

Avis de Soutenance

Monsieur Lassina DOUMBIA

RECHERCHES BIOMEDICALES Maladies infectieuses et microbiote

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Implication des arbovirus et des pathogènes respiratoires dans les fièvres aiguës indifférenciées au Mali

Travaux dirigés par Madame Audrey DUBOT-PERES et Madame Laurence THIRION

Soutenance prévue le **mercredi 01 juillet 2026** à 13h00

Salle : soutenance en visio totale

Composition du jury proposé

Mme Audrey DUBOT-PÉRÈS	Ingénieure de recherche	IRD, UVE, Aix-Marseille Université	Directrice de thèse
M. Christophe PEYREFITTE	Professeur agrégé	Institut Pasteur	Rapporteur
M. Alexandre DUVIGNAUD	Maître de conférences - praticien hospitalier	Université et CHU de Bordeaux	Rapporteur
Mme Laurence THIRION	Chargée de recherche	IRD, UVE, Aix-Marseille Université	Co-directrice de thèse
M. Ousmane KOITA	Professeur des universités	Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB), Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée (LBMA)	Examineur
M. Frédéric SIMARD	Directeur de recherche	IRD, MIVEGEC, Université de Montpellier	Président

Mots-clés : Fièvres aiguës indifférenciées, Arbovirus, Virus de la dengue et du chikungunya, Pathogènes respiratoires, Épidémiologie génomique, Mali

Résumé :

Les fièvres aiguës indifférenciées (FAI) représentent un défi majeur pour la santé publique au Mali, où les arbovirus, les pathogènes respiratoires et les infections parasitaires co-circulent et partagent des manifestations cliniques similaires. L'absence de surveillance intégrée limite la compréhension de leur épidémiologie, entravant la prise en charge clinique et la détection précoce des épidémies. Cette thèse vise à caractériser l'étiologie virale des FAI en combinant trois approches : une sous-étude rétrospective des arbovirus (2016-2022), une surveillance prospective des arbovirus (2023-2024) et une surveillance prospective des agents pathogènes respiratoires. Les échantillons sanguins rétrospectifs (n = 210) ont été testés pour les arbovirus à l'aide de la RT-qPCR. La surveillance prospective a inclus 1 812 patients présentant une FAI. L'ensemble des échantillons sanguins a été analysé pour le DENV, le CHIKV, l'ONNV, le YFV, le WNV et le RVFV. Des génomes

viraux complets ont été séquencés pour 109 échantillons positifs de DENV et 4 échantillons positifs de CHIKV afin d'inférer l'origine et la dynamique de circulation des lignées virales. Une troisième sous-étude a porté sur 486 échantillons pharyngés cliniques testés par RT-qPCR multiplex pour identifier 19 virus respiratoires et une bactérie. Les analyses statistiques et les associations cliniques ont été réalisées pour l'ensemble des sous-études ; toutefois, pour les sous-études sur les arbovirus, des analyses phylogénétiques et bayésiennes ont également été menées afin d'évaluer la distribution étiologique et les introductions arbovirales. Dans la sous-étude rétrospective, 11 % (23/210) des échantillons étaient positifs pour au moins un arbovirus, principalement le DENV (7,6 %, 16/210). Dans la surveillance prospective, la positivité au DENV a augmenté à 29,5 % (535/1812), avec une prédominance chez les adultes et une circulation simultanée des sérotypes DENV-1, DENV-2 et DENV-3, le DENV-2 devenant dominant en 2024. Les patients dengue-positifs présentaient plus fréquemment des céphalées, arthralgies, myalgies et une asthénie. Dans les deux sous-études sur les arbovirus, le DENV était le plus détecté tandis que le CHIKV était prédominant parmi les autres arbovirus détectés. Les analyses génomiques ont identifié plusieurs introductions indépendantes de DENV au Mali à partir de pays d'Afrique de l'Ouest et de régions plus lointaines. Les souches de CHIKV appartenaient à la lignée ouest-africaine. Dans la sous-étude respiratoire, 25,7 % (125/486) des échantillons pharyngés étaient positifs pour au moins un agent pathogène, principalement le rhinovirus, le virus de la grippe, les coronavirus humains, l'adénovirus et le SARS-CoV-2. Des tendances saisonnières marquées ont été observées, ainsi que des co-infections virales. Les résultats soulignent la complexité étiologique des FAI au Mali et l'importance d'une surveillance intégrée combinant données cliniques, moléculaires et génomiques. L'augmentation récente de la dengue, la co-circulation de multiples sérotypes et les introductions virales répétées témoignent d'une vulnérabilité croissante aux épidémies. De même, la diversité des virus respiratoires et leur saisonnalité révèlent un fardeau sous-estimé. Des limites subsistent, notamment la faible représentativité des zones rurales et l'absence d'investigation entomologique. Cette thèse améliore la compréhension de l'épidémiologie des FAI au Mali en démontrant une circulation virale intense et diverse, tant pour les arbovirus que pour les virus respiratoires. Elle met en évidence la nécessité de renforcer les systèmes de surveillance diagnostique et génomique, d'améliorer les algorithmes cliniques et de développer des stratégies de prévention et de réponse mieux adaptées.

