

NATHALIE ROLHION

NOM :

Dr. Nathalie ROLHION

TITRE :

Métabolites impliqués dans les effets de la transplantation fécale dans la maladie de Crohn

EQUIPE :

- Nathalie ROLHION
- Equipe Microbiote, Intestin, Inflammation, UMRS 938, Centre de Recherche Saint-Antoine
- Pr. Harry SOKOL
- Pr. Philippe SEKSIK

La cause exacte de la maladie de Crohn (MC) reste peu connue mais implique une réponse immunitaire inadaptée liée à un déséquilibre du microbiote intestinal (appelée dysbiose) chez des sujets prédisposés. Le microbiote des patients atteints de MC est caractérisé par une augmentation des bactéries à potentiel pro-inflammatoire, une diminution des bactéries à potentiel anti-inflammatoire et une activité anormale avec par exemple un défaut de synthèse de certaines molécules importantes pour l'équilibre intestinal telles que les acides biliaires (AB), les acides gras à courte chaîne (AGCC) et les métabolites du tryptophane (Trp). Le microbiote intestinal peut ainsi être considéré comme une cible thérapeutique potentielle. Substituer complètement le microbiote de patients atteints de MC par un microbiote « sain », par transplantation de microbiote fécale (TMF), pourrait permettre de restaurer sa composition et son activité. La première étude contrôlée de TMF dans le cadre de la MC (essai IMPACT-CROHN) a été réalisée par notre équipe et les résultats obtenus sont très encourageants : la TMF a permis un meilleur maintien de la rémission et une modification de la composition du microbiote comparativement au placebo. L'objet de la présente demande est dans la continuité de ces travaux et vise à étudier l'activité du microbiote des donneurs et des receveurs en se focalisant sur les AGCC, les AB et les métabolites du Trp. L'analyse de l'activité du microbiote des donneurs et des receveurs, ainsi que la corrélation avec la composition du microbiote intestinal et l'efficacité clinique pourraient apporter des éléments importants pour (i) la compréhension des mécanismes impliqués dans les effets de la TMF, (ii) l'identification de donneurs ayant un microbiote efficace et (iii) l'identification de bactéries du microbiote et des métabolites porteurs des effets bénéfiques associés à la TMF. Ce projet vise à réaliser une analyse approfondie ciblée, utilisant les dernières technologies disponibles, de l'activité du microbiote des donneurs et des receveurs afin de répondre à ces questions

alloué 20 000 €

BEATRICE TOUCHELAY

NOM :

Pr. Béatrice TOUCHELAY

TITRE :

Caractérisation des territoires à forte incidence de maladie de Crohn
Comment intervenir en Sciences Sociales
Partie Socio-Historique du Projet HEROIC
(Highlighting EnviRONmental features in epldemic areas of Crohn's disease)

EQUIPE :

- Pr. Béatrice TOUCHELAY
- Pr. Stéphane MICHONNEAU

Institut de Recherches Historiques du Septentrion (IRHiS), UMR 8529 (Univ. Lille, CNRS)

La Maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin dont la cause est mal connue. Elle évolue par poussées entrecoupées de phases de rémission et génèrent chez les patients une altération de leur qualité de vie sociale, professionnelle, amoureuse etc.. ce d'autant qu'elle touche préférentiellement des adultes jeunes. Grâce au Registre Epimad, plus grande étude prospective épidémiologique dans le monde, nous savons que 2 nouveaux diagnostics par jour sont posés et que la fréquence de cette maladie augmente sans arrêt chez les adolescents et adultes jeunes. Nous savons aussi que le risque de développer la maladie n'est pas le même selon l'endroit où on vit dans la région surveillée (Nord-Ouest de la France) et avons isolé par des méthodes mathématiques très complexes et puissantes 4 zones géographiques (clusters de sur incidence) où le risque est très important et 4 zones où ce risque est quasi inexistant (cluster de sous incidence). Cette maladie n'est pas héréditaire mais il existe une prédisposition génétique qui explique 10% des cas et n'est pas responsable de ces clusters. Comme on ne connaît pas la cause liée à l'environnement, il est scientifiquement très difficile voire impossible de bâtir des études épidémiologiques interventionnelles en allant interviewer et faire des prélèvements pour comparer les patients vivant dans les zones à haut et faible risque alors qu'on ne sait pas ce que l'on cherche.

