

Communiqué de presse - 22 octobre 2020

De nouvelles perspectives de traitement de l'intolérance au gluten grâce au microbiote intestinal

La maladie cœliaque est une maladie immunitaire de l'intestin qui touche plus de 1% de la population. Elle se caractérise par une intolérance au gluten qui provoque une inflammation de l'intestin, des douleurs abdominales, une diarrhée et peut conduire à un amaigrissement et à des carences chez les patients. Un consortium de recherche international, composé d'équipes de l'Université McMaster (Canada), d'INRAE, de Sorbonne Université, de l'Inserm, de l'AP-HP et de l'université de Wageningen (Pays Bas), montre que le microbiote intestinal des patients atteints de la maladie cœliaque présente un défaut de production de composés actifs issus de la dégradation du tryptophane par les microorganismes. Leurs résultats, publiés le 21 octobre dans *Science translational medicine*, montrent que l'apport alimentaire de tryptophane ou une supplémentation de probiotiques¹ capables de métaboliser cet acide aminé diminuent les lésions intestinales de la maladie cœliaque chez l'animal et ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour l'Homme.

La maladie cœliaque se caractérise par une intolérance au gluten, une protéine qui se retrouve couramment dans l'alimentation notamment dans certaines céréales comme le blé. Les patients souffrant de cette maladie doivent suivre un régime alimentaire strict et contraignant, visant à exclure le gluten, pour diminuer leurs symptômes. Plusieurs facteurs rentrent en ligne de compte dans le déclenchement de la maladie, notamment génétiques et immunitaires. Comme la pathologie se caractérise par une inflammation de l'intestin, les chercheurs se sont interrogés sur le rôle du microbiote intestinal. Chez les sujets sains, certaines bactéries du microbiote utilisent notamment le tryptophane, un acide aminé qui se retrouve dans l'alimentation, pour produire de nouveaux composés appelés dérivés indoles qui vont activer les récepteurs AhR (pour *Aryl hydrocarbon Receptor* ou récepteur Aryl hydrocarbure) présents sur des cellules de l'intestin. L'activation de ces récepteurs génère des effets bénéfiques comme le renforcement de la barrière intestinale ou la stimulation de l'immunité, atténuant alors l'inflammation de l'intestin et préservant l'équilibre du microbiote intestinal. L'équipe de recherche avait déjà montré dans d'autres maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) une altération du microbiote avec en particulier un défaut de production de ces dérivés du tryptophane et donc une réduction de l'activation des récepteurs AhR.

Défaut du métabolisme du tryptophane dans la maladie cœliaque

Les chercheurs ont analysé les selles d'une cohorte de 29 patients, soit souffrant d'une maladie cœliaque active, soit atteints de maladie cœliaque et traités depuis 2 ans par un régime sans gluten, et des volontaires sains, non atteints de la maladie cœliaque.

Leurs résultats révèlent que l'on détecte, chez les patients souffrant d'une maladie cœliaque active, une quantité réduite de dérivés indoles du tryptophane et une activation diminuée des récepteurs AhR. Les scientifiques ont observé, outre

¹ Les probiotiques contiennent des micro-organismes vivants (bactéries, levures...) exerçant un effet bénéfique sur l'organisme qui les ingère.

une inflammation, une modification du microbiote intestinal se traduisant par une réduction des microorganismes métabolisant le tryptophane et produisant les dérivés indoles nécessaires à l'activation des récepteurs AhR.

Apport de tryptophane et de probiotiques pour améliorer la maladie cœliaque

Chez des souris modèles développant une maladie similaire à la maladie cœliaque, les chercheurs ont modulé l'alimentation de deux manières : soit par un apport supplémentaire de tryptophane, que l'on retrouve essentiellement dans les aliments protéinés (viande, foie, volaille, poisson, produits laitiers, fruits secs, soja...); soit par un apport de la bactérie probiotique *Lactobacillus reuteri* qui produit des dérivés indoles à partir du tryptophane. Leurs résultats montrent qu'une alimentation enrichie en tryptophane provoque un changement dans le microbiote de l'animal caractérisé par une augmentation de microorganismes produisant les dérivés indoles activant les récepteurs AhR. Lorsque les souris ont été exposées au gluten, l'inflammation intestinale des celles nourries avec une alimentation enrichie en tryptophane était réduite par rapport à celles recevant un régime classique. Les mêmes résultats ont été constatés pour les rongeurs ayant reçu le probiotique *Lactobacillus reuteri*. De plus, l'alimentation enrichie en tryptophane ou l'apport de la bactérie probiotique a permis une amélioration significative des lésions de la maladie cœliaque chez les souris lorsqu'elles sont exposées au gluten.

Cette étude ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les patients atteints de maladie cœliaque dont le seul traitement existant pour le moment est un régime sans gluten strict et contraignant. Un brevet a été déposé par McMaster et INRAE avec Sorbonne Université, l'Inserm et l'AP-HP, pour protéger une approche thérapeutique reposant sur la modulation de l'activation d'AhR via une alimentation riche en tryptophane et la prise de probiotiques, pour le traitement de la maladie cœliaque. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer les résultats chez l'Homme, mais cette nouvelle piste thérapeutique permettrait une amélioration des symptômes et de la qualité de vie des patients atteints de la maladie cœliaque.

