

Offre de thèse (PhD offer)	« Facteurs d'adaptation de salmonella aux métaux lourds et antibiotiques dans les environnements de la filière porcine en France (<i>salmetal-r</i>) » – (H/F)
Période de thèse (PhD period)	3 ans (du 1er Octobre 2024 ou 30 septembre 2027)
Localisation (Localisation)	Anses-Maisons-Alfort (94700) et Centre INRAE Val-de-Loire (Nouzilly, 37380)

L'AGENCE (The Agency)

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) réalise des missions de veille, d'expertise, de recherche et de référence dans un large domaine couvrant la santé humaine, la santé et le bien-être animal, ainsi que la santé des végétaux. Elle propose une lecture transversale des enjeux de santé et appréhende ainsi, de manière globale, les expositions auxquelles l'homme peut être soumis à travers ses modes de vie et de consommation ou les caractéristiques de son environnement, y compris professionnel. L'Anses informe les autorités compétentes et répond à leurs demandes pour les expertises. L'Agence exerce ses missions en étroite collaboration avec ses homologues européens.

L'Anses en chiffres

- 1400 agents et 800 experts extérieurs
- Budget annuel : 141 millions d'euros
- Plus de 14 000 avis émis depuis l'origine (1999)
- 66 mandats de référence nationale
- 394 publications scientifiques par an
- Plus de 100 doctorants et post-docs

Pour en savoir plus : www.anses.fr

DESCRIPTION DE LA THESE (PhD description)

Entité d'accueil (Host entity)

Rattaché aux deux entités de recherche, vous serez accueilli pendant 18 mois à l'Anses au sein du Laboratoire de Sécurité Alimentaire (Maisons-Alfort, 94700) et 18 mois à INRAE Centre-Val-de-Loire (Nouzilly, 37380) dans l'unité de recherche UMR1282. Infectiologie & Santé Publique.

A l'Anses, vous rejoindrez l'Unité Salmonella et Listeria (SEL)/Equipe de Recherche. L'unité SEL comprend 30 personnes réparties en trois équipes chargées de développer des activités de surveillance, de référence et de recherche sur deux bactéries pathogènes impliquées dans les infections humaines d'origine alimentaire : *Salmonella* et *Listeria*.

Au sein d'INRAE, vous ferez partie du groupe de recherche sur la Plasticité Génomique, la Biodiversité et la Résistance aux Antimicrobiens (10 permanents) qui a mené des recherches fondamentales sur les supports génétiques mobiles propageant la résistance aux antimicrobiens.

Sujet de thèse de doctorat : Les métaux lourds et les antibiotiques sont utilisés depuis des décennies dans la filière porcine pour garantir la santé animale et la sécurité alimentaire. Le cuivre, le zinc et l'argent sont, ou ont été, particulièrement utilisés comme compléments alimentaires voire comme alternatives aux antibiotiques en raison de leur potentiel antimicrobien dans ce secteur. L'émergence d'une résistance aux antibiotiques parmi les bactéries zoonotiques pathogènes chez les animaux d'élevage constitue une menace pour la santé publique et nécessite une utilisation rationnelle des antibiotiques chez les animaux d'élevage. Si la cooccurrence de gènes impliqués dans la résistance aux métaux lourds et aux antibiotiques a été décrite chez quelques bactéries à Gram négatif, ce phénomène a été moins étudié pour les salmonelles, et particulièrement pour les sérotypes Typhimurium et son variant monophasique, qui représentent la moitié des souches isolées dans la filière porcine en France depuis une dizaine d'années. Des événements de co- ou de résistances croisées pourraient être à l'origine de la sélection et de la persistance de ces sérovars le long de la filière.

Dans ce contexte, le projet SalMETAL-R vise à :

i/ identifier les gènes de résistance au cuivre, au zinc et à l'argent et explorer leur contexte génétique et leur potentiel de dissémination dans une large collection de *Salmonelles* isolées tout au long de la chaîne de production porcine ainsi que d'infections humaines, et confirmer les phénotypes de résistance probablement impliqués dans la sélection/persistance de ces gènes souches;

ii/ identifier d'éventuels phénomènes de co-résistance ou de résistance croisée entre les métaux lourds (cuivre, zinc et argent) et les antibiotiques les plus utilisés en filière porcine et

iii/ étudier les résistances de certaines salmonelles aux antibiotiques d'intérêt lors d'expositions aux métaux lourds aux concentrations utilisées sur le terrain.

