

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : 14 décembre 2016

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Nicolas MASSÉ-DERAGON**

Titre de la thèse : « Dynamique des réponses immunitaires humaines dans un modèle 3D de foie : un autre regard sur la pathogénèse hépatique du virus de la fièvre jaune. »

Résumé de la thèse

La fièvre jaune est une pathologie virale humaine causée par un flavivirus, le virus de la fièvre jaune et transmise par des vecteurs arthropodes. Les formes sévères, parfois mortelles, sont caractérisées par une atteinte systémique aigüe qui affecte le foie. Bien que la vaccination existe depuis près de 80 ans, des recensements réguliers d'épidémies sont encore faits. Les vaccins à base d'une souche vivante atténuée YF 17D présentent d'excellents taux de séroconversion et sont notamment caractérisés par une forte diminution de l'hépatotropisme. Néanmoins les mécanismes associés à la pathogénèse hépatique sont encore mal compris et pourraient être une aide aux développements vaccinaux contre d'autres flavivirus ou virus hépatiques.

L'étude développée ici s'est inscrite dans la problématique de la représentativité des modèles cellulaires hépatiques utilisés. Afin de répondre aux pertes métaboliques et immunitaires reportées dans plusieurs modèles, nous nous sommes orientés vers des modèles organotypiques associant plusieurs populations cellulaires hépatiques et un microenvironnement caractéristique. Les modulations induites par les souches vaccinales ou sauvages du virus de la fièvre jaune ont été évaluées par une approche transcriptomique globale utilisant la technologie RNASeq et des méthodes d'analyse définies. Nos résultats montrent une plus forte permissivité des modèles cellulaires à la souche atténuée YF 17D par rapport à la souche sauvage YF Asibi. Cette observation est associée pour la souche atténuée à l'établissement précoce d'une réponse antivirale complète impliquant une détection rapide des formes répliquatives du virus, la mise en place des réponses aux IFNs de type I et de type III, la clairance virale et un contrôle des métabolismes cellulaires et hépatiques. De son côté la souche sauvage présente un délai important dans l'établissement de ces réponses amenant à de potentiels mécanismes alternatifs de la clairance virale et de dérégulations métaboliques. Ces données mettent en exergue les interactions étroites qui existent entre les systèmes immunitaires et métaboliques au niveau du foie.

Nous suggérons que la forte réponse antivirale induite par la souche atténuée pourrait contribuer à la rupture de la tolérance hépatique et à l'efficacité *in vivo* de la souche vaccinale. En outre, la cinétique des réponses immunitaires, en combinaison avec la charge virale, peuvent déterminer l'équilibre entre la récupération et l'immunopathologie après l'infection par le virus sauvage.