

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **15 décembre 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame BOUYSSI Alexandra**

Titre de la thèse : « *Evaluation de la relation entre exposition fongique environnementale et expression clinique de la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive* »



### Résumé

L'exposition à des spores d'*Aspergillus* a été associée à des symptômes d'inflammation des voies aériennes chez des professionnels exposés ou chez des personnes vivant dans des habitats humides. Cette exposition peut conduire au développement de sérieuses complications inflammatoires (aiguë ou chronique). Chez les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), dont le tabac est le premier facteur étiologique, il a été démontré qu'une sensibilisation à *A. fumigatus* était reliée à une diminution de la capacité pulmonaire. Le rôle potentiel des colonisations ou infections fongiques dans la pathogénèse de la BPCO reste mal compris, bien qu'un lien entre colonisation ou infection fongique et aggravation des symptômes ait été observé. Chez les patients BPCO, on en sait peu sur l'exposition aux spores d'*Aspergillus* et les mécanismes impliqués dans les exacerbations de BPCO. Dans ce projet, notre objectif était de caractériser la réponse immunitaire et l'inflammation pulmonaire et systémique dirigée contre *Aspergillus* en l'absence ou en présence de fumée de cigarettes afin de comprendre le rôle de ce champignon dans l'aggravation des symptômes de BPCO. Des souris ont été exposées de manière répétée aux spores d'*Aspergillus* en présence ou en absence d'emphysème induit par la fumée de cigarette (14 semaines). Chez les souris exposées à la fumée de cigarette, nous avons montré qu'il y avait un agrandissement de l'espace aérien pulmonaire associé à un important recrutement de macrophages. Nous avons dosé, dans les LBA et les sérums, par un kit d'immunoessai BioPlex (BioRad®) et un ELISA, la concentration de 24 médiateurs inflammatoires. Chez les souris exposées aux spores seules, on constate une importante réponse inflammatoire avec l'augmentation de la sécrétion de 17 médiateurs dans les LBA et 8 médiateurs dans les sérums. Pour les souris exposées à la fumée seule, la sécrétion de seulement 2 médiateurs inflammatoires était accrue dans les LBA. Pour les

souris exposées à la fumée et aux spores d'*Aspergillus*, on observe l'augmentation de la sécrétion de 11 médiateurs au niveau des LBA et seulement 1 au niveau des sérums. Nos résultats démontrent une réponse inflammatoire plus faible en présence de fumée en réponse aux spores par rapport à l'absence de fumée mais une réponse plus importante par rapport à la fumée seule, ce qui suggère une aggravation de la réponse inflammatoire après exposition aux spores fongiques. De plus, nous nous sommes également intéressés aux différents phénotypes des lymphocytes T CD4 : Th1/Th2 et des macrophages : M1/M2. Nos résultats ont montré une augmentation du nombre de macrophages M2 et de lymphocytes Th2 chez les souris BPCO exposées à *Aspergillus* par rapport aux souris BPCO seules. Ceci suggère une transition de réponse majoritaire de type Th1/M1 en phase BPCO stable vers une réponse de type Th2/M2 en phase d'exacerbation médiée par *A. fumigatus*. Tous ces résultats vont dans le sens d'une aggravation de l'inflammation pulmonaire après exposition aux spores d'*Aspergillus* dans un modèle de BPCO et donc une exacerbation aigue des symptômes médiée par *A. fumigatus*. Les médiateurs retrouvés dans le modèle d'exacerbation de BPCO semblent en faire de bons candidats pour de nouvelles stratégies thérapeutiques.