

TITRE DU PROJET : La purge lipidique des pesticides : mécanismes physiologiques et conservation évolutive - LIPIDIC_PURGE

Descriptif du projet de thèse (devra inclure les rubriques suivantes) :

Nom et label de l'unité de recherche : L'unité d'accueil est l'UMR Procédés Alimentaires et Microbiologiques (UMR PAM), équipe Vin-ALiment-Microbiologie-Stress (VALMIS) et plus particulièrement la sous-équipe du Pr Dalle Frédéric
Localisation : Bâtiment B3, UFR Sciences de Santé, 15, bd de Lattre de Tassigny, 21079 DIJON CEDEX

Nom du directeur de thèse : Pr Dalle Frédéric

Co-directeur de thèse : Dr Bon Fabienne

Adresse courriel du contact scientifique : frederic.dalle@u-bourgogne.fr

Titre de la thèse : **La purge lipidique des pesticides : mécanismes physiologiques et conservation évolutive - Impact sur la composition du microbiote intestinal.**

L'actualité a souligné la diminution de la biodiversité dans notre environnement, avec une baisse sensible chez les oiseaux et dramatique chez les insectes. La disparition des colonies d'abeilles est représentative de cette tendance et est multifactorielle. Les infections sont citées, mais l'exposition à différentes catégories de pesticides est l'un des suspects majeurs. Dans un projet précédent financé par l'ANR, l'équipe UPR 9022 (Dr Dominique Ferrandon, CNRS Strasbourg) a reproduit chez l'organisme modèle *Drosophila melanogaster*, la mouche du vinaigre, une observation originale réalisée chez l'abeille, à savoir qu'une infection par un parasite fongique intracellulaire, une microsporidie, devient beaucoup plus grave lorsque celle-ci est exposée à des quantités sublétales d'un insecticide utilisé en agriculture et aussi pour des applications domestiques, le fipronil. Les insectes succombent plus rapidement, sans toutefois que la charge parasitaire augmente. Nos études sur l'infection de la drosophile par une microsporidie nous ont permis de découvrir qu'un lipide particulier, le phosphatidate, limite de manière critique la prolifération du parasite, lequel pille les réserves lipidiques de son hôte. L'équipe UPR 9022 (Dr Dominique Ferrandon, CNRS Strasbourg) a remarqué que ce phénomène de déplétion du corps gras survient plus rapidement en présence du pesticide et, de manière inattendue, que l'exposition au fipronil seul entraîne aussi la perte des réserves lipidiques. Ainsi, il apparaît que l'insecte succombe suite à l'épuisement de ses réserves énergétiques résultant d'une compétition inattendue entre le parasite et le pesticide pour les lipides de l'hôte. En fait, le fipronil n'induit pas l'oxydation des lipides, mais leur perte au niveau de certains entérocytes par l'extrusion de larges globules lipidiques dans la lumière intestinale par un mécanisme rappelant la lactation des mammifères. **La purge lipidique apparaît ainsi comme un mécanisme de résilience ouvrant un nouveau chapitre inattendu dans le domaine de la détoxification des xénobiotiques ingérés.** En parallèle, notre équipe a pu montrer que ce phénomène de purge lipidique était également observé chez des cellules intestinales humaines exposées au fipronil. Collectivement ces données suggèrent que **l'exposition au fipronil a un impact profond sur la physiologie de l'hôte tant invertébré que mammifère (dont l'homme).**

