DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **7 décembre 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **GUTJAHR Alice**

Titre de la thèse : « Evaluation de combinaisons de ligands de PRR et de particules biodégradables pour la vaccination muqueuse »

Résumé

De multiples obstacles freinent le développement d'un vaccin efficace contre de nombreuses maladies infectieuses, comme le VIH. Pour franchir ces barrières, le recours aux adjuvants est une option prometteuse. Dans ce contexte, l'objectif de ce doctorat est l'évaluation de combinaisons de ligands de PRR et de particules biodégradables pour la vaccination muqueuse.

La première partie de l'étude vise à analyser la valeur ajoutée de molécules hybrides composée de deux ligands de PRR comparée à la co-administration des deux agonistes. Des molécules stimulant TLR7 et TLR2 puis TLR7 et NOD2 ont été évaluées. Nous avons démontré l'intérêt de l'association de ligands de PRR au sein d'une même molécule, pour l'induction de réponses immunitaires systémiques et muqueuses.

Des études récentes ont montré l'intérêt d'agonistes de STING comme adjuvant vaccinaux. Nous avons étudié l'induction de réponses immunitaires par les agonistes de STING, administrés par voie parentérale ou muqueuse. Nous avons démontré le fort potentiel de ligands de STING pour l'induction de réponses cellulaires et muqueuses.

Lors de ces études, nous avons démontré que l'intérêt de la vectorisation d'agonistes de PRR dépend de la molécule. En effet, bien que la vectorisation d'une molécule hybride TLR7/TLR2 n'ait pas d'impact sur la réponse immunitaire induite, la vectorisation d'agonistes de STING potentialise leur effet immunostimulant.

Pour finir, nous avons montré que la voie d'administration a un impact sur la réponse immunitaire induite. Afin de mieux comprendre les mécanismes mis en jeu, une étude de biodistribution des formulations de NP de PLA après administration par voie systémique ou muqueuse a été réalisée.

Mots-clés : Adjuvant, muqueuse, réponse immunitaire, vaccin, vectorisation, VIH.