

Séances plénières et conférences

C1

Évolution, adaptation et dispersion des lyssavirus

Hervé Bourhy, Laurent Dacheux, Cécile Troupin,
Florence Larrous, Emilie Bonnaud
*Unité dynamique des lyssavirus et adaptation à l'hôte (DyLaH),
Institut Pasteur de Paris, 28 rue du docteur Roux, 75724 Paris, France
<herve.bourhy@pasteur.fr>*

L'émergence virale résulte de mécanismes complexes qui déterminent la capacité d'un virus à se maintenir dans ses principales espèces hôtes, à être transmis en série à une nouvelle espèce hôte et à initier un processus pathologique responsable de la maladie. De ce point de vue, les lyssavirus (famille des *Rhabdoviridae*), les agents responsables de la rage, une encéphalomyélite aiguë et presque invariablement mortelle chez l'homme, représentent un cadre d'étude pour examiner la relation entre la diversité génétique du virus, les facteurs environnementaux et anthropogéniques d'une part et l'émergence et la diffusion d'un virus d'autre part. En effet, la circulation de ces virus est maintenue au travers de nombreux cycles épidémiologiques spécifiques associés à plusieurs espèces animales des ordres *Carnivora* et *Chiroptera*. À ce titre nous examinerons les connaissances actuelles concernant l'histoire naturelle des lyssavirus et du virus de la rage et en particulier les mécanismes évolutifs en lien avec le franchissement de la barrière d'espèce. Nous examinerons aussi comment il est aujourd'hui possible au travers d'études expérimentales et d'analyses phylogénétiques mises en œuvre dans différents contextes épidémiologiques de comprendre les mécanismes de diffusion et d'émergence impliqués afin de mieux rendre les méthodes de contrôle plus efficaces.

C2

Les virus préfèrent les zones cultivées aux zones sauvages

Philippe Roumagnac
*Biologie et génétique des interactions plantes-parasites pour la protection intégrée (BGPI), INRA UR0385, Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement [Cirad] UMR54, Campus international de Baillarguet, TA 41 / K, 34398 Montpellier cedex 05, France
<philippe.roumagnac@cirad.fr>*

Une étude de métagénomique spatiale réalisée dans la région floristique du Cap en Afrique du Sud et en Camargue a récemment révélé deux résultats principaux. Elle montre tout d'abord que les infections virales sont significativement plus fréquentes en zone cultivée qu'en zone naturelle, suggérant que le regroupement et la concentration d'organismes génétiquement proches (les variétés cultivées) favorisent les épidémies. Ces travaux indiquent par ailleurs que le compartiment naturel, encore largement inexploré en termes de biodiversité des microorganismes, recèle une grande quantité de virus des plantes encore non connus et non caractérisés, suggérant qu'une meilleure connaissance de ces zones bordant les parcelles agricoles pourrait permettre de mieux comprendre l'émergence des maladies des plantes.

C3

Tara Océans et virus

Nigel Grimsley
*Biologie intégrative des organismes marins (BIOM), Université Pierre et Marie Curie, Paris 6, CNRS UMR7232, 1 avenue de Fontaulé 66650 Banyuls-sur-Mer, France
<nigel.grimsley@obs-banyuls.fr>*

Les microbes unicellulaires représentent environ 90 % de la biomasse de l'océan et produisent environ 50 % de l'oxygène de notre planète [1], mais ils sont dépassés en nombre par environ 10³⁰ virus. Les virus sont une force écologique majeure, influençant à la fois la diversité microbienne par la sélection naturelle du plancton résistant aux virus et l'exportation de carbone, en lysant environ 10²³ cellules/jour. L'expédition mondiale Tara Océans a produit environ 500 érabases de données génomiques, ce qui offre une possibilité sans précédent de cataloguer les génomes existants de virus marin à ADN, et des données géophysiques et biologiques de haute qualité. Les bactériophages sans gaine contractile sont les plus abondants [2]. 1600 nouveaux génomes viraux ont été rassemblés [3] à partir de diverses populations [4], et des connaissances plus spécifiques sur divers processus biologiques ont été acquises [3, 5-7]. Les grands virus à ADN des eucaryotes sont abondants et diversifiés [8-10], et notre laboratoire a récemment montré que la résistance aux prasinovirus peut être acquise et provoque des changements importants dans le génome de l'algue phytoplanctonique *Ostreococcus tarsi* [11]. Les séquences codant les retrotranscriptases sont très fréquentes dans les méta-génomes [12], mettant en évidence des éléments mobiles envahissants et divers virus à ARN. De nouvelles techniques de dénombrement des virus [14] et d'analyse du séquençage à haut débit ont été mises au point [14, 15]. Des analyses multidisciplinaires combinant biogéographie, mesures physico-chimique et diversité biologique ont permis de mieux comprendre la structure dynamique des populations océaniques [4, 15-18].

