



ASSISTANCE  
PUBLIQUE



HÔPITAUX  
DE PARIS



Université  
Paris Cité

# Vésicules extracellulaires : acteurs clefs de la communication intercellulaire et nouveaux biomarqueurs

Pierre-Emmanuel RAUTOU

Inserm U1149, Centre de recherche sur l'inflammation, Paris

Service d'hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy, France

[pierre-emmanuel.rautou@inserm.fr](mailto:pierre-emmanuel.rautou@inserm.fr)



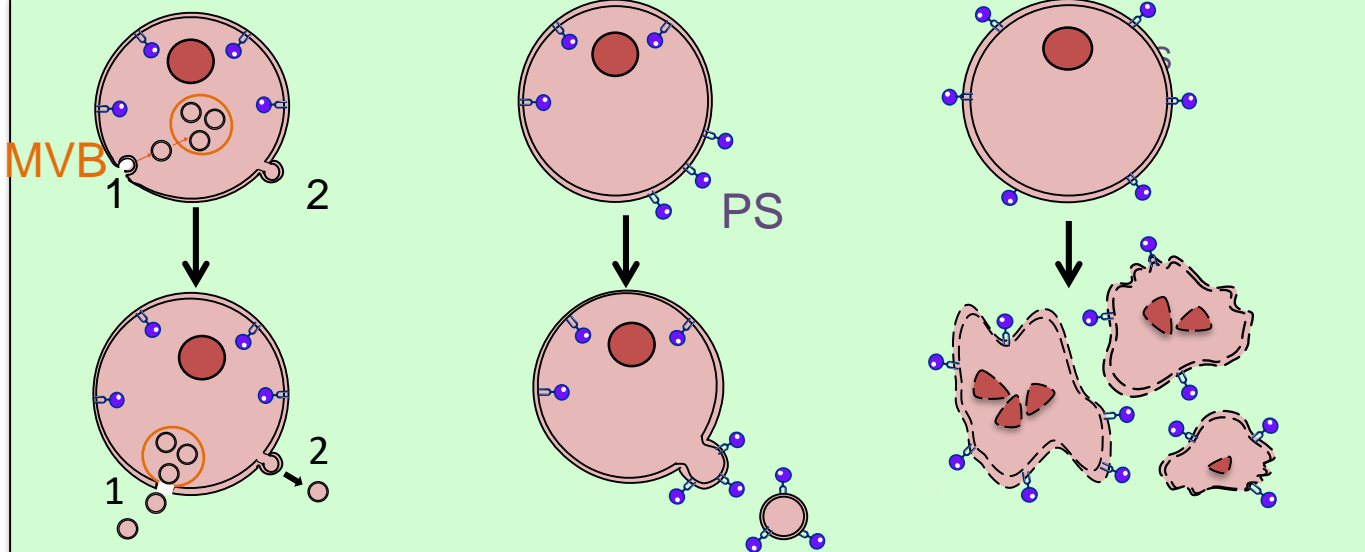
Instituts  
thématiques



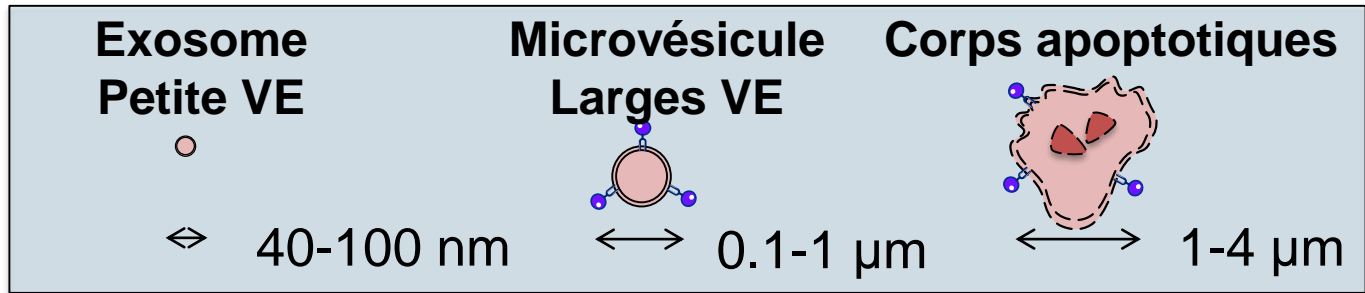
**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

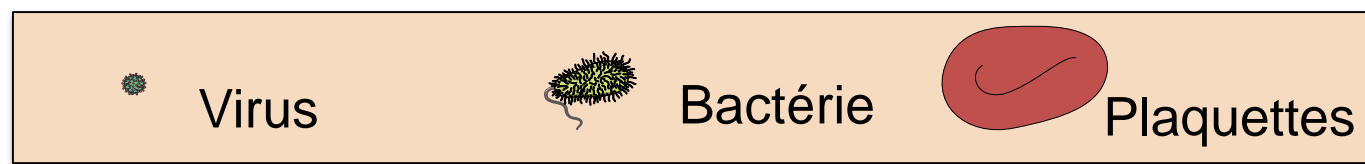




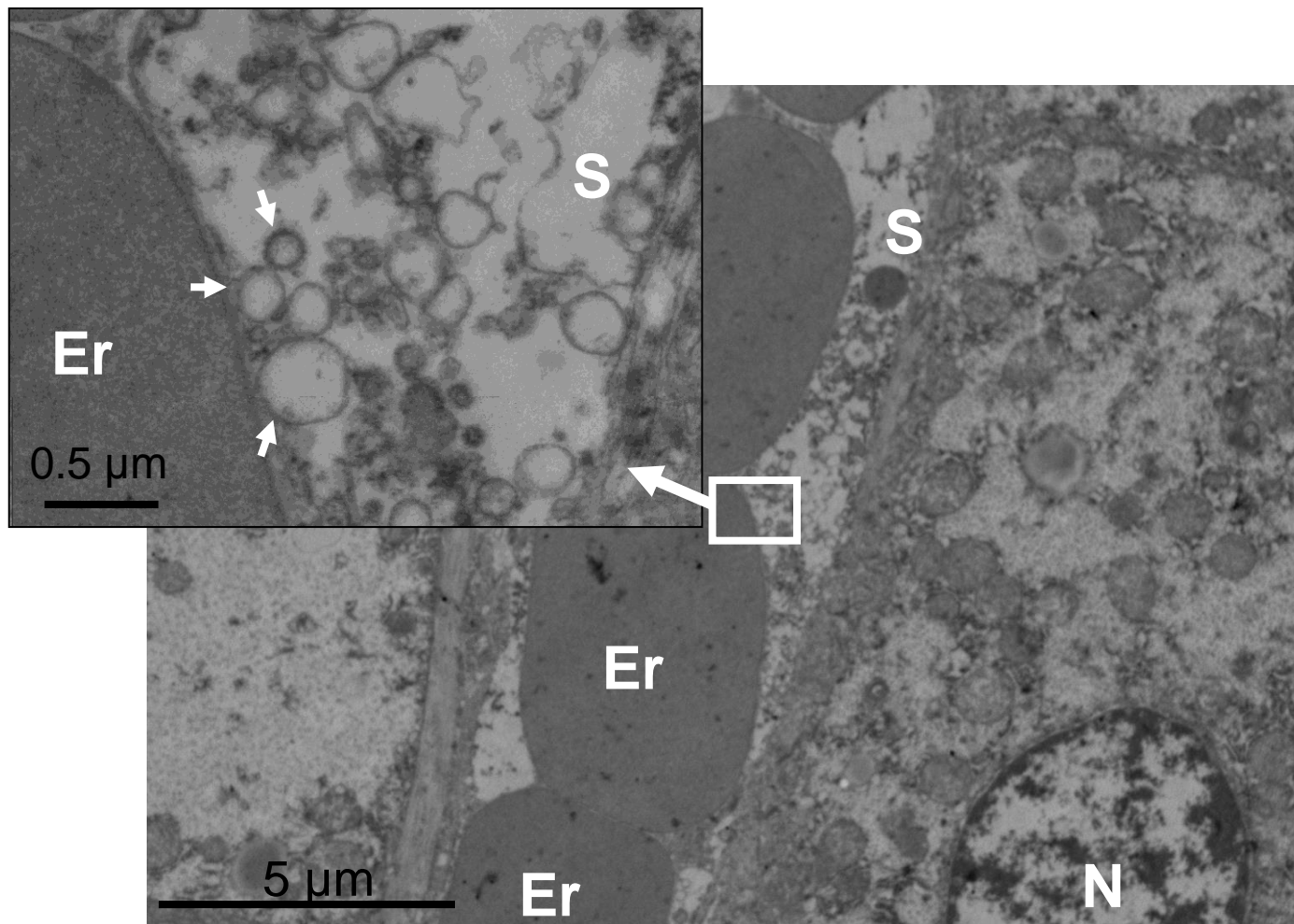
Cellules

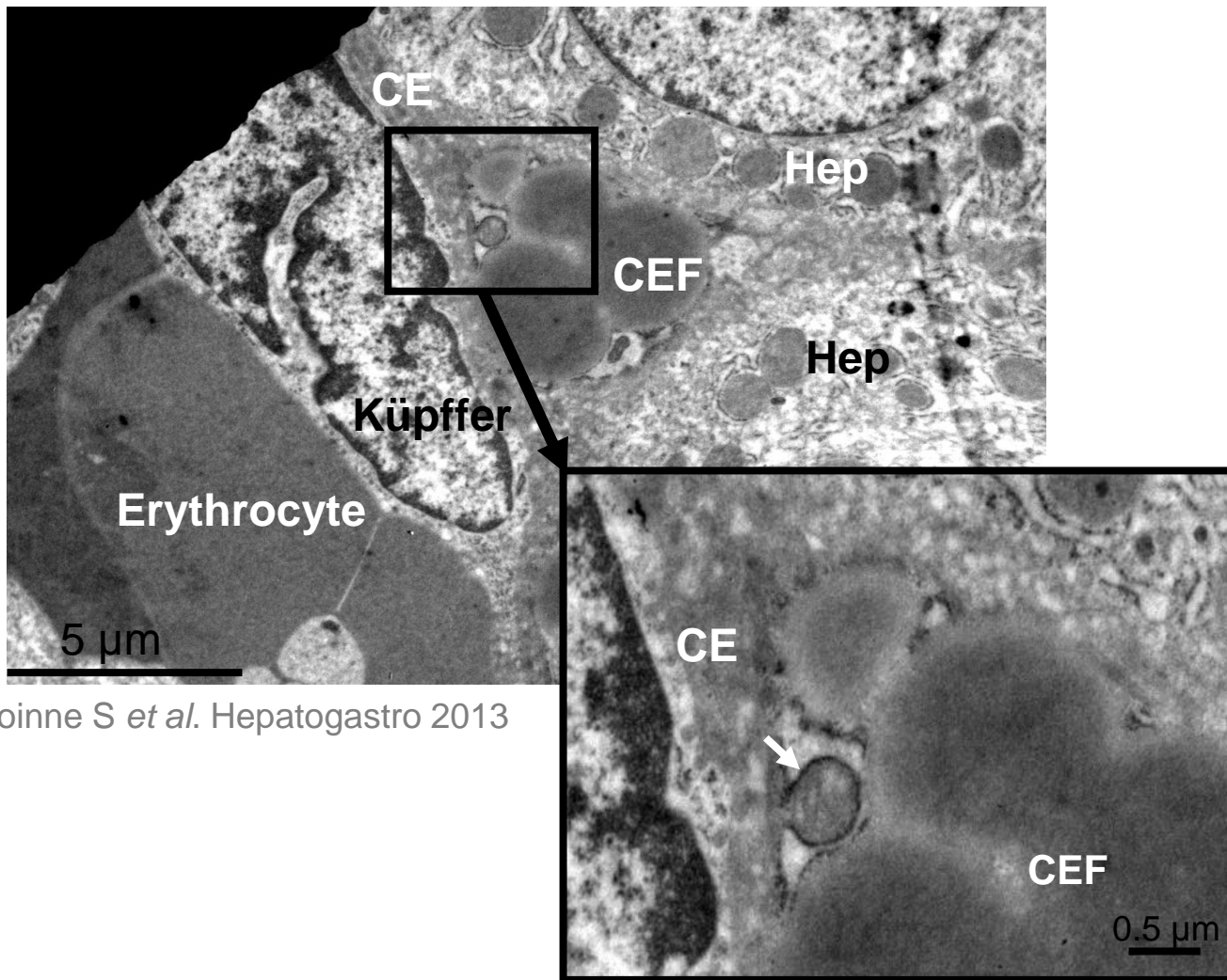


Vésicules  
Extracellulaires



Exemples de  
taille similaire





Lemoine S *et al.* Hepatogastro 2013

# Vésicules extracellulaires et maladies du foie

- **Nouveaux biomarqueurs**

Thietart & Rautou, J Hepatol 2020

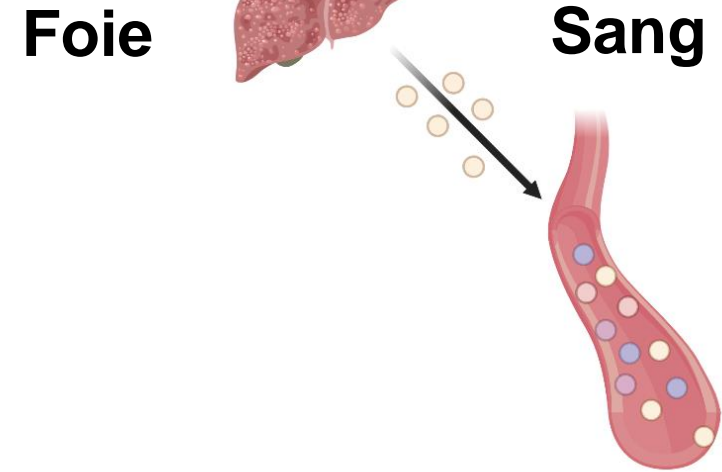
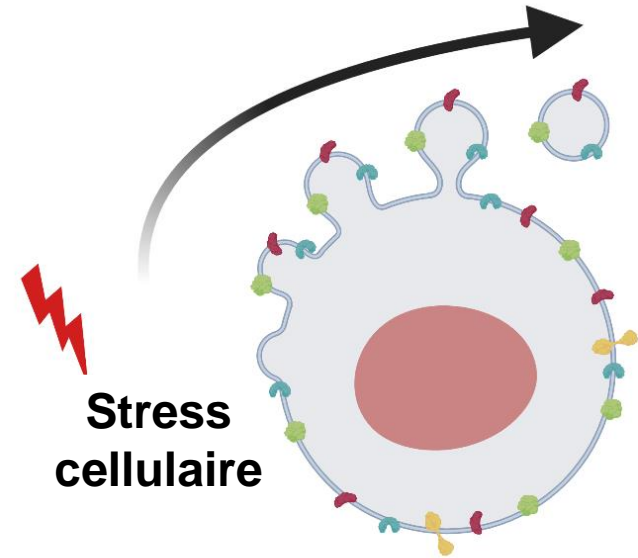
- **Vecteurs d'information intercellulaire**

Kostallari *et al.*, Adv Rev Drug Disc 2021

# VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie

- Rationnel
- Approche fondée sur des hypothèses
- Approche agnostique

# VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie



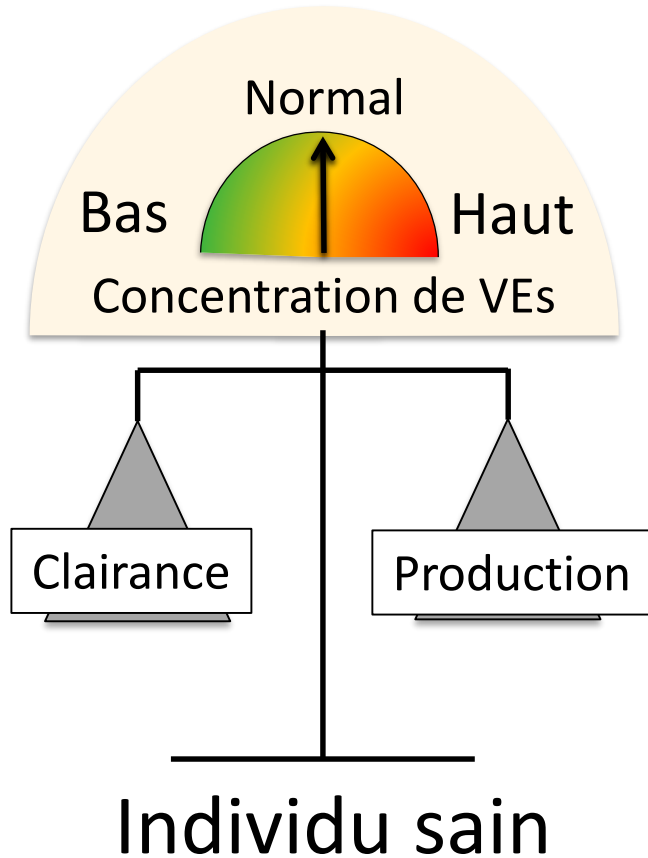
# VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie



Des **signatures** comprenant des sous-populations de VE pourraient être des biomarqueurs utiles

