# THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605
*Biologie-Santé*
Spécialité : « Microbiologie, Virologie, Parasitologie »

Par
**Anaïs HALBERT**

# Rôle postnatal des vésicules extracellulaires issues de bactéries G+ intestinales primocolonisatrices dans la relation symbiotique avec l'hôte

**Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 3 décembre 2026**
**Unité de recherche : UMR 1280 Physiopathologie des Adaptations Nutritionnelles (PhAN), INRAE, Nantes Université, Nantes**

**Rapporteurs avant soutenance** :

| | |
|---|---|
| Hélène Pailhories | Maitre de conférences, Praticien Hospitalier, Université D'Angers, Angers |
| Pierre Lapaquette | Professeur, Université Bourgogne Europe, Dijon |

**Composition du Jury :**

| | | |
|---|---|---|
| Président : | Dorian McElroy | Professeur, Nantes Université, Nantes |
| Examinatrice : | Clotilde Théry | Directeur de recherche, Institut Curie, Inserm U932, Paris |
| Dir. de thèse : | Odile Tresse | Chargé de recherche, UMR 1280 PhAN, INRAE, Nantes Université, Nantes |
| Co-dir. de thèse : | Hervé Blottière | Directeur de recherche, UMR 1280 PhAN, INRAE, Nantes Université, Nantes |

**Invités**

| | |
|---|---|
| Apolline Salama | Ingénieur de recherche, Oniris, Nantes |
| Guillaume Van Niel | Directeur de recherche, Nantes Université, Nantes |

**Titre :** Rôle postnatal des vésicules extracellulaires issues de bactéries G+ intestinales primocolonisatrices dans la relation symbiotique avec l'hôte

**Mots clés :** *Bifidobacterium longum*, *Lactiplantibacillus plantarum*, vésiculogénèse, antibiotiques, sels biliaires, protéovésiculomique, immunité

**Résumé :** Le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans les fonctions immunitaires, métaboliques et digestives, en particulier au début de la vie. Selon le concept des « origines développementales de la santé et des maladies » (DOHaD), des perturbations précoces liées à l'environnement, l'alimentation et l'antibiothérapie, peuvent affecter la santé à long terme. Parmi les bactéries primo-colonisatrices, les bifidobactéries et les lactobacilles occupent une place importante grâce à leurs effets bénéfiques. Ces bactéries ont la capacité de produire des vésicules extracellulaires bactériennes (bEVs), des nanoparticules capables de transporter des biomolécules actives qui assure la vectorisation du dialogue à distance avec les cellules de l'hôte. L'objectif était d'analyser des bEVs produites par les bactéries primo-colonisatrices de l'intestin pour comprendre leur rôle dans la mise en place du dialogue moléculaire entre le microbiote intestinal du nourrisson et la maturation de ses principaux systèmes physiologiques.

Cette étude a conduit à la mise en place d'un pipeline robuste d'extraction, de purification et de validation des bEVs produites par des bactéries Gram-positif. Les analyses ont révélé une vésiculogenèse différente selon les souches et une production de bEVs impactée par des facteurs environnentaux intrinsèques ou extrinsèques à l'intestin. Il a été montré notamment que les antibiotiques modulaient significativement le contenu protéovésiculaire et que les sels biliaires pouvaient modifier les propriétées des bEVs vers des fonctions anti-inflammatoires médiées par la voie NF-κb, selon les souches.

Ces résultats apportent de nouveaux éléments sur le rôle essentiel porté par les bEVs dans l'initiation du dialogue entre le microbiote intestinal primaire et l'hôte. Ils suggèrent que les bEVs ont la capacité à modifier les interactions bactéries-hôte en lien avec l'environnement intestinal du nourrisson.

**Title:** Postnatal role of extracellular vesicles from first gut colonizing G+ bacteria in the symbiotic relationship with the host

**Keywords:** *Bifidobacterium longum*, *Lactiplantibacillus plantarum*, vesiculogenesis, antibiotics, bile salts proteovesiculomic, immunity

**Abstract:** The gut microbiota plays an essential role in immune, metabolic and digestive functions, particularly in early life. According to the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) concept, early-life perturbations related to environmental exposures, nutrition, and antibiotic use can influence long-term health. Among gut primo-colonizing bacteria, *Bifidobacteria* and *Lactobacilli* play an important role due to their beneficial effects. These bacteria produce bacterial extracellular vesicles (bEVs), nanoparticles capable of transporting active biomolecules and mediating long-distance communication with host cells. The objective of this work was to analyze the bEVs produced by gut primo-colonizing bacteria to better understand their role in the dialogue initiation between the intestinal microbiota of newborns and the maturation of its main physiological systems.

This study led to the establishment of a robust pipeline for extraction, purification and validation of bEVs produced by Gram-positive bacteria. The analyses revealed species-specific vesiculogenesis patterns and production rate according to environmental factors either intrinsic or extrinsic to the gut. In particular, antibiotics were shown to significantly modulate the protein cargo of bEVs, while bile salts could modify bEV properties toward anti-inflammatory functions mediated through the NF-κB pathway, depending on the bacterial strain.

These findings provide new insights into the crucial role of bEVs in the dialogue initiation between the neonatal gut microbiota and the host. They suggest that their production and functions are modulated by the infant intestinal environment.