1. Suttle CA. *Nat Rev Microbiol* 2007 ; 801 : 5.
2. Brum JR et al. *ISME J*. 2013 ; 1738 : 7.
3. Nishimura Y et al. *mSphere* 2017 ; e00359 : 2.
4. Brum JR et al. *Science* 2015 ; 1261498 : 348.
5. Roitman S et al. *Environ Microbiol* 2015 ; 5100 : 17.
6. Fridman S et al. *Nat Microbiol* 2017 ; 1350 : 2.
7. Simmonds P et al. *Nature Rev Microbiol* 2017 ; 161 : 15.
8. Clerissi C et al. *Appl Environ Microbiol* 2014 ; 3150 : 80.
9. Clerissi C et al. *Environ Microbiol Rep* 2015; 979: 7.
10. Hingamp, P et al. *ISME J* 2013 ; 1678 : 7.
11. Yau, S et al. *PLOS Pathog* 2016 ; e1005965 : 12.
12. Lescot, M et al. *ISME J* 2016 ; 1134 : 10.
13. Cunningham BR et al. *Appl Environ Microbiol* 2015 ; 2995 : 81.
14. Alberti A et al. *Sci. Data Sci. Data* 2017 ; 170093: 4.
15. Solonenko SA et al. *BMC Genomics* 2013 ; 320 : 14.
16. Guidi L et al. *Nature* 2016 ; 465 : 532.
17. Roux S et al. *Nature* 2016 ; 689 : 537.
18. Villar E et al. *Science* 2015 ; 1261447 : 348.

C4

Détournement de la machinerie d'O-GlcNAcylation par l'oncoprotéine TAX du rétrovirus HTLV-1

Damien Groussaud¹, Mostafa Khair², Armelle Tollenaere¹,
Laetitia Waast¹ Mei-Shiue Kuo², Marianne Mangeney¹,
Christophe Martella¹, Yann Fardini², Solène Coste²,
Mouloud Souidi¹, Laurence Bénéit¹, Tarik Issad², Claudine Pique¹
¹ *Équipe rétrovirus, quiescence et prolifération (Institut Cochin), Inserm U1016, CNRS UMR 8104, Université Paris Descartes, 22 rue Méchain, 75014 Paris, France*
² *Équipe signalisation de l'insuline et du glucose, et glucotoxicité (Institut Cochin), Inserm U1016, CNRS UMR 8104, Université Paris Descartes, 22 rue Méchain, 75014 Paris, France
<claudine.pique@inserm.fr>*

Le virus T-lymphotrope humain de type 1 (HTLV-1) infecte environ 10 millions de personnes dans le monde et est responsable de deux pathologies, la leucémie aigüe de l'adulte, prolifération maligne de lymphocytes T CD4+ et une maladie inflammatoire, la paraparésie spastique tropicale. La protéine régulatrice Tax est un acteur central de ces deux maladies, par ces propriétés oncogéniques et son rôle de transactivateur. En effet, Tax contrôle la transcription à partir du promoteur localisé dans la séquence répétée terminale 5' (LTR 5') et est donc nécessaire pour la production des ARNm viraux, incluant son propre transcrit, à l'exception de ceux

contrôlés par le LTR 3' codant l'autre oncoprotéine virale, HBZ. Le promoteur du LTR 5' contient 3 répétitions portant un élément de réponse au facteur de transcription CREB et sa transactivation passe donc par le recrutement par Tax de dimères de CREB phosphorylés sur la sérine 133. Outre la phosphorylation, l'activité de CREB est modulée par la O-GlcNAcylation. Celle-ci consiste en l'ajout de N-acétylglucosamine (GlcNAc), produit à partir du glucose par la voie de biosynthèse des hexosamines, au groupement hydroxyle des résidus sérine ou thréonine. Cette réaction est catalysée par deux enzymes fonctionnant en complexe, l'O-GlcNAc transférase (OGT), qui ajoute le GlcNAc et l'O-GlcNAcase (OGA), qui le retire. Des dérégulations de la O-GlcNAcylation sont observées dans de nombreux cancers, incluant des leucémies. Ceci nous a menés à explorer le statut de la O-GlcNAcylation dans les lymphocytes T transformés par le HTLV-1. Nous avons mis en évidence un même niveau de production de l'OGT mais une plus forte expression de l'OGA dans les lignées de lymphocytes T transformés par le HTLV-1, en comparaison avec des lignées contrôles. Néanmoins, cette augmentation d'expression est corrélée à une activité enzymatique spécifique plus faible, montrant que les lymphocytes T transformés par le HTLV-1 produisent, en plus grande quantité, une OGA moins active. L'expression de Tax est suffisante pour inhiber l'activité de l'OGA et Tax est non seulement capable d'interagir avec le complexe OGT/OGA mais surtout d'inhiber l'activité de l'OGA associée à l'OGT. Ce processus conduit à une augmentation de l'O-GlcNAcylation des protéines cellulaires, incluant celle de CREB. Au niveau du promoteur viral, nos données montrent, d'une part, que le traitement des cellules avec un inhibiteur pharmacologique de l'OGA augmente la transactivation par Tax du LTR 5' et d'autre part, que contrairement à la protéine sauvage, la surexpression d'une protéine CREB mutée au niveau du site de O-GlcNAcylation majeur ne permet pas d'augmenter la transactivation par Tax. Enfin, nous avons pu détecter la présence de l'OGT et de l'OGA sur les séquences promotrices du LTR 5'.

