



HAL
open science

De Blastocystis aux microsporidies : épidémiologie, physiopathologie, traitement

Céline Nourrisson

► **To cite this version:**

Céline Nourrisson. De Blastocystis aux microsporidies : épidémiologie, physiopathologie, traitement. Sciences du Vivant [q-bio]. Université Clermont Auvergne (UCA), Clermont-Ferrand, FRA., 2024. tel-04819508

HAL Id: tel-04819508

<https://theses.hal.science/tel-04819508v1>

Submitted on 4 Dec 2024

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.

Copyright

Université Clermont Auvergne

Année 2024

N° d'ordre :

Mémoire d'Habilitation à Diriger des Recherches

De *Blastocystis* aux microsporidies : épidémiologie, physiopathologie, traitement

Présenté par

Céline NOURRISSON

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Soutenu le 6 septembre 2024

Président : **Pr BALAYSSAC David**, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand

Rapporteurs : **Pr CORNET Muriel**, Université Grenoble Alpes, Grenoble
Pr PERRAUD Estelle, Université de Poitiers, Poitiers
Dr MENOTTI Jean, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon

Membre : **Pr POIRIER Philippe**, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand

Microbes, Intestin, Inflammation et Susceptibilité de l'Hôte (M2iSH)

U1071 Université Clermont Auvergne/Inserm, USC INRAE 1382

28, Place Henri Dunant, BP 38, 63001 Clermont-Ferrand, France

Service de Parasitologie Mycologie

CHU Gabriel Montpied

58 rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand, FRANCE

Remerciements

Je remercie sincèrement,

Madame Muriel Cornet, Madame Estelle Perraud et Monsieur Jean Menotti pour avoir aimablement accepté d'être les rapporteurs de ce travail, ainsi que Monsieur David Balayssac pour avoir accepté de présider le jury.

Monsieur Philippe Poirier pour son implication et son soutien.

L'ensemble des membres de l'équipe IHP du LMGE et de l'équipe M2iSH qui m'ont accompagnée au cours de ces dernières années.

Les étudiants que j'ai eu l'occasion d'encadrer et qui ont participé à la réalisation de ces travaux.

Au Professeur Nicolas Barnich

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	- 3 -
Curriculum vitae & Synthèse des activités	- 5 -
I. Activités d'encadrement	- 9 -
II. Activités d'enseignement	- 12 -
III. Activités de recherche.....	- 14 -
Publications & Communications	- 17 -
I. Liste des publications	- 17 -
II. Liste des communications orales.....	- 25 -
III. Liste des communications affichées	- 26 -
Travaux de recherche.....	- 29 -
I. Présentation du contexte de la recherche.....	- 30 -
II. Travaux de recherche antérieurs	
<i>L'énigme Blastocystis</i> spp.	- 32 -
1. Epidémiologie humaine de <i>Blastocystis</i>	- 33 -
2. Infection par <i>Blastocystis</i> : le couple hôte-parasite	- 34 -
i. Du point de vue de l'hôte : le microbiote intestinal.....	- 34 -
ii. Du point de vue du parasite : <i>Blastocystis</i> , quels facteurs de virulence ?..	- 37 -

iii. Développement du premier modèle animal pour l'étude des interactions entre <i>Blastocystis</i> et son hôte.....	38 -
3. <i>Blastocystis</i> et activité de diagnostic médical.....	40 -
4. Arrêt des travaux sur <i>Blastocystis</i>	41 -
III. Nouveau modèle d'étude - Travaux initiés et projets de recherche	
<i>Les microsporidies au XXI^{ème} siècle</i>	42 -
1. Epidémiologie française des microsporidioses humaines	43 -
i. Données de surveillance épidémiologique.....	43 -
ii. Développement de tests ELISA	46 -
iii. Autres missions en lien avec l'activité du CNR	48 -
2. Microsporidies et cancer colorectal	48 -
i. Travaux chez l'Homme	50 -
ii. Travaux chez l'animal.....	51 -
iii. Travaux dans la cellule.....	54 -
3. Traitement des microsporidioses.....	58 -
i. Etudes cliniques	59 -
ii. Recherche de nouveaux traitements.....	60 -
IV. Conclusion	62 -
Références bibliographiques	63 -

Liste des abréviations

AGCC	acide gras à chaîne courte
AOM/DSS	<i>azoxymethane / dextran sulfate sodium</i>
Apc	<i>adenomatous polyposis coli</i>
ATM	<i>ataxia telangiectasia mutated</i>
ATR	<i>ataxia telangiectasia related</i>
Bax	<i>Bcl-2-associated X protein</i>
BER	<i>base-excision repair</i>
BiSeq	<i>bisulfite sequencing</i>
BRCA	<i>breast cancer</i>
CCR	cancer colorectal
Cdk	<i>cyclin-dependent kinase</i>
Chk	<i>check-point protein kinase</i>
CI50	concentration inhibitrice médiane
CNR	centre national de référence
CNR CMAP	CNR Cryptosporidioses, microsporidies et autres protozooses digestives
CNR-LE	CNR-laboratoire expert
CoPEC	<i>colibactin producing-Escherichia coli</i>
DNMT	<i>DNA methyltransferase</i>
DRCI	direction de la recherche clinique et de l'innovation
FISH	<i>fluorescence in situ hybridization</i>
ITS	<i>internal transcribed spacer</i>
MDC1	<i>mediator of DNA damage checkpoint protein 1</i>
MICI	maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MLST	<i>multilocus sequence typing</i>
MMV	<i>medicines for malaria venture</i>
NGS	<i>next generation sequencing</i>
PAR-2	<i>protease-activated receptor-2</i>
PCNA	<i>proliferating cell nuclear antigen</i>

PHRC	protocole hospitalier de recherche clinique
PTP	<i>polar tube protein</i>
PUMA	<i>p53 upregulated modulator of apoptosis</i>
SAM	S-adénosyl-L-méthionine
SII	syndrome de l'intestin irritable
SPF	santé publique France
ST	sous-type
SWP	<i>spore wall protein</i>
TDG	<i>thymine DNA glycosylase</i>
TET	<i>ten eleven translocation</i>
TMF	transplantation de microbiote fécal
TUNEL	<i>terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling</i>
5caC	5-carboxylcytosine
5fC	5-formylcytosine
5hmC	5-hydroxyméthylcytosine
5mC	5-méthylcytosine

CURRICULUM VITAE

&

SYNTHESE DES ACTIVITES

Etat civil

NOURRISSON Céline, Aude

Née le 20 avril 1985, à Ambert (63)

Coordonnées personnelles

6 chemin de la Côte de l'Etang

Trézaret

63210 CEYSSAT

Tél. : +33 6 88 92 57 04

Situation actuelle

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Service de Parasitologie-Mycologie

Centre de Biologie

CHU Gabriel Montpied

58 rue Montalembert

63003 Clermont-Ferrand

Courriel : c_nourrisson@chu-clermontferrand.fr

Microbes, Intestin, Inflammation et Susceptibilité de l'Hôte (M2iSH)

Centre Biomédical de Recherche et de Valorisation CBRV

Facultés de Médecine et de Pharmacie

28 place Henri Dunant

63000 Clermont-Ferrand

Courriel : celine.nourrisson@uca.fr

Parcours médical - Cursus

Depuis 09/2018

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier, service de Parasitologie-Mycologie, CHU Clermont-Ferrand (Pr. Poirier)

De 05/2017 à 08/2018

Praticien Hospitalo-Universitaire, UF de Parasitologie-Mycologie, CHU Clermont-Ferrand (Pr. Bonnet)

De 11/2013 à 04/2017

Assistante Hospitalo-Universitaire, UF de Parasitologie-Mycologie, CHU Clermont-Ferrand (Pr. Bonnet)

De 11/2008 à 10/2013

Internat de Biologie Médicale, spécialisation Parasitologie-Mycologie

2003-2008

Etudes de Pharmacie, Université d'Auvergne

Diplômes

2024

DU « Apprentissage et pratique de l'analyse bio-informatique et de l'interprétation clinico-biologique de génomes humains ou microbiens à visées diagnostiques et thérapeutiques », Université Paris-Saclay

2018

DU « Pathologies infectieuses de la femme enceinte, du fœtus et du nouveau-né », Université Paris-Sud

2017

Soutenance de la thèse d'université, spécialité : Microbiologie - Parasitologie ; école doctorale Sciences de la Vie, Santé, Agronomie, Environnement SVSAE

Titre : « *Blastocystis* spp., de l'épidémiologie à la physiopathologie. Quel lien avec le syndrome de l'intestin irritable ? »

Laboratoire : Laboratoire Microorganismes : Génome et Environnement, UMR CNRS 6023, Université Clermont Auvergne

Directeurs de thèse : Pr. Frédéric Delbac, PU, Université Clermont Auvergne
Pr. Valérie Livrelli, PU, Université Clermont Auvergne

Encadrant de thèse : Dr. Philippe Poirier, MCU-PH, Université Clermont Auvergne

Jury : Pr. Marie-Laure Dardé (présidente), PU-PH, Université de Limoges
Pr. Nathalie Kapel (rapporteuse), PU-PH, Université Paris-Descartes
Pr. Loïc Favennec (rapporteur), PU-PH, Université de Rouen
Dr. Julien Scanzi (examineur), PH, Université Clermont Auvergne

2015

Concours national de praticien des établissements publics de santé

2014

Diplôme d'expérimentation animale, niveau I « Concepteur », Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand

2013

DU « Mycologie Médicale », Université Paris-Descartes

DES de Biologie Médicale

Soutenance de la thèse d'exercice de Pharmacie, Université d'Auvergne

Titre : « Exploration du potentiel pathogène de *Blastocystis* spp. : étude épidémiologique et caractérisation de protéases sécrétées »

Laboratoire : Laboratoire Microorganismes : Génome et Environnement, UMR CNRS 6023, Université Clermont Auvergne

Encadrant : Dr. Philippe Poirier, MCU-PH, Université Clermont Auvergne

2012

Master 2 Recherche « Génétique et Physiologie »

Année-Recherche

Titre : « Exploration du potentiel pathogène de *Blastocystis* spp.: étude épidémiologique et caractérisation de protéases sécrétées »

Laboratoire : Laboratoire Microorganismes : Génome et Environnement, UMR CNRS 6023, Université d'Auvergne

Encadrant : Dr. Philippe Poirier, MCU-PH, Université Clermont Auvergne

2010

DU « Bien utiliser les antibiotiques en pratique clinique », Université d'Auvergne

2008

Master 1 « Sciences de la Vie et de la Santé »

Titre : « Mise au point et application d'une technique de quantification des entérovirus dans le liquide céphalo-rachidien par RT-PCR en temps réel »

Laboratoire : Laboratoire de Virologie, Université d'Auvergne

Encadrant : Dr. Christine Archimbaud, MCU-PH, Université Clermont Auvergne

I. Activités d'encadrement

Participation à l'encadrement d'étudiants en thèse d'université

2022-en cours **Leslie Vercruysse**

Titre : Impact de l'infection par des microsporidies sur la carcinogénèse colique de sujets colonisés par *Escherichia coli* productrice de colibactine

Financement : demi-allocation ED SVSAE + demi-bourse INSERM

Soutenance prévue fin 2025

Directeur de thèse : Pr. Philippe Poirier, PU-PH, UCA

2019-2021 **Clémence Fau**

Titre : Identification de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement des douleurs abdominales chroniques

Soutenance : thèse non soutenue, abandon de la candidate

Directeur de thèse : Pr. Denis Ardid, PU, UCA

2015-2018 **Manon Defaye**

Titre : Mise en place d'un modèle animal d'infection par *Blastocystis* : répercussions sur la sensibilité colique, le comportement et le microbiote intestinal

Soutenance : 7 décembre 2018

Directeurs de thèse : Pr. Frédéric Delbac, PU, UCA

Pr. Denis Ardid, PU, UCA

Encadrement d'étudiants en Master 2

2022 **Leslie Vercruysse**

Titre : Impact de l'infection par la microsporidie *Encephalitozoon* intestinalis sur la carcinogénèse colique de sujets colonisés par *Escherichia coli* productrice de colibactine

Master 2 Biologie Intégrative et Physiopathologie, UCA

Encadrement d'étudiants en Master 1

2023 **Océane Sauvestre**

Titre : Mise au point de tests de séroprévalence des microsporidioses intestinales et application dans le cas du cancer colorectal

Master 1, Parcours personnalisé recherche Médecine, UCA

- 2022** **Chloé Belot**
Titre : Production de protéines recombinantes de la paroi de la microsporidie *Enterocytozoon bieneusi*
Master 1, Parcours personnalisé recherche Pharmacie, UCA
- 2022** **Farah Boughanmi**
Titre : Etude des gènes de régulation épigénétique lors de l'infection de cellules HT-29 par *Encephalitozoon intestinalis* et *Escherichia coli* productrice de colibactine
Master 1, Parcours personnalisé recherche Pharmacie, UCA
- 2021** **Quentin Mure**
Titre : Etude de l'impact de la microsporidie *Encephalitozoon cuniculi* sur le cycle cellulaire
Master 1, Parcours personnalisé recherche Médecine, UCA
- 2019** **Lucie Longechamp**
Titre : Etude des interactions entre le parasite intestinal *Blastocystis* et la levure *Candida albicans*
Master 1, Biologie Santé parcours Nutrition, Santé et Innovation, UCA
- 2018** **Tristane Carette**
Titre : Interactions entre le parasite intestinal *Blastocystis* spp. et le mucus intestinal
Master 1, Parcours personnalisé recherche Pharmacie, UCA
- 2017** **Maxime Gest-Laurent**
Titre : Etude des interactions du parasite intestinal *Blastocystis* spp. avec l'épithélium intestinal
Master 1, Parcours personnalisé recherche Médecine, UCA
- 2016** **Emeline Turret**
Titre : Étude de la forme kystique du parasite intestinal *Blastocystis* sp.
Master 1, Parcours personnalisé recherche Pharmacie, UCA
- 2015** **Laurie Talon**
Titre : Identification d'espèce des *Aspergillus* spp. et recherche de résistance des *Aspergillus fumigatus* aux antifongiques triazolés
Master 1, Parcours personnalisé recherche Pharmacie, UCA
- 2013** **Christina NkoudMongo**
Titre : Etude du microbiote intestinal chez les sujets infectés par le parasite intestinal *Blastocystis* spp.
Master 1, Parcours personnalisé recherche Pharmacie, UCA

Encadrement d'étudiants en thèse d'exercice

- 2023 **Chloé Belot**
Titre : Production de protéines recombinantes et mise au point de tests ELISA ciblant les protéines de la paroi de la spore d'*Enterocytozoon bieneusi*
Interne en Biologie Médicale, thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie
- 2022 **Elisa Creuzet**
Titre : Diarrhées estivales de l'enfant au CHU de Clermont-Ferrand en 2019 et 2020 : diagnostic biologique, clinique et facteurs de risque
Interne en Biologie Médicale, thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie
- 2017 **Julie Brunet**
Titre : Comparaison des outils de PCR en temps réel pour la détection du parasite intestinal *Blastocystis* spp.
Interne en Biologie Médicale, thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Médecine

Encadrement d'étudiants en mémoire de DES

- 2022 **Issam Ben Rhouma**
Titre : Etude épidémiologique et moléculaire des cas de récurrences d'infection par la microsporidie *Enterocytozoon bieneusi*
Mémoire pour le diplôme d'études spécialisées de Biologie Médicale

Encadrement d'étudiants en DUT

- 2021 **Maxime Tressol**
Titre : Optimisation du prétraitement des selles avant extraction d'ADN pour le diagnostic des microsporidies
DUT Génie biologique option Analyses Biologiques et Biochimiques, UCA

II. Activités d'enseignement

Score SIAPS 2013-2024 : 438 points

Enseignements annuels de la Parasitologie-Mycologie au sein de l'Université Clermont Auvergne

Filières	Volume horaire annuel	
Médecine		Depuis 2013
PASS	2h CM	
DFGSM3	4h CM, 2h TP	
DFASM1	3h CM	
Maïeutique		
DFGSMa2	4h CM, 2h, TD	
DES		Depuis 2018
Biologie Médicale	10h TD, 30h TP	
Médecine Interne et Maladies Infectieuses	3h TD	
Licence L2		
Sciences de la Vie	2h CM, 4h TD	
Master 1		Depuis 2018
Biologie Santé	2h CM, 2h TD	

CM : cours magistral, TD : travaux dirigés, TP : travaux pratiques

Membre de jury

Filières	Nombre d'étudiants (année)
Master 2	1 (2021)
Master 1	2 (2019), 4 (2021), 4 (2024)
Thèse d'exercice	1 (2020), 1 (2021), (2022)
Mémoire de DES	1 (2022)

Membre de jury pour l'attribution de prix

Organisme (prix)	Nombre d'étudiants (année)
ANOFEL (prix de thèse)	1 thèse d'université (2022), 1 thèse d'exercice (2024)
SFP (prix de thèse)	1 thèse d'exercice (2024)

ANOFEL : Association des enseignants et praticiens hospitaliers titulaires de Parasitologie et Mycologie médicales ; SFP : Société Française de Parasitologie

Participation à la rédaction d'ouvrages didactiques

2021-2022

Membre du comité de révision et de mise à jour du « Guide des analyses et pratiques diagnostiques en parasitologie et mycologie médicales » (Elsevier Masson)

2018

Rédaction du chapitre « Autres protozooses intestinales et microsporidioses » dans « Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales » (Elsevier Masson) : fiches ECNi à destination des étudiants en Médecine. Auteurs : C. Nourrisson & P. Poirier

2016

Rédaction du chapitre « Babésiose » dans « Parasitologie et mycologie médicales : guide des analyses et pratiques diagnostiques » (Elsevier Masson). Auteurs : C. Nourrisson & P. Bourdeau

Autres activités pédagogiques

Depuis 2024

Membre du groupe de travail portant sur la **numérisation de lames** pour la plateforme Cytomine de l'UNESS sous l'égide d'ANOFEL

Diffusion de contenus pédagogiques au niveau national ou international

Depuis 2024

Création et entretien du **compte Instagram** @parasitomyco63 : compte professionnel pédagogique avec diffusion d'images commentées de microscopies ou macroscopies de parasites et champignons identifiés au laboratoire hospitalier



@PARASITOMYC063

Depuis 2022

Rédaction de cas cliniques pour la plateforme de *e-learning* e-MYCOimage (1/an)

III. Activités de recherche

Production scientifique et bibliométrie

(liste détaillée des travaux p 17-28)

Score SIGAPS = 787

Score SIGREC = 16

Index H= 21

70 publications dans des revues internationales à comité de lecture

14 en premier auteur

5 en dernier auteur et *corresponding author*

9 communications orales

22 communications affichées

Unité de recherche

Depuis 2022

Microbes, Intestin, Inflammation et Susceptibilité de l'Hôte (M2iSH, Pr. Nicolas Barnich), U1071 UCA/Inserm, USC INRAE 1382, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand

2008-2021

Laboratoire "Microorganismes : Génome et Environnement" (LMGE), UMR CNRS 6023, Equipe Interactions hôtes-parasites (IHP, Pr. Frédéric Delbac), Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand

Projets financés

2023

AAP COMOR (Commission d'attribution des moyens de recherche), Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du CHU de Clermont-Ferrand

Projet : « Identification de nouvelles molécules thérapeutiques pour les microsporidioses de l'immunodéprimé »

Porteurs : Pr. Philippe Poirier & Dr. Céline Nourrisson

Financement : 0,3 ETP technicien pendant 1 an, renouvelable 1 an

2020

AAP Ligue Nationale contre le cancer, Projet Pluri Equipes (PPE)

Projet : « Effet sur la carcinogénèse colique de l'infection simultanée par *Escherichia coli* productrice de colibactine et la microsporidie *Encephalitozoon intestinalis* »

Porteurs : Dr. Guillaume Dalmasso & Dr. Hicham El Alaoui

Financement : 50 k€

2018

Projet innovation du CHU de Clermont-Ferrand

Projet : « Dosage du (1-3)-beta-D-glucane sérique (BG) pour le diagnostic des infections fongiques invasives »

Porteur : Dr. Céline Nourrisson

Financement : 33 k€

Participation à « la vie de la recherche »

Depuis 2023

Co-responsable du laboratoire associé de Clermont-Ferrand du **Centre National de Référence CNR** des cryptosporidioses, microsporidies et autres protozooses digestives

<https://cnrcryptosporidioses.chu-rouen.fr/espace-professionnel/organigramme/>

Membre du comité scientifique du CNR des Echinococcoses

Membre de la commission de déontologie de la faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

Depuis 2022

Membre du comité éthique de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du CHU de Clermont-Ferrand

Depuis 2019

Membre de l'axe de recherche hospitalier « Infection et Inflammation : Interactions Hôte Pathogènes » (3IHP)

Autres activités dans la recherche

2022-2023

Co-investigateur principal de l'étude nationale multicentrique NITAZOSPORE

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05417815?cond=Microsporidiosis%20Intestinal&rank=1>

Activités d'expertise

✓ relecture d'articles scientifiques (« reviewing »)

Journal	Nombre d'articles évalués (année)
<i>Infection, Genetics and Evolution</i>	1 (2015)
Journal de Mycologie Médicale	1 (2017)
PlosONE	2 (2017)
<i>Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene</i>	1 (2019)
<i>Expert Opinion on Orphan Drugs</i>	1 (2020)
<i>Acta Parasitologica</i>	2 (2021)
<i>BMC Infectious Diseases</i>	1 (2021)
<i>Parasites and Vectors</i>	1 (2021)
<i>Parasite</i>	3 (2022), 4 (2023), 2 (2024)
Prescrire	1 (2022)
Annales de Biologie Clinique	1 (2023)
<i>Emerging Microbes & Infection</i>	1 (2024)

✓ relecture d'appels à projets

Organisme (prix)	Nombre de dossiers évalués (année)
AAP « Pack Ambition Recherche », région Auvergne - Rhône Alpes	1 (2021)
AOI Recherche clinique, CHU Clermont-Ferrand	46 (2022)
AAP Société Française de Mycologie Médicale	1 (2023)
AAP Recherche en Soins Primaires Inter-régional, GIRCI Méditerranée	1 (2024)

PUBLICATIONS & COMMUNICATIONS

I. Liste des publications

* les noms soulignés sont ceux des étudiants encadrés

Recherche fondamentale

14. Momenilandi, M; Lévy, R; Sobrino, S; Li, J; Lagresle-Peyrou, C; Esmaeilzadeh, H; Fayand, A; Le Floc'h, C; Guérin, A; Mina, ED; Shearer, D; Delmonte, OM; Yatim, A; Mulder, K; Mancini, M; Rinchai, D; Denis, A; Neehus, AL; Balogh, K; Brendle, S; Rokni-Zadeh, H; Changi-Ashtiani, M; Seeleuthner, Y; Deswarte, C; Bessot, B; Cremades, C; Materna, M; Cederholm, A; Ogishi, M; Philippot, Q; Beganovic, O; Ackermann, M; Wuyts, M; Khan, T; Fouéré, S; Herms, F; Chanal, J; Palterer, B; Bruneau, J; Molina, TJ; Leclerc-Mercier, S; Prétet, JL; Youssefian, L; Vahidnezhad, H; Parvaneh, N; Claeys, KG; Schrijvers, R; Luka, M; Pérot, P; Fourgeaud, J; **Nourrisson, C**; Poirier, P; Jouanguy, E; Boisson-Dupuis, S; Bustamante, J; Notarangelo, LD; Christensen, N; Landegren, N; Abel, L; Marr, N; Six, E; Langlais, D; Waterboer, T; Ginhoux, F; Ma, CS; Tangye, SG; Meyts, I; Lachmann, N; Hu, J; Shahrooei, M; Bossuyt, X; Casanova, JL; Béziat, V. FLT3L governs the development of partially overlapping hematopoietic lineages in humans and mice. *Cell*, **2024** 2:S0092-8674(24)00404-5. DOI : [10.1016/j.cell.2024.04.009](https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.04.009)
13. **Nourrisson, C** ; Moniot, M ; Lavergne, RA ; Robert, E ; Bonnin, V ; Hagen, F & al. Acquired fluconazole resistance and genetic clustering in *Diutina (Candida) catenulata* from clinical samples. *Clin Microbiol Infect*, **2023**, 29, 257.e7-257.e11. DOI: [10.1016/j.cmi.2022.09.021](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.09.021)
12. **Nourrisson, C** ; Scanzi, J ; Brunet, J ; Delbac, F ; Dapoigny, M ; Poirier, P. Prokaryotic and Eukaryotic Fecal Microbiota in Irritable Bowel Syndrome Patients and Healthy Individuals Colonized With *Blastocystis*. *Front Microbiol*, **2021**, 12, 713347. ([10.3389/fmicb.2021.713347](https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.713347)). ([hal-03349938](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03349938))
11. Mondot, S ; Poirier, P ; Abou-Bacar, A ; Greigert, V ; Brunet, J ; **Nourrisson, C** & al. Parasites and diet as main drivers of the Malagasy gut microbiome richness and function. *Sci Rep*, **2021**, 11, 17630. DOI: [10.1038/s41598-021-96967-4](https://doi.org/10.1038/s41598-021-96967-4)
10. Defaye, M ; **Nourrisson, C** ; Baudu, E ; Lashermes, A ; Meynier, M ; Meleine, M & al. Fecal dysbiosis associated with colonic hypersensitivity and behavioral alterations in chronically *Blastocystis*-infected rats. *Sci Rep*, **2020**, 10, 9146. DOI: [10.1038/s41598-020-66156-w](https://doi.org/10.1038/s41598-020-66156-w)
9. Desoubieux, G ; **Nourrisson, C** ; Moniot, M ; De Kyvon, MA ; Bonnin, V ; De La Bretonnière, ME & al. Genotyping Approach for Potential Common Source of *Enterocytozoon bieneusi*

Infection in Hematology Unit. *Emerg Infect Dis*, **2019**, 25, 1625-1631. DOI: [10.3201/eid2509.190311](https://doi.org/10.3201/eid2509.190311)

8. Defaye, M ; **Nourrisson, C** ; Baudu, E ; Warwzyniak, I ; Bonnin, V ; Bonnet, M & al. Efficient and reproducible experimental infections of rats with *Blastocystis* spp. *PLoS One*, **2018**, 13. ([10.1371/journal.pone.0207669](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207669)). ([hal-01931278](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01931278))

7. Greigert, V ; Abou-Bacar, A ; Brunet, J ; **Nourrisson, C** ; Pfaff, AW ; Benarbia, L & al. Human intestinal parasites in Mahajanga, Madagascar: The kingdom of the protozoa. *PLoS One*, **2018**, 13, e0204576. DOI: [10.1371/journal.pone.0204576](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204576)

6. Desnos-Ollivier, M ; Bórmida, V ; Poirier, P ; **Nourrisson, C** ; Pan, D ; Bretagne, S & al. Population Structure of *Candida parapsilosis*: No Genetic Difference Between French and Uruguayan Isolates Using Microsatellite Length Polymorphism. *Mycopathologia*, **2018**, 183, 381-390. DOI: [10.1007/s11046-017-0224-7](https://doi.org/10.1007/s11046-017-0224-7)

5. **Nourrisson, C** ; Wawrzyniak, I ; Cian, A ; Livrelli, V ; Viscogliosi, E ; Delbac, F & al. On *Blastocystis* secreted cysteine proteases: a legumain-activated cathepsin B increases paracellular permeability of intestinal Caco-2 cell monolayers. *Parasitology*, **2016**, 143, 1713-1722. DOI: [10.1017/S0031182016001396](https://doi.org/10.1017/S0031182016001396)

4. Wawrzyniak, I ; Courtine, D ; Osman, M ; Hubans-Pierlot, C ; Cian, A ; **Nourrisson, C** & al. Draft genome sequence of the intestinal parasite *Blastocystis* subtype 4-isolate WR1. *Genom Data*, **2015**, 4, 22-3. DOI: [10.1016/j.gdata.2015.01.009](https://doi.org/10.1016/j.gdata.2015.01.009)

3. **Nourrisson, C** ; Scanzi, J ; Pereira, B ; NkoudMongo, C ; Wawrzyniak, I ; Cian, A & al. *Blastocystis* is associated with decrease of fecal microbiota protective bacteria: comparative analysis between patients with irritable bowel syndrome and control subjects. *PLoS One*, **2014**, 9, e111868. DOI: [10.1371/journal.pone.0111868](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111868)

2. Poirier, P ; Meloni, D ; **Nourrisson, C** ; Wawrzyniak, I ; Viscogliosi, E ; Livrelli, V & al. Molecular subtyping of *Blastocystis* spp. using a new rDNA marker from the mitochondria-like organelle genome. *Parasitology*, **2014**, 141, 670-81. DOI: [10.1017/S0031182013001996](https://doi.org/10.1017/S0031182013001996)

1. Volle, R ; **Nourrisson, C** ; Mirand, A ; Regagnon, C ; Chambon, M ; Henquell, C & al. Quantitative real-time RT-PCR assay for research studies on enterovirus infections in the central nervous system. *J Virol Methods*, **2012**, 185, 142-8. DOI: [10.1016/j.jviromet.2012.06.019](https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2012.06.019)

Recherche clinique

29. Sauvat, L ; Denis, L ; **Nourrisson, C** ; Poirier, P ; Ruivard, M ; Le Guenno, G. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV patients: need for a more extended prophylaxis. *Front Med*, **2024**, 11:1414092. DOI: [10.3389/fmed.2024.1414092](https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1414092)

28. Lortholary, O ; Garcia-Hermoso, D ; Sturny-Leclère, A ; Sitbon, K ; **Nourrisson, C** ; Bru, V ; Desbois-Nogard, N ; Bani-Sadr, F ; Bastides, F ; Bienvenu, B ; Cordier, C ; Coste, A ; Danion, F ; Dégot, T ; Delarbre, D ; Fekkar, A ; Garcie, C ; Garrouste, C ; Gits-Muselli, M ;

Guemas, E ; Huguenin, A ; Janvier, F ; Kamar, N ; Kervinio, C ; Le Gal, S ; Lesens, O ; Machouart, M ; Persat, F ; Picot, S ; Rouze, A ; Ranque, S ; Ruch, Y ; Saada, M ; Stabler, S ; Alanio, A ; Lanternier, F ; Desoubeaux G. *Cladophialophora bantiana* phaeohyphomycosis in France : a reappraisal of epidemiology, therapeutic strategy, and outcome. *Lancet Microbe*, **2024**. DOI : *en cours*