Le projet de thèse proposé sera adossé au projet ANR Lipidic_Purge, porté par l'équipe UPR 9022 (Dr Dominique Ferrandon, CNRS Strasbourg) et pour lequel notre équipe est partenaire (Pr Frédéric Dalle, Equipe VAIMiS, UMR PAM, Dijon). Ce projet vise à mieux comprendre les mécanismes par lesquels certains pesticides utilisés abondamment en agriculture, dont le Fipronil, ont contribué au déclin des colonies d'abeilles domestiques (*Apis mellifera*). Ainsi les objectifs du projet ANR Lipidic_Purge seront de préciser les mécanismes cellulaires et moléculaires de la purge lipidique faisant suite à l'exposition de modèles invertébrés et mammifères au fipronil. **En complément de ces travaux et dans le contexte de cette demande de financement FEDER**, nous proposons d'étudier l'impact de l'exposition au fipronil sur la composition du microbiote intestinal (MI) dans des modèles mammifères *in vivo* et *in vitro*. En effet, l'expulsion de lipides cellulaires par purge lipidique vers le compartiment luminal digestif modifie la composition de l'environnement digestif en lipides, lesquels ont une influence considérable sur la composition du microbiote. De même, il a été clairement montré que l'exposition aux pesticides, dont le fipronil, modifie la composition du microbiote digestif dans des modèles invertébrés (abeille) et mammifères (rat, souris). Au total ces données suggèrent fortement que l'exposition aux pesticides induit une dysbiose (i.e. modification de la composition) du microbiote digestif, dont les conséquences sur la santé sont de plus en plus évidentes. En effet, le MI humain abrite un consortium de 10^{13} à 10^{14} cellules microbiennes (incluant archées, eubactéries, protistes, champignons et virus). En cas de dysbiose (i.e. changement dans la composition ou la stabilité du MI), les altérations de la flore peuvent être associées à des désordres métaboliques ou immunitaires (e.g. allergies, cancer, pathologies cardiovasculaires, diabète, MICI ...) mais également à des perturbations des fonctions motrices et cognitives.

Objectif principal du projet de thèse :

L'objectif sera de consolider nos données préliminaires afin de confirmer que la purge lipidique est un mécanisme conservé évolutivement chez les vertébrés. Cette question sera abordée d'une part en culture de cellules intestinales et d'autre part *in vivo* chez la souris. De même, les mécanismes cellulaires et moléculaires de la purge lipidique observée dans nos modèles cellulaires mammifères seront précisés. Cette étude initiera une dissection fine d'un mécanisme de détoxification encore très mystérieux et susceptible d'influer aussi bien sur notre propre santé que celle des insectes.

Objectifs secondaires : En complément de cet objectif principal, les objectifs secondaires seront :

- 1- Sur un modèle mammifère *in vivo* (modèle souris) :
 - o De préciser les conséquences de l'exposition au fipronil sur la composition du microbiote digestif ;
 - o De préciser les conséquences de la purge lipidique sur la composition du microbiote digestif ;
 - o De préciser les liens de cause à effet existant entre exposition au Fipronil, la purge lipidique et les perturbations du microbiote digestif, en étudiant l'accumulation de métabolites secondaires accompagnant la dysbiose.

- 2- Sur un modèle *in vitro* maîtrisé par le laboratoire, composé de la lignée cellulaire entérocytaire humaine Caco-2 et *Candida albicans*, une levure modèle appartenant au microbiote :
 - o Décrire l'impact de l'exposition du fipronil sur les interactions entre *Candida albicans* et les cellules intestinales ;

- o Décrire l'impact la purge lipidique sur les interactions entre *Candida albicans* et les cellules intestinales ;
- o Décrire l'influence de la purge lipidique sur les phénotypes et/ou sur la virulence de *Candida albicans* ;
- o Après sélection de métabolites d'intérêt mis en évidence lors de l'étude *in vivo*, décrire leurs influences sur les phénotypes et/ou sur la virulence de *Candida albicans* ;

Cette partie aura pour but d'établir si le fipronil et les molécules associées favorisent le caractère pathogène opportuniste de résidents commensaux du MI (modèle *Candida albicans*).

Collaborations : ce projet se fera en collaboration entre (1) l'UMR PAM, Equipe VAIMiS (Pr. Frédéric Dalle), (2) l'UPR9022 du CNRS; IBMC, Strasbourg (Dr. Dominique Ferrandon) et (3) l'unité de biologie et pathogénicité fongique, INRA USC2019, Institut Pasteur, Paris (Pr. Christophe d'Enfert). Le candidat sera amené à interagir avec ces trois équipes.

