



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



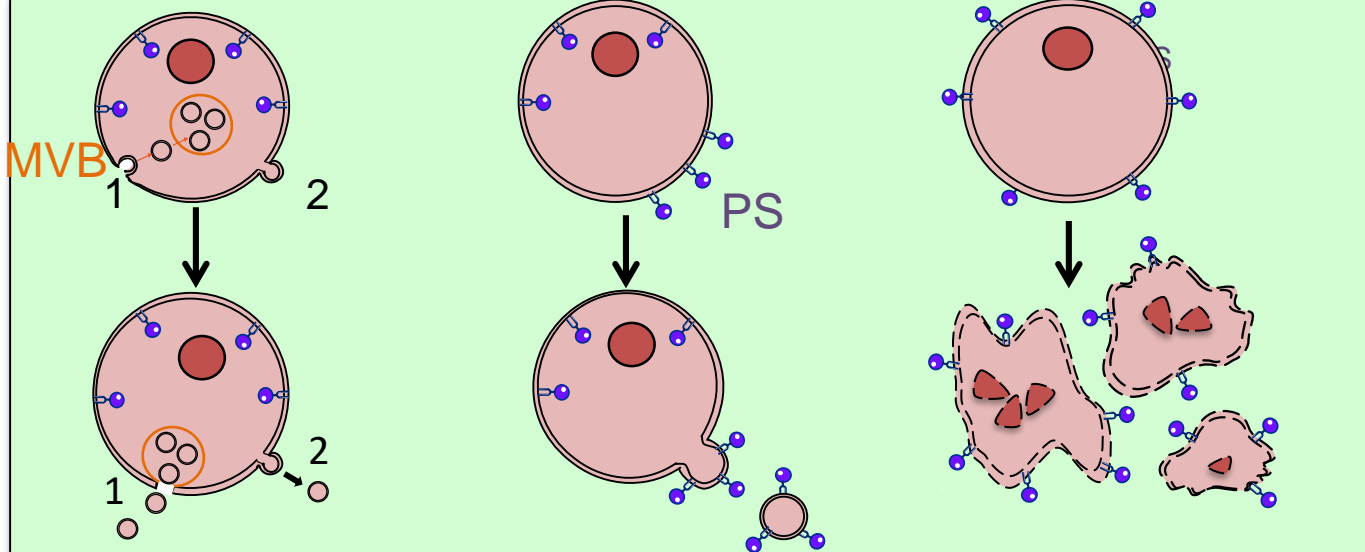
Instituts
thématiques



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale





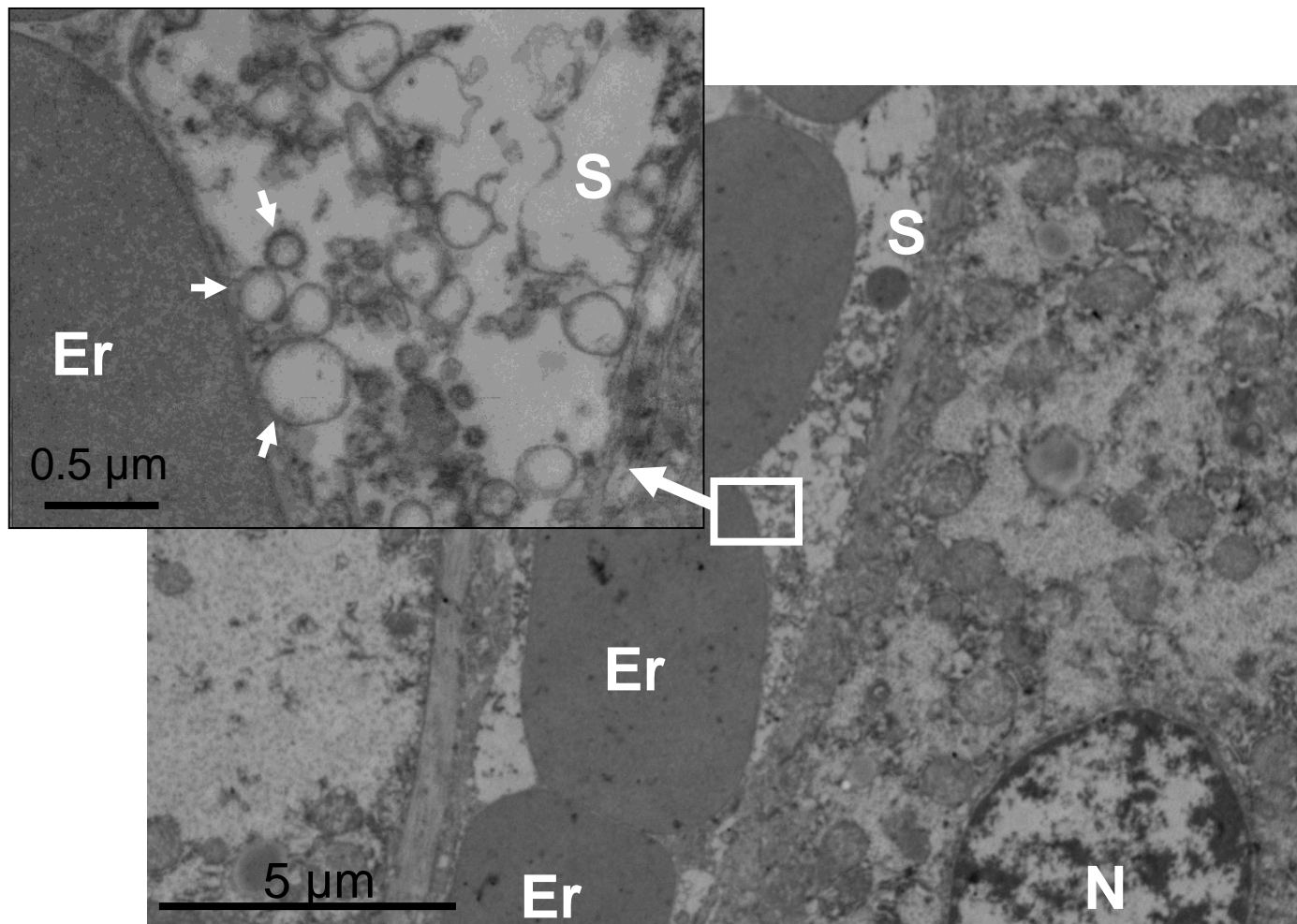
Cellules

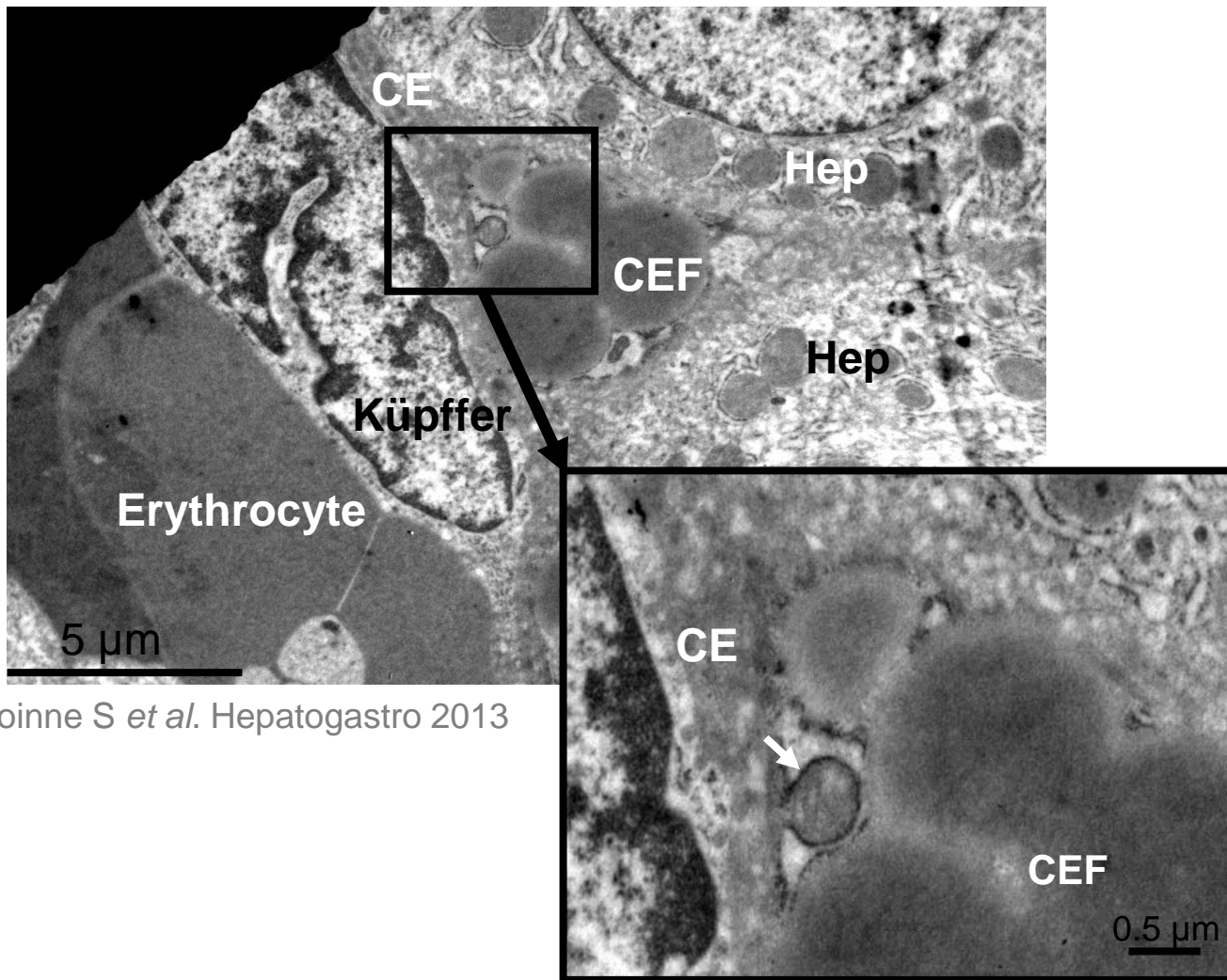
Exosome Petite VE	Microvésicule Larges VE	Corps apoptotiques
↔ 40-100 nm	↔ 0.1-1 μm	↔ 1-4 μm

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

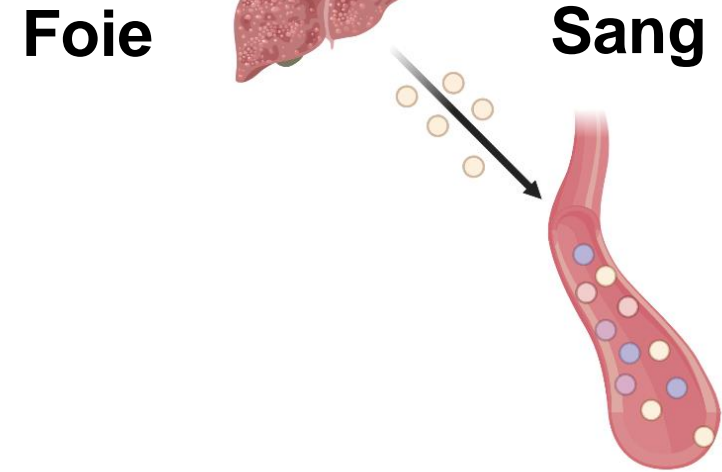
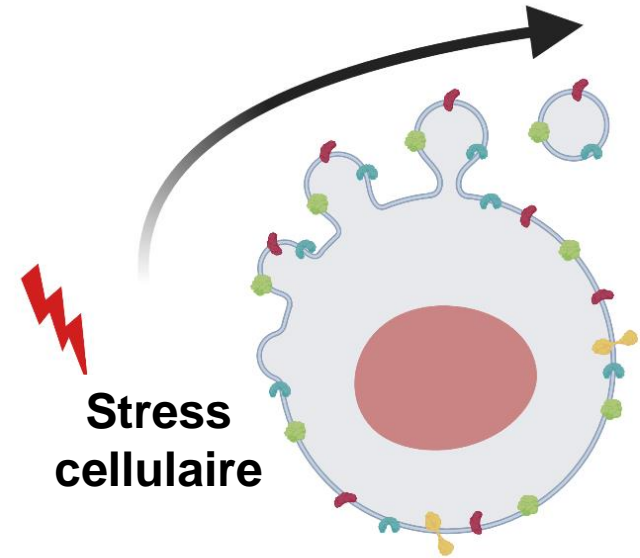
- **Vecteurs d'information intercellulaire**

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

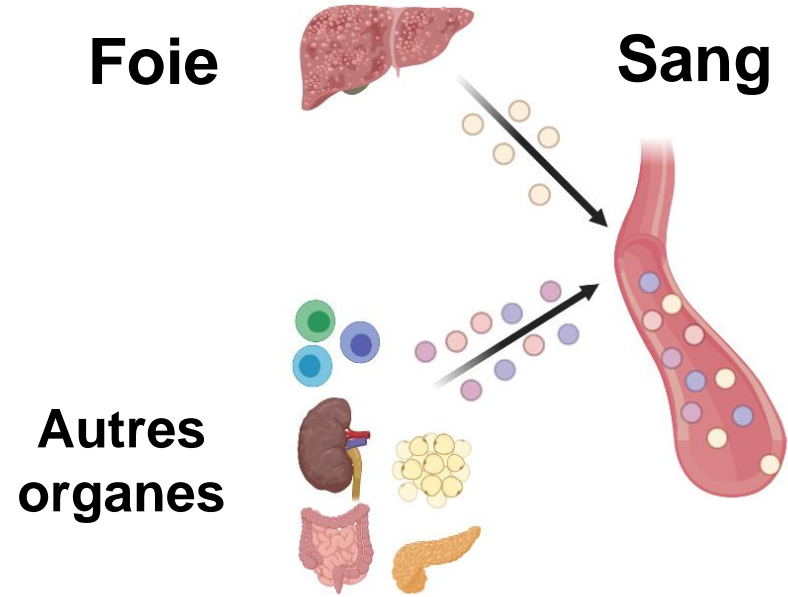
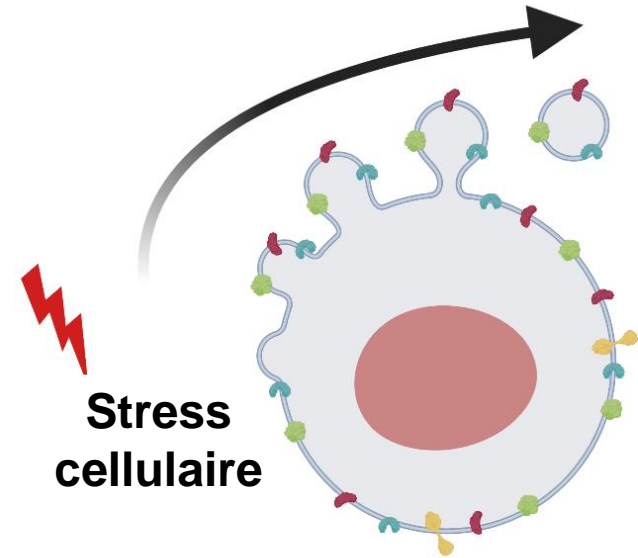
VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie

