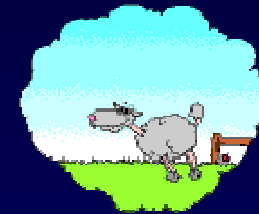


Paris, Académie Vétérinaire
6 juin 2013

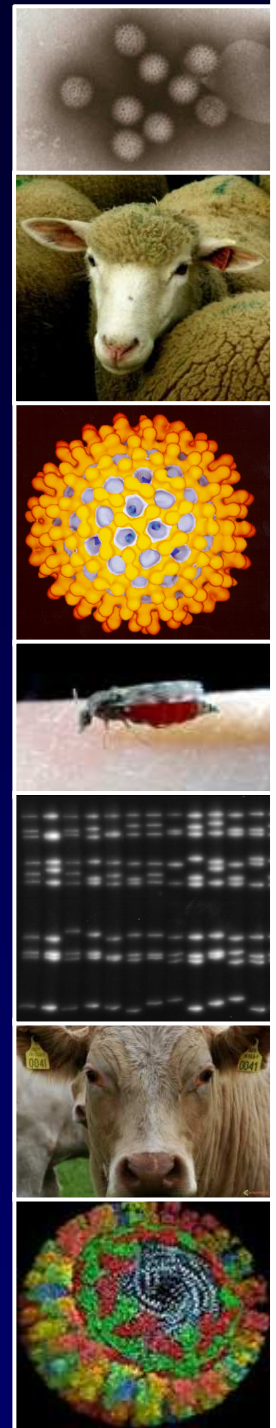
Immunité innée et infection par le virus de la fièvre catarrhale ovine



Stéphan ZIENTARA - Damien VITOUR

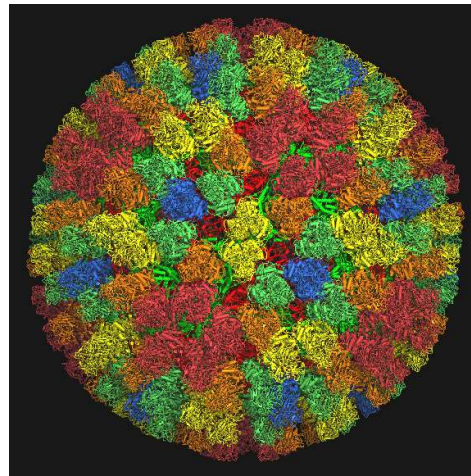


Maisons-Alfort

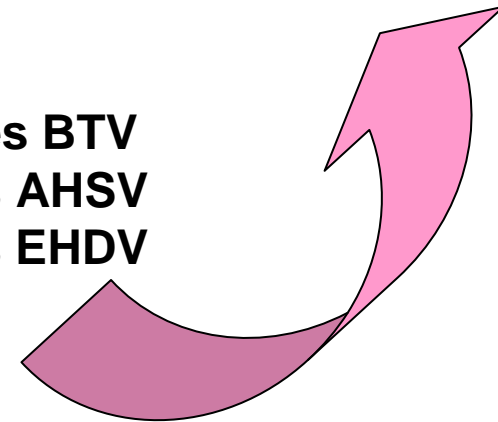
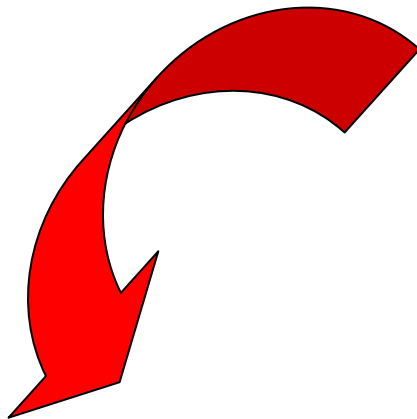




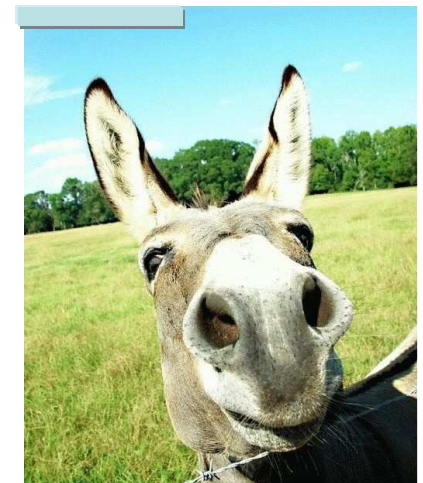
Orbivirus



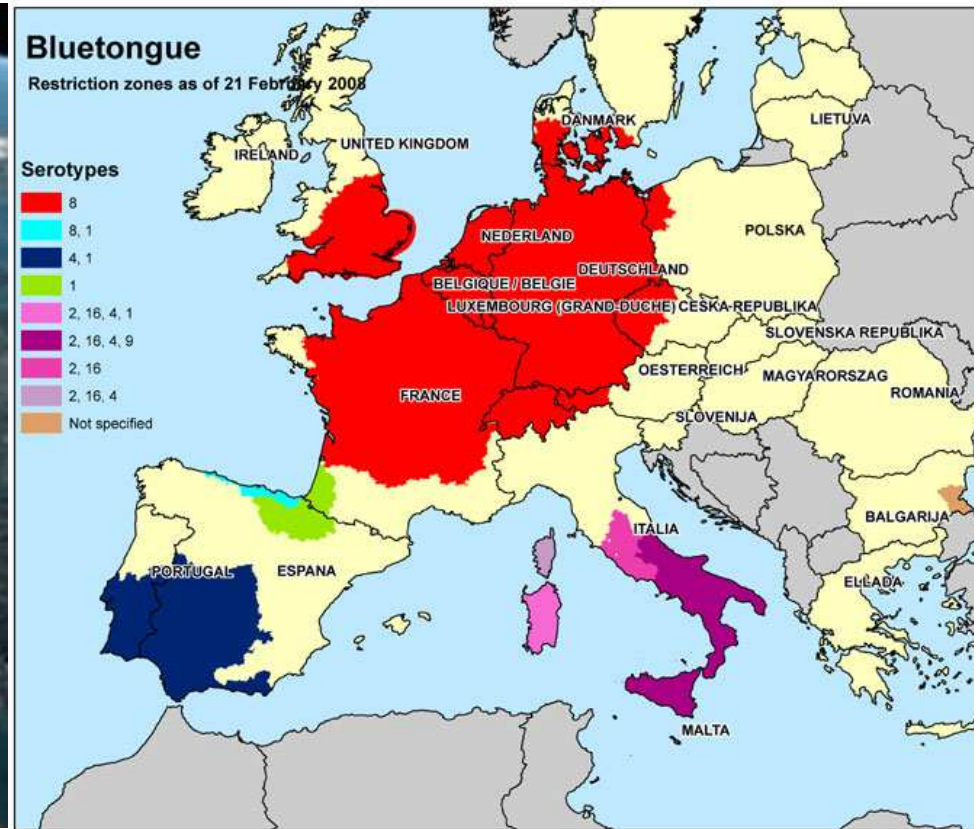
26 serotypes BTV
9 serotypes AHSV
7 serotypes EHDV



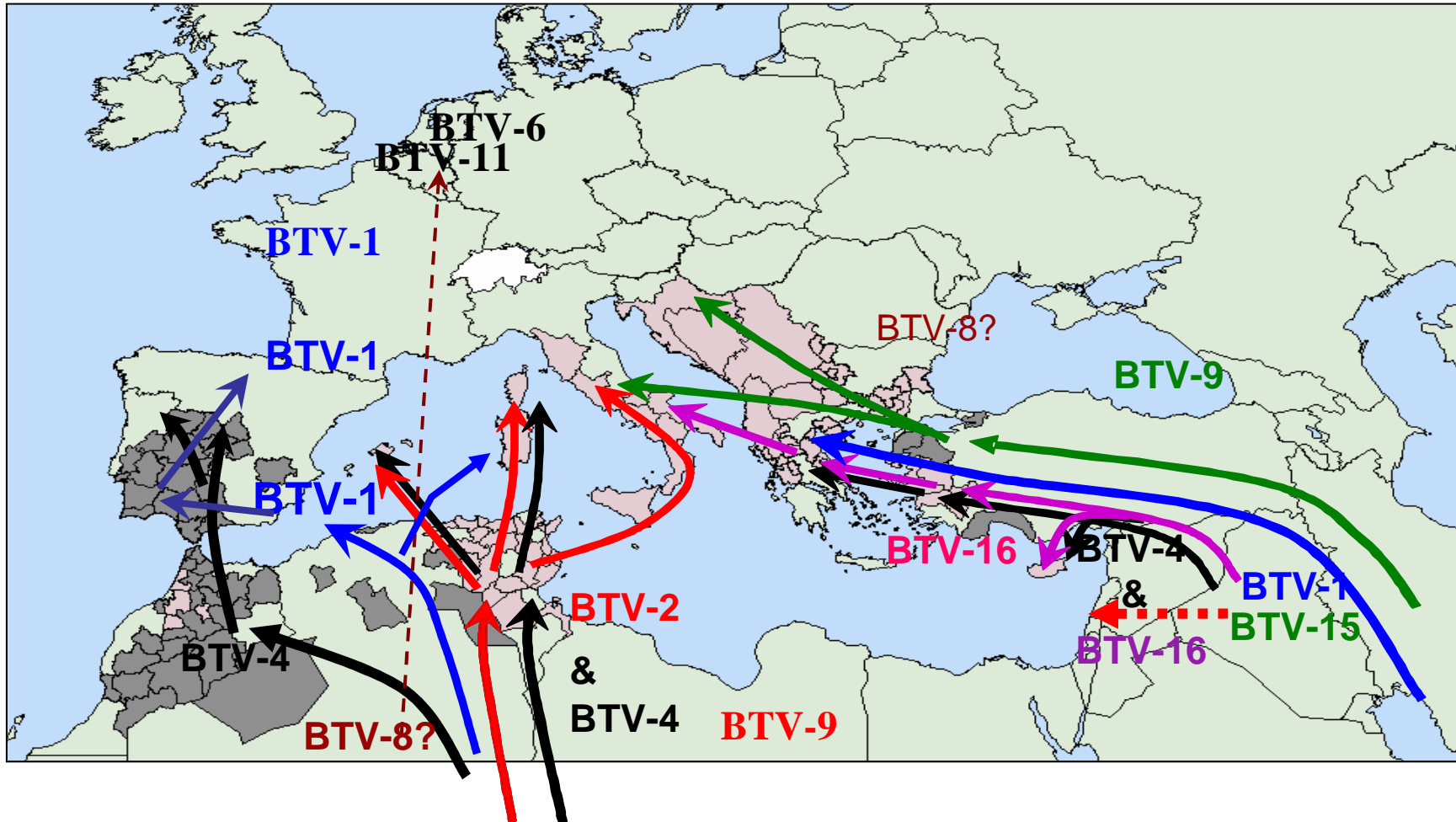
Vectors : *Culicoides*
(*imicola*,...)
> 1,500 species



