Avis de Soutenance

Madame Rania CHERMITI

Biologie-Santé - Spécialité Pathologie Vasculaire et Nutrition

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Mécanismes de l'implication de MCP-1 et IL8 dans la dysfonction de fistule artérioveineuse chez les patients hémodialysés

dirigés par Monsieur Stéphane BURTEY et Madame Laetitia DOU

Thèse soutenue le ***lundi 13 novembre 2023*** à 13h30
Lieu : 27 Boulevard Jean Moulin, faculté de pharmacie, 13385 Marseille
Salle : des thèses

Composition du jury proposé

M. Stéphane BURTEY	Aix Marseille Université	Directeur de thèse
Mme Valérie METZINGER	Université Sorbonne Paris Nord	Rapporteure
M. Nicolas RICARD	Université Grenoble Alpes	Rapporteur
Mme Gabrielle SARLON	Aix-Marseille Université	Examinatrice
M. Tawfik ADDI	Université Oran 1	Examinateur
Mme Noémie JOURDE-CHICHE	Aix-Marseille Université	Président

Mots-clés : dysfonction de fistule artérioveineuse,Inflammation,hémodialyse,toxines urémiques,

Résumé :

La fistule artérioveineuse (FAV) est la principale voie d'abord utilisée chez les patients atteints de maladie rénale chronique nécessitant le recours à l'hémodialyse chronique. La dysfonction de la FAV, représentée par la survenue d'une sténose ou d'une thrombose, est une complication très fréquente chez les patients hémodialysés responsable d'un quart des hospitalisations dans cette population. La cause majeure de dysfonction de FAV est l'hyperplasie intimale. Il s'agit d'un processus pathologique multifactoriel faisant intervenir à la fois l'accumulation des toxines urémiques, la dysfonction endothéliale et l'inflammation. Des études suggèrent que les molécules pro-inflammatoires sécrétées par l'endothélium endommagé comme le chimioattractant spécifique des monocytes-1 (MCP-1) et l'interleukine 8 (IL8), en combinaison avec le facteur de croissance TGFβ1 stimulent la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses vasculaires vers l'intima et induisent le dépôt de matrice extracellulaire entraînant un épaississement intimal. L'objectif de cette étude est d'analyser les relations entre les taux sériques d'IL8 et MCP-1 et les évènements de FAV chez les patients hémodialysés, et d'étudier le mécanisme de leur induction par la toxine urémique indoxyl sulfate (IS) dans les cellules endothéliales. Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 205 patients hémodialysés sur FAV. Après une période de suivi de 2 ans, 64 patients avaient un évènement de FAV qui est défini par un critère composite : première apparition d'une sténose ou d'une thrombose de FAV. Les patients avec des taux d'IL8> 0pg/ml ou avec des taux de MCP-1>

720pg/ml avaient plus d'évènements de FAV que ceux avec des taux d'IL8=0pg/ml ($p<0.05$) ou des taux de MCP-1<720pg/ml ($p<0.05$). Les taux sériques d'IL8 étaient positivement corrélés aux taux sériques du TGFβ1 ($r=0.20$; $p=0.007$) et les taux sériques de MCP-1 étaient positivement corrélés aux taux sériques du TGFβ1 ($r=0.21$; $p=0.004$) et aux taux sériques d'IS ($r=0.25$; $p=0.0001$). In vitro, l'IS régule l'expression d'IL8 et de MCP-1 en activant son récepteur intracellulaire, aryl hydrocarbon receptor ou AhR, qui active la voie non-canonique du TGFβ, la voie TAK1/P38MAPK /AP-1. Enfin, la stimulation des cellules endothéliales par le TGFβ1 en présence d'IS amplifie l'expression d'IL8 et de MCP-1 médiée par l'IS. Notre travail montre l'association entre les concentrations de molécules pro-inflammatoires IL8 et MCP-1 et les évènements de FAV chez les patients hémodialysés. Ces molécules sont induites par l'IS dans les cellules endothéliales via l'interaction d'AhR avec la voie du TGFβ. La compréhension du mécanisme d'induction de ces molécules pourrait permettre d'identifier une cible thérapeutique ou de développer des biomarqueurs pour prévenir les évènements de FAV chez les patients avec une maladie rénale chronique en hémodialyse