- Rationnel
- Approche fondée sur des hypothèses
- Approche agnostique

VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie

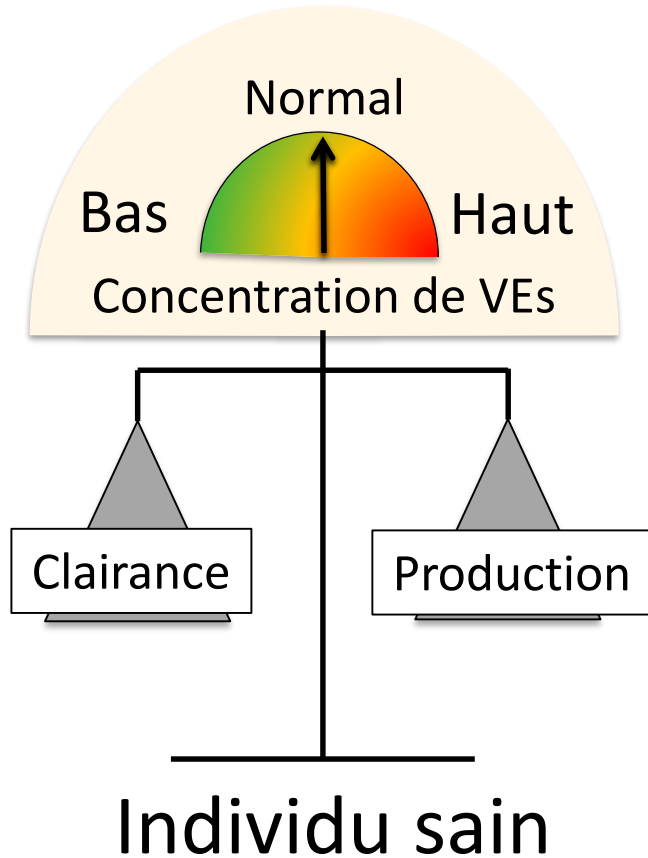


VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie

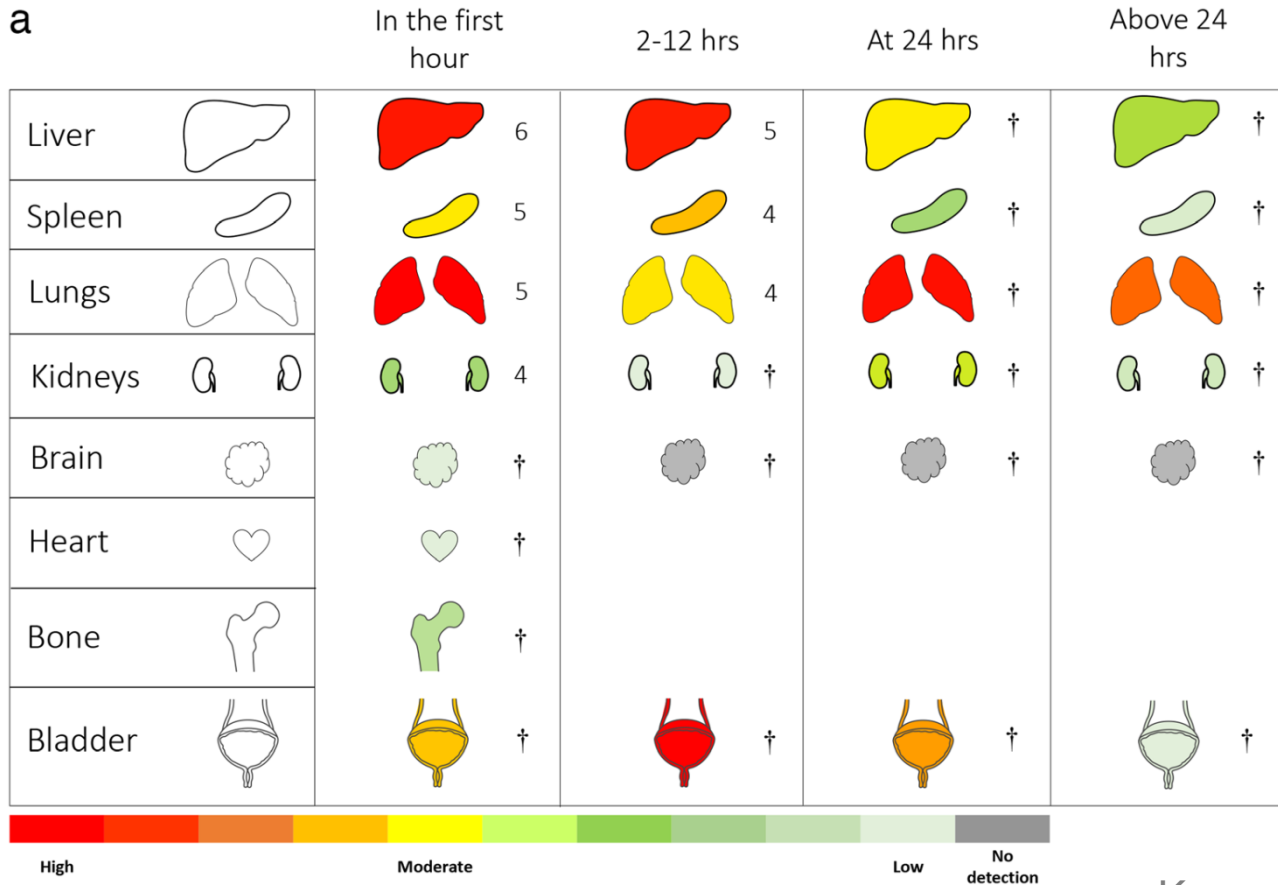


Des **signatures** comprenant des sous-populations de VE pourraient être des biomarqueurs utiles

