

Avis de Soutenance

Madame Emilie BUREL

RECHERCHES BIOMEDICALES Ingénierie biomécanique et biomédicale et thérapeutiques innovantes

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Évolution virale au cours des infections chroniques : Contributions de la génomique à la compréhension de la COVID-19

dirigés par Monsieur Pierre-Edouard FOURNIER

Soutenance prévue le **lundi 16 juin 2025** à 10h00

Lieu : IHU Marseille, 19-21 Bd Jean Moulin, 13005 Marseille

Salle : Grand Amphithéâtre de l'IHU

Composition du jury proposé

| | | |
|----------------------------|--|--------------------|
| M. Pierre-Edouard FOURNIER | IHU Méditerranée Infection - AMU | Directeur de thèse |
| Mme Astrid VABRET | CHU- Université Caen Normandie | Rapporteuse |
| M. Christophe RODRIGUEZ | Hôpital Henri-Mondor- Université Paris Est | Rapporteur |
| Mme Bruno CANARD | CNRS - Aix-Marseille Université | Examinatrice |
| Mme Dominique SALMON-CÉRON | hôpital de l'Hôtel-Dieu - Université de Paris- Descartes | Examinatrice |
| Mme Florence FENOLLAR | IHU Méditerranée Infection - AMU | Président |

Mots-clés : *SARS-CoV2, Recombinaison, Infections chroniques, Génomique, Evolution intra-hôte, Bio-informatique

Résumé :

Depuis l'émergence du SARS-CoV-2 fin 2019, la pandémie de COVID-19 a fortement mobilisé la communauté scientifique mondiale. Le recours massif au séquençage génomique a notamment conduit au dépôt de plus de 16 millions de séquences dans les bases de données internationales, permettant un suivi en temps réel de l'évolution du virus ainsi que de ses dynamiques de transmission. Cette thèse s'inscrit dans ce contexte et porte sur l'étude de l'évolution intra-hôte du SARS-CoV-2, un processus par lequel le virus accumule des mutations et potentiellement des recombinaisons au sein d'un même individu. Les infections persistantes chez les patients immunodéprimés offrent un cadre d'étude particulièrement pertinent, du fait d'une réplication virale prolongée dans un environnement immunologiquement permissif, favorisant l'adaptation virale. Le travail présenté s'articule autour d'un cas d'évolution intra-hôte du SARS-CoV-2 chez un patient immunodéprimé atteint de lymphome, porteur chronique pendant 440 jours. Le premier article rapporte l'émergence de recombinaisons in vivo entre deux variants majeurs du SARSCoV-2 (B.1.160 et B.1.1.7), confirmée par des PCR ciblées aux points de cassure, la mise en culture des

souches isolées, et leur séquençage complet. Cette étude constitue la première démonstration expérimentale d'une recombinaison entre deux variants préoccupants avec preuve de leur capacité de réplication. Dans la continuité du précédent, le deuxième article approfondit les mécanismes évolutifs intra-hôtes, en s'intéressant aux mutations de novo, aux variants minoritaires et aux signaux de sélection positive. L'étude révèle un taux d'évolution intra-hôte 1,54 fois supérieur au taux inter-hôte, une forte diversité génétique avec des mutations qui émergent, se fixent, ou disparaissent, ainsi qu'un enrichissement marqué en substitutions C>T, compatible avec une activité d'édition de l'ARN par les enzymes APOBEC. Plusieurs gènes viraux clés présentent des signes de sélection positive, notamment Spike, N, ORF9b et nsp13, traduisant leur rôle dans l'adaptation virale. Une délétion de 126 nucléotides dans le gène ORF8 a également été observée. Enfin, l'identification de mutations convergentes, telles que S:D796H ou S:L5F, renforce l'hypothèse de pressions de sélection similaires dans différents contextes évolutifs. L'ensemble de ces travaux illustre la complexité des trajectoires évolutives du SARS-CoV-2 en contexte d'immunosuppression, où peuvent coexister recombinaisons, mutations adaptatives et diversité sub-consensus. Cette thèse illustre et souligne l'importance des infections chroniques comme foyers de biodiversité virale.

LE DOYEN
Georges LEONETTI