



**Titre de thèse :** *Dissémination de l'antibiorésistance : couplage de l'exposition biofilms épilithiques dans les effluents, recherche de biomarqueurs de contrôle et modélisation bioinformatique pour la surveillance et la prédiction des risques*

**Financement :** sous réserve

**Nom de l'équipe et du directeur :** UMR Inserm 1092, Pr Marie-Cécile PLOY

**Encadrants :** Olivier BARRAUD, Christophe DAGOT

**Contacts :** olivier.barraud@unilim.fr / christophe.dagot@unilim.fr

**Mots clés :**

Effluents, pollution anthropique, antibiorésistance, biofilms, intégrons

**Profil et compétences recherchées :**

Compétences recherchées en biologie moléculaire et bio-informatique, mais aussi un désir de travailler dans l'environnement, un goût pour l'expérimentation et l'acquisition de données, une bonne capacité de synthèse, l'autonomie dans l'initiative pertinente, la curiosité scientifique.

**Description de la problématique de recherche :**

La découverte des antibiotiques a largement contribué à l'augmentation de l'espérance de vie mais s'est accompagnée d'une augmentation croissante et préoccupante de la résistance bactérienne remettant en cause l'antibiothérapie. Si les premières résistances ont été détectées principalement en milieu clinique, il a été constaté très rapidement la propension de ces bactéries à coloniser les différentes matrices environnementales anthropisées (eau, sol, sédiments). Les différentes parties prenantes, et notamment les gestionnaires de l'environnement et de la santé se trouvent dépourvus pour prévoir l'occurrence de la résistance et ainsi proposer des mesures de surveillance, de contrôle, de gestion et d'analyse prospective du risque.

**Thématiques Domaine Contexte :**

Environnement, dissémination antibiorésistance, pollution anthropique

## **Objectifs :**

Le laboratoire INSERM U1092 développe une approche « *One Health* » pour analyser cette contamination microbienne couplant les approches cliniques et animales, du malade vers l'animal et l'homme, avec le retour vers l'environnement. Le travail de recherche faisant l'objet de ce travail, propose de valider un ensemble de biomarqueur(s) comme outil de caractérisation d'effluents pour en prévoir leur typologie en terme de risques de dissémination des résistances.

## **Méthode :**

Il s'agit de coupler une approche expérimentale *in situ* avec une approche moléculaire fine, un traitement bio-informatique et une construction de modèle de prévision. L'approche expérimentale est fondée sur l'utilisation de biofilms reconnus comme accumulateurs de germes et lieux privilégiés de transfert de gènes. Les marqueurs moléculaires utilisés seront les intégrons, dont la relation quantitative avec une résistance bactérienne globale a été démontrée. La discrimination des gènes de résistance sera effectuée par la caractérisation des cassettes constitutives des intégrons sachant que des premiers résultats menés au laboratoire avaient montré que ces cassettes étaient différentes selon les effluents, certaines étant communes à plusieurs effluents, d'autres, parfois d'identité jusqu'alors inconnue, semblant plus spécifiques d'un effluent donné. Si les travaux préliminaires, limités du fait de la méthodologie employée, ont permis une première analyse qualitative des gènes portés par les cassettes, le développement du séquençage haut débit (NGS) doit permettre la construction d'un outil analytique beaucoup plus précis, robuste et systématique et la mise au point *in fine* de qPCR spécifiques de ces cassettes afin de les quantifier dans les différentes typologies d'effluents.

## **Résultat attendu :**

L'objectif à terme est de proposer un système couplant « sentinelles environnementales » (biofilms) et outils qPCR pour alimenter un modèle prévisionnel de dissémination de l'antibiorésistance dans les effluents permettant une anticipation des risques.

## **Références bibliographiques :**

Stalder T, Barraud O, Jové T, Casellas M, Gaschet M, Dagot C, Ploy MC. Quantitative and qualitative impact of hospital effluent on dissemination of the integron pool. ISME J. 2014 Apr;8(4):768-77.