27. Vignals, C ; Emmerich, J ; Begueret, H ; Garcia-Hermoso, D ; Martin-Blondel, G ; Angoulvant, A ; Blez, D ; Bruneval, P ; Cassaing, S ; Catherinot, E ; Cahen, P ; Moluçon-Chabrot, C ; Chevenet, C ; Delhaes, L ; Escaut, L ; Faruch, M ; Grenouillet, F ; Larosa, F ; Limousin, L ; Longchamp, E ; Mellot, F ; **Nourrisson, C** ; Bougnoux, ME ; Lortholary, O ; Roux, A ; Rozenblum, L ; Puges, M ; Lanternier, F ; Bronnimann, D. Deciphering Unexpected Vascular Locations of *Scedosporium* spp. and *Lomentospora prolificans* Fungal Infections, France. *Emerg Infect Dis*, **2024**, 30(6):1077-1087. DOI : [10.3201/eid3006.231409](https://doi.org/10.3201/eid3006.231409)

26. **Nourrisson, C** ; Hamane, S ; Bonhomme, J ; Durieux, MF ; Foulquier, JB ; Lesthelle, S & al. Case series of intestinal microsporidiosis in non-HIV patients caused by *Encephalitozoon hellem*. *Emerg Microbes Infect*, **2023**, 12, 2258997. DOI: [10.1080/22221751.2023.2258997](https://doi.org/10.1080/22221751.2023.2258997)

25. Mallier, C ; Creuzet, E ; Lambert, C ; Delmas, J ; Mirand, A ; Rochette, E ; Valot, S ; Moniot, M ; Dalle, F ; Henquell, C ; Merlin, E ; Poirier, P ; Verdand, M ; **Nourrisson, C**. Summer diarrhea in children: a monocentric French epidemiological observational study. *Sci Rep*, **2023**, 13, 15078. DOI: [10.1038/s41598-023-42098-x](https://doi.org/10.1038/s41598-023-42098-x)

24. Mercier, V ; Letscher-Bru, V ; Bougnoux, ME ; Delhaes, L ; Botterel, F ; Maubon, D ; Dalle, F ; Alanio, A ; Houzé, S ; Dannaoui, E ; Cassagne, C ; Cassaing, S ; Durieux, MF ; Fekkar, A ; Bouchara, JP ; Gangneux, JP ; Bonhomme, J ; Dupont, D ; Costa, D ; Sendid, B ; Chouaki, T ; Bourgeois, N ; Huguenin, A ; Brun, S ; Mahinc, C ; Hasseine, L ; Le Gal, S ; Bellanger, AP ; Bailly, E ; Morio, F ; **Nourrisson, C** ; & al. Gradient concentration strip-specific epidemiological cut-off values of antifungal drugs in various yeast species and five prevalent *Aspergillus* species complexes. *Clin Microbiol Infect*, **2023**, 29, 652.e9-652.e15. [10.1016/j.cmi.2022.11.030](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.11.030). [hal-03994435](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03994435)

23. Moniot, M ; **Nourrisson, C** ; Bonnin, V ; Damiani, C ; Argy, N ; Bonhomme, J & al. Evaluation of the Bio-Evolution Microsporidia generic and typing real-time PCR assays for the diagnosis of intestinal microsporidiosis. *Parasite*, **2022**, 29, 55. [10.1051/parasite/2022055](https://doi.org/10.1051/parasite/2022055). [hal-04313096](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-04313096)

22. Hartuis, S ; Lavergne, RA ; **Nourrisson, C** ; Verweij, J ; Desoubeaux, G ; Lussac-Sorton, F & al. The Novodiag[®] Stool parasites assay, an innovative high-plex technique for fast detection of protozoa, helminths and microsporidia in stool samples: a retrospective and prospective study. *Parasite*, **2022**, 29, 27. DOI: [10.1051/parasite/2022026](https://doi.org/10.1051/parasite/2022026)

21. Argy, N ; **Nourrisson, C** ; Aboubacar, A ; Poirier, P ; Valot, S ; Laude, A & al. Selecting a multiplex PCR panel for accurate molecular diagnosis of intestinal protists: a comparative study of Allplex[®] (Seegene[®]), G-DiaParaTrio (Diagenode[®]), and RIDA[®]GENE (R-Biopharm[®]) assays and microscopic examination. *Parasite*, **2022**, 29, 5. [10.1051/parasite/2022003](https://doi.org/10.1051/parasite/2022003). [hal-03572136](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03572136)

20. Nourrisson, C ; Moniot, M ; Poirier, P ; Sterkers, Y. Evaluation of Two Commercial Kits on the Automated ELITe InGenius PCR Platform for Molecular Diagnosis of Toxoplasmosis. *J Mol Diagn*, **2021**, 23, 865-871. DOI: [10.1016/j.jmoldx.2021.04.004](https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2021.04.004)
19. Moniot, M ; Nourrisson, C ; Faure, C ; Delbac, F ; Favennec, L ; Dalle, F & al. Assessment of a Multiplex PCR for the Simultaneous Diagnosis of Intestinal Cryptosporidiosis and Microsporidiosis: Epidemiologic Report from a French Prospective Study. *J Mol Diagn*, **2021**, 23, 417-423. DOI: [10.1016/j.jmoldx.2020.12.005](https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2020.12.005)
18. Nourrisson, C ; Brunet, J ; Flori, P ; Moniot, M ; Bonnin, V ; Delbac, F & al. Comparison of DNA Extraction Methods and Real-Time PCR Assays for the Detection of *Blastocystis* sp. in Stool Specimens. *Microorganisms*, **2020**, 8. DOI: [10.3390/microorganisms8111768](https://doi.org/10.3390/microorganisms8111768)
17. Rocchi, S ; Scherer, E ; Mengoli, C ; Alanio, A ; Botterel, F ; Bougnoux, ME; Bretagne, S; Cogliati, M; Cornu, M; Dalle, F; Damiani, C; Denis, J; Fuchs, S; Gits-Muselli, M; Hagen, F; Halliday, C; Hare, R; Iriart, X; Klaassen, C; Lackner, M; Lengerova, M; Letscher-Bru, V; Morio, F; Nourrisson, C; & al. Interlaboratory evaluation of Mucorales PCR assays for testing serum specimens: A study by the fungal PCR Initiative and the Modimucor study group. *Med Mycol*, **2021**, 59, 126-138 ([10.1093/mmy/myaa036](https://doi.org/10.1093/mmy/myaa036)). ([hal-03123965](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03123965))
16. Valeix, N ; Costa, D ; Basmaciyan, L ; Valot, S ; Vincent, A ; Razakandrainibe, R; Robert-Gangneux, F; Nourrisson C & al. Multicenter Comparative Study of Six *Cryptosporidium parvum* DNA Extraction Protocols Including Mechanical Pretreatment from Stool Samples. *Microorganisms*, **2020**, 8. DOI: [10.3390/microorganisms8091450](https://doi.org/10.3390/microorganisms8091450)
15. Bellanger, AP ; Persat, F ; Foulet, F ; Bonnal, C ; Accoceberry, I ; Angebault, C; Angoulvant, A; Augereau, O; Bailly, E; Bert, F; Bonhomme, J; Bouchara, JP; Bougnoux, ME; Bourdeau, P; Bouteille, B; Brun, S; Brunet, K; Camin-Ravenne, AM; Cassaing, S; Chouaki, T; Cornet, M; Costa, D; Desbois, N; Dorin, J; Fekkar, A; Fiacre, A; Fréal, E; Gangneux, JP; Guillot, J; Guitard, J; Hasseine, L; Huguenin, A; Lachaud, L; Larréché, S; Lavergne, RA; Le Gal, S; Le Govic, Y; Letscher-Bru, V; Machouart, M; Mazars, E; Nourrisson, C; & al. Antifungal susceptibility testing practices in mycology laboratories in France, 2018. *J Mycol Med*, **2020**, 30, 100970. DOI: [10.1016/j.mycmed.2020.100970](https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2020.100970)
14. Morio, F ; Poirier, P ; Le Govic, Y ; Laude, A ; Valot, S ; Desoubeaux, G; Argy, N; Nourrisson, C; & al. Assessment of the first commercial multiplex PCR kit (ParaGENIE Crypto-Micro Real-Time PCR) for the detection of *Cryptosporidium* spp., *Enterocytozoon bieneusi*, and *Encephalitozoon intestinalis* from fecal samples. *Diagn Microbiol Infect Dis*, **2019**, 95, 34-37. DOI: [10.1016/j.diagmicrobio.2019.04.004](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.04.004)
13. Goudal, A ; Laude, A ; Valot, S ; Desoubeaux, G ; Argy, N ; Nourrisson, C & al. Rapid diagnostic tests relying on antigen detection from stool as an efficient point of care testing strategy for giardiasis and cryptosporidiosis? Evaluation of a new immunochromatographic duplex assay. *Diagn Microbiol Infect Dis*, **2019**, 93, 33-36. DOI: [10.1016/j.diagmicrobio.2018.07.012](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.07.012)

12. Morio, F ; Valot, S ; Laude, A ; Desoubeaux, G ; Argy, N ; **Nourrisson, C** & al. Evaluation of a new multiplex PCR assay (ParaGENIE G-Amoeba Real-Time PCR kit) targeting *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar/Entamoeba moshkovskii* from stool specimens: evidence for the limited performances of microscopy-based approach for amoeba species identification. *Clin Microbiol Infect*, **2018**, 24, 1205-1209. [10.1016/j.cmi.2018.02.007](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.007). [hal-01987706](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01987706)
11. **Nourrisson, C** ; Dupont, D ; Lavergne, RA ; Dorin, J ; Forouzanfar, F ; Denis, J & al. Species of *Metarhizium anisopliae* complex implicated in human infections: retrospective sequencing study. *Clin Microbiol Infect*, **2017**, 23, 994-999. DOI: [10.1016/j.cmi.2017.05.001](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.05.001)
10. Cian, A ; El Safadi, D ; Osman, M ; Moriniere, R ; Gantois, N ; Benamrouz-Vanneste, S ; Delgado-Viscogliosi, P ; Guyot, K ; Li, LL ; Monchy, S ; Noël, C ; Poirier, P ; **Nourrisson, C** ; & al. Molecular Epidemiology of *Blastocystis* sp. in Various Animal Groups from Two French Zoos and Evaluation of Potential Zoonotic Risk. *PLoS One*, **2017**, 12, e0169659. [10.1371/journal.pone.0169659](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169659). [hal-01572015](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01572015)
9. **Nourrisson, C** ; Garcia-Hermoso, D ; Morio, F ; Kauffmann-Lacroix, C ; Berrette, N ; Bonhomme, J & al. *Thermothelomyces thermophila* human infections. *Clin Microbiol Infect*, **2017**, 23, 338-341. DOI: [10.1016/j.cmi.2016.10.025](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.10.025)
8. El Safadi, D ; Cian, A ; **Nourrisson, C** ; Pereira, B ; Morelle, C ; Bastien, P & al. Prevalence, risk factors for infection and subtype distribution of the intestinal parasite *Blastocystis* sp. from a large-scale multi-center study in France. *BMC Infect Dis*, **2016**, 16, 451. DOI: [10.1186/s12879-016-1776-8](https://doi.org/10.1186/s12879-016-1776-8)
7. Rigal, É ; **Nourrisson, C** ; Sciauvaud, J ; Pascal, J ; Texier, C ; Corbin, V & al. Skin diseases in internationally adopted children. *Eur J Dermatol*, **2016**, 26, 370-2. DOI: [10.1684/ejd.2016.2775](https://doi.org/10.1684/ejd.2016.2775)
6. Osman, M ; El Safadi, D ; Cian, A ; Benamrouz, S ; **Nourrisson, C** ; Poirier, P & al. Correction: Prevalence and Risk Factors for Intestinal Protozoan Infections with *Cryptosporidium*, *Giardia*, *Blastocystis* and *Dientamoeba* among Schoolchildren in Tripoli, Lebanon. *PLoS Negl Trop Dis*, **2016**, 10. [10.1371/journal.pntd.0004643](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004643). [hal-01363187](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01363187)
5. Osman, M ; El Safadi, D ; Cian, A ; Benamrouz, S ; **Nourrisson, C** ; Poirier, P & al. Prevalence and Risk Factors for Intestinal Protozoan Infections with *Cryptosporidium*, *Giardia*, *Blastocystis* and *Dientamoeba* among Schoolchildren in Tripoli, Lebanon. *PLoS Negl Trop Dis*, **2016**, 10, e0004496. DOI: [10.1371/journal.pntd.0004496](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004496)
4. Laude, A ; Valot, S ; Desoubeaux, G ; Argy, N ; **Nourrisson, C** ; Pomares, C & al. Is real-time PCR-based diagnosis similar in performance to routine parasitological examination for the identification of *Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium parvum/Cryptosporidium hominis* and *Entamoeba histolytica* from stool samples? Evaluation of a new commercial multiplex PCR assay and literature review. *Clin Microbiol Infect*, **2016**, 22, 190.e1-190.e8. DOI: [10.1016/j.cmi.2015.10.019](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.10.019)

3. Bouvier, D ; Duret, T ; Rouzaire, P ; Jabaudon, M ; Rouzaire, M ; **Nourrisson, C** & al. Preanalytical, analytical, gestational and pediatric aspects of the S100B immuno-assays. *Clin Chem Lab Med*, **2016**, 54, 833-42. DOI: [10.1515/cclm-2015-0771](https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0771)

2. **Nourrisson, C** ; Tan, RN ; Hennequin, C ; Gibold, L ; Bonnet, R ; Robin, F. The MAST® D68C test: an interesting tool for detecting extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **2015**, 34, 975-83. DOI: [10.1007/s10096-014-2305-6](https://doi.org/10.1007/s10096-014-2305-6)

1. Sciauvaud, J ; Rigal, E ; Pascal, J ; **Nourrisson, C** ; Poirier, P ; Poirier, V & al. Transmission of infectious diseases from internationally adopted children to their adoptive families. *Clin Microbiol Infect*, **2014**, 20, 746-51. DOI: [10.1111/1469-0691.12454](https://doi.org/10.1111/1469-0691.12454)

Cas cliniques

12. Mattutzu, V ; **Nourrisson, C** ; Theis, C ; Chevenet, C ; Poirier, P ; Moniot, M. Human cutaneous dirofilariasis caused by *Dirofilaria repens*. *Dermatol Pract Concept*, **2024**, 14(2):e2024102. DOI: <https://doi.org/10.5826/dpc.1402a102>

11. Noubam Tchatat, CC ; Godfraind, C ; Montrieul, L ; Saroul, N ; Creuzet, E ; Moniot, M; Gilain, L; Poirier, P; **Nourrisson, C**. Photo Quiz: A Bag of Marbles in the Nose. *J Clin Microbiol*, **2021**, 59, e0276820. DOI: [10.1128/JCM.02768-20](https://doi.org/10.1128/JCM.02768-20)

10. Noubam Tchatat, CC ; Godfraind, C ; Montrieul, L ; Saroul, N ; Creuzet, E ; Moniot, M; Gilain, L; Poirier, P; **Nourrisson, C**. Answer to August 2021 Photo Quiz. *J Clin Microbiol*, **2021**, 59, e0277020. DOI: [10.1128/JCM.02770-20](https://doi.org/10.1128/JCM.02770-20)

9. Creuzet, E ; **Nourrisson, C** ; Chaleteix, C ; Poirier, P ; Moniot, M. Cerebral aspergillosis in a patient on ibrutinib therapy. *Br J Haematol*, **2021**, 193, 1025. DOI: [10.1111/bjh.17354](https://doi.org/10.1111/bjh.17354)

8. **Nourrisson, C** ; Le Gal, S ; Moniot, M ; Delbac, F ; Bail, JP ; Nevez, G & al. Peritonitis in 2 French Women. *Clin Infect Dis*, **2021**, 72, 173-176. DOI: [10.1093/cid/ciaa563](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa563)

7. Moniot, M ; Lavergne, RA ; Morel, T ; Guieze, R ; Morio, F ; Poirier, P; **Nourrisson, C**. *Hormographiella aspergillata*: an emerging basidiomycete in the clinical setting? A case report and literature review. *BMC Infect Dis*, **2020**, 20, 945. DOI: [10.1186/s12879-020-05679-z](https://doi.org/10.1186/s12879-020-05679-z)

6. **Nourrisson, C** ; Vidal-Roux, M ; Cayot, S ; Jacomet, C ; Bothorel, C ; Ledoux-Pilon, A & al. Invasive Infections Caused by *Nannizziopsis* spp. Molds in Immunocompromised Patients. *Emerg Infect Dis*, **2018**, 24, 549-552. DOI: [10.3201/eid2403.170772](https://doi.org/10.3201/eid2403.170772)

5. Chapuis, A ; Chabrot, C ; Mirand, A ; Poirier, P ; **Nourrisson, C**. Encephalitis caused by an unusual human herpes virus type 6 and *Toxoplasma gondii* co-infection in a cord blood transplant recipient. *Int J Infect Dis*, **2016**, 46, 79-81. DOI: [10.1016/j.ijid.2016.04.002](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.04.002)

4. Poirier, P ; Nourrisson, C ; Gibold, L ; Chalus, E ; Guelon, D ; Descamp, S & al. Three cases of cutaneous mucormycosis with *Lichtheimia* spp. (ex *Absidia/Mycocladius*) in ICU. Possible cross-transmission in an intensive care unit between 2 cases. *J Mycol Med*, **2013**, 23, 265-9. DOI: [10.1016/j.mycmed.2013.09.002](https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2013.09.002)
3. Guyon, C ; Greve, E ; Hag, B ; Cuilleron, M ; Jospe, R ; Nourrisson, C & al. Amebic liver abscess and late recurrence with no travel in an endemic area. *Med Sante Trop*, **2013**, 23, 344-6. DOI: [10.1684/mst.2013.0189](https://doi.org/10.1684/mst.2013.0189)
2. Nourrisson, C ; Mathieu, S ; Beytout, J ; Cambon, M ; Poirier, P. Osteolytic bone lesion: vertebral alveolar echinococcosis in a patient with splenectomy. *Rev Med Interne*, **2014**, 35, 399-402. DOI: [10.1016/j.revmed.2013.06.004](https://doi.org/10.1016/j.revmed.2013.06.004)
1. Nourrisson, C ; Batisse, M ; Sapin, V ; Bouvier, D. Pseudo-hypoglycemia and hyperleukocytosis: a case report. *Ann Biol Clin (Paris)*, **2010**, 68, 490-4. DOI: [10.1684/abc.2010.0455](https://doi.org/10.1684/abc.2010.0455)

Membre de groupes investigateurs

15. Joste, V ; Coppée, R ; Bailly, J ; Rakotoarivony, Y ; Toko Tchokoteu, FG ; Achache, S ; Pradines, B ; Cottrell, G ; Arieu, F ; Khim, N ; Popovici, J ; Mita, T ; Groger, M ; Ramharter, M ; Egbo, T ; Juma, DW ; Akala, H ; Houzé, S ; Clain, J ; Investigation Study Group [...Nourrisson C...]. *Plasmodium ovale* spp dhfr mutations associated with reduced susceptibility to pyrimethamine in sub-Saharan Africa : a retrospective genetic epidemiology and functional study. *Lancet Microbe*, **2024**, 15:S2666-5247(24)00054-5. DOI : [10.1016/S2666-5247\(24\)00054-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(24)00054-5)
14. Gangneux, JP ; Miossec, C ; Machouart, M ; Gits-Muselli, M ; Benderdouche, M ; Ranque, S ; Botterel, F ; Brun, S ; SFMM Tinea capitis study group [...Nourrisson C...]. Epidemiology and management of tinea capitis in France: a 6-year nationwide retrospective survey. *Med Mycol*, **2024**, myae047. DOI: [10.1093/mmy/myae047](https://doi.org/10.1093/mmy/myae047)
13. Paccoud, O ; Desnos-Ollivier, M ; Persat, F ; Demar, M ; Boukris-Sitbon, K ; Bellanger, AP ; Bonhomme, J ; Bonnal, C ; Botterel, F ; Bounoux, ME ; Brun, S ; Cassaing, S ; Cateau, E ; Chouaki, T ; Cornet, M ; Dannaoui, E ; Desbois-Nogard, N ; Durieux, MF ; Favennec, L ; Fekkar, A ; Gabriel, F ; Gangneux, JP ; Guitard, J ; Hasseine, L ; Huguenin, A ; Le Gal, S ; Letscher-Bru, V ; Mahinc, C ; Morio, F ; Nicolas, M ; Poirier, P ; Ranque, S ; Roosen, G ; Rouges, C ; Roux, AL ; Sasso, M ; Alanio, A ; Lortholary, O ; Lanternier, F ; French Mycoses Study Group [...Nourrisson C...]. Features of cryptococcosis among 652 HIV-seronegative individuals in France: a cross-sectional observational study (2005-2020). *Clin Microbiol Infect*, **2024**, S1198-743X(24)001629. DOI: [10.1016/j.cmi.2024.03.031](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.03.031)
12. Bellanger, AP ; Gbaguidi-Haore, H ; Berceanu, A ; Gouzien, L ; El Machhour, C ; Bichard, D ; Lanternier, F ; Scherer, E ; Millon, L ; French Mycoses Study Group [...Nourrisson C...]. Use of the Mucorales qPCR on blood to screen high-risk hematology patients is associated with better survival. *Med Mycol*, **2024**, 62(4):myae030. DOI: [10.1093/mmy/myae030](https://doi.org/10.1093/mmy/myae030)

11. Galmiche, S ; Thoreau, B ; Bretagne, S ; Alanio, A ; Paugam, A ; Letscher-Bru, V ; Cassaing, S ; Gangneux, JP ; Guegan, H ; Favennec, L ; Minoza, A ; Morio, F ; Bonhomme, J ; Desoubeaux, G ; Eloy, O ; Hasseine, L ; Sasso, M ; Millon, L ; Bellanger, AP ; Poirier, P ; Moniot, M ; Chouaki, T ; Huguenin, A ; Dalle, F ; Bouteille, B ; Nicolas, M ; Desbois-Nogard, N ; Bougnoux, ME ; Danion, F ; Poindron, V ; Néel, A ; Boukris-Sitbon, K ; Lanternier, F ; Terrier, B ; French Mycoses Study Group [...Nourrisson C...]. Invasive fungal diseases in patients with autoimmune diseases: a case series from the French RESSIF network. *RMD Open*, **2023**, 9. DOI: [10.1136/rmdopen-2023-003281](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003281)
10. Joste, V ; Colard-Itté, E ; Guillochon, É ; Arieu, F ; Coppée, R ; Clain, J ; Houzé S ; French National Reference Center for Imported Malaria Study Group [...Nourrisson C...]. Genetic Profiling of Plasmodium ovale wallikeri Relapses With Microsatellite Markers and Whole-Genome Sequencing. *J Infect Dis*, **2023**, 228, 1089-1098. DOI: [10.1093/infdis/jiad216](https://doi.org/10.1093/infdis/jiad216)
9. Bouzayene, A ; Zaffaroullah, R ; Bailly, J ; Ciceron, L ; Sarrasin, V ; Cojean, S ; Argy N, Houzé S, Joste V ; French National Malaria Reference Centre study group [...Nourrisson C...]. Evaluation of two commercial kits and two laboratory-developed qPCR assays compared to LAMP for molecular diagnosis of malaria. *Malar J*, **2022**, 21, 204. DOI: [10.1186/s12936-022-04219-1](https://doi.org/10.1186/s12936-022-04219-1)
8. Bretagne, S ; Sitbon, K ; Desnos-Ollivier, M ; Garcia-Hermoso, D ; Letscher-Bru, V ; Cassaing, S ; Millon, L ; Morio, F ; Gangneux, JP ; Hasseine, L ; Favennec, L ; Cateau, E ; Bailly, E ; Moniot, M ; Bonhomme, J ; Desbois-Nogard, N ; Chouaki, T ; Paugam, A ; Bouteille, B ; Pihet, M ; Dalle, F ; Eloy, O ; Sasso, M ; Demar, M ; Mariani-Kurkdjian, P ; Robert, V ; Lortholary, O ; Dromer, F ; French Mycoses Study Group [...Nourrisson C...]. Active Surveillance Program to Increase Awareness on Invasive Fungal Diseases: the French RESSIF Network (2012 to 2018). *mBio*, **2022**, 13, e0092022. [10.1128/mbio.00920-22](https://doi.org/10.1128/mbio.00920-22). [hal-03658122](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03658122)
7. Dumond, C ; Aulagnon, F ; Etienne, I ; Heng, AE ; Bougnoux, ME ; Favennec, L ; Kamar N, Iriart X, Pereira B, Büchler M, Desoubeaux G, Kaminski H, Lussac-Sorton F, Gargala G, Anglicheau D, Poirier P, Scemla A, Garrouste C ; French Microsporidiosis Network [...Nourrisson C...]. Epidemiological and clinical study of microsporidiosis in French kidney transplant recipients from 2005 to 2019: TRANS-SPORE registry. *Transpl Infect Dis*, **2021**, 23, e13708. DOI: [10.1111/tid.13708](https://doi.org/10.1111/tid.13708)
6. Dumortier, J ; Radenne, S ; Kamar, N ; Conti, F ; Abergel, A ; Coilly, A ; Francoz, C ; Houssel-Debry, P ; Vanlemmens, C ; Laverdure, N ; Duvoux, C ; Iriart, X ; Thellier, M ; Angoulvant, A ; Argy, N ; Autier, B ; Bellanger, AP ; Botterel, F ; Garrouste, C ; Rabodonirina, M ; Poirier, P ; French Microsporidiosis Network [...Nourrisson C...]. Microsporidiosis after liver transplantation: A French nationwide retrospective study. *Transpl Infect Dis*, **2021**, 23, e13665. DOI: [10.1111/tid.13665](https://doi.org/10.1111/tid.13665)
5. Bronnimann, D ; Garcia-Hermoso, D ; Dromer, F ; Lanternier, F ; French Mycoses Study Group [...Nourrisson C...] & al. Scedosporiosis/lomentosporiosis observational study (SOS): Clinical significance of *Scedosporium* species identification. *Med Mycol*, **2021**, 59, 486-497. DOI: [10.1093/mmy/myaa086](https://doi.org/10.1093/mmy/myaa086)

4. Costa, D ; Razakandrainibe, R ; Valot, S ; Vannier, M ; Sautour, M ; Basmaciyan, L; Gargala G, Viller V, Lemeteil D, Ballet JJ; French National Network on Surveillance of Human Cryptosporidiosis [...Nourrisson C...]; Dalle F, Favennec L. Epidemiology of Cryptosporidiosis in France from 2017 to 2019. *Microorganisms*, **2020**, 8. DOI: [10.3390/microorganisms8091358](https://doi.org/10.3390/microorganisms8091358)
3. Desnos-Ollivier, M ; Maufrais, C ; Pihet, M ; Aznar, C ; Dromer, F; French Mycoses Study Group [... Nourrisson C...]. Epidemiological investigation for grouped cases of *Trichosporon asahii* using whole genome and IGS1 sequencing. *Mycoses*, **2020**, 63, 942-951. DOI: [10.1111/myc.13126](https://doi.org/10.1111/myc.13126)
2. Mandelbrot, L ; Kieffer, F ; Sitta, R ; Laurichesse-Delmas, H ; Winer, N ; Mesnard, L; Berrebi, A; Le Bouar, G; Bory, JP; Cordier, AG; Ville, Y; Perrotin, F; Jouannic, JM; Biquard, F; d'Ercole, C; Houfflin-Debarge, V; Villena, I; Thiébaud, R; TOXOGEST Study Group [... Nourrisson C...]. Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*, **2018**, 219, 386.e1-386.e9. DOI: [10.1016/j.ajog.2018.05.031](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.05.031)
1. Audebert, C ; Even, G ; Cian, A ; Blastocystis Investigation Group [... Nourrisson C...]; Loywick, A ; Merlin, S ; Viscogliosi, E & al Colonization with the enteric protozoa *Blastocystis* is associated with increased diversity of human gut bacterial microbiota. *Sci Rep*, **2016**, 6, 25255. DOI: [10.1038/srep25255](https://doi.org/10.1038/srep25255)

II. Liste des communications orales

- CO10. **Nourrisson C**, Moniot M, Bonnin V, Delbac F, Dalle F, Favennec L, Poirier P, The French microsporidiosis network. Human microsporidiosis in France from 2018 to 2021 : Data from the French microsporidiosis network. *Microsporidia Fest*, **2022**.
- CO9. **Nourrisson C**, Moniot M, Robert E, Lavergne RA, Hagen F, Cafarchia C, Butler G, Cassaing S, Sabou M, Grenouillet F, Bonnin V, Le Pape P, Poirier P, Morio F. Analysis of a geographically diverse collection of *Diutina catenulata* (ex *C. catenulata*) strains from different sources provides evidence for acquired resistance to azoles and some genetic clustering. *Société Française de Mycologie Médicale*, **2021**.
- CO8. **Nourrisson C**, Moniot M, Bonnin V, Delbac F, Dalle F, Favennec L, Poirier P, The French microsporidiosis network. Human microsporidiosis in France in 2018 : data from the French microsporidiosis network. *International Giardia and Cryptosporidium Conference IGCC*, **2019**.
- CO7. Greigert V, Mondot S, Abou-Bacar A, Brunet J, **Nourrisson C**, Bernarbia L, Randrianariveolosia M, Kambana JL, Morel E, Rakotomalala RS, Lepage P, Candolfi E & Poirier P. Parasitoses intestinales et microbiote tropical: Premiers résultats d'une étude prospective à Madagascar. *Société Française de Parasitologie*, **2017**.
- CO6. Laude A, Valot S, Desoubeaux G, Argy N, **Nourrisson C**, Pomares C, Machouart M, Le Govic Y, Dalle F, Botterel F, Bourgeois N, Cateau E, Leterrier M, Le Pape P, Morio F. Evaluation des performances du kit G-DiaParaTrio (Diagenode) pour la détection simultanée

de *G. intestinalis*, *C. parvum/hominis* et *E. histolytica* par PCR multiplex à partir d'échantillons de selles. *Société Française de Parasitologie*, 2015.

CO5. **Nourrisson C**, Scanzi J, Wawrzyniak I, Delbac F, Dapoigny M, Poirier P. Etude des interactions entre le parasite intestinal *Blastocystis* et la flore bactérienne fécale. *Journée des microbiologistes clermontois*, 2014.

CO4. **Nourrisson C**, Scanzi J, Pereira B, Wawrzyniak I, Cian A, Viscogliosi E, Livrelli V, Dapoigny M, Delbac F, Poirier P. Etude des interactions entre *Blastocystis* et la flore bactérienne fécale. Quel lien avec le syndrome de l'intestin irritable ? *Société Française de Parasitologie*, 2014.

CO3. **Nourrisson C**, Scanzi J, Pereira B, Wawrzyniak I, Cian A, Viscogliosi E, Livrelli V, Dapoigny M, Delbac F, Poirier P. Etude des interactions entre *Blastocystis* et la flore bactérienne fécale. Quel lien avec le syndrome de l'intestin irritable? *Société Française de Parasitologie*, 2013.

