

## Avis de Soutenance

Monsieur Antoine HIVERT

SCIENCES DU VIVANT Microbiologie et interactions hôte-pathogènes

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Mise au point de contre-mesures médicales issues du monde marin : Application à la bactérie de la menace Burkholderia pseudomallei*

Travaux dirigés par Monsieur Jean-Michel BOLLA et Madame Fabienne NEULAT-RIPOLL

Soutenance prévue le **mardi 06 octobre 2026** à 14h00

Lieu : Institut de Recherche Biomédicale des Armées, 1 place du Général Valérie André, 91223, Brétigny-sur-Orge

Salle : Amphithéâtre GRANDPIERRE

### Composition du jury proposé

|                            |                                                    |                                                                                |                        |
|----------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| M. Jean-Michel BOLLA       | Directeur de recherche                             | MCT - Laboratoire Membranes et Cibles Thérapeutiques, Aix Marseille Université | Directeur de thèse     |
| Mme Fabienne NEULAT-RIPOLL | Chargée de recherche                               | Institut de Recherche Biomédicale des Armées                                   | Co-directrice de thèse |
| M. Sébastien BREUREC       | Professeur des universités - praticien hospitalier | Institut Pasteur de Guadeloupe, Université des Antilles                        | Rapporteur             |
| Mme Aurélie TASIEMSKI      | Professeur                                         | CIIL - Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, Université de Lille          | Rapporteuse            |
| Mme Emmanuelle DÉ          | Professeur des universités                         | PBS - Polymères, Biopolymères et Surfaces, Université de Rouen                 | Président              |

**Mots-clés :** Contre-mesures médicales, Burkholderia pseudomallei, Squalamine, Antibiorésistance, Synergie, Menace biologique

### Résumé :

Classé dans la liste des Tier 1 BSAT par le CDC, Burkholderia pseudomallei, agent de la mélioïdose et pathogène le plus multirésistant du risque NRBC, constitue un fardeau pour les populations civiles des régions endémiques et une menace pour les forces armées déployées en opération extérieur en causant environ 89 000 morts par an pour un total de 165 000 infections, d'après les estimations. Afin de contrer la problématique posée par ce pathogène, l'objectif de ce travail de thèse est d'évaluer l'action de la squalamine, molécule d'origine marine à large spectre, et de ses dérivés contre Burkholderia pseudomallei, seuls ou en synergie avec d'autres antibiotiques, ainsi que de caractériser leur mode d'action sous-jacent. Les résultats de ces expérimentations démontrent la

capacité de SQ à agir selon un mode d'action à la fois temps et concentration-dépendant sur les membranes externe (perméabilisation) et interne (dépoléarisation) de l'analogue non-pathogène *Burkholderia thailandensis*, provoquant ainsi la rupture de l'intégrité membranaire à forte concentration. SQ présente également un pouvoir synergique robuste avec la doxycycline, aussi bien en *in vitro* (13/15 isolats) qu'en *in cellulo* (isolat résistant) chez *B. pseudomallei*, sans démontrer de cytotoxicité envers les HEK293 aux concentrations de travail. Ainsi, l'efficacité de la combinaison SQ-Dox suggère une opportunité de réhabilitation de la doxycycline comme alternative au traitement d'éradication standard, avec un profil toxicologique potentiellement amélioré pour les patients atteints de mélioiïdose. Mots clés : Contre-mesures médicales, *Burkholderia pseudomallei*, Squalamine, Antibiorésistance, Synergie, Menace biologique.

### Summary:

Classified as a Tier 1 Select Biological Agent and Toxin (BSAT) by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *Burkholderia pseudomallei*, the etiological agent of melioidosis and the most extensively multidrug-resistant pathogen of CBRN threat concern, constitutes a substantial disease burden for endemic civilian populations and a significant threat to military personnel deployed abroad, accounting for an estimated 89,000 deaths annually among 165,000 documented infections. To address the therapeutic challenges posed by this pathogen, the objective of this doctoral research was to evaluate the antimicrobial activity of squalamine (SQ), a marine-derived broad-spectrum compound, and its synthetic derivatives against *Burkholderia pseudomallei*, both as monotherapy and in synergistic combinations with conventional antibiotics, while characterizing the underlying molecular mechanisms of action. Results demonstrate that squalamine exerts a time- and concentration-dependent dual-membrane targeting mechanism in *Burkholderia thailandensis* (the non-pathogenic environmental surrogate), characterized by sequential outer membrane permeabilization and inner membrane depolarization, culminating in loss of membrane integrity at elevated concentrations. Notably, squalamine exhibits robust synergistic activity with doxycycline against *B. pseudomallei* in both *in vitro* assays (13 of 15 clinical isolates) and intracellular contexts (doxycycline-resistant isolate), without demonstrating cytotoxicity against HEK293 cells at therapeutic concentrations. Accordingly, the efficacy of the SQ-Dox combination suggests a promising opportunity for repositioning doxycycline as an alternative to standard eradication therapy, with a potentially improved toxicological profile for melioidosis patients. Keywords : Medical countermeasures, *Burkholderia pseudomallei*, Squalamine, Antimicrobial resistance, Synergy, Biological threat agent.

LE DOYEN  
  
Georges LEONETTI