

Proposition de sujet de thèse

Etablissement :	Institut Pasteur de Guadeloupe
Ecole doctorale :	Biologie santé - Université des Antilles
Spécialité :	Microbiologie moléculaire
Equipe :	Interaction des Ecosystèmes Microbiens
Unité de recherche :	Transmission Réservoir et Diversité des Pathogènes
Directeur de thèse :	Séverine Ferdinand
Financement :	du 02/09/2019 au 31/08/2021
Employeur :	Institut Pasteur de Guadeloupe
Début de la thèse :	2 septembre 2019
Date limite de candidature :	28 juin 2019

Transfert de plasmides codant pour des β -lactamases à spectre étendu portés par *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* isolés de différents biotopes et évolution de la résistance.

Titre court : Transfert de plasmides et évolution de la résistance

Mots-clés : résistance, plasmides, transfert, biotopes, évolution, génome

Profil et compétences recherchées

Nous recherchons un candidat rigoureux et organisé ayant un niveau Master 2 (ou équivalent) en microbiologie et/ou en biologie moléculaire et cellulaire. Des compétences en conjugaison bactérienne et en bio-informatique seraient un plus. Le candidat devra faire preuve d'une forte motivation et d'une capacité à apprendre rapidement à travailler de manière autonome et en interaction avec ses collègues. Le candidat doit également avoir un niveau correct en anglais scientifique.

Présentation détaillée du projet doctoral

Au cours des dernières décennies, les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) ont émergé dans le monde entier chez l'homme et l'animal. Cette dissémination est le résultat à la fois de la mobilisation, de l'évolution et de la propagation horizontale des gènes codant pour des BLSE portés par des plasmides conjugatifs. La nature et la prévalence des enzymes conférant la résistance (BLSE) peuvent varier considérablement entre les animaux et les humains, ce qui laisse une incertitude sur l'importance réelle du transfert de plasmides de résistance entre ces deux biotopes.

Ce projet propose de tester l'hypothèse selon laquelle les populations de plasmides sont distinctes d'un biotope à l'autre, l'objectif ultime étant d'améliorer les stratégies de lutte contre la diffusion des gènes de résistance. Cette hypothèse sera testée à travers différentes approches utilisant, comme modèle, les *K. pneumoniae* et *Escherichia coli* producteurs de BLSE déjà collectés de différents biotopes. Nous proposons au doctorant de : i) définir l'association entre des éléments du plasmidome (pan-génome plasmidique) et leurs environnements (fond génétique de la souche, réservoir, origine communautaire/nosocomiale) en utilisant des technologies de séquençage haut débit (Illumina et Oxford Nanopore Technology), ii) étudier la transférabilité et le « fitness » (gamme

d'hôtes, efficacité de la conjugaison, persistance) des plasmides entre isolats de différents biotopes à l'aide d'un modèle expérimental *in vitro* imitant les conditions réelles, (iii) évaluer la dynamique évolutive d'entérobactéries productrices de BLSE en utilisant un modèle expérimental de type porcin.

Ce travail de thèse permettra de déterminer si l'antibiorésistance doit être traitée comme un problème de santé unique ou à l'échelle de chaque biotope. Les résultats contribueront à l'amélioration de stratégies visant à empêcher la propagation des gènes de résistance dans le but ultime de mieux contrôler la diffusion de la résistance aux antimicrobiens. Ce travail permettra aussi de générer des retombées en terme de santé humaine puisque l'association de plasmides spécifiques, ou de leurs gènes, à des biotopes ouvrira des possibilités de prédire les réservoirs et les sources de déterminants de la résistance portés par des souches cliniques résistantes aux antibiotiques, l'une des causes du principal problème de santé publique dans le monde.

Encadrement

L'étudiant en charge de ce projet sera sous la responsabilité directe de Séverine Ferdinand. L'étudiant en thèse discutera chaque semaine de l'avancement de ses travaux avec les membres de l'équipe de recherche. La participation à un congrès national ou international lors du dernier semestre du projet, permettra à l'étudiant de défendre ses résultats devant des spécialistes reconnus du domaine. Ce projet de thèse s'articule autour de la thématique de recherche principale de l'unité.

Conditions scientifiques, matérielles et financières

L'équipe Interaction des Ecosystèmes Microbiens fait partie de l'Unité Transmission Réservoir et Diversité des Pathogènes. Cette unité composée de 9 scientifiques et 3 techniciens accueille déjà 3 étudiants en thèse. L'unité est équipée d'un spectromètre de masse MALDI-TOF et d'un séquenceur haut débit MinION utilisant la technologie de séquençage par nanopores. L'unité dispose d'un laboratoire de bactériologie, de culture cellulaire et de biologie moléculaire. L'équipe fait appel à des plateformes de génomique pour la production de données et dispose du savoir-faire pour leur analyse. Des expériences *in vivo* sur des modèles porcins seront menées en Guadeloupe en collaboration avec l'INRA via la Plateforme tropicale d'expérimentations sur l'animal (PTEA) et l'Unité de recherches zootechniques.

En termes de financements, les travaux de l'équipe sont financés par Le Ministère de la Recherche, l'Europe (FEDER, 2014-2020), Institut Pasteur (Programmes transversaux de recherche, 2019 – 2021) Le candidat à la thèse participera à la sélection pour une bourse doctorale Calmette et Yersin de la Direction internationale de l'Institut Pasteur.

Objectifs de valorisation des travaux de recherche du doctorant

Les résultats des travaux issus des recherches menées au cours de la thèse seront valorisés par des publications dans des journaux internationaux et des présentations à des conférences.

Collaborations envisagées

Philippe Glaser : Unité d'Ecologie et Evolution de la Résistance aux Antibiotiques, Institut Pasteur de Paris

Jean-Christophe Bambou : Unité de recherche zootechniques, INRA de Guadeloupe

Publications récentes de l'équipe en référence au sujet

- Bonneault M. *et al.* Transmission routes of extended spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in a neonatology ward in Madagascar. *Am J Trop Med Hyg.* 2019.
- Sadikalay S. *et al.* High genetic diversity of extended-spectrum beta-lactamases producing *Escherichia coli* in feces of horses. *Vet Microbiol.* 2018;219:117-22.
- Guyomard-rabenirina S. *et al.* Resistance to Antimicrobial Drugs in Different Surface Waters and Wastewaters of Guadeloupe. *PLOS One.* 2017.
- Guyomard-Rabenirina S. *et al.* Temporal trends and risks factors for antimicrobial resistant *Enterobacteriaceae* urinary isolates from outpatients in Guadeloupe. *BMC Microbiol.* 2016; 16:121
- Breurec S. *et al.* Emergence of OXA-48-producing *Escherichia coli* in the Caribbean islands. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* 2015. 3 : 217–8

Contact

Les candidatures comportant CV et lettre de motivation seront à adresser par voie de mail à Mme Séverine Ferdinand : sferdinand@pasteur-guadeloupe.fr