

Proposition de stage Master2 2020-2021

Épidémiologie génomique de deux sous-espèces de mycoplasmes pathogènes des ruminants

Problématique du stage :

Les progrès du séquençage haut-débit et le développement de l'épidémiologie génomique permettent de caractériser l'évolution dans l'espace et le temps des agents pathogènes, ainsi que leur adaptation à l'environnement. En effet, des modalités de transmissions structurées dans l'espace et le temps se traduisent par l'observation de mutations spécifiques à certaines zones géographiques et périodes temporelles. Le succès adaptatif et épidémique de certaines lignées se traduit dans l'arbre phylogénétique par des groupes de souches particulièrement apparentées par rapport au reste de l'arbre. Ainsi l'information de la diversité génomique des agents pathogènes étudiés est critique pour mieux appréhender leurs conditions de transmission et leurs réponses aux stratégies de lutte (ex : antimicrobiens). L'obtention de ces informations est conditionnée par un échantillonnage représentatif des génotypes circulants durant la période et la zone étudiée. Les dispositifs d'épidémiosurveillance mis en place pour les pathogènes qui ont un impact sanitaire et économique sur les élevages permettent de remplir ces conditions.

Modèles du stage :

Les mycoplasmes comptent parmi les bactéries dont l'évolution des génomes est la plus rapide avec un taux de substitution record par site et par an, estimé à $0.5-1.0 \times 10^{-5}$ chez *Mycoplasma (M.) gallisepticum* contre 1.2 à 2.6×10^{-6} chez *Staphylococcus aureus*. Ils sont des pathogènes animaux majeurs, émergents dans certains pays pour la filière ruminant. Chez les bovins, *M. bovis* est responsable notamment de bronchopneumonie infectieuse (BI), très délétère pour le bien-être et la santé des jeunes animaux. L'espèce a évolué à partir des années 2000 vers une multirésistance aux antibiotiques, ce qui pose problème en l'absence de vaccins efficaces. Chez les petits ruminants, l'agalactie contagieuse (AC) constitue une affection majeure, source de multiples signes cliniques, dont le contrôle est délicat. Parmi les 4 agents étiologiques de l'AC, *M. mycoides* subsp. *capri* (*Mmc*) est celui le plus fréquemment retrouvé en France. Cette sous-espèce est restée majoritairement très sensible aux antibiotiques. L'épidémiologie clinique des maladies liées à *M. bovis* et *Mmc* est très bien documentée en France grâce au réseau de surveillance Vigimyc animé par l'UMR MYCO. Nous disposons là de deux modèles d'intérêt qui, quoi qu'appartenant au même genre bactérien, ont évolué de façon très différente au fil du temps (structure et diversité de la population des souches circulantes, résistance aux antibiotiques, etc.). Il semble donc pertinent d'appliquer une approche d'épidémiologie génomique sur ces deux modèles pour comprendre leur spécificités épidémiologiques et évolutives au fil des années.

Objectifs du stage :

L'objectif de ce stage consiste à explorer l'évolution au cours du temps de populations de deux (sous)-espèces *M. bovis* et *Mmc*, caractérisées par des structures génétiques et des conditions de transmission (bovins versus caprins, intrants antibiotiques, regroupements, etc.) très diverses. Des recherches menées au sein de l'UMR MYCO ont montré l'homogénéité génétique des souches de *M. bovis* en France et la circulation à l'heure actuelle d'un sous-type majoritaire, multirésistant. A l'inverse, pour *Mmc*, la diversité génétique est importante mais beaucoup moins bien caractérisée. Un échantillonnage exceptionnel et représentatif de la diversité de ces bactéries est disponible grâce au réseau Vigimyc. En utilisant une partie des souches collectées, nous chercherons à identifier le potentiel des études d'épidémiologie génomique pour comprendre i) comment ces bactéries se diffusent dans l'espace et le temps et ii) comment elles se sont adaptées aux conditions de circulation imposées par la gestion zootechnique et sanitaire des élevages qu'elles impactent.

Missions du stage :

Environ une centaine de souches par (sous)-espèce bactérienne étudiée (*M. bovis* et *Mmc*) a été sectionnée au sein réseau d'épidémiosurveillance Vigimyc. Un séquençage génomique par lectures courtes (short reads PE sur un appareil Illumina iSeq 100) de la population des souches *M. bovis*, réalisée à l'UMR EPIA, sera disponible pour le début du stage. Le séquençage génomique de la

population des souches *Mmc* sera réalisé au cours de la première partie du stage et auquel l'étudiant pourra prendre part. Les objectifs du stage consisteront principalement à :

- 1) Assembler les génomes des souches de *M. bovis* et *Mmc* séquencés à partir des données issues des séquençages haut-débits.
- 2) Identifier les polymorphismes intra et inter-souches afin de mesurer la diversité génétique globale des populations de *M. bovis* et *Mmc*.
- 3) Reconstruire les relations phylogénétiques entre les souches afin de caractériser les différentes lignées au sein des populations de *M. bovis* et *Mmc*
- 4) Mesurer s'il existe un signal d'horloge moléculaire afin de dater les divergences entre lignées bactériennes
- 5) Réaliser des analyses phylogéographiques pour déterminer s'il existe des associations géographiques aux lignées
- 6) Déterminer les éventuelles mutations ayant eu un impact sur la valeur sélective des populations étudiées (par exemple : dynamique des gènes de résistance aux antibiotiques, mutations échappatoires ou compensatoires associées à certaines lignées)

Compétences requises :

- Maîtrise de l'environnement Unix
- Connaissance et expérience en analyses de données de séquençage haut-débit
- Connaissance et expérience en phylogénétique, évolution moléculaire et génétique des populations

Le candidat aura un intérêt pour la génomique bactérienne, l'évolution moléculaire, l'épidémiologie et une appétence pour le travail en équipe, au contact de microbiologistes, d'épidémiologistes et vétérinaires.

Encadrants et lieu du stage :

Encadrants du stage :

Chloé Ambroset, Ingénieure de recherche

Téléphone : 04 27 18 04 84, E-mail : chloe.ambroset@vetagro-sup.fr

Julien Théze, Chargé de recherche

Téléphone : 04 73 62 40 50, E-mail : julien.theze@inrae.fr

Co-encadrants du stage :

Xavier Bailly, Ingénieur de recherche

Téléphone : 04 73 62 46 95, E-mail : xavier.bailly@inrae.fr

Florence Tardy, Chargée de recherche

Téléphone : 04 78 69 68 43, E-mail : florence.tardy@anses.fr

Laboratoire d'accueil :

UMR EPIA - Épidémiologie des maladies animales et zoonotiques (Directeur : Xavier Bailly)

Centre INRAE Clermont-Auvergne-Rhône-Alpes, 63122 Saint-Genès-Champanelle, France

Laboratoire partenaire :

UMR MYCO - Mycoplasmoses des Ruminants (Directrice : Florence Tardy)

31 avenue Tony Garnier, F-69364 Lyon Cedex 07