Plusieurs questions restent cependant encore à explorer, en particulier le(s) mécanisme(s) d'action du DEHP aboutissant à la diminution de l'expression de l'AR neural. Cette étude s'inscrit dans un domaine de recherche qui représente actuellement un énorme enjeu environnemental et sanitaire. Plusieurs défis restent encore à relever pour comprendre les effets et les mécanismes des perturbateurs endocriniens, notamment dans les systèmes neuroendocrines. ♦

When exposure to an environmental endocrine disrupter reduces male courtship behavior

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. WHO (World health organization). 2012. State of the science of endocrine disrupting chemicals. <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/> [accessed 24 october 2016].
2. Mauduit C, Siddeek B, Benahmed M. Origine développementale et environnementale de l'infertilité masculine. Rôle des perturbateurs hormonaux. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 45-50.
3. Swan SH, Main KM, Liu F, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 2005 ; 113 : 1056-61.
4. Swan SH, Liu F, Hines M et al. Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in boys. *Int J Androl* 2010 ; 33 : 259-69.
5. Christiansen S, Boberg J, Axelsd M et al. Low-dose perinatal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate induces anti-androgenic effects in male rats. *Reprod Toxicol* 2010 ; 30 : 313-21.
6. Moore RW, Rudy TA, Lin TM et al. Abnormalities of sexual development in male rats with in utero and lactational exposure to the antiandrogenic plasticizer di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Environ Health Perspect* 2001 ; 109 : 229-37.
7. Raskin K, Gendt K de, Duittoz A, et al. Conditional inactivation of androgen receptor gene in the nervous system: effects on male behavioral and neuroendocrine responses. *J Neurosci* 2009 ; 29 : 4461-70.
8. Naulé L, Marie-Luce C, Parmentier C, et al. Revisiting the role of estrogen receptor beta in male sexual behavior by conditional mutagenesis. *Horm Behav* 2016 ; 80 : 1-9.
9. Picot M, Naulé L, Marie-Luce C, et al. Vulnerability of the neural circuitry underlying sexual behavior to chronic adult exposure to oral bisphenol a in male mice. *Endocrinology* 2014 ; 155 : 502-12.
10. Dombret C, Capela D, Poissenot K et al. Neural mechanisms underlying disruption of male courtship behavior by adult exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate in mice. *Environ Health Perspect* 2017 ; 125 : 097001.
11. Atallah A, Mhaouty-Kodja S, Grange-Messent V. Chronic depletion of gonadal testosterone leads to blood-brain barrier dysfunction and inflammation in male mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017 ; 37 : 3161-75.
12. Barrett ES, Parlett LE, Wang C, et al. Environmental exposure to di-2-ethylhexyl phthalate is associated with low interest in sexual activity in premenopausal women. *Horm Behav* 2014 ; 66 : 787-92.

NOUVELLE

Un double effet antiviral des IFITM sur les virus enveloppés

Brice Jegado¹⁻³, Chloé Journo^{1,2}, Renaud Mahieux^{1,2}

¹Centre international de recherche en infectiologie, laboratoire d'oncogénèse rétrovirale, Inserm U1111, université Claude Bernard Lyon 1, CNRS UMR5308, École Normale Supérieure de Lyon, université Lyon, 46, allée d'Italie, F-69007, Lyon, France.

²Équipe labellisée Ligue Nationale Contre le Cancer.

³Labex Écofect.

renaud.mahieux@ens-lyon.fr

➤ Au cours d'une infection virale, le virus, « parasite » intracellulaire obligatoire, se multiplie au sein des cellules hôtes. Il libère son génome dans la cellule hôte et détourne les machineries moléculaires de celle-ci afin de se répliquer et de produire de nouvelles particules virales, ou virions, qui infecteront, par la suite, d'autres cellules. Certaines cellules ont cependant la capacité d'interférer avec la réplication virale en exprimant des protéines jouant le rôle de facteurs de restriction. L'expression de ces facteurs est constitutive mais pour la plupart d'entre eux, elle est accrue au cours de la réponse immunitaire antivirale innée. La reconnaissance de motifs viraux par des récepteurs cellulaires de l'immunité innée (ou senseurs) induit, en effet, une

