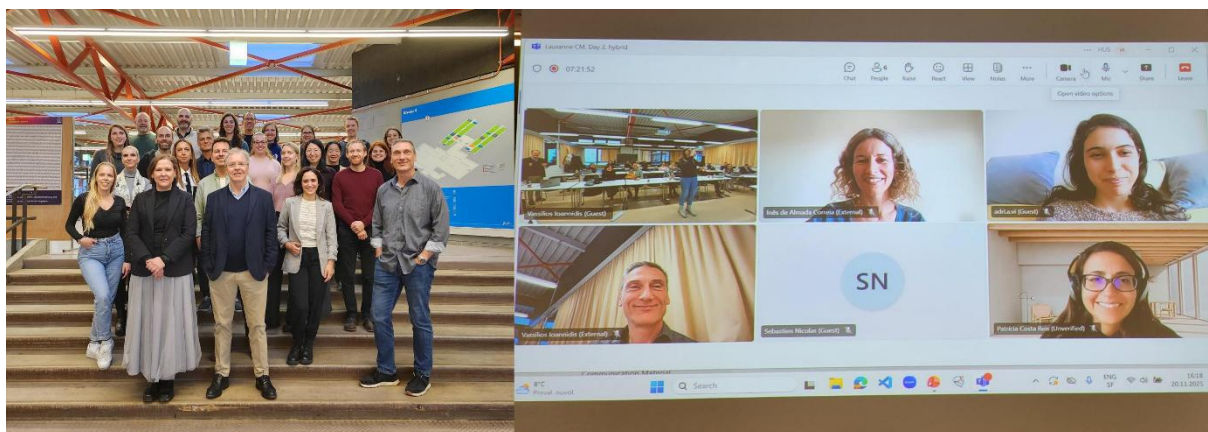


Projet européen ENDOTARGET : Entrée dans la dernière année

Le projet européen ENDOTARGET, financé par le programme Horizon Europe pour la recherche et l'innovation, entame sa dernière année. Depuis son lancement le 1er janvier 2023, cette initiative quadriennale a poursuivi un objectif ambitieux : améliorer la vie des personnes atteintes de maladies rhumatismales. À travers neuf lots de travaux étroitement liés, le consortium étudie comment le microbiote intestinal, la perméabilité intestinale et l'endotoxémie systémique influencent l'apparition et la progression de maladies rhumatismales telles que l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite.

Afin de faire le point sur les progrès accomplis au cours des six derniers mois, le consortium s'est réuni virtuellement le 17 novembre pour examiner les lots de travaux non scientifiques, notamment « Éthique, réglementation et RGPD », « Diffusion, valorisation et communication » et « Gestion de projet ». Une réunion hybride s'est tenue les 20 et 21 novembre à Lausanne, en Suisse, organisée par le SIB – Institut suisse de bioinformatique. Ces réunions ont permis d'échanger des connaissances, d'évaluer les progrès réalisés et d'aborder les difficultés rencontrées dans tous les lots de travaux.



Mises à jour de la recherche sur ENDOTARGET

Analyse de cohortes de population : Le consortium mène des études de cohortes à grande échelle afin d'identifier des biomarqueurs et des facteurs de risque liés au mode de vie dans cinq des douze cohortes du projet. L'évaluation des biomarqueurs pour les cohortes HBS, FINRISK et EstBB est désormais terminée et porte sur :

- Les biomarqueurs de l'endotoxémie : protéine de liaison aux lipopolysaccharides (LBP), CD14 soluble et bioactivité des lipopolysaccharides (LPS)
- Les biomarqueurs de la perméabilité intestinale et de l'inflammation : zonuline, protéine de liaison aux acides gras intestinaux (I-FABP) et calprotectine (S100A8/A9)

Les analyses préliminaires ont permis d'obtenir un premier aperçu de la distribution des biomarqueurs selon le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC) et le type de maladie

(arthrose, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante), ainsi que des différences entre les groupes témoins et les groupes de patients. Des tendances et des corrélations préliminaires se dégagent, mais une modélisation statistique plus approfondie est toujours en cours.

Parallèlement, les partenaires intègrent les données sur le microbiome et les biomarqueurs des cohortes FINRISK et EstBB afin d'identifier les signatures microbiennes associées à l'endotoxémie. Pour ce faire, l'équipe a mis au point une nouvelle méthode statistique basée sur la diffusion pour cribler les métagénomés, obtenant ainsi des résultats encourageants. Par ailleurs, une étude d'association pangénomique (GWAS) basée sur les données d'EstBB est en cours afin d'explorer les facteurs génétiques liés à l'endotoxémie systémique et aux maladies rhumatismales. Le consortium définit actuellement la stratégie d'évaluation et d'interprétation de ces résultats.

