

Sujet de thèse / Thesis subject

Klebsiella pneumoniae (Kp) est fréquemment responsable d'infections nosocomiales et hautement résistantes aux antibiotiques. L'étude DynamiK a pour objets : (i) l'épidémiologie génomique de Kp en Normandie, vétérinaire comme humaine, (ii) le suivi longitudinal des souches de Kp isolées de patients hospitalisés en services de réanimation au CHU de Caen et (iii) l'étude du mécanisme d'adaptation de ces Kp et de leur persistance au sein du microbiome entérique. Ces 3 approches concertées permettraient de connaître les populations Kp circulantes en Normandie, notamment celles multi-résistantes aux antibiotiques, d'appréhender celles qui persistent en contexte hospitalier et de traitements de longue durée et leurs mécanismes d'adaptation au sein du microbiome entérique de l'hôte. Objectif principal : Épidémiologie génomique et phénotypique des Kp. Après séquençage en génome complet, les souches seront caractérisées par typages *in silico* : Sequence Type, résistome, virulome, core genome MLST. Des antibiogrammes étendus seront réalisés. Les taux de portage, d'acquisition de Kp en réanimation seront déterminés, ainsi que les profils et mécanismes de résistance aux antibiotiques. Seuls les patients ayant un portage de plus de 3 semaines à Kp seront inclus pour la suite l'étude : Étude mécanistique de l'adaptation à l'hôte de Kp. Les variations des profils de résistance seront considérées comme le marqueur de l'adaptation à l'hôte. La fréquence de ces phénomènes sera appréciée et les mécanismes adaptatifs seront recherchés par analyses génomiques comparatives et leurs conséquences évaluées par études phénotypiques : survie en présence de stress, exploration du métabolome et transcriptome des gènes d'intérêt. La distribution des gènes retrouvés par cette approche sera confrontée à la collection normande, vétérinaire et humaine, afin de pointer les mécanismes adaptatifs majeurs circulants chez Kp. Ce projet a été accepté par le comité de protection des personnes du CHU de Caen et s'inscrit dans la continuité d'un Master 2 réalisé au sein du GRAM 2.0 ayant fait preuve de concept. Cette étude de plus grande ampleur permettra de mieux comprendre la persistance et l'adaptation de Kp à son hôte et son environnement.

Klebsiella pneumoniae strains (Kp) are frequently responsible for nosocomial infections and highly resistant to antibiotics. The aims of DynamiK project are (i) the study of genomic epidemiology of Kp in Normandy, from veterinary and human sides, and (ii) the longitudinal follow-up of Kp isolated among patients hospitalized in Intensive Care Units (ICUs) of University Hospital of Caen. These 2 concerted approaches will allow a better understanding of Kp populations circulating in Normandy, in particular those multi-resistant to antibiotics, and to understand adaptation mechanisms to the host. Main objective: Genomic and phenotypic epidemiology. After whole genome sequencing, the strains will be characterized by *in silico* typing: Sequence Type, resistome, viruloma, core genome MLST. Extended antibiograms will be performed. Kp carriage and acquisition rates in ICUs will be determined, as well as the profiles and mechanisms of resistance to antibiotics. Only patients with a Kp carriage for more than three weeks will be included for the second part of the study: Mechanistic of Kp adaptation to their host of. Modifications in resistance profiles will be considered as the host's adaptation marker. These phenomena frequencies will be estimated and adaptive mechanisms will be researched by comparative genomic analyzes then their consequences evaluated by phenotypic studies: fitness in the presence of different stresses, exploration of the metabolome, transcriptome of the genes of interest. The distribution of the genes found by this approach will be confronted to Normandy Kp collection, veterinary and human strains, in order to point out the adaptive major adaptive mechanisms among Kp. This project has been accepted by Caen University Hospital Human Ethic Committee and follows Master 2 work carried by GRAM 2.0, which served as a proof of concept. This larger study will provide a better understanding of the persistence and adaptation of Kp, to host and environment.

Expérience et formation souhaitées / searched skills

Le candidat devra être titulaire d'un Master 2 de recherche en microbiologie fondamentale. Une connaissance de l'antibiorésistance est attendue, ainsi que la maîtrise des mécanismes adaptatifs déjà décrits chez les entérobactéries. Le candidat devra faire preuve de rigueur, d'autonomie et d'une grande capacité de travail. Une maîtrise des tests phénotypiques telle la réalisation de d'antibiogrammes en diffusion, de CMI en microdilution, d'étude du fitness par réalisation de courbes de croissance et/ou Time Kill Curves est attendue. Le candidat devra connaître les bases du séquençage à haut débit. Il est requis de savoir réaliser les étapes de préparation des souches bactériennes avant séquençage. De plus, le candidat devra être capable de réaliser un typage *in silico* des souches bactériennes à partir de bases de données publiques, mais aussi d'extraire des génomes les séquences de gènes d'intérêt. Avoir déjà réalisé des approches phylogénétiques de souches bactériennes est un plus.

The candidate must have a Master degree in fundamental microbiology. Knowledge about antibiotic resistance is expected, as well as knowledge of adaptive mechanisms described among Enterobacteriaceae. The candidate will have to demonstrate rigor, autonomy and a great capacity for work. Skills in various phenotypic tests such as antibiograms using disk diffusion method, MICs in microdilution, study of fitness by carrying out growth curves and/or Time Kill Curves are required. The candidate should know the basics of high throughput sequencing as well as how to carry out pre-sequencing stages of the bacterial strains. In addition, the candidate should be able to perform *in silico* typing of bacterial strains from public databases, but also to extract the gene sequences of interest from the genomes. Having already carried out phylogenetic approaches to bacterial strains could make the difference.

Contacts

LE HELLO Simon

lehello-s@chu-caen.fr

02.31.06.48.51 ou 02.31.06.33.27