



ASSISTANCE  
PUBLIQUE



HÔPITAUX  
DE PARIS



Université  
Paris Cité

# Les vésicules extracellulaires : des biomarqueurs prédictifs de l'évolution de la cirrhose

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



# Team “Vessels in liver diseases”



Extracellular Vesicles  
as biomarker

Marion Tanguy  
(lab manager)

Louise Biquard  
(post-doc)

Shantha Valainathan  
(CCA)

Laure Elkrief (PUP)



Extracellular vesicles  
as effectors

Antoine Wawrzyniak  
(PhD student)



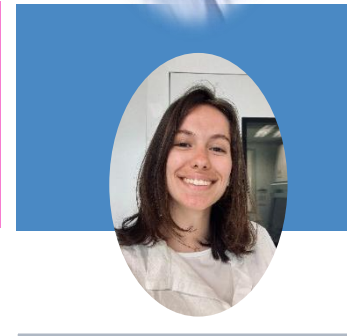
Endothelial senescence

Johanne Poisson  
(MCUPH) Nadia Ciriaci (post-doc)  
Pierre Gay (CCA)



Coagulation and  
vascular liver diseases

Alix Riescher (CCA)  
Lise Bertin (PhD  
student)



MASLD and  
cardiovascular  
system

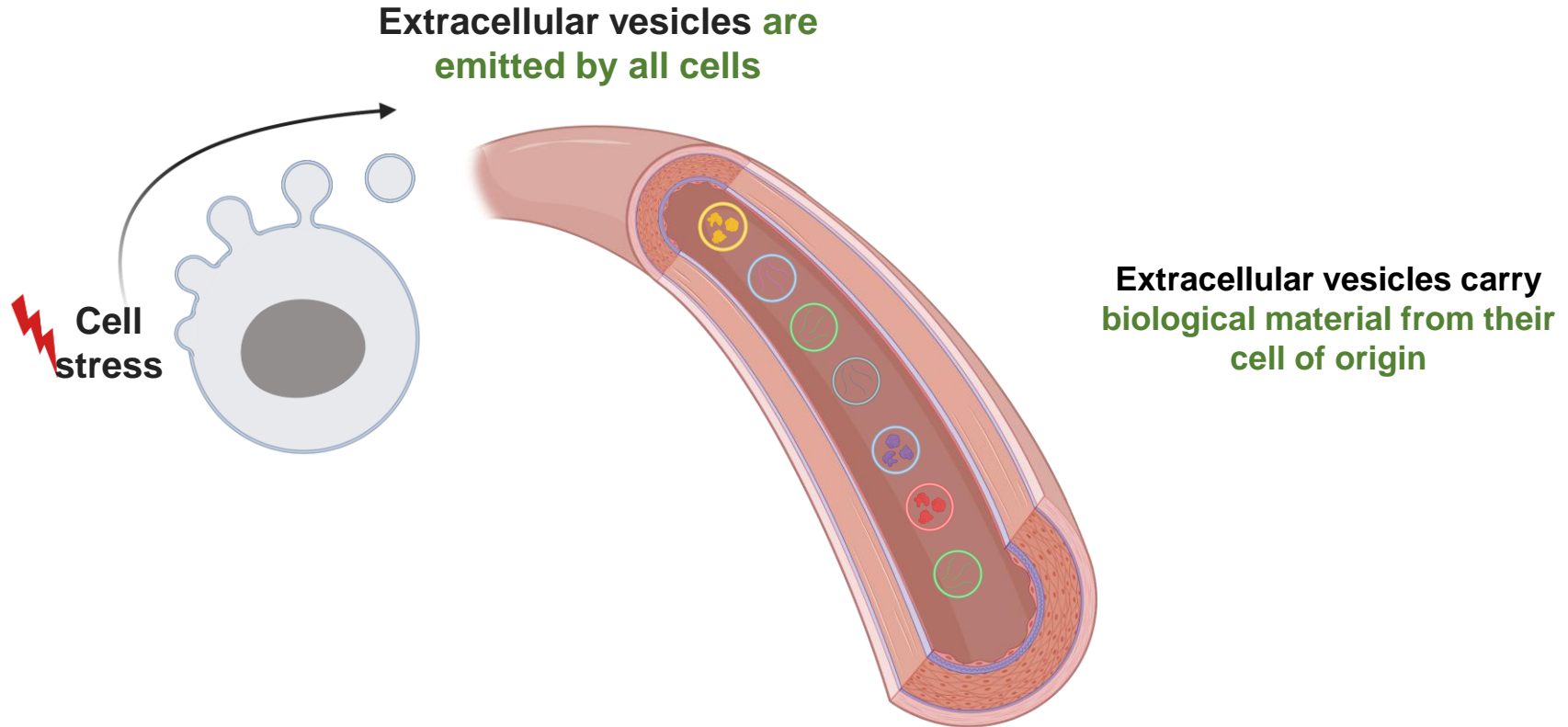
Thaïs Azevedo  
(PhD student)



Solène Rousseau (IE) / Alix Cointet (IE) / Lara Caralho (IE)



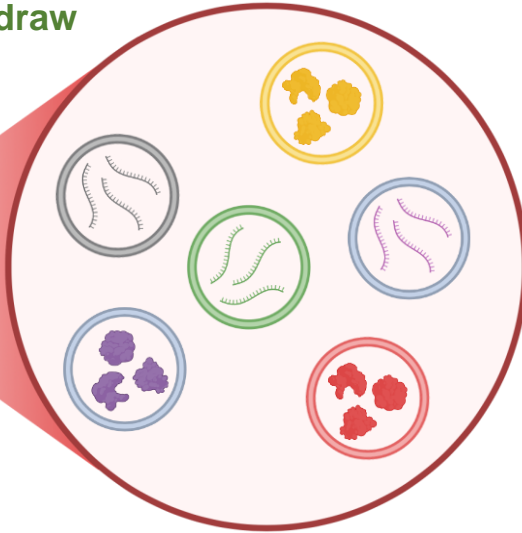
# Que sont les vésicules extracellulaires?



# VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie

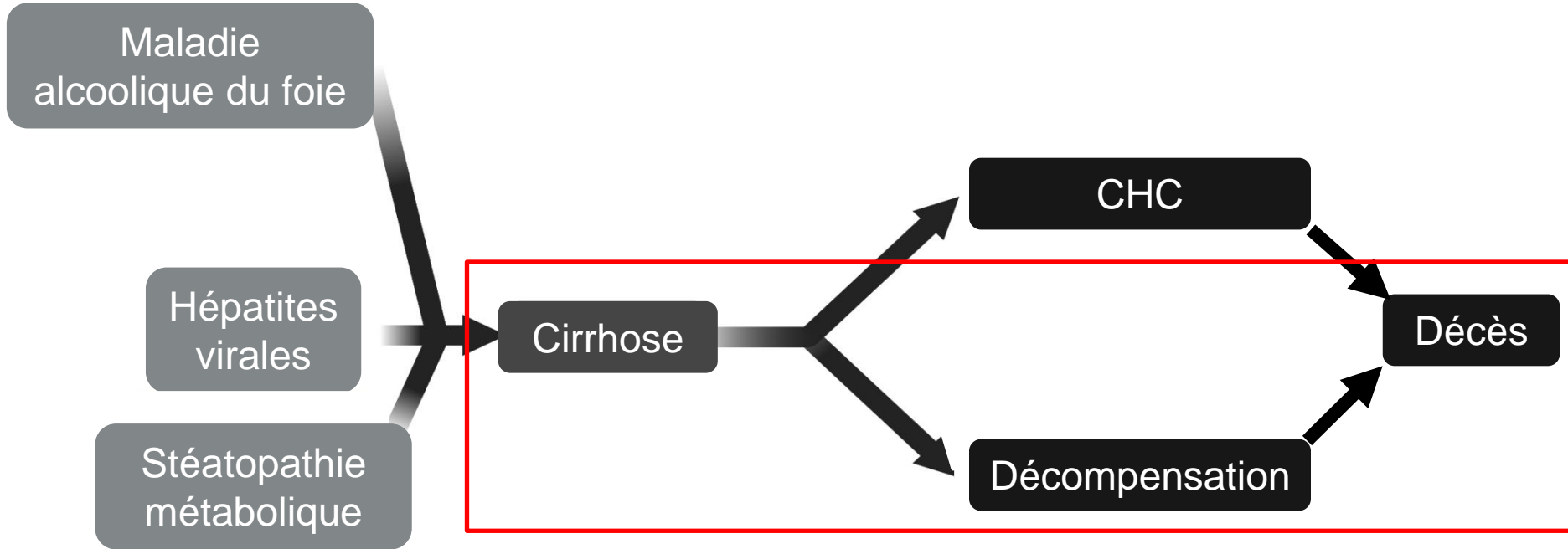


**For the patient:**  
a simple blood draw



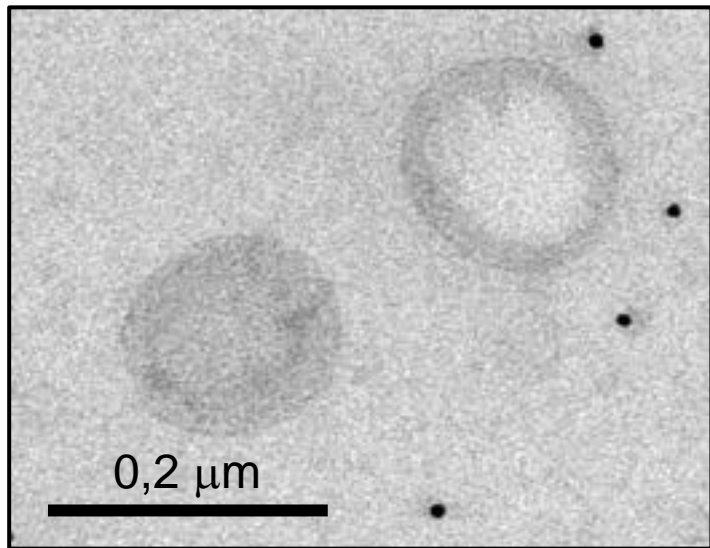
**We leverage**  
extracellular vesicles

# VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie

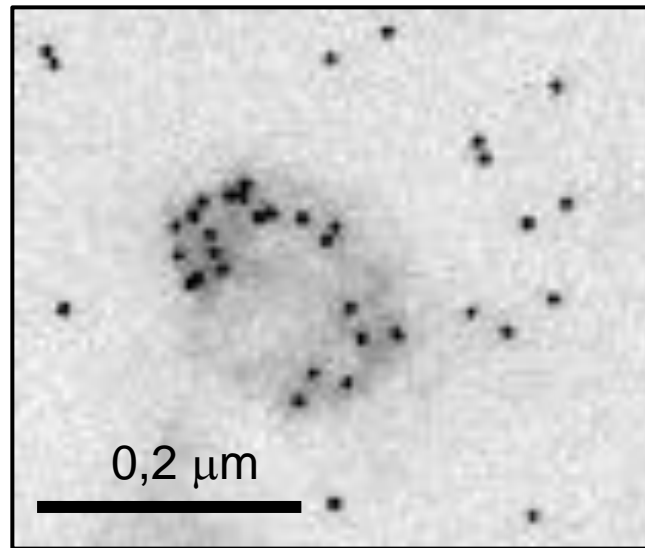


# ↑ des VE hépatocytaires plasmatiques dans la cirrhose

Individus sains



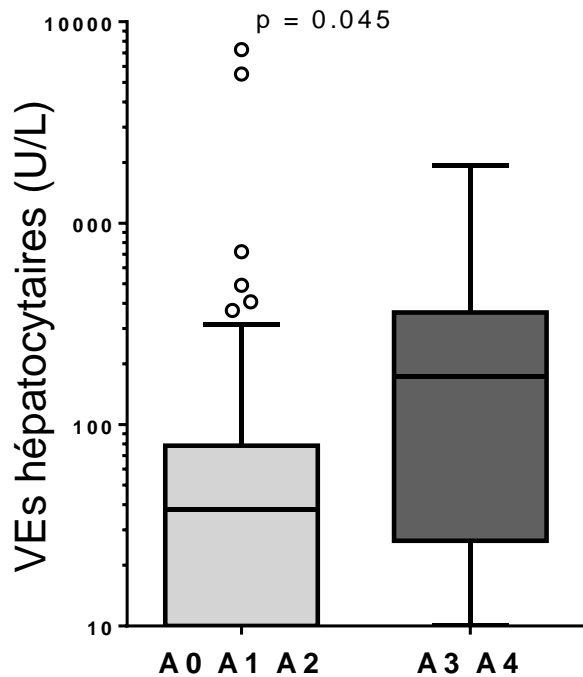
Patient avec cirrhose



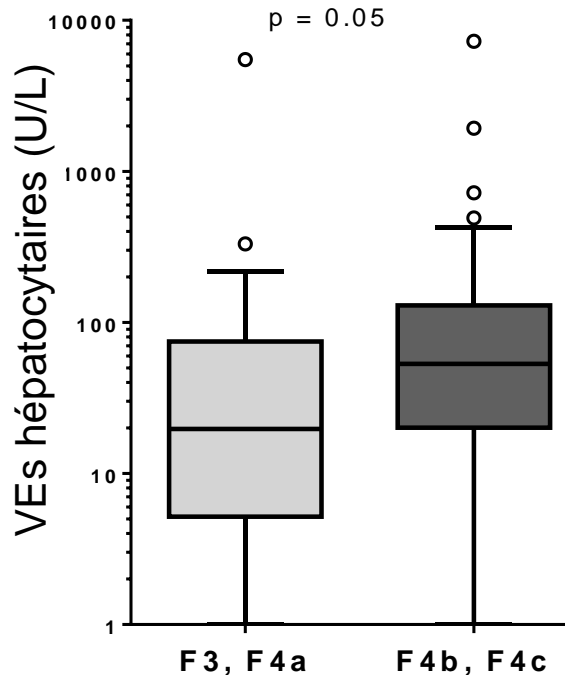
MET; marquage anti-CK18

# Facteurs influençant les taux de VEs hépatocytaires

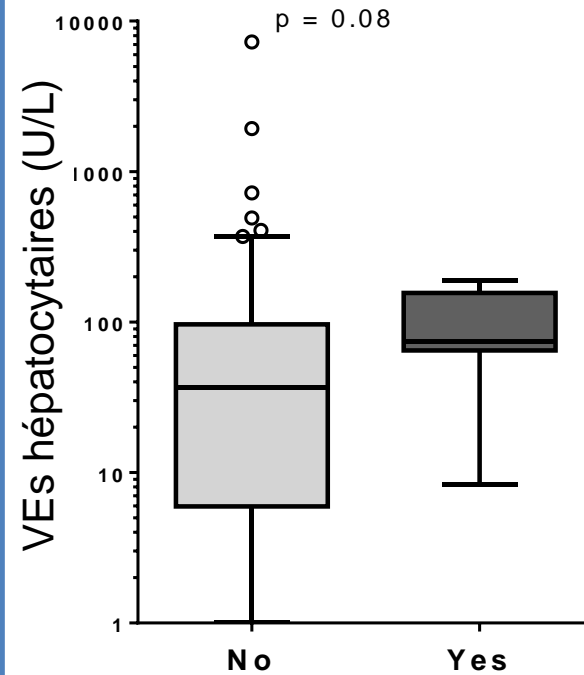
## Activité histologique



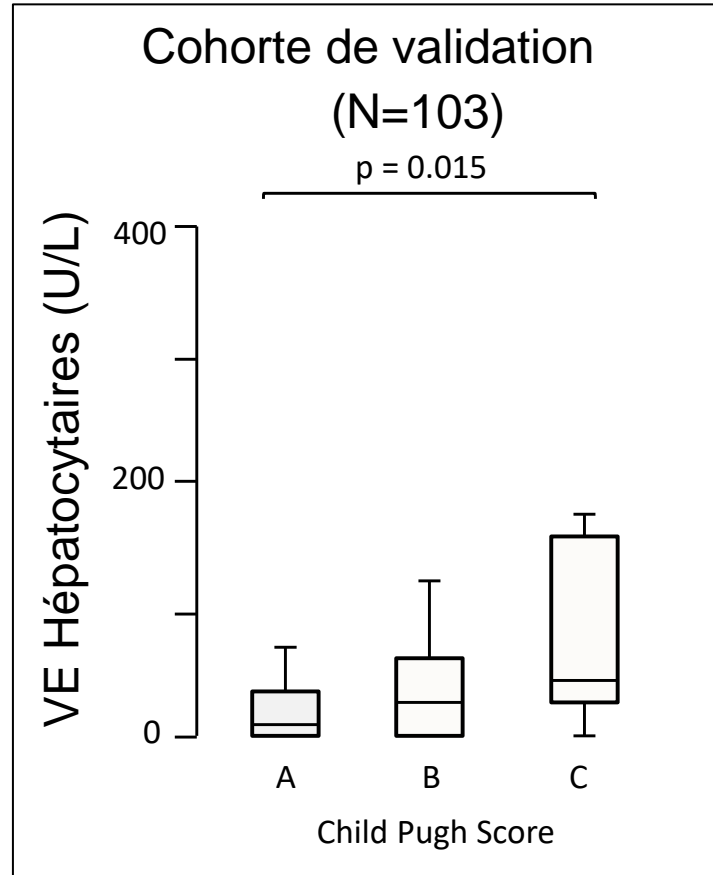
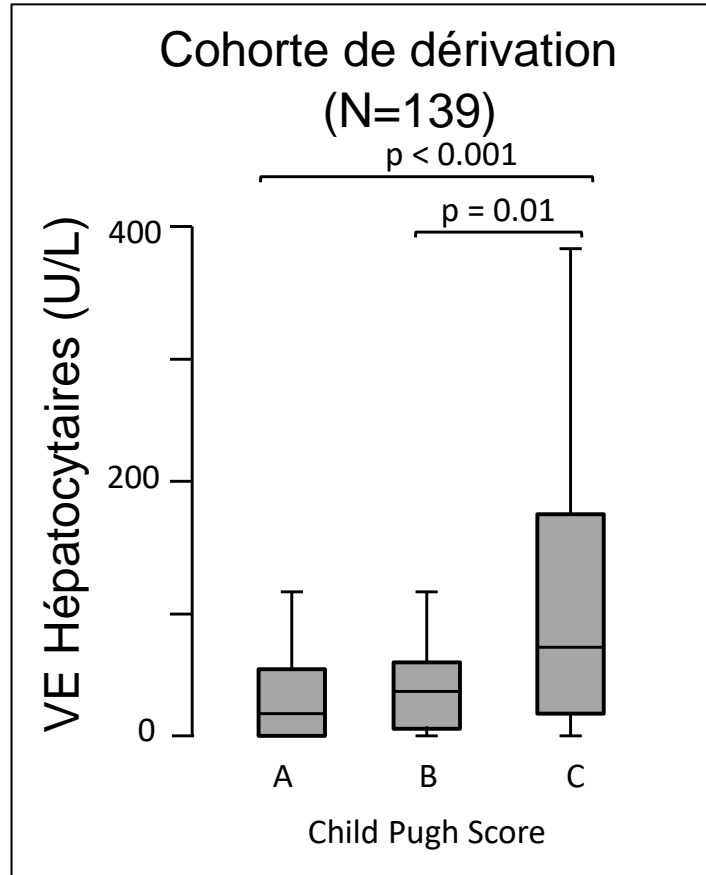
## Fibrose