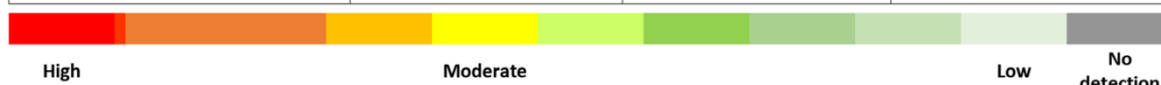
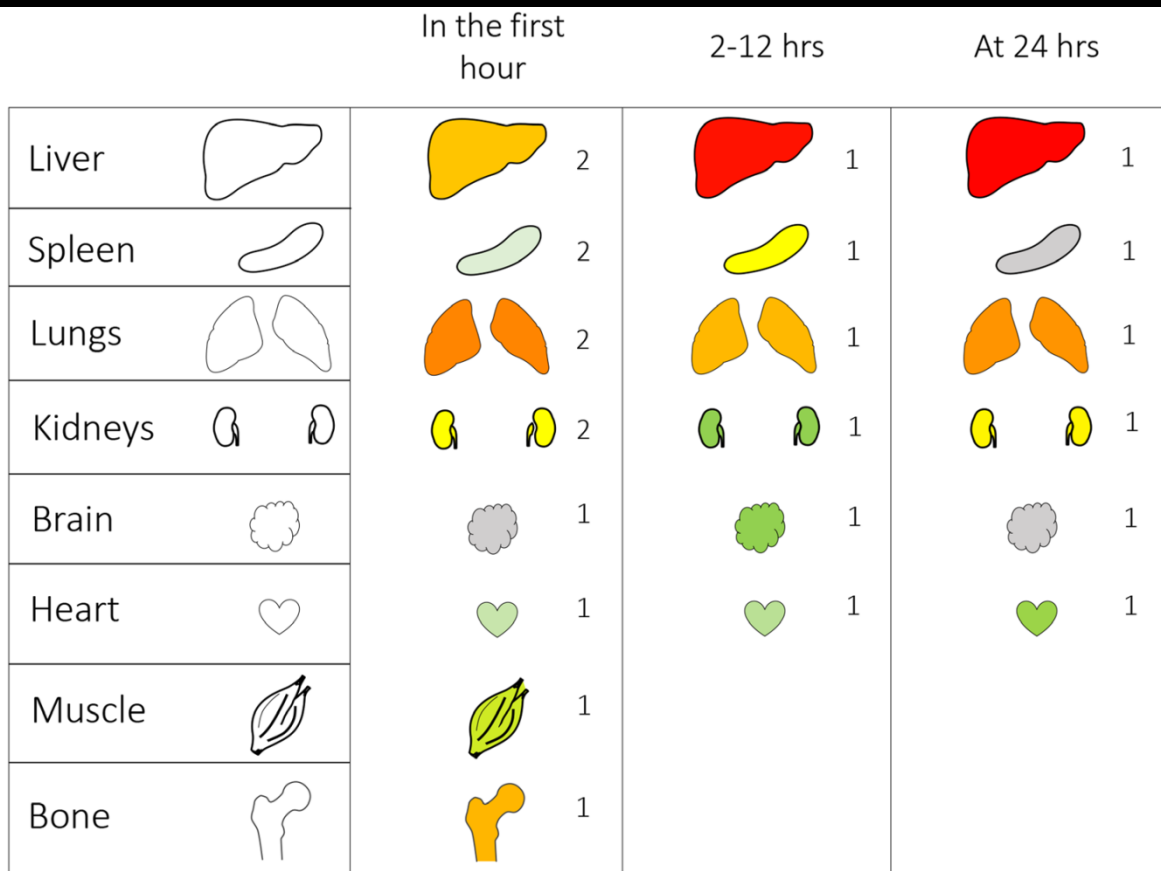


# Concentration de VEs : résultat d'un (dés)équilibre



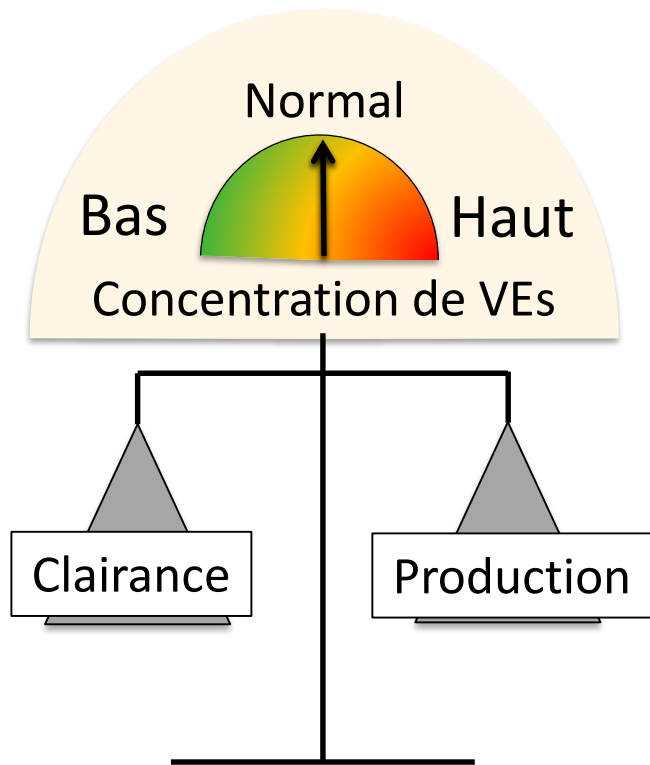


# Clairance/captation des grandes VEs

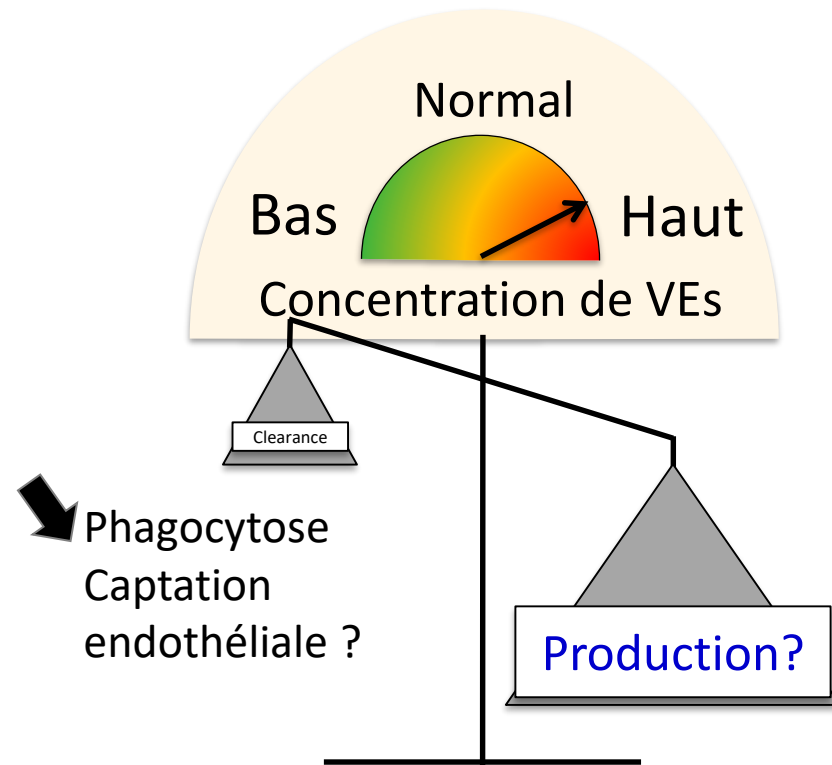


Une revue systématique de 3 études

# Concentration de VEs : résultat d'un (dés)équilibre



Individu sain

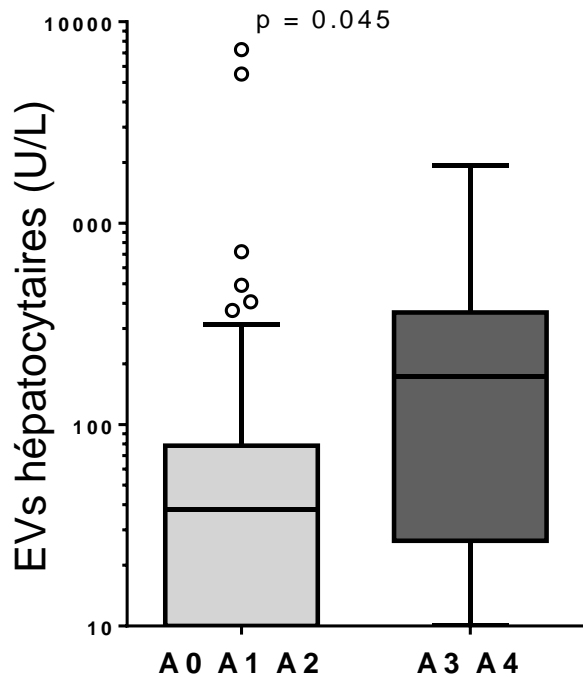


Phagocytose  
Captation  
endothéliale ?

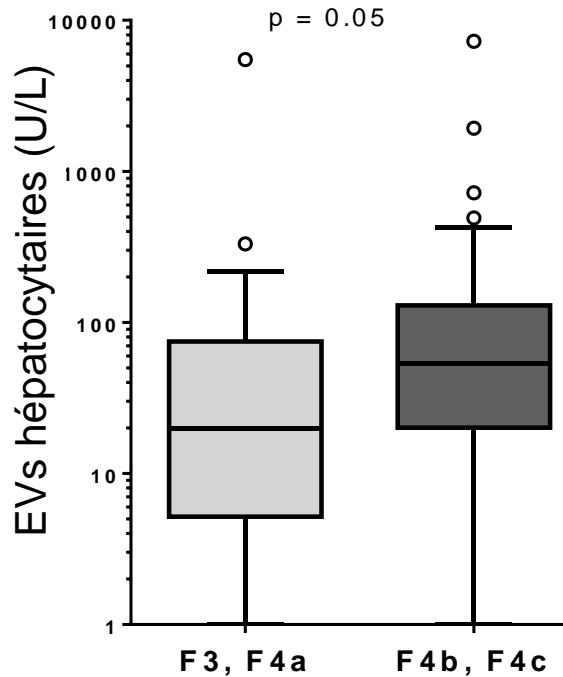
Patients avec maladie du foie

# Facteurs influençant les taux de VEs hépatocytaires

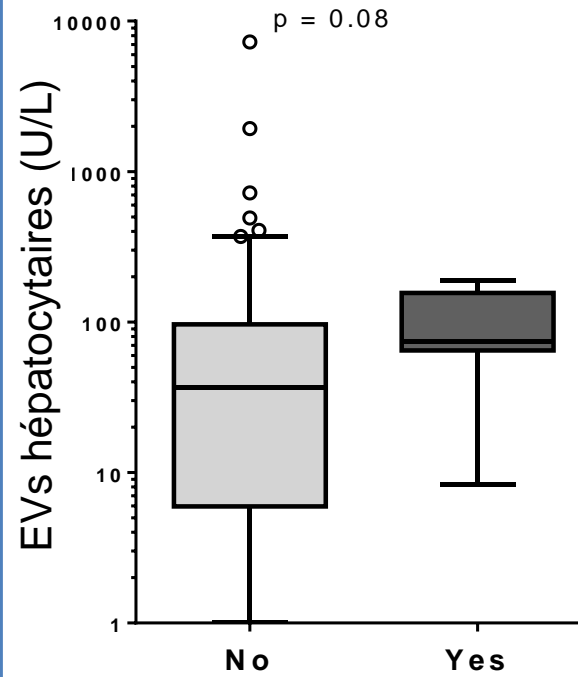
## Activité histologique



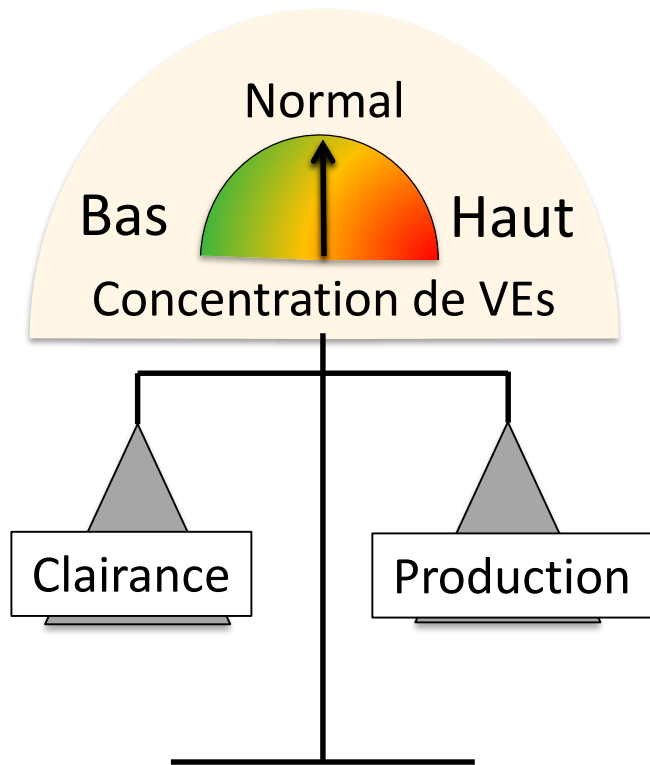
## Fibrose



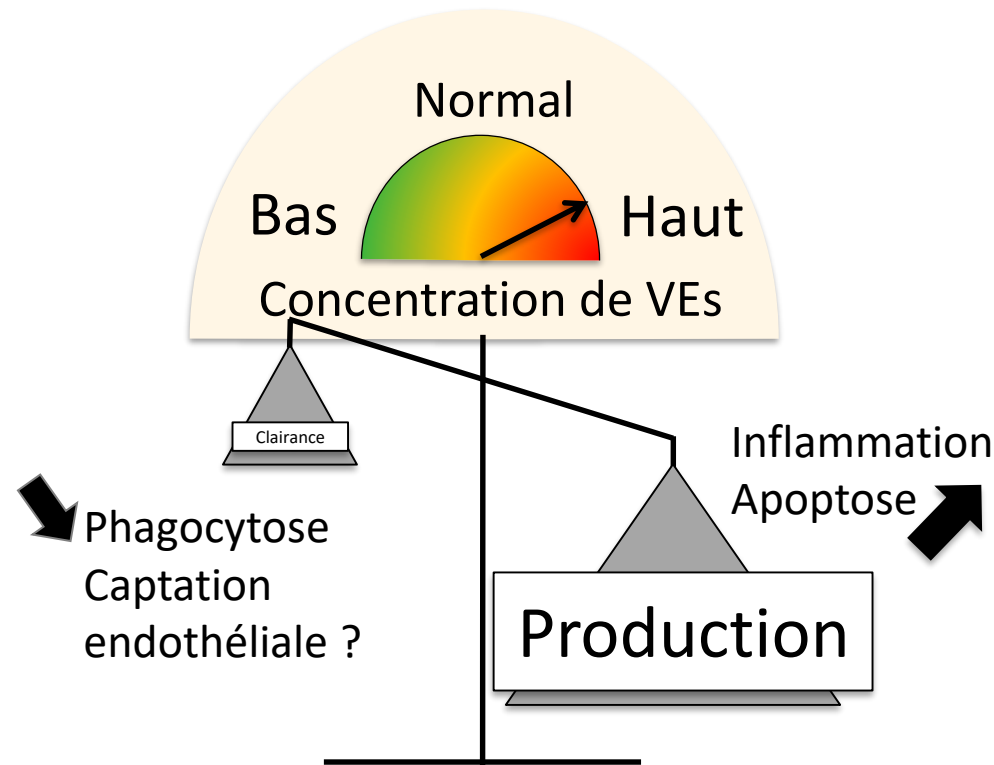
## Apoptose



# Concentration de VEs : résultat d'un (dés)équilibre



Individu sain

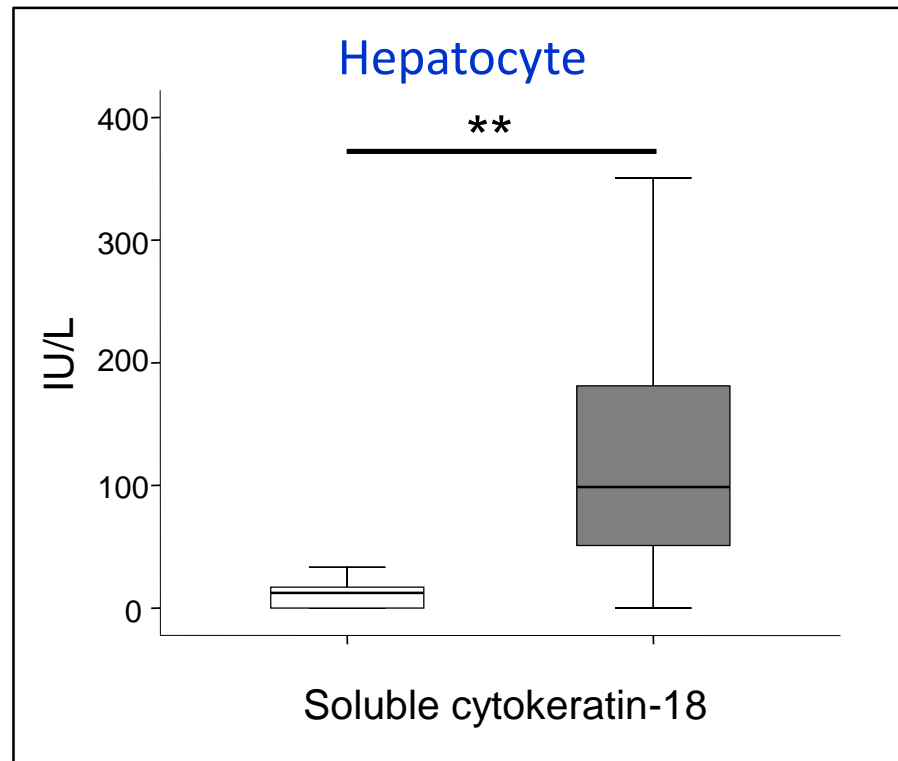
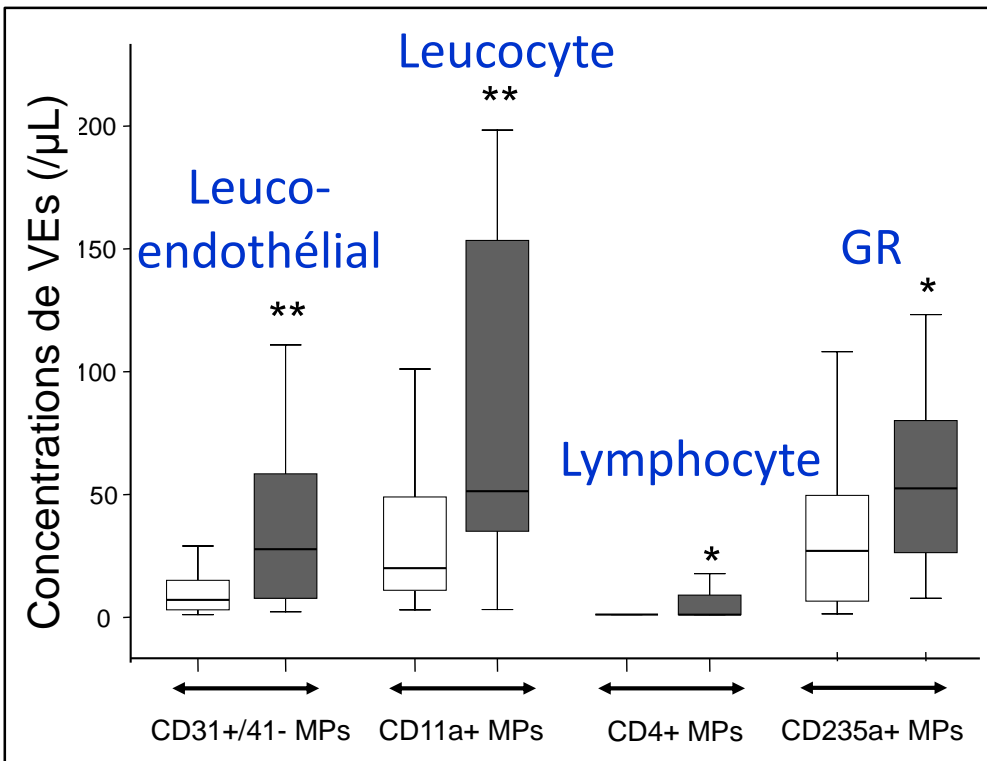


