



Université Claude Bernard



## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **12 décembre 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **JAILLARD Magali**

Titre de la thèse : « *Vers une cartographie fine des polymorphismes liés à la résistance aux antimicrobiens* »



### Résumé

Mieux comprendre les mécanismes de la résistance aux antibiotique est un enjeu important dans la lutte contre les maladies infectieuses, qui fait face à la propagation de bactéries multi-résistantes. Les études d'association à l'échelle des génomes sont des outils puissants pour explorer les polymorphismes liés aux variations phénotypiques dans une population. Leur cadre méthodologique est très documenté pour les eucaryotes, mais leur application aux bactéries est très récente.

Durant cette thèse, j'ai cherché à rendre ces outils mieux adaptés aux génomes plastiques des bactéries, principalement en travaillant sur la représentation des variations génétiques. En effet, parce que les bactéries ont la capacité à échanger du matériel génétique avec leur environnement, leurs génomes peuvent être trop différents au sein d'une espèce pour être alignés contre une référence. La description des variations par des fragments de séquence de longueur  $k$ , les  $k$ -mers, offre la flexibilité nécessaire mais ne permet pas une interprétation directe des résultats obtenus.

La méthode mise au point teste l'association de ces  $k$ -mers avec le phénotype, et s'appuie sur un graphe de De Bruijn pour permettre la visualisation du contexte génomique des  $k$ -mers identifiés par le test, sous forme de graphes. Cette vue synthétique renseigne sur la nature de la séquence identifiée: il peut par exemple s'agir de polymorphisme local dans un gène ou de l'acquisition d'un gène dans un plasmide. Le type de variant représenté dans un graphe peut être prédit avec une bonne performance à partir de descripteurs du graphe, rendant plus opérationnelles les approches par  $k$ -mers pour l'étude des génomes bactériens.