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

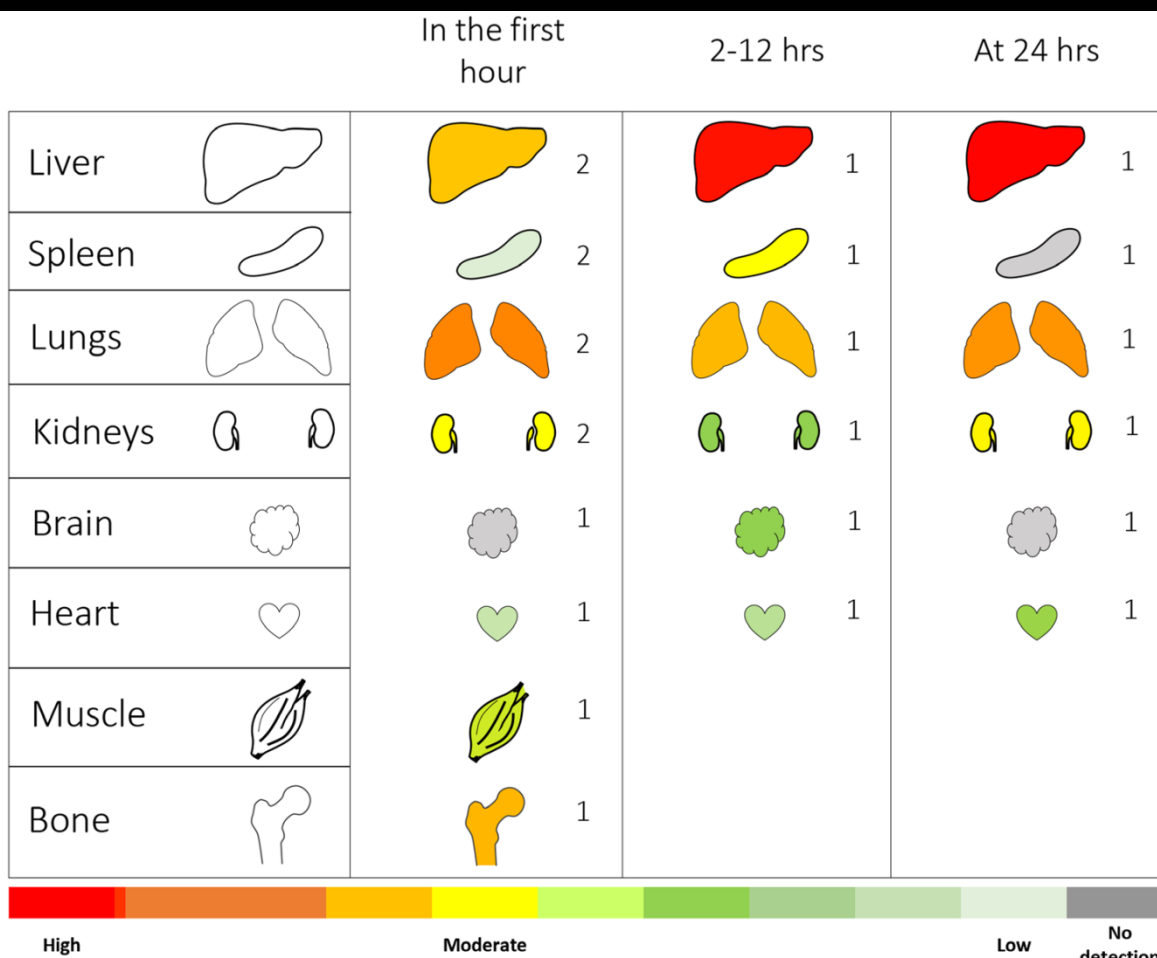


Clairance/captation des petites VEs



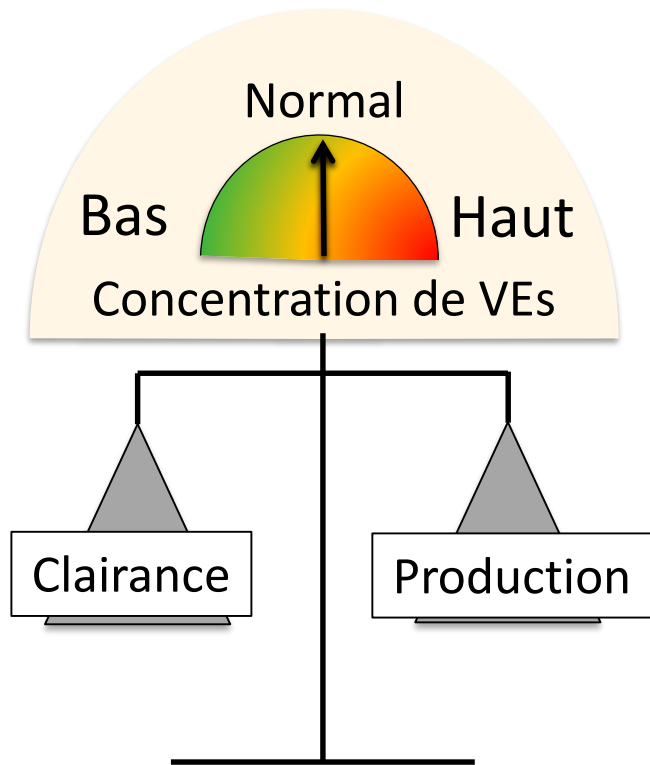
Une revue systématique de 7 études

Clairance/captation des grandes VEs

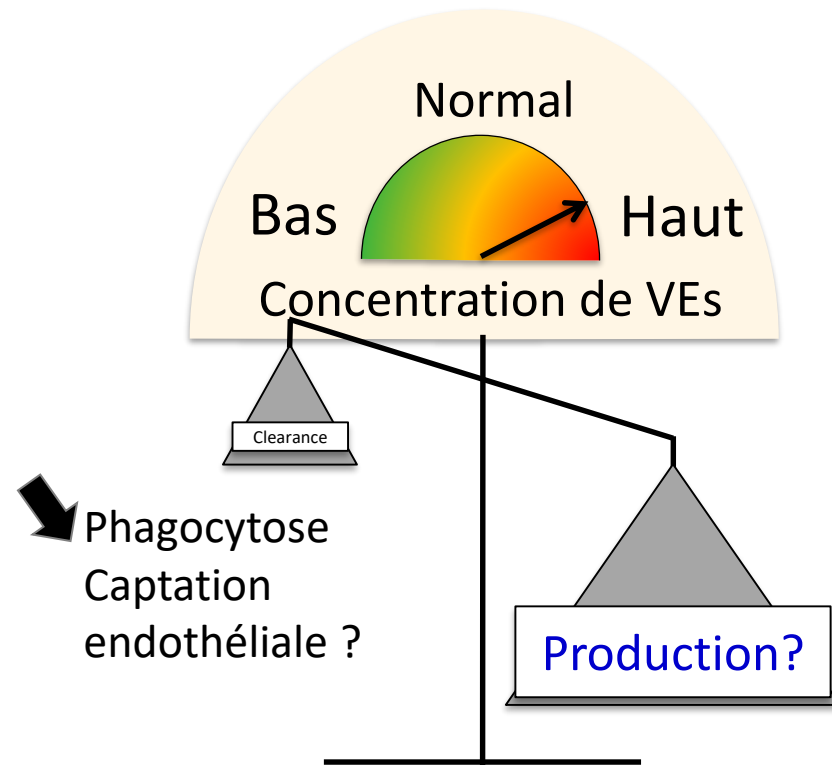


Une revue systématique
de 3 études

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



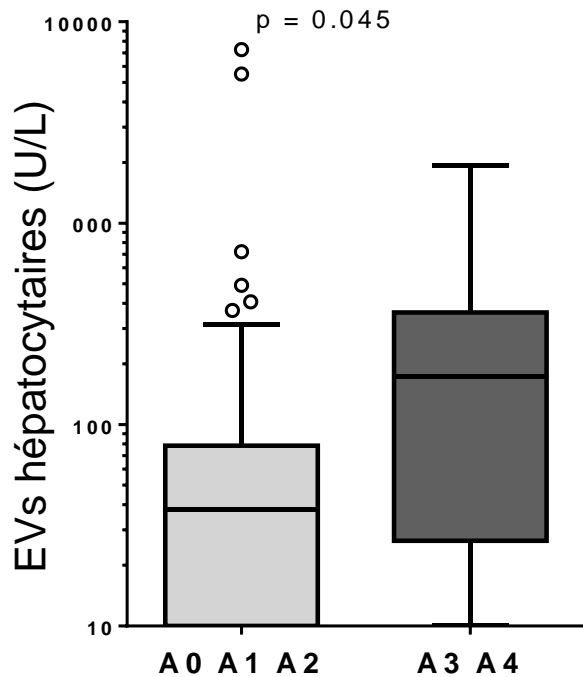
Individu sain



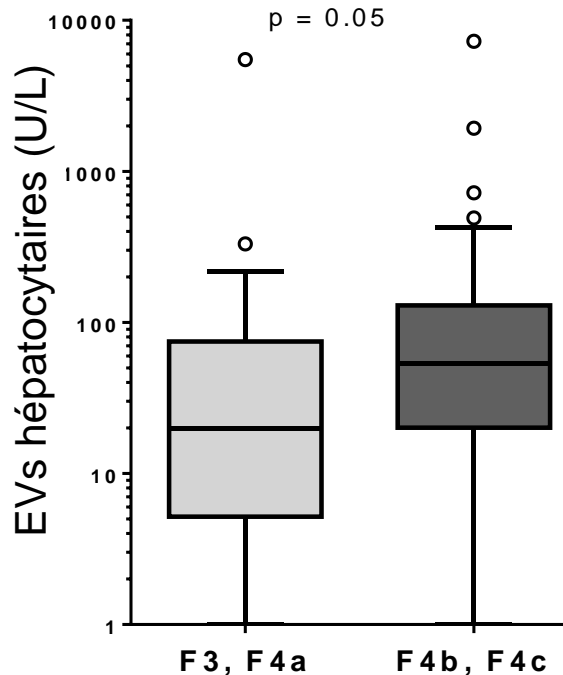
Patients avec maladie du foie

Facteurs influençant les taux de VEs hépatocytaires

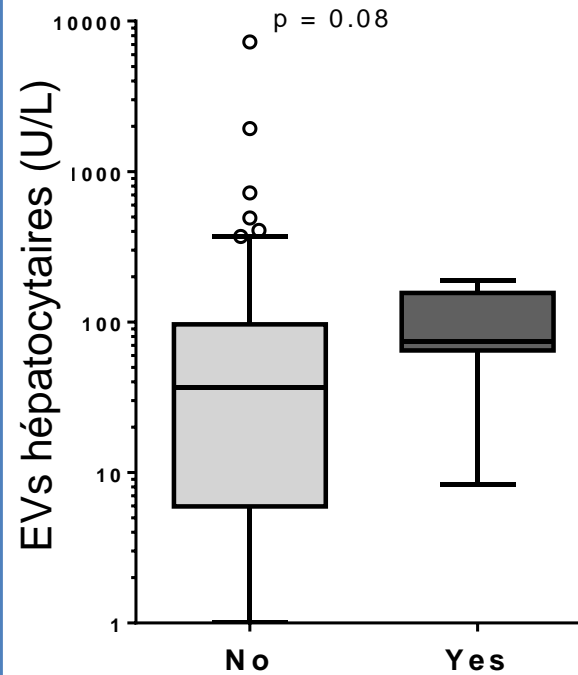
Activité histologique



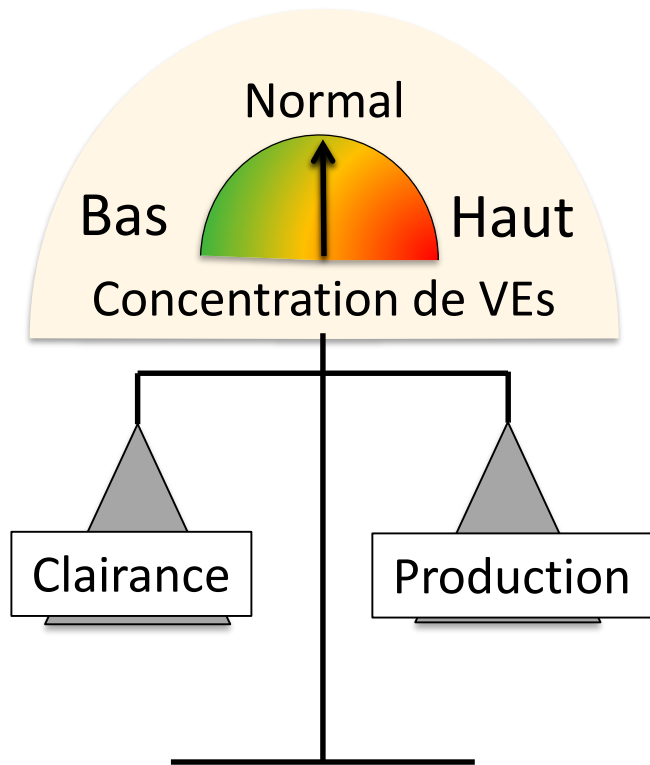
Fibrose



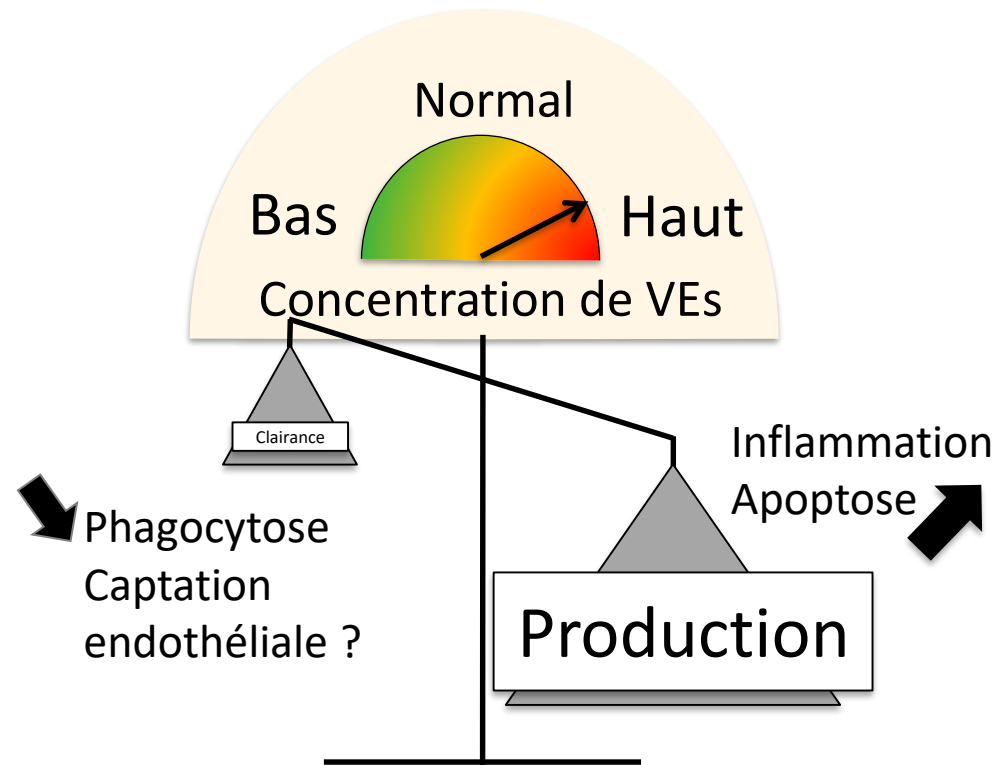
Apoptose



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



Individu sain

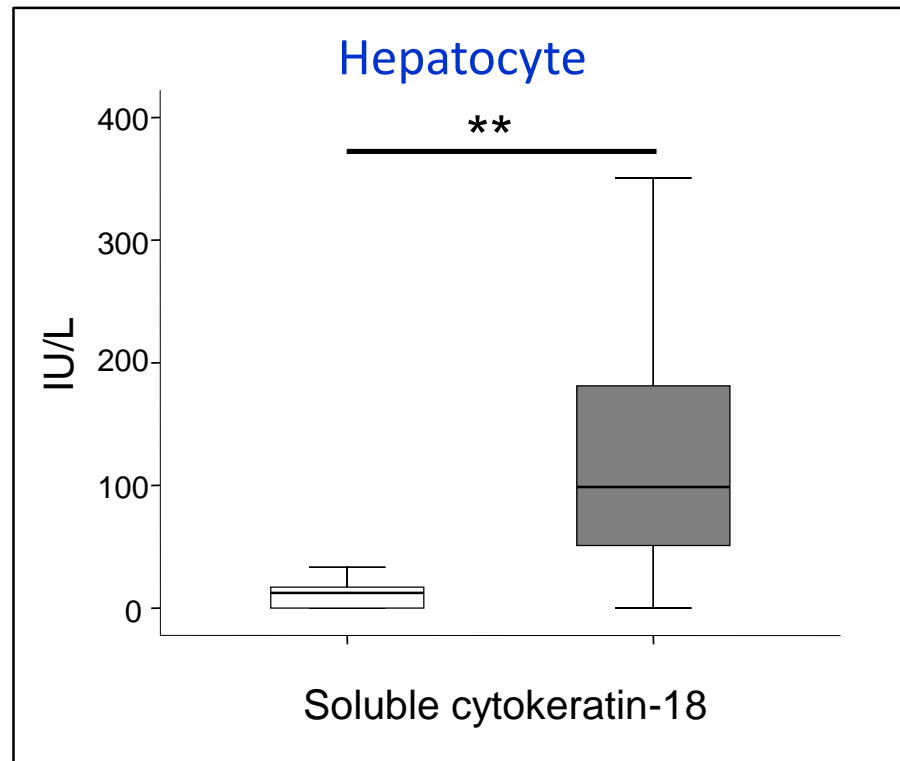
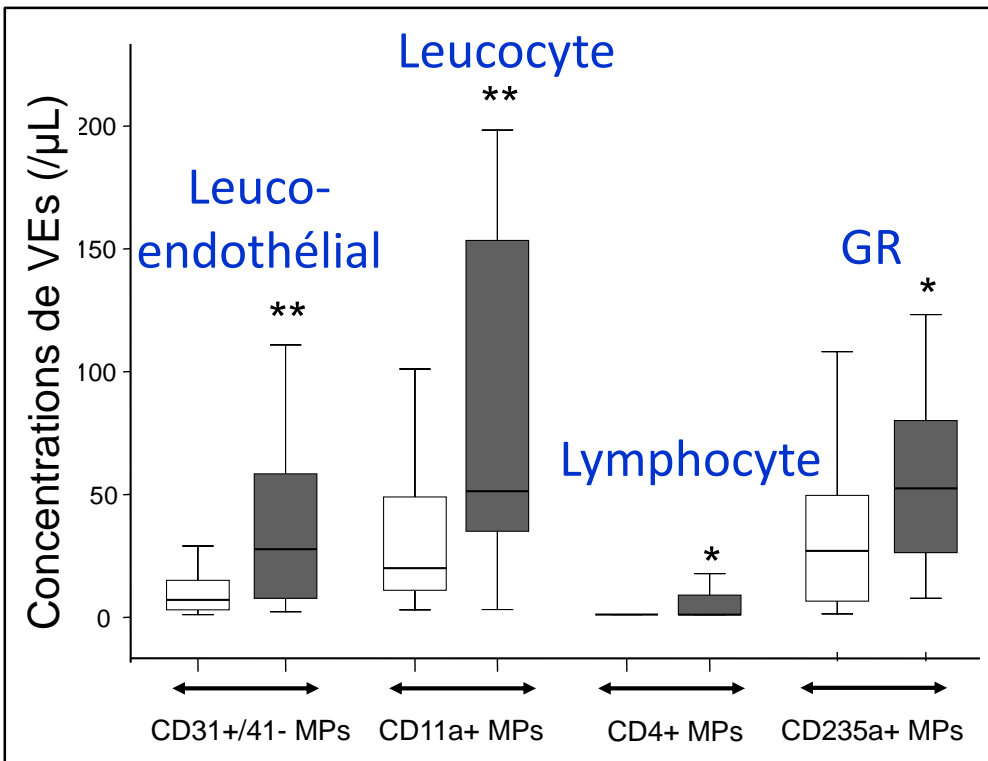


Patients avec maladie du foie

VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie

- Rationnel
- Approche fondée sur des hypothèses
- Approche agnostique

↑ concentrations de sous-populations de VEs dans la cirrhose

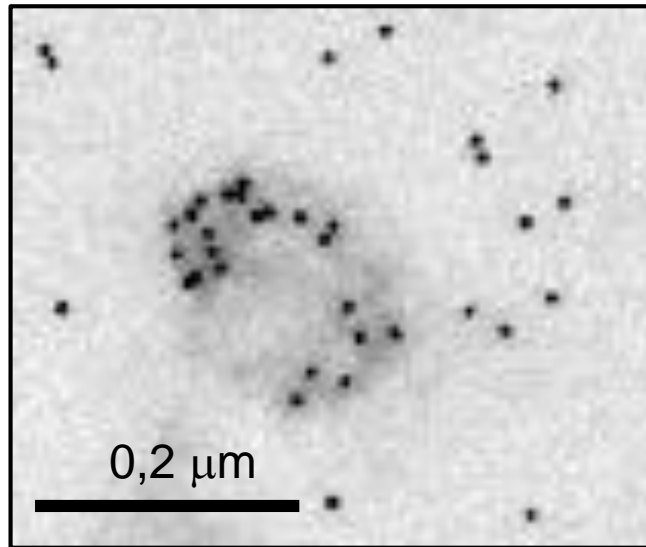


□ Témoins sains (n=30)