réponse interféron de type I qui, elle-même, gouverne l'expression de nombreux facteurs de restriction. Une grande diversité de facteurs de restriction a été décrite. Ils agissent sur différents composants du virus comme le génome ou les protéines virales. Ces facteurs peuvent agir sur un virus en particulier, ou sur différentes familles de virus. Par exemple, les facteurs APO-BEC3G (*apolipoprotein B mRNA-editing, enzyme-catalytic, polypeptide-like 3G*) et SAMHD1 (*sterile alpha motif and HD domain 1*) inhibent la transcription inverse du rétrovirus VIH-1 (virus de l'immunodéficience humaine de type 1) en causant, respectivement, des mutations de glycine en alanine lors de la transcription inverse [1], ou une dimi-

nution de la quantité de dNTP (désoxy-nucléotides triphosphates) cellulaires disponibles [2]. Le facteur MxA (*myxovirus resistance gene A*) agit, quant à lui, sur un large spectre de virus à ARN négatif (comme le bunyavirus, l'hantavirus, l'orthomyxovirus, le paramyxovirus, le rhabdovirus et l'alphavirus) en ciblant les nucléoprotéines qui permettent l'encapsidation du génome viral assurant la réplication et la transcription du virus ; MxA, en formant des oligomères entourant les nucléoprotéines virales, inhibe ces fonctions [3, 4].

Les protéines transmembranaires IFITM (*interferon-induced transmembrane protein*), que nous décrirons par la suite, exercent un effet inhibiteur sur différents virus enveloppés (c'est-à-dire délimités

par une bicouche lipidique dérivée des membranes cellulaires) issus de familles diverses telles les orthomyxovirus, les rétrovirus, les filovirus, les coronavirus, etc. [5] (→).

Ces virus se sont cependant adaptés au cours de l'évolution et ont développé des mécanismes qui leur permettent d'outrepasser ces facteurs de restriction. Ainsi, le virus VIH-1 exprime des protéines dites auxiliaires, comme Vif (*viral infectivity factor*) qui inhibe APO-BEC3G. De même, les rétrovirus VIH-2 (virus de l'immunodéficience humaine de type 2) et SIVMAC (virus de l'immunodéficience simienne du macaque) produisent la protéine Vpx (*viral protein x*) qui inhibe SAMHD1.

Chez l'homme, trois membres de la famille des IFITM assurent cette action antivirale : les IFITM-1, -2 et -3. Une première série d'études a mis en évidence le mécanisme par lequel ces IFITM peuvent interférer avec la réplication des virus enveloppés. Les IFITM, présents dans la membrane cellulaire, préviennent la libération du virus dans le cytoplasme en inhibant l'étape de fusion entre membranes virales et cellulaires. Des études récentes ont cependant identifié, dans le cas du rétrovirus VIH-1, un mécanisme antiviral supplémentaire pour les facteurs IFITM, notamment pour IFITM-3. IFITM-3 est en effet incorporée dans l'enveloppe des virions, engendrant ainsi une réduction de la capacité fusogène des particules virales et donc de leur pouvoir infectieux [6-8]. Le virus VIH-1 peut toutefois acquérir une résistance à l'action de l'IFITM-3 par des variations de séquence de sa glycoprotéine d'enveloppe gp120 [9].

Se fondant sur ces données, une étude récente collaborative menée par les équipes du centre international de recherche en infectiologie de Lyon (CIRI, U1111), de Tours (U966) et de Paris (UMR955) a cherché à déterminer si la réduction du pouvoir infectieux des virions par les IFITM, identifiée dans le

cas du VIH-1, pouvait être conservée et rester efficace sur un panel de virus différant en termes de génome, de cycle de réplication et de mode d'assemblage des virions (Figure 1) [10]. Pour cela, l'effet des IFITM a été examiné sur le pouvoir infectieux de quatorze virus regroupant des virus à ARN négatif (le virus de la stomatite vésiculaire, VSV ; le virus de la rougeole, MeV ; le virus Ebola, EBOV ; le virus Dugbe, DUGV ; le virus de la fièvre de la vallée du Rift, RVFV et le virus Mopeia, MOPV), des virus à ARN positif (le virus West Nile, WNV et le virus de l'hépatite C, HCV), des rétrovirus (le virus de l'immunodéficience simienne du macaque, SIVMAC ; le virus de la leucémie murine, MLV ; le virus simien Mason-Pfizer, MPMV) et des virus à ADN (le virus Epstein-Barr, EBV et le virus adéno-associé, AAV). Le rétrovirus VIH-1 a été utilisé comme contrôle de l'action anti-infectieuse des IFITM dans cette étude. Notons que l'ensemble de ces virus, à l'exception d'AAV, possède une enveloppe, ce qui pourrait moduler l'action des IFITM sur ces virus.