Ce travail révèle une nouvelle facette de la relation HTLV-1/hôte, à savoir la capacité de Tax à détourner le complexe de O-GlcNAcylation pour favoriser l'activation du promoteur viral. Ces données ouvrent également une nouvelle piste de recherche concernant le lien entre le métabolisme cellulaire, ici lié au glucose, et l'expression virale.
(DG, MK et AT : co-premiers auteurs, TI et CP : co-derniers auteurs.)

C5 Manipulation de la réponse antivirale par le suppresseur de silencing P0 de polérovirus

Pascal Genschik
Institut de biologie moléculaire des plantes du CNRS (IBMP-CNRS),
CNRS UPR2357, 12, rue du général Zimmer 67084 Strasbourg, France
<pascal.genschik@ibmp-cnrs.unistra.fr>

Le « RNA silencing » médié par de courts ARN interférents (siRNAs) est un mécanisme de défense antiviral conservé au cours de l'évolution chez les plantes supérieures et les invertébrés. Dans ce processus, les siRNAs dérivés du virus sont incorporés dans le complexe RISC (*RNA induced silencing complex*) pour guider la dégradation de l'ARN viral correspondant. Chez *Arabidopsis*, un composant clé du RISC est la protéine ARGONAUTE1 (AGO1), qui lie les duplex siRNA résultant de l'activité de clivage par DICER-LIKE4 et 2 (DCL2/4), et agit en utilisant un brin du duplex afin de cliver l'ARN viral de manière séquence spécifique. Dans la plante, les niveaux de la protéine AGO1 sont modulés à la fois au niveau post-transcriptionnel et post-traductionnel. Notre travail a précédemment montré que le suppresseur du « RNA silencing » P0 du virus de la mosaïque jaune du navet (TuYV) induit la dégradation d'AGO1 et supprime ainsi la réponse antivirale de l'hôte (Bortolamiol *et al.*, 2007 ; Derrien *et al.*, 2012). La protéine P0 porte un motif F-box et assemble un complexe E3 ubiquitine ligase SCF_{P0} qui vraisemblablement conduit à l'ubiquitylation d'AGO1 avant sa dégradation dans la vacuole. Afin de comprendre le mécanisme de dégradation d'AGO1, nous avons mutagénisé à l'EMS une lignée transgénique P0 inductible et avons identifié des mutants suppresseurs insensibles à P0. Nous présenterons ici l'un de ces

mutants correspondant à un allèle intragénique d'AGO1, dans un domaine précédemment non caractérisé de la protéine. Nous discuterons également plus largement de l'importance de l'homéostasie de la protéine AGO1 et de la possibilité de générer une résistance accrue aux polérovirus en exprimant des formes non-dégradables des protéines AGOs.

Bortolamiol D, Pazhouhandeh M, Marrocco K, Genschik P, Ziegler-Graff V. *Curr Biol* 2007 ; 17: 1615-21.
Derrien B, Baumberger N, Schepetilnikov M, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 15942-6.

C6 Le complexe ARN polymérase du virus respiratoire syncytial (RSV) : une cible pour des antiviraux

Jean-François Eléouët
Unité de virologie et immunologie moléculaires (VIM), Institut national de la recherche agronomique (INRA), 78350 Jouy-en-Josas, France
<jean-francois.eleouet@inra.fr>

Le virus respiratoire syncytial (RSV) est le principal agent responsable des bronchiolites des nouveaux-nés. Comme tous les virus à ARN simple brin de polarité négative, il code sa propre ARN polymérase dépendant de l'ARN (RdRp). Ce complexe enzymatique permet de synthétiser les ARN génomique et antigénomique (réplication), ainsi que les ARNm viraux (transcription). Il est également capable de coiffer ses propres ARNm. Ces activités enzymatiques n'ayant pas d'équivalent dans la cellule infectée, elles représentent des cibles de choix pour la recherche de composés inhibiteurs ou antiviraux. Je présenterai les connaissances actuelles sur la structure et le fonctionnement de ce complexe, ainsi que sur les différentes approches cherchant à bloquer le fonctionnement de ce complexe et la réplication du virus.

C7 A new mechanism of immune subversion by HRSV : infection of neonatal regulatory B cells

Richard Lo-Man
Neonatal Immunity Group, Human Histopathology and Animal models,
Institut Pasteur de Paris, France
<richard.lo-man@pasteur.fr>

Respiratory syncytial virus is the major cause of lower respiratory tract infections in infants and is characterized by pulmonary infiltration of B cells in fatal cases. We analyzed the B cell compartment in human newborns and identified a population of neonatal regulatory B lymphocytes (nBregs) that produced IL-10 in response to RSV infection. The polyreactive B cell receptor of nBregs interacted with RSV protein F and induced upregulation of chemokine receptor CX3CR1. CX3CR1 interacted with RSV glycoprotein G, leading to nBreg infection and IL-10 production that dampened Th1 cytokine production. In the respiratory tract of neonates with severe RSV-induced acute bronchiolitis, RSV-infected nBreg frequencies correlated with increased viral load and decreased blood memory Th1 cell frequencies. Thus, the frequency of nBregs is predictive of the severity of acute bronchiolitis disease and nBreg activity may constitute an early-life host response that favors microbial pathogenesis.

