

[U]

HAL BIBLIO

Résistance aux antibiotiques & Microbiome intestinal

Analyse bibliométrique multi-axes par intelligence artificielle

Co-citation network · Consensus clustering · Synthèse Claude Sonnet 4.5 · Méta-analyse Claude Opus 4.6

3

AXES DE RECHERCHE

1,710

ARTICLES-SOURCES

6 405

RÉFÉRENCES CO-CITÉES

9

CLUSTERS

AXE 1

Résistome et transfert génétique

937 articles-sources · 11 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 937 articles · 3 clusters

AXE 2

Stratégies de préservation du microbiote

625 articles-sources · 8 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 625 articles · 3 clusters

AXE 3

Profilage métagénomique et personnalisation

148 articles-sources · 8 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 148 articles · 3 clusters

Sommaire

PRÉAMBULE

–	Méthodologie	2
–	Synthèse des connaissances	2
–	Synthèse croisée multi-axes	2

AXE 1 – RÉSISTOME ET TRANSFERT GÉNÉTIQUE

1.1	Analyse bibliométrique · 937 articles · 3 clusters	9
1.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster	?

AXE 2 – STRATÉGIES DE PRÉSERVATION DU MICROBIOTE

2.1	Analyse bibliométrique · 625 articles · 3 clusters	23
2.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster	?

AXE 3 – PROFILAGE MÉTAGÉNOMIQUE ET PERSONNALISATION

3.1	Analyse bibliométrique · 148 articles · 3 clusters	9
3.2	Bibliographie détaillée · Top 30 par cluster	?

HAL Biblio — UMAN[ia] 2026 · Résistance aux antibiotiques & Microbiome intestinal

Méthodologie

SOURCE

OpenAlex + PubMed — base ouverte de ~250M de publications (OpenAlex) complétée par PubMed (NCBI) pour les articles récents non encore indexés.

CLUSTERING

Double algorithme Leiden + Louvain avec détection de consensus pour identifier les noyaux thématiques stables. Réseau cappé à 5 000 articles.

MÉTA-ANALYSE

Claude Opus 4.6 (Anthropic) — synthèse croisée multi-axes, gaps structurels, convergences transversales.

RÉSEAU

Graphes de co-citation (articles cités ensemble ≥ 2 fois), enrichis par similarité sémantique via embeddings SPECTER (Allen AI).

SYNTHÈSE CLUSTERS

Claude Sonnet 4.5 (Anthropic) — analyse structurée de chaque cluster avec références aux 30 articles les plus cités.

DATE D'ANALYSE

16 mars 2026

Synthèse des connaissances

{n_arts} articles-sources · 20 articles-sources clés cités · Claude Opus 4.6

Synthèse croisée multi-axes : Résistance aux antibiotiques & Microbiome intestinal

Cette synthèse intègre les données issues de trois axes d'analyse complémentaires portant sur l'écosystème microbien intestinal et son rôle dans la résistance aux antibiotiques. Le corpus exploré couvre les infrastructures méthodologiques bioinformatiques, les stratégies de préservation du microbiote (incluant la transplantation fécale), et l'épidémiologie globale de la résistance antimicrobienne. L'enjeu clinique est majeur : la résistance bactérienne est responsable d'environ 4,95 millions de décès associés en 2019 [1], tandis que l'infection à *Clostridioides difficile* cause près de 29 000 décès annuels aux États-Unis [2]. Le microbiome intestinal apparaît comme un réservoir critique de gènes de résistance (résistome) et un levier thérapeutique potentiel via sa modulation ciblée.

1. Le microbiome intestinal comme réservoir du résistome humain

PREUVES SOLIDES

Preuves. Les données métagénomiques démontrent que le microbiome intestinal héberge une diversité considérable de gènes de résistance aux antibiotiques, constituant un résistome commensal [3]. L'identification de gènes de résistance dans des sédiments vieux de 30 000 ans confirme l'ancienneté évolutive de ces mécanismes [4]. Les outils bioinformatiques comme ResFinder permettent désormais l'identification systématique des gènes de résistance acquis à partir de séquences génomiques complètes [5], avec une capacité croissante de prédiction des phénotypes à partir des génotypes [6].

Contradictions. La présence de gènes de résistance n'implique pas nécessairement leur expression fonctionnelle ou leur transmissibilité aux pathogènes. L'écart entre potentiel génétique et risque clinique réel reste insuffisamment caractérisé.

Limites. Les pipelines d'analyse (QIIME, DADA2) et les bases de données (SILVA, CARD) présentent des biais méthodologiques variables. La standardisation inter-études demeure problématique, limitant les méta-analyses quantitatives.

2. Transfert horizontal de gènes et mobilome intestinal

PREUVES MODÉRÉES

Preuves. Les éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons, intégrons) constituent le vecteur principal de dissémination des résistances [7]. L'émergence de la résistance plasmidique à la colistine via MCR-1 [8] et des carbapénémases NDM-1 [9] illustre la dynamique du transfert horizontal dans l'environnement intestinal. Les analyses phylogénétiques (RAxML, MAFFT) permettent de retracer ces événements de transfert.

Contradictions. La fréquence réelle du transfert horizontal in vivo dans l'intestin humain reste débattue. Les conditions expérimentales in vitro ne reflètent pas nécessairement la dynamique du milieu intestinal.

Limites. Le suivi longitudinal du mobilome intestinal chez des cohortes humaines est rare. Les interactions entre pression de sélection antibiotique et taux de transfert nécessitent des modèles intégratifs.

3. Dysbiose antibiotique et susceptibilité infectieuse

PREUVES SOLIDES

Preuves. L'infection à *Clostridioides difficile* représente le paradigme de la dysbiose iatrogène, avec acquisition nosocomiale documentée chez 13% des patients hospitalisés [10]. L'émergence de la souche hypervirulente NAP1/BI/027, résistante aux fluoroquinolones, a provoqué des épidémies majeures [11]. Les facteurs périnataux (mode d'accouchement, exposition antibiotique précoce) influencent durablement la composition du microbiote et la susceptibilité à l'entérocolite nécrosante [12].

Contradictions. Tous les antibiotiques ne présentent pas le même risque de dysbiose. Les spectres étroits versus larges montrent des impacts différentiels insuffisamment caractérisés en pratique clinique.

Limites. Les biomarqueurs prédictifs de susceptibilité à la dysbiose post-antibiotique restent à valider en cohortes prospectives.

4. Transplantation de microbiote fécal et restauration écologique

PREUVES SOLIDES

Preuves. Un essai randomisé fondateur a démontré la supériorité de la transplantation de microbiote fécal (TMF) sur la vancomycine pour les infections récidivantes à *C. difficile* [13]. Les mécanismes impliquent la restauration du métabolisme des acides biliaires secondaires par des espèces clés comme *Clostridium scindens* [14], ainsi que l'induction de cellules T régulatrices coliques [15].

Contradictions. Le risque de transmission de pathogènes ou de gènes de résistance via la TMF n'est pas négligeable. La standardisation des préparations et les critères de sélection des donneurs varient considérablement.

Limites. L'efficacité de la TMF au-delà de l'ICD récidivante (notamment pour l'éradication du résistome) reste à démontrer dans des essais contrôlés.

5. Programmes de bon usage et alternatives thérapeutiques

PREUVES MODÉRÉES

Preuves. Les programmes de bon usage des antimicrobiens (antimicrobial stewardship) sont recommandés par les guidelines internationales [16]. La fidaxomicine a démontré un taux de récurrence moindre que la vancomycine pour les souches non-NAP1 [17]. La phagothérapie personnalisée émerge comme alternative prometteuse [18], et l'apprentissage automatique accélère la découverte de nouvelles molécules [19].

Contradictions. L'impact réel des programmes de stewardship sur le résistome intestinal (versus la résistance clinique) est rarement mesuré. Les approches de spectre étroit ne sont pas toujours disponibles ou économiquement viables.

Limites. La personnalisation du traitement antimicrobien basée sur le profil métagénomique individuel reste conceptuelle, sans protocoles validés en pratique clinique.

MÉCANISME	EFFET	PRINCIPALES PREUVES	NIVEAU DE PREUVE
Résistome commensal	Réservoir de gènes transférables	Métagénomique, identification dans sédiments anciens	FORT

MÉCANISME	EFFET	PRINCIPALES PREUVES	NIVEAU DE PREUVE
Transfert horizontal plasmidique	Dissémination MCR-1, NDM-1	Études génomiques, phylogénie	MODÉRÉ
Dysbiose antibiotique	Susceptibilité à <i>C. difficile</i>	Essais cliniques, études épidémiologiques	FORT
TMF	Restauration écologique, résolution ICD	Essais randomisés contrôlés	FORT
Métabolisme biliaire	Inhibition de <i>C. difficile</i>	Études mécanistiques, modèles murins	MODÉRÉ
Cellules T régulatrices	Immunomodulation par Clostridium	Études immunologiques	MODÉRÉ
Phagothérapie	Alternative aux antibiotiques	Séries de cas, études pilotes	ÉMERGENT
IA pour découverte	Identification de nouvelles molécules	Preuves de concept computationnelles	ÉMERGENT

LACUNES DE RECHERCHE IDENTIFIÉES

- **Dynamique du transfert in vivo** : Les taux réels de transfert horizontal de gènes de résistance dans l'intestin humain en conditions physiologiques restent non quantifiés.
- **Biomarqueurs de susceptibilité** : Aucun panel validé ne permet de prédire la vulnérabilité individuelle à la dysbiose post-antibiotique ou à l'acquisition de résistances.
- **Impact du spectre antibiotique** : Les comparaisons systématiques entre antibiotiques à spectre étroit versus large sur le résistome intestinal sont insuffisantes.
- **TMF et résistome** : L'effet de la transplantation fécale sur la composition du résistome du receveur n'est pas caractérisé à long terme.
- **Surveillance environnementale intégrée** : Les flux de gènes de résistance entre environnement, chaîne alimentaire et microbiome humain manquent de modélisation quantitative.
- **Standardisation métagénomique** : L'absence de protocoles harmonisés limite la reproductibilité et la comparabilité des études sur le résistome.

QUESTIONS DE RECHERCHE SUGGÉRÉES

→ La TMF peut-elle être optimisée pour réduire simultanément le portage de gènes de résistance et prévenir les infections récidivantes ?

→ Quels signatures métagénomiques permettent de stratifier le risque individuel de colonisation par des bactéries multirésistantes ?

→ Comment le passage à des antibiotiques à spectre étroit affecte-t-il quantitativement la diversité et la transmissibilité du résistome intestinal ?

→ Les thérapies combinant phages et modulation du microbiote offrent-elles une synergie contre les infections à Gram-négatifs multirésistants ?

3/4 axes analysés → 75% de convergence thématique

Les trois axes présentent une convergence remarquable autour de la centralité du microbiome intestinal dans l'écologie de la résistance aux antibiotiques. L'axe méthodologique fournit l'infrastructure bioinformatique (R, DESeq2, ResFinder, QIIME) nécessaire aux deux autres axes. L'axe épidémiologique établit le fardeau clinique et les mécanismes moléculaires de dissémination, tandis que l'axe thérapeutique propose des interventions correctrices (TMF, stewardship, phagothérapie). La principale zone de tension réside dans l'écart entre la caractérisation génomique extensive du résistome et la traduction clinique limitée de ces données en stratégies personnalisées. L'absence de l'axe 2 (non fourni) limite l'évaluation de la couverture thématique complète, mais les axes disponibles couvrent le continuum allant de la méthodologie à la clinique.

RÉFÉRENCES DE LA SYNTHÈSE GLOBALE

- Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, et al. (2022). *Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis*. The Lancet, 399(10325):629-655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0
- Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. (2015). *Burden of Clostridium difficile infection in the United States*. New England Journal of Medicine, 372(9):825-834. DOI: 10.1056/NEJMoa1408913
- Forslund K, Sunagawa S, Kultima JR, et al. (2013). *Country-specific antibiotic use practices impact the human gut resistome*. Genome Research, 23(7):1163-1169. DOI: 10.1101/gr.155465.113
- D'Costa VM, King CE, Kalan L, et al. (2011). *Antibiotic resistance is ancient*. Nature, 477(7365):457-461. DOI: 10.1038/nature10388
- Zankari E, Hasman H, Cosentino S, et al. (2012). *Identification of acquired antimicrobial resistance genes*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 67(11):2640-2644. DOI: 10.1093/jac/dks261
- Bortolaia V, Kaas RS, Ruppe E, et al. (2020). *ResFinder 4.0 for predictions of phenotypes from genotypes*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 75(12):3491-3500. DOI: 10.1093/jac/dkaa345
- Partridge SR, Kwong SM, Firth N, Jensen SO (2018). *Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance*. Clinical Microbiology Reviews, 31(4):e00088-17. DOI: 10.1128/CMR.00088-17
- Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. (2016). *Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China*. The Lancet Infectious Diseases, 16(2):161-168. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7
- Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. (2010). *Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK*. The Lancet Infectious Diseases, 10(9):597-602. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70143-2
- McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE (1989). *Nosocomial acquisition of Clostridium difficile infection*. New England Journal of Medicine, 320(4):204-210. DOI: 10.1056/NEJM198901263200402
- McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. (2005). *An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile*. New England Journal of Medicine, 353(23):2433-2441. DOI: 10.1056/NEJMoa051590
- Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, et al. (2016). *Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life*. Science Translational Medicine, 8(343):343ra82. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad7121
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. (2013). *Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile*. New England Journal of Medicine, 368(5):407-415. DOI: 10.1056/NEJMoa1205037

- Buffie CG, Bucci V, Stein RR, et al. (2015). *Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to Clostridium difficile*. Nature, 517(7533):205-208. DOI: 10.1038/nature13828
- Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. (2011). *Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species*. Science, 331(6015):337-341. DOI: 10.1126/science.1198469
- Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. (2016). *Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the IDSA and SHEA*. Clinical Infectious Diseases, 62(10):e51-e77. DOI: 10.1093/cid/ciw118
- Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. (2011). *Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection*. New England Journal of Medicine, 364(5):422-431. DOI: 10.1056/NEJMoa0910812
- Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, et al. (2017). *Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 61(10):e00954-17. DOI: 10.1128/AAC.00954-17
- Stokes JM, Yang K, Swanson K, et al. (2020). *A deep learning approach to antibiotic discovery*. Cell, 180(4):688-702. DOI: 10.1016/j.cell.2020.01.021
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. (2012). *Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria*. Clinical Microbiology and Infection, 18(3):268-281. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x

Synthèse croisée multi-axes

Ce que la cartographie dit

- 1 Déséquilibre quantitatif** : l'axe Résistome et transfert génétique (937 articles) domine face à Profilage métagénomique et personnalisation (148 articles), révélant une maturité inégale entre les champs de recherche.
- 2 Structuration multi-clusters** : 27 clusters identifiés au total, organisés en 3 axes complémentaires couvrant 1,710 articles-sources.
- 3 Axe 1 — Résistome et transfert génétique** : 937 articles-sources, 11 clusters. Couverture du champ « résistome et transfert génétique ».
- 4 Axe 3 — Stratégies de préservation du microbiote** : 625 articles-sources, 8 clusters. Couverture du champ « stratégies de préservation du microbiote ».
- 5 Axe 4 — Profilage métagénomique et personnalisation** : 148 articles-sources, 8 clusters. Couverture du champ « profilage métagénomique et personnalisation ».

Exploration des interactions entre l'usage des antibiotiques et l'écosystème microbien intestinal : mécanismes de dissémination des gènes de résistance au sein du résistome intestinal, impact clinique de la dysbiose induite, stratégies de préservation et restauration du microbiote, et perspectives de médecine personnalisée basée sur le profilage métagénomique. Corpus estimé : 2000-3500 publications.

Axe 1 — Résistome et transfert génétique

937 articles-sources · 11 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 937 articles · 3 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Résistome et transfert génétique ». Les clusters révèlent 11 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (2,071 articles) — Ce cluster réunit les outils logiciels, méthodes statistiques et bases de données fondamentaux qui constituent l'ossature méthodologique de toute étude contemporaine sur le microbiome intestinal, les gènes de résistance aux antibiotiques et le transfert horizontal de gènes. Il ne s'agit pas d'un cluster thématique centré sur un objet biologique unique, mais d'un écosystème d'outils co-cités par les chercheurs travaillant sur le résistome et le mobilome. L'environnement statistique R et ses extensions — modèles mixtes , contrôle du taux de fausses découvertes , visualisation via ggplot2 — forment le socle analytique sur lequel reposent la quasi-totalité des analyses différentielles et exploratoires. **Infrastructure méthodologique et computationnelle pour l'analyse bioinformatique des données de séquençage à haut débit appliquée à la génomique microbienne, au résistome et au mobilome.**

Cluster 1 (1,687 articles) — Ce cluster rassemble des travaux couvrant l'ensemble du spectre de la résistance aux antimicrobiens (RAM), depuis les méthodes de détection jusqu'aux stratégies de gestion. Le socle méthodologique repose sur les techniques standardisées de mesure de la sensibilité aux antibiotiques, notamment l'antibiogramme par diffusion en disque , les méthodes de dilution en milieu liquide ou gélifié et la détermination des concentrations minimales inhibitrices . Sur le plan mécanistique, plusieurs revues majeures décrivent les bases moléculaires de la résistance, incluant les pompes à efflux, la modification des cibles et l'inactivation enzymatique . **Résistance bactérienne aux antibiotiques : mécanismes moléculaires, éléments génétiques mobiles, épidémiologie et stratégies de lutte dans un contexte de crise sanitaire mondiale.**

Cluster 2 (1,242 articles) — Ce cluster réunit des travaux explorant la chaîne complète reliant l'usage massif d'antibiotiques dans les productions animales et humaines à la dissémination environnementale de gènes de résistance aux antimicrobiens (ARGs). La demande alimentaire mondiale croissante et l'intensification de l'élevage stimulent un recours prophylactique aux antibiotiques, notamment en aquaculture et dans les élevages porcins chinois, où une diversité et une abondance considérables d'ARGs ont été documentées . À l'échelle mondiale, les tendances de consommation d'antimicrobiens chez les animaux de production montrent une trajectoire ascendante préoccupante , avec des conséquences directes sur la santé humaine . **Phase pionnière (2005-2009)**

Cluster 1 (165 articles) — Ce front de recherche se caractérise par des approches méthodologiques intégratives combinant séquençage métagénomique, analyses phylogénétiques du mobilome, et surveillance épidémiologique One Health. Les chercheurs utilisent des techniques de génomique comparative pour tracer les flux de gènes de résistance entre compartiments environnementaux, cliniques et agricoles. Les résultats récents révèlent que la pollution fécale explique largement l'abondance des gènes de résistance dans les environnements anthropisés, tandis que des réservoirs "historiques" de résistance existent dans des sols pristins antarctiques. **Résistome Environnemental et Transfert Horizontal Multi-Sources**

Cluster 2 (159 articles) — Ce front de recherche combine métagénomique avancée et analyses génomiques pour cartographier la résistance aux antibiotiques dans le microbiome intestinal. Les approches dominantes incluent la métagénomique shotgun, le séquençage génomique complet, et le développement d'outils computationnels spécialisés (PlasX, MobMess) pour identifier les plasmides et éléments mobiles. Les résultats

clés révèlent une diversité plasmidique extensive dans l'intestin humain, avec des systèmes de mobilisation complexes facilitant le transfert horizontal. **Résistome intestinal et transfert horizontal de gènes**

Cluster 3 (43 articles) — Ce front de recherche se caractérise par l'emploi dominant du séquençage métagénomique pour analyser simultanément les microbiomes intestinaux maternels, infantiles, et le lait maternel. Les approches intègrent la caractérisation des gènes de résistance aux antibiotiques (ARG) avec l'analyse des éléments génétiques mobiles (MGE) et des plasmides, permettant une vision holistique du transfert horizontal de gènes. Les résultats récents révèlent que les nourrissons présentent paradoxalement une abondance élevée d'ARG même sans exposition antibiotique, principalement héritée des réservoirs maternels via l'intestin et le lait maternel. **Transmission verticale du résistome gut maternel-infantile**

5 micro-clusters complètent le panorama : Mobilome-Resistome Dynamics in Gut Microbiomes (31 articles), Microbiome-Resistome Dynamics in Marine Aquaculture Systems (3 articles), Carbapenemase-Producing Enterobacterales in African Healthcare Settings (2 articles), Plasmides de résistance IncC/IncX1 en environnement avicole (2 articles), Résistance de *Klebsiella* en conditions de stress nutritionnel (2 articles).

CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Malgré la caractérisation extensive du résistome environnemental et des mécanismes de transfert horizontal, aucune étude longitudinale n'a quantifié les cinétiques de transfert in vivo des gènes de résistance entre compartiments environnementaux (eaux usées, sols agricoles) et microbiome intestinal humain avec une résolution temporelle inférieure à 72h.

Tension mécanistique non résolue : Les travaux sur la transmission verticale mère-enfant démontrent une abondance paradoxale d'ARGs chez les nouveau-nés sans exposition antibiotique, mais le rôle différentiel des éléments génétiques mobiles (plasmides vs transposons vs intégrons) dans cette transmission reste non discriminé, créant une zone d'ombre sur les cibles d'intervention prioritaires.

Signal faible émergent : L'identification de réservoirs historiques d'ARGs dans les sols pristins antarctiques suggère l'existence d'un "résistome ancestral" dont la contribution relative au résistome clinique contemporain n'a jamais été quantifiée par approches phylogénomiques datées.

QUESTION DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

Quelle est la contribution phylogénétique quantifiée du résistome ancestral environnemental (sols non-anthropisés, permafrost) versus le résistome clinique contemporain dans l'assemblage du résistome intestinal néonatal, et comment les différentes classes d'éléments génétiques mobiles modulent-elles différenciellement ce transfert transgénérationnel?

Justification — Les clusters révèlent une tension entre l'approche écosystémique One Health documentant les réservoirs environnementaux et les études de transmission verticale mère-enfant. Le paradoxe des ARGs néonataux sans exposition antibiotique pointe vers des sources non-cliniques sous-explorées. L'existence démontrée de résistomes dans des environnements pristins offre une opportunité unique de discriminer les contributions évolutives ancestrales des acquisitions anthropiques récentes, question jamais abordée quantitativement dans la littérature.

Originalité — Cette approche intègre pour la première fois la phylogénomique évolutive datée au transfert vertical néonatal, créant un pont inédit entre écologie microbienne évolutive et médecine périnatale. Aucune étude n'a discriminé la contribution relative des différentes classes de MGEs dans la transmission transgénérationnelle du résistome.

Méthode — Étude de cohorte prospective (N=200 dyades mère-enfant) avec séquençage métagénomique shotgun profond (>50Gb/échantillon) à 5 points temporels (T0 prénatal, naissance, J7, J30, J90). Échantillonnage parallèle environnemental (domicile, eau, sol jardin). Analyse phylogénomique comparative avec bases de données de

résistomes anciens (permafrost, sols antarctiques). Classification des MGEs par PlasX/MobMess. Datation moléculaire des acquisitions par horloges moléculaires relaxées.

Sur les 47 articles du corpus traitant de transmission verticale du résistome, exactement 0 intègre une analyse phylogénomique comparative avec des résistomes environnementaux pristins, et aucun ne discrimine quantitativement la contribution des différentes classes d'éléments génétiques mobiles dans le transfert transgénérationnel.

Metagenomics Drug Resistance, Microbial Infant, Newborn Gene Transfer, Horizontal Maternal-Fetal Exchange Mobile Genetic Elements Phylogeny

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 937 ARTICLES SOURCES · 3 CLUSTERS

CLUSTER 0 2071 articles dans le réseau

Infrastructure méthodologique et computationnelle pour l'analyse bioinformatique des données de séquençage à haut débit appliquée à la génomique microbienne, au résistome et au mobilome.

Analyse du Cluster Bibliométrique

Infrastructure méthodologique et computationnelle pour l'analyse bioinformatique des données de séquençage à haut débit appliquée à la génomique microbienne, au résistome et au mobilome.

Ce cluster réunit les outils logiciels, méthodes statistiques et bases de données fondamentaux qui constituent l'ossature méthodologique de toute étude contemporaine sur le microbiome intestinal, les gènes de résistance aux antibiotiques et le transfert horizontal de gènes. Il ne s'agit pas d'un cluster thématique centré sur un objet biologique unique, mais d'un **écosystème d'outils co-cités** par les chercheurs travaillant sur le résistome et le mobilome.

L'environnement statistique R [1] et ses extensions — modèles mixtes [5], contrôle du taux de fausses découvertes [2], visualisation via ggplot2 [27] — forment le socle analytique sur lequel reposent la quasi-totalité des analyses différentielles et exploratoires. L'analyse d'expression différentielle s'appuie principalement sur DESeq2 [3] et edgeR [16], qui sont systématiquement utilisés pour quantifier l'abondance différentielle de gènes de résistance ou de taxons microbiens entre conditions expérimentales. Le comptage des lectures alignées sur des caractéristiques génomiques est assuré par featureCounts [30].

Le traitement des données de séquençage repose sur une chaîne bien établie : le nettoyage des lectures avec Trimmomatic [8] et Cutadapt [22], suivi de l'alignement par BWA [10], Bowtie 2 [11] ou BLAST [4,6], avec gestion des fichiers via SAMtools [9] et BEDTools [28]. Pour les études d'amplicons 16S visant la caractérisation taxonomique du microbiome, QIIME [21], DADA2 [23] et la base SILVA [25] constituent le pipeline de référence.

L'annotation fonctionnelle exploite les bases KEGG [18,26] et Gene Ontology [15], enrichie par clusterProfiler [20]. L'analyse phylogénétique, essentielle pour tracer le transfert horizontal de gènes de résistance via plasmides, s'appuie sur les alignements multiples MAFFT [13], MUSCLE [14] et ClustalW [29], puis sur la reconstruction phylogénétique par RAxML [24] et MEGA X [19]. La visualisation de réseaux d'interactions, notamment entre éléments génétiques mobiles, utilise Cytoscape [12]. La Protein Data Bank [17] fournit les structures tridimensionnelles des protéines de résistance.

- **[1] R Core Team** : Environnement de calcul statistique universel ; plateforme obligatoire sur laquelle fonctionnent la majorité des packages d'analyse du résistome (DESeq2, edgeR, clusterProfiler, ggplot2).

- **[4] Altschul et al. (1990) — BLAST** : Algorithme fondamental d'alignement de séquences permettant l'identification des gènes de résistance par similarité contre les bases de données spécialisées (CARD, ResFinder). Sa version améliorée PSI-BLAST [6] étend cette capacité aux protéines divergentes.

- **[3] Love et al. (2014) — DESeq2** : Méthode de référence pour l'analyse différentielle d'abondance, directement appliquée à la quantification des variations du résistome entre échantillons traités et non traités aux antibiotiques.

- **[8] Bolger et al. (2014) — Trimmomatic** : Outil incontournable de prétraitement des données Illumina, étape préalable à toute analyse métagénomique du microbiome intestinal.

- **[23] Callahan et al. (2016) — DADA2** : A remplacé les approches par OTU en introduisant l'inférence à résolution nucléotidique (ASV), transformant la précision taxonomique des études du microbiome.

- **[9] Li et al. (2009) — SAMtools** : Infrastructure indispensable de manipulation des alignements, utilisée en aval de tout pipeline de cartographie des lectures métagénomiques sur les génomes de référence ou les bases de gènes de résistance.

- **[13] Katoh & Standley (2013) — MAFFT** : Alignement multiple performant, crucial pour les analyses phylogénétiques des

familles de gènes de résistance et le traçage des événements de transfert horizontal.

- **[24] Stamatakis (2014) — RAxML** : Standard pour la phylogénie par maximum de vraisemblance sur grands jeux de données, essentiel pour reconstruire l'histoire évolutive des éléments du mobilome.

Phase 1 — Fondations (1977-2000) : Les outils pionniers de séquençage [7], d'alignement [4,6], de bases de données structurales [17] et fonctionnelles [15,18,26], et de statistique [1,2] posent les bases computationnelles.

Phase 2 — Révolution NGS (2009-2013) : L'avènement du séquençage haut débit engendre une explosion d'outils d'alignement court [10,11], de manipulation de fichiers [9,28], d'analyse d'amplicons [21,25], d'expression différentielle [16] et d'alignement multiple [13,14].

Phase 3 — Maturité et intégration (2014-2018) : Les outils se raffinent avec DESeq2 [3], Trimmomatic [8], featureCounts [30], RAxML v8 [24], DADA2 [23] et MEGA X [19]. On observe un **virage majeur** vers l'inférence à haute résolution (ASV via DADA2 [23] remplaçant les OTU de QIIME [21]), vers les modèles mixtes généralisés [5] adaptés aux designs expérimentaux complexes du microbiome, et vers l'annotation fonctionnelle systématique via clusterProfiler [20] et KEGG [18].

La tendance récente est à l'**intégration multi-omique** : les mêmes pipelines (alignement [10,11], quantification [3,16,30], annotation [18,20]) sont combinés pour analyser simultanément métagénome, métatranscriptome et résistome.

- **Approche OTU versus ASV** : Le passage de QIIME [21] à DADA2 [23] reflète un débat méthodologique majeur sur la résolution taxonomique optimale. Le regroupement en OTU à 97% sous-estime la diversité des communautés porteuses de gènes de résistance, tandis que les ASV [23] augmentent la résolution mais peuvent générer du bruit sur des données de faible qualité.

- **Choix des outils d'expression différentielle** : DESeq2 [3] et edgeR [16] utilisent des modèles statistiques différents (modèle négatif binomial avec shrinkage bayésien versus estimation empirique de la dispersion), produisant des résultats parfois discordants sur les mêmes jeux de données métagénomiques, sans consensus clair sur lequel privilégier pour les données du résistome.

- **Lacune majeure — absence d'outils spécialisés** : Ce cluster est composé exclusivement d'outils **génériques** de bioinformatique. Les bases de données spécialisées du résistome (CARD, ResFinder, ARG-ANNOT) et les outils dédiés au mobilome (MOB-suite, PlasFlow) sont absents des 30 articles les plus cités, suggérant que ces ressources spécifiques n'atteignent pas encore le niveau de citation des outils fondamentaux, créant un **gap entre infrastructure générique et annotation spécialisée**.

- **Correction des tests multiples** : L'application de la méthode de Benjamini-Hochberg [2] aux données métagénomiques massives (milliers de gènes de résistance testés simultanément) reste débattue quant à son caractère trop conservateur ou insuffisamment adapté à la structure de dépendance entre gènes co-localisés sur un même plasmide.

- **Alignement versus assemblage** : Les outils dominants de ce cluster privilégient les approches par alignement sur référence [10,11], ce qui constitue un biais potentiel pour l'étude de gènes de résistance nouveaux portés par des éléments génétiques mobiles non référencés, pour lesquels des approches d'assemblage *de novo* seraient plus appropriées mais sont sous-représentées.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ **R: A Language and Environment for Statistical Computing** (2000) 352,817 [DOI](#)
2. ★ **Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing** — Journal of the Royal Statistical Society Series B (Statistical Methodology) (1995) 106,136 [DOI](#)
3. ★ **Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2** — Genome biology (2014) 96,668 [DOI](#)
4. ☆ **Basic local alignment search tool** — Journal of Molecular Biology (1990) 93,413 [DOI](#)
5. ★ **Fitting Linear Mixed-Effects Models Using nlme** — Journal of Statistical Software (2015) 82,135 [DOI](#)
6. ★ **Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs** — Nucleic Acids Research (1997) 74,085 [DOI](#)
7. ★ **DNA sequencing with chain-terminating inhibitors** — Proceedings of the National Academy of Sciences (1977) 69,183 [DOI](#)

8. ★  **Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data** — Bioinformatics (2014) 67,609 [DOI](#)
9. ★  **The Sequence Alignment/Map format and SAMtools** — Bioinformatics (2009) 65,974 [DOI](#)
10. ★  **Fast and accurate short read alignment with Burrows–Wheeler transform** — Bioinformatics (2009) 61,560 [DOI](#)
11. ☆  **Fast gapped-read alignment with Bowtie 2** — Nature Methods (2012) 59,465 [DOI](#)
12. ★  **Cytoscape: A Software Environment for Integrated Models of Biomolecular Interaction Networks** — Genome Research (2003) 52,922 [DOI](#)
13. ★  **MAFFT Multiple Sequence Alignment Software Version 7: Improvements in Performance and Usability** — Molecular Biology and Evolution (2013) 46,573 [DOI](#)
14. ★  **MUSCLE: multiple sequence alignment with high accuracy and high throughput** — Nucleic Acids Research (2004) 45,872 [DOI](#)
15. ☆  **Gene Ontology: tool for the unification of biology** — Nature Genetics (2000) 43,864 [DOI](#)
16. ★  **edgeR: a Bioconductor package for differential expression analysis of digital gene expression data** — Bioinformatics (2009) 43,575 [DOI](#)
17. ★ **The Protein Data Bank** — Nucleic Acids Research (2000) 39,098 [DOI](#)
18. ★  **KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes** — Nucleic Acids Research (2000) 38,184 [DOI](#)
19. ★  **MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across Computing Platforms** — Molecular Biology and Evolution (2018) 37,818 [DOI](#)
20. ★  **clusterProfiler: an R Package for Comparing Biological Themes Among Gene Clusters** — OMICS A Journal of Integrative Biology (2012) 36,718 [DOI](#)
21. ☆ **QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data** — Nature Methods (2010) 35,594 [DOI](#)
22. ★  **Cutadapt removes adapter sequences from high-throughput sequencing reads** — EMBnet journal (2011) 34,577 [DOI](#)
23. ☆  **DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data** — Nature Methods (2016) 34,478 [DOI](#)
24. ★  **RAxML version 8: a tool for phylogenetic analysis and post-analysis of large phylogenies** — Bioinformatics (2014) 33,719 [DOI](#)
25. ★  **The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools** — Nucleic Acids Research (2012) 32,837 [DOI](#)
26. ★  **KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes** — Nucleic Acids Research (1999) 32,307 [DOI](#)
27. ☆ **ggplot2** — Use R! (2016) 30,945 [DOI](#)
28. ★  **BEDTools: a flexible suite of utilities for comparing genomic features** — Bioinformatics (2010) 29,650 [DOI](#)
29. ★  **Clustal W and Clustal X version 2.0** — Bioinformatics (2007) 28,868 [DOI](#)
30. ★  **featureCounts: an efficient general purpose program for assigning sequence reads to genomic features** — Bioinformatics (2013) 27,941 [DOI](#)

CLUSTER 1 1687 articles dans le réseau**Résistance bactérienne aux antibiotiques : mécanismes moléculaires, éléments génétiques mobiles, épidémiologie et stratégies de lutte dans un contexte de crise sanitaire mondiale.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Résistance bactérienne aux antibiotiques : mécanismes moléculaires, éléments génétiques mobiles, épidémiologie et stratégies de lutte dans un contexte de crise sanitaire mondiale.

Ce cluster rassemble des travaux couvrant l'ensemble du spectre de la résistance aux antimicrobiens (RAM), depuis les méthodes de détection jusqu'aux stratégies de gestion. Le socle méthodologique repose sur les techniques standardisées de mesure de la sensibilité aux antibiotiques, notamment l'antibiogramme par diffusion en disque [1], les méthodes de dilution en milieu liquide ou gélosé [2] et la détermination des concentrations minimales inhibitrices [14].

Sur le plan mécanistique, plusieurs revues majeures décrivent les bases moléculaires de la résistance, incluant les pompes à efflux, la modification des cibles et l'inactivation enzymatique [15,26]. La perméabilité de la membrane externe des bactéries Gram-négatives constitue une barrière intrinsèque fondamentale [13]. Des enzymes spécifiques comme les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) [19] et les carbapénémases [29] représentent des menaces cliniques majeures. Les tétracyclines illustrent bien l'épidémiologie de la résistance acquise à une classe d'antibiotiques largement utilisée [11]. La résistance au sein des biofilms ajoute une couche de complexité supplémentaire [21].

Le transfert horizontal de gènes constitue un moteur central de la dissémination, les éléments génétiques mobiles — plasmides, transposons, intégrons — étant au cœur de cette dynamique [30]. L'outil PlasmidFinder permet la détection in silico des réplicons plasmidiques dans les données génomiques [10]. L'émergence du gène plasmidique *mcr-1* conférant la résistance à la colistine, dernier recours thérapeutique, a constitué un signal d'alarme mondial [8].

L'ampleur de la crise est documentée par des analyses épidémiologiques montrant une augmentation globale de la consommation d'antibiotiques [23] et son caractère multifactoriel [22,27]. Les infections nosocomiales, favorisées par la persistance des pathogènes sur les surfaces [28] et les agents du groupe ESKAPE [9], aggravent le problème. Des directives institutionnelles pour le bon usage des antibiotiques (antibiotic stewardship) ont été élaborées [20,24]. Les alternatives explorées incluent les nanoparticules antimicrobiennes [16], les probiotiques [4] et les approches basées sur CRISPR-Cas9 [3]. La génomique bactérienne, depuis le premier séquençage complet [7] jusqu'au concept de pan-génome [25], et la métagénomique [18] ont transformé la compréhension du résistome.

- [1] Bauer et al. (1966) : Article fondateur de l'antibiogramme standardisé par méthode de diffusion en disque, méthode universellement adoptée pour évaluer la sensibilité bactérienne et détecter la résistance phénotypique ; avec plus de 18 000 citations, c'est la pierre angulaire méthodologique du domaine.
- [6] Davies & Davies (2010) : Revue de référence sur les origines évolutives et les mécanismes de dissémination de la résistance aux antibiotiques, intégrant les dimensions environnementale, clinique et génétique dans un cadre conceptuel unifié.
- [8] Liu et al. (2015) : Découverte du gène *mcr-1*, premier mécanisme de résistance transférable à la colistine porté par un plasmide, révélant une menace pour le dernier antibiotique de recours et galvanisant la recherche sur le mobilome.
- [30] Partridge et al. (2018) : Revue exhaustive des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons, intégrons, séquences d'insertion) associés à la résistance, constituant la référence contemporaine sur les mécanismes de transfert horizontal.
- [15] Blair et al. (2014) : Synthèse incontournable des mécanismes moléculaires de résistance (efflux, modification de cible, inactivation enzymatique, imperméabilité), servant de cadre conceptuel pour la compréhension des phénotypes résistants.
- [10] Carattoli et al. (2014) : Outil bioinformatique PlasmidFinder devenu standard pour le typage in silico des plasmides à partir de données de séquençage complet, essentiel pour la surveillance génomique de la dissémination plasmidique de la résistance.

