

INSIGHT

Informations pour les participants à l'étude de cohorte suisse de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse

Avril 2015

EDITORIAL



Chers lecteurs,

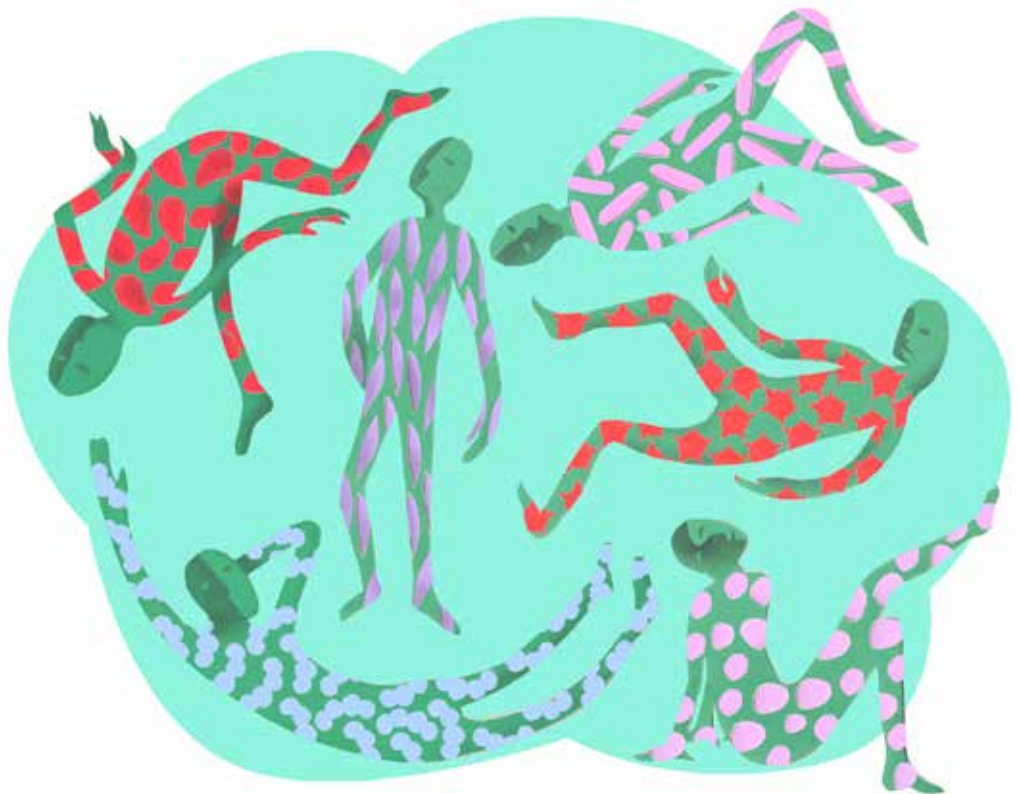
saviez-vous que notre intestin héberge plus de bactéries que nous avons de cellules

corporelles ? Les bactéries intestinales, nous les nommons «microbiome», jouent un rôle dans de nombreuses maladies. C'est pour cela que nous étudions les bactéries présentes dans votre intestin: quelles sont-elles, qu'y font-elles, quelle est la corrélation avec le développement de la maladie et la réactivité aux médicaments ? Les échantillons de selles et de coloscopies sont très importants pour nous, et je vous en remercie. Dans le premier article, le gastroentérologue Pascal Juillerat vous explique comment ces informations pourraient permettre d'individualiser la thérapie. Maints patients profitent des nouvelles biothérapies, tel celui de la p. 4. Malheureusement, elles sont inefficaces pour d'autres. La clé de la guérison pourrait se trouver dans le microbiome, comme je vous l'explique en page 3. En avant pour le monde palpitant des bactéries!

Dr Markus Geuking
Immunologue et chercheur MICI à l'université de Berne

Le but doit être la guérison

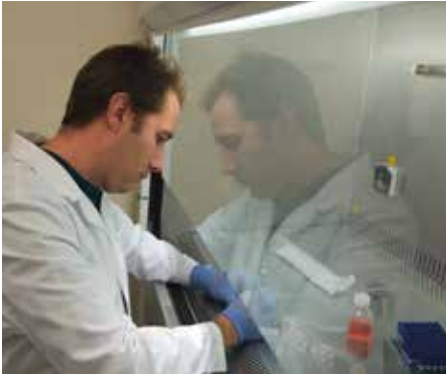
Les chercheurs sont en quête de marqueurs permettant de mieux catégoriser les MICI – pour une thérapie individualisée et optimisée.



