On-line, le 27 septembre 2022

ADeBIOTeCH
THINK TANK ONE HEALTH

Microbiote intestinal et prévention
Santé Humaine et Animale

La symbiose hôte-microbiote et les leviers de la prévention

Joël Doré - INRAE,
Université Paris-Saclay, France

Micalis
Microbiologie de l'Alimentation au service de la Santé

metagenopolis
mgps.eu

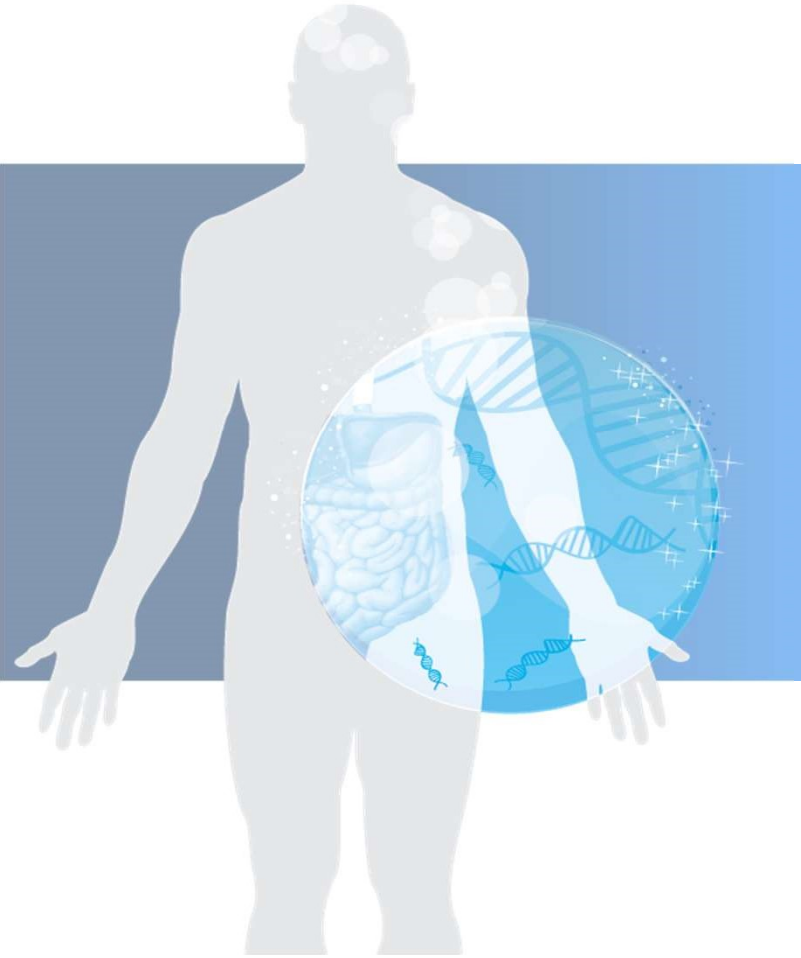
INVESTISSEMENTS D'AVENIR

INRAE
la science pour la vie, l'humain, la terre

Liens avec l'industrie :

- ***Conférences** BMS, Janssen, Danone, Biocodex, Sanofi, Adisseo, Seventure, MaaT Pharma, …*
- ***Coordination éditoriale** Biocodex 'Le Microbiote Intestinal'*
- ***Recherches translationnelles** Danone, Nestle, Pfizer, Adisseo, Enterome, MaaT Pharma, Ipsen, Roquette, Bridor, …*
- ***Co-fondateur et conseil scientifique** MaaT Pharma, Novobiome et GMT.*

The intestinal microbiota
A full fledged organ



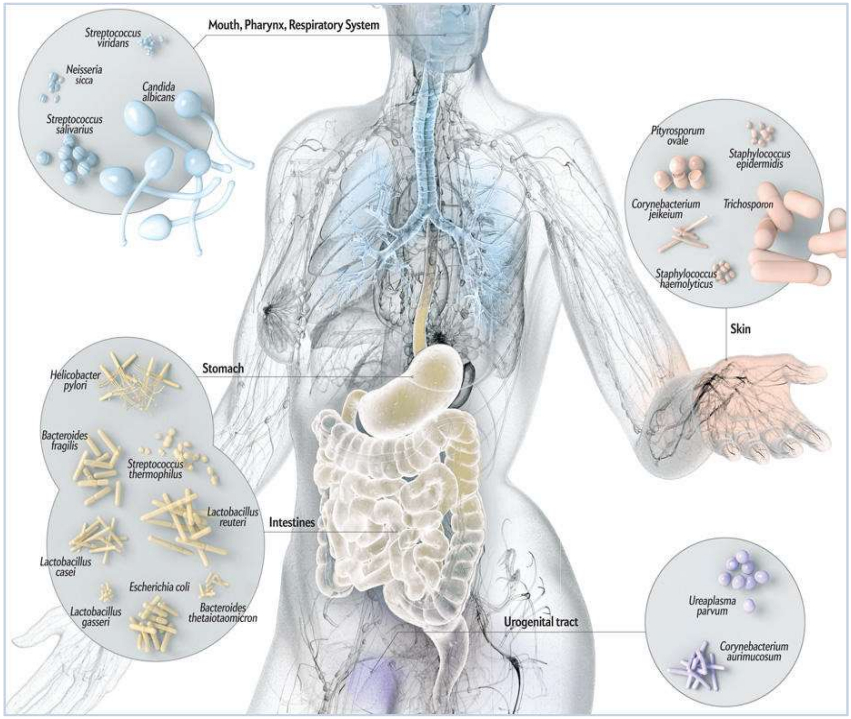
Microbiotes et symbiose

La prévention pour l'humain-microbien

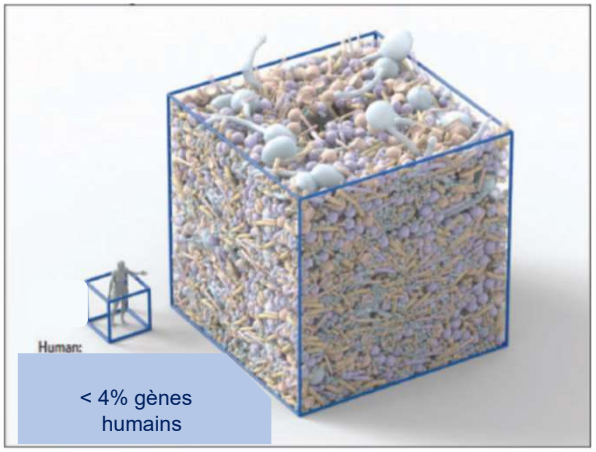
Quelles innovations
vers une nutrition préventive
et une médecine de précision

L'humain est microbien, écosystème, symbiose

50 000 000 000 000 bactéries et cellules humaines



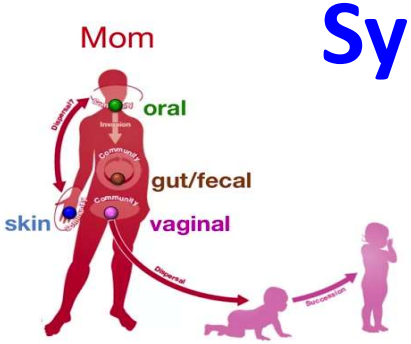
23,000 gènes **~600,000 gènes ***



** par individu*

MetaHIT Consortium. Qin et al., Nature 2010
Grice et al, Annu Rev Genomics Hum Genet 2012
HMP Consortium et al., Nature 2012

Symbiose microbiote-hôte



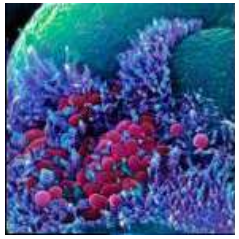
adapted from Gonzalez et al. 2011, EMBO reports

Une relation qui débute dès la naissance…

Maturation immunitaire

&

Développement des microbiotes



Symbiose :
Le microbiote comme une composante du 'soi'

Maintien de la symbiose :
Santé et bien-être

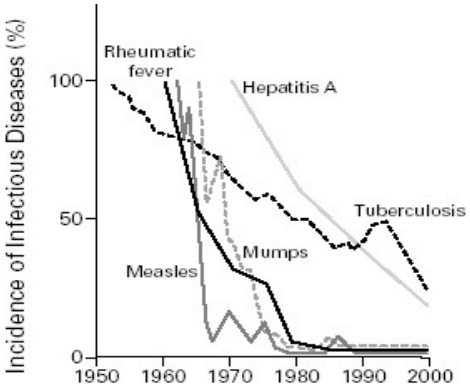
Rupture écologique:
Perte de fonction de barrière
&
Risque d'infection

