

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Microbiologie, Virologie, Parasitologie

Par

Sophie HARTUIS

Epidémiologie de la résistance d'origine environnementale d'*Aspergillus fumigatus* vis-à-vis des fongicides et des antifongiques azolés

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 18 décembre 2025

Unité de recherche : UR1155 Cibles et Médicaments des Infections et de l'Immunité-
Institut de Recherche en Santé 2-22 Boulevard Bénoni Goullin-44200 Nantes

Rapporteurs avant soutenance :

Murielle CORNET
Eric DANNAOUI

PU-PH Université Grenoble Alpes
MCU-PH Université Paris Cité

Composition du Jury :

Président :

Examineurs :

Murielle CORNET
Eric DANNAOUI
Estelle PERRAUD-CATEAU
Boualem SENDID
Patrice LE PAPE
Rose-Anne LAVERGNE

Directeur de thèse :
Co-encadrante de thèse :

PU-PH Université Grenoble Alpes
MCU-PH Université Paris Cité
PU-PH Université de Poitiers
PU-PH Université Lille
PU-PH Nantes Université
MCU-PH Nantes Université

Titre : Epidémiologie de la résistance d'origine environnementale d'*Aspergillus fumigatus* vis-à-vis des fongicides et des antifongiques azolés

Mots clés : *Aspergillus fumigatus*, résistance, antifongiques azolés, fongicides, One Health

Résumé : *Aspergillus fumigatus* est un micromycète filamenteux pathogène pour l'Homme responsable de diverses pathologies pulmonaires : les aspergilloses. Le traitement de première intention de ces aspergilloses repose sur les antifongiques azolés. Si la résistance liée à un traitement azolé au long cours était déjà bien documentée, celle plus récente liée à l'utilisation de fongicides inhibiteurs de déméthylation (DMI) dans l'environnement pour la protection des cultures constitue aujourd'hui une problématique de santé publique à l'échelle mondiale. Dans ce cadre, nos travaux ont confirmé que, malgré l'utilisation élevée de fongicides DMI, les sols agricoles du département de la Somme représentent un « coldspot » de la résistance aux azolés chez *A. fumigatus*. De plus, aucun lien n'a pu être établi entre le niveau élevé

d'achats de fongicides DMI et la fréquence de la résistance aux azolés d'isolats cliniques et environnementaux d'*A. fumigatus* dans une zone de forte utilisation de fongicides DMI. Une étude de la sensibilité *in vitro* vis-à-vis de d'autres classes de fongicides non DMI utilisés pour la protection des cultures a mis en évidence des isolats environnementaux et cliniques d'*A. fumigatus* multi-résistants. Ces résultats apportent une nouvelle preuve d'acquisition de la résistance aux fongicides, incluant les azolés, dans l'environnement. L'exploration du coût de fitness associé à cette multi-résistance aux fongicides pour ces isolats devra être approfondie dans de futures études. Ces travaux de thèse contribuent à consolider et enrichir les connaissances sur l'épidémiologie de la résistance aux azolés d'origine environnementale.

Title: Epidemiology of environmental resistance of *Aspergillus fumigatus* to azole fungicides and antifungal drugs

Keywords: *Aspergillus fumigatus*, resistance, azole antifungals, fungicides, One Health

Abstract: *Aspergillus fumigatus* is a filamentous micromycete pathogen in humans responsible for various pulmonary diseases called aspergillosis. Azole antifungals are the first-line therapy for aspergillosis. Resistance linked to long-term azole treatment has already been well documented. Resistance linked to the use of demethylation inhibitors (DMI) in the environment for crop protection, described more recently, represents a global public health issue. In this context, our work confirmed that, despite the widespread use of DMI fungicide, agricultural soils of Somme department were a coldspot for azole resistance in *A. fumigatus*. Moreover, in high DMI fungicide use area, no link has been established between high DMI fungicide purchases and the frequency of azole resistance in clinical and environmental *A. fumigatus* isolates. An *in vitro* study on susceptibility to other classes of no-DMI fungicides used for crop protection highlighted environmental and clinical multi-resistant *A. fumigatus* isolates. These results provide new evidence of acquisition of fungicide resistance, including azole, in the environment. The exploration of fitness cost associated with this multi-fungicide resistance should be performed for these isolates in future studies. These works contribute to consolidating and improving our understanding of the epidemiology of environmental resistance to azole.