

## Infections virales par l'Hépatite E et Zika :

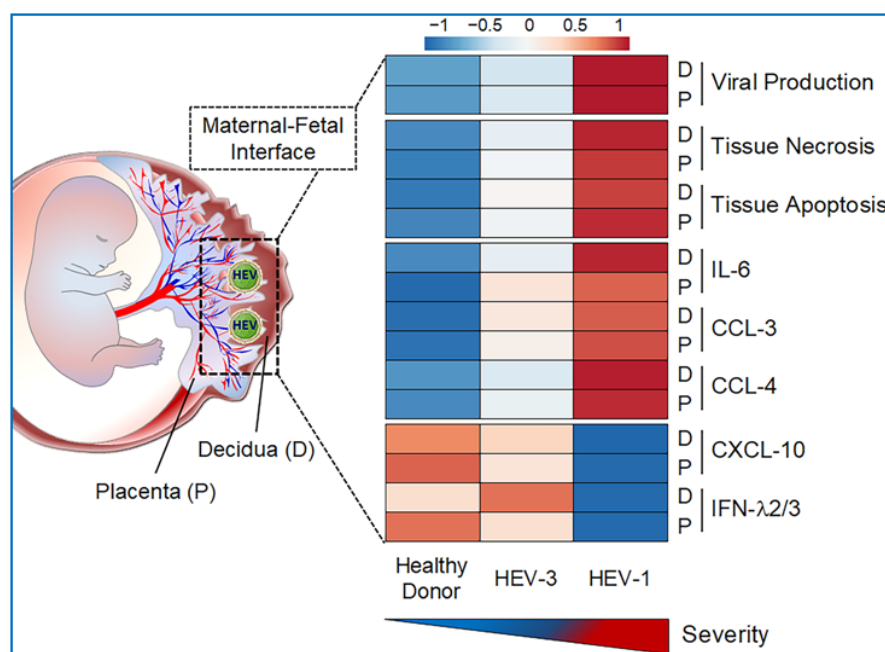
### Pathogenèse à l'interface mère-fœtus et Rôle de la réponse immunitaire

Jordi GOUILLY

Travaux réalisés sous la direction du Dr. Nabila JABRANE-FERRAT au Centre de Physiopathologie Toulouse Purpan (CPTP, INSERM U1043, CNRS URM5282, Université Toulouse III).

Durant la grossesse, le fœtus est séparé de la mère par le placenta qui constitue une barrière protectrice efficace. Cependant, cette barrière n'est pas totalement imperméable et permet de nombreux échanges (oxygène, nutriments, hormones, déchets, ...) dans des zones bien spécifiques nommées interfaces materno-fœtales. Au niveau de ces interfaces, les cellules fœtales entrent en contact direct avec le sang et les tissus maternels. Cependant, certains pathogènes qui infectent la mère peuvent abuser de ces interfaces pour franchir la barrière placentaire, se disséminer au fœtus et causer des complications inflammatoires et développementales graves pouvant être fatales. Parmi ces pathogènes on retrouve notamment les virus de l'Hépatite E (HEV) et Zika (ZIKV), qui m'ont tout particulièrement intéressé durant ma thèse.

La placentation humaine étant unique, dans la première partie de ma thèse, nous avons mis au point un nouveau modèle pour étudier la pathogenèse du HEV et du ZIKV à l'interface mère-fœtus durant le premier trimestre de grossesse. Ce modèle repose sur l'utilisation d'explants tissulaires (décidua maternelle et placenta fœtal) et de cellules primaires isolées, issus de prélèvements d'interruptions volontaires de grossesse. En utilisant ce modèle, nous avons identifié les cibles tissulaires/cellulaires et les voies de transmission des différents virus, et avons caractérisé les conséquences fonctionnelles de l'infection (1, 2). Nous avons alors démontré que la pathogenèse du HEV à l'interface mère-fœtus est dépendante du génotype viral (2) (Figure 1).

