

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT (Arrêté du 26 août 2022 modifiant l'arrêté du 25 mai 2016)

Monsieur Kévin RAVENEL

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

le 13/05/2024 à 14h00
Institut de Biologie en Santé
CHU
Salle rez-de-chaussée
4, rue Larrey
49933 ANGERS Cedex 9

sur le sujet suivant :

Étude des mécanismes d'adaptation des espèces du genre *Scedosporium* aux environnements pollués et pathogénie

Directrice de thèse : **Madame Sandrine GIRAUD**

Composition du jury :

Monsieur Vishukumar AIMANIANDA, Directeur de Recherche Institut Pasteur, Paris, Rapporteur

Madame Muriel CORNET, PU-PH Université Grenoble Alpes, Rapporteuse

Madame Amandine GASTEBOIS, Maîtresse de Conférences Université d'Angers, Co-encadrante

Madame Sandrine GIRAUD, Professeure des Universités Université d'Angers, Directrice de thèse

Monsieur Thomas GUILLEMETTE, Professeur des Universités Université d'Angers, Examineur

Monsieur Jean-Luc JANY, Maître de Conférences Université de Bretagne Occidentale, Brest, Examineur

Résumé de la thèse

Les champignons du genre *Scedosporium* sont saprophytes et pathogènes opportunistes chez l'Homme. Ces champignons présentent un tropisme particulier pour les milieux anthropisés et pollués. Plusieurs études ont révélé leur capacité à dégrader les molécules polyaromatiques issues de polluants environnementaux. Des travaux antérieurs nous ont permis de mettre en évidence que les espèces du genre *Scedosporium* sont capables de croître en présence de lignine. Dans l'environnement, les étapes du catabolisme des molécules polyaromatiques convergent vers un nombre limité de molécules aromatiques simples (catéchol, protocatéchuate, hydroxyquinol et gentisate) qui sont prises en charge par les voies intermédiaires centrales, également désignées sous le nom de « Fission pathways ». Une analyse bio-informatique nous a permis de caractériser les clusters de gènes dégradant ces molécules centrales chez *S. apiospermum* et *S. aurantiacum*. Des résultats expérimentaux nous ont permis de démontrer la fonctionnalité du cluster de la voie du gentisate en présence de cette molécule. Les dioxygénases qui catalysent l'ouverture du cycle benzénique, étape clé du mécanisme catabolique, sont des cibles privilégiées pour la conception de souches de délétion. Pour ce faire, la technologie CRISPR-Cas9 a été adaptée et optimisée avec succès au sein de deux souches de *S. apiospermum* : une souche sauvage et une souche $\Delta ku70$. Pour ce faire, des protocoles différents ont été définis selon la fonctionnalité du système de réparation NHEJ. Ainsi, des souches de délétion pour le gène codant la dioxygénase ont été générées pour chacune des voies. Ces délétions impactent différemment la croissance de ces souches sur des milieux en présence des molécules centrales correspondantes. Ces résultats suggèrent, dans certaines conditions, la mise en place de mécanismes de compensation qui restent à définir. Enfin ce travail a permis d'établir pour la première fois un lien entre la dégradation des molécules aromatiques et la pathogénie d'un champignon pathogène opportuniste de l'Homme dans des expériences *in vitro*.