

La MC est une maladie inflammatoire chronique du tube digestif caractérisée par un état d'hyperactivation du système immunitaire intestinal. L'étiologie de cette maladie est complexe et n'est pas encore totalement élucidée, de ce fait aucun traitement curatif n'est disponible. Les données cliniques et expérimentales montrent que l'étiologie de la MC fait intervenir des facteurs environnementaux, génétiques et microbiens entraînant une réponse immunitaire aberrante et représente un problème majeur de santé publique de par ses conséquences invalidantes, sa nature chronique et récidivante, et sa prévalence croissante. Une colonisation anormale de la muqueuse intestinale des patients atteints de MC iléale par des souches *Escherichia coli* adhérentes et invasives a été rapportée. Ces souches sont capables de promouvoir l'inflammation *in vitro* et *in vivo* cependant, l'étude de leur génome n'a pas permis de mettre en évidence des facteurs de virulence spécifique de ce pathovar mais plutôt une proximité phylogénétique avec des souches *E. coli* commensales ou pathogènes extra-intestinaux. Ce travail de thèse s'inscrit dans l'étude des différents mécanismes patho-adaptatifs permettant aux souches commensales d'acquérir le phénotype AIEC leur conférant ainsi un avantage sélectif sur les autres *E. coli* dans le tube digestif des patients atteints de MC.

La première étude réalisée a permis de mettre en évidence un nouveau mécanisme d'adaptation des bactéries AIEC comparativement aux souches commensales qui met en jeu une régulation différente de la synthèse des flagelles dans les conditions du tube digestif. Ainsi, nous avons pu montrer que les flagelles de la souche AIEC LF82, contrairement à ceux de la souche commensale HS, sont produits en présence d'acides biliaires et de mucines. Par ailleurs, l'induction des flagelles chez la souche AIEC LF82 permet de traverser une couche de mucus et facilite l'adhésion à des cellules sous-jacentes.

L'objectif de la seconde étude était la caractérisation des deux systèmes de sécrétion de type VI décrits dans le génome de la souche AIEC LF82. Ces systèmes peuvent être impliqués dans les interactions bactériennes ou dans la virulence en ciblant des cellules eucaryotes. Nous avons pu montrer une prévalence importante de ces systèmes dans des collections de souches AIEC comparativement à des souches *E. coli* non AIEC. En particulier le T6SS-1 est présent chez 90 à 100% des souches possédant de mutations patho-adaptatives dans l'adhésine FimH, augmentant l'affinité pour le récepteur CEACAM6. Ces données supportent l'hypothèse d'un rôle important joué par le T6SS dans la pathogénicité des bactéries AIEC. Nous avons également mis en évidence une induction de ces systèmes par les acides biliaires et nous nous sommes intéressés aux effecteurs putatifs de ces systèmes afin d'élucider leur rôle.

Enfin, le dernier objectif en cours est l'étude de l'expression des facteurs de virulence de la souche AIEC LF82 comparativement à une souche *E. coli* commensale HS dans les conditions du tube digestif. Pour cela, un modèle de digestion dynamique artificielle a été utilisé afin de mimer les conditions physico-chimiques du tube digestif humain. L'expression génique de ces souches analysée à l'aide d'une approche transcriptomique permettra de mieux comprendre l'adaptation des AIEC dans le tube digestif.

Mots-clés : AIEC, flagelle, système de sécrétion de type 6, maladie de Crohn