

# Avis de Soutenance

Monsieur Kylian TREPAT

## Aspects moléculaires

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Étude des altérations de la réponse immunitaire innée antivirale dans les infections respiratoires sévères*

Travaux dirigés par Madame Sophie ASSANT (TROUILLET) et Monsieur Olivier TERRIER

Soutenance prévue le **vendredi 10 juillet 2026** à 14h00

Lieu : Lyon 1 Université (Bâtiment ISFA, amphithéâtre G4) 50 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon

Salle :

### Composition du jury proposé

Mme Sophie TROUILLET-ASSANT	Chercheure	INSERM Lyon	Directrice de thèse
M. Olivier TERRIER	Directeur de recherche	CNRS Lyon	Co-directeur de thèse
M. Slim FOURATI	Professeur des universités - praticien hospitalier	Université Paris-Est Créteil	Examineur
Mme Karen MOREAU	Professeure des universités	Université Lyon 1	Examinatrice
M. Ali AMARA	Directeur de recherche	INSERM Paris	Rapporteur
Mme Elena TOMASELLO	Directrice de recherche	CNRS Marseille	Rapporteuse
Mme Michèle OTTMANN	Université Lyon 1	Invitée	

**Mots-clés :** Infection respiratoire, défauts immunitaire, Coinfections

### Résumé :

Les infections respiratoires virales représentent la 4e cause de mortalité dans le monde, renforçant la nécessité d'identifier les déterminants de sévérité afin d'optimiser la prise en charge des patients. Parmi les agents les plus impliqués dans les infections respiratoires aiguës figurent le virus influenza A (IAV), le virus respiratoire syncytial (RSV) et le SARS-CoV-2. De récentes études ont démontré que les altérations de la réponse interféron de type I (IFN-I), liées notamment à la présence d'auto-anticorps neutralisant les protéines de la famille des IFN-I ou à des anomalies génétiques, sont un déterminant de la sévérité et représentent un sur-risque d'hospitalisation et de décès dans la COVID-19 comme dans la grippe. Cette réponse immunitaire joue un rôle essentiel dans le contrôle de la réplication virale et l'inhibition des co-infections. Bien qu'une réplication virale non contrôlée soit associée à la sévérité des infections respiratoires, l'impact des co-infections, notamment favorisées par la co-circulation des virus respiratoires, reste encore débattu. Compte tenu du rôle

central des IFN-I dans l'inhibition des co-infections virales, l'objectif de cette thèse a été d'évaluer le lien entre altérations de la réponse IFN-I, les co-infections virales et leurs conséquences potentielles en termes de sévérité. Dans un premier temps, grâce à l'analyse d'échantillons cliniques prélevés chez des sujets présentant une forme sévère d'infection respiratoire virale, nous avons démontré que la réponse IFN-I systémique et nasale était altérée en présence d'auto-anticorps anti IFN-I et qu'elle était diminuée lors d'une co-infection virale. De manière intéressante, nous avons décrit chez un sujet immunocompétent hospitalisé, un lien entre la présence d'auto-anticorps anti IFN-I et une réplication virale non contrôlée, elle-même associée à une forte diversité virale intra-hôte. Ces résultats suggèrent qu'un défaut de la réponse IFN-I pourrait favoriser l'accumulation de mutations virales et potentiellement contribuer à l'émergence de variants, bien qu'un lien de causalité direct reste à démontrer. Dans un second temps, afin de mieux comprendre l'impact des altérations de la réponse IFN-I dans un contexte de co-infection virale, nous avons développé un modèle d'étude in vitro. Dans le but de mettre au point le modèle le plus pertinent, nous avons tout d'abord analysé les interactions virus-virus à l'échelle populationnelle à partir de données épidémiologiques afin d'identifier des interactions virales négatives susceptibles d'être médiées par la réponse IFN-I. Nos modélisations épidémiologiques ont révélé une forte interaction négative entre IAV et RSV, que nous avons pu confirmer in vitro. En utilisant une lignée cellulaire épithéliale pulmonaire déficiente pour la réponse IFN-I, nous avons pu mettre en évidence que l'altération de la réponse IFN-I favorise les co-infections virales et mène à une réplication virale non contrôlée des deux virus. Nous avons aussi pu démontrer que l'augmentation de la réplication de IAV en co-infection avec RSV serait liée à la formation d'« hyper syncytia », suggérant un basculement vers des interactions positives. En conclusion, nos résultats suggèrent que les déficits de réponse IFN-I peuvent favoriser les co-infections virales et une réplication non contrôlée, avec un impact potentiel sur la sévérité, tout en pouvant influencer la diversité virale intra-hôte. Ces données soulignent l'importance de mieux caractériser ces altérations afin d'affiner la stratification du risque et de mieux comprendre les dynamiques virales au cours des infections respiratoires.

### Summary:

Viral respiratory infections represent the fourth leading cause of mortality worldwide, underscoring the need to identify determinants of severity in order to optimize patient management. Among the pathogens most commonly involved in acute respiratory infections are influenza A virus (IAV), respiratory syncytial virus (RSV), and SARS-CoV-2. Recent studies have shown that alterations of the type I interferon (IFN-I) response, driven in particular by neutralizing autoantibodies against IFN-I family proteins or by genetic abnormalities, are key determinants of disease severity and confer an increased risk of hospitalization and death in both COVID-19 and influenza. This immune response plays a critical role in controlling viral replication and inhibiting co-infections. Although uncontrolled viral replication is associated with severe respiratory disease, the impact of co-infections, favored by the co-circulation of respiratory viruses, remains debated. Given the central role of IFN-I in limiting viral co-infections, the objective of this thesis was to evaluate the relationship between IFN-I response alterations, viral co-infections, and their potential consequences in terms of disease severity. First, by analysing clinical samples from individuals with severe viral respiratory infection, we demonstrated that systemic and nasal IFN-I responses were impaired in the presence of anti IFN-I autoantibodies and were reduced during viral co-infection. Interestingly, in a hospitalized immunocompetent patient, we identified an association between anti IFN-I autoantibodies and uncontrolled viral replication, which was in turn linked to high intra-host viral diversity. These findings suggest that impaired IFN-I responses may promote the accumulation of viral mutations and potentially contribute to the emergence of variants, although a direct causal relationship remains to be established. Second, to better understand the impact of IFN-I alterations in the context of viral co-infection, we developed an in vitro model. To establish the most relevant model, we first investigated virus-virus interactions at the population level using epidemiological

data to identify negative interactions potentially mediated by IFN-I. Our epidemiological modelling revealed a strong negative interaction between IAV and RSV, which we confirmed in vitro. Using a pulmonary epithelial cell line deficient in IFN-I responses, we showed that IFN-I impairment promotes viral co-infections and leads to uncontrolled replication of both viruses. We also demonstrated that increased IAV replication during co-infection with RSV was associated with the formation of "hyper-syncytia," suggesting a shift toward positive interactions. In conclusion, our results suggest that IFN-I deficiencies can promote viral co-infections and uncontrolled viral replication, with a potential impact on disease severity, while also potentially influencing intra-host viral diversity. These data highlight the importance of better characterizing such alterations to refine risk stratification and improve our understanding of viral dynamics during respiratory infections.