

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : 9 décembre 2016

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Jérémy WELSCH**

Titre de la thèse : « Etude de l'infection du système nerveux central par le virus de la rougeole. »

Résumé de la thèse

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), au moins 50% des virus émergents pathogène pour l'homme sont capable d'infecter le SNC, conduisant à des encéphalites ou à autres maladies neurologiques. Bien que progressivement documentés, les mécanismes cellulaire et moléculaire impliqués dans l'infection et la dissémination des virus au sein du SNC sont mal connus. De nombreux virus encéphalitogènes, tels que le virus de la rougeole (MeV) ont la capacité d'infecter les neurones, de persister dans le cerveau et provoquent des complications neurologiques, des mois voire des années après l'infection clinique. Cependant, parce que les informations disponibles proviennent d'études réalisées *post-mortem*, la neuropathogénèse virale associée à ces complications est encore mal comprise, en particulier la voie d'entrée ainsi que le récepteur impliqué dans l'infection du SNC. Il en résulte une absence de traitement spécifique permettant de lutter contre ces manifestations neurologiques. Ainsi, l'utilisation de la culture organotypique offre de nombreux avantages pour mieux comprendre l'infection du SNC par le MeV, tels que la conservation de l'architecture tridimensionnelle du cerveau, ainsi que des différentes populations cellulaires. Dès lors, cela permet de s'intéresser aux mécanismes cellulaire et moléculaire impliqués dans l'infection et la dissémination du virus au sein du SNC. A l'aide de tranches de cerveau de souris et de hamsters, la mortalité cellulaire induite par la procédure de coupe a été suivie et une réorganisation tissulaire progressive a été montrée. Celle-ci est accompagnée par une activation astrocytaire, qui conduit à la production de nombreuses cytokines proinflammatoires ainsi qu'à l'induction d'interféron bêta qui diminue la susceptibilité des coupes à l'infection par le MeV. Grâce à la caractérisation de ce modèle, nous avons pu précisément déterminer le cadre de son utilisation et ainsi débiter l'étude du tropisme primaire du MeV dans le SNC. Enfin, l'implication du résidu R533 de l'hémagglutinine du MeV dans l'infection et la dissémination du MeV dans le SNC a été identifiée et ouvre des perspectives quant à l'identification d'un nouveau récepteur spécifique du MeV, tel que cela est proposé depuis plusieurs décennies.