C8 Déterminants moléculaires de la stabilité des virus grippaux hors de leurs hôtes

Thomas Labadie, India Leclercq, Jean-Claude Manuguerra
Environnement et risques infectieux (ERI), Institut Pasteur de Paris,
25-28 rue du docteur Roux 75724 Paris cedex 15, France
<jean-claude.manuguerra@pasteur.fr>

Les voies de transmission des virus grippaux de type A (VGA) soumettent les particules virales à un large éventail de conditions environnementales qui affectent leur stabilité en dehors de l'hôte et *in fine* leur transmission. Dans l'eau, la température, la salinité et le pH sont des facteurs importants qui modulent la persistance virale d'une manière dépendant de la souche. Précédemment dans notre laboratoire, nous avons démontré que la perte d'infectiosité n'est pas due à la dégradation du génome viral, et les facteurs viraux à l'origine du phénotype de persistance des VGA restaient à décrire. Dans notre étude, nous avons utilisé une méthode innovante basée sur un système d'analyse cellulaire en temps réel pour quantifier la perte virale dans un modèle environnemental contrôlé. Nous avons identifié l'hémagglutinine virale (HA) et la neuraminidase (NA) comme les principales protéines responsables du phénotype de persistance en comparant les pentes d'inactivation de plusieurs virus réassortants. Afin d'identifier les déterminants moléculaires de la stabilité environnementale, nous avons introduit des mutations synonymes et non-synonymes dans les gènes HA ou NA qui modulaient la persistance des VGA. Au total, nos résultats démontrent que le niveau d'expression de la HA, la stabilité de la HA, aussi bien que la stabilité et l'activité de la NA, sont des déterminants moléculaires de la persistance virale.

De plus, nous avons observé que les particules de VGA conservent leur capacité à s'attacher aux cellules cibles mais ne peuvent déclencher la fusion membranaire après une perte d'infectiosité dans l'environnement, soulignant l'importance de la HA et de la NA pour la survie du virus en dehors de l'hôte.

C9

De la dégradation des virus. Étude cinétique de la stabilité des souches virales vaccinales, depuis leur production jusqu'à leur administration

Didier Clénet

Sanofi Pasteur, Marcy l'Étoile, Lyon, France

<didier.clenet@sanofi.com>

Du fait de leur sensibilité à la température, la plupart des vaccins doivent être maintenus en condition réfrigérée depuis leur production jusqu'à leur administration. La conduite des campagnes internationales de vaccination requiert d'assurer la stabilité des vaccins engagés. Il est alors essentiel de pouvoir i) prévenir la dégradation des vaccins subissant potentiellement des excursions excessives de température hors des conditions de conservation recommandées (rupture de la chaîne du froid) ou leur obsolescence, et ii) prédire la stabilité des vaccins quelles que soient les variations de température subies. Une approche haut-débit peut être avantageusement mise en œuvre le plus tôt possible dans le développement d'un vaccin, selon des plans d'expériences associant différents stress (thermique, mécanique, lumineux) avec le support d'analyses automatisées. Des études de dégradation forcée en température sont conduites afin d'optimiser la formulation et d'identifier la combinaison d'excipients la plus appropriée pour garantir une stabilité optimale du vaccin. Au cours de notre étude, plusieurs virus, représentatifs de différentes familles virales (comme par exemple rhabdo-, picornavirus...) ont été soumis à une dégradation forcée en température (entre 5°C et 60°C) et l'impact sur les virus a été évalué au cours du temps (titrages infectieux, ELISA, NTA, ddPCR, etc). Une approche couplant à la fois l'analyse cinétique (criblage systématique de plusieurs dizaines de modèles) et statistique (comparaison bayésienne de modèles) des données de dégradation forcée a été appliquée pour décrire avec précision la perte d'antigénicité ou d'infectiosité des virus. Le modèle cinétique d'intérêt, variant-spécifique, a été ensuite utilisé pour prédire la dégradation du vaccin au cours du temps dans différentes conditions de stockage. Une analyse *bootstrap* a permis d'affecter à ces prédictions un intervalle de confiance de 95%. Les pertes réelles de titre antigénique ou infectieux se sont montrées en adéquation avec celles prédites par ces modèles, c'est-à-dire : au cours de la stabilité à long terme des vaccins (stockage en condition réfrigérée sur plusieurs années), après des excursions de températures (plusieurs mois au-delà de 22°C) et lors de transports expérimentaux (France/Espagne et France/Canada). Ces résultats démontrent que l'analyse cinétique de données de dégradation forcée de différents virus peut être utilisée pour prédire

leur niveau de stabilité au cours du temps dans différentes conditions de conservation. L'analyse *in silico* de données expérimentales de dégradation forcée de virus vaccinaux rend ainsi possible un suivi contrôlé des doses vaccinales grâce à l'appréciation en temps réel de l'état de stabilité des vaccins. Cette démarche analytique dans sa globalité pourrait apporter des informations complémentaires sur la stabilité des souches circulantes dans leur environnement.

