



Université Claude Bernard



HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **06 juillet 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame TROUILLET Sophie**

Titre de la thèse : « *Interactions Hôte-Pathogène : Du staphylocoque au SARS-CoV-2* »

Résumé



La morbi-mortalité liée aux risques infectieux constitue un problème majeur de santé publique, dernièrement illustré par la pandémie mondiale liée au SARS-CoV-2 soulignant un besoin d'amélioration des connaissances des mécanismes physiopathologiques conduisant aux infections sévères. L'ensemble de mes travaux de recherche ont visé à étudier comment **les interactions hôtes-pathogènes pouvaient influencer sur le contrôle et l'évolution des infections (sévérité, chronicisation, ...)**.

Pendant mes travaux de thèse et les années qui ont suivi au sein de l'équipe "Pathogénie des staphylocoques" du Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI, unité INSERM U1111) et de l'équipe « Biologie cellulaire et physiopathologie osseuse » à l'institut génomique et fonctionnelle de Lyon (IGFL), nous nous sommes attachés à mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la chronicisation et de la destruction osseuse observée lors d'infections ostéo-articulaires (IOA) causées par les différentes espèces de *Staphylococcus aureus* et non-*aureus* (SNA). Nous avons pu mettre en évidence que seules les espèces *S. pseudintermedius*, *S. delphini* et *S. aureus* étaient capables d'être internalisées à l'aide d'un pontage FnBP-like/Fibronectine/ $\alpha 5\beta 1$ puis de persister dans le compartiment intra-cellulaire des ostéoblastes. Nous avons également démontré une forte capacité de formation de biofilm sur les biomatériaux utilisés en chirurgie orthopédique pour les espèces *S. epidermidis*, *S. lugdunensis* et *S. capitis*. Ces résultats indiquent que les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la mise en place et le développement des IOA sont différentes entre les différentes espèces de staphylocoques ; ils suggèrent que **contrairement aux pratiques actuelles en clinique, les IOA causées par les SNA ne doivent pas être considérés comme une entité clinique unique et que les options thérapeutiques devraient tenir compte de ces différences (antibiotiques à visée intracellulaire ou anti-biofilm par exemple)**. Nous avons également mis en évidence trois mécanismes responsables de la destruction osseuse observée lors d'IOA staphylococcique : 1) la lyse des cellules phagocytaires et non phagocytaires, tels que les ostéoblastes, par les *pore-forming toxins*, 2) une diminution de l'activité de la minéralisation osseuse par les ostéoblastes et 3) une augmentation de l'activité de résorption osseuse par les ostéoclastes induite par les staphylocoques et leurs toxines. Enfin, nous avons démontré la faculté d'adaptation des staphylocoques *in vitro* et *in vivo* en baissant leur niveau de virulence pour induire une plus faible réaction inflammatoire et être à l'origine d'une infection chronique.

La mise en défaut du système immunitaire lors de l'établissement de ces infections chroniques m'ont poussé à continuer d'investiguer ces relations hôte-pathogène au sein de l'unité mixte HCL-bioMérieux et de l'équipe Virpath (CIRI) depuis 2016. Nous avons décortiqué l'immunité fonctionnelle chez des sujets ayant fait un sepsis sévère ou ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ces explorations fonctionnelles ont été menées à l'aide de tubes TruCulture® permettant d'évaluer la réponse des cellules circulantes après une stimulation *in vitro*. Dans ces deux contextes cliniques, pourtant très éloignés, nous avons démontré **la plus-value de l'étude de la réponse immune**

fonctionnelle pour démontrer certaines altérations immunitaires qui n'étaient pas démasquées par les paramètres immunitaires classiquement mesurés tels que l'analyse des sous populations lymphocytaires. Nous avons ensuite associé certaines défaillances immunitaires à un sur-risque infectieux chez ses deux populations, permettant d'envisager une optimisation des stratégies vaccinales et prophylactiques dans le cadre d'une médecine personnalisée.

Nous avons également mis en évidence **qu'une réponse immunitaire innée défaillante pouvait être responsable d'une forme sévère d'infection virale**, en s'intéressant au rôle primordial des interférons de type I, protéines aux propriétés antivirales, lors d'une infection par le SARS-CoV-2. Nous avons rapporté dès Avril 2020 qu'un sujet sur 5 admis en réanimation présentait un déficit en interféron de type I (IFN-I), qui peut être expliqué par la présence d'autoanticorps anti-IFN-alpha et/ou oméga. Nous avons démontré que la réponse IFN-I était corrélée dans les compartiments systémique et nasopharyngé, permettant de détecter ce défaut de réponse interféron directement à partir de l'écouvillon nasopharyngé utilisé pour le diagnostic de l'infection. Ceci ouvre de réelles perspectives pour améliorer la prise en charge des patients dès la mise en évidence de l'infection, en proposant par exemple une solution thérapeutique avec l'administration d'interféron recombinant non ciblé par les auto-anticorps permettant de rétablir une fonction antivirale chez des sujets présentant un déficit en réponse IFN-I.

Les travaux présentés dans le cadre de ce mémoire d'HDR illustrent l'importance de la recherche pour répondre aux problématiques de santé publique, en innovant notamment autour du diagnostic rapide et en proposant des pistes de réflexion et d'amélioration des pratiques.