

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input type="checkbox"/> Demandé <input checked="" type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : bourse ministère des affaires étrangères, attribuée à Lydie COMLAN
Titre de la thèse : caractéristiques du microbiote fécal prédictives du niveau de colonisation digestive par une Entérobactérie multirésistante lors d'interventions médicamenteuses et nutritionnelles		3 mots-clés : microbiotes, antibiotiques, bactéries multirésistantes
Unité/équipe encadrante : UR1155 (Nantes) et Research Unit in Applied Microbiology and Pharmacology of natural substances, Université d'Abomey-Calavi (Bénin)		
Directeur de thèse : Pr Eric Batard, cotutelle avec Pr Victorien Dougnon (Bénin)		N° de tél : 06 86 1276 80 Mail : eric.batard@univ-nantes.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u></p> <p>Le thème de cette thèse est le traitement de la colonisation digestive par des Enterobacterales résistante aux céphalosporines de 3ème génération (ERC3G). Les résultats obtenus chez la souris par l'UR1155 suggèrent que le microbiote colique résiste à la colonisation par ERC3G par au moins 2 mécanismes : (i) la production d'acides gras à chaîne courte (SCFA) et en particulier le propionate, probablement au moins en partie par des <i>Muribaculaceae</i>, et (ii) la dégradation des beta-lactamines dans la lumière colique par des bactéries productrices de beta-lactamase (1,2). Nos résultats, en accord avec des études faites par d'autres équipes, indiquent que ces deux mécanismes participent à la prévention de la dysbiose induite par l'antibiotique.</p> <p>La production intracolique de SCFA est favorisée par les fibres alimentaires et les prébiotiques. Il a été démontré à l'UR1155 qu'un traitement préventif combinant un prébiotique, l'inuline, et le pantoprazole réduit chez la souris le niveau de colonisation digestive par <i>E. coli</i> multirésistant et augmente l'abondance relative de gènes impliqués dans le métabolisme du propionate (1). Isolément, les 2 traitements n'ont pas d'effet sur la colonisation digestive par <i>E. coli</i> multirésistant.</p> <p>La nécessité d'ajouter le pantoprazole à l'inuline pour avoir un effet sur la colonisation digestive par <i>E. coli</i> multirésistant est un résultat inattendu. Ce résultat suggère que l'effet du pantoprazole sur la colonisation digestive par un <i>E. coli</i> multirésistant dépend du délai entre le début des expositions à l'antibiotique et au pantoprazole (1,2,3). Ainsi, sur la base de la littérature et des expériences précédemment menées à l'UR1155, nous faisons l'hypothèse que le pantoprazole débuté avant l'antibiotique augmente le niveau de colonisation, et que le pantoprazole débuté en même temps que l'amoxicilline le diminue quand il est associé à l'inuline. Des résultats préliminaires obtenus à l'UR1155 suggère que le pantoprazole débuté en même temps que l'amoxicilline pourrait favoriser la dégradation de l'amoxicilline (1).</p> <p>L'efficacité de l'association inuline-pantoprazole a été démontrée chez des souris ayant un régime alimentaire normalement dosé en fibres alimentaires. Nous faisons l'hypothèse que l'association inuline-pantoprazole pourrait être plus active chez les souris ayant un régime alimentaire pauvre en fibres alimentaires. Par rapport, l'extrapolation de ces résultats à une autre espèce animale est souhaitable pour permettre d'envisager l'utilisation d'un tel traitement chez l'Homme.</p> <p>A ce stade, nous faisons l'hypothèse que l'inuline limite la colonisation digestive par une ERC3G en stimulant la production intracolique de SCFA et en particulier de propionate. La capacité de fibres alimentaires à limiter (i) la dysbiose induite par l'amoxicilline, (ii) la diminution de la production intracolique de SCFA sous amoxicilline, et (iii) la colonisation par ERC3G pourrait dépendre de la fibre alimentaire. L'expertise de la Research Unit in Applied Microbiology and Pharmacology of natural substances dans la valorisation de plantes médicinales permet d'envisager de tester une nouvelle fibre alimentaire issue d'un végétal produit au Bénin.</p>		

Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :

Les objectifs de cette thèse sont :

- de mettre au point deux modèles de colonisation digestive par une ERC3G chez des animaux (souris à Nantes, rat à Abomey-Calavi) exposés à l'amoxicilline et ayant un régime alimentaire pauvre en fibres, afin de
 - tester l'impact d'un régime pauvre en fibres sur la composition du microbiote, sa production de SCFA, sa capacité à dégrader l'amoxicilline et sa permissivité à la colonisation par une ERC3G.
 - Tester l'efficacité d'un traitement à base de fibres alimentaires (dont l'inuline et une fibre issue d'un végétal produit au Bénin) et de pantoprazole sur la composition du microbiote, sa production de SCFA, sa capacité à dégrader l'amoxicilline et sa permissivité à la colonisation par une ERC3G.
 - D'identifier les taxons responsables de la dégradation de l'amoxicilline dans les 2 modèles
 - d'identifier des caractéristiques du microbiote avant ou dans les premières 24 heures de l'exposition à l'amoxicilline permettant de prédire la capacité du microbiote à dégrader l'amoxicilline et à maintenir une production de SCFA au cours de l'exposition à l'amoxicilline. L'accent sera mis en particulier sur l'étude du résistome, avec l'objectif de mettre au point un panel restreint de qPCR de gènes de beta-lactamases adapté à chaque espèce.
- De débiter l'étude de l'extrapolabilité de ces résultats à l'Homme, en étudiant sur des cohortes de patients hospitalisés et/ou de sujets sains, au Bénin et en France :
 - la relation entre colonisation par Entérobacterales multirésistantes et concentrations fécales de SCFA
 - les taxons associés à la production de SCFA
 - la capacité des microbiotes à dégrader l'amoxicilline ex vivo (activité beta-lactamase spontanée et en présence d'amoxicilline, titration des principaux gènes de beta-lactamases pouvant dégrader l'amoxicilline).

Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :

Le modèle de colonisation digestive chez l'animal dysbiosé par l'amoxicilline sera utilisé par l'étudiante à Nantes sur les 2 sites, en utilisant le rat à Abomey-Calavi et la souris à Nantes. Des selles seront par ailleurs prélevées chez des patients hospitalisés et traités par beta-lactamine, en France et au Bénin.

Les titres bactériens d'*E. coli* producteur de BLSE seront mesurés par culture sur ChromID BLSE Biomérieux. Le métagénome sera évalué par des PCR quantitatives (sur les 2 sites) et par séquençage shotgun. Les concentrations d'acides gras à chaîne courte seront mesurées par spectroscopie de masse, et les concentrations d'antibiotique par chromatographie couplée à un spectromètre de masse ou par ELISA. Les analyses statistiques seront réalisées par l'étudiante et ses encadrants avec le logiciel R, à l'exception de certaines analyses métagénomiques qui seront réalisées par les collaborateurs habituels de l'unité de recherche.

Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :
Expérimentation animale, culture bactérienne, qPCR, analyse de données

3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :

Javaudin F, Bémer P, Batard E, Montassier E. Impact of Phage Therapy on Multidrug-Resistant Escherichia coli Intestinal Carriage in a Murine Model. Microorganisms 2021;9:2580. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9122580>

Moaligou C, Dion M, Ishnaiwer M, Dailly É, Batard É, Javaudin F. Pantoprazole promotes sustained intestinal carriage of multi-drug resistant Escherichia coli in amoxicillin-treated mice. J Appl Microbiol 2023;lxad223.
<https://doi.org/10.1093/jambio/lxad223>.

Ishnaiwer M, Le Bastard Q, Naour M, Zeman M, Dailly E, Montassier E, et al. Efficacy of an inulin-based treatment on intestinal colonization by multidrug-resistant E. coli: insight into the mechanism of action. Gut Microbes 2024;16:2347021.
<https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2347021>.

Collaborations nationales et internationales :

thèse en cotutelle avec Research Unit in Applied Microbiology and Pharmacology of natural substances, Université d'Abomey-Calavi (Bénin)