Le microbiote agit comme:

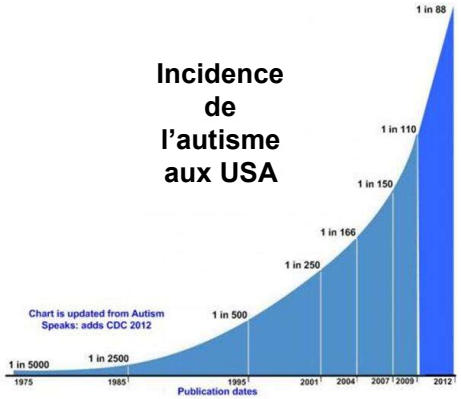
- Régulateur endocrino-metabolique
- Régulateur Immuno-inflammatoire et
- Protecteur antimicrobien
- Régulateur Neuro-vegetatif

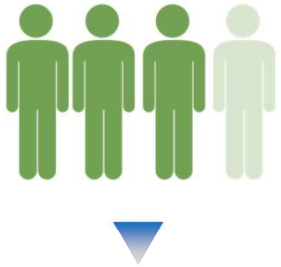
La prévention car,
malgré des progrès considérables de la médicine …

L'incidence des maladies chroniques et de leurs complications croit, 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

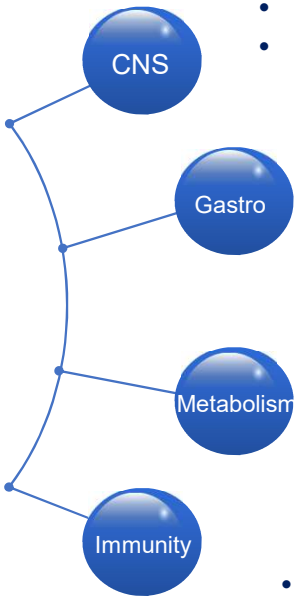
…l'espérance de vie est déjà impactée

… la prévention est un besoin urgent

Un élément commun aux conditions chroniques

Dysbiose : 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

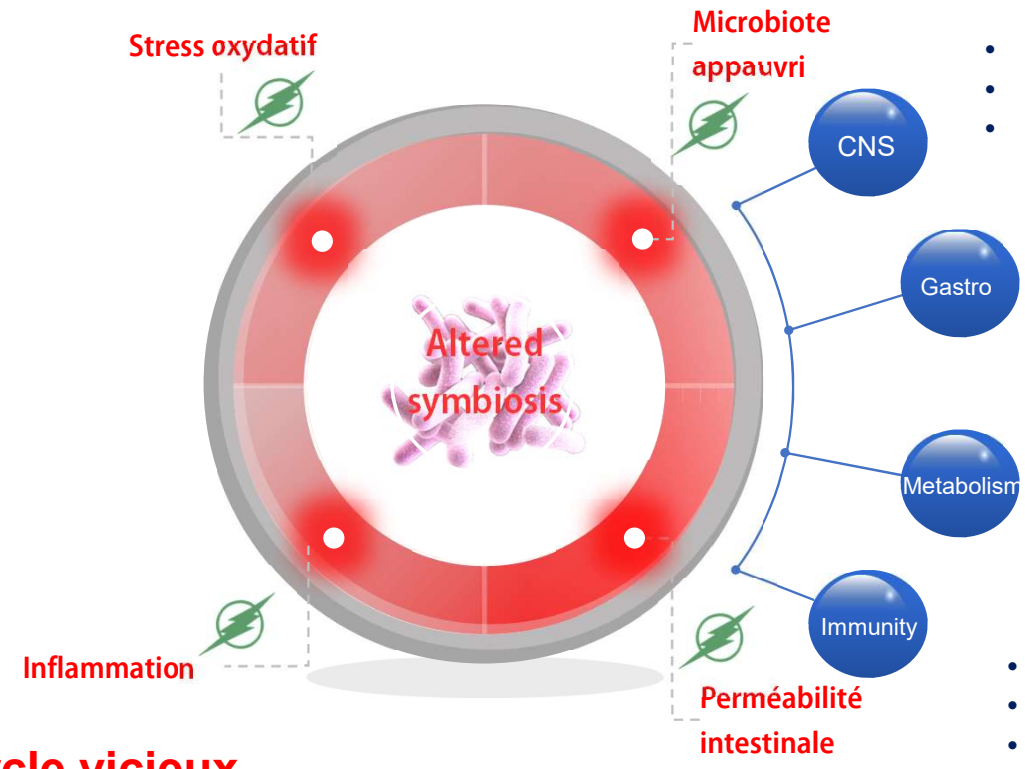
- IBD (CD, UC)
- IBS
- NASH syndrome
- Cirrhosis

- Insulin resistance (T2D)
- Metabolic syndrome
- Obesity

- Allergies
- Auto-immune diseases
- Cancer immunotherapy

Cercle vicieux de la symbiose altérée - incidence

Dysbiose : Une altération de la symbiose microbes-hôte



- 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

Homo symbiosus erc

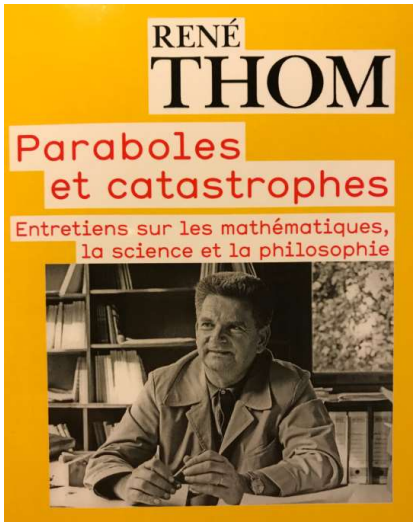
Van de Guchte, Blottiere & Doré. Microbiome. 2018.

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

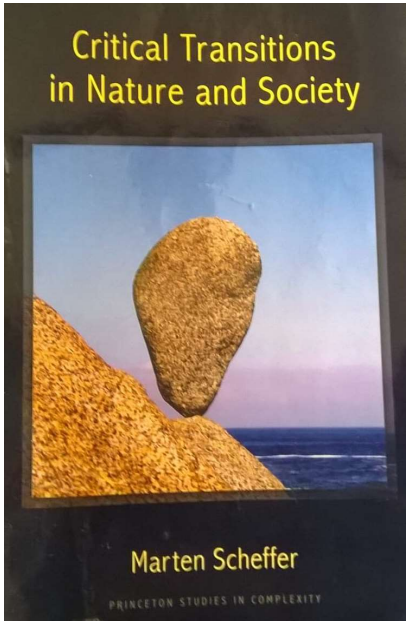
Doré et al. Therapy. 2017.

Cercle vicieux ….

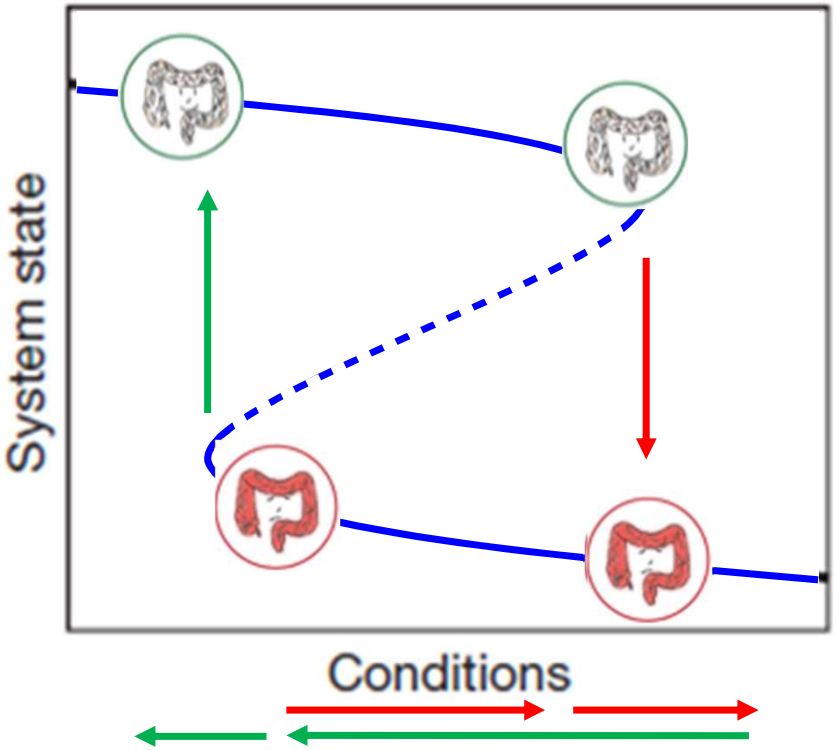
« Catastrophic shift » ou transition critique ;
états stables alternatifs et hystérésis



