

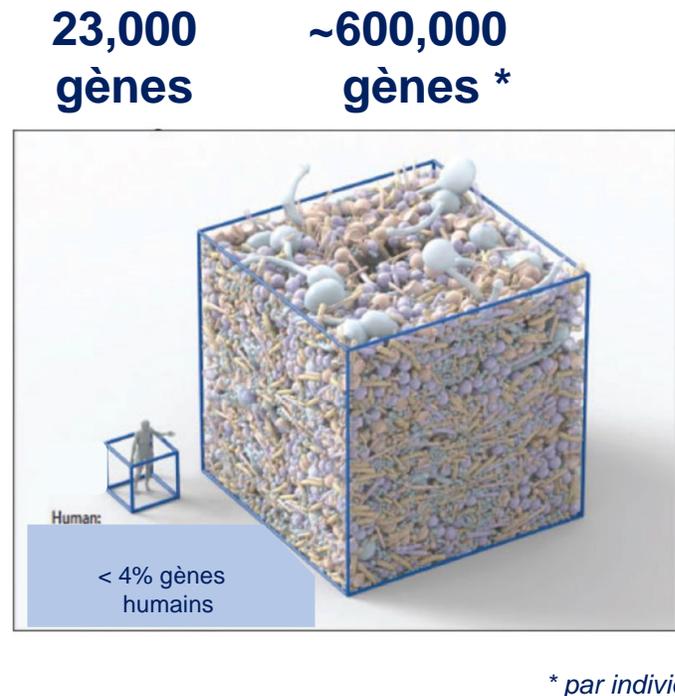
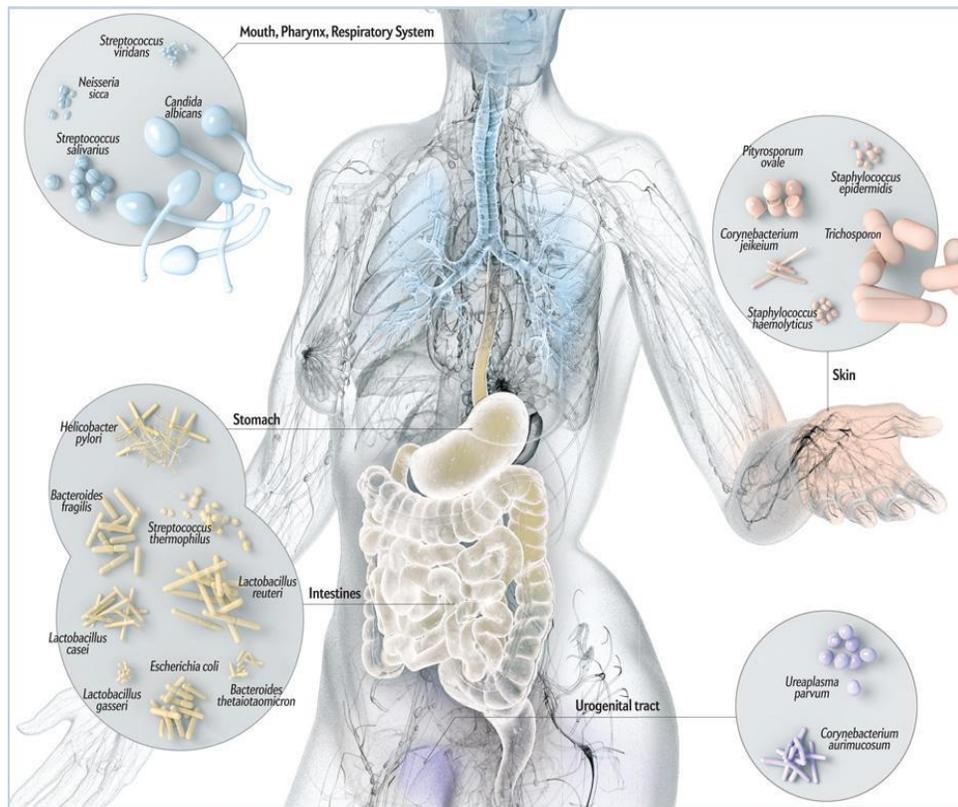
## Rôle des microbiotes dans les fonctions immunitaires : Stratégies de prévention et de traitement

### Host-microbes symbiosis in health and disease

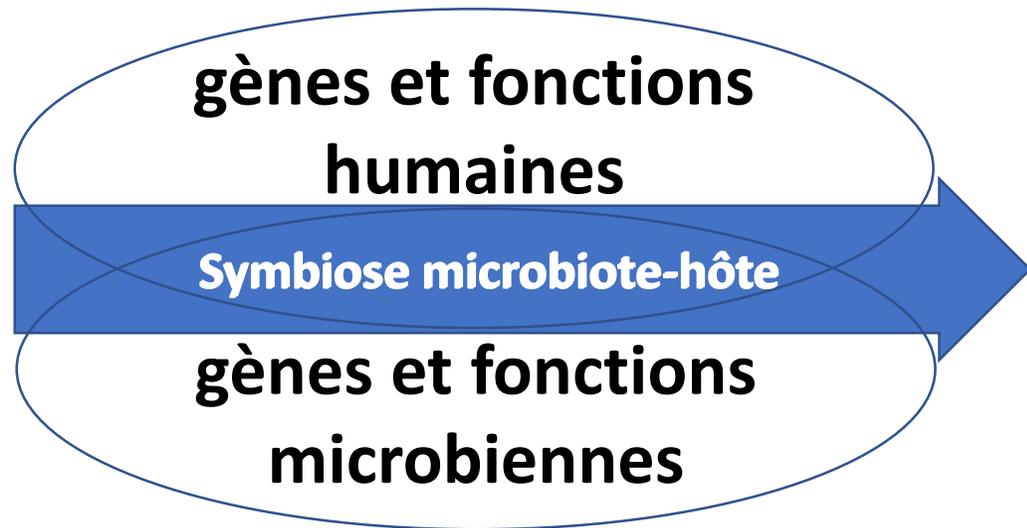
*Joël Doré*

*INRAE, Université Paris-Saclay*

**50 000 000 000 000 bactéries et cellules humaines**



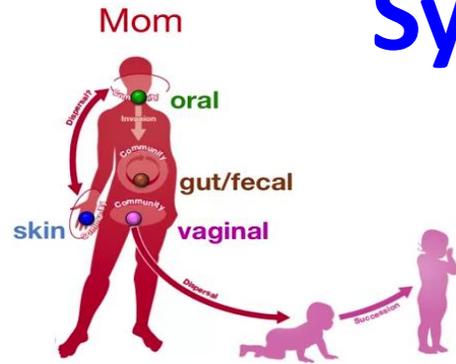
# Les fonctions protectrices apportées par le microbiote



