identifier plus rapidement les *Nocardia* et de pouvoir identifier des déterminants génotypiques prédictifs des marqueurs de sensibilité phénotypique.

A ce jour, aucune équipe n'a tenté d'appliquer une démarche de recherche translationnelle structurée permettant : i) d'obtenir les séquences de génomes complets de plus de 100 isolats cliniques de *Nocardia*, ii) de corrélérer ces données génomiques aux données de résistance phénotypique vis-à-vis des antibiotiques les plus fréquemment prescrits, iii) d'évaluer la faisabilité de l'utilisation de ces approches dans le cadre du soin aux patients, en s'appuyant sur des techniques de séquençage disponibles rapidement.

Ce projet, porté par le Pr David Lebeaux, a fait l'objet d'une demande de financement auprès de l'ANR pour lequel je suis porteur du Workpackage portant sur l'exploration de la résistance aux bêta-lactamines de *Nocardia*.

Je travaillerai sur une sélection de 115 isolats de *Nocardia* issus de l'Observatoire Français des Nocardioses. Ces isolats correspondent à des espèces ou complexes responsables de la majorité (80 à 90%) des infections humaines et/ou celles qui présentent des profils de résistance particuliers aux antibiotiques : *N. farcinica* (n=15), *N. cyriacigeorgica* (n=15), *N.*

nova complex (n=15), *N. abscessus complex* (n=15), *N. brasiliensis* (n=15), *N. transvalensis complex* (n=15), *N. mexicana* (n=10), *N. pseudobrasiliensis* (n=5), *N. otitidiscaviarum* (n=10).

L'identification des isolats a déjà été réalisée par amplification et séquençage des gènes codant pour l'ARN ribosomal 16S +/- du gène hsp65. La première étape de l'analyse des génomes complets sera la vérification *in silico* des identifications d'espèces de ces 115 isolats.

3.2. Séquençage des génomes bactériens et identification des déterminants moléculaires candidats associés à la résistance aux bêta-lactamines

Le séquençage des génomes et leur analyse seront réalisés sur la plateforme de génomique de l'hôpital Henri Mondor dirigée par le Pr Christophe Rodriguez.

3.2.1. Séquençage

Les isolats sélectionnés seront séquencés sur un appareil NextSeq500 (kit de séquençage High Output 2 * 150, Illumina) après fragmentation mécanique et enzymatique et extraction de l'ADN. Après démultiplexage et filtrage des séquences de mauvaise qualité, les séquences seront utilisées pour reconstruire le génome selon une approche associant une approche « de novo » et une comparaison des contigs aux génomes décrits dans la littérature pour assembler les contigs et aboutir à des génomes les plus complets possibles. Les données de référence sont actuellement répertoriées dans la base de données GTDB (<https://gtdb.ecogenomic.org/searches?s=al&q=nocardia>).

3.2.2. Exploration « a priori » des données génomiques

Les génomes obtenus seront alignés sur les séquences de référence disponibles. Cette approche permettra l'annotation des génomes et la recherche des gènes connus codant des β -lactamases dans les bases de données. Cette étape permettra de rendre compte de la présence ou de l'absence de ces gènes pour l'ensemble des espèces séquencées, mais aussi de vérifier l'impact de mutations éventuelles par comparaison aux données phénotypiques.

3.2.3. Exploration « sans a priori » des données génomiques

Pour élargir la recherche à d'autres gènes de résistance, une approche supplémentaire est nécessaire et consistera à explorer les données de génomique sans connaissance « *a priori* » des fonctions des gènes séquencés, en utilisant des outils comme BlastX et BlastP. Cette approche permettra notamment d'attribuer des fonctions aux gènes présentant une forte homologie de séquence protéique avec d'autres décrits dans la littérature. De nombreuses β -lactamases pourraient par exemple être trouvées par ce procédé. Elle permettra également d'identifier des modifications de gènes codant les PLP pouvant être associées à une diminution d'affinité pour certaines β -lactamines.

3.2.4. Approche par data mining

Si des gènes de résistance sont éloignés de ceux connus dans la littérature au niveau nucléotidique ou protéique, ou s'il s'agit de gènes totalement nouveaux, les approches précédentes ne seront pas adaptées. Pour cela, des groupes de souches présentant des caractéristiques phénotypiques de résistance identiques mais des mécanismes non élucidés seront identifiés. L'approche par data mining (Random Forest, decision tree) permettra alors de trouver, parmi tous les gènes possibles, ceux qui sont le plus susceptibles d'y être associés par opposition aux autres souches sensibles.

3.3. Analyse de la diversité génétique des déterminants moléculaires candidats associés à la résistance aux bêta-lactamines

L'effet antibactérien des β -lactamines repose sur l'inhibition de la dernière étape de synthèse du peptidoglycane. La résistance aux β -lactamines peut être secondaire à la production d'enzymes bactériennes, les β -lactamases, qui hydrolysent l'antibiotique et l'empêchent d'interagir avec sa cible, ou bien la production de D,D-transpeptidases (PLP) de faible affinité pour les β -lactamines.

Chez *Nocardia*, les bêta-lactamases ont été explorées chez certaines espèces, mais leur compréhension reste encore très incomplète. Dans cette étude, la diversité génétique des déterminants moléculaires associés à la résistance aux bêta-lactamines sera analysée. Des études préliminaires réalisées sur 9 isolats de *N. brasiliensis* montrent une diversité génétique dans les séquences de la bêta-lactamase Bra-1. De façon intéressante, des mutations sont observées dans des sites impliqués dans des modifications de spectre chez les bêta-lactamases de classe A, alors même que la résistance aux C3G est inconstante chez cette espèce. Afin de déterminer la part relative de la résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération liée à ces mutations, les différents allèles de Bra-1 seront clonés chez *E. coli*. Si le phénotype de résistance aux C3G est reproduit, alors une approche de mutagenèse dirigée sera entreprise pour identifier les résidus clés impliqués dans la résistance aux C3G.

La confrontation des données génotypiques et phénotypiques d'une collection bien définie de *Nocardia* devrait permettre une meilleure compréhension des déterminants moléculaires associés à la résistance aux bêta-lactamines, et ainsi poser les bases d'un diagnostic moléculaire fondé sur le séquençage à haut débit destiné à prédire la sensibilité à cette classe d'antibiotiques.

En conclusion, mes travaux passés et en cours ainsi que mes projets de recherche soulignent l'importance d'une approche multidisciplinaire pour une meilleure compréhension de l'évolution des bêta-lactamases. Cette compréhension est en lien direct avec mon activité de microbiologie clinique, permettant de faire un pont entre la recherche académique, le diagnostic microbiologique, et la diffusion de la résistance aux bêta-lactamines pour des espèces d'intérêt clinique.

Travaux de recherche clinique

Au sein de mon ancien laboratoire hospitalier, j'ai également été amené à réaliser de nombreux travaux de microbiologie clinique. Je me focaliserai ici sur certains travaux portant sur une transposition de mes travaux académiques sur le thème des bêta-lactamases, et d'autres portant sur l'optimisation du diagnostic moléculaire pour la prise en charge des maladies infectieuses.

1. Travaux de microbiologie clinique portant sur les bêta-lactamases

Le diagnostic des infections bactériennes repose généralement sur des méthodes de culture conventionnelle. Pour la majorité des bactéries identifiées en bactériologie médicale, le diagnostic repose sur une mise en culture du prélèvement. Après incubation pendant 24h à 37°C, le microorganisme est isolé sur les milieux de culture et identifié et la détermination de la sensibilité aux antibiotiques nécessite 24h supplémentaires. Ce délai est évidemment prolongé pour les bactéries de croissance lente. En pratique, un traitement antibiotique probabiliste est initié immédiatement après le prélèvement, notamment pour les infections graves, et sera adapté selon les résultats de l'antibiogramme. Dans les deux études citées ci-dessous, je propose des approches permettant d'orienter le traitement probabiliste pour éviter la prescription de bêta-lactamines au spectre large dont l'impact écologique est majeur.

1.1. Impact du dépistage systématique du portage intestinal d'Entérobactéries hyperproductrices de céphalosporinase chez les patients de réanimation.

Manquat E, Le Dorze M, Pean De Ponfilly G, Benmansour H, Amarsy R, Cambau E, Soyer B, Chousterman BG, **Jacquier H**.

Impact of systematic screening for AmpC-hyperproducing Enterobacterales intestinal carriage in Intensive Care Unit Patients.

Annals of Intensive Care, 2020, 10(1):149 s13613-020-00754-9.

Les pneumonies communautaires, nosocomiales ou associées à la ventilation sont les infections les plus courantes en réanimation et sont associées à un taux de morbidité et de mortalité élevé [47]. L'antibiothérapie empirique (AE) est un défi pour les réanimateurs. Une antibiothérapie précoce est recommandée, notamment en cas de sepsis, et son adéquation ne peut être validée qu'*a posteriori* lorsque les cultures d'échantillons et les antibiogrammes sont connus. Le choix d'une AE est donc difficile et il y a un compromis à trouver entre un large spectre, qui peut induire des résistances antimicrobiennes, et une thérapie à spectre étroit, qui peut entraîner un échec thérapeutique. En raison des longs séjours, fréquents à l'hôpital, de l'exposition antérieure aux antimicrobiens ou de la présence d'autres facteurs de risque

individuels de bactéries multirésistantes (BMR), des antibiotiques à large spectre sont souvent utilisés [48].

L'apparition spectaculaire d'entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération (E-C3GR) entraîne une utilisation accrue des carbapénèmes [49], avec des effets indésirables graves tels qu'une augmentation de la pression sélective des antibiotiques[50]. Ces E-C3GR regroupent plusieurs entités de bactéries aux mécanismes de résistance différents : les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (E-BLSE) et les entérobactéries productrices de céphalosporinase de haut niveau (E-CHN). Pour éviter l'utilisation excessive d'une telle thérapie antimicrobienne à large spectre, des stratégies ont été développées, telles que la surveillance du portage intestinal de BMR [51,52]. Dans notre unité de soins intensifs, des écouvillonnages rectaux sont effectués à l'admission et chaque semaine par la suite pour dépister le portage intestinal des E-BLSE. Cette approche est incluse dans notre politique institutionnelle d'hygiène hospitalière afin de mettre en place des mesures d'isolement chez les patients porteurs.

Dans une précédente étude, nous avons montré que chez les patients sévères de réanimation, un dépistage négatif du portage intestinal de E-BLSE pouvait prédire l'absence de E-BLSE dans les prélèvements respiratoires, permettant d'éviter une surutilisation des carbapénèmes [53]. Les milieux de culture microbiologiques utilisés pour cribler les E-BLSE ne sont pas spécifiques et détectent également les entérobactéries productrices de céphalosporinases de haut niveau (E-CHN)[54]. Ceux-ci ne sont généralement pas signalés aux cliniciens, car il n'y a aucune recommandation d'isoler les patients porteurs de ces bactéries [55]. L'objectif de cette étude était d'explorer la pertinence clinique potentielle de dépister le portage intestinal d'E-CHN en plus des E-BLSE.

Cette étude observationnelle monocentrique et rétrospective, menée dans le service de réanimation chirurgicale de Lariboisière entre janvier 2013 et décembre 2016, nous a permis d'analyser 765 échantillons respiratoires de 468 patients. Le dépistage rectal d'E-CHN et des E-BLSE présentait une valeur prédictive négative de 96.6%. L'analyse de 315 échantillons respiratoires identifiés comme associés à des infections respiratoires a permis de montrer que certains traitements excessifs par des carbapénèmes auraient pu être évités.

L'identification des E-CHN par la surveillance systématique du portage rectal des E-BLSE pourrait aider à prédire l'absence d'E-CHN dans les échantillons respiratoires des patients de réanimation chirurgicale. Ce résultat pourrait aider à améliorer la pertinence de l'antibiothérapie empirique instaurée dans le cadre du traitement des pneumonies nosocomiales chez les patients de réanimation.

1.2. Détection rapide de la résistance aux bêta-lactamines dans des échantillons cliniques

Ces travaux n'ont pas fait l'objet de publication, dans le cadre d'une déclaration d'invention avec la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation de l'AP-HP.

L'introduction de la thèse de Pauline Vidal a en revanche fait l'objet de la publication suivante :

Vidal P, Jacquier H.

Détection des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu et carbapénémases.

Revue de Biologie Médicale (ex feuillets de biologie), 2019, 350.

Les infections urinaires sont des pathologies particulièrement fréquentes, à la fois dans des contextes communautaires ou associés aux soins, et impliquent le plus souvent des entérobactéries, comme *E. coli*. Différentes sociétés savantes ont émis des recommandations pour le traitement de ces infections en pédiatrie, chez l'adulte, ou en milieu hospitalier. Toutes positionnent les différentes classes d'antibiotiques selon leur impact écologique démontré ou suggéré. Ce rationnel de bonne utilisation des antibiotiques incite le prescripteur à adapter le traitement antibiotique le plus tôt possible, ce qui est désormais facilité par l'émergence de tests de diagnostic rapide de la résistance aux antibiotiques. Toutefois, la majorité de ces tests permet de détecter des mécanismes de multi-résistance, comme les BLSE ou les carbapénémases, alors même qu'une forte proportion de souches d'*E. coli* impliquées dans les infections urinaires sont multi-sensibles en France.

L'objectif de ce travail était d'évaluer un test permettant de détecter la présence de toute bêta-lactamase à partir d'un échantillon urinaire, afin de prédire la multi-sensibilité des entérobactéries aux bêta-lactamines. Cette étude a été réalisée sur une période de 3 mois à l'hôpital Lariboisière et visait à évaluer les performances d'un test chromogène simple permettant de détecter tout type de bêta-lactamase à partir d'une urine présentant des bacilles à Gram négatif à la coloration de Gram.

Plus de 258 ECBU ont été testés pendant la durée de l'étude. Réalisé sur culot de centrifugation urinaire, ce test permet de détecter les bêta-lactamases acquises avec d'excellentes sensibilité (98,6%) et valeur prédictive négative (97,3%). Dans notre population, la corrélation entre l'absence de co-marqueurs de résistance et de bêta-lactamase acquise conférait également une excellente valeur prédictive négative à notre test vis-à-vis de la sensibilité au cotrimoxazole (97,3%) et, dans une moindre mesure, vis-à-vis de la ciprofloxacine (89,0%). Ce test présente toutefois des performances médiocres à l'égard des pénicillinases chromosomiques et nécessite encore des étapes d'optimisation. Dans l'ensemble, ces résultats sont extrêmement encourageants, car ils augurent de la possibilité d'une antibiothérapie probabiliste orientée par le résultat de ce test rapide.

L'utilisation d'un test de diagnostic rapide simple et peu coûteux réalisé directement sur les urines permet d'identifier rapidement les bactéries multi-sensibles afin d'éviter un traitement antibiotique au spectre trop large.

2. Travaux de microbiologie clinique portant sur l'optimisation du diagnostic par biologie moléculaire

Dans ma pratique de microbiologie clinique, j'ai été également amené à déployer des méthodes moléculaires permettant l'optimisation du diagnostic. Cette optimisation repose sur : (i) la possibilité d'améliorer le diagnostic étiologique d'infections bactériennes, (ii) la possibilité de réaliser des tests moléculaires au plus près du malade pour optimiser sa prise en charge, avec un impact sur la juste prescription d'anti-infectieux.

2.1. Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic des infections osseuses

Jacquier H, Fihman V, Amarsy R, Vicaut E, Bousson V, Cambau E, Crémieux AC, Delcey V, Hannouche D, Kaci R, Laredo JD, Meunier F, Nizard R, Ottaviani S, Parlier C, Richette P, Sellier P, Zadegan F, Lioté F, Berçot B.

Benefits of Polymerase Chain Reaction Combined With Culture for the Diagnosis of Bone and Joint Infections: A Prospective Test Performance Study.

Open Forum in Infect Diseases, 2019, 6(12):1-9.

