Avis de Soutenance

Madame Lucia INCHAUSTE JORDAN

Biologie-Santé - Spécialité Maladies Infectieuses

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Séroépidémiologie des virus émergents en Bolivie

dirigés par Monsieur Stéphane PRIET

Thèse soutenue le ***jeudi 30 novembre 2023*** à 11h00
Lieu : FSMPM 27 Boulevard Jean Moulin Salle de Visioconférence - Aile Bleue 13005, Marseille
Salle : 1er étage, bureau 106

Composition du jury proposé

M. Stéphane PRIET	Unité des Virus Emergents (UVE) – Aix Marseille Université	Directeur de thèse
Mme Alessandra FALCHI	UR Bioscope Corse Méditerranée – Université de Corse	Rapporteure
M. Christophe PEYREFITTE	Institut Pasteur de Guyane	Rapporteur
Mme Van Mai CAO-LORMEAU	Maladies Infectieuses A Transmission Vectorielle – Institut Louis Malardé	Examinatrice
Mme Anna-Bella FAILLOUX	Arbovirus et Insectes Vecteurs (AIV) - Institut Pasteur	Examinatrice
M. Xavier DE LAMBALLERIE	Unité des Virus Emergents (UVE) – Aix Marseille Université	Président

Mots-clés : Séroépidémiologie,virus émergents,SARS-CoV-2,Bolivie,

Résumé :
Alors que les maladies infectieuses émergentes et ré-émergentes persistent et se propagent, elles représentent un quart des décès annuels dans le monde, avec les maladies infectieuses virales à elles seules contribuant à un tiers de ce chiffre [1, 2]. Le fardeau de la morbidité et de la mortalité est particulièrement prononcé dans les pays en développement, principalement en raison d'une combinaison de facteurs tels que la pauvreté, l'insuffisance sanitaire, la malnutrition et l'accès limité aux soins de santé [3]. Entre 1940 et 2004, 335 maladies infectieuses émergentes ont fait leur apparition, les agents pathogènes viraux représentant 25,4% d'entre elles [4]. De plus, 60,3% de ces maladies infectieuses émergentes ont pour origine des sources zoonotiques [4]. En 2019, le virus émergent SARS-CoV-2 a été initialement détecté à Wuhan, dans la province de Hubei, en Chine [5]. Jusqu'à 2023, le virus s'est propagé à l'échelle mondiale, infectant environ 770 437 327 individus dans le monde entier et entraînant la perte de 6 956 900 vies [6]. Par ailleurs, dans le reste du monde, la région d'Amérique latine et des Caraïbes (LAC) a été fortement touchée, représentant 25 % des infections mondiales et 27 % des décès mondiaux [7, 8]. La Bolivie, en particulier, s'est avérée être très vulnérable aux crises sanitaires, et la pandémie de SARS-CoV-2 a eu un impact beaucoup plus profond que prévu initialement, entraînant 1 207 823 cas signalés et 22

