



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **06 mai 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Monsieur Benjamin RIOCREUX-VERNEY**

Titre de la thèse : Les β -rétrovirus des petits ruminants : de la génétique aux cancers respiratoires

Résumé



JSRV (Jaagsiekte Sheep Retrovirus) et ENTV (Enzootic Nasal Tumor Virus) sont deux β -rétrovirus responsables de tumeurs respiratoires conduisant à la mort en quelques semaines à quelques mois après l'apparition des premiers signes cliniques. Présents dans de nombreux pays, JSRV et ENTV ont un impact économique par la perte de production due à la dégradation de l'état général des animaux, et à leur mort ou réforme prématurée. Mal connues et souvent négligées, ces maladies infectieuses sont acquises lors de l'introduction d'animaux. Non diagnostiqués, les virus sont présents dans les troupeaux, sans contrôle de leur transmission. Le génome des petits ruminants a été colonisé par des séquences endogènes ou ERV (Endogenous RetroVirus), résultant d'infections ancestrales de cellules germinales par des rétrovirus exogènes puis transmis à la descendance comme tout gène cellulaire. Les chèvres et les moutons ont la particularité d'avoir une famille de ERV (IL5) associée aux β -rétrovirus oncogènes JSRV et ENTV. Outre l'impact que ces ERV pourraient avoir sur la génétique animale et l'évolution des cancers, la forte proximité génétique des ERV et de leurs contreparties exogènes JSRV et ENTV est un défi pour leur détection par des

approches moléculaires et la caractérisation génétique des virus circulants, pourtant essentiels à la compréhension de ce pathosystème rétroviral. Nous avons établi la diversité des souches circulantes de JSRV, ENTV-1 et ENTV-2 en France par l'utilisation d'outils moléculaires hautement spécifiques des séquences exogènes infectieuses, à partir de 53 tumeurs respiratoires ovines et caprines. Le séquençage, ciblé dans le gène env et les régions non codantes LTR et le séquençage du provirus entier par la technologie oxford nanopore technology, a permis d'évaluer la diversité des souches circulantes intra ou inter-troupeaux, et par des reconstructions phylogénétiques de les positionner parmi les souches identifiées en Europe, Asie ou Amérique. Nous avons établi la circulation de souches majoritaires de ENTV et JSRV en France. Nous avons mis en évidence la circulation de JSRV de clade I, dans des troupeaux avec une forte incidence de cancers du poumon, et de classe II dans les cas sporadiques, suggérant un pouvoir pathogène différent entre virus de clades I ou II. Par une étude approfondie des séquences endogènes et exogènes présentes dans les bases de données, nous avons mis en évidence une difficulté à adéquatement identifier leur origine endogène ou exogène. Nous avons testé par PCR des amorces publiées dans la littérature internationale et montré que nombre d'entre elles manquaient de spécificité pour les rétrovirus exogènes JSRV et ENTV, de fait associant un caractère exogène à des séquences endogènes. Outre l'annotation erronée de séquences publiées dans GenBank, la méconnaissance de la complexité des ERV versus JSRV-ENTV peut entraîner le développement d'outils de détection inadéquats, ne permettant pas la détection de virus infectieux mais de séquences endogènes faisant parties du génome animal. Nous avons proposé une guideline, permettant de s'assurer la spécificité exogène des outils moléculaires. Les rétrovirus sont persistants et l'intégration du génome proviral dans l'ADN des cellules infectées est essentielle pour le cycle viral. Nous avons développé les outils moléculaires et un pipeline bioinformatique permettant l'identification et la quantification des sites d'intégration de ENTV, JSRV et ERV. L'analyse des profils d'intégration d'ENTV-2 dans 14 tumeurs nasales nous a permis de mettre évidence une expansion clonale étendue, par l'identification de cellules portant le même site d'intégration. Nous avons identifié des régions du génome caprin denses en sites d'intégration communs entre tumeurs indépendantes,

suggérant de possible régions préférentielles d'intégration d'ENTV-2.

Mots-clés : Génomique, Cancer, Rétrovirus