

Titre : Apport de la génomique comparative dans l'étude des infections à mycobactéries

Résumé: Les infections à mycobactéries comprennent la tuberculose et la lèpre, encore endémiques dans de nombreux pays, et les infections dites à « mycobactéries non-tuberculeuses (MNT) » qui sont des infections respiratoires et extra-respiratoires, opportunistes ou iatrogènes. Nous avons réalisé une étude de génomique comparative des mycobactéries autres que celles de la tuberculose, qui elle, est mieux connue. Nous nous sommes intéressés aux aspects phylogénétiques et à l'évolution des génomes au cours de l'infection. La première partie est consacrée à *Mycobacterium leprae* avec l'étude des souches isolées à Madagascar. Nous avons montré qu'elles appartiennent à un génotype très particulier (nommé 1D-Malagasy), ce qui permet de discuter l'histoire « moléculaire » de la lèpre sur l'île. Nous avons aussi comparé les gènes codant les pompes d'efflux de *M. leprae* avec ceux bien décrits de *M. tuberculosis*, ce qui a permis de montrer les points de divergence de ces espèces pour ces gènes importants. Dans une seconde partie, nous avons exploré la génomique des MNT dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques réalisées suite à des cas groupés d'infections. Lors de l'épidémie mondiale d'infections post-opératoires sous circulation extra-corporelle (CEC), l'étude des souches de *M. chimaera*, issues des patients et des générateurs thermiques de CEC, a confirmé la spécificité génomique de la souche épidémique, tout en observant une certaine diversité du cluster. Enfin, l'étude génomique comparative de souches de *M. marinum* et *M. chelonae* isolées lors d'infections iatrogènes a permis d'infirmer ou de confirmer le mode de contamination dans ces différents cas.

En conclusion, l'étude de génomique comparative des mycobactéries nous a permis de mieux caractériser les évolutions du génome de *M. leprae* et de diverses MNT par rapport aux infections, que ce soit sur un temps long, avec l'exemple de la diffusion de *M. leprae* à Madagascar, ou sur un temps plus court, lors d'enquêtes épidémiologiques à la recherche de la source d'une contamination.

Mots clefs : mycobactérie, MNT, WGS, génomique comparative, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium chimaera*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium chelonae*

Title: Using comparative genomics to better understand mycobacterial infections

Abstract: Mycobacteria infections include tuberculosis and leprosy, still endemic in many countries, and infections due to non-tuberculous mycobacteria (NTM) which are opportunist or iatrogenic, respiratory and extra-respiratory infections. Our work focused on comparative genomics of mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis*, already investigated. We distinguished phylogenetic aspects and genome evolution during infection. The first part is devoted to *M. leprae* by analyzing strains isolated in Madagascar, that were shown to harbor a particular genotype (named 1D-Malagasy). This analysis allows discussing the molecular history of leprosy on this 400 kilometer long island. We also compared the genes encoding *M. leprae* efflux pumps with those well described from *M. tuberculosis*, which showed how those two species diverged for these important genes. In a second part, we explored the genomics of NTM in the context of epidemiological investigations carried out following iatrogenic human infections. The first investigation was the worldwide outbreak of disseminated *M. chimaera* infections following open-heart surgery with heater cooler units (HCU). The study of *M. chimaera* strains from patients and HCU confirmed the genomic specificity of the epidemic strain, while we still observed pertinent variations within isolates grouped in the same cluster. Finally, comparative genomic studies of *M. marinum* and *M. chelonae* strains isolated during different episodes of iatrogenic infections confirmed or ruled out the mode of contamination.

In conclusion, comparative genomics of mycobacteria allowed to better characterize the evolution of the genome of *M. leprae* and of various NTM, whether over a long time scale, with the example of the diffusion of *M. leprae* in Madagascar, as well as over a shorter period, as during epidemiological investigations in search of the source of contamination.

Key words: mycobacteria, NTM, WGS, comparative genomics, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium chimaera*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium chelonae*, human infections