Patients avec maladie du foie

# VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie

- Rationnel
- Approche fondée sur des hypothèses
- Approche agnostique

# ↑ concentrations de sous-populations de VEs dans la cirrhose



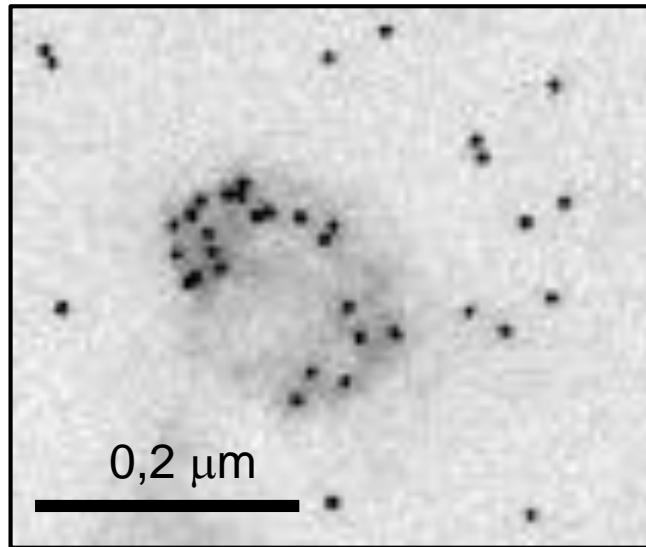
□ Témoins sains (n=30)

■ Patients avec cirrhose (n=91)

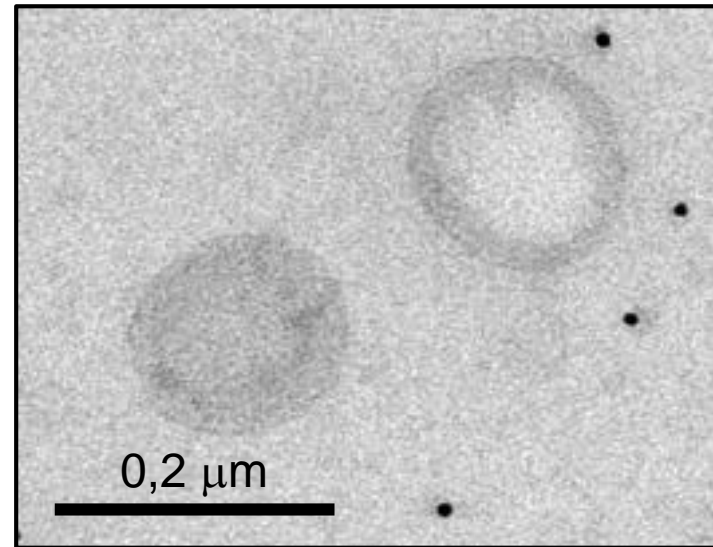


# ↑ des VE hépatocytaires plasmatiques dans la cirrhose

Patient avec cirrhose

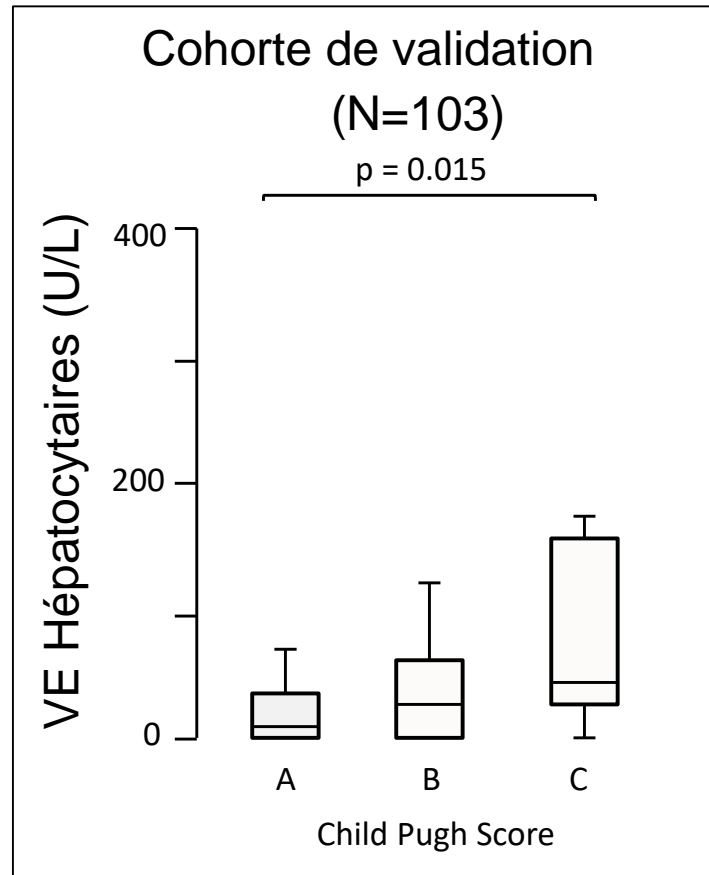
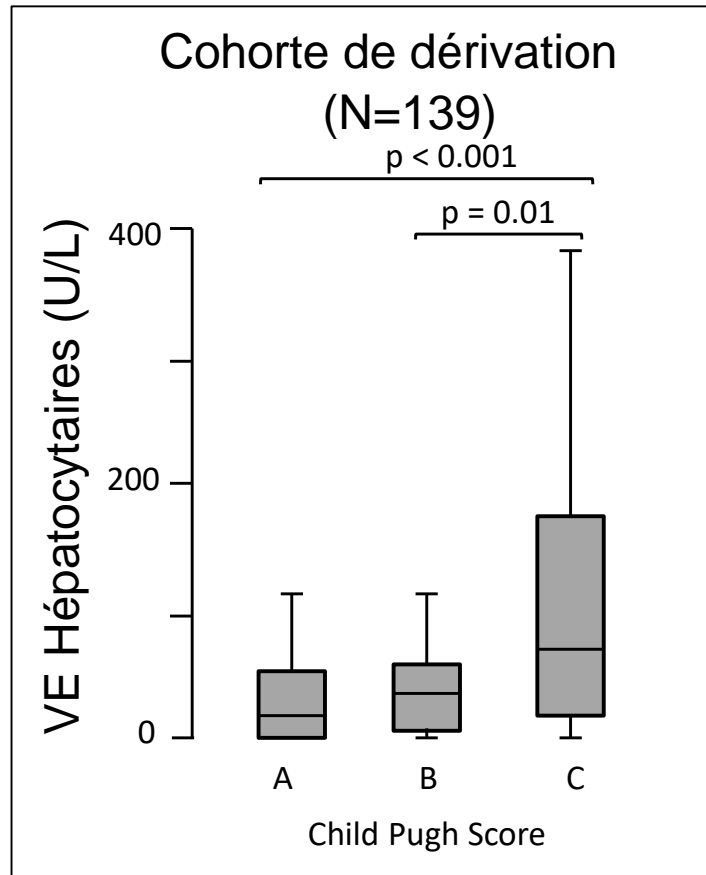


Individus sains

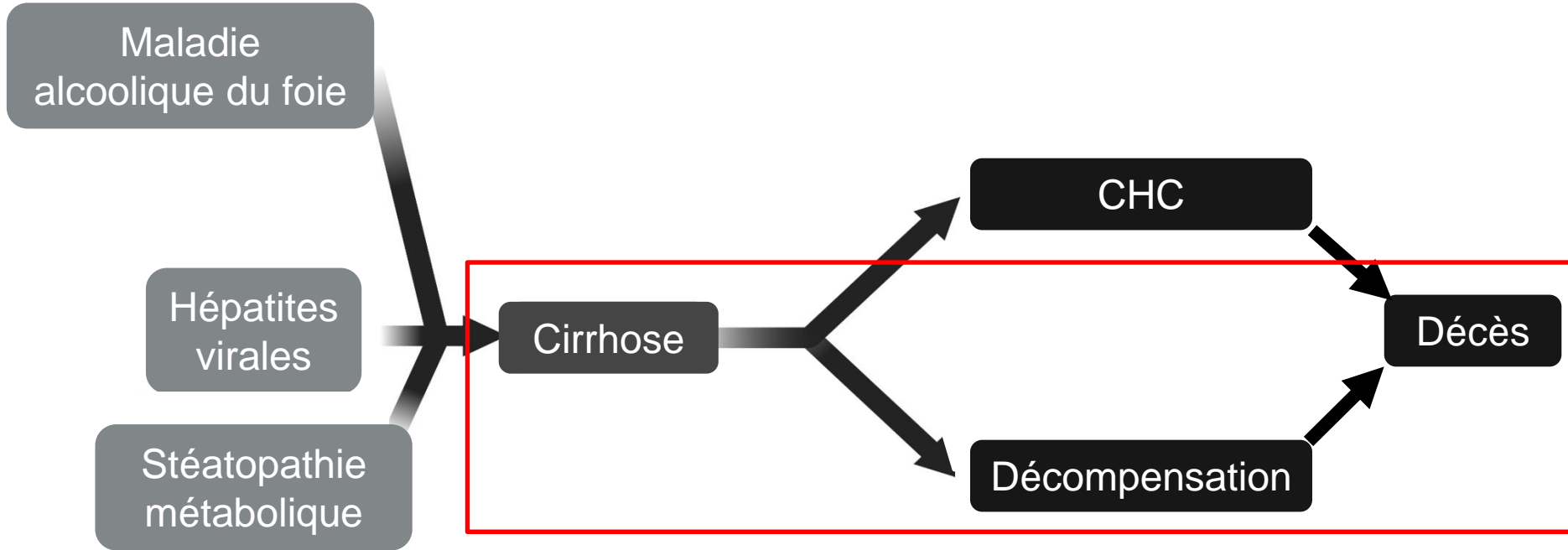


MET; marquage anti-CK18

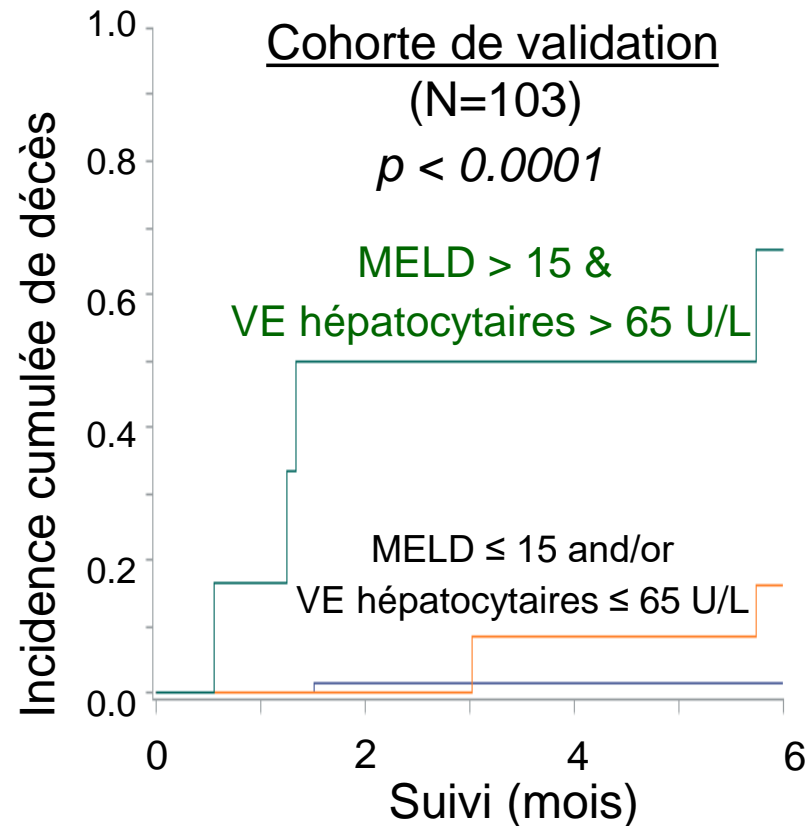
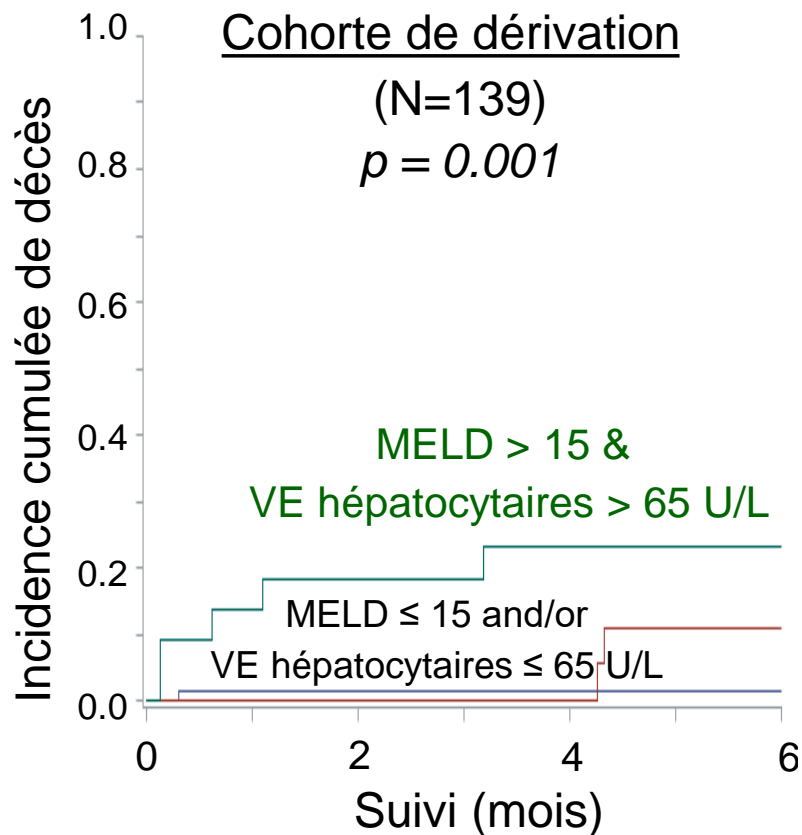
# ↑ des VE hépatocytaires plasmatiques dans la cirrhose



# VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie



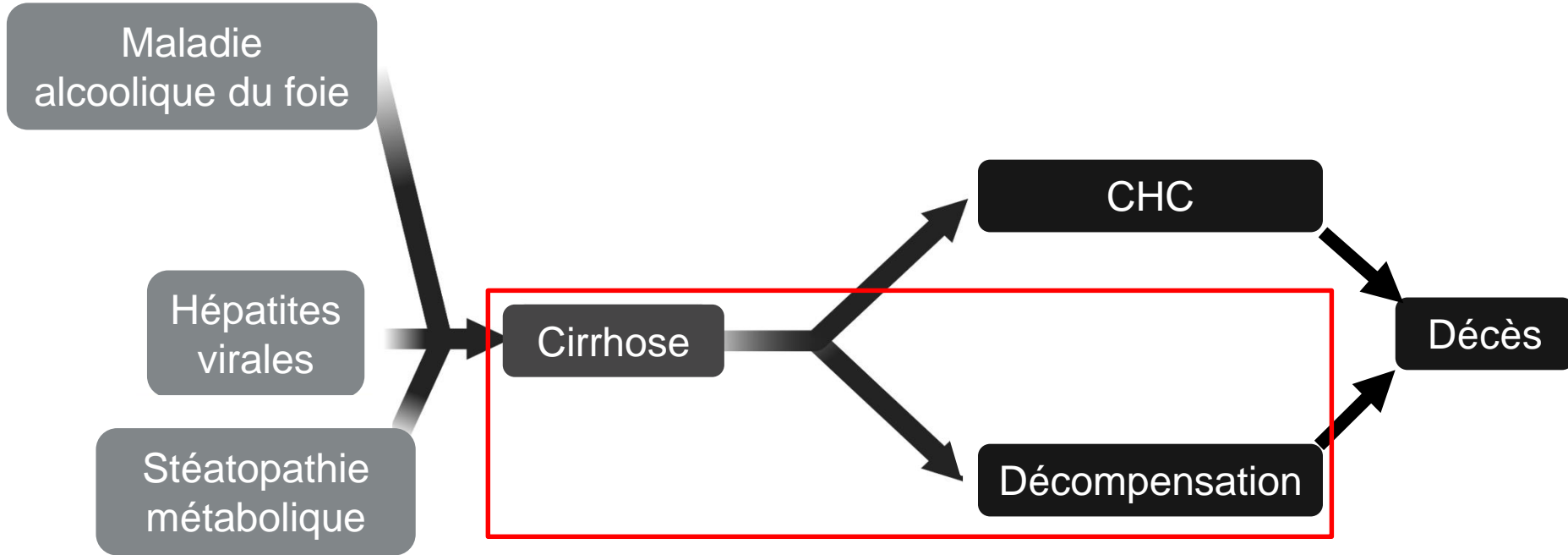
# Les VEs hépatocytaires prédisent la mortalité



