

Communiqué de presse – 9 septembre 2021

Vers des bithérapies pour le traitement de la rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire chronique très handicapante qui peut conduire au développement d'un cancer du côlon. Ses causes sont mal connues et les traitements existants donnent des résultats variables pour une maladie qui reste aujourd'hui incurable. Une équipe INRAE a analysé les données de 353 patients, montrant l'existence de quatre états différents du microbiote intestinal et quatre niveaux d'inflammation. En construisant un modèle à partir de ces données, les scientifiques prédisent qu'agir à la fois sur l'inflammation (traitement anti-inflammatoire) et sur l'état du microbiote (greffe de microbiote par exemple) augmenterait significativement les chances de rémission du patient. Ces résultats, publiés le 8 septembre dans la revue *Gastroenterology*, ouvrent de nouvelles perspectives pour le développement de stratégies de bithérapies personnalisées, combinant les deux types de traitement.

La rectocolite hémorragique est une maladie chronique qui affecte une personne sur 500 en Amérique du Nord et en Europe du Nord, et est en forte progression dans les pays en développement. Les traitements habituels visent la suppression de l'inflammation, mais conduisent à un faible taux de rémission et n'empêchent pas les rechutes. Il a été démontré que le remplacement du microbiote altéré du patient par le microbiote d'une personne en bonne santé peut conduire à une rémission. Les résultats d'une telle « transplantation de microbiote fécal » sont cependant très variables sans qu'on en comprenne réellement les raisons.

C'est en se concentrant sur le dialogue moléculaire entre l'être humain et son microbiote intestinal, indispensable au maintien de la santé, que les scientifiques d'INRAE apportent une vision nouvelle¹. Le modèle, mis au point dans cette étude, montre qu'une rémission complète de la maladie doit passer à la fois par la suppression de l'inflammation et la reconstitution d'un microbiote sain.

Découverte de différents états de la maladie

Les scientifiques ont analysé les données sur le microbiote et le degré d'inflammation de 353 patients souffrant de rectocolite hémorragique, collectées durant une année par une équipe Américaine². Ils ont découvert l'existence de quatre classes de microbiote chez les patients, séparées selon leur composition, ainsi que de quatre niveaux d'inflammation, de 1, le niveau le plus faible, à 4, le niveau le plus élevé. Les quatre classes de microbiote correspondent à des « états stables alternatifs », c'est-à-dire que même lorsque le niveau d'inflammation du patient baisse grâce au traitement, son microbiote a une forte tendance à rester dans le même état sous-optimal. Les quatre classes de microbiote sont ainsi retrouvées pour chaque niveau d'inflammation. L'analyse des données montre également qu'il est difficile de changer le niveau d'inflammation des patients, et seuls 36% avaient atteint un état d'inflammation non-pathologique après un an de traitements anti-inflammatoires personnalisés.

La mise au point d'un nouveau modèle prédictif d'évolution de la maladie

Les scientifiques d'INRAE ont intégré les résultats de ces analyses à un nouveau modèle prédictif de l'évolution de la maladie. Le modèle prédit très clairement qu'agir seulement sur l'inflammation ou seulement sur le microbiote ne permet pas le retour vers un état sain chez l'ensemble des patients, et explique pourquoi les traitements actuels ne sont pas optimaux. Le modèle prédit surtout qu'en agissant à la fois sur l'inflammation et sur le microbiote, les chances de rémission des patients augmentent significativement, dans les limites d'un environnement favorable à cette rémission (régime alimentaire, mode de vie ...).

La découverte de plusieurs états alternatifs du microbiote et niveaux d'inflammation stables apportent une meilleure compréhension de l'évolution de l'état des patients atteints de rectocolite hémorragique, et du fait que certains patients « ne répondent pas ou plus » aux traitements habituels. Les résultats de cette étude ouvrent des pistes de prise en charge basées sur une bithérapie, combinant traitement anti-inflammatoire et prise en charge du microbiote intestinal, personnalisée selon le niveau d'inflammation et l'état du microbiote du patient.

