

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **20 octobre 2025**

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

Titre des travaux : « *Impact de la dysfonction immunitaire associée à la cirrhose et de l'inflammation systémique au cours de l'histoire naturelle des maladies avancées du foie* »



Résumé

1) Travail de thèse 2012 – 2015 : Interactions entre la réplication du virus de l'hépatite B et l'expression intrahépatique des gènes de l'immunité innée

Contexte : L'histoire naturelle de l'infection à Virus de l'Hépatite B (VHB) dépend en partie de l'importance de la réponse immunitaire de l'hôte. L'intensité de la réponse immunitaire antivirale contribue à la guérison après infection aiguë par le VHB ou au contraire détermine le passage à la chronicité et les différentes phases de l'infection chronique à VHB. Il a été montré que le VHB pouvait interagir *in vitro* avec différents composants de la réponse immunitaire innée ou adaptative, afin de moduler la réponse antivirale de l'hôte et favoriser la persistance de l'infection.

Résumé des travaux : Mon travail de thèse s'est intéressé aux interactions entre la réplication du VHB et l'immunité innée intrahépatique pour expliquer l'histoire naturelle des hépatites B chroniques et définir les probabilités de réponse au traitement. Ces travaux ont montré pour la première fois une diminution très nette de l'expression intrahépatique des gènes de l'immunité innée au cours des hépatites B chroniques en comparaison à des contrôles sains, sans relation avec l'importance de la réplication virale ou le stade de l'hépatite B (1). On distinguait des différences d'expression des gènes de l'immunité innée étudiés parmi le sous-groupe de patients négatifs pour l'Antigène (Ag) HBe : augmentation relative de l'expression de certains gènes en rapport avec la réponse Interféron de type I et de l'inflammation pour les patients en phase d'hépatite active à AgHBe négatif en comparaison aux autres patients de ce sous-groupe et diminution de l'expression de CXCL10 pour les patients en phase d'infection chronique à AgHBe négatif sans hépatite active (autrefois appelés porteurs inactifs). Les résultats suggéraient par ailleurs que l'expression sérique de l'AgHBs pouvait refléter l'importance de la réponse Interféron de type I intrahépatique, notamment pour les patients négatifs pour l'AgHBe : parmi ces patients, ceux présentant un taux d'AgHBs supérieur à la médiane de ce sous-groupe présentaient une expression plus diminuée de certains gènes impliqués dans la réponse IFN de type I (IRF7, IRF9, OAS1) et de TLR2 (1). Les données que j'ai générées concernant la réplication intrahépatique du VHB dans une cohorte de patients avec une hépatite B chronique ont par ailleurs permis de montrer l'intérêt d'un nouveau marqueur viral, l'antigène associé à la protéine core, dosé dans le sérum des patients (2).

2) Post- doctorat 2015 – 2017 : Impact des modifications phénotypiques et fonctionnelles des lymphocytes T CD8⁺ sur le pronostic des patients cirrhotiques

J'ai réalisé un post-doctorat de 2 ans en immunologie à l'Imperial College de Londres (Liver Immunology Laboratory), dans un groupe spécialisé dans l'étude des dysfonctions immunitaires des patients en insuffisance hépatique.

Contexte : Les maladies sévères du foie (cirrhose, hépatite aiguë sur foie sain ou pathologique) sont associées à une inflammation systémique importante, qui contribue au développement de complications et à la progression de la maladie et qui est auto-entretenu par la survenue de ces complications. L'inflammation systémique est générée par plusieurs mécanismes : i) produits de dommage tissulaire relargués suite à l'inflammation intra-hépatique provoquée par la maladie hépatique sous-jacente ; ii) produits de translocation bactérienne issus du tube digestif dans le contexte d'augmentation de la perméabilité intestinale et de pullulation microbienne favorisées par l'hypertension portale et la cirrhose ; iii) consommation de certains toxiques comme l'alcool. Il a récemment été proposé l'hypothèse que l'inflammation systémique est le principal déterminant de la progression de la cirrhose (3).

Les maladies sévères du foie sont caractérisées par une dysfonction immunitaire d'intensité variable en fonction de la sévérité de l'atteinte hépatique. Cette dysfonction immunitaire est expliquée par le fait que le foie est un organe essentiel pour la synthèse des protéines impliquées dans la réponse immunitaire innée et est à l'interface de l'hôte et de l'environnement extérieur via le système porte. La dysfonction immunitaire est aussi largement favorisée par l'inflammation systémique qui génère un état d'hyper puis hypo-activation de la réponse immunitaire, appelée réponse anti-inflammatoire compensatrice.

