

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ PARIS-SACLAY**PROCÈS-VERBAL DE SOUTENANCE DE THÈSE***A compléter et à déposer au service de scolarité à l'issue de la soutenance*

Nom et Prénom : WONGDONTREE Paprapach
Diplôme : Microbiologie
Titre de la thèse : Adaptation de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques ciblant FASII dans l'hôte et stratégies de potentialisation des activités antibiotiques
École Doctorale : Agriculture, Alimentation, Biologie, Environnement et Santé
Directeur(s) de thèse : Jamila ANBA-MONDOLONI et Alexandra GRUSS
Lieu de soutenance : INRAE, Domaine de Vilvert, JOUY-EN-JOSAS (78)
Date et heure : 18 décembre 2023 à 14h30
Soutenance ☒ PUBLIQUE ☐ À HUIS-CLOS
Cotutelle de thèse : ☐ OUI ☒ NON

Président du jury : Pr. Stéphanie BULLY-NOUË (nom, prénom à préciser, date et signature)

le 18 décembre 2023

S. Bully

Le jury prononce:

☒ L'admission au grade de doctorat, sous réserve de finalisation du dépôt légal de la thèse (voir avis du jury sur la finalisation du dépôt légal de la thèse)

☐ L'ajournement

Après avoir prononcé la décision d'admission, le président de jury invite le docteur à prêter serment* :

"En présence de mes pairs.

Parvenue à l'issue de mon doctorat en 'Microbiologie', et ayant ainsi pratiqué, dans ma quête du savoir, l'exercice d'une recherche scientifique exigeante, en cultivant la rigueur intellectuelle, la réflexivité éthique et dans le respect des principes de l'intégrité scientifique, je m'engage, pour ce qui dépendra de moi, dans la suite de ma carrière professionnelle quel qu'en soit le secteur ou le domaine d'activité, à maintenir une conduite intègre dans mon rapport au savoir, mes méthodes et mes résultats."

"In the presence of my peers.

With the completion of my doctorate in 'Microbiology', in my quest for knowledge, I have carried out demanding research, demonstrated intellectual rigour, ethical reflection, and respect for the principles of research integrity. As I pursue my professional career, whatever my chosen field, I pledge, to the greatest of my ability, to continue to maintain integrity in my relationship to knowledge, in my methods and in my results."

☒ A l'issue de la soutenance Madame WONGDONTREE Paprapach a prêté serment

* Selon l'article 19bis de l'arrêté du 25 mai 2016 fixant le cadre national de la formation et les modalités conduisant à la délivrance du diplôme national de doctorat, modifié par l'arrêté du 26 août 2022, « A l'issue de la soutenance et en cas d'admission, le docteur prêche serment, individuellement en s'engageant à respecter les principes et exigences de l'intégrité scientifique dans la suite de sa carrière professionnelle, quel qu'en soit le secteur ou le domaine d'activité ».

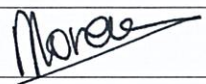
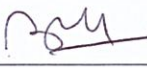

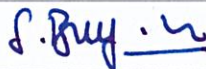

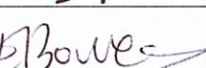
Direction de la thèse et, le cas échéant, co-encadrement du doctorant ou de la doctorante :

Prénom NOM	Rôle	Grade	Affiliations
Jamila ANBA-MONDOLONI	Directrice de thèse	PhD	UR : MICALIS- Microbiologie de l'Alimentation au service de la santé humaine Etablissement : Université Paris-Saclay GS Biosphera - Biologie, Société, Ecologie & Environnement, Ressources, Agriculture & Alimentation
Alexandra GRUSS	Codirecteur de thèse	DREM	UR : MICALIS- Microbiologie de l'Alimentation au service de la santé humaine Etablissement : Université Paris-Saclay GS Biosphera - Biologie, Société, Ecologie & Environnement, Ressources, Agriculture & Alimentation

La Direction de thèse ne signe en aucun cas le procès-verbal de soutenance. Pour être valides, les documents de soutenance ne doivent pas être modifiés.

Désignation des membres du jury avec voix délibérative

Les membres du jury attestent avoir pris part à la décision d'admission ou d'ajournement. Ils attestent que le directeur ou la directrice de thèse, ainsi que toute autre personne ayant participé à la direction de la thèse ou l'encadrement du doctorant ou de la doctorante, n'a pas pris part à la décision.

Civilité, NOM, Prénom	Fonction	Titre	Visio conférence**	Signature
Mme Karen MOREAU	Rapporteur <input type="checkbox"/> Président*	Professeure des universités	NON	
Mme Béatrice PY	Rapporteur <input type="checkbox"/> Président*	Directrice de recherche	NON	
M. Andreas PESCHEL	Examinateur <input type="checkbox"/> Président*	Professeur	NON	
Mme Stéphanie BURY-MONÉ	Examinateur <input checked="" type="checkbox"/> Président*	Professeure des universités	NON	
M. Christophe GRANGEASSE	Examinateur <input type="checkbox"/> Président*	Directeur de recherche	NON	
Mme Emmanuelle BOUVERET	Examinateur <input type="checkbox"/> Président*	Chargée de recherche	NON	

* Selon l'article 18 de l'arrêté du 25 mai 2016 fixant le cadre national de la formation et les modalités conduisant à la délivrance du diplôme national de doctorat, les membres du jury désignent parmi eux un président.