Nous avons donc décidé de travailler sur une approche territoriale et non individuelle. Cette approche est innovante, transversale et inter disciplinaire car elle va faire intervenir des spécialistes dont l'expertise se situe en dehors de la médecine. En effet nous allons demander leur expertise à des sociologues, historiens, géographes, environnementalistes, toxicologies, mathématiciens.... afin de caractériser ces zones et d'essayer de trouver des pistes environnementales au niveau territorial avant de les confirmer par des études interventionnelles (cas-témoins) chez les patients et également sur des modèles cellulaires.

Cette bourse de l'AFA sera orientée sur la partie socio-historique avec étude des caractéristiques historiques des zones à sur- et sous-risque avec un focus sur l'histoire industrielle, rurale, migratoire de la région nord... depuis les années 1950. La méthode intégrera l'étude des transformations de l'environnement (changements de technique de production, matériaux de construction,

produits agricoles..), des études généalogiques (populations peu mobiles, étude de la migration), socio-éco-démographiques par l'évolution du profil et des trajectoires des habitants.

Le défi intellectuel de ce projet vise à sortir de l'impasse et à aider à approcher les causes de la MC. Pour y parvenir, il convient d'élargir les hypothèses mobilisées jusqu'alors qui ne retenaient ni les arguments, ni les méthodes des sciences humaines et sociales.

L'apport des sciences humaines permettra d'éclairer les transformations de l'environnement des clusters depuis les années 1950. L'approche mobilise les outils des sciences humaines et sociales et croise les méthodes de l'enquête et de l'interprétation historique, basée sur des archives. Elle s'appuie sur une analyse documentaire (notamment de statistiques) et sur une enquête qualitative. Cette approche est à la fois originale et risquée car, si la pertinence de la socio histoire est désormais reconnue, son application pratique ou le mariage, dans ce cadre, de données quantitatives macro-sociales et de données empiriques microsociales sont peu ordinaires. La méthode d'analyse que nous proposons centrée sur des populations à sur-risque d'une pathologie non transmissible est sans précédent et si elle permet d'isoler des hypothèses étio-pathogéniques de la MC, elle pourra être utilisée dans d'autres pathologies inflammatoires chroniques de cause inconnue (SEP, Polyarthrite, psoriasis etc..).

alloué 20 000 €

PAULINE RIVIERE

NOM :

Dr. Pauline RIVIERE

TITRE :

Rôle et impact thérapeutique des pathogènes digestifs et du dialogue entre l'hôte et le microbiote intestinal au cours de la colite aiguë grave de rectocolite hémorragique.

EQUIPE :

- Dr. Pauline RIVIERE
- Pr. David LAHARIE

Service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Bordeaux, Unité Médecine Gastroentérologie et Nutrition

La recto-colite hémorragique (RCH) est une des deux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin avec la maladie de Crohn. Un patient sur 4 atteint de RCH aura dans sa vie une poussée grave de sa maladie appelée Colite Aigue Grave (CAG). Au cours de cette poussée grave et souvent très brutale, l'inflammation n'est plus localisée uniquement dans le tube digestif mais est présente au niveau général (fièvre, fatigue, amaigrissement, tachycardie, etc.). Le patient doit alors être traité en urgence car il risque une perforation digestive, une septicémie et même le décès dans certains cas. La chirurgie en urgence, qui consiste à enlever la totalité du colon, est nécessaire lorsque les traitements médicamenteux (corticoïdes, infliximab, ciclosporine) ne permettent pas de contrôler l'inflammation.

Il n'y a pas pour l'instant de données scientifiques qui expliqueraient pourquoi un patient aura une CAG et pas un autre, et ce qui a déclenché cette poussée grave.

Cette étude s'intéresse au rôle du microbiote (bactéries de la flore intestinale) et des infections digestives dans la CAG liée à la RCH. Notre hypothèse est que chez un patient dont la flore intestinale est fragile et le système immunitaire particulièrement réactif, la survenue d'une infection digestive «banale» va entraîner une inflammation démesurée conduisant à la CAG. Nous allons donc comparer le microbiote et la réponse du système immunitaire des patients hospitalisés pour une CAG à des patients consultant pour une poussée non sévère de RCH (inflammation digestive sans inflammation généralisée). Nous rechercherons particulièrement les microbes digestifs connus pour être plus fréquents chez les patients atteints d'une RCH tels que *Clostridium difficile* et Cytomegalovirus et les facteurs influençant le microbiote (antibiotiques, anti-inflammatoires, alimentation). Nous tenterons d'identifier dans le microbiote et la réponse immunitaire des patients des éléments qui permettraient de savoir à l'avance quel traitement médical va être efficace chez chacun d'eux, pour ne pas perdre de temps dans la prise en charge et tenter d'éviter la chirurgie.