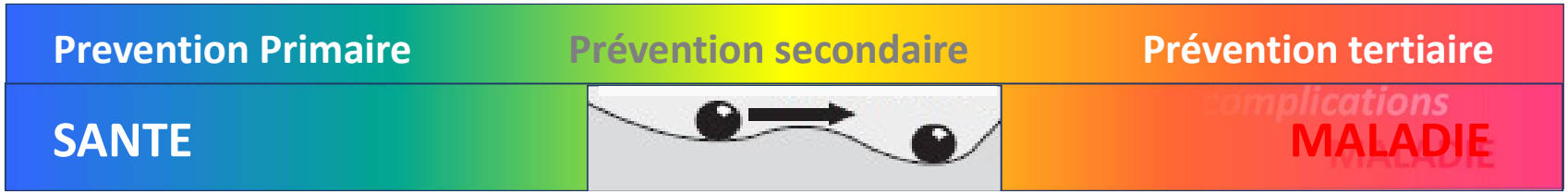
René Thom, 1983



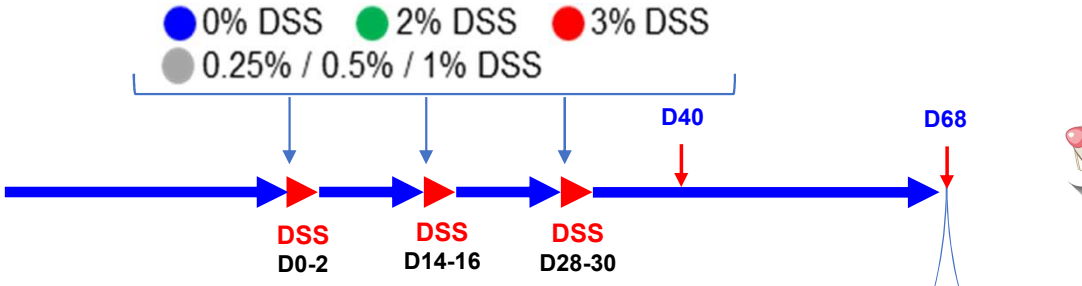
Marten Scheffer, 2009

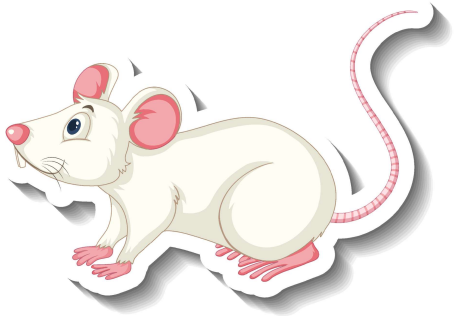


Homo symbiosus erc



Une inflammation chronique induit à elle seule une altération durable de la symbiose – un modèle rat

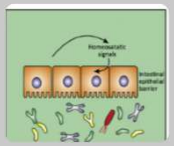




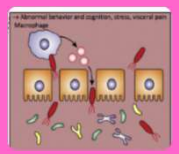
Inflammation chronique au DSS *Dextran Sodium Sulfate*

Van de Guchte, et al. Microbiome. 2020.

	Résilience	Altération durable	
0% / 0.25% / 1% DSS	29	11	total=40
2% DSS / 3% DSS	3	17	total=20



&



&/ou

Van de Guchte, Mondot, Doré. *Gastroenterology.* 2021.

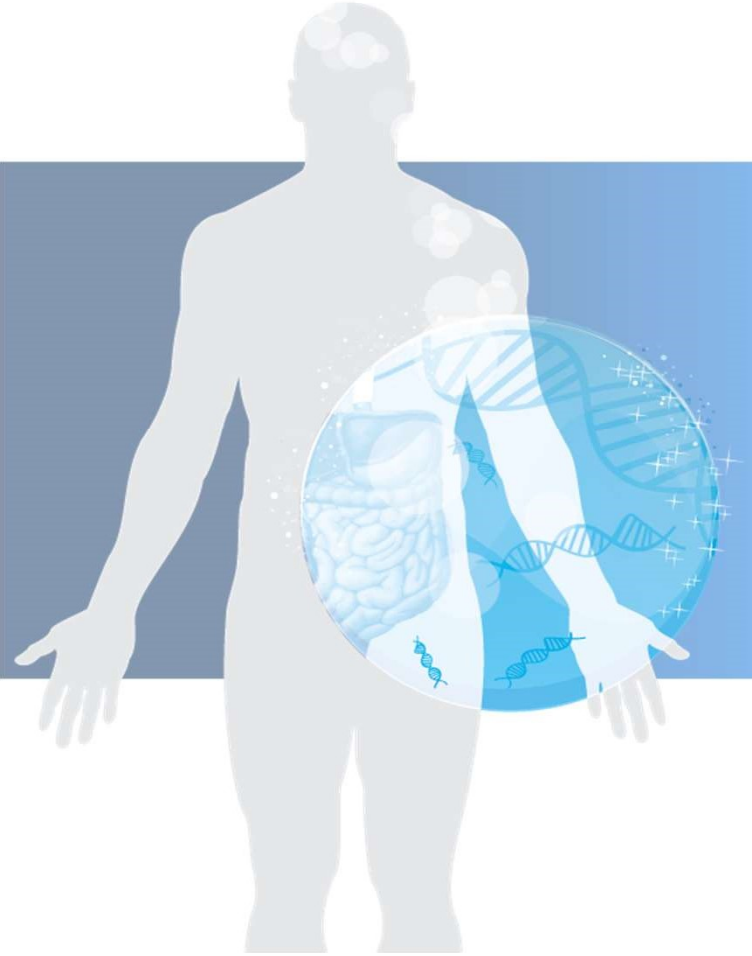
La symbiose altérée empêche la mise en rémission de 74% des rectocolites hémoragiques pédiatriques dans la prise en charge standard durant un an (Shirmer 2018).

=> nécessité de mettre en œuvre une combothérapie combinant immunothérapie et microbiothérapie

Quelques messages

…

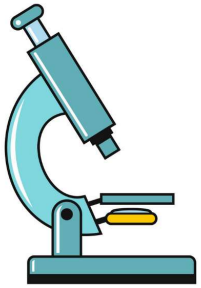
- **nos tissus et organes interagissent avec nos microbiotes, avec des bénéfices mutuels typiques d'une symbiose**.
- **une symbiose altérée s'accompagnera de perte de fonctions protectrices**.
- **cercle vicieux et états stables alternatifs pourraient être des caractéristiques d'une symbiose altérée**.
- **…**



