

Projet européen ENDOTARGET :

Nouveaux éclairages sur l'axe intestin-articulation

Le projet européen ENDOTARGET, financé dans le cadre du programme Horizon Europe, étudie la manière dont le microbiote intestinal, la perméabilité intestinale et l'endotoxémie systémique contribuent aux maladies rhumatismales (MR), telles que l'arthrose (AO), la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la spondylarthrite (SpA). Depuis son lancement en janvier 2023, le consortium a combiné études populationnelles, recherche clinique, expériences *in vitro* et modélisation par intelligence artificielle afin de mieux comprendre l'inflammation chronique et d'identifier de nouvelles stratégies de prévention et de traitement.

Pour faire le point sur les derniers progrès, le consortium s'est réuni d'abord virtuellement le 4 mai afin pour discuter la gestion, l'éthique et la communication du projet. Une réunion en format hybride a suivi du 7 au 8 mai à Vienne, en Autriche, organisée par le partenaire TUW (Université technique de Vienne). Ensemble, ces réunions ont offert un espace privilégié pour échanger des connaissances, évaluer les avancées réalisées et relever les défis rencontrés au sein de l'ensemble des groupes de travail.



Points saillants de la recherche

Analyse de cohortes populationnelles : Des progrès majeurs ont été accomplis dans l'analyse de biomarqueurs au sein de plusieurs cohortes populationnelles associées à l'inflammation de bas grade, à l'endotoxémie métabolique et à la perméabilité intestinale. Les données ainsi générées ont été utilisées pour étudier les associations entre le microbiote intestinal et le risque de maladies rhumatismales (RD), en particulier l'arthrose (OA). Les analyses initiales du microbiome n'ont pas permis d'identifier de signatures taxonomiques statistiquement significatives pour l'arthrose. Par conséquent, notre partenaire, le SIB, a développé une nouvelle approche de réseau basée sur la diffusion (SGNDB), permettant la détection de changements fonctionnels subtils au sein du microbiome.

Les résultats ont révélé :

- l'absence de différences taxonomiques majeures entre les patients atteints d'arthrose (OA) et les sujets témoins
- de fortes associations entre le microbiome et l'Indice de Masse Corporelle (IMC)
- des groupes de protéines liés à l'arthrose et à l'IMC, identifiés au sein des cohortes FINRISK, EstBB et TwinsUK

📎 Un rapport détaillé sur ces résultats est disponible dans notre livrable public [D1.3](#).

Parallèlement, des études protéomiques ciblées ont débuté, utilisant des échantillons de sérum et de liquide synovial de patients atteints d'arthrose, de polyarthrite rhumatoïde et de spondyloarthrite (issus d'études cliniques et de cohortes populationnelles). Les premières actions ont porté sur la définition d'une stratégie protéomique paneuropéenne robuste et sur la mise en place des préparatifs éthiques, juridiques, logistiques et techniques nécessaires à l'analyse des échantillons prévus.

De plus, des études d'association pangénomiques, basées sur les données d'EstBB, de FinnGen et de la UK Biobank, ont identifié plusieurs loci de risque génomique associés à la polyarthrite rhumatoïde, dont des associations potentiellement nouvelles. La publication des résultats dans des articles scientifiques est prévue prochainement.

Cohortes ciblées et études *in vitro* : Le consortium a généré ses premiers jeux de données de séquençage d'ARN global et de métagénomique à partir d'échantillons iléaux prélevés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) et de spondylarthrite SpA, ainsi que chez des témoins sains. Une fois analysés, ces jeux de données contribueront à une meilleure compréhension de l'expression génique au niveau tissulaire et de la composition du microbiote.

Des études complémentaires ont exploré les effets inflammatoires de composés bactériens tels que les lipopolysaccharides (LPS) et les vésicules membranaires bactériennes (BMV) dérivés de différentes espèces bactériennes. Sur la base des résultats issus de la littérature scientifique, des espèces bactériennes associées aux maladies rhumatismales (MR) ont été identifiées, et leur capacité à induire une inflammation a été évaluée *in vitro*. Parallèlement, les effets protecteurs de LPS dérivés de bactéries commensales de l'ordre des **Bacteroidales** ont été testés en association avec des LPS immunologiquement actifs associés aux MR. Les résultats suggèrent que l'équilibre entre les LPS pro-inflammatoires dérivés de *Gammaproteobacteria* et les LPS tolérrogènes dérivés de *Bacteroidales* pourrait influencer l'homéostasie épithéliale et l'inflammation systémique.

📎 Un rapport détaillé sur ces résultats est disponible dans notre livrable public [D2.2](#).

Une autre réalisation majeure a été la mise en place d'une plateforme microfluidique de type « intestin sur puce » (gut-on-a-chip) destinée à étudier les effets des LPS, des vésicules de la membrane externe (OMV) et des vésicules extracellulaires (ECV) sur l'intégrité de la barrière intestinale et les réponses immunitaires. La fonction de barrière a été évaluée au moyen de mesures de bioimpédance, de tests de perméabilité par fluorescence et de la quantification des cytokines. Ces expériences ont révélé que, bien que ces composés n'aient pas

directement altéré l'étanchéité de la barrière, ils ont fortement induit la libération de cytokines pro-inflammatoires, soulignant ainsi leur rôle dans l'activation immunitaire plutôt que dans la rupture physique de la barrière.

🔗 Un rapport détaillé sur ces résultats est disponible dans notre livrable public [D2.5](#)

Études mécanistiques et de preuve de concept : Au cours de ces études, le consortium ENDOTARGET a mis en évidence plusieurs résultats clés :

Le consortium a identifié un nouveau rôle protecteur de la fibronectine dans la réduction de l'inflammation induite par le LPS au sein des articulations arthrosiques.

