



HAL
open science

Dossier de candidature à l'habilitation à diriger des recherches

Paul-Louis Woerther

► **To cite this version:**

Paul-Louis Woerther. Dossier de candidature à l'habilitation à diriger des recherches. Life Sciences [q-bio]. Université Paris-Est Créteil, 2023. tel-04298695

HAL Id: tel-04298695

<https://hal.u-pec.fr/tel-04298695>

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.

**Dossier de candidature à
l'habilitation à diriger des
recherches**

**Compréhension du rôle des antibiotiques dans
les phénomènes d'émergence et de
dissémination de la résistance**

Paul-Louis Woerther

14 mars 2023

Table des matières

I.	Curriculum vitae	5
A.	Fonctions actuelles	5
B.	Formation	5
1.	Diplômes universitaires médicaux	5
2.	Cursus hospitalier	6
3.	Cursus scientifique	6
C.	Financements obtenus pour des projets de recherche.....	6
D.	Autres activités.....	7
E.	Communications orales comme orateur.....	7
1.	Orateur Invité	7
2.	Communications Orales	8
F.	Enseignement (annexe 1).....	9
1.	Responsable de l'UE « Agents infectieux et hôtes », DFGSM3 : depuis 2017.....	9
2.	Responsable de l'UE « Génomique et métagénomique en Maladies Infectieuses », UPEC, depuis 2019.	9
3.	Responsable de l'UE « The diagnosis in Infectious diseases and its development » du Master 2 « Anti-infectious Immunity, vaccines », UPEC, depuis 2020.....	9
4.	Enseignement de deuxième cycle	9
5.	Enseignement de troisième cycle.....	9
6.	Encadrement d'étudiants de troisième cycle (cf. <i>infra</i>)	10
G.	Divers.....	11
1.	Missions d'expertise, groupes de lecture.....	11
2.	Relecture d'articles.....	11
3.	Relecture de chapitres de livre.....	11
4.	Jury de thèse de doctorat de pharmacie et de médecine.....	11
5.	Jury de thèse de doctorat de Science.....	12
H.	Liste des travaux publiés	12
1.	Publications internationales dans des revues à comité de lecture (annexe 3).....	12
2.	Revue Française à comité de lecture	18
3.	Chapitres de livres	18
II.	Diplômes.....	19
III.	Synthèse des travaux de recherche	33
A.	Facteurs associés à la dissémination d'un mécanisme de résistance émergent : impact des antibiotiques sur la diffusion communautaire des BLSE de type CTX-M et conséquences sanitaires	

1.	Dissémination du portage communautaire d' <i>E. coli</i> producteur de BLSE de type CTX-M : caractérisation d'isolats issus de populations isolées	34
2.	Facteurs de risque associés à la diffusion communautaire des <i>E. coli</i> BLSE: enseignements de l'étude épidémiologique d'une population isolée.	36
3.	Evolution du portage communautaire d' <i>E. coli</i> BLSE en fonction de l'exposition aux antibiotiques au sein d'une population isolée.	37
4.	Conséquences d'un portage communautaire élevé d' <i>E. coli</i> BLSE sur le niveau de portage à l'hôpital dans les pays à faibles revenus.	38
5.	Synthèses sur la dissémination des bactéries productrices de BLSE dans le monde.....	40
B.	Impact des modifications des microbiotes par les antibiotiques sur la transmission des bactéries multirésistantes et le risque infectieux des patients immunodéprimés	41
1.	Impact individuel et collectif de l'exposition à l'amoxicilline sur l'acquisition et la dissémination d' <i>E. coli</i> BLSE au sein d'une population pédiatrique communautaire à forte prévalence	41
2.	Valeur prédictive du niveau de portage digestif d'entérobactéries BLSE sur la sensibilité aux antibiotiques des isolats de bactériémies chez les patients atteints d'hémopathies malignes ...	43
3.	Impact des antibiotiques sur la composition du microbiote intestinal et sa production d'acides gras à chaînes courtes chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) en cours de chimiothérapie d'induction.....	44
4.	Valeur prédictive des cultures cutanées qualitatives et quantitatives sur les bactéries responsables de bactériémie chez les patients atteints de nécrolyse épidermique toxique (ou syndrome de Lyell)	45
5.	Suivi prospectif de la colonisation bactérienne de patients atteints de NET et risque de bactériémie associé	46
C.	Emergence et échecs thérapeutiques : de la microémergence de variants au sein des foyers infectieux à l'émergence de nouveaux mécanismes de résistance	47
1.	Le séquençage complet de génomes d'isolats d' <i>E. faecalis</i> suggère que la délétion de la protéine Ebp pourrait favoriser la rechute en cas d'EI.....	48
2.	Diversité génétique des isolats d' <i>E. faecalis</i> responsables d'EI à et conséquences sur les manifestations phénotypiques bactériennes.....	48
3.	<i>Pectobacterium</i> , un genre bactérien dont la diversité et la plasticité génétique pourrait être à l'origine de l'émergence de gène de résistance aux antibiotiques	51
IV.	Encadrement de travaux de recherche	53
A.	Dissémination de la résistance	53
B.	Impact des antibiotiques sur le risque infectieux des patients immunodéprimés	54
C.	Contribution de la shotgun métagénomique au diagnostic microbiologique	54
D.	Evaluation de la shotgun métagénomique comme outil de surveillance de l'émergence de pathogènes.....	55
V.	Perspectives de recherche	56
A.	Mise au point et évaluation d'outils innovants pour la surveillance des microorganismes pathogènes au sein des réservoirs environnementaux : Identification, Surveillance et approche	

éco-épidémiologie des microorganismes émergents circulant chez le pigeon biset (<i>Columba livia</i>) par une approche de métagénomique shotgun [Etude PREMS (Pigeon REservoir Microorganismes Shotgun)]	56
1. Description des objectifs et des hypothèses de recherche.....	56
2. Positionnement du projet par rapport à l'état de l'art	56
3. Présentation de la méthodologie utilisée pour atteindre les objectifs du projet, prise en compte de l'interdisciplinarité ou transdisciplinaire du projet dans la méthodologie choisie	57
4. Démonstration du caractère novateur et/ou ambitieux du projet, de son originalité tant du point de vue des objectifs poursuivis que de la méthodologie.....	58
5. Positionnement du projet par rapport aux enjeux de recherche	59
B. Emergence dans les réservoirs environnementaux : exploration de la taxonomie et des supports génétiques de la résistance aux antibiotiques des isolats de <i>Nocardia</i> spp. responsables d'infections chez l'Homme	59
1. Contexte	59
2. Objectifs du projet.....	60
3. Matériel	61
4. Méthodes	61
5. Mise en place de l'outil d'analyse de génome complet de <i>Nocardia</i> en vue de prédire le phénotype de résistance	63
C. Emergence dans les foyers infectieux : étude génotypique et phénotypique de la microdiversité bactérienne: mécanismes et implications thérapeutiques au cours de l'endocardite infectieuse	63
D. Dissémination communautaire des bactéries multirésistantes : émergence d'un complexe d' <i>Escherichia coli</i> ST14 producteur de BLSE chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes.....	65
1. Contexte	65
2. Matériel et méthodes.....	65
3. Résultats préliminaires.....	66
4. Perspectives.....	66
VI. Conclusion	67
VII. Références.....	68
VIII. Annexes	71

I. Curriculum vitae

Paul-Louis Woerther

Microbiologiste

Né le 8 mai 1976 à Strasbourg, marié, 2 enfants

Adresse : 7, rue des Filles-du-Calvaire, 75003 PARIS

téléphone : 06 62 48 76 76

Adresse mail : paul-louis.woerther@aphp.fr

RPPS : 10004420369



A. Fonctions actuelles

Depuis le 2 novembre 2017 : Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier dans le secteur de Bactériologie du laboratoire de Virologie – Bactériologie Hygiène – Parasitologie Mycologie dirigé par le Pr. Jean-Michel Pawlotsky aux Hôpitaux Universitaires Henri Mondor.

Rattachement universitaire :

Equipe Dynamyc - EA 7380 Faculté de Santé,

Université Paris-Est-Créteil

8, rue du Général Sarrail 94000 Créteil

B. Formation

1. Diplômes universitaires médicaux

2020 : Diplôme Inter-Universitaire « Pédagogie médicale » (Sorbonne Université)

2011 : Diplôme Universitaire « Circulation des agents infectieux et maîtrise du risque » (Paris VII)

2010 : Diplôme Inter-Universitaire « Statistique appliquée à la Médecine », option Epidémiologie Quantitative (Paris VII)

2007 : Diplôme d'Etudes Spécialisées de Biologie Médicale (Paris V)

2007 : Doctorat en Médecine (Paris V) : « Quantification de la réponse immune neutralisante anti-VHC chez des patients atteints d'hépatite C chronique et sous traitement antiviral à l'aide de pseudo-particules rétrovirales exprimant les glycopeptides d'enveloppe du VHC ». Mention très honorable avec félicitations du jury, médaille d'argent.

2007 : Diplôme Universitaire Antibiotiques et antibiothérapie (Paris VII)

2006 : Diplôme Universitaire Hépatites, cytokines et antiviraux (Paris VI)

2001 : Concours de l'Internat de Médecine

2. Coursus hospitalier

01/17 – 10/17 : Praticien Hospitalier Contractuel au secteur de Bactériologie du laboratoire de Virologie – Bactériologie Hygiène – Parasitologie Mycologie dirigé par le Pr. Jean-Michel Pawlotsky au CHU Henri Mondor de Créteil

04/13 – 12/16 : Praticien Spécialiste des Centres de Lutte Contre le Cancer du laboratoire de Microbiologie à l'Institut Gustave Roussy de Villejuif

11/12 – 03/13 : Praticien des Centres de Lutte Contre le Cancer du laboratoire de Microbiologie à l'Institut Gustave Roussy de Villejuif

11/11 – 10/12 : Assistant Spécialiste des Centres de Lutte Contre le Cancer du laboratoire de Microbiologie à l'Institut Gustave Roussy de Villejuif

11/07 – 11/11 : Assistant Hospitalier Universitaire au laboratoire de Bactériologie du Pr. Andremont de l'hôpital Bichat-Claude Bernard

3. Coursus scientifique

2012 : Thèse de Sciences dirigée par le Pr. Andremont intitulée : « Emergence, circulation et déterminants moléculaires des souches de E. coli BLSE chez des populations soumises à des pressions de sélection variables », mention très honorable. (Paris VII)

2005 : Master 2 de Virologie Fondamentale de l'Institut Pasteur. Stage effectué dans l'unité INSERM 635 « Variabilité génétique, structurale et fonctionnelle du VHC » dirigée par le Pr. Pawlotsky au CHU Henri Mondor de Créteil et financé par la Fondation pour la Recherche Médicale. (Paris XII)

2004 : Certificat de Physiopathologie des Maladies Transmissibles. (Paris VII)
Certificat de Biologie Moléculaire de la Cellule. (Paris XI)

C. Financements obtenus pour des projets de recherche

2021 : Co-porteur du projet « Apport de la métagénomique dans le diagnostic des Infections Sexuellement Transmissibles - NGS-IST », financé à hauteur de 350 000 euros par l'ANRS

2021 : Projets Inter-équipes IMRB-Faculté de Santé 2021 : projet "Surveillance des pigeons biset (*Columba livia*) comme réservoir de microorganismes émergents par une approche innovante de

métagénomique shotgun - Etude PREMS (Pigeon REservoir Microorganismes Shotgun)", (10 000 euros).

2018 : Bourse de la Société Française de Dermatologie de 30 000 euros pour le financement du projet « Etude dynamique des interactions microbiennes au sein du microbiote cutané des patients atteints de nécrolyse épidermique (DynaMicCut) ».

2015 : Prix Fédération ANTADIR : « Le microbiote et l'intégrité intestinale : deux paramètres à intégrer dans la physio-pathologie de la leucémie aiguë myéloblastique », 15 000 euros.

D. Autres activités

-Membre suppléant pour les Maîtres de conférence des universités de la Commission nationale des enseignants-chercheurs relevant du ministre chargé de l'agriculture (CNECA), Section n° 7 : Pathologie générale animale

-Membre du comité scientifique de l' « International Conference of Clinical Metagenomics », qui organise chaque année le programme de son congrès entièrement dédié à l'importance des méthodes de séquençage à haut débit dans le diagnostic des maladies infectieuses, depuis 2019

-Membre du comité d'organisation de l'Institut Maurice Rapin, qui organise chaque année sa journée dédiée à la promotion de la réflexion et la formation des professionnels de santé ainsi que la recherche, dans les domaines de l'éthique médicale et de l'infectiologie, depuis 2019

E. Communications orales comme orateur

1. Orateur Invité

1. « Apport de la métagénomique shotgun pour le diagnostic des maladies infectieuses », Cours d'automne, Annecy, novembre 2022
2. « Les nouveaux outils métagénomiques permettent-ils d'évaluer l'impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal », 1e Journées de l'Institut Maurice-Rapin, Paris 2022
3. « Challenges in Infectious Diseases », 16th International Forum for Medical Students and Junior Doctors, Athènes, Grèce, mai 2021
4. « Impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal », JNI, Lyon, 2019
5. « Barrière intestinale et chimiothérapie », Journées Françaises de Nutrition, Rennes, novembre 2019
6. « Antibiorésistance et Microbiote », Colloque « One Health », Limoges, avril 2019
7. « Alternatives aux carbapénèmes: impact sur le microbiote intestinal », 61e Journées Claude-Bernard, Paris, novembre 2018

8. « Impact écologique des antibiotiques sur le microbiote et conséquences sur la résistance », Séminaire du groupe « Bon Usage des Antibiotiques » de la SPILF, Paris, 19 octobre 2017
9. « Les raisons du succès des BLSE de type CTX-M dans la communauté », éditins ESKA, Paris, 14 septembre 2017
10. « Quel pourrait être l'antibiogramme idéal des bacilles Gram négatif? », RICAI, Paris, 18-19 décembre 2017
11. « Colonisation intestinale et bactériémies à entérobactéries résistantes aux bêta-lactamines à large spectre chez les patients neutropéniques d'hématologie », 14e Concertations Multidisciplinaires en Infectiologie, Paris, 2016
12. « The impact of acquired ESBL enterobacteria on the health of the individual traveler, contacts and community », ISTM Foundation Travelers' Diarrhea Summit, Atlanta, USA, 14-17 avril 2016
13. « Bactéries multi-résistantes et hautement résistantes », 1ère conférence Internationale d'Infectiologie d'Oran, Oran, Algérie, 30-31 janvier 2016
14. « Les alternatives aux carbapénèmes sont-elles efficaces pour traiter les EBLSE? » JARI, Paris, décembre 2015
15. « Désescalade antibiotique: Point de vue du microbiologiste », JARI, Paris, décembre 2014

2. Communications Orales

1. Etude génétique et phénotypique de la bêta-lactamase de *Pectobacterium versatile*, enzyme la plus semblable à la bêta-lactamase plasmidique TEM-1 ; G Royer, Z Dixit, J Pédrón, G Pierrat, V Demontant, B Berçot, C Rodriguez, MA Barny, Hervé Jacquier, PL Woerther ; RICAI, décembre 2022, Paris.
2. Diagnostic microbiologique pan-pathogène par Métagénomique clinique, retour d'expérience en routine PL. Woerther, Laure Surgers, C. Lamoureux, R. Lepeule, V. Demontant, G. Gricourt, J. Pawlotsky, C. Rodriguez ; JNI, 2020, Poitiers.
3. Rodriguez C, Demontant V, Gricourt G, N'Debil M, Nguyen A, Pawlotsky JM, Woerther PL; Position of clinical metagenomics in routine, about 3 cases of encephalitis illustrating its position after 2 years of practice in a university hospital. ICCMG, 2019, Geneva, Switzerland.
4. Effect of amoxicillin on ESBL colonization and transmission in malnourished children and their siblings in Niger N. Maataoui, C Langendorf, F Berthé, J Bayjanov, W Van Schaik, E Ruppe, A Bridier-Nahmias, S Isanaka, R Grais, A Andremont, L Armand-Lefevre, PL Woerther; ESCMID, Avril 2018, Madrid, Espagne.
5. Discontinuation of empirical antibiotic therapy in neutropenic acute myeloid leukemia patients with fever of unknown origin: is it ethical?; C Chahine, PL Woerther, D Ghez, F Netzer, C Dufour, M Merad, F Blot, E Chachaty, S De Botton, B Gachot, JB Micol; RICAI, Décembre 2013, Paris.
6. Réduction de la consommation antibiotique et contrôle du taux de prévalence d'E. coli résistant aux céphalosporines de troisième génération dans une population contrôlée ; PL Woerther, C Angebault, F Djossou, B Moreau, A El Mniai, O Clermont, E Denamur, A Andremont ; RICAI, Décembre 2011, Paris.
7. Intérêt de l'endoscopie digestive basse (EDB) au décours d'une bactériémie à germe d'origine digestive (BGOD) ; S Diamantis, E Farfour, AL Pelletier, PL Woerther, T Vallot, C Rioux ; RICAI, Décembre 2010, Paris.
8. Is colonoscopy required in case of bacteremias with digestive bacteria and no other case found ? ; S Diamantis, AL Pelletier, PL Woerther, T Vallot, C Rioux ; 18th United European Gastroenterology Week, Octobre 2010, Barcelone, Espagne.

9. Facteurs prédictifs de gravité des bactériémies à Escherichia coli (Bec) : étude COLIBAFI.; A Lefort, X Panhard, O Clermont, PL Woerther, C Branger, F Mentré, B Fantin, M Wolff, E Denamur et le groupe COLIBAFI ; Société Nationale Française de Médecine Interne, Juin 2009, Ajaccio.
10. Circulation des CTX-M au sein de deux clones de Escherichia coli issus d'infections urinaires communautaires au Cambodge ; E Ruppé, PL Woerther, O Clermont, H Jacquier, M Phillips-Houlbracq, F Azzahra Mastari, D Monchy, S Hem, JL Sarthou, A Andremont, E Denamur ; RICAI, Décembre 2009, Paris.
11. Quadruplement du portage fécal d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu au cours du séjour en centre de renutrition pédiatrique (Maradi, Niger) ; PL Woerther, HC Hugede, AC Janssens, E Ruppé, S Sayadi, N de Rekeneire, A Andremont ; RICAI, Décembre 2009, Paris.
12. Baseline neutralizing responses predict the virological response to pegylated interferon alpha-ribavirin combination therapy ; PL Woerther, Y Morice, L Barbotte, F Montestruc, D Lavilette, M Bouvier-Alias, JP Bronowicki, C Hézode, I Lonjon-Domanec, B Bartosch, FL Cosset, JM Pawlotsky ; 12th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Octobre 2005, Montréal, Canada.

F. Enseignement (annexe 1)

1. Responsable de l'UE « Agents infectieux et hôtes », DFGSM3 : depuis 2017.
2. Responsable de l'UE « Génomique et métagénomique en Maladies Infectieuses », UPEC, depuis 2019.
3. Responsable de l'UE « The diagnosis in Infectious diseases and its development » du Master 2 « Anti-infectious Immunity, vaccines », UPEC, depuis 2020.
4. Enseignement de deuxième cycle

Participation à plusieurs enseignements pour les étudiants de deuxième cycle en Médecine (CCO Maladies Tropicales, UE Microbiologie et Immunodépression, Université de Paris).

5. Enseignement de troisième cycle

-DES Biologie Médicale, « Mécanismes de la résistance bactérienne aux antibiotiques ». 1H, depuis 2016.

-DESC/DES Maladies Infectieuses, « Impact des traitements antibiotiques sur le microbiote, sélection de la résistance ». 1H, depuis 2019

-DU Diplôme Universitaire de Réanimation en pathologie Infectieuse, « Etat actuel de la résistance bactérienne chez les coques à Gram positif et principaux mécanismes de résistance » 1H30, depuis 2017

-DIU **Stratégies Thérapeutiques et Préventives en Pathologie Infectieuse**, « Les carbapénèmes : principaux produits, spectre et pharmacologie - Alternatives aux carbapénèmes » 1H30, depuis 2021

-DIU **Stratégies Thérapeutiques et Préventives en Pathologie Infectieuse**, « Antibiotiques sur les infections à bacilles à gram négatif multi-résistants - Nouvelles molécules » 1H30, depuis 2021

-UE d'épidémiologie du **Master 2 de Microbiologie** de Université de Paris et Sorbonne Université, depuis 2016

6. Encadrement d'étudiants de troisième cycle (cf. *infra*)

-Encadrement d'un **mémoire de DES**, mise au point d'un antibiogramme génotypique de *Mycobacterium tuberculosis* par séquençage complet des génomes. Alexandra Teboul, 2022.

-Encadrement d'un stage de **Master 2**, Master Anti-infectious Immunity, vaccines, UPEC : « Identification, surveillance et approche éco-épidémiologique des microorganismes émergents chez le pigeon biset (*Columba livia*) par une approche de métagénomique shotgun. Etude PREMS (Pigeon REservoir Microorganismes Shotgun) ». Bryan Jimenez, 2022.

-Encadrement d'un stage de **Master 2**, Master Sciences du Médicament Parcours Microbiologie (Bactéries, Virus, Parasites), Université Paris-Sud – Faculté de Pharmacie: « Evaluation de l'apport de la métagénomique dans le diagnostic microbiologique des abcès hépatiques ». Hadrien Kimseng, 2022.

-Encadrement d'un stage de **Master 2**, Master Sciences du Médicament Parcours Microbiologie (Bactéries, Virus, Parasites), Université Paris-Sud – Faculté de Pharmacie: Microbiotes, Agents pathogènes et Thérapeutiques antiinfectieuses. « Étude dynamique des interactions microbiennes au sein du microbiote cutané des patients atteints de nécrolyse épidermique ». Justine Lavaud, 2019.

-Encadrement d'une **Thèse de Pharmacie**, Université Paris-Sud – Faculté de Pharmacie : « Diagnostic microbiologique de l'otite moyenne aiguë par métagénomique shotgun ». Vincent Sainte-Rose, 2018.

-Encadrement d'un stage de **Master 2**, Master Sciences du Médicament Parcours Microbiologie (Bactéries, Virus, Parasites), Université Paris-Sud – Faculté de Pharmacie: Microbiotes, Agents pathogènes et Thérapeutiques antiinfectieuses. « dysbiose et perte de poids lors du traitement des patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique ». Kenneth Ekpe 2016.

-Encadrement d'une **Thèse de Pharmacie**, Université Paris-Sud – Faculté de Pharmacie : « Etude de la transmission des entérobactéries productrices de BLSE dans un centre de renutrition pédiatrique de Maradi (Niger) ». Henri-Charles Hagede, 2010.

-Encadrement d'un stage de **Master 1**, Master Infectiologie : Microbiologie, Virologie, Immunologie (IMVI), Paris VII. « Écologie de la résistance aux antibiotiques dans la flore commensale des animaux en milieu sauvage ». Caroline Hodara 2009.

G. Divers

1. Missions d'expertise, groupes de lecture

Relecture des recommandations de bonne pratique de l'Agence Régionale de Santé (ARS) sur le thème : « Antibiothérapie des infections à entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* : Place des carbapénèmes et de leurs alternatives », participant.

2. Relecture d'articles

Plus de 60 articles originaux relus pour des revues de Microbiologie Clinique ou de Maladies Infectieuses, y compris pour le *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (IF : 5.3), *Clinical Microbiology and Infections* (IF : 7.1) et *Emerging Infectious Diseases* (IF : 8.2). (annexe 2)

3. Relecture de chapitres de livre

Relecture du chapitre sur *Pseudomonas aeruginosa* pour l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale (EMC), 2018.

