



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Monsieur Eric DELARZE

Titulaire d'un Master en sciences moléculaires du vivant de l'Université de Lausanne

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Doctorat ès sciences de la vie (PhD)
de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

Identification de médiateurs de la tolérance au fluconazole chez la levure pathogénique *Candida albicans*

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Dominique SANGLARD

Cette soutenance aura lieu le

Vendredi 28 juin 2019 à 17h00

Auditoire Jequier-Doge, Polyclinique Médicale Universitaire du CHUV
Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'École Doctorale

13.06.2019

Indentification de médiateurs de la tolérance au fluconazole chez la levure pathogénique *Candida albicans*

par Eric Delarze¹, MSc en Biologie Moléculaire du Vivant de l'Université de Lausanne.

¹Groupe du Pr. D. Sanglard à l'Institut de Microbiologie de l'UNIL, IMUL.

Résumé

Les champignons sont, au même point que les bactéries et les virus, des pathogènes majeurs chez l'humain. La levure pathogénique *Candida albicans* est reconnue comme faisant partie des pathogènes les plus rencontrés dans les unités de soins intensifs, infectant principalement les patients ayant un système immunitaire réduit dû par exemple à des chimiothérapies. Les infections par *C. albicans*, ou candidoses, se déclinent de deux manières. Premièrement, l'infections des surfaces des muqueuses buccale, vaginale ou gastrointestinale. Ce type d'infection est généralement sans dangers et facilement traité. Deuxièmement, lorsque *C. albicans* est capable de pénétrer dans le système sanguin, généralement à la suite d'une lésion du système gastrointestinal, elle peut se disséminer dans tout l'organisme et infecter la majorité des organes du corps humain. Dans de tel cas, le niveau de mortalité atteint les 50%, et ce malgré traitement avec des antifongiques. Ce taux élevé d'échecs thérapeutique s'explique en partie par le fait que l'éventail d'antifongique disponible est très limité Une deuxième explication est l'acquisition de mécanismes de résistance par *C. albicans*. C'est notamment le cas pour l'antifongique le plus couramment utilisé : le fluconazole (FLC). La résistance au FLC a été extensivement étudiée par le passé. Cependant, il apparaît désormais que la résistance n'explique pas tous les échecs de traitement par le FLC. Un autre phénomène, nommé tolérance, semble aussi avoir son rôle à jouer. La tolérance est caractérisée par une survie prolongée de *C. albicans* en présence de FLC, mais sans acquérir de mutations liées à la résistance, Dans ce travail, nous avons premièrement essayé de proposer une définition claire de la tolérance au FLC. Ce terme étant en effet souvent utilisé à tort pour parler de résistance. Une nouvelle méthode ainsi que l'établissement d'un index de tolérance permettant de quantifier la tolérance et de comparer des isolats cliniques entre eux a aussi été développée et utilisée afin d'identifier deux gènes, encodant les facteurs de transcriptions *CRZ1* et *GZF3*, dont la surexpression a été identifiée comme promouvant la tolérance en présence de FLC. Le rôle de ces deux facteurs a été confirmé via leur délétion dans des isolats cliniques tolérants, résultant en une diminution du niveau de tolérance. L'utilisation d'une approche transcriptomique a aussi permis d'identifier la réponse de *C. albicans* au FLC dans des conditions spécifiques et d'observer une surexpression de *CRZ1* dans des isolats cliniques tolérants, renforçant l'idée que ce gène a un rôle important dans la tolérance au FLC chez *C. albicans*. L'identification de ces deux gènes, ainsi que le renforcement des connaissances sur la tolérance au FLC, permettra le développement de nouvelle stratégie de traitement des candidoses, limitant les cas d'échecs thérapeutiques au FLC.