Cohortes ciblées et études in vitro : Ce projet examine le rôle des entérocoques super-résistants (ESR) et de la perméabilité intestinale dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), les spondyloarthrites (SpA) et les affections inflammatoires apparentées. Un accomplissement majeur a été la collecte exhaustive et l'analyse en cours d'échantillons cliniques. Les analyses clés comprennent : (i) l'analyse sérique des LPS, de la zonuline, de la calprotectine et de l'occludine, (ii) l'analyse histologique de l'inflammation et de l'expression de l'occludine et des claudines dans les biopsies intestinales, et (iii) le séquençage d'ARN unicellulaire des cellules mononucléaires du sang périphérique et des cellules intestinales. À ce jour, les échantillons ont été analysés et l'analyse des données est en cours.

Parallèlement, ce projet explore l'impact des LPS dérivés de différentes espèces bactériennes sur l'épithélium intestinal afin d'identifier les formes les plus pathogènes. Cette caractérisation *in vitro* des LPS est presque terminée et deux publications scientifiques décrivant les résultats sont prévues. De plus, un système d'intestin sur puce a été mis au point avec succès et est actuellement utilisé pour étudier comment les LPS, les vésicules de la membrane externe et les vésicules extracellulaires affectent la fonction de barrière intestinale.

Études mécanistiques et de validation de principe : Les expériences en cours étudient la réponse des différents types cellulaires articulaires (chondrocytes, synoviocytes, ostéoblastes, adipocytes, macrophages) aux variants de LPS les plus pathogènes identifiés lors de travaux antérieurs. Les premiers résultats sont prometteurs, mais des expériences complémentaires sont nécessaires pour tirer des conclusions significatives. De plus, les LPS sélectionnés ont également été analysés quant à leur effet sur le métabolisme des différents types de cellules articulaires, ainsi que leur capacité à moduler la réponse inflammatoire. Parallèlement, des modèles animaux développés sont utilisés pour évaluer les effets systémiques et locaux des LPS sur la progression de l'arthrose. Les données recueillies sont en cours d'analyse.

Études d'intervention : Dans le cadre de sa démarche de recherche translationnelle, ENDOTARGET mène deux études d'intervention. Ces études visent à examiner comment des

stratégies ciblées peuvent influencer le microbiote intestinal, l'intégrité de la barrière intestinale et l'efficacité systémique dans le contexte des maladies rhumatismales.

Essai SpA-FMT : Le recrutement pour l'étude de transplantation de microbiote fécal (TMF) chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante (SpA) est terminé. L'étude vise à évaluer l'impact de la TMF sur l'inflammation intestinale et systémique. Les données et le matériel biologique recueillis comprennent : (i) l'activité de la maladie, (ii) les symptômes gastro-intestinaux, (iii) l'évaluation de la qualité de vie, (iv) des échantillons de sang pour l'analyse des marqueurs inflammatoires, (v) des échantillons de selles pour l'analyse de la calprotectine et du microbiome, et (vi) des biopsies de l'iléon et du côlon pour l'immunohistochimie, le séquençage de l'ARN et l'analyse de l'ADNr 16S. Le prétraitement et l'analyse des données sont en cours et les résultats sont attendus pour mi-2026.

Étude TASTY : Cette étude examine si un régime méditerranéen enrichi en aliments fermentés peut améliorer le microbiote intestinal, l'activité de la maladie et la qualité de vie des personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde. Le recrutement est en cours et sera terminé d'ici la fin de 2025. La collecte et l'analyse des données initiales sont déjà en cours. Les données recueillies comprennent : (i) des échantillons biologiques (selles, salive, sang, urine) ; (ii) des données anthropométriques et nutritionnelles (taille, poids, IMC, tour de taille, composition corporelle, adhésion au régime méditerranéen) ; et (iii) des mesures cliniques (échographie des 32 articulations, nombre d'articulations douloureuses et gonflées, activité de la maladie [score DAS28-ESR], handicap fonctionnel et évaluation de la qualité de vie). Par ailleurs, des expériences in vitro sont en cours pour identifier des médicaments et/ou des composés alimentaires capables de bloquer les réponses immunitaires innées induites par les LPS, dans le but de développer de nouvelles stratégies de prévention de l'arthrite.