1998: indemne de BTV



Emergences 2006-2012



2011 en Europe : Schmalleberg



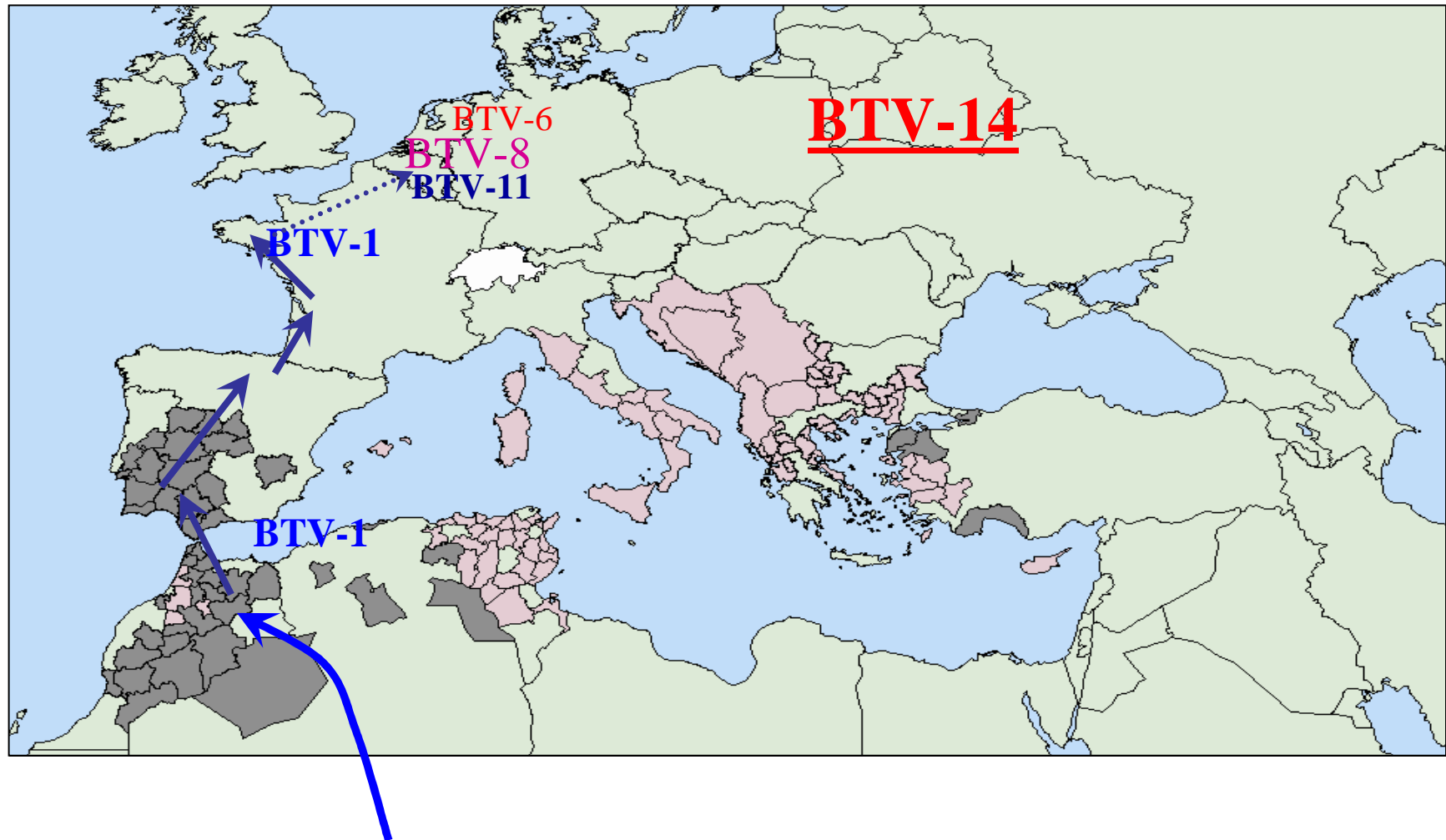
- Allemagne : Août et Octobre 2011

- Cas de diarrhées fébriles rapportés dans une vingtaine d'élevages bovins en Rhénanie du Nord-Westphalie

Diagnostic (FLI) :

- Séquencage sans *a priori* (100 prélèvements sanguins, 14 fermes) → nouveau virus retrouvé chez 9 animaux malades (*Orthobunyavirus*, *Bunyaviridae*).

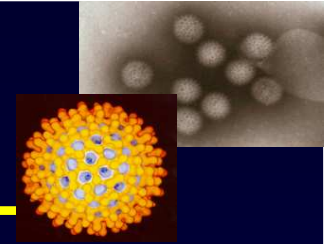
2012 en Europe : BTV-14



Interaction du BTV avec la réponse innée de l'hôte

- **Bases de l'immunité innée antivirale**
- Induction de la synthèse d'interféron par le BTV
- Action du BTV sur la voie interféron

Immunité innée : un mécanisme universel et conservé

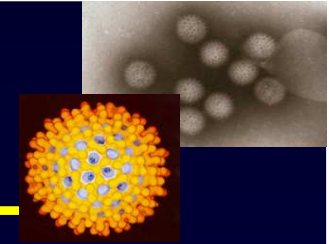


- Tous les organismes pluricellulaires possèdent un système de défense contre les infections.
- Pour les vertébrés, la réponse de l'hôte peut se diviser en **immunité innée et adaptative**.
- Premier “filtre” des agents infectieux : **sentinelle** de la défense de l'organisme.



■ But : freiner, “interférer” avec la réplication virale pour contenir l'infection avant la mise en place de l'immunité adaptative.

L'interféron en thérapeutique



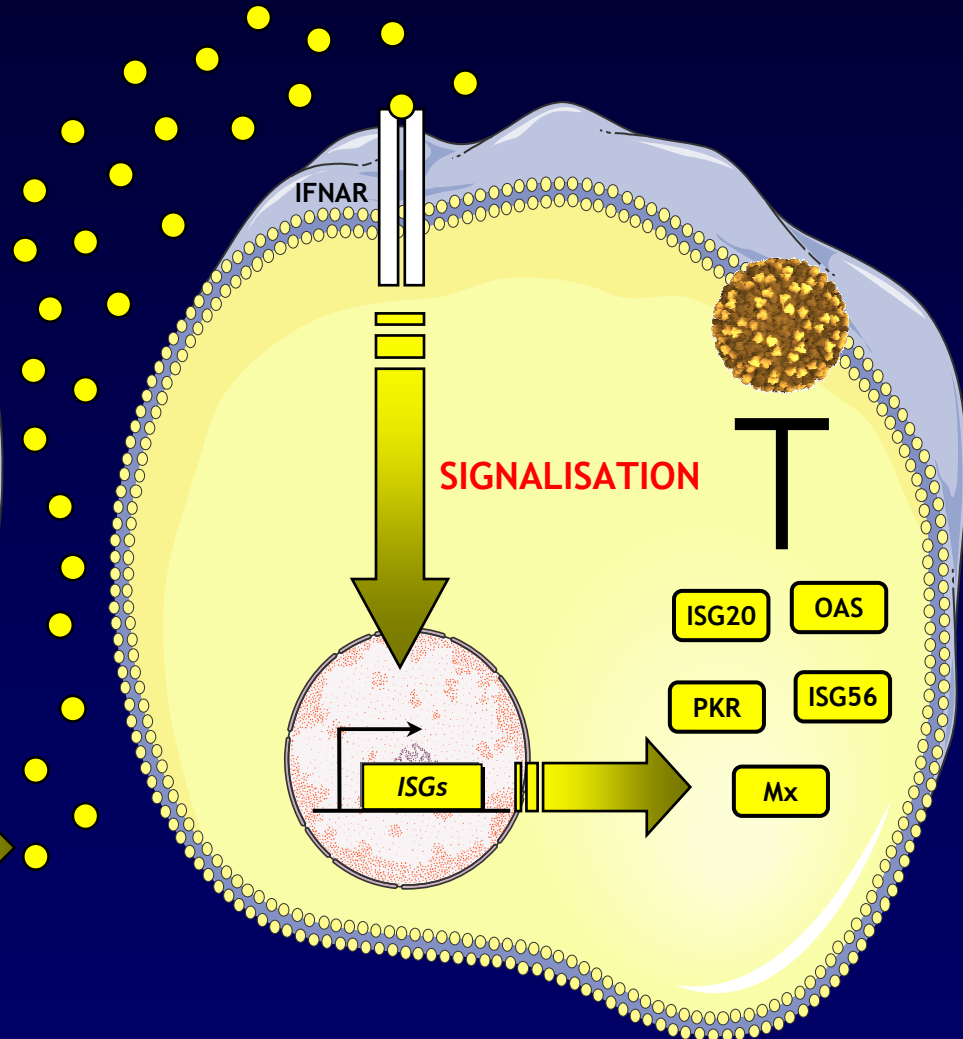
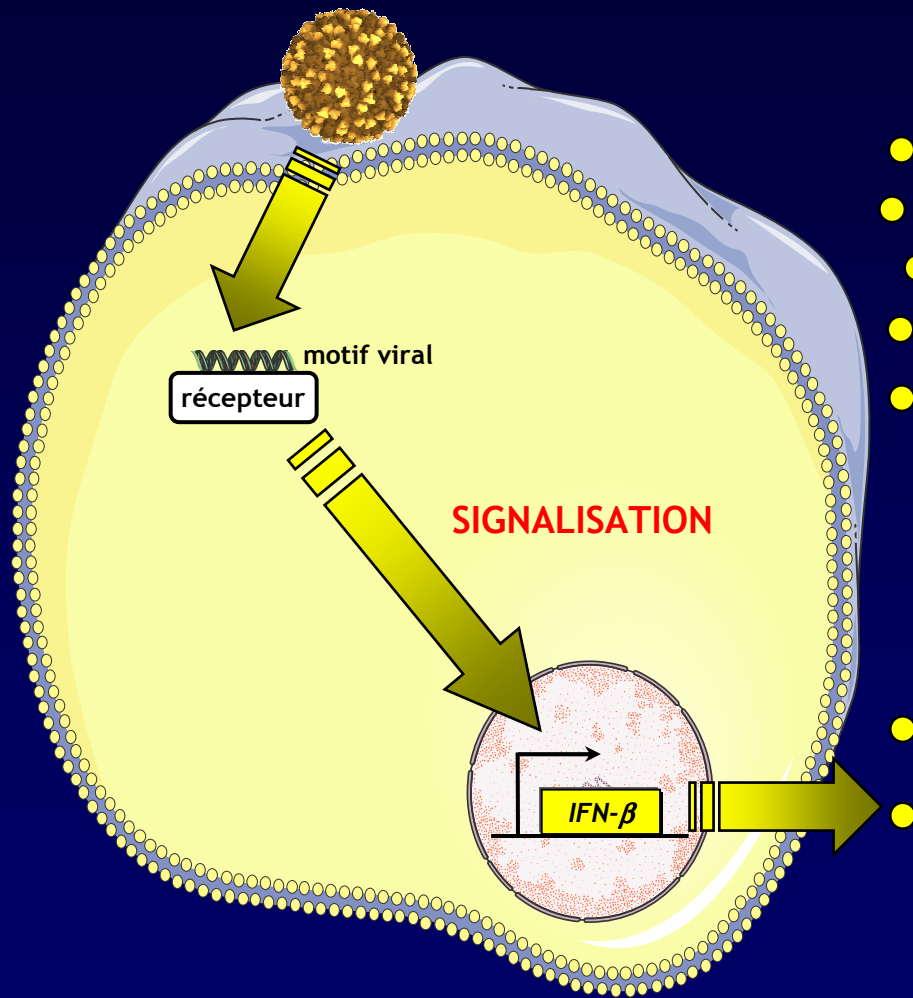
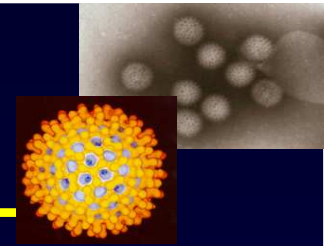
- ☐ Trois classes d'interférons :
 - ☀ IFN-I : $\alpha, \beta, \varepsilon, \kappa, \tau, \delta, \zeta, \omega, \nu$
 - ☀ IFN-II : γ
 - ☀ IFN-III : λ
- ☐ Thérapie antivirale : ☀ IFN- α (hépatites B et C ; IFN-pegylé)
- ☐ Thérapie anticancéreuse : ☀ IFN- α (leucémies, lymphomes)
- ☐ Sclérose en plaques : ☀ IFN- β
- ☐ Granulomatose septique chronique : ☀ IFN- γ (immunomodulateur)