Résumé des travaux : J'ai montré pour la première fois que les lymphocytes T CD8⁺ des patients cirrhotiques présentaient un profil phénotypique, transcriptomique et fonctionnel altéré, pouvant contribuer à la dysfonction immunitaire associée aux pathologies hépatiques sévères (4). Lors de ce post-doctorat j'ai aussi participé à des travaux décrivant des dysfonctions des lymphocytes T CD4⁺ ou la présence de cellules myéloïdes suppressives parmi une cohorte de patients en défaillance hépatique sévère (5–7)

3) 2017 – 2025 : Développement de biomarqueurs se basant sur l'inflammation systémique et/ ou la dysfonction immunitaire pour évaluer le risque septique des patients cirrhotiques avant et / ou après greffe hépatique

Depuis mon retour de mobilité en Novembre 2017, je développe une activité de recherche sur les dysfonctions immunitaires des patients en défaillance hépatique, au sein du service d'hépatologie et de transplantation hépatique de l'hôpital de la Croix Rousse et de l'équipe « Hépatites virales et pathobiologie des maladies chroniques du foie » dirigée par le Pr Zoulim (CRCL U1052 puis UMR 1350 PaThLiv). J'ai développé des collaborations avec l'équipe du Pr Monneret (Laboratoire d'Immunologie Cellulaire, HEH, EA 7426 PI3 « Physiopathologie de l'immunodépression associée aux réponses inflammatoires systémiques » UCBL-HCL-bioMérieux) dont la thématique de recherche, à savoir les dysfonctions immunitaires des patients relevant des soins critiques, est proche de celle que je développe.

Contexte : Le risque infectieux est un enjeu majeur au cours de l'histoire naturelle de la cirrhose. Son incidence est estimée entre 30 et 40% parmi les patients admis pour une décompensation aiguë de cirrhose (8–10). Il s'agit du facteur précipitant le plus fréquemment retrouvé dans le contexte de décompensation aiguë, associée ou non à une défaillance d'organe (11). La mortalité des épisodes infectieux est majorée chez les patients cirrhotiques en comparaison à la population générale. Le risque d'évolution vers la défaillance d'organe en cas d'épisode infectieux est estimé à 40%, et dans cette situation, la mortalité à 1 mois sans greffe est estimée entre 20 et 70% en fonction du nombre de défaillance d'organe (9,12). La transplantation hépatique est la seule alternative thérapeutique en cas de cirrhose compliquée. Cependant, le pronostic post-greffe dépend de la condition pré-transplantation hépatique, les patients greffés dans les suites d'une défaillance d'organe ayant un pronostic altéré. Pour ces patients greffés dans les conditions les plus graves, les infections représentent une des causes principales de décès durant la première année post greffe (13). Actuellement aucune stratégie d'adaptation du traitement immunosuppresseur post greffe ne prend en compte le risque infectieux du patient et il n'existe pas d'outils de monitoring immunitaire validé dans ce contexte.

Résumé des travaux : De 2018 à 2022, j'ai co-encadré le travail de thèse d'Université du Dr Yasmina Chouik. Son travail s'est appuyé sur une étude prospective de recherche translationnelle (Etude EmiC) de patients cirrhotiques en décompensation aiguë et de patients cirrhotiques stables (contrôles). Au cours de ce travail, nous avons pu montrer l'intérêt des microARN (miR) circulants pour prédire le diagnostic d'infection et le risque d'infection secondaire et de mortalité dans une cohorte de patients en décompensation aiguë de cirrhose (14). Les résultats ont permis de développer une collaboration en cours avec le Pr Duvoux (APHP) pour déterminer le rôle pronostic des miR circulants dans une cohorte

de patients cirrhotiques décompensés en attente de greffe (étude ancillaire de l'étude multicentrique nationale SuperMELD).

Une autre partie du travail de thèse du Dr Chouik puis d'une étudiante en Master 2 que j'ai encadrée s'intéresse à la caractérisation de la réponse des lymphocytes T CD4+ (phénotypage par cytométrie spectrale et fonctionnalité évaluée par single cell secretome) dans la même cohorte de patients en décompensation aiguë et de patients contrôles avec une cirrhose stable. En comparaison à des volontaires sains, nous avons pu montrer pour la première fois une diminution de la réponse Th1 présente dès les stades de cirrhose compensée et se majorant pour les patients les plus sévères, ce qui pourrait contribuer à la dysfonction immunitaire et au risque d'infection chez ces patients (manuscrit en cours de rédaction).