Afin de déterminer l'influence des IFITM sur l'ensemble de ces virus, les particules virales ont été produites dans des cellules qui expriment ou n'expriment pas ces protéines. Le génome viral a été cloné puis éventuellement co-transfecté avec les gènes codant les IFITM. Alternativement, les cellules ont été infectées après transfection d'un IFITM particulier dans des conditions qui s'affranchissent d'une inhibition de l'entrée virale par les IFITM, ce qui permet d'analyser leur impact uniquement sur la production des particules virales infectieuses. Les virions produits dans les cellules exprimant ou non les IFITM ont été ensuite purifiés et quantifiés. À noter que la présence des IFITM n'influence pas la quantité de particules virales produites. L'incorporation des IFITM dans les virions a été détectée par analyse protéique (par *western blot*) pour l'ensemble des virus de l'étude (à l'exception du virus DUGV). Aucune incorporation n'a été détectée pour le virus AAV non-enve-

loppé. L'association d'IFITM aux virions a été confirmée par microscopie électronique pour sept virus (SIVMAC, MLV, MPMV, VSV, MeV et EBV).

Une interaction entre les glycoprotéines d'enveloppe du VIH-1 et les protéines IFITM-1, -2 et -3, conduisant à une diminution de l'incorporation des glycoprotéines virales lors de l'assemblage des virions avait été montrée [8]. Contrastant avec ces résultats concernant le VIH-1, aucune diminution de l'incorporation des glycoprotéines virales dans les particules n'a été observée avec les virus enveloppés SIVMAC, MLV, MPMV, VSV, EBOV, MeV et RVFV.

Une diminution du pouvoir infectieux des virions produits par les cellules exprimant les IFITM a été confirmée pour les rétrovirus VIH-1 et SIVMAC (Figure 1). Cette inhibition a également été observée pour d'autres virus comme MLV, MPMV, VSV, MeV, EBOV et WNV. Pour les virus VSV, MeV et EBOV, les résultats des expériences d'inhibition de l'expression des facteurs IFITM endogènes (par *knockdown*) ont confirmé l'effet antiviral des IFITM. Certains virus ne sont cependant pas sensibles à l'action des trois IFITM, mais seulement à l'un ou plusieurs d'entre eux. Les virus HCV, RVFV, MOPV et AAV ne sont par contre pas sensibles à l'influence des IFITM. Il faut toutefois rappeler que la résistance d'AAV aux IFITM n'est pas surprenante du fait de l'absence d'enveloppe virale.

L'incorporation des IFITM dans les virions ne prédit en fait pas un effet antiviral. En effet, les virus qui résistent aux IFITM (à l'exception d'AAV) incorporent également ces protéines dans leur propre enveloppe virale, suggérant que la présence de ces protéines dans les particules néoformées n'est pas suffisante pour réduire le pouvoir infectieux des virions. Inversement, un effet antiviral lié aux IFITM peut s'exercer en l'absence même d'incorporation d'IFITM dans les particules, comme dans le cas du virus DUGV en présence d'IFITM-1. Les IFITM pourraient donc laisser une « empreinte négative » sur les particules virales lors

(→) Voir la Synthèse de K. Tatour et A. Cimarelli, m/s n° 4, avril 2015, page 377

Virus	HIV-1			SIVMAC			MPMV			MLV			MOPV			EBOV			VSV		
IFITM	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Incorporation										+											
Sensibilité	S			S			S			S			R			S			S		

Virus	MeV			DUGV			RVFV			EBV			AAV			HCV			WNV		
IFITM	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Incorporation	+			-			+						-						+		
Sensibilité	S			S		R	R		R	S			R			R			S		

