

Avis de Soutenance

Monsieur Aurélien GIBEAUD

Physiologie et Biologie des organismes - populations - interaction

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Modélisation des dynamiques de co-infections entre virus respiratoire dans l'épithélium respiratoire humain reconstitué

Travaux dirigés par Monsieur Olivier TERRIER

Soutenance prévue le **lundi 04 mai 2026** à 14h00

Lieu : Lyon 1 Université - Amphithéâtre G2 - 50 avenue Tony Garnier 69007 Lyon

Composition du jury proposé

M. Olivier TERRIER	Directeur de recherche	CNRS Lyon	Directeur de thèse
M. Dimitri LAVILLETTE	Directeur de recherche	CNRS Lyon	Examinateur
Mme Michèle OTTMANN	Maître de conférences	Université Lyon 1	Examinatrice
Mme Delphine PLANAS	Chargée de recherche	INSERM Paris	Examinatrice
Mme Sandrine BELOUZARD	Directrice de recherche	CNRS Lille	Rapporteuse
M. Sébastien SOUBIES	Directeur de recherche	INRAE Toulouse	Rapporteur
M. Andrès PIZZORNO	INSERM Lyon	Invité	

Mots-clés : Virus respiratoires, Co-infection, Virus influenza A, SARS-CoV-2, Virus respiratoire syncytial, Épithélium respiratoire humain reconstitué

Résumé :

Les infections des voies respiratoires causent chaque année entre 3 et 5 millions de décès chez les enfants et les adultes, principalement en raison de virus tels que le virus de la grippe A (IAV), le SARS-CoV-2 et le virus respiratoire syncytial (RSV). Bien que la recherche se soit longtemps focalisée sur les infections impliquant un seul virus, le développement de techniques permettant la détection simultanée de plusieurs virus a permis de mettre en lumière la fréquence des co-infections. Cependant, la façon dont ces virus interagissent et l'impact qu'ont ces co-infections sur leur virulence, la progression de la maladie et leur transmissibilité mutuelle demeure largement controversées. Pour combler ces lacunes, nous avons choisi d'explorer différents scénarios de co-infections dans des épithéliums bronchiques humains reconstitués (HAE) composés de cellules primaires et cultivés à l'interface air-liquide. Nous avons dans un premier temps analysé séparément la cinétique d'infection de l'IAV, du SARS-CoV-2 et du RSV, en évaluant la réplication virale, les effets sur l'intégrité épithéliale et la sécrétion de cytokines au fil du temps, tout cela complété par de l'imagerie confocale. Nos résultats révèlent des signatures spécifiques pour chacun de ces virus, mais aussi des similitudes frappantes entre eux, notamment en ce qui concerne la