LE DOYEN

Georges LEONETTI

Résumé

Introduction et Objectif : La fistule artérioveineuse (FAV) est la principale voie d'abord utilisée chez les patients atteints de maladie rénale chronique nécessitant le recours à l'hémodialyse chronique. La dysfonction de la FAV, représentée par la survenue d'une sténose ou d'une thrombose, est une complication très fréquente chez les patients hémodialysés responsable d'un quart des hospitalisations dans cette population. La cause majeure de dysfonction de FAV est l'hyperplasie intimale. Il s'agit d'un processus pathologique multifactoriel faisant intervenir à la fois l'accumulation des toxines urémiques, la dysfonction endothéliale et l'inflammation. Des études suggèrent que les molécules pro-inflammatoires sécrétées par l'endothélium endommagé comme le *chimioattractant spécifique des monocytes-1* (MCP-1) et l'interleukine 8 (IL8), en combinaison avec le facteur de croissance TGFβ1 stimulent la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses vasculaires vers l'intima et induisent le dépôt de matrice extracellulaire entraînant un épaississement intimal. L'objectif de cette étude est d'analyser les relations entre les taux sériques d'IL8 et MCP-1 et les évènements de FAV chez les patients hémodialysés, et d'étudier le mécanisme de leur induction par la toxine urémique indoxyl sulfate (IS) dans les cellules endothéliales. **Méthodes et résultats :** Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 205 patients hémodialysés sur FAV. Après une période de suivi de 2 ans, 64 patients avaient un évènement de FAV qui est défini par un critère composite : première apparition d'une sténose ou d'une thrombose de FAV. Les patients avec des taux d'IL8> 0pg/ml ou avec des taux de MCP-1> 720pg/ml avaient plus d'évènements de FAV que ceux avec des taux d'IL8=0pg/ml ($p<0.05$) ou des taux de MCP-1<720pg/ml ($p<0.05$). Les taux sériques d'IL8 étaient positivement corrélés aux taux sériques du TGFβ1 ($r=0.20$; $p=0.007$) et les taux sériques de MCP-1 étaient positivement corrélés aux taux sériques du TGFβ1 ($r=0.21$; $p=0.004$) et aux taux sériques d'IS ($r=0.25$; $p=0.0001$). In vitro, l'IS régule l'expression d'IL8 et de MCP-1 en activant son récepteur intracellulaire, aryl hydrocarbon receptor ou AhR, qui active la voie non-canonique du TGFβ, la voie TAK1/P38MAPK/AP-1. Enfin, la stimulation des cellules endothéliales par le TGFβ1 en présence d'IS amplifie l'expression d'IL8 et de MCP-1 médiée par l'IS. **Conclusion :** Notre travail montre l'association entre les concentrations de molécules pro-inflammatoires IL8 et MCP-1 et les évènements de FAV chez les patients hémodialysés. Ces molécules sont induites par l'IS dans les cellules endothéliales via l'interaction d'AhR avec la voie du TGFβ. La compréhension du mécanisme d'induction de ces molécules pourrait permettre d'identifier une cible thérapeutique ou de développer des biomarqueurs pour prévenir les évènements de FAV chez les patients avec une maladie rénale chronique en hémodialyse.

