

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Monsieur Alexandre VILLARD

candidat au diplôme de Doctorat de l'Université d'Angers, est autorisé à soutenir publiquement sa thèse

le 18/12/2020 à 14h00

Institut de Cancérologie de l'Ouest

Amphi Paul Papin

15, rue André Bocquel

49055 ANGERS

sur le sujet suivant :

Contribution des vésicules extracellulaires issues des fèces dans la physiopathologie des atteintes hépatiques

Directeur de thèse : **Monsieur Ramaroson ANDRIANTSITOHAINA**

Composition du jury :

Monsieur Xavier LOYER, Chargé de Recherche HDR INSERM, Rapporteur

Monsieur Gabriel PERLEMUTER, PU-PH Hôpital Antoine-Beclère, Clamart, Rapporteur

Monsieur Ramaroson ANDRIANTSITOHAINA, Directeur de Recherche Université d'Angers / Inserm, Directeur de thèse

Monsieur Jérôme BOURSIER, PU-PH CHU Angers, Co-directeur de thèse

Madame Malvyne ROLLI-DERKINDEREN, Directrice de Recherche Université de Nantes / Inserm, Examinateur

Madame Christelle GUIBERT, Chargée de Recherche Université de Bordeaux / Inserm, Examinateur

Résumé de la thèse

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est actuellement considérée comme la principale maladie chronique du foie, avec une prévalence mondiale de 25 %. La NAFLD précède l'inflammation du foie et augmente la prédisposition à l'apparition d'une stéatohépatite non-alcoolique (NASH). Le microbiote intestinal participe à physiopathologie et à la progression de la NAFLD vers la NASH, par de multiples mécanismes. Ce dernier est également un producteur de vésicules extracellulaires (VEs) bactériennes qui sont retrouvées dans les fèces. Récemment, il a été démontré que les VE dérivées des fèces de souris étaient impliquées dans l'insulino-résistance et l'inflammation systémique dans un modèle murin. Cependant, aucune véritable étude translationnelle n'a été réalisée sur l'implication des VEs dérivées des fèces (fEVs) dans la physiopathologie de la NAFLD/NASH. L'objectif de ma thèse était d'étudier les implications potentielles des fEVs des patients NAFLD/NASH dans la déstabilisation des barrières intestinale et endothéliale, ainsi que dans l'apparition des lésions hépatiques. Les VEs ont donc été isolées à partir d'échantillons de fèces de patients NAFLD/NASH et de donneurs sains non-NAFLD/non-NASH. Durant ce travail nous avons démontré que les fEVs de patients NASH augmentent la perméabilité intestinale, *in vitro* et *in vivo*, par un mécanisme dépendant de la kinase de la chaîne légère de myosine. Cette perméabilité est également associée à une expression réduite des protéines des jonctions serrées. Les fEVs de patients NASH augmentent la perméabilité endothéliale *in vitro*, par un mécanisme dépendant de la voie du récepteur de type toll 4. De plus, ces vésicules provoquent également une inflammation endothéliale. Les fEVs des patients NASH participent aux lésions hépatiques et notamment à la fibrogenèse par activation des cellules stellaires *in vitro*. Cette activation se traduisant par une production augmentée de protéines de la matrice extracellulaire et de cytokines/chimiokines pro-inflammatoires. Nous avons enfin démontré que l'origine bactérienne des fEVs des patients NAFLD était différente de celle des patients NASH, témoignant d'une modification de la communauté microbienne productrice de VEs. Ainsi, nous sommes les premiers à démontrer que les fEVs participent activement à la dysfonction des barrières et au développement des lésions hépatiques. Nos résultats soulignent que les VEs produites par le microbiote intestinal semblent donc être des acteurs majeurs dans la physiopathologie de la NAFLD/NASH.

À AFFICHER DANS L'UFR 15 JOURS AVANT LA SOUTENANCE