Mieux comprendre les résistances aux métaux lourds chez les salmonelles ainsi que les interconnexions avec les résistances aux antibiotiques ouvriront la voie à des recommandations efficaces visant à freiner le développement de ces souches résistantes pour la filière porcine et à prévenir l'émergence de souches de *Salmonella* dangereuses pour la santé humaine.

Objectif (Goals) :

Sous l'autorité de vos directeurs de thèse, vous serez en charge :

- des analyses génomiques pour identifier les gènes de résistance aux métaux lourds et aux antibiotiques chez les principaux sérotypes de *Salmonella* isolés de l'industrie porcine en France et des analyses statistiques vouées à déterminer la possible cooccurrence entre ces gènes (métaux lourds / antibiotiques) ;
- de confirmer phénotypiquement la résistance aux métaux lourds qui peuvent participer à la sélection/persistance des souches de *Salmonella* tout au long de la filière porcine et explorer le potentiel de dissémination des gènes de résistance au cuivre, au zinc et à l'argent ;
- d'examiner les interactions potentielles entre les différents mécanismes de résistance aux métaux lourds (cuivre, zinc et argent) et les antibiotiques les plus utilisés (uniquement mécanismes de cooccurrence vs résistance croisée) ;
- de déterminer les niveaux d'expression de plusieurs gènes candidats lors de la réponse à une exposition à des antibiotiques et/ou à des métaux lourds d'intérêt
- d'exploiter et valoriser les résultats (Rédaction d'articles scientifiques, posters & communications orales dans des congrès scientifiques, Rédaction de thèse et soutenance orale...).

PROFIL RECHERCHÉ (Profile wanted)

Diplôme en cours (Diploma in progress) :

- Diplôme de Master II en microbiologie et/ou bio-informatique

Compétences (Skills)

- Connaissances requises : Microbiologie fondamentale et génomique bactérienne.
- Expérience appréciée : Bactériologie et biologie moléculaire (culture, extraction ADN/ARN, PCR...) ; gestion de grandes collections de microbes et de données.
- Des expériences dans les statistiques de base et dans l'utilisation du système Linux (scripts bash, python et R) seront appréciées.
- Aptitude au travail en équipe, autonomie, rigueur, esprit critique, réactivité, bon sens de l'organisation.
- Solides compétences en communication écrite et orale.

POUR POSTULER (to apply)

Le dossier de candidature doit comprendre :

- Un CV,
- Une lettre de motivation,
- La photocopie des diplômes obtenus ou attestation de réussite,
- Les notes du diplôme donnant le titre de master ou une équivalence,
- (facultatif) des lettres de recommandation,
- Le rapport de stage de recherche (ou une synthèse)

Date limite de réponse (response deadline) : 31/05/2024

Renseignements sur le stage (PhD information) : Sabrina Cadel-Six (Tél 0149772719, sabrina.cadesix@anses.fr) Benoît Doublet (Tél. 0247427295, benoit.doublet@inrae.fr)

Adresser les candidatures par courriel en indiquant la référence (Send applications by email indicating the reference) Thèse-2024-003 à : sabrina.cadesix@anses.fr et benoit.doublet@inrae.fr

Offre de thèse (PhD offer)	« Heavy metals and antibiotic resistance of Salmonella in the pig industry in France: From breeding to human infections » – Anses / INRAE (H/F)
Période de thèse (PhD period)	3 years full time Starting October, 1st
Localisation (Localisation)	Anses-Maisons-Alfort (94700) and Centre INRAE Val-de-Loire (Nouzilly, 37380)

L'AGENCE (The Agency)

The National Agency for Food, Environmental and Occupational Health Safety (ANSES) carries out monitoring, expertise, research and reference missions over a broad field covering human health, health and animal welfare, and plant health. It offers a transversal reading of health issues and thus understands, in a global manner, the exposures to which humans can be subjected through their lifestyles and consumption or the characteristics of their environment, including professional. ANSES informs the competent authorities and responds to their requests for expertise. The Agency carries out its missions in close collaboration with its European counterparts.

L'Anses en chiffres

- 1400 agents et 800 experts extérieurs
- Budget annuel : 141 millions d'euros
- Plus de 14 000 avis émis depuis l'origine (1999)
- 66 mandats de référence nationale
- 394 publications scientifiques par an
- Plus de 100 doctorants et post-docs

Pour en savoir plus : www.anses.fr

DESCRIPTION DE LA THESE (PhD description)

Entité d'accueil (Host entity)

Attached to the two research entities, you will be welcomed for 18 months at Anses in the Food Safety Laboratory (Maisons-Alfort, 94700) and 18 months at INRAE Centre-Val-de-Loire (Nouzilly, 37380) in the research unit UMR1282 Infectiologie & Santé Publique.