L'hôpital Lariboisière est un site associé au centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes. Dans ce sens, je suis impliqué dans les discussions ayant trait à ces infections. Ces infections sont des pathologies graves, souvent invalidantes, dont le diagnostic bactériologique est parfois difficile [56–58]. Le diagnostic bactériologique des infections ostéo-articulaires repose généralement sur des approches de culture prolongée et la pertinence des méthodes moléculaires est encore débattue.

Le but de cette étude était de déterminer si des techniques de PCR pourraient améliorer le diagnostic étiologique de ces infections. Dans cette étude prospective monocentrique réalisée pendant 4 ans à l'hôpital Lariboisière (Paris, France), incluant des patients suspects de spondylodiscite infectieuse, d'arthrite septique, d'infections articulaires prothétiques et des groupes comparables non infectés, les données cliniques et radiologiques ont été recueillies à l'inclusion et au cours du suivi. Tous les échantillons ont été analysés par des cultures conventionnelles et par PCR/séquençage du gène *rrs* codant l'ARN 16S (PCR-16S).

Cette cible est particulièrement intéressante car elle est présente chez toutes les bactéries et a évolué à la même vitesse que la spéciation. En pratique, la séquence du gène codant l'ARN 16S est associée à une espèce donnée grâce à l'accès aux bases de données telles que NCBI. La sensibilité de la combinaison de la culture et de la PCR a été comparée à la culture seule. Au total, 105 cas d'infections ostéo-articulaires et de 111 patients témoins ont été analysés. Dans cette étude, nous avons montré un gain statistique à associer les méthodes de culture et de PCR-16S pour le diagnostic des infections ostéo-articulaires.

L'association de cultures conventionnelles et de la PCR-16S permet un meilleur diagnostic étiologique des infections ostéo-articulaires

Dans les deux études suivantes, je me suis intéressé à l'impact de tests moléculaires au plus près du malade pour optimiser sa prise en charge. Le diagnostic rapide des infections respiratoires virales ou des méningites prend une place centrale au sein de l'hôpital, qui accueille une des plus fortes activités d'urgences de la région parisienne, associée à un centre de référence de prise en charge des céphalées.

2.2. Impact de l'implantation d'un test moléculaire rapide 24/7 pour le diagnostic de la grippe sur la prescription des antiviraux

Jacquier H, Péan de Ponfilly G, Chauvin A, Amarsy R, Benmansour H, Hoang-Nguyen DT, Lecorché E, Mesnil C, Mougari F, Munier AL, Salmona M, Berçot B, Le Goff J, Cambau E. Impact of a 24/7 rapid molecular assay for influenza detection on the prescription of oseltamivir. *Open Forum in Infectious Diseases*, 2020, 25;7(9):ofaa374.

Le traitement de la grippe par antiviraux doit être instauré le plus rapidement possible pour les patients présentant une maladie grave, compliquée ou évolutive ou pour ceux qui doivent être hospitalisés [59]. Il a déjà été montré que le test de diagnostic rapide de la grippe réduisait le temps de passage des patients aux urgences, le taux d'hospitalisation et les prescriptions d'antibiotiques [60], mais son impact sur la juste prescription d'un antiviral n'est pas évident [61,62]. Dans cette étude, nous avons montré un gain quant à l'impact de l'implantation d'un diagnostic moléculaire rapide de la grippe en 24/7 sur le délai d'obtention des résultats et sur le taux de traitement adéquat par oseltamivir.

2.3. Impact de l'implantation d'une PCR multiplex rapide 24/7 sur la prise en charge des méningites.

Péan de Ponfilly G, Chauvin A, Salmona M, Benmansour H, Bercot B, Camelena F, Courbin V, Eyer X, Lecorche E, Mougari F, Munier AL, Revue E, LeGoff J, Cambau E, **Jacquier H**
Impact of a 24/7 multiplex-PCR on the management of patient with confirmed viral meningitis. *Journal of Infection*, 2021, 6:S0163-4453(21)00496-5.

La méningite et la méningo-encéphalite infectieuses sont des affections potentiellement mortelles associées à une morbidité et une mortalité élevées [63]. Dans les services d'urgence, ces diagnostics restent un défi pour le clinicien et l'initiation précoce d'une thérapie ciblée améliore les résultats de la méningite bactérienne ou de l'encéphalite virale [64]. La précocité du diagnostic étiologique permet d'instaurer le plus rapidement possible un traitement adapté et ciblé [65]. L'agent causal le plus courant de la méningite non bactérienne est l'entérovirus, qui ne nécessite qu'un traitement symptomatique [66]. A l'inverse, les méningites bactériennes et les méningo-encéphalites à HSV-1 sont rares mais graves, et la crainte de passer à côté d'un tel diagnostic conduit le médecin à initier un traitement antimicrobien (antibactérien ou antiviral) jusqu'au résultat des cultures et de PCR spécifiques. Ces résultats sont souvent obtenus un ou plusieurs jours après l'admission du patient, ce qui implique une prolongation du séjour hospitalier et parfois la poursuite inutile d'un traitement antiviral ou antibiotique.

Récemment, des tests moléculaires ont été développés (PCR simplex ou panel PCR multiplex syndromique) pour accélérer le diagnostic étiologique de la méningite ou de la méningo-encéphalite. La mise en œuvre de telles approches pourrait améliorer la prise en charge des patients, notamment en optimisant l'antibiothérapie. Cependant, ces tests sont coûteux et une stratégie d'utilisation correcte semble essentielle en combinant les paramètres cliniques et biologiques. A l'hôpital Lariboisière, j'ai mis en place une stratégie ciblée pour la réalisation d'une PCR multiplex automatisée 24/7 pour la suspicion de méningite communautaire. Nous avons montré que cette stratégie permettait une diminution du taux d'hospitalisation, de la durée du séjour, et d'administrations empiriques d'antiviraux et d'antibiotiques.

Dans les deux dernières études, nous montrons un impact positif de tests de diagnostic moléculaire rapides sur la prise des patients, en particulier sur la juste prescription d'anti-infectieux.

Références citées dans la synthèse de mon activité de Recherche

1. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci* **1980**; 289:321–331.
2. Meroueh SO, Fisher JF, Schlegel HB, Mobashery S. Ab initio QM/MM study of class A beta-lactamase acylation: dual participation of Glu166 and Lys73 in a concerted base promotion of Ser70. *J Am Chem Soc* **2005**; 127:15397–15407.
3. Philippon A, Slama P, Dény P, Labia R. A Structure-Based Classification of Class A β -Lactamases, a Broadly Diverse Family of Enzymes. *Clin Microbiol Rev* **2016**; 29:29–57.
4. Mistry J, Chuguransky S, Williams L, et al. Pfam: The protein families database in 2021. *Nucleic Acids Research* **2021**; 49:D412–D419.
5. Orenica MC, Yoon JS, Ness JE, Stemmer WP, Stevens RC. Predicting the emergence of antibiotic resistance by directed evolution and structural analysis. *Nat Struct Biol* **2001**; 8:238–242.
6. Henikoff S, Henikoff JG. Amino acid substitution matrices from protein blocks. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1992**; 89:10915–10919.
7. Sideraki V, Huang W, Palzkill T, Gilbert HF. A secondary drug resistance mutation of TEM-1 beta-lactamase that suppresses misfolding and aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA* **2001**; 98:283–288.
8. Weigt M, White RA, Szurmant H, Hoch JA, Hwa T. Identification of direct residue contacts in protein-protein interaction by message passing. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2009**; 106:67–72.
9. Wang X, Minasov G, Shoichet BK. Evolution of an antibiotic resistance enzyme constrained by stability and activity trade-offs. *J Mol Biol* **2002**; 320:85–95.
10. Pasquali F, Kehrenberg C, Manfreda G, Schwarz S. Physical linkage of *Tn3* and part of *Tn1721* in a tetracycline and ampicillin resistance plasmid from *Salmonella Typhimurium*. *J Antimicrob Chemother* **2005**; 55:562–565.
11. Chen S-C, Yin Y-P, Dai X-Q, et al. Prevalence and molecular epidemiological typing of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* and their bla(TEM-135) gene variants in Nanjing, China. *Sex Transm Dis* **2013**; 40:872–876.
12. Cole MJ, Unemo M, Grigorjev V, Quaye N, Woodford N. Genetic diversity of blaTEM alleles, antimicrobial susceptibility and molecular epidemiological characteristics of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* from England and Wales. *J Antimicrob Chemother* **2015**; 70:3238–3243.
13. Muhammad I, Golparian D, Dillon J-AR, et al. Characterisation of blaTEM genes and types of β -lactamase plasmids in *Neisseria gonorrhoeae* - the prevalent and conserved blaTEM-135 has not recently evolved and existed in the Toronto plasmid from the origin. *BMC Infect Dis* **2014**; 14:454.
14. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**; 45:1151–1161.

15. Woodford N, Tierno PM, Young K, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* Producing a New Carbapenem-Hydrolyzing Class A β -Lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother* **2004**; 48:4793–4799.
16. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis* **2013**; 13:785–796.
17. Brink AJ. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. *Curr Opin Infect Dis* **2019**; 32:609–616.
18. Mueller L, Masseron A, Prod'Hom G, et al. Phenotypic, biochemical and genetic analysis of KPC-41, a KPC-3 variant conferring resistance to ceftazidime-avibactam and exhibiting reduced carbapenemase activity. *Antimicrob Agents Chemother* **2019**; :AAC.01111-19.
19. Oueslati S, Iorga BI, Tlili L, et al. Unravelling ceftazidime/avibactam resistance of KPC-28, a KPC-2 variant lacking carbapenemase activity. *J Antimicrob Chemother* **2019**; 74:2239–2246.
20. Shirley M. Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs* **2018**; 78:675–692.
21. Stone GG, Ponce-de-Leon A. In vitro activity of ceftazidime/avibactam and comparators against Gram-negative bacterial isolates collected from Latin American centres between 2015 and 2017. *J Antimicrob Chemother* **2020**; 75:1859–1873.
22. Findlay J, Poirel L, Juhas M, Nordmann P. KPC-Mediated Resistance to Ceftazidime-Avibactam and Collateral Effects in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* **2021**; 65:e0089021.
23. Livermore DM, Warner M, Jamrozny D, et al. In Vitro Selection of Ceftazidime-Avibactam Resistance in *Enterobacteriaceae* with KPC-3 Carbapenemase. *Antimicrob Agents Chemother* **2015**; 59:5324–5330.
24. Gaibani P, Campoli C, Lewis RE, et al. In vivo evolution of resistant subpopulations of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* during ceftazidime/avibactam treatment. *J Antimicrob Chemother* **2018**; 73:1525–1529.
25. Hobson CA, Bonacorsi S, Hocquet D, et al. Impact of anticancer chemotherapy on the extension of beta-lactamase spectrum: an example with KPC-type carbapenemase activity towards ceftazidime-avibactam. *Sci Rep* **2020**; 10:589.
26. Räsänen K, Koivula I, Ilmavirta H, et al. Emergence of ceftazidime-avibactam-resistant *Klebsiella pneumoniae* during treatment, Finland, December 2018. *Euro Surveill* **2019**; 24.
27. Hobson CA, Bonacorsi S, Jacquier H, et al. KPC Beta-Lactamases Are Permissive to Insertions and Deletions Conferring Substrate Spectrum Modifications and Resistance to Ceftazidime-Avibactam. *Antimicrob Agents Chemother* **2020**; 64:e01175-20.
28. Hobson CA, Cointe A, Jacquier H, et al. Cross-resistance to cefiderocol and ceftazidime-avibactam in KPC β -lactamase mutants and the inoculum effect. *Clin Microbiol Infect* **2021**; 27:1172.e7-1172.e10.
29. Salverda MLM, De Visser JAGM, Barlow M. Natural evolution of TEM-1 β -lactamase: experimental reconstruction and clinical relevance. *FEMS Microbiol Rev* **2010**; 34:1015–1036.

30. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* **2004**; 48:1–14.
31. Schramm FD, Schroeder K, Jonas K. Protein aggregation in bacteria. *FEMS Microbiol Rev* **2020**; 44:54–72.
32. Nagatani RA, Gonzalez A, Shoichet BK, Brinen LS, Babbitt PC. Stability for function trade-offs in the enolase superfamily ‘catalytic module’. *Biochemistry* **2007**; 46:6688–6695.
33. Wang X, Minasov G, Shoichet BK. The structural bases of antibiotic resistance in the clinically derived mutant beta-lactamases TEM-30, TEM-32, and TEM-34. *J Biol Chem* **2002**; 277:32149–32156.
34. Thomas VL, McReynolds AC, Shoichet BK. Structural bases for stability-function tradeoffs in antibiotic resistance. *J Mol Biol* **2010**; 396:47–59.
35. Mehta SC, Rice K, Palzkill T. Natural Variants of the KPC-2 Carbapenemase have Evolved Increased Catalytic Efficiency for Ceftazidime Hydrolysis at the Cost of Enzyme Stability. *PLoS Pathog* **2015**; 11:e1004949.
36. Chen Y, Delmas J, Sirot J, Shoichet B, Bonnet R. Atomic resolution structures of CTX-M beta-lactamases: extended spectrum activities from increased mobility and decreased stability. *J Mol Biol* **2005**; 348:349–362.
37. Brown NG, Pennington JM, Huang W, Ayvaz T, Palzkill T. Multiple global suppressors of protein stability defects facilitate the evolution of extended-spectrum TEM β -lactamases. *J Mol Biol* **2010**; 404:832–846.
38. Poirel L, Vuillemin X, Juhas M, et al. KPC-50 Confers Resistance to Ceftazidime-Avibactam Associated with Reduced Carbapenemase Activity. *Antimicrob Agents Chemother* **2020**; 64:e00321-20.
39. Heins ZJ, Mancuso CP, Kiriakov S, Wong BG, Bashor CJ, Khalil AS. Designing Automated, High-throughput, Continuous Cell Growth Experiments Using eVOLVER. *J Vis Exp* **2019**;
40. Weinreich DM, Delaney NF, Depristo MA, Hartl DL. Darwinian evolution can follow only very few mutational paths to fitter proteins. *Science* **2006**; 312:111–114.
41. Scharbaai-Vázquez R, Candelas T, Torres-Bauzá LJ. Mobilization of the gonococcal 5.2 kb beta-lactamase plasmid pSJ5.2 into *Escherichia coli* by cointegration with several gram-conjugative plasmids. *Plasmid* **2007**; 57:156–164.
42. Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol* **2013**; 13:790–801.
43. Sommer MOA, Dantas G, Church GM. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. *Science* **2009**; 325:1128–1131.
44. Ruppé E, Ghozlane A, Tap J, et al. Prediction of the intestinal resistome by a three-dimensional structure-based method. *Nat Microbiol* **2019**; 4:112–123.
45. Stiefel U, Nerandzic MM, Pultz MJ, Donskey CJ. Gastrointestinal colonization with a cephalosporinase-producing bacteroides species preserves colonization resistance against vancomycin-resistant enterococcus and *Clostridium difficile* in cephalosporin-treated mice. *Antimicrob Agents Chemother* **2014**; 58:4535–4542.