Au cours de cette étude, nous ne changerons pas la prise en charge des patients, nous préleverons uniquement des tubes de sang, des selles et des biopsies supplémentaires au cours d'examen déjà prévus. Il s'agira d'un travail international impliquant les services de gastroentérologie du CHU de Bordeaux, de l'Hôpital Beaujon (APHP) et du McGill University Health Center

(Montréal, Canada).

Il s'agit de la première étude de ce genre dans la situation particulière de la CAG. Nous espérons améliorer notre compréhension de cet événement sévère pour pouvoir le prévenir, et prendre en charge les patients de façon personnalisée pour éviter le recours à la chirurgie et le décès.

alloué 15 000 €

BENJAMIN PARIENTE

NOM :

Pr. Benjamin PARIENTE

TITRE :

Evaluation du taux de reclassement des colites indéterminées au sein du registre EPIMAD

EQUIPE :

- Pr. Benjamin PARIENTE
- Dr. Corinne GOWER-ROUSSEAU

Registre EPIMAD, Hepatogastroenterologie, CHU Lille

Les colites indéterminées (CI) sont une entité mal définie et représentent 5 et 15% des nouveaux diagnostics de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). La définition actuelle des CI est floue et concerne les MICI avec une atteinte colique isolée et présentant des arguments empêchant de conclure de manière certaine en maladie de Crohn (MC) ou de rectocolite hémorragique (RCH). Les CI n'ont donc pas de définition précise, ce qui pose des problèmes diagnostiques et thérapeutiques avec un retard à la prise en charge de ces patients lié au doute diagnostique entre MC et RCH. Plusieurs études ont retrouvé un taux élevé de reclassement en MC ou RCH au cours du suivi suggérant que les CI ne seraient pas une entité propre mais issues d'un défaut de classement des MICI coliques. Dans une étude récente réalisée au sein du registre EPIMAD, nous avons mis en évidence une baisse significative des cas de CI diagnostiqués sur la période 1988-2014, pouvant s'expliquer par l'amélioration des performances diagnostiques permettant un meilleur classement initial en MC ou RCH et interroge sur la pertinence du maintien de l'entité des CI. Dans cette étude incluant 476 CI, 128 patients ont eu une réévaluation diagnostique sur la période étudiée et plus de 2/3 des patients ont eu un redressement diagnostique en MC ou RCH. L'objectif de notre travail est d'étudier le taux de reclassement au sein de la cohorte EPIMAD de l'ensemble des CI sur la période 1988-2014, et d'identifier des facteurs permettant de classer d'emblée en MC ou RCH, afin d'éviter les diagnostics de CI. La mise en évidence d'un taux élevé de reclassement et l'identification de facteurs associés permettant un diagnostic en MC ou RCH, seraient des arguments forts pour conclure que la CI n'est pas une entité propre de MICI et simplifier la prise en charge de ces malades.

alloué 20 000 €

JEROME GAY-QUEHEILLARD

NOM :

Mr. Jérôme GAY-QUEHEILLARD

TITRE :

Étude fonctionnelle du lien entre l'exposition aux pesticides et la susceptibilité aux maladies inflammatoires chroniques intestinale

EQUIPE :