Savoir-faire : le candidat bénéficiera de l'expertise de l'équipe d'accueil dans les techniques de biologie cellulaire et moléculaire et dans l'étude des interactions hôte-pathogène dans des modèles *ex vivo* et *in vivo* déjà validés.

Compétences acquises au cours de la thèse et requises. Ce projet permettra au candidat d'acquérir de nombreuses compétences techniques et théoriques nécessaires à la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires et dans le contexte des interactions hôte-pathogène : maîtrise des modèles *ex vivo* et *in vivo*, immuno-histochimie des cellules et tissus, microscopie confocale, électronique, biologie cellulaire, biologie moléculaire (RT-qPCR, dual RNA-Seq), immunologie, microbiologie pasteurienne.

Financement du projet - partie Recherche (montants acquis, type de contrat)

Projet ANR Lipidic_Purge (122 480 euros)

Résumé en français (1800 caractères)

Le projet vise à mieux comprendre (i) les mécanismes par lesquels certains pesticides utilisés abondamment en agriculture, dont le Fipronil, ont contribué au déclin des colonies d'abeilles domestiques et (ii) le risque pour l'homme exposé à ces mêmes pesticides. Des données préliminaires obtenues par notre équipe montrent que la purge lipidique intestinale observée chez des invertébrés exposés au fipronil est également observée chez des cellules intestinales humaines exposées à ce même pesticide. Collectivement ces données suggèrent que l'exposition au fipronil a un impact profond sur la physiologie de l'hôte tant invertébré que mammifère (dont l'homme), induisant notamment des perturbations cellulaires (i.e. purge lipidique) dont nous savons qu'elles peuvent modifier de la composition du microbiote digestif (MI). Ainsi les objectifs du projet seront de préciser les mécanismes cellulaires et moléculaires de la purge lipidique faisant suite à l'exposition de modèles mammifères *in vitro* et *in vivo* au fipronil. En parallèle, l'impact de l'exposition au fipronil sur la composition du microbiote intestinal (MI) sera abordé dans des modèles mammifères *in vivo* et *in vitro*. Ces travaux s'inscrivent dans les axes Santé, environnement, contaminants de la région BFC. Dans le contexte du campus BFC et du pôle de compétitivité Vitagora, le potentiel de valorisation de ces travaux est important puisque ces données permettront d'envisager le développement et la commercialisation de formules alimentaires visant à restaurer les perturbations du microbiote digestif

faisant suite à l'exposition de l'homme à des résidus de pesticides présents dans la nourriture, l'eau et l'environnement, laquelle constitue actuellement une question majeure de santé publique.

Résumé en anglais (1800 caractères)

The project aims to better understand (i) the mechanisms by which pesticides widely used in agriculture, including Fipronil, have contributed to the decline of honey bee colonies and (ii) the risk to humans exposed to these same pesticides. Preliminary data obtained by our team shows that the intestinal lipidic purge observed in invertebrates exposed to fipronil is also observed in human intestinal cells exposed to this same pesticide. Collectively, these data suggest that exposure to fipronil has a profound impact on the physiology of the host, both invertebrate and mammal (including humans), notably inducing cellular disturbances (i.e. lipidic purge) which we know can modify the composition of the intestinal microbiota (IM). Thus, the objectives of the project will be to specify the cellular and molecular mechanisms of the lipidic purge process following the exposure of in vitro and in vivo mammalian models to fipronil. In parallel, the impact of exposure to fipronil on the composition of the intestinal microbiota (IM) will be addressed in mammalian models in vivo and in vitro. These works are part of the Health, environment and contaminants axes of the BFC region. In the context of the BFC campus and the Vitagora competitiveness cluster, the potential for promoting this work is significant since this data will make it possible to envisage the development and marketing of food formulas aimed at restoring the disturbances of the digestive microbiota following the human exposure to pesticide residues in food, water and the environment, which is currently a major public health issue.

Publications des 3 dernières années

(publications référencées ISI, avec indication du quartile de sa catégorie ISI pour chaque journal). Donner la référence de la base de données si elle est différente de l'ISI.