☐ Médecine vétérinaire : IFN- ω

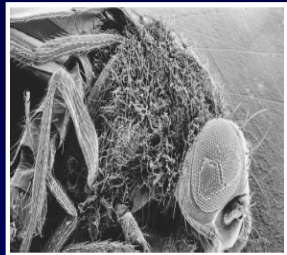
- ☀ Chats: infections au FeLV et/ou au FIV (stade clinique non terminal).
- ☀ Chiens: réduction des signes cliniques et de la mortalité causées par la parvovirose canine.

Voie de signalisation de l'interféron



Récepteurs *Toll*-like (TLR)

- 1985 : Identification du gène *Toll* ; rôle dans le développement embryonnaire de la drosophile.



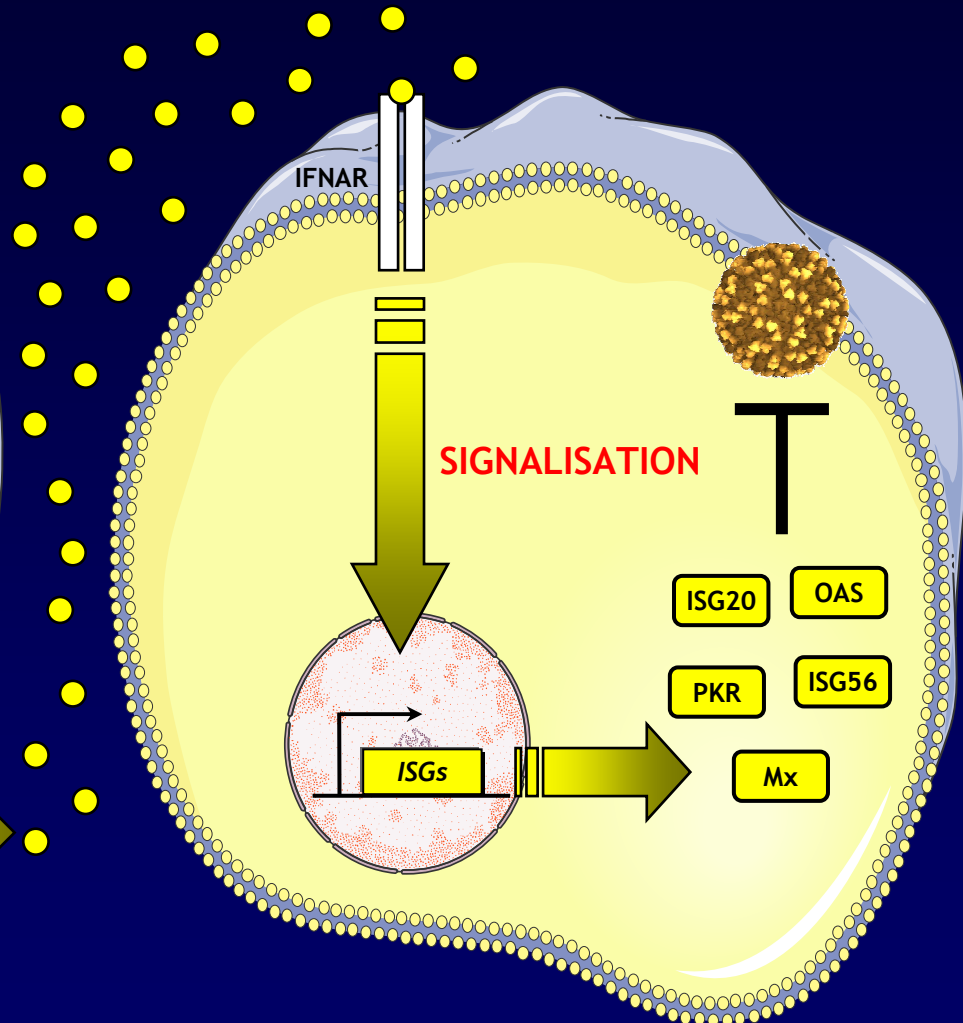
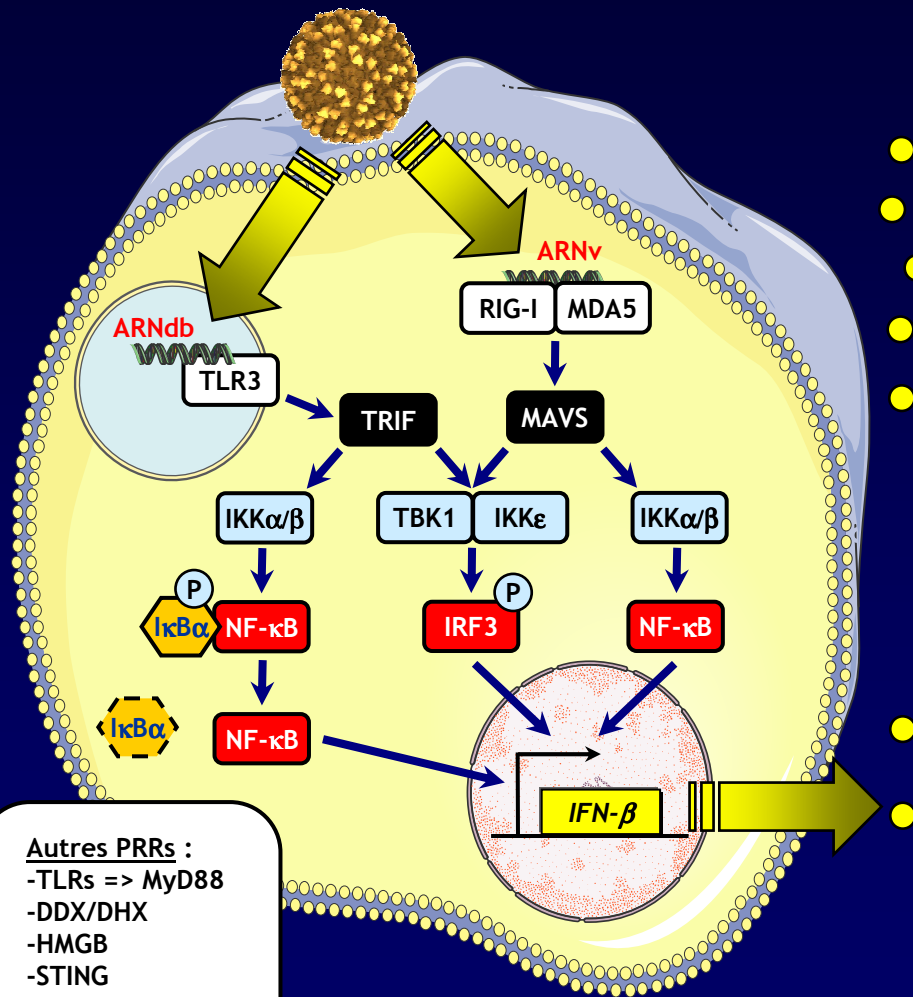
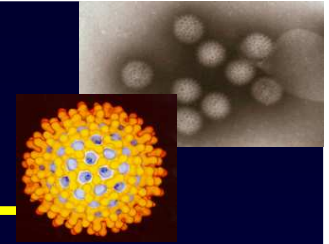
- 1996 : 1^{ère} démonstration du rôle de *Toll* dans l'immunité innée. Lemaitre *et al.* observèrent que des drosophiles *Toll*-déficientes présentaient une sensibilité accrue à *A. fumigatus*.



Jules HOFFMANN
Nobel 2011

- 1997 : identification de l'homologue humain de *Toll* (**Toll-like receptor ou TLR**) par Medzhitov et Janeway.
- On dénombre aujourd'hui une dizaine de TLRs dont :
 - **TLR7/8 : ARNs viraux**
 - **TLR3 : ARNdb viraux**

Voie de signalisation de l'IFN-I en réponse aux infections virales



- Autres PRRs :**
- TLRs => MyD88
 - DDX/DHX
 - HMGB
 - STING
 - DAI
 - RNA pol III
 - ...

Interaction du BTV avec la réponse innée de l'hôte

- **Bases de l'immunité innée antivirale**
- **Induction de la synthèse d'interféron par le BTV**
- **Action du BTV sur la voie interféron**