CO2. **Nourrisson C**, Hafid J, Cathebras P, Guyomarc'h S, Guyotat D, Stephan JL, Raberin H, Tran Manh Sung R, Flori P. Toxoplasmosis in non-HIV-infected immunocompromised patients: Four atypical and lethal cases. *Société Française de Parasitologie*, 2013.

CO1. Poirier P, Wawrzyniak I, **Nourrisson C**, Livrelli V, Delbac F, El Alaoui H. Vers une meilleure compréhension du pouvoir pathogène de *Blastocystis* et son lien potentiel avec le syndrome de l'intestin irritable. *Société Française de Parasitologie*, 2012.

III. Liste des communications affichées

CA24. Melenotte C, Costa D, **Nourrisson C**, Poirier P, Basmacyian L, Dalle F, Moniot M, Garrouste C, Favennec L, Gargala G. Cryptosporidioses, microsporidies et autres parasitoses digestives, l'expérience du Centre National de Référence. *Journées nationales d'infectiologie JNI*, 2024.

CA23. De Boulastel M, **Nourrisson C**, Janel A. Parasitémie intra-érythrocytaire : Homme vs. Analyse d'image vs. Intelligence Artificielle : qui gagne le match ? *Société Francophone d'Hématologie*, 2024.

CA22. Moniot M, **Nourrisson C**, Poirier P. Current status of human intestinal parasites in France : a prospective study combining standard microscopy with the new Ampliquick protozoans and helminths qPCR multiplex assay. *Société Française de Parasitologie*, 2023.

CA21. Mercier V, Bougnoux ME, Maubon D, Chouaki T, **Nourrisson C**, Hasseine L, Bellanger AP, Brun S, Desbois-Nogard N, Flori P, Bailly E, Yera H, Cassagne C, Lachaud L, Sasso M. Détermination d'ECV pour 10 espèces de levures avec une lecture à 24h des CMI par technique Etest®. *Société Française de Microbiologie*, 2022.

CA20. **Nourrisson C**, Moniot M, Bonnin V, Delbac F, Dalle F, Favennec L, Poirier P, French Microsporidiosis Network. Human microsporidiosis in France between 2018 and 2020: data from the French microsporidiosis network. *Société Française de Parasitologie*, 2021.

- CA19. Moniot M, **Nourrisson C**, Poirier P, French Microsporidiosis Network. Evaluation of the Bio-Evolution Microsporidia Generic and Typing Real-Time PCR Assays for the Diagnosis of Intestinal Microsporidiosis. *Société Française de Parasitologie*, **2021**.
- CA18. Bellanger AP, Persat F, Foulet F, Bonnal C, Botterel F, Dannaoui E, on behalf of the SFMM-AFST Study Group [...**Nourrisson C**...]. Antifungal susceptibility testing practices in mycology laboratories in France, 2018. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ECCMID*, **2020**.
- CA17. Valeix N, Valot S, Basmaciyan L, Costa D, Robert-Gangneux F, **Nourrisson C**, Pereira B, Fréalle E, Poirier P, Favennec L and Dalle F. Etude comparative multicentrique de méthodes d'extraction d'ADN de *Cryptosporidium parvum* à partir d'échantillons de selles. *Société Française de Parasitologie*, **2019**.
- CA16. Desoubeaux G, **Nourrisson C**, Moniot M, De Kyvon MA, Bonnin V, Ertault De La Bretonnière, Morange V, Bailly E, Lemaigen A, Morio F, Poirier P. Multi-locus genotyping provides epidemiological insights about a potential common source of infection with *Enterocytozoon bieneusi* microsporidia in a hematological unit. *International Giardia and Cryptosporidium Conference IGCC*, **2019**.
- CA15. Morio F, Valot S, Laude A, Desoubeaux G, Argy N, **Nourrisson C**, Pomares C, Machouart M, Le Govic Y, Dalle F, Botterel F, Bourgeois N, Cateau E, Leterrier M, Jeddi F, Gaboyard M, Le Pape P. Evaluation of a new multiplex PCR assay (ParaGENIE G-Amoeba Real-Time PCR kit) targeting *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar/Entamoeba moshkovskii* from stool specimens: evidence for the limited performances of microscopy-based approach for amoeba species identification. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ECCMID*, **2018**.
- CA14. Defaye M, **Nourrisson C**, Baudu E, Bonnin V, Wawrzyniak I, Bonnet M, Delbac F, Ardid D, Carvalho F & Poirier P. *Blastocystis* infection alters gut homeostasis and behavior in rats. *Digestive Disease Week DDW*, **2018**.
- CA13. **Nourrisson C**, Le Gal S, Allouchery G, Aboukassem A, Bail JP, Nevez G & Poirier P. Deux cas de localisations extra-digestives de *Blastocystis*. *Société Française de Parasitologie*, **2017**.
- CA12. **Nourrisson C**, Vidal-Roux M, Cayot S, Jacomet C, Bothorel C, Ledoux-Pilon A, Anthony-Moumouni F, Lesens O & Poirier P. Infections invasives à *Nannizziopsis obscura* : à propos de 2 cas survenus au CHU de Clermont-Ferrand. *Société Française de Mycologie Médicale*, **2017**.
- CA11. Razakandrainibe R, Fréalle E, **Nourrisson C**, Valot S, Dutoit E, Favennec L, Kapel N, Poirier P, Dalle F, The ANOFEL *Cryptosporidium* National Network. Multicentric evaluation of a new real-time PCR assay for *Cryptosporidium* spp. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ECCMID*, **2017**.
- CA10. Goudal A, Laude A, Valot S, Desoubeaux G, Argy N, **Nourrisson C**, Pomares C, Machouart M, Le Govic Y, Dalle F, Botterel F, Bourgeois N, Cateau E, Leterrier M, Lavergne RA, The ANOFEL *Cryptosporidium* Study Group, Le Pape P, Morio F. Rapid detection of *Giardia intestinalis* and *Cryptosporidium* spp. in stool samples using an antigen-based detection approach: evaluation of a new commercial immunochromatographic strip test. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ECCMID*, **2017**.
- CA9. Argy N, Morio F, Bravetti C, Aboubacar A, Sautour M, Laude A, Valot S, Desoubeaux G, **Nourrisson C**, Pomares C, Machouart M, Le Govic Y, Dalle F, Botterel F, Bourgeois N, Cateau

E, Leterrier M, Le Pape P, Bonnal C, Houze S. Comparative evaluation of the 2 commercial multiplex PCR assays: Allplex Gastrointestinal Parasite Panel (Seegene) and G-DiaParaTrio (Diagenode) for the detection of gastrointestinal protozoan on stool samples. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ECCMID*, 2017.

CA8. Nourrisson C, Scanzi J, Pereira B, Wawrzyniak I, Cian A, Viscogliosi E, Livrelli V, Delbac F, Dapoigny M, Poirier P. The intestinal parasite *Blastocystis* is associated with fecal microbiota modifications in irritable bowel syndrome patients. *International Congress of Translational Research in Human Nutrition ICTRHN*, 2015.

CA7. Nourrisson C, Scanzi J, Pereira B, NkoudMongo C, Wawrzyniak I, Cian A, Viscogliosi E, Livrelli V, Delbac F, Dapoigny M, Poirier P. High prevalence of *Blastocystis* in irritable bowel syndrome patients is associated with changes in gut microbiota composition. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ECCMID*, 2014.

CA6. Wawrzyniak I, Courtine D, Nourrisson C, Poirier P, Cian A, Bart A, Chabé M, Siegwald L, Polonais V, Belkorchia A, Van Gool T, Viscogliosi E, Delbac F. Draft genome sequence of the anaerobic intestinal parasite *Blastocystis* subtype 4 (ST4). *Workshop Bioinformatique pour la Génomique Environnementale*, 2014.

CA5. Nourrisson C, Scanzi J, NkoudMongo C, Wawrzyniak I, Delbac F, Dapoigny M, Poirier P. Etude de la prévalence de parasites intestinaux dans une population de patients atteints du Syndrome de l'Intestin Irritable. *Journées Françaises d'Hépatologie Digestive*, 2014.

CA4. Nourrisson C, Poirier P, Pages MC, Monange B, Rabérin H, Tran Manh Sung R, Botelho-Nevers E, Flori P. Babésiose humaine chez un patient présentant un lymphome splénique. *Société Française de Parasitologie*, 2013.

CA3. Nourrisson C, Mathieu S, Beytout J, Cambon M, Poirier P. Lésion ostéolytique chez une patiente splénectomisée : à propos d'un cas d'échinococcose alvéolaire vertébrale. *Société Française de Parasitologie*, 2013.

CA2. Nourrisson C, Robin F, Tan RN, Bonnet R. Evaluation de deux méthodes de détection des Entérobactéries productrices de céphalosporinase et/ou de BLSE. *Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse RICAI*, 2011.

CA1. Nourrisson C, Delabaere A, Roszyk L, Lémery D, Gallot D, Sapin V. Evaluation d'un test rapide de détection de l'insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) pour le diagnostic de la rupture prématurée des membranes. *Journées Françaises de Recherche en Obstétrique et Gynécologie*, 2010.

TRAVAUX DE RECHERCHE

I. Présentation du contexte de la recherche

Dès ma nomination en tant qu'assistante hospitalo-universitaire en novembre 2013, j'ai débuté une thèse d'université (Ecole Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé ED SVSAE, Université Clermont Auvergne UCA) au sein de l'équipe « Interactions Hôtes-Parasites » IHP (Pr. Frédéric Delbac) du « Laboratoire Microorganismes : Génome et Environnement » LMGE (UMR CNRS 6023), sous la co-direction du Pr. Valérie Livrelli et du Pr. Frédéric Delbac, et l'encadrement du Pr. Philippe Poirier. Deux thématiques étaient alors développées dans l'équipe IHP : (i) une thématique historique tournée vers l'environnement portant sur les microsporidies infectant les abeilles et notamment leur rôle dans l'effondrement des colonies ; et (ii) une thématique à orientation médicale, sur le parasite intestinal *Blastocystis*, son épidémiologie et son potentiel pathogène. Mes travaux se sont naturellement tournés vers *Blastocystis*, et en particulier ses facteurs de virulence et ses interactions avec le microbiote intestinal. Ces travaux m'ont amenée à soutenir ma thèse en novembre 2017, intitulée « *Blastocystis* spp., de l'épidémiologie à la physiopathologie. Quel lien avec le syndrome de l'intestin irritable ? ».

A partir des années 2018-2019, le Pr. Poirier et moi-même avons commencé à réfléchir à un changement d'équipe de recherche. Plusieurs facteurs sont intervenus dans cette réflexion. Dans la perspective d'un nouveau quadriennal, le LMGE souhaitait recentrer ses thématiques autour de l'environnement. Nous avons parallèlement initié des collaborations avec d'autres équipes du site clermontois, et notamment M2iSH (« Microbes, Intestin, Inflammation et Susceptibilité de l'Hôte », U1071 UCA/Inserm, USC INRAE 1382, Pr. Nicolas Barnich) qui est une équipe axée sur la santé digestive, avec de nombreux praticiens hospitalo-universitaires en son sein issus de différentes spécialités (Gastro-entérologie, Médecine interne, Bactériologie), et ainsi plus adaptée à de la recherche translationnelle. Dans le même temps, malgré certaines avancées notables (cf infra), le financement des travaux sur *Blastocystis* était difficile, notamment du fait d'un manque d'intérêt de la communauté scientifique pour ce parasite considéré comme non pathogène, voire commensal par certaines équipes. Durant cette période, en janvier 2018, nous avons

mis en place, au sein du service de Parasitologie-Mycologie du CHU de Clermont-Ferrand (Pr. Poirier), un réseau national de surveillance des cas de microsporidiose humaine, afin d'apporter des données actualisées et d'assurer un suivi de l'épidémiologie des microsporidioses en France. Cette structuration a pu voir le jour notamment grâce au soutien logistique du Centre National de Référence - Laboratoire Expert (CNR-LE) Cryptosporidioses (CHU Rouen, Pr. Loïc Favennec ; CHU Dijon - laboratoire associé, Pr. Frédéric Dalle) qui nous a ouvert son réseau de correspondants (laboratoires de CHU et de ville), et de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du CHU de Clermont-Ferrand qui nous a apporté un support financier pour cette activité entre 2018 et 2022.

Ainsi, en janvier 2022, nous avons intégré l'équipe de recherche M2iSH. Au décours de ce changement d'équipe, notre thématique de recherche s'est progressivement ré-orientée vers les microsporidies, en particulier les espèces responsables des microsporidioses intestinales humaines, assurant une cohérence avec nos projets hospitaliers, tout en évitant de multiplier nos axes de travail. Au sein de l'équipe M2iSH, nous développons, conjointement avec le Pr. Poirier, une thématique de recherche fondamentale portant sur le lien potentiel entre microsporidies et cancer colorectal.

Le travail de surveillance des cas de microsporidioses de 2018 à 2022 a ouvert la voie à la création en janvier 2023 par Santé Publique France (SPF) du Centre National de Référence « Cryptosporidioses, Microsporidies et autres protozooses digestives » (CNR CMAP, <https://cnrcryptosporidioses.chu-rouen.fr/>) organisé en 3 sites : le CHU de Rouen en tant que laboratoire coordonnateur (responsable : Dr. Damien Costa) et deux laboratoires associés représentés par le CHU de Dijon (responsable : Pr. F. Dalle) et le CHU de Clermont-Ferrand (responsable : Pr. P. Poirier). Au sein de ce CNR, nous avons pour missions : l'expertise, la surveillance épidémiologique, l'alerte et le conseil pour les microsporidioses ; l'expertise et la surveillance des cas de sarcocystoses et cystoisosporoses ; ainsi que les conseils thérapeutiques pour les blastocystoses et dientamoeboses.

Dans ce contexte, mon projet de recherche pour les prochaines années s'articule autour de trois axes majeurs mêlant recherches fondamentale, clinique et translationnelle (cf §III.).

II. Travaux de recherche antérieurs

L'énigme Blastocystis spp.

Blastocystis spp. (*Blastocystis* pour le reste de ce manuscrit) est un protozoaire intestinal anaérobie colonisant le tractus intestinal de l'Homme et de nombreux animaux (Wawrzyniak et al., 2013). Sa répartition géographique est cosmopolite, avec une prévalence variable selon les pays, allant de 5 % dans les pays industrialisés à 100 % dans les pays en développement (El Safadi et al., 2014). Ce parasite, dont la transmission implique une exposition au péril fécal, est classé en 26 sous-types (ST), parmi lesquels dix ont déjà été isolés chez l'Homme (Stensvold and Clark, 2020). Le rôle de *Blastocystis* en santé humaine est largement controversé du fait de la forte proportion de porteurs asymptomatiques. Néanmoins, le débat sur son pouvoir pathogène reste ouvert, car (i) certains individus expriment malgré tout des symptômes digestifs, on parlera alors de blastocystose, et (ii) l'analyse des données génomiques du parasite montre qu'il code pour un nombre important de protéases sécrétées, facteurs de virulence connus chez d'autres parasites (Denoeud et al., 2011; Wawrzyniak et al., 2015). Par ailleurs, au début des années 2000, plusieurs études épidémiologiques ont rapporté de plus fortes prévalences de *Blastocystis* chez les patients souffrant du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII), une colopathie chronique fonctionnelle impactant fortement la qualité de vie des malades et qui touche 4 à 15 % de la population (WGO, 2009). La signification de cette particularité épidémiologique reste cependant inconnue.

Ainsi, je me suis particulièrement intéressée à explorer le potentiel pathogène de *Blastocystis* au cours de mon Master 2, ma thèse d'exercice puis ma thèse de sciences.

1. Épidémiologie humaine de *Blastocystis*

L'étude de l'épidémiologie de *Blastocystis* tient une place centrale dans la compréhension de son rôle en santé humaine. Pour cela, il est nécessaire de s'intéresser à différentes cohortes, que ce soient des individus sains ou malades, ou vivant dans différentes régions du monde. Au début de mes travaux sur *Blastocystis*, les données disponibles dans la littérature rapportaient de grands écarts de prévalence entre les pays dits développés, et ceux en voie de développement, comme indiqué plus haut. La comparaison des données disponibles était rendue particulièrement complexe par l'utilisation de méthodologies différentes, parfois de sensibilité très variable (microscopie *versus* PCR par exemple). Par ailleurs, il avait été montré dans une étude précédente de l'équipe que certains ST parasites étaient plus facilement dépistés par biologie moléculaire que par les techniques conventionnelles (Poirier et al., 2011). Aussi, je me suis attachée à participer à différentes études visant à mieux comprendre la distribution de *Blastocystis* à l'aide d'outils sensibles et fiables, dans différentes populations.

Nous avons observé lors d'une étude multicentrique française, sur une cohorte de 788 patients, une prévalence globale de 18,1 %, significativement plus élevée en été ou en cas de voyage dans l'année précédente (El Safadi et al., 2016). Une seconde étude au Liban, organisée par le biais d'une collaboration avec le Dr. Eric Viscogliosi (Institut Pasteur, Lille), a mis en évidence une prévalence de 63 % au sein d'une cohorte de 249 individus (Osman et al., 2016). Ces fortes prévalences, même dans les pays à haut niveau socio-économique, questionnent sur le pouvoir pathogène du parasite, ou plus précisément sur les conditions menant à l'expression d'une éventuelle pathogénicité.

Je me suis alors intéressée à la prévalence du parasite au sein d'une population d'individus symptomatiques, les patients souffrant du SII. Du fait d'un engouement récent pour cette problématique, j'ai pu compiler les données de 11 études différentes pour réaliser une méta-analyse et montrer que le risque d'être infecté par *Blastocystis* était deux fois élevé chez les sujets atteints du SII comparativement à des sujets « non-SII » (Nourrisson et al., 2014).

Là encore, cette constatation épidémiologique soulève de nombreuses questions : certains SII sont-ils mal étiquetés et sont-ils en réalité des blastocystoses

non diagnostiquées ? les patients atteints du SII sont-ils plus particulièrement susceptibles à une colonisation par *Blastocystis* ? et donc *Blastocystis* est-il la cause ou la conséquence de ce syndrome ?... Toutes ces interrogations m'ont conduit à approfondir l'étude du lien entre *Blastocystis* et SII, et à m'intéresser aux facteurs de virulence du parasite.

2. Infection par *Blastocystis* : le couple hôte-parasite

i. Du point de vue de l'hôte : le microbiote intestinal

Outre le lien épidémiologique entre la présence de *Blastocystis* et le SII, la similitude des symptômes observés, associant douleurs abdominales et troubles du transit, entre les patients souffrant de blastocystose et ceux souffrant du SII peut également être mise en avant (Poirier et al., 2012), et nous a poussé à étudier si les mécanismes associés au SII pouvaient être extrapolés à la blastocystose. Les causes du SII sont méconnues, probablement du fait de l'origine multifactorielle de la maladie. Néanmoins, sa physiopathologie repose sur des troubles de la motricité digestive associés à une hypersensibilité viscérale, mais également à des anomalies pariétales ainsi qu'à une dysbiose (Agrawal et al., 2008; Chadwick et al., 2002; Ford et al., 2017; Piche et al., 2009).

Puisque parmi les individus positifs pour *Blastocystis*, certains sont symptomatiques et d'autres non, nous avons voulu étudier si le microbiote intestinal était impacté de façon différente chez ces deux groupes. Nous avons été l'une des premières équipes, dès 2014, à mettre en évidence des modifications du microbiote chez les individus porteurs de *Blastocystis* sp., qu'ils soient atteints du SII ou non, avec une diminution significative de bactéries considérées comme « bénéfiques », telles que les bifidobactéries et *Faecalibacterium prausnitzii*, bactérie aux propriétés anti-inflammatoires (Nourrisson et al., 2014). Cette étude pilote était alors basée sur une approche de qPCR. L'article issu de ce travail fait partie des publications les plus fréquemment citées de ma bibliographie (193 citations au 25/06/2024). Ce travail, que j'ai réalisé dans les premiers mois de ma thèse d'université, a aussi été l'occasion pour moi d'encadrer pour la première fois une étudiante en Master 1, Mme Christina NkoudMongo.

Nous avons par la suite approfondi la description de cette dysbiose dans des cohortes de patients en utilisant les technologies plus puissantes et exhaustives de séquençage de nouvelle génération (*next-generation sequencing* NGS) :

(i) tout d'abord lors d'une première étude nationale en collaboration avec différents collègues parasitologues français (Audebert et al., 2016) qui montre une augmentation de la diversité du microbiote en présence de *Blastocystis*, ce qui est habituellement considéré comme un marqueur de bonne santé du microbiote intestinal ;

(ii) puis dans une seconde étude clermontoise, en collaboration avec le Pr. Michel Dapoigny et le Dr. Julien Scanzi (Service de Médecine Digestive et Hépatobiliaire, CHU Clermont-Ferrand), et avec l'aide d'une interne en Biologie médicale que j'ai encadrée pour sa thèse, le Dr. Julie Brunet, regroupant des patients atteints du SII et des individus asymptomatiques. Une des particularités de notre étude, financée par le GIRCI (Groupement Interrégional de Recherche Clinique et Innovation) suite à un projet déposé par le Pr. P. Poirier en 2012, est de prendre en compte, cette fois-ci, la composante eucaryote. Peu d'études sur le microbiote intestinal incluaient alors le séquençage des eucaryotes, s'agissant d'une composante très minoritaire (0,5 %) (Arumugam et al., 2011). Pourtant, plusieurs études ont mis en évidence un lien entre le développement de certaines maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et le mycobiote (Chehoud et al., 2015; Iliev et al., 2012; Sokol et al., 2017). Dans notre étude, nous avons, là encore, observé une augmentation de la diversité du microbiote intestinal en présence de *Blastocystis*, mais nous avons également constaté une augmentation de l'abondance de bactéries considérées comme favorisant l'inflammation, telles que les *Prevotella*, ainsi qu'un mycobiote plutôt délétère en cas de SII (augmentation des *Clavispora*, *Candida* et *Trichosporon*, diminution des *Saccharomyces*) (Nourrisson et al., 2021b) (**Figure 1**). De plus, nous avons observé une augmentation de l'abondance relative du phylum des *Tenericutes* en présence de *Blastocystis*, que ce soit chez les contrôles asymptomatiques ou les patients atteints du SII. Malheureusement, même si ce phylum, regroupant commensaux et pathogènes, est fréquemment modifié dans les études sur le microbiote, il n'y a pas de données sur son implication en santé humaine (Wang et al., 2020) ;

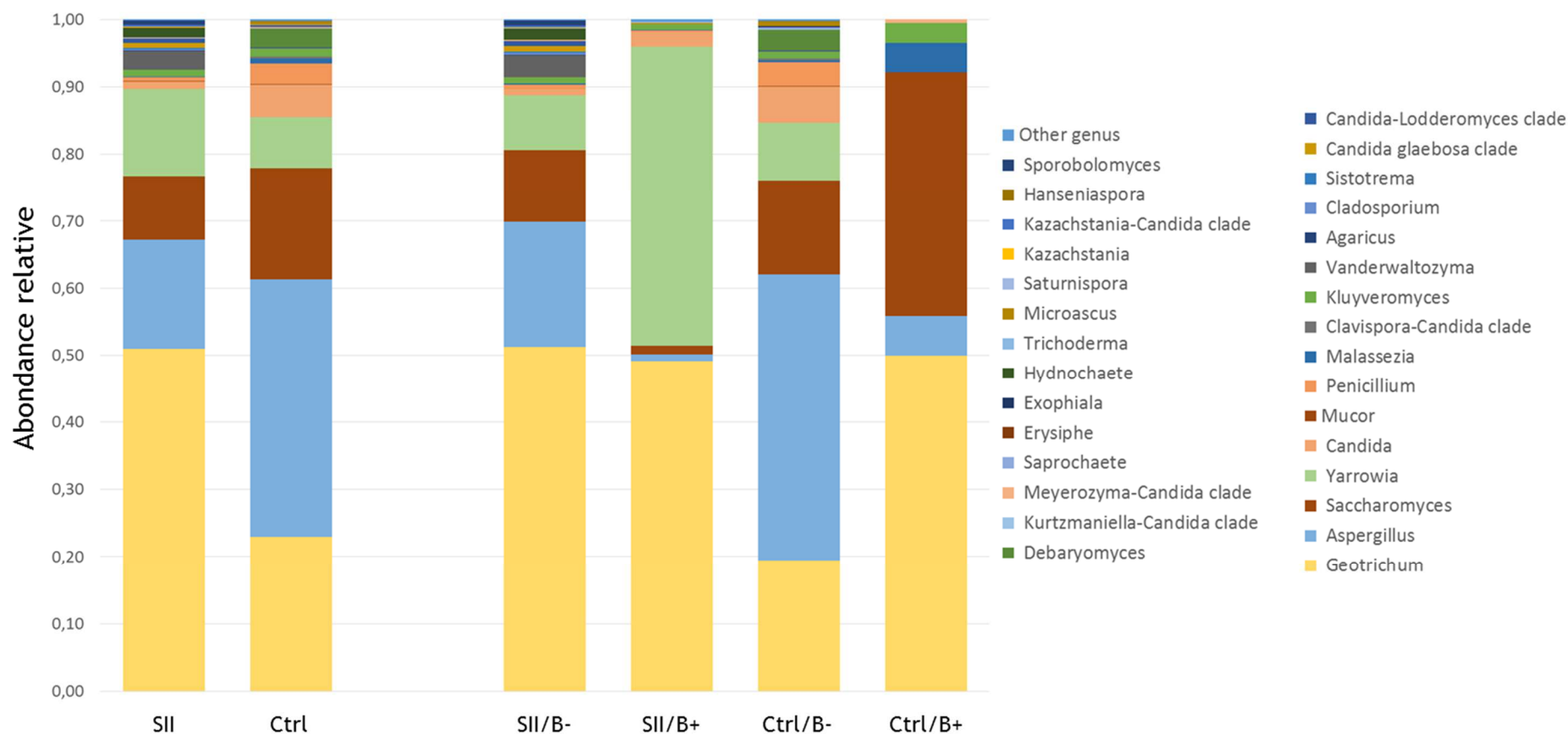


Figure 1. Abondances relatives de différents genres fongiques dans les selles, selon la pathologie et la présence ou non de *Blastocystis* (Nourrisson et al., 2021b).

SII : patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable ; Ctrl : sujets indemnes de SII ; B- : sujets négatifs pour *Blastocystis* ; B+ : sujets positifs pour *Blastocystis*.

(iii) enfin dans une dernière étude réalisée à Madagascar en collaboration avec les Dr Patricia Lepage et Stanislas Mondot de l'institut MICALIS (UMR INRA, AgroParisTech, Paris-Saclay), dont l'objectif était d'étudier le microbiote intestinal associé aux parasitoses en milieu tropical. De façon très intéressante, chez les individus porteurs de *Blastocystis*, nous avons pu observer des modifications similaires chez les porteurs asymptomatiques à celles retrouvées lors de notre étude clermontoise ci-dessus, avec toujours une hausse de la diversité bactérienne (Mondot et al., 2021). Ce travail nous a également à nouveau permis de montrer que la composition du microbiote d'individus porteurs de *Blastocystis* et présentant une symptomatologie digestive diffère de celle de porteurs asymptomatiques. Par ailleurs, comme dans nos études menées en France, nous avons observé une hausse significative des *Prevotella* et une tendance à la diminution des bifidobactéries chez les individus porteurs de *Blastocystis*. Ces résultats semblent donc confirmer qu'il existe une empreinte particulière du microbiote intestinal associée au portage de *Blastocystis*, indépendante du mode de vie et de la région géographique étudiée.

L'augmentation de la diversité bactérienne chez les individus porteurs de *Blastocystis* fait ainsi maintenant consensus, caractéristique souvent associée à une « bonne santé » du microbiote et amenant certains auteurs à conclure à un effet bénéfique du parasite, voire à un effet probiotique (Deng et al., 2021). Pourtant de nombreuses études épidémiologiques s'accordent sur une sur-représentation de *Blastocystis* chez les patients atteints du SII, alors même que ce syndrome est caractérisé par une dysbiose intestinale. De plus, d'autres protozoaires, tels que les *Entamoeba* sp., dont certaines espèces sont pathogènes, sont aussi associés à une augmentation de la diversité bactérienne intestinale (Morton et al., 2015).

La composition du microbiote, à elle-seule, ne semble donc pas être une preuve suffisante pour affirmer la pathogénicité ou non d'un parasite, et certains auteurs suggèrent que le tryptique « hôte - microbiote - parasite » est la clé pour expliquer le développement ou non d'une parasitose maladie (Bär et al., 2015). Les analyses de microbiote restent descriptives et ne permettent pas de répondre à la question « cause ou conséquence ? ». De plus, dans nos études, d'autres parasites sont parfois retrouvés simultanément dans les selles des patients, comme *Dientamoeba fragilis* ou *Entamoeba* sp., pouvant également influencer sur la composition du microbiote, et induisant ainsi un biais dont il est difficile de

s'affranchir. Cela nous a amené à nous intéresser aux facteurs de virulence de *Blastocystis*.

ii. Du point de vue du parasite : *Blastocystis*, quels facteurs de virulence ?

L'analyse du génome de *Blastocystis* ST7 a permis de prédire son sécrétome et d'identifier des protéines à l'interface entre le parasite et son hôte, révélant ainsi de potentiels facteurs de virulence (Denoeud et al., 2011). Les gènes codant pour une vingtaine de protéases potentiellement sécrétées, des glycosidases et des inhibiteurs de protéases ont également été identifiés. Ces différentes protéines pourraient participer à l'attaque du mucus et des cellules épithéliales intestinales ou à la modulation de la réponse immune. Des travaux préliminaires réalisés au sein de notre équipe ont pu montrer que deux protéases à cystéine, une légumaine et une cathepsine B, ainsi qu'une protéase à sérine étaient sécrétées en grande quantité par *Blastocystis* ST7 (Wawrzyniak et al., 2012).

Afin de mieux comprendre les impacts du parasite sur l'équilibre intestinal, j'ai développé au cours de ma thèse d'université des approches *in vitro*. La culture *in vitro* de *Blastocystis* sp. a été implantée dans notre équipe dès 2006 lors d'une collaboration avec le Dr Kevin SW Tan (Medical Microbiology, Section of Parasitology, Academic Medical Center, Singapour) qui nous a fourni des isolats axéniques de ST4 et de ST7. J'ai pu caractériser plus finement la légumaine et la cathepsine B sécrétées par *Blastocystis* ST7 en les produisant sous forme recombinante (Nourrisson et al., 2016). L'étude de l'activité de ces protéases nous a permis de démontrer qu'elles travaillaient en tandem, la légumaine activant la cathepsine B, ce qui n'avait jamais été rapporté chez les protozoaires jusqu'alors (**Figure 2**). J'ai ensuite démontré que la cathepsine B activée entraînait, *in vitro*, une augmentation de la perméabilité paracellulaire (Nourrisson et al., 2016). Il faut noter que l'augmentation de perméabilité paracellulaire est un des facteurs concourant à la physiopathologie du SII. L'hypothèse principale est que cette altération de l'épithélium favoriserait la diffusion d'antigènes et de protéases intraluminaux vers la sous-muqueuse, entraînant l'apparition d'une hypersensibilité viscérale.