4. Jury de thèse de doctorat de pharmacie et de médecine

-Sorbonne Université, 2021 (Agathe Kudela : « Modélisation pharmacocinétique de l'amikacine sous assistance par ECMO veino-artérielle par approche de population »)

-Université Paris-Saclay, 2021 (Amandine Caillault : « De la colère des dieux à la métagénomique, comment définir les maladies infectieuses avec les technologies de demain ? »)

-Université de Paris, 2021 (Soraya Sakhi : « Infections à *Nocardia* : aspects cliniques, diagnostic bactériologique et moléculaire »)

-Université Paris-Descartes, 2020 (Seher Yilmaz : « Phylogénie et antibiorésistance de souches de *Morganella morganii* européennes productrices de carbapénémases »)

-Université Paris-Est, 2020 (Margaux Mongereau : « Dermo-hypodermes bactériennes nécrosantes – fasciites nécrosantes abdomino-périnéales : Etude rétrospective mono-centrique de 52 patients incluant la recherche d'une porte d'entrée à court et moyen terme »)

-Université Paris-Diderot, 2019 (Aude Lecadet : « incidence des bactériémies et valeur diagnostique des cartes bactériennes chez les patients atteints de nécrolyse épidermique : étude observationnelle de 98 cas »)

-Université Paris-Est, 2019 (Khanh Villageois-Tran : « mise au point d'une nouvelle technique de détection rapide du portage digestif des entérobactéries productrices de carbapénémase »)

-Université Paris-Sud, 2018 (Vincent Sainte-Rose : « Contribution des techniques de séquençage à haut débit pour le diagnostic microbiologique des otites moyennes aiguës à tympan ouvert »)

-Université Pierre et Marie Curie, 2017 (Sacha Rozencwajg : « Impact de l'utilisation d'un test diagnostique rapide de résistance aux céphalosporines de troisième génération (Bêtalacta® Test) pour l'adaptation précoce de l'antibiothérapie probabiliste en Réanimation »)

-Université Paris-Sud, 2017 (Florian Lorme : « Acquisition d'entérobactéries productrices de céphalosporinase plasmidique après un séjour en zone intertropicale »)

-Université Paris 11, 2010 (Charles-Henri Hugede : « Etude de la transmission des entérobactéries productrices de BLSE dans un centre de renutrition pédiatrique de Maradi (Niger) »)

5. Jury de thèse de doctorat de Science

-Université Paris Cité, 2022 (Claire Hobson : « Impact of antibiotic and anticancer drugs on bacteria and the gut microbiota »)

H. Liste des travaux publiés

	TOTAL
Score SIGAPS	1216
h-index	25

1. Publications internationales dans des revues à comité de lecture (annexe 3)

1. Gallois E, Fihman V, Danjean M, Gomart G, Kimseng H, Le Guen R, Royer G, **Woerther PL**: QMAC-dRAST for the direct testing of antibiotic susceptibility for Enterobacterales in positive blood-culture broth: a comparison of the performances with the MicroScan system and direct disk diffusion testing methods. **JAC**, 2023 Jan 6:dkac441..
2. Windsor C, Hua C, De Roux Q, Harrois A, Anguel N, Montravers P, Vieillard-Baron A, Mira JP, Urbina T, Gaudry S, Turpin M, Damoiseil C, Annane D, Ricard JD, Hersant B, Dessap AM, Chosidow O, Layese R, de Prost N; AP-HP NSTI study group: Healthcare trajectory of critically ill patients with necrotizing soft tissue infections: a multicenter retrospective cohort study using the clinical data warehouse of Greater Paris University Hospitals. **Ann Intensive Care**. 2022 Dec 20;12(1):115.
3. Mounier R, Le Guen R, **Woerther PL**, Nacher M, Bonnefon C, Mongardon N, Langeron O, Levesque E, Couffin S, Houcke S, Wolff M, Roujansky A, Schimpf C, Mekontso Dessap A, Cook F, Razazi K, Kallel H: Clinical outcome of wild-type AmpC-producing Enterobacterales infection in critically ill patients treated with β -lactams: a prospective multicenter study. **Ann Intensive Care**. 2022 Nov 17;12(1):107.
4. Mongereau M, Hua C, Urbina T, **Woerther PL**, Pelegrin T, de'Angelis N, De Roux Q, Bosc R, Hersant B, de Prost N, Chosidow O: Abdominoperineal necrotizing soft tissue infection: A single-centre retrospective study of 61 patients including short- and medium-term source of infection check. **J Eur Acad Dermatol Venereol**. 2022 Nov 14.
5. Ourghanlian C, Fihman V, Morel A, Lafont C, Galy A, Calimouttoupouille E, **Woerther PL**, Lepeule R: Overly broad-spectrum antibiotic treatment of wild-type *Pseudomonas aeruginosa* infections in relation to the EUCAST new definition

- of susceptibility testing categories, a retrospective multicentre cohort study. **JAC Antimicrob Resist.** 2022 Oct 17;4(5):dlac099.
6. Lim P, Le Maistre M, Campanini LB, De Roux Q, Mongardon N, Landon V, Bouguerra H, Aouate D, **Woerther PL**, Vincent F, Galy A, Tacher V, Galien S, Ennezat PV, Fiore A, Folliguet T, Huguet R, Mekontso-Dessap A, lung B, Lepeule R: Vasoplegic Syndrome after Cardiac Surgery for Infective Endocarditis. **J Clin Med.** 2022 Sep 21;11(19):5523.
 7. Le Guen R, Royer G, Fihman V, Maurand A, Sakr C, Fourreau F, **Woerther PL**, Decousser JW: Impact of specimen quality on the performance of culture rectal screening for multi-drug-resistant bacteria. **J Hosp Infect.** 2022 Dec;130:148-150.
 8. Razazi K, Delamaire F, Fihman V, Boujelben MA, Mongardon N, Gendreau S, de Roux Q, de Prost N, Carteaux G, **Woerther PL**, Mekontso Dessap A: Potential of Multiplex Polymerase Chain Reaction Performed on Protected Telescope Catheter Samples for Early Adaptation of Antimicrobial Therapy in ARDS Patients. **J Clin Med.** 2022 Jul 27;11(15):4366.
 9. Ballul T, Belfeki N, de Masson A, Meignin V, **Woerther PL**, Martin A, Poullot E, Wargnier A, Fadlallah J, Garzaro M, Malphettes M, Fieschi C, Maisonobe L, Bensekhri H, Guillot H, Bertinchamp R, Jachiet M, Poirot J, Galicier L, Oksenhendler E, Boutboul D: Leg-type form of idiopathic multicentric Castleman disease associated with severe lower extremity chronic venous/lymphatic disease. **EJHaem.** 2021 Dec 23;3(1):175-179.
 10. Le Monnier A, Candela T, Mizrahi A, Bille E, Bourgeois-Nicolaos N, Cattoir V, Farfour E, Grall I, Lecointe D, Limelette A, Marcade G, Poilane I, Poupy P, Kansau I, Zahar JR, Pilmis B; GMC group One-day prevalence of asymptomatic carriage of toxigenic and non-toxigenic *Clostridioides difficile* in 10 French hospitals. **J Hosp Infect.** 2022 May 28:S0195-6701(22)00162-1.
 11. Royer G, Dixit Z, Pédrón J, Pierrat G, Demontant V, Berçot B, Rodriguez C, Barny MA, Jacquier H, **Woerther PL**: Genetic and Phenotypic Study of the *Pectobacterium versatile* Beta-Lactamase, the Enzyme Most Similar to the Plasmid-Encoded TEM-1. **Appl Environ Microbiol.** 2022 May 16:e0022022.
 12. Surgers L, Chiarabini T, Royer G, Rougier H, Mercier-Darty M, Decré D, Valin N, **Woerther PL**, Decousser JW, Girard PM, Lacombe K, Boyd A: Evidence of sexual transmission of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales: a cross-sectional and prospective study. **Clin Infect Dis.** 2022 Mar 21:ciac218.
 13. Lang E, Hulin A, Egbeola-Martial J, **Woerther PL**, Drouard L, Roujansky A, Tomberli F, Bardon J, Schimpf C, Senova S, Cook F, Lebeaux D, Mounier R: In vitro study of factors influencing the duration of antimicrobial protection of antimicrobial-impregnated external ventricular drains. **J Antimicrob Chemother.** 2022 Mar 22:dkac157.
 14. Lamoureux C, Surgers L, Fihman V, Gricourt G, Demontant V, Trawinski E, N'Debi M, Gomart C, Royer G, Launay N, Le Glaunec JM, Wemmert C, La Martire G, Rossi G, Lepeule R, Pawlotsky JM, Rodriguez C, **Woerther PL**: Prospective Comparison Between Shotgun Metagenomics and Sanger Sequencing of the 16S rRNA Gene for the Etiological Diagnosis of Infections. **Front Microbiol.** 2022 Apr 6;13:761873.
 15. Farfour E, Le Brun C, Mizrahi A, Bargain P, Durieux MF, Boquel F, Corvec S, Jeddi F, Muggeo A, Huguenin A, Barraud O, Amara M, Fihman V, Bailly E, Botterel F, Guillard T, Vasse M; GMC study group: Contribution of the anaerobic blood culture vial for the recovery of *Candida glabrata*: A retrospective multicentric study. **Med Mycol.** 2022 Apr 29;60(4):myac021.
 16. Pressiat C, Kudela A, De Roux Q, Khoudour N, Alessandri C, Haouache H, Vodovar D, **Woerther PL**, Hutin A, Ghaleh B, Hulin A, Mongardon N: Population Pharmacokinetics of Amikacin in Patients on Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. **Pharmaceutics.** 2022 Jan 26;14(2):289.
 17. Courbin V, Riller Q, Amegniz JL, Gricourt G, Demontant V, Fihman V, Angebault C, Mahevas M, Gaube G, Coutte L, Pawlotsky JM, Lepeule R, Rodriguez C, **Woerther PL**: Case Report: Cerebral Nocardiosis Caused by *Nocardia cyriacigeorgica* Detected by Metagenomics in an Apparently Immunocompetent Patient. **Front Immunol.** 2022 Feb 3;13:719124.
 18. Fihman V, Faury H, Moussafour A, Huguet R, Galy A, Gallien S, Lim P, Lepeule R, **Woerther PL**: Blood Cultures for the Diagnosis of Infective Endocarditis: What Is the Benefit of Prolonged Incubation? **J Clin Med.** 2021 Dec 13;10(24):5824.
 19. Royer G, Clermont O, Condamine B, Mercier-Darty M, Laouénan C, Lefort A, Denamur E, de Lastours V; COLIBAFI and SEPTICOLI Groups: O-Antigen Targeted Vaccines Against *Escherichia coli* May Be Useful in Reducing Morbidity, Mortality, and Antimicrobial Resistance. **Clin Infect Dis.** 2022 Jan 29;74(2):364-366.
 20. Ballul T, Belfeki N, de Masson A, Meignin V, **Woerther PL**, Martin A, Poullot E, Wargnier A, Fadlallah J, Garzaro M, Malphettes M, Fieschi C, Maisonobe L, Bensekhri H, Guillot H, Bertinchamp R, Jachiet M, Poirot J, Galicier L, Boutboul D: Leg-type form of idiopathic multicentric Castleman disease associated with severe lower extremity chronic venous/lymphatic disease. **eJHaem** 2021 3. 10.1002/jha2.353.
 21. Urbina T, Razazi K, Ourghanlian C, **Woerther PL**, Chosidow O, Lepeule R: Antibiotics in Necrotizing Soft Tissue Infections. **Antibiotics (Basel).** 2021 Sep 13;10(9):1104.

22. Dellière S, Dannaoui E, Fieux M, Bonfils P, Gricourt G, Demontant V, Podglajen I, **Woerther PL**, Angebault C, Botterel F: Analysis of Microbiota and Mycobiota in Fungal Ball Rhinosinusitis: Specific Interaction between *Aspergillus fumigatus* and *Haemophilus influenzae*? **J Fungi (Basel)**. 2021 Jul 10;7(7):550.
23. Urbina T, Canoui-Poitaine F, Hua C, Layese R, Alves A, Ouedraogo R, Bosc R, Sbidian E, Chosidow O, Dessap AM, de Prost N; Henri Mondor Hospital Necrotizing Fasciitis Group: Long-term quality of life in necrotizing soft-tissue infection survivors: a monocentric prospective cohort study. **Ann Intensive Care**. 2021 Jul 2;11(1):102.
24. d'Humières C, Salmona M, Dellière S, Leo S, Rodriguez C, Angebault C, Alanio A, Fourati S, Lazarevic V, **Woerther PL**, Schrenzel J, Ruppé E: The Potential Role of Clinical Metagenomics in Infectious Diseases: Therapeutic Perspectives. **Drugs**. 2021 Sep;81(13):1453-1466.
25. Winter S, Lechapt E, Gricourt G, N'debi M, Boddaert N, Moshous D, Blauwblomme T, Kossorotoff M, Fouyssac F, Chareyre J, Demontant V, Chretien F, **Woerther PL**, Pawlotsky JM, Blanche S, Neven B, Rodriguez C: Fatal encephalitis caused by Newcastle disease virus in a child. **Acta Neuropathol**. 2021 Sep;142(3):605-608.
26. Lavaud J, Hüssler S, Gricourt G, de Prost N, Rodriguez C, Ingen-Housz-Oro S, Chosidow O, Bernigaud C, **Woerther PL**: 16S metagenomic assessment of the skin microbiota dynamic and possible association with the risk of infection in patients with epidermal necrolysis. **J Eur Acad Dermatol Venereol**. 2021 Aug 8.
27. Grodner C, Bernigaud C, Lapadula S, Beringuer H, Billiet PA, **Woerther PL**, Billon R, Derhy H, Haye B, Hotz C, Pressiat C, Vodovar D, Rodriguez C, Fabresse N, de Prost N, Hua C, Chosidow O; Henri Mondor Hospital Necrotizing Fasciitis Group: Health products e-sale should be regulated: a case of necrotizing soft-tissue infection of the abdomen linked to self-injection of slimming products purchased on the internet. **Int J Dermatol**. 2021 Aug 5.
28. 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 Med**. 2021 May 5;13(1):77.
29. 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. **Emerg Microbes Infect**. 2021 Apr 29;1-181.
30. Farfour E, Si Larbi AG, Cattoir V, Corvec S, Guillard T, Grillon A, Isnard C, Mérens A, Degand N, Billard-Pomares T, Fournier D, Bille E, Le Brun C, Plouzeau C, Flevin E, Yin N, **Woerther PL**, Lourtet J, Lesprit P, Le Monnier A; GMC study group: Temocillin susceptibility among Enterobacterales strains recovered from blood culture in France. **Diagn Microbiol Infect Dis**. 2021 Mar 12;100(3):115368.
31. Rodriguez C, de Prost N, Fourati S, Lamoureux C, Gricourt G, N'debi M, Canoui-Poitaine F, Désveaux I, Picard O, Demontant V, Trawinski E, Lepeule R, Surgers L, Vindrios W, Lelièvre JD, Mongardon N, Langeron O, Cohen JL, Mekontso-Dessap A, **Woerther PL**, Pawlotsky JM: Viral genomic, metagenomic and human transcriptomic characterization and prediction of the clinical forms of COVID-19. **PLoS Pathog**. 2021 Mar 29;17(3):e1009416.
32. Bosc R, Tortolano L, Hersant B, Oudjhani M, Leplay C, **Woerther PL**, Aguilar P, Leguen R, Meningaud JP: Bacteriological and mechanical impact of the Sterrad sterilization method on personalized 3D printed guides for mandibular reconstruction. **Sci Rep**. 2021 Jan 12;11(1):581.
33. Razazi K, Arrestier R, Haudebourg AF, Benelli B, Carteaux G, Decousser JW, Fourati S, **Woerther PL**, Schlemmer F, Charles-Nelson A, Botterel F, de Prost N, Mekontso Dessap A: Risks of ventilator-associated pneumonia and invasive pulmonary aspergillosis in patients with viral acute respiratory distress syndrome related or not to Coronavirus 19 disease. **Crit Care**. 2020 Dec 18;24(1):699.
34. **Woerther PL**, d'Humières C, Lescure X, Dubreuil L, Rodriguez C, Barbier F, Fihman V, Ruppé E: Is the term "anti-anaerobic" still relevant? **Int J Infect Dis**. 2020 Oct 28;102:178-180.
35. Roisin L, Melloul E, **Woerther PL**, Royer G, Decousser JW, Guillot J, Dannaoui E, Botterel F: Modulated Response of *Aspergillus fumigatus* and *Stenotrophomonas maltophilia* to Antimicrobial Agents in Polymicrobial Biofilm. **Front Cell Infect Microbiol**. 2020 Oct 6;10:574028.
36. Mounier R, Kapandji N, Gricourt G, Lobo D, Rodriguez C, Pons S, Djediat C, **Woerther PL**, Mellano V, Ait-Mamar B, Demontant V, Nebbad B, Senova S, Arnaud M, Cook F, Dhonneur G, Lebeaux D: Correction to: Assessment of Bacterial Colonization of Intracranial Pressure Transducers: A Prospective Study. **Neurocrit Care**. 2020 Oct 15. Online ahead of print.
37. Charpentier C, Kouby F, Hua C, Sbidian E, Darty M, Bosc R, De Prost N, Gomart C, Woerther PL, Tazi A, Decousser JW, Chosidow O; Henri Mondor Hospital Necrotizing Fasciitis Group: Group B streptococcal necrotizing soft-tissue infection: role of pharyngeal and perineal carriage. **J Eur Acad Dermatol Venereol**. 2020 Sep 15. Online ahead of print.
38. Mounier R, Kapandji N, Gricourt G, Lobo D, Rodriguez C, Pons S, Djediat C, **Woerther PL**, Mellano V, Ait-Mamar B, Demontant V, Nebbad B, Senova S, Arnaud M, Cook F, Dhonneur G, Lebeaux D: Assessment of Bacterial Colonization of Intracranial Pressure Transducers: A Prospective Study. **Neurocrit Care**. 2020 Sep 15:1-11.

39. Hueso T, Ekpe K, Mayeur C, Gatse A, Joncquel-Chevallier Curt M, Gricourt G, Rodriguez C, Burdet C, Ulmann G, Neut C, Amini SE, Lepage P, Raynard B, Willekens C, Micol JB, De Botton S, Yakoub-Agha I, Gottrand F, Desseyn JL, Thomas M, **Woerther PL***, Seguy D*: Impact and consequences of intensive chemotherapy on intestinal barrier and microbiota in acute myeloid leukemia: the role of mucosal strengthening. **Gut Microbes**. 2020 Nov 9;12(1):1800897.
40. Rodriguez C, Gouilh MA, Weiss N, Stroer S, Mokhtari K, Seilhean D, Mathon B, Demontant V, N'Debi M, Gricourt G, **Woerther PL**, Pawlotsky JM, Stefic K, Marlet J, Dequin PF, Guillon A, Pourcher V, Boutolleau D, Vabret A, Burrel S: Fatal Measles Inclusion-Body Encephalitis in Adult with Untreated AIDS, France. **Emerg Infect Dis**. 2020 Sep;26(9):2231-2234.
41. Farfour E, Degand N, Riverain E, Fihman V, Le Brun C, Péan de Ponfily G, Muggeo A, Jousset A, Piau C, Lesprit P; GMC study group: Fosfomycin, from susceptibility to resistance: Impact of the new guidelines on breakpoints. **Med Mal Infect**. 2020 Oct;50(7):611-616.
42. Rodriguez C, Gricourt G, Ndebi M, Demontant V, Poiteau L, Burrel S, Boutolleau D, **Woerther PL**, Calvez V, Stroer S, Pawlotsky JM: Fatal Encephalitis Caused by Cristoli Virus, an Emerging Orthobunyavirus, France. **Emerg Infect Dis**. 2020 Jun;26(6):1287-1290.
43. Coutzac C, Jouniaux JM, Paci A, Schmidt J, Mallardo D, Seck A, Asvatourian V, Cassard L, Saulnier P, Lacroix L, **Woerther PL**, Vozy A, Naigeon M, Nebot-Bral L, Desbois M, Simeone E, Mateus C, Boselli L, Grivel J, Soularue E, Lepage P, Carbonnel F, Ascierto PA, Robert C, Chaput N: Systemic short chain fatty acids limit antitumor effect of CTLA-4 blockade in hosts with cancer. **Nat Commun**. 2020 May 1;11(1):2168.
44. Angebault C, Payen M, **Woerther PL**, Rodriguez C, Botterel F: Combined bacterial and fungal targeted amplicon sequencing of respiratory samples: Does the DNA extraction method matter? **PLoS One**. 2020 Apr 28;15(4):e0232215.
45. Razazi K, Rosman J, Phan AD, Carteaux G, Decousser JW, **Woerther PL**, de Prost N, Brun-Buisson C, Mekontso Dessap A: Quantifying risk of disease due to extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae in patients who are colonized at ICU admission. **J Infect**. 2020 May;80(5):504-510.
46. Capitaine A, **Woerther PL**, Auzou M, Chachaty E, Guérin F, Giard JC, Cattoir V, Isnard C: Paradoxical High-Level Spiramycin Resistance and Erythromycin Susceptibility due to 23S rRNA Mutation in *Streptococcus constellatus*. **Microb Drug Resist**. 2020 Jul;26(7):727-731.
47. **Woerther PL**, Royer G, Decousser JW, Fihman V, Lepeule R: Emergence of Resistance to Carbapenems Should not be considered as the only Marker of Good Practices in Antibiotic Stewardship. **Clin Infect Dis**. 2020 Feb 5:ciaa116.
48. Kernéis S, Valade S, **Woerther PL**: Back into the wild: how resistant pathogens become susceptible again? **Intensive Care Med**. 2020 Feb;46(2):361-363.
49. Urbina T, Hua C, **Woerther PL**, Mekontso Dessap A, Chosidow O, de Prost N: Early identification of patients at high risk of group A streptococcus-associated necrotizing skin and soft tissue infections: a retrospective cohort study. **Crit Care**. 2019 Dec 21;23(1):417.
50. Ellouze M, Vigouroux L, Tcherakian C, **Woerther PL**, Guguin A, Robert O, Surenaud M, Tran T, Calmette J, Barbin T, Perlemuter G, Cassard AM, Launay P, Maxime V, Annane D, Levy Y, Godot V: Overexpression of GILZ in macrophages limits systemic inflammation while increasing bacterial clearance in sepsis in mice. **Eur J Immunol**. 2020 Apr;50(4):589-602.
51. Maataoui N, Langendorf C, Berthe F, Bayjanov JR, van Schaik W, Isanaka S, Grais RF, Clermont O, Andremont A, Armand-Lefèvre L, **Woerther PL**: Increased risk of acquisition and transmission of ESBL-producing Enterobacteriaceae in malnourished children exposed to amoxicillin. **J Antimicrob Chemother**. 2020 Mar 1;75(3):709-717.
52. **Woerther PL**, Barbier F, Lepeule R, Fihman V, Ruppé É: Assessing the Ecological Benefit of Antibiotic De-escalation Strategies to Elaborate Evidence-Based Recommendations. **Clin Infect Dis**. 2020 Aug 14;71(4):1128-1129.
53. Rodriguez C, Jary A, Hua C, **Woerther PL**, Bosc R, Desroches M, Sitterlé E, Gricourt G, De Prost N, Pawlotsky JM, Chosidow O, Sbidian E, Decousser JW; Multidisciplinary Necrotizing Fasciitis Study Group: Pathogen identification by shotgun metagenomics of patients with necrotizing soft-tissue infections. **Br J Dermatol**. 2020 Jul;183(1):105-113.
54. Mounier R, Lang E, Hulin A, **Woerther PL**, Lobo D, Martin M, Bitot V, Flores L, Cherruault M, Jost PH, Couffin S, Tomberli F, Bardon J, Lahiani W, Dhonneur G, Cook F, Lebeaux D: Durability of antimicrobial activity of antibiotic-impregnated external ventricular drains: a prospective study. **J Antimicrob Chemother**. 2019 Nov 1;74(11):3328-3336.
55. 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 role of Ebp deletion in infective endocarditis relapse. **Clin Microbiol Infect**. 2019 Dec;25(12):1565-1567.
56. Lecadet A, **Woerther PL**, Hua C, Colin A, Gomart C, Decousser JW, Mekontso Dessap A, Wolkenstein P, Chosidow O, de Prost N, Ingen-Housz-Oro S: Incidence of bloodstream infections and predictive value of qualitative and quantitative skin cultures of patients with overlap syndrome or toxic epidermal necrolysis: A retrospective observational cohort study of 98 cases. **J Am Acad Dermatol**. 2019 Aug;81(2):342-347.