BLUETONGUE VIRUS-INDUCED INTERFERON SYNTHESIS

H. HUISMANS, Veterinary Research Institute, Onderstepoort



H. HUISMANS,
Onderstepoort

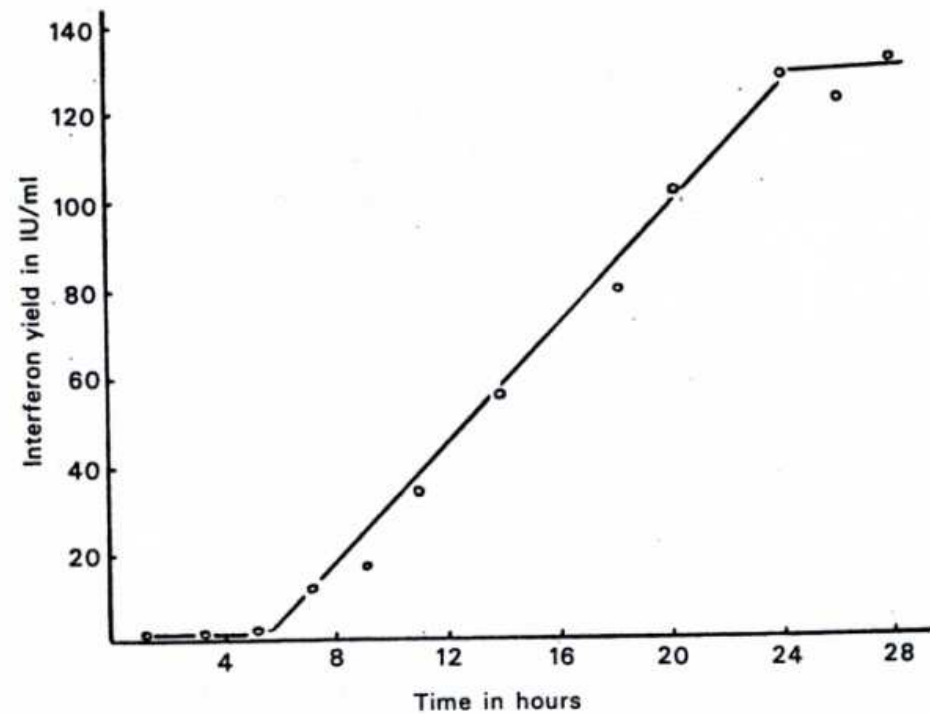
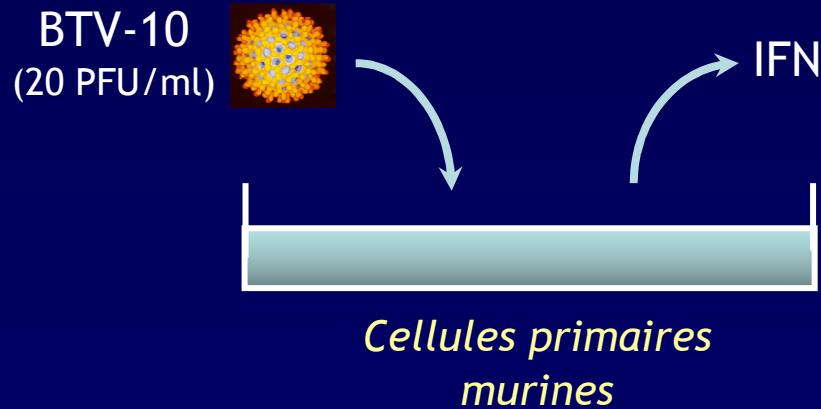
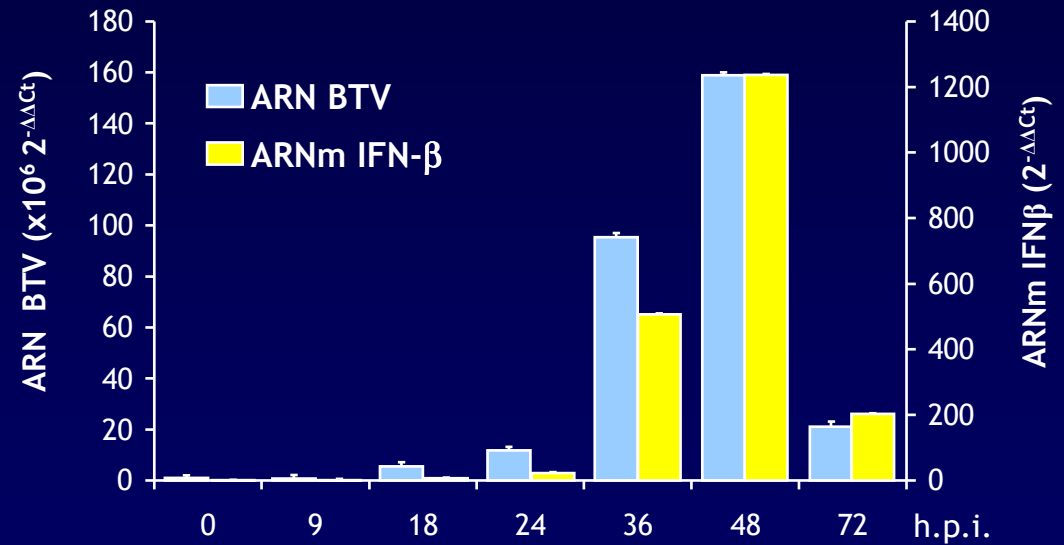
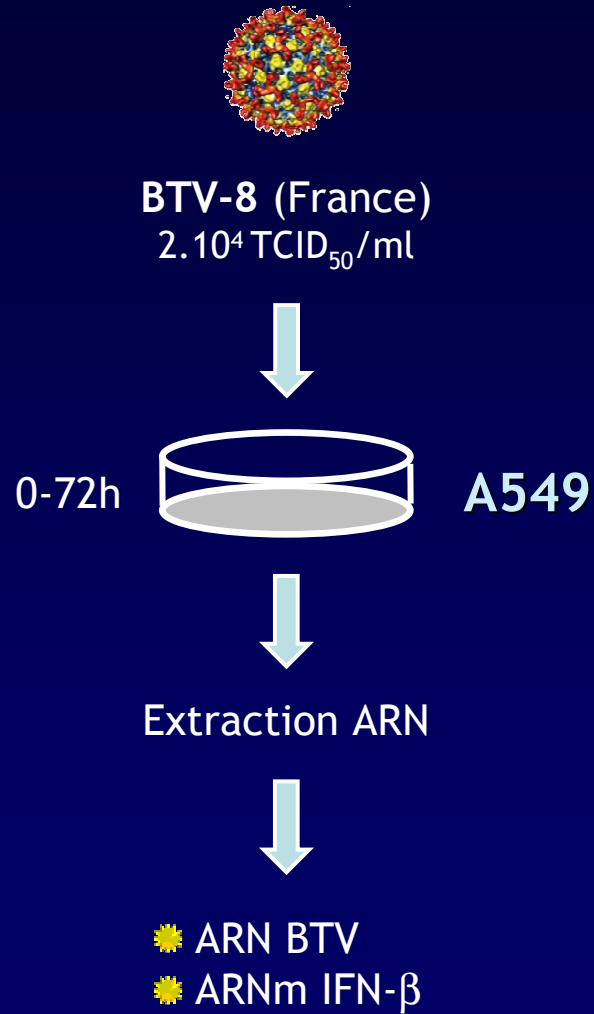
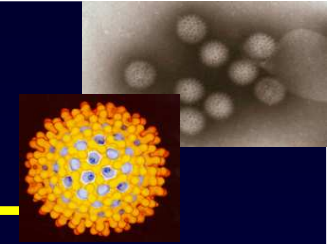
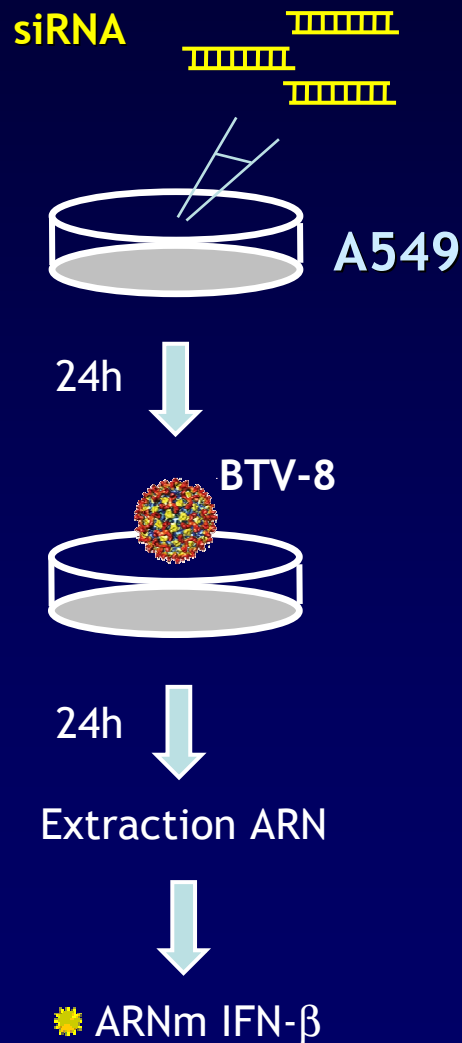
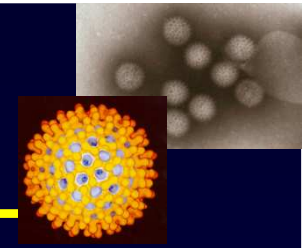


FIG. 1.—Kinetics of interferon production in ME cells induced by bluetongue virus Type 10A

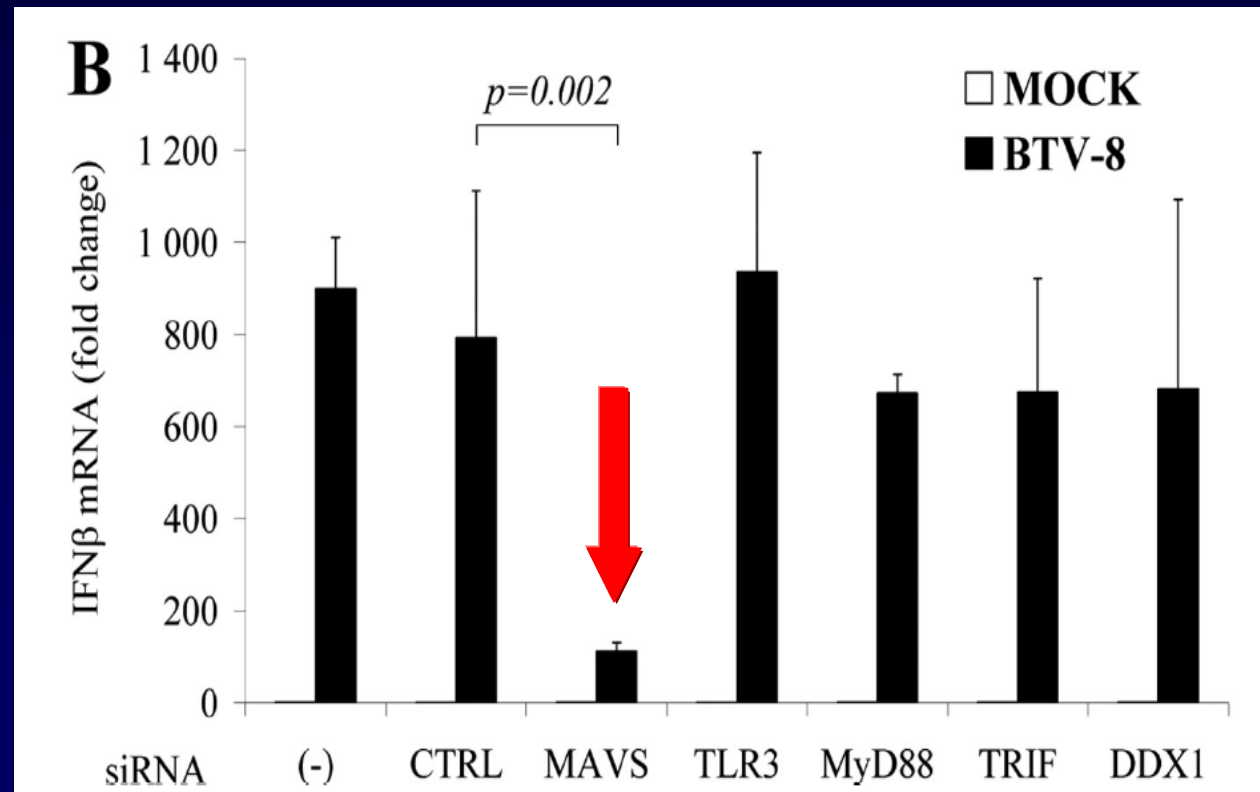
Induction de la production d'IFN- β par le BTV-8



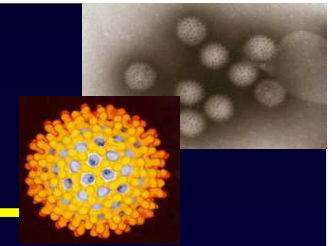
Implication de la voie des *RIG-I-like receptors* (RLR)