réponse de l'hôte. Ces données obtenues lors d'infections simples ont ensuite été comparées à celles issues de scénarios de co-infection, y compris des co-infections simultanées et séquentielles retardées de 24 heures. Nous avons mis en évidence une interaction négative mutuelle entre l'IAV et le SARS-CoV-2 dans les co-infections simultanées, conformément aux travaux déjà publiés par l'équipe, mais également entre l'IAV et le RSV. Cependant, les co-infections séquentielles sont beaucoup plus complexes, révélant des interactions dynamiques impliquant de multiples facteurs. Nos résultats révèlent que ces virus ne se contentent pas de rivaliser ou de coexister : leurs interactions sont dynamiques, asymétriques et dépendent fortement de l'ordre dans lequel les infections se produisent. Le virus IAV supprime généralement la réplication du SARS-CoV-2 grâce à une forte induction d'interférons de type III, bien qu'une brève amplification précoce et une inhibition mutuelle ultérieure puissent se produire. Le profilage transcriptomique révèle que la co-infection déclenche un ensemble complexe de réponses de l'hôte, notamment des altérations des voies métaboliques et de mort cellulaire. Dans les co-infections impliquant l'IAV et le RSV, le virus de la grippe A inhibe systématiquement le RSV ; cependant, une infection préalable par le RSV stimule considérablement la réplication ultérieure du virus de la grippe A. Les signatures transcriptionnelles obtenues à partir de ces scénarios indiquent que l'altération de l'adhésion et de la motilité cellulaires sont des caractéristiques clés de ces interactions. Dans l'ensemble, nos résultats démontrent que l'immunité innée et la séquence d'infection influencent les résultats de la co-infection de manière non additive, entraînant des réponses cellulaires distinctes au-delà des voies antivirales classiques. Il est essentiel de comprendre ces mécanismes pour améliorer la prise en charge clinique et orienter le développement de stratégies antivirales ciblées. L'étude des co-infections respiratoires représente un défi complexe, en raison de la multitude de paramètres à prendre en compte : sélection des virus, leur charge virale, choix du modèle expérimental, ou encore la diversité des scénarios de co-infection. C'est pourquoi cette thèse s'inscrit dans un projet en collaboration avec des équipes de modélisateurs dans l'objectif d'alimenter des modèles mathématiques qui seraient capables de simuler l'évolution de co-infections. L'objectif à terme serait de pouvoir utiliser ces modèles pour pouvoir prédire l'issue des co-infections et l'effet d'antiviraux sur celles-ci.

Summary:

Respiratory tract infections cause between 3 and 5 million deaths in children and adults each year, mainly due to viruses such as influenza A virus (IAV), SARS-CoV-2, and respiratory syncytial virus (RSV). Although research has long focused on infections involving a single virus, the development of techniques for the simultaneous detection of multiple viruses has highlighted the frequency of co-infections. However, how these viruses interact and the impact of these co-infections on their virulence, disease progression, and mutual transmissibility remains largely controversial. To fill these gaps, we chose to explore different co-infection scenarios in reconstituted human bronchial epithelia (HAE) composed of primary cells and cultured at the air-liquid interface. We first analyzed the infection kinetics of IAV, SARS-CoV-2, and RSV separately, evaluating viral replication, effects on epithelial integrity, and cytokine secretion over time, all complemented by confocal imaging. Our results reveal specific signatures for each of these viruses, but also striking similarities between them, particularly with regard to the host response. These data obtained from single infections were then compared with those from co-infection scenarios, including simultaneous and sequential co-infections delayed by 24 hours. We found a negative mutual interaction between IAV and SARS-CoV-2 in simultaneous co-infections, consistent with the team's previously published work, but also between IAV and RSV. However, sequential co-infections are much more complex, revealing dynamic interactions involving multiple factors. Our results reveal that these viruses do not simply compete or coexist: their interactions are dynamic, asymmetric, and highly dependent on the order in which infections occur. The IAV virus generally suppresses SARS-CoV-2 replication through strong induction of type III interferons, although brief early amplification and subsequent mutual inhibition

may occur. Transcriptomic profiling reveals that co-infection triggers a complex set of host responses, including alterations in metabolic pathways and cell death. In co-infections involving IAV and RSV, influenza A virus consistently inhibits RSV; however, prior infection with RSV significantly stimulates subsequent influenza A virus replication. Transcriptional signatures obtained from these scenarios indicate that altered cell adhesion and motility are key features of these interactions. Overall, our results demonstrate that innate immunity and the sequence of infection influence the outcomes of co-infection in a non-additive manner, leading to distinct cellular responses beyond classical antiviral pathways. Understanding these mechanisms is essential for improving clinical management and guiding the development of targeted antiviral strategies. The study of respiratory co-infections is a complex challenge due to the multitude of parameters to be taken into account: virus selection, viral load, choice of experimental model, and the diversity of co-infection scenarios. This is why this thesis is part of a collaborative project with modeling teams with the aim of feeding mathematical models that would be capable of simulating the evolution of co-infections. The ultimate goal would be to use these models to predict the outcome of co-infections and the effect of antivirals on them.