

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie Santé

Spécialité : « Immunologie »

Par

« Eléonore DIJOUX »

« Influence des voies de sensibilisation dans la physiopathologie de l'asthme allergique »

Thèse présentée et soutenue à « Nantes », le « 8 Juillet 2022 »

Unité de recherche : L'institut du thorax INSERM UMR 1087/CNRS et UMR 6291INRAE UR 1268 BIA-ALL

Rapporteurs avant soutenance :

Philippe BONNIAUD Professeur (PU-PH) CHU de Dijon - Université Bourgogne Franche-Comté
Cécile CHENIVESSE Professeure (PU-PH) CHRU de Lille, Hôpital Albert Calmette - Université de Lille

Composition du Jury :

Président : Prénom Nom Fonction et établissement d'exercice (8) **(à préciser après la soutenance)**

Examineurs :
Isabella ANNESI MAESANO Directrice de recherche, UMR INSERM UA11 (IDESP) - Université de Montpellier
Antoine ROQUILLY Professeur (PU-PH), CHU de Nantes- Nantes Université
Delphyne DESCAMPS Chargée de Recherche, INRAE V2I- Université Paris-Saclay

Dir. de thèse : Grégory BOUCHAUD Chargé de recherche, INRAE UR 1268 BIA-ALL - Nantes Université
Co-dir. de thèse : Gervaise LOIRAND Directrice de recherche, INSERM UMR 1087/CNRS UMR 6291 - Nantes Université

Invité Antoine MAGNAN Professeur (PU-PH) INRAE V2I et Hôpital Foch, Suresnes- Université Paris-Saclay

Titre: Influence des voies de sensibilisation dans la physiopathologie de l'asthme allergique.

Mots clés : Allergie, Asthme, Sensibilisation, Microbiote, Environnement, Barrière

Résumé : L'asthme est la 4^e maladie chronique mondiale et touche plus de 300 millions de patients dans le monde entier. Il s'agit d'une pathologie complexe, caractérisée une grande diversité de phénotypes, parmi lesquels il existe l'asthme allergique dont plus de 70% des patients exacerbent à cause de l'acarien. Dans l'asthme allergique, il existe d'autre niveau de diversité comme l'endotype et l'atteinte de la fonction respiratoire. Ces niveaux de diversité compliquent la mise en place d'une stratégie thérapeutique efficace. La réponse l'allergie se découpe en deux phases : la sensibilisation puis la réaction. La sensibilisation est une phase asymptomatique. C'est l'étape de l'initiation de l'allergie où le système immunitaire va inhiber ses acteurs tolérogènes pour favoriser ceux de l'inflammation spécifiquement dirigés contre l'allergène.

Lors d'une rencontre ultérieure avec celui-ci, une réponse inflammatoire sera déclenchée conduisant ainsi à une réaction allergique symptomatique. La sensibilisation intervient au niveau de nos barrières biologiques, qui se trouvent lésées soit par une cause génétique, soit par l'agression de l'allergène ou par des facteurs environnementaux. Nous avons étudié l'impact de la sensibilisation dans la physiopathologie de l'asthme allergique en utilisant trois de nos barrières physiologiques les plus exposées: les barrières respiratoires, digestives et cutanées. Nous avons montré que nous pouvions induire des phénotypes d'asthme différents en fonction de la voie de sensibilisation.

Title: Sensitization route influence in allergic asthma physiopathology.

Keywords : Allergy, Asthma, Sensitization, Microbiota, Environment, Barrier

Abstract: Asthma is the fourth largest chronic disease in the world and affects more than 300 million patients in the world. It is a complex pathology, characterized by an important variety of phenotypes, including allergic asthma, for which more than 70% of patients exacerbate because of house dust mite. In allergic asthma, there are other levels of diversity such as endotype and impairment of respiratory function. These levels of diversity complicate the implementation of an effective therapeutic strategy. The allergic response is divided into two phases: sensitization and reaction. Sensitization is an asymptomatic phase. This is the stage of allergy initiation where the immune system will inhibit its tolerating actors to promote those of inflammation specifically directed against the allergen.

During a subsequent encounter with the allergen, an inflammatory response will be triggered leading to a symptomatic allergic reaction. Awareness comes at the level of our biological barriers, which are harmed either by a genetic cause or by the aggression of the allergen or by environmental factors. We studied the impact of sensitization in the pathophysiology of allergic asthma using three of our most exposed physiological barriers: respiratory, digestive and skin barriers. We have shown that we can induce different asthma phenotypes according to the route of sensitization.