C10

Mécanismes de persistance et de leucémogénèse du virus de la leucémie bovine

Luc Willems

Université de Liège (Uliège), Place du 20-Août, 7 4000 Liège, Belgique

<luc.willems@ulg.ac.be>

De 10 à 20 millions de personnes sont infectées par le rétrovirus HTLV-1 (virus humain de la leucémie/lymphome T de type 1) dans le monde. Ce rétrovirus est l'agent étiologique de la leucémie à cellule T de l'adulte (ATL), ainsi que d'une maladie neurodégénérative (HAM/TSP), deux pathologies pour lesquelles il n'existe à ce jour aucun traitement satisfaisant. Dans ce contexte, notre laboratoire étudie depuis de nombreuses années les mécanismes régissant l'apparition d'une néoplasie induite par un rétrovirus étroitement apparenté à HTLV-1, le virus de la leucémie bovine (BLV) dans un modèle animal, le mouton. La leucémie se caractérise notamment par la présence d'un nombre excessif de cellules dans le sang périphérique, fréquemment associée à des modifications génétiques voire à des altérations phénotypiques. Cette accumulation anormale résulte d'un déséquilibre dans l'homéostasie cellulaire. Différents paramètres interviennent dans cet équilibre : la production par différenciation de nouvelles cellules, leur prolifération et leur mort, ainsi que leur migration hors du (ou vers le) compartiment sanguin périphérique (accumulation dans un organe, recirculation des cellules *via* le système lymphatique, etc.). La dérégulation de ces paramètres peut donc potentiellement conduire à un nombre anormal de cellules dans le sang. Les contributions du laboratoire concernent :

- l'identification d'oncogènes qui promeuvent la prolifération cellulaire
- la cartographie des gènes nécessaires et facultatifs à l'infectivité et la pathogénèse virale
- la quantification des paramètres cinétiques de la dynamique cellulaire
- la caractérisation des mécanismes épigénétiques de l'expression virale
- l'élaboration d'un vaccin par génétique inverse capable d'éradiquer l'infection virale dans des troupeaux bovins fortement infectés par le BLV. L'infection de moutons par le BLV constitue donc un modèle permettant de mieux comprendre les mécanismes de persistance et de pathogénèse par un rétrovirus. La compréhension de ces mécanismes ouvre des perspectives thérapeutiques dans des systèmes apparentés tels que HTLV-1.

C11

Virus et cancer : exemple de l'HBV

Massimo Levrero

Équipe « épigénétique et épigénomique dans les cancers du foie », Cancer Research Center of Lyon (CRCL), Inserm U1052, Lyon, France

Université Claude Bernard Lyon 1 et Service d'hépatologie et gastro-entérologie, Hôpital de la Croix-Rousses, Hospices civils de Lyon, Lyon, France

<massimo.levrero@inserm.fr>

Les virus de l'hépatite B et C sont associés au développement de carcinomes hépatocellulaires (CHC). Très répandu, le CHC est la deuxième cause de décès par cancer dans le monde. Le VHB est responsable de > 50 % des cas de CHC dans le monde. Le risque de développer un cancer du foie au cours de sa vie est 10 à 25 fois plus important chez les porteurs chroniques du VHB. L'administration d'analogues de nucléos(t)ides (NUC) réprime la réplication virale et empêche la progression de la

maladie à l'exception du développement du CHC. En effet, dans les cohortes européennes de patients chroniquement infectés par le HBV, traités par entécavir ou tenofovir, le risque à 5 ans de développer un hépatocarcinome chez les patients cirrhotiques reste similaire au risque observé chez les patients non traités. Ce risque diminue seulement après 7 à 8 ans de viro-suppression. Le VHB favorise le développement du CHC par des mécanismes directs et indirects. Le VHB, virus à ADN, peut s'intégrer dans l'ADN humain et favoriser la transformation des hépatocytes par mutagenèse insertionnelle. Les séquences intégrées du VHB peuvent aussi générer des peptides de fusion immunogènes pouvant être exploités pour des stratégies immuno-thérapeutiques innovantes. Le rôle d'oncoprotéines virales telles que HBx dans le processus carcinogène a été aussi rapporté. Les altérations épigénétiques telles que la méthylation de l'ADN, les modifications post-traductionnelles des histones et l'extinction des voies moléculaires par les ARN non-codants sont observées aux phases précoces du développement du CHC. L'activation de PRC2 due à la surexpression d'Ezh2 ou à des mutations activatrices, est fréquemment observée dans les cancers de la prostate, du sein et du CHC. Ezh2, membre du complexe PRC2, catalyse la triméthylation de H3K27 (H3K27me3) et réprime les gènes régulant le développement et la différenciation cellulaire. Dans les cancers, l'activation d'Ezh2-PRC2 cible l'expression de gènes suppresseurs de tumeur, mais Ezh2 permet aussi l'activation de la transcription indépendamment de PRC2. D'après des analyses par séquençage à haut débit, HBx lie un grand nombre de séquences cibles incluant des ARN codant et non codant. Nous avons identifié l'ARN long non codant DLEU2, surexprimé dans les CHC liés à HBV, comme une cible directe de HBx. HBx et DLEU2 interagissent in vivo après infection par HBV. HBx active en cis le promoteur du gène cellulaire TRIM13 en enlevant la répression due à la fixation du complexe répresseur DLEU2-Ezh2-PRC2. Environ 70 gènes cibles directs de HBx sont co-régulés par Ezh2 et activés plutôt que réprimés dans les HCC liés au VHB en raison de la capacité de HBx à convertir les complexes PRC2 répressifs en activateurs. Le VHB a un impact profond sur l'expression de microARN dans les hépatocytes infectés et les microARN circulant semblent être prometteurs en tant que nouveaux biomarqueurs du risque de développer un CHC. Enfin, des données récentes indiquent que la détection des formes épisémiques circulantes des ARN du VHB, générés soit par transcription de l'ADNccc ou à partir des séquences intégrées du VHB, permet de prédire le développement du CHC.