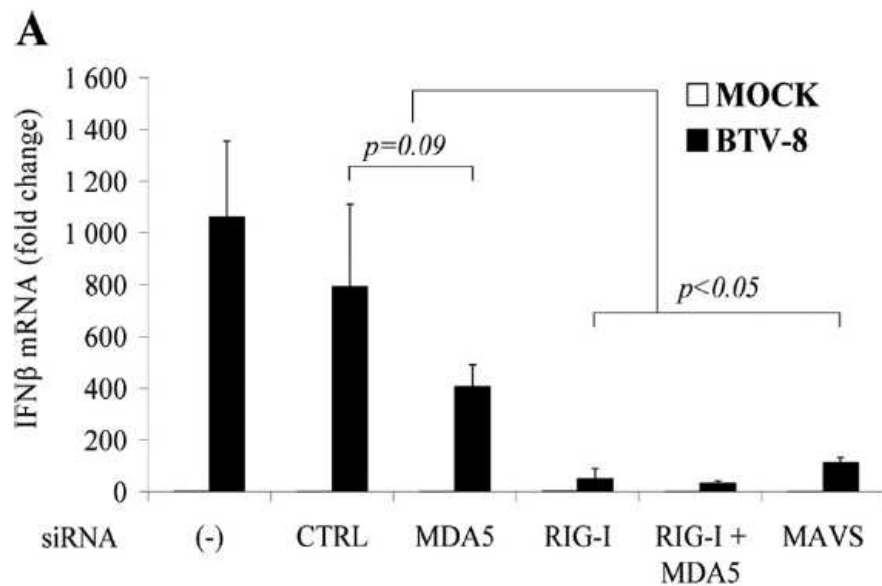
Chauveau et al. J Virol (2012)



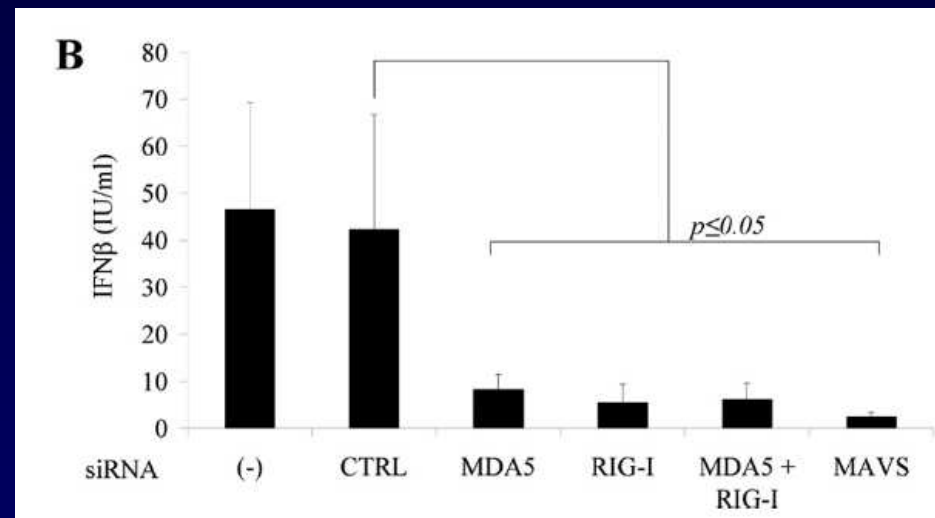
Implication de RIG-I et MDA5 dans la production d'IFN β médiée par le BTV



☀ ARNm IFN- β

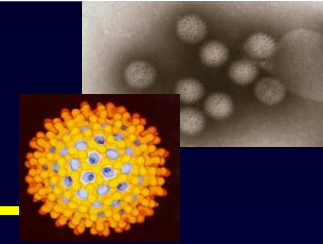


☀ ELISA IFN- β



Chauveau et al. J Virol (2012)

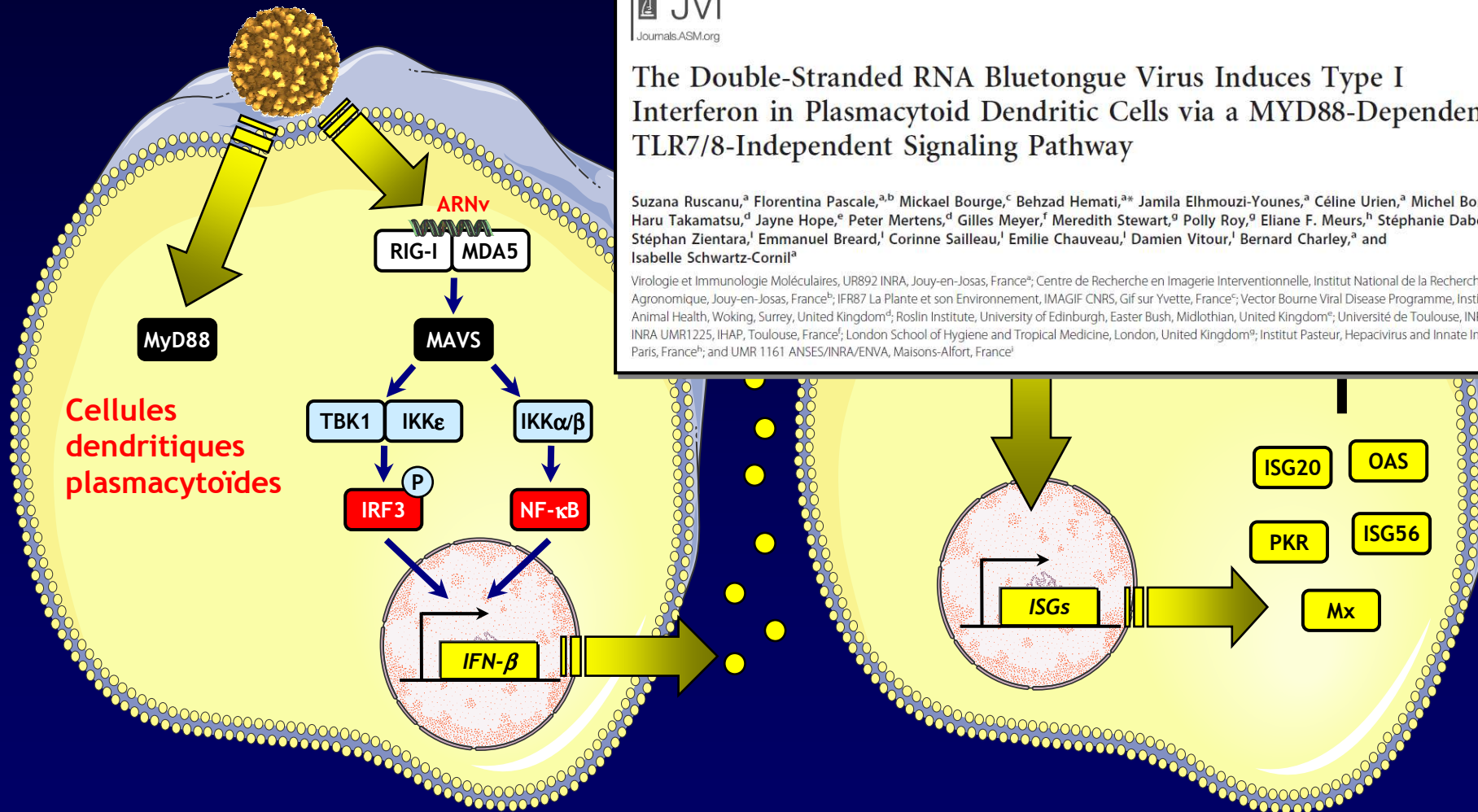
Voie de signalisation de l'IFN en réponse au BTV



The Double-Stranded RNA Bluetongue Virus Induces Type I Interferon in Plasmacytoid Dendritic Cells via a MYD88-Dependent TLR7/8-Independent Signaling Pathway

Suzana Ruscanu,^a Florentina Pascale,^{a,b} Mickael Bourge,^c Behzad Hemati,^{a*} Jamila Elhmouzi-Younes,^a Céline Urien,^a Michel Bonneau,^b Haru Takamatsu,^d Jayne Hope,^e Peter Mertens,^d Gilles Meyer,^f Meredith Stewart,^g Polly Roy,^g Eliane F. Meurs,^h Stéphanie Dabo,^h Stéphan Zientara,ⁱ Emmanuel Breard,ⁱ Corinne Sailleau,ⁱ Emilie Chauveau,ⁱ Damien Vitour,ⁱ Bernard Charley,^a and Isabelle Schwartz-Cornil^a

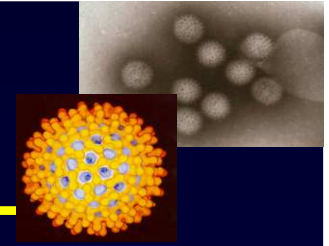
Virologie et Immunologie Moléculaires, UR892 INRA, Jouy-en-Josas, France^a; Centre de Recherche en Imagerie Interventionnelle, Institut National de la Recherche Agronomique, Jouy-en-Josas, France^b; IFR87 La Plante et son Environnement, IMAGIF CNRS, Gif sur Yvette, France^c; Vector Borne Viral Disease Programme, Institute for Animal Health, Woking, Surrey, United Kingdom^d; Roslin Institute, University of Edinburgh, Easter Bush, Midlothian, United Kingdom^e; Université de Toulouse, INP, ENVT, INRA UMR1225, IHAP, Toulouse, France^f; London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom^g; Institut Pasteur, Hepacivirus and Innate Immunity, Paris, France^h; and UMR 1161 ANSES/INRA/ENVA, Maisons-Alfort, Franceⁱ



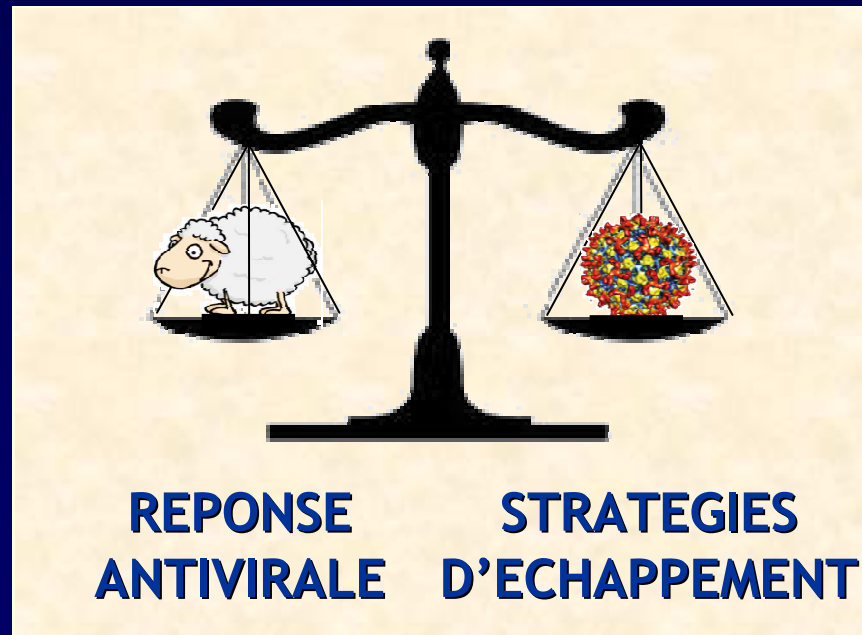
Interaction du BTV avec la réponse innée de l'hôte

