

ALAUZET Corentine

Laboratoire de rattachement	UR 7300 Stress Immunité Pathogènes – Université de Lorraine
Intitulé du diplôme HDR	Sciences de la Vie et de la Santé
Titre de l'HDR	Impact du stress de l'hôte sur la dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques au sein du microbiote intestinal

Abstract

La lutte contre l'émergence et la dissémination des résistances aux antibiotiques représente un des plus grands défis de l'humanité pour les années à venir. En effet, les scénarios les plus alarmants prédisent que les infections impliquant des bactéries résistantes aux antibiotiques deviendront la première cause de mortalité à l'horizon 2050. Le microbiote intestinal humain et animal représente à la fois un réservoir majeur de gènes de résistance aux antibiotiques ainsi qu'un environnement a priori extrêmement favorable à la dissémination de cette résistance. Sur la base de résultats obtenus *in vitro*, il a été suggéré que des molécules de stress présentes dans l'intestin, les catécholamines, pourraient augmenter la fréquence de conjugaison inter-bactérienne et de ce fait les transferts de gènes de résistance aux antibiotiques au sein du microbiote intestinal. Nos objectifs sont donc dans un premier temps de mettre en place un modèle murin innovant permettant de détecter et quantifier des événements de transferts plasmidiques au sein du microbiote intestinal natif afin, dans un second temps, d'évaluer *in vivo* l'impact d'un stress chronique sur la fréquence de ces transferts. Les voies moléculaires impliquées seront alors ensuite explorées. Les résultats obtenus permettront de mieux comprendre les mécanismes d'émergence et de dissémination des résistances aux antibiotiques chez les bactéries impliquées en pathologie humaine et d'envisager des contremesures à cette dissémination.

According to recent predictions, controlling the dissemination of antibiotic resistance may become one of the biggest health challenges faced by mankind in the coming years. Worse case scenarios are already predicting 10 million annual deaths on earth by 2050 because of our inability to treat bacterial infectious diseases that were formerly curable. Interestingly, the gut microbiota represents a major reservoir of antibiotic resistance genes as well as an extremely favorable environment for horizontal gene transfers between bacteria. An *in vitro* study has shown that stress mediators released in the intestinal lumen, such as norepinephrine, stimulate the transfer of a conjugative plasmid between enterobacteria, participating to the dissemination of antibiotic resistance. The difficulty of evaluating this phenomenon *in vivo* within the microbiota lies mainly in the ability to detect all the resistance gene transfer events that can occur in this complex ecosystem. Our project is to develop a model for detecting and quantifying such transfers in the native murine gut that could be used to evaluate the influence of chronic stress on their frequency. Molecular pathways involved will be then explored. The results obtained will led to a better understanding of the mechanisms of emergence and dissemination of antibiotic resistance in bacteria involved in human pathology, as well as consider countermeasures against the stress-induced dissemination.