Summary:

Acute undifferentiated fevers (AUF) represent a major public health challenge in Mali, where arboviruses, respiratory pathogens, and parasitic infections co-circulate and share similar clinical manifestations. The lack of integrated surveillance limits understanding of their epidemiology, hindering clinical management and early detection of epidemics. This thesis aims to characterize the viral etiology of AUF by combining three approaches: a retrospective arbovirus sub-study (2016-2022), a prospective arbovirus surveillance (2023-2024), and a prospective surveillance of respiratory pathogens. Retrospective blood samples (n = 210) were tested for arboviruses using RT-qPCR. The prospective surveillance included 1,812 patients presenting with AUF. All blood samples were tested for DENV, CHIKV, ONNV, YFV, WNV, and RVFV. Complete viral genomes were sequenced for 109 DENV-positive samples and 4 CHIKV-positive samples to infer the origin and circulation dynamics of viral lineages. A third sub-study involved 486 clinical pharyngeal samples tested by multiplex RT-qPCR to identify 19 respiratory viruses and one bacterium. Statistical analyses and clinical associations were performed for all sub-studies; however, for the arbovirus sub-studies, phylogenetic and Bayesian analyses were also conducted to assess distribution and arboviral introductions. In the retrospective substudy, 11% (23/210) of samples were positive for at least one arbovirus, mainly DENV (7.6%, 16/210). In prospective surveillance, DENV positivity increased to 29.5% (535/1812), with a predominance in adults and simultaneous circulation of DENV-1, DENV-2, and DENV-3 serotypes, with DENV-2 becoming dominant in 2024. Dengue-positive patients more frequently presented with headache, arthralgia, myalgia, and asthenia. In both arbovirus

substudies, DENV was the most frequently detected arbovirus, while CHIKV was predominant among the other arboviruses detected. Genomic analyses identified several independent introductions of DENV into Mali from West African countries and more distant regions. CHIKV strains belonged to the West African lineage. In the respiratory sub-study, 25.7% (125/486) of pharyngeal samples tested positive for at least one pathogen, mainly rhinovirus, influenza virus, human coronaviruses, adenovirus, and SARS-CoV-2. Marked seasonal trends were observed, as well as viral co-infections. The findings highlight the etiological complexity of AUF in Mali and underscore the importance of integrated surveillance combining clinical, molecular, and genomic data. The recent increase in dengue fever, the co-circulation of multiple serotypes, and repeated viral introductions indicate a growing vulnerability to epidemics. Similarly, the diversity of respiratory viruses and their seasonality reveal an underestimated burden. Limitations remain, including the low representativeness of rural areas and the lack of entomological investigation. This thesis improves our understanding of the epidemiology of AUF in Mali by demonstrating intense and diverse viral circulation, both for arboviruses and respiratory viruses. It highlights the need to strengthen diagnostic and genomic surveillance systems, improve clinical algorithms, and develop more appropriate prevention and response strategies.

LE DOYEN

Georges LÉONETTI