

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **21 mai 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur DESTRAS Grégory**

Titre de la thèse : « *Apport de la métatranscriptomique dans l'exploration du virome respiratoire* »



Résumé

Le virome respiratoire correspond à l'ensemble des virus commensaux et pathogènes présents le long du tractus respiratoire. Ces virus, qui peuvent infecter des cellules eucaryotes ou des cellules procaryotes (phages), interagissent directement avec notre système immunitaire, et indirectement via les bactéries (bacteriome) et les champignons (mycobiome) qui composent notre microbiome. De plus en plus d'études montrent que la composition du virome pourrait jouer un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie et le développement de pathologies respiratoires. Cependant, pour caractériser le virome respiratoire, il est nécessaire de faire face à certains défis techniques, comme la faible proportion de matériel génétique viral au sein du microbiome, ou encore le fait que les virus ne partagent pas de caractère génétique commun contrairement aux bactéries. Depuis une vingtaine d'années, la métagénomique, qui consiste à séquencer l'entièreté des acides nucléiques présents dans un prélèvement, a permis d'explorer la diversité du virome humain, principalement au niveau digestif. La métatranscriptomique, qui s'est développée plus récemment, a pour objectif de séquencer l'ensemble des ARNs présents dans un prélèvement. Cette approche permet en théorie d'investiguer en une seule étape l'ensemble du microbiome transcriptionnellement actif ainsi que la réponse immunitaire de l'hôte. Cette thèse a donc été initiée afin d'élargir les connaissances du virome respiratoire et de mieux comprendre l'apport de la métatranscriptomique pour explorer sa diversité et ses interactions au sein du microbiome, notamment dans le contexte de pathologies respiratoires.

Les travaux réalisés au cours de cette thèse suggèrent que la métatranscriptomique apparaît comme un outil intégratif important pour explorer le virome et ses interactions au sein du microbiome respiratoire. D'un point de vue méthodologique, nous avons défini les critères nécessaires pour pouvoir utiliser la métatranscriptomique et caractériser en une seule étape le microbiome respiratoire actif et la réponse immunitaire de l'hôte. Pour évaluer l'apport de la métatranscriptomique pour lutter

contre l'errance diagnostique, nous avons mis en place une étude prospective visant à explorer le microbiome de patients immunodéprimés et hospitalisés en réanimation pour détresses respiratoires aiguës. En cours d'inclusion, cette étude a pour objectif d'identifier des microorganismes non identifiés par le diagnostic de routine et d'explorer des signatures du microbiome qui permettraient de discriminer la présence ou non d'une origine infectieuse. Dans une démarche plus fondamentale, cette thèse a également permis d'apporter de nouveaux éléments dans la compréhension de l'origine du virome respiratoire des nouveau-nés prématurés. La métatranscriptomique a notamment permis d'identifier différents profils de microbiome endotrachéal dans les premières heures de vie associés à l'expression de gènes impliqués dans la réponse inflammatoire et la morphogénèse de l'épithélium respiratoire. Des études longitudinales sont nécessaires pour mieux comprendre l'impact de la structuration du microbiome respiratoire sur le développement de pathologies comme la dysplasie broncho-pulmonaire. Enfin, bien qu'il ne s'agissait pas d'un des objectifs initiaux, nous avons montré au cours de cette thèse que la métatranscriptomique pouvait jouer un rôle essentiel dans la surveillance génomique précoce d'un virus émergent avec l'exemple du SARS-CoV-2.

Mots-clés : Métatranscriptomique, métagenomique, séquençage, NGS, virome, bactériome, microbiome, interactions trans-règles, émergence, respiratoire