

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **30 septembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Monsieur François VILLERET**

Titre de la thèse : Evaluation de la persistance du virus de l'hépatite B et de ses mécanismes par des marqueurs hépatiques et sériques

Résumé



L'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) est un problème majeur de santé publique avec plus de 254 millions de porteurs chroniques, responsable chaque année de 1,2 millions de décès. Malgré l'existence d'un vaccin préventif contre le VHB, la mortalité liée au VHB ne cesse d'augmenter ces dernières années dans le monde. Les traitements actuels basés sur les analogues de nucléosides (NUC) et de l'interféron α ne permettent pas de guérir la maladie du fait de la persistance de l'ADNccc (ADN circulaire clos de façon covalent) au sein des hépatocytes ainsi que des séquences intégrées dans le génome. L'ADNccc est assimilé à un minichromosome viral, il est la clef de voûte de la persistance virale, et sert de matrice à la transcription virale du VHB. Depuis quelques années, des techniques très sensibles de quantification de l'ADNccc intra-hépatique par technique de Droplet digital PCR (ddPCR) ont été développées permettant la quantification des marqueurs virologiques intra-hépatiques chez des patients viro-supprimés par NUC. En parallèle de l'analyse du compartiment intra-hépatique, il est nécessaire de développer des biomarqueurs sériques de l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc pour accompagner les nouvelles stratégies thérapeutiques. Au cours de mes travaux de thèse, j'ai étudié la récurrence intra-hépatique du VHB dans une cohorte prospective de patients transplantés hépatiques (TH) par le VHB sous double prophylaxie par NUC et immunoglobulines anti-HBs. La quantification de l'ADNccc intra-hépatique s'effectue chez ces patients sur biopsie hépatique congelée grâce à la technologie de la ddPCR. Une technique moins invasive que la biopsie hépatique, appelée Aspiration à l'Aiguille Fine (FNA) a été développée pour analyser le compartiment intra-hépatique de patients infectés par le VHB. Nous étudierons l'analyse virologique du compartiment intra-hépatique obtenu par FNA par rapport à la biopsie hépatique. Par ailleurs, l'analyse du compartiment intra-hépatique doit se réaliser en parallèle de la recherche de biomarqueurs sériques : nous avons analysé les ARN viraux circulant (Cirb-RNA) et comparés à la quantification de l'ADNccc intra-hépatique et de son activité transcriptionnelle. Enfin, nous avons analysés les Cirb-RNA et l'AgHBcr au sein d'une large cohorte européenne de patients porteurs d'une infection chronique par le VHB.

Mots-clés : VHB,ADNccc,ARN viraux,NUC,AgHBcr