## Le microbiote agit comme:

- Régulateur endocrino-metabolique
- Régulateur Immuno-inflammatoire et
- Protecteur antimicrobien
- Régulateur Neuro-vegetatif

# Symbiose microbiote-hôte



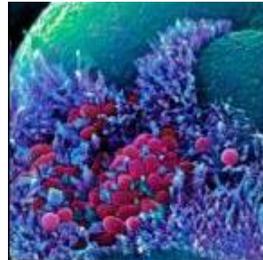
*Une relation qui débute dès la naissance...*

adapted from Gonzalez et al. 2011, EMBO reports

Maturation  
immunitaire



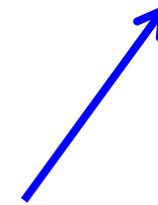
&



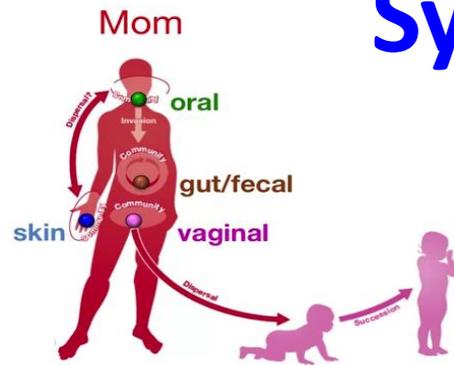
Développement  
des microbiotes

Symbiose :  
Le microbiote  
comme  
une composante  
du 'soi'

Maintien de la symbiose :  
Santé et bien-être



# Symbiose microbiote-hôte



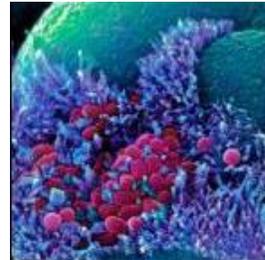
*Une relation qui débute dès la naissance...*

adapted from Gonzalez et al. 2011, EMBO reports

**Maturation  
immunitaire**



&



**Développement  
des microbiotes**

**Symbiose :  
Le microbiote  
comme  
une composante  
du 'soi'**

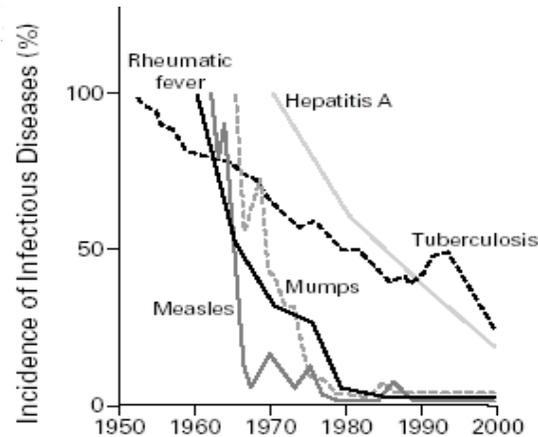
**Maintien de la symbiose :  
Santé et bien-être**

**Rupture écologique:  
Perte de fonction barrière  
&  
Risque d'infection**

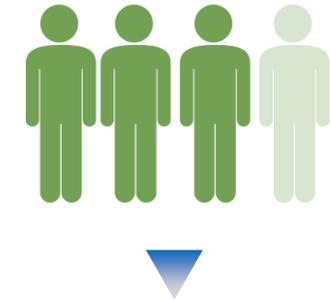
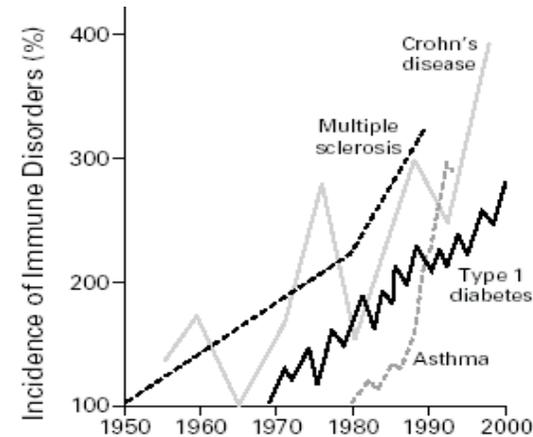
**Rupture de tolérance immunitaire:  
Perte d'homéostasie  
&  
Risque de troubles immunité-  
médiés**

# Malgré des progrès considérables de la médecine ...

L'incidence des maladies chroniques et de leurs complications croît, de façon incontrôlée, depuis ~60 ans...



Bach JF, N Eng J Med 2002



1 humain sur 4  
en 2025 (OMS)

quelques  
transitions  
récentes...

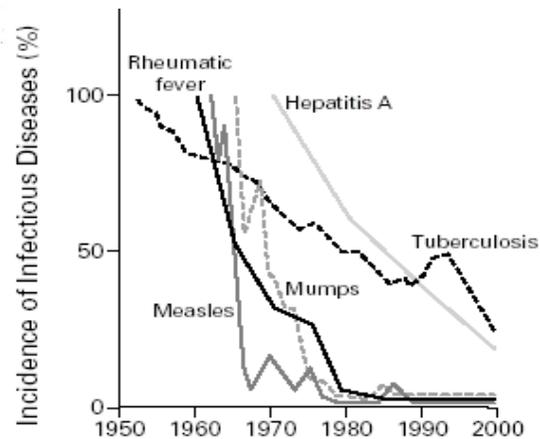
- ✓ Mode et environnement de naissance
- ✓ Habitudes de vie & de nutrition
- ✓ Exposition aux xénobiotiques

...l'espérance de vie est déjà impactée

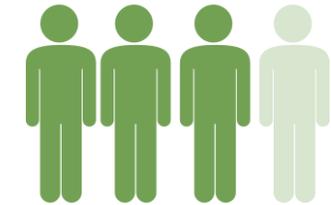
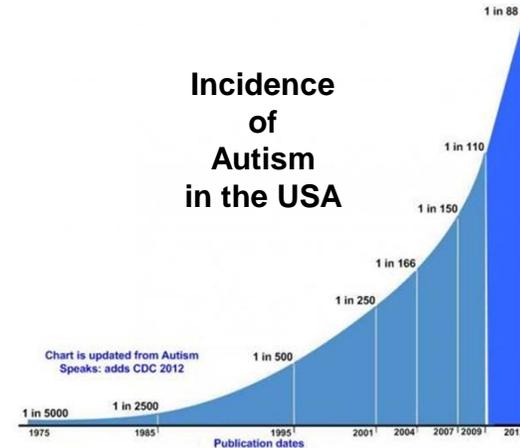
... la prévention est un besoin urgent

# Malgré des progrès considérables de la médecine ...

L'incidence des maladies chroniques et de leurs complications croît, de façon incontrôlée, depuis ~60 ans...