C12 Mécanismes d'inactivation de p53 par les papillomavirus humains

Katia Zanier
Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC),
Inserm : U964, CNRS UMR7104, Parc d'innovation 1 rue Laurent Fries,
BP 10142, 67404 Illkirch cedex, France
<zanier@unistra.fr>

Dans la tumorigenèse induite par les papillomavirus humains (HPV) muqueux dits à « haut risque », l'oncoprotéine E6 provoque la dégradation de plusieurs protéines cellulaires. Une activité oncogénique majeure d'E6 est sa capacité de former un complexe trimère avec l'ubiquitine ligase E6AP et p53 conduisant à la poly-ubiquitination puis à la dégradation de p53. En utilisant la cristallographie aux rayons X, nous avons résolu la structure 3D d'un complexe ternaire constitué de la protéine E6 de l'HPV16 (la souche oncogénique HPV la plus répandue), un petit fragment peptidique issu de l'E6AP contenant le consensus LxxLL et le domaine « core » de p53. Cette structure a été complétée par une série de tests d'activité de liaison et de dégradation employant des mutants de p53 et d'E6.

L'ensemble de ces résultats a permis d'élucider les mécanismes de recrutement de p53 par E6. Ce travail fournit, avec les données structurales obtenues précédemment, une vue complète des surfaces moléculaires utilisées par E6 pour cibler les protéines de l'hôte, offrant ainsi un cadre rationnel pour la conception de stratégies inhibitrices innovantes

C13 Activation des récepteurs de type RIG-I: une affaire de dynamique moléculaire révélée par leurs structures

Denis Gerlier¹, Joanna Brunel¹, Jade Louber¹, Eva Kowalinski², Emiko Uchikawa², Stephen Cusack²

¹ Centre international de recherche en infectiologie (CIRI), École normale supérieure (ENS) Lyon, Université Claude Bernard-Lyon I (UCBL), CNRS UMR5308, Inserm U1111, 21 avenue Tony-Garnier 69365 Lyon cedex 07, France

² European Molecular Biology Laboratory [Grenoble] (EMBL), 71 avenue des Martyrs CS 90181 38042 Grenoble cedex 9, France
<denis.gerlier@inserm.fr>

Le conflit virus-immunité innée exerce une pression de sélection sur le virus et son hôte. *In fine*, le virus tend à adopter des stratégies moléculaires lui permettant de se développer « incognito » selon l'adage « pour vivre heureux, vivons caché ». Dans le cas des virus à ARN (et certains virus à ADN), des motifs ARN font l'objet d'une surveillance par la cellule hôte. Cette surveillance est rendue possible grâce à la ségrégation physique de la synthèse des ARN, restreinte au noyau et à la mitochondrie, et du lieu de leur activité support de la traduction dans le cytosol. Seront abordés les aspects structuraux de la reconnaissance des ARN et de leurs motifs par les récepteurs de type RIG-I (RLR), et les conséquences sur la reconnaissance sélective de l'ARN du soi et du non-soi sous la dépendance des dynamiques d'association/dissociation de l'ARN avec les RLR dont le carburant est l'ATP. S'ensuivront des exemples d'ARN viraux agonistes des RLR et les stratégies moléculaires d'évitement de la reconnaissance d'ARN viraux. (DOIs: 10.1016/j.molcel.2016.04.021; 10.1186/s12915-015-0166-9; 10.1371/journal.pone.0108770; 10.1016/j.cell.2011.09.039; 10.1128/MMBR.00007 11 ; 10.1371/journal.pone.0000279)

C14 Players and mechanisms in antiviral pattern-triggered immunity in plants

Annette Niehl
Julius Kühn-Institut (JKI), Federal Research Centre for Cultivated Plants,
Institute for Epidemiology and Pathogen Diagnostics, Messeweg 11-12,
38104 Braunschweig, Allemagne
<annette.niehl@julius-kuehn.de>

In search of factors influencing resistance and susceptibility to viruses, we recently showed that virus infection in plants is restricted by pattern-triggered immunity (PTI), a defense response, which relies on the perception of conserved pathogen associated molecular patterns (PAMPs). Furthermore, we found that double-stranded (ds)RNAs act as elicitors to induce PTI responses in the model plant *Arabidopsis thaliana* dependent on the co-receptor kinase SERK1 and that treatment with the synthetic dsRNA analogue poly(I:C) restricts virus infection in plants. This sequence-unspecific plant defense response appears to be independent of RNA silencing and may act in addition to this sequence-specific antiviral defense mechanism. First dissection of the signaling cascade induced upon dsRNA treatment revealed that dsRNA-mediated PTI involves the typical, PTI-related mitogen activated protein kinases MPK6 and MPK3, the induction of ethylene production, induction of typical PTI-related gene expression, but also high-amplitude induction of expression of salicylic acid- and jasmonic acid-dependent defense genes (e.g. EDS5 and LOX3). However, dsRNA-recognition does not seem to induce the production of significant levels of hydrogen peroxide. dsRNA sensitivity varies among *Arabidopsis* ecotypes, and evidence exists that dsRNA sensitivity is conserved in different plant species, as we obtained typical PTI responses upon treatment of *N. benthamiana* plants with dsRNA or the synthetic dsRNA analogue poly(I:C). By further elucidating the molecular mechanisms underlying dsRNA-mediated antiviral PTI and its suppression by viral effectors, we expect to gain valuable insight into this newly identified antiviral immune response. Moreover, application of dsRNA to