- [7] Fleischmann et al. (1995) : Premier séquençage complet d'un génome bactérien (*H. influenzae*), inaugurant l'ère de la génomique bactérienne et rendant possibles toutes les analyses génomiques ultérieures du résistome.

L'évolution chronologique de ce cluster révèle trois phases distinctes :

Phase fondatrice (1966-2001) : Mise en place des méthodes phénotypiques de référence [1,2,14] et premières descriptions systématiques des mécanismes de résistance par classe d'antibiotiques [11]. Le premier génome bactérien séquencé [7] ouvre la voie à la génomique.

Phase de consolidation (2003-2010) : Les revues de synthèse documentent l'ampleur de la crise [6,9], décrivent les barrières intrinsèques [13], la résistance des biofilms [21], et l'épidémiologie des BLSE [19] et carbapénémases [29]. L'outil métagénomique MG-RAST [18] et le concept de pan-génome [25] transforment les approches analytiques.

Virage récent (2014-2018) : Un tournant majeur s'opère avec la convergence de la bioinformatique génomique [10], la découverte de mécanismes de résistance transférables alarmants comme mcr-1 [8], et la documentation de l'augmentation mondiale de la consommation d'antibiotiques [23]. Les stratégies de réponse se diversifient : programmes d'antibiotic stewardship [20,24], alternatives thérapeutiques comme les nanoparticules [16] et les probiotiques [4], et technologies d'édition génomique CRISPR-Cas9 potentiellement applicables à la lutte contre la résistance [3]. La revue de Partridge et al. [30] synthétise la compréhension contemporaine du mobilome. Le discours scientifique s'oriente vers une vision « One Health » intégrant santé humaine, animale et environnementale [22,27].

Lacune méthodologique entre phénotype et génotype : Les méthodes phénotypiques classiques [1,2,14] restent la référence clinique, mais les outils génomiques in silico [10,18] peinent encore à prédire de manière fiable le phénotype de résistance à partir du seul génotype, créant un décalage entre surveillance moléculaire et pratique clinique.

Crise du pipeline thérapeutique vs alternatives non conventionnelles : Alors que le déficit en nouveaux antibiotiques est clairement documenté [9], les alternatives proposées — nanoparticules [16], probiotiques [4], CRISPR [3] — manquent encore de validation clinique à grande échelle. L'efficacité réelle de ces approches contre les infections à bactéries multirésistantes reste à démontrer.

Usage agricole et transmission zoonotique : La découverte de mcr-1 dans des isolats animaux et humains [8] soulève la question controversée de l'utilisation des antibiotiques en élevage, mais le cluster ne contient pas de travaux quantifiant précisément la contribution relative des réservoirs animal et environnemental par rapport au milieu hospitalier dans la dissémination des gènes de résistance [6,22].

Biofilms et échec thérapeutique : La résistance accrue des biofilms [21] est bien documentée in vitro, mais les implications pour les protocoles de traitement clinique et les seuils de CMI [14] restent insuffisamment intégrées dans les recommandations de stewardship [20,24].

Dynamique du transfert horizontal en conditions réelles : Bien que les éléments génétiques mobiles soient exhaustivement catalogués [30], la fréquence réelle du transfert horizontal de gènes de résistance dans le microbiote intestinal humain in vivo, notamment sous pression antibiotique, demeure mal quantifiée — un gap majeur par rapport à la requête de recherche initiale centrée sur le gut microbiome et le résistome.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★ **Antibiotic Susceptibility Testing by a Standardized Single Disk Method** — American Journal of Clinical Pathology (1966) 18,274 [DOI](#)
2. ☆ **Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically** (2000) 16,887
3. ★ **A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity** — Science (2012) 16,882 [DOI](#)
4. ★ **The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic** — Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology (2014) 8,744 [DOI](#)
5. ★ **Foodborne Illness Acquired in the United States—Major Pathogens** — Emerging infectious diseases (2010) 7,571 [DOI](#)
6. ★ **Origins and Evolution of Antibiotic Resistance** — Microbiology and Molecular Biology Reviews (2010) 5,630 [DOI](#)

7. ★  **Whole-Genome Random Sequencing and Assembly of *Haemophilus influenzae* Rd** — Science (1995) 5,591  [DOI](#)
8. ☆ **Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study** — The Lancet Infectious Diseases (2015) 5,260  [DOI](#)
9. ★ **Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America** — Clinical Infectious Diseases (2008) 4,901  [DOI](#)
10. ★  **In Silico Detection and Typing of Plasmids using PlasmidFinder and Plasmid Multilocus Sequence Typing** — Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2014) 4,682  [DOI](#)
11. ★ **Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance** — Microbiology and Molecular Biology Reviews (2001) 4,379  [DOI](#)
12. ★  **Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2008) 4,248  [DOI](#)
13. ★ **Molecular Basis of Bacterial Outer Membrane Permeability Revisited** — Microbiology and Molecular Biology Reviews (2003) 4,128  [DOI](#)
14. ★  **Determination of minimum inhibitory concentrations** — Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2001) 4,008  [DOI](#)
15. ☆ **Molecular mechanisms of antibiotic resistance** — Nature Reviews Microbiology (2014) 3,867  [DOI](#)
16. ★  **The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future** — International Journal of Nanomedicine (2017) 3,823  [DOI](#)
17. ★ **J Antimicrob Chemother 1994; 33: 350–351** — Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1994) 3,753  [DOI](#)
18. ★  **The metagenomics RAST server – a public resource for the automatic phylogenetic and functional analysis of metagenomes** — BMC Bioinformatics (2008) 3,640  [DOI](#)
19. ★  **Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update** — Clinical Microbiology Reviews (2005) 3,382  [DOI](#)
20. ★  **Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship** — Clinical Infectious Diseases (2006) 3,333  [DOI](#)
21. ★  **Antibiotic resistance of bacterial biofilms** — International Journal of Antimicrobial Agents (2010) 3,168  [DOI](#)
22. ★  **Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon** — Pathogens and Global Health (2015) 3,143  [DOI](#)
23. ★  **Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2018) 3,091  [DOI](#)
24. ★  **Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America** — Clinical Infectious Diseases (2016) 2,863  [DOI](#)
25. ★  **Genome analysis of multiple pathogenic isolates of *Streptococcus agalactiae* : Implications for the microbial “pan-genome”** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2005) 2,653  [DOI](#)
26. ★  **Mechanisms of Antibiotic Resistance** — Microbiology Spectrum (2016) 2,495  [DOI](#)
27. ★  **Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis** — Infection and Drug Resistance (2018) 2,490  [DOI](#)
28. ★  **How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review** — BMC Infectious Diseases (2006) 2,455  [DOI](#)
29. ★  **Carbapenemases: the Versatile β -Lactamases** — Clinical Microbiology Reviews (2007) 2,440  [DOI](#)
30. ★  **Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance** — Clinical Microbiology Reviews (2018) 2,415  [DOI](#)

CLUSTER 2 1242 articles dans le réseau**Contamination environnementale par les antibiotiques et les gènes de résistance aux antimicrobiens : sources agricoles et aquatiques, devenir dans les eaux usées et implications pour la santé publique.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Contamination environnementale par les antibiotiques et les gènes de résistance aux antimicrobiens : sources agricoles et aquatiques, devenir dans les eaux usées et implications pour la santé publique.

Ce cluster réunit des travaux explorant la chaîne complète reliant l'usage massif d'antibiotiques dans les productions animales et humaines à la dissémination environnementale de gènes de résistance aux antimicrobiens (ARGs). La demande alimentaire mondiale croissante [1] et l'intensification de l'élevage [8] stimulent un recours prophylactique aux antibiotiques, notamment en aquaculture [17] et dans les élevages porcins chinois, où une diversité et une abondance considérables d'ARGs ont été documentées [15]. À l'échelle mondiale, les tendances de consommation d'antimicrobiens chez les animaux de production montrent une trajectoire ascendante préoccupante [8], avec des conséquences directes sur la santé humaine [19,25].

Les antibiotiques et leurs métabolites sont largement émis dans l'environnement via les effluents d'élevage et les eaux usées urbaines. Des modélisations à l'échelle nationale en Chine ont quantifié ces émissions et leur devenir dans les bassins versants [7], tandis que des inventaires globaux ont cartographié les voies d'exposition des antibiotiques vétérinaires [10]. Les stations d'épuration urbaines (STEP) constituent des points névralgiques de concentration et de dissémination tant des antibiotiques [22] que des bactéries résistantes et des ARGs dans l'environnement récepteur [16,29]. Les micropolluants pharmaceutiques, incluant les antibiotiques mais aussi des composés comme la carbamazépine et le diclofénac, persistent à travers les filières de traitement [6,14,30].

Du côté écologique, la résistance aux antibiotiques est désormais conceptualisée comme un contaminant environnemental émergent [21,24], les sols constituant un réservoir ancestral d'ARGs partagés avec les pathogènes humains [27]. La biodiversité microbienne des sols [9,23,28] et les interactions rhizosphériques [4] fournissent le contexte écologique de ces échanges génétiques. Les communautés microbiennes intestinales, fortement influencées par le régime alimentaire [2], représentent un autre compartiment clé de sélection et de transfert de résistances. La pollution des milieux aquatiques par les antibiotiques crée des pressions de sélection favorisant l'émergence de résistances dans les écosystèmes naturels [20].

- [15] — Zhu et al. (2013) : Première caractérisation à grande échelle du résistome des élevages porcins chinois par approche métagénomique, démontrant la diversité et l'abondance exceptionnelles des ARGs dans ces environnements, article pivot reliant production animale et résistome environnemental.

- [21] — Pruden et al. (2006) : Article fondateur conceptualisant les ARGs comme contaminants environnementaux émergents et documentant leur occurrence dans divers compartiments (rivières, exploitations laitières, STEP) du Colorado, établissant le paradigme de surveillance environnementale des ARGs.

- [27] — Forsberg et al. (2012) : Démonstration par métagénomique fonctionnelle que des bactéries du sol partagent des ARGs nucléotidiquement identiques avec des pathogènes humains, fournissant la preuve d'un transfert horizontal inter-compartiments.

- [8] — Van Boeckel et al. (2015) : Première cartographie mondiale de la consommation d'antimicrobiens en production animale avec projections à 2030, référence incontournable pour la quantification du problème à l'échelle planétaire.

- [16] — Rizzo et al. (2013) : Revue de synthèse établissant les STEP comme hotspots de dissémination de bactéries résistantes et d'ARGs, article structurant pour le champ de recherche eaux usées-résistance.

- [17] — Cabello (2006) : Alerte pionnière sur l'usage prophylactique massif d'antibiotiques en aquaculture et ses conséquences sanitaires et environnementales, reliant production aquacole et résistance.

- [7] — Zhang et al. (2015) : Modélisation multimédia à l'échelle des bassins versants chinois intégrant émissions, devenir

environnemental et lien avec la résistance bactérienne, approche méthodologique de référence.

- [24] — Martínez (2009) : Synthèse conceptuelle sur la double pollution par les antibiotiques et par les déterminants de résistance, articulant les dimensions chimique et génétique du problème.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase pionnière (2005-2009) : Les premiers travaux identifient le problème en conceptualisant les ARGs comme contaminants émergents [21], en cartographiant l'usage vétérinaire des antibiotiques [10], en alertant sur l'aquaculture [17] et en posant les bases théoriques de la pollution par les déterminants de résistance [20,24].

Phase de consolidation (2010-2014) : Les études deviennent systématiques et quantitatives. La caractérisation du résistome des élevages [15] et la démonstration du partage d'ARGs entre sol et pathogènes [27] marquent des avancées majeures. Les STEP sont identifiées comme nœuds critiques [16,22,29]. Les revues sur les micropolluants [6,14] élargissent la perspective aux co-contaminants. Les liens entre alimentation et microbiote [2] et la biodiversité des sols [9,28] apportent le contexte écologique.

Phase de globalisation (2015-2022) : L'analyse s'étend à l'échelle planétaire avec la cartographie mondiale de l'usage d'antimicrobiens [8], la modélisation intégrée des bassins versants [7], et les rapports institutionnels sur la durabilité alimentaire [1,3,11]. Les outils moléculaires se perfectionnent [18] et les revues intégratives lient agriculture, résistance et santé publique [25]. L'intérêt pour les biofilms comme réservoirs de résistance émerge [26].

Le **virage récent** est celui d'une approche « One Health » intégrant santé humaine, animale et environnementale, avec une attention croissante pour les pays en développement [8,25] et les systèmes aquacoles [3,11,17].

Quantification du risque réel de transfert : Bien que le partage d'ARGs entre sol et pathogènes ait été démontré in vitro [27], la fréquence et la signification clinique du transfert horizontal in situ restent débattues. Le lien causal entre concentrations environnementales d'antibiotiques et émergence de résistances cliniquement pertinentes n'est pas fermement établi [20,24].

Efficacité des STEP : Un désaccord persiste sur la capacité des traitements conventionnels et avancés à réduire significativement les ARGs et les bactéries résistantes. Certains travaux montrent que les STEP concentrent et disséminent les résistances [16,22], tandis que l'évaluation des technologies de traitement reste insuffisante [6,29].

Lacune géographique : La majorité des données provient de Chine [7,15], d'Europe [2,29] et d'Amérique du Nord [21]. Les pays à revenus faibles ou intermédiaires, où l'usage non réglementé d'antibiotiques est le plus intense [8,17,25], demeurent sous-étudiés.

Seuils de sécurité absents : Il n'existe pas de normes environnementales pour les concentrations d'ARGs, contrairement aux polluants chimiques classiques [14,21,24]. La définition de seuils de risque constitue une lacune réglementaire majeure.

Interactions micropolluants-résistance : Les effets combinés des antibiotiques avec d'autres micropolluants (pharmaceutiques, biocides, métaux lourds) sur la sélection de résistances sont encore peu explorés [6,14,30], malgré leur co-occurrence systématique dans les effluents.

Rôle du mobilome et des plasmides : Malgré la requête de recherche originale ciblant explicitement le transfert horizontal et le mobilome, ce cluster est relativement pauvre en études mécanistiques sur les éléments génétiques mobiles, les plasmides et les intégrons comme vecteurs de dissémination, suggérant un gap thématique important.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★  **Global food demand and the sustainable intensification of agriculture** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2011) 7,311  [DOI](#)
2. ★  **Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2010) 5,570  [DOI](#)
3. ★ **The State of World Fisheries and Aquaculture 2022** — FAO eBooks (2022) 5,537  [DOI](#)
4. ★  **Induced root-secreted phenolic compounds as a belowground plant defense** — Plant Signaling & Behavior (2010) 5,460  [DOI](#)
5. ☆  **Applied and Environmental Microbiology** — Applied and Environmental Microbiology (2018) 5,346  [DOI](#)

6. ☆ **A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment** — The Science of The Total Environment (2014) 3,819 [DOI](#)
7. ★ **Comprehensive Evaluation of Antibiotics Emission and Fate in the River Basins of China: Source Analysis, Multimedia Modeling, and Linkage to Bacterial Resistance** — Environmental Science & Technology (2015) 3,786 [DOI](#)
8. ★ **Global trends in antimicrobial use in food animals** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2015) 3,726 [DOI](#)
9. ☆ **Belowground biodiversity and ecosystem functioning** — Nature (2014) 3,659 [DOI](#)
10. ☆ **A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment** — Chemosphere (2006) 3,276 [DOI](#)
11. ☆ **The State of World Fisheries and Aquaculture 2020** — FAO eBooks (2020) 3,094 [DOI](#)
12. ☆ **Complete nitrification by Nitrospira bacteria** — Nature (2015) 2,582 [DOI](#)
13. ☆ **Biological control of soil-borne pathogens by fluorescent pseudomonads** — Nature Reviews Microbiology (2005) 2,534 [DOI](#)
14. ★ **A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: Current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring** — Water Research (2014) 2,530 [DOI](#)
15. ★ **Diverse and abundant antibiotic resistance genes in Chinese swine farms** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2013) 2,371 [DOI](#)
16. ☆ **Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: A review** — The Science of The Total Environment (2013) 2,349 [DOI](#)
17. ★ **Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment** — Environmental Microbiology (2006) 2,273 [DOI](#)
18. ★ **Improved Bacterial 16S rRNA Gene (V4 and V4-5) and Fungal Internal Transcribed Spacer Marker Gene Primers for Microbial Community Surveys** — mSystems (2015) 2,190 [DOI](#)
19. ★ **Food Animals and Antimicrobials: Impacts on Human Health** — Clinical Microbiology Reviews (2011) 2,188 [DOI](#)
20. ☆ **Antibiotics and antibiotic resistance in water environments** — Current Opinion in Biotechnology (2008) 2,013 [DOI](#)
21. ★ **Antibiotic Resistance Genes as Emerging Contaminants: Studies in Northern Colorado** — Environmental Science & Technology (2006) 1,892 [DOI](#)
22. ☆ **Urban wastewater treatment plants as hotspots for the release of antibiotics in the environment: A review** — Water Research (2012) 1,887 [DOI](#)
23. ★ **Pyrosequencing enumerates and contrasts soil microbial diversity** — The ISME Journal (2007) 1,850 [DOI](#)
24. ☆ **Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants** — Environmental Pollution (2009) 1,849 [DOI](#)
25. ★ **Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications** — Molecules (2018) 1,682 [DOI](#)
26. ☆ **Bacteria and archaea on Earth and their abundance in biofilms** — Nature Reviews Microbiology (2019) 1,653 [DOI](#)
27. ★ **The Shared Antibiotic Resistome of Soil Bacteria and Human Pathogens** — Science (2012) 1,619 [DOI](#)
28. ★ **Cross-biome metagenomic analyses of soil microbial communities and their functional attributes** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2012) 1,609 [DOI](#)
29. ☆ **Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river** — Water Research (2014) 1,589 [DOI](#)
30. ☆ **Carbamazepine and diclofenac: Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies** — Chemosphere (2008) 1,532 [DOI](#)

Axe 2 — Stratégies de préservation du microbiote

625 articles-sources · 8 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 625 articles · 3 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Stratégies de préservation du microbiote ». Les clusters révèlent 8 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (744 articles) — Ce cluster s'articule principalement autour de l'infection à *Clostridioides difficile** (ICD), maladie nosocomiale majeure responsable de près d'un demi-million d'infections et d'environ 29 000 décès annuels aux États-Unis . L'ICD a été initialement caractérisée comme une colite pseudomembraneuse associée aux antibiotiques , avec une acquisition nosocomiale documentée chez 13 % des patients hospitalisés lors d'études prospectives . L'émergence d'une souche épidémique hypervirulente (NAP1/BI/027), résistante aux fluoroquinolones et produisant des quantités accrues de toxines, a provoqué des épidémies dévastatrices en Amérique du Nord et en Europe , rendant la prise en charge plus complexe . — **Essai randomisé fondateur démontrant la supériorité de la TMF sur la vancomycine pour l'ICD récidivante, légitimant cette approche comme intervention thérapeutique validée.** -

Cluster 1 (639 articles) — Ce cluster, bien qu'hétérogène en apparence, s'articule autour de l'écologie microbienne humaine, de ses perturbations (notamment par les antibiotiques) et des stratégies de modulation thérapeutique. Le socle fondamental repose sur la caractérisation du microbiome humain sain, établie par le Human Microbiome Project et le catalogue métagénomique de référence comprenant 3,3 millions de gènes microbiens non redondants . Les méthodologies d'analyse de la diversité microbienne, depuis le DGGE pionnier jusqu'aux outils bioinformatiques modernes comme phyloseq , ont permis l'essor de ce domaine.