Bach JF, N Eng J Med 2002



1 humain sur 4  
en 2025 (OMS)

quelques  
transitions  
récentes...

- ✓ Mode et environnement de naissance
- ✓ Habitudes de vie & de nutrition
- ✓ Exposition aux xénobiotiques

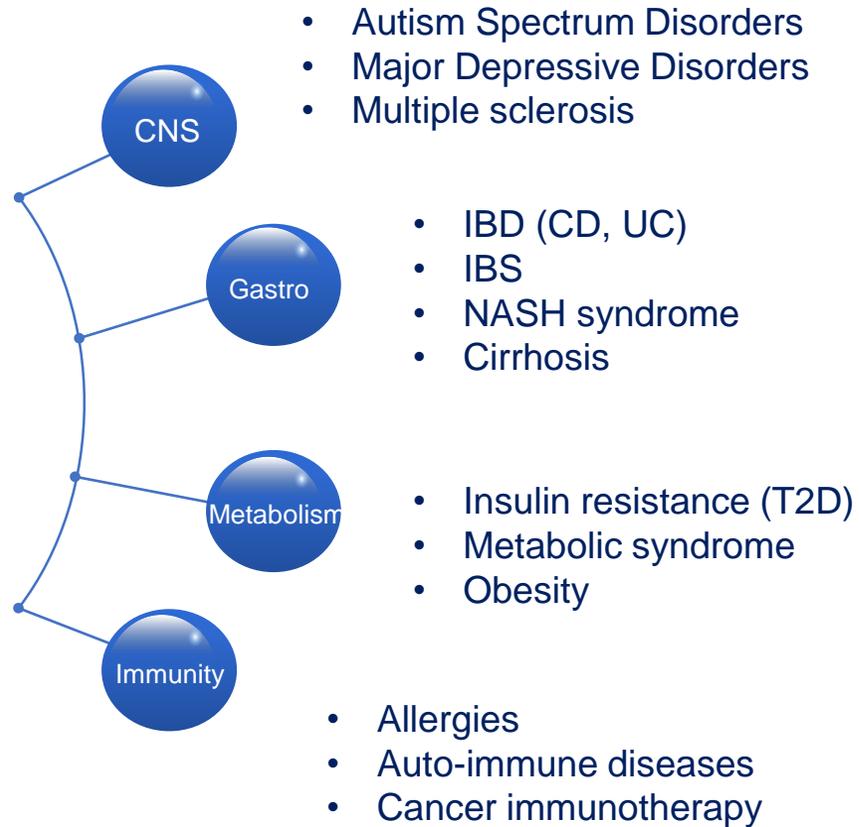
...l'espérance de vie est déjà impactée

... la prévention est un besoin urgent

# Un élément commun aux conditions chroniques

## Dysbiose

Microbiote altéré



# Un élément commun aux conditions chroniques

**Dysbiose** : Une altération de la symbiose microbes-hôte

Microbiote altéré

+

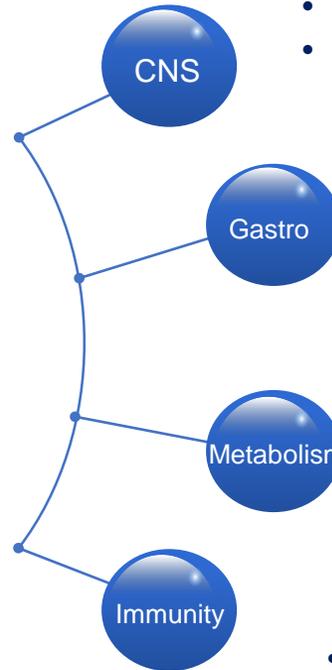
'hyper'-perméabilité intestinale

+

état inflammatoire (de bas grade)

+

stress oxydatif



- Autism Spectrum Disorders
- Major Depressive Disorders
- Multiple sclerosis

- IBD (CD, UC)
- IBS
- NASH syndrome
- Cirrhosis

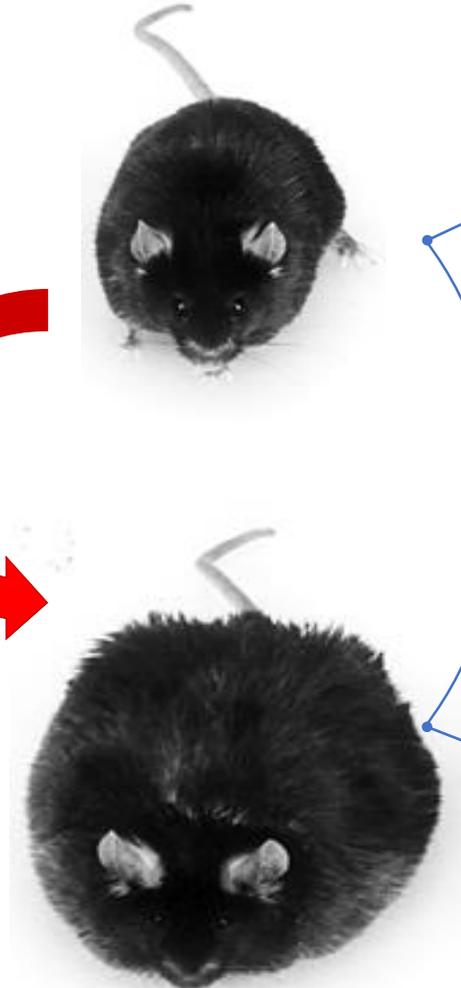
- Insulin resistance (T2D)
- Metabolic syndrome
- Obesity