En parallèle, j'ai développé un second projet de recherche translationnelle dont l'objectif est d'étudier la dysfonction immunitaire avant greffe hépatique et son évolution après greffe hépatique : pour cela, nous avons conduit dans une cohorte prospective de patients en attente de transplantation hépatique (Etude EdMonGH), une évaluation de l'expression monocyttaire de HLA-DR (mHLA-DR) avant greffe puis de sa cinétique post greffe. L'expression du mHLA-DR est un marqueur bien connu de dysfonction immunitaire des patients admis en soins critiques, dont l'intérêt a été rapporté par le Pr Monneret (Laboratoire d'Immunologie Cellulaire, HEH, EA 7426 PI3 « Physiopathologie de l'immunodépression associée aux réponses inflammatoires systémiques » UCBL-HCL-bioMérieux). Il s'agit d'un marqueur dont l'intérêt pronostic a aussi été suggéré pour les patients avec une maladie sévère du foie. Pour cette étude, nous co-encadrons depuis 2022 une étudiante en thèse d'Université, le Dr Marie Charlotte Delignette. Nous avons montré pour la première fois que l'expression du mHLA-DR post-greffe hépatique et un score de gravité biologique (score MELD) pré-greffe étaient les seuls facteurs associés en analyse multivariée au risque de développer une infection en post-greffe hépatique immédiat (15). Nos résultats suggèrent l'intérêt du monitoring de l'expression du mHLA-DR post-greffe hépatique pour monitorer le risque infectieux des patients et évaluer de potentielles stratégies de traitement immunosuppresseur individualisé. D'autres résultats, basés sur une analyse transcriptomique réalisée sur cette même cohorte en collaboration avec Biomérieux, suggère que des ARN messagers (ARNm) présents dans le sang total pourraient prédire avant la greffe le risque de décès post greffe, notamment dans un sous-groupe de patients en défaillance d'organe pré-greffe, chez qui la question de la futilité de la transplantation se pose fréquemment. Ces résultats sont en cours d'analyse de brevetabilité par Biomérieux avant publication.

Références

1. Lebossé F, Testoni B, Fresquet J, Facchetti F, Galmozzi E, Fournier M, et al. Intrahepatic innate immune response pathways are downregulated in untreated chronic hepatitis B. *J Hepatol.* mai 2017;66(5):897-909.
2. Testoni B, Lebossé F, Scholtes C, Berby F, Miaglia C, Subic M, et al. Serum hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) correlates with covalently closed circular DNA transcriptional activity in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol.* avr 2019;70(4):615-25.
3. Arroyo V, Angeli P, Moreau R, Jalan R, Clària J, Trebicka J, et al. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J Hepatol.* mars 2021;74(3):670-85.
4. Lebossé F, Gudd C, Tunc E, Singanayagam A, Nathwani R, Triantafyllou E, et al. CD8+T cells from patients with cirrhosis display a phenotype that may contribute to cirrhosis-associated immune dysfunction. *EBioMedicine.* nov 2019;49:258-68.
5. Khamri W, Abeles RD, Hou TZ, Anderson AE, El-Masry A, Triantafyllou E, et al. Increased Expression of Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 by T Cells, Induced by B7 in Sera, Reduces Adaptive Immunity in Patients With Acute Liver Failure. *Gastroenterology.* juill 2017;153(1):263-276.e8.
6. Bernsmeier C, Triantafyllou E, Brenig R, Lebossé FJ, Singanayagam A, Patel VC, et al. CD14+ CD15- HLA-DR- myeloid-derived suppressor cells impair antimicrobial responses in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gut.* juin 2018;67(6):1155-67.
7. Khamri W, Gudd C, Liu T, Nathwani R, Krasniqi M, Azam S, et al. Suppressor CD4+ T cells expressing HLA-G are expanded in the peripheral blood from patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gut.* juin 2022;71(6):1192-202.
8. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology.* oct 2010;139(4):1246-56, 1256.e1-5.
9. Wong F, Piano S, Singh V, Bartoletti M, Maiwall R, Alessandria C, et al. Clinical features and evolution of bacterial infection-related acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* févr 2021;74(2):330-9.

10. S P, V S, P C, R M, C A, J F, et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology* [Internet]. avr 2019 [cité 10 juin 2025];156(5). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30552895/>
11. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. mai 2021;74(5):1097-108.
12. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. juin 2013;144(7):1426-37, 1437.e1-9.
13. Sundaram V, Mahmud N, Perricone G, Katarey D, Wong RJ, Karvellas CJ, et al. Longterm Outcomes of Patients Undergoing Liver Transplantation for Acute-on-Chronic Liver Failure. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. déc 2020;26(12):1594-602.
14. Chouik Y, Lebossé F, Plissonnier ML, Lega JC, Pradat P, Antonini T, et al. Circulating microRNAs improve bacterial infection diagnosis and overall survival prediction in acute decompensation of liver cirrhosis. *iScience*. 18 août 2023;26(8):107427.
15. Delignette MC, Riff A, Antonini T, Soustre T, Bodinier M, Peronnet E, et al. Individual mHLA-DR trajectories in the ICU as predictors of early infections following liver transplantation: a prospective observational study. *Crit Care Lond Engl*. 18 févr 2025;29(1):79.