



OFFRE DE THESE FINANCEE

Encapsulation de molécules antimicrobiennes pour combattre les infections persistantes d'origine biofilm.

(EnCapOs)

MOTS CLES : infections ostéo-articulaires, biofilm, nanoparticules

Employeur : Université de Reims Champagne Ardenne, BIOS, Reims, France

Thèse en collaboration entre deux laboratoires internationaux / financement assuré

Biomatériaux et Inflammation en site Osseux (BIOS)– Université de Reims Champagne Ardenne, France, www.bios-reims.fr

Laboratoire de Nanotechnologies Pharmaceutiques (LPN) – Université de Montréal, Canada

Projet : Les infections ostéo-articulaires (IOA) sont des infections à haut risque de persistance et donc d'échec thérapeutique, du fait du développement de biofilms bactériens, structure complexe tolérante à l'action antimicrobienne. Des données antérieures du laboratoire BIOS ont souligné que les conditions très complexes de l'environnement osseux affectaient la formation de biofilms de *Staphylococcus aureus* et *Cutibacterium acnes* (deux espèces fortement impliquées dans les IOA). Le laboratoire BIOS a donc créé un modèle *in vitro* innovant, mimant une IOAP et permettant le criblage de nombreux composés pour sélectionner des actions antibiofilms, spécifiques à ce type d'agents infectieux.

Si la recherche de nouvelles molécules antibiofilms est actuellement une réalité, leur moyen de délivrance est à repenser afin qu'elles puissent atteindre le cœur du biofilm et gagner ainsi en efficacité. Une solution en développement est la conception de nanostructures associées ou constituées d'un médicament. Par rapport aux actifs libres, ces nanoparticules (NPs) ont plusieurs avantages comme une pénétration / accumulation tissulaire augmentée, l'internalisation cellulaire et des effets secondaires systémiques réduits. Les NPs sont capables d'échapper aux mécanismes existants de résistances bactériennes et sont moins susceptibles que les antibiotiques conventionnels de générer des résistances. L'équipe du LNP a déjà contribué à démontrer que la nanovectorisation d'antimicrobiens améliorerait les performances des molécules encapsulées, en particulier sur les biofilms. Toutefois, à ce jour, le manque d'expertise dans le domaine des modèles microbiologiques pertinents constitue un frein important à la conceptualisation de nouvelles NPs.

L'objectif du projet EnCapOs est de montrer, par une démarche systématique, que l'encapsulation de molécules antibiofilm pourrait améliorer leur efficacité, leur permettant d'éradiquer les biofilms bactériens, notamment en contexte d'IOAP et de lutter contre l'émergence d'antibio-résistance. Cette stratégie présente également l'avantage de diminuer fortement les doses d'antibiotiques requises et

donc de diminuer significativement l'impact de ces molécules et de leurs métabolites toxiques pour l'environnement.

La méthodologie sera donc d'évaluer l'impact d'une librairie de NPs fluorescents sur des biofilms dans un modèle *in vitro* d'IOA pour sélectionner les meilleurs NPs. Ensuite, l'encapsulation de la rifampicine ou d'autres candidats médicaments sera effectuée. Une nouvelle évaluation de leur efficacité sur les biofilms à *S. aureus* et sur d'autres espèces bactériennes sera effectuée ainsi que l'évaluation de leur cytotoxicité des NPs. L'objectif de fin de thèse sera l'évaluation de leur efficacité en modèle *in vivo* (BIOS).

En s'appuyant sur ce projet multidisciplinaire, les perspectives seront de proposer une nouvelle stratégie thérapeutique contre les IOA, tout en luttant contre l'antibiorésistance et la préservation du OneHealth.

Profil recherché : Nous cherchons un(e) candidat(e) motivé(e) pour postuler à l'obtention d'une bourse doctorale ayant des compétences en bactériologie et en stratégie antimicrobienne, mais aussi avec des connaissances en chimie et en pharmacie galénique. Des connaissances approfondies sur les biofilms seraient un atout supplémentaire.

Ce projet étant appuyé sur la collaboration de deux laboratoires, l'étudiant sera amené à découvrir un laboratoire à l'international (Montréal, Canada) et à y effectuer un ou deux séjours, de 3 à 6 mois chacun. Nous recherchons donc un étudiant volontaire pour cette mobilité internationale au cours de ces 3 ans de projet de thèse.

Mobilité géographique : Au moins 6 mois à Montréal, Canada

Contacts

Pr Sophie Gangloff – sophie.gangloff@univ-reims.fr

Dr Fany Reffuveille – fany.reffuveille@univ-reims.fr

Éléments à fournir : CV, lettre de motivation, lettre de recommandation, relevé de notes et classement de Licence, M1 et M2