

Le projet européen ENDOTARGET arrive à mi-parcours. Son objectif : faire progresser la recherche sur les maladies rhumatismales.

Le projet européen ENDOTARGET, une initiative européenne de quatre ans coordonnée par l'hôpital universitaire d'Helsinki, arrive à mi-parcours. Lancé le 1er janvier 2023, ce consortium multidisciplinaire se consacre à l'étude des interactions complexes entre le microbiote intestinal, la perméabilité intestinale et l'endotoxémie systémique (SE). L'objectif principal est d'identifier les facteurs clés qui déclenchent la transition de l'état de santé vers la maladie dans des pathologies rhumatismales telles que l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la spondylarthrite (SpA).

Au terme de 22 mois de travail intense, le consortium s'est réuni virtuellement le 7 octobre pour examiner les avancées des groupes de travail non scientifiques. Cette session a été suivie d'une réunion hybride les 11 et 12 octobre à Stuttgart, en Allemagne, organisée par le Steinbeis Europa Zentrum. Ces rencontres ont permis aux membres du consortium de mener des discussions approfondies sur les progrès réalisés, ainsi que sur les défis rencontrés dans les différents groupes de travail.

Un jalon majeur a également marqué cette période : la soumission réussie du premier rapport périodique à la Commission européenne, une étape cruciale qui atteste des efforts collectifs et des avancées réalisées depuis le début du projet.



Un aperçu des travaux en cours dans le cadre du projet ENDOTARGET:

Analyse de cohortes de population : Le consortium ENDOTARGET a mené des analyses approfondies sur des cohortes de population afin d'identifier de nouveaux biomarqueurs et facteurs liés au mode de vie influençant la transition de l'état de santé vers la maladie dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondylarthrite (SpA) et l'arthrose (OA). Le projet s'appuie sur 12 cohortes, dont cinq sont spécifiquement utilisées pour l'analyse populationnelle : FINRISK, Estonian Biobank (EstBB), Northern Finland Birth Cohort (NFBC), Helsinki Businessmen Cohort (HBS) et la cohorte portugaise. Récemment, plus de 15 000 échantillons provenant des cohortes ENDOTARGET ont été analysés pour divers biomarqueurs de substitution de l'endotoxémie, notamment LBP et sCD14. Par ailleurs, des analyses supplémentaires portant sur des biomarqueurs de perméabilité intestinale et d'inflammation, tels que la zonuline et l'I-FABP, sont actuellement en cours.

ENDOTARGET a également noué des collaborations stratégiques avec GLYCANTRIGGER, un projet connexe financé par l'initiative EU-HORIZON, afin de valider l'utilisation des glycanes comme biomarqueurs dans la maladie de Crohn.

Cohortes ciblées et études *in vitro* : Cette tâche se concentre sur l'étude du rôle de l'endotoxémie systémique (SE) et de la perméabilité intestinale dans la pathogenèse de la polyarthrite rhumatoïde (PR), de la spondylarthrite (SpA) et des maladies inflammatoires apparentées. Une des réalisations majeures de cette initiative a été la collecte et l'analyse approfondie d'échantillons cliniques provenant de plusieurs cohortes, incluant des patients atteints de PR, de SpA, ainsi que des témoins sains. Ces analyses visent à élucider l'influence de la SE sur les réponses immunitaires et son rôle dans la progression des maladies inflammatoires.

À ce jour, les efforts ont porté sur la collecte d'échantillons de biopsies de patients et sur la mise en œuvre des technologies et protocoles nécessaires à leur analyse. Parallèlement, cette tâche comprend également le développement et les essais d'un système *in vitro* innovant d'intestin sur puce. Ce dispositif est utilisé pour étudier l'impact des lipopolysaccharides (LPS), des vésicules de membrane externe et des vésicules extracellulaires sur la perméabilité et la fonctionnalité de la barrière intestinale.

Études mécaniques et preuve de concept : Des progrès significatifs ont été réalisés dans la compréhension du rôle du LPS dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde grâce à des études *in vitro*. Parmi les résultats majeurs figurent la dynamique moléculaire du LPS dans les articulations intra-articulaires ainsi que la caractérisation de nouveaux mécanismes de liaison au LPS. Des investigations complémentaires, à la fois *in vitro* et *in silico*, sont en cours. En parallèle, nous avons développé des modèles animaux préliminaires pour explorer les effets locaux et systémiques des LPS sur la progression de l'arthrose. Ces

modèles permettent de mieux comprendre l'impact du LPS et de poser les bases pour de futures études expérimentales approfondies.