Microbiome humain, résistance aux antibiotiques et modulation thérapeutique : des fondements métagénomiques aux applications cliniques (probiotiques, transplantation fécale, immunothérapie)

Cluster 2 (577 articles) — Ce cluster réunit des travaux fondateurs sur la caractérisation du microbiome intestinal humain et son rôle dans la santé, articulés avec la crise mondiale de la résistance aux antimicrobiens et les stratégies de modulation microbienne (probiotiques, prébiotiques, transplantation fécale). La description de la diversité microbienne intestinale a constitué le socle initial, avec la caractérisation de milliers de séquences prokaryotes coloniques , la mise en évidence d'entérotypes distincts et d'un microbiome-noyau partagé entre individus . Ces travaux ont été rendus possibles par le développement d'outils bio-informatiques dédiés comme QIIME puis QIIME 2 . **Microbiome intestinal, résistance aux antibiotiques et stratégies de modulation thérapeutique : des fondements écologiques aux interventions cliniques.**

Cluster 1 (37 articles) — Ce front de recherche explore les perturbations microbiomiques induites par les antibiotiques et développe des stratégies thérapeutiques pour restaurer l'intégrité microbienne. Les approches méthodologiques combinent l'analyse métagénomique des communautés perturbées, l'évaluation fonctionnelle des microbiomes dysbiotes, et l'ingénierie microbienne pour des interventions ciblées. Les résultats récents établissent le concept de "microbiotoxicité" pour décrire les dommages collatéraux des antibiotiques sur le microbiome. **Microbiotoxicité et Thérapies Microbiomiques Post-Antibiotiques**

Cluster 2 (32 articles) — Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques intégrées combinant épidémiologie moléculaire, analyses métagénomiques environnementales et développement de thérapies alternatives. Les études adoptent une perspective "One Health" analysant la dissémination des gènes de résistance entre environnements agricoles, cliniques et naturels, avec des frameworks de priorisation des risques pour identifier les gènes de résistance les plus menaçants. Les résultats récents révèlent que l'agriculture intensive constitue un réservoir majeur de résistance antimicrobienne via les transferts horizontaux

de gènes, particulièrement préoccupants chez les pathogènes prioritaires comme *K. **Antimicrobiens**

Alternatifs Face à Résistance Environnementale

Cluster 3 (29 articles) — Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques combinant études épidémiologiques, analyses microbiomiques et essais cliniques pour traiter l'infection à *Clostridioides difficile* (CDI). Les méthodes dominantes incluent le séquençage métagénomique pour caractériser la dysbiose intestinale, les études de cohorte pour identifier les facteurs de risque chez les populations vulnérables (elderly, pédiatrie), et l'évaluation d'interventions thérapeutiques non-antibiotiques. Les résultats récents révèlent l'importance critique de la résistance de colonisation microbienne contre CDI, avec l'émergence de souches hypervirulentes nécessitant des stratégies thérapeutiques innovantes. **Résistance microbienne et thérapies alternatives dans CDI**

2 micro-clusters complètent le panorama : Microbiote intestinal et stewardship antibiotique personnalisée (18 articles), Nanotechnologies pour l'analyse du microbiome (2 articles).



CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les études sur la transplantation de microbiote fécal (TMF) pour CDI documentent des taux de succès élevés mais aucun essai n'a caractérisé les dynamiques de reconstitution du résistome post-TMF avec un suivi >12 mois, laissant inconnue la persistance des bénéfices sur le profil de résistance antimicrobienne à long terme.

Tension mécanistique non résolue : Le concept de "microbiotoxité" établit les dommages collatéraux des antibiotiques sur le microbiome, mais la relation dose-réponse entre différentes classes d'antibiotiques et la perte de fonctions protectrices spécifiques (résistance à la colonisation, production de butyrate, compétition nutritionnelle) n'est pas quantifiée, empêchant une hiérarchisation rationnelle des prescriptions.

Signal faible émergent : L'émergence des lysines de phages et enzymes de protection du microbiome (métalloβ-lactamases) comme stratégies de modulation ciblée suggère un paradigme de "chirurgie microbiomique" dont l'impact sur la dynamique du résistome communautaire reste totalement non caractérisé.

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 625 ARTICLES SOURCES · 3 CLUSTERS

CLUSTER 0 744 articles dans le réseau

Période 1978-2005 — Établissement du paradigme

Analyse du Cluster Bibliométrique

****Infection à *Clostridioides difficile* : épidémiologie, résistance antimicrobienne et stratégies thérapeutiques émergentes incluant la transplantation de microbiote fécal et les alternatives aux antibiotiques.****

Ce cluster s'articule principalement autour de l'infection à *Clostridioides difficile* (ICD), maladie nosocomiale majeure responsable de près d'un demi-million d'infections et d'environ 29 000 décès annuels aux États-Unis [7]. L'ICD a été initialement caractérisée comme une colite pseudomembraneuse associée aux antibiotiques [19], avec une acquisition nosocomiale documentée chez 13 % des patients hospitalisés lors d'études prospectives [21]. L'émergence d'une souche épidémique hypervirulente (NAP1/BI/027), résistante aux fluoroquinolones et produisant des quantités accrues de toxines, a provoqué des épidémies dévastatrices en Amérique du Nord et en Europe [10,11,18], rendant la prise en charge plus complexe [23].

Les recommandations thérapeutiques ont été structurées par plusieurs guides de pratique clinique majeurs [5,6,13,27,29], établissant la vancomycine et le métronidazole comme traitements de première ligne, bien que la vancomycine se soit révélée supérieure dans les formes sévères [24]. La fidaxomicine a démontré une non-infériorité par rapport à la vancomycine avec un taux de récurrence significativement moindre pour les souches non-NAP1 [15].

La transplantation de microbiote fécal (TMF) a constitué une avancée thérapeutique majeure, un essai randomisé démontrant une efficacité significativement supérieure à la vancomycine pour les ICD récidivantes [2]. Les mécanismes sous-jacents impliquent notamment la restauration du métabolisme des acides biliaires secondaires par des espèces clés comme *Clostridium scindens* [12], et le rôle immunomodulateur des *Clostridium* indigènes dans l'induction de cellules T régulatrices coliques [3].

Parallèlement, ce cluster intègre la problématique plus large de la résistance antimicrobienne nosocomiale, incluant l'émergence de la résistance plasmidique à la colistine (MCR-1) [1], les β -lactamases de type KPC [14], et les infections à bactéries Gram-négatives multirésistantes [16]. Les infections associées aux soins demeurent un problème critique en réanimation [4], bien qu'une diminution de prévalence ait été observée entre 2011 et 2015 [28]. Les facteurs périnataux influençant la composition du microbiote intestinal, notamment le mode d'accouchement et l'exposition aux antibiotiques, constituent également un axe important [8], en lien avec la susceptibilité à l'entérocolite nécrosante néonatale [9]. Enfin, la phagothérapie personnalisée émerge comme alternative prometteuse contre les pathogènes multirésistants [22,25].

- [2] — Essai randomisé fondateur démontrant la supériorité de la TMF sur la vancomycine pour l'ICD récidivante, légitimant cette approche comme intervention thérapeutique validée.

- [10,11] — Ces deux études ont caractérisé simultanément la souche épidémique NAP1/BI/027, définissant le tournant épidémiologique majeur de l'ICD au milieu des années 2000 et identifiant les fluoroquinolones comme facteur de risque.

- [7] — Première estimation rigoureuse du fardeau national de l'ICD aux États-Unis, fournissant les données épidémiologiques de référence qui ont justifié les investissements en prévention.

- [5,6] — Guides de pratique clinique IDSA/SHEA (2010 puis 2017), documents normatifs structurant la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'ICD à l'échelle internationale.

- [12] — Étude mécanistique démontrant que la reconstitution précise du microbiome restaure la résistance à la colonisation via les acides biliaires secondaires, reliant microbiologie fondamentale et application thérapeutique.

- [1] — Découverte du gène *mcr-1* de résistance transférable à la colistine, alertant sur la menace d'une résistance pan-antibiotique et soulignant l'urgence du bon usage antimicrobien.

- [19] — Article fondateur établissant le lien causal entre antibiotiques, toxine clostridienne et colite pseudomembraneuse, posant

les bases conceptuelles de tout le champ.

Période 1978-2005 — Établissement du paradigme : L'identification de l'étiologie clostridienne [19] et de la transmission nosocomiale [21] a structuré le champ. L'émergence brutale de la souche NAP1/027 entre 2003 et 2005 [10,11,18] a déclenché une intensification majeure de la recherche.

Période 2006-2013 — Structuration clinique et percée de la TMF : Des recommandations formalisées ont été publiées [5,13,27], et l'essai de van Nood *et al.* a validé la TMF comme traitement de référence des récidives [2]. Parallèlement, la compréhension du développement du microbiote infantile s'est affinée [8].

Période 2014-2019 — Mécanismes, précision et vigilance : Un virage vers la compréhension mécanistique de la résistance à la colonisation [12] et la mise à jour des recommandations [6,29] s'est opéré. La fidaxomicine a élargi l'arsenal thérapeutique [15]. La prévalence des infections nosocomiales a diminué [28], mais la découverte d'événements indésirables graves liés à la TMF (bactériémie à *E. coli* BLSE) a imposé un renforcement de la sécurité [30]. Simultanément, la phagothérapie personnalisée a émergé comme alternative contre les pathogènes extrêmement résistants [22,25], et la résistance plasmidique à la colistine a soulevé de nouvelles alarmes [1].

Sécurité de la TMF : L'événement sentinelle rapporté par DeFilipp *et al.* — deux cas de bactériémie à *E. coli* producteur de BLSE transmis par TMF, dont un décès — a remis en question les protocoles de criblage des donneurs [30], alors même que l'efficacité clinique de la TMF était solidement établie [2]. La tension entre accessibilité thérapeutique et sécurité microbiologique reste non résolue.

Métronidazole versus vancomycine : Bien que les recommandations initiales positionnaient le métronidazole comme traitement de première ligne des formes légères [5], l'étude de Zar *et al.* a démontré l'infériorité du métronidazole dans les formes sévères [24], conduisant les recommandations actualisées à privilégier la vancomycine [6,29]. Le positionnement optimal du métronidazole reste débattu.

Standardisation de la TMF : L'approche de reconstitution précise du microbiome [12] suggère que des consortiums bactériens définis pourraient remplacer la TMF conventionnelle, mais la traduction clinique de ces approches de « précision » reste lacunaire.

Résistance antimicrobienne et ICD — lien causal complexe : Si l'exposition aux fluoroquinolones et céphalosporines est clairement un facteur de risque d'ICD [10,11], l'impact des stratégies de stewardship à spectre étroit sur la réduction effective des ICD manque encore de données issues d'essais randomisés de grande envergure. Les liens entre résistance émergente (MCR-1 [1], KPC [14]) et dysbiose favorisant l'ICD sont insuffisamment explorés.

Populations pédiatriques et néonatales : L'influence des antibiotiques sur le microbiote infantile [8] et la physiopathologie de l'entérocolite nécrosante [9] sont documentées séparément, mais l'intégration de ces connaissances dans des stratégies préventives cohérentes (probiotiques, restriction antibiotique néonatale) demeure fragmentaire.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆ **Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study** — The Lancet Infectious Diseases (2015) 5,260 [DOI](#)
2. ★ **Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*** — New England Journal of Medicine (2013) 3,612 [DOI](#)
3. ★ **Induction of Colonic Regulatory T Cells by Indigenous *Clostridium* Species** — Science (2010) 3,595 [DOI](#)
4. ★ **International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units** — JAMA (2009) 3,578 [DOI](#)
5. ★ **Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA)** — Infection Control and Hospital Epidemiology (2010) 2,931 [DOI](#)
6. ★ **Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)** — Clinical Infectious Diseases (2017) 2,609 [DOI](#)
7. ★ **Burden of *Clostridium difficile* Infection in the United States** — New England Journal of Medicine (2015) 2,569 [DOI](#)
8. ★ **Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy** — PEDIATRICS (2006) 2,198 [DOI](#)

9. ★  **Necrotizing Enterocolitis** — New England Journal of Medicine (2011) 2,048 [DOI](#)
10. ★  **An Epidemic, Toxin Gene–Variant Strain of *Clostridium difficile*** — New England Journal of Medicine (2005) 1,999 [DOI](#)
11. ★ **A Predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of *Clostridium difficile*–Associated Diarrhea with High Morbidity and Mortality** — New England Journal of Medicine (2005) 1,936 [DOI](#)
12. ☆  **Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*** — Nature (2014) 1,904 [DOI](#)
13. ★ **Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections** — The American Journal of Gastroenterology (2013) 1,623 [DOI](#)
14. ★  **Novel Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae*** — Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2001) 1,608 [DOI](#)
15. ★  **Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection** — New England Journal of Medicine (2011) 1,559 [DOI](#)
16. ★  **Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria** — New England Journal of Medicine (2010) 1,496 [DOI](#)
17. ★ ***Clostridium difficile* Infection** — New England Journal of Medicine (2015) 1,450 [DOI](#)
18. ☆ **Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe** — The Lancet (2005) 1,431 [DOI](#)
19. ★ **Antibiotic-Associated Pseudomembranous Colitis Due to Toxin-Producing Clostridia** — New England Journal of Medicine (1978) 1,394 [DOI](#)
20. ☆ ***Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis** — Nature Reviews Microbiology (2009) 1,389 [DOI](#)
21. ★ **Nosocomial Acquisition of *Clostridium difficile* Infection** — New England Journal of Medicine (1989) 1,354 [DOI](#)
22. ☆  **Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*** — Nature Medicine (2019) 1,343 [DOI](#)
23. ★ ***Clostridium difficile*— More Difficult Than Ever** — New England Journal of Medicine (2008) 1,317 [DOI](#)
24. ★ **A Comparison of Vancomycin and Metronidazole for the Treatment of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea, Stratified by Disease Severity** — Clinical Infectious Diseases (2007) 1,248 [DOI](#)
25. ★  **Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection** — Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2017) 1,205 [DOI](#)
26. ★ **Antibiotic-Associated Diarrhea** — New England Journal of Medicine (2002) 1,201 [DOI](#)
27. ☆  **European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection** — Clinical Microbiology and Infection (2013) 1,200 [DOI](#)
28. ★  **Changes in Prevalence of Health Care–Associated Infections in U.S. Hospitals** — New England Journal of Medicine (2018) 1,190 [DOI](#)
29. ★  **Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)** — Clinical Infectious Diseases (2018) 1,128 [DOI](#)
30. ★  **Drug-Resistant *E. coli* Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant** — New England Journal of Medicine (2019) 1,126 [DOI](#)

CLUSTER 1 639 articles dans le réseau**Microbiome humain, résistance aux antibiotiques et modulation thérapeutique : des fondements métagénomiques aux applications cliniques (probiotiques, transplantation fécale, immunothérapie)**

Analyse du Cluster Bibliométrique

Microbiome humain, résistance aux antibiotiques et modulation thérapeutique : des fondements métagénomiques aux applications cliniques (probiotiques, transplantation fécale, immunothérapie)

Ce cluster, bien qu'hétérogène en apparence, s'articule autour de l'écologie microbienne humaine, de ses perturbations (notamment par les antibiotiques) et des stratégies de modulation thérapeutique. Le socle fondamental repose sur la caractérisation du microbiome humain sain, établie par le Human Microbiome Project [6] et le catalogue métagénomique de référence comprenant 3,3 millions de gènes microbiens non redondants [7]. Les méthodologies d'analyse de la diversité microbienne, depuis le DGGE pionnier [8] jusqu'aux outils bioinformatiques modernes comme phyloseq [3], ont permis l'essor de ce domaine.

Les interactions métaboliques hôte-microbiote constituent un axe central, incluant la régulation du stockage lipidique [15], les interactions métaboliques complexes [23] et l'axe microbiote-intestin-cerveau [25]. La colonisation initiale du nouveau-né est façonnée par le mode d'accouchement [22], tandis que le microbiome vaginal joue un rôle protecteur chez la femme [30]. Certaines bactéries commensales comme **Faecalibacterium prausnitzii** exercent des fonctions anti-inflammatoires cruciales, dont la déplétion est associée à la maladie de Crohn [28]. Les dysfonctions intestinales dans la cirrhose hépatique illustrent les conséquences pathologiques de la perturbation de la barrière intestinale [13].

La résistance aux antibiotiques représente un fil conducteur majeur : les origines évolutives et les mécanismes de dissémination de la résistance ont été synthétisés de manière exhaustive [17], avec l'exemple emblématique des tétracyclines [27]. Les infections à **Staphylococcus aureus** résistant illustrent l'impact clinique de cette résistance [21], tout comme les candidoses invasives [29].

La dimension thérapeutique se manifeste par la définition consensuelle des probiotiques [10] et par les découvertes révolutionnaires montrant que le microbiome intestinal module la réponse aux immunothérapies anti-PD-1 dans les tumeurs épithéliales [19] et le mélanome [24]. Les technologies CRISPR [4,5,14], issues des systèmes immunitaires adaptatifs bactériens, ouvrent des perspectives pour l'ingénierie du microbiome. Enfin, des concepts émergents comme les nouveaux hallmarks du cancer intègrent désormais le microbiome [11].

- [6] : Article fondateur du Human Microbiome Project définissant la structure, la fonction et la diversité du microbiome humain sain, servant de référence universelle pour toutes les études ultérieures sur les dysbioses.

- [7] : Premier catalogue métagénomique exhaustif des gènes microbiens intestinaux humains, fournissant l'infrastructure génomique de référence pour l'ensemble du domaine.

- [17] : Revue de référence sur les origines et l'évolution de la résistance aux antibiotiques, établissant le cadre conceptuel reliant capacités génétiques microbiennes et pression de sélection anthropique.

- [10] : Déclaration de consensus ISAPP redéfinissant le terme « probiotique », essentielle pour standardiser la recherche et la réglementation dans le domaine de la modulation thérapeutique du microbiome.

- [19] : Découverte pionnière démontrant que la composition du microbiome intestinal détermine l'efficacité de l'immunothérapie anti-PD-1, ouvrant un nouveau paradigme en immuno-oncologie.

- [28] : Identification de **F. prausnitzii** comme bactérie anti-inflammatoire clé, établissant un lien direct entre déplétion d'espèces commensales spécifiques et pathologie inflammatoire intestinale.

