

UNIVERSITE DE LA MEDITERRANEE-AIX-MARSEILLE II
FACULTE DE MEDECINE DE MARSEILLE
ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE



THESE DE DOCTORAT

présentée par

Yassina BECHAH

En vue de l'obtention du grade de Docteur de l'Université de la Méditerranée

Spécialité: Maladies Transmissibles et Pathologies Tropicales



Typhus épidémique: mise au point d'un modèle murin

Soutenue le 13 Juillet 2007

COMPOSITION DU JURY

Mme le Professeur Laurence CAMOIN

Mr le Professeur Max MAURIN

Mr le Professeur Michel SIMONET

Mr le Professeur Didier RAOULT

Mr le Professeur Jean-Louis MEGE

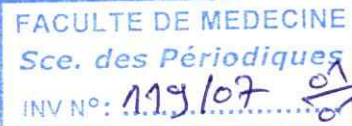
Présidente du jury

Rapporteur

Rapporteur

Directeur de thèse

Directeur de thèse



Unité des Rickettsies CNRS UMR 6020

2007



CONTENTS

Résumé	v
Abstract	vii
Introduction	ix
Chapter 1 (Review). Epidemic typhus: up-to-date survey	1
Chapter 2 (Review). Animal models of rickettsial diseases: current knowledge and perspectives	45
Outline of the thesis	83
Chapter 3. A murine model of infection with <i>Rickettsia prowazekii</i> : implications for pathogenesis of epidemic typhus	85
Chapter 4. Reactivation of <i>R. prowazekii</i> infection in mice: a model for the Brill-Zinsser disease	97
Chapter 5. Infection of endothelial cells with virulent <i>Rickettsia prowazekii</i> increases transmigration of leukocytes	113
Chapter 6. General conclusions and perspectives	137
Acknowledgements	

Résumé

Le typhus épidémique, une maladie infectieuse ré-émergente due à *Rickettsia prowazekii*, est transmis à l'homme par le pou de corps humain. L'infection peut demeurer sous forme latente chez l'homme pendant des années. Sa réactivation, à la suite d'un stress par exemple, déclenche une forme modérée de typhus épidémique, la maladie de Brill-Zinsser, qui peut être source de nouvelles épidémies en présence de poux. *R. prowazekii*, un agent potentiel de bioterrorisme, est une bactérie intracellulaire qui infecte l'endothélium vasculaire, ce qui conduit à une vascularite et des lésions inflammatoires constituées d'infiltrats de leucocytes mononucléés. La pathogénèse de l'infection à *R. prowazekii* est mal connue, en partie par manque de modèles animaux adéquats. L'objectif de ma thèse a été de mettre au point un modèle murin d'infection à *R. prowazekii* et d'étudier certains aspects de la physiopathologie de cette infection. J'ai montré que l'infection des souris dépend de leur fond génétique. Les souris BALB/c miment par bien des aspects l'infection humaine: sont ainsi trouvés, chez les souris infectées, des pneumonies avec consolidation des alvéoles, des hémorragies au niveau pulmonaire et cérébral, de multiples granulomes hépatiques. L'infection des souris BALB/c est associée à une réponse inflammatoire au sein des tissus atteints, comme l'illustre l'augmentation de l'expression de cytokines inflammatoires telles que l'IFN- γ , le TNF et RANTES. J'ai également réussi à réactiver l'infection à *R. prowazekii* chez les souris BALB/c soumises à une corticothérapie, ce qui conforte notre modèle expérimental de typhus épidémique et offre, de surcroît, le premier modèle de maladie de Brill-Zinsser. J'ai enfin posé quelques jalons dans l'étude de la pathogénèse de l'infection à *R. prowazekii*. L'infection des cellules endothéliales par des bactéries virulentes augmente la migration transendothéliale des leucocytes, alors que les bactéries atténuées n'ont pas d'effet. Ce phénomène de migration transendothéliale implique la production de cytokines inflammatoires par les cellules endothéliales infectées, ce qui rend inflammatoires les leucocytes ayant transmigré. Le profil inflammatoire induit par *R. prowazekii* participe probablement aux lésions caractéristiques du typhus épidémique.

Mots-clés : typhus épidémique, modèle animal, *Rickettsia prowazekii*, cellules endothéliales, leucocytes, réactivation.