57. Charlier C, Dang J, **Woerther PL**: In-hospital management of acute complicated urinary tract infections. **Nephrol Ther.** 2019 Apr;15 Suppl 1:S27-S32.
58. Melloul E, Roisin L, Durieux MF, **Woerther PL**, Jenot D, Risco V, Guillot J, Dannaoui E, Decousser JW, Botterel F: Interactions of *Aspergillus fumigatus* and *Stenotrophomonas maltophilia* in an in vitro Mixed Biofilm Model: Does the Strain Matter? **Front Microbiol.** 2018 Nov 27;9:2850.
59. **Woerther PL**, Lepeule R, Burdet C, Decousser JW, Ruppé É, Barbier F: Carbapenems and alternative beta-lactams for the treatment of infections due to ESBL-producing Enterobacteriaceae: what impact on intestinal colonization resistance? **Int J Antimicrob Agents.** 2018 Aug 31. pii: S0924-8579(18)30252-8.
60. Decousser JW, **Woerther PL**, Soussy CJ, Fines-Guyon M, Dowzicky MJ: The tigecycline evaluation and surveillance trial; assessment of the activity of tigecycline and other selected antibiotics against gram-positive and gram-negative pathogens from France collected between 2004 and 2016. **Antimicrob Resist Infect Control.** 2018 May 30;7:68.
61. 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. **J Infect.** 2018 Sep;77(3):178-182.
62. Gallah S, Benzerara Y, Tankovic J, **Woerther PL**, Bensekri H, Mainardi JL, Arlet G, Vimont S, Garnier M: β LACTA test performance for detection of extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative bacilli directly on bronchial aspirates samples: a validation study. **Clin Microbiol Infect.** 2017 Aug 3. pii: S1198-743X(17)30414-7.
63. **Woerther PL**, Jardak T, Ben Hassine I, Forget S, Chachaty E, Arlet G, Decré D: A Long-Term Study of the Diversity of OXA-48-Like Carbapenemase-Producing Bacterial Strains in Infected Patients and Carriers. **Microb Drug Resist.** 2017 Jul 14.
64. **Woerther PL**, Andremont A, Kantele A: Travel-acquired ESBL-producing Enterobacteriaceae: impact of colonization at individual and community level. **J Travel Med.** 2017 Apr 1;24(suppl_1):S29-S34.
65. **Woerther PL**, Antoun S, Chachaty E, Merad M: *Eggerthella lenta* bacteremia in solid tumor cancer patients: Pathogen or witness of frailty? **Anaerobe.** 2017 Oct;47:70-72.
66. Routy B, Letendre C, Enot D, Chénard-Poirier M, Mehraj V, Séguin NC, Guenda K, Gagnon K, **Woerther PL**, Ghez D, Lachance S: The influence of gut-decontamination prophylactic antibiotics on acute graft-versus-host disease and survival following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Oncoimmunology.** 2016 Dec 27;6(1):e1258506.
67. Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, Cazenave B, Pilms 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, Ravaut P, Lecuit M; MONALISA study group: Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. **Lancet Infect Dis.** 2017 May;17(5):510-519.
68. Gavril D, **Woerther PL**, Ben Lakhdar A, Mahjoubi L, Routier E, Chachaty E, Gachot B, De Botton S, Micol JB, Willekens C: Invasive cutaneous infection due to *Scopulariopsis brevicaulis* unsuccessfully treated with high-dose micafungin in a neutropenic patient. **Infection.** 2017 Jun;45(3):361-363.
69. Djuikoue IC, **Woerther PL**, Toukam M, Burdet C, Ruppé E, Gonsu KH, Fokunang C, El Mniai A, Larissa K, Pieme AC, Mboupaing MG, Kakam CM, Fogang HK, Andremont A, Ngogang J: Intestinal carriage of Extended Spectrum Beta-Lactamase producing *E. coli* in women with urinary tract infections, Cameroon. **J Infect Dev Ctries.** 2016 Oct 31;10(10):1135-1139.
70. Daillère R, Vétizou M, Waldschmitt N, Yamazaki T, Isnard C, Poirier-Colame V, Duong CPM, Flament C, Lepage P, Roberti MP, Routy B, Jacquelot N, Apetoh L, Becharef S, Rusakiewicz S, Langella P, Sokol H, Kroemer G, Enot D, Roux A, Eggermont A, Tartour E, Johannes L, **Woerther PL**, Chachaty E, Soria JC, Golden E, Formenti S, Plebanski M, Madondo M, Rosenstiel P, Raoult D, Cattoir V, Boneca IG, Chamaillard M, Zitvogel L: *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* Facilitate Cyclophosphamide-Induced Therapeutic Immunomodulatory Effects. **Immunity.** 2016 Oct 18;45(4):931-943.
71. Gosalbes MJ, Vázquez-Castellanos JF, Angebault C, **Woerther PL**, Ruppé E, Ferrús ML, Latorre A, Andremont A, Moya A: Carriage of Enterobacteria Producing Extended-Spectrum β -Lactamases and Composition of the Gut Microbiota in an Amerindian Community. **Antimicrob Agents Chemother.** 2015 Nov 9;60(1):507-14.
72. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, Rusakiewicz S, Routy B, Roberti MP, Duong CP, Poirier-Colame V, Roux A, Becharef S, Formenti S, Golden E, Cording S, Eberl G, Schlitzer A, Ginhoux F, Mani S, Yamazaki T, Jacquelot N, Enot DP, Bérard M, Nigou J, Opolon P, Eggermont A, **Woerther PL**, Chachaty E, Chaput N, Robert C, Mateus C, Kroemer G, Raoult D, Boneca IG, Carbonnel F, Chamaillard M, Zitvogel L: Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. **Science.** 2015 Nov.
73. Ruppé É, **Woerther PL**, Barbier F: Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. **Ann Intensive Care.** 2015 Dec;5(1):61.
74. 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. **J Hosp Infect.** 2015 Oct;91(2):117-22.
75. **Woerther PL**, Micol JB, Angebault C, Pasquier F, Pilorge S, Bourhis JH, de Botton S, Gachot B, Chachaty E: Monitoring antibiotic-resistant enterobacteria faecal levels is helpful in predicting antibiotic susceptibility of bacteraemia isolates in patients with haematological malignancies. **J Med Microbiol.** 2015 Jul;64(7):676-81.
 76. Weiss E, Zahar JR, Lesprit P, Ruppe E, Leone M, Chastre J, Lucet JC, Paugam-Burtz C, Brun-Buisson C, Timsit JF; De-escalation Study Group: Elaboration of a consensual definition of de-escalation allowing a ranking of β -lactams. **Clin Microbiol Infect.** 2015 Nov;21(11):e81.
 77. Le Dorze M, Gault N, Foucrier A, Ruppé E, Mourvillier B, **Woerther PL**, Birgand G, Montravers P, Dilly MP, Tubach F, Andremont A, Timsit JF, Wolff M, Armand-Lefèvre L: Performance and impact of a rapid method combining mass spectrometry and direct antimicrobial susceptibility testing on treatment adequacy of patients with ventilator-associated pneumonia. **Clin Microbiol Infect.** 2015 May;21(5):468.e1-6.
 78. Burdet C, Clermont O, Bonacorsi S, Laouénan C, Bingen E, Aujard Y, Mentré F, Lefort A, Denamur E; COLIBAFI Group: Escherichia coli bacteremia in children: age and portal of entry are the main predictors of severity. **Pediatr Infect Dis J.** 2014 Aug;33(8):872-9.
 79. Tréton X, Pedruzzi E, Guichard C, Ladeiro Y, Sedghi S, Vallée M, Fernandez N, Bruyère E, **Woerther PL**, Ducroc R, Montcuquet N, Freund JN, Van Seuningen I, Barreau F, Marah A, Hugot JP, Cazals-Hatem D, Bouhnik Y, Daniel F, Ogier-Denis E: Combined NADPH oxidase 1 and interleukin 10 deficiency induces chronic endoplasmic reticulum stress and causes ulcerative colitis-like disease in mice. **PLoS One.** 2014 Jul 9;9(7):e101669.
 80. Surgers L, Bleibtreu A, Burdet C, Clermont O, Laouénan C, Lefort A, Mentré F, Carbonne B, Bingen E, Meynard JL, Denamur E; COLIBAFI Group: Escherichia coli bacteraemia in pregnant women is life-threatening for fetuses. **Clin Microbiol Infect.** 2014 Dec;20(12):O1035-41.
 81. Roubaud Baudron C, Panhard X, Clermont O, Mentré F, Fantin B, Denamur E, Lefort A; COLIBAFI Group: Escherichia coli bacteraemia in adults: age-related differences in clinical and bacteriological characteristics, and outcome. **Epidemiol Infect.** 2014 Dec;142(12):2672-83.
 82. Micol JB*, Chahine C*, **Woerther PL**, Ghez D, Netzer F, Dufour C, Merad M, Blot F, Chachaty E, de Botton S, Gachot B: Discontinuation of empirical antibiotic therapy in neutropenic acute myeloid leukaemia patients with fever of unknown origin: is it ethical? **Clin Microbiol Infect.** 2014 Jul;20(7):O453-5.
 83. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Daillère R, Hannani D, Enot DP, Pfirschke C, Engblom C, Pittet MJ, Schlitzer A, Ginhoux F, Apetoh L, Chachaty E, **Woerther PL**, Eberl G, Bérard M, Ecobichon C, Clermont D, Bizet C, Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N, Opolon P, Yessaad N, Vivier E, Ryffel B, Elson CO, Doré J, Kroemer G, Lepage P, Boneca IG, Ghiringhelli F, Zitvogel L: The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. **Science.** 2013 Nov 22;342(6161):971-6.
 84. **Woerther PL**, Burdet C, Chachaty E, Andremont A: Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. **Clin Microbiol Rev.** 2013 Oct;26(4):744-58.
 85. Clermont O, Glodt J, Burdet C, Pognard D, Lefort A, Branger C, Denamur E; COLIBAFI Group Members: Complexity of Escherichia coli bacteremia pathophysiology evidenced by comparison of isolates from blood and portal of entry within single patients. **Int J Med Microbiol.** 2013 Dec;303(8):529-32.
 86. **Woerther PL**, Angebault C, Jacquier H, Clermont O, El Mniai A, Moreau B, Djossou F, Peroz G, Catzeffis F, Denamur E, Andremont A: Characterization of fecal extended-spectrum- β -lactamase-producing Escherichia coli in a remote community during a long time period. **Antimicrob Agents Chemother.** 2013 Oct;57(10):5060-6.
 87. Angebault C, Djossou F, Abélanet S, Permal E, Ben Soltana M, Diancourt L, Bouchier C, **Woerther PL**, Catzeffis F, Andremont A, d'Enfert C, Bournoux ME: Candida albicans is not always the preferential yeast colonizing humans: a study in Wayampi Amerindians. **J Infect Dis.** 2013 Nov 15;208(10):1705-16.
 88. Jacquier H, Marcadé G, Raffoux E, Dombret H, **Woerther PL**, Donay JL, Arlet G, Cambau E: In vivo selection of a complex mutant TEM (CMT) from an inhibitor-resistant TEM (IRT) during ceftazidime therapy. **J Antimicrob Chemother.** 2013 Dec;68(12):2792-6.
 89. Lescat M, Clermont O, **Woerther PL**, Glodt J, Dion S, Skurnik D, Djossou F, Dupont C, Perroz G, Picard B, Catzeffis F, Andremont A, Denamur E: Commensal Escherichia coli strains in Guiana reveal a high genetic diversity with host-dependant population structure. **Environ Microbiol Rep.** 2013 Feb;5(1):49-57.
 90. Augustin P, Dinh AT, Valin N, Desmard M, Crevecoeur MA, Muller-Serieys C, **Woerther PL**, Marmuse JP, Bronchard R, Montravers P: Pseudomonas aeruginosa post-operative peritonitis: clinical features, risk factors, and prognosis. **Surg Infect (Larchmt).** 2013 Jun;14(3):297-303.
 91. Foucrier A, **Woerther PL**, Le Dorze M, Ruimy R, Laissy JP, Castier Y, Mourvillier B: Pulmonary sequestration syndrome diagnosed from a Nocardia infection. **Am J Resp Crit Care Med.** 2012 Aug 1;186(3):288.

92. **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. **Clin Infect Dis**. 2011 Oct;53(7):677-85.
93. Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Lolom I, El Mniai A, Muller-Serieys C, Ruimy R, **Woerther PL**, Bilariki K, Marre M, Massin P, Andremont A, Lucet JC : Development of a phenotypic method for detection of fecal carriage of OXA-48-producing enterobacteriaceae after incidental detection from clinical specimen. **J Clin Microbiol**. 2011 Jul;49(7):2761-2.
94. Lefort A, Panhard X, Clermont O, **Woerther PL**, Branger C, Mentré F, Fantin B, Wolff M, Denamur E; for the COLIBAFI group : Host Factors and Portal of Entry Overcome Bacterial Determinants to Predict the Severity of Escherichia coli Bacteremia. **J Clin Microbiol**. 2011 Mar;49(3):777-83.
95. Courpon-Claudinon A, Lefort A, Panhard X, Clermont O, Dornic Q, Fantin B, Mentré F, Wolff M, Denamur E, Branger C; COLIBAFI Group: Bacteraemia caused by third-generation cephalosporin-resistant Escherichia coli in France: prevalence, molecular epidemiology and clinical features. **Clin Microbiol Infect**. 2011 Apr;17(4):557-65.
96. **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 remote and controlled population. **J Infect Dis**. 2010 Aug 15;202(4):515-23.
97. Barbier F, Ruppé E, Hernandez D, Lebeaux D, François P, Felix B, Desprez A, Maïga A, **Woerther PL**, Gaillard K, Jeanrot C, Wolff M, Schrenzel J, Andremont A, Ruimy R : Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in the community: high homology of SCCmec IVa between Staphylococcus epidermidis and major clones of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. **J Infect Dis**. 2010 Aug 15;202(4):515-23.
98. Coant N, Ben Mkaddem S, Pedruzzi E, Guichard C, Tréton X, Ducroc R, Freund JN, Cazals-Hatem D, Bouhnik Y, **Woerther PL**, Skurnik D, Grodet A, Fay M, Biard D, Lesuffleur T, Deffert C, Moreau R, Groyer A, Krause KH, Daniel F, Ogier-Denis E : NADPH oxidase 1 modulates WNT and NOTCH1 signaling to control the fate of proliferative progenitor cells in the colon : NADPH oxidase 1 modulates WNT and NOTCH1 signaling to control the fate of proliferative progenitor cells in the colon. **Mol Cell Biol**. 2010 Jun;30(11):2636-50.
99. Nguyen Phuc MC, **Woerther PL**, Bouvet M, Andremont A, Leclercq R, Canu A : Escherichia coli as Reservoir for Macrolide-Resistance Genes. **Emerg Infect Dis**. 2009 Oct;15(10):1648-50.
100. **Woerther PL**, Ruppé E, Diop A, Sene AM, Da Costa A, Arlet G, Andremont A, Rouveix B : Carriage of CTX-M-15-producing Escherichia coli isolates among children living in a remote village in Senegal. **Antimicrob Agents Chemother**. 2009 Jul;53(7):3135-7.

2. Revues Françaises à comité de lecture

1. Auclin E, **Woerther PL**, Nadal M, Lortholary O, Charlier C : Fièvre chez le patient cancéreux. **Rev Prat Med Gen**. 2017 Dec;991: 1-3.
2. **Woerther PL**: Résistances des entérobactéries: Inquiétudes liées à la généralisation des BLSE et à l'émergence des carbapénémases. **Rev Prat Med Gen**. 2016 Feb;956 :162-3.
3. **Woerther PL**, Andremont A: How to explain antibiotic resistance? **Rev Prat**. 2012 Sep;62(7):967-71.

3. Chapitres de livres

1. Febrile neutropenia in the CCU, Infectious Diseases in Critical Care Medicine and Antimicrobial Stewardship - 2018 (4th Edition)
2. Du bon usage des antibiotiques en Afrique sub-saharienne – 2014 (Ed. Doin)
3. Du bon usage des antibiotiques – 2012 (Ed. Doin)

II. Diplômes

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

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

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 médecine

Vu les pièces constatant que M. PAUL LOUIS WOERTHER, né le 8 mai 1976 à STRASBOURG (067) 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 **DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

est décerné à **M. PAUL LOUIS WOERTHER**

à compter du 31 octobre 2007, pour en jouir avec les droits et les devoirs qui y sont attachés.

Le titulaire



N° PARV

7232267

Axel KAHN

Le Président



Fait à Paris, le 30 janvier 2008

Le Recteur d'Académie
Chancelier des Universités



Maurice QUENEY

2008200607608

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

DIPLÔME 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 3 janvier 1990, habilitant l'Université Paris 5 à délivrer le Diplôme d'études spécialisées

Vu les pièces constatant que M. PAUL LOUIS WOERTHER, né le 8 mai 1976 à STRASBOURG (067) a satisfait, conformément aux dispositions réglementaires, aux contrôles et à la validation de la formation théorique et pratique,

le **DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES BIOLOGIE MÉDICALE**

est décerné à **M. PAUL LOUIS WOERTHER**

à compter du 31 octobre 2007, pour en jouir avec les droits et les devoirs qui y sont attachés.

Le titulaire



Le Président



N° PARV

7232806

Axel KAHN

/2008200608032

Fait à Paris, le 15 février 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'Éducation Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche

UNIVERSITÉ PARIS XI

DIPLOME DE MAITRISE DE SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

Vu l'arrêté ministériel du 26 juin 2003 habilitant l'université Paris XI à délivrer le diplôme de maîtrise de sciences biologiques et médicales.

Vu les pièces constatant que M. PAUL-LOUIS WOERTHER
né le 8 mai 1976 à STRASBOURG (067)

a satisfait aux conditions fixées par l'arrêté du 24 juin 1987 modifié portant création de la maîtrise de sciences biologiques et médicales.

LE DIPLOME DE MAITRISE DE SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES,

Biologie moléculaire de la cellule.

Physiopathologie des maladies transmissibles.

est conféré à M. PAUL-LOUIS WOERTHER, à compter du 27.10.2004
pour en jouir avec les droits et prérogatives qui y sont attachés.

Le titulaire

W. Woerther

N° PARXI 4327362

2005 04 KB 3330

La Présidente de l'Université Paris XI,



Le Recteur d'Académie,
Chancelier des universités



Fait à Versailles le, 3 MARS 2005

Anita BERSELINNI

Alain BOISSINOT

R É P U B L I Q U E F R A N Ç A I S E

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE, DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE - PARIS VI

DIPLOME DE MASTER

Vu le décret n°84-573 du 5 juillet 1984 modifié relatif aux diplômes nationaux de l'enseignement supérieur ;
Vu le décret n°2002-481 du 8 avril 2002 relatif aux grades et titres universitaires et aux diplômes nationaux ;
Vu l'arrêté du 25 avril 2002 relatif au diplôme national de master ;
Vu l'arrêté du 20 juillet 2005 relatif aux habilitations de l'Université Paris VI à délivrer des diplômes nationaux ;
Vu les pièces justificatives produites par M. Paul-Louis Woerther, né le 08 MAI 1976 à STRASBOURG (RHIN (BAS)), en vue de son inscription au diplôme de master de Sciences et Technologies ;
Vu les procès-verbaux du jury attestant que l'intéressé a satisfait au contrôle des connaissances prévu par les textes réglementaires ;

le **MASTER DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES**, Mention **BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE**, Spécialité **MICROBIOLOGIE**, Orientation **RECHERCHE**.

co-habilité avec : ENS Paris, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, INA-PG.

est décerné à **M. Paul-Louis WOERTHER**

au titre de l'année universitaire 2004-2005, avec la mention assez bien.

Le titulaire

Le Président

Fait à Paris, le 17 février 2006

Le Recteur et
Chancelier des Universités

MAURICE QUENET

GILBERT BEREZIAÏ

N° PARVI 5176409 200602810

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

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. PAUL-LOUIS WOERTHER, né le 8 mai 1976 à STRASBOURG (067), en vue de son inscription au doctorat ;
Vu le procès-verbal du jury attestant que l'intéressé a soutenu, le 6 janvier 2012 une thèse portant sur le sujet suivant : **Emergence, circulation et déterminants moléculaires des souches d'entérobactéries productrices de B-lactamases à spectre étendu (BLSE) chez des populations soumises à des pressions de sélection variables, préparée au sein de l'école doctorale GÉNÉTIQUE CELLULAIRE, IMMUNOLOGIE, INFECTIOLOGIE, DÉVELOPPEMENT, devant un jury présidé par ERICK DENAMUR, PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP. et composé de ANTOINE ANDREMONT, PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP., DOMINIQUE GENDREL, PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP., HERMAN GROSSENS, PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS, VINCENT JARLIER, PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP., BENOIT SCHLEMMER, PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP. ;**
Vu la délibération du jury ;
Le **DOCTORAT D'INFECTIOLOGIE, mention très honorable**
est délivré à **M. PAUL-LOUIS WOERTHER**
et confère le **grade de docteur**,
pour en jouir avec les droits et prérogatives qui y sont attachés.

Fait à Paris, le 15 février 2012

Le titulaire



Le Président



N° PARVII 9545617

Vincent BERGER

/2012201100095

Le Recteur d'Académie,
Chancelier des universités



Patrick GERARD



INSTITUT PASTEUR

DIPLÔME DE VIROLOGIE FONDAMENTALE

Décerné à *Monsieur Paul-Louis WOERTHER*

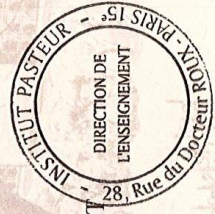
Né(e) à *Strasbourg (Bas-Rhin)* Le *8 mai 1976*

qui a passé avec succès l'examen sanctionnant cet enseignement.

Paris, le *27 octobre 2004*



LE DIRECTEUR GÉNÉRAL
DE L'INSTITUT PASTEUR



LE DIRECTEUR DE L'ENSEIGNEMENT

LE DIRECTEUR
DU COURS

REPUBLIQUE FRANÇAISE
ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE PARIS VI
Unité de Formation et de Recherche de Médecine
PIERRE ET MARIE CURIE



Site Pitié-Salpêtrière



Site Saint-Antoine

DIPLOME "HEPATITES VIRALES CYTOKINES ET ANTI-VIRAUX"

LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE certifie que
M. Paul-Louis Woerther, né le 08 MAI 1976 à STRASBOURG (RHIN (BAS)),
a subi avec succès, lors de la session du 30 mai 2006, les épreuves prescrites pour l'obtention du DIPLOME "HEPATITES VIRALES CYTOKINES
ET ANTI-VIRAUX".

Vu l'arrêté du 15 septembre 1993 portant création à ladite UNIVERSITÉ du DIPLOME "HEPATITES VIRALES CYTOKINES ET ANTI-VIRAUX";

LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE
délivre le présent certificat à **M. Paul-Louis WOERTHER.**

Pour le Président
Le 1er Vice-Président Médecine

Signature du Titulaire

Fait à Paris, le 19 juin 2006

Le Directeur de l'U.F.R. de Médecine
SERGE UZAN

Le Président

Bruno RIOU

JEAN-CHARLES POMEROL

N° 75 VIK 34

UNIVERSITE PARIS DIDEROT
Faculté de Médecine

DIPLOME D'UNIVERSITE

Le Président de l'Université Paris Diderot,

Vu le Code de l'Éducation – article L 613.2,

Vu l'arrêté de création n° 93.328 du 16 septembre 1993,

Vu les titres initiaux présentés par l'intéressé(e)

Vu le procès-verbal d'examen constatant que l'intéressé(e) a subi avec succès les épreuves du contrôle de connaissances,

Certifie que :

Monsieur WOERTHER Paul-Louis
Né le 08 mai 1976
à Strasbourg (Bas-Rhin)

a obtenu le Diplôme d'Université

Antibiotiques et Antibiothérapie
Session 2007

Fait à Paris, le 3 octobre 2007

Pour le Président de l'Université Paris Diderot et par Délégué
Le Doyen,

Professeur Benoît SCHLEMMER



Diplôme

COURS DE CIRCULATION DES AGENTS INFECTIEUX ET MAÎTRISE DU RISQUE

Pôle Épidémiologie et Santé Publique

Décerné à *Paul-Louis Woerther*

Né à Strasbourg (Bas-Rhin) le 8 mai 1976

qui a passé avec succès l'examen sanctionnant cet enseignement

Paris, le 12 février 2010



A. Dautry
Alice DAUTRY
La Directrice Générale
de l'Institut Pasteur



H. PARSER

Le Directeur de l'Enseignement

A. J. J.
M. G.

Les Directeurs
du Cours

R É P U B L I Q U E F R A N Ç A I S E

UNIVERSITÉ PARIS VII

DIPLÔME INTERUNIVERSITAIRE

Vu la loi n°84-52 du 26 janvier 1984 sur l'enseignement supérieur

Vu la convention du 15 juillet 1998 de l'Université Paris VI, de l'Université Paris VII, de l'Université Aix-Marseille II relative au diplôme inter-universitaire "CESAM":
"applications de la statistique à la médecine et à la biologie"

Vu les pièces justificatives produites par M. PAUL LOUIS WOERTHER, né le 8 mai 1976 à STRASBOURG (067), en vue de son inscription au Diplôme Interuniversitaire
"C.E.S.A.M." Applications de la statistique à la médecine et à la biologie

Vu les procès-verbaux du jury attestant que l'intéressé a satisfait au contrôle des connaissances et des aptitudes prévu par les textes réglementaires

le **DIPLÔME INTERUNIVERSITAIRE "C.E.S.A.M." APPLICATIONS DE LA STATISTIQUE À LA MÉDECINE ET À LA BIOLOGIE**

est décerné à **M. PAUL LOUIS WOERTHER**

au titre de l'année universitaire 2008-2009.

Le titulaire



Fait à Paris, le 25 janvier 2010

Le Président



Vincent BERGER

/OG41720081200

R É P U B L I Q U E F R A N Ç A I S E

UNIVERSITÉ PARIS VII

DIPLÔME D'UNIVERSITÉ

Vu la loi n°84-52 du 26 janvier 1984 sur l'enseignement supérieur

Vu l'arrêté n°2008-284 du 20 mai 2008 portant création du diplôme d'université de circulation des agents infectieux et maîtrise du risque

Vu les pièces justificatives produites par M. PAUL-LOUIS WOERTHER, né le 8 mai 1976 à STRASBOURG (067), en vue de son inscription au Diplôme d'Université
Circulation des agents infectieux et maîtrise du risque

Vu les procès-verbaux du jury attestant que l'intéressé a satisfait au contrôle des connaissances et des aptitudes prévu par les textes réglementaires

le **DIPLÔME D'UNIVERSITÉ CIRCULATION DES AGENTS INFECTIEUX ET MAÎTRISE DU RISQUE, mention bien**

est décerné à **M. PAUL-LOUIS WOERTHER**

au titre de l'année universitaire 2009-2010.

Le titulaire

Fait à Paris, le 7 octobre 2011
Le Président



Vincent BERGER

/0G41720091273

R É P U B L I Q U E F R A N Ç A I S E

UNIVERSITÉ PARIS VII

DIPLÔME D'UNIVERSITÉ

Vu la loi n°84-52 du 26 janvier 1984 sur l'enseignement supérieur

Vu l'arrêté n°2008-284 du 20 mai 2008 portant création du diplôme d'université de circulation des agents infectieux et maîtrise du risque

Vu les pièces justificatives produites par M. PAUL-LOUIS WOERTHER, né le 8 mai 1976 à STRASBOURG (67), en vue de son inscription au Diplôme d'Université
Circulation des agents infectieux et maîtrise du risque

Vu les procès-verbaux du jury attestant que l'intéressé a satisfait au contrôle des connaissances et des aptitudes prévu par les textes réglementaires

le **DIPLÔME D'UNIVERSITÉ CIRCULATION DES AGENTS INFECTIEUX ET MAÎTRISE DU RISQUE, mention bien**

est décerné à **M. PAUL-LOUIS WOERTHER**

au titre de l'année universitaire 2009-2010.

Le titulaire

Fait à Paris, le 16 mars 2011
Le Président



Vincent BERGER

/0G41720091273

R É P U B L I Q U E F R A N Ç A I S E

UNIVERSITÉ PARIS 12

DIPLÔME INTER UNIVERSITAIRE

Vu les articles L. 612 et 612-2 du code de l'éducation

Vu le décret n° 84-573 du 5 juillet 1984 modifié relatif aux diplômes nationaux de l'enseignement supérieur

Vu la décision du Conseil d'Administration

Vu les pièces justificatives produites par M. PAUL LOUIS WOERTHER, né le 8 mai 1976 à STRASBOURG (067), en vue de son inscription au Diplôme Inter Universitaire Pédagogie médicale

Vu les procès-verbaux du jury attestant que l'intéressé a satisfait au contrôle des connaissances et des aptitudes prévu par les textes réglementaires

le **DIPLÔME INTER UNIVERSITAIRE PÉDAGOGIE MÉDICALE**

est décerné à **M. PAUL LOUIS WOERTHER**

au titre de l'année universitaire 2019-2020.

FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ PARIS-EST CRÉTEIL

Le titulaire



Fait à CRETEIL, le 13 avril 2021

Le Président de l'Université



Jean Luc DUBOIS RANDE

/0K65Z20191147

III. Synthèse des travaux de recherche

Compréhension du rôle des antibiotiques dans les phénomènes d'émergence et de dissémination

Introduction :

Lors de mon arrivée comme Assistant Hospitalo-Universitaire à l'hôpital Bichat – Claude Bernard en 2007, le laboratoire de Bactériologie dirigé par le Pr A. Andremont est spécialisé dans l'émergence de la résistance des bactéries aux antibiotiques au sein des flores. C'est tout naturellement que nous nous sommes orientés vers l'étude de la pandémie communautaire d'entérobactéries multirésistantes qui commençait à cette époque. Mes recherches se sont orientées dans un premier temps sur la dissémination des entérobactéries productrices de Bêta-Lactamases à Spectre Elargi (BLSE) de type CTX-M. Ce mécanisme de résistance décrit au début des années 80 [1] a été associé au tournant du millénaire à la dissémination communautaire de ce type de résistance jusqu'alors cantonné à des épidémies sporadiques d'entérobactéries productrices d'« anciennes » BLSE dérivées de TEM et de SHV, essentiellement en milieu hospitalier [2]. La nature de cette enzyme directement dérivée du chromosome d'espèces environnementales appartenant au genre *Kluyvera* [3], ainsi que son association à l'espèce *Escherichia coli* commensale du tractus intestinal humain ont probablement influencé son succès chez l'homme. Durant ma thèse d'Université, j'ai effectué plusieurs études épidémiologiques au sein de populations communautaires vivant dans des contextes variés, afin d'identifier les principaux facteurs de risques de portage, notamment les antibiotiques.