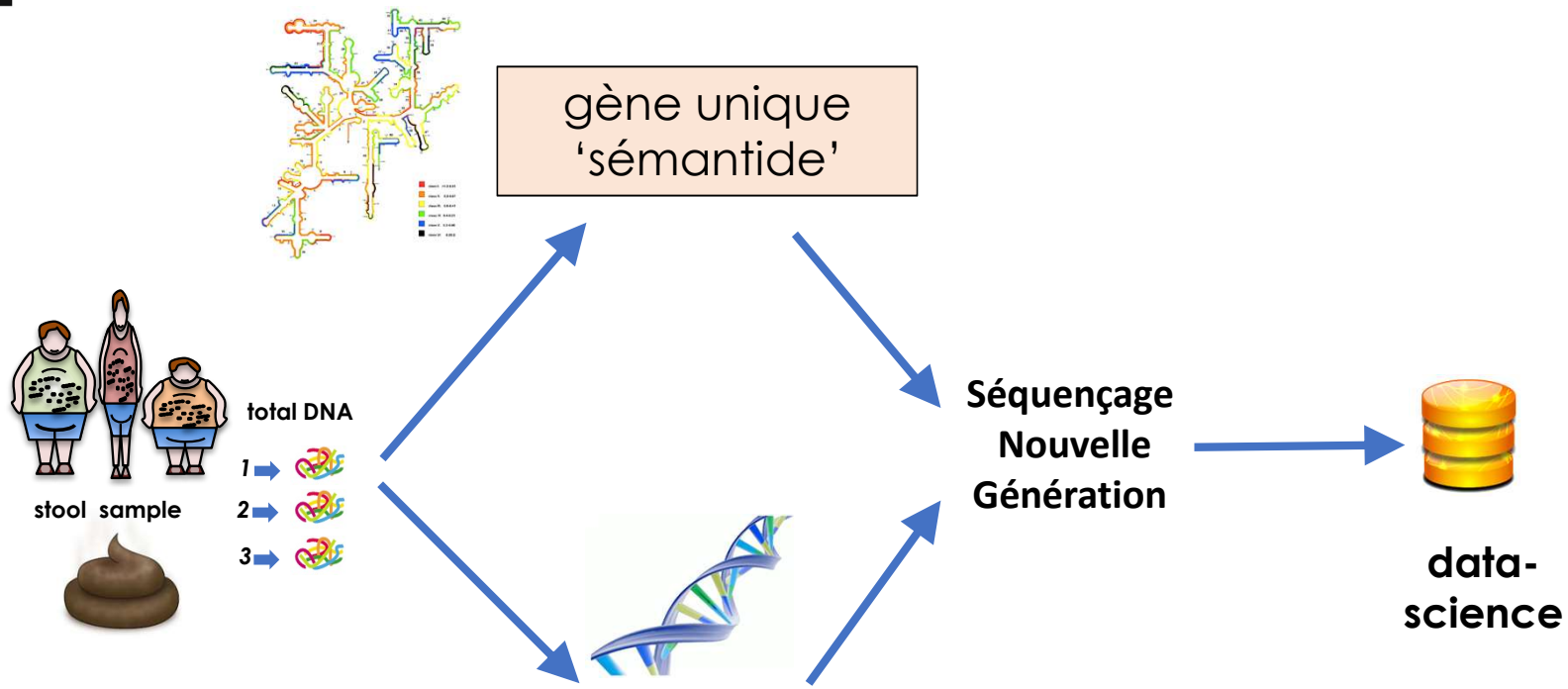
Monitorer microbiote et symbiose

La prévention pour l'humain-microbien

Quelles innovations
vers une nutrition préventive
et une médecine de précision



Une anomalie de comptage … comblée par des approches indépendantes de la culture



L'état de la symbiose au service du patient et de son médecin

Analyse de données

Laboratoire de Biologie Medicale

Analyse biologique

Microbiote fécal

Prescription d'analyse intégrant le microbiote pour:

- **Detecter la symbiose altérée**
- **Suivre l'état de la symbiose au cours du traitement**
- **Integrer l'état de la symbiose dans la prise en charge nutritionnelle & clinique**

Prescription/consultation

Diagnostic/prise en charge

- **Standards techniques**
- **Grands nombres**
- **Evidence des bénéfices cliniques**
- **Chemin règlementaire..**
- **Education des patients**
- **Formation des professionnels de santé**

Elisabeth Hohmann *(Harvard Med School)..* "we need microbiome clinics and we need microbiome clinicians"

Standards :

nature biotechnology

Towards standards for human fecal sample processing in metagenomic studies

Paul I Costea[1], Georg Zeller[1], Shinichi Sunagawa[1,2], Eric Pelletier[3–5], Adriana Alberti[3], Florence Levenez[6], …
Liping Zhao[26], Erwin G Zoetendal[12], S Dusko Ehrlich[6,27], Joel Dore[6] & Peer Bork[1,28–30]

Costea et al *Nat Biotec* 2017 http://www.microbiome-standards.org >> http://www.mgps.eu

Sergaki *et al. Microbiome* (2022) 10:123
https://doi.org/10.1186/s40168-022-01313-z

Microbiome

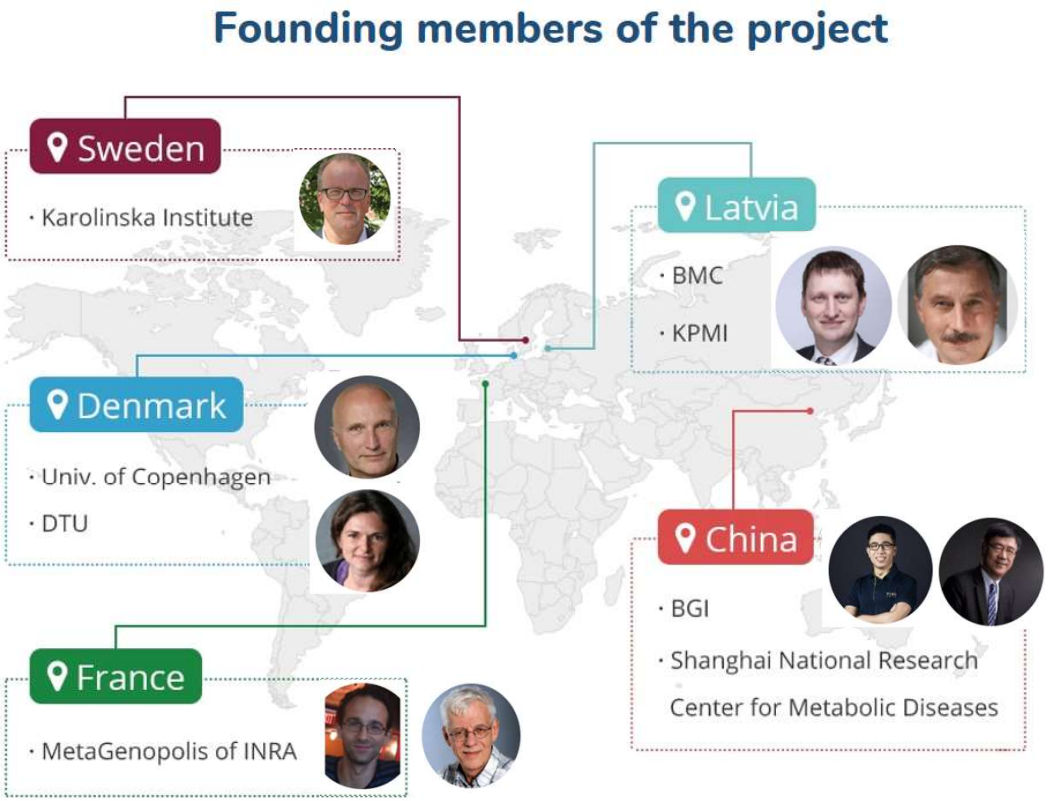
Check for updates

Developing whole cell standards for the microbiome field

Chrysi Sergaki[1*], Saba Anwar[1], Martin Fritzsche[2], Ryan Mate[2], Robert J. Francis[2], Kirsty MacLellan-Gibson[2], Alastair Logan[1] and Gregory C. A. Amos[1]

Sergaki et al *Microbiome* 2022

Grands nombres : MMHP et Le French Gut



MMHP

- Goal: Collect and analyse microbiota (fecal, oral, vagina, ...) from 1 million individuals up to 2025.

- INRAE MGP is one of the 5 founding members (via Dr. Dusko Ehrlich) and will contribute to the MMHP through the French Gut cohort

https://db.cngb.org/mmhp/

MMHP - Standard Operating Procedure: https://github.com/MGI-EU/MMHP_SOP_rmhost/

Le French Gut – le microbiote français

Contribution nationale visant à collecter 100 000 échantillons fécaux et les données nutritionnelles et cliniques associées d'ici 2027

Projet français Le French Gut, initié par MetaGenoPolis-INRAE et porté par INRAE

Réalisé en collaboration avec l'AP-HP

Inscrit dans le projet international "Million Microbiomes of Humans Project" (MMHP)

Consortium le French Gut

Consortium INRAE avec 4 institutions publiques (AP-HP, INSERM, Agro-Paris-Tech) ainsi que 11 partenaires privés

