



La symbiose humain-microbiotes comme levier d'innovations

Joël Doré – audition OPECST 8 décembre 2021
Philippe Bolo, Député de Maine-et-Loire

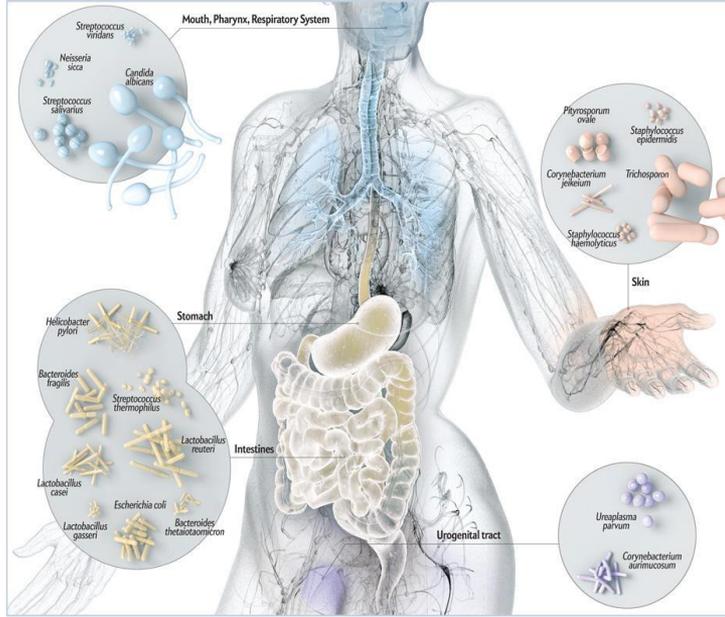


INRAE



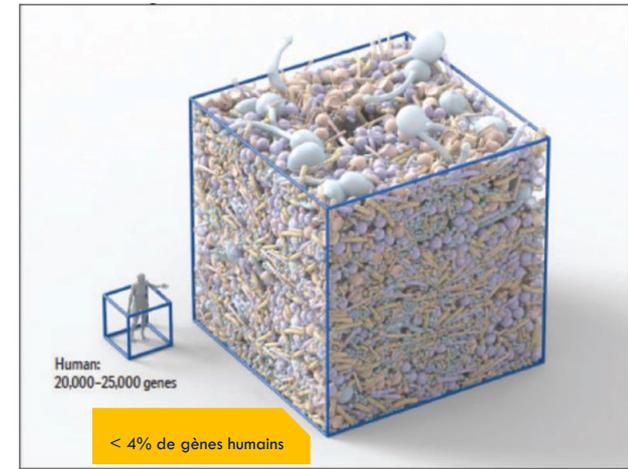
L'Humain est microbien, écosystème, symbiose

~50 000 000 000 000 000 bactéries : autant que de cellules humaines



Nos microbiotes sont 'autochtones' et spécifiques des niches écologiques qu'ils occupent

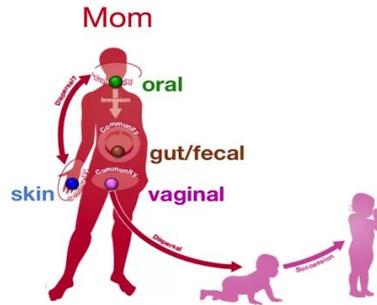
600 000 gènes microbiens* :
25 fois plus que de gènes humains



la science du microbiote change aujourd'hui le paysage

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

* par individu



adapted from Gonzalez et al. 2011, EMBO reports

La symbiose hôte-microbes se construit dès la naissance

développement du microbiote

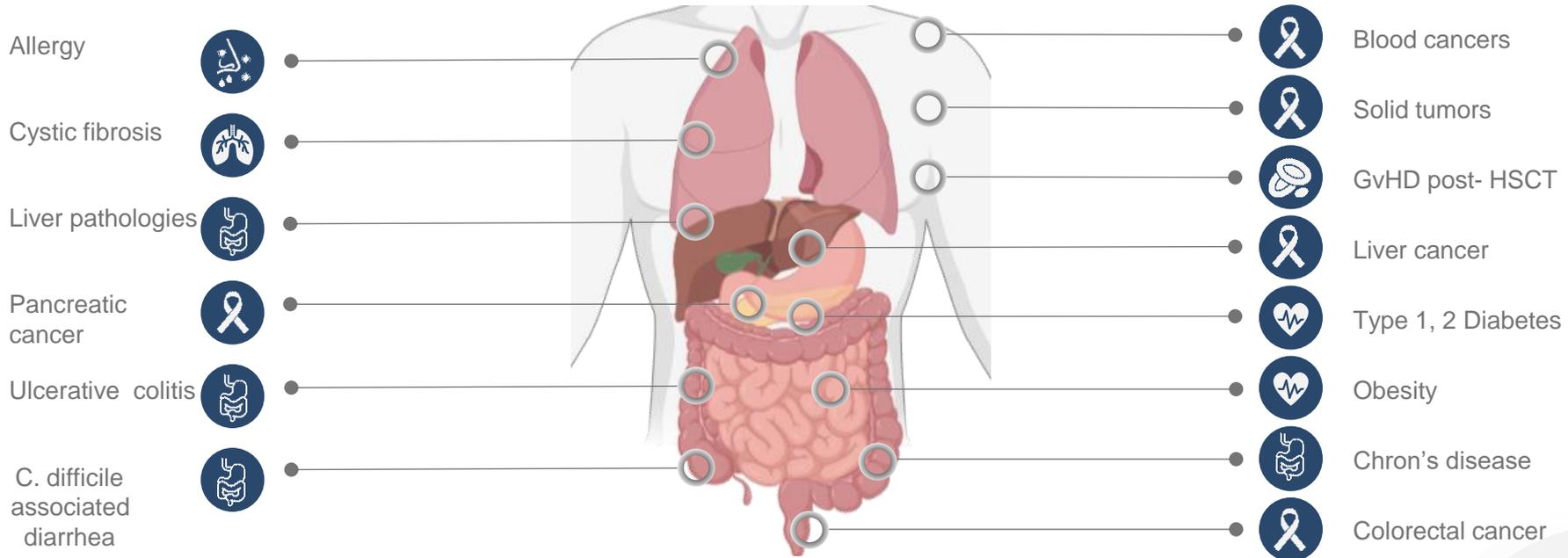


maturation
des défenses naturelles

- ✓ Utilisation des aliments non digérés
- ✓ Fonction barrière
- ✓ Stimulation des défenses naturelles
- ✓ Développement de la paroi intestinale
- ✓ Signaux vers tous les organes

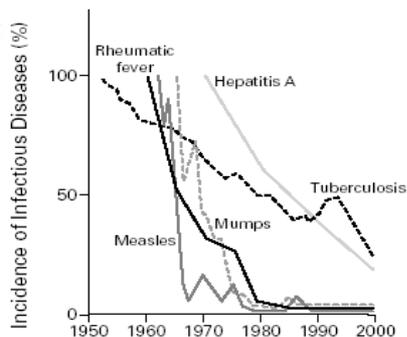
Le microbiote est reconnu comme une composante de notre organisme (le "soi")

Le microbiome – potentiellement impliqué dans un grand nombre de contextes cliniques et de troubles

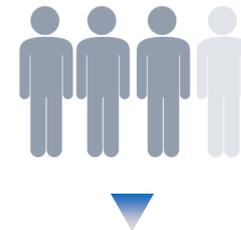
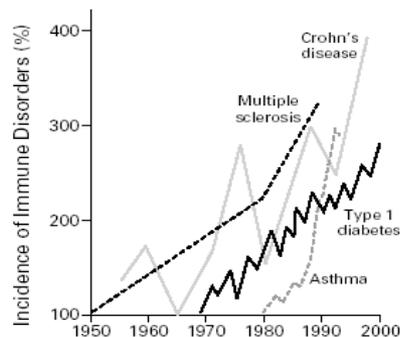


Malgré des progrès considérables de la médecine ...

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

Le point commun aux conditions chroniques

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

Altération du microbiote

+

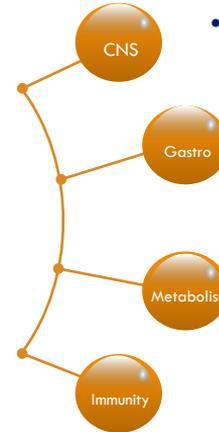
Syndrome de perméabilité intestinale

+

Inflammation (à minima bas-grade)

+

Stress oxydatif



- Autisme
- Dépression résistante
- Sclérose en plaques, ...