Stalder T, Barraud O, Casellas M, Dagot C, Ploy MC. Integron involvement in environmental spread of antibiotic resistance. Front Microbiol. 2012 Apr 9;3:119.

Aubertheau E, Stalder T, Mondamert L, Ploy MC, Dagot C, Labanowski J. Impact of wastewater treatment plant discharge on the contamination of river biofilms by pharmaceuticals and antibiotic resistance. Sci Total Environ. 2017 Feb 1;579:1387-1398.



**Titre de thèse :** *Dissemination of antimicrobial resistance: coupling exposure epilithic biofilms in effluents, research biomarkers control and bioinformatics modelling for monitoring and risk prediction*

**Financing :** subject to

**Name of Team and Head:**

UMR Inserm 1092, Pr Marie-Cécile PLOY

**Supervisors :**

Olivier BARRAUD, Christophe DAGOT –  
olivier.barraud@unilim.fr / christophe.dagot@unilim.fr

**Keywords:**

Effluents, anthropogenic pollution, antibiotic resistance, biofilms, integrons

**Profile and skills required:**

Molecular biology and bioinformatics but also a desire to work in the environment, a taste for experimentation and data acquisition, a good capacity of synthesis, autonomy in the relevant initiative, scientific curiosity.

**Description of the research problem:**

The antibiotics discovery has largely contributed to the increase in life expectancy but has been accompanied by a growing and worrying increase in bacterial resistance, questioning antibiotic therapy. Although the first resistances were mainly detected in a clinical setting, the propensity of these bacteria to colonize the different anthropised environmental matrices (water, soil, sediments) was very quickly observed. Different stakeholders, including environmental and health managers, are lacking to predict the occurrence of resistance and thus project proposes measures for monitoring, control, management and prospective risk analysis.

**Themes Area Context:**

Environment, antimicrobial dissemination, anthropogenic pollution

**Objectives:**

The INSERM U1092 laboratory develops a "One Health" approach to analyse this microbial contamination, coupling the clinical and animal approaches, from the patient to the animal and the human, with the return to the environment. The research work proposes to validate a

set of biomarker (s) as an effluent characterization tool to predict their typology in terms of risks of dissemination of resistances.

### **Method :**

It involves coupling an in situ experimental approach with a fine molecular approach, a bioinformatic treatment and models construction. The experimental approach is based on the use of biofilms recognized as accumulators of germs and privileged places of transfer of genes. The molecular markers used will be the integrons, whose quantitative relationship with a global bacterial resistance has been demonstrated. The discrimination of the resistance genes will be carried out by characterizing the constitutive cassettes of the integrons, knowing that the first results carried out in the laboratory showed that these cassettes were different according to the effluents, some being common to several effluents, others, sometimes of identity hitherto unknown, appearing more specific to a given effluent. If the preliminary work, limited by the methodology used, allowed a first qualitative analysis of the genes carried by the cassettes, the development of high-throughput sequencing (NGS) must allow the construction of a much more accurate, robust and *in fine* the development of specific qPCRs to these cassettes in order to quantify them in the different types of effluents.

### **Expected result:**

The ultimate objective is to propose a system linking "environmental sentinels" (biofilms) and qPCR tools to feed a predictive model for the spread of antimicrobial resistance in effluents allowing risk anticipation.

### **References:**

Stalder T, Barraud O, Jové T, Casellas M, Gaschet M, Dagot C, Ploy MC. Quantitative and qualitative impact of hospital effluent on dissemination of the integron pool. ISME J. 2014 Apr;8(4):768-77.

Stalder T, Barraud O, Casellas M, Dagot C, Ploy MC. Integron involvement in environmental spread of antibiotic resistance. Front Microbiol. 2012 Apr 9;3:119.

Aubertheau E, Stalder T, Mondamert L, Ploy MC, Dagot C, Labanowski J. Impact of wastewater treatment plant discharge on the contamination of river biofilms by pharmaceuticals and antibiotic resistance. Sci Total Environ. 2017 Feb 1;579:1387-1398.