Ces résultats m'ont amené à m'intéresser au rôle primordial que joue le microbiote intestinal dans la dissémination des bactéries multi-résistantes, y compris les entérobactéries productrices de BLSE. Le microbiote intestinal constitue en effet non seulement le principal réservoir de bactéries multirésistantes chez les individus porteurs, mais aussi un élément majeur permettant leur élimination du tube digestif [4]. Lorsqu'il est exposé à une pression de sélection par des antibiotiques, le microbiote intestinal perd ses propriétés de résistance à la colonisation, définies par van der Waaij au début des années 70 comme « le processus aboutissant à l'élimination des organismes introduits par voie orale » [5]. Ceci se traduit par une augmentation de la probabilité d'acquisition de bactéries multirésistantes exogènes auxquelles l'individu est exposé [6]. Chez l'individu porteur, cette exposition aux antibiotiques s'accompagne également d'une augmentation relative et absolue du nombre de bactéries multirésistantes responsable non seulement d'une augmentation du risque de dissémination dans l'entourage mais aussi d'une augmentation du risque d'infection, notamment chez le patient immunodéprimé hospitalisé. Nous avons d'ailleurs confirmé cette hypothèse avec succès chez les patients d'hématologie en aplasie vis-à-vis du réservoir digestif ainsi que dans un tout autre contexte : celui du patient de dermatologie vis-à-vis du portage cutané.

Mais l'impact des antibiotiques ne se limite pas à la dissémination de bactéries multirésistantes et au risque d'infection chez le sujet à risque. En raison de la pression de sélection qu'ils exercent conjointement avec celle liée au système immunitaire sur les génomes bactériens au sein d'une population bactérienne, ils favorisent aussi l'émergence de variants qui se caractérisent par une meilleure capacité à persister au sein d'un foyer infectieux. Nous avons notamment pu observer ce phénomène dans le cadre de l'endocardite infectieuse à *Enterococcus faecalis*. En raison du caractère

lentement évolutif de cette infection, ainsi que de la nature *a priori* monoclonale de l'atteinte, des modifications génomiques permettant à la bactérie soit d'allonger son temps de division, soit d'échapper à la pression du système immunitaire semblent être sélectionnées positivement, ce qui pourrait favoriser l'échec du traitement médical. Ces hypothèses, qui pourraient s'apparenter à ce que l'on nomme habituellement « quasi-espèce » en Virologie [7], demeurent peu étudiées dans notre discipline, probablement en raison du dogme qui considère l'infection bactérienne comme clonale *a priori*, malgré quelques travaux suggérant une réalité différente [8].

Cette variabilité génétique s'observe aussi dans le milieu naturel, où les bactéries s'échangent volontiers des éléments génétiques non seulement au sein d'une espèce mais également entre espèces différentes. Ces phénomènes peuvent ainsi, comme cela est observé depuis longtemps, être à l'origine de l'émergence de mécanismes de résistance issus des bactéries environnementales et pouvant disséminer au sein d'espèces d'intérêt médical [9]. C'est ainsi que nous nous sommes intéressés à l'espèce *Pectobacterium versatile*, espèce phytopathogène possédant une bêta-lactamase proche de TEM, enzyme ayant émergé au début des années 60 [10] est présente aujourd'hui chez un isolat d'*E. coli* sur deux dans le monde (<https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance>). Notre étude a permis de mettre en évidence l'importante mobilité de cette enzyme au sein d'un nombre limité d'environnements génétiques entre différentes espèces appartenant au genre *Pectobacterium*. En revanche, malgré une homologie nucléotidique supérieure à 80%, nous n'avons pas identifié d'argument permettant de confirmer que TEM a été mobilisé à partir du génome de *Pectobacterium versatile*.

A. Facteurs associés à la dissémination d'un mécanisme de résistance émergent : impact des antibiotiques sur la diffusion communautaire des BLSE de type CTX-M et conséquences sanitaires

Les travaux relatés dans cette partie ont été réalisés dans le cadre de ma thèse d'Université (Pr. A. Andremont, Université Paris Diderot). Ils ont été réalisés à une époque où l'on commençait seulement à prendre conscience de l'importance de la pandémie communautaire d'*E. coli* BLSE. L'objectif était de comprendre comment la transmission s'effectuait dans la communauté humaine. Leur originalité réside dans le fait que les populations étudiées vivaient en dehors du contexte hospitalier, et dans des environnements et des pays très différents les uns des autres.

1. Dissémination du portage communautaire d'*E. coli* producteur de BLSE de type CTX-M : caractérisation d'isolats issus de populations isolées

Cette étude a été réalisée avec l'aide du Dr. Abdoulaye Diop, missionné par le Pr. Andremont. Sur le terrain, son objectif était d'identifier une population sénégalaise avec le plus haut degré d'isolement possible. Le choix du Dr. Diop s'est porté sur un village nommé Kagnoubé, situé dans le district de Tambakounda. Vingt enfants ont donné leurs selles afin de déterminer la présence d'*E. coli* BLSE.



Figure 1: Localisation de Kagnoubé, village isolé du district de Tambakounda au Sénégal.

Au laboratoire, deux individus ont été retrouvés porteurs d'*E. coli* producteur de BLSE. Le typage des isolats a permis de déterminer qu'il s'agissait d'isolats appartenant au groupe phylogénétique A (sous-groupe A1). Après transconjugaison dans une souche d'*E. coli* J53, nous avons pu effectuer le typage du plasmide responsable de la résistance aux bêta-lactamines. Il s'agissait d'un plasmide porteur d'un multiréplicon FIA-FIB-FII qui comportait les gènes de résistance *bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{OXA-1}, *bla*_{TEM-1}, *aac(6)-Ib-cr*, and *tet(A)*. La comparaison de ce plasmide avec le plasmide pandémique pC15-1a à l'aide de 6 PCR de jonction répartie tout au long de l'environnement génétique de *bla*_{CTX-M-15} nous a finalement permis de considérer que les environnements génétiques des isolats sénégalais comportaient une forte homologie avec le plasmide pC15-1a, suggérant un niveau de dissémination exceptionnel de cet élément génétique dans le monde entier, y compris dans des régions isolées et peu exposées à la pression de sélection par les antibiotiques [11]. Cette étude mettait ainsi en lumière l'extraordinaire capacité de diffusion de ces plasmides au sein de la population communautaire sans facteur de risque identifié ni contact avec le système de santé hospitalier.

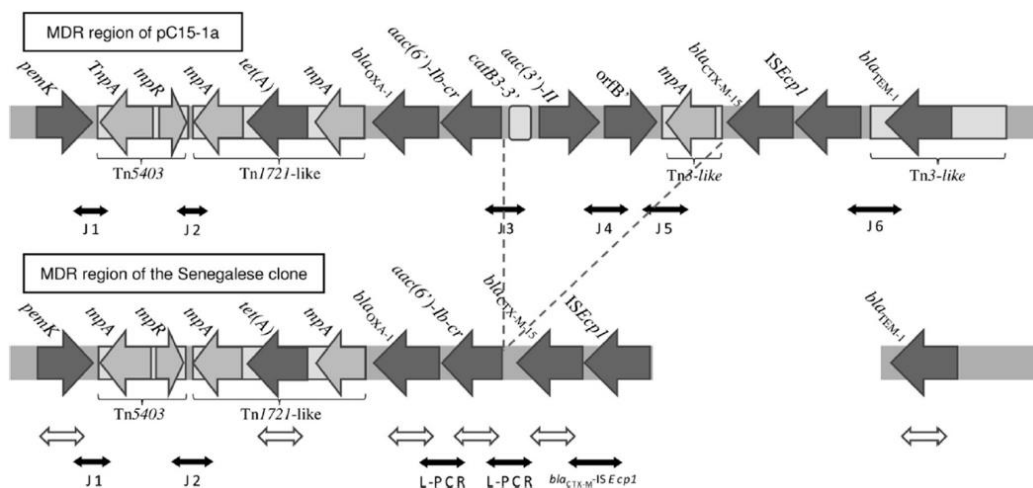
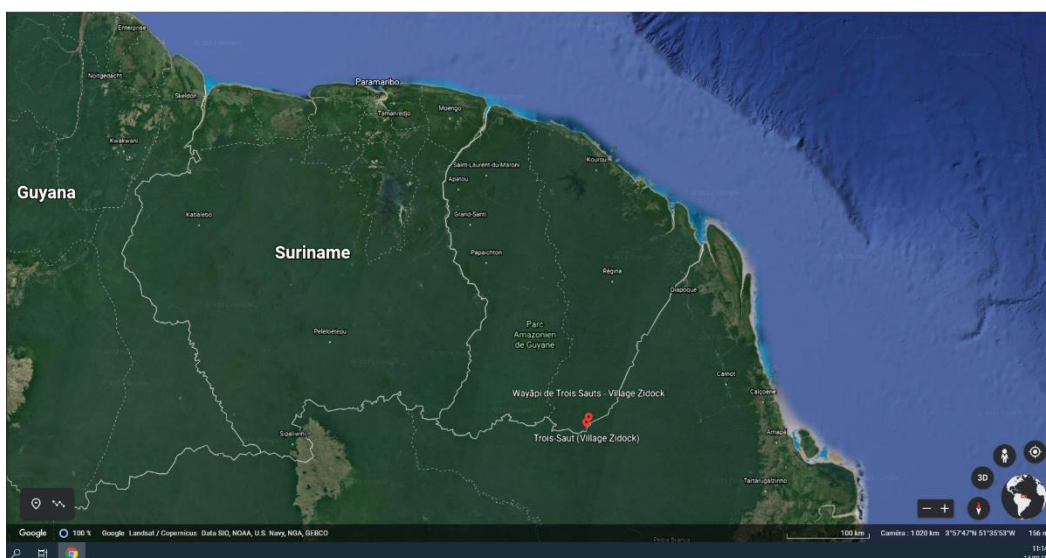


Figure 2: Comparaison des environnements génétiques des plasmides isolés au Sénégal avec le plasmide pandémique pC15-1a.

2. Facteurs de risque associés à la diffusion communautaire des *E. coli* BLSE: enseignements de l'étude épidémiologique d'une population isolée.

La prise de conscience de la dissémination communautaire planétaire des BLSE nous a alors incités à étudier l'évolution d'une « population modèle » la plus isolée possible, afin d'observer de quelle manière elle pouvait être affectée, et si certains facteurs de risque de portage individuels ou collectifs pouvaient être identifiés. Avec cet objectif, l'analyse d'échantillons prélevés en 2006 dans le village amérindien de Trois-Sauts, petite commune amérindienne située dans la réserve naturelle de Guyane française, a débuté. Le choix de cette localisation était lié à son important isolement ainsi que l'interdiction stricte de voyageurs venus de l'extérieur d'y pénétrer sans autorisation officielle. De plus, une précédente étude avait mis en évidence l'absence de BLSE de type CTX-M dans le village en 2001



[12].

Figure 3 : Localisation du village amérindien de Trois-Sauts, situé dans la réserve naturelle de Guyane française.

Sur place, les prélèvements fécaux de 163 volontaires ainsi qu'un grand nombre d'informations socio-démographiques comprenant la consommation en antibiotiques sur l'année passée étaient recueillis. Nous avons ainsi pu déterminer un taux élevé de portage d'*E. coli* de 8.0% (11/163), résultant de la circulation de 8 clones d'*E. coli* produisant majoritairement mais non exclusivement des BLSE de type CTX-M. Malgré le grand nombre d'éléments pris en compte, aucun facteur de risque individuel n'avait pu être identifié.

Clone (no. of isolates) ^a	ESBL type	ID of the strain studied	Phylogenetic group/subgroup	Virulence genes	TEM-1	Resistance to antibiotics other than β -lactams	Presence of class 1 integron (gene cassette)	Transfer in <i>E. coli</i> recipients ^b	Resistance trait(s) cotransferred with ESBL gene	Plasmid replicon type(s) in recipients
A (1†)	CTX-M-8	S028Ha	A ₂	<i>aer, iroN, traT, hra, kpsE</i>	-	SXT	None	T	None	NT
H (1†)	CMY-2	S028Hc	D ₁	<i>iroN, kpsE</i>	-	NAL, TET	None	C	None	Incl
B (2)	CTX-M-2	S041Ha	B1	<i>papC, iroN, traT, hra</i>	+	K, NAL, CIP, SXT, TET	<i>aadA5, dfrA7</i>	No	NT	NT
C (7)	CTX-M-2	S055Ha	A ₁	<i>iroN, traT</i>	-	SXT, TET	<i>dfrA7</i>	C	TMP	Incl, IncFIB
D (1)	SHV-2	S058Ha	A ₂	<i>aer, iroN, traT</i>	-	None	None	C	None	Incl
E (1†)	CTX-M-2	S122Ha	B1	<i>ompT, traT</i>	+	K, SXT, TET	<i>dfrA7</i>	C	K, SSS, TET	InclHI1
F (1†)	CTX-M-2	S122Hb	D ₁	<i>aer, iroN, traT</i>	+	NAL, SXT	<i>dfrA7</i>	T	None	NT
G (1)	SHV-2	S141Ha	A ₂	<i>ompT, hra</i>	-	GEN, K, TM, NET, SSS, TET	<i>aadA1</i>	C	GEN, K, TM, NET	Incl

Figure 4 : Caractérisation des isolats d'*E. coli* BLSE identifiés au sein de la population explorée.

Cette absence de facteur de risque individuel associé au portage de BLSE suggérait un mode de dissémination passif, probablement lié à la très bonne adaptation de ces souches à l'hôte humain [13].

3. Evolution du portage communautaire d'*E. coli* BLSE en fonction de l'exposition aux antibiotiques au sein d'une population isolée.

Afin de mieux comprendre l'impact des antibiotiques sur la dynamique de dissémination des *E. coli* BLSE en milieu communautaire, une nouvelle campagne de prélèvements, comparable à la précédente, a été organisée en 2010.



Figure 5 : Arrivée de l'expédition à Trois-Sauts, été 2010.

Lors de cette campagne, 152 volontaires parmi les 163 prélevés en 2006 avaient pu être à nouveau inclus. Les données socio-démographiques de l'ensemble des 597 habitants du village étaient recueillies, ainsi que la consommation d'antibiotiques de chaque individu durant l'année écoulée.

Cette étude nous a permis de découvrir que le niveau de portage était alors de 5.3%, alors que les souches ainsi que les individus porteurs avaient changé entre 2006 et 2010. L'étude des données ne permettait toujours pas d'identifier de facteur de risque individuel. Cependant, l'analyse de la consommation en antibiotiques de l'ensemble de la population nous a permis d'observer une tendance liant une diminution de la consommation en antibiotiques à l'échelle de l'ensemble de la population du village avec une diminution du niveau de portage de BLSE. Ces résultats indiquent donc que la pression antibiotique exercée à l'échelle d'une population favorise la diffusion des BLSE au sein de cette population alors qu'aucun facteur de risque individuel n'était retrouvé [14].

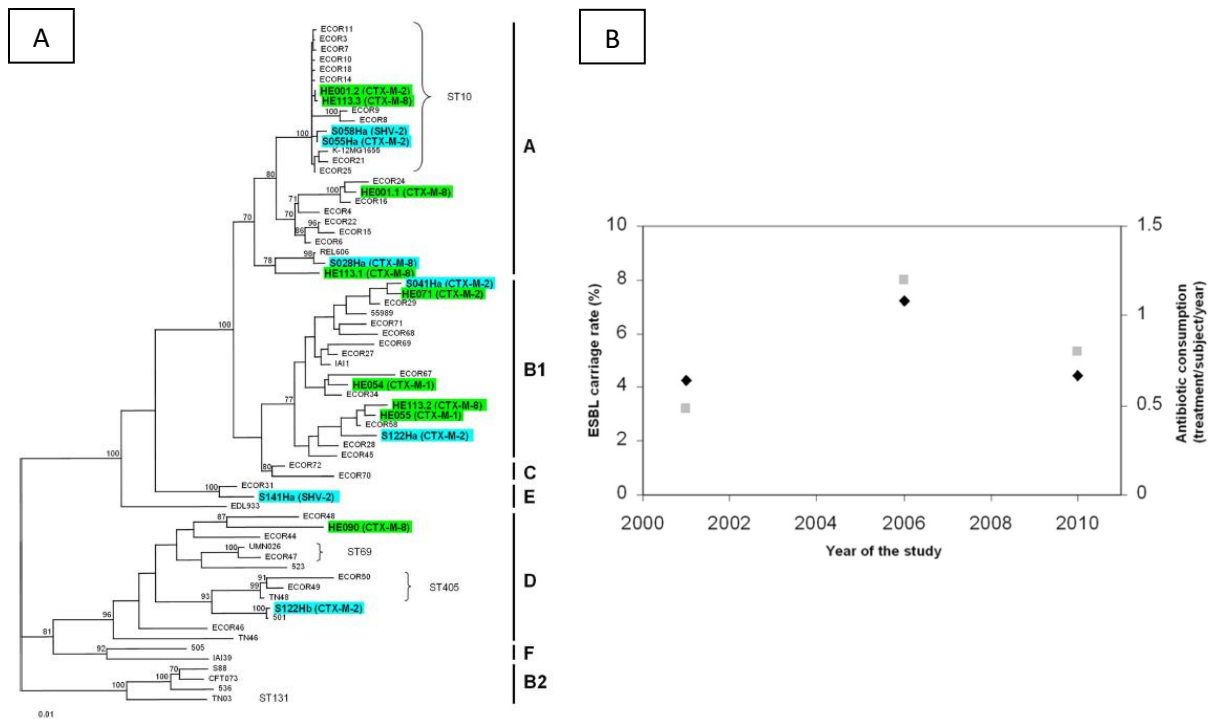


Figure 6 : A, diversité des isolats d'*E. coli* BLSE identifiés en 2006 (bleu) et en 2010 (verts). B, portage de BLSE au sein des populations explorées en 2001, 2006 et 2010 et consommation antibiotique au sein de la population du village.

4. Conséquences d'un portage communautaire élevé d'*E. coli* BLSE sur le niveau de portage à l'hôpital dans les pays à faibles revenus.

Bien que la pression antibiotique est généralement faible dans la communauté, il n'en est pas de même à l'hôpital, où l'on sait que son intensité est responsable d'une augmentation importante de la circulation des souches multirésistantes parmi les patients. C'est dans ce contexte que nous avons été contactés par Epicentre, la structure responsable des études épidémiologiques initiées par Médecins Sans Frontières (MSF), qui s'inquiétait du risque de dissémination de souches multirésistantes au sein de leurs centres de renutrition où, selon les recommandations édictées par l'OMS, le recours aux antibiotiques doit être très large en raison de la fragilité des enfants qui présentent souvent un système immunitaire affaibli et de fréquentes infections. Dans la localité de Madarounfa au Niger, MSF gère un centre de renutrition pédiatrique de 300 lits. Ce centre comprenait en particulier une unité de soins intensifs de 60 lits, où notre étude a été réalisée [15].

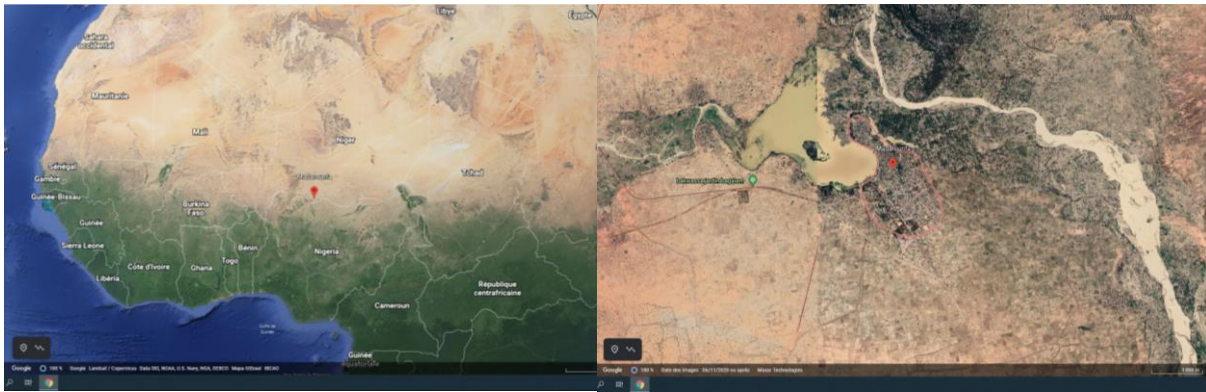


Figure 7 : Localisation de Madarounfa, village de la région de Maradi, Niger.

Afin d'identifier le risque d'acquisition de BLSE, il a été décidé d'étudier le portage d'entérobactéries BLSE chez les enfants à leur admission puis à leur sortie du secteur de soins intensifs. L'exposition aux antibiotiques de l'ensemble des enfants inclus a été enregistrée. Les résultats de cette étude ont permis d'identifier un niveau de portage de BLSE de 31% à l'admission, majoritairement constitué d'*E. coli* appartenant à divers Sequence Types (ST). Le taux d'acquisition au sein du centre au moment de la sortie était de 94%, après une médiane de séjour de 10 jours. Contrairement à ce qui avait été observé à l'admission, les souches acquises appartenaient à diverses entérobactéries comme *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* et *Salmonella enterica*. Au sein de chaque espèce, un nombre limité de ST était observé, contrairement à ce qui avait été observé à l'entrée. Enfin, le multiportage était la règle chez les enfants à leur sortie, suggérant un nombre très élevé de transferts horizontaux de souches, probablement favorisé par une pression antibiotique intense, puisque plus de 90 % des enfants recevaient au moins 4 jours d'antibiotiques durant leur séjour.

Cette étude a permis de mettre en évidence de manière très claire comment un taux élevé de portage de BLSE à l'entrée dans le centre, associé aux effets d'une forte pression de sélection par les antibiotiques, pouvaient être responsables de la sélection de souches et du probable transfert de plasmides particulièrement bien adaptés à cet environnement. Ces observations ont eu un impact important puisque l'article paru dans la revue *Clinical Infectious Diseases* a été cité lors d'une présentation à l'ICAAC 2012 parmi les « 10 principaux articles de l'année », et a servi à l'élaboration d'un rapport sur la prise en charge des enfants souffrant de dénutrition par la WHO et de la FAO publiées en 2016.

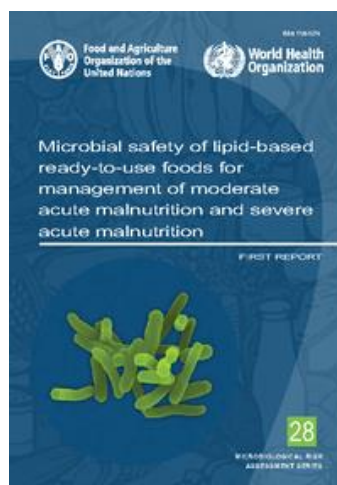


Figure 8 : couverture du rapport de la WHO et de la FAO concernant la renutrition entérale.

5. Synthèses sur la dissémination des bactéries productrices de BLSE dans le monde

La réalisation de ces travaux a été l'occasion de comprendre comment ils s'intégraient dans les connaissances contemporaines. Leur rédaction s'est accompagnée d'une réflexion plus globale sur l'épidémiologie des BLSE communautaires dans le monde, qui nous a donné l'occasion d'effectuer plusieurs revues de la littérature sur cette thématique.

Nous avons ainsi été à l'origine de l'une des toute premières revues sur la dissémination communautaire des BLSE dans le monde [2]. Cette revue a permis de faire le point en 2011 sur le rythme de l'augmentation du portage de BLSE à travers les populations provenant des cinq continents ainsi que les principaux réservoirs et les principales voies de contamination.

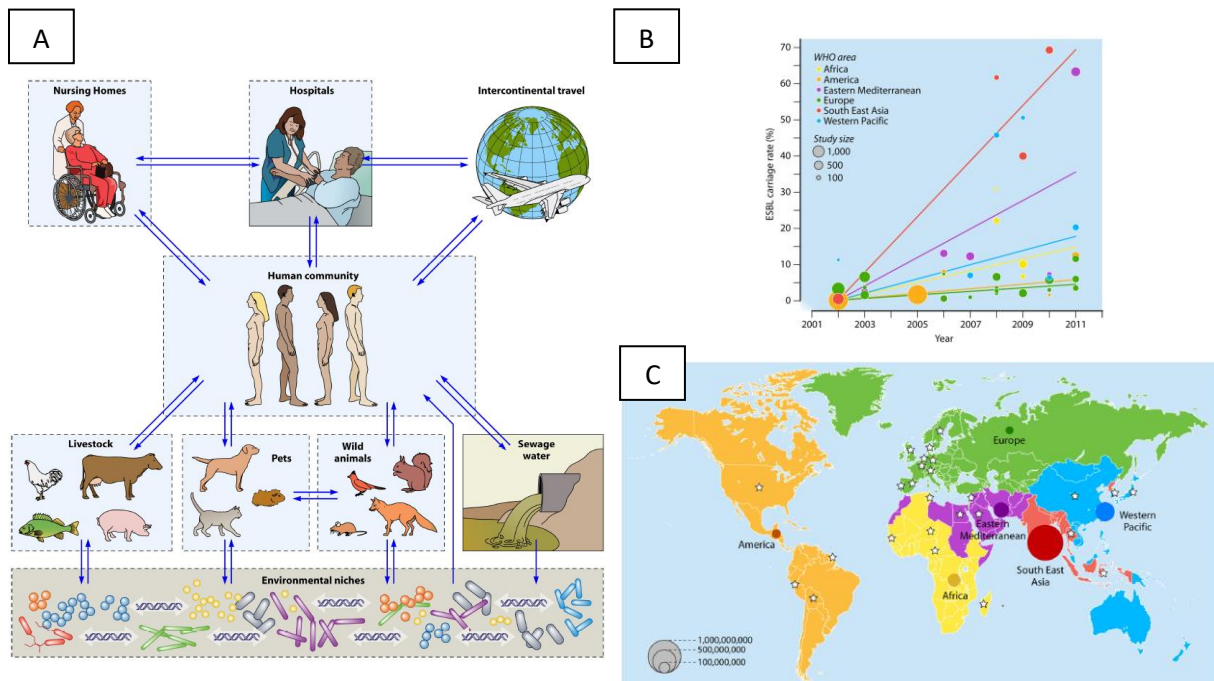


Figure 9 : A, schéma résumant l'épidémie des entérobactéries productrices de BLSE de type CTX-M de l'émergence jusqu'à leur dissémination dans les différents réservoirs environnementaux, animaux et humains. B, Evolution du niveau de portage communautaire de BLSE dans les différentes populations selon leur région d'origine sur la période 2001-2011. C, estimation du nombre de porteurs dans les différentes régions du monde.