Les bactéries intestinales varient d'un patient MICI à l'autre : une voie potentielle vers de nouvelles thérapies.

Les personnes atteintes d'un cancer disposent depuis des années déjà de médicaments à effet ciblé, qui augmentent l'espérance et la qualité de vie de nombreux patients. Pour déterminer le médicament adapté à chacun, les médecins détectent des substances dans le tissu cancéreux, les bio-marqueurs, et proposent une thérapie en fonction du profil de ces marqueurs. Ainsi, les médecins proposeront à une femme atteinte d'un cancer du sein une thérapie antihor-

monale ou un traitement par anticorps en fonction des marqueurs trouvés. Pour les MICI, différents types ont été définis il y a 20 ans, suivant l'ampleur de l'inflammation. «Mais nous ne disposons pas de suffisamment d'études montrant quel type répond à quel traitement. Nous ne pouvons donc presque pas individualiser ce dernier.», explique Pascal Juillerat, gastroentérologue et chercheur MICI à l'université de Berne. Pour les cas graves, les médecins prescrivent des médicaments



Chercheurs en laboratoire et médecins de l'hôpital de l'Île collaborent étroitement dans le cadre de la recherche MICI.

relativement nouveaux, les biomédicaments, qui bloquent de manière ciblée les facteurs d'inflammation. Mais contrairement au cancer, il n'existe pas encore pour les MICI de marqueur connu qui indique clairement au praticien quelle biothérapie est indiquée pour quel patient. D'après Juillerat, «si les biothérapies sont inefficaces chez certains patients, c'est qu'elles ne bloquent probablement pas le bon facteur d'inflammation. Aussi recherchons-nous intensément des marqueurs biologiques de MICI permettant de personnaliser le traitement».

Juillerat et ses collègues de l'unité de recherche clinique de l'université de Berne s'intéressent particulièrement au microbiome, à savoir l'ensemble des bactéries que nous portons en nous et sur notre peau (voir interview p. 3). «Lors d'une inflammation intestinale, la composition du microbiome peut changer» précise Markus Geuking, responsable du groupe de recherche MICI à l'université de Berne. «Nous étudions actuellement comment exploiter cela pour le traitement».

Des bactéries comme marqueurs

Pour les cancers, les chercheurs identifient les modifications des médiateurs et des signaux dans les cellules cancéreuses par rapport aux cellules saines. Ils développent ensuite des médicaments qui agissent

précisément sur ces modifications. «Ce n'est pas aussi simple pour les MICI», dit Geuking. «Nous n'avons aucune cellule malade que nous pouvons examiner de près». Il veut détecter les biomarqueurs MICI grâce à des analyses de la composition du microbiome. «Nous extrayons le matériel génétique dans les selles, le contenu intestinal et les échantillons de tissus des participants à la cohorte MICI, afin d'en déduire pour chaque patient quelles bactéries sont présentes en quelle proportion». Les chercheurs s'intéressent également à des marqueurs dans le métabolome, l'ensemble des métabolites et des processus métaboliques dans l'intestin. «Nous supposons pouvoir classifier les patients MICI en sous-types selon leur flore bactérienne et leurs métabolites intestinaux, et ainsi mieux prévoir le développement de la maladie ou l'effet d'un médicament», dit Juillerat. Des modifications génétiques pourraient constituer d'autres biomarqueurs. Ainsi, les patients atteints de maladie de Crohn présentant une modification du gène NOD2, détectée dans les échantillons intestinaux, doivent souvent être opérés plus tôt que ceux sans cette modification.

Guérir avec un cocktail de bactéries?