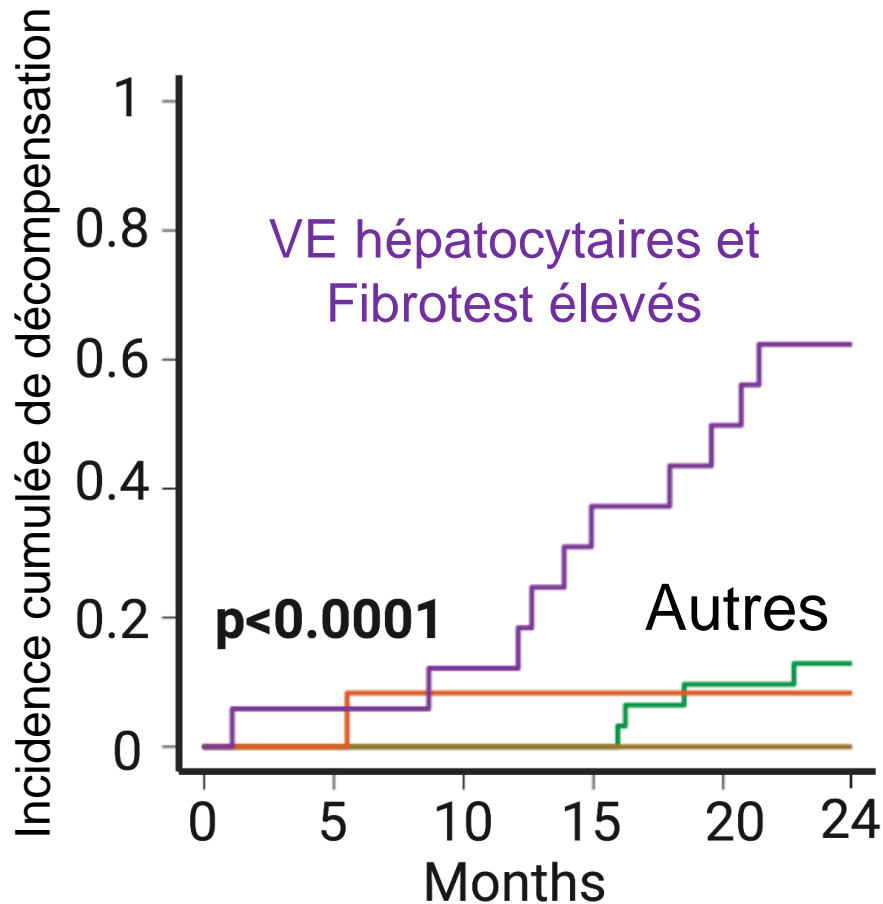
Analyses par risques compétitifs

Payancé *et al*, Hepatology 2018

# VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie



# Les VEs hépatocytaires prédisent la décompensation



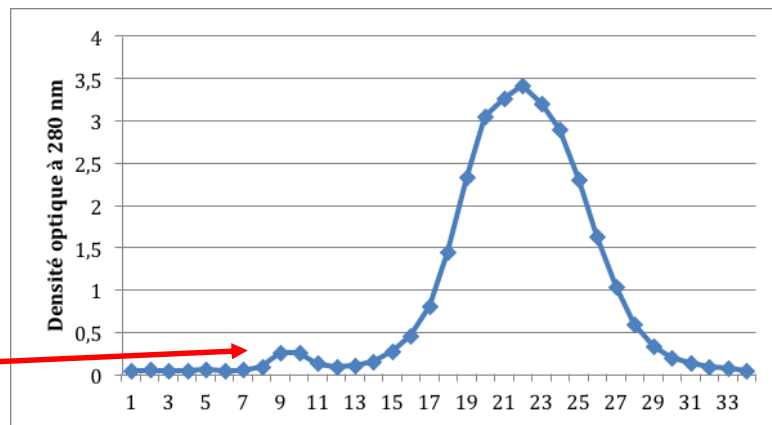
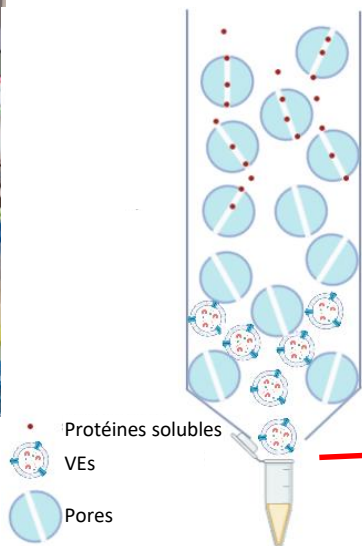
N=81 patients avec cirrhose compensée (cohorte CIRRAL)  
Similaire avec VE et MELD

# VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie

- Rationnel
- Approche fondée sur des hypothèses
- Approche agnostique

# Analyse protéomique de VE plasmatisques

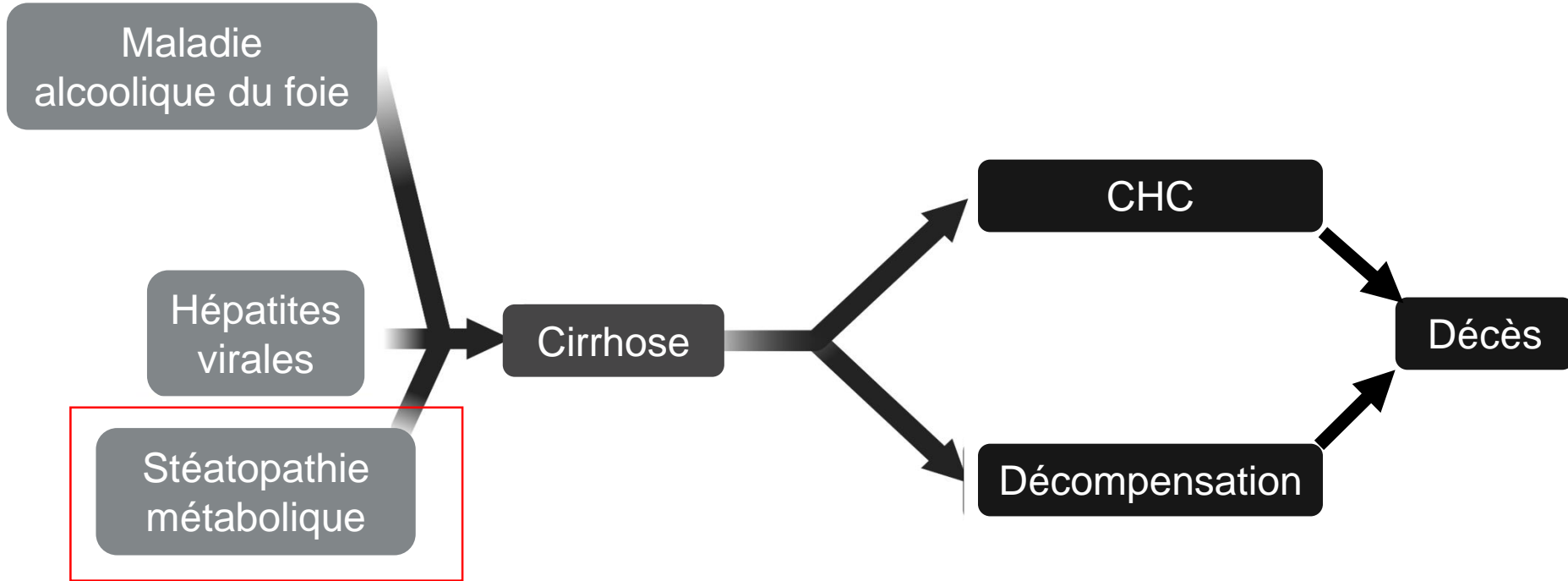
Plasma pauvre en plaquettes → Chromatographie par exclusion de taille → Fractions 5-11 collectées → Centrifugation 20 500g 2h → Lyse en triton



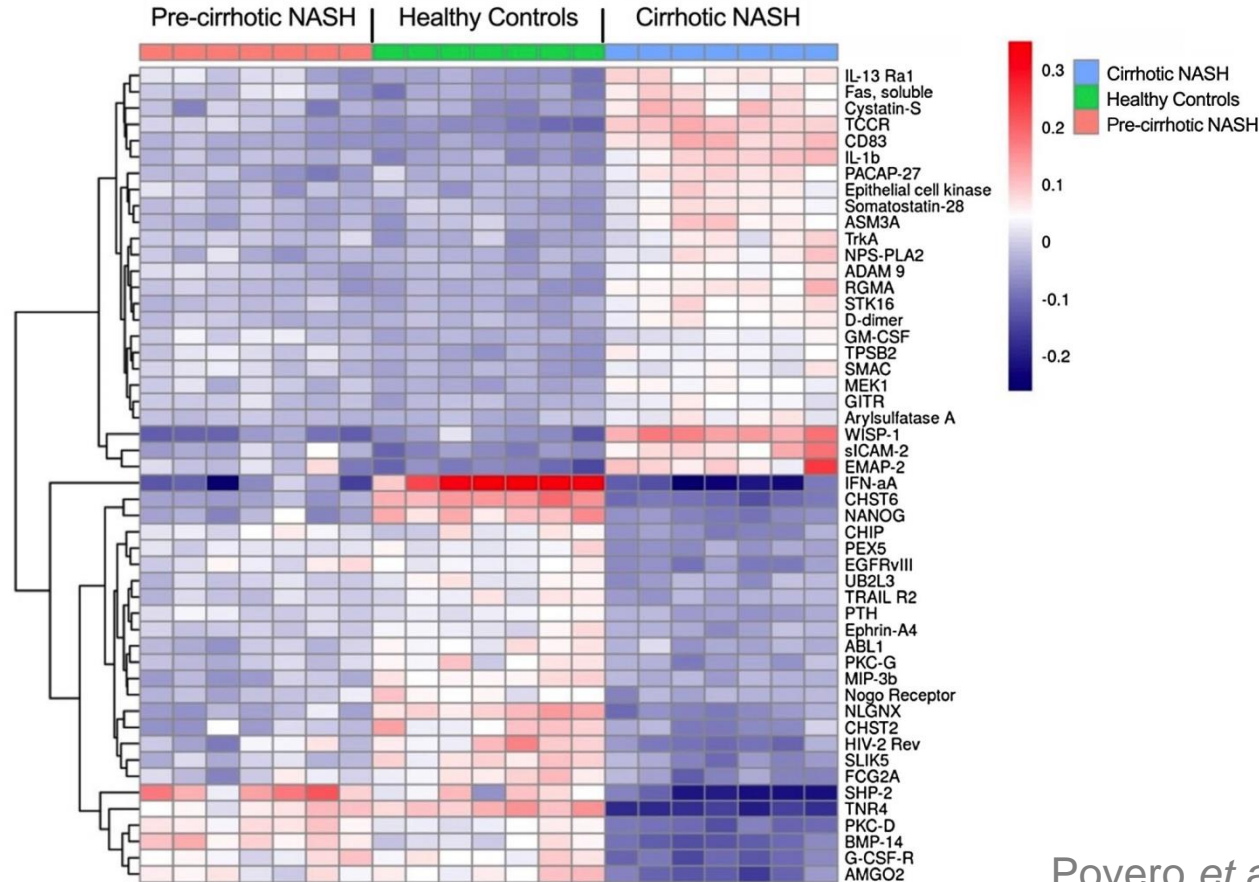
↓  
**Spectométrie de masse**



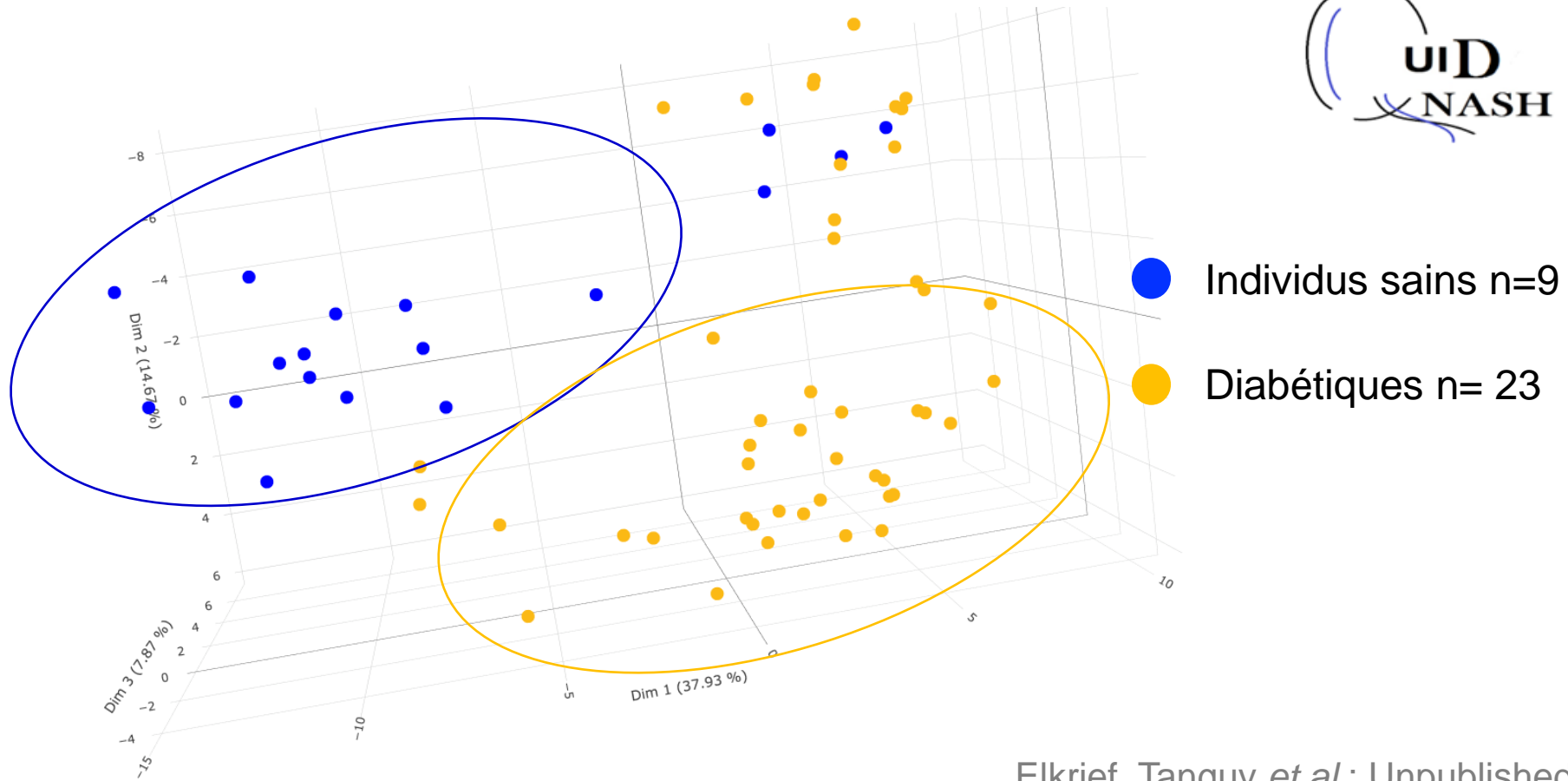
# VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie



