



Proposition d'un sujet de thèse pour les contrats doctoraux attribués par l'Ecole Doctorale ED NBISE, 2022

Dossier devant être retourné au format Word (.doc ou .docx) par mail exclusivement par les Directeurs d'Unités et impérativement au plus tard le 4 mars à 23h59 à annie.collin@unicaen.fr avec copie à alain.rince@unicaen.fr

Les informations fournies dans ce formulaire seront analysées et vérifiées par la Commission de recrutement de l'ED nBISE pour assurer la sélection des sujets qui seront mis au concours, et permettront une diffusion la plus large possible des sujets de thèse sélectionnés (sites de l'ED nBISE, Normandie-Université, Universités Normandes, ABG, responsables de master Normands, ...). L'ED nBISE encourage les directions de thèse à se servir de la base de données SyGAL.

Les informations fournies doivent impérativement satisfaire au **règlement intérieur de l'ED nBISE** (se référer au règlement intérieur disponible sur le site <http://ed497-nbise.normandie-univ.fr/>)

Renseignements concernant l'Unité de Recherche d'accueil (contrat 2022-2027)

1. **Intitulé de l'Unité de Recherche :** Dynamique microbienne associée aux infections urinaires et respiratoires– DYNAMICURE (Ex GRAM 2.0 – EA2656)
2. **Rattachement à un grand organisme ou numéro d'EA :** UMR 1311 INSERM
3. **Adresse de l'Unité de recherche d'accueil :** UFR Santé, 22 Boulevard Gambetta, CS76183, 76183 Rouen cedex 1
Courriel : jc.plantier@chu-rouen.fr
Tél. : 02.32.88.66.72
Site internet :
4. **Directeur de l'Unité de Recherche d'accueil :** Pr Jean-Christophe Plantier
5. **Nombre de doctorants en cours de formation dans l'unité de recherche :** 8 doctorants sur l'année 2021/2022
6. **Nombre de chercheurs ou enseignant chercheurs titulaires de l'HDR dans l'unité de recherche :** 15

Si le laboratoire est composé de plusieurs équipes reconnues par le ministère ou les grands organismes de recherche

7. **Directeur de l'équipe :**
8. **Nombre de doctorants en cours de formation dans l'équipe :**
9. **Nombre de chercheurs ou enseignant chercheurs titulaires de l'HDR dans l'équipe :**

10. Présentation de l'Unité de recherche (1000 caractères maximum, espaces inclus)

En Français :

L'UMR 1311 DYNAMICURE fédère des microbiologistes et cliniciens de l'Université de Rouen et Caen Normandie. Cette mono-équipe a pour objectif principal d'étudier la dynamique des

populations microbiennes associée aux infections urinaires et respiratoires, de l'émergence à la prise en charge thérapeutique. Il s'agit plus particulièrement de décrire la dynamique génomique et phénotypique des pathogènes (bactériens et viraux) et microbiomes associés à ces infections, et à évaluer les conséquences épidémiologiques, physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques pour prévenir la diffusion épidémique de nouveaux pathogènes ou de pathogènes résistants aux thérapeutiques, et pour caractériser les mécanismes d'échappement thérapeutique. Les objectifs ultimes consistent à identifier d'éventuels environnements microbiens protecteurs et de nouvelles approches thérapeutiques pour réduire la morbidité et mortalité de ces infections qui constituent des problèmes majeurs de santé publique.

En Anglais :

The UMR 1311 DYNAMICURE team brings together microbiologists and clinicians from the University of Rouen and Caen Normandy. The main objective of this team is to study the dynamics of microbial populations associated with urinary and respiratory infections, from emergence to therapeutic management. More specifically, the aim is to describe the genomic and phenotypic dynamics of pathogens (bacteria and virus) and microbiomes associated with these infections, and to assess their epidemiological, physiopathological, clinical and therapeutic consequences to prevent the epidemic spread of new or treatment-resistant pathogens, and to characterize the mechanisms of therapeutic escape. The ultimate objectives consist in identifying possible protective microbial environments and new therapeutic approaches to reduce the morbidity and mortality of these infections, which constitute major public health problems.

<p>Renseignements concernant le projet de formation doctorale et la direction de thèse</p>

1. Titre du projet de recherche doctorale :

En Français : Mécanismes de survie et d'évolution adaptative de *Pseudomonas aeruginosa* dans l'arbre urinaire

En Anglais : Mechanisms of survival and adaptative evolution of *Pseudomonas aeruginosa* in the urinary tract

2. Description du projet (2000 caractères maximum, espaces inclus) :

En Français :

Pseudomonas aeruginosa est un pathogène opportuniste responsable d'infections urinaires associées aux soins difficiles à traiter. Les rechutes sont fréquentes. Alors que les mécanismes d'adaptation de *P. aeruginosa* dans l'arbre respiratoire sont très étudiés, ses mécanismes d'adaptation et de survie dans l'arbre urinaire sont très mal connus.

