

Monsieur Shiril KUMAR soutiendra sa thèse de doctorat en Biochimie (Immunologie) intitulée : " Physiopathologie du virus Chikungunya : RAW264.7, un modèle d'infection des macrophages murins ", sous la direction de Monsieur Philippe GASQUE, le :

**Mardi 19 mars 2013**  
**A partir de 14h**  
**Site du CYROI**  
**2, rue Maxime Rivière**  
**97490 SAINTE CLOTILDE**

**Composition du jury :**

- Monsieur Philippe DESPRES, Directeur de Recherches, Institut Pasteur
- Monsieur Philippe GASQUE, Professeur, Université de La Réunion
- Monsieur Jean-Jacques HOARAU, Maître de Conférences, Université de La Réunion
- Monsieur Pierre ROQUES, Chercheur, H.D.R., Commissariat à l'Énergie Atomique

**Résumé:**

Le virus Chikungunya (CHIKV) est un *Alphavirus* qui provoque chez l'homme des troubles articulaires ou des arthralgies qui peuvent persister durant des années. Les épidémies récentes, dont celle ayant touchée l'île de la Réunion en 2005-2006, ont révélées que ce virus pouvait persister dans les macrophages synoviaux qui jouent un rôle essentiel dans les processus inflammatoires, mais aussi dans certains troubles pathologiques tels que l'angiogenèse. Ces observations suggèrent que les macrophages infectés, de façon persistante par le CHIKV, sont polarisés vers une réponse inflammatoire chronique qui peut être nocive envers les autres cellules du tissu conjonctif. Pour élucider les mécanismes mis en jeu, un modèle d'infection par le CHIKV d'une lignée cellulaire de macrophages murin (RAW264.7) a été développé et la réplication virale ainsi que la réponse immunitaire innée engagée (production/libération de cytokines et mort cellulaire programmée) ont été caractérisés. De plus, une étude comparative avec le virus Sindbis (SINV), un autre membre du genre alphavirus, a été réalisée. Les expériences menées *in-vitro* ont révélé une faible sensibilité des macrophages à l'infection associée néanmoins à une production stable et constante de particules virales. La capacité du virus à se répliquer dans les macrophages a été démontrée bien qu'aucune particule virale infectieuse ne semble être libérée par les cellules infectées. L'infection se traduit par une réponse IFN peu robuste (IFN- $\alpha/\beta$  et ISG56), une expression accrue de TNF- $\alpha$ , de GM-CSF et d'IL-6, une absence totale de réponse pro-apoptique susceptibles de contrôler l'infection et une expression élevée d'un facteur pro-angiogénique (PDGFB). L'ensemble de ces facteurs sont susceptibles de favoriser d'une part à la persistance virale dans les macrophages, et d'autre part du fait de la réponse pro-inflammatoire induite par le TNF- $\alpha$  et la production de facteurs pro-angiogénique, induire les symptômes de type arthrite. Ces résultats démontrent que le modèle cellulaire d'infection qui a été développé constitue un nouvel outil pour l'étude de l'interaction virus/hôte qui doit permettre une meilleure compréhension de certains mécanismes pathologiques associées aux infections chroniques post-CHIKV/*Alphavirus*.

**Mots clés :** Chikungunya, Macrophage, infection virale, immunité innée, apoptose, angiogenèse, Sindbis

La soutenance est publique