# Protéines vésiculaires dans la stéatopathie métabolique

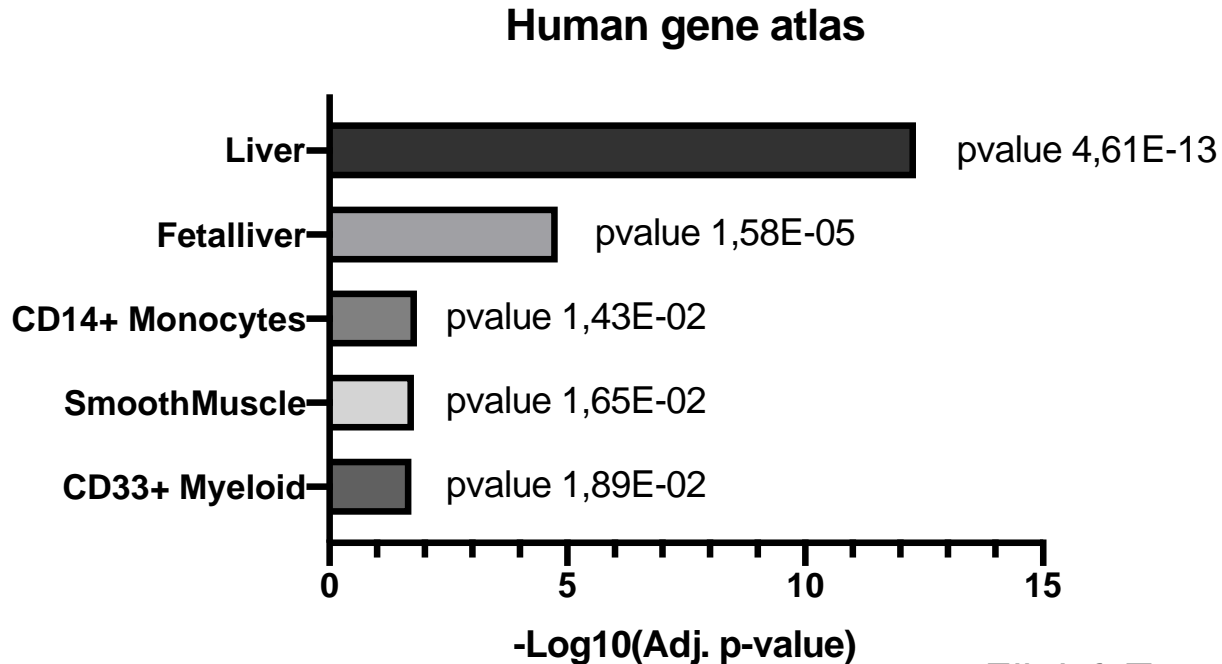


# Protéines vésiculaires dans la stéatopathie métabolique

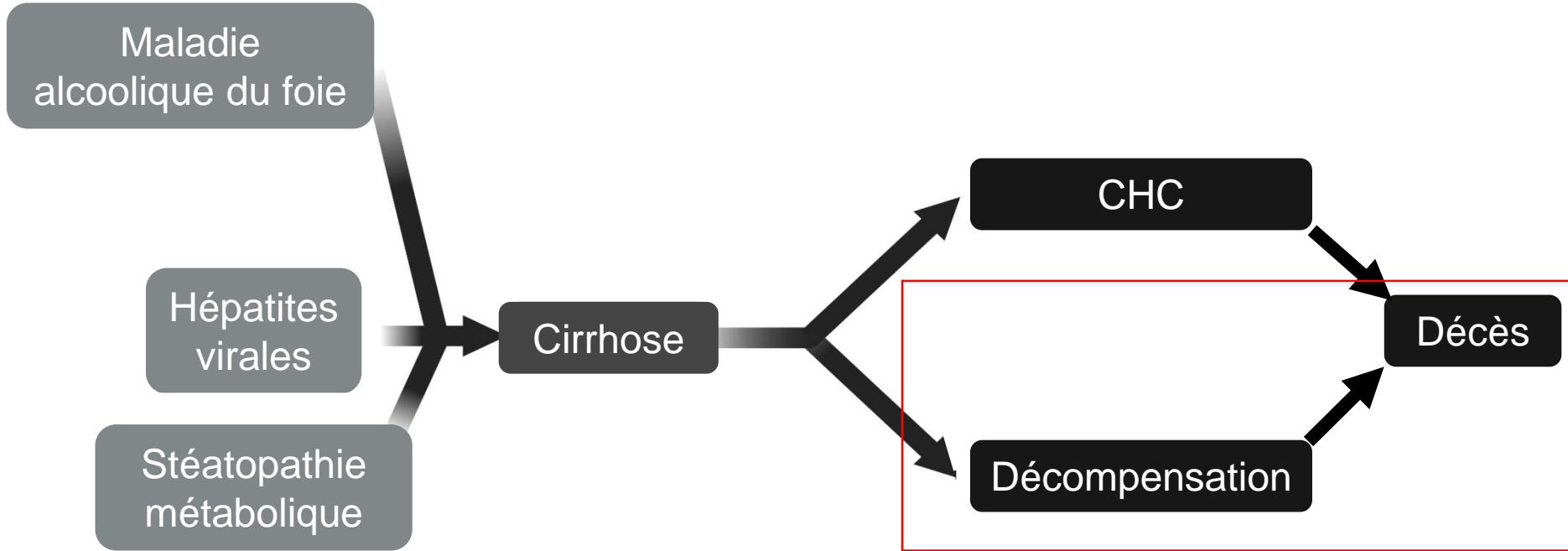


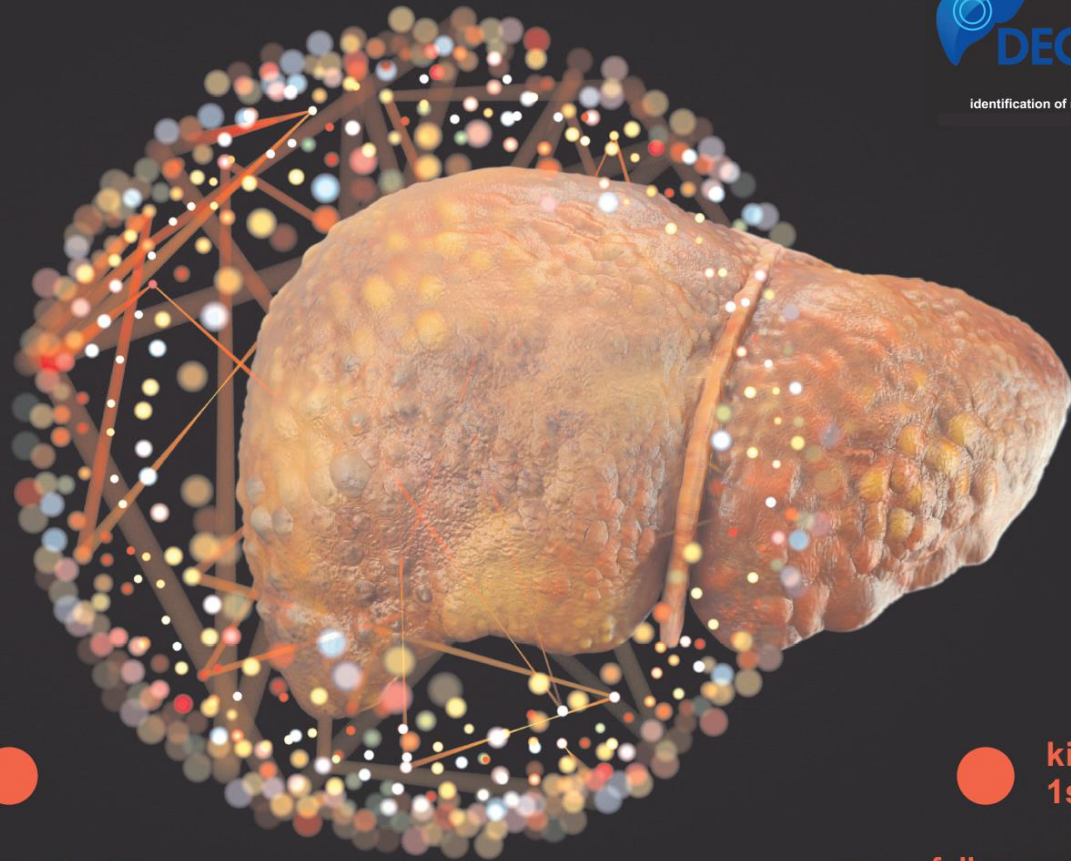
# Protéines vésiculaires dans la stéatopathie métabolique

Sur 360 protéines dérégulées (ratio 1,5)



# VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie





project duration  
5 ½ years



grant amount  
6 million €



10 countries  
21 institutions



kick-off  
1st April 2020



follow us on Twitter  
[@decision-for-liver](https://twitter.com/decision-for-liver)




[www.decision-for-liver.eu](http://www.decision-for-liver.eu)

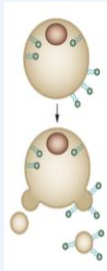
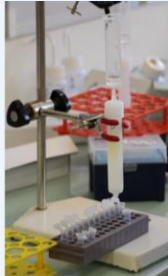


# VEs et décompensation aiguë de cirrhose


**PREDICT** **MICROSPY**  
**cohort** **cohort**  
**(n=25)** **(n=14)**



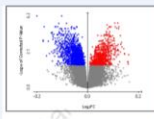
**Isolation**  
**de VEs**



**PREDICT** **MICROSPY**  
**cohort** **cohort**  
**(n=25)** **(n=14)**



**Protéomique**  
**sur VEs**

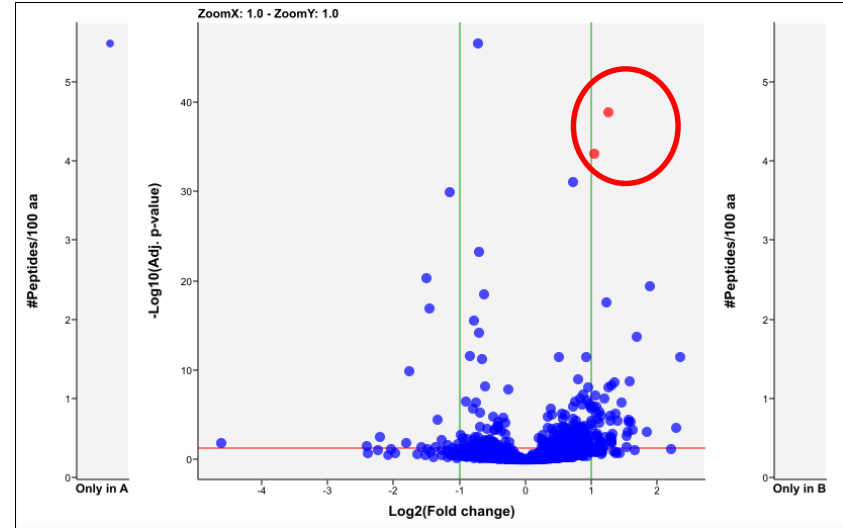
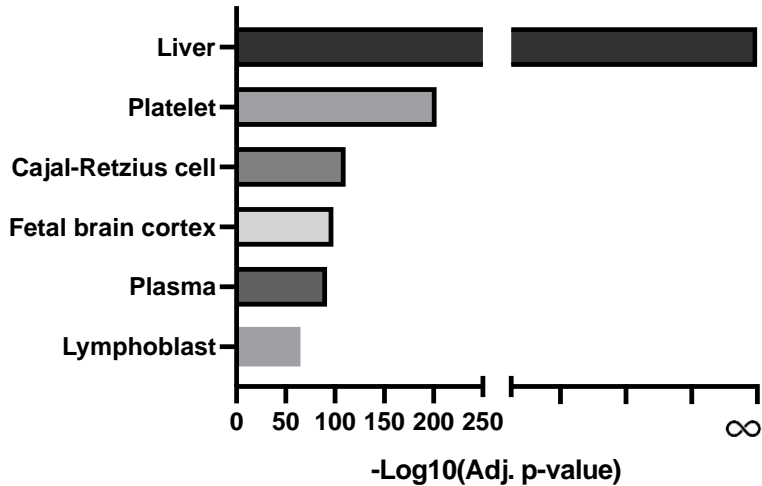


**Identification de**  
**3 candidats**



# Protéines de VEs dans la décompensation

UniProt Tissue DAVID



Vivant à 3 mois

Décédé à 3 mois


Valainathan, Tanguy *et al.*; Unpublished



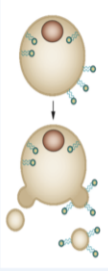



# VEs et décompensation aiguë de cirrhose


**PREDICT cohort (n=25)**      **MICROSPY cohort (n=14)**



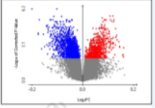
**Isolation de VEs**



**PREDICT cohort (n=25)**      **MICROSPY cohort (n=14)**




**Protéomique sur VEs**

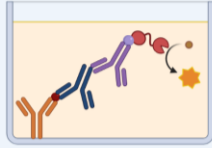


**Identification de 3 candidats**

**PREDICT cohort (n=763)**      **ACLARA cohort (n=580)**



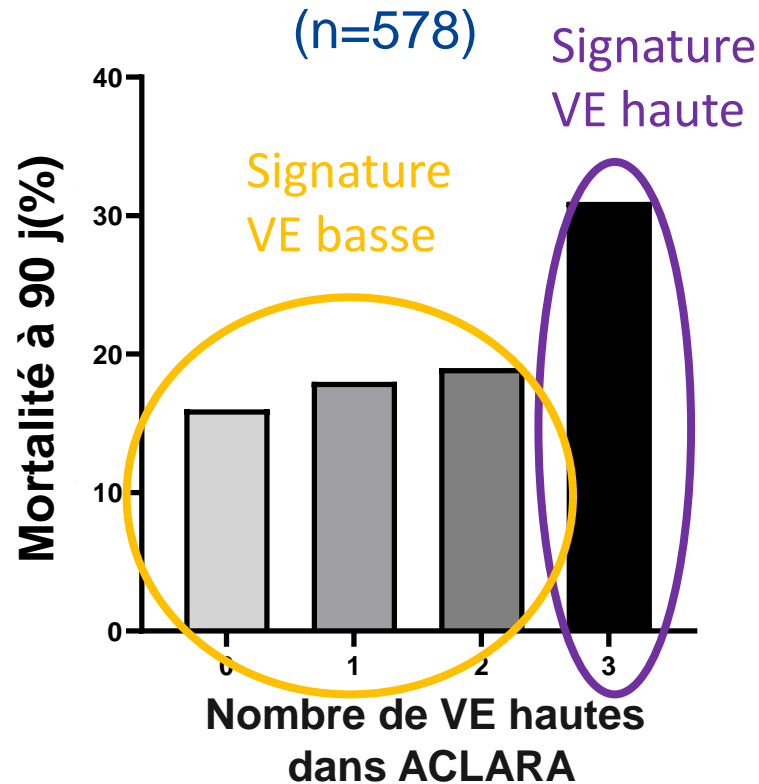
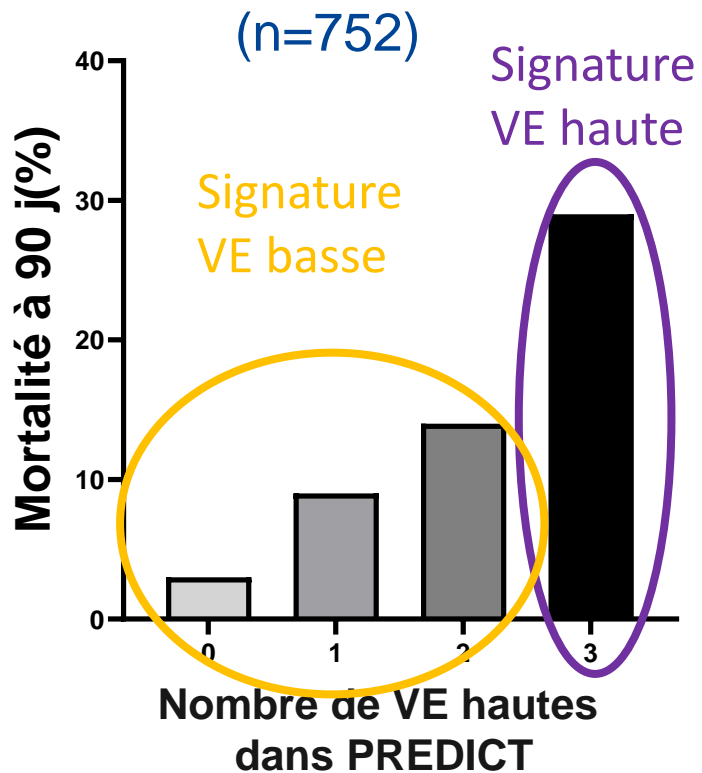
**Filtration-ELISA**



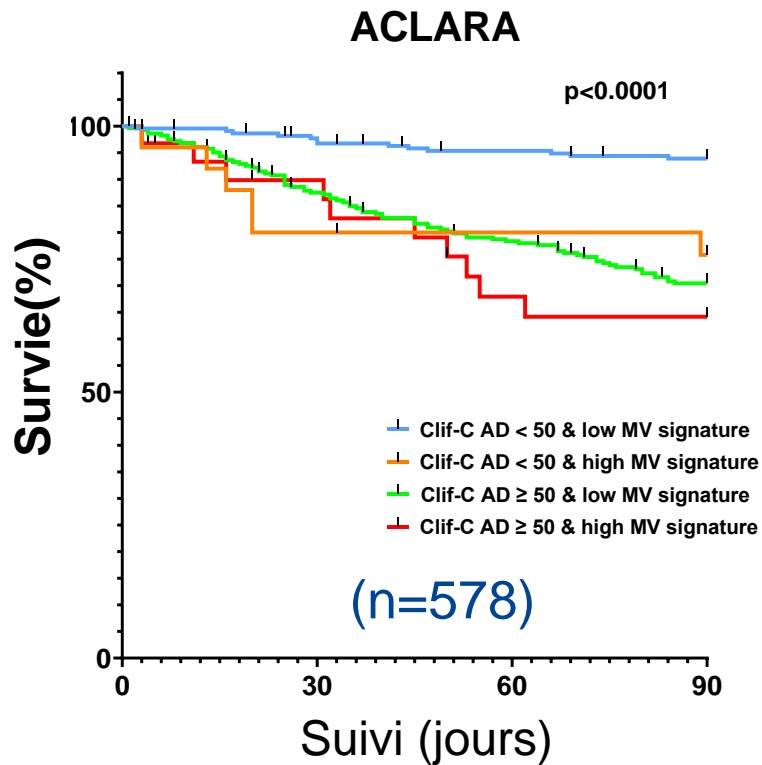
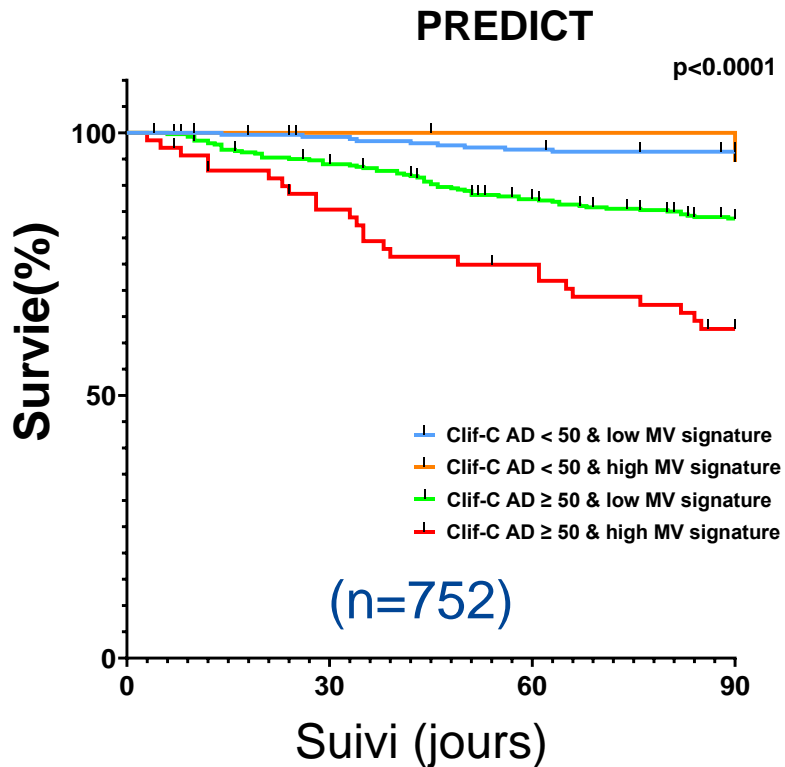
**Validation des 3 candidats**



