

COMMUNIQUE DE PRESSE

Maladies du foie : lancement d'un projet de recherche pan-européen sur le microbiome

Vingt-deux institutions européennes, dont pour la France : le CEA¹, l'Inra² et la société de biotechnologie Vaiomer, s'allient pour lutter contre les maladies du foie en phase terminale et les insuffisances du foie, grâce à des stratégies thérapeutiques personnalisées prenant en compte le microbiome³. MICROB-PREDICT, projet de recherche financé par l'Union européenne a été lancé les 28, 29 et 30 janvier 2019 à Barcelone.

MICROB-PREDICT vise à élaborer **des stratégies thérapeutiques personnalisées, en prenant en compte le microbiome, afin de traiter la cirrhose décompensée, de prévenir l'ACLF**, la défaillance aiguë chronique du foie, **et de réduire la mortalité** en menant des recherches sur le microbiome intestinal humain. L'objectif est d'identifier les indicateurs et les mécanismes associés au développement d'une cirrhose décompensée et son évolution vers une ACLF. Le besoin de stratégies thérapeutiques personnalisées est lié aux différences individuelles substantielles et pourtant largement inexplicables, observées dans le développement de la cirrhose décompensée et de l'ACLF. Dans le même temps, cette observation rend possible l'élaboration de traitements plus efficaces et mieux ciblés.

Ce projet de recherche, financé par l'Union européenne à hauteur de 15 millions d'euros et coordonné par la Fondation européenne pour l'étude de la défaillance chronique du foie (EF-CLIF), intégrera des résultats portants sur les microbiomes et plus largement les données de quelques 10 000 patients, collectées précédemment dans le cadre d'études à grande échelle, telles que GALAXY, LIVERHOPE et PREDICT, rassemblant au total plus de 100 000 points de données. Il en résultera une base de données exhaustive, comprenant des échantillons de selle, sang, salive, muqueuse et urine prélevés tout au long de l'évolution de la maladie, qui permettront une analyse longitudinale novatrice à forte valeur ajoutée, comparée aux recherches précédentes. MICROB-PREDICT souhaite ainsi identifier et adopter des biomarqueurs et des indicateurs individuels prenant en compte le microbiome de patients a) en bonne santé ou à risque faible, b) en cirrhose décompensée et en évolution vers l'ACLF et c) avec une bonne réponse thérapeutique. De plus, le rôle de l'environnement (exposition à la pollution...), des habitudes de

1 Le porteur principal du projet pour le CEA est le Service de Pharmacologie et Immunoanalyse de l'Institut des sciences du vivant Frédéric Joliot (Direction de la recherche fondamentale du CEA). Le SPI s'attèle à mieux comprendre le rôle du microbiome dans l'interaction entre les intestins et le foie mais aussi à l'identification et la validation des biomarqueurs. Le LADIS de la Direction de la Recherche Technologique du CEA est également engagé sur le projet pour...

2 Le porteur du projet pour l'Inra est l'unité Metagenopolis pour les questions de métagénomique quantitative (S. Dusko Ehrlich). Un second volet de métagénomique fonctionnelle, implique l'unité « Microbiologie de l'alimentation au service de la santé » de l'Inra (Hervé Blottière).

3 Les micro-organismes, essentiellement des bactéries, vivent sur la peau, à l'intérieur du tube digestif et de manière générale sur les muqueuses ; on en compte de 75 à 200 milliards environ : ils sont appelés microbiotes. L'ensemble des microbiotes d'un individu est appelé « microbiome », par extension du terme « biome » qui désigne l'ensemble des êtres qui vivent dans un écosystème donné (www.universalis.fr).

vie (consommation de tabac...), du régime alimentaire (consommation d'alcool...), de la comorbidité, du vieillissement et des différences géographiques et socio-économiques sera également pris en compte.

Les connaissances ainsi acquises seront exploitées pour développer des **tests cliniques à destination des médecins et outils du quotidien pour les patients concernés par les maladies du foie**, tels que les tests de diagnostic d'urgence sur le lieu de soins ou POC (Point-of-Care) et les nanobio-capteurs de pointe permettant un diagnostic via un smartphone. En résumé, ce projet de six ans se concentre sur la recherche de **traitements basés sur des faits, plutôt que sur des symptômes**, et vise à développer des approches thérapeutiques personnalisées, efficaces et très ciblées afin d'atténuer les effets de la maladie sur le patient et sur le système de santé.