Mots clés : fistule artérioveineuse, toxines urémiques, MCP-1, IL8, AhR, voies du TGFβ

Liste de publications et de participation aux conférences

1- Liste de publications réalisées dans le cadre du projet de thèse :

1. **Article 1 soumis :** Rania Chermiti, Stanislas Bataille, Philippe Giaime, Nathalie Pedinielli, Nathalie McKay, Guillaume Lano, Hamza Benjelloun, Tawfik Addi, Julien Mancini, Stéphane Burtey & Laetitia Dou. Levels of IL8 and MCP-1 are associated with arteriovenous fistula failure in hemodialysis patients and are upregulated in endothelial cells by indoxyl sulfate through activation of TGFβ pathways. (Circulation)
2. **Article 2 soumis :** Rania Chermiti, Stéphane Burtey & Laetitia Dou. Vascular inflammation in chronic kidney disease. (Nephrology Dialysis and Transplantation)
3. **Article 3:** Bataille S, Dou L, Bartoli M, Sallée M, Aniort J, Ferkak B, **Chermiti R**, McKay N, Da Silva N, Burtey S, Poitevin S Mechanisms of Myostatin and Activin A accumulation in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Mar 25.
4. **Article 4:** Bataille S, McKay N, Koppe L, Beau A, Benoit B, Bartoli M, Da Silva N, Poitevin S, Aniort J, **Chermiti R**, Burtey S, Dou L. Indoxyl sulfate inhibits muscle cell differentiation via Myf6/MRCF4/ and MYH2 downregulation. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Jun 22.

2- Participation aux conférences au cours de la période de thèse :

1. **Communication poster :** 17ème congrès de la nouvelle société française d'athérosclérose, Biarritz, France.
2. **Communication Poster :** Journée des étudiants du C2VN, Marseille, France.
3. **Communication Poster :** 30ème édition du colloque de l'école doctorale ED62, Marseille, France.
4. **Communication orale :** 8ème congrès de la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation. Liège, Belgique.

Abstract

Introduction and Purpose: The arteriovenous fistula (AVF) is the main vascular access used in patients with chronic kidney disease requiring chronic hemodialysis. AVF dysfunction is represented by the occurrence of stenosis or thrombosis, is a very frequent complication in hemodialysis patients, accounting for a quarter of hospitalizations in this population. The major cause of AVF dysfunction is intimal hyperplasia. It represents a multifactorial pathological process involving uremic toxins accumulation, endothelial dysfunction, and inflammation. Studies suggest that pro-inflammatory molecules secreted by the damaged endothelium, such as *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1) and interleukin 8 (IL8), in combination with the growth factor TGFβ1, stimulate the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells into the intima, and induce the deposition of extracellular matrix leading to intimal thickening. The aim of this study was to analyze the relationships between serum levels of IL8 and MCP-1 and AVF events in hemodialysis patients, and to investigate the mechanism of their induction by the uremic toxin indoxyl sulfate (IS) in endothelial cells. **Methods and results:** We conducted a retrospective study of 205 hemodialysis patients on AVF. After a follow-up period of 2 years, 64 patients had an AVF event which is defined by a composite criteria: first occurrence of AVF stenosis or AVF thrombosis. Patients with IL8 levels > 0pg/ml or MCP-1 levels > 720pg/ml had more AVF events than those with IL8 levels =0pg/ml ($p<0.05$) or MCP-1 levels <720pg/ml ($p<0.05$). Serum IL8 levels were positively correlated with serum TGFβ1 levels ($r=0.20$; $p=0.007$) and serum MCP-1 levels were positively correlated with serum TGFβ1 levels ($r=0.21$; $p=0.004$) and serum IS levels ($r=0.25$; $p=0.0001$). In vitro, IS regulates IL8 and MCP-1 expression by activating its intracellular receptor, aryl hydrocarbon receptor or AhR, which activates the non-canonical TGFβ pathway, the TAK1/P38MAPK/AP-1 pathway. Finally, stimulation of endothelial cells with TGFβ1 in the presence of IS amplifies IS-mediated expression of IL8 and MCP-1. **Conclusion:** Our work shows the association between concentrations of pro-inflammatory molecules IL8 and MCP-1 and AVF events in hemodialysis patients. These molecules are induced by IS in endothelial cells via the interaction of AhR with the TGFβ pathway. Understanding the induction mechanism of these molecules could help to identify a therapeutic target or develop biomarkers to prevent AVF events in patients with chronic kidney disease on hemodialysis.

Keywords: arteriovenous fistula, uremic toxins, MCP-1, IL8, AhR, TGFβ signaling.