



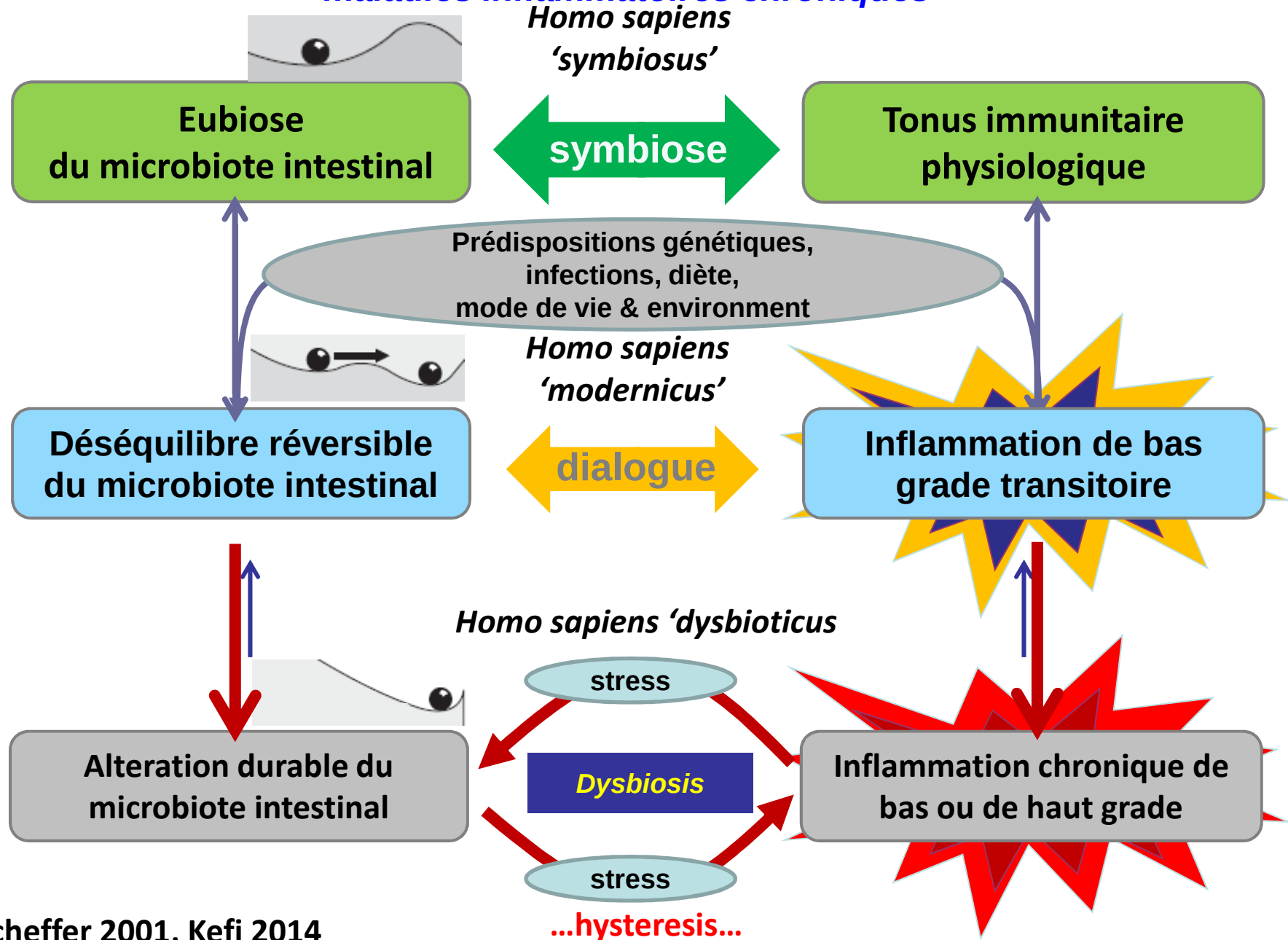
Microbiote intestinal : qu'en attendre au plan physiologique et thérapeutique

