



Université Claude Bernard



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **15 juin 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **MOUZANNAR Karim**

Titre de la thèse : « Identification du récepteur nucléaire des acides biliaires FXR alpha comme facteur proviral pour le virus de l'hépatite B ».



## Résumé

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) est un problème de santé publique majeur avec plus de 257 millions de porteurs chroniques dans le monde ayant un risque important de développer une cirrhose et/ou un hépatocarcinome. L'histoire naturelle de l'infection est très différente selon l'âge auquel l'infection est contractée. Alors que chez l'adulte l'infection est spontanément résolutive dans la majorité des cas, la contamination materno-infantile ou en bas âge aboutit le plus souvent à une infection chronique. Le cccDNA est la forme de persistance du génome viral dans les hépatocytes infectés et la base de transcription de tous les ARN viraux. La protéine virale HBx joue un rôle crucial dans le recrutement des facteurs épigénétiques sur le cccDNA et favorise son activité transcriptionnelle. Les traitements actuels à base d'interféron et d'analogues nucléos(t)idiques ne permettent pas l'éradication du cccDNA et leur interruption est presque toujours suivie d'une réactivation du virus. De nouvelles molécules thérapeutiques ciblant le cccDNA sont donc nécessaires pour espérer obtenir une cure fonctionnelle chez les patients chroniquement infectés.

Il existe des liens étroits entre l'infection par le VHB et le métabolisme des acides biliaires (AB). Ainsi, notre équipe a précédemment montré que le récepteur nucléaire des acides biliaires, le farnesoid X receptor alpha (FXR $\alpha$ ) se fixe sur deux éléments de réponse présents dans la région Enhancer II - promoteur de Core du génome viral et module son activité transcriptionnelle. De plus, le VHB et les AB entrent en compétition pour le même récepteur d'entrée hépatocytaire NTCP, modifiant la concentration cellulaire des AB avec des conséquences sur la fonction et l'expression de FXR $\alpha$ . Enfin, HBx interagit avec FXR $\alpha$  et modifie son activité.

Au cours de cette thèse nous avons dans un premier temps identifié une régulation réciproque existante entre la réplication du VHB et FXR $\alpha$ . Puis nous avons montré *in vitro*, dans des cellules HepaRG différenciées et des hépatocytes primaires humains, que FXR $\alpha$  est un facteur proviral pour le VHB et que les agonistes de FXR $\alpha$  inhibent l'expression de l'ensemble des marqueurs viraux de manière dépendante ou indépendante de la protéine virale HBx. Enfin, dans un modèle *in vivo* de souris C3H/HeN transduites par un vecteur recombinant AAV2/8-VHB, nous avons observé un effet inhibiteur des agonistes de FXR $\alpha$  mais uniquement chez les souris adultes et pas chez les souris jeunes. Compte tenu de l'évolution de la flore intestinale avec l'âge et de son importance dans le métabolisme des AB, ces résultats suggèrent que le fort taux d'évolution chronique chez les jeunes enfants pourrait être lié à l'immaturité du métabolisme des AB. L'identification de FXR $\alpha$  comme facteur proviral pour le VHB suggère qu'il pourrait être utilisé comme cible thérapeutique contre l'infection.

**Mots-clefs** : VHB, cccDNA, HBx, FXR $\alpha$ , flore intestinale