46. Léonard F, Andremont A, Leclercq B, Labia R, Tancrede C. Use of beta-lactamase-producing anaerobes to prevent ceftriaxone from degrading intestinal resistance to colonization. *J Infect Dis* **1989**; 160:274–280.
47. Cavallazzi R, Wiemken T, Arnold FW, et al. Outcomes in patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit. *Respir Med* **2015**; 109:743–750.
48. Kalil AC, Timsit J-F. Less is more: critically ill status is not a carte blanche for unlimited antibiotic use. *Intensive Care Med* **2020**; 46:2075–2078.
49. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis* **2013**; 13:1057–1098.
50. Ruppé É, Woerther P-L, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care* **2015**; 5:61.
51. Detsis M, Karanika S, Mylonakis E. ICU Acquisition Rate, Risk Factors, and Clinical Significance of Digestive Tract Colonization With Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* **2017**; 45:705–714.
52. Bruyère R, Vigneron C, Bador J, et al. Significance of Prior Digestive Colonization With Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* in Patients With Ventilator-Associated Pneumonia. *Crit Care Med* **2016**; 44:699–706.
53. Carbonne H, Le Dorze M, Bourrel A-S, et al. Relation between presence of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in systematic rectal swabs and respiratory tract specimens in ICU patients. *Ann Intensive Care* **2017**; 7:13.
54. Réglie-Poupet H, Naas T, Carrer A, et al. Performance of chromID ESBL, a chromogenic medium for detection of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *J Med Microbiol* **2008**; 57:310–315.
55. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* **2014**; 20 Suppl 1:1–55.
56. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al. Executive summary: diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2013**; 56:1–10.
57. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, et al. Executive Summary: 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis* **2015**; 61:859–863.
58. Shirtliff ME, Mader JT. Acute Septic Arthritis. *Clin Microbiol Rev* **2002**; 15:527–544.
59. Fiore AE, Fry A, Shay D, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* **2011**; 60:1–24.
60. Trabattoni E, Le V, Pilmis B, et al. Implementation of Alere i Influenza A & B point of care test for the diagnosis of influenza in an ED. *Am J Emerg Med* **2018**; 36:916–921.
61. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the

pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics* **2003**; 112:363–367.

62. Dugas AF, Coleman S, Gaydos CA, Rothman RE, Frick KD. Cost-utility of rapid polymerase chain reaction-based influenza testing for high-risk emergency department patients. *Ann Emerg Med* **2013**; 62:80–88.
63. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med* **2011**; 364:2016–2025.
64. Raschilas F, Wolff M, Delatour F, et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis* **2002**; 35:254–260.
65. Giulieri SG, Chapuis-Taillard C, Manuel O, et al. Rapid detection of enterovirus in cerebrospinal fluid by a fully-automated PCR assay is associated with improved management of aseptic meningitis in adult patients. *J Clin Virol* **2015**; 62:58–62.
66. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilainen P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology* **2006**; 66:75–80.

Liste des cinq activités les plus significatives

- **Implantation d'une thématique de recherche sur l'approche fonctionnelle de l'étude des bêta-lactamases**

Nous avons discuté l'importance d'aborder l'évolution des bêta-lactamases sous un angle multidisciplinaire. En effet, une compréhension intégrative de l'évolution des bêta-lactamases, associant des approches épidémiologiques, microbiologiques, enzymologiques, biophysiques, évolutives ou mathématiques, semble particulièrement intéressante. Si beaucoup de ces approches étaient maîtrisées au sein de l'équipe de recherche dans laquelle je travaillais, les travaux réalisés au cours de mes missions de recherche à l'École Polytechnique et à l'Université de Liège m'ont permis de consolider mon projet autour d'une approche fonctionnelle, jusqu'à présent peu développée dans mon environnement scientifique.

- **Implication dans des travaux transversaux associant les équipes de mon unité de recherche d'accueil**

Un de mes projets de recherche porte sur la détermination de la fitness de clones portant les bêta-lactamases les plus fréquemment identifiées dans le microbiote digestif de sujets sains. Mon expertise sur l'évolution des bêta-lactamases permet de faire le lien entre différents WP de l'ANR BlaIMPACT portée par Etienne Ruppé (IAME UMR 1137, équipe EVRest)

- **Membre de la sous-section 45.01 du Conseil National des Universités (Bactériologie-Virologie – Hygiène)**

J'ai été membre (collège B) de la sous-section 45.01 du CNU depuis 2019. Cette implication dans la vie de ma communauté de microbiologistes a permis un accompagnement des candidats, en particulier lors de leur pré-audition. Ma participation active à ce conseil m'a également donné une vision à l'échelle nationale des stratégies hospitalo-universitaires dans ma spécialité à travers les profils des candidats auditionnés.

- **Membre de la commission recherche de la faculté de Santé de l'Université de Paris**

La création de l'Université de Paris repose sur le regroupement des universités Paris-Diderot et Paris-Descartes. Au sein de l'Université de Paris, la faculté de santé regroupe les UFR de médecine, de pharmacie et d'odontologie. Dans ce contexte, j'ai été élu à la Commission Recherche de la Faculté de Santé en 2019. Ma participation à cette commission a été particulièrement intéressante dans le contexte la politique de recherche d'une Université dont les bases étaient en train d'être établies.

- **Responsable d'Unité fonctionnelle (UF) de microbiologie clinique à l'hôpital Lariboisière**

Mon poste hospitalier en tant que responsable d'UF de microbiologie clinique m'a impliqué à la fois dans le management médical et la bonne organisation du diagnostic microbiologique, allant de la juste prescription des examens de microbiologie médicale au conseil en antibiothérapie.

J'ai également été impliqué dans les projets suivants :

- Implantation de méthodes moléculaires de diagnostic rapide pour optimiser la prise en charge précoce des patients atteints de maladies infectieuses.
- Lien avec l'Équipe Opérationnelle d'Hygiène (Dr R Amarsy).
- Lien avec l'Équipe Mobile d'Antibiothérapie (Dr AL Munier) pour l'épargne des antibiotiques à large spectre et la prise en charge des patients infectés.
- Investigation des nouveaux antibiotiques pour les patients du site.
- Responsable pour la Bactériologie des projets de recherche clinique du site.

Participation à des jurys ou comités de thèse

Choayb Omar, Thèse d'Université : « Plateforme microfluidique de lyse, tri et détection : vers un diagnostic rapide de la septicémie ». Saclay 2022, Membre du Jury.

Laila Fassi Fihri, Thèse de Pharmacie : « Impact clinique de l'approche syndromique pulmonaire par mPCR ». Paris 2022, Membre du Jury.

Yasmina Talb, Thèse de Pharmacie : « Résistance aux carbapénèmes chez les *Enterobacterales*, *P. aeruginosa* et *A. baumannii* » : quelles perspectives pour l'antibiothérapie ? Paris, 2022, Membre du Jury

Isabelle Gomes, Thèse d'Université: « Rôle de la rétraction des pili de Type IV dans la pathogénèse de *Neisseria meningitidis*. Président de Comité de suivi de thèse (2020 et 2021)

Prabaka Vaittinada Ayar, Thèse d'Université : « Effets comparés des vasopresseurs du sepsis et immunothérapie sur la croissance bactérienne : intérêt d'une alternative ». Paris 2021, Membre du Jury.

Yasmine Benhadid-Brahmi, Thèse de Médecine : « *Klebsiella pneumoniae* hypervirulente et abcès du foie », Paris, 2021, Membre du Jury

Ghalia Sbaa, Thèse de Médecine : « Infections néonatales récidivantes à *Streptococcus agalactiae* : Etude de 26 cas recensés au Centre National de Référence des Streptocoques », Paris, 2020, Membre du Jury

Mathilde Liberge, Thèse de Pharmacie : « Production de méthylases de l'ARNr 16S chez les bacilles à Gram négatif non fermentaires », Paris, 2020, Membre du Jury

Marion Helary, Thèse de Pharmacie : « Les alternatives thérapeutiques à la prise en charge de l'infection gonococcique à l'ère de la multirésistance », Paris, 2020, Membre du Jury

Martin Reboul, Thèse de Médecine : « Exploration moléculaire de souches cliniques de *P. aeruginosa* MDR par séquençage haut-débit », Paris, 2019, Membre du Jury

Morgane Petit, Thèse de Pharmacie : « Caractérisation phénotypique et génotypique des entérobactéries productrices de carbapénémase isolées à l'hôpital Saint-Louis entre 2011 et 2018, Paris, 2019, Membre du Jury

Marwa Bachir, Thèse de Médecine : « Déterminants et prise en charge de la tuberculose monorésistante à l'isoniazide en France », Paris, 2019, Membre du Jury

Alexandre Godmer, Thèse de Pharmacie : « Intérêt de la spectrométrie de masse de type MALDI-TOF dans la séparation des espèces du complexe *Enterobacter cloacae* », Paris, 2018, Membre du Jury

Baptiste Hommeril, Thèse de Pharmacie : « Caractérisation phénotypique et génotypique de la résistance à la fosfomycine de souches cliniques d'*Escherichia coli* dans un groupe hospitalier parisien », Paris, 2017, Membre du Jury

Thibaud Delerue, Thèse de Pharmacie : « Evaluation du kit de séquençage à haut débit ION 16S Metagenomics pour le diagnostic des infections ostéo-articulaires polymicrobiennes », Paris, 2016, Membre du Jury

Florence Reibel, Thèse de Pharmacie : « Génotypage des souches de *Mycobacterium leprae* isolées en France depuis 2009 », Paris, 2014, Membre du Jury

André Birgy, Thèse de Pharmacie : « *Escherichia coli* producteur de bêta-lactamase à spectre étendu isolé en période périnatale: épidémiologie et caractérisation génétique », Paris, 2013, Membre du Jury

Liste des encadrements ou co-encadrements (2013-2021)

2020-2021 : Encadrement de Gautier Pierrat (Etudiant en M2R dans l'UMR 1137)

- Sujet de M2R : plasticité adaptative de la carbapénémase KPC
- Sujet de thèse de pharmacie : Variants cliniques de la carbapénémase KPC et résistance au ceftazidime/avibactam
- Publications :
 - KPC variants resistant to ceftazidime-avibactam: an evolutionary overview
Hobson C, **Pierrat G**, Tenailon O, Bonacorsi S, Bercot B, Jaouen E, **Jacquier H**[†], Birgy A[†]
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2022, 66(9):e0044722.
[†]ces auteurs ont contribué de façon équivalente à la publication.

2021 : Encadrement de Gauthier Péan de Ponfilly (Assistant Spécialiste Hôpital Lariboisière)

- Sujet : Impact de l'implantation d'une PCR multiplex 24/7 pour les patients des urgences atteints de méningite virale
- Publication :
 - Péan de Ponfilly G**, Chauvin A, Salmona M, Benmansour H, Bercot B, Camelena F, Courbin V, Eyer X, Lecorche E, Mougari F, Munier AL, Revue E, LeGoff J, Cambau E, **Jacquier H**
Impact of a 24/7 multiplex-PCR on the management of patient with confirmed viral meningitis.
Journal of Infection, 2021, 6:S0163-4453(21)00496-5.

2020 : Encadrement de Pierre Edouard Saint Antonin (Thèse de médecine)

- Sujet : Les Arthrites à mycoplasme

2020: Encadrement d'Elsa Manquat (Etudiante en médecine)

- Sujet de mémoire de DES d'anesthésie réanimation : Intérêt de l'identification des entérobactéries productrices de céphalosporinases de haut niveau (E-CHN) lors du dépistage systématique des entérobactéries productrices de bêta lactamases à spectre étendu (E-BLSE) par écouvillonnage rectal chez les patients de réanimation.
- Publication :
 - Manquat E**, Le Dorze M, Pean De Ponfilly G, Benmansour H, Amarsy R, Cambau E, Soyer B, Chousterman BG, **Jacquier H**.
Impact of systematic screening for AmpC-hyperproducing Enterobacterales intestinal carriage in Intensive Care Unit Patients.
Annals of Intensive Care, 2020, 10(1):149 s13613-020-00754-9.

2019-2021 : Co-Encadrement de Prabakar Vaittinada Ayar (Etudiant en Thèse d'Université)

- Direction : Alexandre Mebazaa et Alice Blet
- Co-encadrement : Hervé Jacquier et Ferial Azibani
- Sujet : Effets comparés des vasopresseurs du sepsis et immunothérapie sur la croissance bactérienne : intérêt d'une alternative
- Publication:
Vaittinada Ayar P, Jacquier H, Deniau B, Azibani F, Mebazaa A, Blet A.
Analysis of blood culture in a rat model of cecal ligation and puncture induced sepsis.
Intensive Care Medicine Experimental, 2020, 8(18):1-4.

2019 : Encadrement de Pauline Vidal (Thèse de pharmacie)

- Sujet : détection rapide de la résistance aux β -lactamines dans des échantillons cliniques
- Valorisation : Travaux ayant fait l'objet d'une déclaration d'invention avec la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation de l'AP-HP
- Publication:
Vidal P, Jacquier H.
Détection des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu et carbapénémases.
Revue de Biologie Médicale, 2019, 350.

2018 : Encadrement de Virginie Courbin (Thèse de pharmacie)

- Sujet : Épidémiologie des infections ostéo-articulaires sur matériel à l'hôpital Lariboisière, et apport de la PCR Xpert MRSA/SA SSTI pour une modification précoce de l'antibiothérapie probabiliste

2017 : Encadrement de Saida Rasoanandrasana (Interne)

- Sujet: Recherche d'entérocoques résistants aux glycopeptides sur échantillon natif par PCR Xpert® vanA/vanB
- Publication :
Rasoanandrasana S, Decousser JW, Cattoir V, Berçot B, Domrane C, Fihman V, Grillon A, Lesenne A, Raskine L, Cambau E, **Jacquier H.**
Use of Eswab in the Xpert® vanA/vanB PCR assay.
European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2017, 36(4):755-6.

2016 : Encadrement d'Emmanuelle Gallois (Etudiant en M2R dans l'UMR U722)

- Sujet : Analyse comparative des effets des mutations dans les bêta-lactamases TEM-1 et TEM-33

2011-2016 : Co-encadrement d'André Birgy (Etudiant en Thèse dans l'UMR U722)

- Co-encadrement : Hervé Jacquier et Olivier Tenailon

Encadrement d'André Birgy en M2R dans notre équipe (nov. 2011 – oct. 2012), puis en thèse de science, dans le cadre d'un poste d'accueil INSERM (2013-2015), puis d'un poste d'AHU (Université Paris-Diderot)

- Sujet : Analyse à haut débit des effets des mutations et de leurs interactions dans la bêta-lactamase TEM-1
- Publications :
 - Jacquier H, Birgy A**, Le Nagard H, Mechulam Y, Schmitt E, Glodt J, Berçot B, Petit E, Poulain J, Barnaud G, Gros PA, Tenaillon O.
Capturing the mutational landscape of the beta-lactamase TEM-1.
Proceedings of National Academy of Sciences of U S A, 2013, 110(32):13067-72.
 - Birgy A**, Magnan M, Hobson CA, Figliuzzi M, Panigoni K, Codde C, Tenaillon O, **Jacquier H**.
Local and Global Protein Interactions Contribute to Residue Entrenchment in Beta-Lactamase TEM-1.
Antibiotics (Basel). 2022; 11(5):652.

2015 : Co-encadrement de Hugo Jourdain et Roland Berthomieu (stagiaire Ecole Polytechnique)

Encadrement dans le cadre d'un Projet 3A : mise en application des enseignements de l'Ecole Polytechnique à un sujet sur lequel les étudiants en 3^{ème} année de l'Ecole travaillent en autonomie sous la supervision d'un encadrant. Sujet : Identification de mécanismes de résistance par analyse bio-informatique de génomes d'entérobactéries isolées au laboratoire de bactériologie de l'hôpital Lariboisière.

2015 : Co-encadrement de Dorothée Chopin (Etudiante en Master 2 Recherche)

- Co-encadrement : Victoire de Lastours et Hervé Jacquier
- Sujet : Etude de l'abondance relative des souches de *E. coli* sécrétrices de BLSE en portage digestif
- Publications :
 - de Lastours V†, **Chopin D†, Jacquier H**, d'Humières C, Burdet C, Chau F, Denamur E, Fantin B.
Relative Abundance of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-producing *Escherichia coli* in the gut of patients admitted in hospitals: a prospective cohort study overtime.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2016, 60(11):6941-4.
†ces auteurs ont contribué de façon équivalente à la publication.