L'évolution de la cirrhose décompensée et de l'ACLF

Les maladies chroniques du foie en phase terminale sont une importante source de morbidité et de mortalité et ont d'importantes conséquences socio-économiques, car elles sont très coûteuses en soins de santé et incapacitantes. Les patients souffrent dans un premier temps de divers symptômes, puis si leur état s'aggrave, peuvent décéder finalement d'une cirrhose du foie chronique, quand le corps du patient ne peut plus compenser les dysfonctionnements du foie. C'est pourquoi cette affection est appelée cirrhose décompensée (par opposition à la cirrhose compensée). La cirrhose décompensée est caractérisée par une accumulation de fluides dans l'abdomen (appelée ascite), des défaillances cérébrales (encéphalopathie hépatique) et souvent des saignements dans l'appareil digestif (hémorragie digestive). Enfin, cette affection peut évoluer vers une défaillance aiguë chronique du foie (ACLF), forme aggravée de la cirrhose décompensée. Des prédispositions génétiques et/ou des infections peuvent augmenter le risque de cirrhose décompensée et aggraver le pronostic. Le microbiome intestinal (aussi appelé flore intestinale) comprend toutes les bactéries, virus, parasites, champignons et archées qui colonisent l'appareil digestif. Une aberration du microbiome intestinal, des parois intestinales endommagées, un excès de bactéries traversant la paroi (translocation bactérienne) impactant entre autre le microbiome circulant et tissulaire ou une réponse inflammatoire systémique peuvent provoquer une cirrhose décompensée, puis évoluer éventuellement vers une ACLF. Une étude multicentrique récente, réalisée par la Fondation européenne pour l'étude de la défaillance chronique du foie (l'EF-CLIF, basée à Barcelone), a également montré que les infections bactériennes sont souvent un facteur accélérateur de l'ACLF dans les pays occidentaux, et a confirmé le taux élevé de mortalité, dû à l'ACLF.

Un consortium pan-européen

Le professeur Jonel Trebicka (docteur en sciences, docteur en médecine), de l'EF-CLIF de Barcelone et de l'Université Goethe de Francfort, conduit et coordonne le projet MICROB-PREDICT. Les 22 institutions qui participent à ce projet pan-européen comprennent des cliniciens, des ingénieurs et des spécialistes du microbiome, ainsi que d'importantes associations de patients. L'équipe pluridisciplinaire s'assurera d'une diffusion la plus large possible de ses résultats scientifiques et d'une mise en œuvre adaptée dans les directives cliniques. Le consortium prévoit de protéger et de breveter les droits de propriété intellectuelle (PI) applicables pour l'exploitation commerciale de tout nouveau biomarqueur adopté, car ses cibles thérapeutiques potentielles intéresseront certains des partenaires du projet MICROB-PREDICT. Cependant, le consortium pourrait aussi se rapprocher d'entreprises de diagnostic extérieures. Les chefs

d'équipes se rencontreront physiquement deux fois par an pour parler de l'avancement du projet. La réunion de lancement a eu lieu du 28 au 30 janvier, à Barcelone.

Les 22 membres du consortium MICROB-PREDICT, coordonné par l'EF-CLIF, sont :

- Centre hospitalier universitaire de Leiden (LUMC)
- Biobyte Solutions GmbH (Biobyte)
- Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA)
- Concentris research management GmbH (Concentris)
- Université de Debrecen (Debreceni Egyetem ou UNIDEB)
- Association européenne pour l'étude du foie (EASL)
- Fondation européenne pour l'étude de la défaillance chronique du foie (EF-CLIF)
- Association européenne des malades du foie (ELPA)
- Laboratoire européen de biologie moléculaire (European Molecular Biology Laboratory ou EMBL)
- Fondation Clinique pour la Recherche Biomédicale (FCRB)
- Institut catalan de Nanoscience et de Nanotechnologie (ICN2)
- Institut national de la recherche agronomique (INRA)
- Université Johann Wolfgang Goethe de Francfort-sur-le-Main (GUF)
- Université KU Leuven
- King's College de Londres (KCL)
- Société Max-Planck pour le développement des sciences (MPG)
- Centre hospitalier universitaire d'Odense (OUH)
- Université de Barcelone (UB)
- Université d'Oslo (UIO)
- University College de Londres (UCL)
- Université de Copenhague (UCPH)
- Vaiomer SAS (Vaiomer)

Barcelone, Espagne, 1^{er} février 2019

www.microb-predict.eu

Contact

Dr. Minneke Coenraad
Dissemination Manager
m.j.coenraad@lumc.nl
+31 (0) 651 236 479

Dr. Nina Donner
Project Dissemination
nina.donner@concentris.de
+49 (0) 8141 6252 8584

Dr. Ameli Schwalber
Project Manager
ameli.schwalber@concentris.de
+49 (0) 8141 6252 8571

Financement

This project has received funding from the *European Union's Horizon 2020 research and innovation programme* under grant agreement No. 825694. This press release reflects only the view of the author or authors (scientific coordinator and contact & translating personnel), and the *European Commission* is not responsible for any use that may be made of the information it contains. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