Juillerat et son équipe ont aussi découvert récemment un marqueur, la sélectine L, indiquant chez qui les inhibiteurs du TNF cesseront un jour ou d'agir. «Nous sommes au début d'un sous-typage et d'une individualisation de la thérapie tels que nous les connaissons pour les cancers. Mais peut-être pourrions-nous bientôt administrer aux patients un 'cocktail bactérien' individualisé qui rétablira l'équilibre de leur microbiome et de leur métabolome, améliorant ainsi notablement l'évolution de la maladie.» Participants à l'étude de cohorte MICI, vous pouvez, grâce à vos échantillons, aider les chercheurs à trouver rapidement la clé des thérapies individualisées.



ENSEMBLE POUR L'ÉTUDE DU MICROBIOME

26 chercheurs et un chien – voilà l'équipe de Mucosal Immunology. Dans ce laboratoire, Pascal Juillerat, Markus Geuking et leurs collègues étudient le rôle des bactéries intestinales dans les MICI et l'utilisation possible des découvertes scientifiques pour de nouveaux traitements. L'institut est soutenu entre autres par le Fonds National Suisse et la Commission européenne.



Dr Pascal Juillerat
Gastroentérologue et
chercheur MICI

Dr Markus Geuking
Immunologue et
chercheur MICI

de l'équipe → www.mucosalimmunology.ch

Editeur: direction de l'étude
Parution: 3 x par année
Edition: 5000
Texte et conception: Witte/Winkler, Zurich
Design: Crafft Kommunikation AG, www.crafft.ch
Impression et distribution: IUMSP, Lausanne
Contact: info@ibdcohort.ch

Swiss IBD cohort study

Lancée en 2005, cette étude de cohorte consiste en l'observation sur une longue période d'un ou de plusieurs groupes de personnes (les cohortes). Les chercheurs espèrent obtenir ainsi beaucoup d'information, par exemple: quels facteurs déclenchent une poussée, quelle est l'influence d'une MICI sur la qualité de vie ou quels sont les effets secondaires des médicaments à long terme?

La vie sur la muqueuse intestinale

La flore intestinale pourrait être la clé d'une guérison, enfin, des MICI



Les patients recevront peut-être dans l'avenir un «cocktail de bactéries» rétablissant l'équilibre de leur microbiome perturbé.

Insight: M. Geuking, nous avons des millions de bactéries dans notre intestin. C'est répugnant. Ne nous rendent-elles pas malade?

Dr Markus Geuking: non. Elles nous aident à digérer les fibres et autres substances, et à produire des vitamines vitales. De plus, elles empêchent la prolifération dans l'intestin de bactéries nuisibles ou de parasites – comme l'armée de défense d'un château qui repousse les intrus étrangers.

Il est souvent question de microbiome dans vos études. De quoi s'agit-il?

C'est l'ensemble des bactéries qui vivent en et sur nous, c'est-à-dire dans la bouche, la gorge, les oreilles, le nez, la peau ou les organes génitaux. La flore intestinale est le microbiome de l'intestin.

Pourquoi étudiez-vous le microbiome?

Nous savons depuis peu que les bactéries intestinales produisent des substances pouvant influencer le système immunitaire. Une flore intestinale «incorrecte», avec une composition bactérienne différente, pourrait perturber le système immunitaire des patients MICI jusqu'à inflammation de l'intestin.

Il suffirait alors d'administrer un cocktail de flore intestinale saine pour faire disparaître l'inflammation?

Ce serait bien, mais ce n'est malheureusement pas si facile. En effet, nous ne savons pas encore si une modification de la composition de la flore bactérienne induit l'inflammation ou si, inversement, l'inflammation modifie la composition bactérienne. C'est ce que nous devons déterminer avant d'administrer un tel cocktail. En outre, nous devrions «apprendre» au système immunitaire des patients à ne pas identifier les bactéries du cocktail comme des intrus à combattre.

Une flore intestinale saine, c'est quoi?

C'est comme une empreinte digitale, à savoir légèrement différente pour chacun. Les souches bactériennes les plus fréquentes sont les Bacteroidetes et les Firmicutes.

Comment la flore intestinale influence-t-elle les processus dans les cellules et les tissus?

Les bactéries conduisent à la production de substances qui agissent sur d'autres cellules ou tissus.

Qu'est-ce qui peut déranger la flore intestinale et selon quel mécanisme?