- MICI (MC, RCH)
- SII / TFI
- NASH
- Cirrhose

- Insulino-résistance (T2D)
- Syndrome métabolique
- Obésité

- Allergies
- Maladies auto-immunes
- Thérapies du cancer

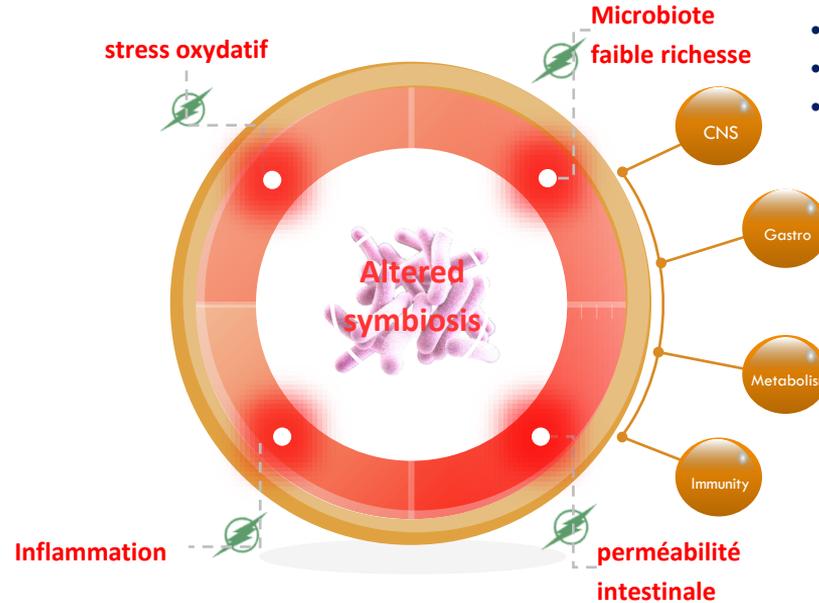
Si le point commun aux conditions chroniques est une altération de la symbiose hôte-microbes...

avec des causalités circulaires

... il existe
à minima
quatre leviers
actionnables
pour:



- le diagnostic,
- la prédiction,
- la prévention
- la thérapie



- Autisme
- Dépression résistante
- Sclérose en plaques, ...
- MICI (MC, RCH)
- SII / TFI
- NASH
- Cirrhose
- Insulino-résistance (T2D)
- Syndrome métabolique
- Obésité
- Allergies
- Maladies auto-immunes
- Thérapies du cancer

Là où la nutrition ciblait le microbiote ...

Là où la médecine ciblait les symptômes ...

... un réel changement de paradigme est possible ; vers une approche holistique

Doré *Thérapie* 2017

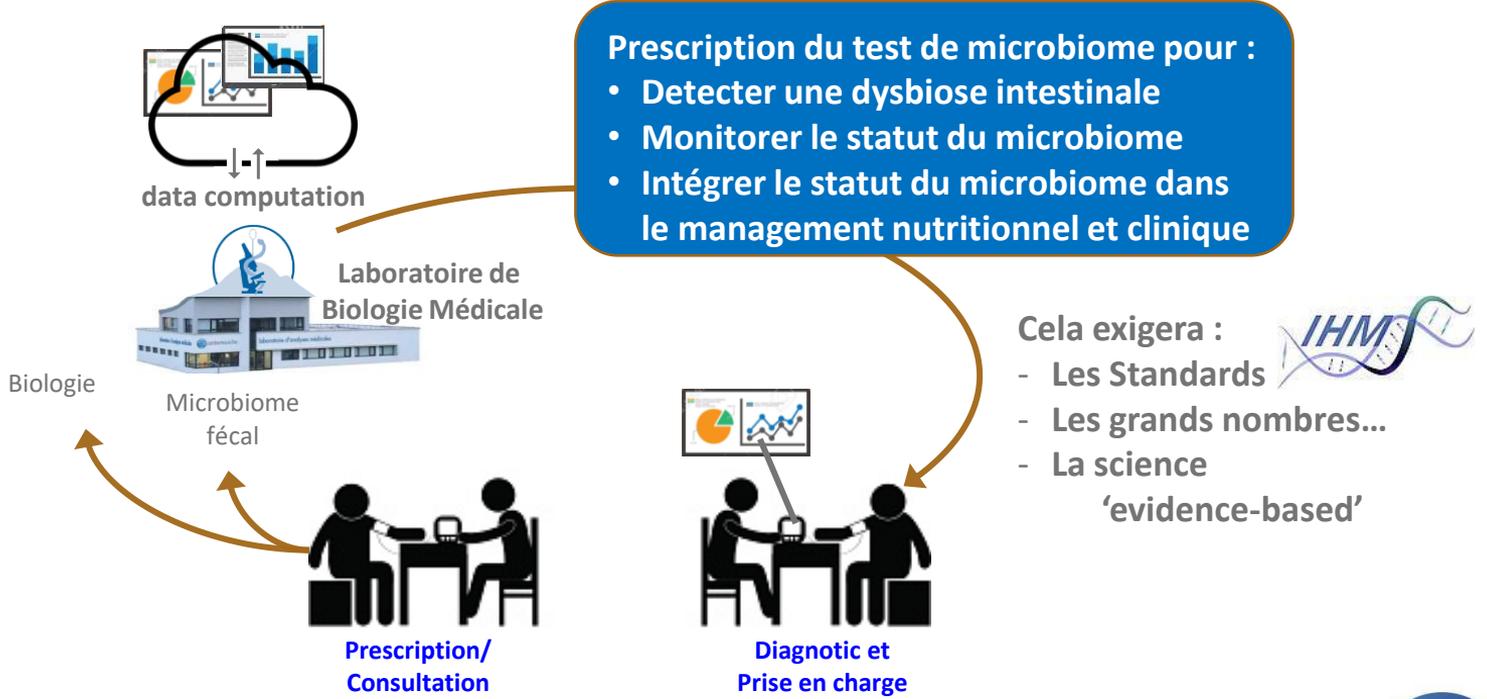
Van de Guchte *Microbiome* 2018, 2020

Van de Guchte *Gastroenterology* 2021

diagnostic,
prédiction,
prévention

thérapie

Une biologie de l'humain-microbien au service de la médecine



Complémentaire de développements 'direct-consommateur' qui satisfont une curiosité en population générale



Vers un million de microbiomes

Million Microbiome of Humans Project MMHP

Officially launched the October 26th, 2019 at the 14th International Conference on Genomics (ICG-14)

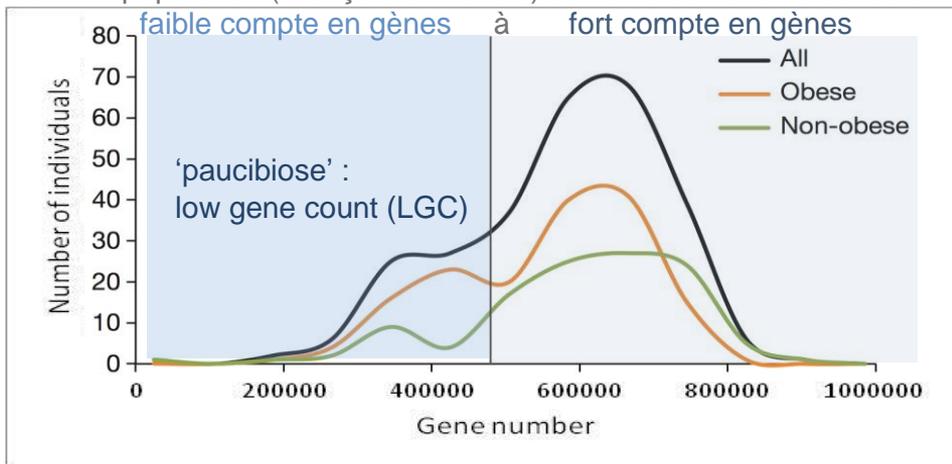
International microbiome research program

Intégré au MMHP,

MGP initie en 2022 le projet  Le microbiote français :
Le French Gut de caractérisation de
100,000 Microbiomes de citoyens, volontaires, résidant en France,
par une approche de Science Citoyenne et le réseau France-cohorte ;
avec le soutien de **la Microbiome Foundation et un club de partenaires**

Exemple de métrique disponible pour la biologie au service de la médecine de l'humain-microbien : le compte en gènes

Distribution bimodale en population (Français et Danois) sur la base de la valeur du compte de gènes



LGC:

≈ 15 % sujets non-obèses

≈ 40% obésité modérée

≈ 75% obésité morbide

Un faible compte en gènes (paucibiose) est associé à :