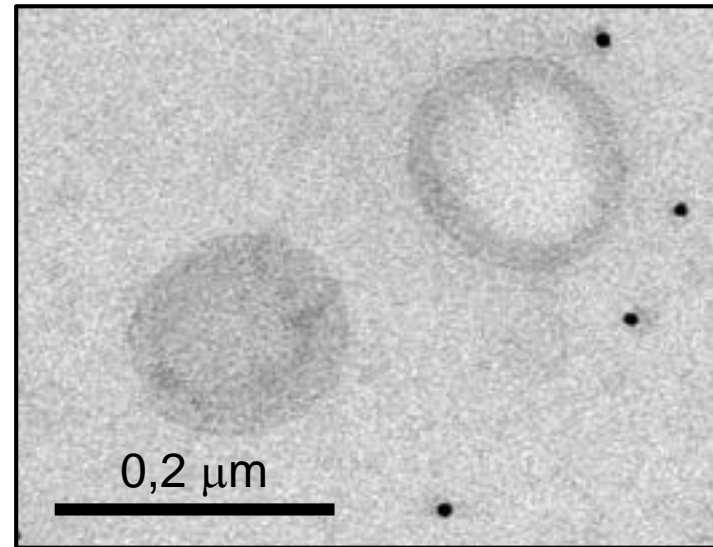
■ Patients avec cirrhose (n=91)

↑ des VE hépatocytaires plasmatiques dans la cirrhose

Patient avec cirrhose

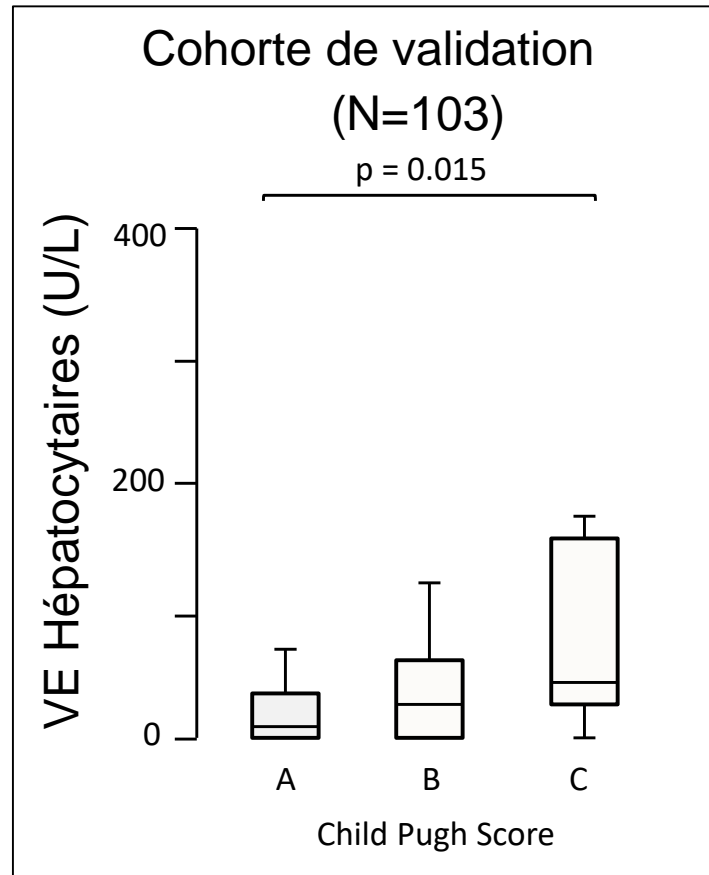
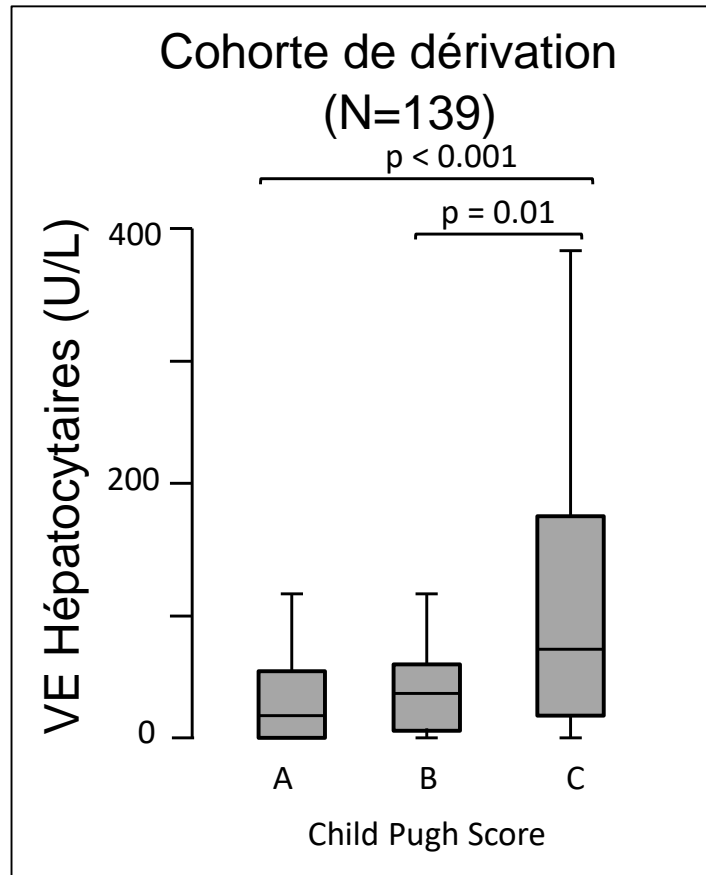


Individus sains

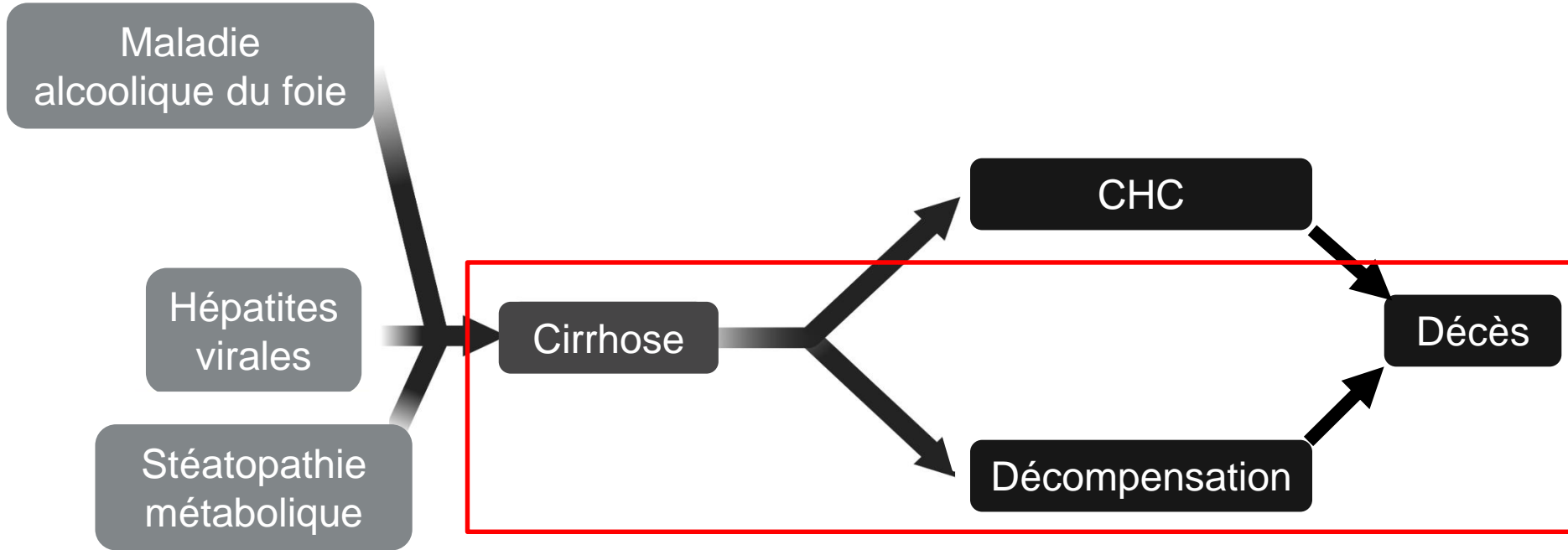


MET; marquage anti-CK18

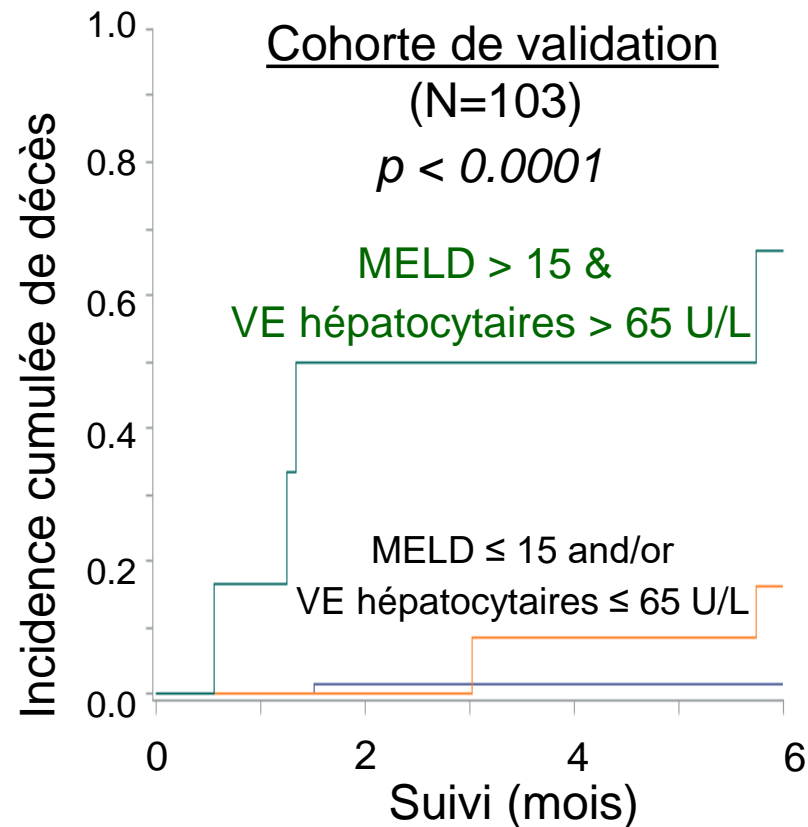
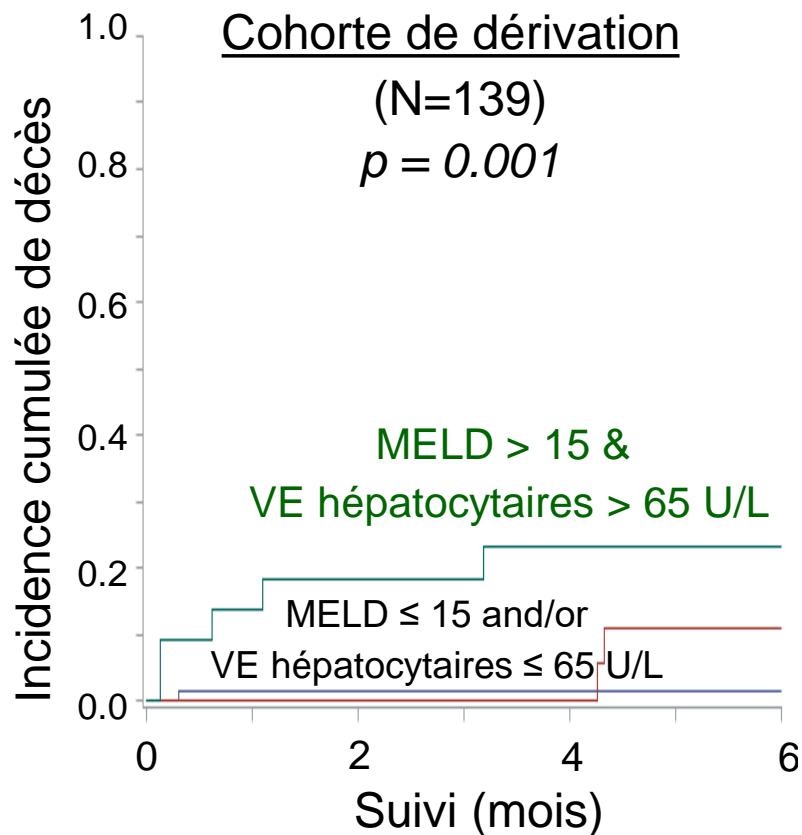
↑ des VE hépatocytaires plasmatiques dans la cirrhose



VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie



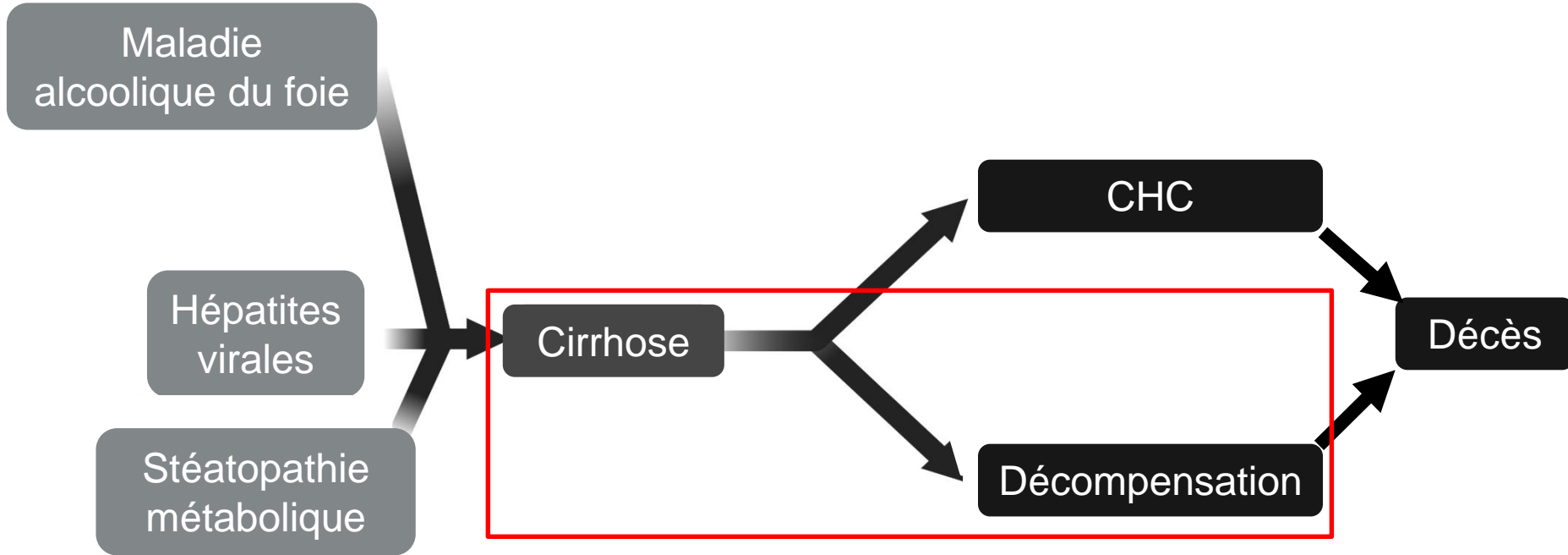
Les VEs hépatocytaires prédisent la mortalité