- Allergies
- Auto-immune diseases
- Cancer immunotherapy

# Transfert de microbiote : quand le microbiote peut construire une symbiose altérée et conférer un risque ou reproduire les symptômes d'affections chroniques



« Avatar humanisé »  
L. Zitvogel



CNS

Gastro

Metabolism

Immunity

- Autism Spectrum Disorders
- Major Depressive Disorders
- Multiple sclerosis

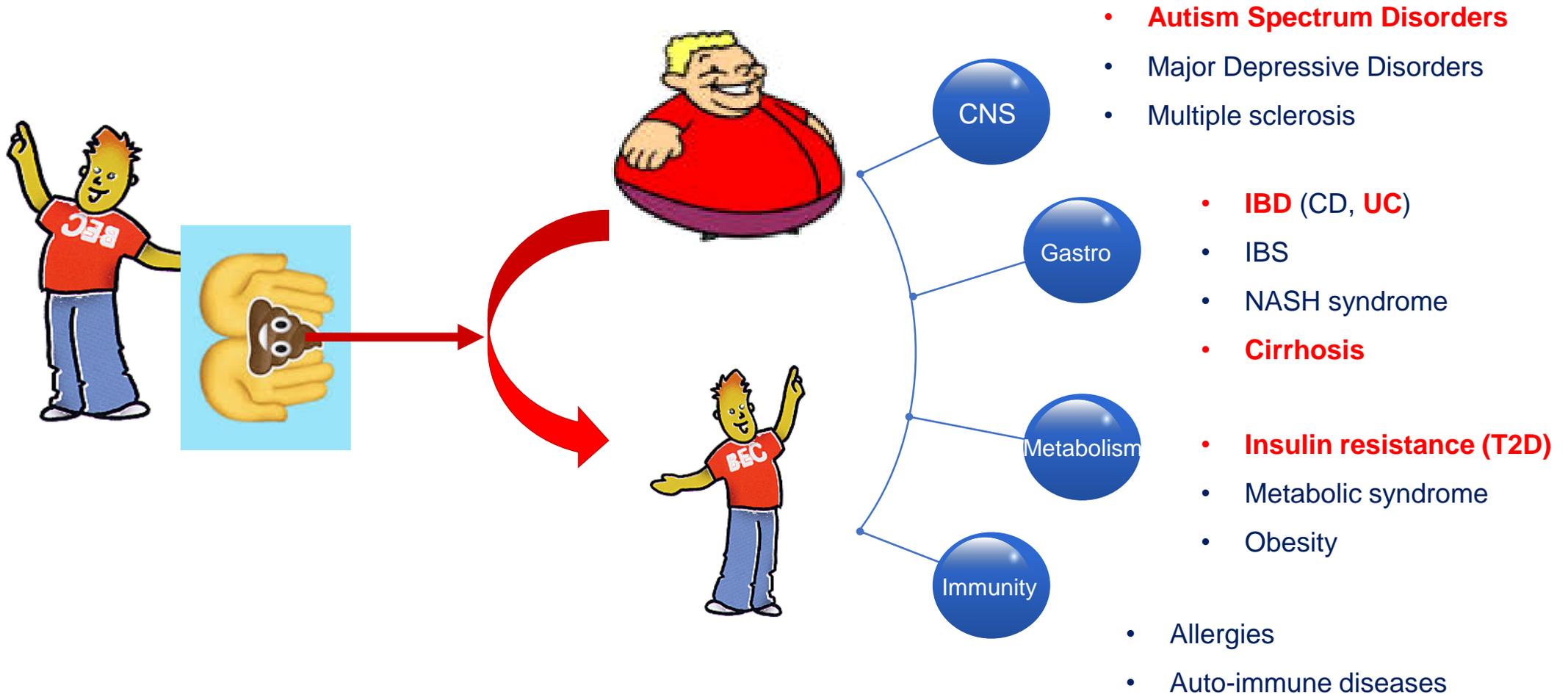
- IBD (CD, UC)
- IBS
- NASH syndrome
- Cirrhosis