2013 : Co-encadrement de Maité Micaëlo (Etudiante en Master 2 Recherche)

- Co-encadrement : Béatrice Bercot et Hervé Jacquier
- Sujet : Epidémiologie moléculaire de la bêta-lactamase TEM chez *N. gonorrhoeae*
- Publication :
 - Micaëlo M**, Goubard A, La Ruche G, Denamur E, Tenaillon O, Cambau E, **Jacquier H†** and Bercot B†.

Molecular epidemiology of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* isolates in France
Clinical Microbiology and Infection, 2017, 23(12):968-73.
†ces auteurs ont contribué de façon équivalente à la publication

2013 : Encadrement de Laureen Ankri (Etudiante en Ecole d'Ingénieur, L3)

- Sujet : Etude du polymorphisme des PLP de souches de *N. gonorrhoeae* de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.

2009-2012 : Encadrement de Cécile Gâteau (Assistante Ingénieur)

- Co-encadrement : Olivier Tenaillon et Hervé Jacquier

AI en alternance à l'Ecole Pratique des Hautes Etudes (EPHE), donnant lieu à un diplôme d'Ingénieur en décembre 2012.

Sujet : Evolution expérimentales *in vitro* et *in vivo* de souches d'*E. coli*

Financements obtenus

- Co-investigateur de l'ANR *bla*-IMPACT (2020) : partenariat Université de Paris, IAME (Pr E. Ruppé) et Université de Clermont Ferrand (Pr R. Bonnet)(WP "Phenotypic characterization of the community of beta-lactamases"), 127.000 euros
- Co-investigateur de la Fédération Hospitalo- Universitaire (FHU) PROTHEE: Prosthetic joint infections: innovative strategies to overcome a medico-surgical challenge.
- Obtention d'une bourse Année Recherche pour un étudiant en M2R (2020-2021)
« Plasticité adaptative de la carbapénémase KPC »
- Obtention d'une bourse FRM pour un étudiant en M2R (2016-2017)
« Paysage adaptatif des bêta-lactamases TEM-1 et TEM-33 »
- Obtention d'un Poste d'Accueil APHP – Ecole Polytechnique dans le cadre d'un stage post-doctoral (2013-2014)
« Approche biochimique du paysage adaptatif des bêta-lactamases »

Annexes

ANNEXE 1 : Liste des publications

Code couleur :

Mon nom est indiqué en gras et souligné, celui de l'étudiant encadré en gras et en rouge.

Les articles surlignés en gris sont ceux accessibles en libre accès

Publications internationales

- P1 : Fihman V, Lartigue MF, **Jacquier H**, Meunier F, Schnepf N, Raskine L, Riahi J, Sanson-Le-Pors MJ, Berçot B.
Appearance of *aac(6')-Ib-cr* gene among extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in a French hospital.
Journal of Infection, 2008, 56(6): 454-9.
- P2 : **Jacquier H**, Zaoui C, Sanson-Le-Pors MJ, Mazel D, Berçot B.
Translation regulation of integrons gene cassette expression by the *attC* sites.
Molecular Microbiology, 2009, 72(6): 1475-86.
- P3 : **Jacquier H**, Allard A, Richette P, Ea HK, Sanson-Le-Pors MJ, Berçot B.
Postoperative spondylodiscitis due to *Kytococcus schroeteri* in a diabetic woman.
Journal of Medical Microbiology, 2010, 59(1): 127-9.
- P4 : Woerther PL, Angebault C, Lescat M, Etienne Ruppé E, Skurnik D, El Mniai A, Clermont O, **Jacquier H**, Da Costa A, Renard M, Bettinger RM, Epelboin L, Dupont C, Guillemot D, Rousset F, Arlet G, Denamur E, Djossou F, Andremont A.
Emergence and dissemination of Extended Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in the community: lessons from the study of a model population.
Journal of Infectious Diseases, 2010, 202(4):515-23.
- P5 : **Jacquier H**, Carbonnelle E, Corvec S, Illiaquer M, Le Monnier A, Bille E, Zahar JR, Beretti JL, Jauréguy F, Fihman V, Tankovic J, Cattoir V.
Revisited distribution of nonfermenting Gram-negative bacilli clinical isolates.
European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2011, 30(12):1579-86.
- P6 : Woerther PL, Angebault C, **Jacquier H**, Hugede HC, Janssens AC, Sayadi S, El Mniai A, Armand-Lefèvre L, Ruppé E, Barbier F, Raskine L, Page AL, de Rekeneire N, Andremont A.
Massive increase, spread, and exchange of extended spectrum β -lactamase-encoding genes among intestinal *Enterobacteriaceae* in hospitalized children with severe acute malnutrition in Niger.
Clinical Infectious Diseases, 2011,53(7):677-85.
- P7 : Fihman V, Le Monnier A, Corvec S, Jaureguy F, Tankovic J, **Jacquier H**, Carbonnelle E, Bille E, Illiaquer M, Cattoir V, Zahar JR.
Stenotrophomonas maltophilia – The most worrisome threat among unusual non-fermentative Gram-Negative Bacilli from hospitalized patients: a prospective multicenter study.
Journal of Infection, 2012, 64(4):391-8.

- P8 : **Jacquier H**, Le Monnier A, Carbonnelle E, Corvec S, Illiaquer M, Bille E, Zahar JR, Jauréguy F, Fihman V, Tankovic J, Cattoir V.
In vitro antimicrobial activity of 'last-resort' antibiotics against unusual nonfermenting Gram-negative bacilli clinical isolates.
 Microbial Drug Resistance, 2012, 18(4):396-401.
- P9 : Carbonnelle E, Grohs P, **Jacquier H**, Day N, Tenza S, Dewailly A, Vissouarn O, Rottman M, Herrmann JL, Podglajen I, Raskine L.
 Robustness of two MALDI-TOF mass spectrometry systems for bacterial identification.
 Journal of Microbiological Methods, 2012, 89(2):133-6.
- P10 : **Jacquier H**, **Birgy A**, Le Nagard H, Mechulam Y, Schmitt E, Glodt J, Berçot B, Petit E, Poulain J, Barnaud G, Gros PA, Tenaillon O.
 Capturing the mutational landscape of the beta-lactamase TEM-1.
 Proceedings of National Academy of Sciences of U S A, 2013, 110(32):13067-72.
- P11 : **Jacquier H**, Marcadé G, Raffoux E, Dombret H, Woerther P.L., Donay J.L., Arlet G, and Cambau E.
In vivo selection of a complex mutant TEM (CMT) from an inhibitor-resistant TEM (IRT) during ceftazidime therapy.
 Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2013, 68(12):2792-6.
- P12 : **Mougari F**, **Jacquier H**, Berçot B, Hannouche D, Nizard R, Cambau E, Zadegan F.
 Prosthetic knee arthritis due to *Granulicatella adiacens* after dental cares.
 Journal of Medical Microbiology, 2013, 62(Pt10):1624-7.
- P13 : Woerther PL, Angebault C, **Jacquier H**, Clermont O, El Mniai A, Moreau B, Djossou F, Peroz G, Catzeflis F, Denamur E, Andremont A.
 Long term characterization of Fecal ESBL-Producing *Escherichia coli* in a Remote Community.
 Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2013, 57(10):5060-6.
- P14 : Marcadé G, Micol J.B, **Jacquier H**, Raskine L, Donay J.L, Nicolas-Viaud S, Dombret H, Ribaud P, Rousseau M, Leclercq R, Cambau E.
 Outbreak involving unusual strain of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* carrying both *vanA* and *vanB* genes in a hematology ward.
 Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2014, 69(2):500-5.
- P15 : Jost C, Berçot B, **Jacquier H**, Raskine L, Barranger E, Mouchnino G, Cambau E.
 Rapid detection of Group B *Streptococcus* in gastric fluid from newborns: evaluation of the Xpert(R) GBS Assay.
 Journal of Clinical Microbiology, 2014, 52(2):657-9.
- P16 : Amarsy-Guerle R, Mougari F, **Jacquier H**, Oliary J, Benmansour H, Riahi J, Berçot B, Raskine L, Cambau E.
 High medical impact of implementing the new polymeric bead-based BacT/ALERT® FAPlus and FNPlus blood culture bottles in standard care.
 European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2015, 34(5):1031-7.

- P17 : Berçot B, Amarsy R, Goubard A, Aparicio C, Loeung HU, Segouin C, Gueret D, **Jacquier H**, Meunier F, Mougari F, Cambau E.
Assessment of Coinfection of Sexually Transmitted Pathogen Microbes by Use of the Anyplex II STI-7 Molecular Kit.
Journal of Clinical Microbiology, 2015, 53(3):991-3.
- P18 : Le Monnier A, Duburcq A, Zahar JR, Corvec S, Guillard T, Cattoir V, Woerther PL, Fihman V, Lalande V, **Jacquier H**, Mizrahi A, Farfour E, Morand P, Marcadé G, Coulomb S, Torretton E, Fagnani F, Barbut F; GMC study Group.
Hospital cost of *Clostridium difficile* infection including the contribution of recurrences in French acute-care hospitals.
Journal of Hospital Infection, 2015, 91(2):117-22.
- P19 : **Jacquier H**, Benmansour H, Zadegan F, Hannouche D, Micaelo M, Mongiat-Artus P, Salomon E, Cambau E, Berçot B.
Actinobaculum schaalii, a new cause of knee prosthetic joint infection in elderly
Infection, 2015, 44(4):547-9.
- P20 : Figliuzzi M, **Jacquier H**, Schug A, Tenailon O, Weigt M.
Coevolutionary Landscape Inference and the Context-Dependence of Mutations in Beta-Lactamase TEM-1.
Molecular Biology and Evolution, 2016, 33(1):268-80.
- P21 : Belkacem A, **Jacquier H**, Mougari F, Goubard A, La Ruche G, Patey O, Maïté Micaëlo, Cambau E, Bercot B.
Azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates in France: an emerging multiresistant clone ST2400.
Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2016, 71(9):2471-8.
- P22 : de Lastours V†, **Chopin D†**, **Jacquier H**, d'Humières C, Burdet C, Chau F, Denamur E, Fantin B.
Relative Abundance of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-producing *Escherichia coli* in the Gut of Patients Admitted in Hospitals: a Prospective Cohort Study Overtime.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2016, 60(11):6941-4.
†ces auteurs ont contribué de façon équivalente à la publication.
- P23 : de Curraize C, Kumanski S, Micaëlo M, Fournet N, La Ruche G, Fabienne Meunier F, Amarsy-Guerle R, **Jacquier H**, Cambau E, Goubard A, Bercot B.
Ceftriaxone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Isolates (2010 to 2014) in France Characterized by Using Whole-Genome Sequencing.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2016, 60(11):6962-4.
- P24 : **Rasoanandrasana S**, Decousser JW, Cattoir V, Berçot B, Domrane C, Fihman V, Grillon A, Lesenne A, Raskine L, Cambau E, **Jacquier H**.
Use of Eswab in the Xpert® vanA/vanB PCR assay.
European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2017, 36(4):755-6.

- P25 : Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, Cazenave B, Pilimis B, Henry B, Lopes A, Maury MM, Moura A, Goffinet F, Dieye HB, Thouvenot P, Ungeheuer MN, Tourdjman M, Goulet V, de Valk H, Lortholary O, Ravaud P, Lecuit M; MONALISA study group..
Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the **MONALISA national prospective cohort study**.
Lancet Infectious Diseases, 2017, S1473-3099(16)30521-7.
- P26 : **Micaelo M**, Goubard A, La Ruche G, Denamur E, Tenaillon O, Cambau E, **Jacquier H**[†] and Bercot B[†].
Molecular epidemiology of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* isolates in France
Clinical Microbiology and Infection, 2017, 23(12):968-73.
[†]ces auteurs ont contribué de façon équivalente à la publication.
- P27 : Masson-Behar, **Jacquier H.**, Richette P, Ziza JM., Zeller V, Rioux C, Coustet B, Dieudé P and Ottaviani S.
Arthritis secondary to meningococcal disease: a case series of seven patients.
Medicine, 2017, 96(29):e7573.
- P28 : de Lastours V, Goulenok T, Guérin F, **Jacquier H**, Eyma C, Chau F, Cattoir V, Fantin B.
Ceftriaxone promotes the emergence of AmpC-overproducing Enterobacteriaceae in gut microbiota from hospitalized patients.
European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2018, 37(3):417-21.
- P29 : Limelette A, Giusti D, Anuset D, Beaupuis C, **Jacquier H**, Dechamps C, Bani F, Guillard T, Nguyen Y.
Amoxicillin-tolerant *Pasteurella multocida* strain isolated from chronic dermohypodermatitis after suboptimal exposure to amoxicillin is not associated with reduced growth rate.
Journal of Medical Microbiology, 2018, 67(4):579-84.
- P30 : Garinet S, Fihman V, **Jacquier H**, Corvec S, Le Monnier A, Guillard T, Cattoir V, Zahar JR, Woerther PL, Carbonnelle E, Wargnier A, Kernéis S, Morand PC; GMC.
Elective distribution of resistance to beta-lactams among *Enterobacter cloacae* genetic clusters.
Journal of Infection, 2018, 77(3):178-82.
- P31 : **Morel F**, **Jacquier H**, Desroches M, Fihman V, Kumanski S, Cambau E, Decousser JW, Berçot B.
Use of Andromas and Bruker MALDI-TOF MS in the identification of *Neisseria*.
European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2018, 37(12):2273-7.
- P32 : Nicolas-Chanoine MH, Vigan M, Laouénan C, Robert J; **“E-carb Study Group”**.
Risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a French case-control study.
European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2019, 38(2):383-93.

- P33 : Hobson CA, Bonacorsi S, Fahd M, Baruchel A, Cointe A, Poey N, **Jacquier H**, Doit C, Monjault A, Tenailon O, Birgy A.
Successful treatment of a bacteremia due to NDM-1-producing *Morganella morganii* with Aztreonam and Ceftazidime-avibactam combination in a pediatric patient with hematologic malignancy.
Antimicrobial Agents Chemotherapy, 2018, 29;63(2). pii: e02463-18.
- P34 : **Cointe A**, Péan de Ponfilly G, Munier A.L., Bachir M, Benmansour H, Crémieux A.C., Forien M, Frazier A, Krief E, Cambau E, **Jacquier H**.
Native Joint Septic Arthritis due to *Clostridium tarantellae*.
Anaerobe, 2019, 56:46-48.
- P35 : Garnier M, Gallah S, Vimont S, Benzerara Y, Labbe V, Constant AL, Siami S, Guerot E, Compain F, Mainardi JL, Montil M, Quesnel C; **BLUE-CarbA study group**.
Multicentre randomised controlled trial to investigate usefulness of the rapid diagnostic β LACTA test performed directly on bacterial cell pellets from respiratory, urinary or blood samples for the early de-escalation of carbapenems in septic intensive care unit patients: the BLUE-CarbA protocol.
BMJ Open, 2019, 9(2):e024561.
- P36 : Pilmis B, Lourtet-Hascoët J, Barraud O, Piau C, Isnard C, Hery-Arnaud G, Amara M, Merens A, Farfour E, Thomas E, **Jacquier H**, Zahar JR, Bonnet E, Monnier AL, Cattoir V, Corvec S, Boutoille D, de Ponfilly GP, Reissier S; GMC Study Group.
Be careful about MICs to amoxicillin for patients with Streptococci-related infective endocarditis.
International Journal of Antimicrobial Agents, 2019, 53(6):850-4.
- P37 : Bourrel AS, Poirel L, Royer G, Darty M, Vuillemin X, Kieffer N, Clermont O, Denamur E, Nordmann P, Decousser JW; **IAME Resistance Group**.
Colistin resistance in Parisian inpatient faecal *Escherichia coli* as the result of two distinct evolutionary pathways.
Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2019, 74(6):1521-30.
- P38 : Philippon A, **Jacquier H**, Ruppé E, Labia R.
Structure-based classification of class A beta-lactamases, an update.
Current Research in Translational Medicine, 2019, pii: S2452-3186(19)30021-2.
- P39 : Kieffer N, Royer G, Decousser JW, Bourrel AS, Palmieri M, Ortiz De La Rosa JM, **Jacquier H**, Denamur E, Nordmann P, Poirel L.
mcr-9, an inducible gene encoding an acquired phosphoethanolamine transferase in *Escherichia coli*, and its origin.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2019, pii: AAC.00965-19.
- P40 : Royer G, Melloul E, Roisin L, Courbin V, **Jacquier H**, Lepeule R, Coutte L, Darty M, Fihman V, Lim P, Decousser JW, Rodriguez C, Woerther PL.
Complete genome sequencing of *Enterococcus faecalis* strains suggests a role of Ebp deletions in infective endocarditis relapses.
Clinical Microbiology and Infection, 2019,pii: S1198-743X(19)30395-7.