399 décès [6]. La disponibilité d'études de séroprévalence, qui permettent d'évaluer l'étendue de l'infection et de la vaccination en Amérique du Sud, est limitée et seules quelques études ont été menées au Pérou, au Brésil, au Chili et en Colombie [9-16]. Dans le cas de la Bolivie, une seule étude de séroprévalence est disponible, et elle s'est concentrée exclusivement sur les travailleurs de la santé [17]. Pour combler le vide en matière de données de sérosurveillance en Bolivie, l'objectif principal de cette étude était d'évaluer la prévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 au sein de deux groupes distincts : un groupe de donneurs de sang représentant toutes les régions de la Bolivie, ainsi que deux communautés indigènes de l'Amazonie bolivienne, les populations Tsimane et Moseten. Afin d'atteindre l'objectif principal de cette étude, nous avons développé deux ELISA d'inhibition spécifiquement conçus pour la détection des anticorps IgG anti-Spike RBD. De plus, nous avons mis au point un essai de technologie d'immunoanalyse en suspension quantitative à base de microsphères (essai qSAT) en utilisant la plateforme Luminex xMAP, ce qui permet la mesure des anticorps dirigés contre divers antigènes du SARS-CoV-2, y compris l'anti-RBD. L'établissement de ces méthodes constituait la première étape essentielle pour mener l'étude de séroprévalence du SARS-CoV-2 en Bolivie. De plus, ces méthodes pourraient s'avérer précieuses pour mener des études de séroprévalence dans des laboratoires qui ne disposent pas de la capacité de réaliser des tests de neutralisation des virus (VNT). De plus, les résultats des anticorps neutralisants obtenus par le VNT ont été utilisés pour tenter de cartographier la circulation des variants du SARS-CoV-2 en Bolivie. Enfin, nous avons également utilisé les données de séroprévalence obtenues au sein des populations Tsimane et Moseten pour comparer et valider un modèle stochastique de métapopulation en réseau visant à simuler et à analyser la dynamique de l'infection par un virus similaire au SARS-CoV-2 au sein de la population Tsimane. Dans l'ensemble, les résultats obtenus dans ce travail contribuent à élargir les données épidémiologiques du SARS-CoV-2 en Bolivie et soulignent l'importance des études de séroprévalence en tant qu'outil puissant pour orienter la prise de décisions en matière de santé publique.

LE DOYEN

Georges LEONETTI

Résumé

Alors que les maladies infectieuses émergentes et ré-émergentes persistent et se propagent, elles représentent un quart des décès annuels dans le monde, avec les maladies infectieuses virales à elles seules contribuant à un tiers de ce chiffre [1, 2]. Le fardeau de la morbidité et de la mortalité est particulièrement prononcé dans les pays en développement, principalement en raison d'une combinaison de facteurs tels que la pauvreté, l'insuffisance sanitaire, la malnutrition et l'accès limité aux soins de santé [3]. Entre 1940 et 2004, 335 maladies infectieuses émergentes ont fait leur apparition, les agents pathogènes viraux représentant 25,4% d'entre elles [4]. De plus, 60,3% de ces maladies infectieuses émergentes ont pour origine des sources zoonotiques [4].

En 2019, le virus émergent SARS-CoV-2 a été initialement détecté à Wuhan, dans la province de Hubei, en Chine [5]. Jusqu'à 2023, le virus s'est propagé à l'échelle mondiale, infectant environ 770 437 327 individus dans le monde entier et entraînant la perte de 6 956 900 vies [6]. Par ailleurs, dans le reste du monde, la région d'Amérique latine et des Caraïbes (LAC) a été fortement touchée, représentant 25 % des infections mondiales et 27 % des décès mondiaux [7, 8]. La Bolivie, en particulier, s'est avérée être très vulnérable aux crises sanitaires, et la pandémie de SARS-CoV-2 a eu un impact beaucoup plus profond que prévu initialement, entraînant 1 207 823 cas signalés et 22 399 décès [6]. La disponibilité d'études de séroprévalence, qui permettent d'évaluer l'étendue de l'infection et de la vaccination en Amérique du Sud, est limitée et seules quelques études ont été menées au Pérou, au Brésil, au Chili et en Colombie [9-16]. Dans le cas de la Bolivie, une seule étude de séroprévalence est disponible, et elle s'est concentrée exclusivement sur les travailleurs de la santé [17].

Pour combler le vide en matière de données de sérosurveillance en Bolivie, l'objectif principal de cette étude était d'évaluer la prévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 au sein de deux groupes distincts : un groupe de donneurs de sang représentant toutes les régions de la Bolivie, ainsi que deux communautés indigènes de l'Amazonie bolivienne, les populations Tsimane et Moseten.

