

Rôle de la testostérone sur la réplication et la persistance du virus de l'Artérite Virale Equine

Lydie Martin

Sous la direction de Aymeric Hans
ANSES – Laboratoire de pathologie équine de Dozulé

L'Artérite Virale Equine (AVE) est une maladie spécifique des équidés, qui est causée par un virus à ARN simple brin de polarité positive, appartenant à la famille des *Arteriviridae*, dans l'ordre des *Nidovirales*. L'AVE se transmet par voies respiratoire et vénérienne, et peut provoquer l'avortement des juments gestantes ainsi que la mort des jeunes poulains. Bien que le virus de l'AVE soit éliminé chez la jument après 28 jours d'infection, il peut persister, en absence de signe clinique, dans l'appareil reproducteur de l'étalon. Or, après castration d'un étalon en état d'infection persistante, le virus n'est plus retrouvé dans les glandes annexes de l'appareil reproducteur ; de même, après l'utilisation d'un vaccin anti-GnRH, qui bloque la production de nombreuses hormones dont la testostérone, le virus n'est plus détecté dans la semence de l'étalon. Les testicules sont le siège principal de la synthèse de la testostérone, cette hormone pourrait donc être impliquée dans la réplication et/ou la persistance du virus au niveau de l'appareil reproducteur des étalons. Pour vérifier cette hypothèse, il a tout d'abord fallu développer un modèle *in vitro* d'infection persistante par le virus de l'AVE. En effet, le virus de l'AVE est capable d'infecter *in vitro* de nombreux types cellulaires dont les cellules dermiques équinnes (ED) et les cellules de reins de lapin (RK-13), mais aucun modèle d'infection persistante de cellules issues de l'appareil reproducteur mâle n'a encore été décrit.

Nous avons utilisé une lignée de cellules murines issues de l'appareil reproducteur mâle, qui expriment les récepteurs androgènes (AR), et présentent donc la particularité de pouvoir répondre à la testostérone. Afin de déterminer la sensibilité de ces cellules au virus de l'AVE, des tests d'infection ont été réalisés avec différentes multiplicité d'infection (MOI ou nombre de particules virales infectieuses par cellule). L'infection de ces cellules a été mise en évidence par marquage en immunofluorescence : après 24h d'infection à une MOI de 1, contrairement aux cellules RK-13 qui présentent plus de 90% de cellules infectées, ces cellules murines issues de l'appareil reproducteur mâle présentent moins de 5% de cellules infectées. Ces résultats sont corrélés par la détection du génome viral présent dans le surnageant de culture des cellules infectées : après 24h d'infection, le génome viral détecté est en quantité 400 fois plus importante chez les cellules RK-13 que chez les cellules murines. Cependant, après 24h d'infection, la quantité de virus présent dans le surnageant n'augmente plus pour les cellules RK-13 car elles sont toutes en train de mourir (leur mortalité est proche de 100% après 3 jours d'infection), alors qu'elle augmente de façon exponentielle pendant au moins 3 jours pour les cellules murines. Afin d'augmenter le pourcentage de cellules infectées dans ce nouveau modèle *in vitro*, des tests d'infection ont été réalisés avec une MOI de 10.

Après 3 jours d'infection, le pourcentage de cellules infectées est d'environ 25%. Pour déterminer le rôle de la testostérone sur le cycle viral, nous envisageons d'étudier l'effet de cette hormone sur la dissémination de l'infection virale et sur la production de particules virales à l'aide du modèle développé. A moyen terme, nous souhaitons déterminer si l'infection par le virus de l'AVE altère la réponse des cellules à la testostérone.