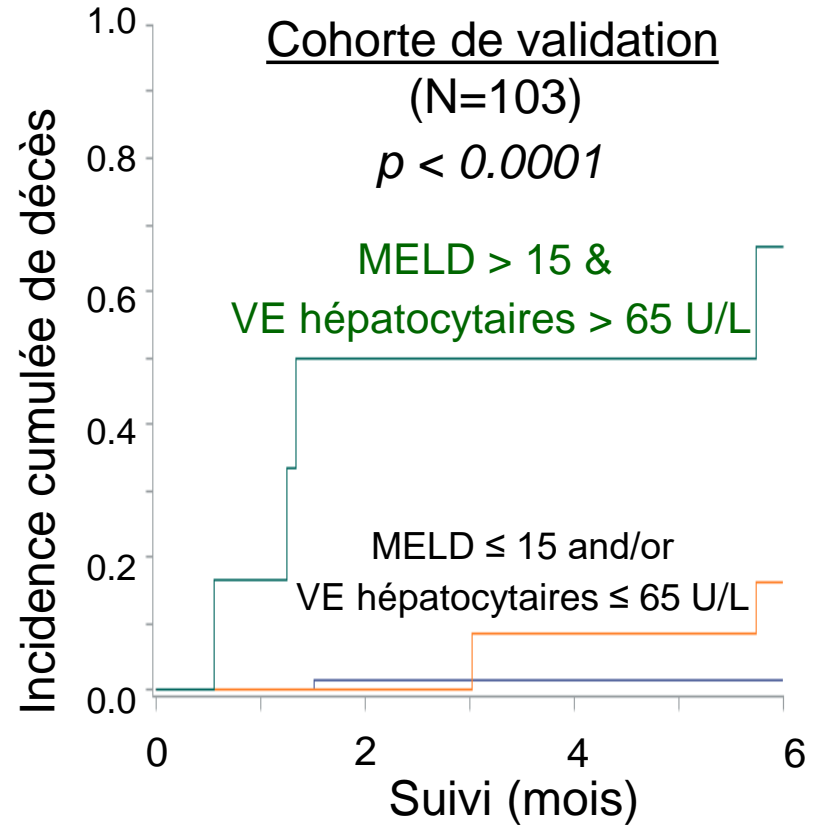
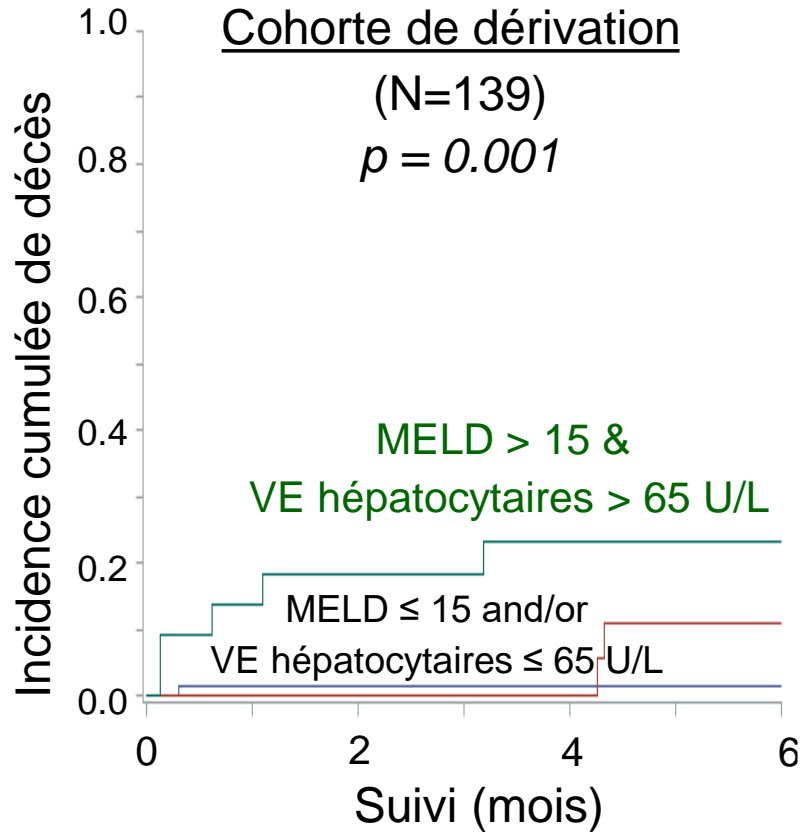
## Apoptose



# ↑ des VE hépatocytaires plasmatiques dans la cirrhose



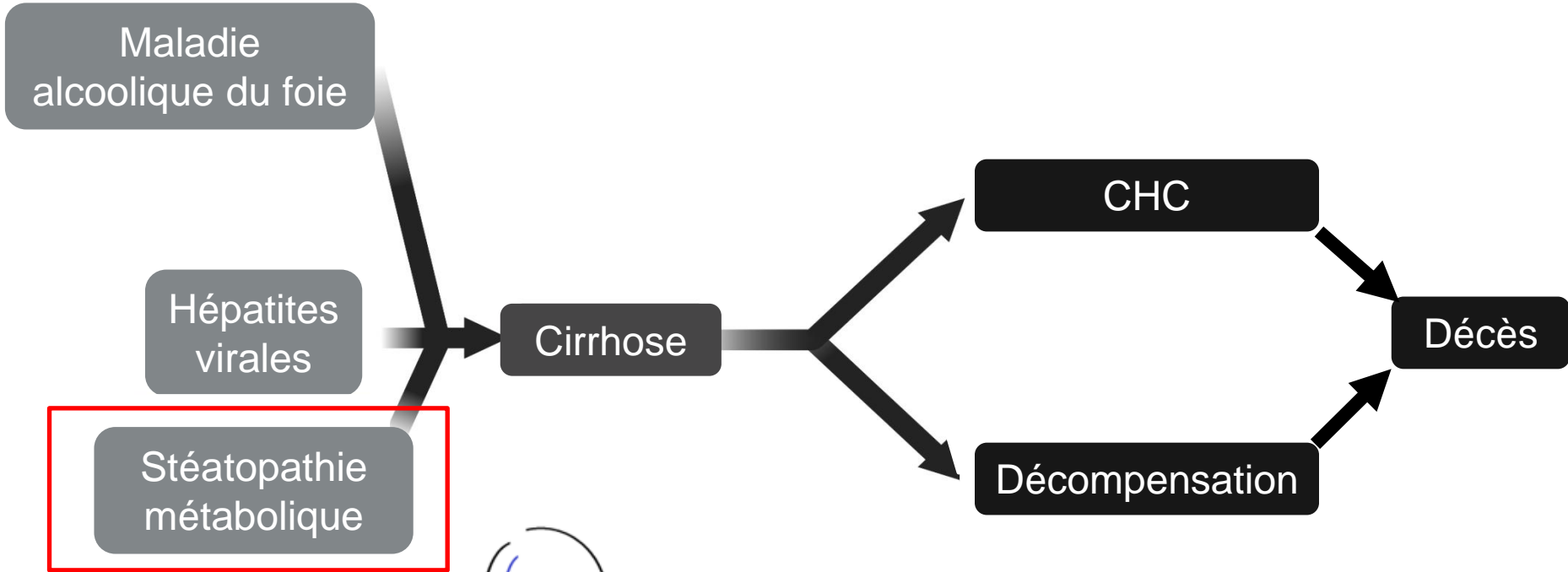
# Les VEs hépatocytaires prédisent la mortalité



