

ENSEMBLE contre les RHUMATISMES

SOUS LE HAUT PATRONAGE DE
MONSIEUR EMMANUEL MACRON
PRÉSIDENT DE LA RÉPUBLIQUE



à l'initiative de



LES MICROBIOTES, QUELLE ARTICULATION AVEC NOS RHUMATISMES ?

7^{ÈME} ÉDITION DE LA RENCONTRE CHERCHEURS - PATIENTS
LUNDI 12 OCTOBRE 2020 - 18H30

Webconférence en direct ou en replay sur
www.ensemblecontrelesrhumatismes.org

JOURNAL DE LA «WEB-RENCONTRE»

Associations de malades



Avec le soutien de



INTRODUCTION

ENSEMBLE CONTRE LES RHUMATISMES 2020 : LE 12 OCTOBRE À 18H30, RETROUVONS-NOUS ENSEMBLE SUR LE WEB !

Le 12 Octobre, à l'occasion de la Journée mondiale de sensibilisation sur les Rhumatismes et les maladies Musculo-Squelettiques (RMS), l'initiative Ensemble Contre les Rhumatismes (ECR) organise la 7ème édition de sa rencontre annuelle (web-rencontre).

Associations, cliniciens, chercheurs, institutions, tous les partenaires de ECR engagés dans la recherche en rhumatologie, restent mobilisés comme chaque année depuis 2014 pour unir leurs voix afin de faire reconnaître l'importance de l'enjeu de santé publique que représentent les RMS et la nécessité de soutenir la recherche médicale dans ce domaine.

Les maladies rhumatismales touchent plus d'un quart de la population européenne (adultes et enfants) ; elles sont à l'origine de nombreuses co-morbidités et de handicaps. Les problématiques de recherche sont très larges dans toutes les disciplines scientifiques et ce, du laboratoire au lit du patient. Ainsi, les avancées scientifiques en rhumatologie profitent à un grand nombre d'autres pathologies. Il est difficile de ne pas évoquer la pandémie causée par le Covid 19 dont la sévérité des cas est principalement due à la réponse immunitaire et inflammatoire incontrôlée. Les partenaires ECR se sont tous mobilisés très rapidement pour apporter leur expertise : essais cliniques de traitements anti-inflammatoires utilisés en rhumatologie pour les malades Covid 19, recherches sur les relations entre coronavirus, immunité et maladies rhumatismales, enquêtes, informations et recommandations pour les patients, etc.

Pour notre web-conférence, nous resterons dans le champ des microorganismes car le thème choisi par les associations partenaires concerne les liens entre les microbiotes et les rhumatismes inflammatoires.

Les microbiotes ont-ils un impact sur la survenue, l'aggravation et les traitements des maladies rhumatismales ou inversement ? Les patients peuvent-ils agir pour rétablir l'équilibre de leurs microbiotes (par l'alimentation par exemple) ? Que peuvent-ils espérer des avancées scientifiques ? Le professeur Thierry Schaevebeke (chef du service de rhumatologie au CHU de Bordeaux) nous fera un point sur les connaissances actuelles, les pistes de recherche et les applications envisageables pour la prise en charge des RMS et répondra aux très nombreuses questions des patients. Nathalie Robert (Spondy(O)action) et Franck Gérald (ACF France) présenteront les réflexions, les interrogations et les attentes des patients. Les internautes sont invités à participer aux discussions via un « chat » pour enrichir le débat qui promet d'être très animé.

Je vous invite à nous rejoindre sur <http://www.ensemblecontrelesrhumatismes.org> le 12 octobre à 18h30. La web-conférence sera accessible ensuite en replay.

Professeur Francis Berenbaum (AP-HP /Inserm)

QUI SOMMES-NOUS ?

L'initiative Ensemble Contre les Rhumatisme (ECR) fédère depuis plusieurs années de nombreuses associations de malades, des chercheurs, des professionnels de santé pour communiquer sur la nécessité de reconnaître la prévention et le traitement des rhumatismes et des maladies musculosquelettiques comme une priorité de santé publique. ECR met en avant la recherche médicale qui fait de grands pas d'année en année dans toutes les disciplines : immunologie, inflammation, génétique, épidémiologie clinique, biotechnologies, etc. Cependant la part de la recherche, nationale ou internationale, consacrée aux rhumatismes reste toujours insuffisante face aux défis que représentent ces maladies chroniques.