Grâce à une collection d'isolats cliniques séquentiels collectés chez 7 patients, l'équipe a décrit des adaptations génomiques (mutations et larges délétions) de cette espèce à l'arbre urinaire au cours du

temps. L'objectif de ce doctorat est maintenant de caractériser plus finement ses mécanismes de survie et d'adaptation afin de mieux comprendre la pathogenèse des infections urinaires récidivantes. Ce projet de doctorat comportera 2 volets :

1. Caractérisation phénotypiques d'isolats cliniques urinaires évolutifs de *P. aeruginosa*

Etude de l'impact des modifications génomiques observées au cours du temps sur :

- la réponse aux différents stress rencontrés dans le microenvironnement urinaire (osmolarité, pH, stress oxydatif)
- la capacité de survie à long terme et de survie intracellulaire en macrophages
- la capacité d'adhésion aux cellules urothéliales
- la virulence dans le modèle d'infection larvaire *Galleria mellonella*

2. Etude post-génomique de l'évolution adaptative de *P. aeruginosa* au tractus urinaire

Analyse comparée des transcriptomes (RNAseq), protéomes/sécrétomes (notamment en termes de facteurs de virulence, par spectrométrie de masse) et métabolomes (analyse métabolomique à haute résolution HPLC-HRMS) d'isolats précoces et tardifs de *P. aeruginosa* en milieu de croissance conventionnel et dans l'urine. Cela permettra d'identifier les voies de régulation et les mécanismes métaboliques sous-tendant l'évolution adaptative de cette espèce à l'urine.

La compréhension fine de ces mécanismes d'adaptation pourra conduire à la proposition de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques de ces infections.

En Anglais :

Pseudomonas aeruginosa is an opportunistic pathogen responsible for difficult-to-treat healthcare-associated urinary tract infections. Relapses are frequent. While the adaptation mechanisms of *P. aeruginosa* in the respiratory tract are well studied, its adaptation and survival mechanisms in the urinary tract are very poorly understood.

Thanks to a collection of sequential clinical isolates collected from 7 patients, the team described genomic adaptations (mutations and large deletions) of this species to the urinary tract over time. The objective of this PhD is now to characterize its survival and adaptation mechanisms more finely to better understand the pathogenesis of recurrent urinary tract infections.

This PhD project will consist of 2 parts:

1. Phenotypic characterization of sequential urinary clinical *P. aeruginosa* isolates

Study of the impact of the genomic modifications observed over time on:

- the response to various stresses encountered in the urinary microenvironment (osmolarity, pH, oxidative stress)
- the capacity for long-term survival and intracellular survival in macrophages
- the ability to adhere to urothelial cells
- virulence in the *Galleria mellonella* larval infection model

2. Post-genomic study of the evolutionary adaptation of *P. aeruginosa* to the urinary tract

Comparative analysis of transcriptomes (RNAseq), proteomes/secretomes (in particular in terms of virulence factors, by mass spectrometry) and metabolomes (high-resolution metabolomic analysis HPLC-HRMS) of early and late *P. aeruginosa* isolates in conventional growth medium and in urine. This will identify the regulatory pathways and metabolic mechanisms underlying the evolutionary adaptation of this species to urine.

A detailed understanding of these adaptation mechanisms could lead to the proposal of new preventive and therapeutic strategies for these infections.

3. Expérience et formation souhaitées du candidat (1000 caractères maximum, espaces inclus) :

En Français : Le(la) candidat(e) doit avoir obtenu un Master 2 de microbiologie dans le domaine de la bactériologie. Il(elle) doit avoir des compétences en bactériologie conventionnelle et avoir la maîtrise des outils moléculaires classiques (extractions d'acides nucléiques, PCR et séquençage SANGER). Des connaissances ainsi qu'une expérience en techniques « omiques », analyse bio-informatique (analyse de données issues du séquençage haut débit) et en culture cellulaire seraient appréciées.

En Anglais : The candidate should have obtained a Master degree in Microbiology (Bacteriology). He/She must have skills in conventional bacteriology (culture methods) and in molecular biology (Nucleic acids extractions, PCR and Sanger Sequencing). Knowledge and skills in 'Omic' technologies, bioinformatics (Next generation sequence data analysis) and cell culture would be appreciated.

4. Direction de thèse proposée :

Directeur de thèse proposée:

Nom, Prénom : PESTEL-CARON Martine

Courriel : martine.pestel-caron@univ-rouen.fr

Tél. : 02.35.14.82.99

Date d'obtention de l'HDR : 27/09/2010

Co-directeur de thèse proposé :

Nom, Prénom : GIARD Jean-Christophe

Courriel : jean-christophe.giard@unicaen.fr

Tél. : 02 31 06 33 28

Date d'obtention de l'HDR : 24/10/2002

Co-encadrement de thèse demandé :

Nom, Prénom : DAHYOT Sandrine

Courriel : sandrine.dahyot@chu-rouen.fr

Tél. : 02.32.88.54.68

Statut du co-encadrant proposé : PhD, praticien hospitalier contractuel (laboratoire bactériologie, CHU Rouen), candidature à un poste de MCU-PH (CNU Pharmacie en 2022)

Nombre de co-encadrement(s) déjà accepté(s) : 2 (soutenance des 2 doctorats prévue d'ici décembre 2022)