1. Albac S, Schmitz A, Lopez-Alayon C, d'Enfert C, Sautour M, Ducreux A, Labruère-Chazal C, Laue M, Holland G, Bonnin A, Dalle F. *Candida albicans* is able to use M cells as a portal of entry across the intestinal barrier in vitro. *Cell Microbiol.* 2016 Feb;18(2):195-210. doi: 10.1111/cmi.12495 (Q1).
2. Laude A, Valot S, Desoubieux G, Argy N, Nourrisson C, Pomares C, Machouart M, Le Govic Y, Dalle F, Botterel F, Bourgeois N, Cateau E, Letierrier M, Le Pape P, Morio F. 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 Feb;22(2):190.e1-8. doi: 10.1016/j.cmi.2015.10.019. Review (Q1).
3. Le Govic Y, Guyot K, Certad G, Deschildre A, Novo R, Mary C, Sendid B, Viscogliosi E, Favennec L, Dei-Cas E, Fréalle E, Dutoit E; ANOFEL *Cryptosporidium* National Network.. Assessment of microscopic and molecular tools for the diagnosis and follow-up of cryptosporidiosis in patients at risk. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016 Jan;35(1):137-48. doi: 10.1007/s10096-015-2519-2 (Q2).
4. Chiquet C, Aptel F, Combey-de Lambert A, Bron AM, Campolmi N, Palombi K, Thuret G, Rouberol F, Cornut PL, Creuzot-Garcher C; FRIENDS (French Institutional Endophthalmitis Study) group. Occurrence and risk factors for retinal detachment after pars plana vitrectomy in acute postcataract bacterial endophthalmitis. *Br J Ophthalmol.* 2016 Oct;100(10):1388-92. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307359 (Q2-1-1).
5. Chretien ML, Legouge C, Pagès PB, Lafon I, Ferrant E, Plocque A, Favennec C, Estivalet L, Bottolier-Lemallaz E, Dalle F, Bastie JN, Bernard A, Caillot D.