Web conférence

LES MICROBIOTES, QUELLE ARTICULATION AVEC NOS RHUMATISMES ?

ORATEURS



THIERRY SCHAEFFERBEKE

Chef du service de rhumatologie au CHU de Bordeaux, professeur de rhumatologie à l'Université de Bordeaux, coordonnateur médical de la Fédération Hospitalo-Universitaire ACRONIM (Approche intégrée d'étude de tous les stades des maladies inflammatoires et développement de nouvelles stratégies thérapeutique, CHU Bordeaux) et vice-président de la Société Française de Rhumatologie

NATHALIE ROBERT (SPONDYL(O)ACTION)

Fondatrice et présidente de l'association Spondyl(O)Action



FRANCK GÉRALD

Président de l'association Action Contre les Spondylarthropathies (ACS-France)

MODÉRATEURS

MARIE-ANGE LITADIER-DOSSOU

Mission Associations de l'Inserm

NATHALIE GRIVEL

Aviesan, Inserm

YOSRA MESSAI

Fondation Arthritis

LIONEL COMOLE

Fondation Arthritis

FRANCIS BERENBAUM

Hôpital Saint-Antoine,
Inserm, Paris



Inserm/Begouen, Etienne



Inserm/Begouen, Etienne

Web conférence

LES MICROBIOTES, QUELLE ARTICULATION AVEC NOS RHUMATISMES ?

4 questions au Professeur Thierry Schaeffer

//Qu'est-ce que le microbiote ?

Un microbiote correspond à l'ensemble des micro-organismes (bactéries, champignons, archaea, virus) présents au sein d'un écosystème particulier. L'automatisation des techniques de séquençage de l'ADN a permis un développement extraordinaire de l'étude des microbiotes, notamment en médecine. C'est le microbiote intestinal qui a été le plus étudié. Il se compose d'environ 100 000 milliards de bactéries, soit 10 fois plus que le nombre de cellules qui composent notre corps humain. Il contient un millier d'espèces bactériennes, la plupart anaérobies (intolérantes à l'oxygène), incultivables et mal connues. Plus surprenant encore, alors que notre génome humain se compose d'environ 25 000 gènes, le microbiote intestinal comporte 3,3 millions de gènes. Ce deuxième génome nous apporte des capacités métaboliques essentielles, notamment pour la gestion des sucres complexes contenus dans les végétaux (légumes, fruits...). Le microbiote digestif n'est pas notre seul microbiote : tous les tissus de revêtement hébergent également leur propre écosystème : on peut ainsi ajouter le microbiote oral, respiratoire, cutané, vaginal... et considérer que l'homme n'est pas à 100% humain : c'est un supra-organisme, constitué de 10% de cellules eucaryotes «humaines» et de 90% de procaryotes [1].

//A quoi sert le microbiote ?

Nous nous focaliserons sur le microbiote intestinal. Il contient des espèces bactériennes que l'on peut regrouper en fonction de la nature des relations qu'elles entretiennent avec l'hôte. Un premier noyau fonctionnel vit en véritable symbiose : les bactéries qui le composent ont un rôle crucial pour notre santé, élaborant vitamines, acides aminés et acides gras essentiels que nous sommes incapables de synthétiser avec nos propres cellules. Un deuxième groupe de bactéries entretient une relation de mutualisme avec l'hôte : leurs interactions peuvent être proches des symbiotes [2], mais leur présence n'est pas indispensable. Un dernier groupe est constitué d'espèces commensales ou parasites, qui profitent de la niche écologique et peuvent devenir pathogènes dans certaines circonstances.

