

RÉPONSE IMMUNITAIRE INNÉE ET ADAPTATIVE DU PORC FACE AUX VIRUS DU SYNDROME DYSGÉNÉSIQUE ET RESPIRATOIRE PORCIN

Thèse d'Elise **BORDET**¹

Analysée par Jeanne **GROSCLAUDE**²

Directeur de thèse : Nicolas BERTHO, Chargé de recherche, INRA (U0892)

Cette thèse aborde une pathologie virale d'impact majeur pour les productions porcines. Le virus du syndrome dysgénésique et respiratoire porcin (SDRPv), répandu mondialement, est apparu en Europe au début des années 1990. Les nombreuses souches circulantes du virus provoquent des troubles respiratoires, avec des surinfections bactériennes, et des troubles de la reproduction, conduisant à des avortements et à une mortalité élevée des porcelets. Le virus est fortement transmissible, présent dans les liquides excrétés et rémanent sur les objets contaminés. En 2006, des souches hautement pathogènes sont apparues brutalement en Chine, pointant le risque majeur de cette épizootie, qui peut se révéler soudainement dévastatrice. Les souches présentes en Europe de l'Est sont très virulentes et mortelles, les souches circulant dans l'Ouest de l'Europe sont peu virulentes mais induisent des co-infections bactériennes. Le polymorphisme des souches virales et le taux de mutation élevé contribuent à rendre difficile l'obtention de tout vaccin sûr, les essais de vaccins atténués ayant contribué à la diffusion mondiale du virus. Des barrages à l'importation ont permis à quelques pays de rester indemnes (Suède, Australie, Brésil). Le coût des pertes économiques en Europe dues à ce virus est évalué à 1,5 milliards d'euros par an, le plaçant comme pathogène le plus coûteux de l'industrie porcine.

Devant ce bilan, les études virologiques et immunologiques ont été largement développées, et la thèse commence par un état des lieux des connaissances scientifiques, côté virus comme côté acteurs de la défense immunitaire du porc. Les champs de la virologie et de l'immunologie sont parfaitement maîtrisés par la rédactrice, ce qui permet au lecteur d'acquérir les informations nécessaires à la compréhension de la démarche de thèse, à travers trois chapitres introductifs recensant les connaissances acquises sur le SDRPv et les acteurs de la réponse immunitaire. Ce mini-traité de virologie et d'immunologie, assez scolaire, encyclopédique, bien illustré, bénéficie d'une écriture très claire et structurée, en rendant la lecture (presque) aisée.

Pour ce qui a trait spécifiquement au virus SDRPv l'importance de la souche considérée est bien posée. Le virus, qui se réplique dans les macrophages pulmonaires, ceux du placenta et ceux des organes lymphoïdes, interagit avec les réponses innée et adaptative du porc. L'infection impacte la

¹Thèse de doctorat soutenue devant l'Université de Paris-Saclay, école doctorale n°581 ABIES d'AgroParisTech, spécialité Immunologie, le 16 octobre 2018.

²Jeanne Grosclaude, Directeur de recherche honoraire de l'INRA, membre de l'Académie d'agriculture de France, section 3 « Production animale ».

production d'interféron et les fonctionnalités des lymphocytes *Natural Killers*. Mais les connaissances sur la réponse cellulaire et humorale face au SDRPv sont limitées, dépendantes de la souche étudiée, ouvrant le domaine des investigations qui sont le corps de la thèse.

La problématique de la thèse est bâtie en quelques questions, chacune étant traitée dans une publication scientifique incorporée au corps du document (quatre publications présentées). Existe-t-il, *in vivo*, des cibles cellulaires du virus qui n'auraient pas été identifiées par les études sur cellules *in vitro* ? Quels mécanismes, notamment au niveau des cellules dendritiques, expliquent la variabilité entre souches virales dans leur capacité à induire une réponse immunitaire ? Comment la réponse humorale en anticorps neutralisants est-elle retardée, l'infection virale affecte-t-elle le rôle activateur des lymphocytes B par les macrophages ganglionnaires ?

A chacune est consacrée un énorme travail expérimental d'analyse et de tri de populations cellulaires, de contrôle de leur infection potentielle par le virus en recherchant la présence d'ARN viral par amplification de type PCR, de prélèvements *in vivo* aux niveaux alvéolaires, ganglionnaires. Le travail a bénéficié de coopérations techniques et scientifiques considérables, permettant à la doctorante d'être immergée dans des équipes performantes où elle a tenu toute sa place.

Les principaux résultats marquants originaux sont 1) la mise en évidence que la population « AM-like » de macrophages alvéolaires (distincts des macrophages AM du tissu pulmonaire), accessibles par lavage bronchial, est le relais d'une multiplication intense du virus ; 2) la démonstration que contrairement aux résultats publiés sur les souches américaines par des tests *in vitro*, les cellules dendritiques « primaires » du porc ne sont pas infectées par les souches européennes, mais que ces dernières se distinguent par leurs capacités à les activer fonctionnellement ; 3) qu'au niveau ganglionnaire, il existe des populations de macrophages hautement sensibles à l'infection par le virus, impactant l'induction des lymphocytes B et la réponse humorale.

L'étude de l'infection, *in vivo* et *in vitro*, par les souches du SDRPv, illustre la complexité des perturbations de la réponse immunitaire lorsque la cible cellulaire du virus est une population, ou des populations, de cellules impliquées dans la défense immunitaire. En même temps cette étude, exploitant la variabilité des souches du virus, permet un bond dans l'approfondissement des connaissances sur l'appareil immunitaire du porc, augurant de nouvelles pistes de défense contre les pathogènes par ingénierie immunologique.

L'excellence de cette thèse, qui a été distinguée par plusieurs prix académiques, résulte de la conjonction d'un énorme travail parfaitement dominé intellectuellement par la doctorante et d'un sujet extrêmement porteur au sein de la problématique plus large des nouveaux modes de défense contre les pathogènes en élevage.

Cette analyse de thèse mérite de figurer sur le site de l'Académie d'agriculture de France à titre de valorisation des excellents résultats de ces travaux.