Afin d'atteindre l'objectif principal de cette étude, nous avons développé deux ELISA d'inhibition spécifiquement conçus pour la détection des anticorps IgG anti-Spike RBD. De plus, nous avons mis au point un essai de technologie d'immunoanalyse en suspension quantitative à base de microsphères (essai qSAT) en utilisant la plateforme Luminex xMAP, ce

qui permet la mesure des anticorps dirigés contre divers antigènes du SARS-CoV-2, y compris l'anti-RBD. L'établissement de ces méthodes constituait la première étape essentielle pour mener l'étude de séroprévalence du SARS-CoV-2 en Bolivie. De plus, ces méthodes pourraient s'avérer précieuses pour mener des études de séroprévalence dans des laboratoires qui ne disposent pas de la capacité de réaliser des tests de neutralisation des virus (VNT). De plus, les résultats des anticorps neutralisants obtenus par le VNT ont été utilisés pour tenter de cartographier la circulation des variants du SARS-CoV-2 en Bolivie. Enfin, nous avons également utilisé les données de séroprévalence obtenues au sein des populations Tsimane et Moseten pour comparer et valider un modèle stochastique de métapopulation en réseau visant à simuler et à analyser la dynamique de l'infection par un virus similaire au SARS-CoV-2 au sein de la population Tsimane.

Dans l'ensemble, les résultats obtenus dans ce travail contribuent à élargir les données épidémiologiques du SARS-CoV-2 en Bolivie et soulignent l'importance des études de séroprévalence en tant qu'outil puissant pour orienter la prise de décisions en matière de santé publique.

Mots clés : Seroépidemiologie, virus émergents, SARS-CoV-2, Bolivie, santé publique.

Abstract

As emerging and re-emerging infectious diseases (EIDs) continue to spread, they account for 25% of global annual deaths, with viral infectious diseases contributing to one-third of this [1, 2]. The burden of morbidity and mortality is particularly pronounced in developing countries, primarily due to a combination of factors such as poverty, inadequate sanitation, malnutrition, and restricted healthcare access [3]. Between 1940 and 2004, 335 EIDs emerged, with viral pathogens constituting 25.4% of them [4]. Additionally, 60.3% of these EIDs originated from zoonotic sources [4].

In 2019, the emerging SARS-CoV-2 virus was initially detected in Wuhan, Hubei Province, China [5]. By 2023, the virus has spread globally, infecting approximately 770 437 327 individuals worldwide, and resulting in the loss of 6 956 900 lives due to the virus [6]. As of the rest of the world, the Latin America and Caribbean (LAC) region has experienced a significant impact, accounting for 25% of global infections and 27% of global deaths [7, 8]. Bolivia, in particular, has proven to be highly vulnerable to health crises, and the SARS-CoV-2 pandemic has had a much more profound impact than initially anticipated, leading to 1 207 823 reported cases and 22 399 deaths [6]. The availability of seroprevalence studies, which help gauge the extent of infection and vaccination in South America, is limited. In the case of Bolivia, there is only one seroprevalence study available, and it exclusively focused on healthcare workers [9].

To address the gap in serosurveillance data in Bolivia, the primary aim of this study was to assess the prevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies within two different groups: a cohort of blood donors from every region of Bolivia, as well as two indigenous communities from the Bolivian Amazon, namely the Tsimane and Moseten populations.

To achieve the main objective of this study, we developed two inhibition ELISAs designed to detect anti-Spike RBD IgG antibodies. Additionally, we developed a microsphere-based quantitative suspension array technology assay (qSAT assay) utilizing the Luminex xMAP platform, which enables the measurement of antibodies against various SARS-CoV-2 antigens, including anti-RBD. The establishment of these methods was the first step necessary to achieve the SARS-CoV-2 seroprevalence study in Bolivia. Furthermore, these methods could prove valuable for conducting seroprevalence studies in settings lacking the capability to perform VNT. Moreover, neutralizing antibodies results obtained through VNT were used in an attempt

to map the circulation of SARS-CoV-2 variants in Bolivia. Finally, we also used seroprevalence data obtained within the Tsimane and Moseten populations to compare and validate a stochastic network metapopulation model aiming to simulate and analyze the dynamics of SARS-CoV-2 like infection among the Tsimane population.

Altogether, the results obtained in this work helps to extend SARS-CoV-2 epidemiological data in Bolivia and reiterate that seroprevalence studies are a powerful tool for informing public health decision-making.

Keywords: Seroepidemiology, emerging viruses, SARS-CoV-2, Bolivia, public health.