- Des symptômes métaboliques & inflammatoires / surpoids et obésité ([LeChatelier Nature 2013](#))
- Une non-réponse à la restriction calorique / surpoids et obésité ([Cotillard Nature 2013](#))
- Une cirrhose plus sévère et d'aggravation plus rapide ([Qin Nature 2014](#); [Solé Gastroenterology 2020](#))
- Une non-réponse à l'immunothérapie du cancer ([Routy Science 2018](#), [Gopalakrishnan Science 2018](#))
- Un moindre taux de survie chez les receveurs d'allo-GCSH ([Peled N Engl J Med 2020](#))
- Une plus forte incidence & mortalité par GvHD aigüe ([Pamer Blood 2014](#), [Jenq Biol Blood Marrow Transplant 2015](#))

diagnostic,
prédiction,
prévention
thérapie

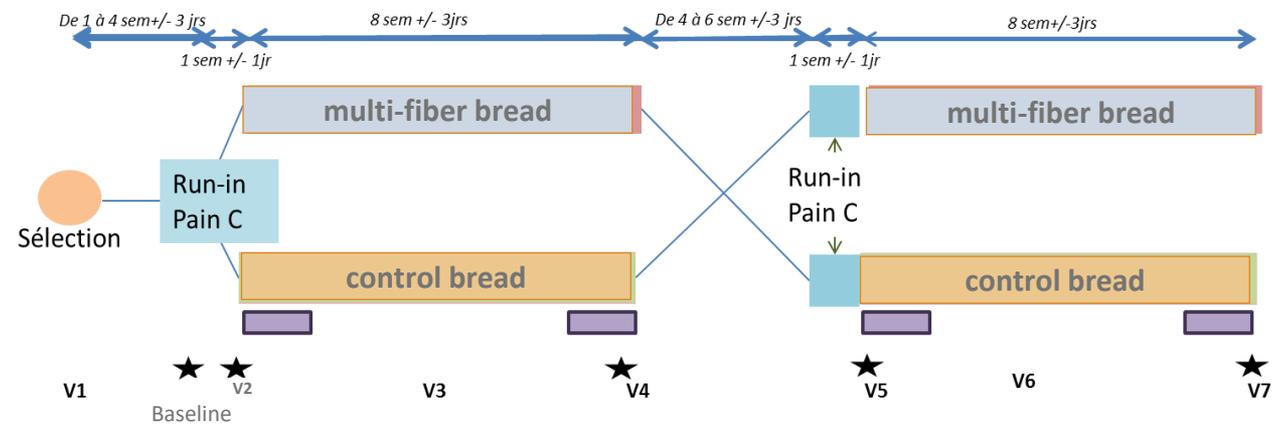
Exemple: action préventive combinée sur le métabolisme et le microbiote

MetaGenoPolis – Bridor – Centre de Recherche en Nutrition Humaine-Rhône-Alpes

Intervention nutritionnelle – pain enrichi avec 7 sources de fibres différentes

Impact sur le microbiote et le profil métabolique

Essais randomisé, contrôlé, en cross-over impliquant 40 volontaires 'à risque métabolique'



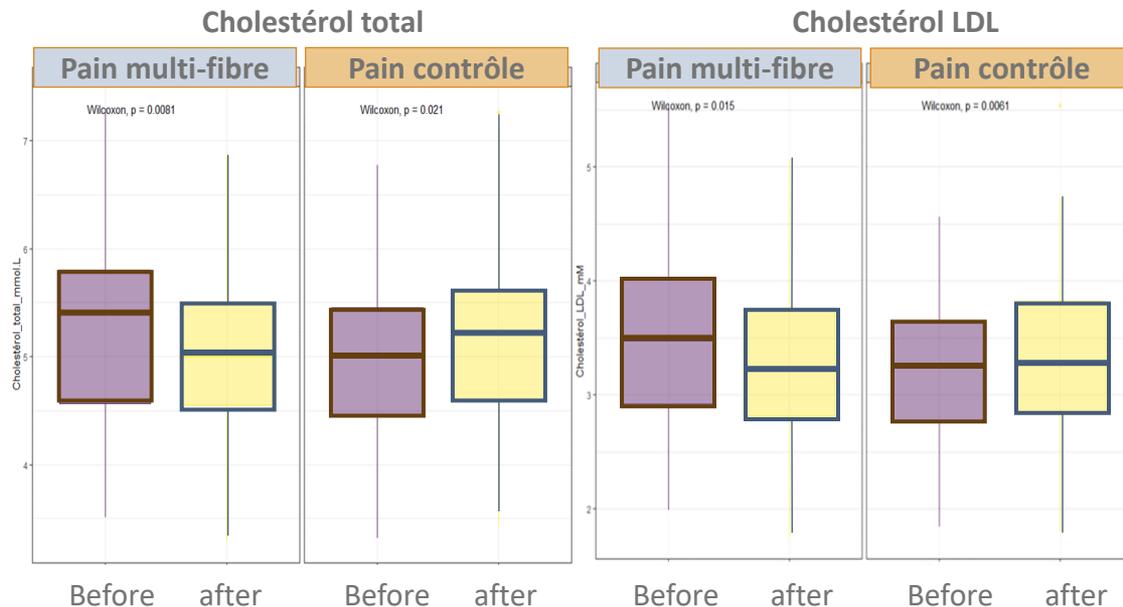
Ranaivo Gut Microbes 2022
Aubin J Human Nutr Diet 2024

Groupe 1 : multi-fibre puis contrôle
 Groupe 2 : contrôle puis multi-fibre



Résultats cliniques - Focus sur cholestérol, sensibilité à l'insuline & microbiote

Cholestérol (post hoc test)



Microbiote

Le pain multi-fibre :

Reduit *B. vulgatus*
bactérie **pro-inflammatoire**
et augmente

- *P. distasonis*,
- *F. saccharivorans*,
- clostridiales

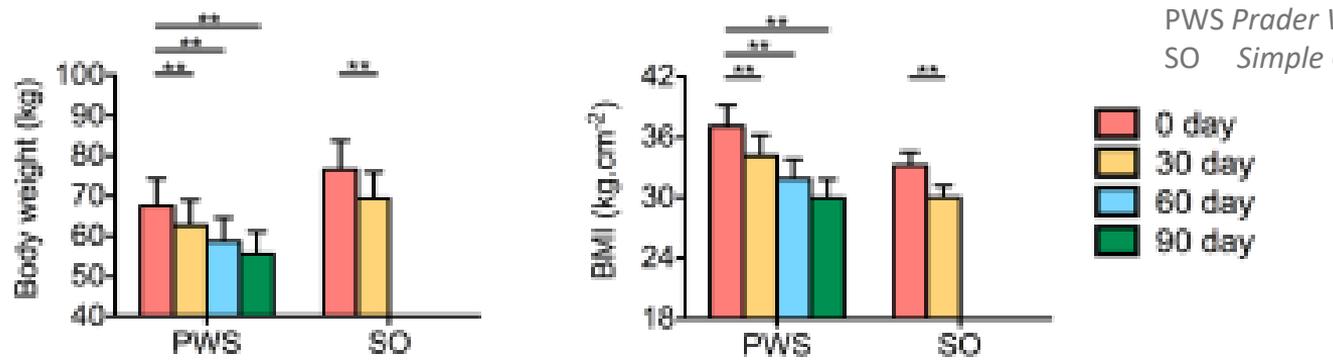
Taxons **anti-inflammatoires** ;
producteurs de **butyrate**
pour les clostridiales.

-> Seule la consommation de pain enrichi en fibres module la composition du microbiote
-> elle induit une limitation de la détérioration du taux de cholestérol et améliore la sensibilité à l'insuline (+20%) par rapport au pain contrôle.

diagnostic,
prédiction,
prévention
thérapie

Une modulation nutritionnelle de la dysbiose intestinale corrige la détérioration métabolique chez l'enfant avec obésité 'simple' (SO) et Syndrome de Prader-Willi (PWS)

Régime riche en fibres (grains complets, prébiotiques et végétaux de médecine traditionnelle chinoise)

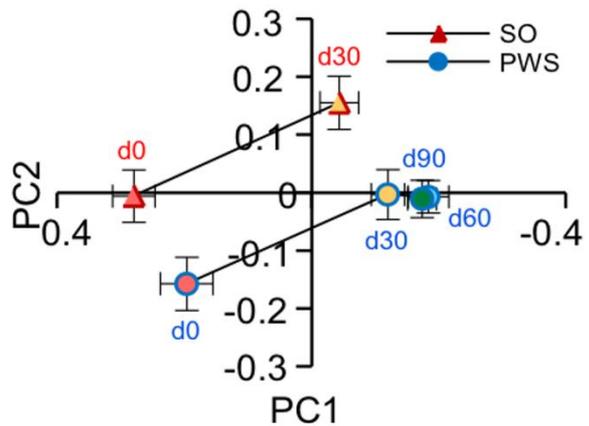
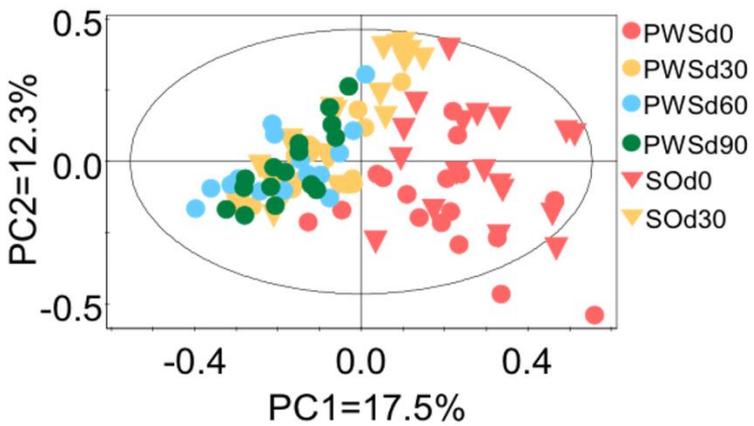