Ces résultats soutiennent une capacité de virulence intrinsèque de *Blastocystis*, mais l'approche *in vitro* laisse de nombreuses questions en suspens : *in*

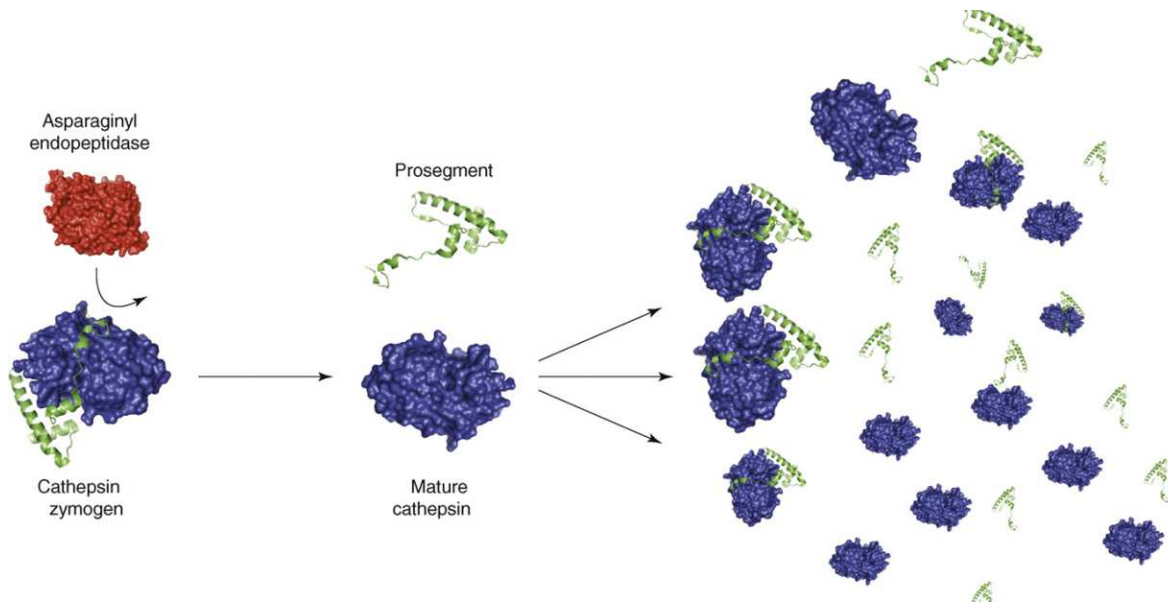


Figure 2. Illustration du phénomène d'activation d'une cathepsine par une légumaine chez le ver parasite *Schistosoma mansoni* (Dalton et al., 2009).

La légumaine (ou asparaginyl endopeptidase) vient cliver le pro-segment de la cathepsine qui est produite sous forme de zymogène (pro-enzyme). La cathepsine devient alors active et capable de cliver le pro-segment d'autres cathepsines, aboutissant ainsi à une activation exponentielle de la protéase.

vivo, ces protéases parviennent-elles jusqu'à l'épithélium intestinal qui est protégé par sa couche de mucus? compte tenu du nombre important d'individus asymptomatiques, quels sont les facteurs déclenchant la sécrétion de ces protéases et quels autres facteurs pourraient conduire à l'expression clinique de la blastocystose?... La nécessité de l'utilisation d'un modèle animal pour répondre à ces questions ainsi qu'à celles soulevées lors de l'étude du microbiote nous a poussé à travailler sur le développement d'un tel modèle qui n'existait pas jusqu'alors.

iii. Développement du premier modèle animal pour l'étude des interactions entre *Blastocystis* et son hôte

Notre compréhension des interactions entre *Blastocystis* et son hôte s'est vite trouvée limitée par les approches expérimentales *in vitro* ou les analyses de microbiote. L'absence de réponse claire aux mécanismes de la virulence de ce parasite laisse soupçonner que, comme pour le SII, la physiopathologie de la blastocystose est multifactorielle. L'intégration de ces mécanismes complexes nécessitait donc la mise en place d'un modèle stable et reproductible d'infection par *Blastocystis* chez l'animal. L'hypothèse évoquée ci-dessus d'une hypersensibilité viscérale associée à une infection par *Blastocystis* nous a conduit à collaborer avec une équipe spécialisée dans la douleur. Ainsi, au travers d'un projet « Thématiques émergentes » financé par la région Auvergne, et alors membres de l'équipe IHP du LMGE, nous avons développé en collaboration avec deux autres équipes du site clermontois (M2iSH - UMR 1071 Inserm, Pr N. Barnich et NEURODOL - UMR 1107 Inserm, Pr D. Ardid, porteur) un modèle d'infection par *Blastocystis* chez le rat. Ce projet a permis le financement de la thèse de sciences de Mme Manon Defaye, qui a été co-dirigée par le Pr. P. Poirier et le Dr F. Carvalho (NEURODOL). Alors moi-même en fin de thèse, j'ai participé à son encadrement et à la description du modèle.

Nos premières tentatives infructueuses chez la souris nous ont conduit à travailler chez le rat. *Blastocystis* se présente sous différentes formes morphologiques dont deux majeures : la forme vacuolaire qui est entourée d'une simple membrane et donc fragile, et la forme kystique, résistante dans le milieu extérieur grâce à une épaisse paroi (**Figure 3**). Ainsi, après plusieurs échecs à partir de nos cultures *in vitro* qui contiennent exclusivement des formes vacuolaires probablement détruites lors du passage gastrique, nous avons procédé avec succès

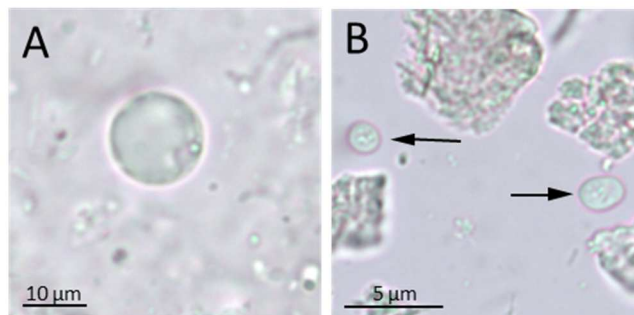


Figure 3. Stades morphologiques de *Blastocystis* observables dans les selles humaines.

La forme vacuolaire (A) contient une grande vacuole occupant presque la totalité de la cellule et repoussant les organites en périphérie, semblables à un collier de perles réfringentes sur le pourtour.

Les kystes (B), stades de résistance, sont de taille plus petite et de forme ronde à ovoïde (flèches), ils possèdent une paroi épaisse et réfringente.

(Photographies d'un état frais de selle en microscopie optique ; C. Nourrisson).

par gavage oral de kystes purifiés issus de selles humaines. Grâce à ce modèle, nous avons pu montrer que *Blastocystis* colonise l'ensemble du tractus intestinal des rats (Defaye et al., 2018). Bien que sa localisation soit principalement intra-luminale, j'ai pu montrer que le parasite est capable de franchir la barrière de mucus et d'interagir étroitement avec les cellules épithéliales intestinales (**Figures 4 & 5**). Ces résultats démontrent que *Blastocystis* aurait donc le potentiel pour sécréter ses protéases au contact de l'épithélium.

La thèse de Manon Defaye étant co-dirigée par une équipe travaillant sur la douleur viscérale et le comportement, cela m'a permis de me former à ces aspects. Manon a ainsi montré que les rats infectés présentaient une hypersensibilité viscérale. Néanmoins, il est difficile d'évaluer l'impact réel de cette hypersensibilité viscérale sur la qualité de vie des animaux, c'est la raison pour laquelle nous nous sommes intéressés au comportement des animaux et montré qu'ils présentaient un phénotype anxieux et dépressif (Defaye et al., 2020). L'analyse de leur microbiote intestinal a mis en évidence, tout comme chez l'Homme, une hausse de la diversité microbienne. Par ailleurs, la composition globale du microbiote des animaux infectés différait significativement des animaux contrôles, avec en particulier une hausse de l'abondance du genre *Bacteroides*, similaire à ce qui est observé chez les patients souffrant du SII. De façon intéressante, le phylum des *Tenericutes* était augmenté tout comme dans notre étude chez l'Homme (Nourrisson et al., 2021b). Nous avons également observé une diminution du genre *Clostridiaceae*, qui tient un rôle central dans la bonne santé de l'intestin par la production d'Acides Gras à Chaîne Courte (AGCC). Nous avons mesuré une diminution significative des AGCC (acétate, propionate et butyrate) chez les animaux infectés, ces AGCC étant connus pour être impliqués dans le maintien de la barrière épithéliale ainsi que dans la mise en place d'une tolérance immunitaire (Tan et al., 2014). Bien que nous n'ayons pas mis en évidence d'augmentation significative de la perméabilité intestinale des animaux infectés par gavage de dextran-FITC, nous avons en revanche observé une diminution significative de l'expression de l'occludine-2 dans l'épithélium intestinal des animaux infectés, protéine transmembranaire faisant partie des jonctions serrées assurant le maintien de la perméabilité entre les cellules épithéliales. Les jonctions serrées sont notamment régulées par les récepteurs PAR-2 (*Protease-Activated Receptor-2*), eux-mêmes activés par les protéases à sérine présentes dans la lumière

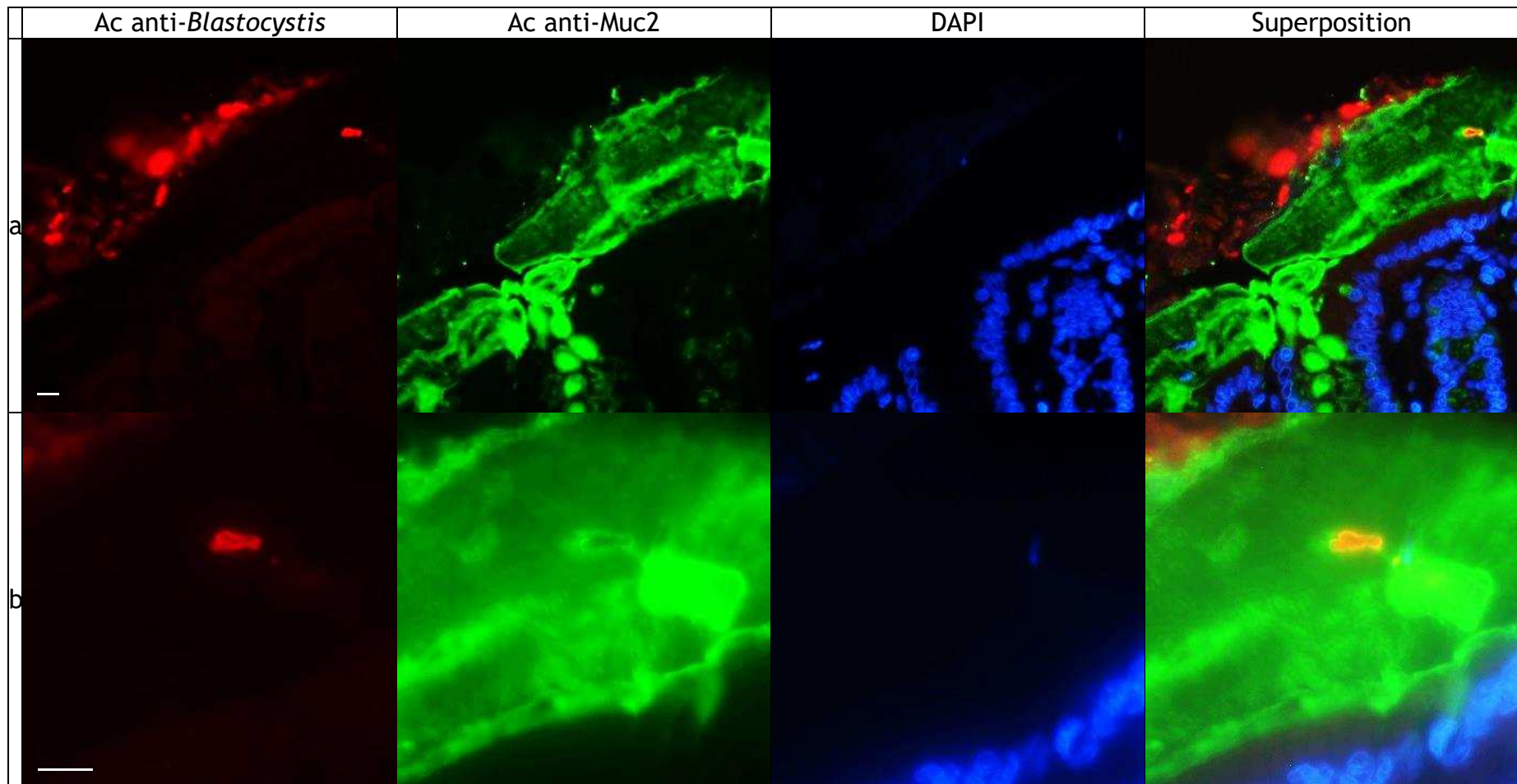


Figure 4. Coupes de colon de rats infectés par *Blastocystis* ST4 en immunofluorescence indirecte.

La couche de mucus (marquée en vert par des anticorps dirigés contre la mucine 2, Ac anti-Muc2) constitue une barrière pour le parasite (en rouge) dont une grande partie (a) se retrouve bloquée dans la lumière du colon. Quelques parasites enchâssés dans la couche la plus superficielle de mucus sont cependant visibles. *Grossissements* : (a) x 400 ; (b) x 1000. *Barres d'échelle* : 20 μ m.

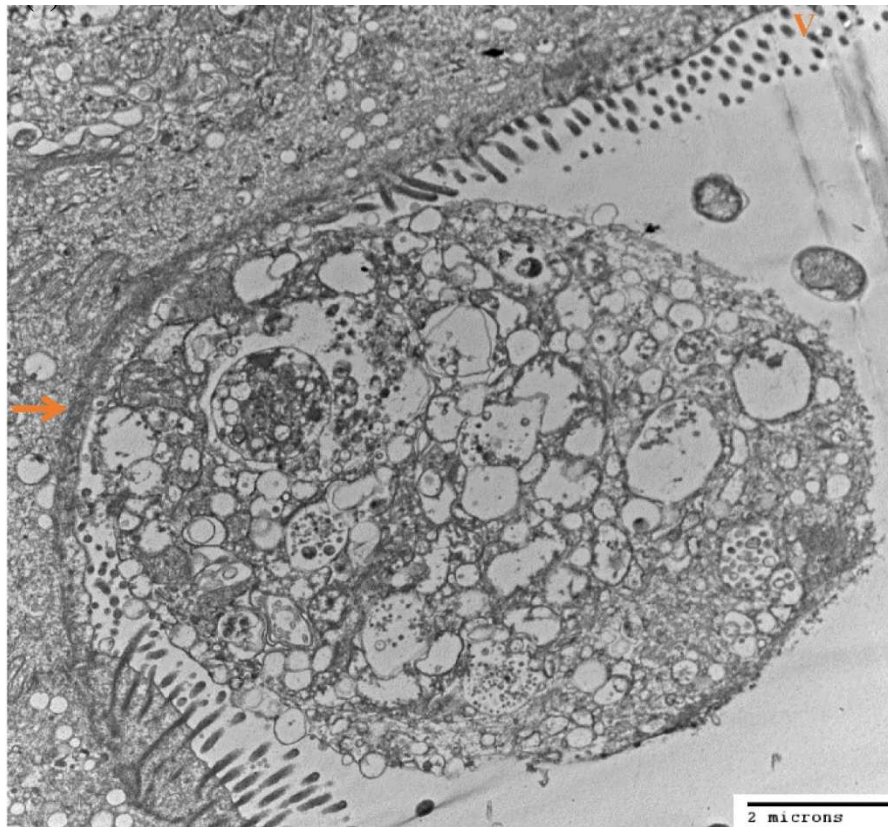


Figure 5. Coupe de colon de rats infectés par *Blastocystis* ST4 en microscopie électronique à transmission.

Une forme avacuolaire de *Blastocystis* ST4 contenant de nombreux lysosomes se trouve au contact de l'épithélium colique. Les villosités (V) présentes à la surface de la cellule colique ont disparu à l'interface avec le parasite, où on observe un épaissement d'une zone dense aux électrons (flèche).

intestinale. De façon intéressante, nous observons une augmentation de l'activité protéase à sérine globale dans le contenu fécal de nos animaux infectés par *Blastocystis*, cette activité pouvant être attribuée au microbiote bactérien et/ou à *Blastocystis*.

Ainsi, au total, notre modèle animal de blastocystose démontre que l'infection par *Blastocystis* chez le rat entraîne une modification de flore, permettant pour la première fois d'établir un lien de causalité entre la parasitose et la dysbiose observée. Néanmoins, cette modification du microbiote est contradictoire, associant une hausse de la diversité microbienne, habituellement signe d'un microbiote sain, et des modifications de certains genres bactériens de la même manière que ce qui est observé dans le contexte du SII, avec un impact sur le métabolisme de ce microbiote.

La **Figure 6** propose une synthèse de nos résultats sur la physiopathologie d'une infection par *Blastocystis*.

3. *Blastocystis* et activité de diagnostic médical

Du fait de mon statut hospitalo-universitaire, il existe toujours un pont entre nos préoccupations de recherche fondamentale et notre activité hospitalière quotidienne de diagnostic médical. Ainsi, l'évaluation, le développement ou l'amélioration de techniques diagnostiques font partie de mes activités sur *Blastocystis*.

Nous avons comparé trois techniques de diagnostic par PCR en temps réel décrites dans la littérature ainsi qu'une trousse commerciale (Seegene™, Eurobio), sur 140 échantillons et montré des différences de performances entre ces outils. Une partie de ce travail a été réalisé par Julie Brunet, que j'ai encadrée pour sa thèse d'exercice (Nourrisson et al., 2020).

De la même façon, notre visibilité nationale sur *Blastocystis* nous a conduit à être sollicités pour des expertises diagnostiques, certaines ayant abouti à des travaux collaboratifs portant sur des cas cliniques de localisation extra-intestinale de *Blastocystis* (Nourrisson et al., 2021a) ou sur la vérification des performances de coffrets de PCR multiplex (Argy et al., 2022; Hartuis et al., 2022; Morio et al., 2019, 2018).

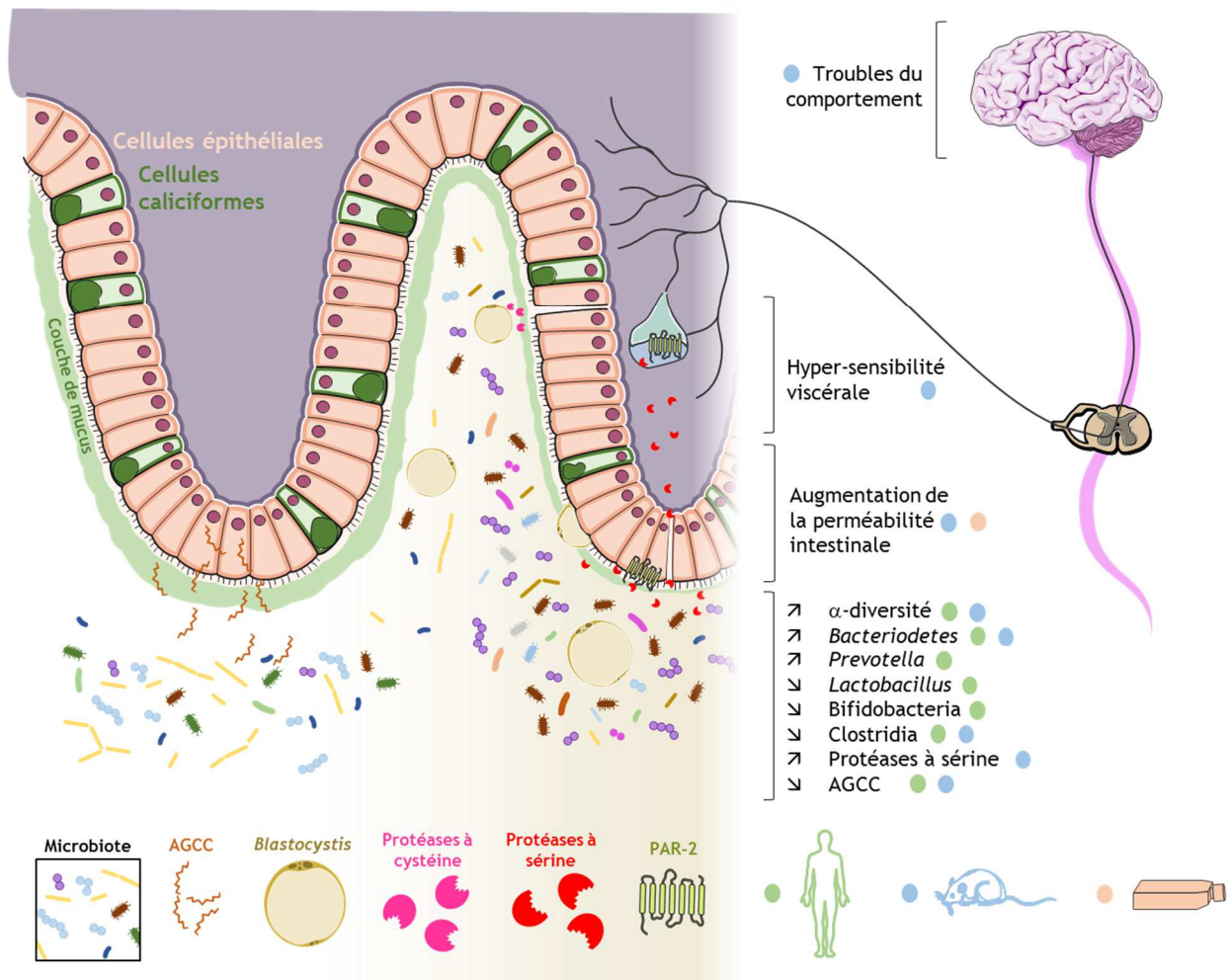


Figure 6. Mécanismes physiopathologiques impliqués lors d'une infection par *Blastocystis* : schéma de synthèse des résultats auxquels j'ai contribué.

Les protéases à cystéine et à sérine sécrétées par *Blastocystis* seraient impliquées dans la pathogénie du parasite. Elles dégraderaient la couche de mucus et perturberaient l'intégrité de la barrière épithéliale par l'ouverture des jonctions serrées, entraînant de fait une augmentation de la perméabilité intestinale. Le parasite serait également associé à une dysbiose intestinale. Dans le modèle proposé, les perturbations de la barrière épithéliale favoriseraient le passage de métabolites bactériens et parasitaires, qui pourraient alors activer les fibres afférentes primaires contribuant à une hypersensibilité viscérale. Ces douleurs seraient responsables d'un comportement anxieux et dépressif.

AGCC : acides gras à chaîne courte ; PAR-2 : *Protease-Activated Receptor-2*

4. Arrêt des travaux sur *Blastocystis*

Bien que la mise au point du premier modèle animal d'infection par *Blastocystis* soit une avancée majeure, et que ce travail ait permis la mise en place de collaborations locales, nous avons choisi de changer de modèle d'étude et de développer des travaux autour d'autres pathogènes à tropisme essentiellement digestif, à savoir les microsporidies.

En effet, après plusieurs années dédiées à *Blastocystis*, nous ne pouvions que faire le constat que les financements sur un parasite considéré par beaucoup comme non pathogène étaient très difficiles à obtenir, et que ce parasite intéressait peu la communauté scientifique. De plus, la difficulté à statuer sur la pathogénicité de *Blastocystis* complexifiait le message. Nous avons donc décidé d'orienter nos forces vers un eucaryote de pathogénicité avérée et qui n'était que peu étudié. Toutefois, nous ne tournons évidemment pas le dos à nos travaux antérieurs et conservons une expertise unique sur *Blastocystis* qui nous vaut encore de nombreuses sollicitations et qui fait partie de notre champ d'action au sein du CNR CMAP. Et force est de constater que l'intérêt pour ce parasite est maintenant grandissant, notamment du fait des questions autour (i) de la transplantation de microbiote fécal (TMF) pour laquelle *Blastocystis* fait partie des microorganismes conduisant à l'exclusion d'un donneur, et (ii) des nombreux patients détectés positifs pour ce parasite avec la large diffusion des panels PCR multiplex dans les laboratoires d'analyses médicales.

Toutefois, il existe évidemment une continuité entre les travaux antérieurs menés sur *Blastocystis* et les travaux que j'ai pu ou que je souhaite maintenant réaliser sur les microsporidies.

III. Nouveau modèle d'étude - Travaux initiés et projets de recherche

Les microsporidies au XXI^{ème} siècle

Les microsporidies sont des pathogènes eucaryotes intracellulaires obligatoires, apparentés aux champignons. Au sein de ce groupe comprenant plus d'un millier d'espèces, 17 peuvent infecter l'Homme (Han et al., 2021). Selon l'espèce impliquée, le malade développera un syndrome intestinal ou extra-intestinal.

Les microsporidioses intestinales sont, dans la très grande majorité des cas, causées par *Enterocytozoon bieneusi*, puis dans une moindre mesure par *Encephalitozoon intestinalis* et *Encephalitozoon hellem*. Elles se manifestent par des diarrhées aqueuses profuses qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital des sujets les plus fragiles. Les microsporidioses extra-intestinales, issues de rares cas importés en France, sont très diverses. On observera ainsi, par exemple, des myosites avec *Anncaliia algerae*, ou des kératites causées par *Vittaforma corneae*.

Les voies de contamination seront différentes selon le tableau considéré, mais feront toujours intervenir la spore, forme de résistance dans le milieu extérieur et stade infestant (**Figure 7**). Pour les espèces responsables d'atteintes intestinales, la contamination pourra se produire lors de la consommation d'eau ou d'aliments souillés, ou au contact de réservoirs animaux. En effet, au sein de l'espèce *E. bieneusi*, de nombreux génotypes, basés sur la séquence de la région ITS (*internal transcribed spacer*) de l'ARNr 18S, ont été décrits et regroupés au sein de groupes phylogénétiques, dont certains sont strictement anthroponotiques, alors que d'autres possèdent un caractère zoonotique (Li et al., 2019).

Une des problématiques majeures actuelles sur les microsporidioses humaines concerne leur prise en charge thérapeutique, en particulier depuis l'arrêt de commercialisation de la fumagilline en 2019, seule molécule à l'efficacité avérée contre *E. bieneusi*.

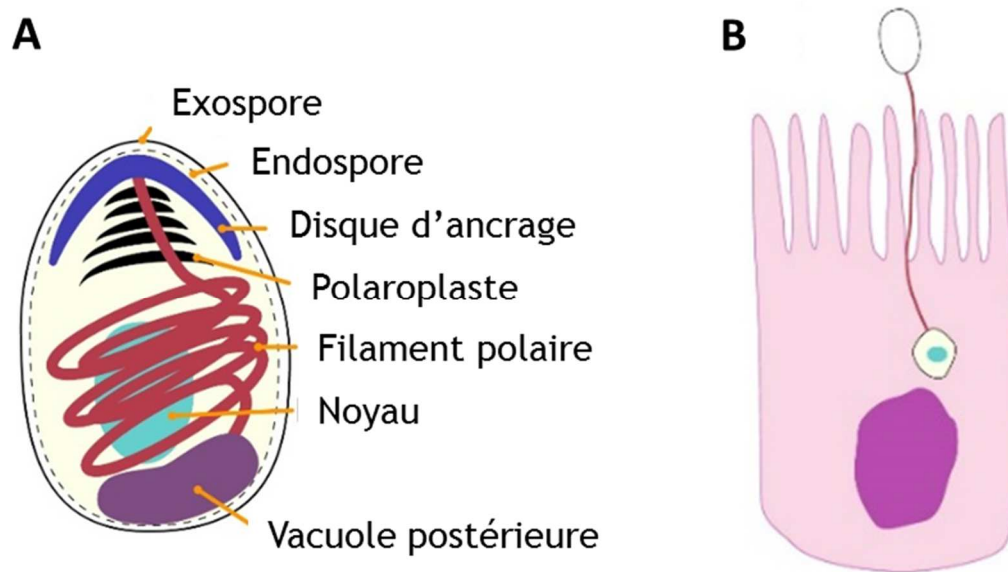


Figure 7. La spore de microsporidie : morphologie (A) et infection d'une cellule hôte (B) (d'après Nourrisson et al., soumis 2024a).

(A) La paroi de la spore est constituée, de l'extérieur vers l'intérieur, d'une exospore, d'une endospore et d'une membrane plasmique. La paroi est riche en chitine, assurant une bonne résistance dans le milieu extérieur. Des protéines sont également présentes dans la paroi, appelées *spore wall proteins* ou SWP.

A l'intérieur de la spore, le sporoplasme comprend des ribosomes, une vacuole postérieure et un noyau unique. Un disque d'ancrage, situé à l'extrémité antérieure de la spore, là où la paroi est la plus fine, est le site de fixation du filament polaire. La région postérieure de ce dernier s'enroule autour du sporoplasme. Le polaroplaste lamellaire et le polaroplaste vésiculaire complètent le contenu de la spore et entourent la région antérieure linéaire du filament polaire, participant ainsi à le stabiliser.

Selon l'espèce, la taille de la spore variera entre 1 et 4 μm .

(B) La spore représente le stade infestant des microsporidies. Elle est constituée d'un appareil d'invasion inédit au sein du monde du vivant, le tube polaire. Ce dernier est enroulé au sein de la spore (on parle alors, à ce stade, de filament polaire), et va être extrudé brutalement sous l'effet de différents *stimuli* (humidité, pH, ...). Si, à cet instant, la spore se situe à proximité d'une cellule, le tube polaire pourra en transpercer la membrane, formant ainsi un tube creux permettant le transit du contenu génétique de la spore vers l'intérieur de la cellule hôte.

Les protéines présentes à la surface du tube polaire, les *polar tube proteins* ou PTP, sont particulièrement étudiées.