- P41 : Poncin T, Merimeche M, Braille A, Mainardis M, Bebear C, **Jacquier H**, Berçot B.
Two cases of multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* related to travel in south-eastern Asia, France, June 2019.
Euro Surveillance, 2019, 24(36):1-4.
- P42 : Le Maréchal M, Agrinier N, Cattoir V, Pulcini C, **on behalf of the ABS-CM working group.**
A nationwide survey on involvement of clinical microbiologists in antibiotic stewardship programmes in large French hospitals.
European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2019, 38(12):2235-2241.
- P43 : **Jacquier H**, Fihman V, Amarsy R, Vicaut E, Bousson V, Cambau E, Crémieux AC, Delcey V, Hannouche D, Kaci R, Laredo JD, Meunier F, Nizard R, Ottaviani S, Parlier C, Richette P, Sellier P, Zadegan F, Lioté F, Berçot B.
Benefits of Polymerase Chain Reaction Combined With Culture for the Diagnosis of Bone and Joint Infections: A Prospective Test Performance Study.
Open Forum in Infect Diseases, 2019, 6(12):1-9.
- P44 : **Jacquier H**, Vironneau P, Dang H, Verillaud B, Lamers G, Herman P, Vicaut E, Tessier N, Bidet P, Varon E, Van Den Abbeele T, Cambau E, Bercot B, Kania R.
Bacterial biofilm in adenoids of children with chronic otitis media. Part II: a case-control study of nasopharyngeal microbiota, virulence, and resistance of biofilms in adenoids.
Acta Otolaryngology, 2020,140(3):220-4.
- P45 : **Jacquier H**, Miltgen G, Hoarau D, Kumanski S, Rollot O, Bruniquet S, Ndeikoundam Ngangro N, Li Pat Yuen G, Belmonte O, Bercot B, Roquebert B.
Molecular epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* clinical isolates in Reunion and Mayotte.
Sexually Transmitted Infections, 2020, 96(7):478-9.
- P46 : Caméléna F, Morel F, Merimeche M, Decousser JW, **Jacquier H**, Clermont O, Darty M, Mainardis M, Tenailon O, Denamur E, Berçot B and the IAME Resistance Group.
Genomic characterization of 16S rRNA methyltransferase-producing *Escherichia coli* isolates from Paris area, France.
Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2020, 1;75(7):1726-1735.
- P47 : **Delannoy Q**, Pean-de-Ponfilly G, Mesnil C, Severin C, Robert J, Plaisance P, Freund Y, Hausfater P, Cambau E, **Jacquier H**[†], Chauvin A[†].
Validation of the Bacterial Meningitis Score in adults consulting at an emergency department: a retrospective multicentric study.
European Journal of Emergency Medicine, 2020, 27(6):447-53.
[†]ces auteurs ont contribué de façon équivalente à la publication.
- P48 : Dejoies L, Boukthir S, Pean de Ponfilly G; Leguen R, Zouari A, Potrel S, Collet A, Auger G, **Jacquier H**, Fihman V, Dortet L, Cattoir V.
Performances of commercial methods for linezolid susceptibility testing in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*
Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2020, 1;75(9):2587-93.

- P49 : de Lastours V, Laouénan C, Royer G, Carbonnelle E, Lepeule R, Esposito-Farèse M, Clermont O, Duval X, Fantin B, Mentré F, Decousser JW, Denamur E, Lefort A, on behalf of the **SEPTICOLI group**.
Mortality in *Escherichia coli* bloodstream infections: antibiotic resistance still does not make it.
Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2020, 1;75(8):2334-43.
- P50 : **Vaittinada Ayar P, Jacquier H**, Deniau B, Azibani F, Mebazaa A, Blet A.
Analysis of blood culture in a rat model of cecal ligation and puncture induced sepsis.
Intensive Care Medicine Experimental, 2020, 8(18):1-4.
- P51 : **Jacquier H**, Péan de Ponfilly G, Chauvin A, Amarsy R, Benmansour H, Hoang-Nguyen DT, Lecorché E, Mesnil C, Mougari F, Munier AL, Salmona M, Berçot B, Le Goff J, Cambau E.
Impact of a 24/7 rapid molecular assay for influenza detection on the prescription of oseltamivir.
Open Forum in Infectious Diseases, 2020, 25;7(9):ofaa374.
- P52 : Hobson CA, Bonacorsi S, **Jacquier H**, Choudhury A, Magnan M, Cointe A, Bercot B, Tenailon O, Birgy A.
KPC beta-lactamases are permissive to insertions and deletions conferring substrate spectrum modifications and resistance to ceftazidime-avibactam.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2020, 64(12):e01175-20.
- P53 : Gastli N, Loubinoux J, Daragon M, Lavigne JP, Saint-Sardos P, Pailhoriès H, Lemarié C, Benmansour H, Camille d'Humières, Broutin L, Dauwalder O, Levy M, Auger G, Kernéis S, Cattoir V; **French FA-PP study group**.
Multicentric evaluation of BioFire FilmArray Pneumonia Panel for rapid bacteriological documentation of pneumonia.
Clinical Microbiology and Infection, 2020, 27(9):1308-1314.
- P54 : Chotard E, **Jacquier H**, Bart G, Richette P, Rioux C, Joly V, Goossens J, Palazzo E, Forien M, Jelin G, Yazdanpanah Y, Dieudé P, Le Goff B, Ottaviani S.
MRI Features Associated With the Detection of Microbial Pathogens by CT-Guided Biopsy in Septic Spondylodiscitis.
Journal of Clinical Rheumatology, 2020, Dec 15 [Epub ahead of print].
- P55 : **Manquat E**, Le Dorze M, Pean De Ponfilly G, Benmansour H, Amarsy R, Cambau E, Soyer B, Chousterman BG, **Jacquier H**.
Impact of systematic screening for AmpC-hyperproducing Enterobacterales intestinal carriage in Intensive Care Unit Patients.
Annals of Intensive Care, 2020, 10(1):149 s13613-020-00754-9.
- P56 : De Ponfilly GP, Lourtet-Hascoet J, Porcheret H, Cambau E, Le Monnier A, **Jacquier H**, Vasse M†, Farfour E†
Seasonal variations in blood culture numbers and time to positivity and potential impact of reducing incubation periods
European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2021, 40(10):2087-2093.
†ces auteurs ont contribué de façon équivalente à la publication.

- P57 :** Hobson CA, Cointe A, **Jacquier H**, Choudhury A, Magnan M, Courroux C, Tenailon O, Bonacorsi S, Birgy A.
Cross-resistance to cefiderocol and ceftazidime-avibactam in KPC β -lactamase mutants and the inoculum effect.
Clinical Microbiology and Infection, 2021, 27(8):1172.e7-1172.e10.
- P58 :** Royer G, Roisin L, Demontant V, Lo S, Coutte L, Lim P, Pawlotsky JM, **Jacquier H**, Lepeule R, Rodriguez C, Woerther PL.
Microdiversity of *Enterococcus faecalis* isolates in cases of Infective Endocarditis: selection of non-synonymous mutations and large deletions is associated with phenotypic modifications.
Emerging Microbes Infection, 2021, 29:1-181.
- P59 :** Royer G, Darty MM, Clermont O, Condamine B, Laouenan C, Decousser JW, Vallenet D, Lefort A, de Lastours V, Denamur E; COLIBAFI and **SEPTICOLI groups**
Phylogroup stability contrasts with high within sequence type complex dynamics of *Escherichia coli* bloodstream infection isolates over a 12-year period.
Genome Medicine, 2021, 13(1):77.
- P60 :** Péan de Ponfilly G, Benmansour H, Manda V, Lecorche E, Mougari F, Munier AL, Temim S, Amarsy R, **Jacquier H**, Cambau E.
Impact of 24/7 loading of blood culture bottles in a new automated incubator on the diagnosis of bloodstream infections.
European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2021, s10096-021-04283-6.
- P61 :** Caméléna F, Poncin T, Dudoignon E, Salmona M, Le Goff J, Donay JL, Lafaurie M, Darmon M, Azoulay E, Plaud B, Mebazaa A, Depret F, **Jacquier H**, Berçot B.
Rapid identification of bacteria from respiratory samples of patients hospitalized in intensive care units, with FilmArray Pneumonia Panel Plus
International Journal of Infectious Diseases, 2021, 108:568-573.
- P62 :** Amarsy R, **Jacquier H**, Munier AL, Merimèche M, Berçot B, Mégarbane B.
Outbreak of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in the intensive care unit during the COVID-19 pandemic: another nightmare.
American Journal of Infection Control, 2021, 49(10):1324-1326.
- P63 :** Lefeuvre C, Salmona M, Bondeelle L, Houdouin V, Feghoul L, **Jacquier H**, Mercier-Delarue S, Bergeron A, LeGoff J.
Frequent lower respiratory tract disease in hematological patients with Parainfluenza virus type 3 infection.
Journal of Medical Virology, 2021, 93(11):6371-6376.
- P64 :** Féron F, de Ponfilly GP, Potier L, Gauthier DC, Salle L, Laloi-Michelin M, Munier AL, **Jacquier H**, Vidal-Trécan T, Julla JB, Carlier A, Abouleka Y, Venteclef N, Grall N, Mercier F, Riveline JP, Senneville É, Gautier JF, Roussel R, Kevorkian JP.
Reliability and Safety of Bedside Blind Bone Biopsy Performed by a Diabetologist for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Osteomyelitis
Diabetes Care, 2021, 2:dc203170.

- P65 : **Péan de Ponfilly G**, Chauvin A, Salmona M, Benmansour H, Bercot B, Camelena F, Courbin V, Eyer X, Lecorche E, Mougari F, Munier AL, Revue E, LeGoff J, Cambau E, **Jacquier H**
Impact of a 24/7 multiplex-PCR on the management of patient with confirmed viral meningitis.
Journal of Infection, 2021, 6:S0163-4453(21)00496-5.
- P66 Beauruelle C, Plouzeau C, Grillon A, Isnard C, Corvec S, Degand N, **Jacquier H**, Amara M, Mizrahi A, Diedrich T, Piau C, Farfour E, Bonzon L, Le Brun C, Walewski V, Bille E, Dortet L, Guillard T, Soismier N, Le Guen R, Morand P, de Ponfilly GP, Le Monnier A, Héry-Arnaud G.
Capnocytophaga zoonotic infections: a 10-year retrospective study (the French CANCAN study).
European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2022, 41(4):581-588.
- P67 Whipple disease mimicking polymyalgia rheumatica with initial response to tocilizumab.
Meudec L, Jelin G, Goossens J, Forien M, **Jacquier H**, Dieudé P, Ottaviani S.
Internal Medicine Journal, 2021, 51(12):2151-2152.
- P68 Genomic and antimicrobial resistance analyses of *Neisseria gonorrhoeae* isolates, Burkina Faso, 2018-2019.
Congo-Ouedraogo M, Poncin T, Sangaré L, Mérémeche M, Braille A, **Jacquier H**, Ouedraogo AS, Dah E, Traore I, Corander J, Haukka K, Berçot B, Godreuil S.
Journal of European Academy of Dermatology and Venereology, 2022, 36(7):e565-e568
- P69 Inoculum effect of Enterobacterales co-expressing OXA-48 and CTX-M on the susceptibility to ceftazidime/avibactam and meropenem
Mizrahi A, Chat L, Danjean M, Mory C, Nguyen Van JC, Péan de Ponfilly G, Caméléna F, Le Monnier A, Bercot B, Birgy A, **Jacquier H**, Pilmis B.
European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2022, 41(5):853-858
- P70 Antimicrobial resistance in Enterobacterales recovered from urinary tract infections in France.
Farfour E, Dortet L, Guillard T, Chatelain N, Poisson A, Mizrahi A, Fournier D, Bonnin RA, Degand N, Morand P, Janvier F, Fihman V, Corvec S, Broutin L, Le Brun C, Yin N, Héry-Arnaud G, Grillon A, Bille E, Jean-Pierre H, Amara M, Jaureguy F, Isnard C, Cattoir V, Tristan Dietrich T, Emilie Flevin E, Merens A, **Jacquier H**, Vasse M.
Pathogens, 2022, 11(3):356.
- P71 Comparison of Patients Infected With Delta Versus Omicron COVID-19 Variants Presenting to Paris Emergency Departments : A Retrospective Cohort Study.
Bouزيد D, Visseaux B, Kassasseya C, Daoud A, Fémy F, Hermand C, Truchot J, Beaune S, Javaud N, Peyrony O, Chauvin A, Vaïttinada Ayar P, Bourg A, Riou B, Marot S, Bloom B,

- Cachanado M, Simon T, Freund Y; IMProving Emergency Care (IMPEC) FHU Collaborators Group*, Salmons M, Le Goff J, Veyer D, Chocron R, Augustin C, Rozenberg F, Meritet JF, Schnuriger A, Fourati S, Khellaf M, Coulomb A, Gindre F, Aloui K, **Jacquier H**, Eyer X, Choquet C, Ing V, Pavlovsky T, Houhou-Fidouh N, Ferré V, Landraud L, Goulet H, Yordanov Y, Berard L, Rousseau A, Morel T, Vieux T, Cahen S, Saib M; IMProving Emergency Care (IMPEC) FHU Collaborators Group. *Annals of Internal Medicine*, 2022, 175(6):831-837.
- P72 Detection of *Klebsiella pneumoniae* isolates coproducing the plasmid-encoded 16S rRNA methyltransferase RmtF and carbapenemase in Paris, France. Caméléna F, Poncin T, Magnan M, **Jacquier H**, Merimèche M, Berçot B. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2022, 10:106634.
- P73 Local and Global Protein Interactions Contribute to Residue Entrenchment in Beta-Lactamase TEM-1. **Birgy A**, Magnan M, Hobson CA, Figliuzzi M, Panigoni K, Codde C, Tenailon O, **Jacquier H**. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11(5):652.
- P74 Genetic and Phenotypic Study of the *Pectobacterium versatile* Beta-Lactamase, the Enzyme Most Similar to the Plasmid-Encoded TEM-1. Royer G, Dixit Z, Pédrón J, Pierrat G, Demontant V, Berçot B, Rodriguez C, Barny MA, **Jacquier H**, Woerther PL. *Applied Environmental Microbiology*, 2022, 88(11):e0022022.
- P75 Early-onset neonatal sepsis in the Paris area: a population-based surveillance study from 2019 to 2021. Sikias P, Biran V, Foix-L'Hélias L, Plainvert C, Boileau P, Bonacorsi S; **EOS study group**. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022 Jul 28: Online ahead of print.
- P76 KPC variants resistant to ceftazidime-avibactam: an evolutionary overview Hobson C, **Pierrat G**, Tenailon O, Bonacorsi S, Bercot B, Jaouen E, **Jacquier H**[†], Birgy A[†] *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2022, 66(9):e0044722. [†]ces auteurs ont contribué de façon équivalente à la publication.
- P77 Detection of SARS-CoV-2 in Saliva and Nasopharyngeal Swabs According to Viral Variants. Salmons M, Chaix ML, Feghoul L, Mahjoub N, Maylin S, Schnepf N, **Jacquier H**, Walle EM, Helary M, Mellon G, Osinski N, Zebiche W, Achili Y, Amarsy R, Mahé V, Le Goff J, Delauger C. *Microbiology Spectrum* 2022, 10(6):e0213322
- P78 Multicenter Evaluation of the FilmArray Blood Culture Identification 2 Panel for Pathogen Detection in Bloodstream Infections. Caméléna F, Péan de Ponfilly G, Pailhoriès H, Bonzon L, Alanio A, Poncin T, Lafaurie M, Dépret F, Cambau E, Godreuil S, Chenouard R, Le Monnier A, **Jacquier H**, Berçot B.