- Mr. Jérôme GAY-QUEHEILLARD

PERITOX - UMR-I-01 Unité mixte INERIS, Périnatalité & Risques Toxiques

- Pr. Véronique BACH

Université de Picardie Jules-Verne

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont caractérisées par des poussées inflammatoires entrecoupées de périodes de rémission de durée variable et impactant très lourdement la qualité de vie des patients. L'incidence de la maladie de Crohn (MC) est croissante depuis de nombreuses années et l'incidence des MICI chez les jeunes et adolescents (10-16 ans) explose. Des études prédisent une prévalence des MICI entre 0.5% à 1% à partir de 2030 et l'incidence grandissante gagne peu à peu les pays en cours d'industrialisation. L'origine de ces pathologies reste encore très mal connue et les facteurs de risque environnementaux identifiés jusqu'alors ne peuvent expliquer la pathogénèse des MICI et l'explosion de leur incidence. La France est un pays fortement agricole et un des plus utilisateurs de pesticides en Europe. La région Hauts-de-France, très sujette aux épandages massifs de pesticides, est particulièrement touchée par un sur-risque de la MC. Tout individu est exposé au cours de sa vie à un nombre important de résidus de pesticides, en particulier par l'alimentation, et dont les effets cumulatifs sur une longue période demeurent inconnus. Dans cette étude, nous émettons l'hypothèse que l'exposition aux pesticides pendant des phases de grande vulnérabilité de l'individu en développement (grossesse, allaitement et enfance) pourrait favoriser la survenue des MICI. L'objectif de notre travail est donc d'étudier l'impact de l'exposition chronique à un mélange de 3 pesticides les plus vendus en Picardie, que sont le prosulfocarb (herbicide), le mancozebe (fongicide) et le glyphosate (herbicide) sur l'équilibre physiologique de l'intestin et la susceptibilité aux MICI dans un modèle de colite expérimentale au TNBS (très proche de la MC chez l'Homme) chez le rat. Le caractère novateur de ce projet réside dans l'étude d'effets cumulatifs non intentionnels d'un cocktail de 3 pesticides à faible dose reçus de façon chronique au cours de 3 périodes critiques de la vie, la gestation, la lactation et l'enfance, sur le risque de déclencher des mécanismes pathogéniques impliqués dans les MICI, et sur les caractéristiques de la réponse inflammatoire dans le cadre d'un modèle animal de MICI. Des rates Wistar seront exposées au cocktail de pesticides ou non (témoins) pendant toute la gestation et la lactation. Après sevrage, la descendance mâle et femelle sera soumise aux mêmes traitements que leurs mères respectives jusqu'à l'âge de 53 jours (jeunes adultes). La colite sera alors induite et son développement sera suivi sur une période de 7 jours à l'issue desquels les animaux seront mis à mort (J60). Tous les paramètres

d'intérêt caractérisant le développement et l'intensité de l'inflammation intestinale, comme ceux pouvant être mis en évidence chez des patients MC, seront étudiés chez la descendance mâle et femelle (suivi de poids et de prise alimentaire, marqueurs inflammatoires systémiques et coliques, observation des tissus/histologie). La découverte de ces facteurs permettra de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie et d'adapter à terme des stratégies de prévention avant et après le déclenchement de processus pathologique. Nos données pourront contribuer à la définition de toxicité dans la population et être intégrées aux dispositifs de surveillance de type phytopharmacovigilance et biosurveillance

alloué 20 000 €

BENJAMIN BERTIN

NOM :

Mr. Benjamin BERTIN

TITRE :

Evaluation préclinique d'un nouvel agoniste intestinal du récepteur aux acides biliaires TGR5 pour le traitement des MICI

EQUIPE :

- Mr. Benjamin BERTIN

LIRIC UMR995 – Equipe 1 « Maladies inflammatoires digestives : physiopathologie et développement de cibles thérapeutiques » - Université de Lille – Faculté de Pharmacie

- Pr. Pierre DESREUMAUX
-

L'efficacité des traitements proposés aux patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) est globalement insuffisante, caractérisée par un manque de spécificité et l'induction d'effets indésirables. Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour la prise en charge des malades est toujours une nécessité.

Récemment, l'intérêt d'une nouvelle famille de molécules a été clairement démontré pour le traitement de pathologies métaboliques et inflammatoires au niveau du tube digestif. La plupart de ces molécules sont souvent peu solubles dans l'eau, les rendant difficiles à prendre par voie orale. Elles sont surtout absorbées facilement par l'estomac et l'intestin et passent très vite dans le sang, diffusant dans tout l'organisme. Dans ce contexte, peu de principe actif arrive en quantité suffisante dans le colon, impliquant de fortes doses requises et des effets secondaires non désirés. Notre consortium, constitué de partenaires chimistes, biologistes et immunologistes, a conçu un candidat médicament inédit issu de cette famille, sélectionné parmi un grand nombre de molécules synthétisées. D'un point de vue chimique, ce candidat médicament est très stable et soluble dans l'eau. Les premières expériences réalisées sur des cellules en culture montrent un effet anti-inflammatoire prometteur et l'absence de toxicité de la molécule. Dans une expérience pilote, l'efficacité de ce traitement a été évaluée dans un modèle d'inflammation intestinale chez la souris qui mime la pathologie humaine. De manière très encourageante, les résultats obtenus montrent que le traitement améliore nettement les symptômes et les marqueurs inflammatoires. Par ailleurs, le composé est très bien toléré par l'animal.

Le caractère innovant de notre projet réside ainsi en l'emploi d'une nouvelle molécule, à visée topique intestinale, puissant activateur d'un récepteur cellulaire aux acides biliaires appelé TGR5. Par ailleurs, la molécule développée présente un faible passage dans la circulation sanguine, limitant ainsi le risque d'effets indésirables.