In Anses, you will join the Salmonella and Listeria Unit (SEL)/Research Team. The SEL unit includes 30 people divided into three teams responsible for developing surveillance, reference and research activities on two bacterial pathogens involved in food-borne human infections: Salmonella and Listeria.

In INRAE, you will be part of the research group on Genomic Plasticity, Biodiversity and Antimicrobial Resistance (10 permanent staff) which carried out fundamental research on mobile genetic supports spreading antimicrobial resistance.

Subject of the PhD: Heavy metals and antibiotics have been used for decades in the pig industry to ensure animal health and food safety. Copper, zinc and silver are, or have been, particularly used as food supplements or even as alternatives to antibiotics because of their antimicrobial potential in this sector. The emergence of antibiotic resistance among zoonotic pathogenic bacteria in farmed animals constitutes a threat to public health and requires rational use of antibiotics in livestock. Although the co-occurrence of genes involved in resistance to heavy metals and antibiotics has been described in few Gram-negative bacteria, this phenomenon has been less studied for Salmonella, and particularly for serovars Typhimurium and its monophasic variant, which represent half of the strains isolated in the pig industry in France over the past ten years. Co- or cross-resistance events could be at the origin of the selection and persistence of these serovars along the sector. In this context, the SalMETAL-R v2.0 project aims to:

- identify resistance genes to copper, zinc and silver and explore their genetic context and dissemination potential in large collection of Salmonella isolated along the pig production chain as well from human infections, and confirm the resistance phenotypes likely implicated in the selection/persistence of these strains;
- identify possible phenomena of co-resistance or cross-resistance between heavy metals (copper, zinc and silver) and the most used antibiotics in the pig industry and
- study the resistances of some salmonellae to antibiotics of interest during exposure to heavy metals at the concentrations used in the field.

Gaining a better understanding of heavy metal resistances in Salmonella as well as the interconnections with antibiotic resistances will pave the way for effective recommendations aimed at hindering the development of these resistant strains for the pig industry and prevent the emergence of strains of salmonella dangerous to human health.

Objectif (Goals)

Under the authority of your PhD supervisors, you will be in charge of:

- Genomic analysis for heavy metals and antibiotics resistances in major *Salmonella* serovars isolated from the pig industry in France, to identify co-occurrence of resistance genes (heavy metals / antibiotics).
- Phenotypically confirm heavy metals resistance that may participate in the selection/persistence of *Salmonella* strains along the pig industry and explore the potential for dissemination of copper, zinc and silver resistance genes.
- Examine potential interactions between different resistance mechanisms to heavy metals (copper, zinc and silver) and the most used antibiotics (only co-occurrence vs cross-resistance mechanisms).
- Determine the expression levels of several candidate genes during the response to exposure to antibiotics and/or heavy metals of interest.
- Exploitation & valorisation of the results (Writing of scientific articles, poster & oral communications in scientific meetings, Thesis writing and oral defence...).

PROFIL RECHERCHÉ (Profile wanted)

Diplôme en cours (Diploma in progress)

- Master II diploma in microbiology and/or bioinformatics

Compétences (Skills)

- Knowledge required: Fundamental microbiology and bacterial genomics
- Appreciated experience: Bacteriology and molecular biology (culture, DNA/RNA extraction, PCR...); management of large microbial and data collections.
- Soft skills: Teamwork, autonomy, rigor, critical thinking, responsiveness, good organizational skills.
- Experience in using Linux system (bash, python and R scripts) skills in statistics would be a plus.
- Strong written and oral communication skills

POUR POSTULER (to apply)

The application file must include:

- A CV,
- A cover letter,
- The photocopy of diplomas obtained or certificate of achievement,
- The diploma marks giving the master's degree or an equivalence,
- (optional) letters of recommendation,
- The research internship report (or a summary),

Date limite de réponse (response deadline) : 31/05/2024

Renseignements sur le stage (PhD information) : Sabrina Cadel-Six (Tél 0149772719, sabrina.cadesix@anses.fr) Benoît Doublet (Tél. 0247427295, benoit.doublet@inrae.fr)

Adresser les candidatures par courriel en indiquant la référence (Send applications by email indicating the reference) PhD-2024-003 à :

sabrina.cadesix@anses.fr et benoit.doublet@inrae.fr