

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **06 juin 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame CHARRIAUD Fanny**

Titre de la thèse : « *Optimisation d'un traitement contre le virus de l'hépatite B à base de nanoparticules vectorisant un ligand du TLR1/2* »



Résumé

L'infection chronique au virus de l'hépatite B (VHB) s'acquiert en général les deux premières années de vie et évolue au cours du temps à travers différentes phases. À ce jour, 4% de la population générale est atteinte d'une infection chronique au VHB. Malgré l'existence d'un vaccin préventif efficace, près de ~2000 porteurs en meurent chaque jour et les prédictions pour le futur ne sont pas optimistes.

Dans la première partie de ce projet, nous discutons de l'épidémiologie du VHB et des besoins urgents à déployer des programmes dans les zones à risques. D'après les experts, des efforts de la part des autorités compétentes sont nécessaires pour recentrer les initiatives au terrain autour du patient. Ce virus, hautement virulent, n'est pas maîtrisé aujourd'hui car aucun des deux traitements (analogues nucléosidiques et interféron α) n'a d'effet sur la présence du cccDNA viral latant dans le noyau de l'hépatocyte humain. Ici, nous résumons les événements phares qui provoquent la persistance du virus au sein du foie, organe tolérogène par nature. Au cours du temps, face à la constante stimulation du système immunitaire par les protéines virales, des mécanismes d'adaptation s'opèrent et permettent au virus de passer inaperçu. Les signaux anti-inflammatoires et les récepteurs d'inhibition dominant, maintenant une immunité innée et adaptative suboptimale. Les cellules T et B sont inefficaces et le système immunitaire éteint, et cet affaiblissement de l'immunité est la cause principale de la chronicité du VHB. L'objectif ultime des experts est de permettre une « cure fonctionnelle », c'est-à-dire de contrôler la présence du cccDNA dans l'hépatocyte et obtenir la disparition dans le sérum d'antigènes anti-HBs. Atteint chez moins de 10% des patients, c'est ce paramètre d'évaluation qui permet d'objectiver la guérison complète, même après arrêt du traitement. Il apparaît donc le besoin de développer des approches innovantes capables de rompre l'immunosévérité de l'hôte en faveur du VHB pour tendre vers l'état de cure fonctionnelle.

Ici, nous proposons une nouvelle stratégie thérapeutique à base de nanoparticules (NP) jouant le rôle de plateforme pour deux molécules dont les actions seront synergiques. En premier, le Pam₃CSK₄, ligand du TLR1/2, sera véhiculé par les NP vers le foie où il exercera son rôle d'immunomodulateur (NP-Pam₃CSK₄). En parallèle, les NP seront fonctionnalisées à leur surface par un peptide PréS1 initialement retrouvé dans la séquence nucléotidique de la protéine de surface du VHB (HBsAg) (NP-PréS1). La formulation NP-PréS1, véritable vaccin thérapeutique, permettrait la synthèse d'anticorps anti-HBV. À ce jour, aucun ligand TLR2 n'est exploité pour rééduquer le système inné lors d'infections au VHB, et le système de NP permet de protéger la molécule de l'organisme et limiter son effet toxique documenté.

Ce projet, qui s'inscrit dans la problématique bien précise de proposer de nouvelles thérapies curatives contre le VHB, a pour objectifs de (i) étudier l'efficacité antivirale des NP-Pam₃CSK₄ dans un modèle de souris hautement infectée, (ii) caractériser le pouvoir immunogène de NP-PréS1 dans un modèle de souris naïf, et (iii) combiner ces deux formules en une pour proposer un vaccin thérapeutique efficace en explorant des schémas de traitement innovants.