PWS Prader Willi Syndrome
SO Simple Obesity



Phénotype amélioré

Microbiote modulé



Metabolome urinaire modulé

diagnostic,
prédiction,
prévention

thérapie

Approche holistique de restauration de symbiose - préclinique

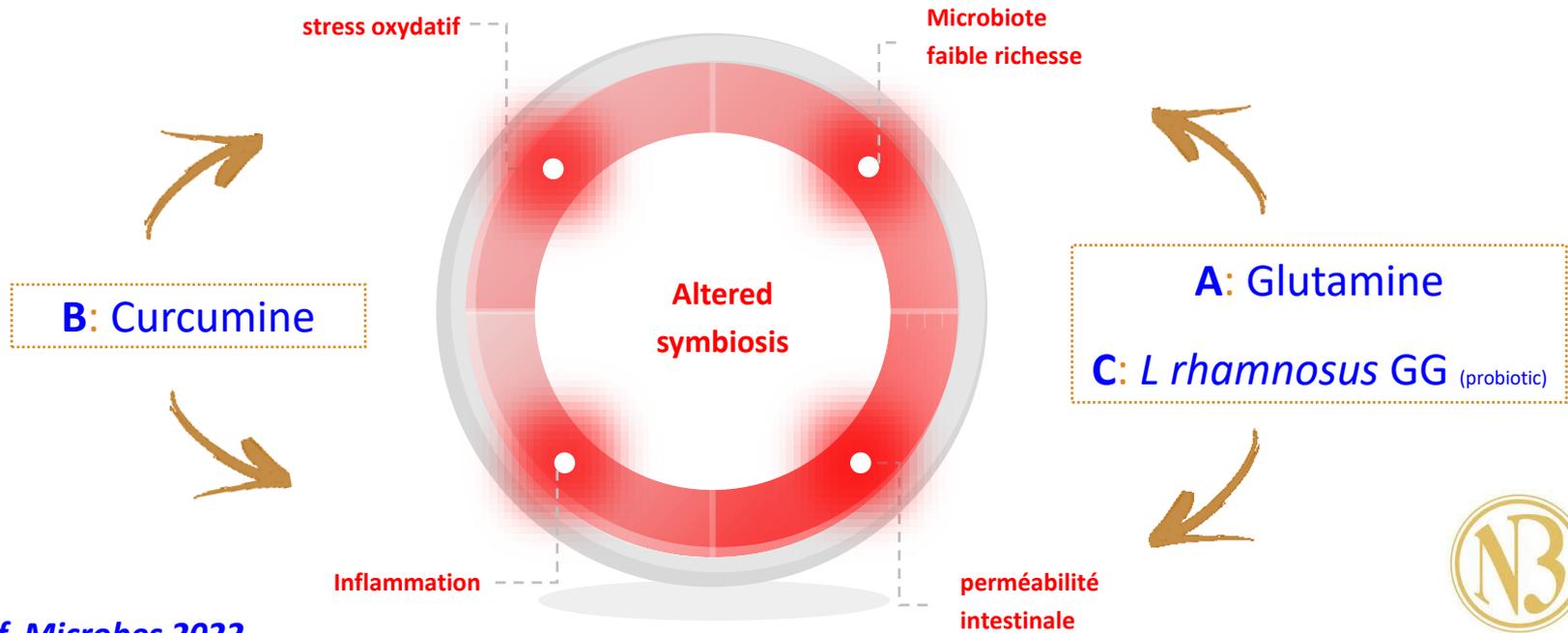
Combinaison de 3 actifs alimentaires (un acide aminé, un micronutriment et un probiotique) pour diminuer les symptômes dans un modèle souris de dépression

4 semaines
CHRONIC STRESS

Validation
n

3 semaines
TREATMENTS

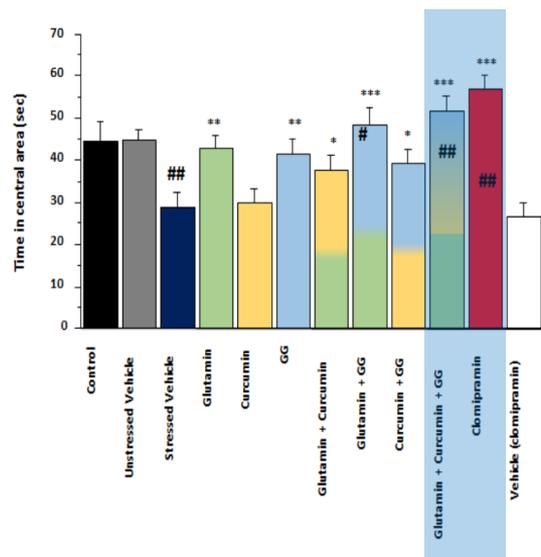
Comportement
Anxieux &
Dépressif



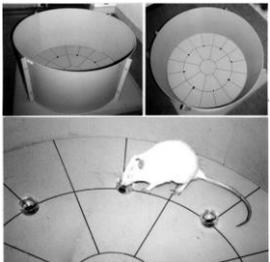
diagnostic,
prédiction,
prévention
thérapie

Approche holistique de restauration de symbiose - préclinique

Comportement anxieux



Open-field performance

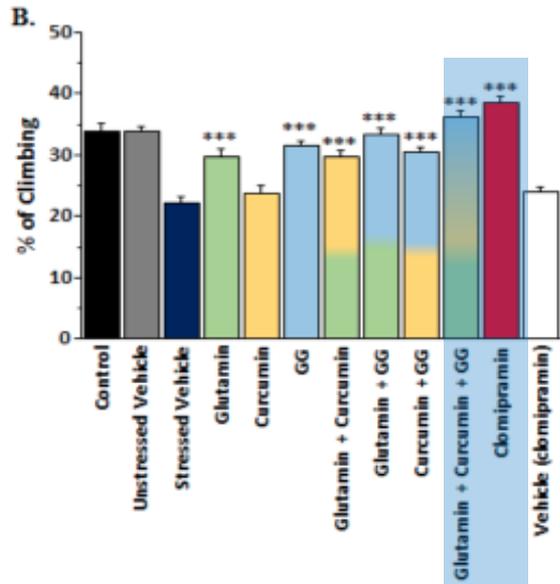


Climbing test



*** p < .001 vs stressed + placebo
p < .01 vs unstressed + placebo

Comportement dépressif



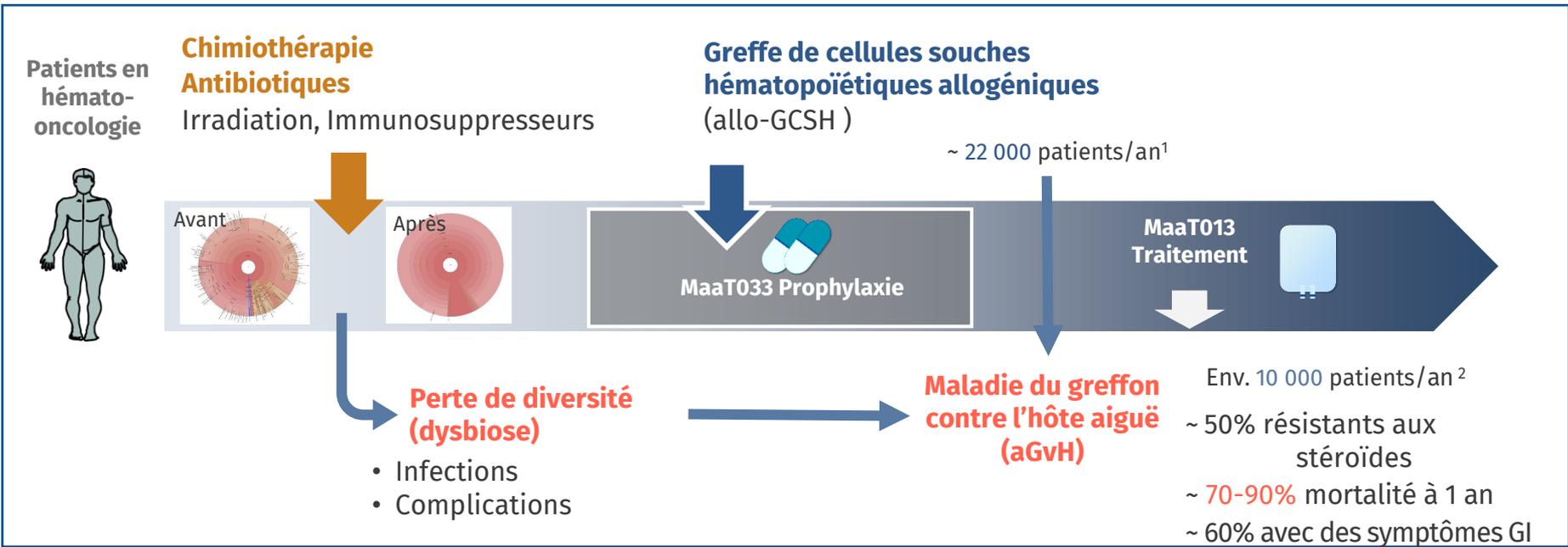
Un effet synergique d'une combinaison d'actifs alimentaires comparable à la Clomipramine, antidépresseur tricyclique parentéral

diagnostic,
prédiction,
prévention
thérapie

Le transfert de microbiote fécal dans le traitement des cancers liquides pour améliorer la survie des patients (Phase 3 MaaT013 2022-2025 ; Phase 3 MaaT033 initiée en 2024)