L'objectif principal de ce projet est d'étendre ces données préliminaires et d'évaluer les propriétés anti-inflammatoires de notre composé dans deux modèles murins distincts d'inflammation intestinale. Au-delà de la confirmation de l'efficacité thérapeutique in vivo, renseignée par la mesure

de multiples biomarqueurs pathologiques et l'analyse de biopsies du tube digestif, l'utilisation in vitro de cellules de l'intestin et de cellules du système immunitaire va aussi permettre d'étudier ses mécanismes d'action. En conclusion, l'issue de ce projet doit permettre de valider l'évaluation préclinique de ce nouveau candidat chez la souris et fournir suffisamment d'arguments pour considérer une future application en clinique, par une étude chez des patients atteints de MICI.

20 000 €

NICOLAS LAPAQUE

NOM :

Dr. Nicolas LAPAQUE

TITRE :

Rôle du récepteur de l'immunité innée ALPK1 et du microbiote intestinal dans le contrôle des Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI)

EQUIPE :

- Dr. Nicolas LAPAQUE

Equipe "Functionality of the Intestinal Ecosystem", UMR 1319 INRA-AgroParisTech

- Dr. Stéphane AYMERICH

Dès la naissance, notre organisme est constamment en contact avec des milliards de bactéries, 90% d'entre elles peuplant notre intestin. L'importance de cet écosystème, appelé microbiote, sur notre santé a été longtemps sous-évaluée. Cependant, nous savons maintenant que le microbiote intestinal joue un rôle majeur dans notre santé. Ainsi, des études ont montré que des déséquilibres de la composition du microbiote sont associés à des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), telles que la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique. L'étiologie complexe de cette maladie impliquant la génétique de l'hôte et les facteurs environnementaux comme l'implication du microbiote intestinal rend cette tâche difficile. Si l'importance du microbiote dans la genèse voire l'entretien et l'installation des MICI n'est plus à mettre en cause, tout le problème est de savoir quelles sont les voies de signalisation entre l'homme et le microbiote qui influent dans le développement et l'entretien de cette maladie. Récemment, deux études ont montré qu'une molécule impliquée dans la réponse immunitaire appelé ALPK1 était impliqué dans la protection contre les pathogènes et le contrôle des colites. Chez l'humain, des mutations dans le gène ALPK1 sont associés à des risques de maladies inflammatoires et le niveau d'expression d'ALPK1 est plus élevé chez des patients souffrants de MICI que chez les personnes en bonne santé suggérant un rôle potentiel dans la maladie. ALPK1 est activé par un composé, l'ADP-heptose, qui est fabriqué par certaines bactéries présentes en grand nombre dans le tractus intestinal suggérant que cette voie soit importante dans la réponse intestinale au microbiote et puisse réguler un certain nombre de fonctions physiologiques nécessaires au maintien d'un épithélium sain.

Notre projet propose d'évaluer le rôle de cette nouvelle voie de la réponse immunitaire et du microbiote sur le maintien d'un épithélium intestinal sain. L'objectif global de ce projet est donc de fournir de nouvelles connaissances sur les mécanismes permettant au microbiote de réguler la réponse l'hôte qui devraient déboucher sur de nouveaux outils et stratégies visant à reconstituer ou amplifier les effets bénéfiques du microbiote. De telles découvertes participent à l'émergence de nouvelles stratégies d'interventions thérapeutiques qui pourraient être transposable dans un futur proche à des patients atteints de MICI.

alloué 20 000 €

ADELINE SIVIGNON

NOM :

Mme Adeline SIVIGNON

TITRE :

Détection d'Escherichia coli adhérents et invasifs (AIEC) associés à la maladie de Crohn sur papier de cellulose greffé par des heptyl-mannoses.

EQUIPE :

- Mme Adeline SIVIGNON
- Pr. Nicolas BARNICH

UMR Inserm/ Université Clermont Auvergne U1071, USC INRA 2018

Situation du sujet :

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). Cette inflammation intestinale peut conduire à des dommages irréversibles au niveau de l'intestin et ainsi considérablement diminuer la qualité de vie des patients. Bien que la cause de la maladie de soit pas encore clairement identifiée, elle serait favorisée par des facteurs génétiques ou environnementaux (tel que le tabac) et serait la conséquence d'une réaction anormale entre la flore intestinale (appelée microbiote) et le système immunitaire.