Dès cette époque, nous avons pu suggérer l'importance des voyages internationaux dans la dissémination des entérobactéries BLSE, ce qui nous a également donné l'occasion de publier une revue sur cette question [16], soulignant la fréquence de ce phénomène chez les voyageurs occidentaux de retour de certains pays, mais aussi son caractère transitoire et sans conséquence chez la plupart des voyageurs en bonne santé.

L'ensemble des résultats de cette première partie nous a naturellement incités à nous pencher sur le rôle joué par le microbiote intestinal lors de l'exposition du patient aux antibiotiques. Ce rôle de « barrière » est habituellement désigné sous le terme de « résistance à la colonisation », qui se définit comme le « processus aboutissant à l'élimination des organismes introduits par voie orale ». Dans les conditions normales, le microbiote intestinal permet l'élimination des bactéries exogènes. Lorsqu'il est

exposé à l'action des antibiotiques, le microbiote est impacté sur les plans qualitatif et quantitatif et sa capacité de résistance à la colonisation diminue, ce qui favorise l'acquisition et la multiplication des bactéries exogènes, à plus forte raison lorsqu'elles sont résistantes à l'antibiotique en question. En effet, bien que l'on associe habituellement le risque d'acquisition au spectre de l'antibiotique, un très grand nombre d'autres paramètres comprenant l'activité anti-anaérobie, les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et la voie d'administration peuvent entrer en jeu.

Dans la partie suivante, nous avons cherché à déterminer l'impact de l'amoxicilline, antibiotique à spectre « étroit » sur la dissémination d'*E. coli* BLSE dans une population à forte prévalence. Nous avons également cherché à mieux comprendre le rôle de l'impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal et sur la transmission des bactéries multirésistantes ainsi que le risque infectieux chez le patient colonisé.

B. Impact des modifications des microbiotes par les antibiotiques sur la transmission des bactéries multirésistantes et le risque infectieux des patients immunodéprimés

1. Impact individuel et collectif de l'exposition à l'amoxicilline sur l'acquisition et la dissémination d'*E. coli* BLSE au sein d'une population pédiatrique communautaire à forte prévalence

Le contexte de cette étude s'inscrit dans le cadre des recommandations de l'OMS, qui préconisent l'utilisation de l'amoxicilline dans le cadre de la renutrition ambulatoire des enfants dénutris. Cette étude menée avec MSF avait comme objectif principal de comparer le portage de BLSE chez un groupe d'enfants de la région de Maradi (Niger) exposés à un traitement de 7 jours par amoxicilline à un placebo. Le portage de BLSE était évalué à J1, J7 et J28 du début du traitement. Parmi les enfants du groupe amoxicilline qui étaient négatifs à l'inclusion, le taux d'acquisition à J7 était plus élevé dans le groupe amoxicilline que dans le groupe placebo [53,7% (79/147) versus 32,3% (52/161)] avec un risque relatif ajusté de 2,29 [$P = 0,001$], alors qu'il n'existait plus de différence à J28.

	Amoxicillin		Placebo		Unadjusted risk ratio (95% CI)	P	Adjusted risk ratio ^a (95% CI)	P
	n/N (%)	95% CI	n/N (%)	95% CI				
Index children								
acquisition at W1	79/147 (53.7)	45.6–61.7	52/161 (32.3)	25.5–40.0	2.44 (1.53–3.87)	<0.001	2.29 (1.41–3.69)	0.001
acquisition at W4	8/96 (8.3)	4.2–16.0	16/117 (13.7)	8.5–21.3	0.57 (0.23–1.41)	0.224	0.64 (0.26–1.61)	0.345

Figure 10 : comparaison des taux de portage de BLSE au sein des groupes exposés et non-exposés à l'amoxicilline.

Dans la seconde partie de l'étude, nous avons cherché à mesurer la dissémination des BLSE au sein des fratries des deux groupes à partir des individus porteurs, afin de déterminer si les index porteurs exposés à l'amoxicilline étaient plus volontiers disséminateurs auprès de leurs fratries respectives que ceux du groupe placebo. Pour ce faire, nous avons réalisé le séquençage complet des isolats suspectés d'avoir été acquis par un individu de la fratrie à partir d'un index. Il s'est avéré que dans le groupe

amoxicilline, la comparaison des isolats des index et de la fratrie montrait plus fréquemment des isolats identiques que dans le groupe placebo, suggérant une transmission plus fréquente.

	Amoxicillin	Placebo	Total	P
Households with at least one ESBL-E carrier ^a , N	104	105	209	
Suspicion of ESBL-E transmission ^b , n (%)	59 (56.7)	55 (52.4)	114 (54.5)	0.579
index child to siblings ^c	16 (15.4)	21 (20.0)	37 (17.7)	
index child at the same follow-up visit as siblings ^d	21 (20.2)	14 (13.3)	35 (16.7)	
siblings to index child ^e	21 (20.2)	20 (19.0)	41 (19.6)	
both directions ^f	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	
Confirmed ESBL-E transmission, n (%)	12 (11.5)	4 (3.8)	16 (7.7)	0.040
index child to siblings ^c	3 (2.9)	1 (1.0)	4 (1.9)	
index child at the same follow-up visit as siblings ^d	7 (6.7)	2 (1.9)	9 (4.3)	
siblings to index child ^e	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.4)	

Figure 11 : comparaison du nombre d'événements de transmission confirmés d'un individu du groupe amoxicilline ou placebo à la fratrie.

Ces résultats sont les premiers à avoir mis en évidence le rôle de l'amoxicilline dans l'acquisition et la dissémination dans une population humaine à forte prévalence, malgré le spectre clinique « étroit » de cette molécule. Cette publication a été pour nous l'occasion de reconsidérer le lien entre le rôle du spectre antibiotique clinique et leur impact sur le microbiote et la résistance à la colonisation [17].

Cette réflexion sur l'importance du spectre antibactérien des antibiotiques et leur impact écologique a donné lieu à la rédaction de deux revues dans *IJAAC* et *IJID* et deux correspondances dans *CID*. Les deux revues discutent l'importance du spectre clinique [18] et du spectre anti-anaérobies [19] des antibiotiques vis-à-vis de leur impact sur le microbiote intestinal. Les deux lettres soulignent l'importance d'élaborer des recommandations de désescalade antibiotique basées sur des études écologiques comparatives [20] et non nécessairement guidées par la sélection de bactéries résistantes aux carbapénèmes [21].

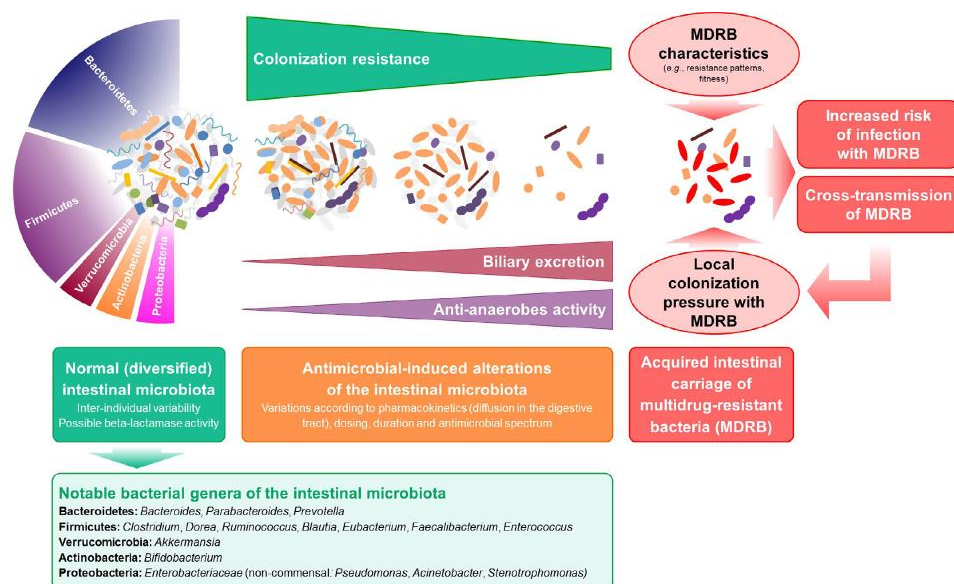


Figure 12 : schéma résumant les différents aspects de l'impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal et ses conséquences sur la diminution de la résistance à la colonisation.

Chez le patient porteur de BLSE et à risque d'infection, le fait d'être exposé aux antibiotiques n'est pas neutre. En effet, l'exposition aux antibiotiques s'accompagne chez ces individus d'une augmentation absolue et relative du niveau de portage de bactéries multirésistantes, responsable non seulement d'une augmentation du risque de dissémination, mais aussi du risque d'infection dû à la souche portée. Pour éclaircir ce dernier point, nous avons exploré l'impact du niveau de portage de BLSE sur le risque d'infection à BLSE chez des patients traités pour une leucémie aiguë myéloblastique.

2. Valeur prédictive du niveau de portage digestif d'entérobactéries BLSE sur la sensibilité aux antibiotiques des isolats de bactériémies chez les patients atteints d'hémopathies malignes

L'objectif de cette étude rétrospective était d'évaluer la valeur prédictive du niveau de portage intestinal d'entérobactérie BLSE précédant de 7 jours au maximum un épisode de bactériémie, sur la sensibilité aux antibiotiques de l'isolat responsable de l'infection. Un total de 104 patients neutropéniques traités par chimiothérapie pour une hémopathie maligne ont été inclus et répartis au sein 3 groupes selon leur niveau de portage de BLSE (pas de portage, portage de niveau faible ou moyen, haut niveau de portage). Pour chaque groupe, la proportion de bactériémies dues à une entérobactérie BLSE était déterminée [22].

Faecal quantification*	Susceptibility to BSBL of isolates from blood samples		Univariate OR†	P†
	Yes (n=94)	No (n=10)		
0	86	2	1.0	<0.001
+ / + +	5	2	17.2 (1.8–171.7)	
+ + +	3	6	86.0 (14.0–815.3)	

Figure 13 : évaluation du risque associé au niveau de portage de bactéries multirésistantes sur le profil de résistance de la bactérie responsable d'un épisode de bactériémie chez le patient neutropénique.

Cette étude a clairement établi que chez les patients atteints de leucémie aiguë, le niveau de portage de bactéries multirésistantes dans les 7 jours précédant un épisode bactériémique était prédictif du phénotype de la bactérie responsable.

Ces résultats nous ont par ailleurs incités à imaginer une étude prospective utilisant les outils du séquençage de nouvelle génération afin de mieux appréhender les modifications induites par les antibiotiques sur le microbiote intestinal et le rôle protecteur que le renforcement de la barrière muqueuse pourrait constituer.

3. Impact des antibiotiques sur la composition du microbiote intestinal et sa production d'acides gras à chaînes courtes chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) en cours de chimiothérapie d'induction

Cette étude s'est concentrée sur l'évolution du microbiote intestinal des patients atteints de LAM et soumis à une forte pression antibiotique et chimiothérapeutique. La composition bactérienne des échantillons prélevés avant, durant et après la cure d'induction était évaluée par métagénomique ciblée sur les régions V3 et V4 du gène codant pour l'ARN ribosomal 16S ainsi que par qPCR ciblant les principaux groupes de bactéries constituant le microbiote intestinal normal. Ces résultats ont permis d'observer une diminution drastique de la plupart des bactéries anaérobies strictes (principalement les Gram négatif) et dans le même temps, une quasi-stagnation des bactéries aéro-tolérantes. En conséquence, le microbiote était l'objet d'un enrichissement relatif très significatif en bactéries aéro-tolérantes et d'un effondrement de la richesse évaluée par les index d'alpha-diversité (Shannon et Chao 1), responsables comme nous l'avons observé précédemment d'une augmentation du risque infectieux [23].

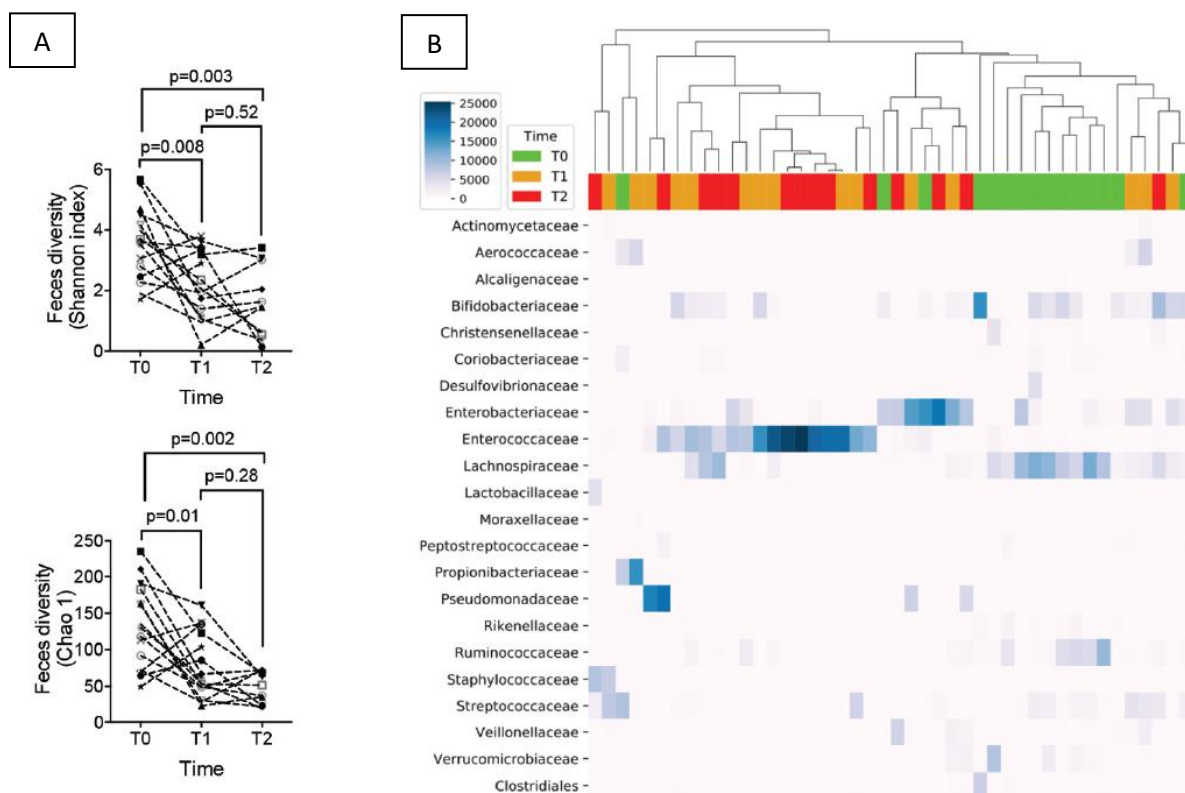


Figure 14 : A, comparaison des index d'alpha-diversité évaluant la richesse des microbiotes intestinaux à T0, T1 et T2. B, heatmap évaluant la composition des microbiotes des patients inclus.

Afin de compléter nos observations, nous avons également pu déterminer la présence des différents acides gras à chaîne courte (AGCC) avec l'aide de l'équipe du Dr. Muriel Thomas de l'Institut Micalis (INRAE), indispensables au maintien de l'anaérobiose au sein du tube digestif ainsi qu'au maintien du

microbiote anaérobie garant de la résistance à la colonisation [24]. Dans le cas de cette étude, un effondrement de l'ensemble des AGCC était observé entre T0 et T1.

Fermentative activity ($\mu\text{mol/g}$)	T0	T1	T2	p^*	p^{**}
Acetate	11.5 [4.8–21.8]	2.6 [1.8–9.9]	3.4 [2.3–11.4]	0.02	0.04
Propionate	4.7 [1.3–7.2]	0.3 [0.1–0.9]	0.1 [0.1–0.7]	0.08	0.03
Butyrate	1.9 [0.2–3.4]	0.1 [0–1.5]	0 [0–0.3]	0.2	0.03
Valerate	0.2 [0.1–1.1]	0 [0–0.2]	0 [0–0]	0.04	0.004
Caproate	0	0	0	n.s.	n.s.
Isocaproate	0.4 [0.1–0.8]	0 [0–0.6]	0 [0–0.2]	0.1	0.05
Isovalerate	0.4 [0.2–0.9]	0 [0–0.5]	0 [0–0.2]	0.09	0.05

Figure 15 : dosage des principaux AGCC à partir des prélèvements fécaux à T0, T1 et T2.

Ces observations ont été complétées dans la même publication par des travaux réalisés au sein de l'équipe du Pr. David Séguy sur un modèle de souris transgénique capable de produire une protéine recombinante renforçant la couche de mucus intestinal. Dans ce travail, les souris transgéniques étaient partiellement protégées contre le risque de translocation à point de départ intestinal.

4. Valeur prédictive des cultures cutanées qualitatives et quantitatives sur les bactéries responsables de bactériémie chez les patients atteints de nécrolyse épidermique toxique (ou syndrome de Lyell)

Les patients atteints de nécrolyse épidermique toxique (NET) bénéficient à l'hôpital Henri Mondor d'un suivi de leur colonisation cutanée afin de déterminer le phénotype des bactéries susceptibles de provoquer chez eux une bactériémie à point de départ cutané. En effet, les microbiotes des zones décollées, sous l'effet des antibiotiques et des soins locaux utilisant des antiseptiques subissent des modifications qui se traduisent par la disparition des bactéries du microbiote de départ et l'apparition de bactéries exogènes plus virulentes et potentiellement résistantes aux antibiotiques. Sur une cohorte rétrospective de 98 patients, nous avons cherché à savoir si le type de bactérie retrouvée comme responsable de bactériémie chez les patients présentant des décollements cutanés de plus de 15% de la surface corporelle pouvait être prédite par la composition bactérienne des lésions cutanées suspectées d'être à leur origine. Les valeurs prédictives négatives des prélèvements cutanés se sont révélées excellentes. Bien que les valeurs prédictives positives étaient médiocres pour *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*, il existait un lien significatif entre le niveau de portage de *S. aureus* et le risque de retrouver cette bactérie comme responsable de bactériémie [25]. Ce lien souligne, comme nous l'avons déjà observé chez les patients neutropéniques, l'importance de la quantification du portage bactérien dans l'évaluation du risque infectieux chez les patients chez lesquels la barrière – intestinale ou cutanée – est endommagée. Afin d'affiner et de consolider la compréhension des mécanismes responsables de bactériémies chez les patients atteints de NET, nous avons entrepris une étude prospective sur la colonisation des lésions cutanées décollées et le risque de bactériémie.

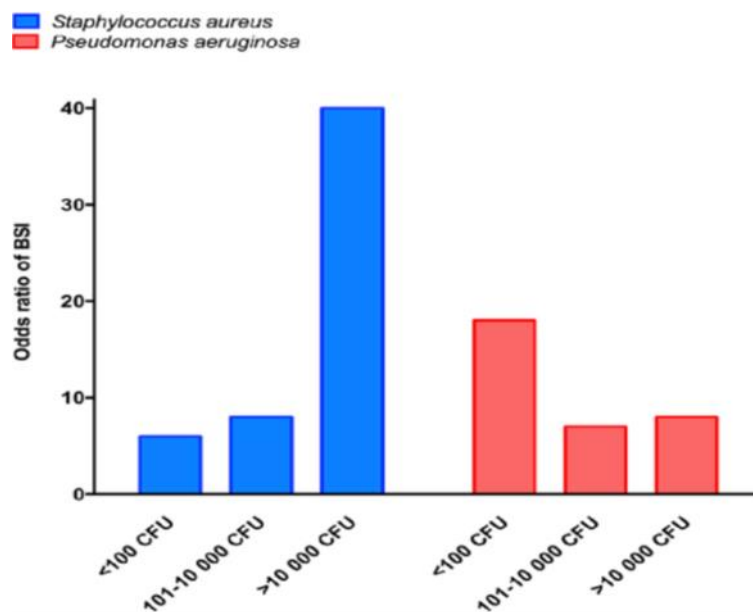


Figure 16 : évaluation du risque de retrouver comme responsable de bactériémie les bactéries *S. aureus* et *P. aeruginosa* selon le niveau de colonisation des lésions cutanées.

5. Suivi prospectif de la colonisation bactérienne de patients atteints de NET et risque de bactériémie associé

Dans cette étude, cinq individus atteints de NET ont été inclus prospectivement. Des prélèvements cutanés des principales zones lésées étaient réalisés deux à trois fois par semaine et analysés en métagénomique 16S. Ces résultats étaient ensuite confrontés aux données médicales des patients et plus particulièrement à la survenue d'épisodes bactériémiques. Nous avons ainsi pu déterminer qu'au cours du décollement, chaque individu se colonisait avec des microbiotes distincts. Malgré le très faible nombre de bactériémies observées (1 seul épisode), la survenue de la bactériémie chez un patient était contemporaine d'une augmentation relative et absolue de la même espèce bactérienne (*P. aeruginosa*) au niveau d'une zone décollée cliniquement suspecte. Bien que très préliminaires, ces résultats laissent penser que l'évaluation précise du microbiote pourrait permettre, chez le patient bactériémique, de prédire la bactérie responsable de l'infection au moment même où celle-ci se déclare [26]. Ces résultats pourraient ainsi permettre d'imaginer des outils permettant de débiter précocement un traitement antibiotique adapté à la bactérie responsable de bactériémie au moment où elle se produit.

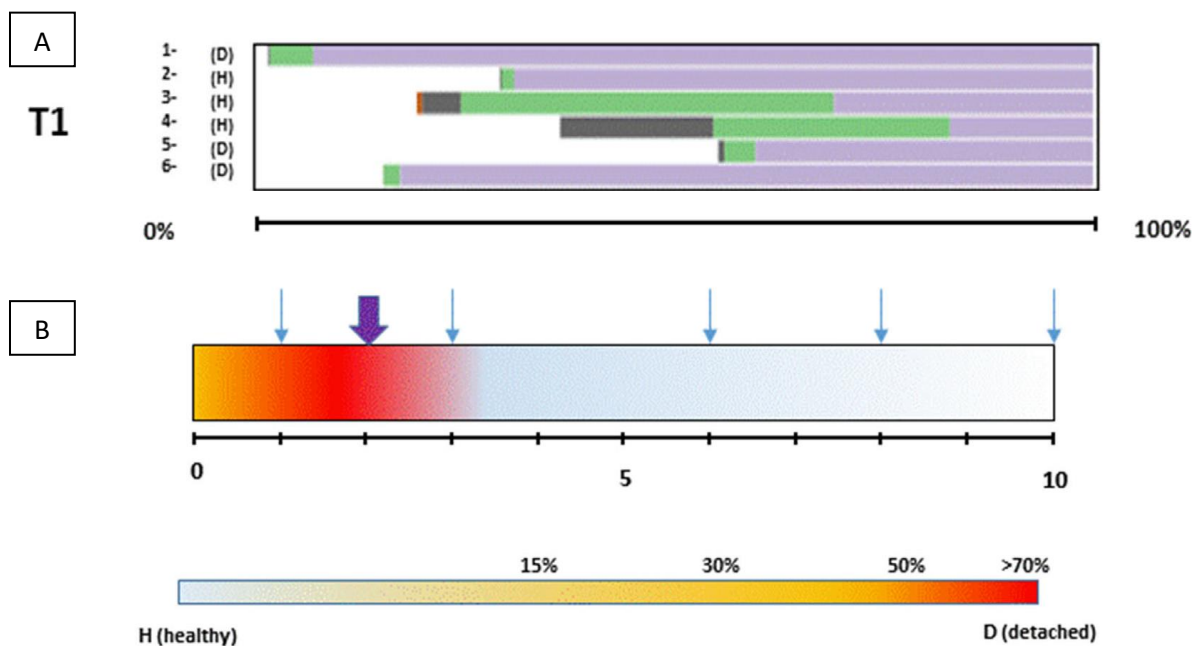


Figure 17 : A, composition bactérienne des 6 zones cutanées lésées à T1 (vert, *Staphylococcus* ; violet, *Pseudomonas* ; gris, *Corynebacterium* ; marron, Enterobacterales). B, évolution clinique du décollement cutané en pourcentage de peau décollée. Les flèches bleues indiquent les dates des prélèvements et la flèche violette indique la survenue de la bactériémie à *P. aeruginosa*.

Ainsi, après avoir étudié comment l'exposition aux antibiotiques modifiait le risque de portage de bactéries multirésistantes et le risque de bactériémie, notamment chez le patient immunodéprimé, nous avons voulu savoir quels impacts les antibiotiques pouvaient avoir sur la sélection de mutants au sein d'un foyer infectieux et si cette sélection de mutants pouvait être responsable d'un échec thérapeutique. Cette approche a été utilisée pour l'endocardite infectieuse (EI) à *Enterococcus faecalis*.

C. Emergence et échecs thérapeutiques : de la microémergence de variants au sein des foyers infectieux à l'émergence de nouveaux mécanismes de résistance

Dans cette partie, nous avons cherché à comprendre comment le séquençage à haut débit pouvait nous aider à mieux comprendre les raisons à l'origine des réinfections ou des rechutes d'EI. En séquençant des isolats responsables d'un premier et d'un second épisode d'endocardite infectieuse à *E. faecalis*, nous avons pu observer qu'en cas de rechute, de discrètes modifications du génome pouvaient être identifiées dans la souche responsable de la rechute en comparaison avec l'isolat responsable du premier épisode.

1. Le séquençage complet de génomes d'isolats d'*E. faecalis* suggère que la délétion de la protéine Ebp pourrait favoriser la rechute en cas d'EI

Cette observation résulte de la comparaison des séquences complètes de deux isolats d'*E. faecalis* isolés d'hémocultures prélevées à 5 mois d'écart, chez un patient atteint d'EI. Cette comparaison a permis de mettre en évidence la délétion d'un fragment d'environ 47 000 paires de bases contenant les gènes codant les protéines EbpA, EbpB, EbpC et SrtC, connues pour leur rôle de facteur de virulence notamment lors des premières étapes d'attachement de la bactérie à l'endocarde [27]. Nous avons également identifié que cette importante délétion contenait le gène codant pour Ace, une protéine impliquée dans l'adhésion aux protéines de la matrice extra-cellulaire. Malgré leur importance dans les mécanismes responsables des étapes conduisant à l'infection, il nous a semblé que la perte de ces déterminants importants sur le plan antigénique pourrait faciliter l'échappement des bactéries du système immunitaire de l'hôte infecté [28].