crops for the induction of broad-spectrum antiviral resistance may present an attractive addition to conventional crop protection strategies to the breeders.

Kørner CJ, et al. *Molecular Plant Microbe Interactions* 2013 ; 26 : 1271-80.
Niehl A, et al. *New Phytologist* 2016 ; 211 : 1008-19.

C15

Rougeole : état des lieux 2017

Astrid Vabret^{1,2,3}, Julia Dina^{1,2,3}, Mériadeg Le Gouil^{1,2}

¹ CNR Virus de la rougeole, des oreillons, et de la rubéole

² GRAM, EA 2656, Université de Caen Normandie

³ Laboratoire de virologie, CHU Caen

<vabret-a@chu-caen.fr>

La rougeole est la plus contagieuse des maladies infectieuses ($R_0 > 18$), avec une transmission inter-humaine de type respiratoire. Ce taux de transmission très élevé explique la nécessité d'obtenir une couverture vaccinale supérieure à 95 % pour éviter la diffusion épidémique de l'infection lors de l'introduction d'un virus rougeoleux sur un territoire. La sévérité de la rougeole est surtout liée à ses complications respiratoires et neurologiques (pneumonie, syndrome de détresse respiratoire aiguë, encéphalites). La mise en place d'une vaccination efficace a eu pour résultat une chute drastique de la morbidité et mortalité liée à cette infection dans le monde. La rougeole reste cependant une cause de mortalité importante chez les enfants de moins de 5 ans dans les pays à ressources limitées et dans les populations fragiles des pays développés. En 2005, l'OMS a mis en place un plan d'élimination de la rougeole dans la zone OMS Europe. La même année, la rougeole est placée sur la liste des maladies à déclaration obligatoire en France. Les 2 objectifs majeurs de ce plan (couverture vaccinale > 95 % à 2 ans, incidence < 1 pour 1M d'habitants) devaient initialement être atteints en 2015. La rougeole est due à un paramyxovirus (measles virus MeV), virus enveloppé dont le génome est une molécule d'ARN monocaténaire, linéaire et de polarité négative. La composition antigénique de la vaccination n'a pas changé depuis sa mise en place il y a environ 40 ans, du fait que les souches virales sont sérologiquement non distinguables, alors que ces virus présentent une diversité génétique importante (24 génotypes circulants). Un élément important de la surveillance sanitaire est la caractérisation génotypique des virus rougeoleux circulant, permettant une meilleure compréhension des voies de diffusion à partir des foyers épidémiques. En 2017, plusieurs pays européens, dont la France, restent endémiques pour la rougeole du fait d'une couverture vaccinale insuffisante (en 2017 : 6,7 cas/M hab en France, > 10 000 cas en Roumanie et 5000 cas en Italie, 44 décès en Europe occidentale). Le début de l'année 2018 est marquée par la mise en place en France et dans d'autres pays comme l'Italie de la vaccination obligatoire chez le nourrisson pour 11 valences vaccinales incluant la valence rougeole.

C16

Éradication de la polio : longs derniers pas des souches vaccinales

Francis Delpeyroux^{1,2}, Marie-Line Joffret^{1,2}, Maël Bessaud^{1,2},

Le réseau entérovirus des instituts Pasteur

¹ Centre collaborateur de l'OMS pour les entérovirus et les vaccins viraux, WHO (OMS), France

² Unité de biologie des virus endémiques, Institut Pasteur de Paris, France
<francis.delpeyroux@pasteur.fr>

Une prévention efficace de la poliomyélite a été rendue possible grâce au développement dans les années soixante de deux vaccins performants, un vaccin inactivé injectable (VPI) et un vaccin vivant atténué oral (VPO). L'organisation de campagnes intensives mondiales de vaccination avec le VPO et le développement d'un réseau dense et sophistiqué de surveillance de la maladie, sous la houlette de l'OMS, ont permis de faire régresser considérablement la maladie et la circulation des souches endémiques de

poliovirus. Seuls deux pays (Pakistan et Afghanistan) rapportent encore quelques cas de poliomyélite qui sont dus à un seul des trois types de virus sauvage connus, le poliovirus de type 1. Cependant, les régions qui ne maintiennent pas une couverture vaccinale élevée sont le siège d'une circulation interhumaine des souches vaccinales qui, avec la dérive génétique associée, redeviennent pathogènes. Pour la première année le nombre de cas dus à ces souches pathogènes (ou VDPV pour vaccine-derived poliovirus) s'avère en 2017 supérieur au nombre de cas dus aux souches sauvages.