- Emergency and elective pulmonary surgical resection in haematological patients with invasive fungal infections: a report of 50 cases in a single centre. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Sep;22(9):782-787. doi: 10.1016/j.cmi.2015.12.029 (Q1).
6. Roques M, Chretien ML, Favennec C, Lafon I, Ferrant E, Legouge C, Plocque A, Golfier C, Duvillard L, Amoureux L, Bastie JN, Maurin-Bernier L, Dalle F, Caillot D. Evolution of procalcitonin, C-reactive protein and fibrinogen levels in neutropenic leukaemia patients with invasive pulmonary aspergillosis or mucormycosis. *Mycoses.* 2016 Jun;59(6):383-90. doi: 10.1111/myc.12487 (Q1-2).
 7. Goyer M, Loiselet A, Bon F, L'Ollivier C, Laue M, Holland G, Bonnin A, Dalle F. Intestinal Cell Tight Junctions Limit Invasion of *Candida albicans* through Active Penetration and Endocytosis in the Early Stages of the Interaction of the Fungus with the Intestinal Barrier. *PLoS One.* 2016 Mar 2;11(3):e0149159. doi: 10.1371/journal.pone.0149159 (Q1).
 8. Bougnoux ME, Dannaoui E, Accoceberry I, Angoulvant A, Bailly E, Botterel F, Chevrier S, Chouaki T, Cornet M, Dalle F, Datry A, Dupuis A, Fekkar A, Gangneux JP, Guitard J, Hennequin C, Le Govic Y, Le Pape P, Maubon D, Ranque S, Sautour M, Sendid B, Chandener J. Multicenter Comparison of the Etest and EUCAST Methods for Antifungal Susceptibility Testing of *Candida* Isolates to Micafungin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Jul 22;60(8):5088-91. doi: 10.1128/AAC.00630-16 (Q1).
 9. Angebault C, Lanternier F, Dalle F, Schimpf C, Roupie AL, Dupuis A, Agathine A, Scemla A, Paubelle E, Caillot D, Neven B, Frange P, Suarez F, d'Enfert C, Lortholary O, Bougnoux ME. Prospective Evaluation of Serum β -Glucan Testing in Patients With Probable or Proven Fungal Diseases. *Open Forum Infect Dis.* 2016 Jun 16;3(3):ofw128. doi: 10.1093/ofid/ofw128.
 10. Brunet J, Lemoine JP, Pesson B, Valot S, Sautour M, Dalle F, Muller C, Borni-Duval C, Caillard S, Moulin B, Pfaff AW, Razakandrainibe R, Abou-Bacar A, Favennec L, Candolfi E. Ruling out nosocomial transmission of *Cryptosporidium* in a renal transplantation unit: case report. *BMC Infect Dis.* 2016 Aug 2;16:363. doi: 10.1186/s12879-016-1661-5 (Q1).
 11. Jullien V, Azoulay E, Schwebel C, Le Saux T, Charles PE, Cornet M, Souweine B, Klouche K, Jaber S, Trouillet JL, Bruneel F, Cour M, Cousson J, Meziani F, Gruson D, Paris A, Darmon M, Garrouste-Orgeas M, Navellou JC, Foucrier A, Allaouchiche B, Das V, Gangneux JP, Ruckly S, Wolff M, Timsit JF; EMPIRICUS Trial Study Group.. Population pharmacokinetics of micafungin in ICU patients with sepsis and mechanical ventilation. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Jan;72(1):181-189 (Q1).
 12. Edel-Hermann V, Sautour M, Gautheron N, Laurent J, Aho S, Bonnin A, Sixt N, Hartemann P, Dalle F, Steinberg C. A Clonal Lineage of *Fusarium oxysporum* Circulates in the Tap Water of Different French Hospitals. *Appl Environ Microbiol.* 2016 Oct 14;82(21):6483-6489 (Q1).
 13. Lee KZ, Lestradet M, Socha C, Schirmeier S, Schmitz A, Spenlé C, Lefebvre O, Keime C, Yamba WM, Bou Aoun R, Liegeois S, Schwab Y, Simon-Assmann P, Dalle F, Ferrandon D. Enterocyte Purge and Rapid Recovery Is a Resilience Reaction of the Gut Epithelium to Pore-Forming Toxin Attack. *Cell Host Microbe.* 2016 Dec 14;20(6):716-730. doi: 10.1016/j.chom.2016.10.010 (Q1).
 14. Girardin G, Renault P, Bon F, Capowiez L, Chadoeuf J, Krawczyk C, Courault D. Viruses carried to soil by irrigation can be aerosolized later during windy spells. *Agronomy for Sustainable Development.* 2016 Dec 36(4). DOI: 10.1007/s13593-016-0393-7 (Q1).
 15. Jullien V, Azoulay E, Schwebel C, Le Saux T, Charles PE, Cornet M, Souweine B, Klouche K, Jaber S, Trouillet JL, Bruneel F, Cour M, Cousson J, Meziani F, Gruson D, Paris A, Darmon M, Garrouste-Orgeas M, Navellou JC, Foucrier A, Allaouchiche B, Das V, Gangneux JP, Ruckly S, Wolff M, Timsit JF; EMPIRICUS Trial Study Group.. Population pharmacokinetics of micafungin in ICU patients with sepsis and mechanical ventilation. *J*