Analyses par risques compétitifs

Payancé *et al*, Hepatology 2018

# VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie



# Analyse protéomique de VE plasmatisques

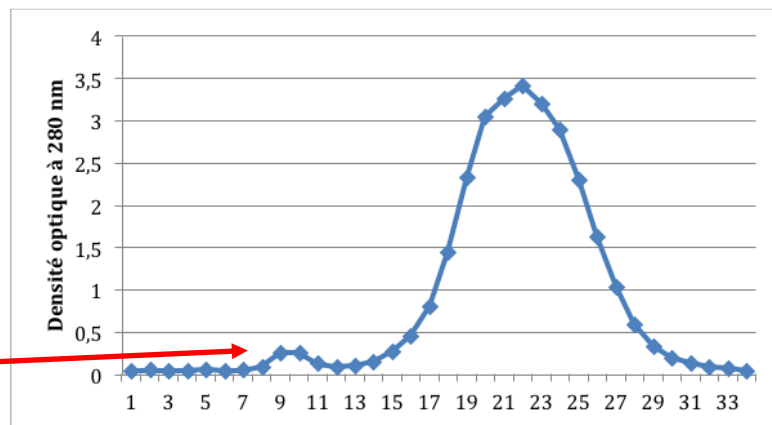
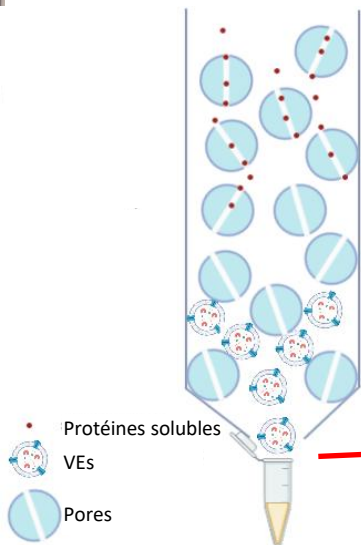
Plasma pauvre  
en plaquettes

Chromatographie par  
exclusion de taille

Fractions 5-  
11 collectées

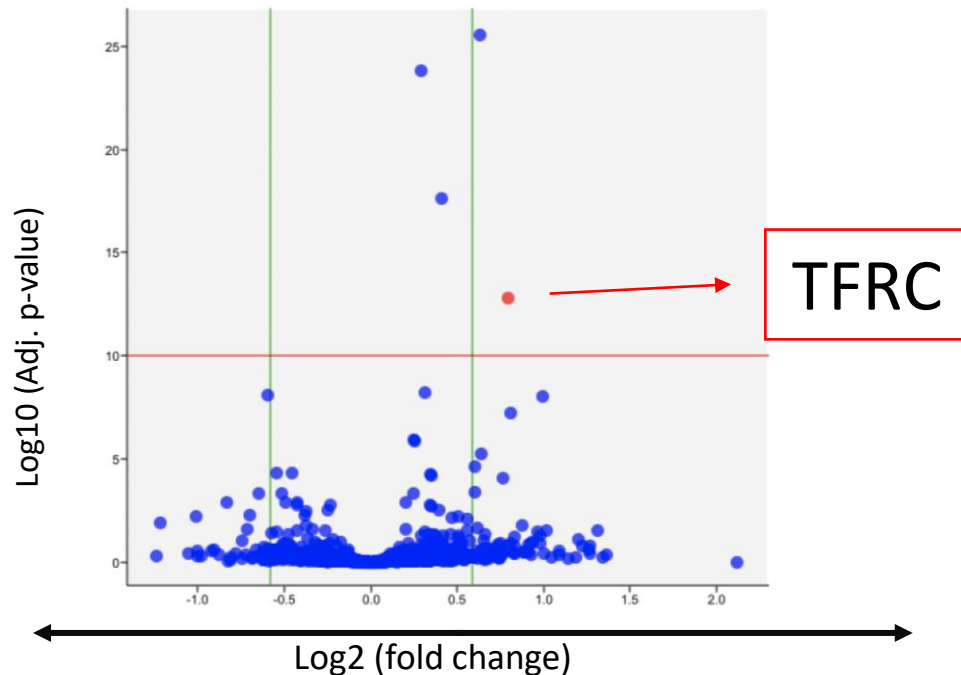
Centrifugation  
20 500g 2h

Lyse en  
triton



Spectométrie de  
masse

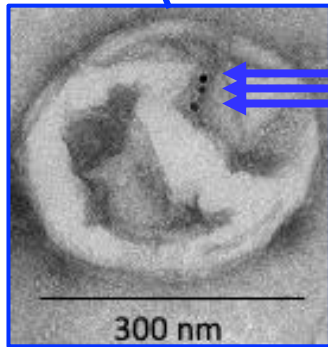
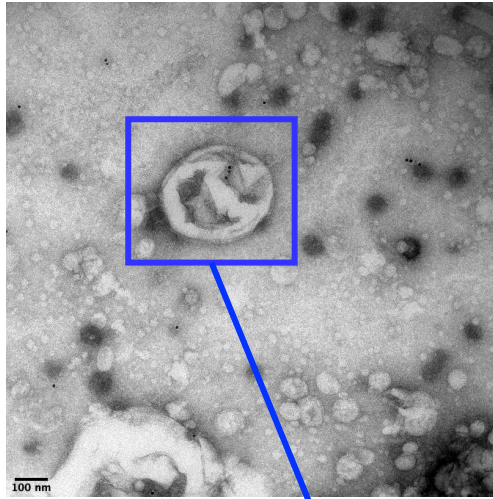
# Analyse protéomique de VE plasmatisques



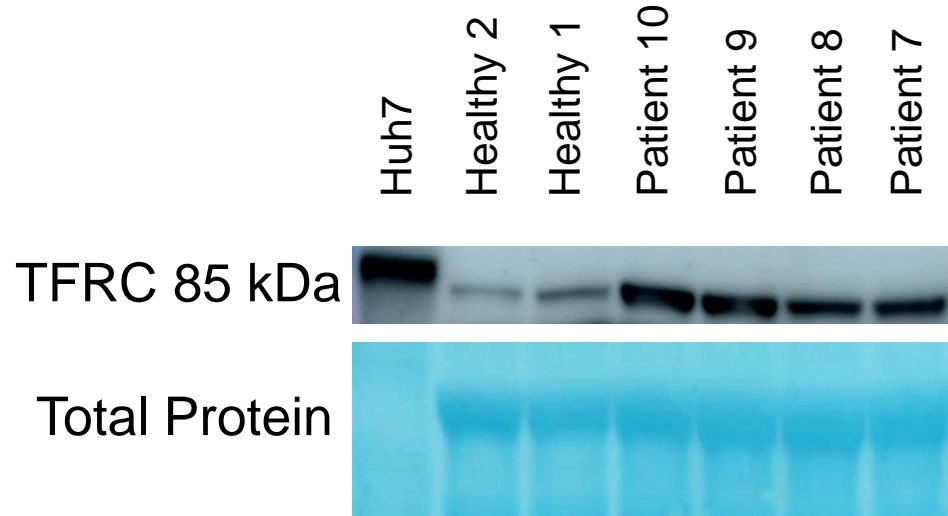
Protéines augmenté dans  
les patients MASL  
(n=8)

Protéines augmenté dans les  
patients MASH  
(n=15)

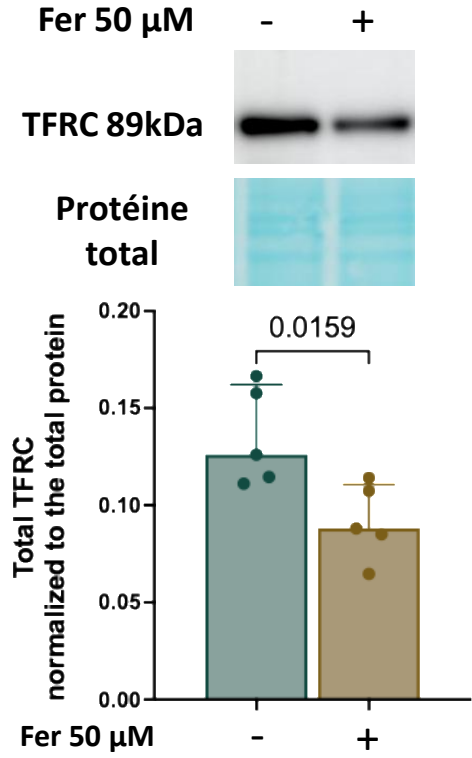
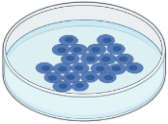
# Marquage TFRC sur les VEs



