

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **12 décembre 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur DEFORET Francis**

Titre de la thèse : « *Développement d'une méthode d'analyse protéomique par spectrométrie de masse pour le diagnostic médical des infections bactériennes du sang* »



Résumé

La résistance aux antibiotiques chez les microorganismes pathogènes de l'homme est un problème de santé publique en croissante augmentation dans le monde. Être capable d'identifier rapidement et efficacement les profils de résistance des microorganismes en cause dans les infections graves est une nécessité pour adapter rapidement les traitements antibiotiques et améliorer le taux de survie des patients. Au-delà de l'enjeu médical, la caractérisation rapide des microorganismes résistants est également primordiale pour limiter leur dissémination et l'émergence de nouveaux mécanismes de résistance.

Les infections du sang font partie des infections graves qui requièrent une prise en charge rapide et un suivi attentif des patients. De nombreuses méthodes de diagnostic sont aujourd'hui disponibles dans les laboratoires de microbiologie clinique pour obtenir ou prédire l'antibiogramme des souches en cause. Cependant, aucun outil ne rassemble rapidité, faible coût et exhaustivité des mécanismes de résistance ciblés.

La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse ciblée (LC-MS/MS) est une technologie encore peu répandue dans les laboratoires hospitaliers. Cette approche possède pourtant plusieurs avantages notamment sa grande capacité de multiplexage et son aspect quantitatif qui peuvent en faire un outil de choix pour le diagnostic rapide des infections du sang.

Dans le cadre du projet IdBIORIV, nous avons cherché à développer une approche protéomique basée sur la LC-MS/MS ciblée pour détecter et quantifier les mécanismes de résistance aux antibiotiques directement à partir d'hémocultures positives. Lors des travaux présentés ici nous avons mis au point un protocole simple et rapide d'isolement des microorganismes d'une hémoculture positive afin de faciliter leur analyse par LC-MS/MS. Dans le but d'anticiper l'implémentation de cette méthode dans des laboratoires de microbiologie clinique nous avons vérifié sa robustesse en cas d'analyse retardée d'une hémoculture positive comme c'est le cas dans les laboratoires ne fonctionnant pas 24/24h. Nous avons ensuite mis au point des méthodes d'analyse pour identifier, en moins de deux heures et avec près de 100% de sensibilité, les principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* et *Enterococcus faecalis* directement à partir d'hémocultures positives.

Ces travaux ainsi que ceux issus du projet IdBIORIV ont permis de démontrer la faisabilité d'une approche protéomique ciblée pour la prédiction de profils de résistance aux antibiotiques et illustrent le potentiel de la LC-MS/MS comme outil de diagnostic rapide des infections du sang.