- Antimicrob Chemother. 2017 Jan;72(1):181-189.
16. Lanternier F, Amazzough K, Favennec L, Mamzer-Bruneel MF, Abdoul H, Turret J, Decramer S, Zuber J, Scemla A, Legendre C, Lortholary O, Bougnoux ME; ANOFEL Cryptosporidium National Network and Transplant Cryptosporidium Study Group. Cryptosporidium spp. Infection in Solid Organ Transplantation: The Nationwide "TRANSCRYPTO" Study. Transplantation. 2017 Apr;101(4):826-830.
 17. Robert-Gangneux F, Brenier-Pinchart MP, Yera H, Belaz S, Varlet-Marie E, Bastien P; Molecular Biology Study Group of the French National Reference Center for Toxoplasmosis. Evaluation of Toxoplasma ELITE MGB Real-Time PCR Assay for Diagnosis of Toxoplasmosis. J Clin Microbiol. 2017 May;55(5):1369-1376.
 18. Coron N, Pihet M, Fréalle E, Lemeille Y, Pinel C, Pelloux H, Gargala G, Favennec L, Accoceberry I, Durand-Joly I, Dalle F, Huet F, Fanton A, Boldron A, Loeuille GA, Domblides P, Coltey B, Pin I, Llerena C, Troussier F, Person C, Marguet C, Wizla N, Thumerelle C, Turck D, Bui S, Fayon M, Duhamel A, Prévotat A, Wallaert B, Leroy S, Bouchara JP, Delhaes L. Toward the Standardization of Mycological Examination of Sputum Samples in Cystic Fibrosis: Results from a French Multicenter Prospective Study. Mycopathologia. 2018 Feb;183(1):101-117.
 19. Yera H, Ménégaut L, Brenier-Pinchart MP, Touafek F, Bastien P, Dalle F; Molecular Biology study group of the French National Reference Centre for Toxoplasmosis. Evaluation of five automated and one manual methods for Toxoplasma and human DNA extraction from artificially spiked amniotic fluid. Clin Microbiol Infect. 2018 Jan 23. pii: S1198-743X(18)30068-5.
 20. Basmaciyan L, Gabrielle PH, Valot S, Sautour M, Buisson JC, Creuzot-Garcher C, Dalle F. Oestrus ovis external ophthalmomyiasis: a case report in Burgundy France. BMC Ophthalmol. 2018 Dec 22;18(1):335. doi: 10.1186/s12886-018-1003-z.
 21. Sautour M, Chrétien ML, Valot S, Lafon I, Basmaciyan L, Legouge C, Verrier T, Gonssaud B, Abou-Hanna H, Dalle F, Caillot D. First case of proven invasive pulmonary infection due to Trichoderma longibrachiatum in a neutropenic patient with acute leukemia. J Mycol Med. 2018 Dec;28(4):659-662. doi: 10.1016/j.mycmed.2018.10.001. Epub 2018 Oct 26.
 22. Basmaciyan L, Burlet B, Ramla S, Blot M, Mahy S, Aubriot-Lorton MH, Valot S, Grelat M, Sautour M, Grenouillet F, Knapp J, Millon L, Piroth L, Martin L, Dalle F. First Case of Human Primary Vertebral Cystic Echinococcosis Due to *Echinococcus Ortleppi*. J Clin Med. 2018 Nov 15;7(11). pii: E443. doi: 10.3390/jcm7110443.
 23. Bohm A, Salmon-Rousseau A, Gentil A, Dalle F. Myelitis and tenosynovitis attributed to toxocariasis. Joint Bone Spine. 2019 May;86(3):405-406. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.09.014. Epub 2018 Sep 28. No abstract available.
 24. Goudal A, Laude A, Valot S, Desoubreaux G, Argy N, Nourrisson C, Pomares C, Machouart M, Le Govic Y, Dalle F, Botterel F, Bourgeois N, Cateau E, Leterrier M, Lavergne RA, Beser J, Le Pape P, Morio F. 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 Jan;93(1):33-36. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.07.012. Epub 2018 Jul 25.
 25. Costa D, Razakandrainibe R, Sautour M, Valot S, Basmaciyan L, Gargala G, Lemeteil D; French national network on surveillance of human Cryptosporidiosis, Favennec L, Dalle F. Human cryptosporidiosis in immunodeficient patients in France (2015-2017). Exp Parasitol. 2018 Sep;192:108-112. doi: 10.1016/j.exppara.2018.08.001. Epub 2018 Aug 11.
 26. Znaidi S, van Wijlick L, Hernández-Cervantes A, Sertour N, Desseyn JL, Vincent F, Atanassova R, Gouyer V, Munro CA, Bachellier-Bassi S, Dalle F, Jouault T, Bougnoux ME, d'Enfert C. Systematic gene overexpression in *Candida albicans* identifies a regulator of early adaptation to the