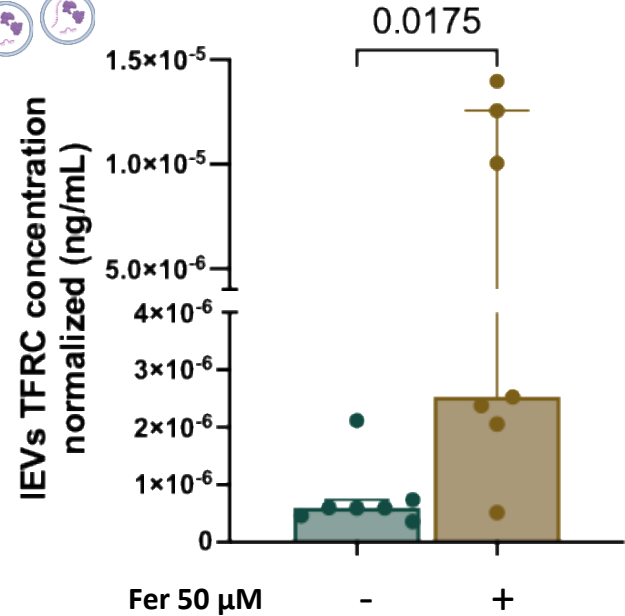
MET : marquage anti-TFRC



# Les Huh7 traitées avec du fer relarguent des VEs TFRC+

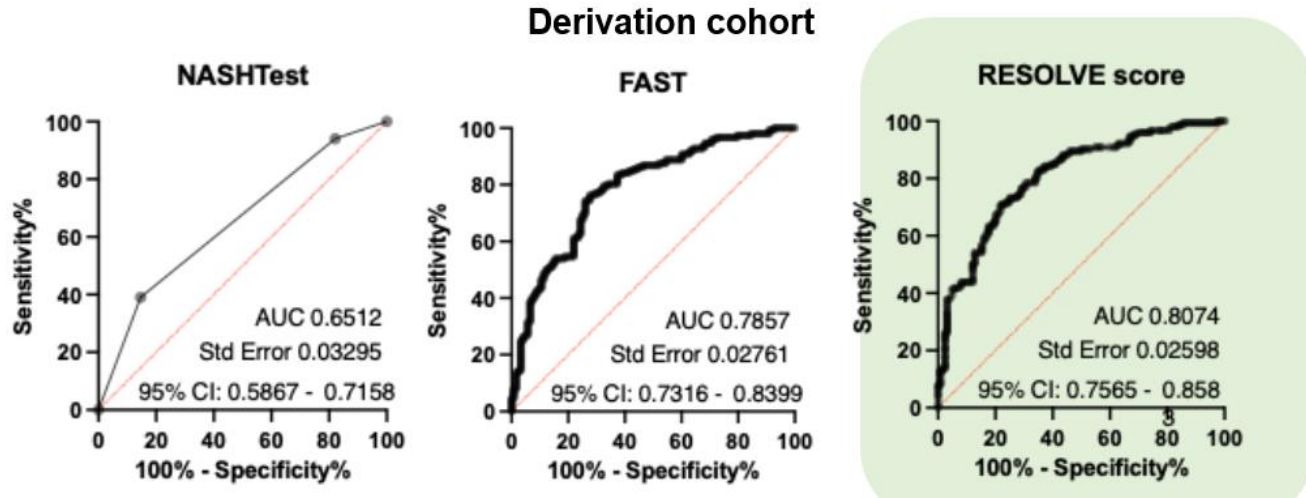


Fer  $\rightarrow$   $\downarrow$  TFRC cellulaire



$\rightarrow$  TFRC relargué dans les VE

# A new test to detect MASH based on EVs



RESOLVE score encompasses: EVs carrying marker X, sex, and two others biomarkers routinely used in clinical practice