- P79** Evaluation of ceftolozane-tazobactam susceptibility on a French nationwide collection of Enterobacterales.
Jousset AB, Bernabeu S, Emeraud C, Bonnin RA, Lomont A, Zahar JR, Merens A, Isnard C, Soismier N, Farfour E, Fihman V, Yin N, Barraud O, **Jacquier H**, Ranc AG, Laurent F, Corvec S, d'Epenoux LR, Bille E, Degand N, Plouzeau C, Guillard T, Cattoir V, Mizrahi A, Grillon A, Janvier F, Brun CL, Amara M, Bastide M, Lemonnier A, Dortet L; GMC-study Group.
Journal of Global Antimicrobial Resistance, 2023, 26;32:78-84

Publications nationales ou didactiques

- Pi : **Jacquier H**, Cruaud P, Poilane I, Lachassinne E, Gaudelus J, Collignon A.
Activité *in vitro* de la moxifloxacine (8-méthoxyquinolone) seule ou en association avec le céfotaxime sur les streptocoques du groupe B.
Pathologie Biologie, 2007, 55(8-9):412-7.
- Pii : Fantinato C, Garin-Bastuji B, **Jacquier H**, Raskine L, Delcey V, Albert D, Sanson-Le-Pors MJ, Berçot B.
Infections récidivantes à *Brucella melitensis* chez un patient d'origine turque.
Option Bio, 2011, 22(459):17-9.
- Piii : Delaval A, Porcheret H, **Jacquier H**.
Ostéomyélite cryptococcique chez un patient atteint d'hépatite B chronique.
Immuno-analyse et biologie spécialisée, 2012, 27(6):362-4.
- Piv : Shoai Tehrani M, Hajage D, Fihman V, Tankovic J, Cau S, Day N, Visseaux C, Carbonnelle E, Kouatchet A, Cattoir V, Nhan TX, Corvec S, **Jacquier H**, Jauréguy F, Le Monnier A, Morand P, Zahar JR; on behalf the Groupe de microbiologie clinique.
Gram-negative bacteremia: which empirical antibiotic therapy?
Médecine et Maladies Infectieuses, 2014, 44(4):159-66.
- Pv : **Vidal P**, **Jacquier H**.
Détection des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu et carbapénémases.
Revue de Biologie Médicale (ex feuillets de biologie), 2019, 350.
- Pvi : Amarsy R, Pean de Ponfilly G, Benmansour H, **Jacquier H**, Cambau E, Megarbane B.
Serratia marcescens outbreak in the intensive care unit during the COVID-19 pandemic: a paradoxical risk?
Médecine et Maladies Infectieuses, 2020, 50(8):750-1.
- Pvii : T. Guillard, **H. Jacquier**, A. Muggeo, E. Cambau.
Entérobactéries et fluoroquinolones : mécanismes de résistance et antibiogramme.
EMC - Biologie médicale, 2020, 1-10.

Pviii : Farfour E, Degand N, Riverain E, Fihman V, Le Brun C, Péan de Ponfilly G, Muggeo A, Jousset A, Piau C, Lesprit P; **GMC study group**.
Fosfomycin, from susceptibility to resistance: Impact of the new guidelines on breakpoints.
Médecine et Maladies Infectieuses, 2020, 50(7):611-6.

Article en révision

Px : **Jacquier H**, Page AL, Coldiron ME, Assao B, Bridier-Nahmias A, Chau F, Condamine B, Guindo O, Magnan M, Langendorf C, Denamur E, de Lastours V,
Community fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Niger
En révision à "Journal of Infection"

Articles en préparation

Px : **Courbin V**, Péan de Ponfilly G, Benmansour H, Bercot B, Bizot P, Crémieux AC, Hoang-Nguyen DT, Krief E, Munier AL, Poncin T, Sbaa G, Cambau E, **Jacquier H**
Impact of early methicillin-resistance detection in orthopedic device-related infections

ANNEXE 2 : liste des communications

Communications internationales : 33

Communication nationales : 61

Liste des présentations orales avec invitation

- C1 : Tenaillon O, **Jacquier H**, Birgy A, Guglielmini J, Couce A, Le Nagard H.
Discreteness and continuity in Adaptive Landscape.
Annual meeting of the Society for Molecular Biology and Evolution, Vienna, Juillet 2015.
- C2 : **Jacquier H**, Bizot P.
Changement de prothèse en un temps ou deux temps, quel est votre choix ?
Journée Régionale des Infections Ostéo-articulaires, Paris, Septembre 2016.
- C3 : **Gallois E**, Birgy A, Kemble H, Chapron A, Tenaillon O, **Jacquier H**.
Paysage adaptatif de la résistance aux bêta-lactamines.
Rencontres scientifiques de l'ANSES, Paris, Novembre 2017.
- C4 : **Courbin V**, Péan de Ponfily G, Benmansour H, Bizot P, Crémieux A.C, Hoang-Nguyen D, Krief E, Munier A.L, Cambau E, **Jacquier H**.
Détection de la méticillino-résistance par PCR Xpert MRSA SSTI dans les infections sur matériel.
Journée Régionale des Infections Ostéo-articulaires, Paris, Octobre 2018.
- C5 : **Jacquier H**, Benmansour H, Péan de Ponfily G, Hoang-Nguyen D, Mougari F, Berçot B, Lecorché E, Munier A.L, Mesnil C, Chauvin A, Le Goff J, Cambau E.
Impact d'une détection 24/7 Xpress de la grippe et du VRS sur la juste prescription d'Oseltamivir.
38^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2018.
- C6 : **Jacquier H**, Visseaux B.
Impact et place des tests syndromiques rapides.
Journées scientifiques du Syndicat des Biologistes, Paris, Avril 2018.
- C7 : **Jacquier H**, Visseaux B.
Impact et place des tests syndromiques rapides.
Journées d'Innovation en Biologie, Paris, Octobre 2018.
- C8 : **Micaëlo M**, Goubard A, La Ruche G, Denamur E, Tenaillon O, Cambau E, **Jacquier H**, Bercot B.
Molecular epidemiology of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* isolates in France.
3rd International Caparica Conference in Antibiotic Resistance (IC2AR), Caparica, Juin 2019
- C9 : **Courbin V**, Pean de Ponfily G, Vidal P, Amara M, Barraud O, Bercot B, Cambau E, Camelena F, Carbonnelle E, Cattoir V, Fihman V, Galakhoff N, Hery-Arnaud G, Janvier F, Le Guen R, Le Monnier A, Nguyen JC, Ogouma L, Piau C, Plouzeau C, Poncin T, Rasoandransana S, Walewski V, Farfour E, **Jacquier H**.
Stratégies d'antibiogramme accéléré pour les bactériémies : RAST versus moléculaire.
21^{èmes} Journées Nationales d'Infectiologie, Poitiers, Septembre 2020.

- C10 : **Jacquier H**
Rationnel des combinaisons d'antibiotiques dans les ciments orthopédiques pour fixer les prothèses lors des révisions septiques. Le point de vue du microbiologiste
5ème Congrès national des Infections Ostéo-Articulaire, Lyon, Octobre 2021
- C11 : **Péan de Ponfily G**, Chauvin A, Salmona M, Benmansour H, Bercot B, Camelena F, Courbin V, Eyer X, Lecorche E, Mougari F, Munier AL, Revue E, LeGoff J, Cambau E, **Jacquier H**.
Impact d'une PCR multiplex 24/7 sur la prise en charge des méningites virales
41ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2021
- C12 : **Jacquier H**
Clinical impact of POCT on antimicrobial stewardship & contact isolation
33rd European Congress Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Copenhague, Avril 2023
- C13 : **Jacquier H**
Le point sur les Point of Care : apport de la microbiologie délocalisée
24^{èmes} Journées Nationales d'Infection, Grenoble, Juin 2023

Liste des présentations orales sans invitation

Conférences internationales

- C14 : Zadegan F, **Mougari F**, **Jacquier H**, Bercot B, Delcey V, Hannouche D, Cambau E.
Prosthetic infection due to *Granulicatella adiacens* after dental cares (CO-102)
31st Annual meeting of the European Bone and Joint Infection Society, Montreux, Septembre 2012.
- C15 : Jost C, Berçot B, **Jacquier H**, Raskine L, Cambau E.
Rapid Detection of Group B Streptococcal in gastric fluid from newborns: evaluation of the Cepheid Xpert(tm) GBS Assay (O675).
23rd European Congress Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Berlin, Avril 2013.
- C16 : Amarsy-Guerle R, Mougari F, **Jacquier H**, Riahi J, Raskine L, Berçot B, Cambau E.
Rapid detection of pathogenic microorganisms in blood and fluids using the multiplex PCR ready-to-use FilmArray blood culture (FABC) assay (O183).
24th European Congress Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Barcelona, Mai 2014.
- C17 : De Curraize C, Goubard A, La Ruche G, **Jacquier H**, Sednaoui P, Cambau E, Bercot B.
Surveillance of gonococcal decreased susceptibility to extended-spectrum cephalosporins in France (O093).
25th European Congress Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Copenhague, Mai 2015.
- C18 : **Birgy A**, Panigoni K, Pintard C, Launay A, Tenaillon O, **Jacquier H**.
Adaptative landscapes of TEM-1 and CTX-M-15 Beta-Lactamases (abstract 4580).
ASM (American Society of Microbiology) Microbe, Boston, Juin 2016.
- C19 : Birgy A, Kemble H, Mullaert J, **Jacquier H**, Tenaillon O.
The thermodynamical roots of pair-wise epistasis in alpha helix of beta-lactamase TEM-1 (O-03-OS13).
Congress of the Society for Molecular Biology & Evolution, Tokyo, Juillet 2018.

- C20 : Vaïttinada Ayar P, **Jacquier H**, Deniau B, Mebazaa A, Blet A.
New guidelines in sepsis animal modeling: about antimicrobial therapy endpoints in cecal ligation puncture in rats (abstract 19402).
32th Annual Congress of the European Society of Intensive Medicine, Berlin, Octobre 2019.

Conférences nationales

- C21 : **Jacquier H**, Mazel D, Zaoui C, Sanson-Le-Pors M.J, Berçot B.
Contribution des sites *attC* à l'expression du second gène cassette dans les intégrons de classe 1 (CO-201)
28^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2008.
- C22 : Grohs P, Podglajen I, Carbonnelle E, Rottman E, Herrmann J.L, Dewailly A, Boucher S, Tenza S, **Jacquier H**, Buu-Hoï A, Gutmann L, Sanson Le Pors M.J, Raskine L.
Étude comparative de systèmes d'identification bactérienne par spectrométrie de masse MALDI-TOF (CO-80).
29^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2009.
- C23 : **Jacquier H**, Corvec S, Le Monnier A, Bille E, Zahar J.R, Jauréguy F, Carbonnelle E, Fihman V, Tankovic J, Cattoir V.
Étude multicentrique prospective des prélèvements positifs à bacilles à Gram négatif non fermentaires : données microbiologiques (CO-79).
29^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2009.
- C24 : **Jacquier H**, Corvec S, Le Monnier A, Bille E, Zahar J.R, Jauréguy F, Carbonnelle E, Fihman V, Tankovic J, Cattoir V.
Bacilles Gram négatif non fermentant : de l'épidémiologie à la maîtrise de la diffusion de la résistance.
Concertations Multidisciplinaires en Infectiologie, Paris, Février 2010.
- C25 : Shoai Tehrani M, Cau S, Day N, Nahn T, Visseaux C, Carbonnelle E, Cattoir V, Corvec S, Fihman V, **Jacquier H**, Jauréguy F, Le Monnier A, Tankovic J, Zahar JR.
Bactériémies communautaires à bacilles à Gram négatif (BGN) : prévalence et facteurs de risque associés à la résistance.
30^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2010.
- C26 : **Jacquier H**, Marcadé G, Raffoux E, Donay JL, Arlet G, and Cambau E.
Sélection *in vitro* et *in vivo* de TEM-158, un allèle de TEM résistant aux inhibiteurs de bêta-lactamases et à la ceftazidime (CO-218).
32^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2012.
- C27 : Amarsy-Guerle R, **Jacquier H**, Raskine L, Mougari F, Berçot B, Cambau E.
Impact des nouvelles recommandations du CA-SFM concernant les entérobactéries productrices de BLSE : confrontation entre l'antibiogramme et les concentrations minimales inhibitrices (CO-37).
9^{ème} Congrès de la Société Française de Microbiologie, Lille, Février 2013.
- C28 : Le Monnier A, Duburcq A, Zahar JR, Corvec S, Guillard T, Cattoir V, Woerther PL, Fihman V, Lalande V, **Jacquier H**, Mizrahi A, Farfour E, Morand P, Marcadé G, Fagnani F, Barbut F, Groupe de Microbiologie Clinique.

- Infection à *Clostridium difficile* : une étude multicentrique sur l'incidence et le surcoût des récurrences (CO-103).
33^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2013.
- C29 : Saidani M, Couzigou C, Nguyen J.C, Héry-Arnaud G, Cattoir V, Fihman V, Morand P, **Jacquier H**, Marcadé G, Scorvec S, Guillard T, Grillon A, Canis F, Farfour E, Le Monnier A.
Épidémiologie des pyélonéphrites et des prostatites communautaires en France : les recommandations pour les traitements probabilistes sont-elles toujours adaptées (CO-241) ?
33^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2013.
- C30 : **Birgy A**, Launay A, Chapron A, Tenaillon O, **Jacquier H** .
Le paysage adaptatif des bêta-lactamases TEM-1 et CTX-M-15 (CO-025).
36^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2016.
- C31 : Péan de Ponfilly G, Benmansour H, Munier AL, Amarsy R, Lecorche E, Mougari F, **Jacquier H**, Cambau E.
Impact clinique de la PCR multiplex "Blood culture unyvero" dans les bactériémies associées aux soins (CO-055).
38^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2018.
- C32 : Munier AL, Péan de Ponfilly G, Haehnel O, Hoang Nguyen DT, Frazier A, Bizot P, **Jacquier H**, Crémieux AC.
Infections ostéo-articulaires chez le greffé ou transplanté (CO.03).
4^{ème} Congrès national des Infections Ostéo-Articulaire, Paris, Octobre 2019.
- C33 : **Courbin V**, Benmansour H, Bizot P, Crémieux AC, Hoang-Nguyen DT, Krief E, Munier AL, Cambau E, **Jacquier H**.
Épidémiologie des infections ostéo-articulaires sur matériel à l'hôpital Lariboisière, et apport de la PCR Xpert MRSA/SA SSTI pour une modification précoce de l'antibiothérapie probabiliste (CO.43).
4^{ème} Congrès national des Infections Ostéo-Articulaire, Paris, Octobre 2019.
- C34 : Beauruelle C, Plouzeau-Jayle Chloe, Grillon A, Langris H, Corvec S, Degand N, **Jacquier H**, Mizrahi A, Diedrich T, Piau C, Farfour E, Bonzon L, Le Brun C, Walewski V, Bille E, Dortet L, Guillard T, Soismier N, Le Guen R, Morand P, Le Monnier A, Hery-Arnaud G.
Zoonoses à *Capnocytophaga* spp. : une étude française multicentrique (French CANCAN study)(CO-071).
39^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2019.
- C35 : Camelena F, Poncin T, Dudoignon E, Donay J.L, Darmon M, Lafaurie M, **Jacquier H**, Plaud B, Mebazaa A, Dépret F, Bercot B.
Performance du FilmArray Pneumonia panel chez des patients en réanimation (CO-031).
40^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2020.
- C36 : Poncin T, Mouhim H, Reydellet N, Segouin C, Fouéré S, Caméléna F, **Jacquier H**, Courbin V, Plenel E, Molina JM, Chaix ML, Delaugerre C, Berçot B.
Dépistage décentralisé de *C. trachomatis* et *N. gonorrhoeae* - Checkpoint, Le-Marais, Paris (CO-033)
40^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2020.