Problématique :

Le rôle du microbiote dans la MC a bien été montré, notamment celui des bactéries appelées Escherichia coli adhérentes et invasives (AIEC) dans le cas de forme iléale de la MC. Ces souches favoriseraient le développement d'une réponse inflammatoire inappropriée, en partie responsable des troubles digestifs observés dans la MC. L'élimination de ces bactéries chez des patients MC pourrait être un moyen de cibler une des origines de l'inflammation intestinale. Nous avons développé plusieurs stratégies visant à éliminer les AIEC chez les patients (molécules pour décoloniser l'intestin, bactériophages, combinaison d'antibiotiques, probiotiques). Cependant, l'efficacité de ces stratégies repose sur le dépistage au préalable des patients porteurs d'AIEC. Or, ces bactéries ne possèdent pas de signature génétique spécifique permettant de les détecter facilement. Actuellement, les bactéries doivent être isolées des prélèvements biologiques puis étudiées pour leur capacité à adhérer à des cellules intestinales en culture et à les envahir, ce qui nécessite une expertise en microbiologie cellulaire, des équipements/locaux adéquats et beaucoup de temps techniques puisqu'il faut au minimum 2 à 3 semaines pour déterminer si le prélèvement comprend des bactéries AIEC.

Objectifs :

L'objectif de cette étude est de développer une technique de détection simple et rapide des

AIEC dans des fluides biologiques. Leur capacité à s'accrocher très fortement à un sucre, le mannose, a été utilisé pour les capturer sur des papiers greffés de résidus mannoses. Ce test permettra de déterminer rapidement si les patients sont porteurs de bactéries AIEC pour les orienter vers des thérapies personnalisées anti-AIEC validées chez l'animal et d'ores et déjà en cours d'évaluation chez l'Homme.

Méthodes :

Des bactéries AIEC ou non-AIEC en culture seront incubées avec les papiers greffés de résidus mannoses et les bactéries piégées sur le papier seront dénombrées. Les expériences auront pour objectif de déterminer la spécificité de liaison des AIEC au papier, comparativement à d'autres bactéries E. coli non pathogènes. Ensuite, nous évaluerons l'efficacité et la sensibilité du test à capturer les AIEC lorsqu'elles sont contenues dans des fluides biologiques. Pour cela, nous travaillerons sur des fèces et des tissus intestinaux de souris contenant des bactéries AIEC. Enfin, ce test de capture des AIEC sur papier sera comparé à la méthode d'identification actuelle des AIEC sur cellules en culture. Pour cela, nous envisageons de tester la méthode de capture sur papier en parallèle de la méthode actuelle dans le cadre d'une étude clinique visant à identifier les AIEC dans les selles de patients MC. Cette dernière étape est cruciale pour valider ce nouveau test diagnostique.

Résultats attendus :

Des résultats préliminaires encourageant ont montré que les AIEC adhéraient fortement au papier greffé de mannoses. Ce projet vise à poursuivre le développement de ce test diagnostique afin d'optimiser les conditions de capture des AIEC dans des fluides biologiques complexes, d'évaluer la spécificité de ce test à détecter uniquement les AIEC et pas les autres E. coli présentes dans le microbiote intestinal et enfin, de déterminer si la sensibilité du test est assez forte pour pouvoir à terme, devenir la méthode de détection principale des AIEC dans les prélèvements biologiques de patients MC. Cette méthode de détection par capture permettra de diagnostiquer rapidement et de manière standardisée, les patients porteurs d'AIEC pour les orienter vers des stratégies anti-AIEC. Il sera même envisageable de réaliser ce test diagnostique dans le cadre d'un suivi du patient, pour évaluer l'efficacité de la thérapie anti-AIEC ou bien pour dépister rapidement la présence des AIEC chez un patient qui a été fragilisé par une chirurgie ou un traitement perturbant son microbiote intestinale.

alloué 20 000 €

ANNAÏG LAN

NOM :

Mme Annaïg LAN

TITRE :

Alimentation, fonction mitochondriale et cicatrisation muqueuse chez les patients atteints de rectocolite hémorragique

EQUIPE :

- Mme Annaïg LAN
- Mr Bruno CLEMENT

Institut NuMeCan (Nutrition, Métabolisme, Cancer), Equipe EXPRES (stress / exogènes/ endogènes et réponses pathologiques dans les maladies hépato-gastro-intestinales), INSERM U1241, Site Villejean-Pontchaillou, Rennes