Figure 1. Mode d'assemblage des virions et influence des protéines IFITM sur le pouvoir infectieux des particules virales néoformées. Les différents virus sont représentés avec leur caractéristique génomique et leur groupe d'appartenance. ARNsb - : génome à ARN simple brin de polarité négative ; ARNsb-TR : génome à ARN simple brin et nécessitant une transcriptase inverse ; ARNsb + : génome à ARN simple brin de polarité positive ; ADNsb : génome à ADN simple brin ; ADNdb : génome à ADN double brin. Les virus étudiés sont indiqués. VIH-1 : virus de l'immunodéficience humaine de type 1 ; SIVMAC : virus de l'immunodéficience

simienne du macaque ; MPMV : virus simien Mason-Pfizer ; MLV : virus de la leucémie murine ; MOPV : virus Mopeia ; EBOV : virus Ebola ; VSV : virus de la stomatite vésiculaire ; MeV : virus de la rougeole ; DUGV : virus Dugbe ; RVFV : virus de la fièvre de la vallée du Rift ; EBV : virus Epstein-Barr ; AAV : virus adéno-associé ; HCV : virus de l'hépatite C ; WNV : virus West Nile. Les tableaux récapitulent le rôle des IFITM pour chaque virus, à savoir leur incorporation dans les particules virales (indiquée par + ou -) ; La résistance ou la sensibilité des virus aux IFITM sont notées respectivement par R et S (adapté de [10]).

de leur assemblage dans les cellules productrices, et cela indépendamment de leur incorporation dans les particules virales. Des études antérieures avaient montré, dans le cas du rétrovirus VIH-1, que les glycoprotéines d'enveloppe virale pouvaient être impliquées dans la sensibilité des virions aux IFITM [9, 11, 12]. Le mode d'assemblage des virions pourrait ainsi moduler l'effet antiviral des IFITM. Afin d'identifier le facteur déterminant la sensibilité des virus aux IFITM, des permutations génétiques ont été réalisées entre les séquences nucléotidiques des capsides des virus sensibles (VIH-1

et VSV) et celles des glycoprotéines d'enveloppe des virus résistants (HCV et RVFV), produisant ainsi des virus pseudotypés. Le pouvoir infectieux des virions a été évalué et les résultats obtenus suggèrent que la nature de la capside, donc le mode d'assemblage des virions, et non celle de la glycoprotéine d'enveloppe, détermine la sensibilité d'un virus aux protéines IFITM. Les protéines IFITM agissent sur le pouvoir infectieux des particules virales néoformées mais elles protègent également les cellules d'une nouvelle infection. Il était donc intéressant d'examiner si ces deux mécanismes coexistaient

au sein d'une même cellule infectée. Pour cela, des cellules exprimant la protéine IFITM-3 de façon inducible ont été infectées par différents virus et la capacité d'IFITM-3 à protéger les cellules a été évaluée peu après l'infection afin d'analyser l'efficacité du premier cycle de la réplication virale. En parallèle, des infections à long terme ont été réalisées afin d'étudier le pouvoir infectieux des virions nouvellement produits par la cellule en présence ou en l'absence d'expression d'IFITM-3. Ces deux analyses montrent à la fois une protection des cellules cibles en présence d'IFITM-3, et une réduction du pouvoir infectieux des

virions produits, et cela pour des virus aussi différents que le VIH-1 et l'EBOV. L'IFITM reste actuellement le seul facteur connu pour présenter une capacité d'altérer le cycle viral à deux étapes distinctes. Cette inhibition bimodale du pouvoir infectieux des virus par les protéines IFITM, lors de l'entrée virale, d'une part, et lors de la production de virions, d'autre part, est conservée pour un très large panel de virus. Pourtant, peu de données existent concernant les partenaires cellulaires d'IFITM qui participeraient à cette activité antivirale. Des travaux se sont intéressés aux cofacteurs cellulaires qui pourraient participer à l'activité antivirale des protéines IFITM. Lors de l'entrée virale, IFITM-3 pourrait ainsi interagir avec la protéine VAPA (*vesicle-associated membrane protein [VAMP]-associated protein A*) dans les endosomes et inhiber son interaction avec OSBP (*oxysterol-binding protein*). Ceci affecterait la régulation intracellulaire du cholestérol, engendrant son accumulation dans la membrane de l'endosome, ce qui interférerait avec la fusion des membranes virales et cellulaires [13]. Les souris déficientes pour la protéine ZMPSTE24 (*zinc metalloproteinase STE24*), une

métalloprotéase transmembranaire qui peut être co-immunoprécipitée avec les IFITM, présentent, après infection par le virus Influenza, une charge virale plus importante et un taux de mortalité plus élevé que les souris sauvages [14], suggérant que ZMPSTE24 pourrait contribuer à l'activité antivirale des IFITM.