La première fonction du microbiote intestinal est d'ordre nutritionnel : aide à la digestion et production d'éléments nécessaires à notre métabolisme. La seconde fonction essentielle est l'éducation du système immunitaire. On a pu montrer que la première colonisation du tube digestif du nouveau-né par des bactéries contenues dans le lait maternel (Bifidus) induit l'apparition d'une première immunité intestinale, essentielle pour protéger l'enfant des diarrhées infectieuses. L'étude d'animaux élevés en ambiance stérile et dont la flore intestinale est contrôlée a permis de montrer que certaines bactéries (Bacteroides) induisent la différenciation de lymphocytes T régulateurs, des lymphocytes dont le rôle est de freiner la réponse immunitaire et d'induire une tolérance. A l'inverse, les bactéries filamenteuses induisent une différenciation lymphocytaire en lymphocytes Th17, qui favorisent la réponse inflammatoire. Il y a donc, au sein d'un microbiote normal, des bactéries pro-inflammatoires et des bactéries anti-inflammatoires. Un déséquilibre entre ces deux populations induit un déséquilibre qualitatif et quantitatif du microbiote que l'on appelle une dysbiose. Une dysbiose intestinale a été ainsi mise en évidence au cours de l'obésité, du diabète, des maladies inflammatoires de l'intestin.

[1] Les cellules des eucaryotes (les animaux et les végétaux) et les cellules des procaryotes (les bactéries par exemple) se différencient par la présence ou non d'un noyau ; celles des procaryotes en étant dépourvues, leur ADN est libre dans le cytoplasme.

[2] Symbiotes : Organismes associés en symbiose, c'est-à-dire de façon profitable pour chacun d'eux.

Web conférence

On a pu montrer que la dysbiose spécifique de la maladie de Crohn était la conséquence d'une réduction massive de la biodiversité du microbiote, caractérisée par la disparition d'espèces anti-inflammatoires au profit des espèces pro-inflammatoires. Des constatations identiques ont été faites pour le microbiote respiratoire au cours du tabagisme, dans la bronchite chronique obstructive, l'asthme et la mucoviscidose.

//Le microbiote a-t-il une influence sur les rhumatismes inflammatoires ?

En ce qui concerne les maladies rhumatologiques, des travaux encore préliminaires ont permis de mettre en évidence des dysbioses au cours des spondyloarthrites, du rhumatisme psoriasique et de la polyarthrite rhumatoïde. S'agit-il de simples associations ou peut-on évoquer un lien de causalité ? Quelques modèles expérimentaux suggèrent un rôle majeur du microbiote intestinal dans les rhumatismes inflammatoires. Les rats transgéniques exprimant HLA-B27 développent spontanément une maladie inflammatoire associant des arthrites, une colite, des uvéites et une hyperkératose cutanée. Ce modèle a poussé initialement à considérer que la génétique avait un rôle central dans la pathologie. Cependant, lorsque ces mêmes animaux sont élevés en ambiance stérile et sont dépourvus de microbiote, ils ne développent pas la maladie. L'introduction de bactéries dans l'alimentation déclenche l'apparition de la maladie, certains cocktails bactériens étant particulièrement pathogènes, ce qui démontre le rôle crucial des bactéries intestinales dans la physiopathologie de la spondylarthrite.

//Peut-on influencer sur le microbiote pour traiter une maladie inflammatoire ?

Les données concordantes concernant la réduction de la diversité du microbiote en situation pathologique laissent entrevoir des perspectives thérapeutiques par restauration d'un microbiote «sain», en apportant par exemple certaines espèces manquantes par l'alimentation (probiotiques), ou par transfert de selles d'un sujet sain (transplantation fécale). Les transplantations fécales ont un effet majeur dans les diarrhées à *Clostridium difficile*, qui compliquent fréquemment les traitements antibiotiques chez les personnes âgées. Des tentatives de restauration du microbiote digestif normal par transplantations fécales ou par probiotiques ont été conduites également dans la maladie de Crohn, avec des résultats encourageants à court et moyen terme, mais tendant à reproduire progressivement un profil de microbiote pathologique à plus long terme. Au cours de la mucoviscidose, l'administration de probiotiques conduit à une diminution des exacerbations pulmonaires et des hospitalisations, et à une amélioration de la qualité de vie. Des études sont en cours dans les rhumatismes inflammatoires.

Ainsi, l'étude du microbiote ouvre de nouvelles voies dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques qui conduisent au développement d'un rhumatisme inflammatoire, et pourrait à terme offrir des perspectives thérapeutiques particulièrement originales et complémentaires des stratégies anti-inflammatoires actuelles.

Web conférence

LES MICROBIOTES, QUELLE ARTICULATION AVEC NOS RHUMATISMES ?

