

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **13 septembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur LAFoux Blaise**

Titre de la thèse : « *Mécanismes de suppression de la réponse immunitaire au cours de la fièvre de Lassa et troubles de l'hémostase associés aux infections par les virus Guaranito, Machupo et Lassa* »



### Résumé

Résumé : Les Mammarenavirus sont des virus enveloppés de la famille Arenaviridae, dont le génome est constitué de deux segments d'ARN monocaténaire qui codent pour 4 protéines virales structurales. Les hôtes naturels de ces virus sont généralement des rongeurs et la transmission à l'humain se fait principalement par inhalation de particules virales issues des déjections de ces rongeurs. Au moins 7 espèces virales appartenant au genre Mammarenavirus sont des pathogènes humains responsables de fièvres hémorragiques, des syndromes fébriles fulgurants dont la létalité est très élevée. Du fait de leur sévérité, du risque de contagion qu'ils présentent pour les sociétés humaines et de l'absence de traitements ou de prophylaxie adaptée, ces agents pathogènes appartiennent au groupe de risque 4, ce qui impose de les manipuler au niveau de confinement biologique le plus élevé. Parmi les Mammarenavirus, le virus Lassa représente la principale menace sanitaire puisque sa zone d'endémicité est particulièrement étendue et qu'il cause chaque année environ 100 000 à 300 000 cas en Afrique de l'Ouest. Bien que la majorité des personnes infectées reste apparemment asymptomatique, certains patients développent une maladie sévère, manifestée par l'apparition de troubles digestifs, neurologiques et hémorragique. Le décès, qui survient chez 15 à 30% des patients symptomatiques, est précédé d'un choc probablement distributif et d'un syndrome de défaillance multi viscérale. Un des obstacles les plus importants au développement de contre-mesures adaptées à ces fièvres hémorragiques est le manque de compréhension des mécanismes physiopathologiques à l'œuvre dans les formes létales. En effet, la nécessité de manipuler ces agents pathogènes dans un laboratoire de niveau de biosécurité 4 et la difficulté d'accès aux échantillons humains ont considérablement freiné les recherches sur ces maladies. Plusieurs avancées récentes ont toutefois permis de démontrer que ces pathologies étaient fortement liées à une réponse immunitaire inappropriée de l'hôte tandis que le contrôle de la

réplication virale était associé à l'induction de réponses immunes efficaces et équilibrées. A l'aide d'un modèle de primate non-humain qui reproduit toutes les caractéristiques de la maladie humaine, nous avons pu explorer différents aspects de la physiopathologie de ces fièvres hémorragiques virales et leur association avec l'issue de la maladie. De plus, nous avons fourni une caractérisation extensive des troubles de l'hémostase associés à 4 de ces virus hautement pathogènes et avons démontré pour la première fois l'implication d'un facteur soluble anticoagulant dans le syndrome hémorragique.