Références

1. Van de Guchte M, Mondot S, Doré J. *Dynamic properties of the intestinal ecosystem call for combination therapies, targeting inflammation and microbiota, in ulcerative colitis*. Gastroenterology 2021. DOI :
2. Schirmer M, Denson L, Vlamakis H, et al. *Compositional and Temporal Changes in the Gut Microbiome of Pediatric Ulcerative Colitis Patients Are Linked to Disease Course*. Cell Host Microbe 2018;24:600-610 e4.

Étude réalisée dans le cadre du projet Homo symbiosus

Les maladies chroniques dont on a vu l'incidence fortement augmenter depuis plus de 60 ans (une personne sur 4 sera concernée d'ici 2025 selon l'OMS) sont, pour la grande majorité, associées à une perte de richesse et une altération du microbiote à laquelle s'ajoutent souvent une perméabilité intestinale anormale, un état inflammatoire et des signaux de stress oxydant. Le programme ERC Homo symbiosus lancé en 2019 vise à analyser ces interactions afin d'imaginer de nouvelles solutions de prévention et de traitement des grandes maladies chroniques que sont les maladies inflammatoires de l'intestin (dont la rectocolite hémorragique), les maladies métaboliques, les maladies du foie, Parkinson, Alzheimer, l'autisme, la dépression, les maladies cardiovasculaires et certains cancers. L'équipe de chercheurs INRAE a émis l'hypothèse que le dérèglement des paramètres de la symbiose hôte-microbiote peut s'accompagner de cercles vicieux. Ainsi l'altération du microbiote et l'inflammation qui l'accompagne pourraient s'entretenir mutuellement et générer un état stable et durable de maladie.

Le projet Homo symbiosus (2019-2023) dispose d'une dotation de l'ERC - European Research Council - de 2,5 millions d'euros, pour cinq ans qui permet le fonctionnement d'un collectif associant les compétences d'INRAE (Institut Micalis, Unités Métagenopolis et MaAGE), du projet Nutrinet du CRESS (Centre de recherches épidémiologiques et biostatistiques - Sorbonne Paris Cité- Inserm) et d'une équipe de recherche de l'AP-HP (Assistance publique - Hôpitaux de Paris)

Contacts scientifiques :

Maarten Van de Guchte – maarten.van-de-guchte@inrae.fr

Joël Doré – joel.dore@inrae.fr

UMR MICALIS (Microbiologie de l'alimentation au service de la santé)

Département scientifique Microbiologie et chaîne alimentaire

Centre INRAE Ile-de-France-Jouy-en-Josas-Antony

Contact presse :

Service de presse INRAE : 01 42 75 91 86 – presse@inrae.fr

INRAE, l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement, est un acteur majeur de la recherche et de l'innovation créé le 1er janvier 2020. Institut de recherche finalisé issu de la fusion entre l'Inra et Irstea, INRAE rassemble une communauté de 12 000 personnes, avec 268 unités de recherche, service et expérimentales implantées dans 18 centres sur toute la France. L'institut se positionne parmi les tout premiers organismes de recherche au monde en sciences agricoles et alimentaires, en sciences du végétal et de l'animal, et en écologie-environnement. Il est le premier organisme de recherche mondial spécialisé sur l'ensemble « agriculture-alimentation-environnement ». INRAE a pour ambition d'être un acteur clé des transitions nécessaires pour répondre aux grands enjeux mondiaux. Face à l'augmentation de la population, au changement climatique, à la raréfaction des ressources et au déclin de la biodiversité, l'institut construit des solutions pour des agricultures multi-performantes, une alimentation de qualité et une gestion durable des ressources et des écosystèmes.

la science pour la vie, l'humain, la terre

Rejoignez-nous sur :



www.inrae/presse