



AVIS DE SOUTENANCE

Mme AISSATOU BAILO DIALLO présente ses travaux en soutenance le :

Judi 26 novembre 2020 de 14h00 à 16h30

**Salle de Visioconférence
Rez-de-Chaussée – aile bleue
Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales
Campus Santé - Timone

27 Boulevard Jean Moulin
13385 MARSEILLE Cedex 05**

en vue de l'obtention du diplôme : Doctorat en Biologie santé - **Maladies Infectieuses**

Titre des travaux : IMPLICATION DU RYTHME CIRCADIEEN DANS LA REPOSE IMMUNITAIRE DE L'HÔTE
Ecole doctorale : Sciences de la vie et de la santé (62)
Unité de recherche : Microbes Evolution Phylogénie et Infections
Directeur : M. JEAN-LOUIS MEGE, PROFESSEUR DES UNIVERSITES

Membres du jury

Nom	Qualité	Etablissement	Rôle
M. ETIENNE CHALLET	DIRECTEUR DE RECHERCHE	UNIVERSITÉ DE STRASBOURG	Rapporteur du jury
M. MAX MAURIN	PROFESSEUR DES UNIVERSITES	UNIVERSITE GRENOBLE ALPES	Rapporteur du jury
M. JEAN-PIERRE GORVEL	DIRECTEUR DE RECHERCHE	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Membre du jury
Mme ISABELLE MARIDONNEAU-PARINI	DIRECTEUR DE RECHERCHE	UNIVERSITE TOULOUSE	Membre du jury
M. JEAN-LOUIS MEGE	PROFESSEUR DES UNIVERSITES	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Directeur

Le Doyen


Georges LEONETTI

Le rythme circadien est défini comme étant un rythme biologique d'une durée d'environ 24 heures. Chez les mammifères, il est généré dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus et est représenté au niveau périphérique par des horloges moléculaires dans les tissus, les organes et les cellules. De nombreux systèmes biologiques, y compris le système immunitaire, présentent des oscillations circadiennes sous le contrôle des horloges moléculaires. Ce travail a porté sur l'étude de la place du rythme circadien dans la réponse immune de l'hôte à l'infection.

Dans un premier temps, nous nous sommes focalisés sur le rythme circadien des cellules immunitaires humaines dans la réponse anti-infectieuse de l'hôte. Nous avons montré que les monocytes humains ont un rythme circadien *in vitro* qui est perdu lors de la différenciation en macrophages (MDM), mais peut être rétabli par un choc sérique. La phagocytose et la production de cytokines par les cellules avec un rythme circadien (monocytes et MDM synchronisés) étaient fonction du moment de l'interaction avec le stimulus infectieux. La délétion du gène horloge *Bmal1* supprime la rythmicité de la phagocytose et de la production de cytokines. Nous avons étendu ces observations aux monocytes au cours de l'infection par le SARS-CoV-2. Par ailleurs, nous avons identifié la protéine RadA comme homologue de la protéine cyanobactérienne KaiC et avons montré un rythme circadien significatif d'expression des gènes chez l'eubactérie *Escherichia coli*. En second lieu, nous avons exploré la rythmicité circadienne des gènes de l'horloge dans le placenta sain et pathologique. Les macrophages et les trophoblastes placentaires ont montré un rythme circadien significatif qui a été perdu après 4 jours de culture pour les macrophages. Une coculture des macrophages avec les trophoblastes a restauré le rythme. Les macrophages issus de placenta pré-éclampsiques n'ont montré aucune variation circadienne, même en présence des trophoblastes. Pour finir, nous avons décrit une perturbation du rythme circadien chez les patients polytraumatisés qui représentait un marqueur de gravité du sepsis ainsi qu'une exacerbation des rythmes circadiens de la température corporelle centrale dans le cadre d'une septicémie.

En définitive, ces travaux ont permis d'apporter de nombreuses réponses quant au lien entre rythme circadien et réponse immune y compris dans des tissus complexes comme le placenta. Nous avons étendu ces connaissances au monde des eubactéries et à la recherche clinique. Ainsi, le rythme circadien pourrait être une nouvelle cible thérapeutique dans la prise en charge de l'infection.

Mots clefs : rythme circadien, infection, réponse immune, placenta

Circadian rhythm is defined as a biological rhythm lasting approximately 24 hours. In mammals, it is generated in the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus and is represented at the peripheral level by molecular clocks in tissues, organs and cells. Many biological systems, including the immune system, exhibit circadian oscillations under the control of molecular clocks. This work focused on the study of the role of circadian rhythm in the host immune response to infection.

Initially, we focused on the circadian rhythm of human immune cells in the host anti-infectious response. We showed that human monocytes have exhibits a circadian rhythm *in vitro* that is lost during macrophage differentiation (MDM) but can be restored by serum shock. Phagocytosis and cytokine production by cells with a circadian rhythm (monocytes and synchronized MDM) were a function of the timing of the interaction with the infectious stimulus. The deletion of the *Bmal1* clock gene suppresses the rhythmicity of phagocytosis and cytokine production. We extended these observations to monocytes during the course of CoV-2-SARS infection. In addition, we identified the RadA protein as a homologue of the cyanobacterial protein KaiC and showed a significant circadian rhythm of gene expression in the eubacterium *Escherichia coli*. Secondly, we explored the circadian rhythmicity of clock genes in the healthy and pathological placenta. Placental macrophages and trophoblasts showed a significant circadian rhythm that was lost after 4 days of culture for macrophages. Co-culture of the macrophages with the trophoblasts restored the rhythm. Macrophages from pre-eclamptic placenta showed no circadian variation, even in the presence of trophoblasts. Finally, we described a disruption of the circadian rhythm in polytraumatized patients which represented a marker of sepsis severity as well as an exacerbation of the circadian rhythms of core body temperature in the context of sepsis.

In the end, this work provided many answers to the link between circadian rhythm and immune response, including in complex tissues such as the placenta. We have extended this knowledge to the world of eubacteria and clinical research. Thus, circadian rhythm could be a new therapeutic target in the management of infection.

Key words: circadian rhythm, infection, immune response, placenta