Afin de limiter les cas de maladie dus aux VDPV, la stratégie de l'OMS consiste à stopper progressivement l'utilisation des souches de VPO et à introduire le VPI pour protéger les populations contre la re-émergence éventuelle de poliovirus. Le succès de cette stratégie initiée avec les souches de type 2 en mai 2016 n'est pas encore assuré.

Aussi, afin de pouvoir réagir à tout éventualité, la mise au point de nouveaux vaccins et le développement de molécules anti-virales restent un domaine actif de recherche. Le confinement des souches de poliovirus dans les laboratoires est d'ores et déjà en action avec le plan GAP III (*polio containment Global Action Plan III*). Pas si évident d'éradiquer, sinon de contrôler, grâce à la vaccination une maladie due à un agent viral entérique ! Quoi qu'il en soit, les progrès obtenus peuvent déjà être considérés comme un indiscutable succès.

C17

Vers l'identification de récepteurs de virus de plante non-circulants chez les pucerons

Marilyne Uzest

Biologie et génétique des interactions plante-parasite (BGPI), Institut national d'études supérieures agronomiques de Montpellier : MontpellierSupAgro, INRA : UMR0385, Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement : UMR54, CIRAD UMR-BGPI TA A-54/K Campus international de Baillarguet 34398 Montpellier cedex 5, France
<marilyne.uzest@inra.fr>

Les pucerons sont des insectes piqueurs-suceurs qui se nourrissent de la sève des végétaux et qui sont responsables de la transmission de centaines de virus, eux-mêmes capables d'infecter la quasi-totalité des espèces végétales cultivées dans le monde, causant des dégâts énormes sur les plans agronomique et économique. La majorité des virus transmis par pucerons sont retenus sur des récepteurs spécifiques situés au niveau de la cuticule qui tapisse la face interne des stylets, leurs pièces buccales. Les virus seront ainsi transportés au gré des déplacements des insectes qui pourront les inoculer, parfois en une seule piqûre de quelques secondes, lorsqu'ils se nourriront sur une nouvelle plante saine, propageant ainsi les épidémies. Ce mode de propagation, connu sous le nom de « transmission non-circulante », est particulièrement efficace et difficile à contrecarrer par les méthodes de lutte classique qui font souvent appel à l'utilisation de produits chimiques ou insecticides. Une connaissance approfondie des interactions virus/pucerons devrait permettre de proposer des solutions alternatives, plus respectueuses de l'environnement et de la santé humaine, pour cibler spécifiquement les molécules impliquées et bloquer ainsi la transmission des virus. Cela passe par la caractérisation et l'identification des récepteurs de virus non-circulants chez le puceron mais à ce jour aucun récepteur n'est connu. Dans cette perspective, nos travaux ont permis de découvrir un organe, l'acrostyle, situé à la pointe des stylets maxillaires de puceron, et nous avons démontré qu'il portait les récepteurs du *Cauliflower mosaic virus*. Nous avons identifié les premières protéines de l'acrostyle, les Stylines, et caractérisé des motifs peptidiques directement accessibles en surface de l'organe. Des approches complémentaires indiquent qu'au moins une de ces protéines serait impliquée dans la transmission du *Cauliflower mosaic virus*. La caractérisation de l'acrostyle et des Stylines se poursuit afin de définir si cet organe est impliqué dans la transmission d'autres virus non-circulants et pour déterminer son rôle physiologique en dehors de la transmission virale.

C18**Évolution intra-hôte des virus de la dengue dans leur moustique vecteur**

Louis Lambrechts^{1,2}, Sebastian Lequime, Albin Fontaine, Meriadeg Ar Gouilh, Isabelle Moltini-Conclois, Vaea Richard, Van-Mai Cao-Lormeau

¹ *Interactions virus-insectes, Institut Pasteur de Paris, France*

² *Hôtes, vecteurs et agents infectieux : biologie et dynamique, CNRS URA3012, France*

<louis.lambrechts@pasteur.fr>

Comme d'autres agents pathogènes ayant un taux de mutation élevé et une réplication rapide, les virus de la dengue évoluent au cours d'une infection. Nous avons utilisé le séquençage profond pour suivre la dynamique évolutive des populations de virus de la dengue au cours de l'infection de

plusieurs fonds génétiques de leur moustique vecteur principal, *Aedes aegypti*. Nos résultats ont montré que l'infection du tube digestif du moustique était initiée aléatoirement par seulement quelques dizaines de génomes viraux. Le niveau global de diversité génétique virale générée au cours de l'infection était principalement sous sélection purifiante mais a varié significativement entre les génotypes de moustiques. Ainsi, en plus des forces évolutives stochastiques et de la purge des mutations délétères qui façonnent la diversité génétique du virus de la dengue au cours de l'infection du vecteur, nos résultats ont mis en évidence un rôle nouveau des facteurs génétiques du vecteur dans la diversité génétique virale. Ensemble, ces résultats illustrent comment l'identification des forces évolutives agissant sur les populations intra-hôte de virus de la dengue au sein du moustique améliorent notre compréhension des interactions vecteur-virus et de l'évolution virale inter-hôte.