Same in validation cohort

# 1<sup>ère</sup> application : dépister les patients à risque de progression **pour inclure dans les essais cliniques**



Patients avec facteurs de risque



« Screen failures » :  
**50-80 %**



Inclusion dans essais cliniques MASH

Notre solution : l'enrichissement



Patients avec facteurs de risque



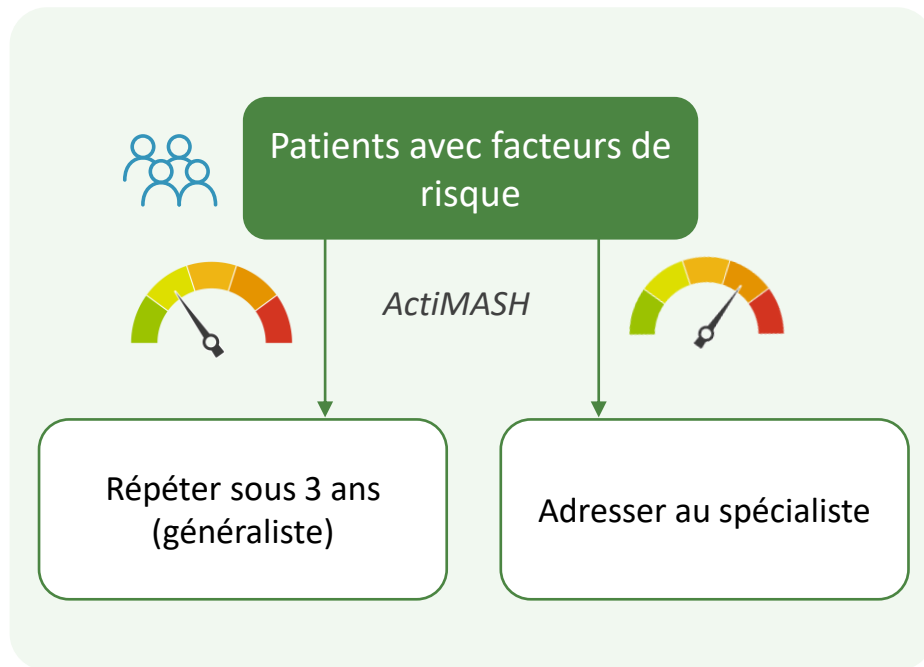
*ActiMASH*



Pas d'inclusion

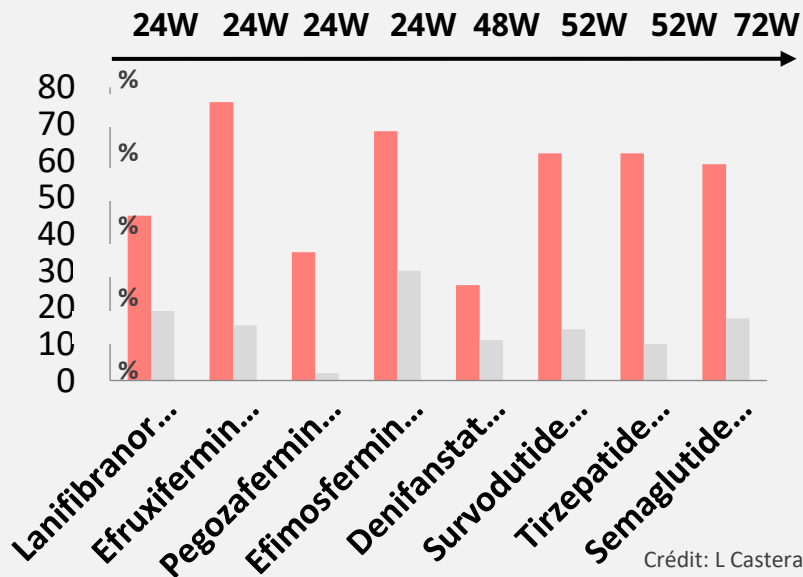
Biopsie pour inclusion

## 2<sup>ème</sup> application : dépister les patients à risque de progression **pour orienter chez le spécialiste**

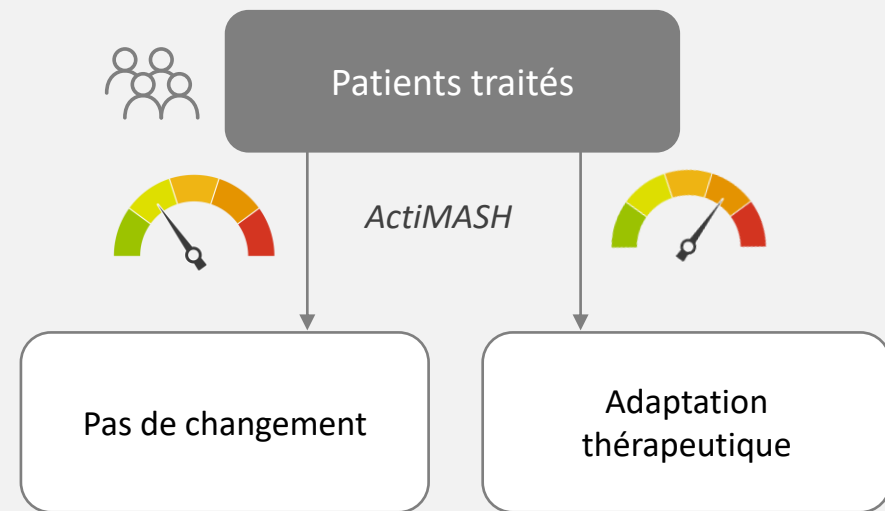


# Deuxième application : suivre l'efficacité des traitements

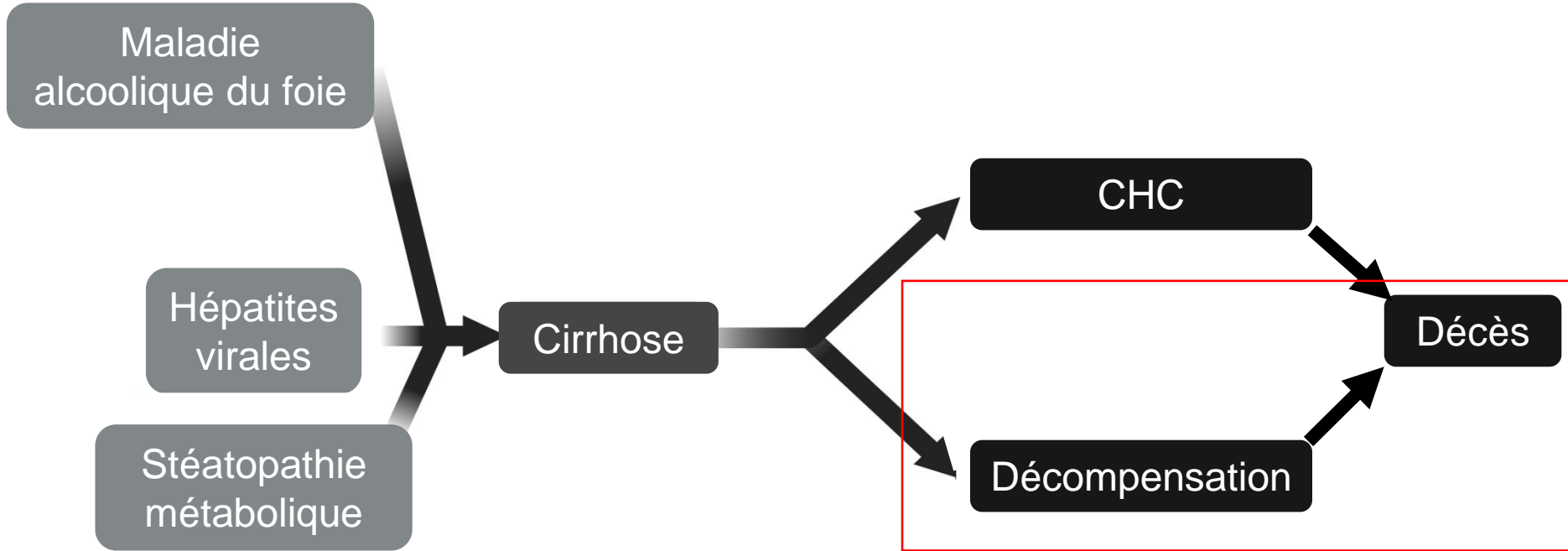
Résolution de la MASH



Notre solution : le suivi thérapeutique



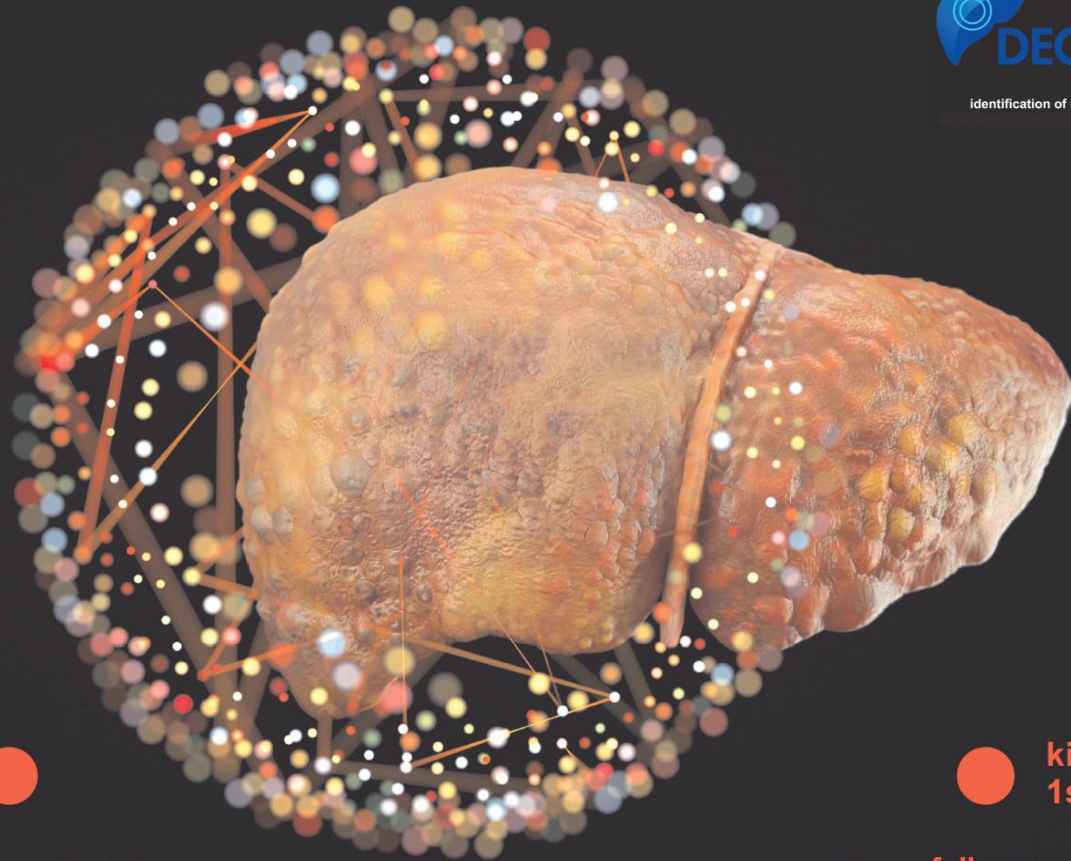
# VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie



# VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie



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



project duration  
5 ½ years



grant amount  
6 million €



10 countries  
21 institutions



kick-off  
1st April 2020



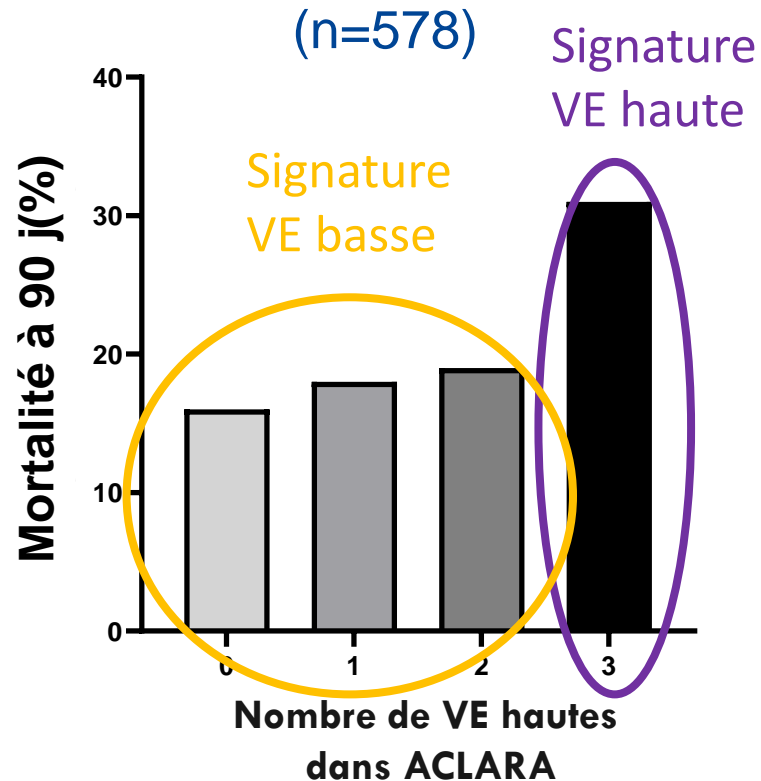
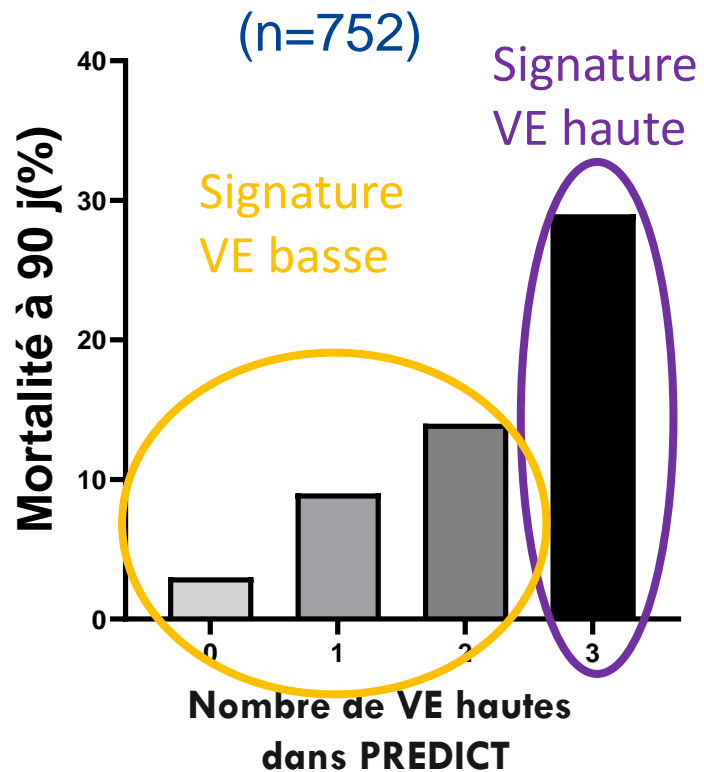
follow us on Twitter  
@decision-for-liver



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



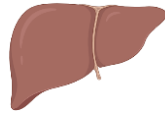
# Mortalité à 90j selon le nombre de VE élevées



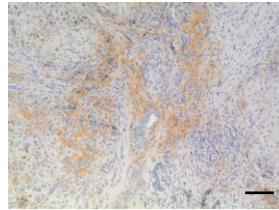
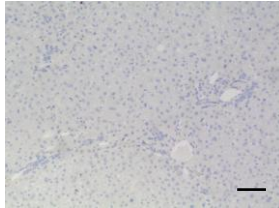
# TNC : TENASCIN C