Référence

Bruno Lamas, Leticia Hernandez-Galan, Heather J. Galipeau, Marco Constante, Alexandra Clarizio, Jennifer Jury, Natalia M. Breyner, Alberto Caminero, Gaston Rueda, Christina L. Haye, Justin L. McCarville, Miriam Bermudez Brito, Julien Planchais, Nathalie Rolhion, Joseph A. Murray, Philippe Langella, Linda M. P. Loonen, Jerry M. Wells, Premysl Bercik, Harry Sokol, Elena F. Verdu, *Aryl hydrocarbon receptor ligand production by the gut microbiota is decreased in celiac disease leading to intestinal inflammation*, Science translational medicine 12, 21 octobre 2020.

Contacts scientifiques :

Harry Sokol – harry.sokol@inrae.fr

Philippe Langella – Philippe.langella@inrae.fr

Unité MICALIS (Microbiologie de l'alimentation au service de la santé)

Département scientifique MICA

Centre INRAE Ile-de-France-Jouy-en-Josas-Antony

Bruno Lamas – bruno.lamas@inrae.fr

Unité ToxAlim (Toxicologie alimentaire)

Département scientifique AlimH

Centre INRAE Occitanie-Toulouse



Contact presse :

Service de presse INRAE : 01 42 75 91 86 – presse@inrae.fr

A propos d'INRAE

INRAE, l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement, est un acteur majeur de la recherche et de l'innovation créé le 1er janvier 2020. Institut de recherche finalisé issu de la fusion entre l'Inra et Irstea, INRAE rassemble une communauté de 12 000 personnes, avec 268 unités de recherche, service et expérimentales implantées dans 18 centres sur toute la France. L'institut se positionne parmi les tout premiers organismes de recherche au monde en sciences agricoles et alimentaires, en sciences du végétal et de l'animal, et se classe 11ème mondial en écologie-environnement. Il est le premier organisme de recherche mondial spécialisé sur l'ensemble « agriculture-alimentation-environnement ». INRAE a pour ambition d'être un acteur clé des transitions nécessaires pour répondre aux grands enjeux mondiaux. Face à l'augmentation de la population, au changement climatique, à la raréfaction des ressources et au déclin de la biodiversité, l'institut construit des solutions pour des agricultures multi-performantes, une alimentation de qualité et une gestion durable des ressources et des écosystèmes. www.inrae.fr

À propos de Sorbonne Université

Sorbonne Université, née de la fusion des universités Paris-Sorbonne et Pierre et Marie Curie, est une université pluridisciplinaire de recherche intensive de rang mondial. Sorbonne Université couvre tout l'éventail disciplinaire des lettres, de la médecine et des sciences. Ancrée au cœur de Paris, présente en région, elle est engagée pour la réussite de ses étudiants et s'attache à répondre aux enjeux scientifiques du 21ème siècle et à transmettre les connaissances issues de ses laboratoires et de ses équipes de recherche à la société toute entière. Grâce à ses près de 55 000 étudiants, 6 700 enseignants-chercheurs et chercheurs et 4 900 personnels administratifs et techniques qui la font vivre au quotidien, Sorbonne Université se veut diverse, créatrice, innovante et ouverte sur le monde. Avec le Museum National d'Histoire Naturelle, l'Université de Technologie de Compiègne, l'INSEAD, le Pôle Supérieur Paris Boulogne Billancourt et France Education International, elle forme l'Alliance Sorbonne Université. La diversité des membres de l'Alliance Sorbonne Université favorise une approche globale de l'enseignement et de la recherche. Elle promeut l'accès de tous au savoir et développe de nombreux programmes et projets communs en formation initiale, continue et tout au long de la vie dans toutes les disciplines. Sorbonne Université est membre de l'Alliance 4EU+, un nouveau modèle d'université européenne, avec les universités Charles de Prague (République Tchèque), de Heidelberg (Allemagne), de Varsovie (Pologne), de Milan (Italie) et de Copenhague (Danemark). [@ServicePresseSU](http://www.sorbonne-universite.fr)

A propos de l'AP-HP

Premier centre hospitalier et universitaire (CHU) d'Europe, l'AP-HP et ses 39 hôpitaux sont organisés en six groupements hospitalo-universitaires (AP-HP. Centre - Université de Paris ; AP-HP. Sorbonne Université ; AP-HP. Nord - Université de Paris ; AP-HP. Université Paris Saclay ; AP-HP. Hôpitaux Universitaires Henri Mondor et AP-HP. Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis) et s'articulent autour de cinq universités franciliennes. Etroitement liée aux grands organismes de recherche, l'AP-HP compte trois instituts hospitalo-universitaires d'envergure mondiale (ICM, ICAN, IMAGINE) et le plus grand entrepôt de données de santé (EDS) français. Acteur majeur de la recherche appliquée et de l'innovation en santé, l'AP-HP détient un portefeuille de 650 brevets actifs, ses cliniciens chercheurs signent chaque année près de 9000 publications scientifiques et plus de 4000 projets de recherche sont aujourd'hui en cours de développement, tous promoteurs confondus. L'AP-HP a également créé en 2015 la Fondation de l'AP-HP pour la Recherche afin de soutenir la recherche biomédicale et en santé menée dans l'ensemble de ses hôpitaux. <http://www.aphp.fr>