

Communiqué de presse – 6 novembre 2020

Altérations durables de l'écosystème intestinal : nouvelles perspectives pour le traitement de maladies inflammatoires chroniques

Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, obésité, diabète, maladies du foie, Parkinson, Alzheimer, autisme, maladies cardiovasculaires... Les affections chroniques en forte augmentation depuis plus de 60 ans sont, pour la grande majorité, associées à une perte de richesse et une altération du microbiote. Un dialogue équilibré entre l'être humain (l'hôte) et son microbiote intestinal est essentiel au maintien de la santé. À partir d'un modèle animal, les chercheurs apportent la preuve pour la première fois que l'inflammation intestinale et l'altération du microbiote qui l'accompagne peuvent s'entretenir mutuellement et générer un état stable de pré-maladie. Ainsi, ils montrent que la simple induction d'inflammation peut durablement altérer la symbiose hôte-microbiote, interdisant le retour à la normale même 40 jours après l'arrêt de l'induction. Ces résultats, obtenus dans le cadre du projet européen ERC *Homo symbiosus* coordonné par INRAE, sont publiés le 6 novembre dans la revue *Microbiome*. Ces travaux ouvrent de nouvelles voies en termes de diagnostic, de nutrition préventive et de thérapie en médecine humaine.

Colonisé dès la naissance par des microbes maternels et environnementaux, le nouveau-né se construit pour devenir un être humain qui est un écosystème dont les propres cellules humaines et les microorganismes associés sont en étroite symbiose. La relation hôte-microbes est un élément essentiel de son développement précoce et de sa santé durant toute la vie. Le corps fournit « le gîte et le couvert » au microbiote qui en retour lui apporte des fonctions protectrices, maintenant en éveil ses défenses naturelles et interdisant la prolifération de bactéries de l'environnement à l'intérieur du corps. Rien ne se passe au niveau du microbiote intestinal qui n'impacte la paroi intestinale et l'immunité, et réciproquement. Ces interactions complexes garantissent la robustesse fonctionnelle de l'écosystème intestinal qui interagit avec l'ensemble des organes. En conditions normales, même après une perturbation importante, suite à une prise d'antibiotiques par exemple, notre microbiote retrouve son état initial, il est dit résilient.

Les interactions observées entre microbiote et maladies chroniques

Pourtant, 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, 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 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 pré-maladie.

De l'inflammation à une symbiose hôte-microbiote durablement altérée

Sur un modèle animal, les scientifiques ont montré que la simple induction d'une inflammation peut durablement altérer la symbiose hôte-microbiote, combinant altération du microbiote et inflammation et interdisant le retour à la normale même 40 jours après l'arrêt de l'induction. Des lots de rats sont exposés de manière chronique durant 4 semaines à diverses doses d'un composé chimique dans l'eau de boisson induisant une inflammation intestinale. Les chercheurs observent qu'à la dose appropriée, 80% des animaux basculent dans un état combinant altération du microbiote et inflammation, état qui perdure à minima 40 jours après le retour à des conditions normales.

Chez l'homme, cela se traduirait par une extrême difficulté à restaurer l'état initial sauf à agir sur les paramètres hôte et microbiote de façon concomitante. Ainsi, la preuve de concept apportée ici est une première qui s'accompagne d'enjeux majeurs en termes de diagnostic, de prédiction, de prévention et de thérapie. Ces travaux incitent à davantage prendre en compte le statut microbien d'*Homo sapiens* (« *Homo symbiosus* »), et ce faisant invitent à imaginer de nouvelles pistes en nutrition préventive et médecine humaine.

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 Métagénopolis et MalAGE), 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).

Les ressources en présence sont renforcées par le recrutement de trois jeunes chercheurs post-doctorants, deux étudiant-e-s en doctorat, un-e technicien-ne de laboratoire et un-e assistant-e de gestion.

Référence

Van de Guchte M, S Burz, J Cadiou, J Wu, S Mondot, H Blottiere & J Doré. 2020. Alternative stable states in the intestinal ecosystem: proof of concept in a rat model and a perspective of therapeutic implications. Microbiome. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00933-7>

Contacts scientifiques :

Maarten VAN DE GUCHTE - maarten.van-de-guchte@inrae.fr et Joel Doré – joel.dore@inrae.fr
Unité Micalis
Département scientifique Microbiologie et Chaîne Alimentaire (MICA)
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 se classe 11ème mondial 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.



www.inrae/presse