# Mortalité à 90j selon le nombre de VE élevées



# Les VE améliorent la prédiction de la mortalité



# Vésicules extracellulaires et maladies du foie

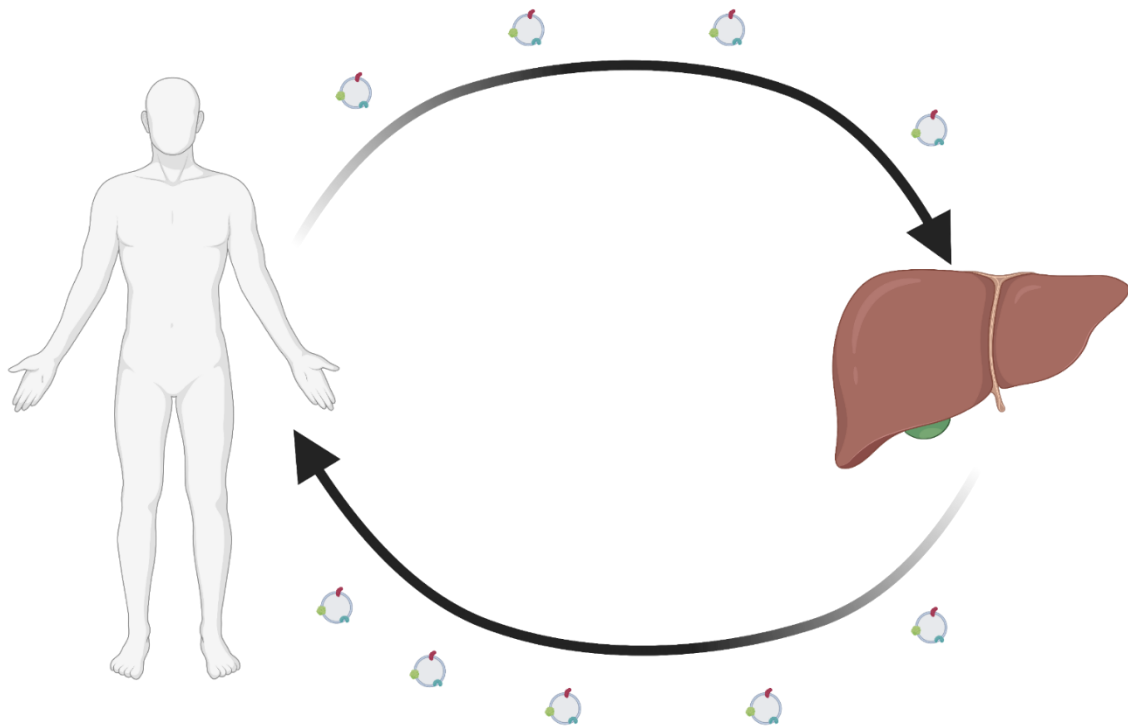
- **Nouveaux biomarqueurs**

Thietart & Rautou, J Hepatol 2020

- **Vecteurs d'information intercellulaire**

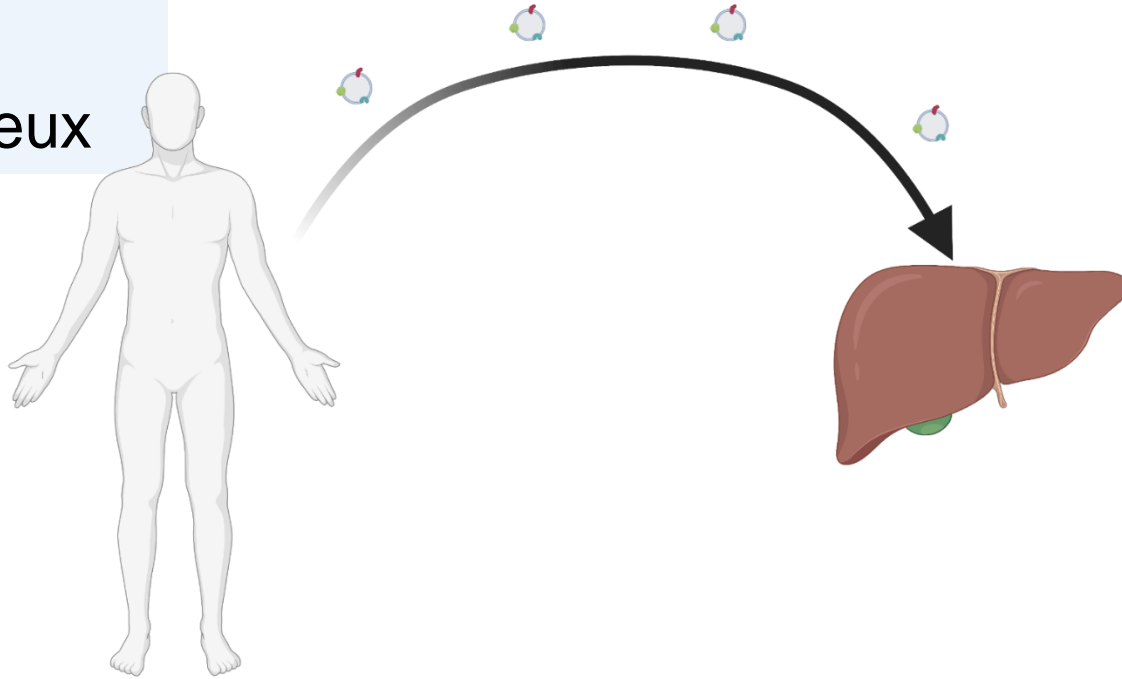
Kostallari *et al.*, Adv Rev Drug Disc 2021

# Les VE : vecteurs d'information inter-organes



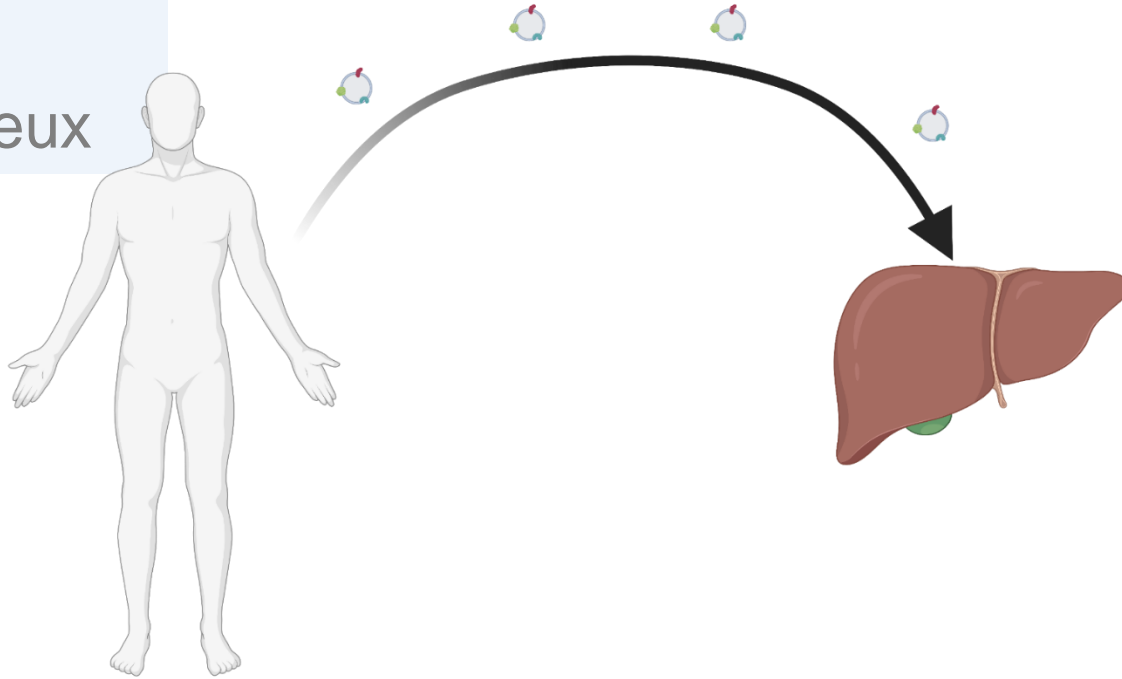
# Les VE : vecteurs d'information inter-organes

- Tumeur
- Bactérie
- Tissu adipeux

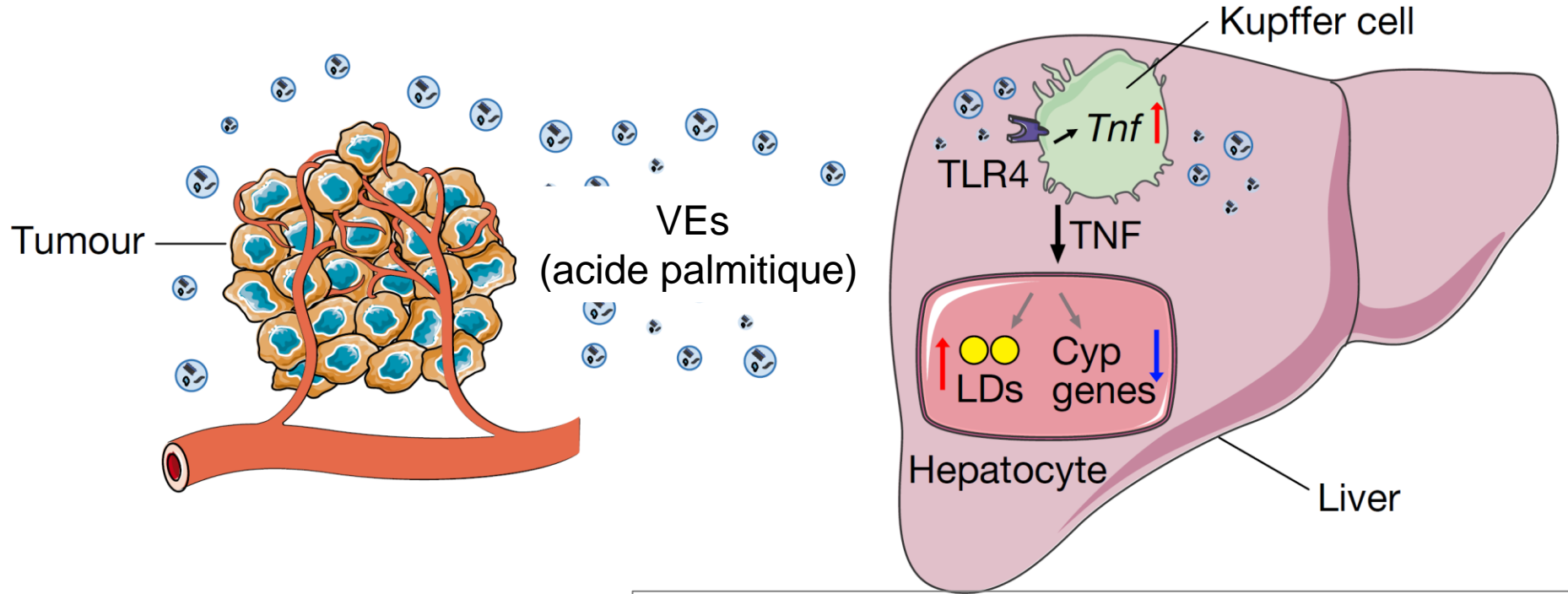


# Les VE : vecteurs d'information inter-organes

- Tumeur
- Bactérie
- Tissu adipeux



# Les VE tumorales induisent une dysfonction métabolique hépatique

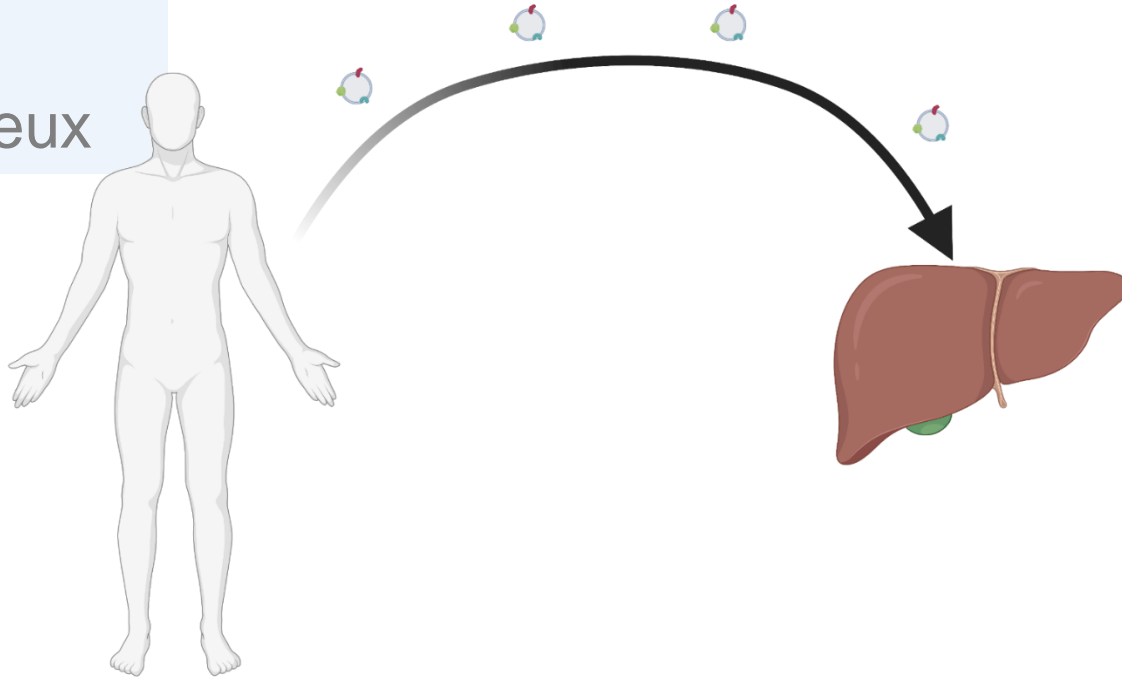


- Stéatose
- Effets secondaires de chimiothérapie



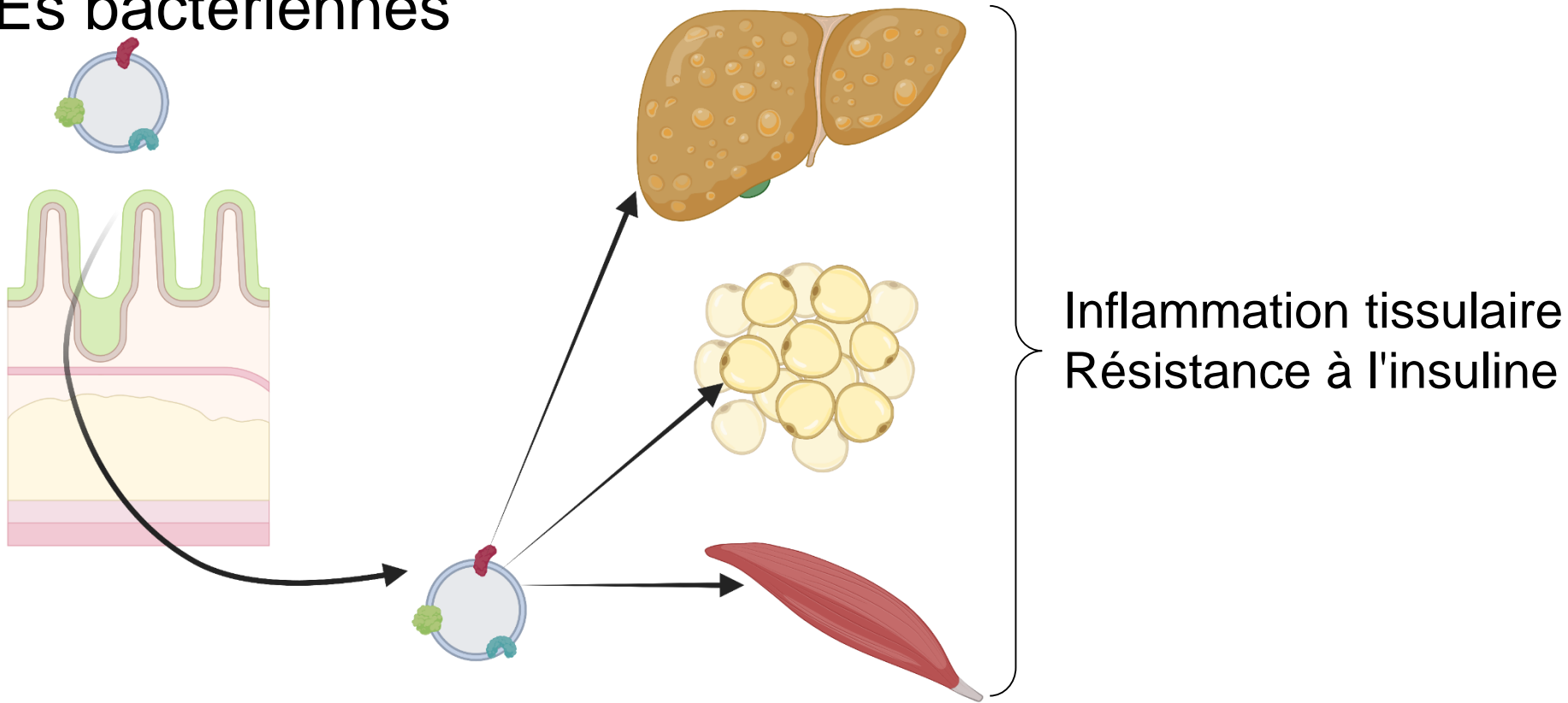
# Les VE : vecteurs d'information inter-organes

- Tumeur
- Bactérie
- Tissu adipeux



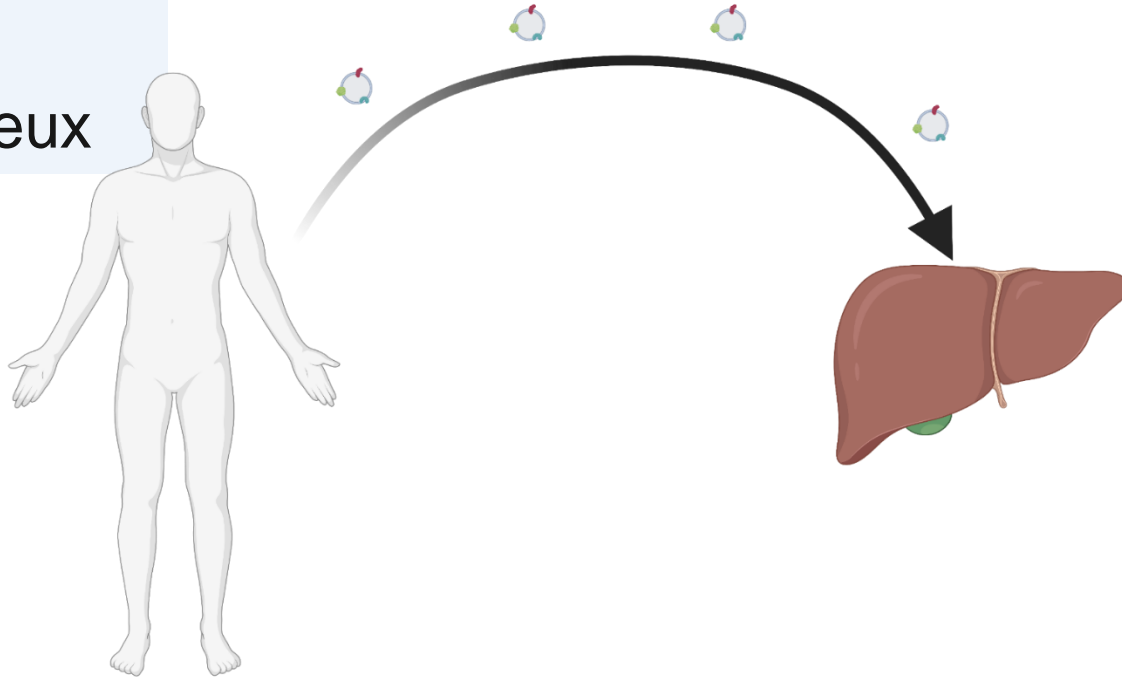
# VEs de bactéries intestinales dans l'obésité

