



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Ecole Doctorale

Soutenance de thèse

Monsieur Florian TAGINI

Médecin diplômé de la Confédération Helvétique, Suisse

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Doctorat en médecine et ès sciences (MD-PhD)
de l'Université de Lausanne, sa thèse intitulée :

Génomique bactérienne d'importance médicale

(soutenance en français)

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Gilbert GREUB

Cette soutenance aura lieu le

Vendredi 11 janvier 2019 à 17h00

Auditoire Jequier-Doge, CHUV
Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne

L'entrée est publique.

Prof. John Prior
Vice-Directeur de l'Ecole Doctorale

Lausanne, le 3 janvier 2019

Génomique bactérienne d'importance médicale

Florian Tagini, Institut de Microbiologie, Département des Laboratoires, CHUV-UNIL

La microbiologie clinique a bénéficié de nombreuses révolutions au cours de son histoire. L'une des plus récentes est due au développement du séquençage de génomes à haut-débit qui permet d'obtenir des génomes microbiens complets rapidement et à des coûts modérés. De nombreuses informations biologiques ayant parfois des répercussions cliniques peuvent être alors dérivées de ces données génétiques. Cependant, l'implémentation généralisée du séquençage en microbiologie clinique souffre encore de limitations importantes.

Les buts de cette thèse étaient d'explorer et d'évaluer les applications du séquençage de génomes bactériens en microbiologie clinique ainsi que d'améliorer les connaissances en génomique pour des pathogènes sélectionnés.

Pour l'investigation d'épidémie, le séquençage de génomes nous a rapidement permis d'exclure une épidémie de cas graves d'infections à *Streptococcus pyogenes*. Cette technique permet de différencier des souches très proches, distinguables seulement par quelques mutations et qui paraîtraient identiques aux techniques conventionnelles de typage. Par ailleurs, nous avons également observé une grande concordance entre la détection de gènes ou de mutations liés à la résistance aux antibiotiques et les résultats des tests effectués en routine.

Le séquençage de génomes permet aussi d'investiguer le contenu en gènes qui encodent, par exemple, des toxines ou tout autre gène lié à la dangerosité de la bactérie (facteurs de virulence). Dans cette thèse, quatre projets différents sur des pathogènes humains – *S. pyogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria mucosa* et *Mycobacterium kansasii* – ont pu mettre en évidence (1) que la présence de facteurs de virulence dans le génome n'est pas forcément liée à la pathogénicité des bactéries, celle-ci dépendant aussi de l'expression des gènes de virulence, (2) que dans certaines espèces, des groupes distincts de bactéries présentent des contenus en facteurs de virulence drastiquement différents, ceci pouvant affecter la pathogénicité globale de ceux-ci et (3) qu'un mécanisme de transfert horizontal de gènes spécifique module la virulence de *M. kansasii*.

Utilisant des données de génomique, nous avons pu décrire quatre nouvelles espèces de mycobactéries et deux sous-espèces de *C. diphtheriae*. Finalement, l'utilité de la génomique a été démontrée pour le diagnostic moléculaire en nous permettant de développer deux tests diagnostiques ciblant toutes les espèces du genre *Tropheryma*.

Pour conclure, cette thèse a contribué à montrer l'importance du séquençage de génomes bactériens en microbiologie clinique pour (1) investiguer des épidémies, (2) l'évaluation de la résistance aux antibiotiques sur la base du génotype, (3) l'analyse de facteurs de et de la base génétique des variations de virulence, (4) l'identification précise de l'espèce bactérienne, (5) et pour le développement de nouveaux tests de diagnostic moléculaire.