1. Epidémiologie française des microsporidioses humaines

Bien que mises sur le devant de la scène dans les années 80 avec la pandémie de SIDA, les données sont très parcellaires (et anciennes) quand à l'épidémiologie des microsporidioses intestinales humaines. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce constat : (i) d'un point de vue médical, il s'agit d'analyses peu prescrites car ces pathogènes sont peu connus des cliniciens et encore trop souvent considérés comme n'affectant pas les immunocompétents; (ii) les outils diagnostiques utilisés nécessitaient jusqu'à présent une expertise microscopique importante et étaient peu sensibles; (iii) d'un point de vue expérimental, les microsporidies sont des microorganismes difficiles à étudier, par exemple l'absence de modèle d'étude facilement accessible, que ce soit *in vivo* ou *in vitro*, pour l'espèce *E. bienersi* a pour conséquence la persistance de nombreuses interrogations sur ce pathogène (cf infra).

Les connaissances acquises dans les années 80 identifiaient l'infection par le VIH comme un facteur majeur d'infection par ces pathogènes opportunistes (Weber et al., 1994). L'arrivée des trithérapies anti-rétrovirales, tout en diminuant le nombre de cas de microsporidioses, a de façon collatérale fait diminuer l'intérêt des chercheurs pour ces pathogènes (**Figure 8**). Les données disponibles chez l'Homme se sont alors limitées à des *case reports*, issus de pays de différents continents et niveaux socio-économiques, faisant progressivement entrevoir un visage différent de l'épidémiologie de ces infections (cf revue récente : Han et al., 2021).

Depuis 2018, avec le réseau national de surveillance des microsporidioses, puis, à partir de 2023, avec le CNR « Cryptosporidioses, Microsporidies et autres protozooses digestives », nous avons pour objectif d'apporter des données actualisées sur cette infection.

i. Données de surveillance épidémiologique

Cette activité de surveillance est basée sur la participation volontaire des laboratoires, qu'ils soient de CHU ou de CH ou de ville, de métropole ou d'outre-mer, qui nous signalent leurs cas de microsporidioses, par le biais de l'envoi des échantillons positifs et d'une déclaration en ligne reprenant les données

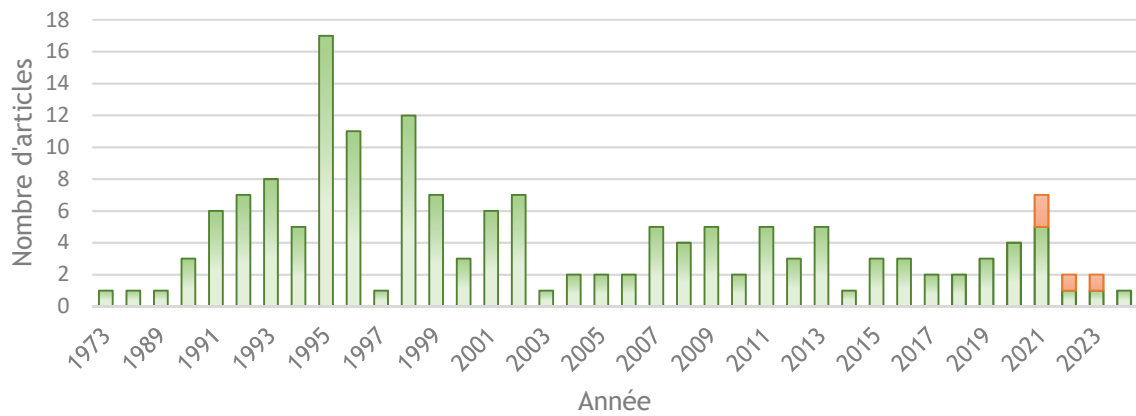


Figure 8. Nombre d'articles associés à la requête « *intestinal microsporidiosis* [All Fields] » dans la base de données PubMed.

La requête a été réalisée le 22/06/2024, et a permis d'identifier 164 articles. Les histogrammes oranges correspondent aux articles auxquels j'ai participé.

démographiques, cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et épidémiologiques. Ainsi en 2023, notre réseau comprend 82 correspondants, soit 40 laboratoires de CHU, 17 de CH et 25 de ville.

Entre 2018 et 2023, 722 cas confirmés de microsporidioses intestinales nous ont été signalés. Des cas extra-intestinaux ont également été notifiés (kératoconjunctivites à *Vittaforma corneae*, myosite à *Anncaliia algerae*, kératite à *Trachipleistophora hominis*), mais beaucoup plus rarement (0,8 % des cas entre 2018 et 2023). Ces données inédites nous permettent de dessiner les nouveaux contours de l'épidémiologie actuelle des microsporidioses intestinales en France. Un article est en cours de rédaction, les résultats principaux sont présentés ci-après.

Nous avons observé une saisonnalité des cas, avec un pic de contamination entre juillet et septembre puis en janvier (**Figure 9**). Ces variations font suspecter des facteurs de risque tels que des activités dans les eaux récréatives et des aliments tels que les crudités ou les crustacés, ouvrant des pistes de recherche futures. Concernant le statut immunitaire, 37 % des patients sont immunocompétents sur la période 2018-2023, mais en considérant uniquement les années les plus récentes où de nouveaux laboratoires de ville ont rejoint le réseau, les immunocompétents sont impliqués dans plus de la moitié des cas déclarés (**Figure 10**). Les patients immunodéprimés sont pour 72,1 % d'entre-eux des transplantés d'organe solide, et parmi ceux-ci la transplantation rénale représente $\frac{3}{4}$ des cas, ce qui est bien sûr à mettre en perspective avec le fait qu'il s'agit de la greffe la plus fréquente en France, mais aussi qu'elle s'accompagne de l'un des protocoles d'immunosuppression les plus intenses. Les patients séropositifs pour le VIH ne représentent plus que 11,5 % des cas, alors qu'ils constituaient historiquement la population la plus touchée, la trithérapie anti-rétrovirale étant à l'origine de ce déclin. Les autres pathologies associées aux cas de microsporidiose intestinale sont les hémopathies, les cancers solides, les maladies auto-immunes, les déficits immunitaires et les MICI. Il sera intéressant d'étudier si certains traitements immunosuppresseurs apparaissent plus souvent associés à l'infection, comme cela a par exemple été rapporté, notamment par notre équipe, pour l'ibrutinib et certaines infections fongiques invasives (Creuzet et al., 2021). Un pic d'incidence de microsporidioses chez l'enfant de moins de 5 ans s'est dessiné au fil des années, tout comme cela est connu pour la cryptosporidiose (Costa et al., 2020), puis l'essentiel

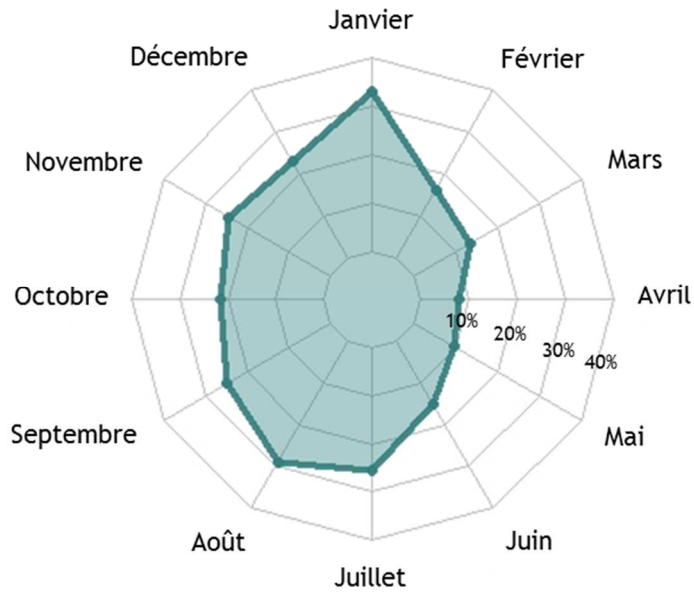


Figure 9. Distribution des cas déclarés au CNR entre 2018 et 2023 en fonction du mois de l'année.

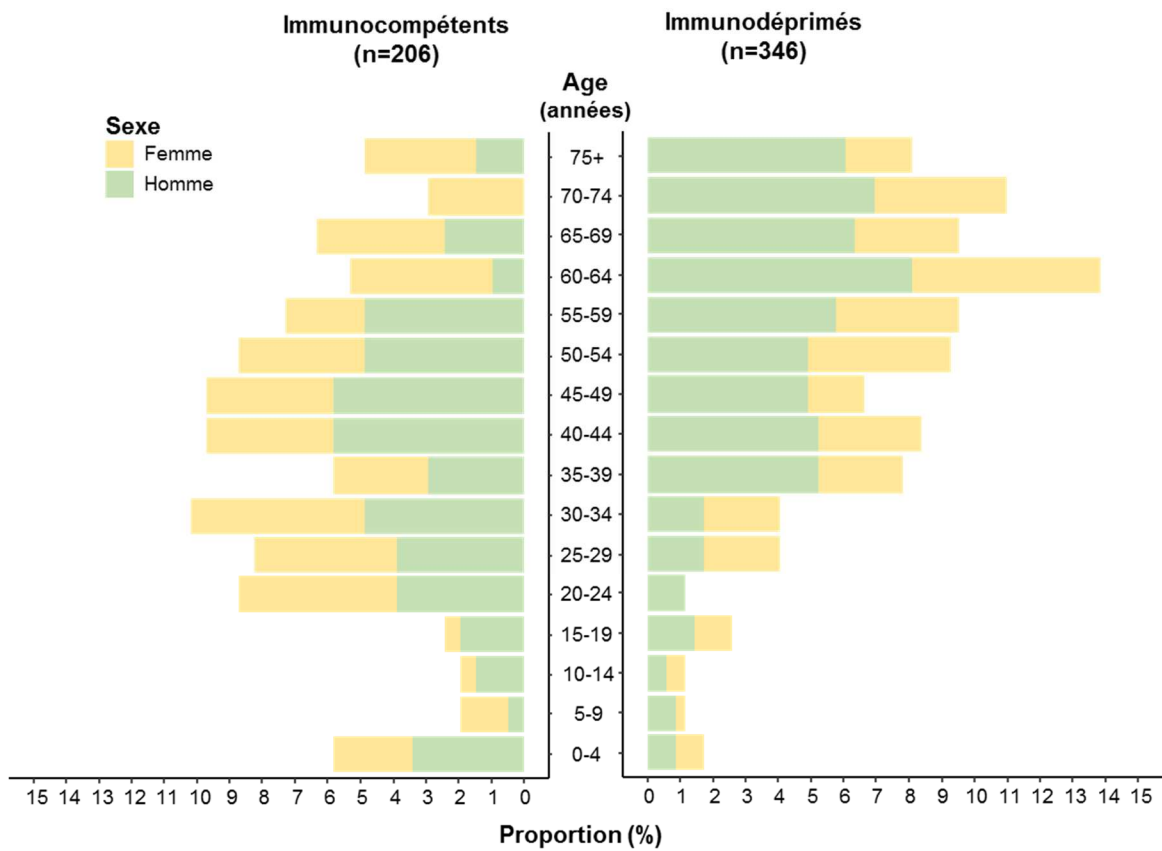


Figure 10. Distribution des cas déclarés au CNR entre 2018 et 2023 en fonction du statut immunitaire, de l'âge et du sexe.

des cas survient à l'âge adulte (**Figure 10**). Ces pics d'incidence par tranches d'âge sont aussi à rapprocher du statut immunitaire, puisque pour les patients immunodéprimés, la majorité des cas surviennent après 50 ans, en lien avec le fait que les pathologies à risque se développent essentiellement dans la deuxième partie de vie. Concernant le sexe, il n'y a pas de différence significative mais le sexe-ratio apparaît en faveur des hommes, et particulièrement chez les immunodéprimés (**Figure 10**). Concernant les espèces, *E. bieneusi* est retrouvé dans 96,0 % des cas, *E. hellem* dans 2,2 % et *E. intestinalis* dans 1,8 %. Les génotypes les plus fréquents d'*E. bieneusi* appartiennent au groupe phylogénétique 1, c'est-à-dire celui regroupant des génotypes zoonotiques mais aussi des génotypes adaptés à un hôte spécifique. Les génotypes majoritaires d'*E. bieneusi* sont le génotype C (37,6 %), le génotype Wildboar3 (13,9 %), le génotype IV (8,1 %) et le génotype D (7,5 %), alors que jusqu'à présent les génotypes D, EbpC et IV étaient considérés comme les plus fréquents (Li et al., 2019). Il sera intéressant de vérifier les pays ayant rapporté ces données précédemment car il est probable que les génotypes majoritaires soient variables d'une aire géographique à l'autre. De façon très intéressante, si on considère la pathologie sous-jacente, le génotype A est le plus fréquent parmi les patients sidéens, alors que les transplantés d'organe solide et les immunocompétents sont plus fréquemment infectés par le génotype C (**Figure 11**), soulevant, là aussi, de nombreuses questions. Concernant *E. hellem* et *E. intestinalis*, il n'existe pas à l'heure actuelle de technique de typage robuste. De plus, le nombre de cas étant plus réduit pour ces deux espèces, il serait délicat d'observer des tendances.

Encephalitozoon intestinalis était considérée jusqu'à présent comme l'espèce la plus fréquente après *E. bieneusi* (Han et al., 2021). *Encephalitozoon hellem* était alors décrite comme plus rare et responsable d'infections disséminées. Or, nous montrons, avec les données françaises, qu'elle est au moins aussi fréquente qu'*E. intestinalis*, et qu'elle peut également être responsable d'atteintes limitées à la sphère intestinale. Ce travail souligne là aussi que l'épidémiologie des microsporidioses humaines repose sur certains dogmes qui peuvent être remis en question avec l'utilisation des outils actuels et un recensement centralisé des cas. Nous avons récemment publiés ces résultats (Nourrisson et al., 2023).

Notre activité de surveillance a nécessité le développement d'outils de typage. Pour *E. bieneusi*, nous avons travaillé sur l'analyse de 3 microsatellites (MS1,

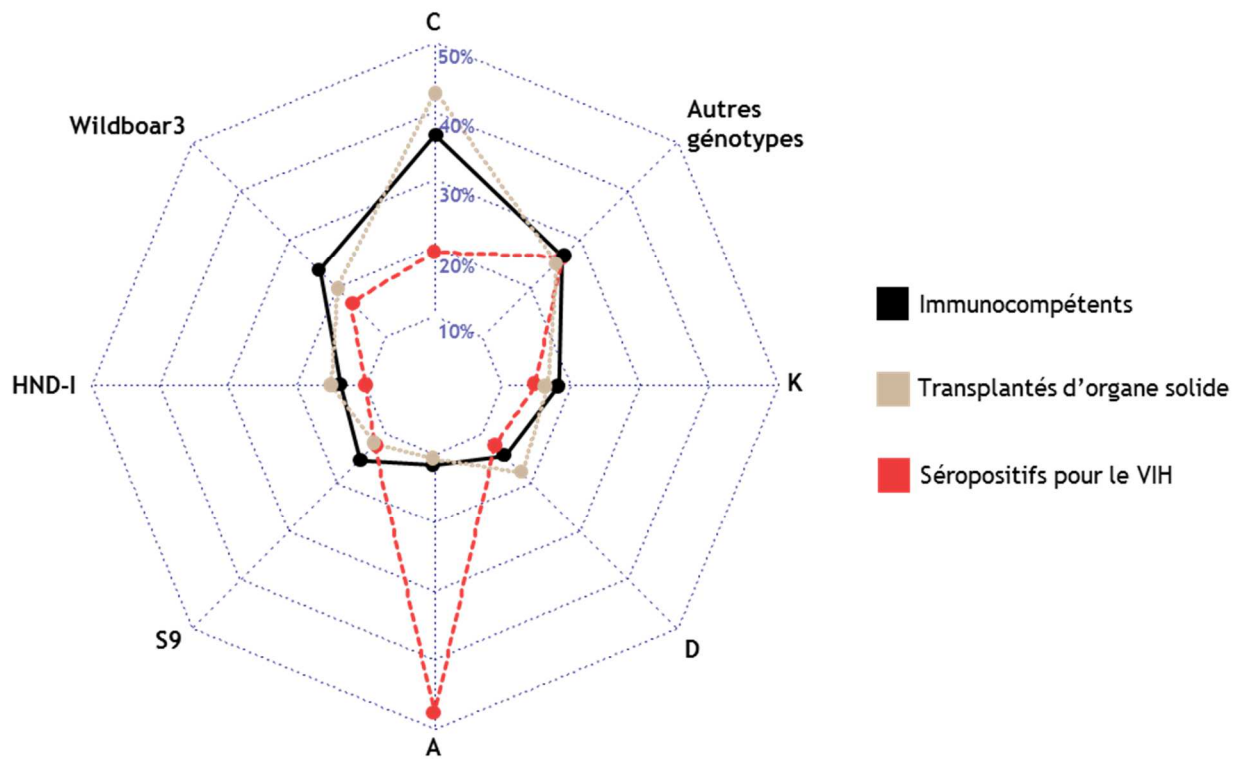


Figure 11. Distribution des génotypes d'*Enterocytozoon bienersi* en fonction du statut immunitaire ou de la pathologie sous-jacente (données CNR, 2018-2023).

MS3, MS7) décrits dans la littérature (Feng et al., 2011), tout d'abord par *MultiLocus Sequence Typing* (MLST) et maintenant par électrophorèse sur séquenceur capillaire. Nous avons testé la robustesse de cette approche lors de l'investigation d'une suspicion d'épidémie au CHU de Tours (Desoubeaux et al., 2019). Je développe également une technique de typage d'*E. hellem*, en ciblant les gènes codant pour une protéine du tube polaire (*polar tube protein* PTP1) et une protéine de paroi des spores (*spore wall protein* SWP1), comme précédemment décrit (Haro et al., 2003; Polonais et al., 2010; Xiao et al., 2001). Les premiers résultats obtenus à partir d'isolats que nous avons axénisés montrent des « clusterisations » et donc une certaine diversité au sein de l'espèce.

Les **perspectives** à cette activité de surveillance sont la poursuite de la description des populations touchées. Je souhaite particulièrement mettre l'accent sur la microsporidiose chez l'immunocompétent, qui est une donnée majeure, en multipliant les axes de communication auprès des cliniciens, des biologistes et des scientifiques. En effet, au cours des échanges que nous avons pu avoir avec les professionnels, il apparaît clairement que ces données ne sont pas connues, alors même que le taux de positivité des plus gros laboratoires privés du réseau varie de 0,5 à 1,2 %, soit une incidence au moins équivalente à celle des salmonelloses. En corrolaire, si cette étiologie est bien connue des professionnels de santé, cela devrait permettre de ne pas méconnaître les épidémies associées aux microsporidioses. En 2023, nous avons en effet suspecté trois phénomènes épidémiques familiaux, mais malheureusement trop tardivement pour pouvoir les explorer. Des épidémies de plus grande ampleur ont précédemment été décrites en Europe (Cotte et al., 1999; Decraene et al., 2012; Michlmayr et al., 2022), d'origine hydrique ou alimentaire. La mission d'alerte d'un CNR étant centrale, nous devons trouver les clés pour ne pas passer à côté de ces épisodes.

ii. Développement de tests ELISA

Comme expliqué précédemment, la circulation des microsporidies dans la population est très peu connue. Les outils de microscopie ou de biologie moléculaire utilisés dans les laboratoires de diagnostic permettent d'identifier les cas associés à une symptomatologie, mais ne permettent pas de fournir une photographie de

l'exposition de la population. Les outils sérologiques trouvent tout leur intérêt dans cette indication mais aucun n'est disponible sur le marché.

Mon projet est donc de générer des données sur la circulation des microsporidies au sein de la population générale mais également au sein de populations spécifiques (selon l'âge, le lieu de vie, la pathologie, ...) en évaluant leur séroprévalence.

Lors d'une infection par une microsporidie, une structure inédite enroulée à l'intérieur de la spore, appelée tube polaire, va être extrudée et former un tube creux permettant le transfert du matériel génétique à l'intérieur de la cellule hôte (Han et al., 2021) (**Figure 7**). Aussi, suite à une contamination par le genre *Encephalitozoon*, la synthèse d'anticorps dirigés contre les SWP, dans un premier temps, puis contre les PTP, dans un second temps, a été décrite (van Gool et al., 2004). J'ai encadré plusieurs étudiants sur la mise au point de tests ELISA, tout d'abord pour *E. intestinalis*, à partir d'extraits protéiques totaux et de protéines recombinantes SWP1 et PTP1 de cette espèce. Un article décrivant cette technique est en cours d'évaluation dans le journal *Plos Neglected Tropical Diseases* (Nourrisson et al., 2024c).

L'orientation future de ces travaux portera sur :

(i) l'identification des protéines les plus immunogènes afin de mettre au point les outils les plus pertinents. Cette partie des travaux sera développée lors de ma mobilité au sein de la « Plateforme d'exploration du métabolisme PFEM » (Dr. Michel Hebraud) de l'INRAE de Theix. L'approche qui sera mise en œuvre consistera en du « *shotgun proteomics* », c'est-à-dire la recherche de biomarqueurs d'intérêt par une approche non ciblée (de type « *profiling* » dans un premier temps) semi-quantitative et sans marquage préalable, en comparant des échantillons infectés vs non infectés. Selon les résultats, dans un second temps, il pourra être envisagé d'utiliser une approche ciblée sur des marqueurs identifiés ;

(ii) l'utilisation de notre modèle souris d'infection à *E. bienewisi* (cf infra) pour étudier la cinétique de production des anticorps ;

(iii) la mise au point de tests ciblant les différentes espèces infectant l'Homme. Alors que pour les espèces responsables d'atteintes intestinales, les tests

ELISA auront essentiellement un intérêt épidémiologique, par exemple dans le cadre de collaborations internationales ouvrant sur l'étude de la séroprévalence dans d'autres pays, en particulier aux modes de vie non occidentaux ou avec une circulation importante de microsporidies ; pour les atteintes extra-intestinales profondes, ces tests pourraient être utilisés pour le diagnostic. A titre d'exemple, en cas de myosite inexplicée, une sérologie *A. algerae* pourrait être particulièrement intéressante, sans nécessiter de prélèvement invasif (la biopsie musculaire étant actuellement le prélèvement incontournable).

La perspective à long terme pour ces tests sérologiques sera le dépôt de brevets pour les outils développés. Aujourd'hui, aucun autre laboratoire ne s'intéresse à ce domaine appliqué aux microsporidies, ainsi, notre visibilité sur cette thématique nous a récemment permis d'être associés à une publication dans *Cell* (Momenilandi et al., 2024) grâce à l'expertise que nous avons pu apporter sur des sérums de patients infectés par *E. bienewisi* présentant une hyper IgA.

iii. Autres missions en lien avec l'activité du CNR

Du fait de la mission d'expertise demandée par SPF aux CNR, je participe régulièrement à l'évaluation de nouvelles techniques diagnostiques de biologie moléculaire (Moniot et al., 2022, 2021), ainsi qu'à l'amélioration des pratiques, par exemple concernant les étapes de pré-traitement indispensables pour détruire les spores et libérer l'ADN avant extraction (article en cours d'évaluation dans le journal *Scientific Reports* (Nourrisson et al., 2024b)). Ces travaux sont souvent l'occasion d'encadrer des étudiants (ex : Maxime Tressol, DUT). Nous avons d'ailleurs pour projet de coordonner une étude multicentrique afin de comparer les performances du diagnostic réalisé sur *E-swab* (écouvillonnage de selle, pratique répandue en laboratoire de ville) vs aliquot de selle native.

2. Microsporidies et cancer colorectal

La multiplication intracellulaire des microsporidies interroge sur l'impact d'une infection sur le devenir de la cellule hôte. En effet, les microsporidies possèdent un génome extrêmement réduit et sont dépourvues de nombreuses voies

métaboliques, ce qui est compensé par le détournement et l'utilisation des ressources de la cellule hôte (Katinka et al., 2001). D'autre part, des travaux antérieurs ont montré que les microsporidies modulent la survie des cellules de l'hôte, en favorisant la prolifération cellulaire (Martín-Hernández et al., 2017) ou en inhibant l'apoptose (del Aguila et al., 2006). Elles interfèrent également avec le cycle cellulaire (Scanlon et al., 2000), et augmentent le taux de mutations dans la cellule infectée (Leonard et al., 2013). Nous nous sommes ainsi progressivement questionnés sur la possibilité qu'une microsporidie puisse conduire à une cancérisation des cellules infectées, et plus précisément, nous nous sommes intéressés au rôle des microsporidies dans la survenue du cancer colorectal (CCR).

Le développement d'une tumeur dans le contexte du CCR, phénomène multifactoriel et complexe, survient suite à l'accumulation d'altérations génétiques et épigénétiques dans les cellules du côlon ou du rectum au cours de la vie de l'individu. Il a été montré que les interactions des cellules avec leur microenvironnement, dont le microbiote intestinal ou certains pathogènes, pouvaient moduler les capacités de développement de la tumeur (Gagnière et al., 2016). C'est le cas de certaines souches virulentes d'*Escherichia coli* productrices d'effecteurs bactériens, nommés cyclomoduline, qui ont la capacité d'activer ou d'inhiber le cycle cellulaire eucaryote (Faïs et al., 2018). Parmi ces toxines, la colibactine induit une instabilité chromosomique et des dommages à l'ADN dans les cellules eucaryotes. Il a été démontré que les bactéries *E. coli* productrices de colibactine (CoPEC) ont un impact sur la carcinogenèse colorectale (Bonnet et al., 2014; Buc et al., 2013; Cougnoux et al., 2014; Dalmaso et al., 2014; Lopès et al., 2020). L'équipe M2iSH est internationalement reconnue pour ses travaux sur CoPEC et CCR.

Notre hypothèse est qu'une infection par des microsporidies dans un environnement pro-carcinogène, tel que la présence d'*Escherichia coli* productrice de colibactine (CoPEC), pourrait être un facteur impliqué dans la carcinogenèse colique.

Mon projet est d'étudier le rôle des microsporidies dans la survenue du CCR. Pour cela, en complément de données d'épidémiologie humaine, nous utilisons des approches *in vitro* et des approches *in vivo*.

J'ai encadré en 2021-2022 une étudiante en Master 2, Leslie Vercruysse, sur cette thématique, et je la co-encadre actuellement pour sa thèse de sciences dans la continuité du sujet. Le projet a pu être initié grâce à l'obtention d'un financement de la Ligue contre le Cancer en 2020 lors de notre rattachement à l'équipe M2iSH. Je suis également dans l'attente du résultat de la phase 2 d'un projet déposé sur cette thématique à l'ANR dans le programme « Jeunes chercheuses et Jeunes chercheurs (JCJC) ».

i. Travaux chez l'Homme

La mesure de l'exposition à des agents infectieux se fait le plus souvent par la détection d'anticorps qui sont généralement des marqueurs stables d'exposition. De cette manière, la sérologie est une approche macroscopique simple pour identifier les associations entre les agents infectieux et les maladies chroniques, comme le cancer (Mentzer et al., 2022; Yao et al., 2022). Les tests ELISA que j'ai développés pour *E. intestinalis* (cf supra) ont permis de mettre en évidence des taux plus élevés d'anticorps IgG et IgA anti-*E. intestinalis* chez les patients atteints de CCR comparativement à des sujets sains (collaboration avec le service de Médecine Digestive du CHU de Clermont-Ferrand, Pr. Pezet), cet effet est plus particulièrement porté par les hommes (**Figure 12**). Ces résultats suggèrent que (i) les patients atteints de CCR sont plus fréquemment exposés au cours de leur vie, au moins à *E. intestinalis*, par rapport aux sujets non atteints de CCR, ou ont une réponse sérologique à l'infection plus intense ; et (ii) la physiopathologie du CCR et/ou les conséquences de l'infection seraient différentes selon le sexe comme cela a déjà été décrit dans d'autres cancers ou d'autres infections (Er-Lukowiak et al., 2023; Pérez-Rodríguez et al., 2017; Wands, 2007). Nos résultats rejoignent ceux d'une équipe espagnole qui a publié en 2022 une étude montrant une augmentation des IgG et IgE anti-*Encephalitozoon* chez leurs patients CCR, ainsi que la présence de microsporidies dans les tissus des sujets CCR (Redondo et al., 2022).

Comme précédemment lors de nos travaux sur *Blastocystis*, ces résultats ne permettent pas de répondre à la question « cause ou conséquence ? », mais forte de ces constatations épidémiologiques, je vais poursuivre le développement des tests pour les autres espèces et valider les résultats sur de nouvelles cohortes de patients :

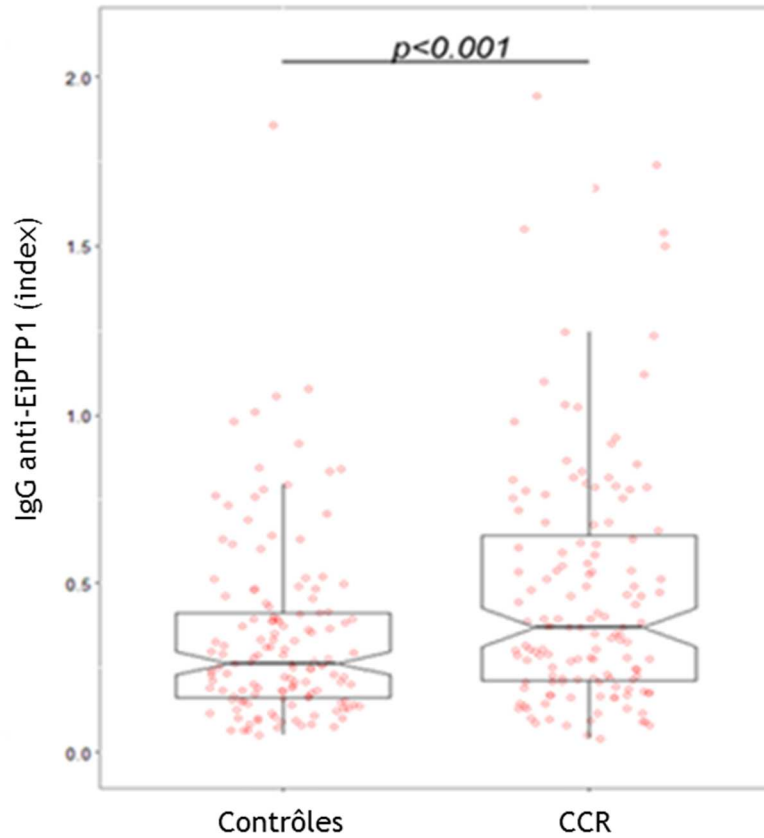


Figure 12. Taux d'IgG anti-*Encephalitozoon intestinalis* PTP1 chez des patients atteints de cancer colorectal (CCR) et des patients indemnes de cancer.

Le taux d'IgG sériques dirigées contre la protéine de tube polaire 1 d'*E. intestinalis* (EiPTP1) est significativement plus élevé chez les patients CCR (n= 136) comparativement à un groupe de sujets contrôles indemnes de cancer (n= 135) (test de Kruskal-Wallis, $p < 0.001$).