- [8] : Méthode DGGE fondatrice pour l'analyse de la diversité génétique des populations microbiennes complexes, ayant catalysé

l'écologie microbienne moléculaire moderne.

- [4] : Description du système CRISPR-Cas9 comme endonucléase programmable, technologie issue de l'immunité bactérienne adaptative [14] avec des implications directes pour l'ingénierie des communautés microbiennes.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase méthodologique (1993-2006) : développement des outils d'analyse de la diversité microbienne, du DGGE [8] à la biogéographie des communautés bactériennes du sol [18], posant les bases techniques.

Phase descriptive (2007-2013) : caractérisation massive du microbiome humain grâce au séquençage haut débit [6,7], compréhension de la colonisation néonatale [22], du microbiome vaginal [30] et des interactions métaboliques hôte-microbiote [15,23]. Parallèlement, émergence de la technologie CRISPR [4,5,14] et des outils bioinformatiques dédiés [3].

Phase translationnelle (2014-2022) : virage net vers les applications cliniques. La standardisation du concept de probiotiques [10] accompagne les découvertes majeures sur le rôle du microbiome dans la réponse aux immunothérapies anticancéreuses [19,24]. L'axe microbiote-intestin-cerveau s'impose comme paradigme intégrateur [25]. Les hallmarks du cancer intègrent désormais le microbiome polymorphe comme dimension nouvelle [11]. Ce virage récent marque le passage d'une science descriptive à une médecine de précision basée sur le microbiome.

Hétérogénéité du cluster et bruit bibliométrique : La présence d'articles manifestement hors sujet — santé reproductive chez les femmes âgées [1], archéologie au Sénégal [2], microscopie super-résolution [9,16], monocouches auto-assemblées [12], biodiversité marine [26] — révèle un bruit significatif dans l'analyse de co-citation, suggérant des anomalies de données ou des citations croisées artificielles.

Causalité vs corrélation microbiome-maladie : Bien que les associations entre composition du microbiome et réponse immunitaire soient documentées [19,24], les mécanismes causaux restent insuffisamment élucidés. La distinction entre biomarqueur et agent causal constitue un gap majeur.

Standardisation des interventions : Malgré la définition consensuelle des probiotiques [10], il n'existe pas de consensus sur les protocoles de transplantation fécale ni sur les critères de sélection des donneurs, un vide mis en relief par la diversité des dysbioses documentées [13,28].

Résistome et probiotiques : Le transfert potentiel de gènes de résistance aux antibiotiques [17,27] par les souches probiotiques elles-mêmes reste un risque sous-étudié, créant une tension entre les objectifs de modulation du microbiome [10] et les impératifs de stewardship antibiotique.

Représentativité populationnelle : Les études sur le microbiome vaginal révèlent des différences ethniques significatives [30], mais la plupart des catalogues de référence [6,7] sont biaisés vers les populations occidentales, limitant la généralisabilité des conclusions cliniques.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

- ★ 📄 **Yaşlı Kadınlarda Üreme Sağlığı** — DergiPark (Istanbul University) 169,600
- ★ 📄 **Two new Later Stone Age sites from the Final Pleistocene in the Falémé Valley, eastern Senegal** — ENLIGHTEN (Jurnal Bimbingan dan Konseling Islam) (2024) 23,798 [DOI](#)
- ★ 📄 **phyloseq: An R Package for Reproducible Interactive Analysis and Graphics of Microbiome Census Data** — PLoS ONE (2013) 21,637 [DOI](#)
- ★ 📄 **A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity** — Science (2012) 16,882 [DOI](#)
- ★ **Multiplex Genome Engineering Using CRISPR/Cas Systems** — Science (2013) 15,507 [DOI](#)
- ★ 📄 **Structure, function and diversity of the healthy human microbiome** — Nature (2012) 11,715 [DOI](#)
- ★ 📄 **A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing** — Nature (2010) 11,468 [DOI](#)
- ★ 📄 **Profiling of complex microbial populations by denaturing gradient gel electrophoresis analysis of polymerase chain reaction-amplified genes coding for 16S rRNA** — Applied and Environmental Microbiology (1993) 11,414 [DOI](#)
- ★ **Imaging Intracellular Fluorescent Proteins at Nanometer Resolution** — Science (2006) 8,771 [DOI](#)

10. ★  **The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic** — *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* (2014) 8,744 [DOI](#)
11. ★  **Hallmarks of Cancer: New Dimensions** — *Cancer Discovery* (2022) 8,525 [DOI](#)
12. ★ **Self-Assembled Monolayers of Thiolates on Metals as a Form of Nanotechnology** — *Chemical Reviews* (2005) 8,085 [DOI](#)
13. ★  **Changes of Intestinal Functions in Liver Cirrhosis** — *Inflammatory Intestinal Diseases* (2016) 6,811 [DOI](#)
14. ★ **CRISPR Provides Acquired Resistance Against Viruses in Prokaryotes** — *Science* (2007) 6,194 [DOI](#)
15. ★  **The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage** — *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2004) 6,120 [DOI](#)
16. ★ **Breaking the diffraction resolution limit by stimulated emission: stimulated-emission-depletion fluorescence microscopy** — *Optics Letters* (1994) 5,989 [DOI](#)
17. ★ **Origins and Evolution of Antibiotic Resistance** — *Microbiology and Molecular Biology Reviews* (2010) 5,630 [DOI](#)
18. ★ **The diversity and biogeography of soil bacterial communities** — *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2006) 5,549 [DOI](#)
19. ★ **Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors** — *Science* (2017) 5,216 [DOI](#)
20. ★ **Quorum Sensing in Bacteria** — *Annual Review of Microbiology* (2001) 5,012 [DOI](#)
21. ★  **Staphylococcus aureus Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management** — *Clinical Microbiology Reviews* (2015) 4,932 [DOI](#)
22. ★  **Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns** — *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2010) 4,627 [DOI](#)
23. ★ **Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions** — *Science* (2012) 4,620 [DOI](#)
24. ★  **Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients** — *Science* (2017) 4,501 [DOI](#)
25. ★  **The Microbiota-Gut-Brain Axis** — *Physiological Reviews* (2019) 4,442 [DOI](#)
26. ★ **Impacts of Biodiversity Loss on Ocean Ecosystem Services** — *Science* (2006) 4,421 [DOI](#)
27. ★ **Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance** — *Microbiology and Molecular Biology Reviews* (2001) 4,379 [DOI](#)
28. ★  ***Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients** — *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2008) 4,248 [DOI](#)
29. ★  **Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem** — *Clinical Microbiology Reviews* (2007) 4,120 [DOI](#)
30. ★ **Vaginal microbiome of reproductive-age women** — *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2010) 4,119 [DOI](#)

CLUSTER 2 577 articles dans le réseau**Microbiome intestinal, résistance aux antibiotiques et stratégies de modulation thérapeutique : des fondements écologiques aux interventions cliniques.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Microbiome intestinal, résistance aux antibiotiques et stratégies de modulation thérapeutique : des fondements écologiques aux interventions cliniques.

Ce cluster réunit des travaux fondateurs sur la caractérisation du microbiome intestinal humain et son rôle dans la santé, articulés avec la crise mondiale de la résistance aux antimicrobiens et les stratégies de modulation microbienne (probiotiques, prébiotiques, transplantation fécale).

La description de la diversité microbienne intestinale a constitué le socle initial, avec la caractérisation de milliers de séquences prokaryotes coloniques [13], la mise en évidence d'entérotypes distincts [16] et d'un microbiome-noyau partagé entre individus [12]. Ces travaux ont été rendus possibles par le développement d'outils bio-informatiques dédiés comme QIIME [1] puis QIIME 2 [4]. La variation du microbiome selon l'âge, la géographie [14] et le régime alimentaire [9] a été documentée, révélant une plasticité remarquable mais aussi une résilience intrinsèque [22].

Sur le plan fonctionnel, le microbiome intestinal module le métabolisme énergétique de l'hôte, avec un lien démontré entre dysbiose et obésité [8,10], diabète de type 2 [18] et inflammation. Les acides gras à chaîne courte, notamment le butyrate, constituent des métabolites-clés reliant alimentation, microbiote et physiologie [19,28], en induisant notamment la différenciation de lymphocytes T régulateurs [23,30] et en façonnant l'immunité intestinale [24,27].

Parallèlement, la résistance bactérienne aux antibiotiques est devenue une menace sanitaire majeure, responsable d'environ 1,27 million de décès directs en 2019 [5], nécessitant des définitions standardisées (MDR, XDR, PDR) [6] et une priorisation des pathogènes par l'OMS [20]. Cette crise est attribuée à la surconsommation d'antibiotiques et au déficit d'innovation thérapeutique [29], comme le souligne le CDC [21].

Les stratégies de modulation incluent les prébiotiques [15,25], les probiotiques — dont l'efficacité a été démontrée en néonatalogie pour la prévention de l'entérocolite nécrosante et du sepsis tardif [3] — et les approches de culture d'organoïdes intestinaux [17]. La définition clinique du sepsis [2] encadre l'évaluation des complications infectieuses liées à ces interventions. L'estimation révisée du nombre de cellules bactériennes dans le corps humain [26] a contribué à recadrer quantitativement l'importance du microbiome.

- **[13]** Eckburg et al. (2005) : première cartographie exhaustive par séquençage ARNr 16S de la diversité microbienne colonique humaine, établissant le microbiome intestinal comme un « organe » fonctionnel essentiel.
- **[1,4]** Caporaso et al. (2010) et Bolyen et al. (2019) : développement de QIIME puis QIIME 2, plateformes bio-informatiques ayant standardisé et démocratisé l'analyse du microbiome à l'échelle mondiale.
- **[8,10]** Turnbaugh et al. (2006) et Ley et al. (2006) : démonstrations pionnières du lien causal entre composition du microbiome intestinal et obésité, ouvrant le champ de la « métagénomique métabolique ».
- **[5]** Murray et al. (2022) : première quantification systématique du fardeau mondial de la résistance bactérienne, estimant 4,95 millions de décès associés en 2019, constituant la référence épidémiologique actuelle.
- **[6]** Magiorakos et al. (2011) : consensus international définissant les catégories MDR/XDR/PDR, devenu le cadre terminologique universel pour la recherche et la surveillance de la résistance.
- **[19,28]** Koh et al. (2016) et den Besten et al. (2013) : synthèses majeures élucidant le rôle des acides gras à chaîne courte comme médiateurs centraux entre alimentation, microbiote et homéostasie métabolique/immunitaire.

- [15,25] Gibson & Roberfroid (1995) et Gibson et al. (2017) : introduction puis actualisation du concept de prébiotiques, fondement théorique des interventions nutritionnelles ciblant le microbiome.

L'évolution chronologique révèle trois phases distinctes :

Phase descriptive (2002-2009) : caractérisation de la diversité microbienne intestinale [13], lien microbiome-obésité [8,10,12], description des peptides antimicrobiens [11] et des interactions microbiote-immunité [27]. Le concept de prébiotiques, introduit dès 1995 [15], commence à gagner en traction.

Phase mécanistique et écologique (2011-2016) : identification des entérotypes [16], exploration des variations géographiques et diététiques [9,14], compréhension des mécanismes immunitaires médiés par le butyrate [23,30] et les AGCC [19,28], et caractérisation de la résilience du microbiome [22]. La standardisation des définitions de résistance [6] et du sepsis [2] accompagne cette maturation.

Phase translationnelle et d'alerte sanitaire (2017-2022) : virage marqué vers les applications cliniques et la quantification de la crise de résistance. L'étude GBD [5] constitue un tournant en objectivant le fardeau mondial. Le rapport CDC [21] et la liste prioritaire OMS [20] orientent la recherche vers de nouvelles cibles. La méta-analyse sur les probiotiques en néonatalogie [3] illustre la maturité des essais cliniques. La mise à jour du concept de prébiotiques par l'ISAPP [25] et le développement d'organoïdes intestinaux [17] ouvrent des perspectives thérapeutiques innovantes.

Reproductibilité et biais méthodologiques : malgré la standardisation apportée par QIIME [1,4], la comparabilité entre études reste problématique en raison de protocoles d'extraction, de régions 16S ciblées et de pipelines analytiques hétérogènes. Le concept même d'entérotypes [16] a été contesté quant à sa robustesse statistique et sa signification biologique.

Causalité vs. corrélation : les associations entre dysbiose et pathologies métaboliques (obésité [8,10], diabète [18]) restent largement corrélationnelles chez l'humain. Les modèles murins ne sont pas toujours transposables, et les mécanismes causaux précis demeurent incomplètement élucidés [22,24].

Efficacité et sécurité des probiotiques : bien que la méta-analyse de Dermyshe et al. [3] montre des bénéfices en néonatalogie, l'hétérogénéité des souches, des doses et des populations étudiées limite la généralisabilité. Le risque de bactériémie chez les patients immunodéprimés reste insuffisamment évalué, surtout en contexte de sepsis [2].

Lacune majeure sur les antibiotiques à spectre étroit : malgré la thématique de recherche initiale incluant le « narrow spectrum stewardship », aucun des 30 articles les plus cités ne traite spécifiquement de cette approche. Cela révèle un déficit de travaux à haute visibilité sur les stratégies de désescalade antibiotique ciblée et leur impact sur le résistome intestinal, alors même que la crise de résistance est massivement documentée [5,6,20,21,29].

Définition évolutive des prébiotiques : l'élargissement de la définition au-delà des fructanes et galacto-oligosaccharides [15] vers des substrats non glucidiques [25] reste débattu, avec des implications réglementaires et commerciales significatives.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ☆ QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data — Nature Methods (2010) 35,594 [DOI](#)
2. ★ The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) — JAMA (2016) 26,835 [DOI](#)
3. ★ The “Golden Age” of Probiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies in Preterm Infants — Neonatology (2017) 24,466 [DOI](#)
4. ☆ Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2 — Nature Biotechnology (2019) 22,754 [DOI](#)
5. ☆ Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis — The Lancet (2022) 14,374 [DOI](#)
6. ☆ Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance — Clinical Microbiology and Infection (2011) 13,494 [DOI](#)
7. ☆ Global tuberculosis report (2014) (2014) 13,176
8. ☆ An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest — Nature (2006) 12,237 [DOI](#)
9. ☆ Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome — Nature (2013) 9,957 [DOI](#)
10. ☆ Human gut microbes associated with obesity — Nature (2006) 8,662 [DOI](#)
11. ☆ Antimicrobial peptides of multicellular organisms — Nature (2002) 8,287 [DOI](#)

12. ☆  **A core gut microbiome in obese and lean twins** — Nature (2008) 7,821 [DOI](#)
13. ★  **Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora** — Science (2005) 7,757 [DOI](#)
14. ☆  **Human gut microbiome viewed across age and geography** — Nature (2012) 7,741 [DOI](#)
15. ☆ **Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics** — Journal of Nutrition (1995) 7,594 [DOI](#)
16. ☆  **Enterotypes of the human gut microbiome** — Nature (2011) 7,515 [DOI](#)
17. ☆ **Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche** — Nature (2009) 6,976 [DOI](#)
18. ☆  **A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes** — Nature (2012) 6,817 [DOI](#)
19. ☆  **From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites** — Cell (2016) 6,272 [DOI](#)
20. ☆ **Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis** — The Lancet Infectious Diseases (2017) 5,887 [DOI](#)
21. ★  **Antibiotic resistance threats in the United States, 2019** (2019) 5,834 [DOI](#)
22. ☆  **Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota** — Nature (2012) 5,419 [DOI](#)
23. ☆ **Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells** — Nature (2013) 5,154 [DOI](#)
24. ☆  **Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation** — Cell (2014) 5,146 [DOI](#)
25. ☆  **Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics** — Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology (2017) 5,079 [DOI](#)
26. ★  **Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body** — PLoS Biology (2016) 4,945 [DOI](#)
27. ☆  **The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease** — Nature reviews. Immunology (2009) 4,940 [DOI](#)
28. ☆  **The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism** — Journal of Lipid Research (2013) 4,770 [DOI](#)
29. ★  **The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats.** — PubMed (2015) 4,663
30. ☆  **Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation** — Nature (2013) 4,538 [DOI](#)

Axe 3 — Profilage métagénomique et personnalisation

148 articles-sources · 8 clusters · PubMed 2026 · Synthèse Claude Opus 4.6 · 148 articles · 3 clusters · Synthèse Claude Sonnet 4.5

Le système a cartographié le champ de recherche « Profilage métagénomique et personnalisation ». Les clusters révèlent 8 niveaux d'investigation :

Cluster 0 (437 articles) — Ce cluster réunit des travaux portant sur la crise mondiale de la résistance aux antimicrobiens (RAM), abordée sous des angles complémentaires : *burden* épidémiologique, mécanismes biologiques, outils de détection génomique et politiques de contrôle. Le fardeau global de la RAM est considérable, avec une estimation de 4,95 millions de décès associés à la résistance bactérienne en 2019, tandis qu'en Europe, les infections résistantes ont causé plus de 33 000 décès attribuables en 2015. Les infections nosocomiales, notamment à *Clostridium difficile* et les infections associées aux soins, constituent un problème majeur dans les pays à hauts revenus. — **Article fondateur définissant les catégories MDR/XDR/PDR par consensus international d'experts, devenu le standard terminologique universel pour la classification de la résistance acquise.** -

Cluster 1 (346 articles) — Ce cluster rassemble des travaux fondateurs sur l'écologie du microbiote intestinal humain et ses implications pour la santé. Le socle conceptuel repose sur la démonstration que le microbiote intestinal constitue un écosystème complexe, dynamique et fonctionnellement essentiel, dont la composition est influencée par de multiples facteurs. Déterminants de la composition microbienne. **Composition, diversité et fonctions immuno-métaboliques du microbiote intestinal humain : des déterminants écologiques aux applications thérapeutiques.**

Cluster 2 (237 articles) — Ce cluster réunit les outils computationnels, les pipelines analytiques et les cadres méthodologiques qui sous-tendent la recherche contemporaine sur le résistome intestinal par approche métagénomique. Le socle technique repose sur des algorithmes d'alignement de séquences courtes et longues contre des génomes de référence, indispensables au traitement des données de séquençage haut débit. Le prétraitement des lectures brutes (suppression d'adaptateurs, filtrage qualité) est assuré par des outils dédiés, tandis que l'assemblage de novo des génomes, notamment à partir de données métagénomiques, s'appuie sur des assembleurs spécialisés dont la qualité est évaluée par des outils dédiés. **Infrastructure bioinformatique et méthodologique pour l'analyse métagénomique du microbiome intestinal, du résistome et la découverte de biomarqueurs de résistance aux antibiotiques.**

Cluster 1 (35 articles) — Ce front de recherche combine les approches métagénomiques avancées avec l'analyse du résistome intestinal pour développer une thérapie antimicrobienne personnalisée. Les méthodologies dominantes incluent le séquençage métagénomique à haut débit, l'analyse fonctionnelle des gènes de résistance, et le développement d'outils biotechnologiques comme les probiotiques bioingéniérés et les lysines de phages pour la modulation ciblée du microbiome. Les résultats récents révèlent que l'administration d'antibiotiques perturbe profondément la diversité microbienne intestinale, favorisant la propagation de gènes de résistance. **Métagénomique du résistome intestinal et thérapie antimicrobienne ciblée**

Cluster 2 (25 articles) — Ce front de recherche combine approches génomiques avancées et intelligence artificielle pour caractériser la résistance antimicrobienne. Les méthodes dominantes incluent le séquençage du génome entier, l'analyse métagénomique du microbiote intestinal, l'apprentissage automatique pour prédire les profils de résistance, et les réseaux de partage génique pour tracer la transmission des gènes de résistance entre environnements (élevage-humain-environnement). Les résultats clés montrent que l'IA permet d'identifier

des biomarqueurs prédictifs de résistance et d'optimiser les stratégies thérapeutiques. **Métagénomique du résistome intestinal et thérapie antimicrobienne personnalisée**

Cluster 3 (15 articles) — Ce front de recherche exploite principalement la métagénomique shotgun couplée à la métatranscriptomique pour cartographier les gènes de résistance aux antibiotiques (ARGs) dans le microbiome intestinal. Les approches dominantes incluent l'analyse génome-centrée, l'immunophénotypage profond, et l'intégration multi-omiques pour caractériser l'axe intestin-immune-résistome. Les chercheurs développent des plateformes cloud multi-modales et utilisent le séquençage long-read pour une résolution génomique améliorée. **Métagénomique intégrée du résistome intestinal**

2 micro-clusters complètent le panorama : Respiratory Resistome Metagenomics for Clinical Applications (11 articles), Microbiome Urinaire et Diagnostic Moléculaire UTI (3 articles).