Gestion des données, modélisation multiomique et IA : ce projet vise à intégrer les résultats des différentes études et à les utiliser pour la modélisation de la prédiction des maladies. Le consortium s'est concentré sur l'extraction, la standardisation et l'harmonisation des données, étapes essentielles pour garantir la cohérence et la comparabilité des jeux de données entre les cohortes et les types d'études. Les prochaines étapes porteront sur l'analyse d'intégration des données à plusieurs niveaux, le développement de l'outil de prédiction des maladies rhumatismales et l'élaboration de scores de prédiction des risques.

Les temps forts en matière de diffusion et de communication :

- Des partenaires du GIMM ont participé au 47e congrès ESPEN qui s'est tenu en septembre 2025 à Prague, en République tchèque.
- L'Hôpital Universitaire d'Helsinki (HUS), l'Université technique de Vienne (TU Wien) et l'Université de technologie de Zurich (ETHZ) ont participé au 18e congrès de l'ICRS en octobre 2025 à Boston, aux États-Unis.
- Le GIMM, partenaire du consortium, a présenté le projet ENDOTARGET au 40e congrès de l'APTAC à Lisbonne, au Portugal, en octobre 2025.
- Le GIMM a participé au 24e Congrès de nutrition et d'alimentation à Lisbonne, au Portugal.
- Le GIMM a été invité à donner une conférence au Symposium mondial de l'Université de Macao (UM) (du 5 au 7 novembre 2025) à Macao, en Chine.

- Des partenaires de l'Hôpital Universitaire d'Helsinki (HUS) ont participé au Symposium du cluster Stay Health en décembre 2025 à Berlin, en Allemagne.
- SERGAS/FIDIS a participé à la conférence en ligne VII Congreso Lire en novembre 2025.

Événements à venir :

Notez la date de notre prochain webinaire, le 2 avril 2026 (10h00-12h00 CEST) :

« Modelling the Gut-Joint Axis: Organ-on-Chip Approaches for Chronic Inflammation »

Ce webinaire proposera des interventions d'experts :

1. TU Wien : Organ-on-a-chip developments within ENDOTARGET
1. Nathalie Sauvonnet (Institut Pasteur, Paris) : Tissue microenvironments & intestinal pathologies
2. Alan Li Zhong (Université chinoise de Hong Kong) : Microbe-gut-cartilage axis-on-a-chip

Des sessions de travail interactives virtuelles permettront aux participants d'échanger directement avec les intervenants. Les modalités d'inscription seront publiées début 2026.

Publications scientifiques

E. Franco-Trepat, et al. 2023. Antioxidants. **β boswellic acid blocks articular innate immune responses: an in silico and in vitro approach to traditional medicine.** [doi: 10.3390/antiox12020371](https://doi.org/10.3390/antiox12020371)

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

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

A. Pazos-Pérez, et al. 2024. Antioxidants. **The hepatokine RBP4 links metabolic diseases to articular inflammation.** [doi: 10.3390/antiox13010124](https://doi.org/10.3390/antiox13010124)

P. Weber, et al. 2024. Osteoarthritis and Cartilage Open. **The collagenase-induced osteoarthritis (CIOA) model: Where mechanical damage meets inflammation.** [doi: 10.1016/j.jocarto.2024.100539](https://doi.org/10.1016/j.jocarto.2024.100539)

J. Parantainen, et al. 2025. Atherosclerosis. **Increased intestinal mucosal permeability and metabolic endotoxemia predict the risk of cardiovascular mortality.** [doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.119220](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2025.119220)

K. Brandauer, et al. 2025. Lab on a Chip. **Sensor-integrated gut-on-a-chip for monitoring senescence-mediated changes in the intestinal barrier.** [doi: 10.1039/d4lc00896k](https://doi.org/10.1039/d4lc00896k)

S. Charneca, et al. 2025. Nutrition Journal. **TASTY trial: protocol for a study on the triad of nutrition, intestinal microbiota and rheumatoid arthritis.** [doi: 10.1186/s12937-025-01089-6](https://doi.org/10.1186/s12937-025-01089-6)

K. Bevc, et al. 2025. RMD Open. **Evaluating the role of lipopolysaccharides in the joint: fibronectin as a novel protective mechanism.** [doi: 10.1136/rmdopen-2025-005622](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2025-005622)



M. Tiemblo-Martin, et al. 2025. Chemical Science. *Odoribacter splanchnicus* Lipooligosaccharide: an uncommon structure with weak immunostimulatory activity.
[doi:10.1039/D5SC08335D](https://doi.org/10.1039/D5SC08335D)

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/channel/UC...)