## VEs bactériennes

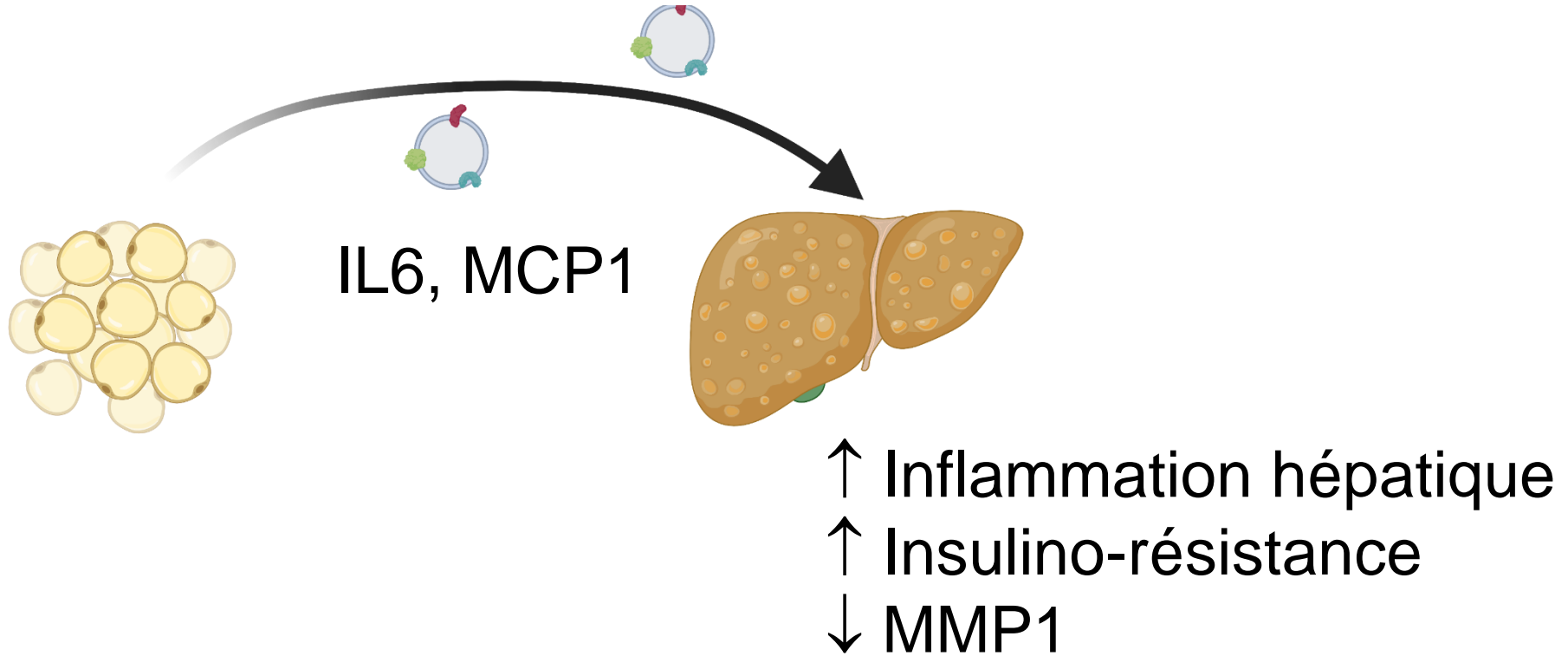


# Les VE : vecteurs d'information inter-organes

- Tumeur
- Bactérie
- Tissu adipeux

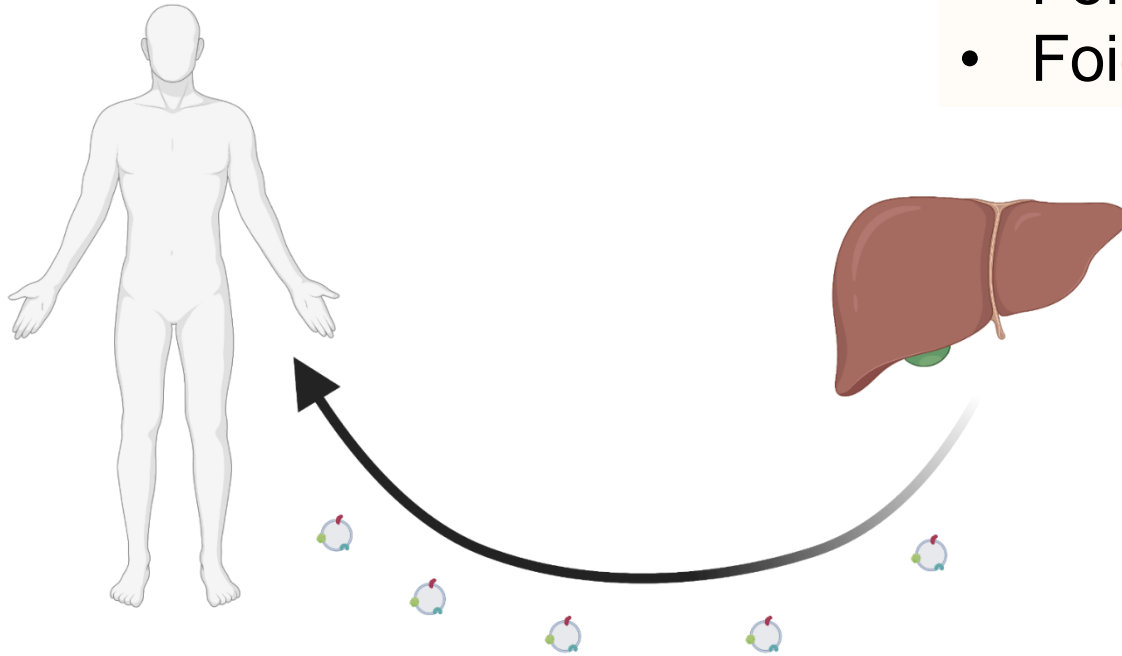


# Les VE de tissu adipeux favorisent la NASH



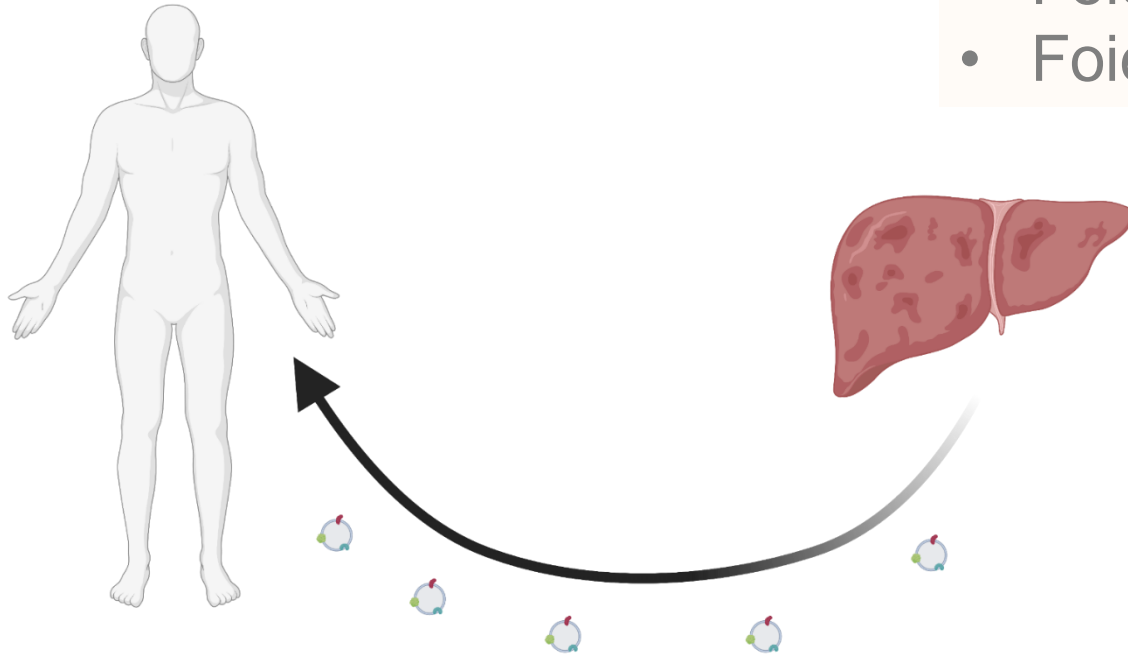
# Les VE : vecteurs d'information inter-organes

- Foie âgé
- Foie gras
- Foie cirrhotique

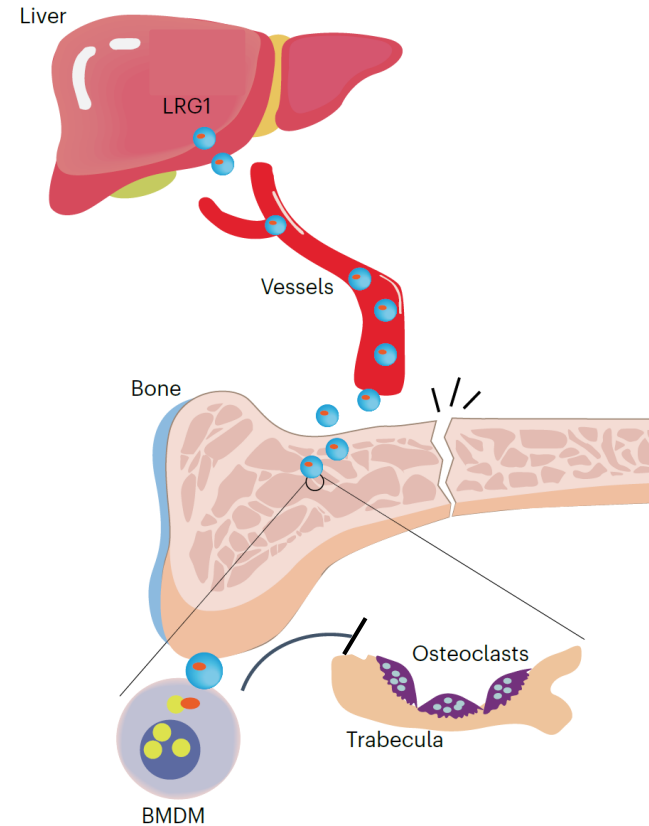


# Les VE : vecteurs d'information inter-organes

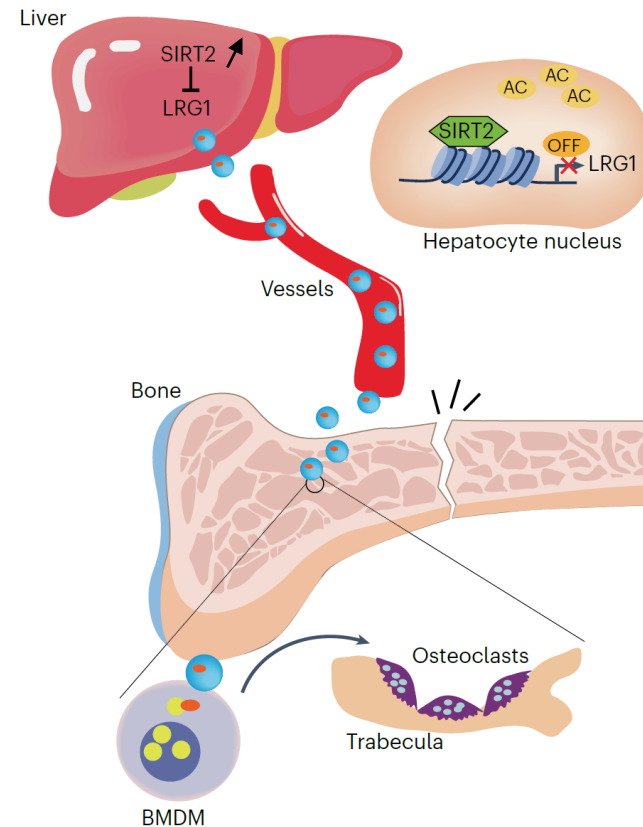
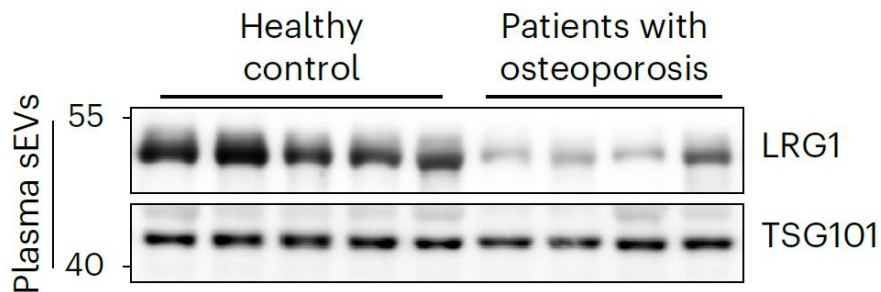
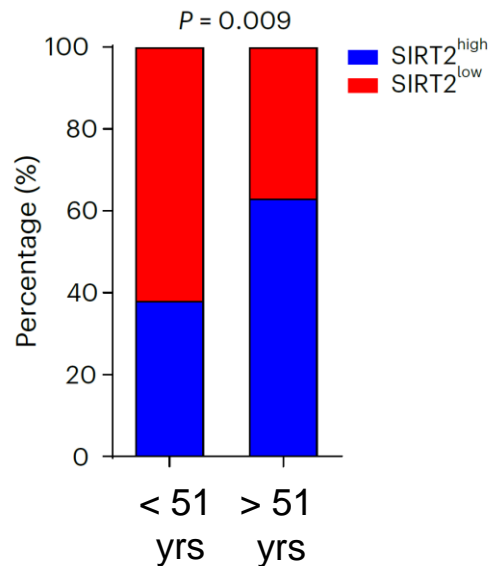
- Foie âgé
- Foie gras
- Foie cirrhotique