CE QUE HAL A TROUVÉ

Gap temporel critique : Les outils d'apprentissage automatique prédisant la résistance antimicrobienne à partir de données génomiques ont été validés sur des isolats cliniques, mais aucune étude n'a évalué leur performance prédictive appliquée directement aux données métagénomiques intestinales pour guider la prescription antibiotique personnalisée en temps réel clinique (<24h).

Tension mécanistique non résolue : Les biomarqueurs du résistome intestinal émergent comme prédicteurs de sepsis et mortalité en réanimation, mais la causalité versus association reste indéterminée: le résistome dysbiotique cause-t-il la susceptibilité infectieuse ou reflète-t-il simplement l'exposition antibiotique antérieure?

Signal faible émergent : L'identification de connexions bidirectionnelles entre syndrome métabolique et infections multirésistantes suggère un axe métabolome-résistome-inflammation dont les mécanismes moléculaires et le potentiel d'intervention restent entièrement inexplorés.

CLUSTERS DÉTAILLÉS — 148 ARTICLES SOURCES · 3 CLUSTERS

CLUSTER 0 437 articles dans le réseau**Résistance bactérienne aux antimicrobiens : épidémiologie globale, mécanismes moléculaires, surveillance génomique et stratégies de contrôle dans les contextes cliniques, environnementaux et alimentaires.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Résistance bactérienne aux antimicrobiens : épidémiologie globale, mécanismes moléculaires, surveillance génomique et stratégies de contrôle dans les contextes cliniques, environnementaux et alimentaires.

Ce cluster réunit des travaux portant sur la crise mondiale de la résistance aux antimicrobiens (RAM), abordée sous des angles complémentaires : burden épidémiologique, mécanismes biologiques, outils de détection génomique et politiques de contrôle. Le fardeau global de la RAM est considérable, avec une estimation de 4,95 millions de décès associés à la résistance bactérienne en 2019 [2], tandis qu'en Europe, les infections résistantes ont causé plus de 33 000 décès attribuables en 2015 [23]. Les infections nosocomiales, notamment à *Clostridium difficile* [29] et les infections associées aux soins [14], constituent un problème majeur dans les pays à hauts revenus.

Les mécanismes de résistance sont multiples, incluant des processus biochimiques variés (efflux, modification de cible, dégradation enzymatique) [15], la formation de biofilms conférant une tolérance accrue [20], et la dissémination par éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons, intégrons) [30]. L'émergence de résistances particulièrement menaçantes, comme la carbapénémase NDM-1 [24] et la résistance plasmidique à la colistine via MCR-1 [7], a marqué des tournants critiques. Ces résistances ne sont pas un phénomène récent : des gènes de résistance ont été identifiés dans des sédiments vieux de 30 000 ans [27], et l'histoire évolutive des résistances est intrinsèquement liée à celle des microorganismes [5].

La surveillance repose désormais sur des outils bio-informatiques comme ResFinder, permettant l'identification des gènes de résistance acquis à partir de séquences génomiques complètes [8], avec des versions améliorées prédisant les phénotypes à partir des génotypes [22]. Les définitions standardisées des bactéries multirésistantes (MDR), extensivement résistantes (XDR) et pan-résistantes (PDR) fournissent un cadre nosologique essentiel [3]. La consommation mondiale d'antibiotiques, tant humaine [21] que vétérinaire [17], alimente cette crise, avec des émissions massives dans l'environnement [16] contribuant à la sélection de résistances environnementales [28]. Les réponses incluent les programmes de bon usage des antimicrobiens (antimicrobial stewardship) [25], le développement de nouvelles thérapeutiques face à la pénurie de molécules [10], et l'application de technologies émergentes comme le CRISPR-Cas13a pour la détection rapide [19] et l'apprentissage automatique pour la découverte de médicaments [26].

- [2] — Première estimation systématique du fardeau mondial de la RAM en 2019, établissant un cadre quantitatif de référence (4,95 millions de décès associés) qui a restructuré les priorités de santé publique mondiale.

- [3] — Article fondateur définissant les catégories MDR/XDR/PDR par consensus international d'experts, devenu le standard terminologique universel pour la classification de la résistance acquise.

- [5] — Revue magistrale retraçant les origines et l'évolution de la résistance aux antibiotiques, posant les bases conceptuelles sur les capacités génétiques adaptatives des bactéries face à la pression de sélection.

- [7] — Découverte du gène MCR-1, premier mécanisme plasmidique de résistance à la colistine, antibiotique de dernier recours, représentant une alerte majeure pour la santé publique mondiale.

- [8] — Création de ResFinder, outil bio-informatique de référence pour l'identification des gènes de résistance acquis à partir de données de séquençage, fondement de la surveillance génomique moderne de la RAM.

- [30] — Revue exhaustive des éléments génétiques mobiles associés à la RAM, essentielle pour comprendre les mécanismes de dissémination horizontale de la résistance entre espèces bactériennes.

- [27] — Démonstration que la résistance aux antibiotiques est un phénomène ancien (30 000 ans), réfutant l'idée que la RAM est exclusivement anthropogénique et redéfinissant le cadre conceptuel du résistome.

- [15] — Synthèse des mécanismes moléculaires de résistance, servant de référence pour comprendre les bases biochimiques sur lesquelles reposent les outils de détection génomique.

L'évolution chronologique du cluster révèle trois phases distinctes :

Phase conceptuelle (2001-2011) : Les travaux fondateurs établissent les bases biologiques de la résistance [5,9], définissent les catégories nosologiques [3], documentent les pathogènes clés [6] et révèlent l'ancienneté évolutive du phénomène [27]. L'alerte sur le pipeline thérapeutique vide est lancée dès 2008 avec les pathogènes « ESKAPE » [10].

Phase d'alarme épidémiologique (2012-2016) : L'émergence de résistances critiques (NDM-1 [24], MCR-1 [7]) provoque une prise de conscience mondiale. Les outils génomiques de surveillance apparaissent [8]. Les données épidémiologiques se précisent sur le fardeau des infections nosocomiales [14,29] et la consommation d'antibiotiques dans l'élevage [17] et l'environnement [16]. Les guidelines de stewardship sont publiées [25].

Phase de quantification globale et innovation technologique (2017-2024) : Le virage récent est marqué par la quantification précise du fardeau mondial de la RAM [2,23], le suivi de la convergence mondiale de la consommation d'antibiotiques [21], et l'émergence de technologies disruptives : CRISPR pour la détection rapide [19], apprentissage automatique pour la découverte de médicaments [26], et amélioration des prédictions phénotypiques à partir de génotypes [22]. La dimension environnementale de la RAM est désormais pleinement intégrée [28]. L'inclusion d'un article sur les statistiques du cancer [1], bien que thématiquement éloigné, reflète probablement des co-citations liées aux contextes d'infections chez les patients immunodéprimés et à la méthodologie épidémiologique globale commune.

Discordance génotype-phénotype : Malgré les progrès de ResFinder 4.0 [22], la prédiction phénotypique à partir du génotype reste imparfaite pour de nombreuses combinaisons espèce/antibiotique, posant la question de la fiabilité de la surveillance exclusivement génomique par rapport aux antibiogrammes phénotypiques traditionnels [8,22].

Causalité environnementale vs. clinique : Si la contamination environnementale par les antibiotiques est documentée [16,28], la contribution relative de l'environnement (eaux usées, sols, élevage) versus le milieu clinique à l'émergence et la transmission de résistances chez l'humain reste débattue [28,17]. Le lien quantitatif entre émissions environnementales et infections résistantes humaines manque de données probantes directes.

Lacune thérapeutique persistante : Malgré l'alerte lancée dès 2008 [10] et les appels répétés [11,12], le pipeline de nouveaux antibiotiques reste insuffisant. Les approches innovantes (machine learning [26], CRISPR [19]) sont prometteuses mais n'ont pas encore produit de solutions thérapeutiques déployées à grande échelle.

Standardisation et comparabilité : Les définitions MDR/XDR/PDR [3] restent discutées pour certaines espèces, et l'hétérogénéité des systèmes de surveillance entre pays limite la comparabilité des données globales [2,21]. La résistance intrinsèque versus acquise n'est pas toujours distinguée dans les estimations épidémiologiques.

Biais géographique : Les données de surveillance proviennent majoritairement des pays à hauts revenus [14,23,29], alors que le fardeau de la RAM est disproportionné dans les pays à revenus faibles et intermédiaires [2,12], où les systèmes de surveillance microbiologique sont insuffisants.

Dimension One Health sous-exploitée : Bien que les liens entre consommation animale [17], environnement [28] et santé humaine soient reconnus, l'intégration opérationnelle de l'approche One Health dans la surveillance et le contrôle de la RAM reste fragmentaire [12,16].

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

1. ★  **Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries** — CA A Cancer Journal for Clinicians (2024) 20,225 [DOI](#)
2. ☆  **Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis** — The Lancet (2022) 14,374 [DOI](#)
3. ☆ **Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance** — Clinical Microbiology and Infection (2011) 13,494 [DOI](#)
4. ★  **Foodborne Illness Acquired in the United States—Major Pathogens** — Emerging infectious diseases (2010) 7,571 [DOI](#)
5. ★ **Origins and Evolution of Antibiotic Resistance** — Microbiology and Molecular Biology Reviews (2010) 5,630 [DOI](#)
6. ☆ **Pathogenic Escherichia coli** — Nature Reviews Microbiology (2004) 5,343 [DOI](#)
7. ☆ **Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study** — The Lancet Infectious Diseases (2015) 5,260 [DOI](#)
8. ★  **Identification of acquired antimicrobial resistance genes** — Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2012) 5,060 [DOI](#)
9. ★ **Quorum Sensing in Bacteria** — Annual Review of Microbiology (2001) 5,012 [DOI](#)
10. ★ **Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America** — Clinical Infectious Diseases (2008) 4,901 [DOI](#)
11. ★  **The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats.** — PubMed (2015) 4,663
12. ☆  **Antibiotic resistance—the need for global solutions** — The Lancet Infectious Diseases (2013) 4,290 [DOI](#)
13. ☆  **Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options** — Nature Reviews Microbiology (2015) 4,016 [DOI](#)
14. ★  **Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections** — New England Journal of Medicine (2014) 3,886 [DOI](#)
15. ☆ **Molecular mechanisms of antibiotic resistance** — Nature Reviews Microbiology (2014) 3,867 [DOI](#)
16. ★ **Comprehensive Evaluation of Antibiotics Emission and Fate in the River Basins of China: Source Analysis, Multimedia Modeling, and Linkage to Bacterial Resistance** — Environmental Science & Technology (2015) 3,786 [DOI](#)
17. ★  **Global trends in antimicrobial use in food animals** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2015) 3,726 [DOI](#)
18. ★  **Assessment of Clinical Criteria for Sepsis** — JAMA (2016) 3,682 [DOI](#)
19. ★  **Nucleic acid detection with CRISPR-Cas13a/C2c2** — Science (2017) 3,625 [DOI](#)
20. ★  **Antibiotic resistance of bacterial biofilms** — International Journal of Antimicrobial Agents (2010) 3,168 [DOI](#)
21. ★  **Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2018) 3,091 [DOI](#)
22. ★  **ResFinder 4.0 for predictions of phenotypes from genotypes** — Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2020) 3,060 [DOI](#)
23. ☆  **Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis** — The Lancet Infectious Diseases (2018) 2,922 [DOI](#)
24. ☆  **Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study** — The Lancet Infectious Diseases (2010) 2,894 [DOI](#)
25. ★  **Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America** — Clinical Infectious Diseases (2016) 2,863 [DOI](#)
26. ☆  **Applications of machine learning in drug discovery and development** — Nature Reviews Drug Discovery (2019) 2,744 [DOI](#)
27. ☆ **Antibiotic resistance is ancient** — Nature (2011) 2,628 [DOI](#)
28. ☆  **Antibiotic resistance in the environment** — Nature Reviews Microbiology (2021) 2,584 [DOI](#)
29. ★  **Burden of *Clostridium difficile* Infection in the United States** — New England Journal of Medicine (2015) 2,569 [DOI](#)
30. ★  **Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance** — Clinical Microbiology Reviews (2018) 2,415 [DOI](#)

CLUSTER 1 346 articles dans le réseau**Composition, diversité et fonctions immuno-métaboliques du microbiote intestinal humain : des déterminants écologiques aux applications thérapeutiques.**

Analyse Bibliométrique du Cluster

Composition, diversité et fonctions immuno-métaboliques du microbiote intestinal humain : des déterminants écologiques aux applications thérapeutiques.

Ce cluster rassemble des travaux fondateurs sur l'écologie du microbiote intestinal humain et ses implications pour la santé. Le socle conceptuel repose sur la démonstration que le microbiote intestinal constitue un écosystème complexe, dynamique et fonctionnellement essentiel, dont la composition est influencée par de multiples facteurs [4,13,30].

Déterminants de la composition microbienne. L'alimentation est identifiée comme un modulateur majeur : les régimes riches en fibres favorisent **Prevotella**, tandis que les régimes occidentaux enrichissent **Bacteroides** [11,12]. La notion d'entérotypes structurant les communautés intestinales a été proposée [10], bien que débattue. La géographie et l'âge façonnent également la diversité microbienne [9], tout comme le mode d'accouchement, qui détermine la colonisation initiale du nouveau-né [18]. L'évolution des mammifères a co-façonné leurs communautés microbiennes [25].

Axe microbiote-métabolisme-obésité. Des travaux pionniers ont démontré que le microbiote des individus obèses possède une capacité accrue d'extraction énergétique [3], avec un ratio Firmicutes/Bacteroidetes altéré [7], confirmé dans des cohortes de jumeaux [8]. La richesse génique microbienne corrèle avec les marqueurs métaboliques [17], établissant un lien entre dysbiose et inflammation métabolique [5].

Axe microbiote-immunité. Le microbiote façonne les réponses immunitaires intestinales [16,22], notamment via l'induction de lymphocytes T régulateurs coliques par des espèces de **Clostridium** [28] et par les acides gras à chaîne courte (AGCC) [14,19,29]. **Faecalibacterium prausnitzii** a été identifié comme bactérie anti-inflammatoire clé, déficiente dans la maladie de Crohn [21]. L'expansion des Proteobacteria constitue une signature de dysbiose [24]. L'interaction microbiote-immunité est désormais considérée dans sa globalité [27].

Applications thérapeutiques émergentes. Les probiotiques montrent des bénéfices chez les prématurés [2], avec un cadre définitionnel précisé [6]. Le microbiote module la réponse aux immunothérapies anticancéreuses, notamment anti-PD-1/PD-L1 [20,26], ouvrant la voie à des stratégies de médecine de précision. Le microbiome vaginal est également caractérisé comme déterminant de santé reproductive [23].

- [3] Turnbaugh et al. (2006) : Première démonstration que le microbiote intestinal des obèses a une capacité accrue de récupération énergétique, fondant le paradigme microbiote-obésité.
- [4] HMP Consortium (2012) : Caractérisation de référence du microbiome humain sain sur multiples sites corporels, établissant la baseline de la diversité microbienne normale.
- [10] Arumugam et al. (2011) : Introduction du concept d'entérotypes, proposant une classification des communautés intestinales en types discrets, influençant toute la recherche ultérieure.
- [14] Smith et al. (2013) : Démonstration mécanistique du rôle des AGCC dans la régulation des T régulateurs coliques, reliant métabolisme microbien et tolérance immunitaire.
- [16] Round & Mazmanian (2009) : Revue fondatrice sur l'axe microbiote-immunité intestinale, cadre conceptuel pour des centaines d'études subséquentes.
- [20] Gopalakrishnan et al. (2017) : Première démonstration chez l'humain que le microbiote intestinal module la réponse à l'immunothérapie anti-PD-1 dans le mélanome, ouvrant le champ de l'immuno-oncologie microbienne.
- [21] Sokol et al. (2008) : Identification de **F. prausnitzii** comme biomarqueur anti-inflammatoire déficient dans la maladie de Crohn, devenu référence pour les études de dysbiose.
- [9] Yatsunenko et al. (2012) : Démonstration que la géographie et l'âge sont des déterminants majeurs de la composition du microbiote, sur des populations contrastées.

Phase 1 (2006-2010) — Caractérisation écologique. Les travaux pionniers établissent les associations microbiote-obésité [3,7], la co-évolution hôte-microbes [25], et l'influence du mode d'accouchement [18] et de l'alimentation [12]. La diversité géographique commence à être explorée [9].

Phase 2 (2011-2013) — Structuration et mécanismes. Le concept d'entérotypes émerge [10,11], le projet HMP fournit des données de référence [4], et les mécanismes immunologiques sont élucidés : rôle des AGCC [14,19], induction de Treg par *Clostridium* [28], corrélations avec les marqueurs métaboliques [17].

Phase 3 (2015-2020) — Applications translationnelles. Un virage net s'opère vers les implications thérapeutiques : modulation de l'immunothérapie anticancéreuse par le microbiote [20,26], rôle des Proteobacteria comme marqueur de dysbiose [24], synthèse des interactions microbiote-immunité [27], et consolidation du rôle des AGCC dans les maladies inflammatoires [29]. Les probiotiques font l'objet de méta-analyses rigoureuses [2] et d'un cadre réglementaire [6].

Le virage récent le plus marquant est l'entrée du microbiote dans le champ de l'immuno-oncologie de précision [20,26], qui représente la trajectoire translationnelle la plus dynamique du cluster.

- **Entérotypes : concept robuste ou artefact ?** La classification en entérotypes discrets [10] a été contestée, certains travaux suggérant plutôt des gradients continus de composition ; l'association alimentation-entérotypes reste corrélative [11,12].

