

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Madame Mélanie FOULON

candidate au diplôme de Doctorat de l'Université d'Angers, est autorisée à soutenir publiquement sa thèse

le 09/10/2020 à 14h00

ICO Angers

15, rue André Boquel

49055 ANGERS

sur le sujet suivant :

Rôle de l'inflammation locale dans le développement des lésions causées par *Mycobacterium ulcerans* et sa toxine

Directeur de thèse : **Monsieur Laurent MARSOLLIER**

Composition du jury :

Madame Priscille BRODIN, Directrice de Recherche INSERM / CNRS / Institut Pasteur, Rapporteur

Madame Anne CROUE, Praticien hospitalier CHU d'Angers, Examineur

Madame Mary JACKSON, Professeur Colostate University, USA, Examineur

Monsieur Laurent KREMER, Directeur de Recherche INSERM / CNRS, Rapporteur

Madame Estelle MARION, Chargée de Recherche HDR INSERM, Co-directeur de thèse

Monsieur Laurent MARSOLLIER, Directeur de Recherche INSERM, Directeur de thèse

Monsieur Olivier NEYROLLES, Directeur de Recherche CNRS, Examineur

Monsieur Stéphane CANAAN, Directeur de Recherche CNRS, Membre Invité

Résumé de la thèse

L'ulcère de Buruli, maladie infectieuse cutanée causée par *Mycobacterium ulcerans*, est la troisième mycobactériose après la tuberculose et la lèpre. *M. ulcerans* sécrète une toxine, la mycolactone, aux propriétés analgésiques, cytotoxiques et immunomodulatrices responsables de la colonisation du bacille dans ses hôtes et des dommages tissulaires menant au développement de vastes ulcérations cutanées. Son encapsulation naturelle au sein de vésicules extracellulaires produites par le bacille ayant précédemment été démontrée, notre premier objectif a été de développer une méthodologie permettant de caractériser rapidement ces nanoparticules. Leur utilisation au sein de modèles expérimentaux a permis par la suite de mettre en lumière une nouvelle facette de la mycolactone. Nos résultats ont montré sa capacité à activer les inflammasomes NLRP3 et NLRP1, menant à la production de la cytokine pro-inflammatoire IL-1 β . Ces observations soulignent le potentiel immunostimulateur inédit de la mycolactone, jusqu'alors décrite comme une puissante cytokine immunosuppressive. L'axe suivant de notre étude a porté sur la caractérisation du phénomène de cicatrisation spontanée, au cours duquel opère une résolution des processus inflammatoires locaux observés lors de l'ulcération. Nous avons montré que ce phénomène était lié à l'absence du récepteur membranaire GPR84. Sa surproduction médiée par *M. ulcerans* chez les macrophages semble mener au maintien de l'inflammation tissulaire, menant à terme à la nécrose. Finalement, le dernier axe a consisté à évaluer les bénéfices d'un régime alimentaire aux propriétés anti-inflammatoires : le régime céto-gène. Ces travaux ont mené à l'identification d'un métabolite, le β -hydroxybutyrate, impliqué dans le contrôle de la production de mycolactone, ouvrant la voie au développement d'un nouvel adjuvant thérapeutique. L'ensemble de ces observations expérimentales met en avant l'implication de la réponse inflammatoire locale lors des stades avancés d'ulcère de Buruli.