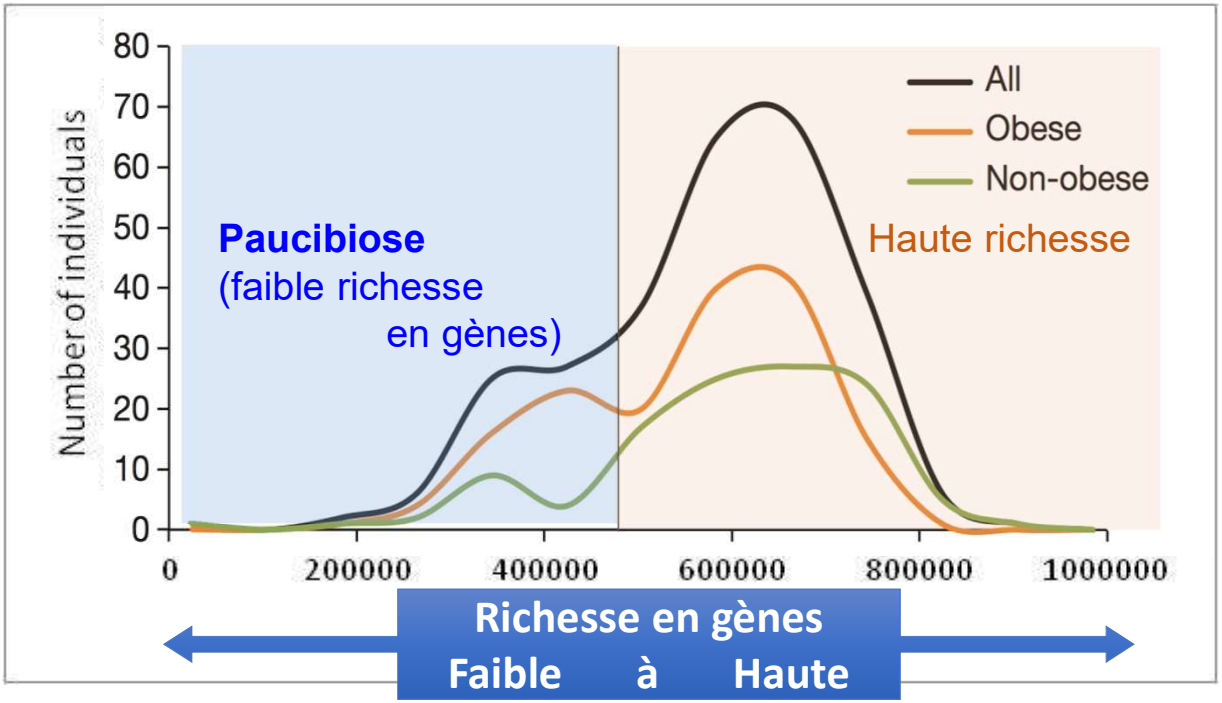
Phase pilote en 2022

Une première phase des 3000 premiers participants lancée mi-septembre 2022

https://lefrenchgut.fr

L'évidence des bénéfices cliniques reste à documenter

La paucibiose comme biomarqueur de 'santé'



Le Chatelier et al, *Nature* 2013

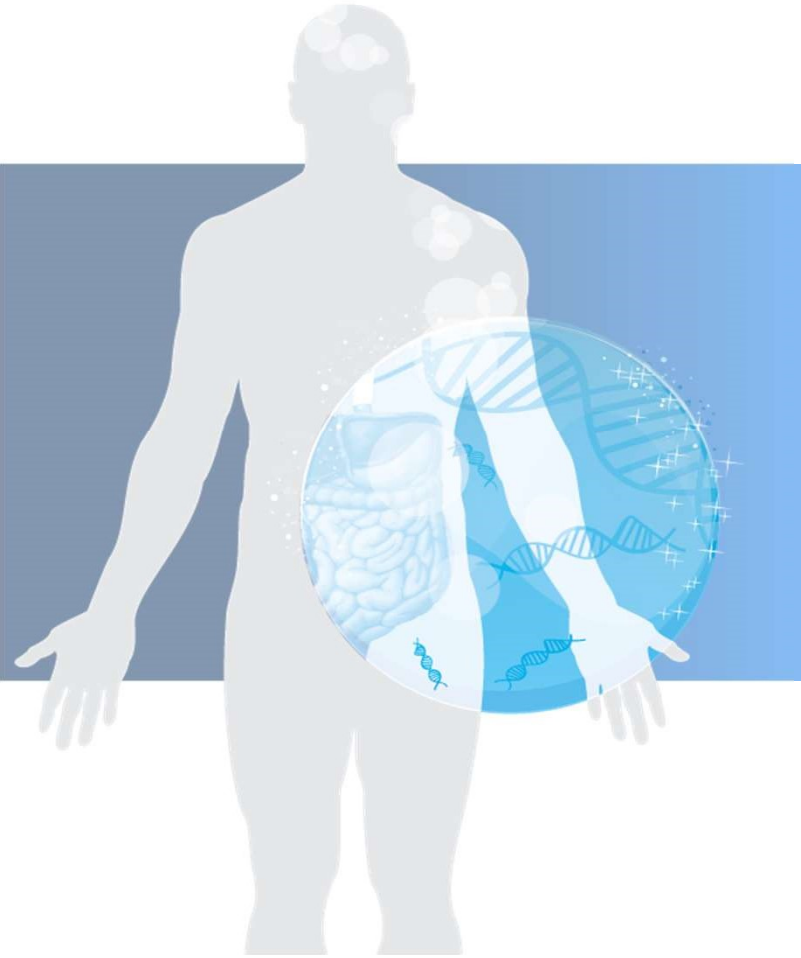
La paucibiose (faible richesse en gènes) est associée à :

- Paramètres métaboliques & inflammatoires plus altérés **(LeChatelier *Nature* 2013)**
- Non-réponse à une restriction calorique dans l'obésité **(Cotillard *Nature* 2013)**
- Severité/progression dans les atteintes hépatiques sévères **(Qin *Nature* 2014, Solé *Gy*. 2021)**
- Survie réduite après greffe de moelle dans le cancer du sang **(Taur *Blood* 2014)**
- Non-réponse aux immunothérapies de cancers solides **(Routy *Science* 2018)**

Quelques messages

…

- **Les process techniques standardisés sont disponibles pour mettre une mesure de l'état de la symbiose hôte-microbiote à disposition du médecin.**
- **Les grandes études vont apporter les données de référence**
- **De nombreuses études ont mis en évidence des prédicteurs de risques, mais la preuve des bénéfices cliniques reste à documenter.**
- **…**