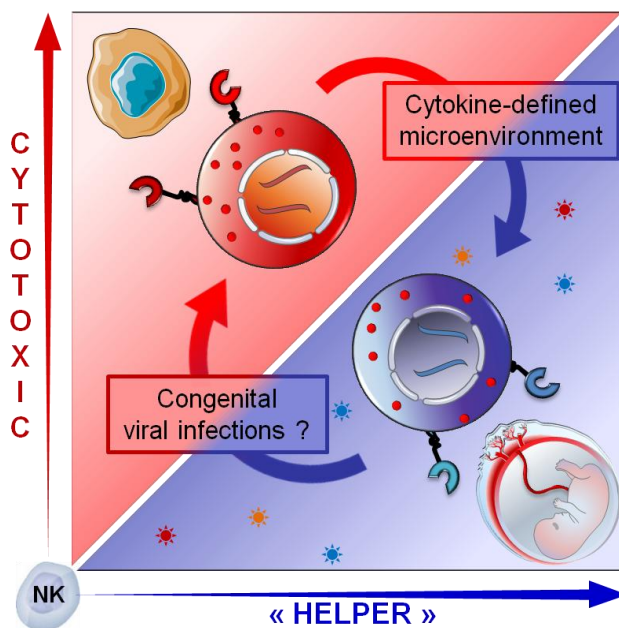


**Figure 1 : Pathogenèse du HEV à l'interface mère-fœtus.** Schéma récapitulatif l'analyse de la production virale, des dommages tissulaires, de la sécrétion de facteurs solubles pro-inflammatoires et de la réponse interféron dans des explants tissulaires de décidua (D) et placenta (P), après infection par le HEV de génotype 1 (HEV-1) ou de génotype 3 (HEV-3).

Ainsi, nous avons observé que le génotype 1 du HEV (HEV-1), responsable des complications sévères durant la grossesse, perturbe l'homéostasie de l'interface materno-fœtale et cause de nombreuses altérations tissulaires. Ces altérations sont caractérisées par une augmentation de la sécrétion de facteurs solubles pro-inflammatoires (IL-6, sICAM, GM-CSF, CCL-3, CCL-4, ...), qui causent des dommages tissulaires (apoptose et nécrose) et qui pourraient participer à l'exacerbation de la pathologie maternelle (Figure 1). De plus, l'infection des tissus par le HEV-1 est responsable d'une inhibition spécifique de la production d'interférons de type III (IFN-λ2/3) et de facteurs solubles associés à la réponse

interféron (CXCL-10). Cette inhibition pourrait expliquer la plus forte réplication et la sévérité accrue du HEV-1 durant la grossesse. Au contraire l'infection par le HEV de génotype 3 (HEV-3), non pathogène durant la grossesse, résulte en une production virale plus faible et des dérégulations de l'interface mère-fœtus moins sévère (**Figure 1**).

Dans la seconde partie de mes travaux, nous nous sommes intéressés à la fonction des cellules Natural Killer (NK). Dans le sang périphérique, ces effecteurs de l'immunité innée sont des cellules cytotoxiques et pro-inflammatoires qui participent à la surveillance antivirale et anti-tumorale. Dans l'utérus gestant on retrouve également de nombreuses cellules NK dites déciduales (dNK). Contrairement à leurs homologues du sang périphérique, les cellules dNK ne sont pas cytotoxiques durant une grossesse physiologique mais elles sécrètent de nombreux facteurs solubles essentiels au bon déroulement de la grossesse. Durant ma thèse, nous avons démontré que les fonctions effectrices des cellules NK sont directement dictées et régulées par le microenvironnement cytokinique local (**3**). Ainsi, sous l'effet du microenvironnement immuno-régulateur de l'utérus gestant, les cellules NK acquièrent des fonctions auxiliaires qui supportent la grossesse (**Figure 2**). Cependant, durant les infections virales congénitales, ce microenvironnement est perturbé et devient pro-inflammatoire, ce qui pourrait avoir comme conséquence de transformer les cellules dNK en cellules cytotoxiques pour combattre l'infection et protéger le fœtus (**Figure 2**). En accord avec cette possibilité, mes travaux de thèse ont permis de prouver que les cellules dNK sont capables de détecter et de limiter l'infection des cellules stromales déciduales par le ZIKV.



**Figure 2 : Contrôle des fonctions effectrices des cellules NK par le microenvironnement cytokinique.** Les cellules NK peuvent avoir des différentes fonctions effectrices selon le contexte cytokinique. Dans un environnement pro-inflammatoire (en rouge) elles auront des fonctions cytotoxiques alors que dans un environnement tolérogène (en bleu) elles auront des fonctions auxiliaires pro-grossesse.

En conclusion, mes travaux de thèse ont permis de mieux comprendre la pathogenèse du HEV et du ZIKV durant la grossesse. De plus, ils ont participé à prouver l'importance du microenvironnement cytokinique dans le contrôle de la plasticité des cellules NK en conditions physiologiques et pathologiques.

### **Publications :**

- (1) El Costa H\*, [Gouilly J\\*](#) et al. (\*co-first), *ZIKA virus reveals broad tissue and cell tropism during the first trimester of pregnancy*, 2016, **Scientific Reports**, doi: 10.1038/srep35296.
- (2) [Gouilly J](#) et al. *Genotype Specific Pathogenicity of Hepatitis E Virus at the Human Maternal-Fetal Interface*, 2018, **Nature Communications**, doi: 10.1038/s41467-018-07200-2
- (3) Siewiera J, [Gouilly J](#) et al. *Natural cytotoxicity receptor splice variants orchestrate the distinct functions of human natural killer cell subtypes*, 2015, **Nature Communications**, doi: 10.1038/ncomms10183.