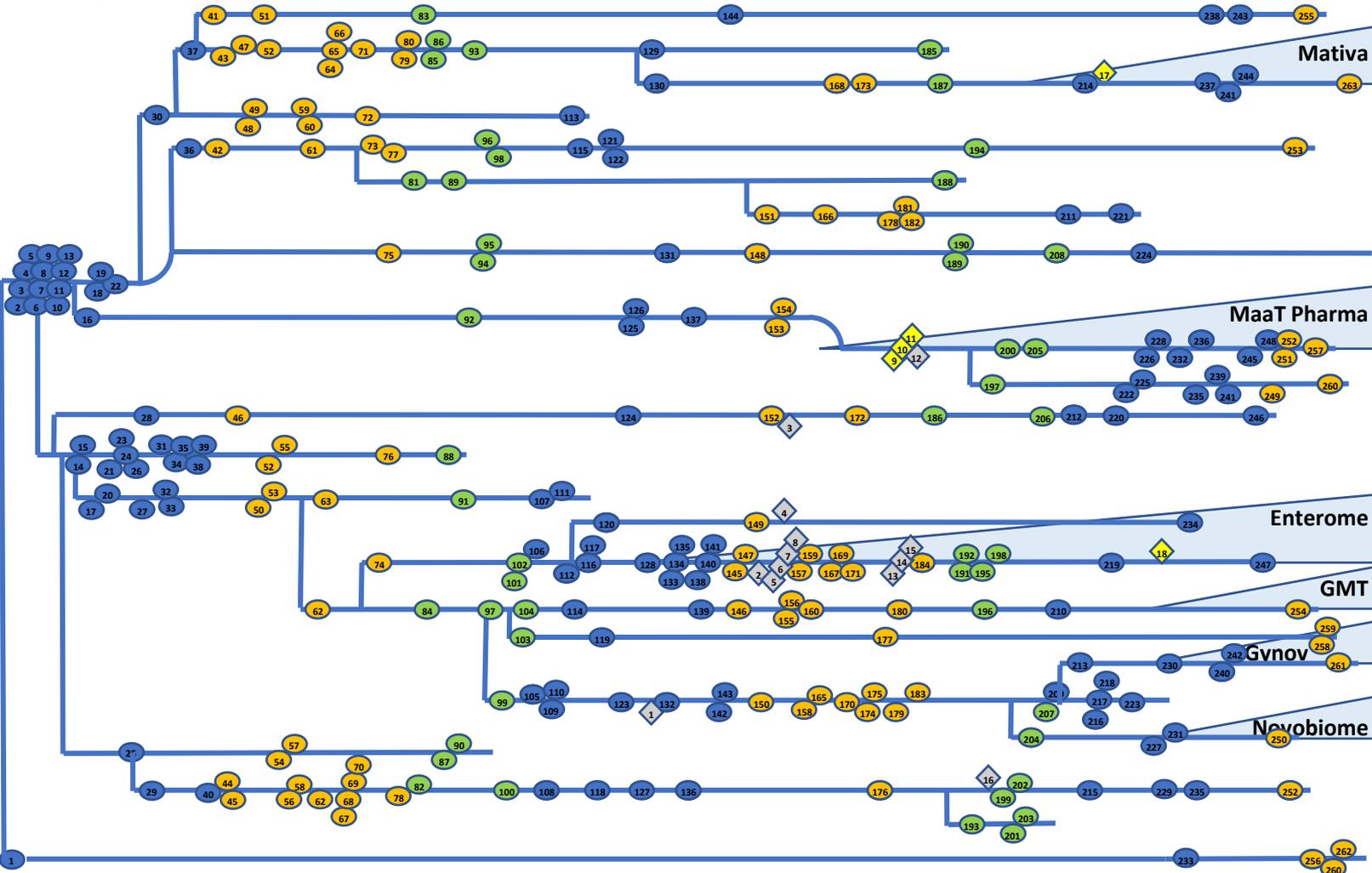
La dysbiose intestinale est associée à une plus forte mortalité en hémato-oncologie



¹ EU5 + US : (~ 20 500 procédures primaires et 7%-10% récurrentes) ² EU5 + US

'Phylogénie' des publications et chemins d'innovation vers des startups

Joël Doré



- Drug-Bugg
- Probiotics
- Diet & prevention
- Flavonoids
- Infants
- Elderly
- Pig & mouse
- Basics
- Actgn, Mthgn, Fungi
- Conventionalization
- Therapeutic FMT
- Symbiosis-Holobiont
- Standards
- Hyb° FISH PCR TTGE
- Sequencing
- MetaProteomics
- Functional metage.
- Quantitative metage.
- Modeling
- NeuroDeg-NeuroPsy
- CardioMetabol
- Hepatol
- Faecali. prausnitzii*
- IBD-colitis
- IBS
- Infection

11,163 patents
1,164

La Science du microbiote nourri des potentiels d'innovation

- ❖ La France a construit un leadership en terme de visibilité scientifique internationale et de translation vers l'écosystème industriel des domaines agro-alimentaire et pharma.
- ❖ La science du microbiote va contribuer au défi sociétal actuel qu'est la gestion de 'l'épidémie' de maladies chroniques et de leurs comorbidités
- ❖ Il est important de préserver la dynamique au niveau national par
 - ❖ 1/ le financement de recherches fondamentales et translationnelles et
 - ❖ 2/ le maintien d'un terrain règlementaire favorable au tissus de startups

Encore beaucoup à faire dans ce contexte :

Côté 'pile' – favoriser le microbiote 'santé' et la symbiose fonctionnelle...

- ❖ Affiner les recommandations alimentaires en prenant en compte les effets potentiels (bénéfiques) sur la symbiose microbes-hôte : vers un PNNS de l'humain-microbien (... vers un Symbio-score...)

Côté 'face' – limiter les impacts délétères...

- ❖ Intégrer dans les contrôles de sécurité alimentaire les effets potentiels sur la symbiose microbes-hôte : vers une mesure 'd'impact-microbiote' des additifs et ingrédients alimentaires (exemple des émulsifiants).

Innovations potentielles:

- ❖ Evaluer ; recommander ; enrichir ; substituer.

Merci de votre attention



MetaGenoPolis (MGP) est une unité INRAE du centre de Jouy-en-Josas, experte en science du microbiome appliquée à la nutrition et la santé.

L'expertise de MGP en analyse du microbiome intestinal et son rôle dans la santé et la maladie sont **internationalement reconnus** par la communauté scientifique depuis 2010

*Lauréate PIA : 19 M€ grant (2012-2019)
5.7 M€ grant (2020-2025)*

L'expertise microbiome humain d'Inrae – MetaGenoPolis, Micalis ...



Hervé Blottière
Metafun director
MetaGenoPolis
Scientific director - Micalis FinE
Functional metagenomic expert



Stanislav Dusko Ehrlich
Principal investigator
MetaGenoPolis

Recognized for his exceptional research influence in 2019 by web of science group

Home to
Highly Cited Researchers 2020



Joël Doré
Scientific director
MetaGenoPolis-Micalis FinE

Received the Marcel Dassault prize for research in mental illnesses in 2017



www.mgps.eu



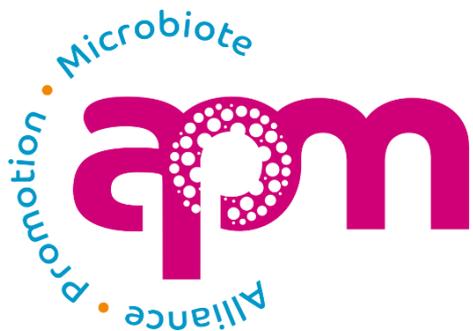
MetaGenoPolis



L'expertise microbiome humain d'Inrae – historique

- 1970's 1980's Ecologie Microbienne Intestinale
- 1986 Création du domaine scientifique Inrae Alimentation Humaine – intégration de la composante microbiote
- 1990's Ecologie Microbienne Intestinale sur une base moléculaire
Projets Européens Microbes (MBlaut, Berlin), Crownalife (JDoré), Infabio (ChEdwards, Glasgow)
- 2001 Débuts de la métagénomique intestinale – portage Européen par Inrae (XLeverve)
- 2008 Projet Européen MetaHIT (SDEhrlich) ; ANR MicroObese (JDoré) ;
Fondation du consortium international du microbiome humain (IHMC)
- 2010 Projet Européen IHMS (standards)
- 2012 PIA création du démonstrateur MétaGénoPolis (mandat renouvelé en 2019)
- 2015 Projet Européen MetaCardis (KClément Inserm)
- 2019 Projet Européen Microbiome Support (EMaguin & ASessitch, Vienne) ; ERC *Homo.symbiosus* (JDoré)
- 2021 Projet Européen HumanMicrobiomeAction (JDoré, EMaguin & MArumugam, Copenhague)
Alliance Promotion Microbiome (APM) industriels Biotech-Pharma, associant Inrae et Inserm.
- **Perspectives / actions pluri-institutionnelles en émergence ; structuration France-europe-monde :**
 - Infrastructure Nationale CALIS
 - Grand défi *Ferments du Futur* – Stratégie d'accélération Alimentation Durable pour la Santé.
 - PEPR *Systèmes Alimentaires, Microbiomes et Santé Humaine*
 - Le microbiote français – Le French Gut ; intégré au MMHP (Chine-Estonie-Danemark-Suède-France)
 - Le Consortium Européen des Centres du Microbiome (France-Allemagne-Irlande-Danemark-Italie)
 - Le 'World Microbiome Partnership'

