

Avis de Soutenance

Monsieur Romain VERSELE

Sciences de la vie et de la santé - ARTOIS

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Impact des corps cétoniques sur la barrière hémato-encéphalique : implication dans la maladie d'Alzheimer.

dirigés par Madame Laurence TILLOY-FENART

Soutenance prévue le **mardi 13 octobre 2020** à 14h30

Lieu : Faculté Jean Perrin, rue Jean Souvraz - SP 18

Salle : des Thèses

Composition du jury proposé

Mme Laurence TILLOY-FENART	Université d'Artois	Directrice de thèse
M. Jean-François GHERSI-EGEA	Université de Lyon	Rapporteur
M. Frédéric CALON	Université Laval	Rapporteur
Mme Egle SOLITO	University of London	Examinatrice
Mme Pietra CANDELA	Université d'Artois	Co-directrice de thèse
M. Fabien GOSSELET	Université d'Artois	Examinateur

Résumé :

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est une barrière physiologique indispensable au maintien de l'homéostasie cérébrale localisée au niveau des cellules endothéliales des capillaires cérébraux. Des altérations de la BHE peuvent promouvoir le développement de maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer (MA), en diminuant la clairance des peptides β -amyloïdes ($A\beta$), favorisant ainsi leur accumulation cérébrale, ce qui contribue à la neuroinflammation délétère observée dans cette pathologie. Bien que certains médicaments permettent de ralentir la progression de la MA, aucun traitement ne lutte aujourd'hui efficacement contre la MA. Les espoirs thérapeutiques se tournent alors vers d'autres approches, comme l'utilisation du régime cétogène. Il s'agit d'un régime alimentaire caractérisé par une augmentation de la concentration plasmatique en corps cétoniques (CCs), particulièrement l'acétoacétate (AcAc) et le β -hydroxybutyrate (β HB). Lors de ces dernières décennies, des études menées sur des modèles murins suggèrent que les CCs ont un effet bénéfique sur la MA par leur effet neuroprotecteur, en réduisant le stress inflammatoire mais également en diminuant les dépôts des peptides $A\beta$ au niveau de l'hippocampe. Cependant, les mécanismes moléculaires intervenant dans ces processus restent peu étudiés, en particulier au niveau de la BHE. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à l'étude de l'impact des CCs sur la physiologie de la BHE ainsi que leur possible implication dans le développement de la MA. Pour ce faire, le modèle in vitro de BHE humaine développé au sein du laboratoire a été utilisé pour notre étude. Nos données montrent que l'utilisation combinée des CCs (AcAc et β HB) a augmenté l'efflux des peptides $A\beta$ à travers la BHE, limitant alors leur accumulation côté cérébral. Puis dans la perspective d'étudier le potentiel effet anti-inflammatoire des CCs au niveau de la BHE, nous avons étudié l'impact du TNF α sur les propriétés de BHE et démontré que le TNF α diminuait l'efflux des peptides $A\beta$ à travers la BHE, ce qui tend à provoquer une accumulation cérébrale de ces peptides. Ainsi, en induisant des effets antagonistes sur l'efflux des peptides $A\beta$, les CCs pourraient contrecarrer les effets délétères du TNF α dans le développement de la MA. Nos résultats ouvrent donc de nouvelles perspectives de stratégies de traitement utilisant les CCs comme des traitements prophylactiques et/ou thérapeutiques de la MA.