Le président du Jury doit être professeur des universités ou assimilé.

« Le directeur de thèse, ainsi que toute autre personne ayant participé à la direction de la thèse, ne prend pas part à la décision. »

** Le président du jury signe le PV pour chacun des membres du jury en visioconférence et joint les procurations signées.

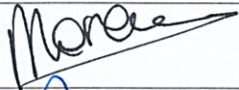
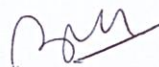
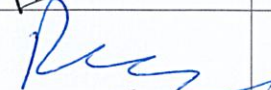

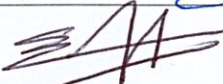
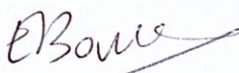
Nom et prénom du doctorant : WONGDONTREE Paprapach

Titre de la thèse : Adaptation de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques ciblant FASII dans l'hôte et stratégies de potentialisation des activités antibiotiques

École Doctorale : Agriculture, Alimentation, Biologie, Environnement et Santé

Date de la soutenance : 18 décembre 2023

Président du jury : Pr. S. BURY-MONÉ (À COMPLÉTER)**Membres du jury avec voix délibérative :**

Nom	Signature	Nom	Signature
Karen MOREAU		Béatrice PY	
Andreas PESCHEL		Stéphanie BURY-MONÉ	
Christophe GRANGEASSE		Emmanuelle BOUVERET	

*Les membres du jury attestent avoir pris connaissance de l'intégralité du rapport.**Ils attestent que le directeur ou la directrice de thèse, ainsi que toute autre personne ayant participé à la direction de la thèse ou l'encadrement du doctorant ou de la doctorante, n'a pas pris part à la décision.**Si le rapport comporte plusieurs pages ou s'il est rédigé sur un document distinct, il devra être paraphé sur chaque page et signé par le Président du jury.*

Rapport de soutenance de thèse

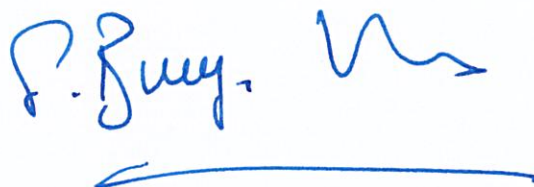
Madame Paprapach WONGDONTREE nous a présenté ce jour ses travaux de thèse sur l'adaptation de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques ciblant FASII dans l'hôte et les stratégies de potentialisation des activités antibiotiques.

En introduction, Mme WONGDONTREE a fait un excellent état de l'art des connaissances concernant la virulence de *S. aureus* et son adaptation aux antibiotiques ciblant la voie FASII de biosynthèse des acides gras. Le rappel de ce contexte a permis de poser très clairement les questions traitées dans le cadre de la thèse, centrées autour de la caractérisation des facteurs impliqués dans l'adaptation de *S. aureus* au traitement par des antibiotiques ciblant FASII, et l'impact de cette adaptation sur le *fitness* bactérien en vue de l'élaboration de nouvelles approches thérapeutiques. Dans une première partie, Mme WONGDONTREE a présenté les résultats des analyses protéomiques qui ont permis de mettre en évidence que l'adaptation aux antibiotiques ciblant FASII est associée à une augmentation de la réponse au stress concomitante à une diminution de l'expression de marqueurs de virulence. Une moindre virulence des bactéries *S. aureus* adaptées a été observée dans un modèle d'infection d'insectes. En outre, ses travaux ont démontré que l'ajout de peroxyde d'hydrogène augmente l'incorporation d'acides gras d'origine exogène, accélérant l'adaptation aux antibiotiques ciblant FASII. L'importance du régulateur PerR dans ces processus a été détaillée. Dans une seconde partie, Mme WONGDONTREE a présenté les résultats démontrant que l'adaptation des bactéries aux antibiotiques ciblant FASII est associée à une perte de production d'acides lipotéichoïques, corrélée à une augmentation du pool de cardiolipines et d'acides téichoïques de paroi. La troisième partie de la présentation a porté sur l'action synergique d'une bithérapie dirigée contre *S. aureus*, associant des antibiotiques ciblant la voie FASII et la production de ces acides téichoïques de paroi. La présentation s'est ouverte sur une discussion et mise en perspective de l'ensemble des résultats permettant d'identifier les pistes de recherche à explorer à l'issue de ces travaux.

La présentation des travaux, réalisée en anglais, a été très synthétique et claire. Le jury a notamment apprécié les qualités didactiques de Mme WONGDONTREE. Cette présentation a fait ressortir l'ampleur, en quantité et en qualité, de ce travail de thèse très intégré et original. La présentation s'est ouverte sur une discussion très intéressante avec l'ensemble des membres du jury qui a permis de révéler la très grande maturité scientifique de Mme WONGDONTREE ainsi que sa capacité à élaborer des réponses très structurées basées sur une très large connaissance des travaux dans le domaine de recherche exploré.

