**Effets antiviraux de l’agonisation des Toll-like Récepteurs dans les cellules du foie, une nouvelle stratégie immuno-thérapeutique dans la lutte contre HBV.**

Le virus de l’hépatite B (HBV) infecte chroniquement près de 240 millions d’individus dans le monde. L’infection chronique par HBV est un souci de santé publique majeur puisque l’infection peut évoluer au cours du temps vers la cirrhose et/ou l’hépatocarcinome (CHC). Malgré l’existence de traitements efficaces à base d’analogues de nucléos(t)ides permettant de diminuer la charge virale chez les patients, ceux-ci nécessitent une prise médicamenteuse à vie. En effet, malgré la diminution importante du risque de développer un cancer du foie, ces traitements ne permettent pas l’élimination définitive du virus. Les cellules infectées par HBV sont les hépatocytes du foie, qui remplissent la majorité des rôles vitaux de cet organe. La formation d’un minichromosome viral au sein de ces cellules infectées appelés ADNccc (pour ADN circulaire-covalemment-clos), est majoritairement responsable de la persistance du HBV. Les traitements actuels utilisés sont principalement des analogues de nucléos(t)ides et ceux-ci n’ont pas ou peu d’effets sur l’ADNccc. La nécessité de développer de nouvelles stratégies antivirales visant à éliminer définitivement HBV a donc conduit de nombreux laboratoires, dont le nôtre, à étudier l’utilisation de stratégies immuno-thérapeutiques incluant des stimulateurs de l’immunité innée (agonistes de TLR7, TLR8, RIG-I…) dans le cadre d’infections chroniques. De nombreuses études ont démontré que l’utilisation de ligands stimulant les récepteurs de l’immunité innée promouvait un fort effet antiviral, médié par la production endogène et locale de cytokines pro-inflammatoires et l’induction de gènes régulés par l’interféron (ISG).

Dans ce but, nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux potentiels effets antiviraux de l’agonisation des senseurs de l’immunité innée les plus connus, les Toll-like récepteurs (TLR), dans le cadre de l’infection par HBV dans les cellules hépatiques. La stratégie immuno-thérapeutique envisagée, vise à stimuler aussi bien les cellules immunitaires que les hépatocytes infectés.

La caractérisation de l’expression de différents senseurs de l’immunité innée, d’une part dans les cellules primaires isolées du foie et d’autre part dans certaines lignées cellulaires correspondantes, nous a permis d’avoir une vue d’ensemble 1) des récepteurs exprimés par les différentes cellules du foie notamment dans les hépatocytes (TLR2/TLR3/TLR4/TLR5) ; 2) d’évaluer la fonctionnalité de ceux-ci pour la production de cytokines (IL-6 ; IP-10) lors de leur agonisation 3) d’évaluer les modèles disponibles parmi les lignées cellulaires les plus proches immunologiquement des cellules hépatiques. Les cellules HepaRG et une nouvelle lignée dérivée des macrophages du foie les iKC par exemple sont plus proches respectivement des hépatocytes et des macrophages primaires hépatiques et sont donc des modèles relevant pour les études immuno-thérapeutiques. L’utilisation de ligands de TLR2 et TLR3 sur des hépatocytes infectés chroniquement par HBV, a montré le plus fort effet antiviral (incluant une médiation par la sécrétion de cytokines et l’induction d’ISG) aussi bien sur la réplication d’HBV que sur l’ADNccc. De plus, cet effet semble stable au cours du temps sans résurgence massive de productions virales. Cette stratégie cible non seulement les hépatocytes infectés, mais également les cellules immunitaires dont les productions cytokiniques ont également un fort effet antiviral. Bien que l’effet in vivo, dans un modèle murin, ait été plus modeste, un ajustement des doses d’agonistes utilisées ainsi qu’un meilleur moyen de délivrance au foie de ligands de TLR2 ou TLR3 pourraient être une stratégie immuno-thérapeutique intéressante. Enfin nous nous sommes intéressés au cas particulier de l’agonisation du TLR9 en présence d’HBV. Nous avons mis en évidence une interaction entre les ligands de type ADN synthétique, comme les CpG ODN, ou non et les particules HBV complètes. Cette interaction a pour effet d’une part d’inhiber l’entrée du virus dans les hépatocytes et d’autre part d’empêcher le ligand d’atteindre son récepteur dans les pDC, le TLR9. Ces deux mécanismes sont responsables respectivement d’une diminution de l’infection virale lors de son établissement en cellules naïves et d’une diminution de synthèse d’IFN-α., qui n’est pas due à une inhibition de la voie TLR9, mais à un défaut d’accès du ligand sur son récepteur. Une diminution de la synthèse de l’IFN-α, en lien avec la voie de signalisation de TLR9, a cependant pu être observée en présence des particules subvirales HBsAg et en absence de toute interaction avec le ligand de TLR9 de ces dernières.

Il semblerait donc que l’utilisation d’agonistes de TLR représente une méthode intéressante dans la mise en place de nouvelles stratégies immuno-thérapeutiques anti-HBV. Cependant, leur perfectionnement dépendra de l’évaluation de mécanismes inhibiteurs viro-induits ainsi que de meilleures voies d’administrations hépato-spécifiques de ces ligands.

Mots clefs : HBV, Toll-like récepteurs, Antiviraux, Immunité innée