L’étude des microbiotes humains

Microbiotes et symbiose

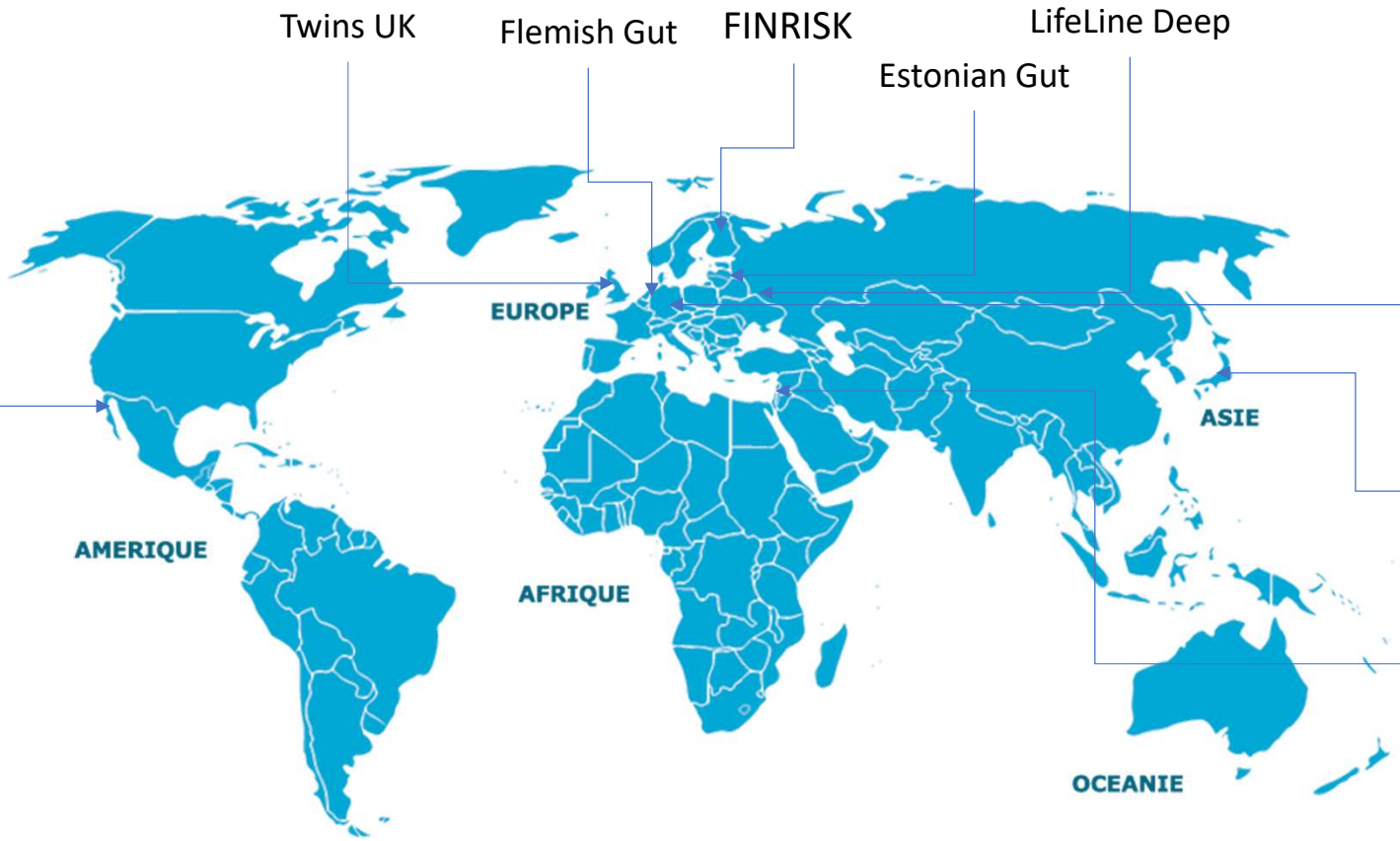
La prévention pour l’humain-microbien

Quels chemins d’innovation pour la prévention

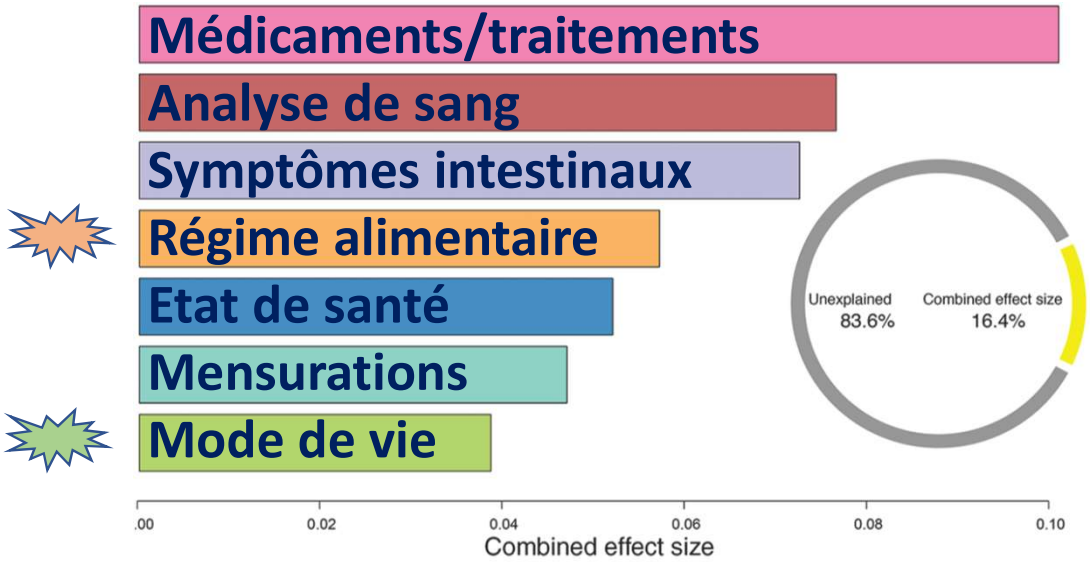
Les études 'Microbiome' en population se multiplient…

Quelques exemples

N~>800



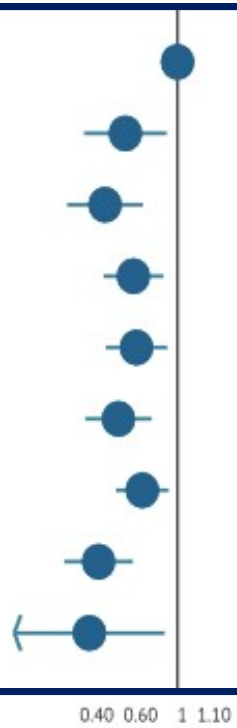
Facteurs altérant la symbiose hôte-microbiote



Classement par ordre décroissant des facteurs impactant les variations de composition du microbiote dans la cohorte 'Flemish Gut Flora'

Falony, *Science* 2016

Le régime Méditerranéen réduit l'incidence de maladies chroniques et de cancers° et globalement l'alimentation peut réduire de 20% la mortalité précoce, toutes causes confondues *



Outcome	Relative Risk (95% CI)	NStudies	NMedDiet	NControl	Reference
Mortalité globale	1.00 (0.86, 1.16)	5	6630	4041	Liyanage 2016
Maladies cardio-vasculaires	0.59 (0.39, 0.90)	4	7418	4875	Grosso 2015
Maladies coronariennes	0.48 (0.33, 0.70)	1	499	501	Becerra-Tomas 2019
Crise cardiaque	0.64 (0.47, 0.87)	2	6617	4071	Grosso 2015
infarctus	0.66 (0.48, 0.90)	3	7116	4572	Grosso 2015
MCV composite	0.55 (0.39, 0.77)	4	7418	4875	Grosso 2015
Diabète de type 2	0.70 (0.54, 0.91)	1	2394	1147	Salas-Salvado 2014
Syndrome métabolique	0.45 (0.32, 0.64)	2	902	482	Kastorini 2017
Cancer du sein	0.41 (0.19, 0.88)	1	2761	1391	Toledo 2015

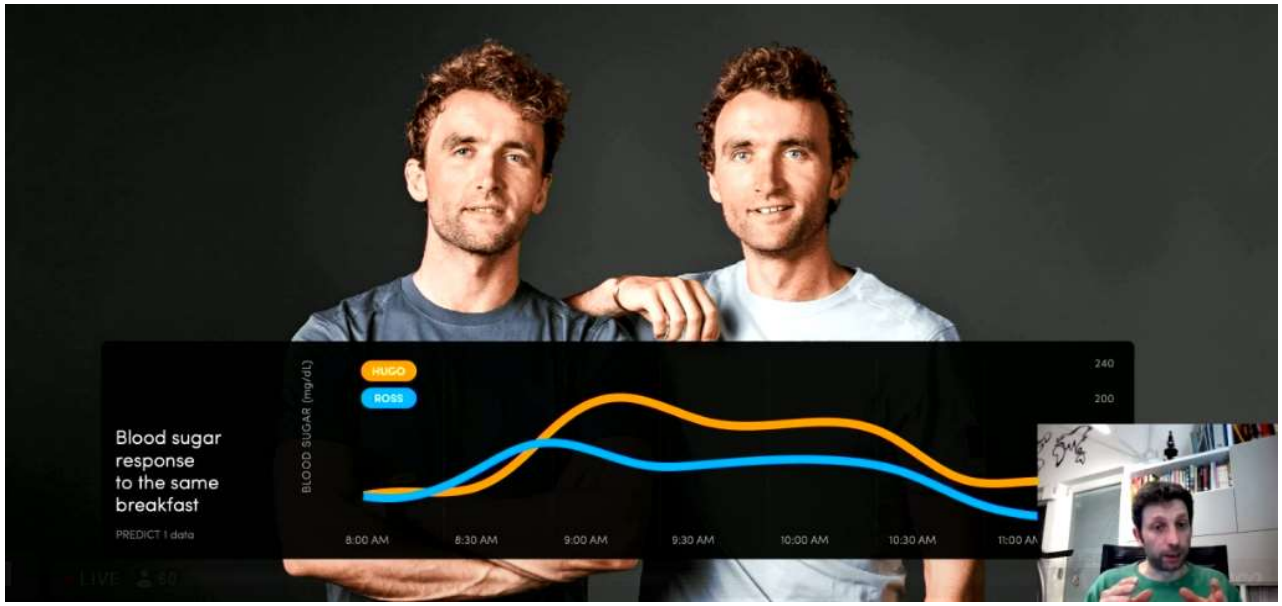
°Guasch-Ferré & Willet *J Internal Med* 2021

* Soltani *Adv Nutr* 2019

UK Twins – vers le microbiome comme cible de prévention

Eran Elinav & E Segal ; Nicola Segata & Tim Spector.. (Asnicar Nat Med. 2021)