## Immunohistochimie anti-TNC

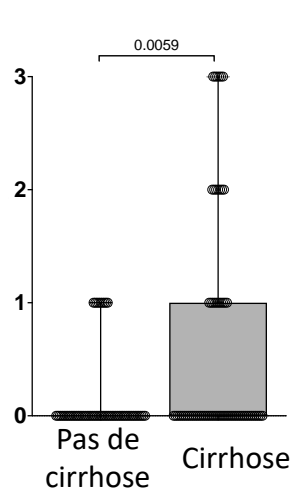
### Foie



Pas de cirrhose  
Cirrhose



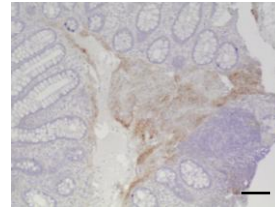
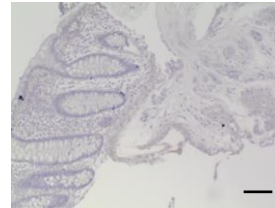
Score de marquage TNC



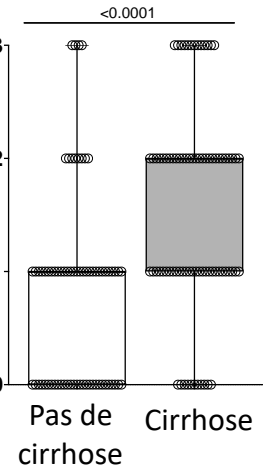
### Colon



Pas de cirrhose  
Cirrhose



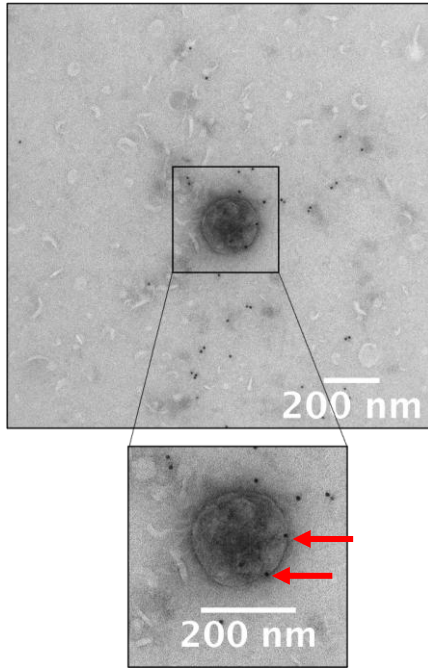
Score de marquage TNC



Cœur, Poumon, Rein, Neutrophile → pas de différence

# FCGBP : Fc Gamma Binding Protein

MET  
marquage anti-FCGBP

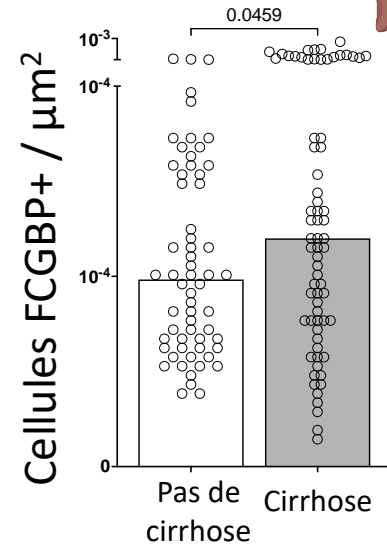
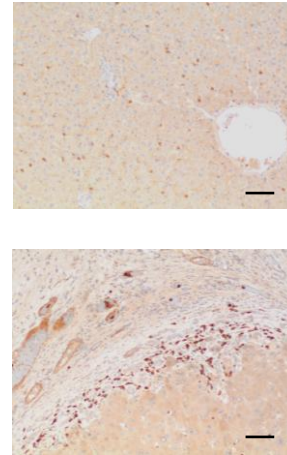


Immunohistochimie  
anti-FCGBP

Foie

Pas de cirrhose

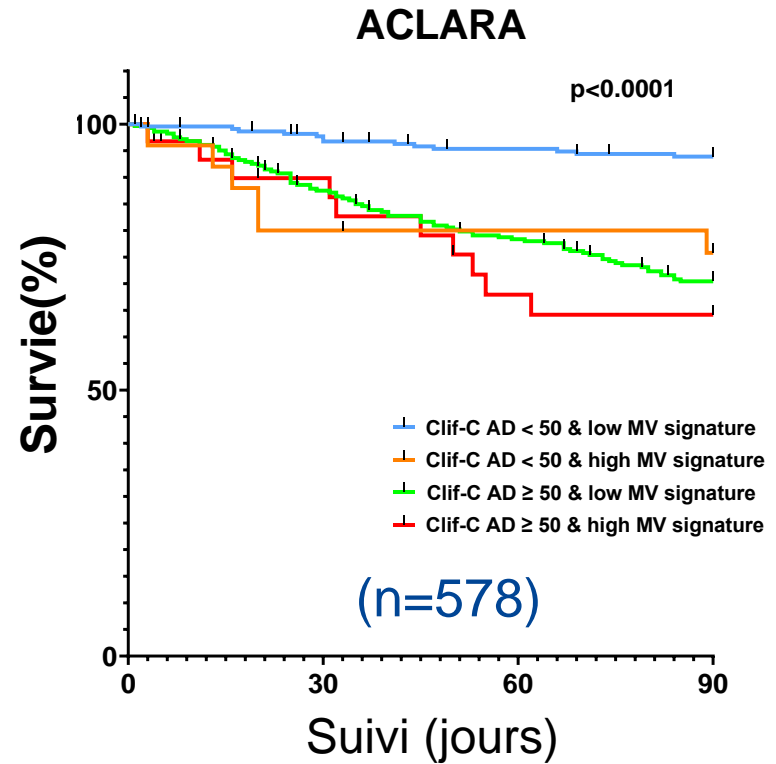
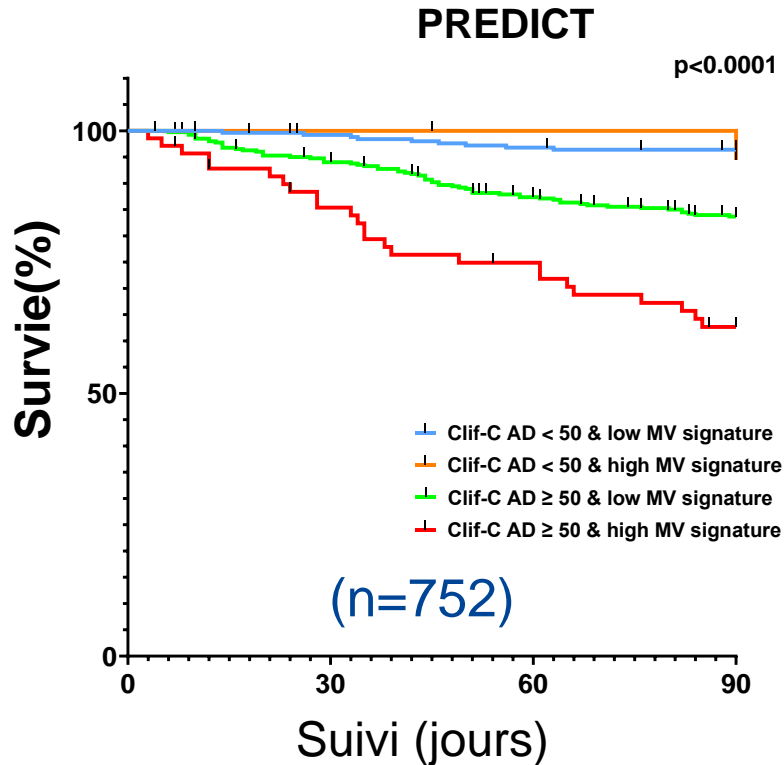
Cirrhose



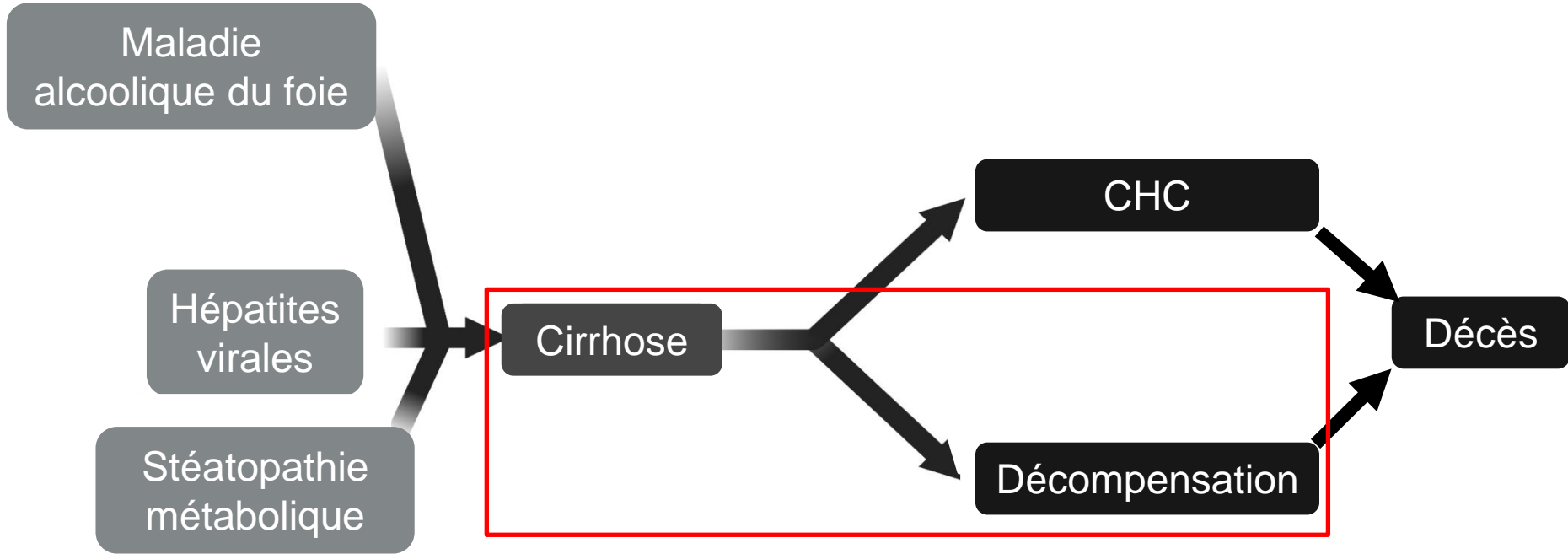
Colon, Cœur, Poumon, Rein, Neutrophile  
➔ pas de différence



