

Avis de Soutenance

Madame Rania BOUSSAD

Biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Asthme sévère neutrophilique induit par A. fumigatus: rôle des macrophages multinucléés et cellules épithéliales rares

dirigés par Dieudonnée TOGBE

Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV

Unité de recherche : INEM - Immuno-Neuro Modulation

Soutenance prévue le **lundi 28 avril 2025** à 14h00

Lieu : Bâtiment IRD, 5 rue du Carbone, 45100 Orléans

Salle : Amphithéâtre de l'IRD

Composition du jury proposé

Mme Dieudonnée TOGBE	Université d'Orléans	Directrice de thèse
Mme Cécile CHENIVESSE	Service de pneumologie et immuno-allergologie, CHRU de Lille ; université de Lille	Rapporteuse
M. Xavier LAHAYE	Institut Curie - Inserm U932	Rapporteur
M. Benoit BRIARD	INSERM UMR1100 - Tours	Examineur
Mme Catherine MURA	Université d'Orléans	Examinatrice
Mme Emma LEFRANCAIS	CNRS Délégation Midi-Pyrénées: Toulouse, Midi-Pyrénées, FR	Examinatrice

Mots-clés : Aspergillus fumigatus, Cellules géantes multinucléées, Asthme sévère, IL-17A, Mort cellulaire, Cellules tuft

Résumé :

L'asthme sévère constitue un enjeu majeur de santé publique en raison de son incidence croissante et de sa résistance aux traitements conventionnels. Parmi les agents environnementaux impliqués, *Aspergillus fumigatus* joue un rôle clé dans l'induction et l'aggravation de la pathologie, notamment chez les patients immunodéficients, pouvant conduire à des complications respiratoires sévères et potentiellement mortelles. L'objectif de cette thèse est d'identifier les acteurs cellulaires et moléculaires impliqués dans la physiopathologie de l'asthme sévère induit par l'exposition répétée à un extrait d'*A. fumigatus*. Nos résultats montrent que cette exposition déclenche une réponse inflammatoire complexe, caractérisée par une infiltration de neutrophiles et d'éosinophiles, une réponse mixte Th2/Th17, une hypersécrétion de mucus ainsi que des altérations métaboliques et lipidiques. Une attention particulière est portée sur l'émergence de cellules géantes multinucléées (MGCs), formées par la fusion de monocytes sous l'effet d'un environnement Th2. De plus, nous avons mis en évidence l'activation de la mort cellulaire par PANoptose, la libération d'ADN de collagène et de protéines suggérant des lésions pulmonaires et un remodelage tissulaire important. Par la suite, nous nous sommes intéressés aux cellules Tuft et à leur implication dans la réponse Th2 médiée par l'IL-25. Nos résultats suggèrent que ces cellules participent à la communication intestin-poumon, contribuant ainsi à l'exacerbation de l'inflammation pulmonaire. Par ailleurs, nous avons mis en évidence leur importance dans l'activation de la pyroptose et de l'inflammasome NLRP3, renforçant leur implication dans la pathogenèse de l'asthme induit par *A. fumigatus*. Ces travaux apportent une meilleure compréhension des mécanismes d'exacerbation de l'asthme allergique et ouvrent la voie à de potentielles stratégies thérapeutiques ciblant l'inflammation chronique et le remodelage des voies respiratoires.