(i) en France dans le cadre du projet METABIOTE où une nouvelle cohorte de patients est en cours de constitution (projet coordonné par le Dr. Marine Jary, Oncologie digestive - CHU Clermont-Ferrand/M2iSH) et qui nous permettra d'accéder à de nouveaux prélèvements de sang (pour sérologie) et de tissus (pour qPCR et FISH pour les microsporidies et les CoPEC) ;

(ii) à l'étranger par le biais d'une collaboration déjà existante dans l'équipe M2iSH avec l'Université de Hong-Kong (Pr Siew Ng, Department of Medicine and Therapeutics, Division of Gastroenterology and Hepatology, State Key Laboratory of Digestive Disease, Hong-Kong), l'Asie étant un continent particulièrement intéressant pour l'étude des microsporidioses du fait d'une forte circulation et de génotypes différents.

ii. Travaux chez l'animal

Les données épidémiologiques étant encourageantes, afin de valider à un niveau macroscopique, à l'échelle globale d'un individu, l'impact de la co-infection CoPEC/microsporidies sur l'apparition et la progression de tumeurs intestinales, je réalise également des expérimentations chez l'animal.

L'objectif est de mimer une (co)-infection chez la souris. La première difficulté a été d'infecter durablement des souris avec des microsporidies responsables d'atteintes intestinales chez l'Homme. Bien que cela ait été précédemment décrit dans la littérature (Abou-El-Naga et al., 2020; An et al., 2020), nous n'avons pas réussi à infecter des souris avec *E. intestinalis* ou *E. hellem*. Par contre, nous avons réussi à implanter l'espèce *E. bienensi*, alors qu'il n'existait pas jusqu'alors de modèle animal pérenne (Accoceberry et al., 1997; Feng et al., 2006; Green et al., 2004; Kondova et al., 1998; Tzipori et al., 1997). Notre hypothèse pour expliquer ce succès malgré la littérature est que les échecs précédemment décrits sont probablement liés à l'utilisation de génotypes non adaptés aux rongeurs. Or nous disposons avec notre activité de CNR, d'une collection très large de génotypes dont certains pour lesquels les souris sont donc permissives. Nous avons réussi à infecter des souris C57BL/6J « *wild-type* », mais également des souris mutées pour le gène *Apc* (*adenomatous polyposis coli*), et donc prédisposées génétiquement à la survenue de CCR. Nos résultats préliminaires montrent que les souris *Apc*^{Min/+} co-infectées par *E. bienensi* et les CoPEC présentent un nombre de tumeurs coliques non

significativement différent, mais que ces tumeurs sont plus volumineuses que pour les souris infectées par la bactérie seule ou par la microsporidie seule (**Figure 13**).

Ces résultats suggèrent que les microsporidies pourraient avoir un impact sur la croissance tumorale induite par les CoPEC. Les perspectives sont :

(i) de renouveler l'expérimentation et d'explorer plus en avant les phénomènes impactés. Des coupes histologiques seront effectuées de manière à analyser l'architecture du côlon (notamment l'envahissement des tissus par les tumeurs) mais également de manière à rechercher des marqueurs de prolifération cellulaire tels que Ki67 et PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*). La protéine nucléaire Ki-67 est présente dans toutes les cellules de mammifères en prolifération et est donc utilisée largement comme marqueur de prolifération. De même, PCNA est une protéine nucléaire qui fonctionne comme un cofacteur de l'ADN polymérase delta et qui est régulée de manière dépendante du cycle cellulaire, ainsi son expression augmente lorsque les cellules participent activement à la réparation de l'ADN. L'expression de marqueurs de prolifération cellulaire sera également analysée par Western blot (cycline D notamment). L'inflammation étant intimement liée au développement tumoral, des RT-PCR quantitatives sur les ARNm extraits des côlons sont prévues ciblant les gènes *TNF- α* , *IL-1 β* , *IL-6* et *IL-12*, ainsi que des tests ELISA sur le surnageant de culture de biopsies intestinales. La présence et la localisation tissulaire (muqueuse saine/tumeur) de *E. coli* et *E. bienewisi* seront recherchées par hybridation *in situ* (FISH). Enfin, de plus en plus d'études montrent que le microbiote joue un rôle dans le développement du CCR (Gagnière et al., 2016; Sears and Garrett, 2014). Nous conserverons donc des fèces de manière à réaliser une analyse de la composition du microbiote et éventuellement un transfert de microbiote dans le but d'en étudier l'effet pro-carcinogène.

(ii) d'infecter des souris non génétiquement prédisposées, mais dont des causes extrinsèques non infectieuses conduisent au développement de CCR. Nous utiliserons le modèle AOM/DSS (azoxyméthane / sulfate de dextrane sodium) qui mime les CCR associés aux colites. En effet, l'action combinée d'un agent pro-inflammatoire, le SDS (DSS), et d'un composé carcinogène, l'AOM, induit l'apparition de la maladie. Les mêmes techniques et les mêmes marqueurs que pour le modèle *Apc^{Min/+}* seront employés.

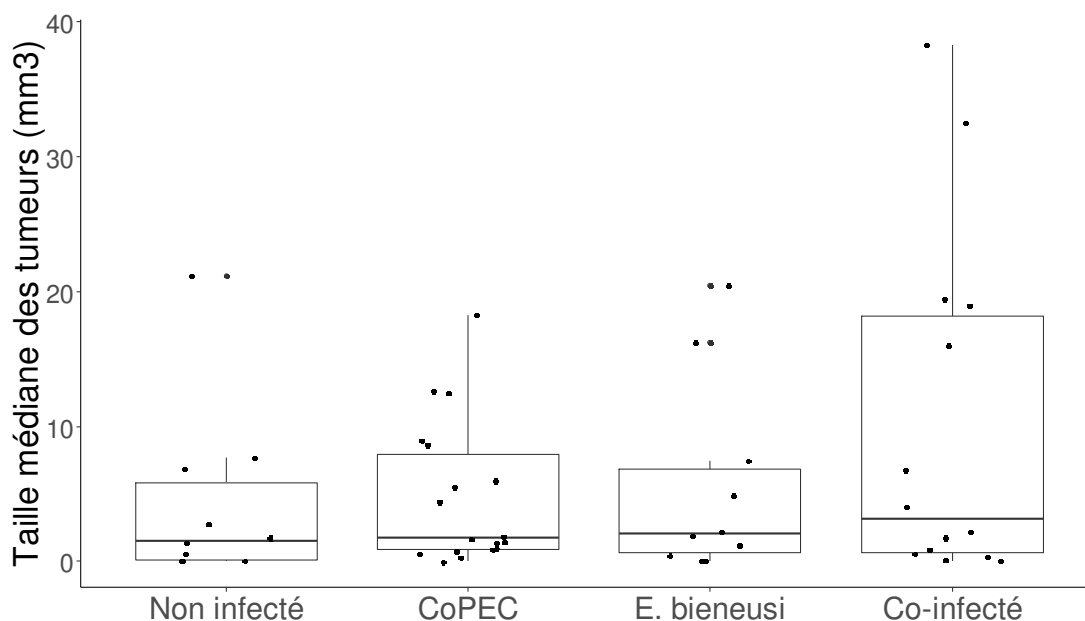


Figure 13. Impact de l'infection par *Enterocytozoon bienewsi* sur la croissance tumorale.

Lors d'expériences préliminaires, nous avons infecté des souris $Apc^{Min/+}$ avec des bactéries *Escherichia coli* productrices de colibactine (CoPEC) et/ou *E. bienewsi*. Sept semaines après l'infection, les souris ont été sacrifiées et les tumeurs du côlon ont été comptées et mesurées. Nous n'avons pas observé de différence dans le nombre de tumeurs entre les groupes, mais le volume des tumeurs avait tendance (non significatif) à augmenter chez les souris co-infectées par rapport aux souris infectées par les CoPEC uniquement.

Parallèlement aux questionnements sur le CCR, notre succès d'infection de la souris par *E. bieneusi* nous semble être une réelle avancée pour la communauté des chercheurs travaillant sur les microsporidies. Espèce largement prédominante chez l'Homme, l'absence de modèles de culture *in vitro* et *in vivo* complexifie et limite grandement son étude. On peut citer de façon non exhaustive les écueils suivants : un génome non séquencé en totalité et potentiellement contaminé par des séquences bactériennes (Akiyoshi et al., 2009), des données de physiopathologie manquantes (dose infectieuse ?, ...), une impossibilité à tester la sensibilité à de nouveaux traitements, etc.

Ainsi, mon projet à moyen terme est la caractérisation du modèle souris (*wild-type*) d'infection par *E. bieneusi*.

Plusieurs paramètres liés à la physiopathologie de l'infection seront étudiés (cinétique d'infection, dose infectieuse, sites de multiplication du microorganisme, cellules recrutées lors de l'infection, ...), tout en prenant en compte le rôle du génotype (parmi ceux infectant les souris). Certains de ces travaux nécessiteront la mise en place de collaborations. A titre d'exemple, l'étude de la symptomatologie sera l'occasion d'évaluer la sensibilité viscérale par distention colrectale ainsi que le retentissement sur le comportement des animaux (ex : un animal douloureux aura tendance à adopter un comportement anxio-dépressif). Cette partie du projet sera réalisée en collaboration avec le Dr. Carvalho de l'équipe Neurodol, qui maîtrise ces outils et avec qui nous avons déjà collaboré sur le modèle *Blastocystis* (Defaye et al., 2020). Afin de disposer d'illustrations, nous réaliserons des observations en microscopie électronique. Je travaillerai également sur l'identification des protéines recrutées au site de l'infection lors de ma mobilité, à l'aide de l'imagerie par spectrométrie de masse MALDI-TOF. Cet outil novateur permet de réaliser une cartographie de la distribution des protéines et des lipides au sein d'une coupe fine de tissu, sans *a priori* et sans aucun marquage moléculaire. Il s'agit d'une approche totalement innovante pour la description d'un modèle animal infectieux.

A plus long terme, la maîtrise du modèle *in vivo* pourrait ouvrir la voie à la mise au point d'une culture *in vitro* d'*E. bieneusi*, qui est un autre point particulièrement limitant dans l'étude de cette espèce, soit en testant de multiples types cellulaires et isolats d'*E. bieneusi*, soit par culture primaire. Ce modèle *in vitro*

permettra alors de poursuivre nos travaux sur le rôle des microsporidies dans les processus de carcinogenèse colorectale.

iii. Travaux dans la cellule

En effet, afin de décrypter les mécanismes cellulaires impliqués, nous travaillons également sur des modèles *in vitro*. Jusqu'à présent nous disposons des cultures d'*E. intestinalis* (modèle que nous avons le plus utilisé dans nos expériences préliminaires), *E. hellem* et *E. cuniculi* sur les lignées cellulaires HT29 et HCT116 qui sont deux lignées issues d'adénocarcinome colorectal humain. S'agissant de lignées immortalisées, elles possèdent chacune un profil mutationnel différent, notamment sur les gènes *p53*, *BRAF* et *KRAS* (Ahmed et al., 2013; Berg et al., 2017). Afin d'étudier les phénomènes de perturbations de la régulation des gènes (transcriptome et épigénome), de l'apoptose et du cycle cellulaire, je souhaite valider nos observations sur les deux lignées pour que les résultats ne soient pas biaisés par les caractéristiques des cellules.

Lors du Master 2 de Leslie Vercruysse, nous avons montré, *in vitro*, que sous l'effet de la présence d'*E. intestinalis*, le processus de réparation de l'ADN endommagé par les CoPEC était diminué (**Figure 14**). Puis lors des premiers mois de sa thèse de sciences, nous avons observé que *E. intestinalis* favorisait la survie cellulaire dans des conditions pro-apoptotiques (**Figure 15A**), contrairement aux CoPEC qui entraînaient l'apoptose dans ces mêmes conditions (**Figure 15B**). D'autre part, nous avons observé par cytométrie en flux une accumulation en phase G2/M des cellules infectées par les microsporidies. L'ensemble de ces résultats nous mènent à émettre l'hypothèse que les microsporidies pourraient favoriser l'accumulation de cellules présentant des altérations génétiques, et donc *in fine* être un facteur participant à la carcinogenèse.

Les prochains travaux viseront donc à répondre aux questions suivantes :

(i) Comment l'infection par les microsporidies altère-t-elle la réparation des cassures double brin de l'ADN induites par la colibactine ?

Cinq familles d'histones - H1, H2A, H2B, H3 et H4 - organisent et conditionnent l'ADN eucaryote pour former un complexe [acide nucléique - protéine] appelé chromatine. Les histones sont des protéines hautement spécialisées formant des

Figure 14. Pourcentage de cellules positives pour γ H2AX, selon leur infection.

La colibactine produite par les CoPEC induit des cassures double brin de l'ADN, entraînant une augmentation de la phosphorylation de l'histone H2AX (γ H2AX). La phosphorylation de H2AX dans les cellules HT29 exposées aux CoPEC est significativement diminuée ($*p < 0,05$; ANOVA) lorsque les cellules sont préalablement infectées par *E. intestinalis* (Ei). Contr. : cellules non infectées.

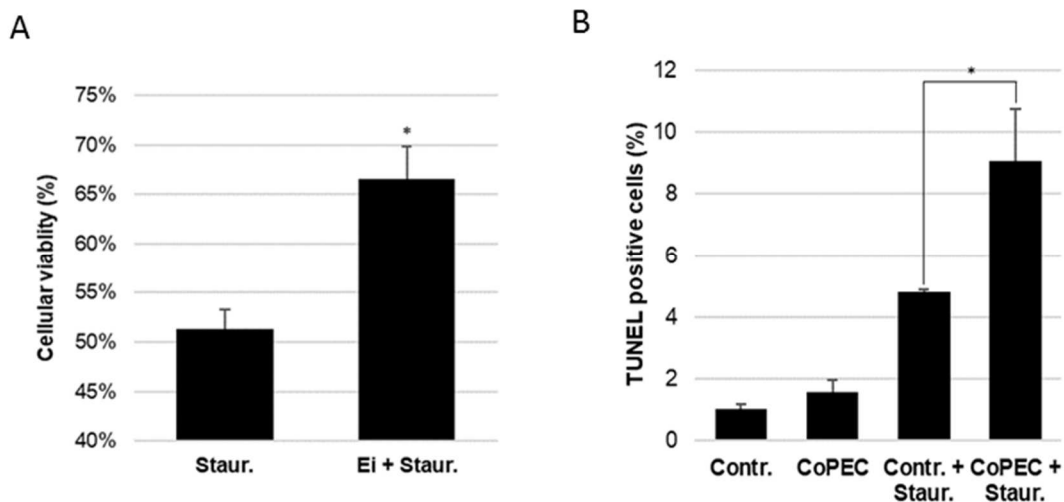
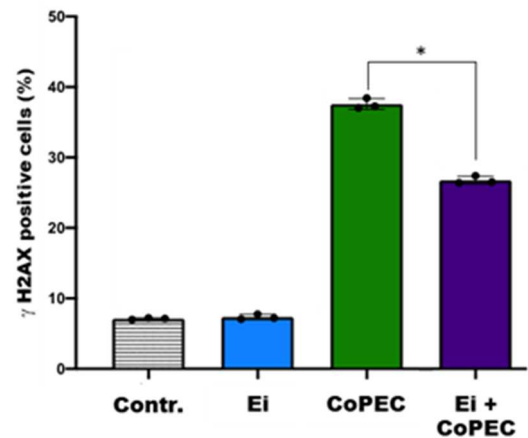


Figure 15. Impact d'un inducteur d'apoptose, la staurosporine, sur les cellules infectées par *Encephalitozoon intestinalis* (A) ou les CoPEC (B).

(A) Différentes études ont mis en évidence un effet pro-survie des microsporidies sur les cellules infectées. Malheureusement, aucune de ces études n'a été réalisée sur des lignées cellulaires dérivées d'un carcinome colorectal humain et infectées par *E. intestinalis*. Dans des expériences préliminaires, nous avons étudié la viabilité (test XTT) des cellules HT29 exposées à la staurosporine (un inducteur de l'apoptose, *Staur.*) dans des conditions infectées et non infectées par *E. intestinalis* (Ei) après trois jours d'infection. Nos résultats montrent que *E. intestinalis* a significativement augmenté la viabilité des cellules HT29 après une exposition à la staurosporine (0,5 μ M, 4 heures, $*p < 0,01$).

(B) Après infection par les CoPEC, et donc action de la colibactine, nous n'avons observé aucune augmentation significative du nombre de cellules TUNEL-positives (marqueur d'apoptose), contrairement au traitement à la staurosporine (*Staur.*). Il est intéressant de noter que le nombre de cellules TUNEL-positives était significativement plus élevé ($*p < 0,05$) lorsque les cellules traitées à la staurosporine avaient été préalablement infectées par des CoPEC comparativement à des cellules non infectées traitées à la staurosporine. Cela laisse supposer que les cellules sont dans un état stable (« pré-apoptotique ») où elles peuvent entrer en apoptose si les dommages à l'ADN sont trop importants.

complexes macromoléculaires avec l'ADN appelés nucléosomes. Les variants d'histones sont très nombreux dans la famille H2A, parmi lesquels H2A1, H2A2, H2AX et H2AZ ont été décrits. L'effet génotoxique des CoPEC, responsable des cassures double brin de l'ADN, peut être visualisé par phosphorylation de l'histone H2AX (identifiée γ H2AX lorsqu'elle est phosphorylée). Cette phosphorylation, qui est l'une des premières réponses cellulaires aux dommages de l'ADN, est un signal clé pour la réparation de l'ADN et le recrutement des effecteurs de réparation (**Figure 16**) (Merighi et al., 2021). Comme indiqué précédemment, nos résultats préliminaires ont montré sur le modèle HT29 que la phosphorylation de H2AX suite à une exposition à la colibactine était significativement diminuée dans les cellules infectées par *E. intestinalis* (**Figure 14**). Nous émettons l'hypothèse que *E. intestinalis* pourrait interférer avec la voie de phosphorylation de H2AX et ainsi conduire à un défaut de réparation de l'ADN. Ainsi, après avoir reproduit nos résultats sur une deuxième lignée cellulaire (HCT116), et afin de décrypter les mécanismes responsables du défaut de phosphorylation de H2AX, nous étudierons l'activation de la protéine kinase ATM (*ataxia telangiectasia mutated*) par la mise en évidence qualitative et quantitative de ses formes phosphorylées par Western-blot, puis, selon les résultats obtenus, nous étudierons ses effecteurs.

(ii) Par quels mécanismes les microsporidies perturbent-elles le cycle cellulaire et cela conduit-il à une prolifération cellulaire ?

Afin d'aller plus loin dans les mécanismes impliqués dans l'interférence des microsporidies avec le cycle cellulaire, des analyses de transcriptomique seront réalisées pour étudier les variations d'expression des régulateurs du cycle (cyclines et kinases cyclines-dépendantes Cdk) (**Figure 17**). Selon les résultats obtenus, les cyclines et Cdk perturbées seront plus particulièrement étudiées par Western blot (analyse semi-quantitative et phosphorylations). De plus, une attention particulière sera portée à l'expression de *p53* (facteur de transcription, gène suppresseur de tumeur, surnommé « gardien du génome » du fait de son rôle central dans de multiples fonctions cellulaires majeures comme la régulation du cycle cellulaire, l'autophagie ou l'apoptose) et *p21*, ainsi qu'à leur translocation nucléaire, étape indispensable à leurs activations.

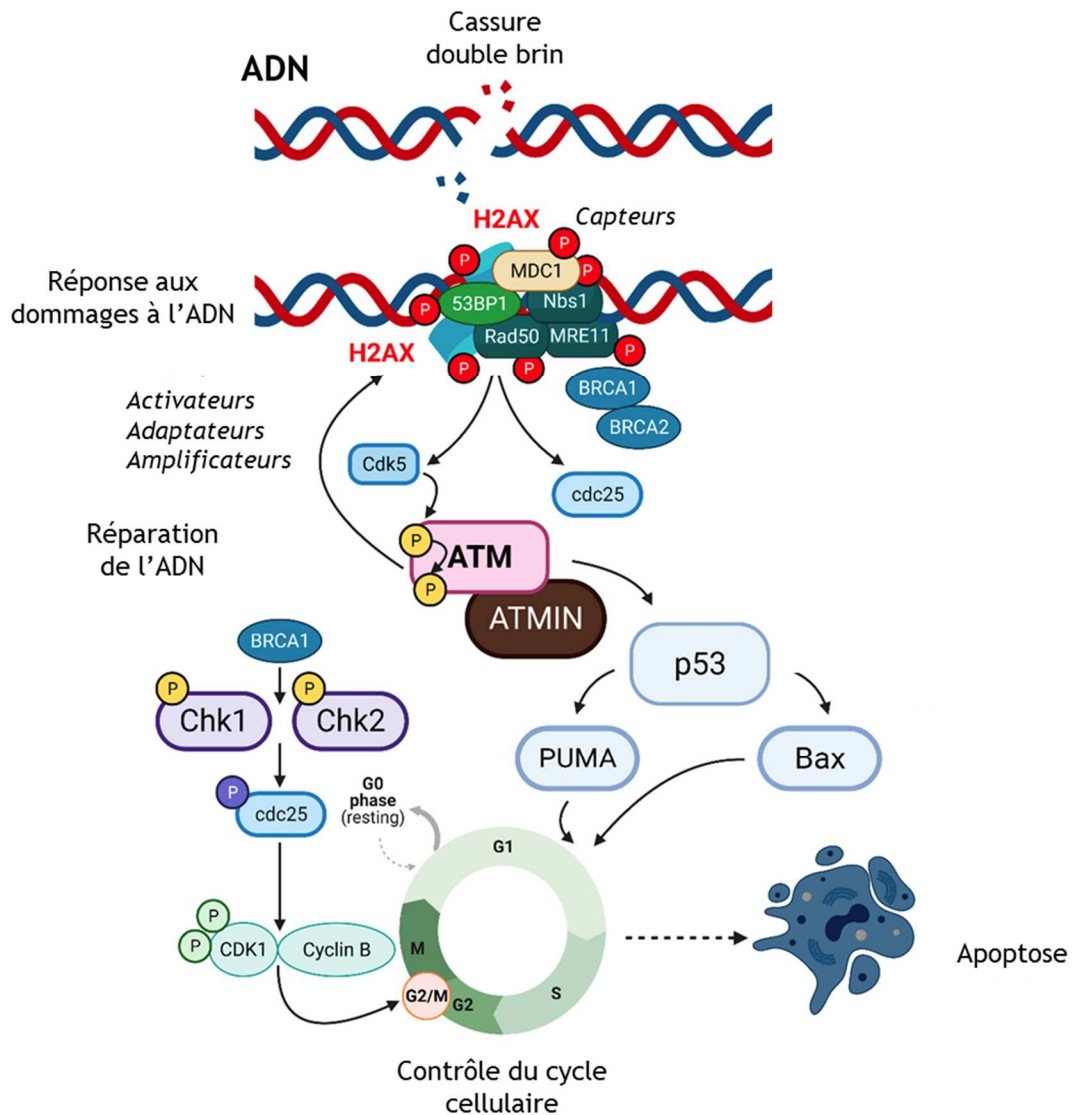


Figure 16. Dommages à l'ADN et voies de réparation (d'après Merighi et al. 2021).

Les cassures double brin de l'ADN induisent le recrutement local du complexe MRN (protéines MRE11, Rad50 et Nbs1), qui recrute ensuite la kinase ATM (*ataxia telangiectasia mutated*) qui est présente dans la cellule à l'état basal sous forme de dimère inactif. Une fois recruté, ATM s'auto-phosphoryle, conduisant à une dédimérisation et à une activation. Elle phosphoryle ensuite H2AX, qui recrute plusieurs protéines sur le site de l'ADN endommagé qui sont ensuite phosphorylées par ATM, notamment MDC1 (*mediator of DNA damage checkpoint protein 1*) et 53BP1 (*p53 binding protein 1*). Les signaux initiés par γ H2AX et les autres complexes sont transmis, entre autres, au suppresseur de tumeur p53 et à la famille de phosphatases Cdc25. La protéine p53 pourra activer la protéine pro-apoptotique PUMA (*p53 upregulated modulator of apoptosis*) et la protéine régulatrice de l'apoptose Bax (*Bcl-2-associated X protein*). Sur le site des dommages de l'ADN, les protéines BRCA1 et BRCA2 (*breast cancer 1 et 2*) s'accumulent également. La première active le point de contrôle G2/M qui régule la progression du cycle cellulaire de la phase G2 à la phase M, conduisant finalement à l'apoptose lorsque les dommages ne peuvent pas être réparés.

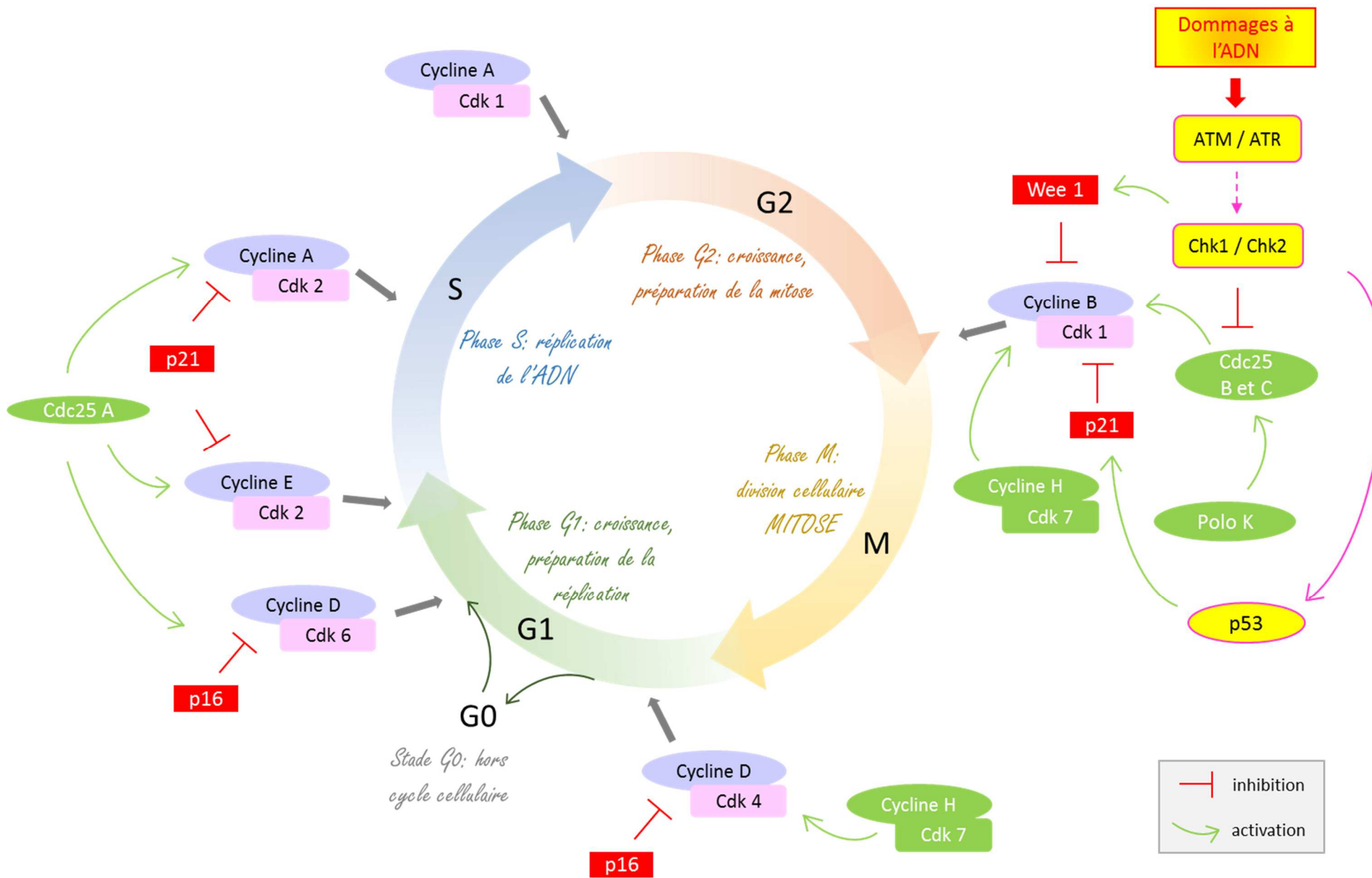


Figure 17. Le cycle cellulaire et ses régulations.

Les régulations présentées ici ne sont pas exhaustives et visent à mettre en avant celles impliquées dans les étapes que nous ciblons.

Chez les eucaryotes, le cycle cellulaire comprend quatre phases : G1, S, G2 et M, et aboutit à l'obtention de deux cellules filles identiques lors de la mitose. Après la mitose, les cellules peuvent soit retourner en G1, soit entrer en G0 (stade quiescent de non division). Les processus de régulation du cycle cellulaire et de ses points de surveillance sont souvent perturbés dans les cancers.

Pour assurer, d'une part, la succession des quatre phases du cycle (régulation du cycle), et d'autre part, l'obtention de deux cellules filles rigoureusement identiques (surveillance de l'ADN), la cellule dispose de systèmes de régulation. Dans le premier cas, ce sont essentiellement des kinases cycline-dépendantes (Cdk), qui interviennent. Dans le second cas, différentes molécules interviennent pour inhiber les Cdk et arrêter le cycle si l'étape précédente n'est pas terminée ou si une « réparation » est nécessaire.

La **régulation du cycle** fait intervenir un complexe formé de deux protéines : (i) une sous-unité catalytique : une Cdk, protéine kinase, qui va phosphoryler des protéines cibles à l'origine de modifications de leurs propriétés ; elle n'est active qu'en présence d'une cycline ; (ii) une sous-unité régulatrice appartenant à la famille des cyclines. En plus de leur activation par association avec les cyclines, les Cdk peuvent être activées par diverses protéines : des phosphatases (Cdc 25) et des kinases (Cycline H / Cdk et Polo K). Les Cdk peuvent être inhibées par des protéines inhibitrices (p16 et p21) et des kinases (Wee 1).

Les mécanismes de **surveillance de l'ADN** font intervenir des kinases qui se lient à l'ADN : ATM (*ataxia telangiectasia mutated*), ATR (*ataxia telangiectasia related*), ainsi que les protéines sérine-thréonine kinases Chk1 et Chk2 (*check-point protein kinase*). Par exemple, en cas de blocage de la transition G2/M, il s'agit pour la cellule de faire en sorte que la mitose ne soit pas déclenchée tant que la réplication n'est pas totalement achevée ou tant que les lésions détectées dans l'ADN qui s'est répliqué ne sont pas réparées. Pour cela, les molécules qui interviennent vont bloquer le processus d'activation de la Cdk1, par (i) la phosphorylation de Cdc25C qui entraîne sa séquestration dans le cytoplasme, loin de son substrat nucléaire Cdk1 ; et (ii) l'intervention de p53, facteur de transcription de p21 et d'enzymes de réparation de l'ADN, qui est phosphorylé par Chk2 et stimule le gène *p21*.

