

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input type="checkbox"/> Demandé <input checked="" type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : CHU de Nantes
Titre de la thèse : HC-NU- Approche One Health de la résistance aspergillaire et stratégies de contournement		3 mots-clés : Aspergillus, Résistance, One Health
Unité/équipe encadrante : UR1155 IICiMed		
Directeur de thèse : P Le Pape		N° de tél : 0635552728 Mail :patrice.le-pape@univ-nantes.fr
<u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> <p><i>Aspergillus fumigatus</i> est l'agent étiologique le plus communément impliqué dans les manifestations cliniques de l'aspergillose qui vont des formes allergiques aux infections invasives mettant en jeu le pronostic vital chez les patients immunodéprimés. L'augmentation récente de la résistance aux médicaments de première ligne constitue une problématique de santé et la surveillance systématique de la résistance aux azolés est une nouvelle priorité de l'OMS depuis Octobre 2022. Il semble aujourd'hui établi que l'utilisation large des fongicides azolés dans l'environnement aurait contribué à l'émergence de la résistance. Une approche One Health de cette problématique est donc adaptée.</p>		
<u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> <p>Existe-t-il une corrélation entre la prévalence de la résistance chez <i>Aspergillus</i> et les pratiques agricoles au niveau macro ? Les mécanismes de résistance ont-ils une origine environnementale ? Existe-t-il un lien entre les patients atteints d'aspergillose et les hotspots identifiés ?</p>		
<u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> <p>Le projet vise la mise en place d'une campagne de sciences participatives (URBAZOLE) sur le territoire national basée sur l'implication des étudiants des facultés de Pharmacie. Il a pour objectif d'identifier des hotspots géographiques à l'échelle macro de résistance à l'aide de prélèvements d'air. En parallèle une étude prospective sur la prévalence de l'aspergillose dans les services de pneumologie du CHU de Nantes sera conduite ainsi qu'une campagne de prélèvement en milieu agricole en Loire atlantique. Cette partie aura pour objectif d'identifier des facteurs de risques potentiels. Les souches isolées au cours de la thèse seront identifiées par spectrométrie de masse Maldi Tof, leurs niveaux de sensibilité aux azolés détectés par la méthode de référence EUCAST et le gène de résistance CYP51 et son promoteur seront séquencés. Cette première partie permettra de constituer une biobanque de souches d'intérêt représentatives des pratiques agricoles, de la diversité des mécanismes de résistance et de proposer après génotypage des schémas de circulation des souches. Dans la seconde partie, la biobanque sera exploitée dans l'évaluation de nouveaux composés à activité antifongique contournant les phénomènes de résistance décrits antérieurement.</p>		
<u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> <p>Le candidat devra maîtriser la conduite de plan d'expérimentations en microbiologie en secteur L2 et les règles d'hygiène et sécurité associées. Une connaissance de la culture cellulaire et de la PCR sont recommandés.</p>		
<u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> <p>Lavergne RA, Morio F, Danner-Boucher I, Horeau-Langlard D, David V, Hagen F, Meis JF, Le Pape P. One year prospective survey of azole resistance in <i>Aspergillus fumigatus</i> at a French cystic fibrosis reference centre: prevalence and mechanisms of resistance. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2019 Jul 1;74(7):1884-1889</p> <p>Alvarez-Moreno C, Lavergne RA, Hagen F, Morio F, Meis JF, Le Pape P. Fungicide-driven alterations in azole-resistant <i>Aspergillus fumigatus</i> are related to vegetable crops in Colombia, South America. <i>Mycologia.</i> 2019 Mar-Apr;111(2):217-224</p> <p>Sáenz V, Alvarez-Moreno C, Le Pape P, Restrepo S, Guarro J, Ramírez AMC. A One Health Perspective to Recognize <i>Fusarium</i> as Important in Clinical Practice. <i>J Fungi (Basel).</i> 2020 Oct 20;6(4):235</p>		
<u>Collaborations nationales et internationales :</u> <p>Pr Jacques Meis University of Cologne ·Allemagne</p> <p>Pr Carlos Alvarez Université nationale de Colombie – Bogota - Colombie</p> <p>Pr Reginaldo Goncalves Université de Pernambouco – Recife - Brésil</p>		