- C37 : **Pierrat G**, Choudhury A, Birgy A, El-Meouche I, Feller G, Kerf F, Mercuri P, Bouillenne F, Gross V, Hobson C, Mechulam Y, Tenaillon O, Galleni M, **Jacquier H**
Plasticité adaptative de la carbapénémase KPC (CO-016)
41^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2021.
- C38 : Royer G, Roisin L, Demontant V, Lo S, Coutte L, Lim P, Pawlotsky JM, **Jacquier H**, Lepeule R, Rodriguez C, Woerther PL.
Étude génétique et phénotypique de la bêta-lactamase de *Pectobacterium versatile*, l'enzyme la plus proche de TEM-1 (CO-066)
42^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2022.
- C39 : **Birgy A**, Magnan M, Hobson CA, Figliuzzi M, Panigoni K, Codde C, Tenaillon O, **Jacquier H**.
Les interactions locales et globales de TEM-1 contribuent à la fixation d'une mutation délétère compensée (CO-082)
42^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2022.

Liste des communications affichées

Conférences internationales

- C40 : **Jacquier H**, Cruaud P, Poilane I, Lachassinne E, Gaudelus J, Collignon A
In vitro activity of moxifloxacin (8-methoxyquinolone) alone or in combination with cefotaxime against group B streptococci
24th European Society for Paediatric Infectious Diseases Annual Meeting, Mai 2006
- C41 : **Jacquier H**, Mazel D, Zaoui C, Sanson-Le-Pors M.J, Berçot B
Contributions of the *attC* Sites for the Expression of the Second Gene in Class 1 Integron (C1-1930)
48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, Octobre 2008
- C42 : Woerther PL, Hugede HC, Sayadi S, Janssens AC, **Jacquier H**, Angebault C, Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Page AL, Andreumont A.
Dramatic Increase and Diversification of Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL) – Producing Enterobacteria Carriage Rates upon Hospitalization in a Pediatric Renutrition Center (Niger)(C6-681).
50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Boston, Octobre 2010.
- C43 : **Jacquier H**, Marcadé G, Raffoux E, Donay JL, Arlet G, and Cambau E.
In vivo selection of TEM-158, a Complex TEM Mutant, from the inhibitor-resistant TEM (IRT) TEM-35 (P1228).
22nd European Congress Clinical Microbiology and Infectious Diseases, London, Avril 2012.
- C44 : **Jacquier H**, Birgy A, Le Nagard H, Petit E, Poulain J, Barnaud G, Gros PA, Tenaillon O. Capturing Capturing the mutational landscape of an enzyme: mutation effects on beta-lactamase TEM-1 (P1180)
23rd European Congress Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Berlin, Avril 2013.

- C45 : Amarsy-Guerle R, **Jacquier H**, Raskine L, Mougari F, Berçot B, Cambau E.
Evaluation of BioMérieux Bact/ALERT polymeric bead-based FA Plus and FN Plus blood culture bottles for detection of bacteraemia (P1688).
23rd European Congress Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Berlin, Avril 2013.
- C46 : **Jacquier H**, Fihman V, Meunier F, Delcey V, Kaci R, Laredo JD, Lioté F, Zadegan F, Cambau E, Bercot B.
Use of molecular techniques in the microbial diagnosis of infectious spondylodiscitis (eP231).
24th European Congress Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Barcelona, Mai 2014.
- C47 : Micaëlo M, Berçot B, **Jacquier H**, La Ruche G, Goubard A, Cambau E.
Beta-lactams plasmid-mediated resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in France (P0977).
24th European Congress Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Barcelona, Mai 2014.
- C48 : **Jacquier H**, M Micaëlo M, Goubard A, La Ruche G, Denamur E, Tenailon O, Cambau E, Bercot B.
Molecular epidemiology of beta-lactamase resistance in *N. gonorrhoeae* isolates in France (SATURDAY-366).
ASM (American Society of Microbiology) Microbe, Boston, Juin 2016.
- C49 : Gaspar P.C, Kumanski S, Goubard A, Ndeikoundam N, **Jacquier H**, Meunier F, Cambau, E, Berçot B
Genotype diversity of cefixime-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolated in France 2014-2015 (SATURDAY-367)
ASM (American Society of Microbiology) Microbe, Boston, Juin 2016.
- C50 : **Rasoanandrasana S**, Raskine L, Decousser JW, Domrane C, Fihman V, **Jacquier H**, Cambau E.
Impact of swab model on Xpert® vanA/vanB PCR assay performances (P0975).
26th European Congress Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Amsterdam, 2016.
- C51 : **Jacquier H**, Nizard R, Lopes A, Meunier F, Simon F, Cambau E, Bercot B.
Diagnosis of Bone and Joint Infections by Electrospray Ionisation Mass Spectrometry (IRIDICA) (P0520).
26th European Congress Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Amsterdam, Avril 2016.
- C52 : **Jacquier H**, Fihman V, Meunier F, Delcey V, Kaci R, Laredo J.D, Lioté F, Zadegan F, Cambau E, Bercot B.
Performances of Prove-it Bone and Joint assay in the microbial diagnosis of osteoarticular infections (P0524).
26th European Congress Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Amsterdam, Avril 2016.
- C53 : Garinet S, Fihman V, Kerneis S, Le Monnier A, Zahar J.R, Cattoir V, Carbonnelle E, **Jacquier H**, Corvec S, Guillard T, Woerther P.L, Morand P.
Distribution of resistance to third generation cephalosporins among *Enterobacter cloacae* complex isolates from human clinical samples (P1543).
26th European Congress Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Amsterdam, Avril 2016.
- C54 : Agsous M, Damiot A, Pérochon M, Moreau C, Benmansour H, Berçot B, **Jacquier H**.
Impact of the filling of the Urine Monovette® on the results of the urinalysis (EV0162).
27th European Congress Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vienna, Avril 2017.

- C55 : Decousser JW, **Morel F**, Desroches M, **Jacquier H**, Fihman V, Cambau E, Bercot B.
Performance of Andromas and Bruker MALDI-TOF MS in the identification of *Neisseria* (EV0192).
27th European Congress Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vienna, Avril 2017.
- C56 : Benmansour H, Rasoanandrasana S, **Jacquier H**, Bidet P, Cambau E, Raskine L, Bonacorsi S, Bercot B.
Use of Amplidiag Bacterial GE assay in the diagnosis of bacterial diarrhoea (EV0195).
27th European Congress Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vienna, Avril 2017.
- C57 : Isnard C, Gravey F, **Jacquier H**, Le Monnier A, Le Manach-Kergueris F, Guillard T, Walewski V, Carbonelle E, Lanotte P, Le Brun C, Barraud O, Corvec S, Jebbloui A, Dortet L, Plouzeau C, Soismier N, and Cattoir V; on behalf of the GMC group.
Clinical significance and antimicrobial susceptibility of emerging uropathogens *Aerococcus urinae*, *Aerococcus sanguinicola* and *Actinotignum schaalii*: a multicentre prospective study (P0337).
27th European Congress Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vienna, Avril 2017.
- C58 : Feron, F, Salle-Teyssieres, Laloi-Michelin M, Vidal-Trecan H, **Jacquier H**, Lecorche E, Mougari F, Lopes A, Chopin D, Sellier PO, Laredo JD, Riveline JP, Mauvais-Jarvis F, Gauthier JF, Kevorkian JP.
Bedside blind bone biopsy for suspected diabetic foot osteitis: feasible, simple and useful (Abstract 998)
53rd Annual Meeting of the European-Association-for-the-Study-of-Diabetes, Lisbon, Septembre 2017.
- C59 : **Jacquier H**, Benmansour H, Péan de Ponfilly G, Bercot B, Hoang-Nguyen D., Lecorche E, Mougari F, Maylin S, Munier AL, Le Goff J., Cambau E.
Impact of Xpert[®] Flu/RSV XC assay implementation at Lariboisiere Hospital, Paris, France. (E0150)
28th European Congress Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Madrid, Avril 2018.
- C60 : Pilmis B, Lourtet J, Cattoir V, Barraud O, Bonnet E, Farfour E, Mérens A, **Jacquier H**, Amara M, Hery-Arnaud G, Péan de Ponfilly G, Ressler S, Corvec S, Isnard C, Le Monnier A.
Streptococcal endocarditis: clinical presentation and early predictors of in-hospital mortality (P2008)
28th European Congress Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Madrid, Avril 2018.
- C61 : Birgy A, Jacquier H, Magnan M, Fleurier S, Panigoni K, Lasvergnas J, Chapron A, Matic I, Tenaillon O
Exploring the mutational landscape of TEM-1 beta-lactamase reveals mechanism of bacterial death (POB-366)
Congress of the Society for Molecular Biology & Evolution, Tokyo, Juillet, 2018
- C62 : Mainardis M, Trombert-Paolantoni S, Poncin T, Braille A, Lastere S, Theodose R, Carod J, Loreaux C, Blanco P, Belmonte O, Roquebert B, Ngangro N, **Jacquier H**, Bebear C, Bercot B
Prevalence and survey of *Neisseria gonorrhoeae* susceptibility in French Overseas Departments on clinical samples (2017-2018)(abstract 1153)
33rd IUSTI-Europe Congress on Sexually Transmitted Infections, Tallinn, Septembre 2019.

- C63 : Péan de Ponfilly G, Benmansour H, Munier AL, Amarsy R, Lecorche E, Mougari F, **Jacquier H**, Cambau E.
Clinical evaluation of the Unyvero BCU Panel for the diagnosis of hospital-acquired bloodstream infection (P2362)
29th European Congress Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Avril 2019.

Conférences nationales

- C64 : **Jacquier H**, Buneaux F, Galliot-Guilley M.
Les adultérants urinaires en toxicomanie.
Journées de recherche clinique de Lariboisière, Novembre 2002.
- C65 : **Jacquier H**, Challier S, Yaich S, Richard B, Lortholary O, Berche P.
Candidoses profondes et complications vasculaires lors des transplantations rénales : Revues de la littérature et cas récents à l'hôpital Necker.
Journées Internationales de Biologie, Novembre 2004.
- C66 : Fihman V, **Jacquier H**, Meunier F, Lavollay M, Raskine L, Riahi J, Sanson-Le-Pors MJ, Bercot B.
Identification rapide de *Staphylococcus aureus* et de la résistance à la méticilline par PCR en temps réel (P-316-479)
7^{ème} Congrès de la Société Française de Microbiologie, Nantes, Juin 2007.
- C67 : **Jacquier H**, Corvec S, Le Monnier A, Bille E, Zahar J.R, Jauréguy F, Carbonnelle E, Fihman V, Tankovic J, Cattoir V.
Étude multicentrique prospective des prélèvements positifs à bacilles à Gram négatif non fermentaires : données cliniques (P429).
29^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Décembre 2009.
- C68 : Ruppé E, Woerther P.L, Clermont O, **Jacquier H**, Phillips-Houlbracq M, Azzahra Mastari F, Monchy D, Hem S, Sarthou J.L, Andremont A, Denamur E.
Circulation des CTX-M au sein de deux clones de *Escherichia coli* issus d'infections urinaires communautaires au Cambodge (P-141).
29^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Décembre 2009.
- C69 : Woerther PL, Hugede HC, Sayadi S, Janssens AC, **Jacquier H**, Angebault C, Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Page AL, Andremont A.
Acquisition et diversification des Entérobactéries productrices de β -Lactamase à Spectre Étendu (BLSE) dans un Centre de renutrition pédiatrique au Niger (P-344).
30^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Décembre 2010.
- C70 : Delaval A, **Jacquier H**, Porcheret H, Lusina D, De Bandt M.
Ostéomyélite cryptococcique chez un patient atteint d'hépatite B chronique (P-M2).
40^{ème} Colloque National des Biologistes des Hôpitaux Généraux, Angers, Septembre 2011.
- C71 : Marcadé G, Micol JB, **Jacquier H**, Raskine L, Donay JL, Rouveau M, Ribaud P, Leclercq R, Cambau E.
Colonisations et Infections à *Enterococcus faecium* porteur des gènes *vanA* et *vanB* (P-448).
31^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Décembre 2011.

- C72 : **Jacquier H**, Le Monnier A, Carbonnelle E, Corvec S, Illiaquer M, Bille E, Zahar JR, Jauréguy F, Fihman V, Tankovic J, Cattoir V.
In vitro antimicrobial activity of 'last-resort' antibiotics against unusual nonfermenting Gram-negative bacilli clinical isolates (P-412).
 31^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Décembre 2011.
- C73 : **Jacquier H**, Birgy A, Le Nagard H, Tenaillon O, Denamur E, Cambau E.
 Procédés de détermination de Concentrations Minimales Inhibitrices à grande échelle (P-199).
 9^{ème} Congrès de la Société Française de Microbiologie, Lille, Février 2013.
- C74 : **Micaëlo M**, Berçot B, **Jacquier H**, La Ruche G, Goubard A, Cambau E.
 Exploration de la résistance plasmidique aux bêta-lactamines chez *Neisseria gonorrhoeae* (P-563)
 33^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2013.
- C75 : Garinet S, Fihman V, Kernéis S, Le Monnier A, Zahar JR, Cattoir V, Carbonnelle E, **Jacquier H**, Corvec S, Guillard T, Woerther PL, Morand PC, Groupe de Microbiologie Clinique.
 Distribution of *Enterobacter cloacae* genetic clusters in human clinical samples (P-552).
 34^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Novembre 2014.
- C76 : Micaëlo M, Delcey V, Zadegan F, Bertei D, **Jacquier H**, Raskine L, Cambau E, Berçot B.
 Arthrite du genou à *Neisseria meningitidis* : à propos d'un cas (P93).
 11^{ème} Congrès de la Société Française de Microbiologie, Paris, Mars 2015.
- C77 : Arfeuille C, Micaëlo M, Amarsy R, Benmansour H, **Jacquier H**, Mougari F, Cambau E, Berçot B.
 Dépistage de *Mycoplasma genitalium* et *Trichomonas vaginalis* : kit S-DiaMGTV™ (P95).
 11^{ème} Congrès de la Société Française de Microbiologie, Paris, Mars 2015.
- C78 : **Rasoanandrasana S**, Raskine L, Decousser JW, Domrane C, Fihman V, **Jacquier H**, Cambau E.
 Impact du type d'écouvillon sur les performances de la PCR Xpert *vanA/vanB* (P-383).
 35^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2015.
- C79 : **Micaëlo M**, **Jacquier H**, Goubard A, La Ruche G, Denamur E, Tenaillon O, Cambau E, Berçot B.
 Diffusion de souches productrices de bêta-lactamases chez *N. gonorrhoeae* en France (P-545).
 35^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2015.
- C80 : **Jacquier H**, Birgy A, Chapron A, Le Nagard H, Tenaillon O.
 Distribution de l'effet des mutations chez TEM-1 au niveau du peptide signal et de l'enzyme (P-044).
 36^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2016.
- C81 : Agsous M, Damiot A, Pérochon M, Moreau C, Benmansour H, Simon F, **Jacquier H**.
 Impact du remplissage du tube boraté sur les résultats de l'examen cytobactériologique des urines (P-290).
 36^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2016.
- C82 : **Jacquier H**, Benmansour H, Péan de Ponfilly G, Hoang-Nguyen D, Mougari F, Berçot B, Lecorché E, Munier A.L, Mesnil C, Chauvin A, Le Goff J, Cambau E.
 Impact d'une détection 24/7 Xpress de la grippe et du VRS sur la juste prescription d'Oseltamivir (P55).
 37^{ème} Congrès de la Société Française de Microbiologie, Paris, Octobre 2017.