Comme pour le modèle animal, nous ciblerons également, par immunohistochimie et Western Blot, Ki-67 et PCNA dans nos différentes conditions expérimentales.

(iii) Est-ce que l'infection par les microsporidies protège la cellule de l'apoptose ?

Plutôt que de favoriser la prolifération, les microsporidies pourraient aussi interférer avec l'apoptose, ce qui aboutirait également à une accumulation anormale de cellules. En effet, il a été précédemment montré sur cellules Vero (cellules épithéliales de rein de singe) que les *Encephalitozoon* induisent une diminution de la susceptibilité à l'apoptose des cellules infectées lorsqu'elles sont exposées à un inducteur d'apoptose, telle que la staurosporine (del Aguila et al., 2006), résultats que nous avons également obtenus sur cellules humaines coliques HT29 (Figure 15A). D'autre part, nous avons observé que l'apoptose était favorisée dans des cellules pré-exposées à la colibactine seule (Figure 15B). La colibactine induit donc un état pré-apoptotique. Au regard de nos résultats préliminaires, et des données de la littérature, il serait intéressant d'étudier si l'infection à *E. intestinalis* peut être responsable d'une diminution de la susceptibilité à l'apoptose des cellules pré-exposées aux CoPEC. Si tel était le cas, cela signifierait que les microsporidies, ou tout du moins *E. intestinalis*, sont un facteur favorisant la survie des cellules génétiquement modifiées.

Pour cela, des marquages TUNEL (*Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP Nick End Labeling*) et à l'Annexine V seront réalisés dans nos différentes modalités, permettant d'identifier et dénombrer les cellules en phase tardive et précoce d'apoptose, respectivement. Des analyses de transcriptomique seront utilisées pour évaluer l'expression de gènes impliqués dans les mécanismes apoptotiques (*p53*, famille *Bcl2*, *Survivin*,...). En cas de modifications d'expression de gènes d'intérêt, elles seront confirmées par RT-qPCR.

Le gène suppresseur de tumeur *p53* code pour un facteur de transcription subissant de nombreuses modifications post-traductionnelles et impliqué dans le contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose. Les modifications de *p53* les plus décrites se localisent sur les sérines et la thréonine du domaine de transactivation. Nous rechercherons ces différentes phosphorylations (au niveau de Ser6, Ser9,

Ser155, Ser20, Ser46, Thr81, Ser392) par Western-blot. Nous compléterons nos données par des immunofluorescences pour valider la translocation de p53 au niveau du noyau, phénomène nécessaire à son activité.

(iv) Est-ce que le piratage de la machinerie cellulaire de la cellule hôte des microsporidies passe par des modifications épigénétiques ?

L'épigénétique est l'étude des changements de l'expression des gènes sans modification de la séquence d'ADN mais qui sont héréditaires et réversibles. Les mécanismes épigénétiques impliquent principalement la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et les ARN non codants. Les agents pathogènes détournent l'épigénome des cellules hôtes générant ainsi un environnement adapté pour leur survie et leur réplication (Vega-Benedetti et al., 2022). Notamment, la méthylation de l'ADN est modulée par les pathogènes au cours de leurs interactions avec les cellules hôtes. L'altération des motifs de méthylation de l'ADN est également un phénomène observé précocément dans la carcinogenèse. Les cellules cancéreuses sont ainsi caractérisées par un déficit global de méthylation d'une part, et des foyers d'hyperméthylation aberrante localisés dans les promoteurs des gènes suppresseurs de tumeurs, d'autre part (Herman and Baylin, 2003). La modification de la chromatine la plus étudiée est l'ajout d'un groupement méthyle sur le carbone 5 de la cytosine, principalement sur les dinucléotides CpG, pour produire de la 5-méthylcytosine (ou 5-mC). Cette modification, lorsqu'elle est située sur les promoteurs des gènes, participe à leur répression transcriptionnelle. Dans certaines situations, un phénomène de déméthylation permet de réactiver les gènes. Ainsi, nous étudierons l'épigénome sur nos modèles d'infection *in vitro* en nous concentrant plus particulièrement sur le processus de méthylation.

Les enzymes impliquées dans les phénomènes de méthylation / déméthylation sont présentées dans la **Figure 18** (Bernard, 2015; Rasmussen and Helin, 2016). Une analyse transcriptomique permettra d'avoir une vision globale des modifications d'expression de ces gènes. Nous réaliserons en parallèle sur les mêmes échantillons des expériences de slot blot afin de quantifier les différentes marques de méthylation (5mC, 5hmC et 5CaC) en utilisant des anticorps spécifiques de chacune. Les niveaux de méthylation des promoteurs des gènes montrés comme dérégulés en contexte infectieux et impliqués dans le cycle cellulaire seront étudiés de façon plus

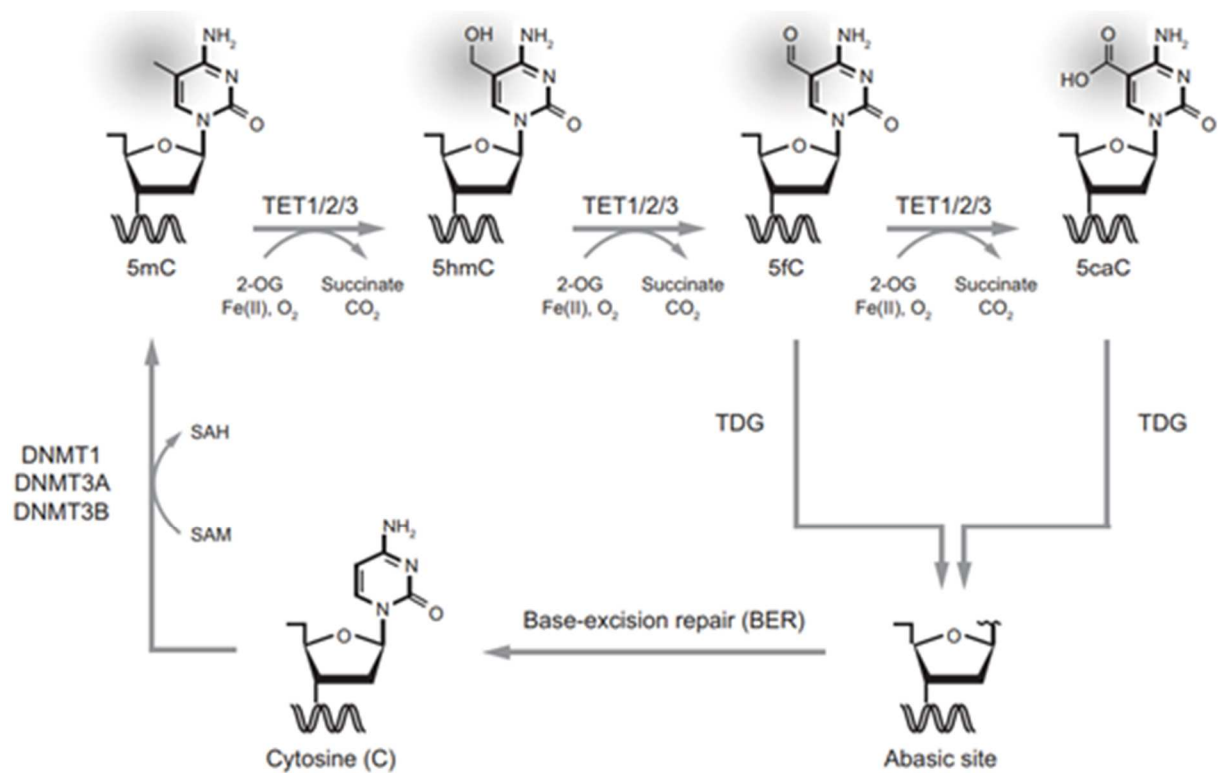


Figure 18. Cycle de méthylation / déméthylation des cytosines (Rasmussen et Helin, 2016).

Les méthyltransférases d'ADN (DNMT) catalysent le transfert d'un groupement méthyle d'un cofacteur universel, le S-adenosyl-L-méthionine (SAM), au substrat, la cytosine. Les enzymes de la famille *ten eleven translocation* (TET) sont des dioxygénases dépendantes de l' α -cétoglutarate (α -CG) qui catalysent l'oxydation de 5-méthylcytosine (5mC) en 5-hydroxyméthylcytosine (5hmC), puis 5-formylcytosine (5fC) et 5-carboxylcytosine (5caC). Alternativement, les formes 5fC et 5caC peuvent être dégradées selon un processus en deux étapes impliquant l'action de la thymine DNA glycosylase (TDG) qui supprime les bases oxydées, couplée au système de réparation par excision de base (BER) qui prend en charge le site abasique formé.

Les gènes *TET*, en particulier *TET2*, sont fréquemment mutés dans différents cancers.

précise par des approches de séquençage au bisulfite (BiSeq). Cette technique utilise un traitement au bisulfite de sodium qui induit une conversion des cytosines en uraciles (désamination), alors que les cytosines méthylées, insensibles au bisulfite, ne sont pas converties. Ainsi en comparant les séquençages avant et après traitement de l'ADN, on peut facilement identifier les sites méthylés. Ces travaux sur l'épigénome seront réalisés en collaboration avec des collègues du site clermontois, le Dr. Hicham El Alaoui (équipe Interactions Hôtes-Parasites IHP, LMGE) et le Dr. Ayhan Kocer (équipe Récepteurs nucléaires et Pathophysiologie NuReP, iGRED).

Pour la réalisation de l'ensemble de ces travaux sur le lien entre microsporidies et CCR, j'envisage pour les prochaines années l'encadrement d'un étudiant en Master 2 et d'un étudiant en thèse d'université.

3. Traitement des microsporidioses

Il n'existe actuellement aucune recommandation sur la prise en charge thérapeutique des microsporidioses, qu'elles soient intestinales ou extra-intestinales. Les microsporidioses intestinales étant spontanément résolutive chez l'immunocompétent, aucun traitement, autre que symptomatique, n'est indiqué. Chez le patient immunodéprimé, en pratique, l'immunosuppression sera corrigée autant que possible. A cela peut s'ajouter la prescription d'un traitement anti-microsporidien, *a fortiori* chez le patient pour lequel le traitement immunosuppresseur ne peut pas être modifié, le patient fragile ou avec une atteinte sévère. Parmi les molécules anti-microsporidiennes, l'albendazole, inhibiteur de la polymérisation de la tubuline, est utilisé contre les espèces du genre *Encephalitozoon*, mais n'a pas d'effet sur *E. bienewisi*. La fumagilline, une mycotoxine produite par le champignon *Aspergillus fumigatus* et inhibant la méthionine amino-peptidase de type 2 (MetAP2), est la molécule de référence pour le traitement des infections à *E. bienewisi* (Molina et al., 2002). Cependant cette molécule induit une hématotoxicité qui, bien que réversible, peut mettre en jeu le pronostic vital. A son arrêt de production et de commercialisation en 2019 par Sanofi,

la plateforme pharmaceutique hospitalo-universitaire Fripharm (Fabrication, recherche et innovation pharmaceutique, Pr. Fabrice Pirot) des Hospices Civils de Lyon a pu exploiter les derniers stocks de matière première et a mis au point une nouvelle formulation permettant de dispenser, avec parcimonie, quelques doses. A ce jour, aucune solution pérenne n'a été trouvée une fois ce stock écoulé d'ici probablement environ trois ans. Parallèlement, le nitazoxanide, anti-parasitaire reconnu à large spectre, a vu l'ajout, parmi ses critères d'octroi en accès compassionnel, de l'indication du traitement des microsporidioses à *E. bienewisi*, suite aux succès rapportés dans quatre cas cliniques (Bicart-Sée et al., 2000; Pomares et al., 2012; Saffo and Mirza, 2019; Zhou et al., 2022), malgré l'absence de preuve réelle de son efficacité. Du fait de la centralisation des informations sur les cas pris en charge en France, nous avons alors le sentiment d'être sollicités de plus en plus fréquemment pour des microsporidioses réfractaires au traitement.

i. Etudes cliniques

Afin d'objectiver la pertinence de l'utilisation du nitazoxanide et le sentiment naissant de sa moindre efficacité, j'ai mené en tant que co-investigatrice principale, en collaboration avec le Pr. Cyril Garrouste, néphrologue au CHU de Clermont-Ferrand, une étude rétrospective multicentrique (étude NITAZOSPORE) sur la prise en charge des microsporidioses à *E. bienewisi* chez le greffé d'organe solide en France entre 2018 et 2021. Ce travail, actuellement soumis dans *Clinical Microbiology and Infection* (Garrouste et al., 2024) regroupant 154 patients issus de 26 CHU, montre que le seul fait de jouer sur l'immunosuppression est au moins aussi efficace qu'un traitement par nitazoxanide pour obtenir une rémission clinique, cependant (i) des rechutes surviennent dans 7,0 % des cas (et jusqu'à 14,3 % avec le nitazoxanide) et (ii) cette stratégie a conduit à six rejets aigus d'organe. La fumagilline est apparue très efficace pour obtenir une rémission clinique et n'est associée à aucun cas de rechute. En conclusion de cette étude inédite, nous appelons à la reprise de production de la fumagilline qui reste, encore aujourd'hui, la seule option pertinente pour les patients pour lesquels une baisse de l'immunosuppression n'est pas possible.

Parallèlement, j'ai encadré en 2022 un interne pour son mémoire de DES, le Dr. Issam Ben Rhouma, sur la caractérisation des isolats associés aux rechutes à *E. bienewisi*, afin de déterminer s'il s'agit réellement de rechutes ou bien d'une

nouvelle contamination. Pour cela, nous avons appliqué la MLST développée au sein du CNR aux isolats issus du diagnostic initial et ceux issus d'un second épisode diagnostiqué au moins 6 mois plus tard et déclarés au CNR. Nous avons montré que dans la grande majorité des cas (82 %), il s'agit bien de la même souche (Figure 19). Ce travail réalisé initialement sur 22 patients est aujourd'hui plus étoffé (39 patients) et fera l'objet d'une publication prochainement. Une des pistes physiopathologiques évoquées serait la persistance d'*E. bienewisi* dans le tissu biliaire, qui pourrait ainsi « re-essaimé » au décours d'un affaiblissement du système immunitaire (Mansfield et al., 1998; Pol et al., 1992). On peut ainsi supposer que la fumagilline serait capable de détruire les microsporidies au sein de ce sanctuaire, contrairement aux autres stratégies thérapeutiques. Il s'agit d'hypothèses que je souhaite explorer à l'aide de notre modèle animal.

L'analyse des résultats de l'étude NITAZOSPORE a également montré une hétérogénéité importante des pratiques de suivi d'efficacité sous traitement. J'envisage la réalisation d'un protocole hospitalier de recherche clinique (PHRC) afin d'étudier la pertinence d'un suivi par qPCR des selles de patients sous traitement. Ce travail permettrait également de revalider les durées de traitement, dans l'idée de les raccourcir, compte tenu de l'utilisation de molécules souvent toxiques et pouvant induire des interactions avec les autres médicaments des patients immunodéprimés.

ii. Recherche de nouveaux traitements

Ces travaux épidémiocliniques mettent en exergue le besoin d'identifier de nouvelles molécules efficaces. Très peu de travaux récents portent sur la recherche de molécules actives contre les microsporidies infectant l'Homme (Ataş et al., 2024).

J'ai initié des travaux *in vitro* de *screening* de larges panels de molécules (*Pathogen Box* puis *Pandemic Response Box* fournies par la fondation *Medicines for Malaria Venture MMV* qui met à disposition des chercheurs 400 molécules pour faire progresser les connaissances sur les maladies négligées (<https://www.mmv.org/>) sur les trois espèces du genre *Encephalitozoon*. J'ai identifié en particulier une molécule efficace sur *E. intestinalis* et *E. hellem* (Figure 20).

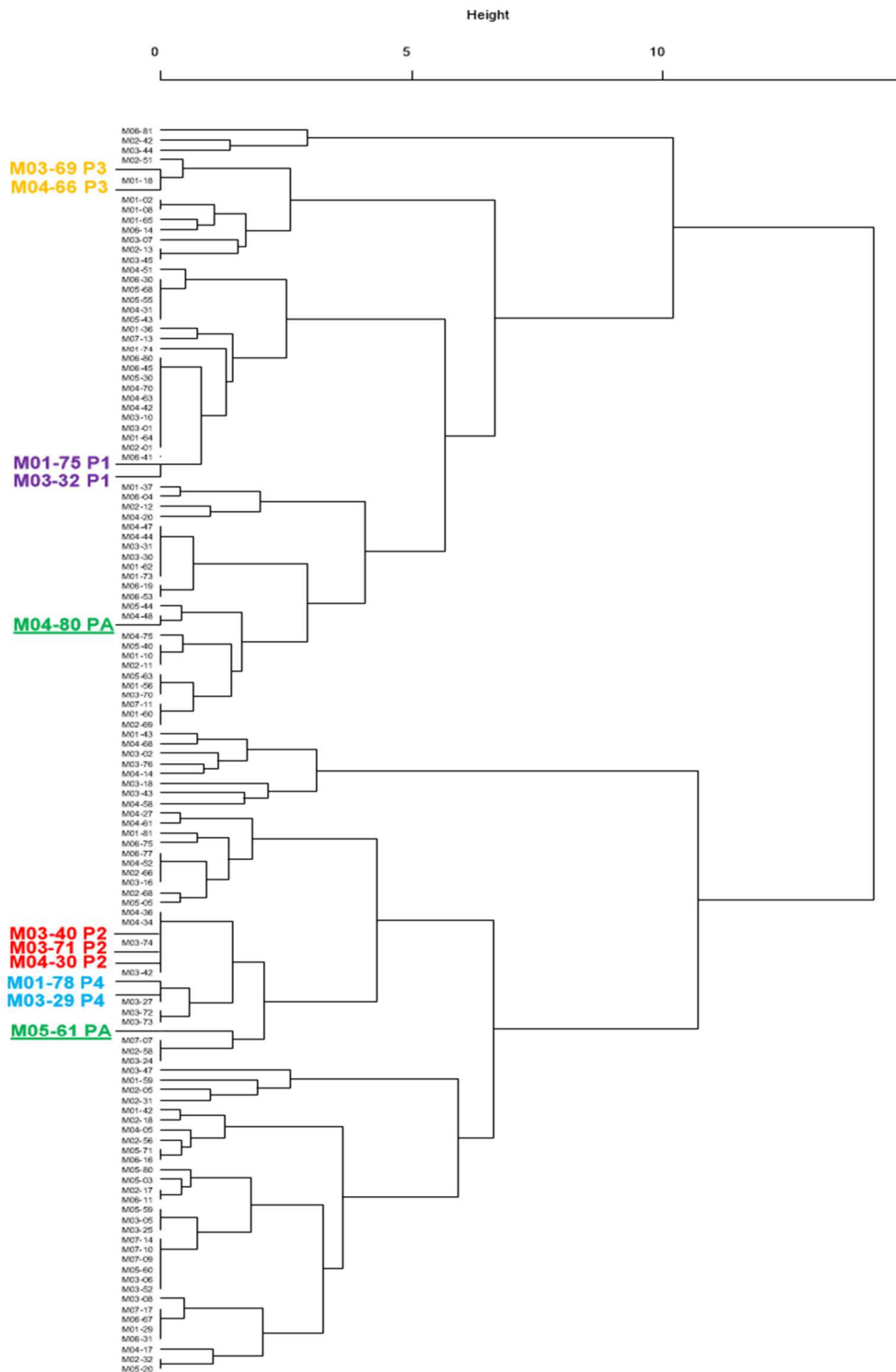


Figure 19. Classification ascendante hiérarchique des séquences concaténées de microsatellites (MS1, MS3, MS7) des isolats de patients infectés par *E. bieneusi* génotype C, adressés au CNR.

Les isolats issus d'un même patient sont indiqués par une même couleur. Parmi les cinq patients pour lesquels une rechute est suspectée, quatre sont effectivement infectés par le même isolat lors des différents épisodes. Seul un patient (en vert, souligné) a été infecté par deux isolats génétiquement distants, évoquant une nouvelle contamination.

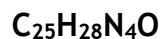
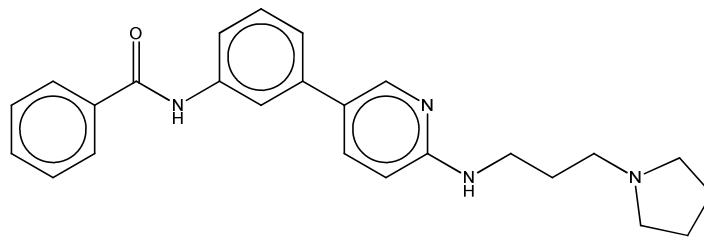


Figure 20. Molécule efficace contre *Encephalitozoon cuniculi* et *E. hellem* d'après nos tests *in vitro*.

Cette molécule est nommée MMV023953. Les données fournies par la fondation MMV indiquent une activité anti-paludéenne pour cette molécule, mais le mécanisme d'action n'est pas connu.

Nous avons obtenu *in vitro* sur cellules MRC-5 (fibroblastes embryonnaires humains) une concentration inhibitrice médiane (CI50) de 0,43 μM pour *E. cuniculi* et de 0,52 μM pour *E. hellem*, après 96 heures.

Le *screening in vitro* de molécules sera donc poursuivi sur de nouveaux isolats infectant l'Homme, qu'il s'agisse d'*Encephalitozoon* (nous essayons en effet d'axéniser au fur et à mesure les *Encephalitozoon* qui nous sont adressés dans le cadre du CNR), mais également d'*A. algerae*. Pour ce travail, nous avons obtenu le financement d'un personnel technique pendant un an renouvelable un an par la DRCI du CHU de Clermont-Ferrand (financement COMOR, Commission d'attribution des moyens de recherche).

Bien que les approches *in vitro* soient informatives, l'impasse thérapeutique concerne essentiellement *E. bienewisi*, non cultivable. Comme développé dans le chapitre précédent, la mise au point de notre modèle souris pour cette espèce est un outil précieux pour la recherche de traitements efficaces. Aucune des tentatives de modèle développées précédemment, notamment celles chez les primates non humains qui étaient les plus abouties (Green et al., 2004; Tzipori et al., 1997), n'ont été utilisées pour rechercher de nouvelles molécules.

Nous testerons donc chez l'animal les molécules ayant montré la meilleure efficacité *in vitro* sur toutes les espèces testées. Des collaborations avec des chimistes et des pharmaciens du site clermontois pourront parallèlement être envisagées afin d'aller plus loin sur les molécules sélectionnées.

IV. Conclusion

Pathogène humain connu depuis plusieurs décennies, sur le devant de la scène (tout comme de nombreux opportunistes) dans les années 80, les microsporidies ont finalement été « oubliées ». Aujourd’hui, sur la base de nos premiers travaux, nous entrevoyons un champ des possibles particulièrement étendu. Les années précédentes ont permis d’initier la thématique en se positionnant en tant qu’experts avec l’activité de CNR et en ajoutant une « teinte » eucaryote aux préoccupations de notre équipe de recherche. Mon objectif pour les années à venir est de poursuivre sur cette dynamique forte, tout en restant centrée sur les problématiques majeures liées au soin du fait de mon statut hospitalo-universitaire (**Figure 21**).

Nos travaux épidémiologiques montrent qu’il reste encore de nombreuses données à (re)découvrir concernant les microsporidies. Leur impact chez les immunocompétents, et donc, le risque épidémique associé, est un point majeur à investiguer et à surveiller. De nombreux *challenges* sont aussi à relever concernant le traitement. Les questionnements que nous avons en France sont probablement les mêmes à l’international, il sera important dans les prochaines années de partager notre expérience inédite avec d’autres pays et de s’intéresser à leurs pratiques et protocoles par le biais de collaborations. Enfin, bien que disparates dans leurs protocoles et leurs modèles d’étude, les données expérimentales disponibles dans la littérature sont en faveur d’un impact non nul des microsporidies sur les mécanismes intrinsèques des cellules qu’elles infectent. Ce constat, associé aux données épidémiologiques, nous stimule à « suivre la piste » d’un rôle de ces pathogènes dans la carcinogenèse.

Données cliniques

Etudes clinico-biologiques
Étude NITAZOSPORE
PHRC

Prise en charge chez l'immunodéprimé
en l'absence de fumagilline?
Nouvelles molécules à visée
thérapeutique?

Etudes épidémiologiques
Données CNR
Enquêtes de séroprévalence

- ✓ Financement SPF
- ✓ Ingénieur, technicien

Circulation des microsporidies dans la
population?
Déroulement de l'infection?

Identification de nouvelles molécules
Screening in vitro
Tests in vivo en modèle murin

- ✓ Financement COMOR
- ✓ Technicien

Enquêtes de séroprévalence
Projet METABIOTE
Collaboration internationale

Impact de l'infection sur les cellules?
Rôle dans la carcinogenèse colique?

Etudes mécanistiques (apoptose, cycle
cellulaire, épigénétique)
Expérimentations in vitro et in vivo

- ✓ Financement ANR?
- ✓ Etudiants: thèse de sciences, M2

Exploration de la physiopathologie
Modèle animal

Données expérimentales

Figure 21. Schéma de synthèse de mes questionnements et projets de recherche sur la thématique « Microsporidies et santé humaine », ainsi que leur financement et le personnel impliqué.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abou-El-Naga, I.F., Gaafar, M.R., Gomaa, M.M., Khedr, S.I., Achy, S.X.A.N.X.A.E., 2020. *Encephalitozoon intestinalis*: A new target for auranofin in a mice model. *Med. Mycol.* 58, 810-819.
- Accoceberry, I., Carriere, J., Thellier, M., Biligui, S., Danis, M., Datry, A., 1997. Rat model for the human intestinal microsporidian *Enterocytozoon bieneusi*. *J. Eukaryot. Microbiol.* 44, 83S.
- Agrawal, A., Houghton, L.A., Lea, R., Morris, J., Reilly, B., Whorwell, P.J., 2008. Bloating and distention in irritable bowel syndrome: the role of visceral sensation. *Gastroenterology* 134, 1882-1889.
- Ahmed, D., Eide, P.W., Eilertsen, I.A., Danielsen, S.A., Eknæs, M., Hektoen, M., Lind, G.E., Lothe, R.A., 2013. Epigenetic and genetic features of 24 colon cancer cell lines. *Oncogenesis* 2, e71.
- Akiyoshi, D.E., Morrison, H.G., Lei, S., Feng, X., Zhang, Q., Corradi, N., Mayanja, H., Tumwine, J.K., Keeling, P.J., Weiss, L.M., Tzipori, S., 2009. Genomic survey of the non-cultivable opportunistic human pathogen, *Enterocytozoon bieneusi*. *PLoS Pathog.* 5, e1000261.
- An, G., Tang, Y., Mo, B., Ran, M., He, X., Bao, J., Zhou, Z., 2020. Characterization of a Murine Model for *Encephalitozoon hellem* Infection after Dexamethasone Immunosuppression. *Microorganisms* 8, E1891.
- Argy, N., Nourrisson, C., Aboubacar, A., Poirier, P., Valot, S., Laude, A., Desoubieux, G., Pomares, C., Machouart, M., Le Govic, Y., Dalle, F., Botterel, F., Bourgeois, N., Cateau, E., Leterrier, M., Le Pape, P., Morio, F., Houze, S., 2022. Selecting a multiplex PCR panel for accurate molecular diagnosis of intestinal protists: a comparative study of Allplex® (Seegene®), G-DiaParaTrio (Diagenode®), and RIDA®GENE (R-Biopharm®) assays and microscopic examination. *Parasite* 29, 5.
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D.R., Fernandes, G.R., Tap, J., Bruls, T., Batto, J.-M., Bertalan, M., Borruel, N., Casellas, F., Fernandez, L., Gautier, L., Hansen, T., Hattori, M., Hayashi, T., Kleerebezem, M., Kurokawa, K., Leclerc, M., Levenez, F., Manichanh, C., Nielsen, H.B., Nielsen, T., Pons, N., Poulain, J., Qin, J., Sicheritz-Ponten, T., Tims, S., Torrents, D., Ugarte, E., Zoetendal, E.G., Wang, J., Guarner, F., Pedersen, O., de Vos, W.M., Brunak, S., Doré, J., MetaHIT Consortium, Antolín, M., Artiguenave, F., Blottiere, H.M., Almeida, M., Brechot, C., Cara, C., Chervaux, C., Cultrone, A., Delorme, C., Denariáz, G., Dervyn, R., Foerstner, K.U., Friss, C., van de Guchte, M., Guedon, E., Haimet, F., Huber, W., van Hylckama-Vlieg, J., Jamet, A., Juste, C., Kaci, G., Knol, J., Lakhdari, O., Layec, S., Le Roux, K., Maguin, E., Mérieux, A., Melo Minardi, R., M'rini, C., Muller, J., Oozeer, R., Parkhill, J., Renault, P., Rescigno, M., Sanchez, N., Sunagawa, S., Torrejon, A., Turner, K., Vandemeulebrouck, G., Varela, E., Winogradsky, Y., Zeller, G., Weissenbach, J., Ehrlich, S.D., Bork, P., 2011. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473, 174-180.