Alliance • Promotion • Microbiote



APM se donne comme objectif de **positionner la France comme leader European** dans le développement, la production, et la commercialisation **d'innovations thérapeutiques basées sur le microbiome.**

20

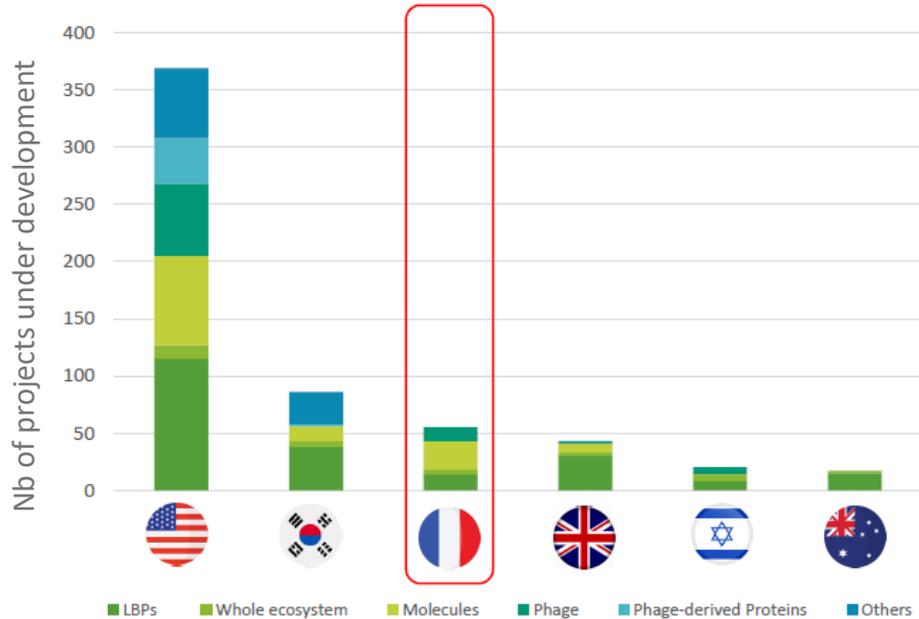
key players
coming from public
and private sectors

Missions

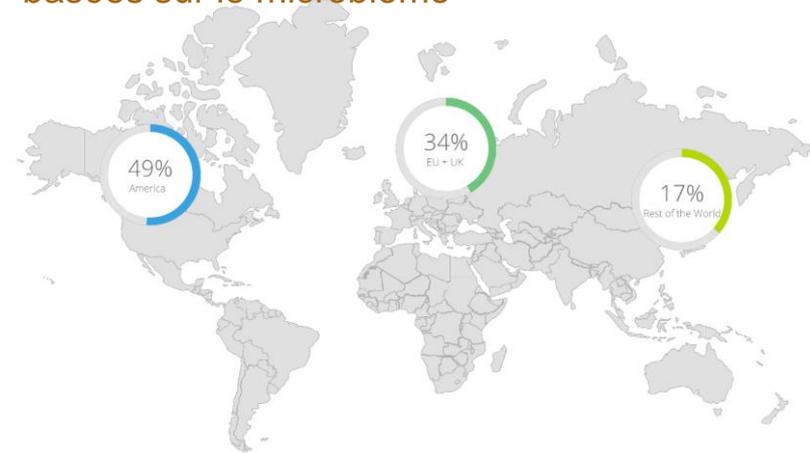
- **Structurer** l'industrie du domaine
- Addresser **des marchés en croissance** ciblant des besoins médicaux non-couverts
- **Promouvoir l'accès** de tous les patients à des thérapies innovantes basées sur le microbiome



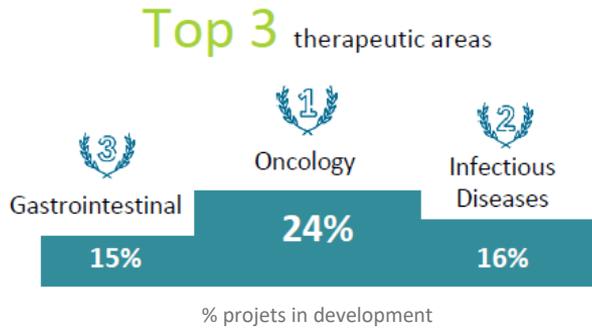
La France est dans le TOP 3 des leaders du secteur du microbiome



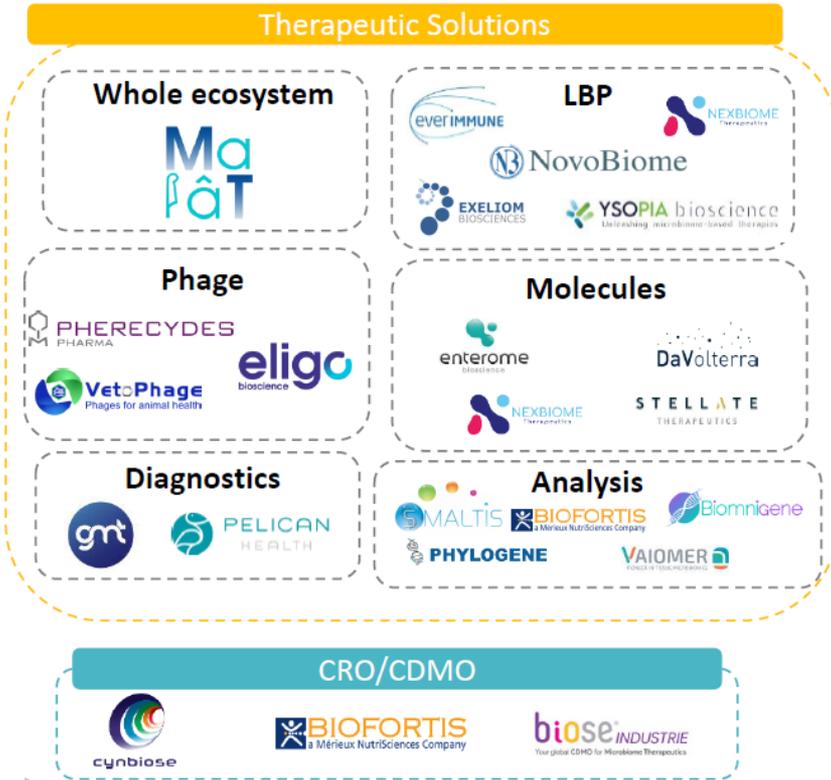
118 compagnies identifiées dans le monde, développant des solutions thérapeutiques basées sur le microbiome



L'écosystème français est très dense, actif et original par sa priorité en oncologie



France is uniquely positioned in oncology as most of the ww companies are developing in infectious diseases as a market entry strategy

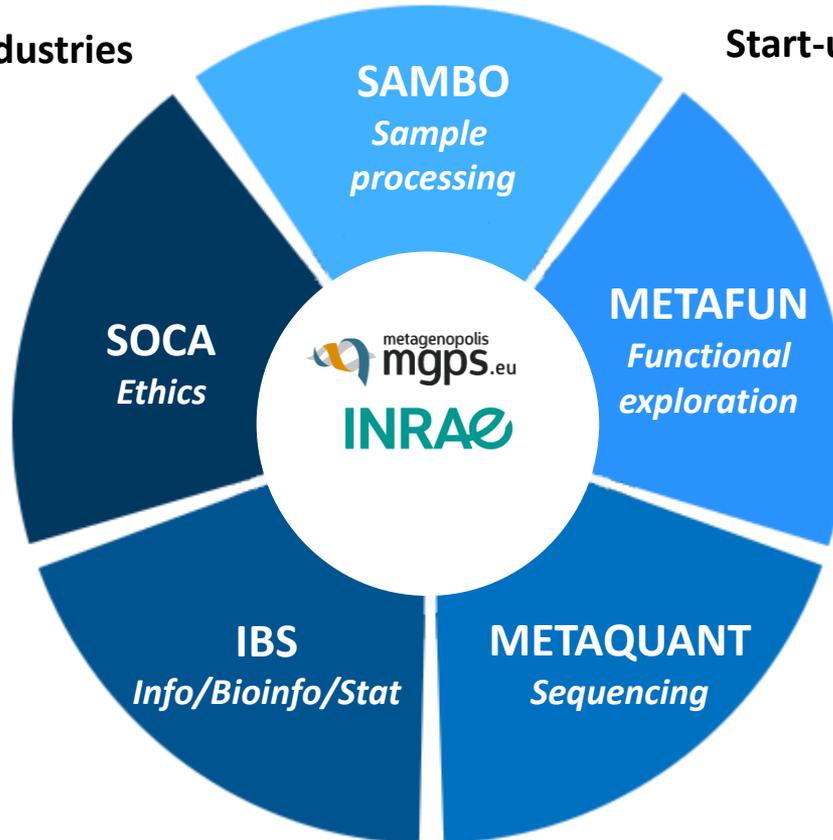


MetaGenoPolis : Multidisciplinary INRAE team expert in gut microbiome with strategic academic and industrial partnerships

