

Monsieur Claude GIRY soutiendra sa thèse de doctorat en Biologie Médecine Santé, intitulée : " Etude de la réponse immunitaire innée chez l'homme suite à l'infection par l'agent pathogène *Leptospira* ", sous la direction de Monsieur Philippe GASQUE, le :

Mercredi 11 décembre 2013
A partir de 9h00
Salle P27
UFR Santé - Site de Bellepierre

Composition du jury :

- Madame Marie-Christine JAFFAR BANDJEE, Praticien Hospitalier, CHU Félix Guyon
- Monsieur Eric CARDINALE, Chargé de Recherches, H.D.R., CIRAD - CRVOI
- Monsieur Philippe GASQUE, Professeur, Université de La Réunion
- Monsieur Ronan JAMBOU, Directeur de Recherches, Institut Pasteur de Madagascar

- Monsieur Pierre ROQUES, Directeur de Recherches, Commissariat à l'Energie Atomique

Résumé:

La leptospirose est une anthroponose bactérienne qui s'observe à la faveur d'un contact direct ou indirect entre l'homme et une bactérie du genre *Leptospira*. Chez l'homme, la leptospirose varie autour d'une forme commune et des formes symptomatiques qui peuvent, selon notre hypothèse, se justifier par un facteur lié soit au pathogène ou soit à l'hôte. Pour tester cette hypothèse, j'ai participé à une étude épidémiologique chez les patients Mahorais hospitalisés pour une leptospirose. Contrastant avec la situation relevée à la Réunion où le sérovar *Icterohaemorrhagiae* prédomine, nos résultats impliquent le sérovar Mini dans 70% des cas de leptospirose. 15 souches mahoraises du sérovar Mini forment un groupe particulier par leur séquence qui diverge de celle des souches *L. borgpetersenii* de référence. L'infection d'un modèle animal (gerbille) par une faible dose infectante d'une souche Mini est responsable d'une létalité importante. J'ai, dans un deuxième temps, étudié de façon prospective, les paramètres cliniques et immunologiques propres à la leptospirose chez des patients réunionnais hospitalisés en médecine interne ou en soins intensifs (formes graves). La présence d'un ictère, d'un faible taux de plaquettes et à l'inverse un taux élevé des transaminases, la créatinine et la créatine phosphokinase sont des marqueurs significativement associés à la sévérité de la maladie. Nous avons été conduits à relativiser l'importance de la réponse inflammatoire *in vivo* chez les patients comparativement à celle observée sur un modèle *in vitro* de monocytes THP-1. Les taux de cytokines et chemokines ne sont pas significativement différents entre les deux groupes. Cependant, nous avons relié la sévérité de la maladie à une perte de molécules de CD14 par les monocytes circulants et un taux élevé de

la forme soluble de CD14 dans le sang, formulant l'hypothèse d'une altération de la reconnaissance du pathogène au niveau du complexe formé par TLR2 et CD14. Dans un troisième temps, nous avons souhaité disposer d'un modèle d'étude pour comparer à terme, la pathogénicité de *L. borgpetersenii* sérovar Mini à celle de *L. interrogans*. L'isolement d'une souche de *L. interrogans* serovar Icterohaemorrhagiae a été réalisé à partir du prélèvement d'un patient réunionnais et le mélanocyte humain de la lignée SK-Mel-28 a été retenu pour modéliser l'interaction hôte-pathogène dans l'activation de la réponse immune innée cutanée. Nos résultats montrent une réponse pro-inflammatoire marquée construite autour d'une production de chimiokines CXCL8 et CCL2 par le mélanocyte infecté, qui se montre capable d'internaliser des leptospires au sein de vacuoles LAMP2 positives correspondant à des vésicules mélanophagolysosomales. Grace à ce modèle, les prochaines études pourront nous permettre d'étudier les mécanismes cellulaires et moléculaires de la réponse cutanée au sérovar Mini.

Mots clés:

Leptospira, bactérie GRAM négative, épidémiologie, étude de cohorte, immunité innée, peau.

La soutenance est publique