- **Bases de l'immunité innée antivirale**
- **Induction de la synthèse d'interféron par le BTV**
- **Action du BTV sur la voie interféron**

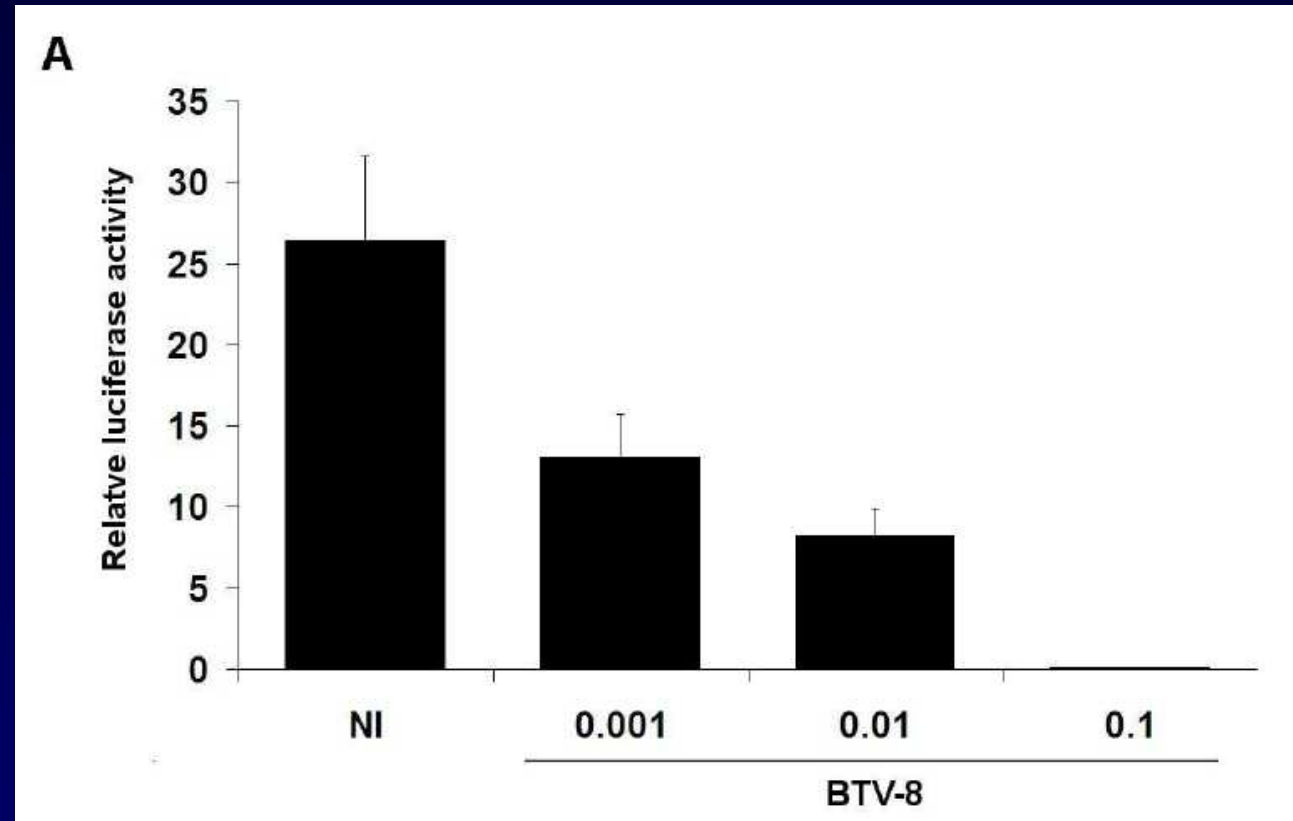
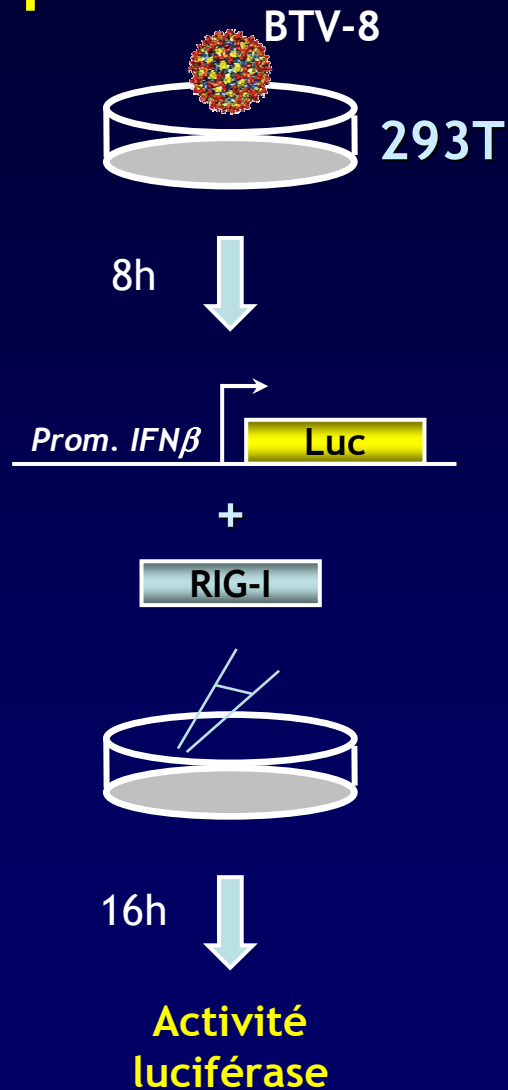
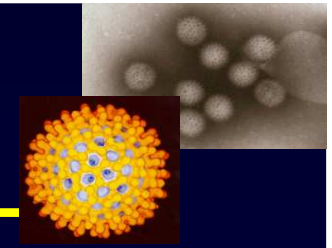
Virus et immunité innée : la grande évasion !



- ▣ L'immunité innée antivirale et en particulier la réponse IFN est **cruciale** dans la lutte contre l'infection.
- ▣ Pour échapper à cette réponse, la plupart des virus ont "développé" des **stratégies d'échappement** souvent élaborées.

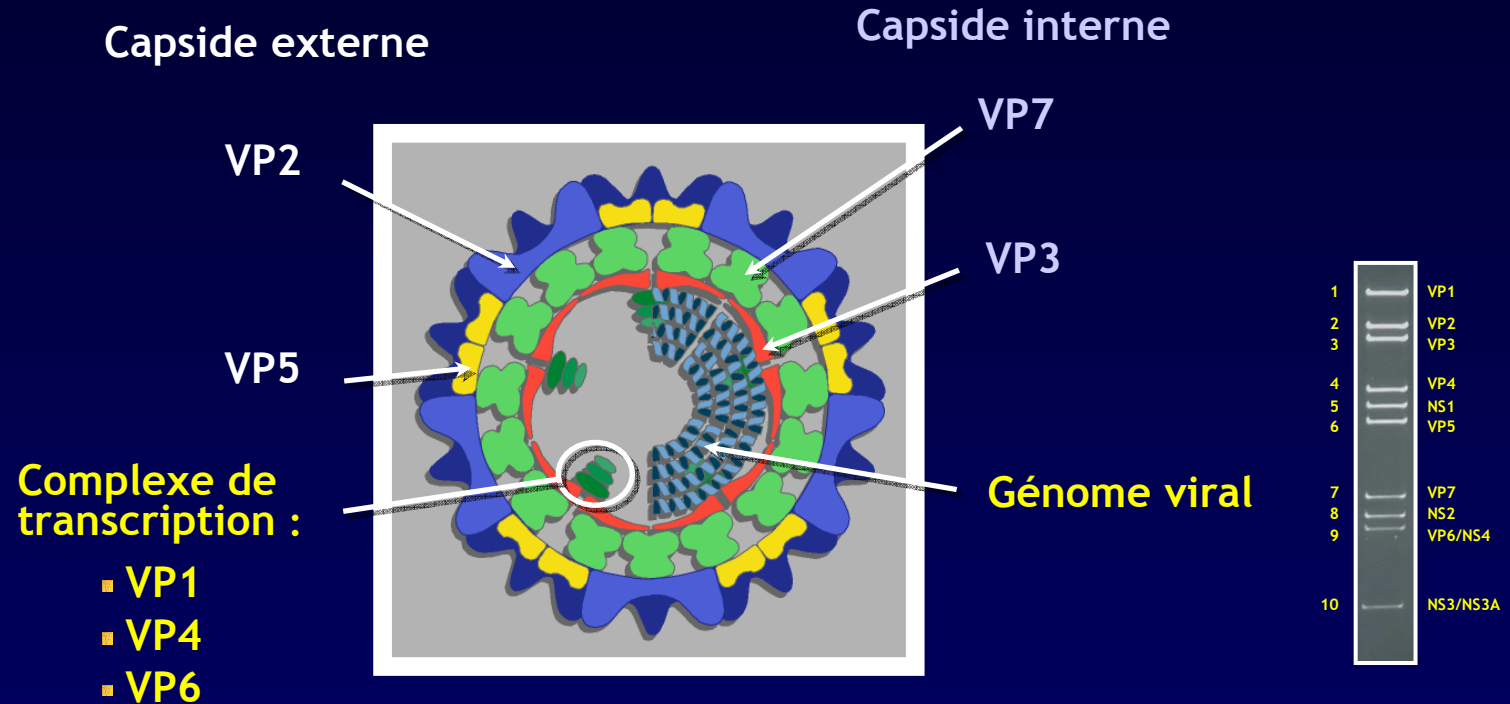
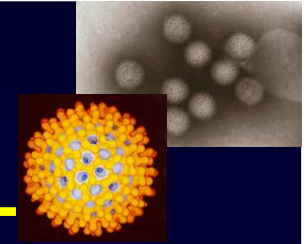


Le BTV bloque la voie des RIG-I-like receptors



Chauveau et al. J Virol (2013)