- Insulin resistance (T2D)
- Metabolic syndrome
- Obesity

- Allergies
- Auto-immune diseases

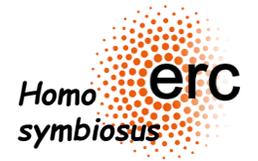
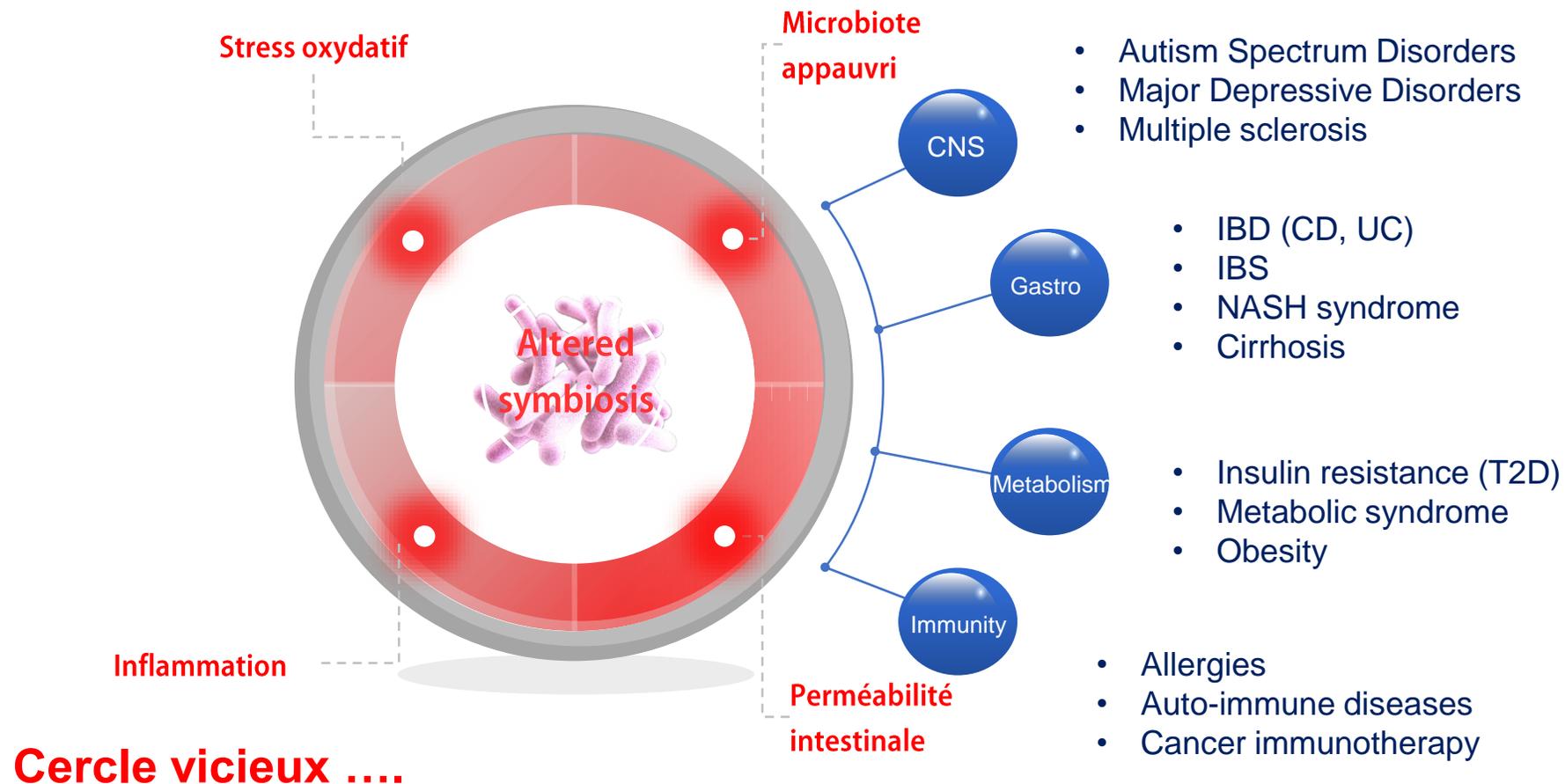
Turnbaugh 2006, Ridaura 2013, Le roy 2013, Llopis 2016, Schaubeck 2016, Sharon 2019, Kelly 2016, Harach 2017 (no disease in GF), Berer, Comm @ Bdebates 2019, Sun 2018 (cure in mouse model), Routy 2018

# Transfert de microbiote : quand le microbiote peut restaurer la symbiose et atténuer les symptômes d'affections chroniques



# Un élément commun aux conditions chroniques

Dysbiose : Une altération de la symbiose microbes-hôte



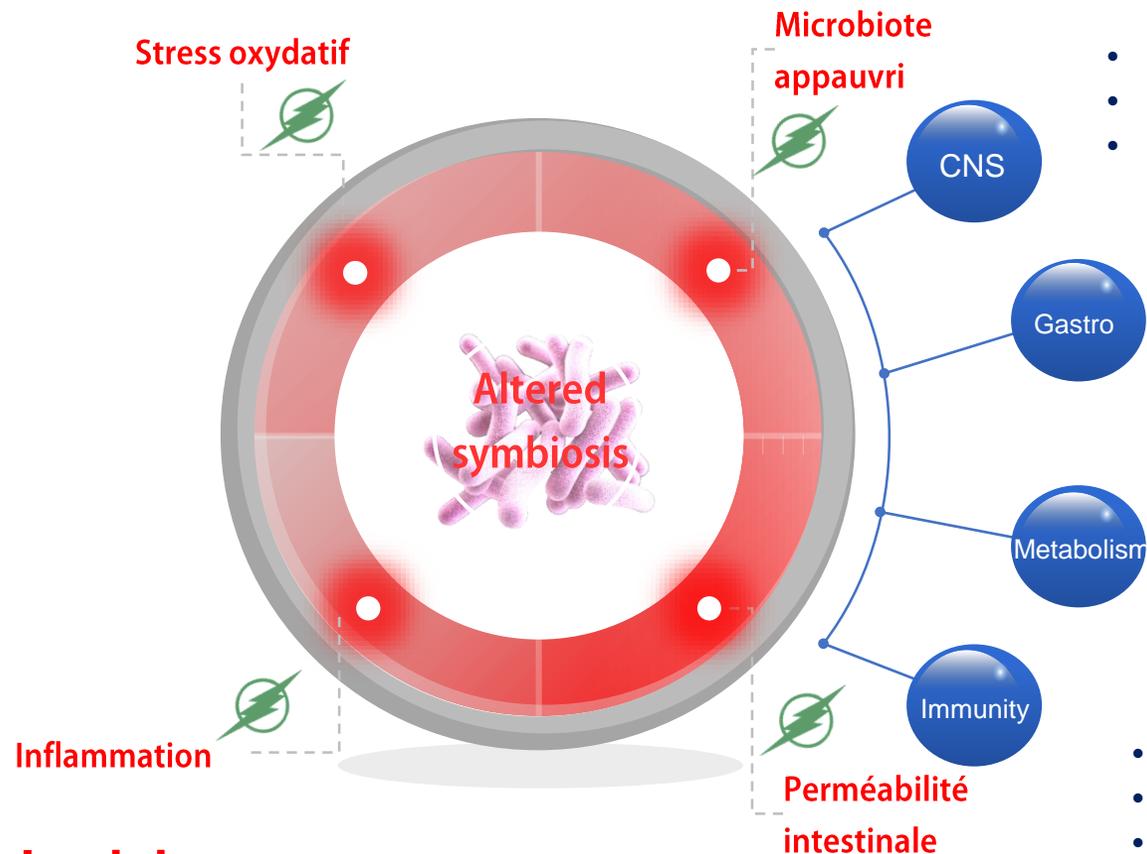
Van de Guchte, Blottiere & Doré.  
Microbiome. 2018.

Quatre leviers actionnables  
pour: diagnostic, prédiction,  
prévention et thérapie

Doré et al. Therapy. 2017.

# Un élément commun aux conditions chroniques

Dysbiose : Une altération de la symbiose microbes-hôte



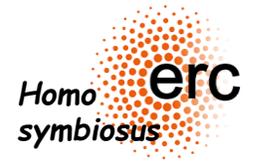
Cercle vicieux ....