Marie-Christine Multon, Joël Doré, Jehan-Michel Behier

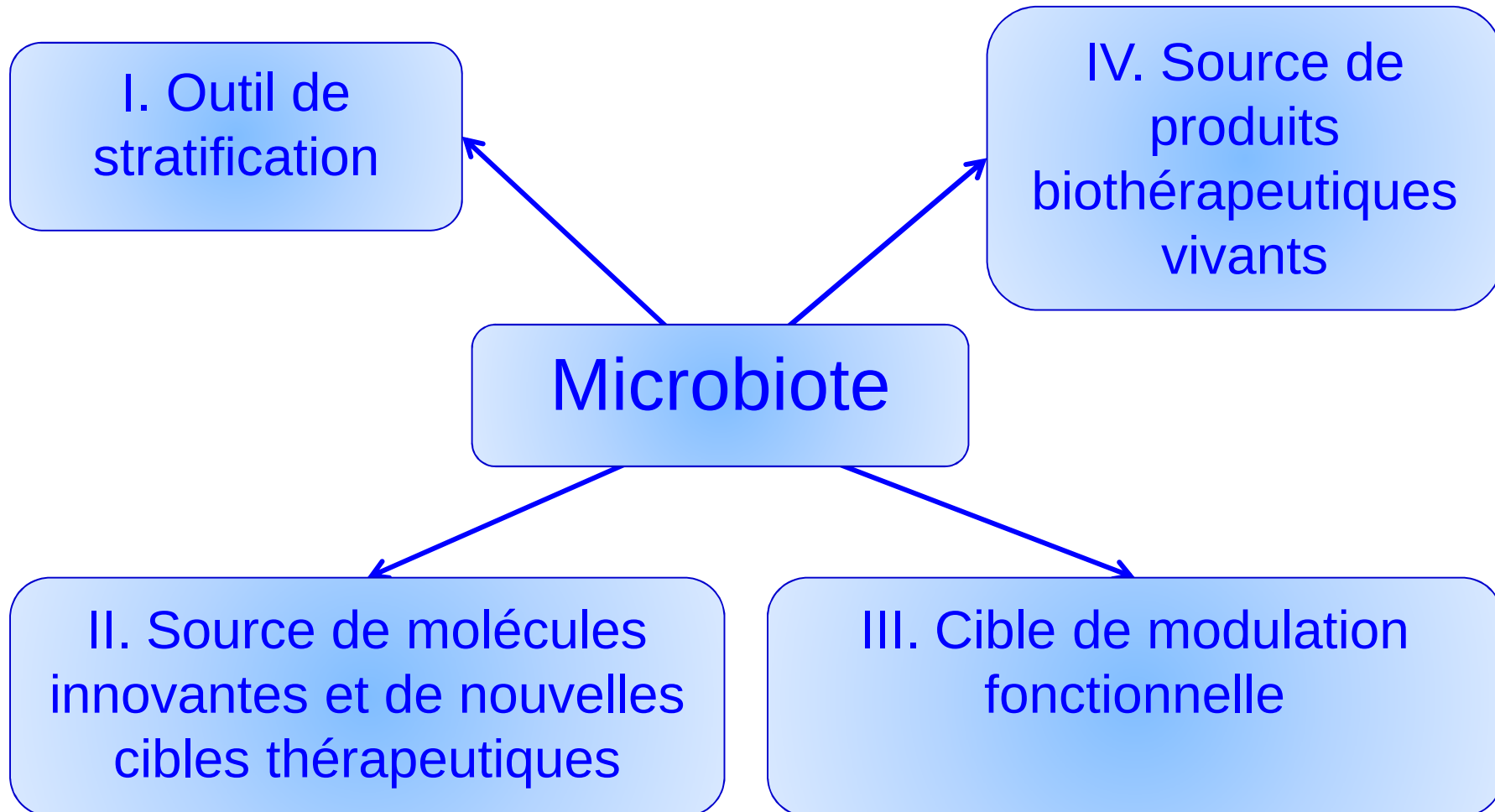
IVème Journée Nationale des Rencontres de Pharmacologie et de Recherche Clinique pour l'Innovation et les Technologies de Santé

Ateliers de Giens 2016 - table ronde n°1

*De la symbiose microbiote-hôte vers la transition critique, à l'origine
maladies inflammatoires chroniques*



