

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **16 octobre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Monsieur Walid EL ORCH**

Titre de la thèse : **Évaluation fonctionnelle et caractérisation du mode d'action d'inhibiteurs non nucléos(t)idiques des virus de l'hépatite B et D ciblant et altérant la conformation de HBs-S**

Résumé



Les virus des hépatites B (VHB) et D (VHD) sont deux pathogènes humains responsables d'infections chroniques pouvant conduire à la cirrhose et au cancer du foie. Le virus VHD utilise les glycoprotéines d'enveloppe du virus VHB — HBsAg-S, M et L — pour former de nouveaux virions et se propager. De ce fait, le VHD est un virus satellite du virus VHB dont il dépend entièrement pour sa réplication. En outre, la forme courte d'HBsAg, la protéine HBsAg-S, est capable de s'assembler en particules sous-virales vides qui sont jusqu'à 10.000 fois plus abondantes en nombre que les particules infectieuses du VHB. Ces particules sous-virales ont un rôle clé dans la suppression de la réponse immunitaire antivirale contre le VHB. Pour ces différentes raisons, la protéine HBsAg-S est une cible thérapeutique d'intérêt pour l'élimination du VHB et du VHD chez les patients chroniquement infectés. Mon travail de thèse s'est concentré sur l'étude du mécanisme d'action de deux inhibiteurs non nucléos(t)idiques identifiés par l'équipe pour leur capacité à réduire l'infectivité des particules virales du VHB et du VHD. La première molécule, le ritonavir, est un composé déjà utilisé en clinique contre la protéase du VIH mais également comme inhibiteur du cytochrome P450 CYP3A4 pour limiter la métabolisation par le foie de nombreux médicaments. La seconde molécule, APY1, est une nouvelle entité chimique étudiée pour ses propriétés antivirales dans notre laboratoire mais dont le mode d'action sur les virus VHB et VHD reste inconnu. En utilisant des tests cellulaires originaux permettant de suivre à la fois la sécrétion et l'antigénicité de la protéine HBsAg-S, j'ai pu montrer que ces deux molécules n'agissent pas sur la réplication du génome viral, mais altèrent spécifiquement la conformation et la glycosylation de l'antigène HBsAg, rendant les particules sécrétées non infectieuses. Par des analyses transcriptomiques et métabolomiques, j'ai montré que le ritonavir induit une reprogrammation métabolique associée à un stress oxydatif, une diminution du glutathion sous forme réduite, et un stress du réticulum endoplasmique (RE) conduisant à l'induction de la réponse UPR (Unfolded Protein Response). En utilisant une sonde moléculaire, j'ai également montré que ce stress s'accompagne d'une formation accrue de ponts disulfures dans le RE pouvant altérer la conformation d'HBsAg. Le stress oxydatif lié à l'inhibition des cytochromes P450 semble jouer un rôle clé dans ce phénomène. L'étude du mode d'action d'APY1 a permis la mise en évidence d'un mécanisme en partie différent qui serait lié à un effet direct de cette molécule sur le cycle de l'acide folique, la voie sérine/glycine et la biosynthèse du glutathion. En conclusion, mes travaux ont permis de documenter des liens encore méconnus entre l'activité des cytochromes P450, la régulation des

niveaux redox dans la cellule et le contrôle de la synthèse protéique dans le RE. En montrant qu'il est possible de réduire drastiquement l'infectivité des particules HBV et HDV en agissant sur le métabolisme cellulaire, nos résultats ont également révélé la grande sensibilité de la protéine HBsAg à des inducteurs de stress oxydatif. Ces observations permettent d'envisager des stratégies antivirales innovantes combinées aux traitements actuels pour parvenir à l'élimination des virus VHB et VHD chez les patients chroniquement infectés.

Mots-clés : Virus, hépatite delta, Traitement, Hépatite B, Infectivité, Glycosylation