- Autism Spectrum Disorders
- Major Depressive Disorders
- Multiple sclerosis

- IBD (CD, UC)
- IBS
- NASH syndrome
- Cirrhosis

- Insulin resistance (T2D)
- Metabolic syndrome
- Obesity

- Allergies
- Auto-immune diseases
- Cancer immunotherapy

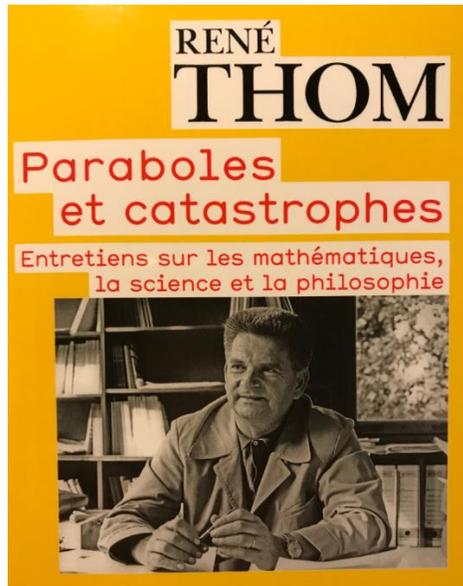


Van de Guchte, Blottiere & Doré.  
Microbiome. 2018.

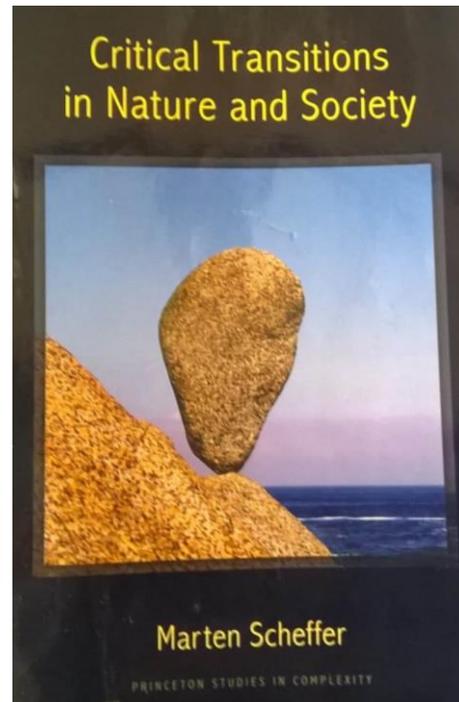
Quatre leviers actionnables  
pour: diagnostic, prédiction,  
prévention et thérapie

Doré et al. Therapy. 2017.

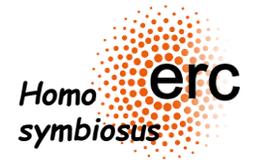
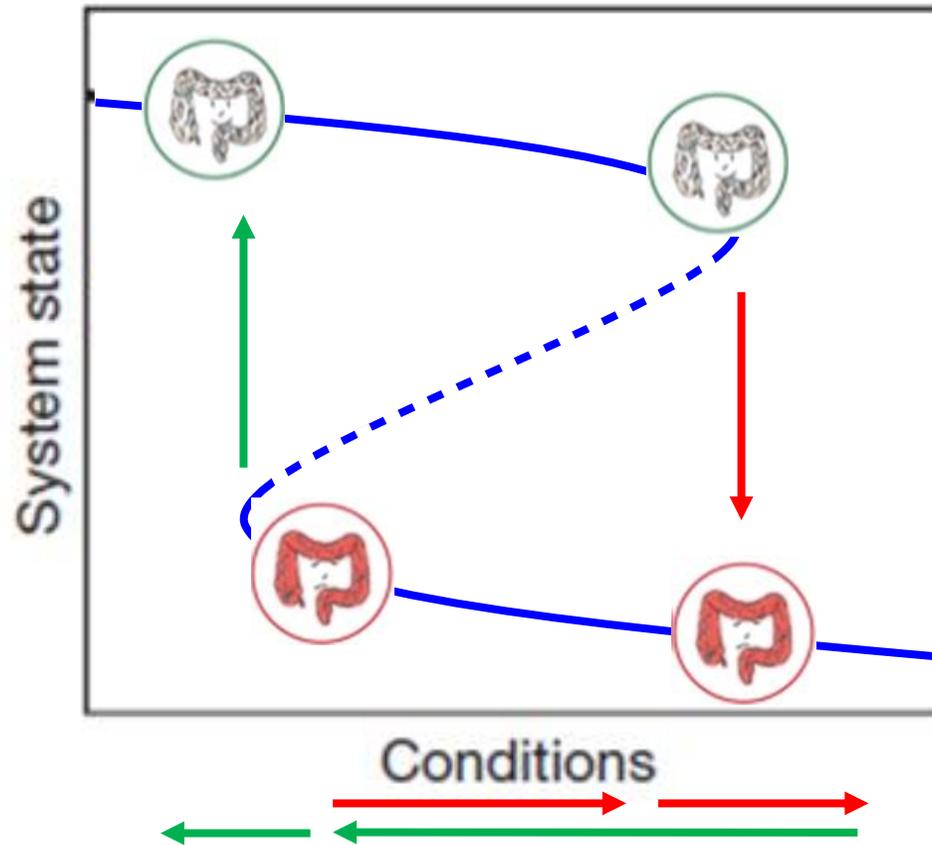
# « Catastrophic shift » ou transition critique ; états stables alternatifs et hystérésis