Industries



Start-ups



Strategic partnerships



Clinicians

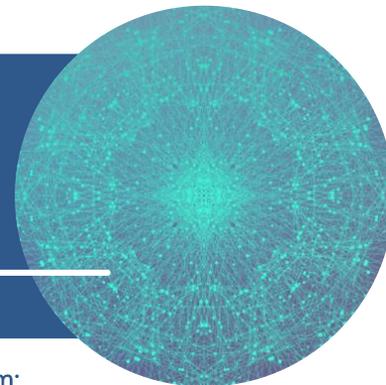


Million Microbiome of Humans Project (MMHP)

Officially launched on October 26th, 2019 at the 14th International Conference on Genomics (ICG-14)

- Analyze 1 million microbial samples from intestines, mouth, skin, reproductive tract...
- Draw a microbiome map of the human body
- Build the world's largest database of human microbiome
- Create solid data foundation for microbiome research
- Explore the potential of the microbiome to help people reach a better quality of life with the ambition to prevent and treat chronic diseases

MGP participates to MMHP by bringing 100,000 French gut metagenomes



International microbiome research program:

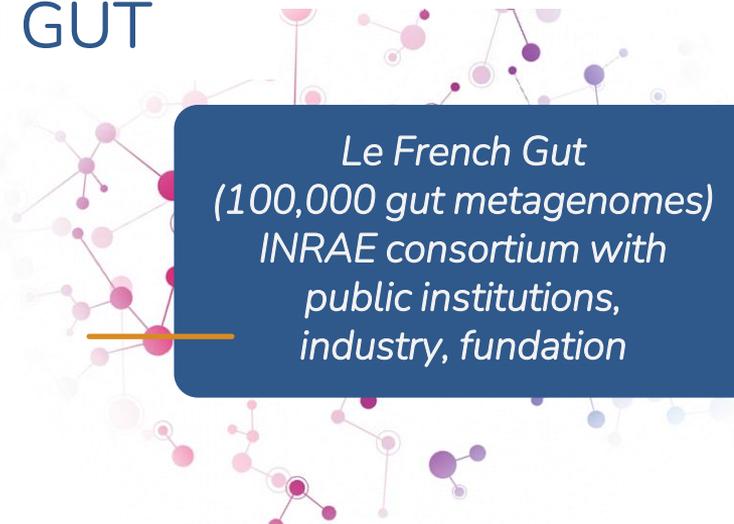
- Karolinska Institute of Sweden
- Shanghai National Clinical Research Center for Metabolic Diseases in China
- University of Copenhagen, Denmark
- Technical University of Denmark
- **MetaGenoPolis** at the National Institute for Agricultural Research (**INRAE**), France
- Latvian Biomedical Research and Study Centre
- Shenzhen BGI Research

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



Le microbiote français Le FRENCH GUT

National citizen contribution to microbiome science with the ambition to define the heterogeneity of profiles of French healthy gut microbiomes, the environmental and lifestyle factors impacting them, as well as their deviations in chronic diseases.



*Le French Gut
(100,000 gut metagenomes)
INRAE consortium with
public institutions,
industry, fundation*



Quelques publications



Hervé Blottière
Metafun director
MetaGenoPolis
Scientific director -
Micalis FinE
Functional metagenomic
expert



Cancer

- 2018:** Routy et al. *Science*, Microbiome and epithelial cancer immunotherapy
2018: Gopalakrishnan et al. *Science*, Microbiome and melanoma cancer immunotherapy
2020: Derosa et al. *European Urology*, Microbiome and Resistance to Cancer Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma Patients

Metabolic disorders

- 2012:** Qin et al. *Nature*, Type II Diabetes
2013: Le Chatelier et al. *Nature*, Richness of gut microbes and metabolic markers
2014: Qin et al. *Nature*, Human gut microbiome alterations in liver cirrhosis
2015: Qin et al. *Nature*, Accurate liver cirrhosis diagnostic
2015: Forslund et al. *Nature*, Drug confounders in microbiome analysis
2016: Pedersen et al. *Nature*, Microbiome & insuline resistance
2020: Vieira-Silva et al. *Nature*, Microbiome and Statin therapy

Diet

- 2011:** Arumugam et al. *Nature*, Enterotypes
2013: Cotillard et al. *Nature*, Impact of diet on gut microbiome
2013: Le Chatelier et al. *Nature*, Richness of gut microbes and metabolic markers
2019: Cox et al. *Gastroenterology*, Low FODMAP Diet in Inflammatory Bowel Disease patients
2020: Meslier et al. *Gut*, Beneficial effects of Mediterranean diet

Antibiotic resistance

- 2019:** Ruppé et al. *Nature Microbiology*, Prediction of the intestinal resistome

Technologies

- 2010:** Qin et al. *Nature*, The human gut reference catalogue
2013: Sunagawa et al. *Nature Methods*, Universal phylogenetic markers
2014: Nielsen et al. *Nature Biotech*, Method for identifying metagenomic species
2014: Li et al. *Nature Biotech*, 10 millions genes reference catalog
2015: Xiao et al. *Nature Biotech*, A mouse gut gene catalogue
2016: Xiao et al. *Nature Microbiology*, A pig gut gene catalog
2017: Costea et al. *Nature Biotech*, Standards for microbiome studies
2018: Plaza Onate et al., *Bioinformatics*, Reconstitution of metagenomic pangenome species



Stanislav Dusko Ehrlich
Principal investigator
MetaGenoPolis
Recognized for his
exceptional research
influence in 2019
by web of science group

Home to
**Highly Cited
Researchers**
2020

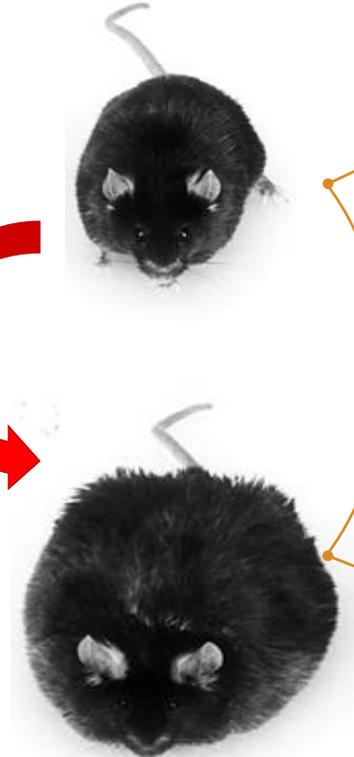


Joël Doré
Scientific director
MetaGenoPolis-Micalis
FinE
Received the Marcel
Dassault prize for research
in mental illnesses in 2017