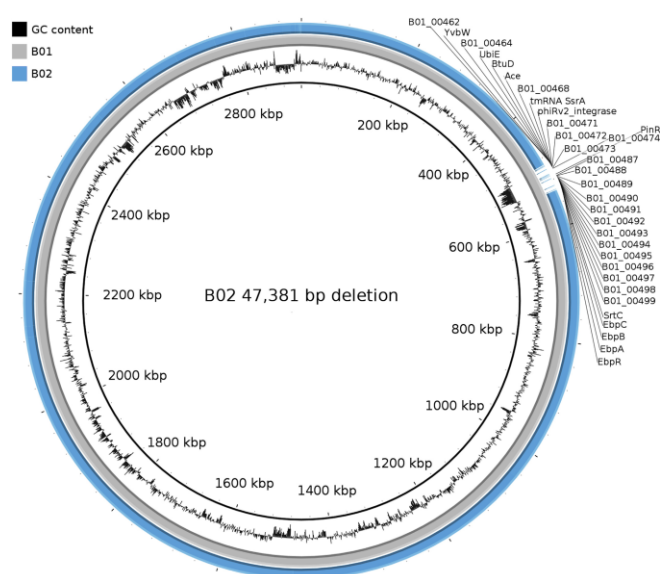


Figure 18: Comparaison des isolats responsables du premier épisode d'endocardite infectieuses à *E. faecalis* (isolat B01) et de la rechute (isolat B02).

Forts de ces observations, nous avons décidé d'évaluer le degré de diversité présent au sein du foyer infectieux des EI à *E. faecalis*. Dans ce but, nous avons décidé de travailler directement à partir de valves cardiaques infectées de patients opérés.

2. Diversité génétique des isolats d'*E. faecalis* responsables d'EI à et conséquences sur les manifestations phénotypiques bactériennes

Ce travail avait pour objectif dans quelle mesure les valves cardiaques des patients présentant une EI à *E. faecalis* pouvaient être à l'origine de la production de variants pouvant secondairement échapper aux pressions de sélection immunitaire et liées aux antibiotiques. Nous avons donc pour ce projet décidé d'analyser les isolats d'*E. faecalis* issus de différents échantillons cliniques de cinq patients atteints d'EI. En pratique, 9 isolats obtenus à partir de la mise en culture dans différentes conditions

des valves disponibles étaient sélectionnées. Les isolats issus des hémocultures et éventuellement de localisations secondaires articulaires étaient également inclus dans l'étude.

Pour chaque patient, l'ensemble des isolats disponibles étaient séquencés. Après détermination des clones auxquels ils appartenaient, les contenus en gènes de résistance aux antibiotiques et de virulence étaient établis.

Patients	Isolates	Isolation source	MLST	Resistance genes*	Virulence genes*
Patient 1	1.1, 1.2	aortic valve	97	<i>lsaA, tetS</i>	EF0485, EF0818, <i>ace, bopD, cpsA, cpsB, efaA, fss1, fss2, fss3, gelE, prgB/asc10, sprE</i>
	1.5	aortic valve	97	<i>lsaA, tetS</i>	<i>ebpA, ebpB, ebpC, srtC</i> , EF0485, EF0818, <i>ace, bopD, cpsA, cpsB, efaA, fss1, fss2, fss3, gelE, prgB/asc10, sprE</i>
	1.3, 1.4, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9	aortic valve	97	<i>ant6-la, aph3'-III, ermB, lsaA, tetS</i>	<i>ebpA, ebpB, ebpC, srtC</i> , EF0485, EF0818, <i>ace, bopD, cpsA, cpsB, efaA, fss1, fss2, fss3, gelE, prgB/asc10, sprE</i>
Patient 2	2.1 to 2.9	aortic valve (TAVI)	1002	<i>lsaA</i>	<i>ebpA, ebpB, ebpC, srtC</i> , EF0485, EF0818, <i>bopD, cpsA, cpsB, cpsC, cpsD, cpsE, cpsG, cpsH, cpsI, cpsJ, cpsK, efaA, fss1</i>
	2.10	bloodculture	1002	<i>lsaA</i>	<i>ebpA, ebpB, ebpC, srtC</i> , EF0485, EF0818, <i>bopD, cpsA, cpsB, cpsC, cpsD, cpsE, cpsG, cpsH, cpsI, cpsJ, cpsK, efaA, fss1</i>
Patient 3	3.1 to 3.9	mitral valve	206	<i>lsaA, tetM</i>	<i>ebpA, ebpB, ebpC, srtC</i> , EF0485, <i>bopD, cpsA, cpsB, cpsC, cpsD, cpsE, cpsF, cpsG, cpsH, cpsI, cpsJ, cpsK, efaA, fss1, fss2, prgB/asc10</i>
	3.10	bloodculture	206	<i>lsaA, tetM</i>	<i>ebpA, ebpB, ebpC, srtC</i> , EF0485, <i>bopD, cpsA, cpsB, cpsC, cpsD, cpsE, cpsF, cpsG, cpsH, cpsI, cpsJ, cpsK, efaA, fss1, fss2, prgB/asc10</i>
	3.11	joint fluid	206	<i>lsaA, tetM</i>	<i>ebpA, ebpB, ebpC, srtC</i> , EF0485, <i>bopD, cpsA, cpsB, cpsC, cpsD, cpsE, cpsF, cpsG, cpsH, cpsI, cpsJ, cpsK, efaA, fss1, fss2, prgB/asc10</i>
Patient 4	4.1 to 4.9	aortic valve	209	<i>lsaA</i>	<i>ebpA, ebpB, ebpC, srtC, bopD, cpsA, cpsB, cpsC, cpsD, cpsE, cpsG, cpsH, cpsI, cpsJ, cpsK, efaA, fss1, gelE, sprE</i>
	4.10	bloodculture	209	<i>lsaA</i>	<i>ebpA, ebpB, ebpC, srtC, bopD, cpsA, cpsB, cpsC, cpsD, cpsE, cpsG, cpsH, cpsI, cpsJ, cpsK, efaA, fss1, gelE, sprE</i>
Patient 5	5.1 to 5.9	mitral valve	55	<i>lsaA, tetM, tetS</i>	<i>ebpA, ebpB, ebpC, srtC</i> , EF0485, EF0818, <i>ace, bopD, cpsA, cpsB, efaA, fss1</i>
	5.10 to 5.18	tricuspid valve	55	<i>lsaA, tetM, tetS</i>	<i>ebpA, ebpB, ebpC, srtC</i> , EF0485, EF0818, <i>ace, bopD, cpsA, cpsB, efaA, fss1</i>

Figure 19: Contenu en gènes de résistance et de virulences des isolats d'*E. faecalis* étudiés.

Pour chaque clone, les isolats étaient comparés entre eux non seulement du point de vue génétique par comparaison des génomes complets, mais également sur le plan phénotypique en comparant notamment le taux de croissance bactérien et la production de biofilm.

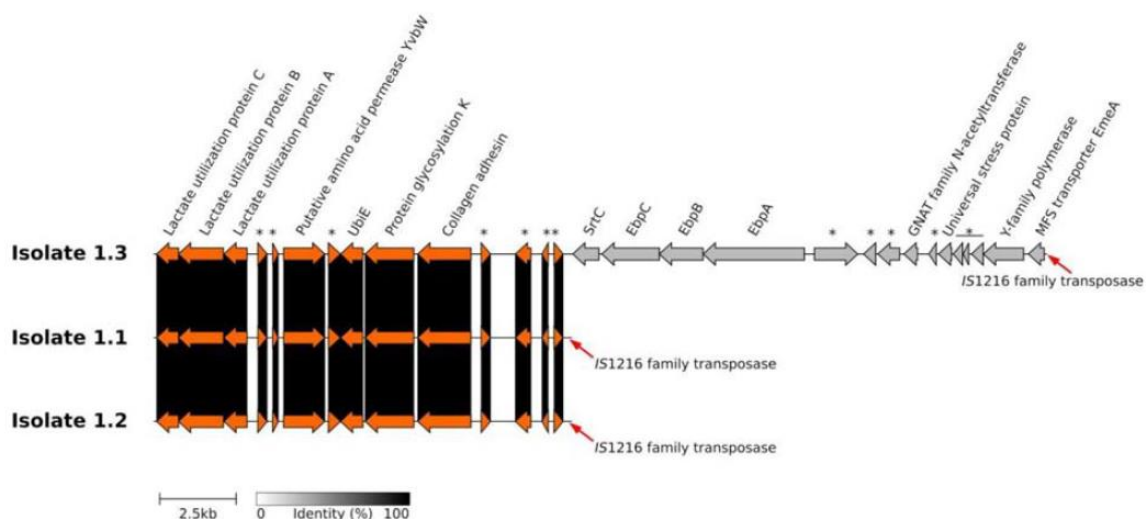


Figure 20 : Schéma de la délétion du fragment de génome contenant les gènes SrtC, EbpA, EbpB et EbpC observée au sein des génomes de deux isolats d'*E. faecalis* sur trois (Patient 1).

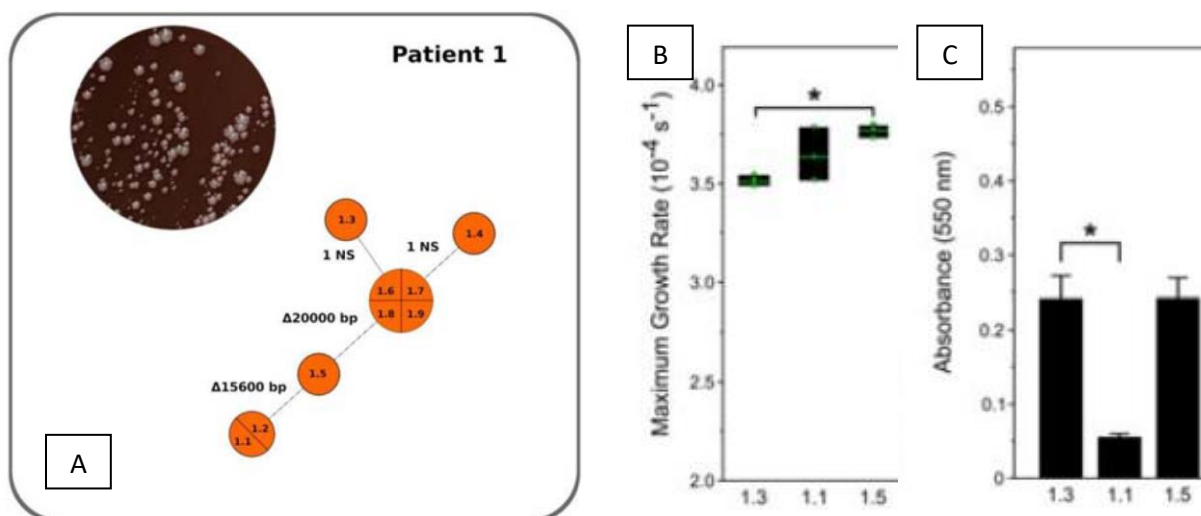


Figure 21 : A, schéma représentant la diversité des génomes d'*E. faecalis* (Patient 1). B, comparaison des taux de croissance de trois isolats sélectionnés selon leur diversité génétique (Patient 1). C, comparaison de la production de biofilm de trois isolats sélectionnés selon leur diversité génétique (Patient 1).

Nous avons pu noter avec beaucoup d'intérêt que la délétion observée chez le Patient 1 impliquait les gènes SrtC, EbpA, EbpB et EbpC, identifiés dans la rechute d'EI à *E. faecalis* précédemment. Les isolats étudiés chez les autres patients présentaient tous des mutations non-synonymes ainsi que des délétions impliquant des régions parfois importantes et comportant des gènes impliqués dans l'attachement aux plaquettes. Il est donc très clair que l'ensemble des variants présents au sein des foyers infectieux résultent de mutations et/ou de délétions. La diversité qui en résultait semble présenter un avantage très significatif à la bactérie, puisqu'en fonction de la pression qui s'exerce sur la population, l'isolat présentant la ou les variations qui lui confèrent la meilleure adaptation sera sélectionné, ce qui facilite la persistance sous traitement antibiotique ou la rechute de l'infection après la fin du traitement [29].

Les analyses phénotypiques menées dans ce travail ont également contribué à mieux comprendre la capacité de ces variants à résister au traitement. Nous avons pu montrer que certains variants conféraient aux isolats la capacité soit de diminuer leur taux de croissance et donc de réduire leur sensibilité aux antibiotiques, soit en cas de variants délétés pour des protéines impliqués dans la production de biofilm ou dans l'exposition de facteurs impliqués dans la réponse immunitaire de l'hôte, d'échapper à la pression immunitaire de l'hôte.

Cette étude a permis de montrer comment la production de nombreux variants au sein d'un foyer infectieux subaigu ou chronique permettait la production d'une importante diversité génétique rendant possible la sélection secondaire de variants capables de persister malgré un traitement antibiotique bien conduit. L'identification de variants associés au risque d'échec sur de plus grandes cohortes pourrait permettre de les rechercher spécifiquement afin d'adapter le traitement et permettre de réduire au maximum le risque de rechute.

3. *Pectobacterium*, un genre bactérien dont la diversité et la plasticité génétique pourrait être à l'origine de l'émergence de gène de résistance aux antibiotiques

La variabilité microbienne peut également être à l'origine d'autres phénomènes impliqués dans l'échec des traitements et l'émergence de résistance aux antibiotiques. On sait depuis longtemps en effet que la grande majorité des mécanismes de résistance aux antibiotiques émergent de bactéries de l'environnement, suite à des transferts horizontaux de gènes vers les bactéries d'intérêt médical [30]. En ce qui concerne les bêta-lactamase plasmidiques circulant au sein des espèces les plus couramment rencontrées en Médecine humaine, la plupart ont pour origine des Enterobacterales de l'environnement. C'est le cas par exemple des espèces du genre *Kluyvera* qui constituent les progéniteurs des principaux allèles de *bla*_{CTX-M}, ou encore de *Shewanella*, genre qui regroupe des espèces progénitrices des principaux allèles de *bla*_{OXA-48} et de ses dérivés [31].

Bien qu'il existe des hypothèses assez solides concernant les mécanismes de résistance les plus prévalents, certains demeurent des énigmes. C'est le cas de la bêta-lactamase TEM, première bêta-lactamase plasmidique décrite chez *E. coli* en 1963 [10], dont le progéniteur n'a jamais été identifié malgré le succès planétaire de cette enzyme. En se basant sur la proximité nucléotidique avec les autres bêta-lactamases connues, nous avons identifié l'espèce *P. versatile* comme un progéniteur potentiel de TEM. Afin d'avancer sur cette hypothèse, nous avons réalisé l'analyse de l'ensemble des génomes disponibles des espèces appartenant au genre *Pectobacterium*, afin d'identifier les environnements génétiques de cette bêta-lactamase et les éventuels transferts génétiques qui s'effectuent entre espèces.

Les résultats de cette étude ont permis de confirmer une identité nucléotidique supérieure à 80% entre *bla*_{TEM} et *bla*_{PEC}, la bêta-lactamase de *P. versatile*. Bien que totalement différents de celui de *bla*_{TEM}, les environnements génétiques de *bla*_{PEC} étaient bien conservés chez d'autres espèces que *versatile*, ce qui suggère la possibilité de transferts inter-espèces au sein du genre *Pectobacterium*. Prises dans leur ensemble, nos observations indiquent qu'un transfert du gène codant pour la bêta-lactamase à partir du chromosome de *P. versatile* vers un plasmide circulant aujourd'hui chez *E. coli* est peu probable ou alors remonte à des temps très anciens.

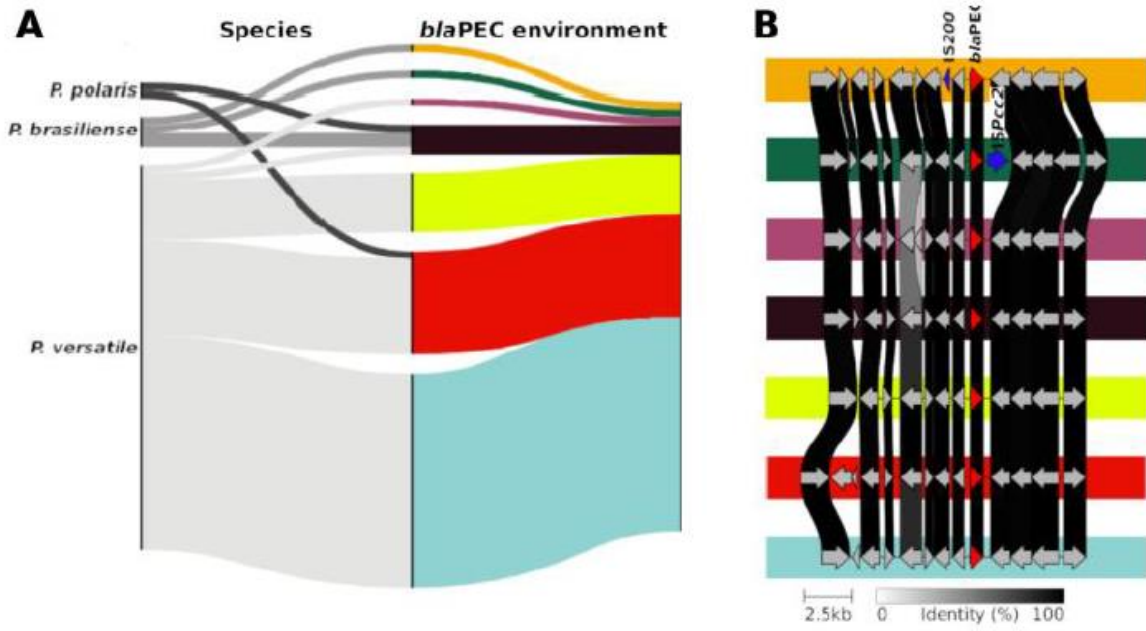


Figure 22 : A, représentation schématique des transferts possibles de *bla*_{PEC} entre les différentes espèces de *Pectobacterium*, en fonction des principaux environnements génétiques observés. B, comparaison des sept principaux environnements génétiques de *bla*_{PEC}.

IV. Encadrement de travaux de recherche

A. Dissémination de la résistance

-Encadrement d'un stage de Master 1, Master Infectiologie : Microbiologie, Virologie, Immunologie (IMVI), Paris VII. « Écologie de la résistance aux antibiotiques dans la flore commensale des animaux en milieu sauvage ». Caroline Hodara 2009.

Ce travail avait été effectué sur des prélèvements environnementaux réalisés en Guyane en 2010. L'objectif de ce travail était de rechercher si les animaux sauvages piégés avec l'aide du Pr. François Catzeflis, spécialiste des mammifères et marsupiaux de Guyane, pouvaient être porteurs de bactéries appartenant au genre *Kluyvera*. En effet, ces bactéries sont connues pour constituer le réservoir naturel de *bla_{KLU}*, qui sont les progéniteurs des gènes *bla_{CTX-M}* responsables de la pandémie d'*E. coli* BLSE dans le monde. L'idée était donc d'identifier dans quelle mesure des échanges de gènes auraient pu se produire dans l'environnement naturel avant d'émerger chez l'homme.

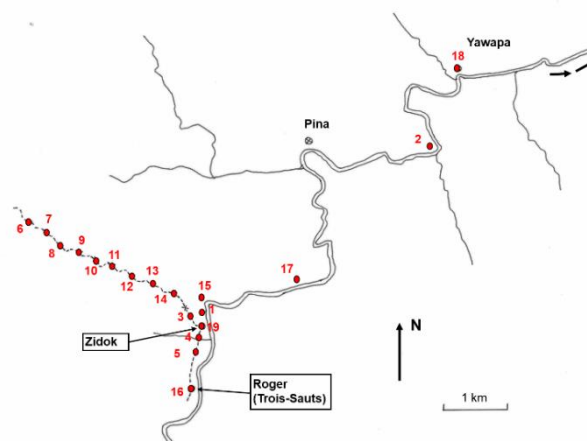


Figure 23 : plan de capture des mammifères et marsupiaux de Guyane en 2010.

Pour ce faire, des recherches par PCR spécifiques des gènes codant pour les bêta-lactamases de la famille *bla_{KLU}* étaient effectuées sur des prélèvements de selles de 30 animaux sauvages, 15 animaux domestiques et 15 humains ont été réalisés. Finalement, 8 échantillons d'animaux sauvages étaient positifs en PCR pour *bla_{KLU}*. Malheureusement, nous ne sommes pas parvenus à cultiver de bactérie du genre *Kluyvera* à partir de ces prélèvements pour confirmer la présence de ces bactéries dans l'environnement.

-Encadrement d'une Thèse de Pharmacie, Université Paris-Sud – Faculté de Pharmacie : « Etude de la transmission des entérobactéries productrices de BLSE dans un centre de renutrition pédiatrique de Maradi (Niger) ». Henri-Charles Hugede, 2010.

Henri-Charles Hugède a participé à l'analyse des échantillons issus du centre de renutrition pédiatrique de Maradi (Niger) géré par l'association MSF. Il a également participé à l'analyse des résultats préliminaires et est co-auteur de l'étude parue dans *Clin. Infect. Dis.* en 2013 (cf. IV . A. 4.) [15].

-Encadrement post-doctoral d'un travail réalisé par le Dr. Naouale Maataoui en collaboration avec MSF sur la circulation des *E. coli* BLSE chez des enfants souffrant de dénutrition à Maradi (Niger). Ce travail a été publié dans le *JAC* en 2020 (cf. IV. B. 1) [17].

B. Impact des antibiotiques sur le risque infectieux des patients immunodéprimés

-Encadrement d'un stage de Master 2, Master Sciences du Médicament Parcours Microbiologie (Bactéries, Virus, Parasites), Université Paris-Sud – Faculté de Pharmacie: Microbiotes, Agents pathogènes et Thérapeutiques antiinfectieuses. « dysbiose et perte de poids lors du traitement des patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique ». Kenneth Ekpe 2016.

Kenneth Ekpe a participé à l'analyse des selles des patients neutropéniques avec l'aide du Dr. Muriel Thomas à L'INRA de Jouy-en-Josas. Il a réalisé l'ensemble des qPCR ainsi que les dosages des acides gras à chaînes courtes, a participé à l'interprétation de ces données et est co-auteur de l'étude publiée dans *Gut Microbes* en 2020 (cf. IV. B. 3.) [23].

-Encadrement d'un stage de Master 2, Master Sciences du Médicament Parcours Microbiologie (Bactéries, Virus, Parasites), Université Paris-Sud – Faculté de Pharmacie: Microbiotes, Agents pathogènes et Thérapeutiques antiinfectieuses. « Étude dynamique des interactions microbiennes au sein du microbiote cutané des patients atteints de nécrolyse épidermique ». Justine Lavaud, 2019.

Lustine Lavaud a réalisé les prélèvements et recueilli les données cliniques de patients inclus. Elle a aussi participé à la production et à l'interprétation des données de métagénomique 16S. Avec l'aide du Dr. Charlotte Bernigaud, nous avons pu publier ses travaux dans *J Eur Acad Dermatol Venereol.* en 2021 (cf. IV. B. 5) [26].

C. Contribution de la shotgun métagénomique au diagnostic microbiologique

-Encadrement d'une Thèse de Pharmacie, Université Paris-Sud – Faculté de Pharmacie : « Diagnostic microbiologique de l'otite moyenne aiguë par métagénomique shotgun ». Vincent Sainte-Rose, 2018.

Ce travail a évalué la shotgun métagénomique dans le diagnostic microbiologie des otites moyennes aiguës de l'enfant.

-Encadrement du Mémoire de DES de Biologie Médicale, d'Alexandra Teboul sur la mise au point de l'analyse du séquençage de génome complet de *Mycobacterium tuberculosis* pour la détermination précoce du profil de sensibilité des isolats détectés au laboratoire, en cours.

-Encadrement d'un stage de Master 2, Master Sciences du Médicament Parcours Microbiologie (Bactéries, Virus, Parasites), Université Paris-Sud – Faculté de Pharmacie: « Evaluation de l'apport de la métagénomique dans le diagnostic microbiologique des abcès hépatiques ». Hadrien Kimseng, 2021.

L'objectif de ce travail est l'évaluation de la shotgun métagénomique dans le diagnostic microbiologique des abcès du foie. Actuellement, une cinquantaine d'échantillons sont en cours d'analyse afin de comparer les résultats obtenus à la culture. Le lien entre la composition microbienne et la physiopathologie de l'infection ainsi que le contenu en gènes de résistance seront également analysés. Prix RICAI 2022.

D. Evaluation de la shotgun métagénomique comme outil de surveillance de l'émergence de pathogènes

-Encadrement d'un stage de Master 2, Master Anti-infectious Immunity, vaccines, UPEC : « Identification, surveillance et approche éco-épidémiologique des microorganismes émergents chez le pigeon biset (*Columba livia*) par une approche de métagénomique shotgun. Etude PREMS (Pigeon REservoir Microorganismes Shotgun) ». Bryan Jimenez, 2021.

Ce travail est le fruit d'une collaboration avec le Pr. Gasparini de Sorbonne Université et nos collègues de l'Ecole Vétérinaire d'Alfort. Il vise à évaluer le rôle joué par le pigeon biset comme réservoir de microorganismes pathogènes pour l'homme. Ce projet a été confié à Bryan Jimenez qui réalise actuellement le séquençage des échantillons de selles et poumons de 15 pigeons et en fera l'analyse.

-Encadrement d'une Thèse d'Université intitulée : « Apports du séquençage complet des génomes bactériens à la compréhension de l'émergence et la dissémination de clones communautaires de *Escherichia coli* BLSE du CC14 et de *Staphylococcus aureus* ST398 ». Maxime Danjean, débutée en 2021.