René Thom, 1983

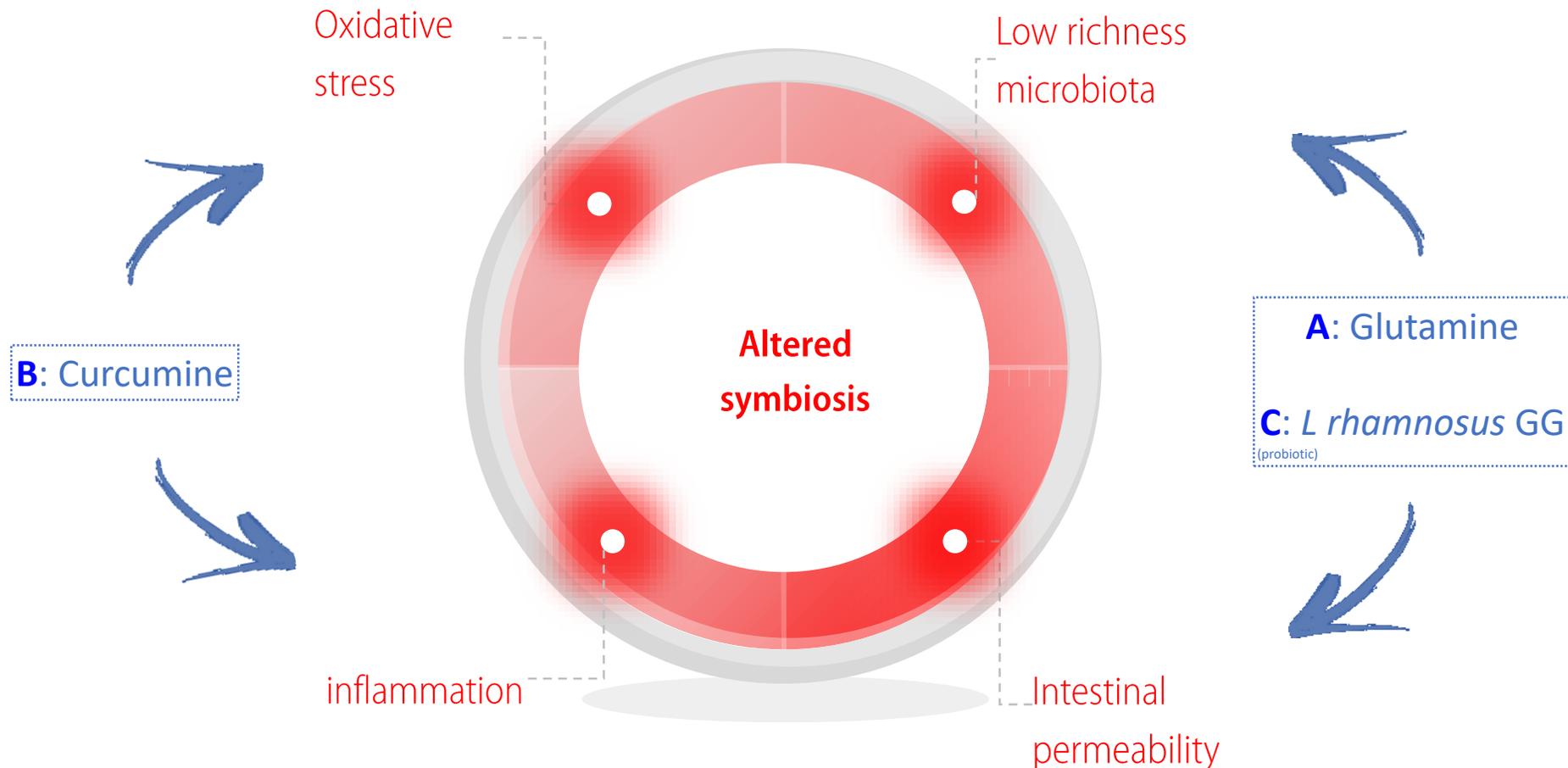


Marten Scheffer, 2009



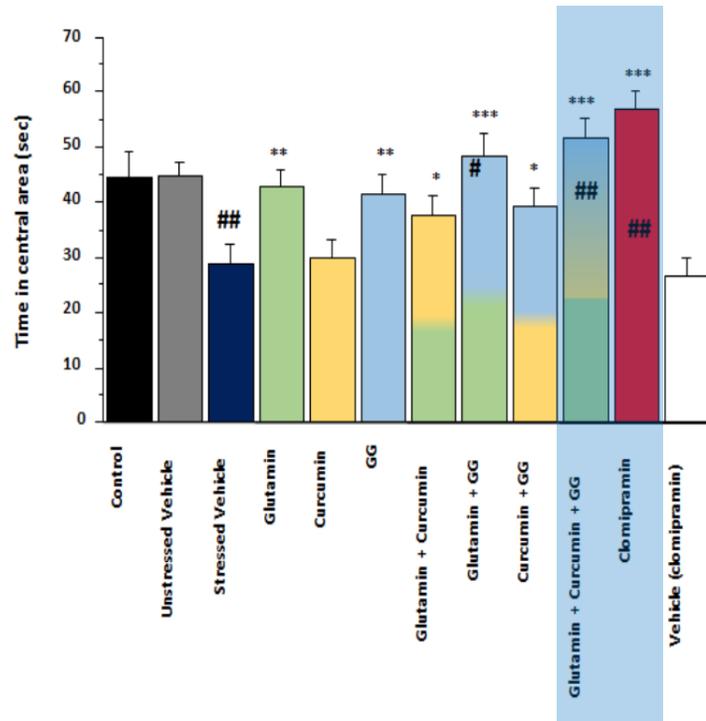
# Approche holistique de restauration de symbiose - étude pilote

Combinaison de 3 actifs alimentaires (un acide aminé, un micronutrient et un probiotique) pour diminuer les symptômes dans un modèle souris de dépression