Des études récentes montrent que la cicatrisation complète de la muqueuse intestinale réduit les taux de rechute et d'hospitalisation ainsi que le recours à la chirurgie chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). Comprendre les mécanismes impliqués dans la réparation de l'épithélium intestinal, en particulier le rôle des « centrales énergétiques » cellulaires (les mitochondries) dont l'architecture et le fonctionnement sont altérés en phase inflammatoire, pourrait permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques dans le but de favoriser la régénération de la muqueuse intestinale. De plus, nos études récentes sur modèle animal de rectocolite hémorragique (RCH) suggèrent que les besoins nutritionnels pourraient être supérieurs dans le but de subvenir aux besoins énergétiques plus importants observés au niveau épithélial intestinal pour assurer la réparation tissulaire en réponse à l'inflammation. Cependant, bien que l'influence de l'alimentation sur l'évolution de la maladie fasse consensus chez les patients MICI, le rôle spécifique et le niveau d'apport en macro- et micro-nutriments dans le processus de cicatrisation muqueuse est peu connu, ce qui rend difficile le développement de recommandations diététiques appropriées.

Ainsi, le projet proposé a pour objectif d'évaluer les habitudes de consommation de patients RCH au cours de leur suivi dans le cadre d'une étude clinique qui vise à étudier la fonction mitochondriale lors de la phase de cicatrisation, chez les mêmes patients RCH en phase d'inflammation aiguë et en rémission.

Les analyses d'expression génique et de bioénergétique mitochondriale à partir de biopsies intestinales prélevées lors de la poussée inflammatoire et 3 mois après, permettra de mieux comprendre l'influence de la fonction mitochondriale sur la cicatrisation par comparaison avec les profils d'expression entre patients répondants et non-répondants aux traitements (validation/non validation de la cicatrisation par examen endoscopique) et avec les données de notre modèle animal de RCH qui présente une cicatrisation spontanée. De plus, l'évaluation des apports nutritionnels corrélés au degré de cicatrisation endoscopique, pourrait permettre d'identifier des nutriments potentiellement à l'origine de la résurgence de la maladie ou au contraire favorisant la cicatrisation.

Outre l'identification de nouvelles voies thérapeutiques d'intérêt en lien avec la production cellulaire d'énergie, ce projet vise à terme, à mieux définir l'apport en nutriments nécessaires à la réparation épithéliale après un épisode inflammatoire intestinal chez les patients atteints de RCH et pourrait ainsi permettre d'améliorer les conseils nutritionnels appliqués par les cliniciens aux patients.

alloué 20 000 €

MATHIAS FAURE

NOM :

Pr Mathias FAURE

TITRE :

Étude du flux autophagique dans la maladie de Crohn à localisation iléale: impact des polymorphismes touchant des gènes associés à l'autophagie et du portage par des Escherichia coli adhérentes et invasives

EQUIPE :

- Pr Mathias FAURE
- Dr François LOÏC-COSSET

Equipe Autophagie Infection Immunité, INSERM U1111, CIRI Centre International de recherche en Infectiologie, Lyon

Les raisons qui conduisent au développement puis à la pérennisation de l'inflammation intestinale dans la maladie de Crohn restent méconnues. Néanmoins des anomalies de la réponse immunitaire à la flore intestinale survenant sur un terrain génétiquement prédisposé constituent l'hypothèse actuelle la plus solide pour expliquer l'origine de la maladie. L'autophagie (du grecque « se manger») constitue un ensemble de voies de dégradation de divers constituants à l'intérieur des cellules (organites, protéines, ...). L'autophagie représente une activité biologique physiologique et ubiquitaire indispensable au maintien de l'homéostasie cellulaire en permettant l'élimination et le recyclage de tous les composants sénescents ou obsolètes de la cellule. Ce mécanisme cellulaire est aussi capable de répondre à différentes situations de stress, notamment à une infection par un microbe et conditionne la réponse immunitaire. Or de nombreux gènes de prédisposition de la maladie de Crohn (plus de 60 gènes) impliquent le processus d'autophagie (comme ATG16L1, IRGM, ...). Des données expérimentales récentes suggèrent que l'autophagie est déficiente dans la maladie de Crohn et pourrait ainsi contribuer à l'inflammation intestinale en empêchant l'élimination notamment de certains microbes dans les cellules de l'immunité et l'épithélium intestinal. Nous savons aussi que le microbiote intestinal est modifié dans la maladie de Crohn avec une dysbiose et une prévalence accrue de bactérie, appelée E coli adhérente invasive (AIEC) notamment dans certaines localisations de la maladie affectant électivement l'intestin grêle. Nous avons récemment mis au point et validé au laboratoire une méthode unique d'analyse dynamique de l'autophagie appelée « signature autophagique », capable d'évaluer et quantifier le niveau global du flux autophagique chez l'Homme.