En fonction de l'ensemble de ces éléments, le jury a donc félicité Mme WONGDONTREE et l'a déclarée, à l'unanimité, digne de recevoir le grade de Docteur de l'école doctorale « Agriculture, Alimentation, Biologie, Environnement et Santé » de l'Université Paris-Saclay, spécialité « Microbiologie ».

Jouy-en-Josas, le 18 décembre 2023



Thesis defense report

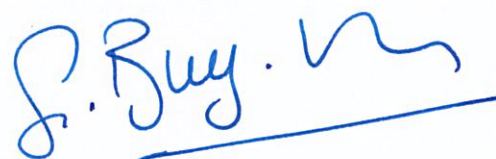
Ms Paprapach WONGDONTREE today presented her thesis work on the adaptation of *Staphylococcus aureus* to FASII-targeted antibiotics in the host environments, and strategies to potentiate antibiotic activity.

In her introduction, Ms. WONGDONTREE gave an excellent overview of the state of the art concerning the virulence of *S. aureus* and its adaptation to antibiotics targeting the FASII pathway of fatty acid biosynthesis. This background provided a clear framework for the questions addressed in this thesis, centered on the characterization of the factors involved in the adaptation of *S. aureus* to FASII-targeted antibiotics, and its impact on bacterial fitness, with a view to developing new therapeutic approaches. In the first part, Ms. WONGDONTREE presented the results of proteomic analyses which revealed that adaptation to FASII-targeted antibiotics is associated with an increased stress response concomitant with a decreased expression of virulence markers. A lower virulence of adapted *S. aureus* bacteria was observed in an insect infection model. In addition, her work demonstrated that the addition of hydrogen peroxide increased the incorporation of fatty acids of exogenous origin, accelerating adaptation to FASII-targeted antibiotics. The importance of the PerR regulator in these processes was detailed. In the second part, Ms. WONGDONTREE presented results demonstrating that bacterial adaptation to FASII-targeted antibiotics is associated with a loss of lipoteichoic acid production, correlated with an increase in the pool of cardiolipins and wall teichoic acids. The third part of the presentation focused on the synergistic action of bitherapy against *S. aureus*, combining antibiotics targeting the FASII pathway and the production of these wall teichoic acids. The presentation opened with a discussion of all the results, putting them into perspective and identifying the research avenues to be explored as a result of this work.

The presentation of the work, in English, was very well structured and clear. The jury particularly appreciated Ms. WONGDONTREE's didactic skills. The presentation highlighted the quantity and quality of this highly integrated and original thesis work. The presentation opened with a very interesting discussion with all the members of the jury, revealing Ms. WONGDONTREE's great scientific maturity and her ability to elaborate highly structured answers based on a very broad knowledge of the work in the field of research explored.

On the basis of all these elements, the jury congratulated Ms. WONGDONTREE and unanimously declared her worthy of the grade of Doctor in the "Agriculture, Food, Biology, Environment and Health" doctoral school of the University of Paris-Saclay, specializing in "Microbiology".

Jouy-en-Josas, December 18, 2023



**AVIS DU JURY SUR LA FINALISATION
DU DEPOT LEGAL DE LA THÈSE**

La thèse est une œuvre de l'esprit protégée par le droit d'auteur, qui est sécurisée par le dépôt légal de la thèse.

Titre de la thèse : Adaptation de Staphylococcus aureus aux antibiotiques ciblant FASII dans l'hôte et stratégies de potentialisation des activités antibiotiques

Nom et prénom de l'auteur : WONGDONTREE WONGDONTREE Paprapach

Date de soutenance : 18 décembre 2023

Membres du jury avec voix délibérative : Mme Karen MOREAU

Mme Béatrice PY

M. Andreas PESCHEL

Mme Stéphanie BURY-MONÉ

M. Christophe GRANGEASSE

Mme Emmanuelle BOUVERET

Thèse confidentielle : non

Embargo sur la diffusion : OUI Embargo demandé jusqu'au 19 décembre 2024

(durée de l'embargo limitée à 5 ans, avec prolongation possible, sur demande motivée et justifiée de l'auteur à fournir au plus tôt un an après la soutenance)

À l'issue de la soutenance, le jury estime que la thèse ci-dessus mentionnée :

☒ Le dépôt légal peut être finalisé, après des modifications mineures sur la thèse

Des modifications mineures seront toujours nécessaires, **au moins pour mentionner sur la page de couverture le nom du président du jury.**

☐ Le dépôt légal ne peut être finalisé qu'après des corrections majeures à effectuer par l'auteur dans un délai de trois mois et après validation par le Président du jury.

Si des corrections majeures sont demandées, identification du membre du Jury désigné par le président pour vérifier les corrections :

Nom, prénom, titre et fonction dans le jury :

..... (A compléter)

Dans ce cas, le président du jury complète, date et signe le formulaire de vérification des corrections majeures apportées à la thèse et le remet au membre du jury chargé de la vérification.

Nom, prénom, date et signature du Président du jury :

BURY-MONÉ Stéphanie
18 décembre 2023

S. Bury-Moné