



## HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **3 avril 2020**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Oana DUMITRESCU**

Titre de la thèse : « Stratégies d'exploration de la virulence de *Staphylococcus aureus* et *Mycobacterium tuberculosis* »



### Résumé

*Staphylococcus aureus* et *Mycobacterium tuberculosis* sont deux bactéries avec de profils de pathogénicité très distincts. *S. aureus* est un pathogène opportuniste majoritairement responsable d'infections aiguës (staphylococcies) dont la symptomatologie est imputable à l'expression de facteurs de virulence bien définis. A l'opposé, *M. tuberculosis* est un pathogène stricte, responsable d'infection chronique (la tuberculose), dont la symptomatologie faisant suite à une période (parfois longue) de latence, est imputable en partie à la réponse immunitaire de l'hôte. L'objectif de ce travail a été d'étudier la virulence de ce deux pathogènes, pour cela nous avons choisi d'explorer des aspects pertinents pour la pathogènes des maladies staphylococciques d'une part, et de la tuberculose d'autre part.

Nous avons investigué l'évolution de la virulence staphylococciques au cours de la prise en charge des infections à *S. aureus*, en étudiant l'impact des antibiotiques et de peptides anti-microbiens sur l'expression de facteurs de virulence majeurs de *S. aureus*. La plupart des travaux indiquent un effet inhibiteur de l'expression de la virulence pour les antibiotiques bloquant les ribosomes (linézolide et clindamycine), tandis que les antibiotiques actifs sur la paroi cellulaire (les bêta-lactamines) augmentent principalement la production d'exotoxines. Ces données constituent de bases pour des stratégies thérapeutiques de prise en charge des maladies toxiques à *S. aureus*.

Afin d'investiguer la virulence de *M. tuberculosis*, nous avons mis en place des outils de caractérisations génomique des isolats cliniques et de suivi de leur succès épidémique par le biais d'une surveillance systématique de l'épidémiologie moléculaire de la tuberculose sur l'ensemble de la région Auvergne-Rhône-Alpes. Nous avons mis en évidence de souches épidémiques et de circuits de transmissions de la tuberculose dans le contexte communautaire, mais aussi à l'hôpital, en soulignant la nécessité d'une surveillance épidémiologique pour un meilleur contrôle de la diffusion de la maladie. De plus, un génotypage par séquençage du génome complet des isolats cliniques de *M. tuberculosis*, nous a permis de détecter une micro-diversité au sein de ces populations bactériennes, abritant de variants mieux adaptés pour l'infection de l'hôte et pour la survie en présence d'antibiotiques antituberculeux. La découverte de cette notion de micro-diversité constitue une piste prometteuse pour la recherche de biomarqueurs bactériens prédictifs de tuberculose difficile à traiter, dans une perspective d'optimisation et personnalisation du traitement antituberculeux.