

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **14 décembre 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame CHASTAGNIER Laura**

Titre de la thèse : « *Etude du potentiel des structures bio-imprimées en 3D comme nouvelles plateformes pour la production de protéines recombinantes* »



Résumé

Les infections oculaires figurent parmi les principales causes de morbidité oculaire et de cécité dans le monde. Les bactéries à gram-positives, notamment *S. aureus*, les staphylocoques à coagulase négative et *S. pneumoniae*, sont une cause majeure d'infections des yeux.

La propagation des bactéries résistantes aux antibiotiques est une problématique importante pour les cliniciens traitant ces infections. La résistance aux antibiotiques en ophtalmologie entraîne des échecs thérapeutiques ayant de graves conséquences, telles que la perte de vision et l'éviscération oculaire. Pour éviter ces échecs thérapeutiques et la dissémination des bactéries résistantes aux antibiotiques, la surveillance étroite des taux de résistance aux antibiotiques et l'identification des clones bactériens à risque de causer des infections graves et difficiles à traiter, sont des outils épidémiologiques importants qui peuvent aider dans le choix des traitements empiriques et soutenir le développement de nouvelles approches pour contrôler et prévenir ces infections oculaires.

Nos travaux ont montré que les infections bactériennes oculaires à Massachusetts Eye and Ear sont composées de souches bactériennes fréquemment résistantes aux antibiotiques utilisés en première ligne pour traiter ces infections, en particulier les souches de *S. aureus* qui sont souvent multirésistantes. Dans le but de limiter la propagation de l'infection, les patients sont généralement traités empiriquement avec des thérapies à large spectre avant d'avoir un diagnostic spécifique et de déterminer le profil de résistance aux antibiotiques. Ces examens sont actuellement réalisés à l'aide de méthodes longues et peu sensibles. En l'absence de culture et des résultats de l'antibiogramme, les données de résistance aux antibiotiques issues d'études de surveillance peuvent guider le choix du traitement empirique initial. Cependant, le séquençage complet du génome bactérien (WGS) est désormais considéré comme une approche très performante pour le contrôle des infections en déterminant les structures de population, c'est-à-dire l'épidémiologie génomique, et les gènes de résistance aux antibiotiques, mais l'utilisation du WGS est rare en ophtalmologie. Ainsi, notre travail visait à comprendre l'épidémiologie génomique des souches oculaires de *S. pneumoniae* et de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) pour voir si la distribution des clones était aléatoire à travers les différentes infections oculaires ou s'il y avait un tropisme tissulaire spécifique en fonction des clones.

Nous avons montré que les infections des tissus épithéliaux humides de la surface oculaire, telles que les kératites, étaient principalement dues aux clones de *S. aureus* appartenant au complexe

clonal CC5, qui est un clone majeur d'infections à SARM résistants aux antibiotiques généralement acquis à l'hôpital aux États-Unis, tandis que le clone CC8, le clone communautaire le plus répandu aux États-Unis, était principalement trouvé dans les infections périoculaires telles que les abcès orbitaux.

Nous avons également montré que l'épidémiologie génomique des souches de *S. pneumoniae* oculaires diverge selon le site d'isolement, avec des souches liées au Cluster de Conjonctivite Épidémique (CCE) qui sont très adaptées et principalement confinées à la muqueuse conjonctivale. Le clone ST448 est le clone du CCE que nous avons identifié le plus fréquemment dans notre étude. Inversement, les kératites à *S. pneumoniae* étaient causées par des souches appartenant à des complexes clonaux très diversifiés. Cette population de kératite génétiquement hétérogène présentait également un degré élevé de diversité au niveau du sérotype capsulaire, la plupart des sérotypes n'étant pas ciblés par le vaccin PCV-13.

Enfin, la dissémination des souches multirésistantes de SARM résistant aux traitements locaux de première ligne souligne la nécessité de développer de nouvelles thérapies pour traiter les infections oculaires causées par ces bactéries. Nous avons réalisé des études précliniques sur de nouveaux agents thérapeutiques qui peuvent être développés en thérapies locales pour les infections oculaires récalcitrantes et difficiles à traiter causées par des espèces de staphylocoques de plus en plus résistantes. Nos travaux ont montré que les rétinoïdes, l'iboxamycine et leurs analogues, ainsi que les lipoglycopeptides les plus récents et les bactériophages, ont une très bonne efficacité *in vitro*, y compris contre les SARM multirésistants. D'autres études *in vivo* sont nécessaires pour évaluer la sécurité et l'efficacité de ces médicaments en tant que traitement local pour traiter les infections staphylococciques oculaires.

Mots-clés : Bactéries à gram-positives, infections oculaires, résistance aux antibiotiques, nouveaux traitements, SARM.