V. Perspectives de recherche

Dans la lignée des travaux présentés dans ce manuscrit, nous souhaitons poursuivre nos travaux de recherche dans le domaine de la résistance aux antibiotiques, de l'émergence de nouveaux mécanismes dans les environnements et la sélection de mutants sous pression de sélection par les antibiotiques, jusqu'à la dissémination de clones bactériens pathogènes multirésistants, au sein de la communauté humaine. Ainsi, nos perspectives de recherche couvriront les thèmes suivants :

A. Mise au point et évaluation d'outils innovants pour la surveillance des microorganismes pathogènes au sein des réservoirs environnementaux : Identification, Surveillance et approche éco-épidémiologique des microorganismes émergents circulant chez le pigeon biset (*Columba livia*) par une approche de métagénomique shotgun [Etude PREMS (Pigeon REservoir Microorganismes Shotgun)]

Ce projet s'inscrit dans le concept « One Health » visant à évaluer la diversité microbienne au sein des environnements et le risque d'émergence de microbes pathogènes ou de mécanismes de résistance aux antibiotiques connus ou nouveaux. En se basant sur les analyses métagénomiques, nous pensons pouvoir évaluer le risque associé aux contacts rapprochés entre l'humain et les animaux qui font partie de son environnement direct.

1. Description des objectifs et des hypothèses de recherche

Columba livia (pigeon biset) est un oiseau urbain décrit comme vecteur potentiel de nombreux microorganismes pathogènes et réservoir de bactéries multirésistantes chez l'Homme et chez l'animal domestique. Le pigeon a déjà été incriminé dans plus de 30 zoonoses transmises par voie aérienne ou par ses excréments sans que l'on sache si la transmission est directe ou indirecte [32]. L'urbanisation a probablement également un impact important sur l'émergence ou la réémergence des microorganismes trouvés chez ces animaux citadins potentiellement transmissibles à l'Homme. Ainsi, la surveillance du réservoir de microorganismes pathogènes que constituent les pigeons citadins par une approche pluridisciplinaire et globale s'inscrit ainsi dans une approche « One Health » de veille sanitaire. L'objectif sera de (i) décrire de façon exhaustive les pathogènes présents chez *Columba livia* et de (ii) comprendre les variables de l'environnement qui favoriseraient l'émergence et la dispersion de pathogènes nouveaux ou ré-émergents.

2. Positionnement du projet par rapport à l'état de l'art

L'impact croissant des activités anthropiques sur les environnements sauvages, et en particulier le réchauffement climatique ont été à l'origine d'émergences ou de disséminations de maladies infectieuses qui ont marqué l'histoire récente. On peut en particulier penser à l'émergence et la

dissémination de (i) la résistance bactérienne aux antibiotiques (bêta-lactamases à spectre élargi, carbapénémases), (ii) virus pathogènes animaux secondairement transmis à l'Homme (Ebola, SARS CoV-2), (iii) parasitoses transmises par l'alimentation (trichinellose, anisakiose) ou (iv) agents infectieux transmis par l'avifaune urbaine à l'homme (*Candida auris*, *Chlamydia psittaci*) [33, 34]. On estime aujourd'hui qu'au moins 75 % des agents infectieux émergents chez l'Homme seraient d'origine animale (CDC). L'augmentation de la densité des populations humaines liées à l'urbanisation des environnements naturels est un prédicteur significatif des maladies infectieuses émergentes [35, 36]. L'étude des réservoirs animaux de microorganismes émergents constitue donc un enjeu majeur de veille sanitaire. A ce jour, l'association de techniques basées sur le séquençage complet d'échantillons biologiques combinée à une approche écologique n'a jamais été utilisée dans ce contexte. C'est ce que nous proposons dans ce projet. Pour les variables de l'environnement, nous nous focaliserons en particulier sur l'impact des métaux traces comme le plomb et le zinc qui ont récemment été montrés comme impactant respectivement négativement et positivement la réponse immunitaire du pigeon biset [37]. Ces effets sur l'immunité des pigeons pourraient donc affecter indirectement les paramètres épidémiologiques des agents pathogènes véhiculés par le pigeon [38].

3. Présentation de la méthodologie utilisée pour atteindre les objectifs du projet, prise en compte de l'interdisciplinarité ou transdisciplinaire du projet dans la méthodologie choisie

A. WP 1 : approche épidémiologique

Le Centre hospitalier universitaire vétérinaire Faune sauvage (ChuV-FS) reçoit environ 6000 animaux par an dont près de 1500 pigeons. Parmi ceux-ci, environ 60 % meurent spontanément ou sont euthanasiés. Nous sélectionnerons 350 pigeons biset franciliens (morts spontanément ou euthanasiés), prélevés sur l'agglomération parisienne pendant 3 ans. Une autopsie sera pratiquée dans un laboratoire de type P2 et l'ensemble des informations cliniques seront colligées. Un prélèvement respiratoire par lavage trachéo-broncho-alvéolaire et un prélèvement de fientes seront conservés en vue de réaliser l'analyse histologique, les cultures microbiennes et les analyses de métagénomique.

Les échantillons conservés à -80°C seront explorés à l'aide des outils de métagénomique shotgun (MGS) développés sur la plate-forme génomique IMRB-CHU Henri Mondor. Après lyse mécanique et chimique, extraction, réalisation des bibliothèques d'ADN et d'ARN et dénaturation, le séquençage paired-end sera effectué en utilisant le kit High Output v2, 2x150 pb sur un séquenceur NextSeq500 Illumina (Illumina, USA). Après séquençage, les données seront analysées à l'aide du logiciel interne MetaMIC®, qui permet l'identification et le typage de l'ensemble des microorganismes présents dans chaque échantillon [39]. En parallèle, nous réaliserons l'analyse histologique des tissus fixés en formol tamponné à 10 % et la culture des échantillons frais, selon les protocoles habituels. Les bactéries, virus et champignons retrouvés par culture seront ensuite séquencés afin de rechercher (i) leur appartenance à un clone épidémique, (ii) des déterminants associés à une virulence particulière, (iii) des gènes ou des mutations responsables de mécanismes de résistance à des anti-infectieux [37]. Une étude préliminaire a permis de valider la faisabilité de la MGS dans cette indication et d'obtenir un catalogue de virus, bactéries, champignons et autres microorganismes pathogènes impliqués en pathologie vétérinaire ou humaine présents dans le liquide broncho-alvéolaire et les fientes de 5 pigeons biset qui ont retrouvé un grand nombre de bactéries, virus, champignons et parasites reconnus comme pathogènes chez l'homme et/ou l'animal.

B. WP 2 : approche écologique

Afin d'identifier les paramètres de l'environnement urbain pouvant affecter la prévalence des différents microorganismes identifiés dans le WP 1, nous prévoyons d'échantillonner dans le temps et dans l'espace des pigeons bisets de 30 sites de l'agglomération parisienne (Paris et petite couronne) avec l'aide de l'équipe du Pr. Gasparini, pour lesquels nous évaluerons différentes variables environnementales. Nous nous intéresserons, en particulier, aux contaminants métalliques et au mode d'occupation des sols (couverture bio-physique de la surface d'un territoire donné réalisé au moyen d'un Système d'Information Géographique). En effet, le plomb et le zinc ont été récemment identifiés comme des modulateurs potentiels de l'immunité des pigeons bisets et comme des facteurs associés à des variations de prévalence de parasites hémosporeidiens (ex : *Chlamydiaceae*) [38, 40].

En pratique, nous échantillonnerons les microbiotes intestinaux de 10 pigeons vivants sur 30 sites le long d'un gradient d'urbanisation une fois par an pendant 3 ans. Les pigeons seront capturés à l'aide de cages d'appâtage ou d'épuisettes en suivant le protocole utilisé en routine par le partenaire 3. Des écouvillonnages cloacaux seront utilisés pour échantillonner les microbiotes et envoyés au partenaire 1 pour analyse en MGS. L'exposition individuelle aux métaux traces Cadmium (Cd), Plomb (Pb), Mercure (Hg), Cuivre (Cu) et Zinc (Zn) [41] sera évaluée en analysant les plumes des pigeons selon un protocole établi par le partenaire 3. Ces métaux traces seront quantifiés par spectrométrie d'absorption atomique. Pour chaque site, nous estimerons le taux d'urbanisation et les caractéristiques de l'habitat à différentes échelles en utilisant les données du Mode d'Occupation des Sols (MOS) disponibles en ligne auprès de l'Institut d'Aménagement et d'Urbanisme d'Ile-de-France (<http://www.iau-idf.fr/>). Ces variables environnementales seront ensuite corrélées aux prévalences des microorganismes émergents détectés. Cette analyse permettra d'identifier des variables de l'environnement qui favorisent l'émergence et la dissémination de certains microorganismes. L'approche longitudinale sur 3 ans nous permettra d'évaluer sur un échantillon non biaisé les tendances temporelles des prévalences des différents microorganismes.

4. Démonstration du caractère novateur et/ou ambitieux du projet, de son originalité tant du point de vue des objectifs poursuivis que de la méthodologie

Nos résultats permettront de déterminer le rôle potentiel joué localement par la population de *Columba livia* vivant à proximité immédiate des humains et des animaux domestiques dans la dissémination des microorganismes grâce au typage. Nous faisons l'hypothèse que le gradient d'urbanisation entre Paris et la petite couronne pourrait modifier la diversité microbienne et le portage de microorganismes pathogènes par les pigeons, et ainsi mieux comprendre comment le tissu urbain favorise ou non l'émergence et la dispersion des pathogènes. Ce projet s'inscrit explicitement dans une approche « One Health en milieu urbain » en y intégrant les dimensions populationnelles et écosystémiques.

5. Positionnement du projet par rapport aux enjeux de recherche

Ce projet de veille sanitaire chez des pigeons bisets franciliens repose sur l'association de techniques innovantes de MGS et d'une approche corrélative et intégrative de données écologiques et environnementales qui n'ont jamais été utilisées dans ce contexte. Il renforce les moyens de surveillance épidémiologique des microorganismes chez des oiseaux urbains proches de l'Homme. Les résultats de cette étude valideront la pertinence des méthodes de recherche exhaustive des microorganismes potentiellement pathogènes et/ou multirésistants chez des réservoirs animaux. Ils permettront également l'établissement du premier catalogue de microorganismes présents chez le pigeon biset avec un accent particulier sur les agents potentiellement zoonotiques. De plus, nous espérons pouvoir contribuer à comprendre, dans un contexte local, le rôle de l'environnement urbain (et en particulier des métaux trace) dans les conditions d'émergence et de dissémination des microorganismes à partir d'un réservoir aviaire citadin. Cette approche pourra être étendue à une échelle nationale et internationale pour l'évaluation d'autres réservoirs animaux ou environnementaux dans cette thématique « One Health ».

B. Emergence dans les réservoirs environnementaux : exploration de la taxonomie et des supports génétiques de la résistance aux antibiotiques des isolats de *Nocardia* spp. responsables d'infections chez l'Homme

Ce projet vise à explorer et mieux comprendre des phénotypes de résistance aux antibiotiques des isolats de *Nocardia* (nocardioses) responsables d'infections chez l'homme. Les nocardioses sont des infections qui touchent les patients immunodéprimés et nécessitent la mise en place d'antibiothérapies longues associant plusieurs molécules. Les associations antibiotiques mises en place en empirique dépendent des espèces identifiées au laboratoire et sont secondairement adaptées aux résultats de l'antibiogramme. Cependant, ces études phénotypiques sont peu précises et souvent longues à produire des résultats. Ce travail vise donc à identifier des marqueurs moléculaires associés à la résistance antibiotique de façon à identifier des cibles moléculaires associées à des phénotypes de résistance. Si elle aboutit, cette démarche permettra de déduire rapidement les antibiotiques actifs à partir des résultats de la biologie moléculaire.

1. Contexte

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 patients transplantés d'organe, allogreffés, 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 1/3 des cas et 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 [42]. Peu de molécules sont actives sur tous les isolats de *Nocardia* et parmi elles, les problèmes de tolérance, d'allergie ou d'interactions médicamenteuses entravent souvent leur prescription prolongée. Par exemple, l'amikacine, le linézolide ou le cotrimoxazole ont un spectre large mais sont difficiles à manier à forte posologie et sur le long terme, sachant que le traitement des nocardioses invasives dure plusieurs mois. 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*.

L'autre difficulté rencontrée est liée à la durée d'obtention de données microbiologiques permettant de guider le traitement antibiotique. Parmi ces informations, l'identification d'espèce nécessite environ 1 à 2 semaine et peut orienter le traitement probabiliste. Les tests *in vitro* de sensibilité (tests phénotypiques) permettent d'évaluer l'activité des antibiotiques sur l'isolat de *Nocardia* responsable de l'infection du patient. Or, parmi les 3 méthodes *in vitro* utilisées en routine, aucune n'a été corrélée à l'évolution clinique de patients sous traitement. Autrement dit, en cas de discordance entre 2 méthodes, il n'est pas possible de déterminer à laquelle se fier. Enfin, la dernière difficulté rencontrée avec ces méthodes phénotypiques correspond à leur délai de rendu : entre 3 jours et 1 semaine, en fonction de l'espèce considérée et de la nécessité de réaliser des tests complémentaires.

Il semble donc indispensable de développer de nouvelles approches microbiologiques permettant d'apporter une double réponse : identification d'espèce et détection de gènes/mécanismes de résistance. L'avènement et la démocratisation des outils de génomique permettent d'envisager de recourir au séquençage à haut débit en routine. Notre hypothèse est que le séquençage de génome complet permettrait d'améliorer la prise en charge des patients souffrant de nocardiose en permettant d'adapter plus tôt et plus précisément l'antibiothérapie.

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* puis ii) de corréliser ces données génomiques aux données de résistance phénotypique vis-à-vis des antibiotiques les plus fréquemment prescrits et enfin iii) d'évaluer la faisabilité de l'utilisation de ces approches dans le soin des patients, en s'appuyant sur des techniques de séquençage disponible dans la journée (technique "one shot", nanopore).

Enfin, le recours à la technologie de séquençage de génomes complets intégrée au soin, dans les 24-48 heures n'a jamais été évalué.

2. Objectifs du projet

- ➔ A l'échelle individuelle, si ce projet démontrait la faisabilité de cette approche, le recours au séquençage de génomes complets permettrait d'améliorer :
 - La vitesse de rendu microbiologique : identification d'espèce et identification de gènes de résistance dans les 24-48 heures.
 - La fiabilité du résultat. En effet, les techniques phénotypiques étant difficile à réaliser et interpréter pour ces bactéries, l'interprétation « absence/présence » d'un ou plusieurs gènes de résistance permettrait de prédire le profil de résistance, de manière plus fiable.
- ➔ A l'échelle collective : en améliorant la rapidité et la fiabilité de l'identification d'espèce et de la présence de gènes de résistance, notre hypothèse est que cette approche de séquençage de génomes complets permettrait de mieux cibler le traitement antibiotique en évitant de recourir à un traitement au spectre large, potentiellement iatrogène, et donc réduire les durées et les coûts d'hospitalisation.

3. Matériel

Critères d'inclusion microbiologiques (sélection des 115 isolats de *Nocardia* identifiés chez des patients). Il s'agit 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).

Ces isolats seront fournis par l'Observatoire Français des Nocardioses. L'identification d'espèce a déjà été réalisée dans le cadre du soin 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.

Critères d'inclusion clinique :

- Patient adulte : âge \geq 18 ans au moment du diagnostic de nocardiose
- La bactérie *Nocardia* a été mise en évidence par culture dans un échantillon clinique
- Présence au diagnostic de signes cliniques et/ou radiologiques de nocardiose invasive (pulmonaire, cérébrale ou disséminée), quelque soient les organes concernés.

Critères de non inclusion :

- Expression par le patient de son opposition à participer à l'étude
- Absence de signes cliniques ou radiologique de nocardiose

4. Méthodes

a) Séquençage et analyse des génomes bactériens

1-Séquençage : Les génomes bactériens seront générés à partir des isolats sélectionnés (voir ci-dessus). Après fragmentation (mécanique et enzymatique) et extraction de l'ADN, le séquençage sera réalisé sur un appareil NextSeq500 (kit de séquençage High Output 2 * 150, Illumina). Après démultiplexage et filtrage des séquences de mauvaise qualité, les séquences seront utilisées pour reconstruire le génome selon une approche mixte : approche « *de novo* » (construction de contigs orientés représentant de grands fragments du génome) puis comparaison des contigs aux génomes décrits dans la littérature pour assembler les contigs et aboutir à des génomes les plus complets possibles. Objectif = dépasser 99% de couverture du génome. Les données de références qui seront utilisées sont celles répertoriées actuellement dans la base de données GTDB (<https://gtdb.ecogenomic.org/searches?s=al&q=nocardia>).

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 de résistance connus (β -lactamases et gènes inactivant les aminosides) dans les bases de données. Cette étape permettra de rendre compte de la présence ou 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-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 ou enzymes modifiant les aminosides pourraient par exemple être retrouvés 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 ou encore détecter des mutations dans les domaines de régulation et à l'intérieur des régions codantes des gènes de la dihydroptéroate synthase ou dihydrofolate réductase. Cette approche est dite euristique, car elle cherche à déterminer la fonction des protéines codés par les gènes détectés en se basant sur leur analogie génétique et structurale avec l'ensemble des gènes répertoriés dans les bases de données. Ces résultats seront bien entendu interprétés à la lumière des données phénotypiques.

4-Approche par data mining : Si des gènes de résistance sont éloignés de ceux connus dans la littérature au niveau nucléotidique ou protéique, ou encore 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 présentant des mécanismes non élucidés seront réalisés. L'approche par data mining (Random Forest, decision tree) permettra alors de retrouver parmi tous les gènes possibles ceux qui sont les plus susceptibles d'y être associés par opposition aux autres souches sensibles. Cette approche sera obligatoirement validée par une phase expérimentale consistant par exemple à rendre le gène candidat KO ou bien à transférer le gène résistant dans une souche sensible afin de confirmer son implication.

b) *Analyse de la résistance aux β -lactamines*

L'effet antibactérien des β -lactamines repose sur l'inhibition de la dernière étape de synthèse du peptidoglycane, un polymère présent chez la majorité des bactéries et qui joue un rôle majeur dans la capacité de la bactérie à résister à la pression osmotique. 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*, des données expérimentales sont disponibles concernant la résistance aux β -lactamines par production de β -lactamase, surtout pour 2 espèces, étudiées à notre laboratoire : *N. farcinica*, presque toujours résistante aux céphalosporines de 3^{ème} génération et *N. brasiliensis*, presque toujours résistante à l'imipénème

c) *Analyse de la résistance au cotrimoxazole*

Le cotrimoxazole constitue un pilier du traitement de la nocardiose mais son usage est rendu complexe par la difficulté à tester expérimentalement la sensibilité de la souche de *Nocardia* à cet antibiotique. Bien que la corrélation entre les tests phénotypiques et l'efficacité *in vivo* soit faible, il semble que la résistance au cotrimoxazole soit exceptionnelle (moins de 0,5%).

Au sein de la collection de 115 souches, les résultats des tests phénotypiques de sensibilité au cotrimoxazole seront réalisés puis comparés sur le plan génotypique (par séquençage à haut débit)

avec des souches sensibles. Si le nombre de mécanismes génétiques de résistance au cotrimoxazole est limité, cette approche permettrait le recours à des tests génotypiques de détection de la résistance par PCR qui pourraient être employés dès résultat positif de la culture bactérienne. Les principaux mécanismes de résistance au cotrimoxazole décrits chez *Nocardia* sont des mutations proches des sites actifs de la dihydroptéroate synthase et de la dihydrofolate réductase. Il a également été noté des résistances liées à des mutations au sein d'un homologue de la dihydroptéroate synthase (DHPS2 or FolP2) [43].

5. Mise en place de l'outil d'analyse de génome complet de *Nocardia* en vue de prédire le phénotype de résistance

Après avoir constitué une base de données génomique (115 isolats) et décrit expérimentalement la corrélation entre le profil de résistance et la présence (ou l'absence) d'un gène de résistance, l'étape ultime sera d'évaluer la faisabilité d'introduire ce séquençage de génome complet obtenu dans la journée (technique "one shot" Nanopore), dans le soin. Cette évaluation imposera de confronter le délai nécessaire en routine entre la positivité de la culture bactérienne (*Nocardia*) et l'identification d'espèce + antibiogramme. Ce délai sera comparé à ce même délai obtenu dans le cadre du soin courant.

C. Emergence dans les foyers infectieux : étude génotypique et phénotypique de la microdiversité bactérienne: mécanismes et implications thérapeutiques au cours de l'endocardite infectieuse

Ce projet a pour but de mieux comprendre les échecs que l'on observe chez les patients atteints d'endocardite infectieuse (EI). En effet, nous avons pu observer qu'en cas d'échec du traitement médical, des isolats présentant certaines mutations ou délétions pouvaient être sélectionnées sous l'effet des pressions de sélection antibiotique et immunitaire. L'étude de ces isolats pourrait aider à mieux comprendre les raisons de cette sélection. De plus, la détection précoce de tels mutants pourrait, s'il est démontré qu'ils jouent un rôle dans l'échec, servir de facteur pronostic.

Dans la plupart des infections bactériennes, le caractère monoclonal est souvent présenté comme un dogme. Comme nous avons pu le mettre en évidence dans les EI, un certain degré d'hétérogénéité se cache parfois derrière ces infections causées par une espèce unique. De telles observations ont été faites chez différentes espèces bactériennes, bien souvent au cours d'infections chroniques (infections ostéoarticulaires, infections digestives, mucoviscidose), et généralement rapportées en raison de formes exacerbées de diversité comme par exemple la présence en culture de Small Colony Variants (SCV) [44].

Cependant, en dehors des cas de SCV, la mise en évidence de cette microdiversité a pendant longtemps été négligée, notamment en raison du manque de discrimination des méthodes de biologie moléculaire alors disponibles (PFGE, PCR ciblant des régions répétées, etc...). De plus si ces méthodes permettent parfois d'identifier des variations à l'échelle d'un clone, elles ne renseignent pas sur la

nature de ces différences et les fonctions cellulaires bactériennes impliquées. Comme nous l'avons vu, l'utilisation du séquençage complet des génomes bactériens facilite grandement l'étude de ces phénomènes. Du point de vue évolutif, il semble que la microdiversité d'un clone bactérien au cours du temps induise des variants secondairement sélectionnés par les pressions immunitaire et antibiotique.

Cette diversification bactérienne au cours de l'infection joue probablement un rôle essentiel dans l'adaptation et la survie des microorganismes face aux pressions immunitaire et/ou antibiotique auxquelles les bactéries sont exposées. Dans le cas des SCV, une tolérance à certains antibiotiques a été rapportée, notamment les antibiotiques agissant sur la paroi dont l'activité est dépendante de la croissance des bactéries. La résistance aux aminosides est également fréquente chez ces SCV, dont certains présentent des altérations du métabolisme respiratoire. Dans d'autres cas, on peut observer une perte de certains facteurs de virulence pourtant considérés comme essentiels dans la phase initiale du processus infectieux. Nous avons notamment rapporté ce phénomène au cours d'une rechute d'une endocardite à *E. faecalis* [28], et avons pu l'observer par la suite chez un autre patient [29].

Dans la continuité de nos premiers travaux sur ce sujet [28, 29], l'objectif de ce projet est la compréhension des phénomènes de microdiversité au sein de foyers infectieux profonds, et leurs conséquences en termes de rechutes au cours de l'infection malgré la mise en place d'une antibiothérapie adaptée. L'EI est choisie comme modèle car elle présente un caractère monomicrobien ainsi qu'une évolution subaiguë avec de possibles localisations secondaires. L'ensemble des bactéries cultivables sur milieu usuel et classiquement décrits dans les EI sera analysé. Cela permettra notamment d'identifier les points communs et les différences dans les phénomènes de diversification entre espèces bactériennes. L'épidémiologie de ces infections dans notre hôpital entre 2015-2019 reflète globalement celle décrite dans les pays occidentaux [45] avec une augmentation des cas dus à *Enterococcus* spp. dans notre centre (21%) [46].

D'un point de vue technique, le projet reposera d'une part sur l'analyse de cette microdiversité par comparaison des génomes complets isolés de valves cardiaques, de prélèvements d'hémoculture et/ou de localisations secondaires. Des analyses phénotypiques seront également réalisées qui comprendront l'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques par mesure de CMI, l'étude des profils de croissance en milieu liquide et l'évaluation de la formation de biofilm. Selon les mutations identifiées comme pouvant affecter le métabolisme, nous envisagerons également l'étude de l'auxotrophie vis-à-vis de certains composés.

Les résultats attendus sont d'une part l'estimation de la fréquence de ces phénomènes de microdiversité au cours des EI en fonction des différentes espèces bactériennes. Cette étude permettra d'obtenir une vision précise des systèmes bactériens impliqués dans la microdiversité et leurs conséquences phénotypiques. De plus, l'analyse conjointe des différents prélèvements (hémocultures, valves, localisations secondaires) devrait permettre d'estimer à la fois (i) la diversité réelle au niveau du foyer infectieux primaire, et (ii) la diversité apparente telle qu'elle peut être obtenue à partir des hémocultures et des prélèvements issus de foyers secondaires.

Sur un plan clinique, ce projet devrait nous permettre de mieux connaître les caractéristiques cliniques des patients chez qui une microdiversité significative est observée. En fonction de l'association de cette microdiversité avec les rechutes et/ou les localisations secondaires, l'identification des facteurs génétiques liés à la bactérie pourrait permettre de mieux cibler les patients à risque. Selon notre capacité à identifier un certain reflet de la diversité du foyer infectieux directement à partir d'hémocultures ou de prélèvements de localisations secondaires (ex : liquide articulaire), des informations précieuses pour la décision thérapeutique pourraient être obtenues.

D. Dissémination communautaire des bactéries multirésistantes : émergence d'un complexe d'*Escherichia coli* ST14 producteur de BLSE chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes

Ce dernier axe cherche à identifier comment un clone d'*E. coli* multirésistant dissémine au sein d'une population communautaire en étudiant non seulement les facteurs de risque associés au portage mais aussi les caractéristiques génétiques des clones impliqués.

1. Contexte

Les gènes codant les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) sont généralement portées par des plasmides qui se propagent chez les entérobactéries, en particulier *Escherichia coli*, et qui confèrent une résistance à toutes les molécules bêta-lactamines, à l'exception des carbapénèmes et des céphamycines. Aujourd'hui, les *E. coli* BLSE sont pandémiques avec des taux de portage allant d'environ 10 % à plus de 50 % selon la zone d'échantillonnage. Cette propagation mondiale s'explique principalement par la diffusion de certains groupes clonaux (ou type de séquence - ST) comme le clone ST131 d'*E. coli*, qui a émergé à la fin des années 1990 et qui est aujourd'hui à l'origine de la propagation mondiale de la BLSE CTX-M-15. Cependant, certaines variations ont été signalées dans l'épidémiologie moléculaire récente d'*E. coli*, comme l'illustre l'apparition d'une nouvelle pandémie d'*E. coli* producteur de BLSE appartenant au complexe clonal ST14 comprenant les clones ST14 et ST1193.