🔗 Un rapport détaillé sur cette découverte est disponible dans notre [publication](#).

Des études de docking (ou amarrage) moléculaire ont par ailleurs identifié des interactions entre le LPS, les récepteurs TLR4 et des médicaments candidats tels que l'amitriptyline et la naloxone, ouvrant la voie à de futurs essais thérapeutiques.

🔗 Un rapport détaillé sur cette découverte est disponible dans notre livrable public [D3.1](#)

Des modèles animaux précliniques ont été développés afin d'étudier le rôle du LPS dans la progression de l'arthrose (OA) et d'évaluer les effets du LPS administré par voie systémique et locale. Ces modèles ont révélé que le LPS systémique induisait une légère dégradation de la matrice cartilagineuse ainsi que des lésions du cartilage, les altérations étant plus sévères chez les femelles que chez les mâles. À l'inverse, le LPS administré par voie intra-articulaire a induit une dégradation de la matrice cartilagineuse modérément plus importante, mais un nombre moindre de lésions cartilagineuses, et ce, indépendamment du sexe.

🔗 Un rapport détaillé sur ces résultats est disponible dans notre livrable public [D3.4](#)

Études d'intervention : Les activités translationnelles du projet comprennent deux études d'intervention. Ces études visent à déterminer comment des stratégies ciblées peuvent influencer le microbiote intestinal, l'intégrité de la barrière intestinale et l'état de santé (SE) dans le contexte des maladies rhumatismales (RD).

Essai SpA-FMT : Le recrutement et le suivi pendant une année de l'étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, portant sur la transplantation de microbiote fécal chez des patients atteints de spondyloarthrite (SpA), ont été achevés en décembre 2025. Les données cliniques des patients sont actuellement en cours d'analyse et de corrélation avec les données relatives au microbiome.

Étude TASTY : Cette étude cherche à déterminer si un régime méditerranéen enrichi en aliments fermentés peut améliorer le microbiote intestinal, l'activité de la maladie et la qualité de vie chez les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde (PR). À ce jour, le recrutement et l'évaluation des patients sont terminés. Les travaux actuels se concentrent sur l'analyse du microbiote intestinal et de la perméabilité, ainsi que sur l'intégration des

différents ensembles de données, afin d'acquérir une compréhension globale de la relation entre l'homéostasie intestinale et la physiopathologie de la PR.

Gestion des données, modélisation multiomique et IA : Cette tâche porte sur la gestion des données, l'intégration de données multimodales et la modélisation par IA. Le contrôle qualité des cohortes FinnRisk et EstBB a été finalisé, permettant ainsi le lancement des analyses sur ces deux ensembles de données. Par ailleurs, un glossaire initial de variables cliniques standardisées de la cohorte FINRISK a été établi afin de faciliter l'harmonisation entre les cohortes, une fois que des données supplémentaires seront disponibles. Les activités actuelles se concentrent sur la modélisation par IA, le développement de scores de risque polygénique ainsi que la mise en œuvre d'une plateforme de retour d'information en ligne et d'un outil de prédiction des maladies rhumatismales.

Points saillants de la diffusion et de la communication :

- Des partenaires du GIMM ont participé à la 1re Rencontre des doctorants CAML et GIMM 2026, organisée en janvier 2026 à Lisbonne (Portugal).
- Le HUS a assisté à la réunion de l'action COST NETWOARK en mars 2026 à Bruxelles (Belgique).
- Le GIMM a participé au 3e Sommet Microbiome PT en avril 2026 à Lisbonne (Portugal).
- Le HUS, partenaire du consortium, a présenté le projet ENDOTARGET lors de la conférence TERMIS 2026 à Palma de Majorque (Espagne), en avril 2026.
- Le consortium a organisé son 3e webinaire le 2 avril, en ligne.
- Des partenaires de SERGAS/FIDIS ont présenté un poster lors du 53e congrès de l'ECTS (du 24 au 27 avril) à Gérone, en Espagne.
- Le HUS a rencontré la Société finlandaise de recherche sur l'arthrose en mai 2026.

Publications scientifiques

E. Franco-Trepât, 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)

A. Pazos-Pérez, et al. 2026. **Applied Surface Science Advances**. Regulation of inflammation and osteogenic–adipogenic balance on titanium surfaces: a systematic evaluation of LIPSS. [doi: 10.1016/j.apsadv.2026.100962](https://doi.org/10.1016/j.apsadv.2026.100962)

K. Bevc, et al. 2026. **iScience**. Enrichment of HLA-DR+ neutrophils in osteoarthritic infrapatellar fat pad. [doi: 10.1016/j.isci.2026.115214](https://doi.org/10.1016/j.isci.2026.115214)

M. Crugeiras-Sampedro, et al. 2026. **International Journal of Molecular Science**. Baclofen Promotes Osteochondrogenic Commitment of Mesenchymal Stem Cells: Implications for Heterotopic Ossification Risk. [doi: 10.3390/ijms27062783](https://doi.org/10.3390/ijms27062783)

K. Nurmi, et al. 2026. **Cellular and Molecular Life Science**. Lipopolysaccharides Drive Proinflammatory Extracellular Vesicle Secretion in Coronary Artery Endothelial Cells via Noncanonical Inflammasome Activation. [doi: 10.1007/s00018-025-06006-y](https://doi.org/10.1007/s00018-025-06006-y)

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

 @ENDOTARGET_EU

 @ENDOTARGET