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

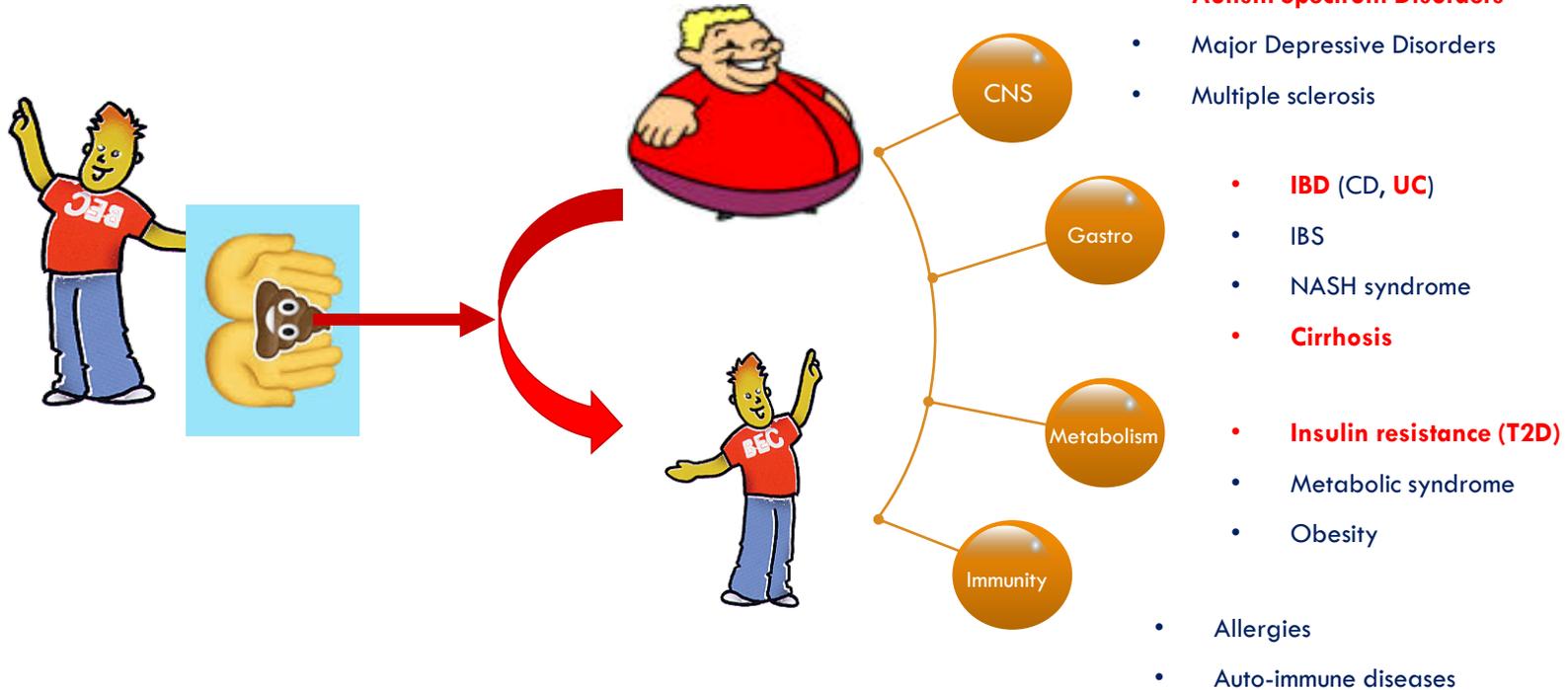


« Avatar humanisé »
L. Zitvogel

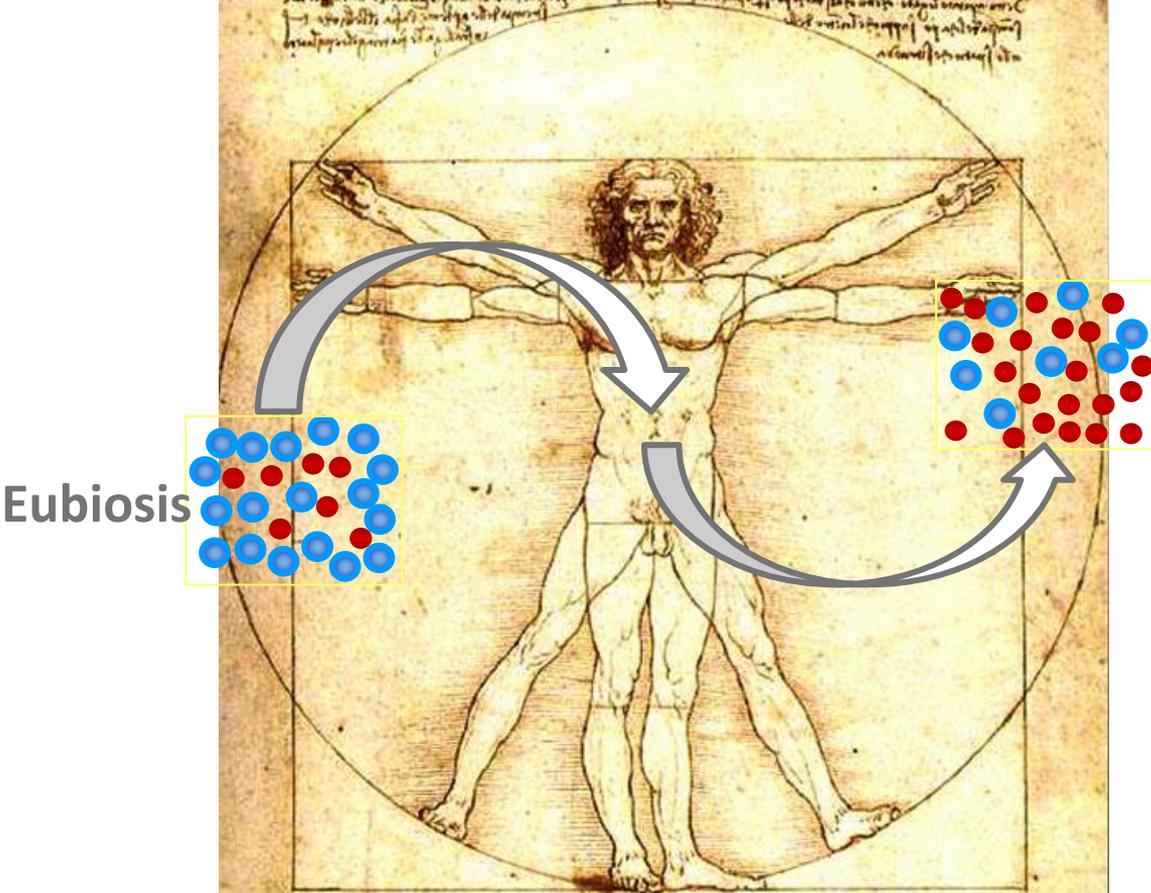


- **Autism Spectrum Disorders**
- **Major Depressive Disorders**
- **Multiple sclerosis**
- **IBD (CD, UC)**
- IBS
- **NASH syndrome**
- **Cirrhosis**
- Insulin resistance (T2D)
- Metabolic syndrome
- **Obesity**
- Allergies
- Auto-immune diseases

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



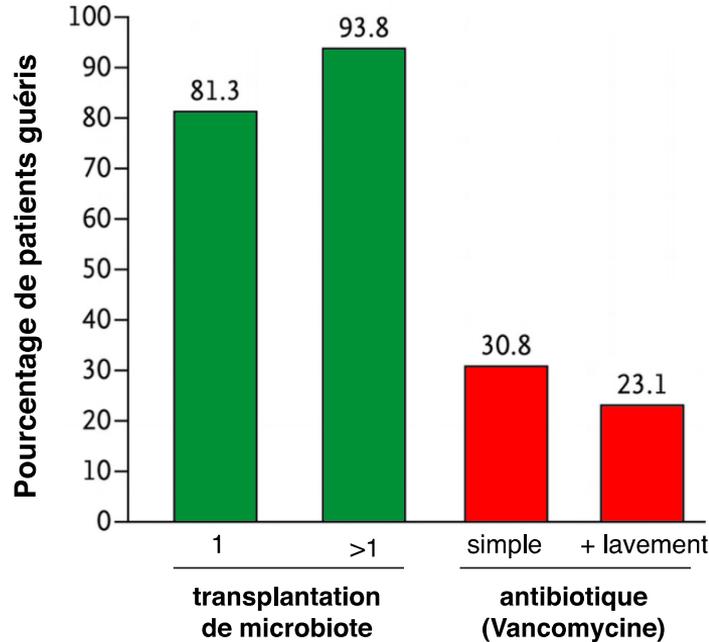
Fecal Microbiota Transfer : whole ecosystem microbiotherapy



Dysbiosis

An approach aiming to restore a functional symbiosis

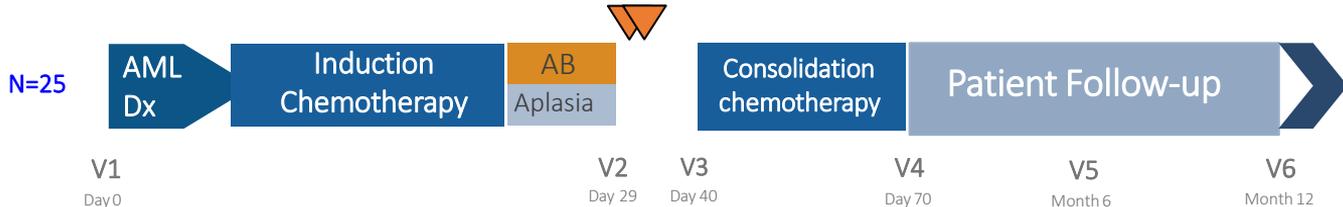
Fecal microbiota transfer, acknowledged as a treatment in a single indication : recurrent *Clostridium difficile* infection



Clinical trial was interrupted at intermediary analysis :

- ➔ non-ethical to go further owing to extremely high efficacy of the novel treatment compared to standard of care
- ➔ Acknowledged by regulator and applied daily to cure thousands of patients every year

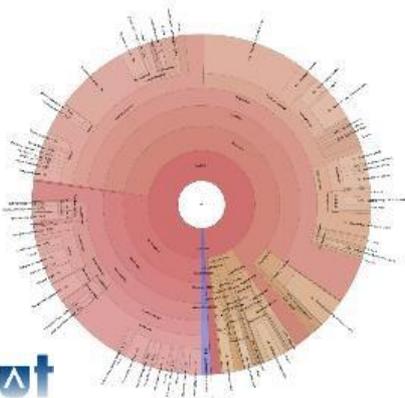
PoC restoration of microbiota post-treatment in acute myeloid leukemia



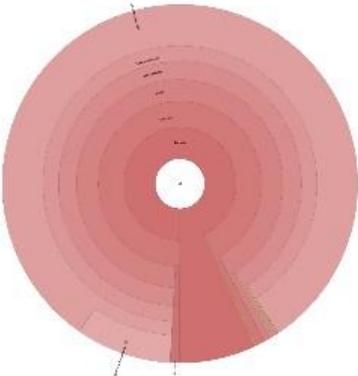
V1: AML Diagnosis

V2 (D29): Dysbiosis

V3 (D40): Restoration



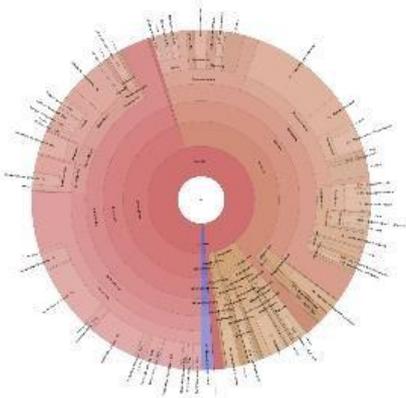
Simpson Index: 0.91



Simpson Index: 0.05
Enterococcus domination (90%)



Autologous Enema



Simpson Index: 0.95