Les rôles des cofacteurs cellulaires dans l'activité antivirale des IFITM restent donc à étudier. Nous pouvons cependant concevoir que les modifications des membranes endosomales ou virales pourraient interférer avec les cycles de réplication d'un grand nombre de virus enveloppés. ♦

The double antiviral effect of IFITM is conserved in many species of enveloped viruses

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Sheehy AM, Gaddis NC, Choi JD, Malim MH. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein. *Nature* 2002 ; 418 : 646-50.
2. LaGuette N, Sobhian B, Casartelli N, et al. SAMHD1 is the dendritic- and myeloid-cell-specific HIV-1 restriction factor counteracted by Vpx. *Nature* 2011 ; 474 : 654-7.
3. Haller O, Kochs G. Human MxA protein: an interferon-induced dynamin-like GTPase with broad antiviral activity. *J Interferon Cytokine Res* 2011 ; 31 : 79-87.
4. Matzinger SR, Carroll TD, Dutra JC, et al. Myxovirus resistance gene A (MxA) expression suppresses influenza A virus replication in alpha interferon-treated primate cells. *J Virol* 2013 ; 87 : 1150-8.
5. Tartour K, Cimarelli A. Les IFITM, un obstacle commun à de nombreux virus *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 377-82.
6. Compton AA, Bruel T, Porrot F, et al. IFITM proteins incorporated into HIV-1 virions impair viral fusion and spread. *Cell Host Microbe* 2014 ; 16 : 736-47.
7. Tartour K, Appourchaux R, Gaillard J, et al. IFITM proteins are incorporated onto HIV-1 virion particles and negatively imprint their infectivity. *Retrovirology* 2014 ; 11 : 103.
8. Yu J, Li M, Wilkins J, et al. IFITM proteins restrict HIV-1 infection by antagonizing the envelope glycoprotein. *Cell Rep* 2015 ; 13 : 145-56.
9. Wang Y, Pan Q, Ding S, et al. The V3 loop of HIV-1 Env determines viral susceptibility to IFITM3 impairment of viral infectivity. *J Virol* 2017 ; 91 : e02441-16.
10. Tartour K, Nguyen XN, Appourchaux R, et al. Interference with the production of infectious viral particles and bimodal inhibition of replication are broadly conserved antiviral properties of IFITMs. *PLoS Pathog* 2017 ; 13 : e1006610.
11. Foster TL, Wilson H, Iyer SS, et al. Resistance of transmitted founder HIV-1 to IFITM-mediated restriction. *Cell Host Microbe* 2016 ; 20 : 429-42.
12. Wu WL, Grotefend CR, Tsai MT, et al. Delta20 IFITM2 differentially restricts X4 and R5 HIV-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017 ; 114 : 7112-7.
13. Amini-Bavil-Olyae S, Choi YJ, Lee JH, et al. The antiviral effector IFITM3 disrupts intracellular cholesterol homeostasis to block viral entry. *Cell Host Microbe* 2013 ; 13 : 452-64.
14. Fu B, Wang L, Li S, Dorf ME. ZMPSTE24 defends against influenza and other pathogenic viruses. *J Exp Med* 2017 ; 214 : 919-29.

ISBN : 978-2-8425-4131-6 576 pages

Bon de commande

À retourner à EDP Sciences, 109, avenue Aristide Briand, 92541 Montrouge Cedex
Tél. : 01 41 17 74 05 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : francois.flori@edpsciences.org

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Hépatite B** : 54 € + 3 € de port = **57 € TTC** offre exceptionnelle réservée aux abonnés à m/s jusqu'au 31 décembre 2010

en exemplaire, soit un total de €

☐ Par chèque, à l'ordre de **EDP Sciences**

☐ Par carte bancaire :

☐ Visa

☐ Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |

Signature :

la Semaine du Cerveau 12-18 mars 2018

dans plus de 40 villes en France

20^e édition

Société
des
Neurosciences ■■■■

ANIMATIONS SCOLAIRES

CAFÉ SCIENCES

EXPOSITIONS

CONFÉRENCES

SPECTACLES

ATELIERS

RENCONTRES

CINÉ-DÉBATS

www.semaineducerveau.fr

MANIFESTATION GRATUITE COORDONNÉE PAR LA SOCIÉTÉ DES NEUROSCIENCES

The
European
Dana Alliance
for the Brain

MINISTÈRE
DE L'ÉDUCATION
NATIONALE, DE
L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR ET DE
LA RECHERCHE

Fédération pour la
Recherche sur le Cerveau
frcneurodon.org