- La réponse glycémique à in repas test diffère entre individus, même jumeaux

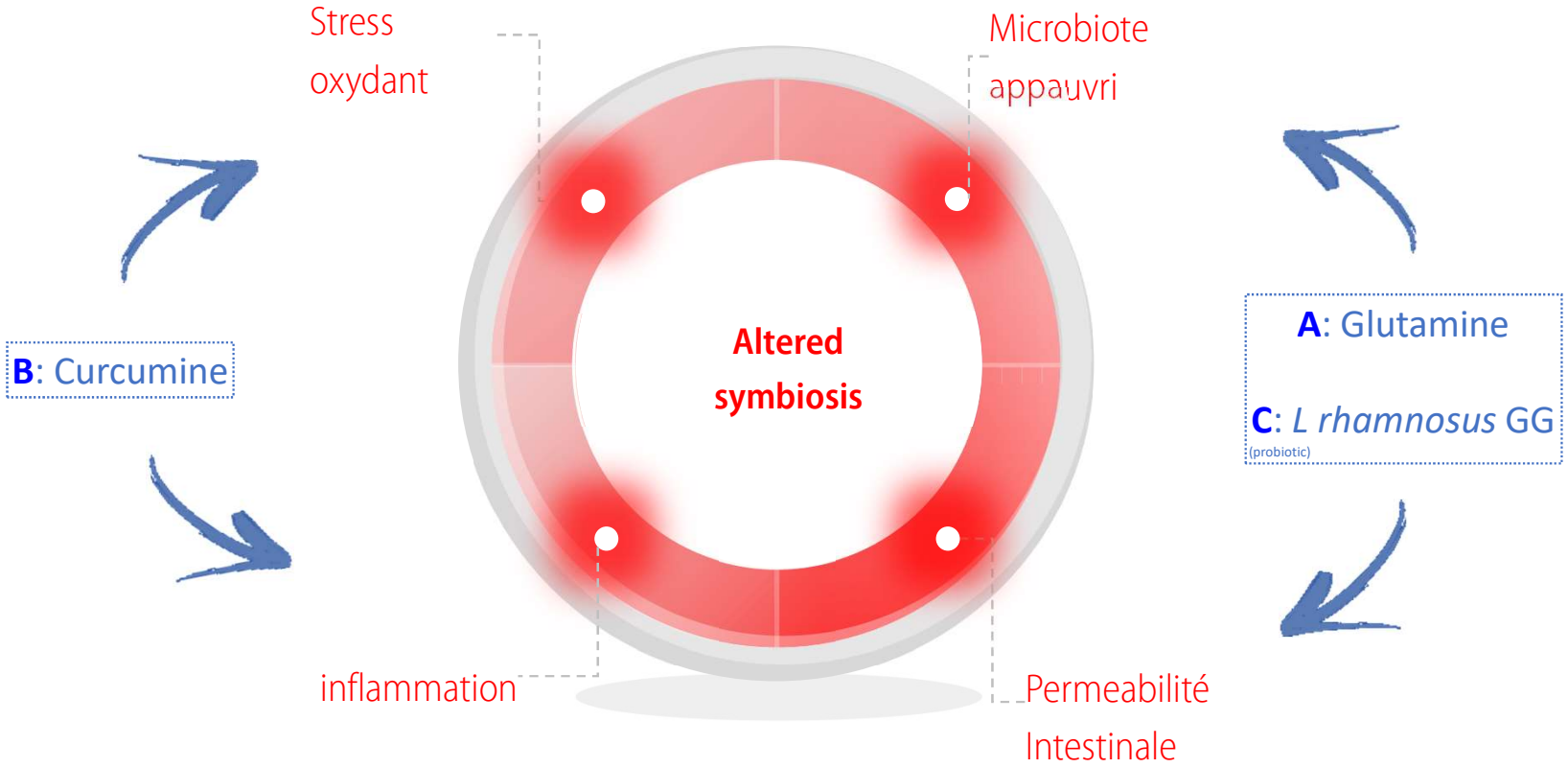


Credit. slide N Segata @ GMFH World Summit 2022

***Startups*:**
- Day-Two
- ZOE
- …

Approche holistique en prévention primaire/secondaire - étude pilote

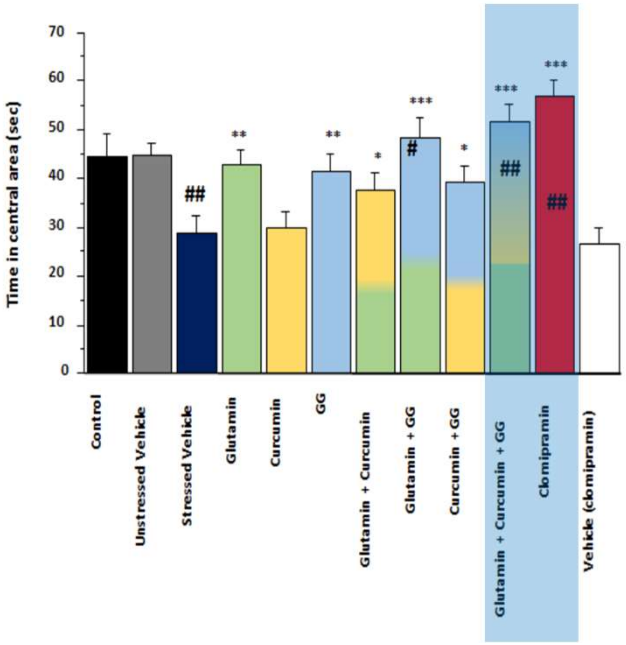
Combinaison de 3 actifs alimentaires (un acide aminé, un micronutrient et un probiotique) pour diminuer les symptomes dans un modèle souris de dépression



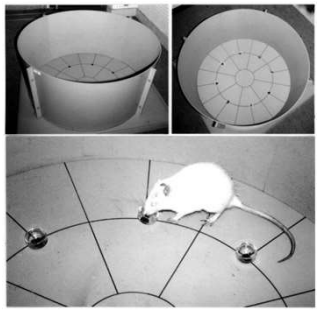
Faucher *Benef. Microbes* 2022

Approche holistique de restauration de symbiose - étude pilote

Comportement anxieux



Open-field performance

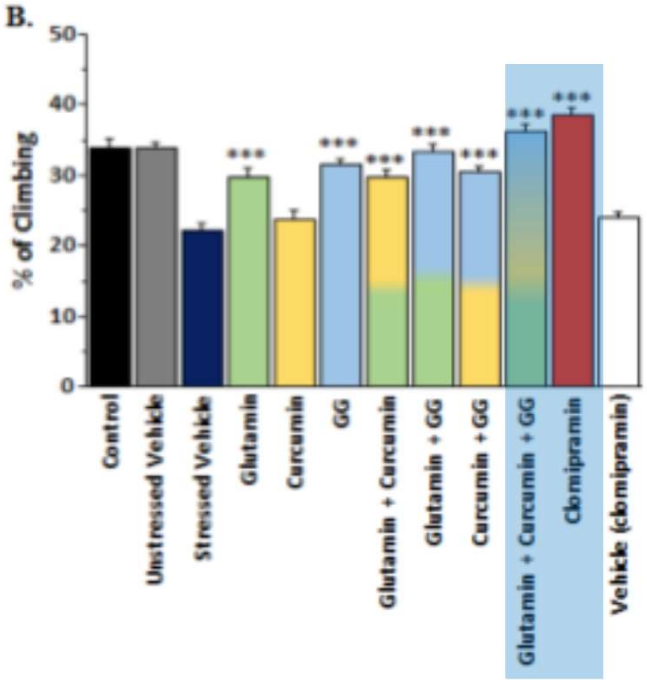


Climbing test

*** 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

Faucher *Benef. Microbes* 2022

LBPs et Biothérapeutiques vivants :

Des bactéries issues du microbiote normal … en prévention secondaire

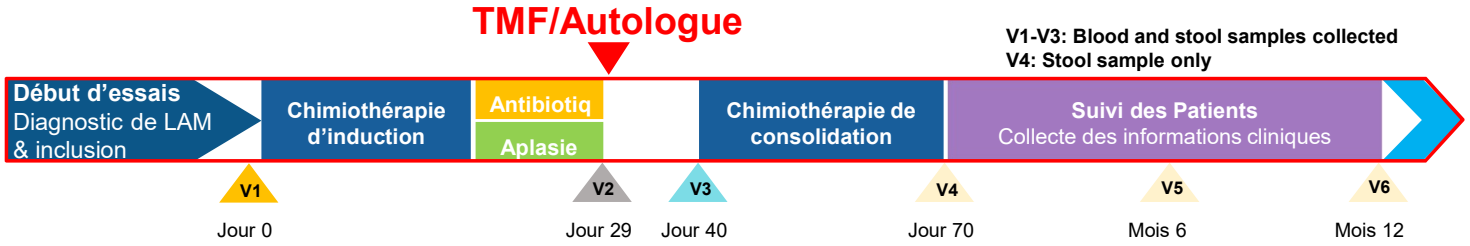
- Plusieurs en essais cliniques aujourd'hui -