Microbiote intestinal et innovation thérapeutique

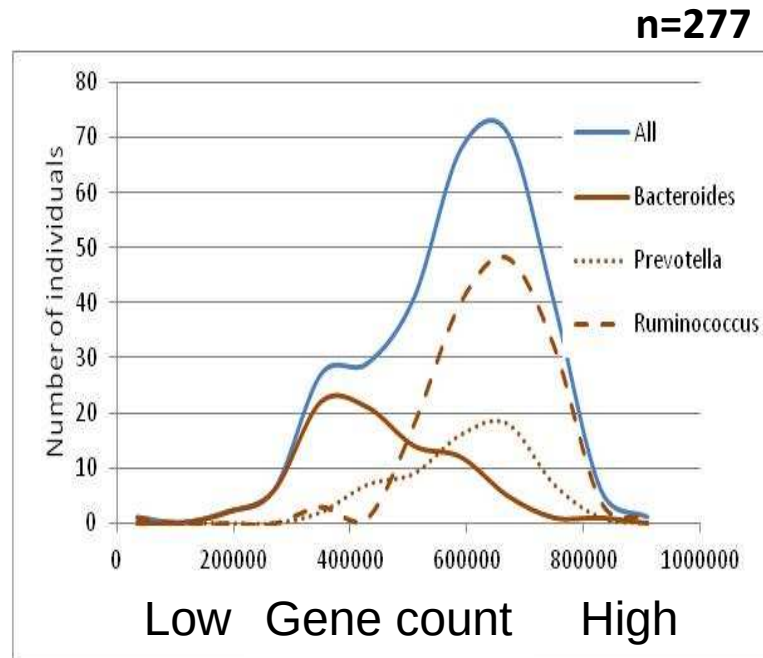


Le microbiome : un élément central de notre santé

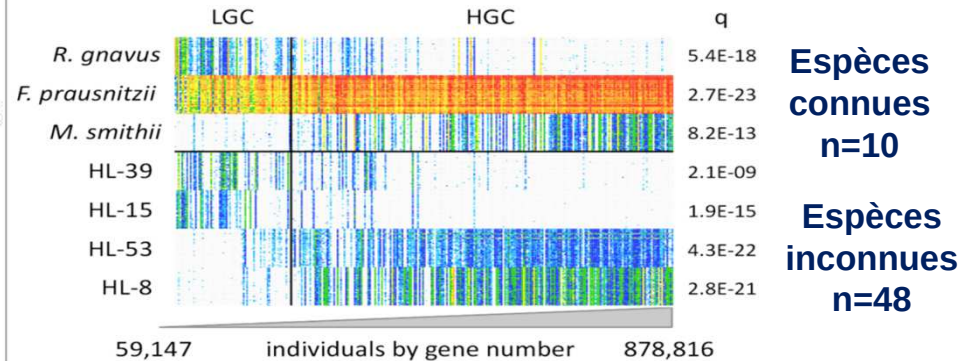
I - Un outil de stratification

- Surveillance de l'état de santé / diagnostic
- Maladie / sévérité / progression
- Prédiction de l'apparition et de l'aggravation de maladies chroniques
- Stratification des répondeurs et des non répondeurs

Stratification de la sévérité et de la progression de la maladie : exemple de l'obésité



signature (n= 58)



Espèces
connues
n=10

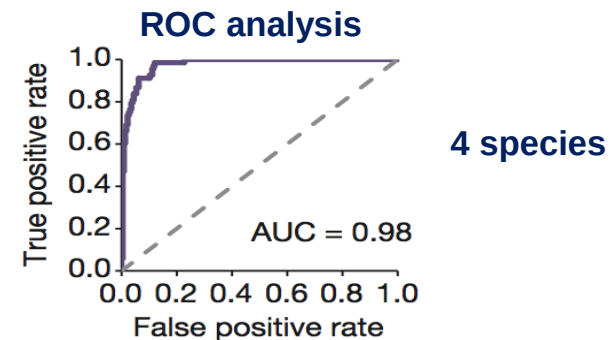
Espèces
inconnues
n=48

ARTICLE

doi:10.1038/nature12506

Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers

Emmanuelle Le Chatelier^{1*}, Trine Nielsen^{2*}, Junjie Qin^{3*}, Edi Prifti^{1*}, Falk Hildebrand^{4,5}, Gwen Falony^{4,5}, Mathieu Almeida¹, Manimozhiyan Arumugam^{2,3,6}, Jean-Michel Batto¹, Sean Kennedy¹, Pierre Leonard¹, Junhua Li^{3,7}, Kristoffer Burgdorf², Niels Grarup², Torben Jørgensen^{8,9,10}, Ivan Brandslund^{11,12}, Henrik Bjørn Nielsen¹³, Agnieszka S. Juncker¹³, Marcelo Bertalan¹³, Florence Levenez¹, Nicolas Pons¹, Simon Rasmussen¹³, Shinichi Sunagawa⁶, Julien Tap^{1,6}, Sebastian Tims¹⁴, Erwin G. Zoetendal¹⁴, Søren Brunak¹³, Karine Clément^{15,16,17}, Joël Doré^{1,18}, Michiel Kleerebezem¹⁴, Karsten Kristiansen¹⁹, Pierre Renault¹⁸, Thomas Sicheritz-Ponten¹³, Willem M. de Vos^{14,20}, Jean-Daniel Zucker^{15,16,21}, Jeroen Raes^{4,5}, Torben Hansen^{2,22}, MetaHIT consortium†, Peer Bork⁶, Jun Wang^{3,19,23,24,25}, S. Dusko Ehrlich¹ & Oluf Pedersen^{2,26,27,28}