- Ataş, A.D., Akın-Polat, Z., Gülpınar, D.G., Şahin, N., 2024. The first evaluation of the *in vitro* effects of silver(I)-N-heterocyclic carbene complexes on *Encephalitozoon intestinalis* and *Leishmania major* promastigotes. *J. Biol. Inorg. Chem.*
- Audebert, C., Even, G., Cian, A., Blastocystis Investigation Group, Loywick, A., Merlin, S., Viscogliosi, E., Chabé, M., 2016. Colonization with the enteric protozoa *Blastocystis* is associated with increased diversity of human gut bacterial microbiota. *Sci. Rep.* 6, 25255.
- Bär, A.-K., Phukan, N., Pinheiro, J., Simoes-Barbosa, A., 2015. The Interplay of Host Microbiota and Parasitic Protozoans at Mucosal Interfaces: Implications for the Outcomes of Infections and Diseases. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 9, e0004176.
- Berg, K.C.G., Eide, P.W., Eilertsen, I.A., Johannessen, B., Bruun, J., Danielsen, S.A., Bjørnslett, M., Meza-Zepeda, L.A., Eknæs, M., Lind, G.E., Myklebost, O., Skotheim, R.I., Sveen, A., Lothe, R.A., 2017. Multi-omics of 34 colorectal cancer cell lines - a resource for biomedical studies. *Mol. Cancer* 16, 116.
- Bernard, O., 2015. Dérégulation des mécanismes de contrôle de la méthylation et de la déméthylation des cytosines dans les hémopathies malignes humaines. *Correspondances en Onco-Théranostic* IV.
- Bicart-Sée, A., Massip, P., Linas, M.D., Datry, A., 2000. Successful treatment with nitazoxanide of *Enterocytozoon bieneusi* microsporidiosis in a patient with AIDS. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44, 167-168.
- Bonnet, M., Buc, E., Sauvanet, P., Darcha, C., Dubois, D., Pereira, B., Déchelotte, P., Bonnet, R., Pezet, D., Darfeuille-Michaud, A., 2014. Colonization of the human gut by *E. coli* and colorectal cancer risk. *Clin. Cancer Res.* 20, 859-867.
- Buc, E., Dubois, D., Sauvanet, P., Raisch, J., Delmas, J., Darfeuille-Michaud, A., Pezet, D., Bonnet, R., 2013. High prevalence of mucosa-associated *E. coli* producing cyclomodulin and genotoxin in colon cancer. *PloS One* 8, e56964.
- Chadwick, V.S., Chen, W., Shu, D., Paulus, B., Bethwaite, P., Tie, A., Wilson, I., 2002. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 122, 1778-1783.
- Chehoud, C., Albenberg, L.G., Judge, C., Hoffmann, C., Grunberg, S., Bittinger, K., Baldassano, R.N., Lewis, J.D., Bushman, F.D., Wu, G.D., 2015. Fungal Signature in the Gut Microbiota of Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 21, 1948-1956.
- Costa, D., Razakandrainibe, R., Valot, S., Vannier, M., Sautour, M., Basmaciyan, L., Gargala, G., Viller, V., Lemeteil, D., Ballet, J., Dalle, F., Favennec, L., 2020. Epidemiology of Cryptosporidiosis in France from 2017 to 2019. *Microorganisms* 8.
- Cotte, L., Rabodonirina, M., Chapuis, F., Bailly, F., Bissuel, F., Raynal, C., Gelas, P., Persat, F., Piens, M.A., Trepo, C., 1999. Waterborne outbreak of intestinal microsporidiosis in persons with and without human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis.* 180, 2003-2008.
- Cougoux, A., Dalmaso, G., Martinez, R., Buc, E., Delmas, J., Gibold, L., Sauvanet, P., Darcha, C., Déchelotte, P., Bonnet, M., Pezet, D., Wodrich, H., Darfeuille-Michaud,

- A., Bonnet, R., 2014. Bacterial genotoxin colibactin promotes colon tumour growth by inducing a senescence-associated secretory phenotype. *Gut* 63, 1932-1942.
- Creuzet, E., Nourrisson, C., Chaletex, C., Poirier, P., Moniot, M., 2021. Cerebral aspergillosis in a patient on ibrutinib therapy. *Br J Haematol* 193, 1025.
- Dalmaso, G., Cougnoux, A., Delmas, J., Darfeuille-Michaud, A., Bonnet, R., 2014. The bacterial genotoxin colibactin promotes colon tumor growth by modifying the tumor microenvironment. *Gut Microbes* 5, 675-680.
- Dalton, J.P., Brindley, P.J., Donnelly, S., Robinson, M.W., 2009. The enigmatic asparaginyl endopeptidase of helminth parasites. *Trends Parasitol.* 25, 59-61.
- Decraene, V., Lebbad, M., Botero-Kleiven, S., Gustavsson, A.-M., Löfdahl, M., 2012. First reported foodborne outbreak associated with microsporidia, Sweden, October 2009. *Epidemiol. Infect.* 140, 519-527.
- Defaye, M., Nourrisson, C., Baudu, E., Lashermes, A., Meynier, M., Meleine, M., Wawrzyniak, I., Bonnin, V., Barbier, J., Chassaing, B., Godfraind, C., Gelot, A., Barnich, N., Ardid, D., Bonnet, M., Delbac, F., Carvalho, F.A., Poirier, P., 2020. Fecal dysbiosis associated with colonic hypersensitivity and behavioral alterations in chronically *Blastocystis*-infected rats. *Sci. Rep.* 10, 9146.
- Defaye, M., Nourrisson, C., Baudu, E., Wawrzyniak, I., Bonnin, V., Bonnet, M., Barnich, N., Ardid, D., Delbac, F., Carvalho, F.A., Poirier, P., 2018. Efficient and reproducible experimental infections of rats with *Blastocystis* spp. *PLoS One* 13, e0207669.
- del Aguila, C., Izquierdo, F., Granja, A.G., Hurtado, C., Fenoy, S., Fresno, M., Revilla, Y., 2006. *Encephalitozoon* microsporidia modulates p53-mediated apoptosis in infected cells. *Int. J. Parasitol.* 36, 869-876.
- Deng, L., Wojciech, L., Gascoigne, N.R.J., Peng, G., Tan, K.S.W., 2021. New insights into the interactions between *Blastocystis*, the gut microbiota, and host immunity. *PLoS Pathog.* 17, e1009253.
- Denoëud, F., Roussel, M., Noël, B., Wawrzyniak, I., Da Silva, C., Diogon, M., Viscogliosi, E., Brochier-Armanet, C., Couloux, A., Poulain, J., Segurens, B., Anthouard, V., Texier, C., Blot, N., Poirier, P., Ng, G.C., Tan, K.S.W., Artiguenave, F., Jaillon, O., Aury, J.-M., Delbac, F., Wincker, P., Vivarès, C.P., El Alaoui, H., 2011. Genome sequence of the stramenopile *Blastocystis*, a human anaerobic parasite. *Genome Biol.* 12, R29.
- Desoubeaux, G., Nourrisson, C., Moniot, M., De Kyvon, M.-A., Bonnin, V., De La Bretonnière, M.E., Morange, V., Bailly, É., Lemaïgnen, A., Morio, F., Poirier, P., 2019. Genotyping Approach for Potential Common Source of *Enterocytozoon bieneusi* Infection in Hematology Unit. *Emerg. Infect. Dis.* 25, 1625-1631.
- El Safadi, D., Cian, A., Nourrisson, C., Pereira, B., Morelle, C., Bastien, P., Bellanger, A.-P., Botterel, F., Candolfi, E., Desoubeaux, G., Lachaud, L., Morio, F., Pomares, C., Rabodonirina, M., Wawrzyniak, I., Delbac, F., Gantois, N., Certad, G., Delhaes, L., Poirier, P., Viscogliosi, E., 2016. Prevalence, risk factors for infection and subtype distribution of the intestinal parasite *Blastocystis* sp. from a large-scale multi-center study in France. *BMC Infect. Dis.* 16, 451.
- El Safadi, D., Gaayeb, L., Meloni, D., Cian, A., Poirier, P., Wawrzyniak, I., Delbac, F., Dabboussi, F., Delhaes, L., Seck, M., Hamze, M., Riveau, G., Viscogliosi, E., 2014.

- Children of Senegal River Basin show the highest prevalence of *Blastocystis* sp. ever observed worldwide. *BMC Infect. Dis.* 14, 164.
- Er-Lukowiak, M., Hänzelmann, S., Rothe, M., Moamenpour, D.T., Hausmann, F., Khatri, R., Hansen, C., Boldt, J., Bärreiter, V.A., Honecker, B., Bea, A., Groneberg, M., Fehling, H., Marggraff, C., Cadar, D., Bonn, S., Sellau, J., Lotter, H., 2023. Testosterone affects type I/type II interferon response of neutrophils during hepatic amebiasis. *Front. Immunol.* 14, 1279245.
- Fais, T., Delmas, J., Barnich, N., Bonnet, R., Dalmaso, G., 2018. Colibactin: More Than a New Bacterial Toxin. *Toxins* 10, 151.
- Feng, X., Akiyoshi, D.E., Sheoran, A., Singh, I., Hanawalt, J., Zhang, Q., Widmer, G., Tzipori, S., 2006. Serial propagation of the microsporidian *Enterocytozoon bieneusi* of human origin in immunocompromised rodents. *Infect. Immun.* 74, 4424-4429.
- Feng, Y., Li, N., Dearen, T., Lobo, M.L., Matos, O., Cama, V., Xiao, L., 2011. Development of a Multilocus Sequence Typing Tool for High-Resolution Genotyping of *Enterocytozoon bieneusi*. *Appl. Environ. Microbiol.* 77, 4822-4828.
- Ford, A.C., Lacy, B.E., Talley, N.J., 2017. Irritable Bowel Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 376, 2566-2578.
- Gagnière, J., Raisch, J., Veziat, J., Barnich, N., Bonnet, R., Buc, E., Bringer, M.-A., Pezet, D., Bonnet, M., 2016. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.* 22, 501-518.
- Garrouste, C., Poirier, P., Uro-Coste, C., Iriart, X., Kamar, N., Bonhomme, J., Calvar, E., Le Gal, S., Lanfranco, L., Autier, B., Rakoff, L., Durieux, MF., Danthu, C., Morio, F., Deltombe, C., Moreno-Sabater, A., Ouali, N., Costa, D., Bertrand, D., Chesnay, A., Gatault, P., Rabodonirina, M., Morelon, E., Dumortier, J., Sitterlé, E., Scemla, A., Hamane, S., Cachera, L., Damiani, C., Poulain, C., L'Ollivier, C., Moal, V., Delhaes, L., Kaminski, H., Cateau, E., Ecotière, L., Brunet, J., Caillard, S., Valot, S., Tinel, C., Argy, N., Raimbourg, Q., Robert, MG., Noble, J., Boignard, A., Botterel, F., Matignon, M., Bellanger, AP., Crepin, T., Leroy, J., Lionet, A., Debourgogne, A., Nicolas, M., Claudéon, J., Moniot, M., Lambert, C., Nourrisson, C., 2024. Fumagillin shortage: how to treat *Enterocytozoon bieneusi* microsporidiosis in solid organ transplant recipients in 2024? *Clin Mic Inf.* En révision.
- Green, L.C., Didier, P.J., Bowers, L.C., Didier, E.S., 2004. Natural and experimental infection of immunocompromised rhesus macaques (*Macaca mulatta*) with the microsporidian *Enterocytozoon bieneusi* genotype D. *Microbes Infect.* 6, 996-1002.
- Han, B., Pan, G., Weiss, L.M., 2021. Microsporidiosis in Humans. *Clin. Microbiol. Rev.* e0001020.
- Haro, M., Del Aguila, C., Fenoy, S., Henriques-Gil, N., 2003. Intraspecies genotype variability of the microsporidian parasite *Encephalitozoon hellem*. *J. Clin. Microbiol.* 41, 4166-4171.
- Hartuis, S., Lavergne, R.-A., Nourrisson, C., Verweij, J., Desoubeaux, G., Lussac-Sorton, F., Lemoine, J.-P., Cateau, E., Jeddi, F., Poirier, P., Le Pape, P., Morio, F., 2022. The Novodiag® Stool parasites assay, an innovative high-plex technique for fast detection of protozoa, helminths and microsporidia in stool samples: a retrospective and prospective study. *Parasite* 29, 27.

- Herman, J.G., Baylin, S.B., 2003. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N. Engl. J. Med.* 349, 2042-2054.
- Iliev, I.D., Funari, V.A., Taylor, K.D., Nguyen, Q., Reyes, C.N., Strom, S.P., Brown, J., Becker, C.A., Fleshner, P.R., Dubinsky, M., Rotter, J.I., Wang, H.L., McGovern, D.P.B., Brown, G.D., Underhill, D.M., 2012. Interactions between commensal fungi and the C-type lectin receptor Dectin-1 influence colitis. *Science* 336, 1314-1317.
- Katinka, M.D., Duprat, S., Cornillot, E., Méténier, G., Thomarat, F., Prensier, G., Barbe, V., Peyretailade, E., Brottier, P., Wincker, P., Delbac, F., El Alaoui, H., Peyret, P., Saurin, W., Gouy, M., Weissenbach, J., Vivarès, C.P., 2001. Genome sequence and gene compaction of the eukaryote parasite *Encephalitozoon cuniculi*. *Nature* 414, 450-453.
- Kondova, I., Mansfield, K., Buckholt, M.A., Stein, B., Widmer, G., Carville, A., Lackner, A., Tzipori, S., 1998. Transmission and serial propagation of *Enterocytozoon bieneusi* from humans and Rhesus macaques in gnotobiotic piglets. *Infect. Immun.* 66, 5515-5519.
- Leonard, C.A., Schell, M., Schoborg, R.V., Hayman, J.R., 2013. *Encephalitozoon intestinalis* infection increases host cell mutation frequency. *Infect. Agent. Cancer* 8, 43.
- Li, W., Feng, Y., Santin, M., 2019. Host Specificity of *Enterocytozoon bieneusi* and Public Health Implications. *Trends Parasitol.* 35, 436-451.
- Lopès, A., Billard, E., Casse, A.H., Villéger, R., Veziat, J., Roche, G., Carrier, G., Sauvanet, P., Briat, A., Pagès, F., Naimi, S., Pezet, D., Barnich, N., Dumas, B., Bonnet, M., 2020. Colibactin-positive *Escherichia coli* induce a procarcinogenic immune environment leading to immunotherapy resistance in colorectal cancer. *Int. J. Cancer* 146, 3147-3159.
- Mansfield, K.G., Carville, A., Hebert, D., Chalifoux, L., Shvetz, D., Lin, K.C., Tzipori, S., Lackner, A.A., 1998. Localization of persistent *Enterocytozoon bieneusi* infection in normal rhesus macaques (*Macaca mulatta*) to the hepatobiliary tree. *J. Clin. Microbiol.* 36, 2336-2338.
- Martín-Hernández, R., Higes, M., Sagastume, S., Juarranz, Á., Dias-Almeida, J., Budge, G.E., Meana, A., Boonham, N., 2017. Microsporidia infection impacts the host cell's cycle and reduces host cell apoptosis. *PLoS One* 12, e0170183.
- Mentzer, A.J., Brenner, N., Allen, N., Littlejohns, T.J., Chong, A.Y., Cortes, A., Almond, R., Hill, M., Sheard, S., McVean, G., UKB Infection Advisory Board, Collins, R., Hill, A.V.S., Waterboer, T., 2022. Identification of host-pathogen-disease relationships using a scalable multiplex serology platform in UK Biobank. *Nat. Commun.* 13, 1818.
- Merighi, A., Gionchiglia, N., Granato, A., Lossi, L., 2021. The Phosphorylated Form of the Histone H2AX (γ H2AX) in the Brain from Embryonic Life to Old Age. *Molecules* 26, 7198.
- Michlmayr, D., Alves de Sousa, L., Müller, L., Jokelainen, P., Ethelberg, S., Vestergaard, L.S., Schjørring, S., Mikkelsen, S., Jensen, C.W., Rasmussen, L.D., Rune Stensvold, C., 2022. Incubation Period, Spore Shedding Duration, and Symptoms of *Enterocytozoon bieneusi* Genotype C Infection in a Foodborne Outbreak in Denmark, 2020. *Clin. Infect. Dis.* 75, 468-475.

- Molina, J.-M., Tourneur, M., Sarfati, C., Chevret, S., de Gouvello, A., Gobert, J.-G., Balkan, S., Derouin, F., Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 090 Study Group, 2002. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *N. Engl. J. Med.* 346, 1963-1969.
- Momenilandi, M., Lévy, R., Sobrino, S., Li, J., Lagresle-Peyrou, C., Esmaeilzadeh, H., Fayand, A., Le Floc'h, C., Guérin, A., Mina, E.D., Shearer, D., Delmonte, O.M., Yatim, A., Mulder, K., Mancini, M., Rinchai, D., Denis, A., Neehus, A.-L., Balogh, K., Brendle, S., Rokni-Zadeh, H., Changi-Ashtiani, M., Seeleuthner, Y., Deswarte, C., Bessot, B., Cremades, C., Materna, M., Cederholm, A., Ogishi, M., Philippot, Q., Beganovic, O., Ackermann, M., Wuyts, M., Khan, T., Fouéré, S., Herms, F., Chanal, J., Palterer, B., Bruneau, J., Molina, T.J., Leclerc-Mercier, S., Prétet, J.-L., Youssefian, L., Vahidnezhad, H., Parvaneh, N., Claeys, K.G., Schrijvers, R., Luka, M., Pérot, P., Fourgeaud, J., Nourrisson, C., Poirier, P., Jouanguy, E., Boisson-Dupuis, S., Bustamante, J., Notarangelo, L.D., Christensen, N., Landegren, N., Abel, L., Marr, N., Six, E., Langlais, D., Waterboer, T., Ginhoux, F., Ma, C.S., Tangye, S.G., Meyts, I., Lachmann, N., Hu, J., Shahrooei, M., Bossuyt, X., Casanova, J.-L., Béziat, V., 2024. FLT3L governs the development of partially overlapping hematopoietic lineages in humans and mice. *Cell* 50092-8674(24)00404-5.
- Mondot, S., Poirier, P., Abou-Bacar, A., Greigert, V., Brunet, J., Nourrisson, C., Randrianarivelojosa, M., Razafindrakoto, J., Morel, E., Rakotomalala, R., Leclerc, M., Le Roux, K., Monot, C., Lepage, P., Candolfi, E., 2021. Parasites and diet as main drivers of the Malagasy gut microbiome richness and function. *Sci Rep* 11, 17630.
- Moniot, M., Nourrisson, C., Bonnin, V., Damiani, C., Argy, N., Bonhomme, J., Fréalle, E., Angebault, C., Debourogne, A., Sitterlé, E., Flori, P., Brunet, J., Dalle, F., Favennec, L., Poirier, P., French Microsporidiosis Network, 2022. Evaluation of the Bio-Evolution Microsporidia generic and typing real-time PCR assays for the diagnosis of intestinal microsporidiosis. *Parasite* 29, 55.
- Moniot, M., Nourrisson, C., Faure, C., Delbac, F., Favennec, L., Dalle, F., Garrouste, C., Poirier, P., 2021. Assessment of a Multiplex PCR for the Simultaneous Diagnosis of Intestinal Cryptosporidiosis and Microsporidiosis: Epidemiologic Report from a French Prospective Study. *J. Mol. Diagn.* 23, 417-423.
- Morio, F., Poirier, P., Le Govic, Y., Laude, A., Valot, S., Desoubeaux, G., Argy, N., Nourrisson, C., Pomares, C., Machouart, M., Dalle, F., Botterel, F., Bourgeois, N., Cateau, E., Leterrier, M., Beser, J., Lavergne, R.-A., Le Pape, P., 2019. Assessment of the first commercial multiplex PCR kit (ParaGENIE Crypto-Micro Real-Time PCR) for the detection of *Cryptosporidium* spp., *Enterocytozoon bieneusi*, and *Encephalitozoon intestinalis* from fecal samples. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 95, 34-37.
- Morio, F., Valot, S., Laude, A., Desoubeaux, G., Argy, N., Nourrisson, C., Pomares, C., Machouart, M., Le Govic, Y., Dalle, F., Botterel, F., Bourgeois, N., Cateau, E., Leterrier, M., Jeddi, F., Gaboyard, M., Le Pape, P., 2018. Evaluation of a new multiplex PCR assay (ParaGENIE G-Amoeba Real-Time PCR kit) targeting *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar/Entamoeba moshkovskii* from stool specimens: evidence for the limited performances of microscopy-based approach for amoeba species identification. *Clin. Microbiol. Infect.* 24, 1205-1209.
- Morton, E.R., Lynch, J., Froment, A., Lafosse, S., Heyer, E., Przeworski, M., Blekhman, R., Ségurel, L., 2015. Variation in Rural African Gut Microbiota Is Strongly Correlated with Colonization by *Entamoeba* and Subsistence. *PLoS Genet.* 11, e1005658.

- Nourrisson, C., Brunet, J., Flori, P., Moniot, M., Bonnin, V., Delbac, F., Poirier, P., 2020. Comparison of DNA Extraction Methods and Real-Time PCR Assays for the Detection of *Blastocystis* sp. in Stool Specimens. *Microorganisms* 8, 1768.
- Nourrisson, C., Hamane, S., Bonhomme, J., Durieux, M.-F., Foulquier, J.-B., Lesthelle, S., Moniot, M., French microsporidiosis network, Bougnoux, M.-E., Poirier, P., 2023. Case series of intestinal microsporidiosis in non-HIV patients caused by *Encephalitozoon hellem*. *Emerg. Microbes Infect.* 12, 2258997.
- Nourrisson, C., Lavergne, R.-A., Moniot, M., Morio, F., Poirier, P., 2024a. *Enterocytozoon bieneusi*, a human pathogen. *Emerg. Microbes Infect.* En révision.
- Nourrisson, C., Le Gal, S., Moniot, M., Delbac, F., Bail, J.-P., Nevez, G., Poirier, P., 2021a. Peritonitis in 2 French Women. *Clin. Infect. Dis.* 72, 173-176.
- Nourrisson, C., Moniot, M., Tressol, M., Lambert, C., Fréalle, E., Robert-Gangneux, Costa, D., Basmaciyan, L., Poirier, P., 2024b. Multicenter comparative study of *Enterocytozoon bieneusi* DNA extraction methods from stool samples, and mechanical pretreatment protocols evaluation. *Sci. Rep.* En révision.
- Nourrisson, C., Moniot, M., Vercruyssen, L., Bonnin, V., Pereira, B., Barnich, N., Jary, M., Pezet, D., Gagnière, J., Poirier, P., 2024c. Increased levels of anti-*Encephalitozoon intestinalis* antibodies in patients with colorectal cancer compared to healthy individuals. *PLoS Negl. Trop. Dis.* En révision.
- Nourrisson, C., Scanzi, J., Brunet, J., Delbac, F., Dapoigny, M., Poirier, P., 2021b. Prokaryotic and Eukaryotic Fecal Microbiota in Irritable Bowel Syndrome Patients and Healthy Individuals Colonized With *Blastocystis*. *Front. Microbiol.* 12, 713347.
- Nourrisson, C., Scanzi, J., Pereira, B., NkoudMongo, C., Wawrzyniak, I., Cian, A., Viscogliosi, E., Livrelli, V., Delbac, F., Dapoigny, M., Poirier, P., 2014. *Blastocystis* is associated with decrease of fecal microbiota protective bacteria: comparative analysis between patients with irritable bowel syndrome and control subjects. *PLoS One* 9, e111868.
- Nourrisson, C., Wawrzyniak, I., Cian, A., Livrelli, V., Viscogliosi, E., Delbac, F., Poirier, P., 2016. On *Blastocystis* secreted cysteine proteases: a legumain-activated cathepsin B increases paracellular permeability of intestinal Caco-2 cell monolayers. *Parasitology* 143, 1713-1722.
- Osman, M., El Safadi, D., Cian, A., Benamrouz, S., Nourrisson, C., Poirier, P., Pereira, B., Razakandrainibe, R., Pinon, A., Lambert, C., Wawrzyniak, I., Dabboussi, F., Delbac, F., Favennec, L., Hamze, M., Viscogliosi, E., Certad, G., 2016. Prevalence and Risk Factors for Intestinal Protozoan Infections with *Cryptosporidium*, *Giardia*, *Blastocystis* and *Dientamoeba* among Schoolchildren in Tripoli, Lebanon. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 10, e0004496.
- Pérez-Rodríguez, M., Partida-Rodríguez, O., Camorlinga-Ponce, M., Flores-Luna, L., Lazcano, E., Gómez, A., Herrera-Goepfert, R., Medrano-Guzmán, R., Torres, J., 2017. Polymorphisms in HLA-DQ genes, together with age, sex, and *Helicobacter pylori* infection, as potential biomarkers for the early diagnosis of gastric cancer. *Helicobacter* 22.
- Piche, T., Barbara, G., Aubert, P., Bruley des Varannes, S., Dainese, R., Nano, J.L., Cremon, C., Stanghellini, V., De Giorgio, R., Galmiche, J.P., Neunlist, M., 2009. Impaired

- intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut* 58, 196-201.
- Poirier, P., Wawrzyniak, I., Vivarès, C.P., Delbac, F., El Alaoui, H., 2012. New insights into *Blastocystis* spp.: a potential link with irritable bowel syndrome. *PLoS Pathog.* 8, e1002545.
- Pol, S., Romana, C., Richard, S., Carnot, F., Dumont, J.L., Bouche, H., Pialoux, G., Stern, M., Pays, J.F., Berthelot, P., 1992. *Enterocytozoon bieneusi* infection in acquired immunodeficiency syndrome-related sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 102, 1778-1781.
- Polonais, V., Mazet, M., Wawrzyniak, I., Texier, C., Blot, N., El Alaoui, H., Delbac, F., 2010. The human microsporidian *Encephalitozoon hellem* synthesizes two spore wall polymorphic proteins useful for epidemiological studies. *Infect. Immun.* 78, 2221-2230.
- Pomares, C., Santín, M., Miegerville, M., Espern, A., Albano, L., Marty, P., Morio, F., 2012. A new and highly divergent *Enterocytozoon bieneusi* genotype isolated from a renal transplant recipient. *J. Clin. Microbiol.* 50, 2176-2178.
- Rasmussen, K.D., Helin, K., 2016. Role of TET enzymes in DNA methylation, development, and cancer. *Genes Dev.* 30, 733-750.
- Redondo, F., Hurtado-Marcos, C., Izquierdo, F., Cuéllar, C., Fenoy, S., Sáez, Y., Magnet, Á., Galindo-Regal, L., Uribe, N., López-Bañeres, M., Jiménez, A.I., Llombart-Cussac, A., Del Águila, C., Andreu-Ballester, J.C., 2022. Latent Microsporidia Infection Prevalence as a Risk Factor in Colon Cancer Patients. *Cancers* 14, 5342.
- Saffo, Z., Mirza, N., 2019. Successful treatment of *Enterocytozoon bieneusi* gastrointestinal infection with nitazoxanide in a immunocompetent patient. *IDCases* 18, e00586.
- Scanlon, M., Shaw, A.P., Zhou, C.J., Visvesvara, G.S., Leitch, G.J., 2000. Infection by microsporidia disrupts the host cell cycle. *J. Eukaryot. Microbiol.* 47, 525-531.
- Sears, C., Garrett, W.S., 2014. Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe* 15(3):317-28.
- Sokol, H., Leducq, V., Aschard, H., Pham, H.-P., Jegou, S., Landman, C., Cohen, D., Liguori, G., Bourrier, A., Nion-Larmurier, I., Cosnes, J., Seksik, P., Langella, P., Skurnik, D., Richard, M.L., Beaugerie, L., 2017. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut* 66, 1039-1048.
- Stensvold, C.R., Clark, C.G., 2020. Pre-empting Pandora's Box: *Blastocystis* Subtypes Revisited. *Trends Parasitol.* 36, 229-232.
- Tan, J., McKenzie, C., Potamitis, M., Thorburn, A.N., Mackay, C.R., Macia, L., 2014. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv. Immunol.* 121, 91-119.
- Tzipori, S., Carville, A., Widmer, G., Kotler, D., Mansfield, K., Lackner, A., 1997. Transmission and establishment of a persistent infection of *Enterocytozoon bieneusi*, derived from a human with AIDS, in simian immunodeficiency virus-infected rhesus monkeys. *J. Infect. Dis.* 175, 1016-1020.

- van Gool, T., Biderre, C., Delbac, F., Wentink-Bonnema, E., Peek, R., Vivarès, C.P., 2004. Serodiagnostic studies in an immunocompetent individual infected with *Encephalitozoon cuniculi*. *J. Infect. Dis.* 189, 2243-2249.
- Vega-Benedetti, A.F., Loi, E., Zavattari, P., 2022. DNA methylation alterations caused by *Leishmania* infection may generate a microenvironment prone to tumour development. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 12, 984134.
- Wands, J., 2007. Hepatocellular carcinoma and sex. *N. Engl. J. Med.* 357, 1974-1976.
- Wang, Y., Huang, J.-M., Zhou, Y.-L., Almeida, A., Finn, R.D., Danchin, A., He, L.-S., 2020. Phylogenomics of expanding uncultured environmental *Tenericutes* provides insights into their pathogenicity and evolutionary relationship with *Bacilli*. *BMC Genomics* 21, 408.
- Wawrzyniak, I., Courtine, D., Osman, M., Hubans-Pierlot, C., Cian, A., Nourrisson, C., Chabe, M., Poirier, P., Bart, A., Polonais, V., Delgado-Viscogliosi, P., El Alaoui, H., Belkorchia, A., van Gool, T., Tan, K.S.W., Ferreira, S., Viscogliosi, E., Delbac, F., 2015. Draft genome sequence of the intestinal parasite *Blastocystis* subtype 4-isolate WR1. *Genomics Data* 4, 22-23.
- Wawrzyniak, I., Poirier, P., Viscogliosi, E., Dionigia, M., Texier, C., Delbac, F., Alaoui, H., 2013. *Blastocystis*, an unrecognized parasite: an overview of pathogenesis and diagnosis. *Ther Adv Infect Dis* 1, 167-78.
- Wawrzyniak, I., Texier, C., Poirier, P., Viscogliosi, E., Tan, K.S.W., Delbac, F., El Alaoui, H., 2012. Characterization of two cysteine proteases secreted by *Blastocystis* ST7, a human intestinal parasite. *Parasitol. Int.* 61, 437-442.
- Weber, R., Bryan, R.T., Schwartz, D.A., Owen, R.L., 1994. Human microsporidial infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 7, 426-461.
- WGO, 2009. Syndrome de l'intestin irritable : Une approche globale.
- Xiao, L., Li, L., Moura, H., Sulaiman, I., Lal, A.A., Gatti, S., Scaglia, M., Didier, E.S., Visvesvara, G.S., 2001. Genotyping *Encephalitozoon hellem* isolates by analysis of the polar tube protein gene. *J. Clin. Microbiol.* 39, 2191-2196.
- Yao, P., Millwood, I., Kartsonaki, C., Mentzer, A.J., Allen, N., Jeske, R., Butt, J., Guo, Y., Chen, Y., Walters, R., Lv, J., Yu, C., Plummer, M., de Martel, C., Clifford, G., Li, L.-M., Waterboer, T., Yang, L., Chen, Z., 2022. Sero-prevalence of 19 infectious pathogens and associated factors among middle-aged and elderly Chinese adults: a cross-sectional study. *BMJ Open* 12, e058353.
- Zhou, L., Guan, Z., Chen, C., Zhu, Q., Qiu, S., Liu, Y., Li, M., Zeng, W., Wang, H., Gao, Y., Yuan, Y., Zhang, H., Ruan, G., Pan, X., 2022. The successful treatment of *Enterocytozoon bieneusi* Microsporidiosis with nitazoxanide in a patient with B-ALL: A Case Report. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 12, 1072463.