



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **20 avril 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : FAURE-DUPUY Suzanne

Titre de la thèse : « Interaction entre les macrophages, les hépatocytes et le virus de l'hépatite B : de la reprogrammation du phénotype des macrophages à l'établissement et à la persistance de l'infection ».



Résumé

Le virus de l'hépatite B (HBV) infecte chroniquement plus de 250 millions de personnes. Des traitements existent permettant de contrôler la production de particules infectieuses. Cependant, aucun des traitements actuels ne permet d'éradiquer complètement l'infection. Il est donc nécessaire de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques, incluant des approches immunothérapeutiques pour permettre un meilleur contrôle immunologique des infections HBV. Dans une étude récente menée au sein du laboratoire, il a été montré que l'IL-1 β est la cytokine ayant le plus fort effet antiviral contre la réplication d'HBV dans les hépatocytes. Dans le foie, la cytokine IL-1 β est principalement produite par les macrophages résidents (les cellules de Kupffer) ou infiltrant (monocytes inflammatoires différenciés en macrophages). De nombreuses études récentes ont montrés qu'HBV était capable de bloquer partiellement l'induction des réponses immunitaires innées. Il est donc important de déterminer si HBV est capable d'empêcher la production d'IL-1 β par les différents types de macrophages.

L'objectif de cette thèse était d'étudier l'effet du virus sur le phénotype des macrophages et les implications de ces modifications phénotypiques sur l'établissement de l'infection dans les hépatocytes.

Des monocytes du sang ou des macrophages du foie ont été purifiés, respectivement, du sang périphérique ou de résections hépatiques, et ont été exposés au virus pendant leur différenciation et/ou leur activation pour les monocytes, ou seulement pendant leur activation pour les macrophages hépatiques déjà différenciés. Il a été démontré que le virus de l'hépatite B est capable d'inhiber la sécrétion d'IL-6 et d'IL-1 β par les macrophages pro-inflammatoires. De plus, HBV est capable d'inhiber la sécrétion d'IL-1 β par les macrophages hépatiques stimulés par différents ligands. Finalement, les surnageants de macrophages pro-inflammatoires sont capables de bloquer l'établissement de l'infection, ce qui n'est pas le cas quand les macrophages ont été exposés au virus.

Il apparait donc qu'HBV est capable de modifier le phénotype des macrophages pour favoriser l'établissement et la persistance de l'infection. La compréhension des mécanismes de subversion

du phénotype des macrophages par le virus de l'hépatite B serait un premier pas vers le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Mot clés : Macrophages ; pro-inflammatoire ; IL-1 β ; reprogrammation; antiviral.