Espèce bactérienne	molécule	équipe	Startup
Bacteroides fragilis	PSA	Mazmanian	Axial
Faecalibacterium prausnitzii	MAM?	Sokol, Langella	Exeliom
Eubacterium hallii	?	Nieuwdorp	Caelus
Akkermansia muciniphila	Amuc_1100	Cani, de Vos	A-mansia
Roseburia intestinalis	flagellin	Kelly	4D Pharma
Blautia hydrogenotrophica	metabolism	Bernallier	" "
Hafnia alveï	clpb	Fetissov	Targedys
Mixed spore formers	?	Honda	Vedanta
Christensella spp	?	Ley	Ysopia
..oncobiotics..	?	Zytvogel	EverImmune

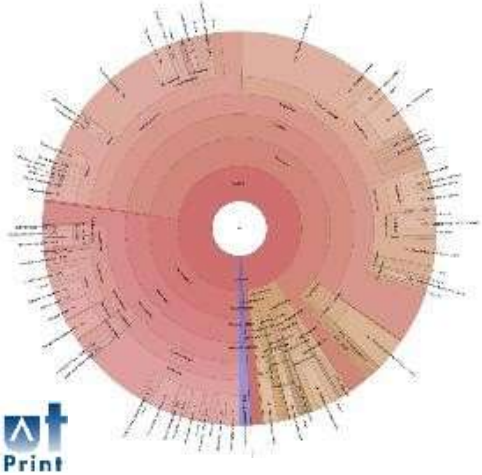
La richesse du microbiome reste potentiellement un facteur crucial de succès…

Transfert de microbiote fécal autologue en prevention tertiaire: Preuve-de-concept de reconstruction de la symbiose durant le traitement de la leucémie aigüe myéloide

25 patients ; 2 doses autologues ; suivi durant un an (*NCT02928523*)

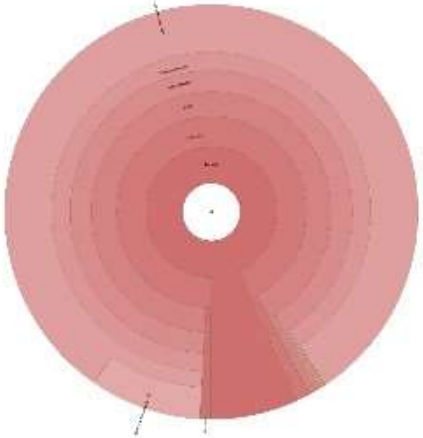


V1: AML Diagnosis



Simpson Index: 0.91

V2 (D29): Dysbiosis

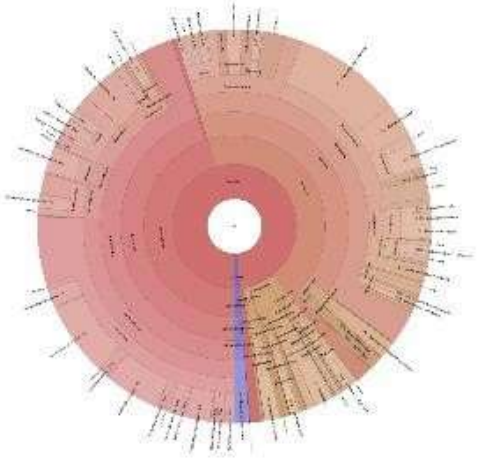


Simpson Index: 0.05

Enterococcus domination (90%)

Réadministration autologue

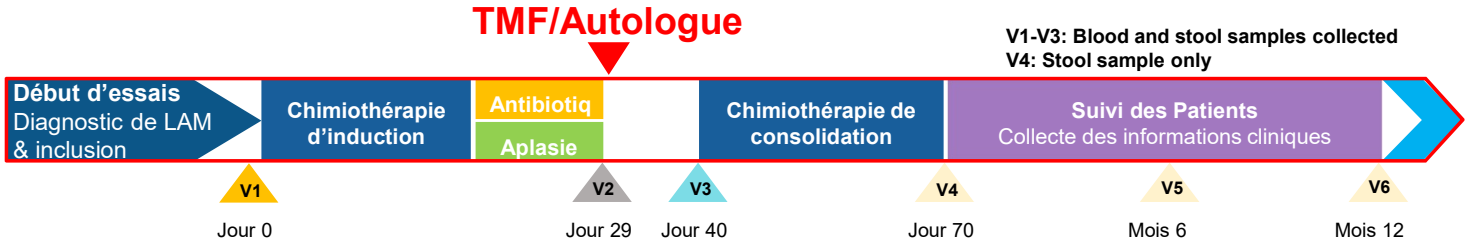
V3 (D40): Restoration

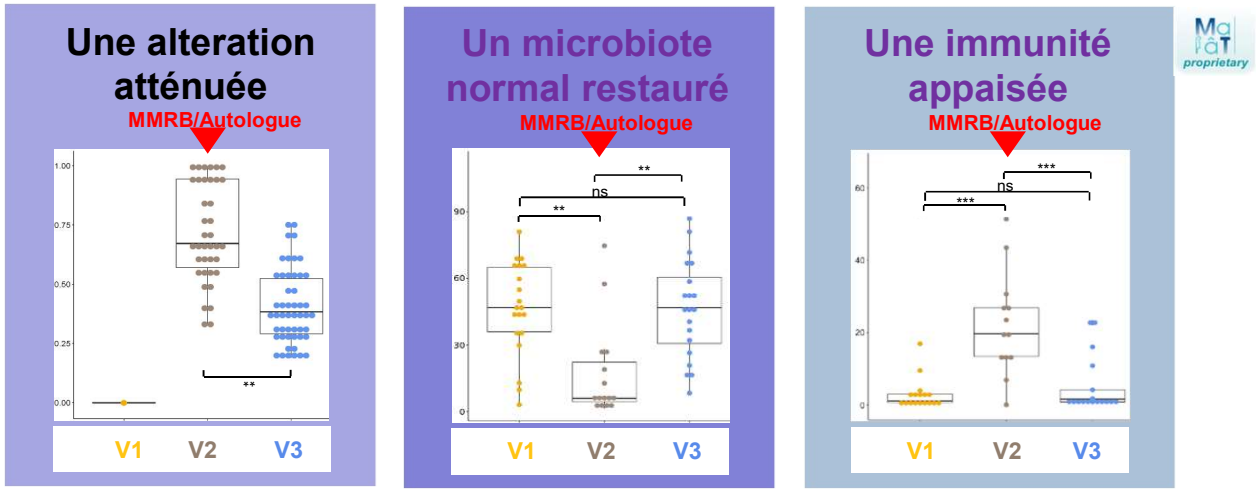


Simpson Index: 0.95

Transfert de microbiote fécal autologue : reconstruction de la symbiose dans le traitement de la leucémie aigüe myéloide

25 patients ; 2 doses autologues ; suivi durant un an (*NCT02928523*)





- ***90%*** *Microbiote reconstruit (espèces et diversité)*
- ***84%*** *de survie à un an (contre* ***70%*** *chez les controles historiques)*

Symbiose et santé – *les messages de vos microbiotes*

- **Le microbiote est 'personnel' et assez stable** => source de biomarqueurs.
- **Le microbiote peut fournir des signatures…**
  de risque ; de maladies ; d'aggravation ; de répone/non-réponse
- **La faible richesse en gènes et espèces** est un marqueur recurrent du risque de développement et d'aggravation de maladies chroniques
- **L'utilization de signatures (en médecine ou en population générale) exigerait :**
  - un processus opérationnel et standardisé
  - un support numérique sécurisé, validé au plan éthique et règlementaire
  - l'inscription dans un processus de validation et de remboursement
- **La nutrition / le végétal et les microbes alimentaires** sont des actifs stratégiques pour la prevention contre l'altération de la symbiose hôte-microbes
- **Une nouvelle frontière :**
  la nutrition preventive et la médecine de l'humain-microbien

Merci de votre attention,
et prenez soin de votre symbiose

joel.dore@inrae.fr

Micalis & MetaGenoPolis, INRAE Jouy-en-Josas,
Université Paris-Saclay