Le point de vue des patients

présenté par Nathalie Robert (Spondyl(O)Action) et Franck Gérald (ACS France)

Nous cohabitons avec des micro-organismes qui ont colonisé notre tube digestif, nos poumons, notre bouche, notre peau, chacun y trouvant un bénéfice mutuel. Charles Darwin appelait cela « une association entre espèces partenaires ». Les microbiotes participent activement au bon fonctionnement de notre organisme et donc à notre santé. Leur déséquilibre serait associé à de nombreuses pathologies. Il est important pour nous de connaître le poids des microbiotes dans nos rhumatismes inflammatoires notamment lors des douleurs et des poussées : s'ils peuvent être des indicateurs de la maladie, s'ils sont sensibles à l'environnement (alimentation, prise de médicaments, etc), ils doivent faire partie intégrante de notre prise en charge.

Le microbiote fait l'objet de nombreux témoignages et de questionnement au sein de nos associations. Nous avons réalisé une petite enquête auprès de nos adhérents, à partir d'un questionnaire ou de témoignages sur nos réseaux sociaux ; nous en présentons la synthèse à travers deux aspects : l'un sur la perception du lien entre leurs microbiotes et leur rhumatisme inflammatoire et l'autre sur leurs attentes vis-à-vis de la recherche médicale.

LES PATIENTS RESSENTENT LE LIEN ENTRE MICROBIOTES ET RHUMATISMES INFLAMMATOIRES

Presque toutes les personnes qui se sont exprimées ont constaté une association entre désordres intestinaux et douleurs rhumatismales. Elles ne connaissent pas les mécanismes biologiques qui sous-tendent ce lien mais elles subodorent que le facteur inflammatoire est en jeu. Les personnes souffrant de rhumatisme essaient d'agir de façon tout à fait empirique pour rééquilibrer leur microbiote intestinal. C'est pourquoi elles testent de nombreux régimes ou compléments alimentaires pour en observer ensuite les effets sur leur qualité de vie. Voici quelques observations de nos adhérents qui illustrent bien le vécu des patients :

• Douleurs intestinales et douleurs rhumatismales

« Des douleurs inflammatoires sont souvent provoquées lorsque j'ai mal au ventre », « J'ai une spondylarthrite et de gros problèmes de ballonnement », « Mes douleurs commencent toujours par le ventre », « Quand je suis en poussée, mes intestins souffrent ».

• Alimentation et les douleurs articulaires

« Suivant ce que je mange je vois une différence d'intensité de la douleur » « J'ai observé une augmentation des douleurs après une alimentation trop sucrée ou trop riche en gluten » « J'ai arrêté le sucre industriel et mes talalgies ont quasi disparues. », « J'ai testé l'alimentation cétogène. Une révélation ! » « Je suis atteinte de spondylarthrite ankylosante. Je ne consomme plus aucun laitage de vache, j'ai réduit ma consommation de viande rouge et de charcuterie. J'ai vu une réelle amélioration autant sur mes douleurs articulaires qu'intestinales », « Je déclenche systématiquement des crises de spondyloarthrite après la prise de quinine ou de cannelle ! »

• Effets secondaires des traitements

« Nos médicaments anti-douleurs à base de Codéine ou de poudre d'opium ralentissent chez beaucoup le transit intestinal. » « Nos traitements sont dangereux et nous abiment les intestins et l'estomac » « Les anti-inflammatoires de type AINS ont des effets indésirables sur l'estomac ; qu'en est-il sur l'intestin ? »

Web conférence

• Impact de divers facteurs environnementaux

« J'ai utilisé des pesticides lors de mon activité professionnelle et ma flore intestinale et buccale a été impactée. Je pense que cela a été un facteur déclenchant de ma spondylarthrite. »

• Les sceptiques

« Non il n'y a pas de lien : j'ai fait un régime très strict durant une année et je n'ai eu aucun changement sur mes douleurs. » « Étant donné que le HLA B27 a été détecté, quel est le rapport avec le microbiote ? ». « Ma spondylarthrite est due à un choc émotionnel, j'en suis convaincu. »

