



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **17 décembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame FERREN Marion**

Titre de la thèse : « *Physiopathologie de l'infection du système nerveux central par des virus respiratoires* »

Résumé



Les virus respiratoires aéroportés sont particulièrement préoccupants du fait de la difficulté de contrôler leur transmission. Parmi ces virus, le virus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2), le virus de la rougeole (VR) et les Henipavirus Nipah (NiV) et Hendra (HeV) peuvent infecter également le système nerveux central (SNC) chez l'homme et provoquent alors souvent des encéphalites létales. Par exemple, le SARS-CoV-2, responsable de la pandémie de COVID-19, entraîne un syndrome respiratoire aigu sévère et des atteintes neurologiques. De son côté, et malgré un vaccin efficace, la rougeole connaît une réémergence inquiétante et cause la mort de plus de 200 000 personnes par an. Le VR peut entraîner des encéphalites rougeoleuses à corps d'inclusion (MIBE) dans un contexte d'immunodéficience ou une panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS) parfois des décennies après l'exposition au virus chez des patients immunocompétents. NiV et HeV sont des Paramyxovirus zoonotiques hautement pathogènes du genre Henipavirus. Malgré le faible nombre de cas humains recensés depuis leur émergence à la fin des années 1990, les NiV et HeV sont classés parmi les huit pathogènes prioritaires pour la recherche par l'Organisation Mondiale de la Santé en raison de leur fort potentiel pandémique. Certaines souches sont mortelles dans plus de 70% des cas en moyenne.

À ce jour il n'existe pas de traitement efficace commercialisé pour traiter ces infections virales chez l'homme. De plus, les étapes précoces de l'infection du SNC par ces virus restent peu documentées car la majorité des données proviennent d'analyses réalisées *post mortem*. L'objectif global de cette thèse a été d'identifier des facteurs influençant l'invasion du SNC par ces virus. Le tropisme initial, la dissémination, ainsi que l'implication des glycoprotéines virales de surface et l'évolution génétique virale ont été analysées pour le SARS-CoV-2, le VR et plusieurs souches d'Henipavirus à l'échelle organique, cellulaire et moléculaire.

Deux nouveaux modèles de cultures organotypiques de poumons et de tronc cérébral chez le hamster ont été développés et caractérisés. Ces modèles *ex vivo* sont susceptibles à l'infection par le SARS-CoV-2 et par le NiV. En revanche, un mutant hyperfusogène du VR, pourtant capable de fusionner en l'absence de récepteur connu, n'infecte que les cultures de cerveau. Ces cultures organotypiques ont permis de valider le tropisme initial du SARS-CoV-2 dans les poumons et démontré la permissivité de certains neurones dans le cerveau. Ces modèles ont également permis d'établir que l'infection par le SARS-CoV-2 induit une réponse interféron spécifique et une réponse immunitaire innée, ainsi qu'une mort cellulaire par apoptose, nécroptose et pyroptose dans ces organes. Enfin, ces cultures organotypiques ont montré leur pertinence dans la validation de l'effet d'antiviraux. L'étude de VR portant des mutations dans leur protéine de fusion observées lors d'encéphalites rougeoleuses a montré l'importance du caractère hyperfusogène de ces mutants pour se disséminer dans le SNC pourtant dépourvu de récepteurs connus. Des différences dans la machinerie de fusion de trois souches pathogènes d'Henipavirus ont aussi été identifiées et analysées.

Grace aux cultures organotypiques cérébrales de hamster et de souris transgéniques plusieurs candidats antiviraux ont été testés pour bloquer la dissémination du VR sauvage et de variants neuroinvasifs, mais aussi du NiV et du SARS-CoV-2. Ces résultats donnent des perspectives nouvelles d'utilisation de ces modèles *ex vivo* pour étudier l'infection par des virus émergents et pour évaluer l'efficacité de traitements en amont de validation *in vivo*. L'étude comparative de l'infection des cultures organotypiques par ces virus respiratoires à

pathogénicité variable a illustré comment la machinerie de fusion peut influencer la dissémination virale dans le cerveau.