



Université Claude Bernard



Lyon 1

# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **19 décembre 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Nicolas BAILLET**

Titre de la thèse : « **Pathologie comparée de la fièvre de Lassa chez le singe cynomolgus – Mécanismes pathogéniques précoces, réponses immunitaires et marqueurs d'infection** ».



## Résumé

Le virus Lassa entraîne une fièvre hémorragique endémique en Afrique de l'Ouest et représente un problème de santé publique. Les connaissances sur la pathogénèse et les réponses immunitaires associées à la maladie sont partielles. Nous avons suivi les paramètres pathologiques, virologiques et immunologiques associés aux infections létales et non létales du LASV chez le singe cynomolgus. Le tableau clinique a été caractérisé par une dépression, une anorexie, une perte de poids et une asthénie chez les animaux survivants, tandis que ces mêmes symptômes ont été accompagnés de fièvre, de difficultés respiratoires et d'épistaxis chez les animaux infectés par une dose létale. Seuls ces derniers ont montré une perturbation des paramètres de coagulation, une rhabdomyolyse et une hausse des marqueurs de lésions rénales. La peau au niveau du site initial d'infection a été le premier compartiment dans lequel le virus s'est répliqué, mais la dissémination virale dans les organes a ensuite été plus importante et plus rapide chez les animaux morts de la maladie, avec la présence de particules infectieuses plus nombreuses et des modifications anatomopathologiques plus sévères. Une réponse immunitaire innée et adaptative précoce et puissante a été associée avec le contrôle de l'infection et la survie tandis que les infections fatales ont été caractérisées par une réponse inflammatoire ressemblant au choc septique, un épuisement et une immunosuppression des lymphocytes T-CD4+ et T-CD8+ ainsi qu'une réplication virale incontrôlée. Cette étude permet d'améliorer nos connaissances de la pathogénèse de la fièvre de Lassa et d'apporter des marqueurs d'infection prédictifs de la maladie.