Dans une récente étude prospective visant à évaluer la prévalence et les facteurs de risque associés au portage de BLSE dans une cohorte de 2157 patients à risque d'infection sexuellement transmissible [47]. Il est intéressant de noter que 10,8 % (27/252) des isolats d'*E. coli* porteurs de BLSE appartenaient au complexe ST14 et étaient associés à des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), ce qui suggère un réservoir potentiel pour ce complexe clonal émergent.

2. Matériel et méthodes

Afin de mieux caractériser cette propagation des *E. coli* producteurs de BLSE du complexe clonal (CC)14 au sein de cette population, nous nous sommes intéressés à l'épidémiologie moléculaire précise de ce complexe clonal à la lumière des informations épidémiologiques et socio-démographiques disponibles.

3. Résultats préliminaires

A cette fin, nous avons inclus 997 génomes d'*E. coli* appartenant au complexe ST14 : 50 (27 ST14 et 23 ST1193) obtenus par l'étude BMR-IST et 947 (65 ST14 et 882 ST1193) provenant de la base de données internationale " Enterobase ". Tout d'abord, nous utilisons une approche phylogénétique du génome central pour obtenir une vue d'ensemble de la population du complexe ST14. Ensuite, nous avons effectué des comparaisons par paires de polymorphismes mononucléotidiques (SNP) entre les isolats BMR-IST afin de caractériser la diffusion dans cette population. Les différences de SNPs entre les isolats ont été interprétées selon le seuil de 10 SNPs [17], établissant que les deux génomes comparés étaient identiques et que le même isolat circulait chez différents individus. Nous avons également pris en compte le contenu génétique (virulence, résistance) et le gène codant pour l'antigène bactérien (type O:H et FimH).

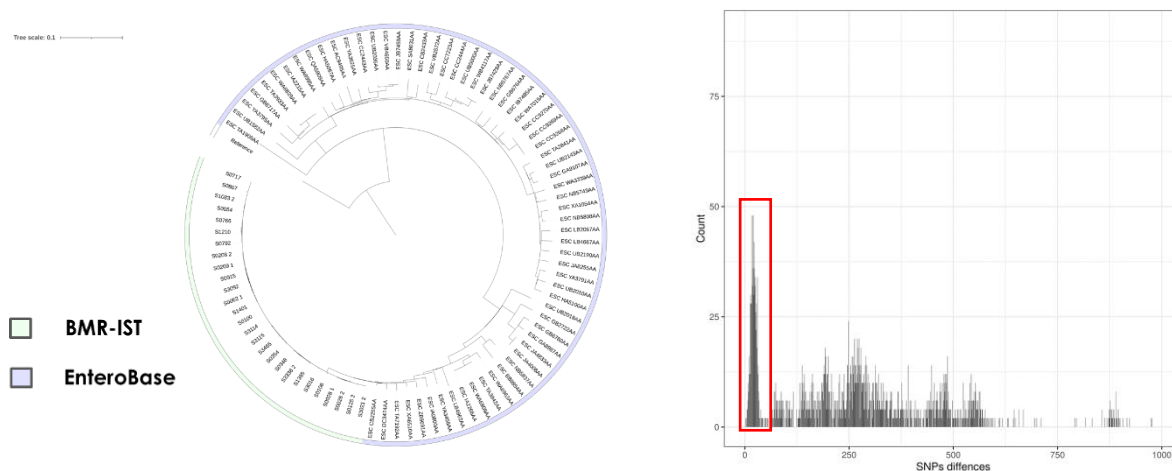


Figure 24 : A : Phylogénie moléculaire des *E. coli* de la collection BMR-IST au sein d'un échantillon de génomes issus de la collection « Enterobase » ; B : répartition des SNP, le pic (encadré en rouge) correspondant aux isolats présentant moins de 10 SNP correspond aux isolats de la collection BMR-IST.

Les résultats préliminaires de cette analyse ont montré que tous les isolats ST14 appartenaient au type FimH27 et portaient le gène codant la BLSE SHV-12, ce qui implique un changement substantiel de l'épidémiologie moléculaire dans cette population. La comparaison des SNP de ces 27 génomes subclonaux a suggéré qu'un seul isolat était responsable de la propagation au sein de la population des HSH. Pour ST1193, tous les isolats appartenaient au type FimH64, tandis que 91,3 % (23/27) étaient porteurs du gène CTX-M-9 codant pour la BLSE. De plus, la phylogénie initiale basée sur le génome central a montré une distribution plus hétérogène des isolats par rapport au ST14. Ces résultats suggèrent la diffusion d'isolats distincts mais ceci sera vérifié par l'analyse comparative des SNP.

4. Perspectives

Cette étude a confirmé la dissémination des isolats dans la population des HSH, qui représente un réservoir potentiel pour la propagation des deux ST14 et ST1193. Enfin, la confrontation des données de génotypage microbien sera confrontée à l'ensemble des informations épidémiologiques disponibles, y compris la prise récente d'antibiotiques, afin de dégager les facteurs de risque potentiels associés à la diffusion de ce clone émergent d'*E. coli* BLSE dans la population HSH.

VI. Conclusion

Les travaux présentés dans ce manuscrit sont partis d'études épidémiologiques visant à déterminer les facteurs de risques individuels et collectifs de dissémination de bactéries résistantes pour aboutir à une meilleure compréhension de l'impact des antibiotiques sur l'acquisition et la transmission des bactéries multirésistantes. Sur le plan médical, ils ont également permis de lier le risque individuel infectieux que le portage de ces bactéries faisait courir aux patients particulièrement les plus fragiles d'entre eux. Ils se sont également concentrés sur l'impact joué par la pression de sélection antibiotiques sur l'émergence non seulement de variants pouvant avoir un effet délétère sur le pronostic d'une infection traitée.

Ces travaux :

- sont le fruit de collaborations impliquant des équipes impliquées dans divers domaines comme la médecine humanitaire, la recherche fondamentale ou l'étude des environnements.
- certains ont servi de base pour des recommandations internationales.
- d'autres ont contribué à améliorer les connaissances, notamment sur l'effet des antibiotiques sur la dissémination de bactéries multirésistantes.
- m'ont permis d'encadrer plusieurs étudiants qui ont pour la plupart pu publier leurs travaux dans des revues internationales.
- vont servir de base aux projets en cours dans le laboratoire.

VII. Références

1. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* **1983**; 11(6): 315-7.
2. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev* **2013**; 26(4): 744-58.
3. Canton R, Gonzalez-Alba JM, Galan JC. CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion. *Front Microbiol* **2012**; 3: 110.
4. Armand-Lefevre L, Rondinaud E, Desvillechabrol D, et al. Dynamics of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales colonization in long-term carriers following travel abroad. *Microb Genom* **2021**; 7(7).
5. van der Waaij D, Berghuis-de Vries JM, Lekkerkerk L-v. Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic-treated mice. *J Hyg (Lond)* **1971**; 69(3): 405-11.
6. Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol* **2013**; 13(11): 790-801.
7. Domingo E. Genetic variation and quasi-species. *Curr Opin Genet Dev* **1992**; 2(1): 61-3.
8. Levert M, Zamfir O, Clermont O, et al. Molecular and evolutionary bases of within-patient genotypic and phenotypic diversity in *Escherichia coli* extraintestinal infections. *PLoS Pathog* **2010**; 6(9): e1001125.
9. Bengtsson-Palme J, Kristiansson E, Larsson DGJ. Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev* **2018**; 42(1).
10. Datta N, Kontomichalou P. Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae. *Nature* **1965**; 208(5007): 239-41.
11. Ruppe E, Woerther PL, Diop A, et al. Carriage of CTX-M-15-producing *Escherichia coli* isolates among children living in a remote village in Senegal. *Antimicrob Agents Chemother* **2009**; 53(7): 3135-7.
12. Grenet K, Guillemot D, Jarlier V, et al. Antibacterial resistance, Wayampis Amerindians, French Guyana. *Emerg Infect Dis* **2004**; 10(6): 1150-3.
13. Woerther PL, Angebault C, Lescat M, et al. Emergence and dissemination of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the community: lessons from the study of a remote and controlled population. *J Infect Dis* **2010**; 202(4): 515-23.
14. Woerther PL, Angebault C, Jacquier H, et al. Characterization of fecal extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a remote community during a long time period. *Antimicrob Agents Chemother* **2013**; 57(10): 5060-6.
15. Woerther PL, Angebault C, Jacquier H, et al. Massive increase, spread, and exchange of extended spectrum beta-lactamase-encoding genes among intestinal Enterobacteriaceae in hospitalized children with severe acute malnutrition in Niger. *Clin Infect Dis* **2011**; 53(7): 677-85.
16. Woerther PL, Andremont A, Kantele A. Travel-acquired ESBL-producing Enterobacteriaceae: impact of colonization at individual and community level. *J Travel Med* **2017**; 24(suppl_1): S29-S34.
17. Maataoui N, Langendorf C, Berthe F, et al. Increased risk of acquisition and transmission of ESBL-producing Enterobacteriaceae in malnourished children exposed to amoxicillin. *J Antimicrob Chemother* **2020**; 75(3): 709-17.

18. Woerther PL, Lepeule R, Burdet C, Decousser JW, Ruppe E, Barbier F. Carbapenems and alternative beta-lactams for the treatment of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: What impact on intestinal colonisation resistance? *Int J Antimicrob Agents* **2018**; 52(6): 762-70.
19. Woerther PL, d'Humieres C, Lescure X, et al. Is the term "anti-anaerobic" still relevant? *Int J Infect Dis* **2021**; 102: 178-80.
20. Woerther PL, Barbier F, Lepeule R, Fihman V, Ruppe E. Assessing the Ecological Benefit of Antibiotic De-escalation Strategies to Elaborate Evidence-Based Recommendations. *Clin Infect Dis* **2020**; 71(4): 1128-9.
21. Woerther PL, Royer G, Decousser JW, Fihman V, Lepeule R. Emergence of Resistance to Carbapenems Should Not Be Considered the Only Marker of Good Practices in Antibiotic Stewardship. *Clin Infect Dis* **2020**; 71(9): 2538-9.
22. Woerther PL, Micol JB, Angebault C, et al. Monitoring antibiotic-resistant enterobacteria faecal levels is helpful in predicting antibiotic susceptibility of bacteraemia isolates in patients with haematological malignancies. *J Med Microbiol* **2015**; 64(7): 676-81.
23. Hueso T, Ekpe K, Mayeur C, et al. Impact and consequences of intensive chemotherapy on intestinal barrier and microbiota in acute myeloid leukemia: the role of mucosal strengthening. *Gut Microbes* **2020**; 12(1): 1800897.
24. Olsan EE, Byndloss MX, Faber F, Rivera-Chavez F, Tsolis RM, Baumler AJ. Colonization resistance: The deconvolution of a complex trait. *J Biol Chem* **2017**; 292(21): 8577-81.
25. Lecadet A, Woerther PL, Hua C, et al. Incidence of bloodstream infections and predictive value of qualitative and quantitative skin cultures of patients with overlap syndrome or toxic epidermal necrolysis: A retrospective observational cohort study of 98 cases. *J Am Acad Dermatol* **2019**; 81(2): 342-7.
26. Lavaud J, Hussler S, Gricourt G, et al. 16S metagenomic assessment of the skin microbiota dynamic and possible association with the risk of infection in patients with epidermal necrolysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **2021**; 35(12): e914-e7.
27. Nallapareddy SR, Singh KV, Sillanpaa J, et al. Endocarditis and biofilm-associated pili of *Enterococcus faecalis*. *J Clin Invest* **2006**; 116(10): 2799-807.
28. Royer G, Melloul E, Roisin L, et al. Complete genome sequencing of *Enterococcus faecalis* strains suggests role of Ebp deletion in infective endocarditis relapse. *Clin Microbiol Infect* **2019**; 25(12): 1565-7.
29. Royer G, Roisin L, Demontant V, et al. Microdiversity of *Enterococcus faecalis* isolates in cases of infective endocarditis: selection of non-synonymous mutations and large deletions is associated with phenotypic modifications. *Emerg Microbes Infect* **2021**; 10(1): 929-38.
30. Ebmeyer S, Kristiansson E, Larsson DGJ. A framework for identifying the recent origins of mobile antibiotic resistance genes. *Commun Biol* **2021**; 4(1): 8.
31. Pitout JDD, Peirano G, Kock MM, Strydom KA, Matsumura Y. The Global Ascendancy of OXA-48-Type Carbapenemases. *Clin Microbiol Rev* **2019**; 33(1).
32. Rothenburger JL, Himsworth CH, Nemeth NM, Pearl DL, Jardine CM. Environmental Factors and Zoonotic Pathogen Ecology in Urban Exploiter Species. *Ecohealth* **2017**; 14(3): 630-41.
33. Casadevall A, Kontoyiannis DP, Robert V. On the Emergence of *Candida auris*: Climate Change, Azoles, Swamps, and Birds. *mBio* **2019**; 10(4).
34. Hogerwerf L, Roof I, de Jong MJK, Dijkstra F, van der Hoek W. Animal sources for zoonotic transmission of psittacosis: a systematic review. *BMC Infect Dis* **2020**; 20(1): 192.
35. Hassell JM, Begon M, Ward MJ, Fevre EM. Urbanization and Disease Emergence: Dynamics at the Wildlife-Livestock-Human Interface. *Trends Ecol Evol* **2017**; 32(1): 55-67.
36. Jones KE, Patel NG, Levy MA, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* **2008**; 451(7181): 990-3.
37. Blanco-Pena K, Esperon F, Torres-Mejia AM, de la Torre A, de la Cruz E, Jimenez-Soto M. Antimicrobial Resistance Genes in Pigeons from Public Parks in Costa Rica. *Zoonoses Public Health* **2017**; 64(7): e23-e30.

38. Gasparini J, Jacquin L, Laroucau K, et al. Relationships between metals exposure and epidemiological parameters of two pathogens in urban pigeons. *Bull Environ Contam Toxicol* **2014**; 92(2): 208-12.
39. Rodriguez C, Jary A, Hua C, et al. Pathogen identification by shotgun metagenomics of patients with necrotizing soft-tissue infections. *Br J Dermatol* **2020**; 183(1): 105-13.
40. Chatelain M, Gasparini J, Frantz A. Trace metals, melanin-based pigmentation and their interaction influence immune parameters in feral pigeons (*Columba livia*). *Ecotoxicology* **2016**; 25(3): 521-9.
41. Frantz A, Pottier MA, Karimi B, et al. Contrasting levels of heavy metals in the feathers of urban pigeons from close habitats suggest limited movements at a restricted scale. *Environ Pollut* **2012**; 168: 23-8.
42. Margalit I, Lebeaux D, Tishler O, et al. How do I manage nocardiosis? *Clin Microbiol Infect* **2021**; 27(4): 550-8.
43. Mehta H, Weng J, Prater A, Elworth RAL, Han X, Shamooy Y. Pathogenic *Nocardia cyriacigeorgica* and *Nocardia nova* Evolve To Resist Trimethoprim-Sulfamethoxazole by both Expected and Unexpected Pathways. *Antimicrob Agents Chemother* **2018**; 62(7).
44. Proctor RA, von Eiff C, Kahl BC, et al. Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. *Nat Rev Microbiol* **2006**; 4(4): 295-305.
45. Pericas JM, Llopis J, Munoz P, et al. A Contemporary Picture of Enterococcal Endocarditis. *J Am Coll Cardiol* **2020**; 75(5): 482-94.
46. Fihman V, Faury H, Moussafeur A, et al. Blood Cultures for the Diagnosis of Infective Endocarditis: What Is the Benefit of Prolonged Incubation? *J Clin Med* **2021**; 10(24).
47. Surgers L, Chiarabini T, Royer G, et al. Evidence of Sexual Transmission of Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing Enterobacterales: A Cross-sectional and Prospective Study. *Clin Infect Dis* **2022**; 75(9): 1556-64.

VIII. Annexes

Années d'enseignement	Type d'enseignement	Niveau des étudiants	Etablissement d'enseignement	Nombre d'heures par an	1
2017-2020	Cours magistraux : bactériologie médicale	DFGSM-3	UFR de médecine, Université Paris Est Créteil	5	15
2012-2022	CCO de Pathologie Tropicale Adultes - Enfants	DFGSM-3	UFR de Médecine, Université de Paris	1	11
2007-2011	Enseignements Dirigés	DCEM-1	UFR de médecine, Université Paris Diderot	24	96
2017-2020	Enseignements Dirigés : bactériologie médicale	DFGSM-3	UFR de médecine, Université Paris Est Créteil	4	16
2021-2022	Enseignements Dirigés : bactériologie médicale	DFGSM-3	UFR de médecine, Université Paris Est Créteil	6	12
2007-2011	Travaux pratiques	DCEM-1	UFR de médecine, Université Paris Diderot	6	24
2017-2020	Travaux pratiques : bactériologie médicale	DFGSM-3	UFR de médecine, Université Paris Est Créteil	4	16
2021-2022	Travaux pratiques : bactériologie médicale	DFGSM-3	UFR de médecine, Université Paris Est Créteil	6	12
2017-2022	Stage médico-technique	DFGSM-3	Hôpital Henri-Mondor	5	30
2007-2011	Stage médico-technique	DCEM-1	Hôpital Bichat	10	40
2021-2022	Examens cliniques Objectifs et Structurés (ECOS)	DFASM-2	UFR de médecine, Université Paris Est Créteil	4	8
2018-2022	Cours Magistraux : dernier tour	DFASM-2	UFR de médecine, Université Paris Est Créteil	1	5
2018-2022	Enseignements Dirigés : préparation ECN	DFASM-2	UFR de médecine, Université Paris Est Créteil	3	15
2008-2022	Cours magistraux : résistance aux antibiotiques	DES Biologie médicale	UFR de pharmacie, Université Paris Descartes	1,5	21
2019-2022	Cours magistraux : impact des antibiotiques	DES Maladies Infectieuses	UFR de médecine, Sorbonne Université	1	4
2016-2020	Cours Magistraux : Rôle des antibiotiques sur l'émergence / Epidémiologie de la résistance	DIU	UFR de Médecine, Université de Paris	3	15
2021-2022	Cours Magistraux : carbapénèmes et nouvelles molécules	DIU	UFR de médecine, Sorbonne Université	3	6
2017-2022	Cours Magistraux : cocci Gram positif	DIU	UFR de Médecine, Université de Paris	1,5	9
2021-2022	Cours Magistraux : Monde Bactérien	L1 Santé	Université Paris Est Créteil	1	2
2022	Cours Magistraux : antibiotiques et résistance	L2 Santé	Université Paris Est Créteil	2	2
2020-2022	Cours magistraux : génomique et métagénomique	Master-1 santé	UFR de médecine, Université Paris Est Créteil	4	12
2018-2022	Cours magistraux : interactions microbiennes	Master-1 santé	UFR de médecine, Université Paris Est Créteil	2	10
2018-2022	Enseignements Dirigés : Immunodépression et infections bactériennes	Master-1	UFR de médecine, Université Paris Diderot	4	20
2020-2021	Cours Magistraux	Master-2	UFR de médecine, Université Paris Est Créteil	4	8
2016-2022	Cours magistraux : Rôle des antibiotiques sur l'émergence de la résistance bactérienne	Master-2	UFR de médecine, Sorbonne Université	2	14
2022	Cours Magistraux : Antibiotiques : modes d'action et impact sur les microbiotes	Master-2	Université de Limoges	2	2

Annexe 1 : tableau des enseignements dispensés

Nom du journal	Année													Total par journal
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	
<i>Journal of Medical Microbiology</i>	1													1
<i>The Journal of Infection in Developing Countries</i>		1												1
<i>Eastern Mediterranean Journal</i>		1												1
<i>European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases</i>		1									1			2
<i>Médecine et Maladies Infectieuses</i>		1	1	1										3
<i>Journal of Health Population and Nutrition</i>			1											1
<i>Microbial Drug Resistance</i>			2	1	1	1			1			2		8
<i>Journal of Infection</i>			1											1
<i>Bulletin du Cancer</i>				1										1
<i>La Presse Médicale</i>				3		4		1	1	1				10
<i>Clinical Microbiology and Infection</i>				1	1		3				1			6
<i>Revue de Médecine Interne</i>				1										1
<i>Environmental Science and Pollution Research</i>					1									1
<i>PLoS ONE</i>					1									1
<i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i>					1	1				2				4
<i>Scandinavian Journal of Infectious Diseases</i>					1									1
<i>Applied Microbiology</i>					1									1
<i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i>							1							1
<i>Annals of Intensive Care</i>							1						1	2
<i>Emerging Infectious Diseases</i>									1					1

<i>International Journal of Infectious Diseases</i>								1		1	1			3
<i>European Respiratory Journal</i>										1				1
<i>Infectious Diseases</i>										1				1
<i>BMC Infectious Diseases</i>											1			1
<i>Future Microbiology</i>												1		1
<i>Journal of Antimicrobial AMR</i>												1		1
<i>Letters in Applied Microbiology</i>													2	2
Total par année	1	4	5	8	7	6	5	2	3	6	4	4	3	58

Annexe 2 : tableau synthétique des revues d'articles pour des journaux nationaux ou internationaux

Année	Nom du journal	Impact factor	Place parmi le rang des auteurs					Nombre de publications	
			1	2	3	autre	Avant-dernier		dernier
2017	<i>Lancet Infect Dis.</i>	71.42				1			1
2013; 2015	<i>Science.</i>	63.71				2			2
2013	<i>Clin Microbiol Rev.</i>	50.13	1						1
2016	<i>Immunity.</i>	43.47				1			1
2020	<i>Intensive Care Med.</i>	41.79						1	1
2018	<i>J Travel Med.</i>	39.19	1						1
2018; 2020	<i>J Infect.</i>	38.64				2			2
2012	<i>Am J Respir Crit Care Med.</i>	30.53		1					1
2011; 2020; 2023; 2022	<i>Clin Infect Dis.</i>	21.00	3			2			5
2021	<i>Emerg Microbes Infect.</i>	19.57						1	1
2019; 2021	<i>Crit Care.</i>	19.33			1	2			3
2020	<i>Nat Commun.</i>	17.69				1			1
2009; 2020	<i>Emerg Infect Dis.</i>	16.13		1		2			3
2021	<i>Acta Neuropathol.</i>	15.89				1			1
2019; 2021; 2022	<i>J Am Acad Dermatol.</i>	15.49		1		2			1
2018	<i>Int J Antimicrob Agents.</i>	15.44	1						1
2021	<i>Genome Med.</i>	15.27				1			1
2011; 2014; 2015; 2018; 2019	<i>Clin Microbiol Infect.</i>	13.31			1	5		1	7
2021	<i>Int J Infect Dis.</i>	12.07	1						1
2011	<i>J Clin Microbiol.</i>	11.68				2			2
2021	<i>Drugs.</i>	11.43				1			1
2020	<i>Br J Dermatol.</i>	11.11				1			1
2015 ; 2021 ; 2022	<i>Ann Intensive Care</i>	10.32			1	2	1		4
2020	<i>Gut Microbes.</i>	9.43						1	1
2021; 2022	<i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i>	9.23				2		1	3
2015; 2022	<i>J Hosp Infect.</i>	8.94				2	1		3
2022	<i>Front Immunol.</i>	8.79						1	1
2010; 2013	<i>J Infect Dis.</i>	7.76	1			2			3
2016	<i>Oncoimmunology.</i>	7.72				1			1
2021	<i>PLoS Pathog.</i>	7.46					1		1
2017	<i>Infection.</i>	7.46		1					1
2020	<i>Eur J Immunol.</i>	6.69				1			1
2022	<i>Pharmaceutics.</i>	6.53				1			1
2018	<i>Antimicrob Resist Infect Control.</i>	6.45		1					1
2020	<i>Front Cell Infect Microbiol.</i>	6.07			1				1
2018; 2022	<i>Front Microbiol.</i>	6.06				1		1	2
2009; 2013; 2015	<i>Antimicrob Agents Chemother.</i>	5.94	1			2			3
2020	<i>Med Mal Infect.</i>	5.97				1			1
2013; 2019; 2020; 2022; 2023	<i>J Antimicrob Chemother.</i>	5.76				3		2	5
2021	<i>J Fungi (Basel).</i>	5.72				1			1
2021	<i>Antibiotics (Basel).</i>	5.22				1			1
2010	<i>Mol Cell Biol.</i>	5.07				1			1
2022	<i>Appl Environ Microbiol.</i>	5.01						1	1
2021	<i>Sci Rep.</i>	5.00				1			1
2023	<i>Curr Opin Infect Dis.</i>	4.97					1		1
2021; 2022	<i>J Clin Med.</i>	4.96				1	1	1	3
2014	<i>Epidemiol Infect.</i>	4.43				1			1
2013	<i>Environ Microbiol Rep.</i>	4.01			1				1

2014	<i>Pediatr Infect Dis J.</i>	3.81				1			1
2022	<i>Med Mycol.</i>	3.75				1			1
2014; 2020	<i>PLoS One.</i>	3.75			1	1			2
2013	<i>Int J Med Microbiol.</i>	3.66				1			1
2020; 2021	<i>Neurocrit Care.</i>	3.53				2			2
2022	<i>Int J Dermatol.</i>	3.20				1			1
2015	<i>J Med Microbiol.</i>	3.20	1						1
2021	<i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i>	2.98				1			1
2017	<i>Anaerobe.</i>	2.84	1						1
2018; 2020	<i>Microb Drug Resist.</i>	2.71	1	1					2
2016	<i>J Infect Dev Ctries.</i>	2.55		1					1
2013	<i>Surg Infect (Larchmt).</i>	1.85				1			1
2019	<i>Nephrol Ther.</i>	0.5						1	1
2022	<i>JAC Antimicrob Resist.</i>	NC					1		1
2021	<i>EJHaem.</i>	NC				1			1
2012	<i>Rev Prat.</i>	NC	1						1
TOTAL			13	7	6	58	6	12	102

Annexe 3 : tableau synthétique des articles publiés