



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **30 juin 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Gerges RIZKALLAH**

Titre de la thèse : « Le rôle de l'interaction des cellules dendritiques avec le virus HTLV-1 dans la dissémination virale : Capture ou infection productive ? »



RÉSUMÉ DE THÈSE :

Le virus T lymphotrope humain de type 1 (HTLV-1) est l'agent étiologique de la leucémie à cellules T de l'adulte (ATL) et de la paraparésie spastique tropicale/myélopathie associée à HTLV-1 (HAM/TSP). Chez les patients chroniquement infectés, le provirus d'HTLV-1 est majoritairement retrouvé dans les lymphocytes T CD4+. *Ex vivo*, on peut aussi retrouver le provirus dans les lymphocytes T CD8+, les lymphocytes B, les monocytes, les cellules dendritiques (DCs) myéloïdes, les DCs plasmacytoïdes (pDCs) et les macrophages. *In vitro*, HTLV-1 est capable d'infecter productivement les cellules lymphoïdes et les cellules dendritiques dérivées de monocytes humains (MDDCs).

De part leur fonction et leur distribution dans l'organisme, les DCs pourraient être les premières cellules à interagir avec HTLV-1 au cours de la primo-infection. Elles seraient ensuite capables de transmettre HTLV-1 aux lymphocytes T CD4+. Cette hypothèse est soutenue par les travaux de notre équipe qui ont montré que les MDDCs sont plus susceptibles que des lymphocytes T autologues à l'infection par HTLV-1. Ainsi, les DCs constitueraient des relais importants pour l'établissement de l'infection chronique.

Dans ce contexte, nous nous sommes demandé si toutes les populations de DCs étaient également susceptibles à l'infection par HTLV-1 et si elles transmettaient similairement HTLV-1 aux lymphocytes T.

Pour cela, nous avons différencié trois sous types de MDDCs après l'exposition de monocytes humains à divers cocktails de cytokines :

- les IL4-DCs (pour interleukine 4 - DCs) miment les DCs immatures myéloïdes du sang,

- les TGF- β DCs (pour tumor-growth factor β - DCs) miment les DCs mucosales à phénotype tolérogène,
- les IFN- α DCs (pour interféron α DC) miment les DCs activées et inflammatoires recrutées au niveau des sites d'inflammation.

Nous avons aussi traité au lipopolysaccharide (LPS) des IL-4 DCs afin de générer des DCs qui sur-expriment les marqueurs de maturation CD80 et CD86.

Nos résultats montrent que les IFN- α DC et les IL-4 DCs traités au LPS ne supportent pas une infection productive au contraire des TGF- β DCs et des IL4-DCs qui sont productivement infectés par HTLV-1. La restriction virale des IFN- α DC et les IL-4 DCs traitées au LPS n'est pas due à leur production d'IFN. Nous avons montré que la susceptibilité des IL4-DCs à l'infection productive par HTLV-1 est liée à leur phénotype immature. De plus, nos résultats montrent qu'HTLV-1 est internalisé par macropinocytose dans les IL-4 DCs alors qu'il est internalisé par endocytose médiée par la clathrine dans les IFN- α DCs. Enfin, nous avons pu restaurer partiellement la susceptibilité à l'infection productive des IL-4 DCs traités au LPS et celle des IFN- α DCs et nous avons pu restreindre celle des IL-4 DCs immatures en modulant le pH de leurs endosomes. Ces résultats suggèrent que le virus utilise le trafic vésiculaire pour infecter les DCs et que le pH des vésicules conditionne, au moins partiellement, le devenir de l'infection productive. De plus, parmi les IL-4 DCs, les IL-4 DCs traités au LPS et les IFN- α DCs, seules les IL-4 DCs qui sont productivement infectées peuvent transmettre HTLV-1 aux lymphocytes T.

En conclusion, nos résultats suggèrent que c'est le sous-type de DC que rencontre HTLV-1 lors de la primo-infection ainsi que le trafic viral d'HTLV-1 dans la DC qui conditionnent ou pas l'établissement de l'infection productive de la DC ainsi que la transmission aux lymphocytes T.