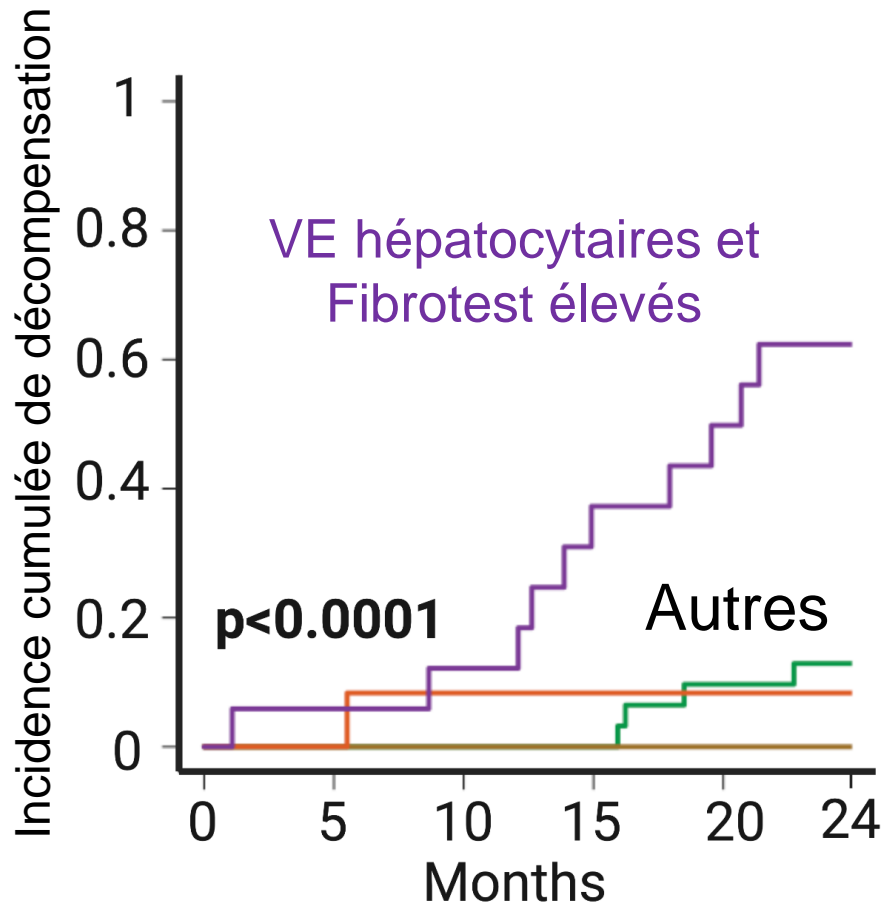
Analyses par risques compétitifs

Payancé *et al*, Hepatology 2018

VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie



Les VEs hépatocytaires prédisent la décompensation



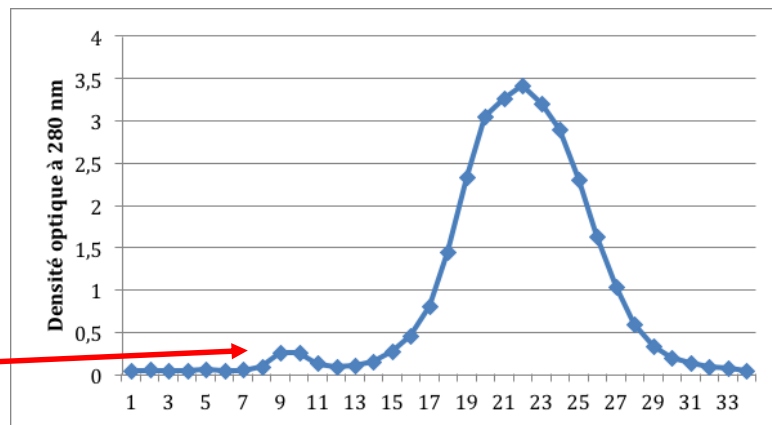
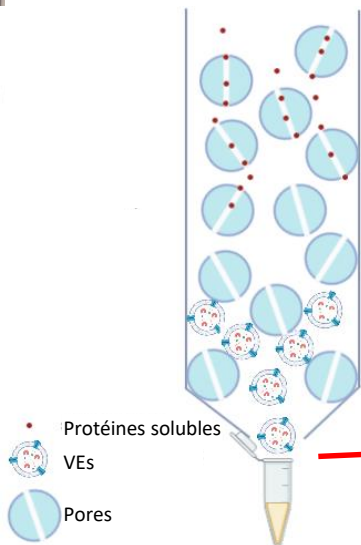
N=81 patients avec cirrhose compensée (cohorte CIRRAL)
Similaire avec VE et MELD

VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie

- Rationnel
- Approche fondée sur des hypothèses
- Approche agnostique

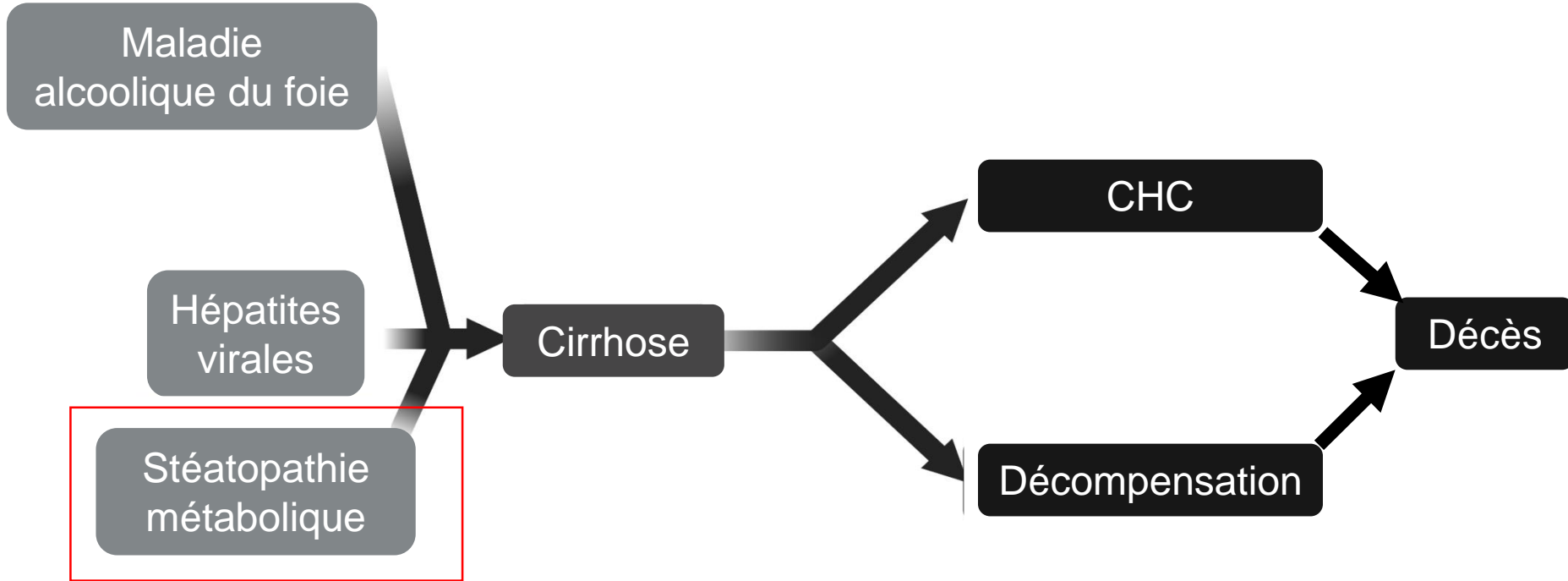
Analyse protéomique de VE plasmatisques

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

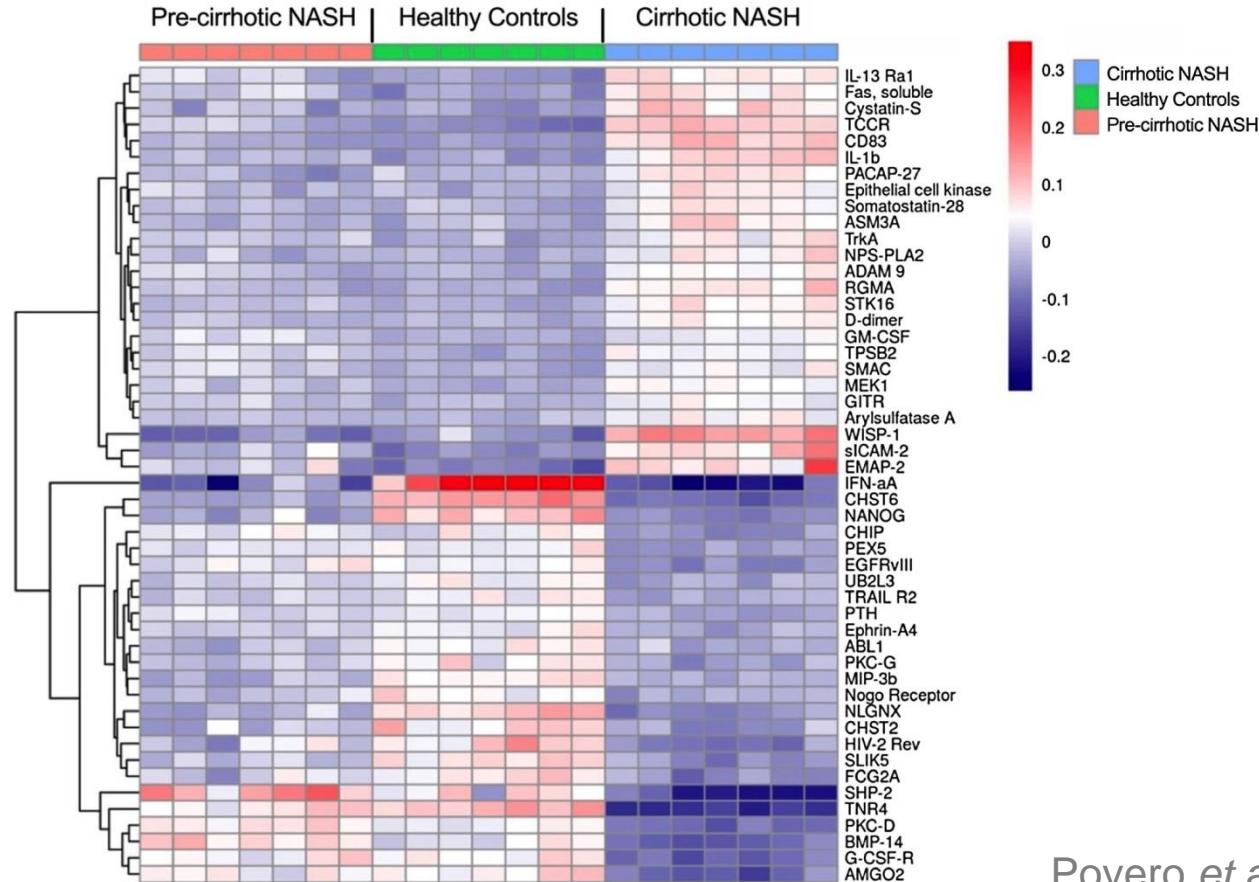


Spectométrie de masse

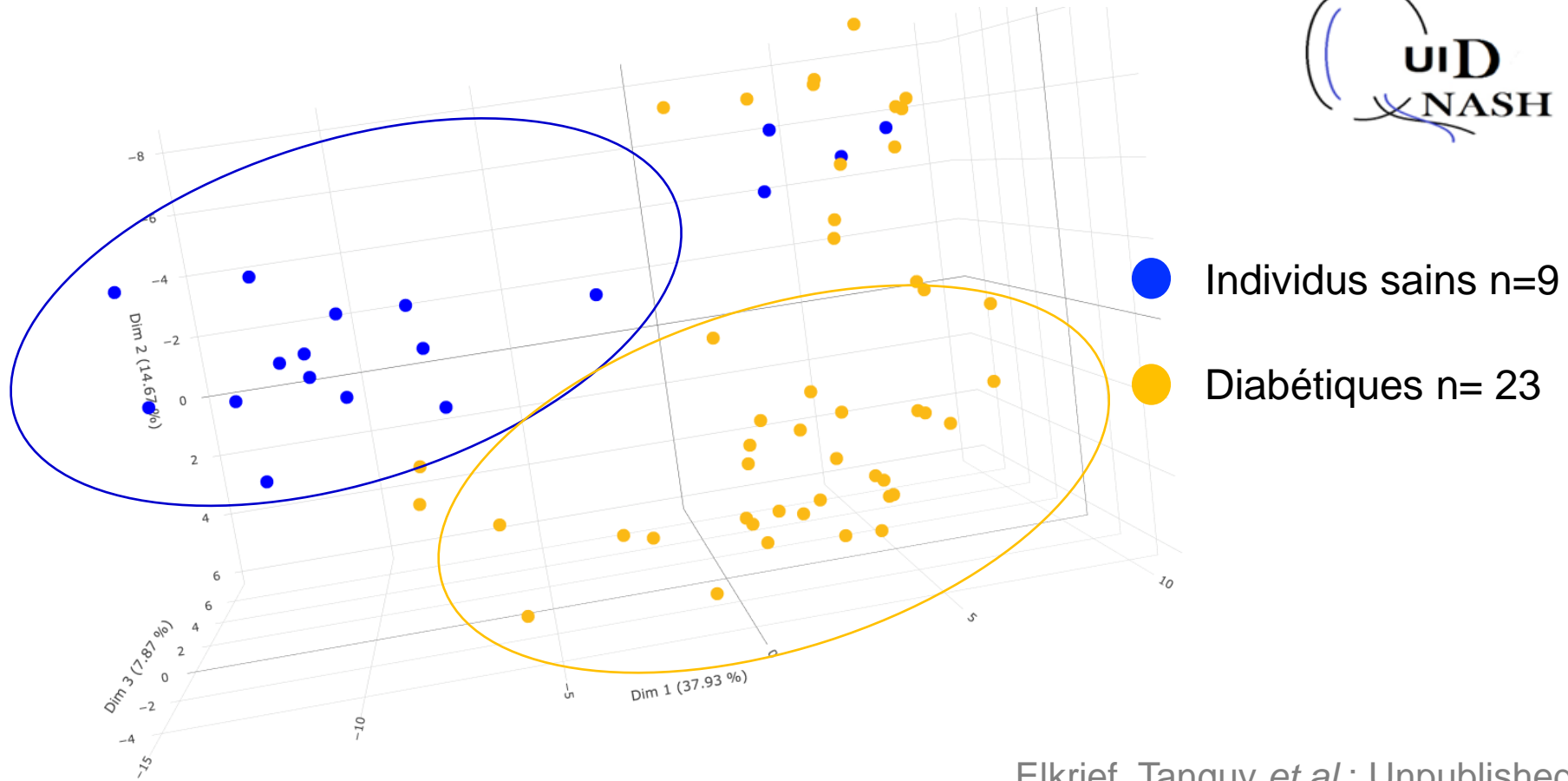
VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie