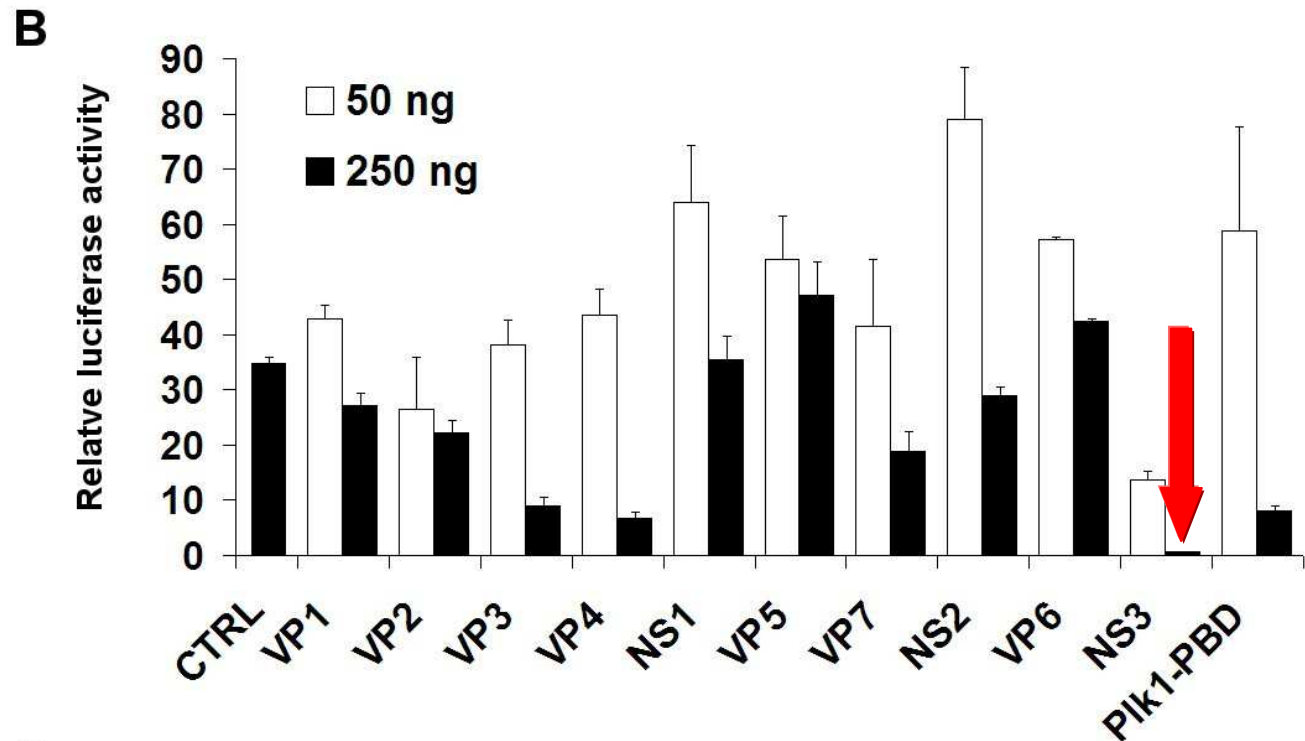
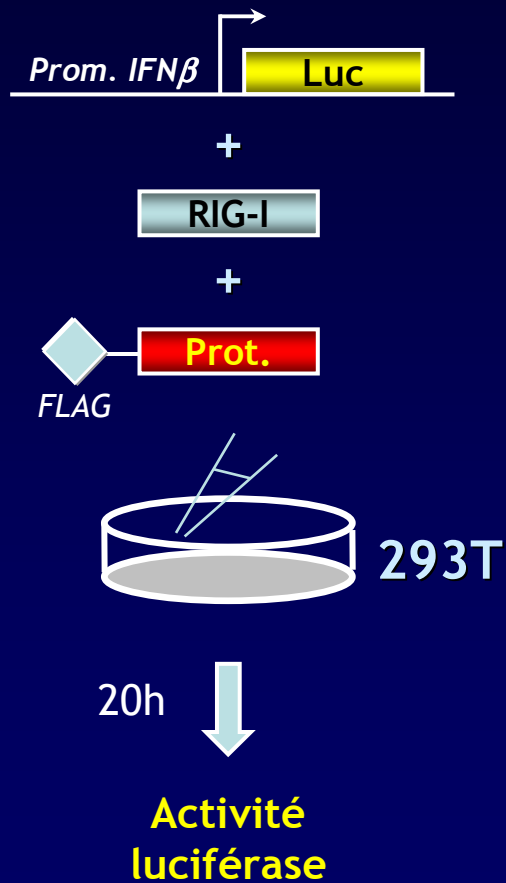
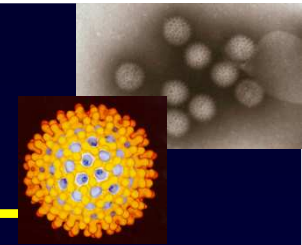
Le virus de la FCO (*bluetongue virus*, BTV)



Protéines non structurales (NS):

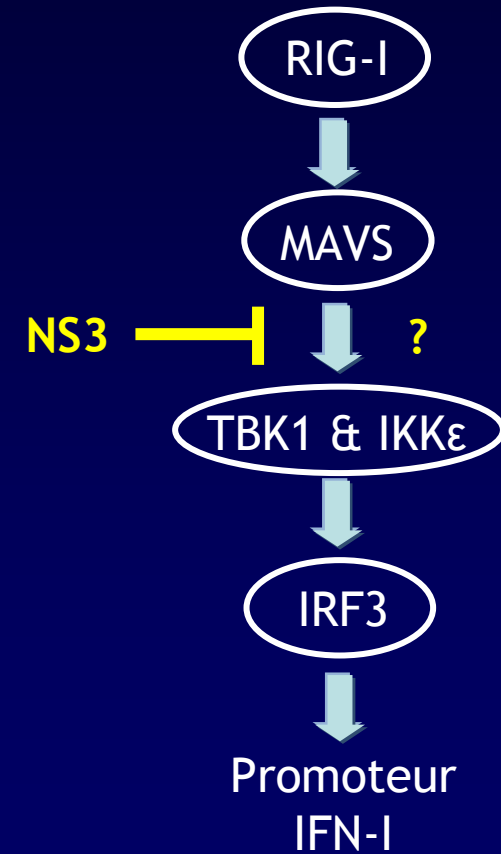
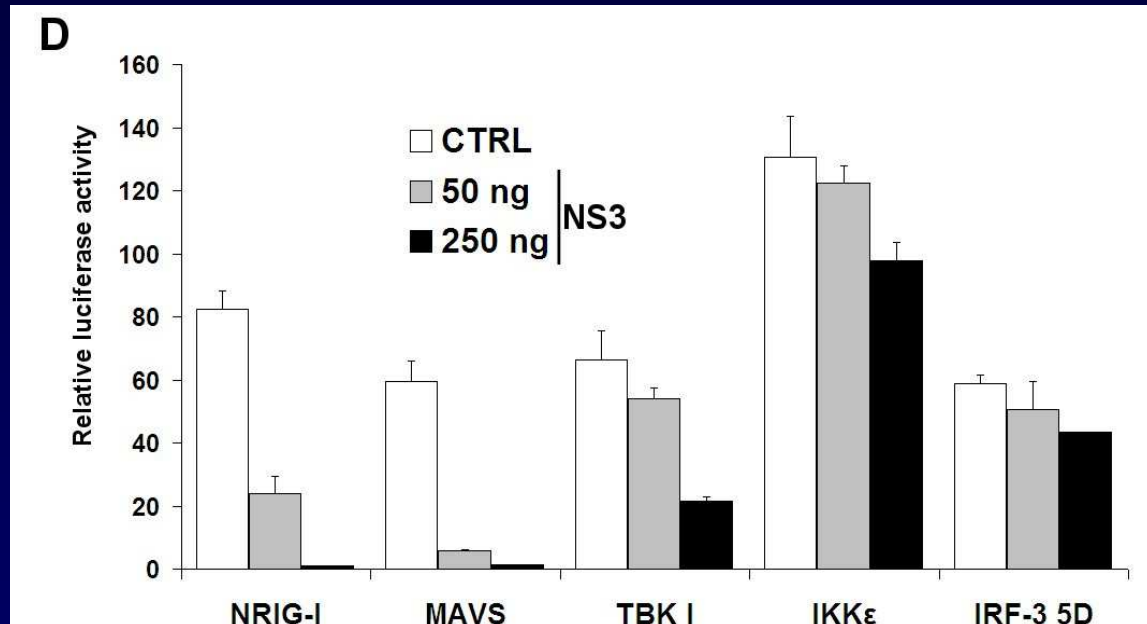
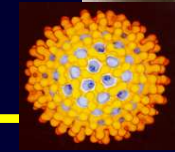
- **NS1** : pathogénèse cellulaire et morphogénèse du BTV (formation de tubules)
- **NS2** : assemblage virions et encapsidation ARN
- **NS3/3A** : relargage du virus
- **NS4** : pathogénèse virale

La protéine NS3 de BTV inhibe la synthèse des IFN-I

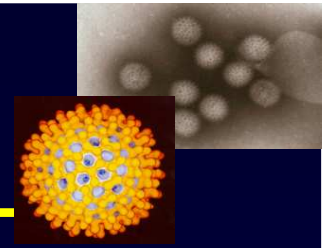


Chauveau et al. J Virol (2013)

