

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Neurosciences, Éthologie

Par

Baptiste GANACHAUD

Impact des vésicules extracellulaires fécales et de métabolites bactériens sur le système nerveux entérique, les fonctions digestives et le comportement dans le trouble du spectre de l'autisme.

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 06 juillet 2026

Unité de recherche : INSERM U1235 - TENS

Rapporteurs avant soutenance :

Frédérique BONNET-BRILHAUT
Jean-Marc CHATEL

PU-PH – INSERM UMR1253 iBrain, Université de Tours (Tours)
DR – Institut MICALIS, INRAE (Jouy-en-josas)

Composition du Jury :

Examineurs : Angela TESSE
Examineurs : François COSSAIS
Dir. de thèse : Hélène BOUDIN
Co-dir. de thèse : Martial CAILLAUD

PU – Nantes Université, INSERM U1235 TENS (Nantes)
MCU – Université de Rouen Normandie, INSERM UMR 1073 (Rouen)
CRHC – TENS INSERM U1235 (Nantes)
CRCN – TENS INSERM U1235 (Nantes)

Invité(s)

Co-enc. de thèse : Sophie TALON
Michel NEUNLIST

MCU – Nantes Université, INSERM U1235 TENS (Nantes)
DR – INSERM U1235 TENS (Nantes)

Titre : Impact des vésicules extracellulaires fécales et de métabolites bactériens sur le système nerveux entérique, les fonctions digestives et le comportement dans le trouble du spectre de l'autisme

Mots clés : Microbiote intestinal, Acide désoxycholique, Vésicules extracellulaires, Système nerveux entérique, Comportement, Trouble du spectre de l'autisme

Résumé : Le microbiote intestinal est aujourd'hui reconnu comme un acteur central de la physiologie humaine, agissant comme un véritable organe métabolique capable d'influencer des systèmes distants tels que le cerveau et l'intestin. Toutefois, les mécanismes de communication entre le microbiote intestinal et les organes de l'hôte restent encore mal compris. Les voies potentielles d'interaction incluent les métabolites bactériens et les vésicules extracellulaires (VEs). Dans ce travail de thèse, nous avons ciblé un métabolite bactérien de la famille des acides biliaires secondaires, l'acide désoxycholique (DCA), connus pour moduler les fonctions intestinales. Nous avons également étudié une autre classe de médiateurs les vésicules extracellulaires (VE) produites par le microbiote intestinal. Les VEs, qui transportent diverses biomolécules, constituent un mécanisme de communication émergent, bien que leur rôle dans la communication microbiote-hôte reste encore hypothétique.

Dans ce contexte, ces travaux de thèse visent à mieux comprendre la communication entre le microbiote intestinal et les organes de l'hôte, en conditions physiologiques et dans le contexte

physiopathologique du trouble du spectre de l'autisme (TSA).

Le premier projet explore les effets du DCA sur le système nerveux de l'intestin, le système nerveux entérique (SNE). Nos résultats montrent que ce métabolite modifie le réseau neuronal entérique en régulant la connectivité synaptique et sa sensibilité à l'acétylcholine, suggérant que son action sur le SNE pourrait moduler les fonctions intestinales.

Le second projet s'intéresse aux VEs fécales, incluant les VEs dérivées du microbiote intestinal, comme médiateur des troubles comportementaux et digestifs du TSA. Nos résultats montrent que les VEs de patients avec TSA modifient le comportement et altèrent le transit intestinal, en ciblant notamment la voie neuronale entérique nitrergique du SNE chez la souris et dans des cultures primaires de neurones entériques.

Ainsi, ce travail met en évidence de nouveaux mécanismes de communication entre le microbiote, l'intestin et le cerveau et ouvre des perspectives pour de potentielles cibles thérapeutiques dans le TSA.

Title : Impact of Fecal Extracellular Vesicles and Bacterial Metabolites on the Enteric Nervous System, Digestive Functions, and Behavior in Autism Spectrum Disorder

Keywords : Gut microbiota, Deoxycholic acid, Extracellular vesicles, Enteric nervous system, Autism spectrum disorder

Abstract : Gut microbiota is now recognized as a central player in human physiology, acting as a metabolic organ capable of influencing distant systems such as the brain and the gut. However, the mechanisms underlying the communication between gut microbiota and host's organs remain poorly understood. Potential pathways of interaction include bacterial metabolites and extracellular vesicles (EVs) produced by the gut microbiota. EVs, which carry various biomolecules, represent an emerging mechanism, although their role in microbiota-host communication remains largely hypothetical.

In this context, this thesis aims to better understand the communication between gut microbiota and host organs, under physiological conditions and in the pathophysiological context of autism spectrum disorder (ASD). The first project explores the effects

of DCA on the gut nervous system, the enteric nervous system (ENS). Our results show that this metabolite modifies the enteric neural network by regulating synaptic connectivity and sensitivity to acetylcholine, suggesting that its action on the ENS could modulate intestinal functions. The second project focuses on fecal EVs, including those derived from the gut microbiota, as mediators of behavioral and digestive disorders in ASD. We found that EVs from patients with ASD alter behavior and disrupt intestinal motility, specifically by targeting the nitrergic enteric neural pathway of the ENS in mice and in primary cultures of enteric neurons. Thus, this work highlights new mechanisms of communication between the microbiota, the gut, and the brain and opens prospects for potential therapeutic targets in ASD.