Études d'intervention : Le projet ENDOTARGET mène diverses études d'intervention visant à évaluer des mécanismes distincts susceptibles d'agir sur le microbiote intestinal, l'intégrité de la barrière intestinale et l'endotoxémie. Parmi ces études, celle sur la transplantation fécale pour la spondylarthrite (SpA) est en cours, avec un recrutement prévu jusqu'à la fin de l'année. Par ailleurs, l'étude TASTY, qui explore l'impact d'un régime méditerranéen enrichi en aliments fermentés sur la polyarthrite rhumatoïde, recrute activement des patients. Ces recherches offrent des perspectives prometteuses pour mieux comprendre et moduler les interactions entre nutrition, microbiote et inflammation.

Intégration et analyse des données : Cette tâche a pour objectif d'intégrer les résultats des différentes études pour développer des modèles prédictifs des maladies. En collaboration étroite avec le WPI, les efforts se concentrent sur l'extraction, la standardisation et l'harmonisation des données collectées, afin de garantir leur cohérence et leur qualité avant leur analyse approfondie.

Bien que des progrès significatifs aient déjà été réalisés, une grande partie des tâches restantes sera mise en œuvre au cours des prochaines années, poursuivant ainsi l'objectif d'une modélisation robuste et précise.

Points forts de la diffusion et de la communication

- Participation au podcast GlycanTrigger

En octobre 2024, Gonçalo Barreto (HUS) et Patrícia Costa Reis (iMM), partenaires du projet ENDOTARGET EU, ont été invités à participer au 2^e épisode du podcast GlycanTrigger. Ils y ont abordé un sujet captivant : "How Gut Permeability Impacts Inflammatory and Autoimmune Diseases?". **Regardez l'épisode ici :** [GlycanTrigger Podcast Series - Episode 2](#)

- Premier webinaire ENDOTARGET

Le 24 octobre, ENDOTARGET a organisé son tout premier webinaire intitulé : "Fecal Microbiota Transplantation (FMT) as a Treatment for Microbiota Dysbiosis Associated Conditions". Cet événement a présenté trois conférences enrichissantes sur la transplantation de microbiote fécal (FMT). **Visionnez les enregistrements ici :** <https://endotargetproject.eu/communication-material/>

Événements à venir

12 décembre 2024 – 2^e webinaire ENDOTARGET

Rejoignez-nous pour un webinaire passionnant où nous explorerons les liens entre l'alimentation, le microbiome intestinal et les maladies rhumatismales. À cette occasion, nous partagerons également des mises à jour sur notre étude en cours, TASTY.

→ Inscrivez-vous dès maintenant ici : <https://eveeno.com/319482806>

Publications scientifiques

Pazos-Pérez, A.; et al. **The Hepatokine RBP4 Links Metabolic Diseases to Articular Inflammation.** Antioxidants. 2024. [doi: 10.3390/antiox13010124](https://doi.org/10.3390/antiox13010124).

Guillán-Fresco, M.; et al. **Formononetin, a Beer Polyphenol with Catabolic Effects on Chondrocytes.** Nutrients. 2023. [doi: 10.3390/nu15132959](https://doi.org/10.3390/nu15132959)

Charneca, S.; et al. **Beyond Seasoning—The Role of Herbs and Spices in Rheumatic Diseases.** Nutrients. 2023. [doi: 10.3390/nu15122812](https://doi.org/10.3390/nu15122812)

Franco-Trepat, E.; et al. **β Boswellic Acid Blocks Articular Innate Immune Responses: An In Silico and In Vitro Approach to Traditional Medicine.** Antioxidants. 2023. [doi: 10.3390/antiox12020371](https://doi.org/10.3390/antiox12020371)

Pour plus d'informations

Équipe de coordination du projet

Hôpital universitaire d'Helsinki (HUS), Helsinki, Finlande

Coordinateur de projet

Kari Eklund (Kari.eklund@hus.fi)

Coordinateur adjoint

Gonçalo Barreto (Goncalo.barreto@helsinki.fi)

Gestionnaire de projet

Ana Valkama (Ana.valkama@hus.fi)

Restez informés!

 www.endotargetproject.eu

 [@ENDOTARGET EU Project](https://www.linkedin.com/company/ENDOTARGET-EU-Project)

 [@ENDOTARGET_EU](https://twitter.com/ENDOTARGET_EU)

 [@ENDOTARGET](https://www.youtube.com/@ENDOTARGET)