Nous proposons dans ce projet de comparer la signature autophagique à partir de cellules immunitaires obtenues chez des patients atteints de la maladie de Crohn avec celle de patients témoins. Nous d'analyserons aussi l'association entre le niveau du flux d'autophagie et i) la présence ou non d'un panel de gènes de prédisposition à la maladie de Crohn impliquant l'autophagie et ii) la colonisation par les bactéries AIEC. Ce travail doit permettre pour la première fois d'étudier précisément l'autophagie dans la maladie de Crohn en prenant en compte les facteurs génétiques et environnementaux (microbiote intestinal) associés et d'ouvrir ainsi des perspectives notamment en termes de stratification de la maladie mais aussi de prédiction de la réponse aux traitements et de thérapeutiques mieux ciblées.

alloué 20 000 €

MARIANNA PARLATO

NOM :

Mme Marianna PARLATO

TITRE :

Utilisation d'une approche transcriptomique sur cellules uniques pour guider l'identification des voies de signalisation à cibler pour le traitement des MICI.

EQUIPE :

- Mme Marianna PARLATO
- Mme Nadine CERF-BENSUSSAN

Laboratoire Immunité intestinale INSERM 1163, Département : Institut Imagine, Hôpital Necker

Un nombre croissant de traitements biologiques sont développés pour traiter les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Néanmoins, leur choix reste souvent empirique et, en dépit de progrès importants, de nombreux patients ne répondent pas ou deviennent réfractaires à ces traitements. Il est vraisemblable que l'hétérogénéité des mécanismes à l'origine de l'inflammation intestinale chez les différents patients contribue largement aux difficultés observées. Une voie de recherche pour contourner ces difficultés consiste à définir des outils et des marqueurs capables de stratifier les patients selon la principale voie de signalisation activée afin de la cibler par le traitement le plus approprié. Notre équipe a choisi depuis plusieurs années de s'attacher au démantèlement des formes rares mais graves de MICI monogéniques liées à des mutations dans des gènes indispensables à la régulation de la barrière intestinale. Un travail récent mené avec une équipe de bioinformatique, a montré que, si les gènes mutés dans les formes monogéniques de MICI ne contiennent que rarement les variants génétiques identifiés dans les formes communes de MICI, il existe néanmoins un recouvrement important entre les deux entités lorsque l'analyse s'appuie sur les réseaux d'interactions protéiques prédits pour les gènes impliqués. Ce résultat suggère qu'à l'échelle fonctionnelle, il existe une large communauté de mécanismes entre les formes rares de MICI monogéniques et celles polygéniques communes. Les analyses transcriptionnelles sur cellule unique apportent aujourd'hui un outil puissant pour interroger les populations cellulaires et les voies de signalisation anormalement activées dans le sang mais aussi in situ dans différentes pathologies humaines et notamment dans les MICI. Notre projet est d'appliquer cette technique à l'étude de patients présentant des MICI monogéniques afin d'établir des signatures caractéristiques du dysfonctionnement des gènes clés mutés chez ces patients. Nous espérons ainsi construire un catalogue de signatures fonctionnelles qui pourra être utilisé pour guider la stratification de patients avec une MICI commune et aider à définir chez ces patients la voie de signalisation qui doit être ciblée en priorité par le traitement.

Nous proposons dans ce projet une étude pilote chez un petit nombre de patients adultes présentant une entéropathie inflammatoire très sévère induite, soit par des mutations gain de fonction de STAT3 qui peuvent être ciblées par les inhibiteurs des Janus kinases (dont l'utilisation a été débuté dans les MICI communes), soit par des mutations perte de fonction dans CTLA-4, une molécule importante dans la régulation des réponses inflammatoires intestinales et qui peut aussi être ciblée par des agents thérapeutiques.

Les patients seront recrutés dans le cadre d'un protocole de recherche promu par l'INSERM et approuvé récemment par le comité d'éthique. L'approche sur cellules uniques sera réalisée sur la plateforme 10X Genomics de l'Institut Imagine selon des protocoles récemment mis au point par et avec l'aide du Dr M. Ménager qui dirige la plateforme. L'analyse bioinformatique sera réalisée dans le laboratoire avec le support des bioinformaticiens dirigés par M. Ménager. Nous espérons, dans ces deux maladies monogéniques, identifier une signature fonctionnelle qui pourra être: 1) validée secondairement par l'étude d'un plus grand plus nombre de patients portant la même anomalie génétique et 2) utilisée pour repérer les patients atteints de MICI communes susceptibles de bénéficier d'un traitement ciblant l'une de ces deux voies

alloué 15 000 €