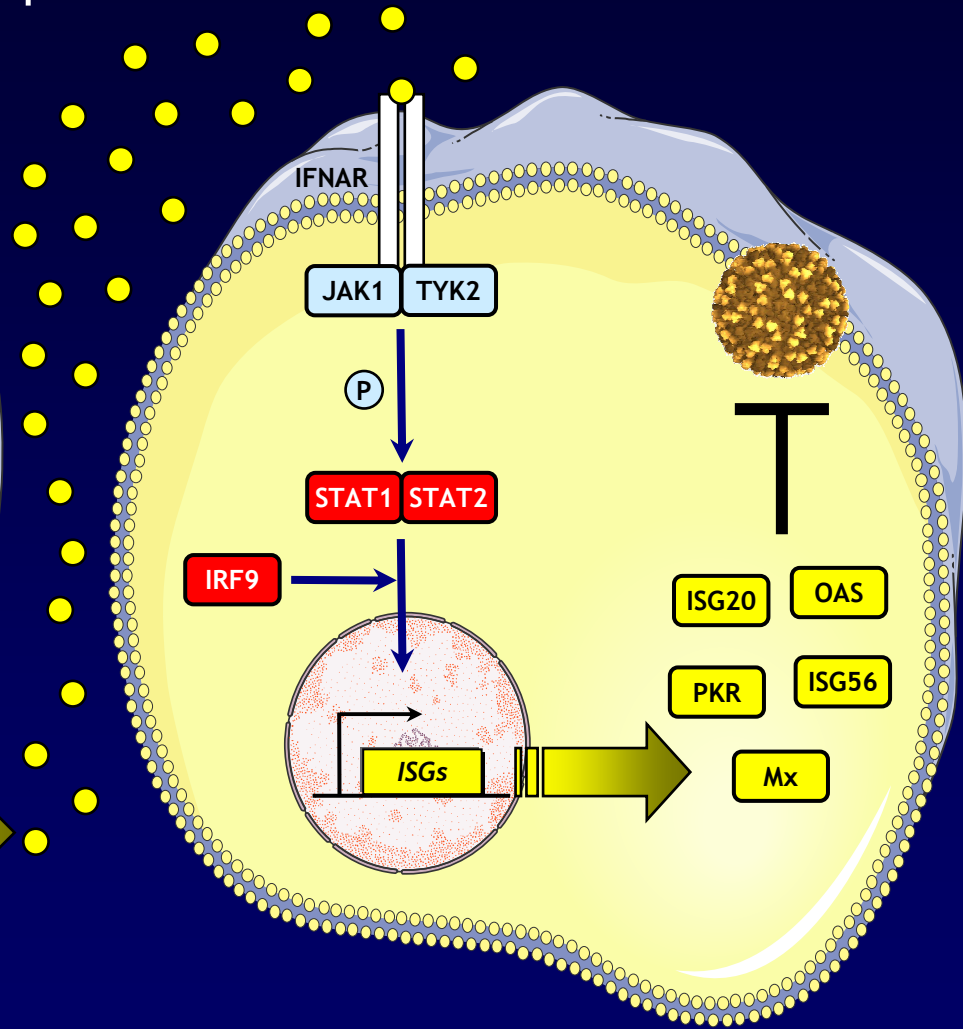
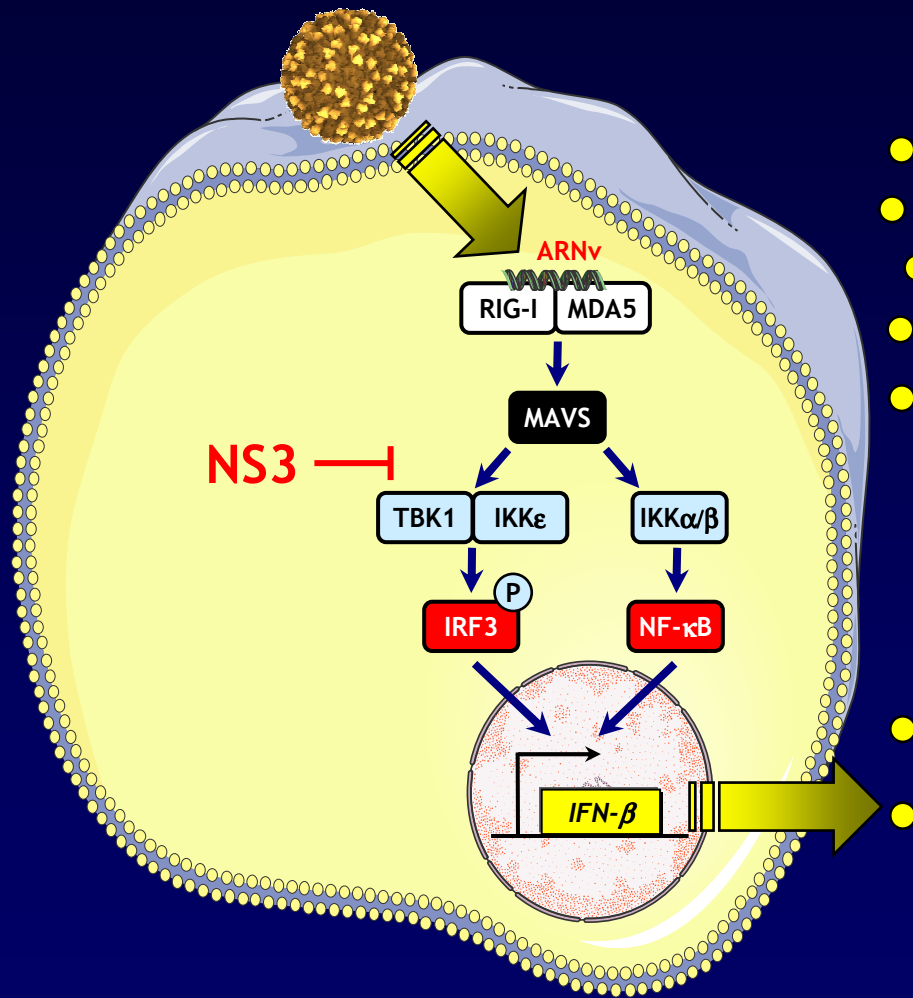
Action de NS3 sur les composants de la voie RLR



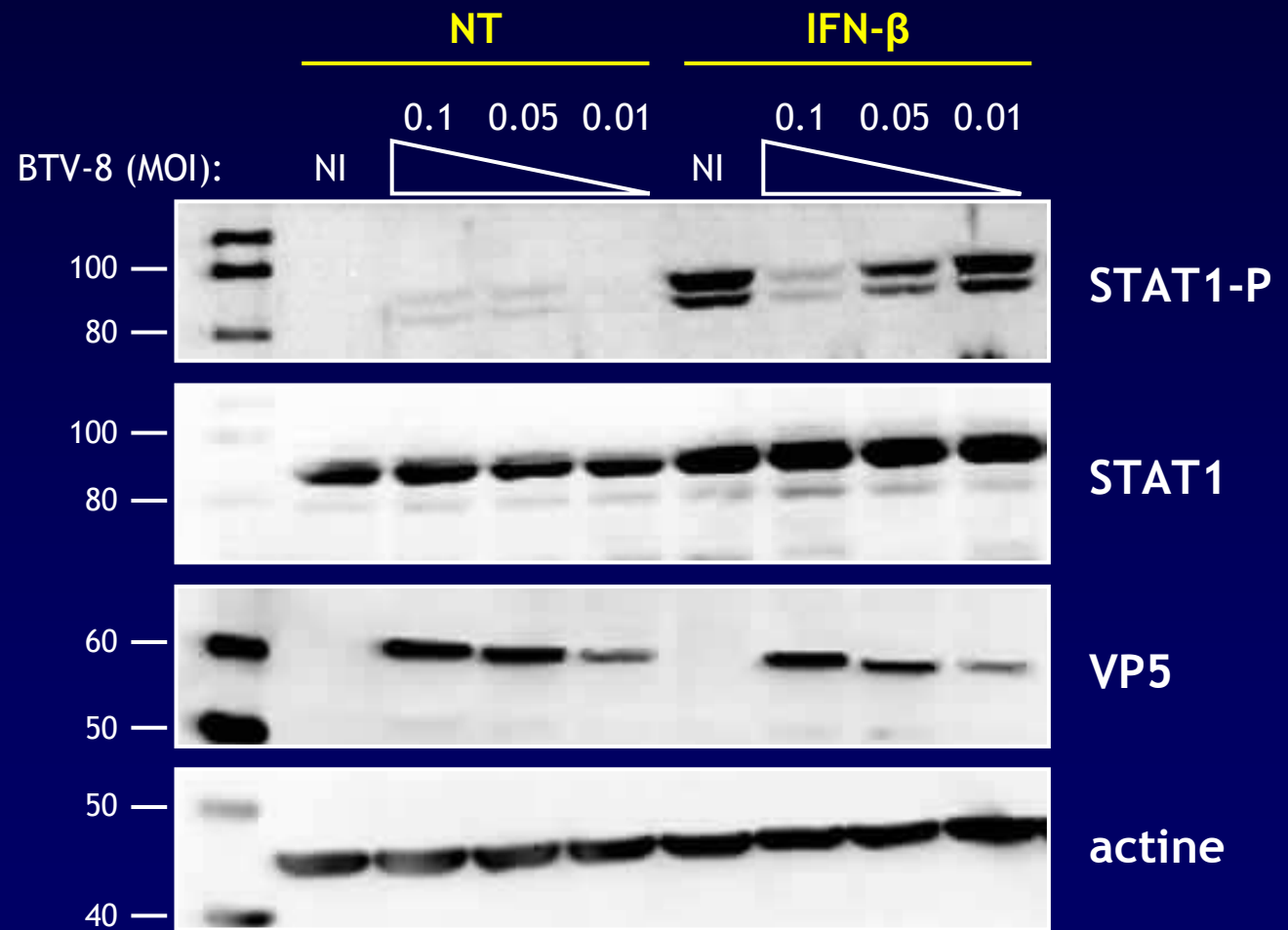
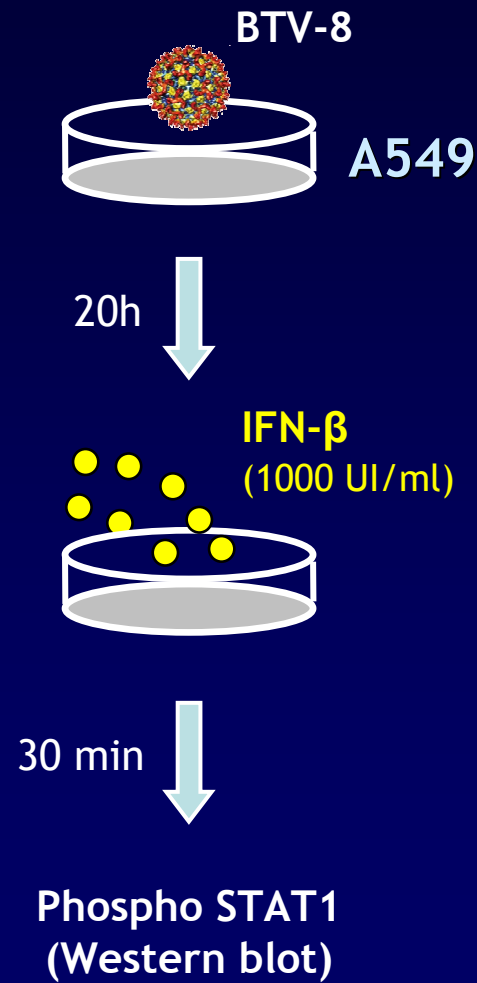
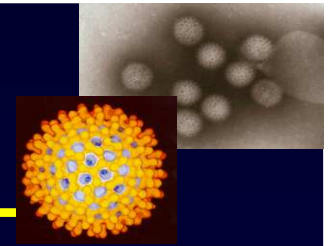
Effet du BTV sur la voie de signalisation de l'IFN-I



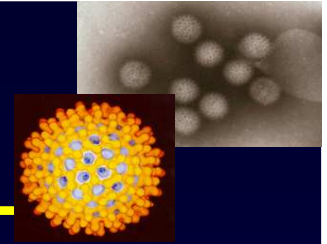
■ Effet du BTV sur la voie de réponse ?



Effet du BTV sur la phosphorylation de STAT1

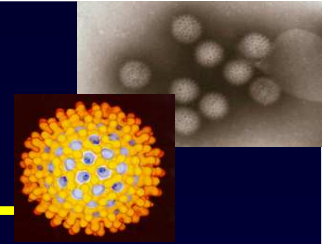


Conclusions



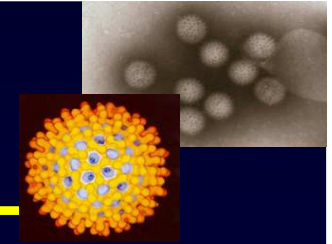
- ▣ BTV puissant inducteur de la synthèse d'IFN- α/β .
- ▣ Implication des ARN hélicases RIG-I/MDA5 dans la production des IFN- α/β et le contrôle de l'infection.
- ▣ La protéine NS3 de BTV est un antagoniste de la voie de synthèse des IFN- α/β .
- ▣ Le BTV bloque également la voie de réponse des IFN- α/β en inhibant la phosphorylation de STAT1.

Perspectives



- ▣ Quel est le mécanisme d'action de NS3 ?
- ▣ Comment le BTV bloque-t-il la voie de réponse des IFN- α/β ?
- ▣ Ces mécanismes sont-ils conservés entre souches virales ? entre espèces animales ?
- ▣ Lien avec la sensibilité de l'infection ?

Remerciements



UMR1161 Virologie (Maisons-Alfort)

Emilie Chauveau
Virginie Doceul
Estelle Lara
Julie Gouzil
Emmanuel Bréard
Corinne Sailleau
Cyril Viarouge
Stéphan Zientara

INRA (Jouy-en-Josas)

Isabelle Schwartz-Cornil
Bernard Charley
Suzana Ruscanu

Institut Pasteur (Paris)

Pierre-Olivier Vidalain
Eliane Meurs
Stéphanie Dabo

UMR1125 (Toulouse)

Gilles Meyer