- mammalian gut. *Cell Microbiol.* 2018 Nov;20(11):e12890. doi: 10.1111/cmi.12890. Epub 2018 Aug 7.
27. 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. Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Oct;219(4):386.e1-386.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2018.05.031. Epub 2018 Jun 2.
 28. Caillot D, Legouge C, Lafon I, Ferrant E, Pagès PB, Plocque A, Estivalet L, Valot S, Dalle F, Abou Hanna H, Chretien ML. [Retrospective study of 25 cases of pulmonary mucormycosis in acute leukaemia]. *Rev Mal Respir.* 2018 Apr;35(4):452-464. doi: 10.1016/j.rmr.2017.11.009. Epub 2018 May 10. Review. French.
 29. Mosnier E, Martin N, Razakandraine R, Dalle F, Roux G, Buteux A, Favennec L, Brousse P, Guarmit B, Blanchet D, Epelboin L, Girouin C, Martin E, Djossou F, Nacher M, Demar M. Cryptosporidiosis Outbreak in Immunocompetent Children from a Remote Area of French Guiana. *Am J Trop Med Hyg.* 2018 Jun;98(6):1727-1732. doi: 10.4269/ajtmh.17-0609. Epub 2018 Apr 19.
 30. Baraquin A, Hervouet E, Richou C, Flori P, Peixoto P, Azizi A, Delabrousse E, Blagosklonov O, Umhang G, Bresson-Hadni S, Valot B, Grenouillet F; EchinoVista study group. Circulating cell-free DNA in patients with alveolar echinococcosis. *Mol Biochem Parasitol.* 2018 Jun;222:14-20. doi: 10.1016/j.molbiopara.2018.04.004. Epub 2018 Apr 18.
 31. Marechal E, Barry F, Dalle F, Basmaciyan L, Valot S, Sautour M, Duvillard C, Chavanet P, Piroth L, Blot M. Fatal invasive otitis with skull base osteomyelitis caused by *Saksenea vasiformis*. *QJM.* 2018 Jul 1;111(7):499-500. doi: 10.1093/qjmed/hcy068. No abstract available.
 32. 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. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Nov;24(11):1205-1209. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.007. Epub 2018 Feb 15.
 33. Basmaciyan L, Bon F, Paradis T, Lapaquette P, Dalle F. "*Candida Albicans* Interactions With The Host: Crossing The Intestinal Epithelial Barrier". *Tissue Barriers.* 2019;7(2):1612661. doi: 10.1080/21688370.2019.1612661. Epub 2019 Jun 12.
 34. Le Gal S, Toubas D, Totet A, Dalle F, Abou Bacar A, Le Meur Y, Nevez G; Anofel Association. Pneumocystis Infection Outbreaks in Organ Transplantation Units in France: A Nation-Wide Survey. *Clin Infect Dis.* 2019 Oct 21. pii: ciz901. doi: 10.1093/cid/ciz901. [Epub ahead of print].
 35. 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 RA, Le Pape P. 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 Sep;95(1):34-37. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.04.004. Epub 2019 Apr 15.
 36. Blot M, Bruyère R, Chavanet P, Dalle F, Piroth L, Quenot JP, Charles PE. Influenza infection and bacteremic pneumococcal pneumonia. *Med Mal Infect.* 2019 Sep;49(6):483-484. doi: 10.1016/j.medmal.2019.03.014. Epub 2019 Apr 5. No abstract available.

37. Al Azzaz J, Rieu A, Aires V, Delmas D, Chluba J, Winckler P, Bringer MA, Lamarche J, Vervandier-Fasseur D, Dalle F, Lapaquette P, Guzzo J. Resveratrol-Induced Xenophagy Promotes Intracellular Bacteria Clearance in Intestinal Epithelial Cells and Macrophages. *Front Immunol.* 2019 Jan 14;9:3149. doi: 10.3389/fimmu.2018.03149. eCollection 2018.