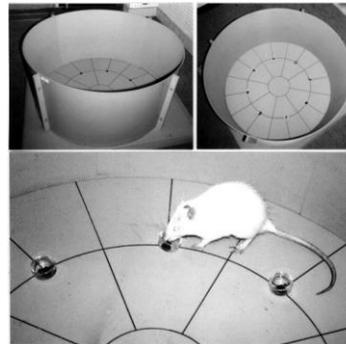


# Approche holistique de restauration de symbiose - étude pilote

## Comportement anxieux



Open-field performance



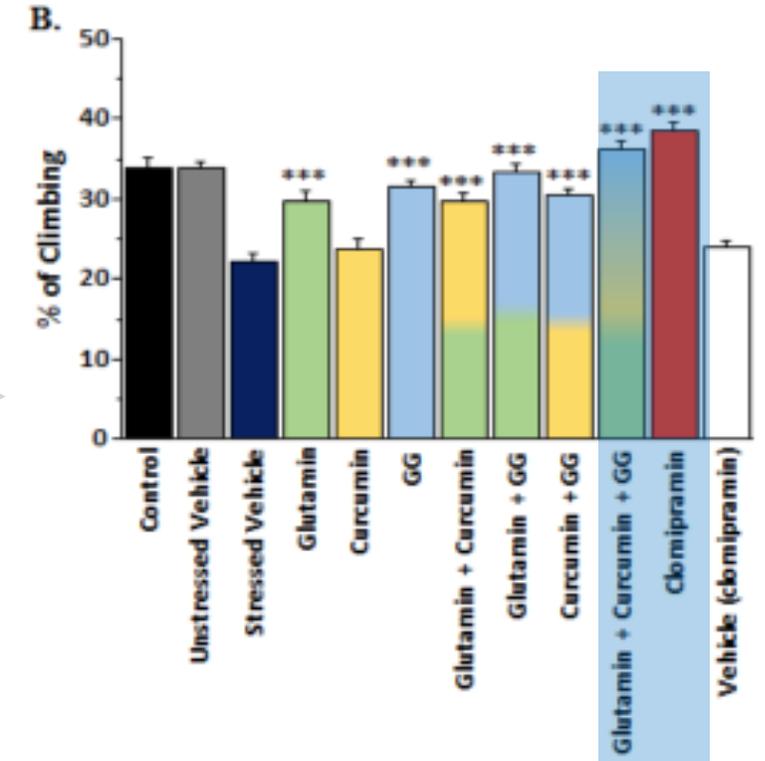
Climbing test



\*\*\* p < .001 vs stressed + placebo

## p < .01 vs unstressed + placebo

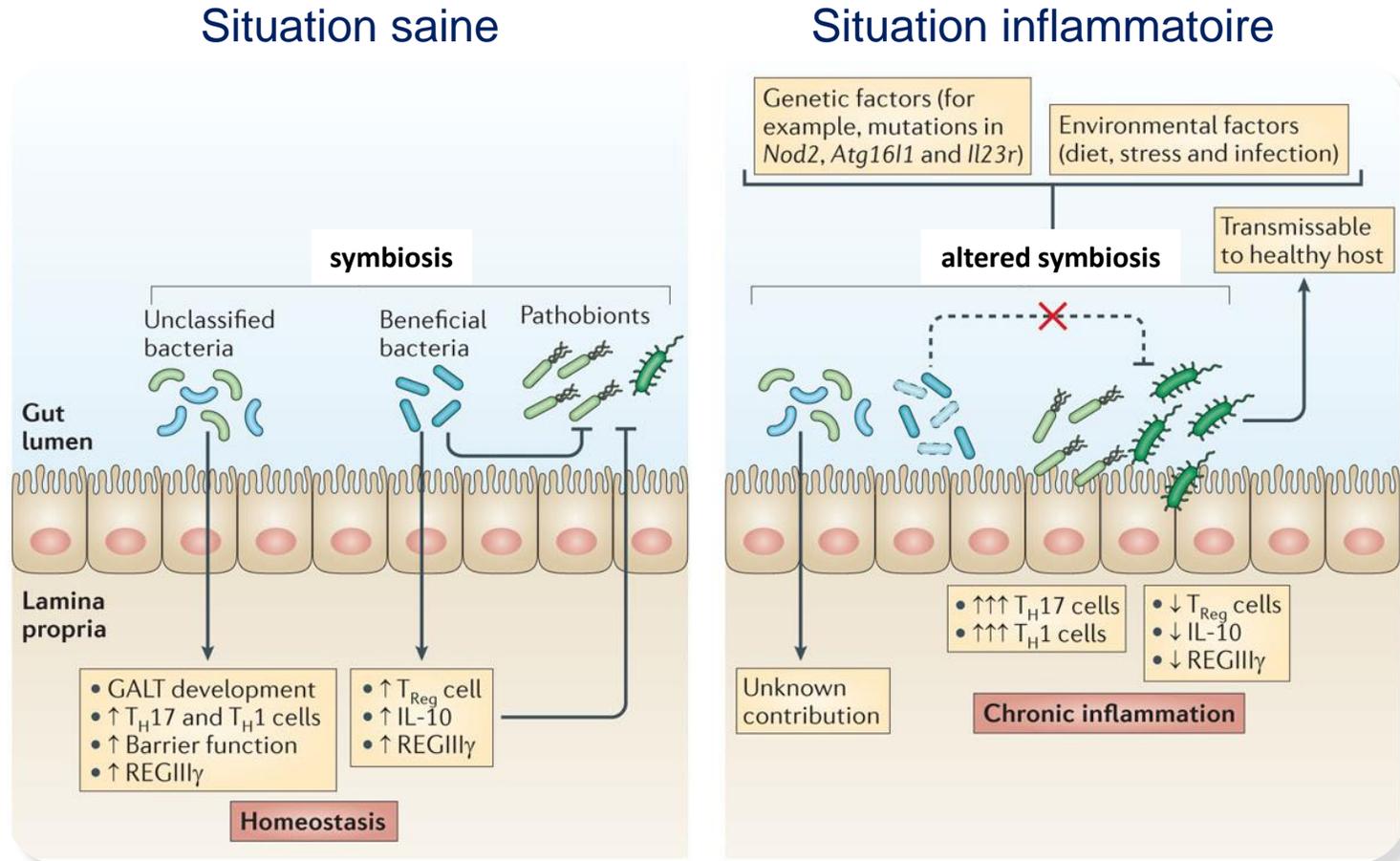
## Comportement dépressif



**Un effet synergique d'une combinaison d'actifs alimentaires comparable à la Clomipramine, antidépresseur tricyclique parentéral**

# Microbiote et homéostasie immunitaire

## - deux leviers majeurs de la symbiose -



## Quelques messages

...

- nos tissus et organes interagissent avec nos microbiotes, avec des bénéfices mutuels typiques d'une symbiose.
- une symbiose altérée s'accompagnera de perte de fonctions protectrices.
- cercle vicieux et états stables alternatifs pourraient être des caractéristiques d'une symbiose altérée.
- Cela conduit à un potentiel d'innovation majeur pour le diagnostic mais également pour la prévention et la thérapeutique.

# Quelques messages

...

- nos tissus et organes interagissent avec nos microbiotes, avec des bénéfices mutuels typiques d'une symbiose.
- une symbiose altérée s'accompagnera de perte de fonctions protectrices.
- cercle vicieux et états stables alternatifs pourraient être des caractéristiques d'une symbiose altérée.
- Cela conduit à un potentiel d'innovation majeur pour le diagnostic mais également pour la prévention et la thérapeutique.

**Vos questions ?**