Protéines vésiculaires dans la stéatopathie métabolique

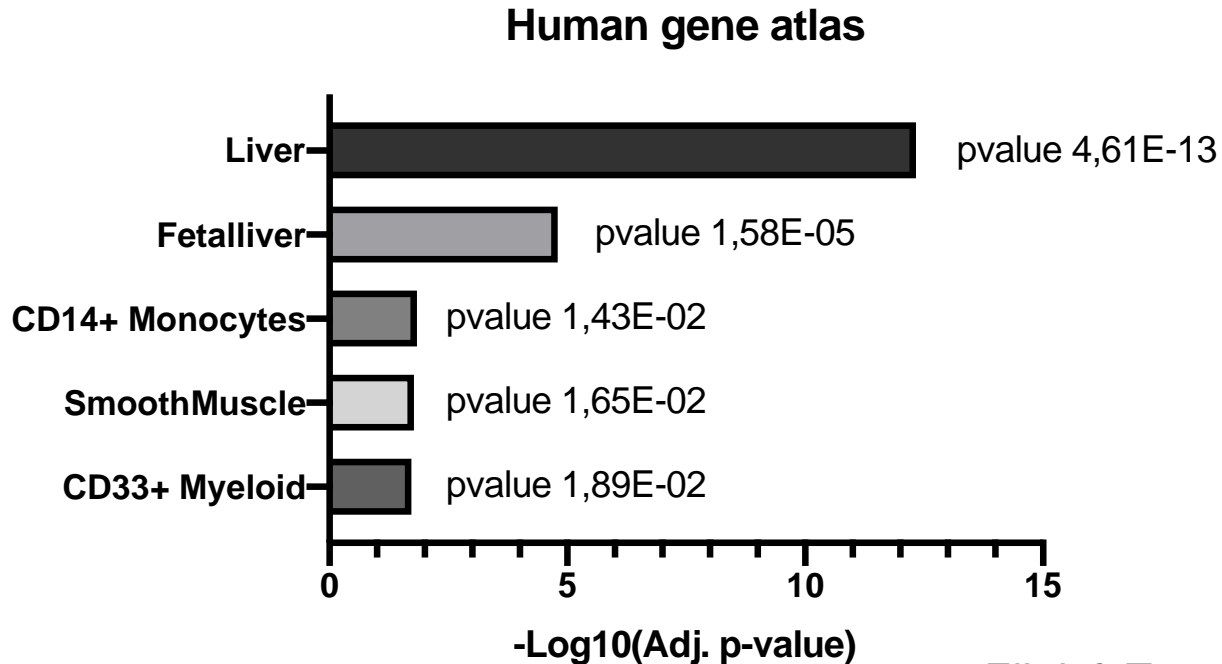


Protéines vésiculaires dans la stéatopathie métabolique

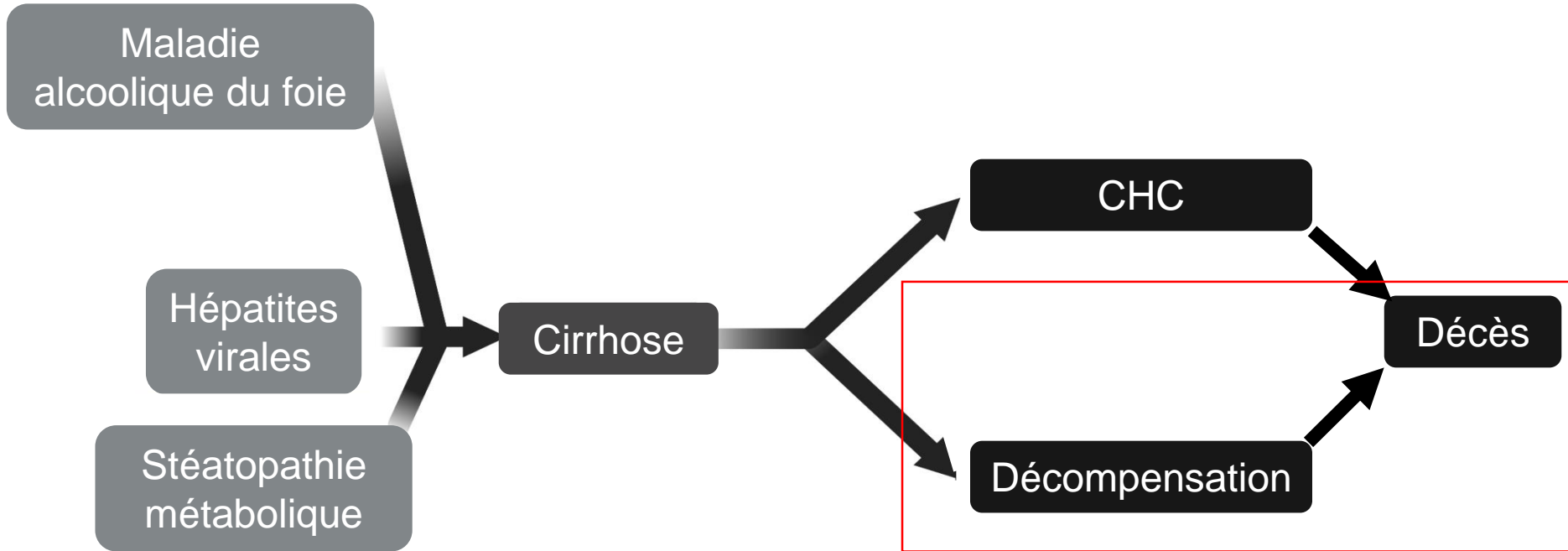


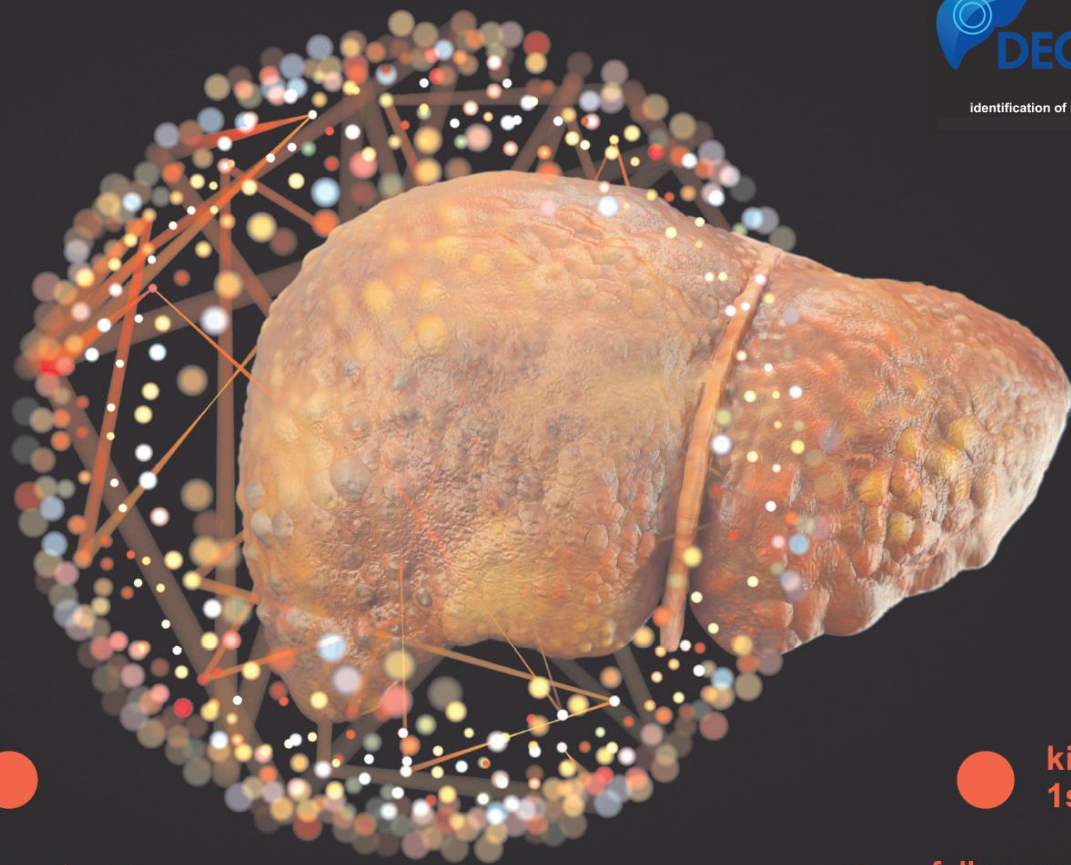
Protéines vésiculaires dans la stéatopathie métabolique

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




www.decision-for-liver.eu

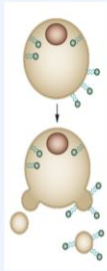
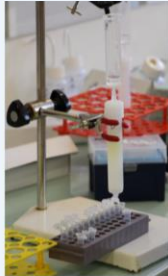


VEs et décompensation aiguë de cirrhose


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



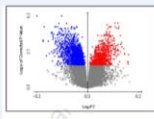
Isolation
de VEs



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



Protéomique
sur VEs

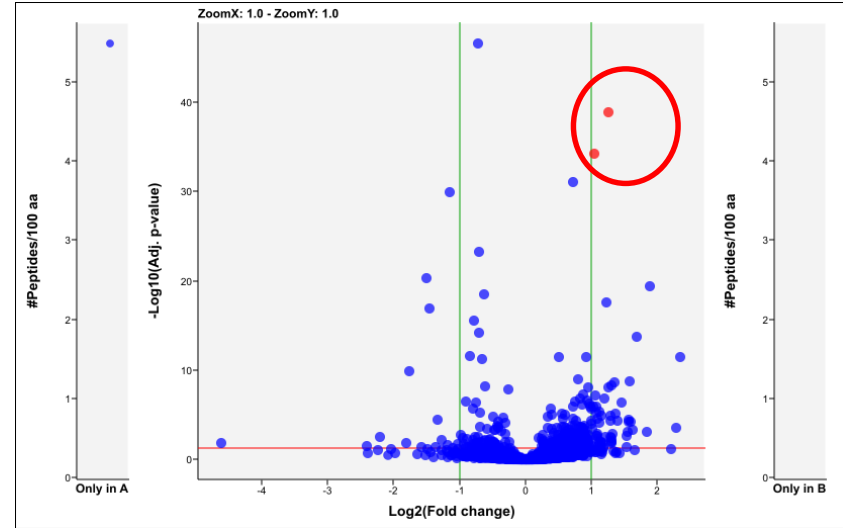
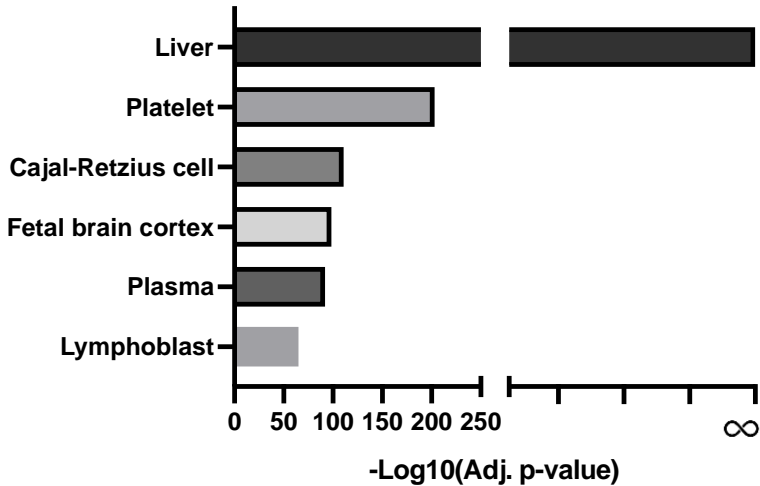


Identification de
3 candidats



Protéines de VEs dans la décompensation

UniProt Tissue DAVID



Vivant à 3 mois


Décédé à 3 mois

Valainathan, Tanguy *et al.*; Unpublished

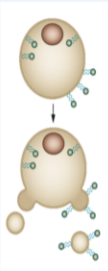
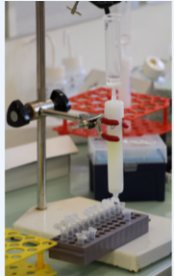


