



AVIS DE SOUTENANCE

Mme MALAK ZOAITER présente ses travaux en soutenance le :

16 janvier 2023 à 14h00

à l'adresse suivante :

Salle 1
IHU – Méditerranée Infection

19-21 boulevard Jean Moulin
13385 MARSEILLE Cedex 05

en vue de l'obtention du diplôme :

Doctorat en Biologie-Santé – Spécialité Maladies Infectieuses

La soutenance est publique.

Titre des travaux : ANALYSE CULTUROMIQUE : DESCRIPTION DE NOUVELLES ESPECES BACTERIENNES ET POTENTIEL DE RESISTANCE A LA COLISTINE.

Ecole doctorale : Sciences de la vie et de la santé (62)

Formation doctorale : Issu d'un diplôme étranger (espace non européen)

Unité de recherche : Vecteurs - Infections Tropicales et Méditerranéennes

Directeur : M. PIERRE-EDOUARD FOURNIER, PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP.

Membres du jury

Nom	Qualité	Etablissement	Rôle
Mme FLORENCE FENOLLAR	PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP.	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Présidente du jury
M. EID AZAR	PROFESSEUR ASSOCIE	UNIVERSITE LIBANAISE A BEYROUTH	Rapporteur du jury
M. MAX MAURIN	DIRECTEUR DE RECHERCHE	UNIVERSITE GRENOBLE ALPES	Rapporteur du jury
M. PIERRE-EDOUARD FOURNIER	PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP.	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Directeur



Le Doyen

Georges LEONETTI

Résumé

Au cours de ma thèse, nous avons isolé quinze espèces bactériennes à partir d'échantillons animaux et humains. Douze des espèces, appartenant à dix genres bactériens se sont révélées être des nouvelles espèces qui ont fait l'objet de descriptions officielles dans cinq articles. Nous avons également étudié le mécanisme à l'origine de la résistance à la colistine de six souches de *Brucella intermedia* isolées de selles de chimpanzés. En utilisant le cyanure de carbonyle 3-chlorophénylhydrazone (CCCP), nous avons montré que la sensibilité à la colistine pouvait être restaurée, à la différence de trois autres inhibiteurs de pompes à efflux. Les résultats ont montré que la résistance de *B. intermedia* à la colistine était causée par un mécanisme d'efflux et ont suggéré que l'utilisation d'une combinaison de colistine et d'inhibiteur de pompes à efflux représentait une piste thérapeutique contre la résistance à la colistine chez les *Brucella*. Les analyses génomiques ont permis l'identification des gènes potentiellement impliqués dans le mécanisme de résistance. La prédiction des pompes à efflux candidates pourrait donc avoir une incidence clinique. Un effet inhibiteur du CCCP en combinaison avec la colistine a été observé aussi sur la formation du biofilm. D'autres investigations seront à poursuivre pour confirmer cet effet observé sur la formation de biofilm. Nos résultats suggèrent que la résistance à la colistine est réversée par le CCCP et que le mécanisme inhibé par le CCCP, probablement médié par les pompes à efflux, est essentiel à la survie des *Brucella intermedia*.

Mots clés : Culturomique, *Brucella intermedia*, nouvelles espèces bactériennes, taxono-génomique, résistance à la colistine, chimpanzés.

Abstract

During my thesis, I isolated fifteen bacterial species from animal and human samples. Twelve of the species, belonging to ten bacterial genera, were found to be new species and have been formally described in five papers. I also investigated the mechanism behind colistin resistance in six strains of *Brucella intermedia* isolated from chimpanzee feces. Using the carbonyl cyanide 3-chlorophenylhydrazone (CCCP), I showed that susceptibility to colistin could be restored, unlike the use of another three efflux pump inhibitors. The results showed that the resistance of *B. intermedia* to colistin was caused by an efflux mechanism and suggested that the use of a combination of colistin and efflux pump inhibitor represented a therapeutic approach against colistin resistance in *Brucella*. Genomic analyses allowed the identification of genes involved in the resistance mechanism. Prediction of candidate efflux pumps may have clinical implications. An inhibitory effect of CCCP in combination with colistin was also observed on biofilm formation. Further investigations to elucidate the effect shown on biofilm formation. My results suggest that colistin resistance is reversed by CCCP and that the CCCP-inhibited mechanism, probably mediated by efflux pumps, is essential for the survival of *Brucella intermedia*.

Keywords: Culturomics, *Brucella intermedia*, new bacterial species, taxono-genomics, colistin resistance, chimpanzee.