

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **30 juin 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Sophia DJEBALI**

Titre de la thèse : Étude de l'impact d'exposition microbienne séquentielle sur les réponses immunitaires subséquentes

Résumé



Les modèles murins sont des outils essentiels en immunologie et en recherche préclinique. Cependant, leur élevage en conditions exemptes d'agents pathogènes (SPF) limite leur capacité à refléter la complexité d'un système immunitaire ayant été exposé à des infections. Chez l'homme, le système immunitaire évolue tout au long de la vie, sous l'effet des multiples expositions aux microorganismes environnementaux, favorisant ainsi une activation des acteurs de l'immunité innée et adaptative et le développement d'une mémoire immunitaire adaptée. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'impact d'infections séquentielles résolues sur le système immunitaire murin, afin de développer un modèle préclinique ayant un statut immunitaire plus proche de celui des humains. Pour ce faire, des souris SPF ont été successivement infectées par un helminthe (*Nippostrongylus brasiliensis*), un virus (Influenza H1N1) et une bactérie (*Listeria monocytogenes*), mimant ainsi différents types d'exposition qu'un humain rencontre au cours de la vie. Il est important de noter que les trois pathogènes sont éliminés par le système immunitaire. De plus nous avons montré que le microbiote intestinal n'était pas modifié suite aux différentes infections. Une analyse longitudinale a permis de suivre l'évolution des différentes populations immunitaires après chaque exposition. Trois mois après la dernière infection, un immunophénotypage extensif des poumons et de la rate a révélé un petit nombre de modifications immunitaires induites par ces expositions successives. Les capacités fonctionnelles du système immunitaire de ces souris exposées suite à une nouvelle

stimulation ont ensuite été évaluées. Après trois mois de repos, les souris ont été challengées soit par infection avec le virus de la Vaccine (VV), soit par induction d'une colite inflammatoire au DSS. Les résultats montrent que les souris exposées développent une réponse antivirale renforcée face au challenge VV (réponse antigène-spécifique augmentée) et une réponse inflammatoire atténuée lors de l'induction de la colite DSS, comparées aux souris maintenues en conditions SPF. Afin mieux caractériser les conséquences de l'exposition aux pathogènes nous avons effectué une analyse approfondie du système immunitaire associé aux poumons et au côlon de ces souris exposées, 10 mois après la dernière infection. Celle-ci révèle des modifications immunitaires discrètes mais persistantes, principalement associées au système immunitaire associé aux tissus, car non détectée au niveau des organes lymphoïdes. Leurs présences 10 mois après la dernière infection atteste du caractère durable des effets induits au niveau des tissus par l'exposition aux agents pathogènes. Bien que ces modifications puissent sembler minimes, elles induisent des effets majeurs sur la capacité de l'organisme à répondre à de nouveaux défis immunitaires. Ces résultats montrent que l'historique des expositions d'un individu influence fortement sa réponse face à de nouveaux défis. Ainsi, l'intégration d'expositions à des agents pathogènes dans ce modèle murin de souris « SPF exposées » offre une approche alternative, de souris « propres » ayant un vécu infectieux, pour l'étude des maladies infectieuses, auto-immunes et inflammatoires. Ce modèle pourrait améliorer la pertinence d'études précliniques testant de nouvelles stratégies vaccinales ou thérapeutiques ciblant le système immunitaire.

Mots-clés :

Infections
séquentielles, Immunomodulation, Modele
murin préclinique, Exposome, Mémoire
immunitaire