# Le foie jeune prévient l'ostéoporose



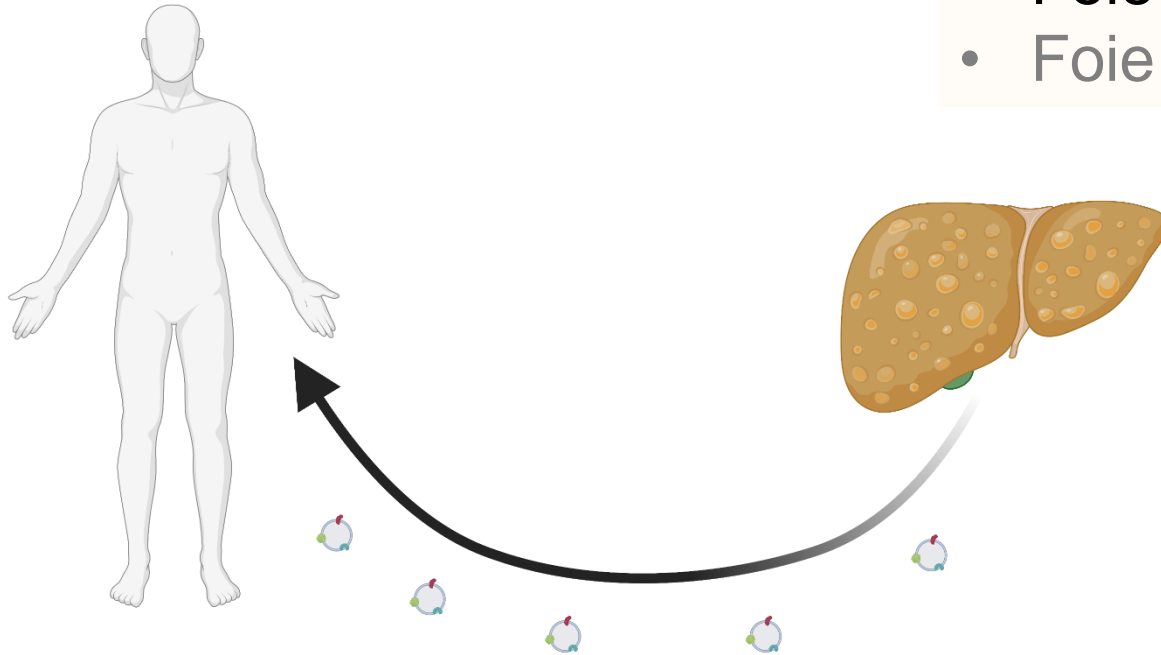
# Le foie âgé favorise l'ostéoporose



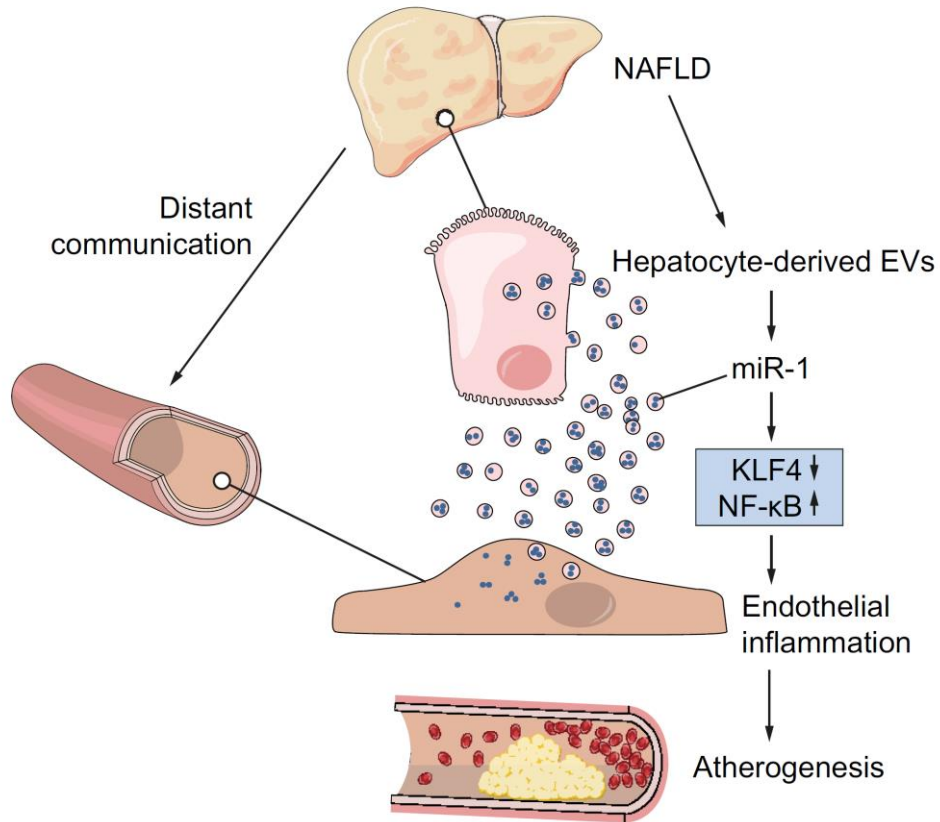


# Les VE : vecteurs d'information inter-organes

- Foie âgé
- Foie gras
- Foie cirrhotique

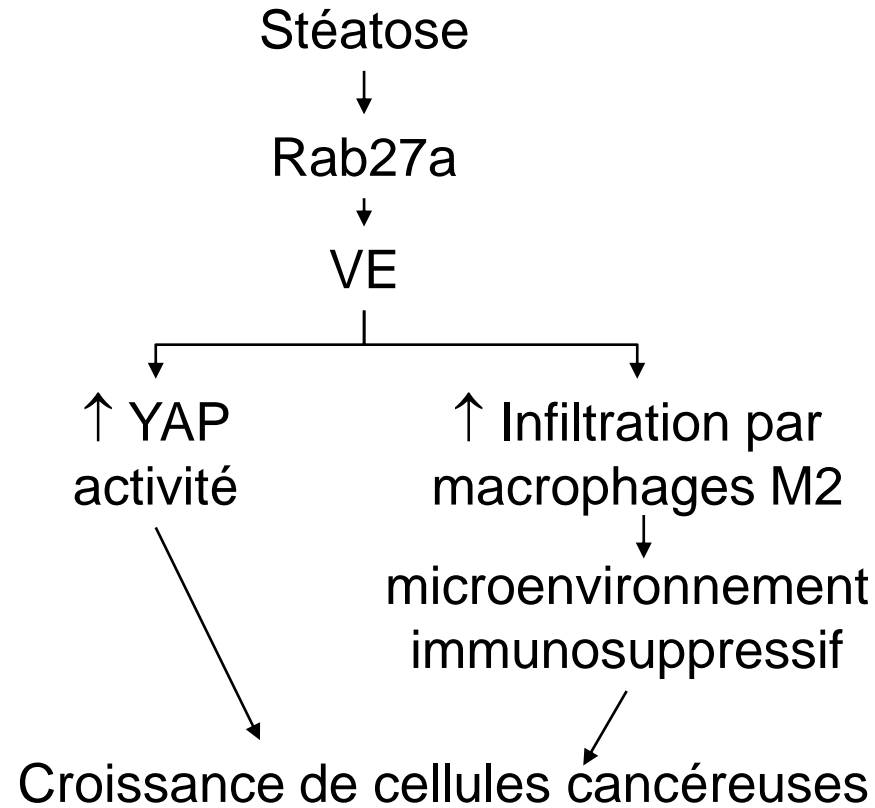
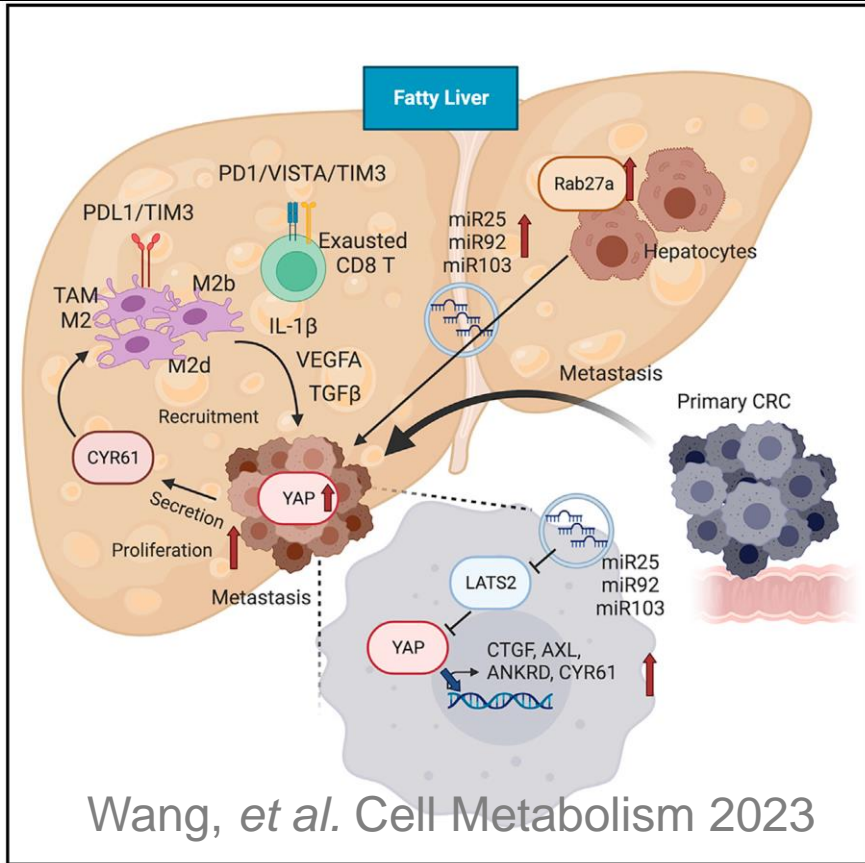


# Les VE d'hépatocytes stéatosiques favorisent l'athérosclérose

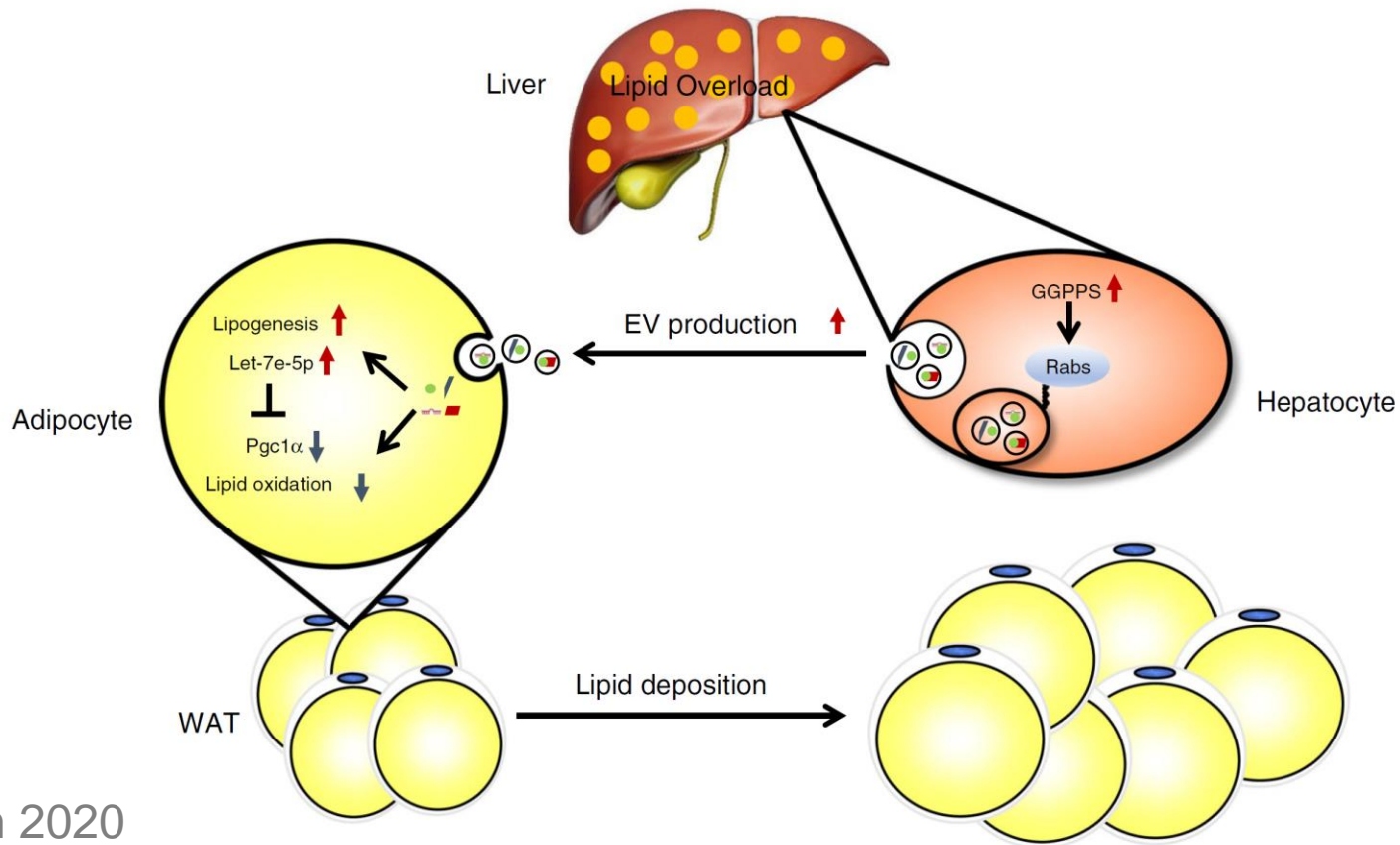


Jiang, *et al.* J Hepatol 2020  
Chen S, *et al.* J Hepatol. 2023

# Les VE d'hépatocytes stéatosiques favorisent les métastases

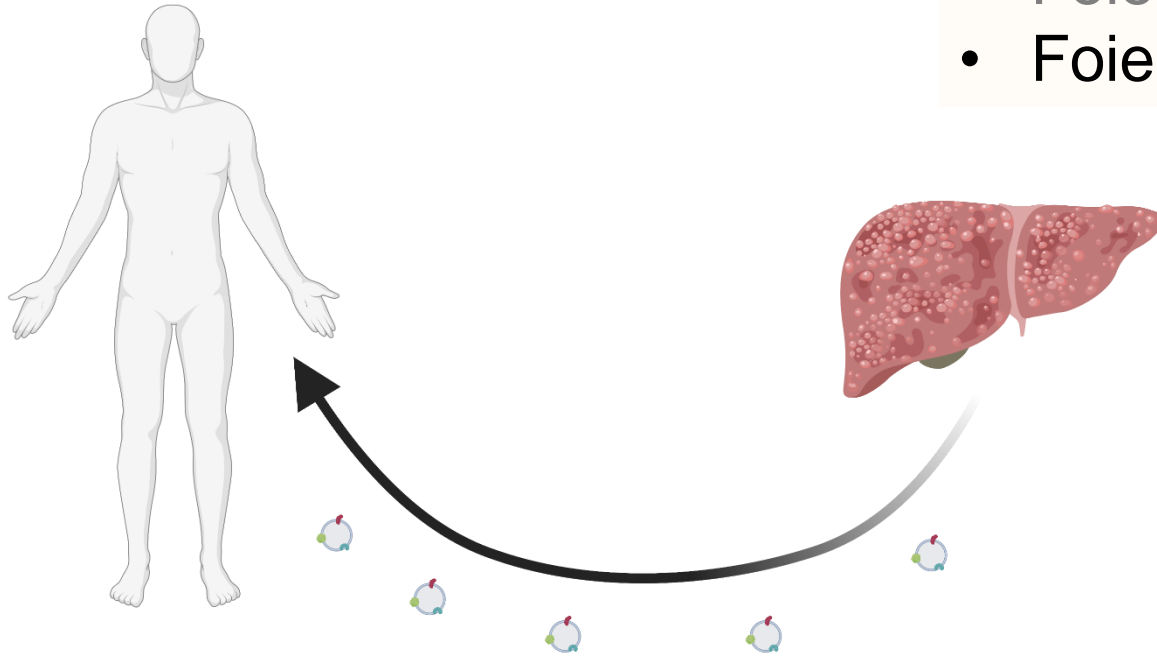


# Les VE d'hépatocytes stéatosiques favorisent le remodelage du tissu adipeux

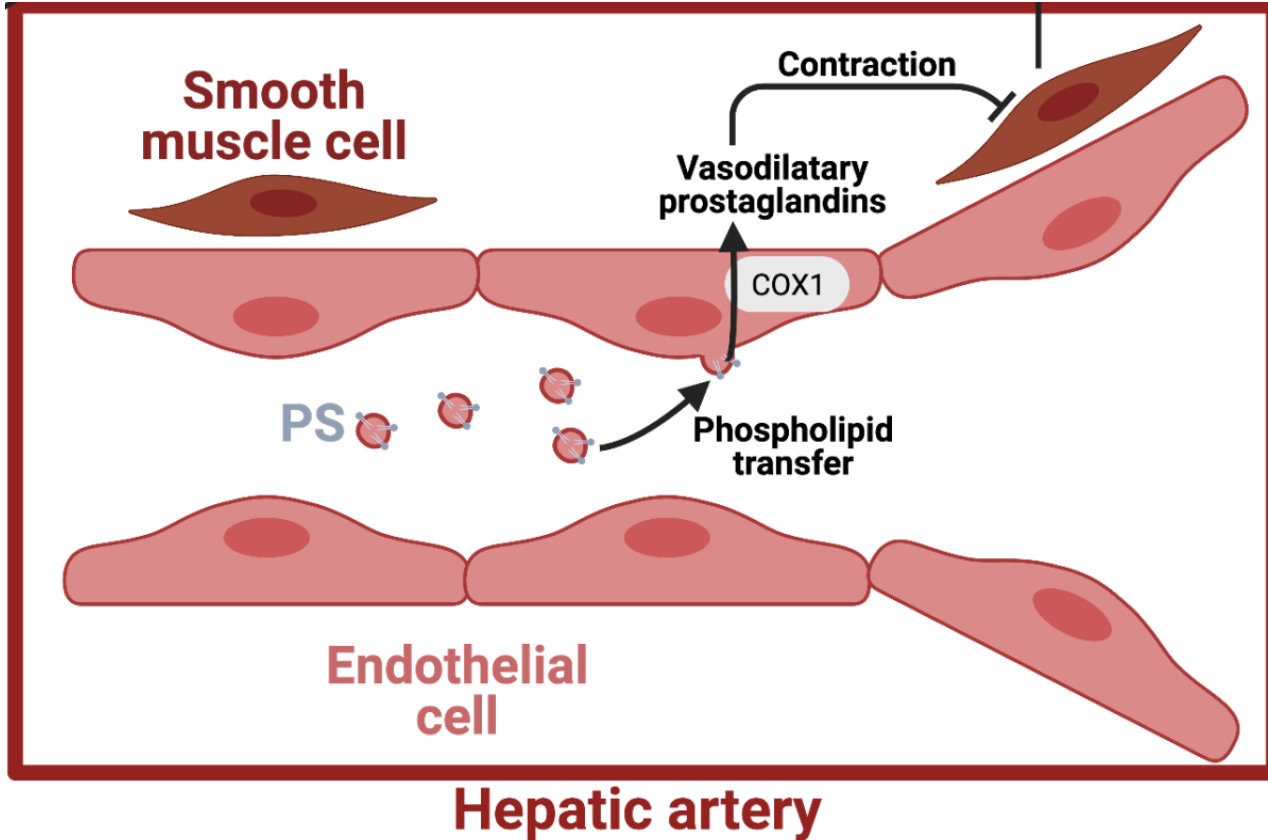


# Les VE : vecteurs d'information inter-organes

- Foie âgé
- Foie gras
- Foie cirrhotique

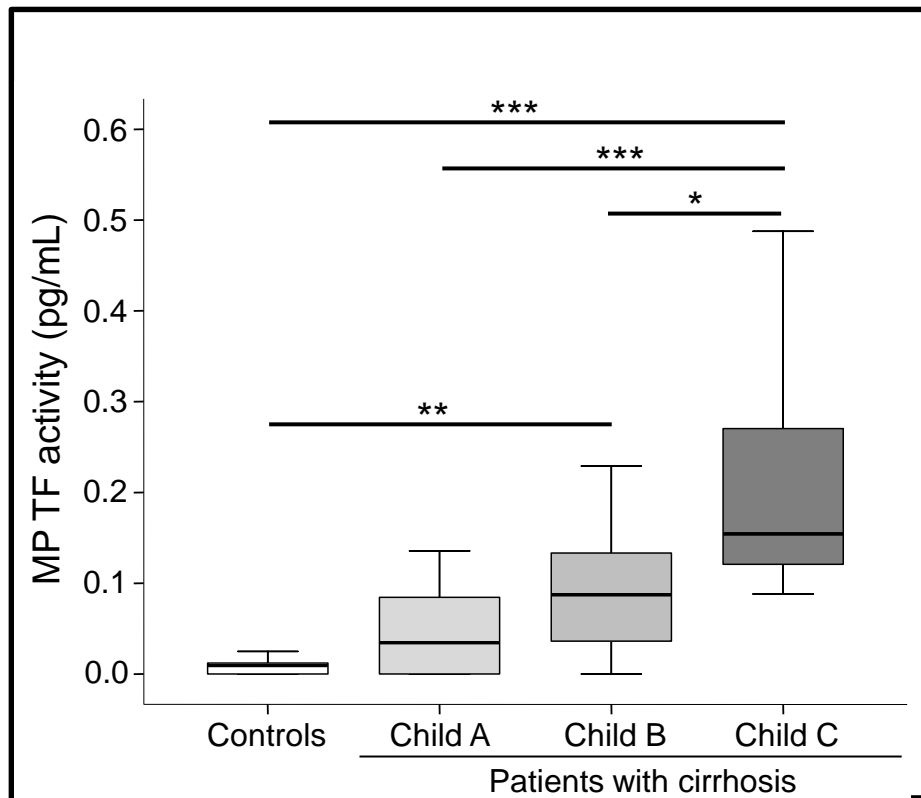
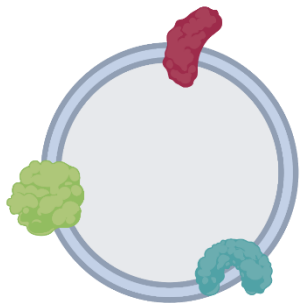


# Les VE plasmatiques favorisent l'HTP



# Les VE plasmatiques activent la coagulation en cas de cirrhose

Facteur tissulaire



# Conclusion

- La composition des VE plasmatiques est modifiée dans les maladies du foie
- Les VE reflètent les atteintes tissulaires et peuvent prédire l'évolution des malades
- Les VE sont des acteurs clés de la communication entre les organes :
  - ✓ Tumeurs, intestin et tissus adipeux → foie
  - ✓ Foie (VE âgées, grasses, cirrhotiques)
    - artères, tissu adipeux et coagulation





Instituts  
thématiques

# Inserm

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



# Université Paris Cité

**CRi**  
CENTRE de RECHERCHE  
sur l'INFLAMMATION



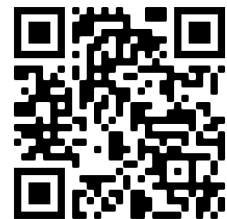
Hepatology unit, Beaujon Hospital  
Reference center for vascular liver diseases



Inserm U1149 – ATIP AVENIR, [www.rautoulab.com/](http://www.rautoulab.com/)  
Team “vessels in liver diseases”



## Get these slides:



Les Programmes Hospitaliers  
de Recherche Clinique  
(PHRC)