VEs et décompensation aiguë de cirrhose


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



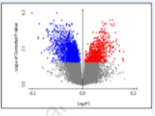
Isolation de VEs



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




Protéomique sur VEs




Identification de 3 candidats

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



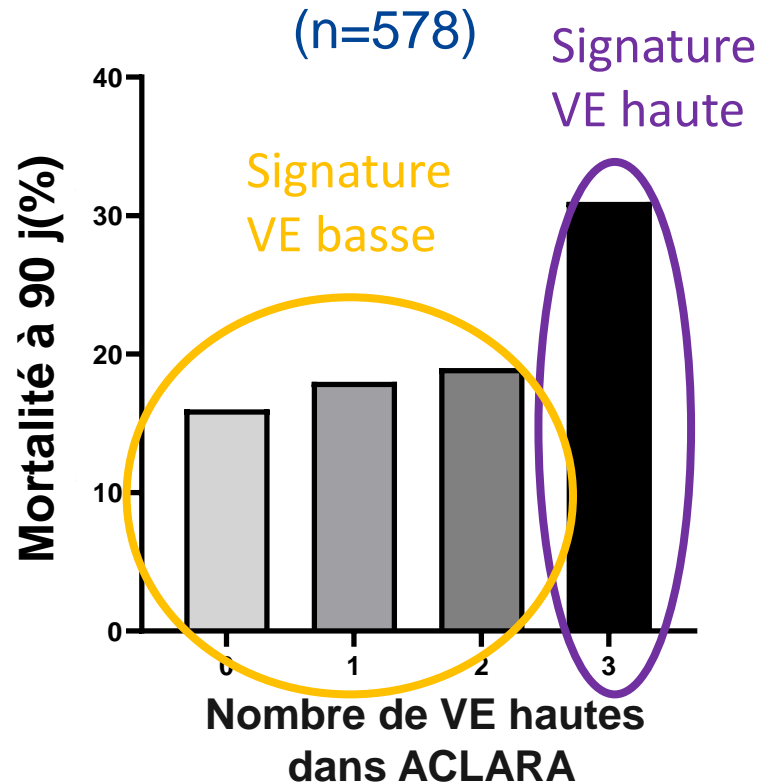
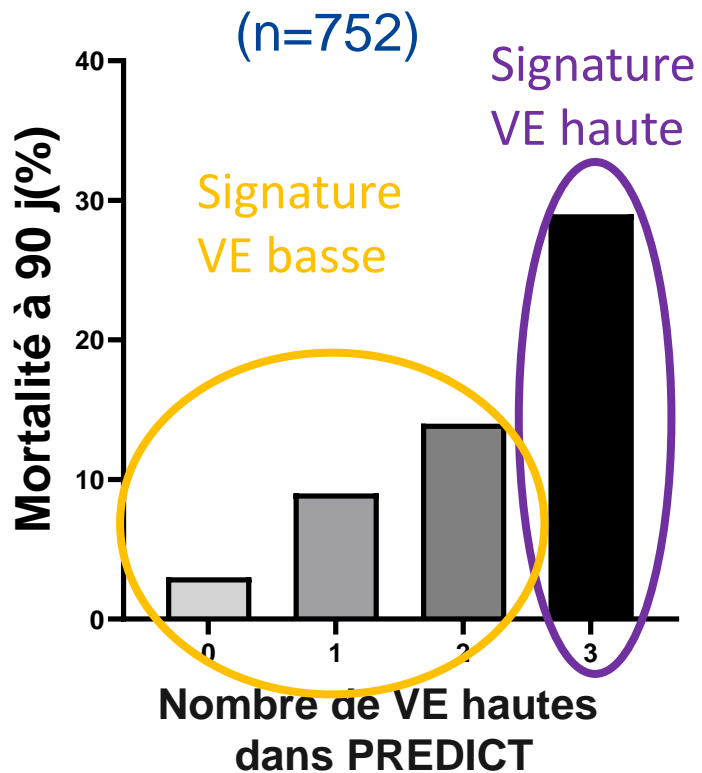
Filtration-ELISA



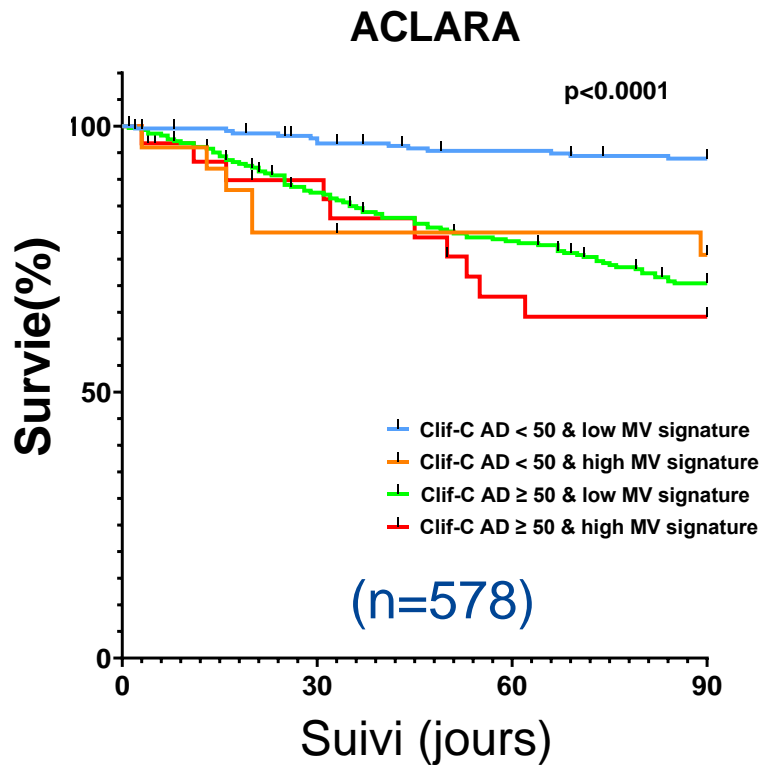
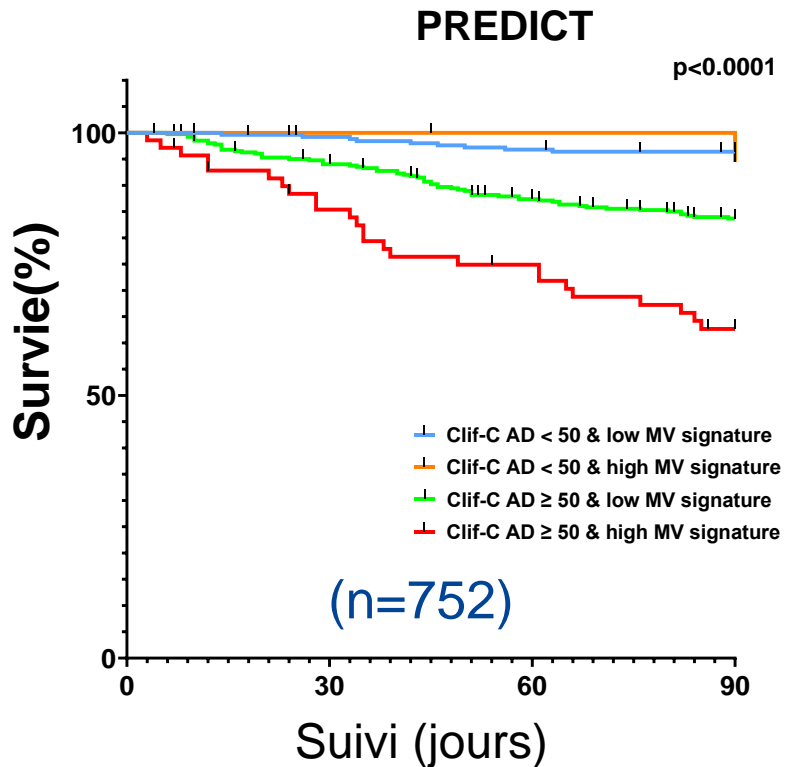
Validation des 3 candidats



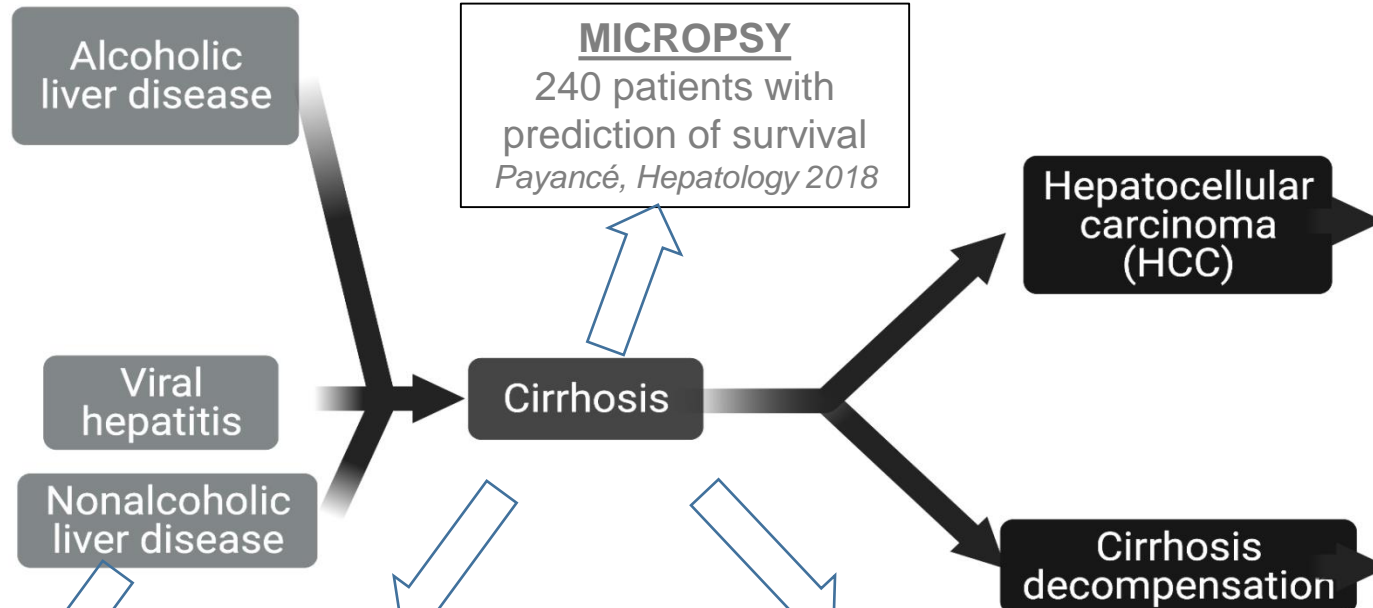
Mortalité à 90j selon le nombre de VE élevées



Les VE améliorent la prédiction de la mortalité



Extracellular vesicles as biomarkers



MICROPSY
240 patients with prediction of survival
Payancé, Hepatology 2018

Hepatocellular carcinoma (HCC)

Cirrhosis

Cirrhosis decompensation



Les Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PHRC)



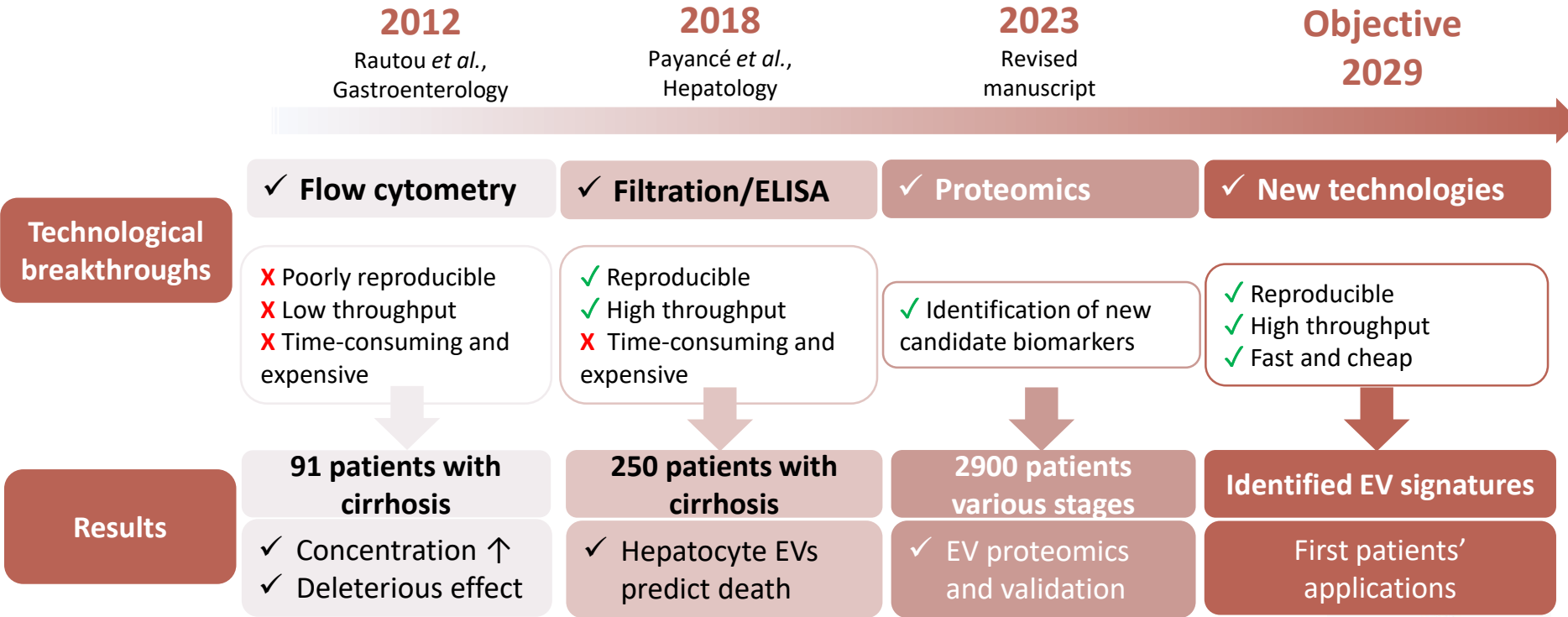
RHU QUID
450 patients with diabetes and ↑ ALT levels

Booster Innovation
500 patients with compensated cirrhosis
Elkrief, J Hepatol 2023