LES ATTENTES DES PATIENTS VIS-A-VIS DE LA RECHERCHE MEDICALE

Les attentes des personnes interrogées sont le reflet de leurs observations. Elles souhaitent que les scientifiques explorent les relations entre microbiotes et rhumatismes inflammatoires de façon très détaillée pour identifier de nouveaux indicateurs utiles pour la prise en charge de la maladie. Ainsi elles se demandent si l'analyse des microbiotes ne permettrait pas un diagnostic plus précoce, une meilleure prévention de l'évolution de la maladie et/ou une adaptation plus personnalisée des traitements. De plus les patients attendent d'être guidés par les professionnels de santé sur une base scientifique pour mieux équilibrer leurs microbiotes par leur alimentation ou leur hygiène de vie. Voici leurs questions aux chercheurs :

Microbiotes, douleurs et rhumatismes

- ▶ Le microbiote (quel qu'il soit) a-t-il un lien avec le système immunitaire et les maladies auto-immunes ?
- ▶ Les microbiotes cutanés et buccaux ont-ils une incidence sur les douleurs des rhumatismes inflammatoires ?
- ▶ De nombreuses personnes observent que leurs douleurs articulaires sont liées aux douleurs intestinales. Les chercheurs peuvent-ils l'expliquer ?
- ▶ Est-il envisageable de traiter les douleurs ou d'agir sur l'évolution de la maladie inflammatoire par le biais d'un traitement du microbiote ?

Microbiotes, alimentation et rhumatismes :

- ▶ Y a-t-il des aliments à proscrire d'urgence lors de poussées rhumatismales ? Et d'autres à manger de préférence ?
- ▶ Est-ce que la prise de complément alimentaire de type pro ou prébiotique est-elle recommandée ? ex : kéfir (jus de fruits fermentés), ergyphilus, etc.
- ▶ Pourquoi, pour certaines personnes, des régimes alimentaires spécifiques ont un effet et pas pour d'autres ?
- ▶ Observe-t-on des différences de microbiotes/rhumatismes entre les régions du monde où les habitudes alimentaires sont différentes ?
- ▶ Y aurait-il une corrélation entre le microbiote, certaines allergies alimentaires et les rhumatismes inflammatoires ?

Microbiotes, médicaments et rhumatismes

- ▶ Peut-il y avoir un rapport entre la spondyloarthrite et les nombreux antibiotiques pris dans l'enfance ?
- ▶ Les scientifiques ne peuvent-ils pas chercher à alléger les effets secondaires des traitements en agissant sur les microbiotes ?
- ▶ Aujourd'hui les anti-TNF alfa ont une réelle efficacité (Spondyloarthrite, Psoriasis et maladie de Crohn). A-t-on vérifié un changement des microbiotes (cutané, intestinal) en qualité ou en quantité ?

Microbiotes comme indicateurs pour la prise en charge des rhumatismes

- ▶ Est-il envisageable d'établir un profil type du microbiote qualitatif et quantitatif «normal» comme on le fait avec les analyses de sang ? Ne pourrait-on pas ainsi détecter des modifications du profil avec les poussées rhumatismales, l'action des différents médicaments, les aliments, ce qui permettraient d'orienter la prise en charge ?
- ▶ Ne pourrait-on pas envisager des tests sur des prélèvements de microbiote pour un diagnostic précoce des RMS ?

À VOIR, À LIRE ...

LES DOSSIERS D'INFORMATION DE L'INSERM

- ▶ Microbiote intestinal (flore intestinale)
Une piste sérieuse pour comprendre l'origine de nombreuses maladies.

<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>

INSERM ACTUALITÉS

- ▶ Le microbiote intestinal en cause dans les spondyloarthrites.

<https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/microbiote-intestinal-en-cause-dans-spondyloarthrites>

FONDATION ARTHRITIS : PROJET MIRIAD

- ▶ Rôle du microbiote intestinal dans les rhumatismes inflammatoires chroniques.

<https://fondation-arthritis.org/projets/projet-miriad/>

REVUE RHUMATOS

- ▶ Microbiote et Rhumatologie :
Définition et implications du microbiote dans les rhumatismes inflammatoires
(Pr Thierry Schaeveverbek, 2016).

https://rhumatos.fr/wp-content/uploads/2016/10/RH118_P190A192.pdf

SITE WEB GRAND PUBLIC DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE RHUMATOLOGIE

- ▶ La rhumatologie pour tous.

<http://public.larhumatologie.fr/>