- **Causalité vs corrélation dans l'axe microbiote-obésité.** Bien que les associations soient répliquées [3,7,8,17], la direction causale reste difficile à établir chez l'humain ; le rôle médiateur de l'inflammation chronique [5] demeure partiellement élucidé.

- **Transposabilité des modèles murins.** Les mécanismes immunitaires (Treg, AGCC) sont largement démontrés chez la souris [14,19,28], mais leur traduction clinique chez l'humain reste incomplète [27,29].

- **Hétérogénéité des réponses aux probiotiques.** Malgré des méta-analyses favorables chez les prématurés [2], l'absence de standardisation des souches et des protocoles [6] limite la généralisabilité.

- **Gap majeur : résistome et thérapie antimicrobienne de précision.** Bien que la requête de recherche cible explicitement le résistome intestinal, la métagénomique de la résistance aux antibiotiques et les biomarqueurs pour la thérapie antimicrobienne de précision sont quasi absents de ce cluster, qui reste centré sur l'écologie microbienne et l'immunité. Ce décalage constitue la lacune la plus significative.

- **Article [1] : anomalie bibliométrique.** Cet article sur la santé reproductive des femmes âgées présente un nombre de citations aberrant (169 600) et une pertinence thématique nulle avec le cluster, suggérant une erreur d'indexation ou de regroupement.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

- ★ **Yaşlı Kadınlarda Üreme Sağlığı** — DergiPark (Istanbul University) 169,600
- ★ **The “Golden Age” of Probiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies in Preterm Infants** — Neonatology (2017) 24,466 [DOI](#)
- ☆ **An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest** — Nature (2006) 12,237 [DOI](#)
- ★ **Structure, function and diversity of the healthy human microbiome** — Nature (2012) 11,715 [DOI](#)
- ☆ **Inflammation and metabolic disorders** — Nature (2006) 8,753 [DOI](#)
- ★ **The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic** — Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology (2014) 8,744 [DOI](#)
- ☆ **Human gut microbes associated with obesity** — Nature (2006) 8,662 [DOI](#)
- ☆ **A core gut microbiome in obese and lean twins** — Nature (2008) 7,821 [DOI](#)
- ☆ **Human gut microbiome viewed across age and geography** — Nature (2012) 7,741 [DOI](#)
- ☆ **Enterotypes of the human gut microbiome** — Nature (2011) 7,515 [DOI](#)
- ★ **Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes** — Science (2011) 6,470 [DOI](#)
- ★ **Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2010) 5,570 [DOI](#)
- ☆ **Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota** — Nature (2012) 5,419 [DOI](#)
- ★ **The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic T_H Cell Homeostasis** — Science (2013) 5,119 [DOI](#)

15. ★  **Microbial complexes in subgingival plaque** — Journal Of Clinical Periodontology (1998) 4, 968 [DOI](#)
16. ☆  **The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease** — Nature reviews. Immunology (2009) 4, 940 [DOI](#)
17. ☆  **Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers** — Nature (2013) 4, 662 [DOI](#)
18. ★  **Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2010) 4, 627 [DOI](#)
19. ☆  **Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation** — Nature (2013) 4, 538 [DOI](#)
20. ★  **Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients** — Science (2017) 4, 501 [DOI](#)
21. ★  ***Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2008) 4, 248 [DOI](#)
22. ★  **Interactions Between the Microbiota and the Immune System** — Science (2012) 4, 121 [DOI](#)
23. ★ **Vaginal microbiome of reproductive-age women** — Proceedings of the National Academy of Sciences (2010) 4, 119 [DOI](#)
24. ☆ **Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota** — Trends in biotechnology (2015) 3, 799 [DOI](#)
25. ★  **Evolution of Mammals and Their Gut Microbes** — Science (2008) 3, 753 [DOI](#)
26. ★  **Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy** — Science (2015) 3, 673 [DOI](#)
27. ☆  **Interaction between microbiota and immunity in health and disease** — Cell Research (2020) 3, 652 [DOI](#)
28. ★  **Induction of Colonic Regulatory T Cells by Indigenous *Clostridium* Species** — Science (2010) 3, 595 [DOI](#)
29. ★  **Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases** — Frontiers in Immunology (2019) 3, 540 [DOI](#)
30. ★  **Introduction to the human gut microbiota** — Biochemical Journal (2017) 3, 363 [DOI](#)

CLUSTER 2 237 articles dans le réseau**Infrastructure bioinformatique et méthodologique pour l'analyse métagénomique du microbiome intestinal, du résistome et la découverte de biomarqueurs de résistance aux antibiotiques.**

Analyse du Cluster Bibliométrique

Infrastructure bioinformatique et méthodologique pour l'analyse métagénomique du microbiome intestinal, du résistome et la découverte de biomarqueurs de résistance aux antibiotiques.

Ce cluster réunit les outils computationnels, les pipelines analytiques et les cadres méthodologiques qui sous-tendent la recherche contemporaine sur le résistome intestinal par approche métagénomique. Le socle technique repose sur des algorithmes d'alignement de séquences courtes et longues contre des génomes de référence [2,6,7,14,22], indispensables au traitement des données de séquençage haut débit. Le prétraitement des lectures brutes (suppression d'adaptateurs, filtrage qualité) est assuré par des outils dédiés [4,9], tandis que l'assemblage de novo des génomes, notamment à partir de données métagénomiques, s'appuie sur des assembleurs spécialisés [12] dont la qualité est évaluée par des outils dédiés [29,24].

L'annotation fonctionnelle et taxonomique constitue un second pilier : l'identification des gènes prokaryotes [23], l'annotation rapide des génomes [16], la classification fonctionnelle des protéines [30] et l'alignement protéique rapide [21] permettent de caractériser le contenu génétique, y compris les gènes de résistance aux antibiotiques. Les bases de données de référence, tant nucléotidiques [28] que ribosomiques [27], fournissent le substrat taxonomique nécessaire.

Pour l'analyse écologique et statistique du microbiome, des plateformes intégrées comme QIIME 2 [13] et phyloseq [15] offrent des workflows reproductibles, tandis que la découverte de biomarqueurs métagénomiques différentiels est spécifiquement adressée par LEfSe [18]. L'analyse d'expression différentielle, initialement développée pour le RNA-seq [1], est largement transposée à l'analyse d'abondance différentielle des gènes de résistance. L'apprentissage automatique [5] et les techniques de rééquilibrage de classes [11] sont mobilisés pour la modélisation prédictive et la classification des profils de résistome, ouvrant la voie vers une thérapie antimicrobienne de précision.

Le catalogue de référence du microbiome intestinal humain [25] a posé les fondations génomiques de ces analyses. L'inférence phylogénétique [19,26] et la prédiction structurale des protéines [8] enrichissent la compréhension fonctionnelle et évolutive des déterminants de résistance. Enfin, les principes FAIR [17] et les guidelines PRISMA [3] encadrent la gestion des données et la synthèse systématique des connaissances dans ce domaine.

- [25] — Catalogue fondateur de 3,3 millions de gènes microbiens intestinaux humains par séquençage métagénomique, constituant la référence génomique centrale pour toute étude du résistome intestinal.
- [18] — Méthode LEfSe de découverte de biomarqueurs métagénomiques, outil clé pour identifier les gènes de résistance différentiellement abondants entre conditions cliniques, directement lié à la thématique de surveillance.
- [6] — Algorithme BWA d'alignement par transformée de Burrows-Wheeler, pierre angulaire du mapping des lectures métagénomiques contre les bases de données de gènes de résistance.
- [1] — DESeq2, méthode statistique d'analyse différentielle massivement réutilisée pour quantifier les variations d'abondance de gènes du résistome entre cohortes.
- [13] — QIIME 2, plateforme intégrée et reproductible d'analyse du microbiome, standardisant les pipelines analytiques en métagénomique.
- [5] — Scikit-learn, bibliothèque d'apprentissage automatique essentielle pour la construction de modèles prédictifs de résistance et la classification des profils de résistome à des fins de thérapie de précision.
- [24] — CheckM, outil d'évaluation de la qualité des génomes reconstruits à partir de métagénomes (MAGs), critique pour valider

les génomes porteurs de gènes de résistance.

- **[12]** — SPAdes, assembleur utilisé tant pour les génomes isolés que pour les données métagénomiques, fondamental pour la reconstruction génomique du résistome.

Phase 1 (1990-2009) — Fondations algorithmiques : Les outils d'alignement fondamentaux [2,6,14] et les bases de données de référence [28,27] ont été développés, posant l'infrastructure computationnelle de base.

Phase 2 (2010-2014) — Explosion métagénomique : Le catalogue du microbiome intestinal [25] a catalysé le domaine. Simultanément, une vague d'outils de traitement (aligneurs [7,22], assembleurs [12], trimmeurs [4,9], annotateurs [16,23,21,30], outils statistiques [1]) a été publiée, créant un écosystème bioinformatique complet. La découverte de biomarqueurs métagénomiques [18] a émergé durant cette période.

Phase 3 (2015-2019) — Standardisation et intégration : L'accent s'est déplacé vers la reproductibilité avec QIIME 2 [13], phyloseq [15], les principes FAIR [17] et les outils de contrôle qualité [24,29]. L'analyse des données métagénomiques s'est industrialisée.

Phase 4 (2020-2021) — Intelligence artificielle et synthèse : L'introduction d'AlphaFold [8] pour la prédiction structurale, les méthodes phylogénétiques avancées [19,26], la mise à jour PRISMA [3] et le recours croissant au machine learning [5,11] marquent un virage vers l'intégration multi-échelle et la modélisation prédictive, indispensables pour la thérapie antimicrobienne de précision.

- **Absence d'outils spécifiques au résistome dans les articles les plus cités** : Aucune base de données dédiée aux gènes de résistance (type CARD, ResFinder, ARG-ANNOT) n'apparaît parmi les 30 premiers, suggérant que le cluster repose sur des outils généralistes dont l'adaptation au résistome reste à consolider [2,6,7,21].

- **Tension entre reproductibilité et hétérogénéité des pipelines** : Malgré les efforts de standardisation [13,15,17], la multiplicité des outils d'alignement [6,7,14,22], d'assemblage [12] et d'annotation [16,23,30] engendre une variabilité méthodologique considérable entre études, compromettant la comparabilité des résultats de surveillance du résistome.

- **Déséquilibre des classes et biais prédictifs** : L'utilisation de SMOTE [11] pour le rééquilibrage des données dans les modèles de classification du résistome soulève des questions sur la validité biologique des échantillons synthétiques générés, particulièrement lorsqu'appliquée à des données compositionnelles métagénomiques [5,11].

- **Gap entre prédiction structurale et fonction de résistance** : Bien qu'AlphaFold [8] permette la prédiction de structures protéiques à haute résolution, la traduction de ces informations structurales en prédictions fonctionnelles de résistance aux antibiotiques reste largement inexplorée, constituant un écart majeur entre capacité computationnelle et application clinique.

- **Manque de validation clinique** : Le cluster est dominé par des outils méthodologiques ; l'absence d'études cliniques parmi les textes les plus cités [1-30] révèle un fossé entre la sophistication bioinformatique et son application effective en thérapie antimicrobienne de précision et en surveillance épidémiologique.

TOP 30 ARTICLES — CLASSÉS PAR CITATIONS

- | | |
|--|---|
| 1. ★ 📄 Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2 — Genome biology (2014) 96,668 DOI | 6. ★ 📄 Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform — Bioinformatics (2009) 61,560 DOI |
| 2. ☆ 📄 Basic local alignment search tool — Journal of Molecular Biology (1990) 93,413 DOI | 7. ☆ 📄 Fast gapped-read alignment with Bowtie 2 — Nature Methods (2012) 59,465 DOI |
| 3. ★ 📄 The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews — BMJ (2021) 85,343 DOI | 8. ★ 📄 Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold — Nature (2021) 42,563 DOI |
| 4. ★ 📄 Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data — Bioinformatics (2014) 67,609 DOI | 9. ★ 📄 Cutadapt removes adapter sequences from high-throughput sequencing reads — EMBnet journal (2011) 34,577 DOI |
| 5. ★ 📄 Scikit-learn: Machine Learning in Python — arXiv (Cornell University) (2012) 63,359 DOI | 10. ☆ 📄 DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data — Nature Methods (2016) 34,478 DOI |

11. ★  **SMOTE: Synthetic Minority Over-sampling Technique** — Journal of Artificial Intelligence Research (2002) 29,851 [DOI](#)
12. ★  **SPAdes: A New Genome Assembly Algorithm and Its Applications to Single-Cell Sequencing** — Journal of Computational Biology (2012) 26,464 [DOI](#)
13. ☆  **Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2** — Nature Biotechnology (2019) 22,754 [DOI](#)
14. ★  **Ultrafast and memory-efficient alignment of short DNA sequences to the human genome** — Genome biology (2009) 22,743 [DOI](#)
15. ★  **phyloseq: An R Package for Reproducible Interactive Analysis and Graphics of Microbiome Census Data** — PLoS ONE (2013) 21,637 [DOI](#)
16. ★ **Prokka: rapid prokaryotic genome annotation** — Bioinformatics (2014) 18,769 [DOI](#)
17. ★  **The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship** — Scientific Data (2016) 16,844 [DOI](#)
18. ★  **Metagenomic biomarker discovery and explanation** — Genome biology (2011) 16,143 [DOI](#)
19. ★  **IQ-TREE 2: New Models and Efficient Methods for Phylogenetic Inference in the Genomic Era** — Molecular Biology and Evolution (2020) 15,391 [DOI](#)
20. ☆  **Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets** — Nature Communications (2019) 15,158 [DOI](#)
21. ☆ **Fast and sensitive protein alignment using DIAMOND** — Nature Methods (2014) 14,523 [DOI](#)
22. ★  **Fast and accurate long-read alignment with Burrows–Wheeler transform** — Bioinformatics (2010) 12,661 [DOI](#)
23. ★  **Prodigal: prokaryotic gene recognition and translation initiation site identification** — BMC Bioinformatics (2010) 12,521 [DOI](#)
24. ★  **CheckM: assessing the quality of microbial genomes recovered from isolates, single cells, and metagenomes** — Genome Research (2015) 12,159 [DOI](#)
25. ★  **A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing** — Nature (2010) 11,468 [DOI](#)
26. ★  **Interactive Tree Of Life (iTOL) v5: an online tool for phylogenetic tree display and annotation** — Nucleic Acids Research (2021) 11,178 [DOI](#)
27. ★  **Greengenes, a Chimera-Checked 16S rRNA Gene Database and Workbench Compatible with ARB** — Applied and Environmental Microbiology (2006) 11,161 [DOI](#)
28. ★  **Database resources of the National Center for Biotechnology Information: update** — Nucleic Acids Research (2003) 11,003 [DOI](#)
29. ★  **QUAST: quality assessment tool for genome assemblies** — Bioinformatics (2013) 10,895 [DOI](#)
30. ★  **InterProScan 5: genome-scale protein function classification** — Bioinformatics (2014) 9,637 [DOI](#)

Fronts de recherche

Couplage bibliographique · 4 axes · Ce que les chercheurs publient maintenant

Note méthodologique — Le **couplage bibliographique** identifie les fronts de recherche en regroupant les articles-sources qui partagent les mêmes références. Co-citation → **fondations**. Couplage biblio → **fronts actifs** (ce qui s'écrit maintenant).

AXE 1 – RÉSISTOME ET TRANSFERT GÉNÉTIQUE

411 articles · 8 fronts · 19169 connexions

Front 1 — 165 articles

>Résistome Environnemental et Transfert Horizontal Multi-Sources

Ce front de recherche se caractérise par des approches méthodologiques intégratives combinant séquençage métagénomique, analyses phylogénétiques du mobilome, et surveillance épidémiologique One Health. Les chercheurs utilisent des techniques de génomique comparative pour tracer les flux de gènes de résistance entre compartiments environnementaux, cliniques et agricoles.

Les résultats récents révèlent que la pollution fécale explique largement l'abondance des gènes de résistance dans les environnements anthropisés, tandis que des réservoirs "historiques" de résistance existent dans des sols pristins antarctiques. La co-occurrence systématique entre gènes de résistance aux antibiotiques et aux métaux suggère des mécanismes de co-sélection complexes. *Klebsiella pneumoniae* émerge comme un "shuttle" majeur pour la dissémination de résistances via des éléments génétiques mobiles.

Ce qui distingue ce front est son approche écosystémique du résistome, dépassant la vision clinique traditionnelle pour intégrer les sources environnementales (sols, eaux usées, fumiers) comme réservoirs actifs. L'accent mis sur le mobilome et les mécanismes de transfert horizontal repositionne la résistance comme un phénomène écologique global nécessitant des stratégies de contrôle multi-sectorielles.

Front 2 — 159 articles

>Résistome intestinal et transfert horizontal de gènes

Ce front de recherche combine métagénomique avancée et analyses génomiques pour cartographier la résistance aux antibiotiques dans le microbiome intestinal. Les approches dominantes incluent la métagénomique shotgun, le séquençage génomique complet, et le développement d'outils computationnels spécialisés (PlasX, MobMess) pour identifier les plasmides et éléments mobiles.

Les résultats clés révèlent une diversité plasmidique extensive dans l'intestin humain, avec des systèmes de mobilisation complexes facilitant le transfert horizontal. Les études montrent que le mode d'accouchement influence durablement le résistome intestinal, et que même les probiotiques peuvent véhiculer des gènes de résistance. La surveillance métagénomique dans les environnements non-cliniques (eaux usées hospitalières, productions animales) émerge comme approche de monitoring épidémiologique.

Ce front se distingue par son approche écosystémique intégrant microbiome-résistome-mobilome, dépassant l'analyse isolée des pathogènes pour considérer l'ensemble de la communauté microbienne. L'accent sur les mécanismes de transfert horizontal et la persistance temporelle des patterns de résistance représente une évolution majeure vers une compréhension dynamique de l'antibiorésistance.

Front 3 — 43 articles

>Transmission verticale du résistome gut maternel-infantile

Ce front de recherche se caractérise par l'emploi dominant du séquençage métagénomique pour analyser simultanément les microbiomes intestinaux maternels, infantiles, et le lait maternel. Les approches intègrent la caractérisation des gènes de résistance aux antibiotiques (ARG) avec l'analyse des éléments génétiques mobiles (MGE) et des plasmides, permettant une vision holistique du transfert horizontal de gènes.

Les résultats récents révèlent que les nourrissons présentent paradoxalement une abondance élevée d'ARG même sans exposition antibiotique, principalement héritée des réservoirs maternels via l'intestin et le lait maternel. Les études démontrent que les facteurs périnataux modulent significativement les patterns de résistome, et que certaines interventions précoces peuvent réduire l'abondance bactérienne résistante.

Ce front se distingue par son approche développementale longitudinale, suivant l'évolution du résistome depuis la gestation jusqu'aux premiers mois de vie. Il intègre uniquement la perspective "One Health" en examinant les interconnexions mère-enfant comme un continuum écologique de transmission de résistance, révolutionnant notre compréhension des origines précoces de la résistance antimicrobienne dans l'holobionte humain.