PHRC PROMICE
335 patients with survival
100% inclusions reached

DECISION
1200 patients with decompensated cirrhosis

Extracellular vesicles as biomarkers



Lopez Loreta
award



Appel à projets
« RECHERCHE HOSPITALO-
UNIVERSITAIRE EN SANTE
(RHU) »

Vésicules extracellulaires et maladies du foie

- **Nouveaux biomarqueurs**

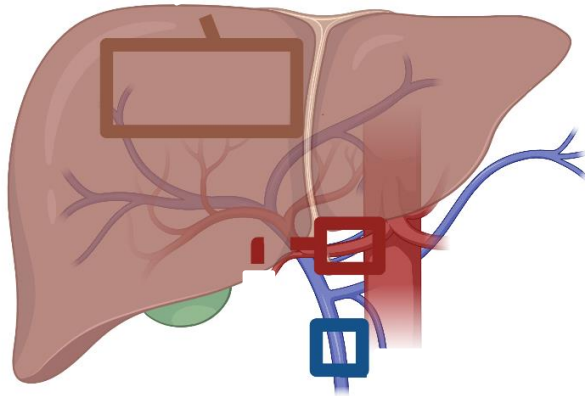
Thietart & Rautou, J Hepatol 2020

- **Vecteurs d'information intercellulaire**

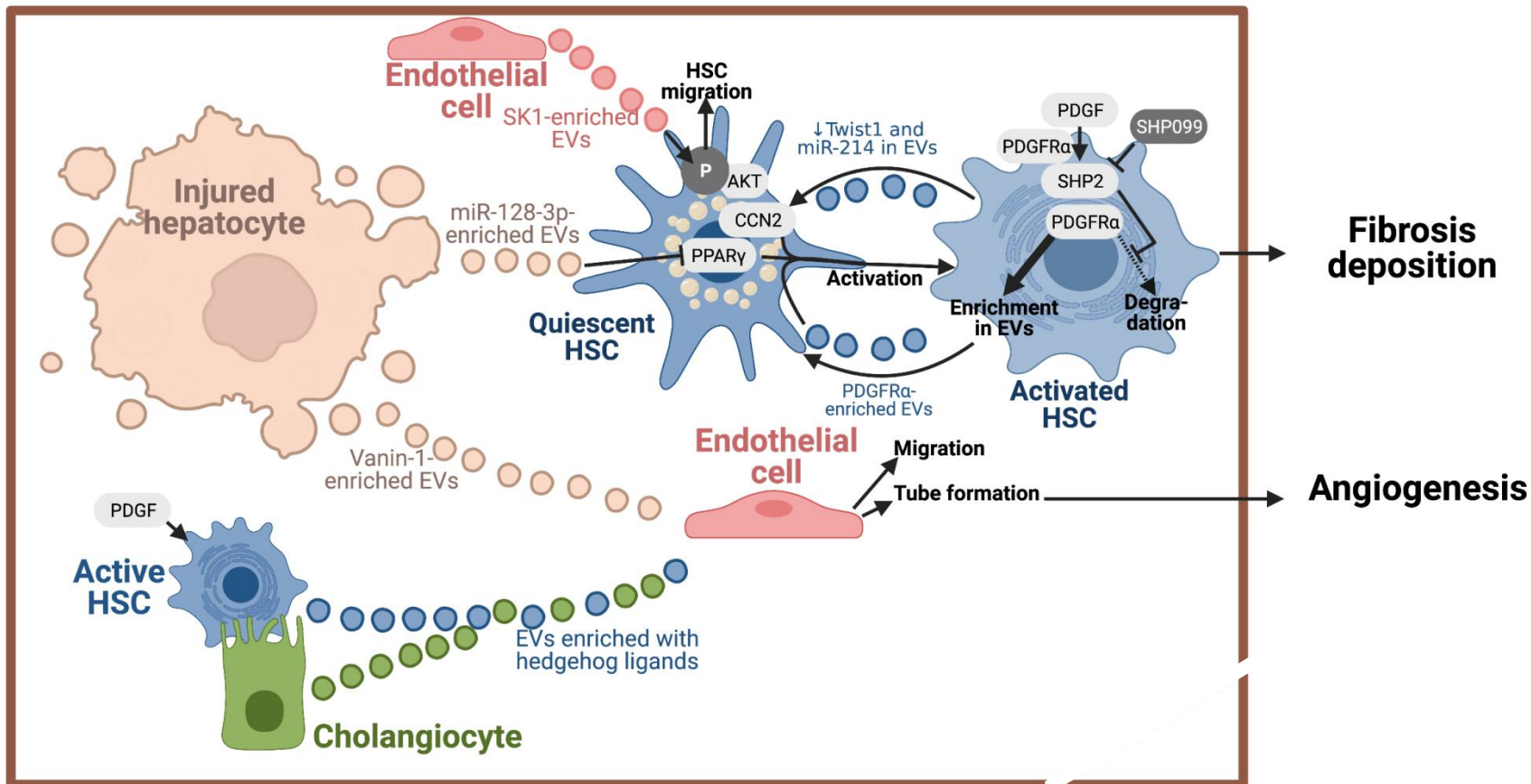
Kostallari *et al.*, Adv Rev Drug Disc 2021

EVs: vectors of information in cirrhosis

Hepatic
parenchyma

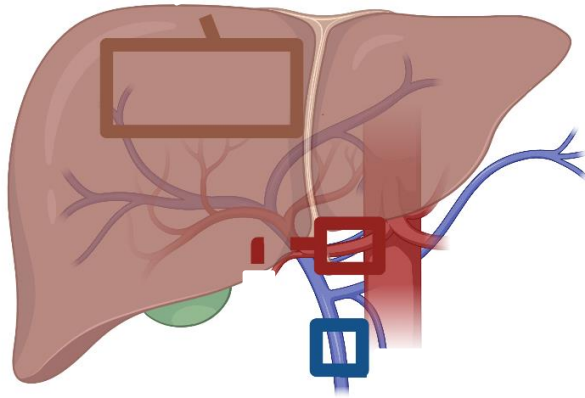


EVs: vectors of information in cirrhosis

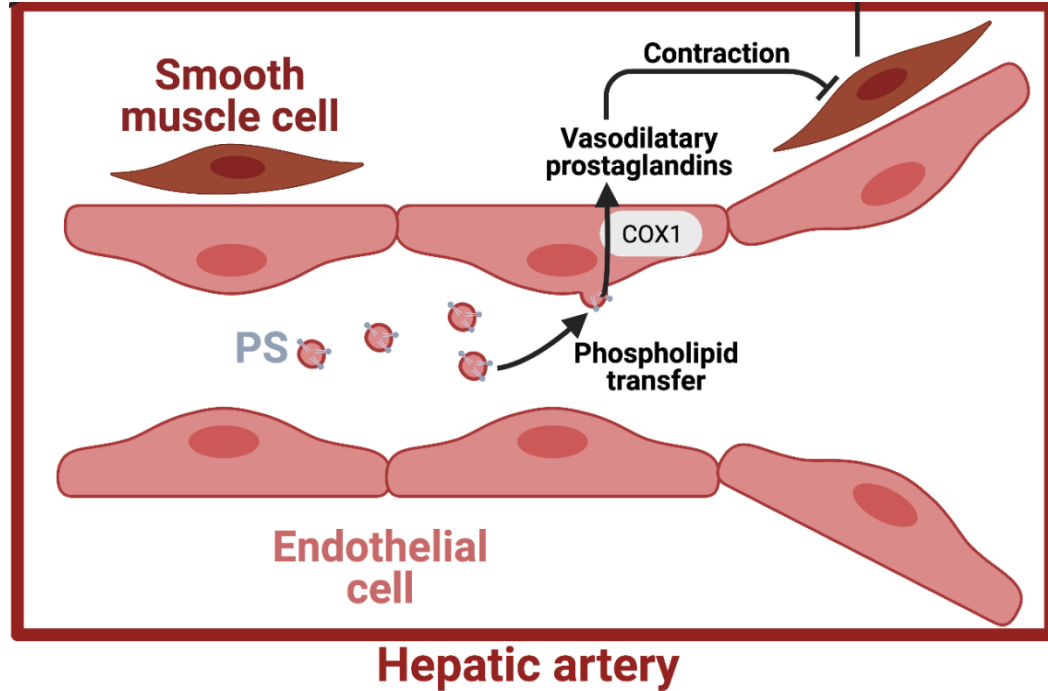
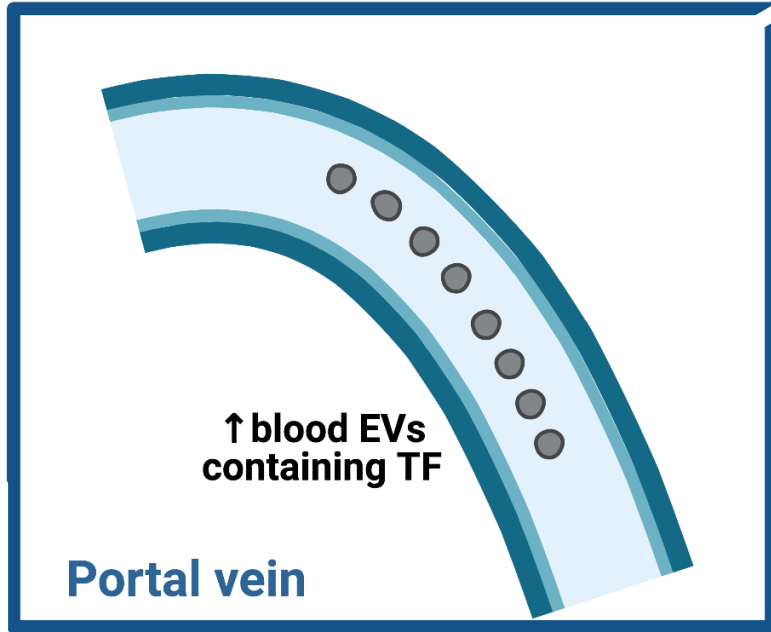


EVs: vectors of information in cirrhosis

Hepatic
parenchyma



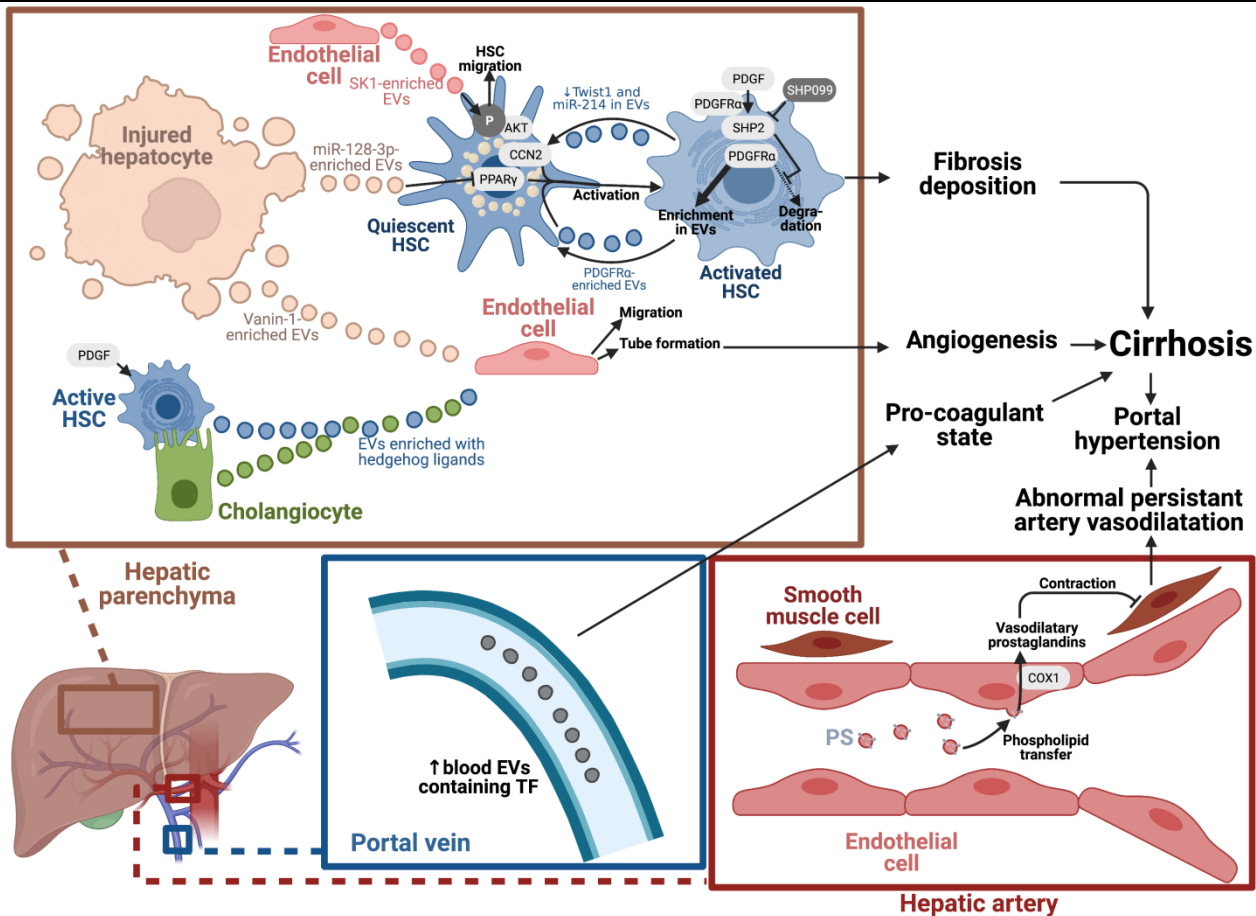
EVs: vectors of information in cirrhosis



Rautou, Hepatology 2014
Rautou, J Hepatol 2016

Rautou, Gastroenterology 2012

EVs: vectors of information in cirrhosis



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



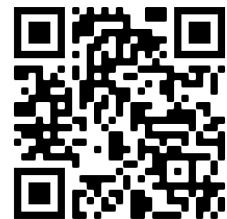
Inserm U1149 – ATIP AVENIR, www.rautoulab.com/
Team “vessels in liver diseases”



EF CLIF
EUROPEAN FOUNDATION
FOR THE STUDY OF
CHRONIC LIVER FAILURE



Get these slides:



Les Programmes Hospitaliers
de Recherche Clinique
(PHRC)