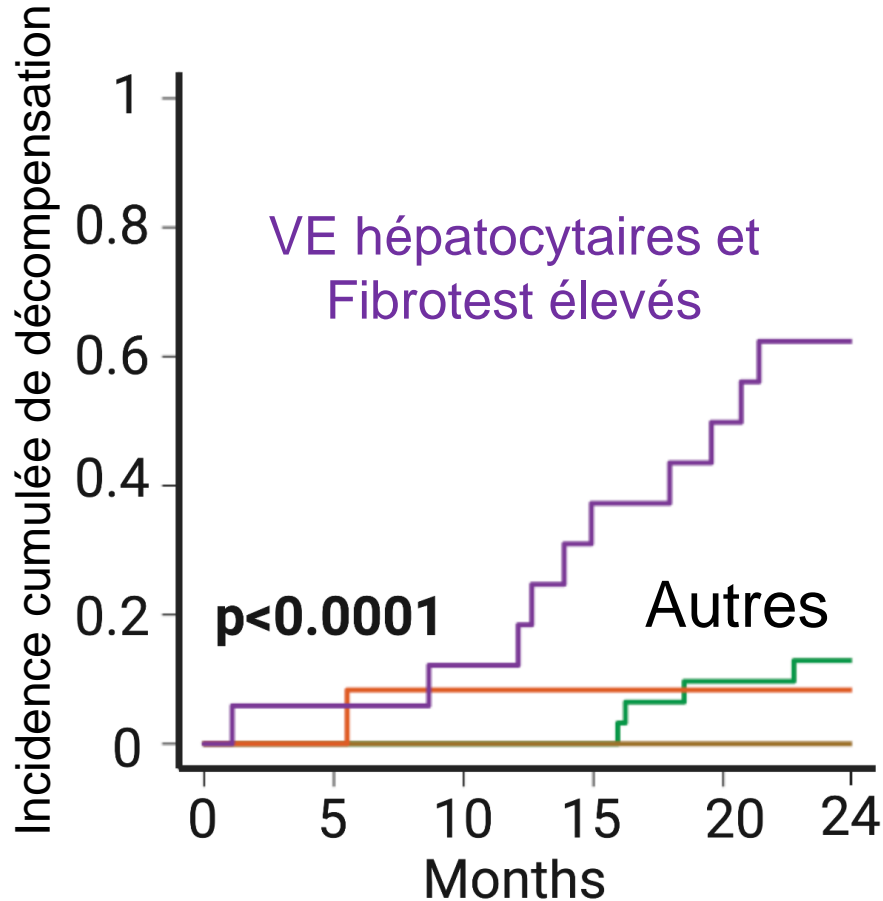
# Les VE améliorent la prediction de la mortalité



# VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie

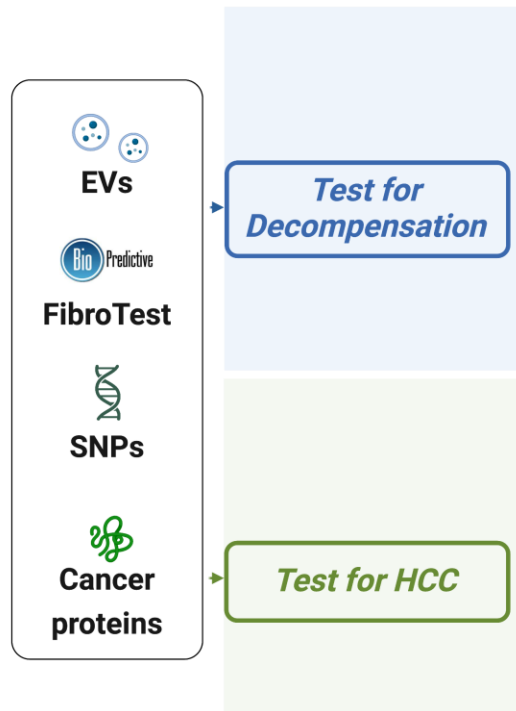


# Les VEs hépatocytaires prédisent la décompensation



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

# RHU LIVER-TRACK : vers un nouveau management guidé par les VEs



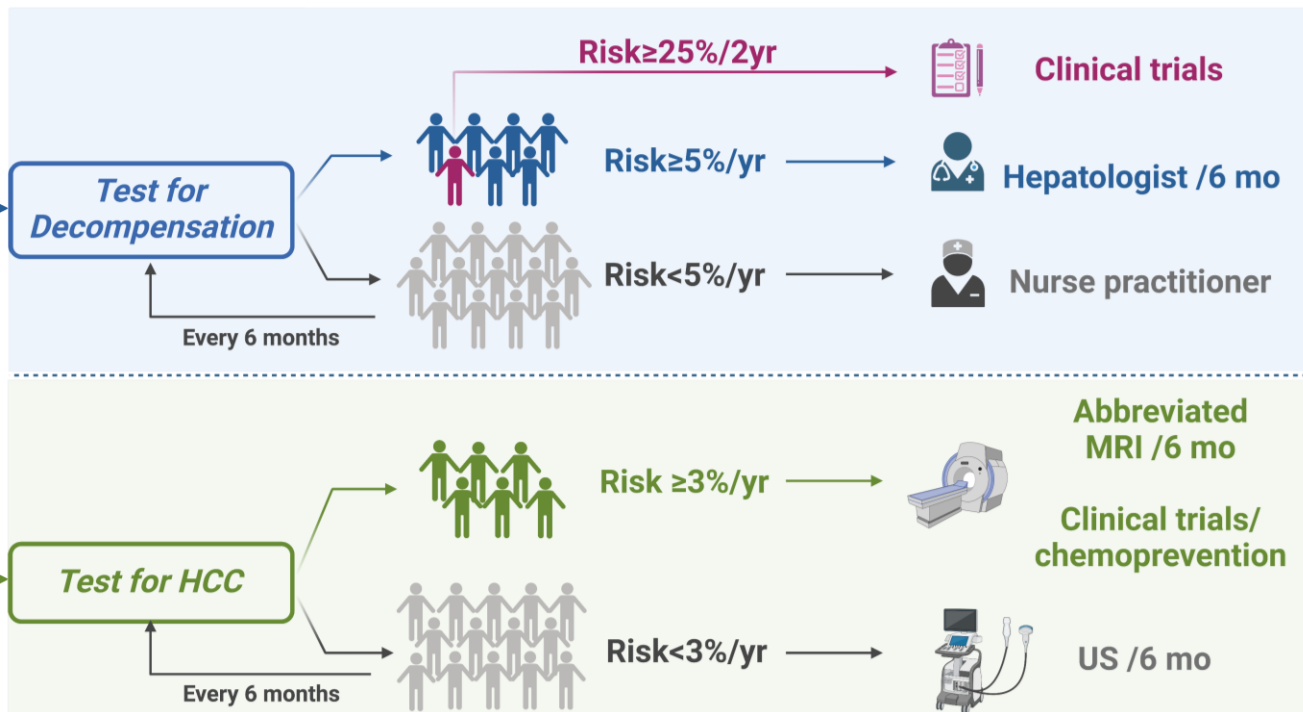
 9 institutions  
  
Institut national de la santé et de la recherche médicale

 10 M€

 4682 patients  
6507 points

 5 years  
2024-29

# RHU LIVER-TRACK : vers un nouveau management guidé par les VEs



 9 institutions  
 **Inserm**  
Institut national de la santé et de la recherche médicale

 10 M€

 4682 patients  
6507 points

 5 years  
2024-29

# Team and consortium

## WP6: Coordination



**Coordinator:**  
PE Rautou



**Project manager:**  
A Brzustowski



## WP1: Technology validator and samples measurement

L. Biquard



## WP2: Novel EV detection systems

C. Schietroma



## WP3: Data acquisition and biostatistics

C. Laouénan



## WP4: Medico-economic analysis

I. Durand-Zaleski



## WP5: Dissemination, exploitation

L. Castera



# 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 aussi 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  
[www.rautoulab.com/](http://www.rautoulab.com/)  
Team "vessels in liver  
diseases"

**anr**®  
agence nationale  
de la recherche  
**EF Clif**  
EUROPEAN FOUNDATION  
FOR THE STUDY OF  
CHRONIC LIVER FAILURE

**Get these slides there:**



Les Programmes Hospitaliers  
de Recherche Clinique  
(PHRC)



LES VÉSICULES  
NOUS INFORMENT  
SUR LE  
PATIENT



