

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **06 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur Florian LECORVAISIER**

Titre de la thèse : Etude sur la compétition intra-spécifique entre souches bactériennes dans le contexte de la vaccination de masse : approches théorique et statistique

Résumé



Aujourd'hui, les activités humaines comme l'exploitation de l'environnement (déforestation, chasse, agriculture...) et la mondialisation des échanges conduisent à l'émergence continue de nouvelles maladies dont la récente pandémie de COVID-19 n'est finalement qu'un exemple parmi une multitude d'autres. Au même moment l'humanité développe de nouvelles méthodes de lutte contre les agents infectieux, comme les antibiotiques et les vaccins, qui conduisent à l'émergence de nouveaux variants de pathogènes séculaires. La vaccination a par exemple conduit à la sélection de nouvelles souches de *Corynebacterium diphtheriae* et de *Bordetella pertussis*, les agents étiologiques de la diphtérie et de la coqueluche, respectivement. Dans mes travaux de thèse, je me suis dans un premier temps intéressé à la manière dont l'utilisation de vaccins à anatoxine contre *C. diphtheriae* pouvait conditionner l'évolution de cette bactérie pathogène. Pour ce faire, j'ai développé un modèle dynamique de type SIR. Ce modèle m'a permis de mettre en évidence que ce type de vaccin favorise la sélection de souches ne produisant pas la toxine diphtérique, principal facteur de virulence de *C. diphtheriae*. Je montre également que la compétition entre souches toxigènes et souches non toxigènes facilite l'éradication des souches toxigènes, donc virulentes. Ainsi, la vaccination, combinée à la compétition entre souches, permet de réduire la circulation des souches virulentes de *C. diphtheriae* et de diminuer la prévalence de la diphtérie. Dans un deuxième temps, je me suis intéressé à identifier les facteurs environnementaux ayant un impact sur la vitesse d'émergence de nouvelles souches de pathogènes dans un contexte de vaccination de masse. Faute de données sur la diphtérie, j'ai étudié un jeu de données de souches de *B. pertussis* aux Etats-Unis. Plus précisément, je me suis intéressé à la vitesse de remplacement de souches sauvages de la bactérie par des souches mutantes déficientes en pertactine (PRN-), un antigène de surface présent dans une grande partie des vaccins en circulation. J'ai dû développer une nouvelle méthode pour analyser ces données, les

approches traditionnelles se montrant inadaptées pour étudier un phénomène d'invasion par définition hautement autocorrélé dans le temps. Les résultats de cette analyse semblent indiquer que la température moyenne de l'environnement dans lequel ces souches circulent pourrait avoir une incidence sur la vitesse d'invasion des souches PRN-. Cependant, des analyses complémentaires ont montré que le jeu de données était finalement limité pour mettre en évidence un effet d'un facteur environnemental sur cette invasion. Dans un troisième temps, j'ai développé un modèle informatique et mathématique pour simuler la circulation de deux souches d'un pathogène type B. pertussis au sein d'une population mimant celle des Etats-Unis. Le but était in fine de produire des jeux de données artificiels similaires à celui étudié dans la partie précédente, pour vérifier comment pouvait fluctuer la qualité de l'échantillonnage et des estimations des cofacteurs telles que calculées dans le modèle précédent. Les résultats préliminaires de cette partie montrent que la dynamique de propagation d'un pathogène est un phénomène complexe, la rendant particulièrement difficile à étudier de manière rigoureuse. L'estimation des cofacteurs est biaisée par la qualité et la quantité des échantillons, et leur effet est alors difficile à mettre en évidence. Des travaux nécessaires sur ces aspects sont nécessaires. En conclusion, au cours de cette thèse j'ai employé diverses approches mathématiques et informatiques pour étudier la compétition entre souches de pathogènes dans un contexte vaccinal. J'ai pu mettre en évidence un rôle de la vaccination dans l'émergence de souches non virulentes, développé une méthode statistique pour étudier la vitesse d'émergence d'une telle souche, et étudié les forces et les limites d'une telle approche.

Mots-clés : relation hôte-pathogène, émergence de souches, compétition intra-spécifique, épidémiologie, statistiques, modélisation,