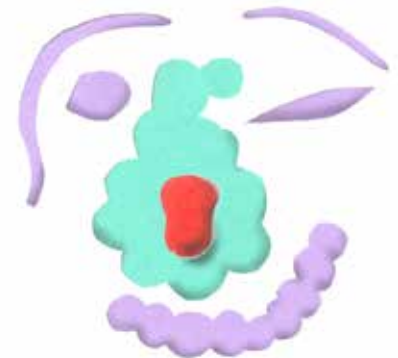
Les antibiotiques, par exemple, en modifient la composition car ils tuent ou stoppent des bactéries. Une alimentation très grasse favorise la croissance des bactéries les plus à même de valoriser les aliments gras. Chez l'adulte, la flore intestinale récupère en général rapidement, à peu près lors de l'arrêt des antibiotiques. Mais en cas de MICI, une flore intestinale déséquilibrée pourrait influencer durablement le processus d'inflammation. Je suis convaincu que le microbiome recèle bien plus que nous le supposons. C'est peut-être la clé qui nous permettra enfin de guérir les MICI.

Merci pour l'interview.

LES MULTIPLES TALENTS DU MICROBIOME

Nos bactéries intestinales...

- entraînent le système immunitaire
- protègent contre les maladies
- produisent des vitamines et des acides gras
- participent à la digestion



Le microbiome en chiffres

- L'homme a 10^{13} cellules, mais dix fois plus de bactéries vivent dans son intestin, à savoir 10^{14}
- et plusieurs centaines de sortes différentes



«Je me sentais étonnamment bien»

Martin Mischler souffre depuis 1998 de colite ulcéreuse et était souvent incapable de travailler pendant des mois à cause de poussées sévères.



- 01 Insight: M. Mischler, vous avez reçu une infusion d'Infliximab pour la première fois le 16 avril 2014. A-t-elle vraiment servi à quelque chose?**
Mischler: j'étais très surpris que ça agisse si vite! J'avais justement une poussée terrible, avec tout ce que ça comporte: douleurs extrêmes, diarrhée sanglante 30–40 fois par jour aux toilettes. J'ai été soigné à l'hôpital avec des infusions de cortisone, sans succès. Avec Infliximab, les douleurs ont disparu au bout de deux jours seulement. Après quelques semaines, les selles s'étaient également normalisées à mes 10 à 15 fois par jour habituelles. La poussée a vraiment été plus supportable avec l'Infliximab.
- 02 Comment était-ce auparavant?**
J'étais toujours en arrêt maladie lors des poussées sévères. Quand il faut courir aux WC en quelques secondes 30 fois par jour, c'est impossible de travailler. Ma femme et mon fils l'acceptaient bien, mais ma fille souffrait énormément lorsque je passais plusieurs jours à l'hôpital.
- 03 Infliximab est administré en infusion toutes les huit semaines. Cela ne vous gêne pas?**
Non, ni de devoir me rendre exprès à l'hôpital et d'être une demi-journée absent au travail. Car j'y gagne énormément en qualité de vie!
- 04 La notice fait mention d'une augmentation des infections, douleurs abdominales, problèmes cardiovasculaires, réactions allergiques, maux de tête, dépressions et bien plus encore. N'avez-vous pas peur des effets secondaires?**
Par chance, je n'en ai eu aucun jusqu'à présent. Ce qui m'inquiète, c'est que le médicament puisse, avec le temps, endommager le foie, les reins ou d'autres organes, ou que mon risque de cancer augmente. Ce serait important pour moi de savoir ce qui se passera dans mon corps si je reçois de l'Infliximab durant des années ou des décennies. Mais ces informations n'existent pas car le médicament est trop récent. Je conseillerais malgré tout d'essayer Infliximab si les autres thérapies ne font plus effet.

BIOMÉDICAMENTS



Les médicaments biologiques sont actuellement considérés comme les armes les plus puissantes contre les MICI. Ils bloquent de manière ciblée les médiateurs des inflammations dans l'intestin, présents en plus grande concentration en cas de MICI. Infliximab fut, en 1999, le premier biomédicament autorisé. Depuis, deux s'y sont ajoutés, Adalimumab et Certolizumab. Ils ne sont malheureusement pas toujours efficaces.

CALENDRIER



L'organisation des patients ASMCC organisera de nouveau des manifestations intéressantes et informatives ces prochains mois. Regardez svp sur → www.smccv.ch

