

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **07 octobre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Lola CANUS**

Titre de la thèse : Caractérisation comparative ex vivo des étapes précoces de l'infection par les Henipavirus dans le cerveau et les poumons : identification de nouvelles cibles métaboliques thérapeutiques

Résumé



Les virus Nipah et Hendra sont des pathogènes zoonotiques émergents hautement létaux, responsables d'épidémies récurrentes en Asie du Sud-Est depuis 1994. Ces virus sont transmis par les chauves-souris frugivores (*Pteropus*) et peuvent infecter de nombreux mammifères, dont l'Homme. Deux souches principales circulent : NiV Malaisie et NiV Bangladesh. Alors que l'infection par le NiV Mal provoque principalement une encéphalite mortelle, les décès dus à des syndromes respiratoires aigus sévères sont plus fréquents et plus rapides dans les cas d'infection par le NiV Ban. En revanche, l'infection par le HeV est associée à la fois à des syndromes respiratoires aigus et à des encéphalites. Les infections par NiV présentent un taux de mortalité élevé (40–100 %) et aucun traitement ni vaccin n'est actuellement disponible. Classés par l'OMS parmi les huit pathogènes prioritaires à potentiel pandémique, les Henipavirus font l'objet d'une surveillance renforcée. Les deux glycoprotéines de surface, à savoir la protéine de fusion F et la protéine de liaison au récepteur G, assurent la médiation de l'entrée du virus par la fusion des membranes virales et cellulaires. Dans ce contexte, l'étude des étapes précoces de l'infection, notamment dans les tissus pulmonaires et cérébraux, est essentielle. L'objectif de cette thèse est d'analyser comparativement, à l'aide de modèles ex vivo, l'infection par les Henipavirus dans ces deux organes, afin d'identifier des altérations métaboliques précoces pouvant représenter de nouvelles cibles thérapeutiques. In cellula, la croissance des syncytia du NiV Mal était deux fois plus rapide et plus étendue que celle des deux autres virus. En analysant les premières étapes de l'entrée virale, nous avons constaté que chaque virus a un profil d'entrée spécifique en fonction du récepteur utilisé, c'est-à-dire l'éphrine (EFN) B1, B2 ou B3. En effet, nous avons observé que l'adsorption des virions sur les récepteurs EFN était dépendante du récepteur, avec des conséquences sur la cinétique du déclenchement de F et

des fusions membranaires. Nous avons ensuite utilisé des modèles organotypiques ex vivo de cerveau et de poumon de hamster pour évaluer plus précisément la cinétique d'adsorption, de fusion et d'entrée des virus des trois souches. Enfin, nos résultats ont été validés par des études d'infection de cultures organotypiques de poumon humain, confirmant des différences spécifiques aux espèces et aux tissus dans la dynamique d'entrée du virus. Notamment, à 24hpi, le NiV Ban présentait déjà un taux de réplication/croissance presque 10 fois supérieur à celui du NiV Mal et du HeV. Ces multiples résultats mettent en évidence des variations critiques dans les mécanismes d'infection par les Henipavirus, offrant de nouvelles perspectives pour l'identification de thérapies antivirales ciblées et pour notre compréhension des réponses immunométaboliques dépendantes des tissus à ces infections.

Mots-clés : Henipavirus, Entrée virale, Ex vivo, Cultures organotypiques, Tropisme cellulaire, Métabolisme,