- C83 : Amara M, Salomon E, Heym B, Joste1 V, Lebas C, Boisrenoult P, Roux A-L, Bauer T, Berçot B, Zeller V, **Jacquier H**, Marmor S.
Epidémiologie des infections sur prothèse à plus de 80 ans (P-062).
37^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2017.
- C84 : **Pean de Ponfilly G**, Benmansour H, Lecorche E, Mougari F, Cambau E, **Jacquier H**.
Comparaison de deux approches d'identification rapide par MALDI-TOF à partir d'hémoculture positive (P-155).
37^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2017.
- C85 : **Courbin V**, Péan de Ponfilly G, Benmansour H, Bizot P, Crémieux A.C, Hoang-Nguyen D, Krief E, Munier A.L, Cambau E, **Jacquier H**.
Performances du kit Xpert MRSA SSTI (cepheid) pour la détection précoce de la méticillino-résistance dans les infections ostéo-articulaires sur matériel (P-303).
38^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2018.
- C86 : Braille A, Schnepf N, Djelloul K, Cambau E, Delaugerre C, Mercier-Delarue S, **Jacquier H**, Monin C, Rousseau C, Fouéré S, Molina JM, Berçot B.
Neisseria gonorrhoeae : résistance à la tétracycline sur échantillons cliniques (P-279).
38^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2018.
- C87 : Birgy A, **Jacquier H**, Magnan M, Fleurier S, Panigoni K.
Mutational landscape of TEM-1 beta-lactamase reveals mechanism of bacterial death (P-013).
38^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2018.
- C88 : Camelena F, Morel F, Decusser JW, **Jacquier H**, Royer G, Mérimèche M, Clermont O, Cambau E, Denamur E, Berçot B, IAME Resistance Group.
Escherichia coli MDR : producteur de méthylase de l'ARNr 16S en région parisienne (P-007).
38^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2018.
- C89 : Manquat E, Le Dorze M, Chousterman B, Péan de Ponfilly G, **Jacquier H**.
Intérêt du dépistage rectal d'entérobactéries résistantes aux C3G (E-C3G-R) combinant BLSE (E-BLSE) et céphalosporinase hyperproduite (E-Hcase) pour prédire la présence dans les prélèvements respiratoires (R121).
Congrès de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Paris, Septembre 2018.
- C90 : Chat L, Nguyen van JC, Pilmis B, Le Monnier A, **Jacquier H**, Mizrahi, A.
Etude de l'effet inoculum sur l'activité ceftazidime/avibactam vis-à-vis d'entérobactéries OXA-48 (P-024).
39^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2019
- C91 : Dejoie L, Boukthir S, Pean de Ponfilly G, Le Guen R, Zouari Sassi A, Potrel S, Collet A, Auger G, **Jacquier H**, Fihman V, Dortet L, Cattoir V.
Performances des tests de routine pour l'évaluation de la sensibilité des entérocoques au linézolide, comparaison des performances (P-039).
39^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2019.
- C92 : Péan de Ponfilly G, Lourtet Hascoet J, Porcheret H, Vasse M, Le Monnier A, **Jacquier H**, Farfour E.
Gestion des hémocultures en période hivernale : une étude observationnelle entre 2014 et 2018 (P-056)
39^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2019.

- C93 : Poncin T, Merimeche M, Braille A, Mainardis M, Bebear C, **Jacquier H**, Berçot B.
Gonocoque résistant à la ceftriaxone au retour d'un voyage (P-160).
39^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2019.
- C94 : Mainardis M, Trombert-Paolantoni S, Poncin T, Braille A, Lastere S, Theodose R, Carod J, Loreaux C, Blanco P, Belmonte O, Roquebert B, Ngangro N, **Jacquier H**, Bebear C, Bercot B.
Neisseria gonorrhoeae : sensibilité sur échantillons cliniques provenant des DROM (P-161).
39^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2019.
- C95 : **Courbin V**, Pean de Ponfilly G, Vidal P, Amara M, Barraud O, Bercot B, Cambau E, Camelena F, Carbonnelle E, Cattoir V, Fihman V, Galakhoff N, Hery-Arnaud G, Janvier F, Le Guen R, Le Monnier A, Nguyen JC, Ogouma L, Piau C, Plouzeau C, Poncin T, Rasoandransana S, Walewski V, Farfour E, **Jacquier H**.
Évaluation des antibiogrammes rapides sur hémocultures positives à Entérobactérales selon les recommandations EUCAST (PC-11).
40^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2020.
- C96 : Caméléna F, Mérimèche M, Poncin T, Rouveau M, Dellièrè S, Benyamina M, Touratier S, Lafaurie M, **Jacquier H**, Bercot B.
Caractérisation génomique des *Pseudomonas non-aeruginosa* producteurs de MBL (P-056).
40^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2020.
- C97 : Poncin T, Viriot D, Caméléna F, Goubard A, Courbin V, **Jacquier H**, Bébéar C, Lot F, Berçot B, Ndeikoundam NN.
Gonococcies : données de résistance en France (période 2013-2017)(P-069).
40^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2020.
- C98 : Liberge M, Caméléna F, Poncin T, Courbin V, Rouveau M, Donay JL, Agsous M, Wargnier A, **Jacquier H**, Bercot B.
Caractérisation phénotypique de *P. aeruginosa* et *A. baumannii* résistants aux aminosides (P-096).
40^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, Décembre 2020.

ANNEXE 3 : COPIES DE DIPLOMES

R É P U B L I Q U E F R A N Ç A I S E

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche

UNIVERSITÉ PARIS 5

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Vu le code de l'éducation, et notamment son article L.613-1

Vu le décret n° 84-932 du 17 octobre 1984 modifié relatif aux diplômes nationaux de l'enseignement supérieur

Vu l'arrêté habilitant l'Université Paris 5 à délivrer le Diplôme d'état de docteur en pharmacie

Vu les pièces constatant que M. HERVE JACQUIER, né le 27 mai 1980 à MONTFERMEIL (93) a soutenu avec succès, conformément aux lois et règlements, une thèse devant le jury constitué au sein de l'université et a satisfait, conformément aux dispositions réglementaires, aux contrôles et à la validation de la formation théorique et pratique,

le **DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**, mention très bien

est décerné à **M. HERVE JACQUIER**


à compter du 23 octobre 2007, pour en jouir avec les droits et les devoirs qui y sont attachés.

Fait à Paris, le 20 janvier 2009

Le titulaire

N° PARV 7711816
/2009200608996

Le Président


Axel KAHN

Le Recteur d'Académie


Chancelier des Universités
Patrick GIBERT

R É P U B L I Q U E F R A N Ç A I S S E

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche
UNIVERSITÉ PARIS 5

DIPLOME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES

Vu le code de l'éducation, et notamment son article L.613-1

Vu le décret n° 84-932 du 17 octobre 1984 modifié relatif aux diplômes nationaux de l'enseignement supérieur

Vu l'arrêté du 2 juin 2000, habilitant l'Université Paris 5 à délivrer le Diplôme d'études spécialisées

Vu les pièces constatant que M. HERVE JACQUIER, né le 27 mai 1980 à MONTFERMEIL (93), a satisfait, conformément aux dispositions réglementaires, aux contrôles et à la validation de la formation théorique et pratique

le **DIPLOME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES BIOLOGIE MEDICALE**
est décerné à **M. HERVE JACQUIER**
à compter du 23 octobre 2007, pour en jouir avec les droits et les devoirs qui y sont attachés.

Le titulaire

N°
PARV 7231273
2008200606762

Le Président


Axel KAHN

Fait à Paris, le 11 janvier 2008

Le Recteur d'Académie
Chancelier des universités


Maurice QUENET

R É P U B L I Q U E F R A N Ç A I S E

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche

UNIVERSITE PARIS 7

DOCTORAT

Vu le code de l'éducation, notamment son article L.612-7 ;

Vu le code de la recherche, notamment son article L.412-1 ;

Vu le décret n°2002-481 du 8 avril 2002 relatif aux grades et titres universitaires et aux diplômes nationaux ;

Vu l'arrêté du 3 septembre 1998 relatif à la charte des thèses ;

Vu l'arrêté du 7 août 2006 relatif à la formation doctorale ;

Vu les pièces justificatives produites par M. HERVÉ JACQUIER, né le 27 mai 1980 à MONTFERMEIL (93), en vue de son inscription au doctorat ;

Vu le procès-verbal du jury attestant que l'intéressé a soutenu, le 28 septembre 2012 une thèse portant sur le sujet suivant : Impact des mutations aléatoires sur les bêta-lactamines : le paysage adaptatif de la résistance aux bêta-lactamines.

préparée au sein de l'école doctorale BIOCHIMIE, BIOTHERAPIES, BIOLOGIE MOLECULAIRE ET INECTOLOGIE - B3M1, devant un jury présidé par EMMANUELLE CAMBAU, PROFESSEUR DES UNIV - PRACTICIEN HOSP., et composé de GUILLAUME ARLET, PROFESSEUR DES UNIV - PRACTICIEN HOSP., RICHARD BONNET, PROFESSEUR DES UNIV - PRACTICIEN HOSP., EDUARDO ROCHA, DIRECTEUR DE RECHERCHE, OLIVIER TENAILLON, CHARGE DE RECHERCHE, PIERRE TUFFÈRY, DIRECTEUR DE RECHERCHE ;

Vu la délibération du jury ;

Le DOCTORAT DE MICROBIOLOGIE, mention très honorable avec félicitations

est délivré à **M. HERVÉ JACQUIER**

et confère le grade de docteur,

pour en jouir avec les droits et prérogatives qui y sont attachés.

Fait à Paris, le 2 novembre 2012

Le titulaire

N° PARVII 9545916

/2012201101109

Le Président

Vincent BERGER

Le Recteur d'Académie,
Chancelier des universités

François WEIL

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7

rapport après soutenance

Doctorat de Microbiologie

Monsieur JACQUIER HERVÉ

né le 27 mai 1980 à MONTFERMEIL (093)

Titre des travaux : Impact des mutations aléatoires sur les bêta-lactamases : le paysage adaptatif de la résistance aux bêta-lactamines
Date de soutenance : 28 septembre 2012
Etablissement soutenance : UNIVERSITE PARIS 7
Jury : Mme EMMANUELLE CAMBAU Président du jury, PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP. UNIVERSITE PARIS 7
M. RICHARD BONNET Rapporteur du jury, PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP. UNIVERSITE CLERMONT FERRAND 1 AUVERGNE
M. EDUARDO ROCHA Rapporteur du jury, DIRECTEUR DE RECHERCHE C.N.R.S.
M. GUILLAUME ARLET Membre du jury, PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP. UNIVERSITE PARIS 6 PIERRE ET MARIE CURIE
M. PIERRE TUFFÉRY Membre du jury, DIRECTEUR DE RECHERCHE INSERM
M. OLIVIER TENAILLON Directeur de thèse, CHARGE DE RECHERCHE INSERM
Ecole doctorale : BIOCHIMIE, BIOTHERAPIES, BIOLOGIE MOLECULAIRE ET INFECTIOLOGIE- B3MI
Spécialité : MICROBIOLOGIE

Mr Hervé JACQUIER nous a présenté le 28 septembre ses travaux de Thèse qui ont pour titre : Impact des mutations aléatoires sur les beta-lactamases : le paysage adaptatif de la résistance aux beta-lactamines.

Son exposé, qui a duré 45 minutes, était clair et précis comprenant de nombreuses illustrations et explications concernant la stratégie et les méthodes qui avaient été suivies pour la réalisation de ses travaux. Le jury, en particulier ses rapporteurs, a reconnu la grande pédagogie de cet exposé et a apprécié qu'il complète parfaitement le manuscrit, qui lui était très synthétique et moins explicatif sur les méthodes.

Mr Richard BONNET, rapporteur, est intervenu le premier en faisant remarquer la qualité du sujet étudié. Conformément à son rapport écrit, il a félicité le candidat pour la présentation du manuscrit en soulignant la très bonne compréhension des concepts relatifs au sujet étudié, pourtant complexe. Les questions ont porté sur l'analyse bibliographique des méthodes de sélection des mutations et de l'utilisation des matrices, la localisation des mutations au sein de l'enzyme TEM-1 pour le travail n°1 et sur la mutagenèse de la séquence codant le peptide signal.

Mr Eduardo ROCHA, rapporteur, a d'abord félicité le candidat pour son exposé oral dont il a souligné la très bonne complémentarité avec le manuscrit. Ses remarques et questions ont porté sur les biais éventuels de la méthode de mutagenèse aléatoire utilisée, sur les mutants qui avaient été obtenus mais dont l'étude n'avait pas été poursuivie (mutations

N° étudiant : 20608155

université
PARIS DIDEROT
PARIS 7
Institut des études doctorales
Bâtiment Watt
Case n°7129
75205 Paris Cedex 13

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7

silencieuses, mutations stop...), et sur les étude d'épistasie à entreprendre pour les mutants à plusieurs mutations.

Les examinateurs Pierre TUFFERY et Guillaume ARLET sont ensuite intervenus. Ils ont aussi souligné que l'exposé oral était très bon et complétait parfaitement le travail écrit. Il n'y a pas eu de commentaire négatif sur certaines parties du texte ni de l'exposé. Les questions ont porté sur l'effet général d'une mutation sur la structure protéique, et les analyses enzymologique et mesures calorimétriques que le candidat pourra faire dans les perspectives sur chacun des mutants. L'intérêt et l'originalité du travail sur le peptide signal a été soulignée. D'autres questions ont porté sur la transposition des résultats obtenus *in vitro* avec les observations de mutations dans les isolats cliniques et les hypothèses d'évolution de la protéine TEM. Les deux examinateurs ont félicité le candidat.

Le Président du jury a conclu en remarquant l'excellente qualité du manuscrit, très explicatif bien que concis. Il a questionné Hervé sur la possibilité d'étudier les mutants de TEM dans un autre contexte parental en faisant remarquer que la souche bactérienne d'étude était assez différente d'une souche clinique, mais que l'étude pourrait être poursuivie dans une souche n'ayant aucun autre mécanisme de résistance aux beta-lactamines (délétion du gène de cephalosporinase, perméabilité et efflux faibles).

Le Directeur de Thèse a rapporté au jury le sérieux et la quantité de travail effectuée par Hervé Jacquier au cours de ses années de Thèse. Hervé a en plus de sa thèse participer activement à l'encadrement de deux étudiants en master 2. Il a aussi du être ingénieux pour construire les nouveaux outils dont il avait eu besoin pour l'étude des 10 000 mutants.

L'ensemble des membres du jury a remarqué la très grande maîtrise du sujet, l'excellente conduite de Hervé Jacquier pour répondre aux questions posées, ainsi que l'énorme travail qui a été effectué au cours de cette thèse. Ils ont attribué après délibération de 15 minutes la mention Très Honorable avec Félicitations du jury, à l'unanimité à bulletin secret.

Mme EMMANUELLE CAMBAU

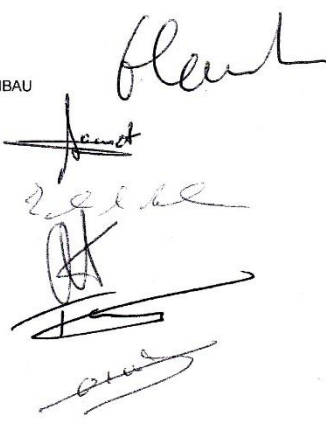
M. RICHARD BONNET

M. EDUARDO ROCHA

M. GUILLAUME ARLET

M. PIERRE TUFFERY

M. OLIVIER TENAILLON



université
PARIS DIDEROT
Institut des études doctorales
Bâtiment Watt
Case n° 7129
75205 Paris Cedex 13