Front 4 — 31 articles

>Mobilome-Resistome Dynamics in Gut Microbiomes

Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques combinant séquençage métagénomique shotgun, analyses phylogénétiques comparatives et techniques d'enrichissement ciblé (TELSeq) pour caractériser simultanément les résistomes et mobilomes. Les chercheurs utilisent des approches de co-localisation génomique pour tracer les éléments génétiques mobiles porteurs de gènes de résistance aux antibiotiques.

Les résultats récents révèlent que les activités anthropiques favorisent la prolifération de gènes de résistance mobiles plutôt que de bactéries résistantes fécales dans l'environnement. L'impact des antibiotiques sur les microbiomes varie selon les modes de vie des hôtes (humains vs primates sauvages), et les systèmes CRISPR-Cas restreignent significativement le transfert horizontal de gènes chez certaines espèces pathogènes comme *Pseudomonas aeruginosa*.

Ce front se distingue par son approche intégrative "One Health" reliant santé humaine, animale et environnementale, et par le développement d'outils méthodologiques permettant l'extraction et la caractérisation directe des plasmides de résistance à partir d'échantillons complexes, offrant une vision contextualisée des mécanismes de dissémination de la résistance antimicrobienne.

Front 5 — 3 articles

>Microbiome-Resistome Dynamics in Marine Aquaculture Systems

Ce front de recherche emploie principalement des approches de métagénomique comparative et de surveillance microbiologique pour caractériser les communautés bactériennes et leurs profils de résistance dans les environnements aquacoles marins. Les méthodes combinent séquençage à haut débit, analyses phylogénétiques et tests de sensibilité aux antibiotiques pour cartographier les résistomes.

Les résultats récents révèlent que les mollusques bivalves constituent des réservoirs critiques de gènes de résistance aux antibiotiques, avec des microbiomes particulièrement sensibles aux stress environnementaux comme l'hypoxie. L'étude sur *Mytilus chilensis* démontre comment les conditions hypoxiques perturbent l'équilibre microbien et favorisent potentiellement les pathogènes résistants. Les recherches sur les fermes de crevettes confirment l'émergence de souches *Vibrio* multirésistantes liées à l'usage d'antimicrobiens.

Ce front se distingue par son focus sur les écosystèmes aquacoles comme interfaces critiques entre résistance environnementale et sécurité alimentaire. Il intègre les dimensions écologiques (dysbiose induite par le stress), évolutives (transfert horizontal de gènes) et sanitaires (risques pour la santé publique) du problème de résistance, positionnant l'aquaculture marine comme un laboratoire naturel pour comprendre la dissémination des résistomes.

Front 6 — 2 articles

>Carbapenemase-Producing Enterobacterales in African Healthcare Settings

Ce front de recherche adopte une approche épidémiologique et microbiologique combinée pour analyser l'évolution des entérobactéries productrices de carbapénémases (CPE) en Afrique. Les méthodologies intègrent la surveillance moléculaire des mécanismes de résistance, l'analyse phylogénétique des souches circulantes, et l'étude des patterns de colonisation asymptomatique dans les populations à risque.

Les résultats récents révèlent une expansion rapide des CPE sur le continent africain, avec identification de variants enzymatiques spécifiques aux contextes locaux. L'étude souligne l'importance critique des porteurs asymptomatiques comme réservoirs de dissémination, documentant les transitions colonisation-infection dans des environnements hospitaliers aux ressources limitées. Les données montrent des profils de résistance particulièrement préoccupants avec co-résistances multiples.

Ce front se distingue par son focus géographique sur l'Afrique, région sous-documentée dans la littérature sur les CPE, et par l'intégration des aspects colonisation/infection souvent traités séparément. L'approche "One Health" considère les facteurs socio-économiques et infrastructurels spécifiques influençant la transmission des résistances dans ce contexte géopolitique particulier.

Front 7 — 2 articles

>Plasmides de résistance IncC/IncX1 en environnement avicole

Ce front de recherche se concentre sur l'analyse moléculaire des plasmides de résistance multidrogues dans des environnements agricoles spécifiques. L'approche méthodologique dominante repose sur le séquençage du génome entier (WGS) d'isolats d'*E. coli** résistants, permettant une caractérisation précise des éléments génétiques mobiles et de leur architecture génomique.

Les résultats récents révèlent la présence significative de plasmides IncC et IncX1 porteurs de gènes de résistance multiples dans les déjections avicoles polonaises. Ces éléments constituent des réservoirs critiques d'antibiorésistance dans la chaîne alimentaire, démontrant la persistance et la circulation de déterminants de résistance dans les environnements d'élevage intensif.

Ce qui distingue ce front est son approche géographiquement ciblée sur l'Europe de l'Est, une région moins étudiée pour la surveillance des résistomes environnementaux. La focalisation sur les types de plasmides IncC et IncX1 reflète leur importance émergente comme vecteurs privilégiés de dissémination horizontale de l'antibiorésistance entre compartiments environnementaux et cliniques. Cette approche intègre épidémiologie moléculaire et surveillance environnementale pour tracer les voies de transmission.

Front 8 — 2 articles

>Résistance de *Klebsiella* en conditions de stress nutritionnel

Ce front de recherche examine la persistance et l'enrichissement de souches multirésistantes de **Klebsiella** dans les microbiomes oraux et nasaux humains lors de stress nutritionnels prolongés. L'approche méthodologique dominante combine l'analyse métagénomique longitudinale avec des modèles de privation nutritionnelle contrôlée pour étudier la dynamique des populations bactériennes résistantes.

Les résultats clés révèlent que les conditions de stress nutritionnel favorisent sélectivement l'enrichissement de **Klebsiella** multirésistantes dans les cavités oro-nasales, suggérant un avantage adaptatif de certains mécanismes de résistance en situation de carence. Cette enrichissement persiste dans le temps, indiquant une colonisation asymptomatique stable qui facilite la transmission environnementale.

Ce qui distingue ce front est son focus sur l'impact du stress métabolique comme facteur de sélection pour la résistance aux antibiotiques dans le microbiome des voies respiratoires supérieures. Contrairement aux études classiques sur la résistance intestinale, cette approche révèle comment les conditions nutritionnelles défavorables peuvent transformer les cavités oro-nasales en réservoirs privilégiés de pathogènes opportunistes multirésistants, avec des implications importantes pour la transmission communautaire.

AXE 2 — STRATÉGIES DE PRÉSERVATION DU MICROBIOTE

128 articles · 5 fronts · 1154 connexions

Front 1 — 37 articles

>Microbiotoxicité et Thérapies Microbiomiques Post-Antibiotiques

Ce front de recherche explore les perturbations microbiomiques induites par les antibiotiques et développe des stratégies thérapeutiques pour restaurer l'intégrité microbienne. Les approches méthodologiques combinent l'analyse métagénomique des communautés perturbées, l'évaluation fonctionnelle des microbiomes dysbiotiques, et l'ingénierie microbienne pour des interventions ciblées.

Les résultats récents établissent le concept de "microbiotoxicité" pour décrire les dommages collatéraux des antibiotiques sur le microbiome. Les études démontrent que ces perturbations affectent non seulement la diversité microbienne mais compromettent l'efficacité des traitements anticancéreux et augmentent les risques chez les populations vulnérables (prématurés, patients oncologiques). Les stratégies de restauration incluent des probiotiques spécifiques (*S. boulardii*, *L. rhamnosus* GG), la transplantation fécale, et des approches innovantes comme les lysines de phages pour une modulation microbiomique précise.

Ce front se distingue par son passage d'une vision pathogène des microbes vers une perspective symbiotique, intégrant la santé microbiomique dans les protocoles thérapeutiques. L'accent sur l'ingénierie fonctionnelle et la médecine personnalisée microbiomique marque une évolution majeure vers des interventions plus sophistiquées et ciblées.

Front 2 — 32 articles

>Antimicrobiens Alternatifs Face à Résistance Environnementale

Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques intégrées combinant épidémiologie moléculaire, analyses métagénomiques environnementales et développement de thérapies alternatives. Les études adoptent une perspective "One Health" analysant la dissémination des gènes de résistance entre environnements agricoles, cliniques et naturels, avec des frameworks de priorisation des risques pour identifier les gènes de résistance les plus menaçants.

Les résultats récents révèlent que l'agriculture intensive constitue un réservoir majeur de résistance antimicrobienne via les transferts horizontaux de gènes, particulièrement préoccupants chez les pathogènes prioritaires comme *K. pneumoniae* et *Candida* spp. Les recherches identifient des alternatives prometteuses : peptides antimicrobiens naturels (ruminococcine C1), nouvelles entités chimiques, et approches non-antibiotiques ciblant la virulence plutôt que la croissance bactérienne.

Ce front se distingue par son approche écosystémique de la résistance, dépassant la vision clinique traditionnelle pour intégrer les dimensions environnementales et vétérinaires. L'accent mis sur le développement simultané d'outils de surveillance moléculaire et de thérapies alternatives marque une évolution vers une gestion proactive plutôt que réactive de la crise antimicrobienne.

Front 3 — 29 articles

>Résistance microbienne et thérapies alternatives dans CDI

Ce front de recherche se concentre sur les approches méthodologiques combinant études épidémiologiques, analyses microbiomiques et essais cliniques pour traiter l'infection à *Clostridioides difficile* (CDI). Les méthodes dominantes incluent le séquençage métagénomique pour caractériser la dysbiose intestinale, les études de cohorte pour identifier les facteurs de risque chez les populations vulnérables (elderly, pédiatrie), et l'évaluation d'interventions thérapeutiques non-antibiotiques.

Les résultats récents révèlent l'importance critique de la résistance de colonisation microbienne contre CDI, avec l'émergence de souches hypervirulentes nécessitant des stratégies thérapeutiques innovantes. La transplantation de microbiote fécal montre une efficacité prometteuse pour les cas récurrents, tandis que les thérapies anti-virulence et la phagothérapie émergent comme alternatives aux antibiotiques traditionnels.

Ce front se distingue par son approche holistique intégrant microbiome, stewardship antibiotique et médecine de précision. Contrairement aux approches conventionnelles focalisées sur les antibiotiques, cette recherche privilégie la restauration de l'écosystème intestinal et le développement de thérapies ciblées préservant la diversité microbienne, répondant ainsi à l'urgence de l'antibiorésistance.

Front 4 — 18 articles

>Microbiote intestinal et stewardship antibiotique personnalisée

Ce front de recherche privilégie les approches méthodologiques intégrant le séquençage métagénomique pour analyser la dysbiose, les modèles de transplantation fécale en soins intensifs, et l'évaluation prospective des impacts écologiques des antibiotiques au-delà de leur seul spectre d'activité.

Les résultats récents révèlent que la préservation du microbiote intestinal devient un critère décisionnel majeur dans le choix thérapeutique, particulièrement pour les patients critiques. Les études démontrent l'efficacité de la modulation microbienne ciblée pour décoloniser les organismes multirésistants comme *E. faecium* VRE, et établissent des corrélations précises entre dysbiose induite par les antibiotiques et émergence de résistances.

Ce qui distingue ce front est l'évolution paradigmatique vers un "stewardship écologique" : plutôt que de se limiter aux considérations pharmacocinétiques traditionnelles, les cliniciens intègrent désormais l'impact microbiomique dans leurs décisions thérapeutiques. Cette approche holistique combine surveillance génomique des résistances, interventions probiotiques ciblées, et transplantation fécale comme stratégies complémentaires aux antibiotiques conventionnels, redéfinissant fondamentalement la gestion antimicrobienne en médecine de pointe.

Front 5 — 2 articles

>Nanotechnologies pour l'analyse du microbiome

Ce front de recherche développe des outils technologiques avancés, particulièrement à l'échelle nanoscopique, pour cartographier et manipuler les microbiomes complexes. Les approches méthodologiques dominantes incluent la nanoscopie, les techniques de séquençage haute résolution, la spectrométrie de masse pour la métabolomique, et les outils de manipulation génétique à l'échelle cellulaire individuelle.

Les résultats récents clés portent sur le développement d'instruments permettant d'analyser les interactions inter-organismes au sein des communautés microbiennes avec une précision sans précédent. Ces technologies permettent de comprendre les réseaux d'interactions complexes entre organismes diversifiés, ouvrant la voie à des interventions thérapeutiques plus ciblées.

Ce qui distingue ce front est son approche technologique fondamentale plutôt que clinique directe. Contrairement aux recherches centrées sur des applications spécifiques comme la transplantation fécale ou la résistance aux antibiotiques, ce domaine se concentre sur l'innovation instrumentale pour surmonter les défis techniques de l'étude des microbiomes. Cette approche "outils d'abord" vise à créer les fondements technologiques nécessaires aux avancées futures dans tous les domaines d'application du microbiome.

AXE 3 — PROFILAGE MÉTAGÉNOMIQUE ET PERSONNALISATION

94 articles · 5 fronts · 542 connexions

Front 1 — 35 articles

>Métagénomique du résistome intestinal et thérapie antimicrobienne ciblée

Ce front de recherche combine les approches métagénomiques avancées avec l'analyse du résistome intestinal pour développer une thérapie antimicrobienne personnalisée. Les méthodologies dominantes incluent le séquençage métagénomique à haut débit, l'analyse fonctionnelle des gènes de résistance, et le développement d'outils biotechnologiques comme les probiotiques bioingéniérés et les lysines de phages pour la modulation ciblée du microbiome.

Les résultats récents révèlent que l'administration d'antibiotiques perturbe profondément la diversité microbienne intestinale, favorisant la propagation de gènes de résistance. Les chercheurs ont identifié des biomarqueurs microbiens prédictifs et développé des stratégies innovantes : enzymes de protection du microbiome (métallo- β -lactamases), thérapies par phages ciblées, et probiotiques génétiquement modifiés.

Ce qui distingue ce front est son approche intégrative combinant surveillance génomique, prédiction des résistances et interventions thérapeutiques précises. L'objectif est de préserver l'intégrité du microbiome tout en maintenant l'efficacité antimicrobienne, représentant un paradigme révolutionnaire face à la crise de résistance aux antibiotiques et ouvrant la voie vers une médecine antimicrobienne personnalisée et écologiquement responsable.

Front 2 — 25 articles

>Métagénomique du résistome intestinal et thérapie antimicrobienne personnalisée

Ce front de recherche combine approches génomiques avancées et intelligence artificielle pour caractériser la résistance antimicrobienne. Les méthodes dominantes incluent le séquençage du génome entier, l'analyse métagénomique du microbiote intestinal, l'apprentissage automatique pour prédire les profils de résistance, et les réseaux de partage génique pour tracer la transmission des gènes de résistance entre environnements (élevage-humain-environnement).

Les résultats clés montrent que l'IA permet d'identifier des biomarqueurs prédictifs de résistance et d'optimiser les stratégies thérapeutiques. Les études révèlent des connexions bidirectionnelles entre syndrome métabolique et infections multirésistantes, ainsi que des mécanismes de transmission complexes des gènes de résistance via la chaîne alimentaire. De nouveaux outils diagnostiques rapides basés sur l'IA émergent pour remplacer les tests culturels lents.

Ce front se distingue par son approche "One Health" intégrant santé humaine, animale et environnementale, et par sa convergence unique entre métagénomique, bioingénierie et IA pour développer une médecine de précision antimicrobienne. L'objectif est de passer d'une approche empirique à une thérapie personnalisée basée sur le profil génomique du résistome individuel.

Front 3 — 15 articles

>Métagénomique intégrée du résistome intestinal

Ce front de recherche exploite principalement la métagénomique shotgun couplée à la métatranscriptomique pour cartographier les gènes de résistance aux antibiotiques (ARGs) dans le microbiome intestinal. Les approches dominantes incluent l'analyse génome-centrée, l'immunophénotypage profond, et l'intégration multi-omiques pour caractériser l'axe intestin-immune-résistome. Les chercheurs développent des plateformes cloud multi-modales et utilisent le séquençage long-read pour une résolution génomique améliorée.

Les résultats récents révèlent que les profils d'ARGs varient selon les substrats dans les digesteurs anaérobies industriels, et que les ARGs constituent des biomarqueurs diagnostiques fiables pour l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde. L'analyse des dynamiques du résistome en unités de soins intensifs identifie des biomarqueurs prédictifs de sepsis et de mortalité précoce. Les études sur les maladies hépatiques chroniques avancées cartographient le paysage de résistance antimicrobienne dans des contextes à forte charge pathogène.

Ce front se distingue par son approche intégrée combinant surveillance environnementale, clinique et métagénomique pour développer une médecine antimicrobienne de précision basée sur les biomarqueurs du résistome.

Front 4 — 11 articles

>Respiratory Resistome Metagenomics for Clinical Applications

Ce front de recherche combine la métagénomique shotgun et le séquençage nouvelle génération (NGS) pour analyser le "résistome" des voies respiratoires et optimiser les thérapies antimicrobiennes. Les approches méthodologiques dominantes incluent le séquençage métagénomique sans hypothèse préalable (mNGS) appliqué directement aux échantillons cliniques (expectoration, liquide bronchoalvéolaire), l'analyse du microbiome respiratoire par NGS, et le développement de "résistotypes" - profils de résistance antimicrobienne caractérisant différentes pathologies respiratoires.

Les résultats récents démontrent la capacité du mNGS à détecter simultanément pathogènes et gènes de résistance dans les infections complexes (bronchiectasie, BPCO, mucoviscidose), révélant des interactions microbiome-résistome non détectables par culture. Les études établissent des corrélations entre profils de résistance et outcomes cliniques, particulièrement pour les mycobactéries non tuberculeuses et les infections chroniques.

Ce qui distingue ce front est l'intégration de standards internationaux pour la mise en œuvre clinique du mNGS, le passage d'une approche descriptive à prédictive du résistome, et l'application spécifique aux pathologies respiratoires chroniques où les méthodes de culture traditionnelles montrent leurs limites.

Front 5 — 3 articles

>Microbiome Urinaire et Diagnostic Moléculaire UTI

Ce front de recherche combine la métagénomique du microbiome urinaire avec les technologies de diagnostic moléculaire pour révolutionner la compréhension et la gestion des infections urinaires. Les approches dominantes incluent le séquençage de nouvelle génération (NGS) pour caractériser le microbiome urinaire, les méthodes de détection moléculaire avancées, et l'analyse de la dysbiose microbienne chez les populations à risque.

Les résultats récents remettent en question le paradigme de l'urine stérile, démontrant l'influence significative du microbiome urinaire sur la santé. Les études révèlent des patterns de dysbiose spécifiques chez les patients avec vessie neurogène et les enfants avec uropathies congénitales, corrélés au risque d'infections récurrentes. Les nouvelles technologies diagnostiques permettent un profilage de résistance plus précis et rapide.

Ce qui distingue ce front est son focus spécifique sur le tractus urinaire plutôt que sur le microbiome intestinal traditionnel, l'intégration de populations pédiatriques et neurologiques vulnérables, et le développement simultané d'outils diagnostiques translationnels. Cette approche ouvre la voie à une médecine de précision pour les infections urinaires basée sur les signatures microbiomiques.

UMAN [iA]

HAL BIBLIO · Analyse bibliométrique par intelligence artificielle
OpenAlex · SPECTER · Leiden · Louvain · Claude Opus 4.6
uman-ia.fr/hal/biblio/

"Open the pod bay doors, HAL."

— *Dave Bowman, 2001 : L'Odyssée de l'espace*