Le microbiote, outil de stratification :

Recommandations

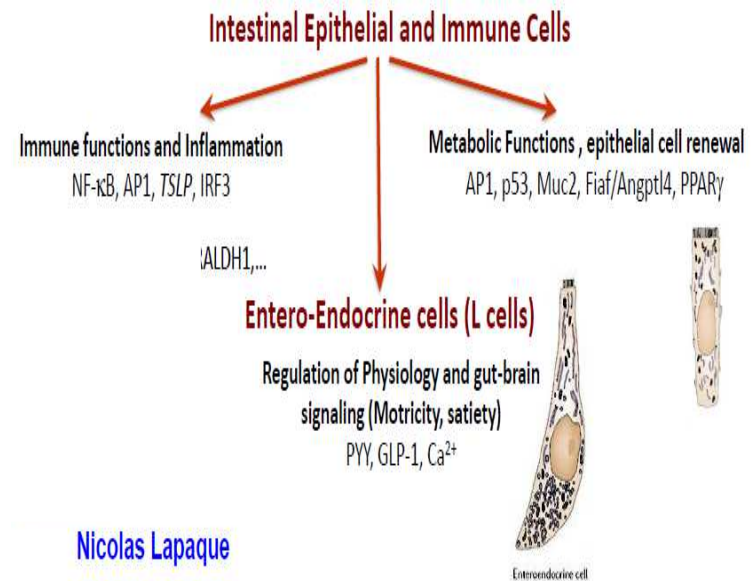
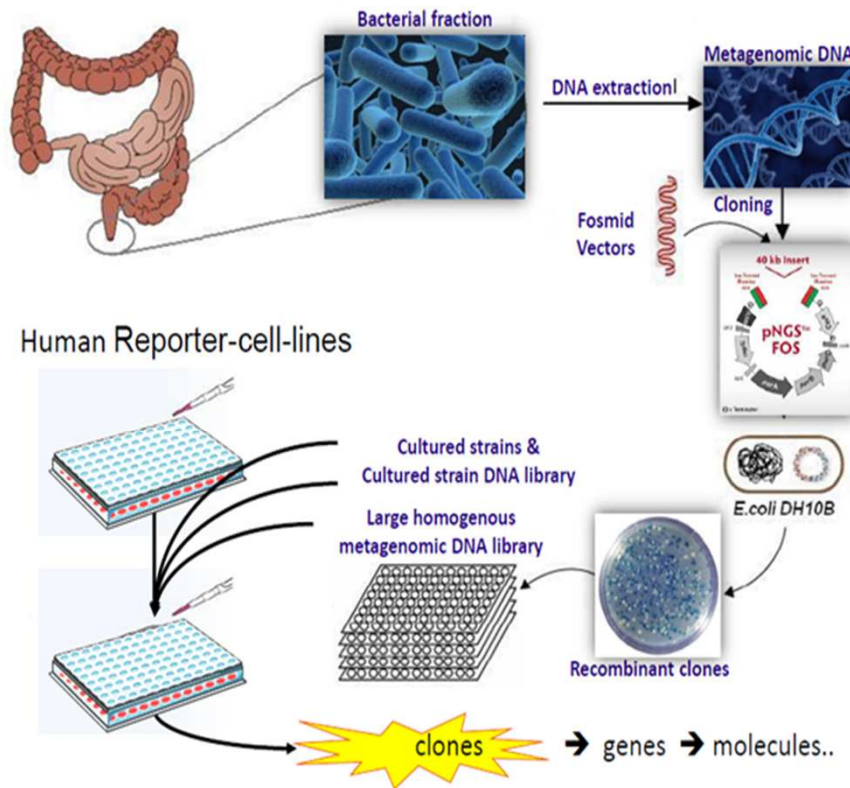
- Recherche fondamentale et clinique
 - Bases de données partagées (SOPs)
 - Modèle de partenariat Public / Privé (management, curation, stockage,...)
 - Références partagées : mix standards bactériens & ADN, ...
- Autorités de santé
 - Financements ad-hoc pour réaliser des études longitudinales de validation des signatures génériques de monitoring (ex. AO ANR, PHRC,... / indications thérapeutiques pilotes)
 - Consensus minimal de définition de la dysbiose
 - Prédiction de résilience
 - Établir une liste d'indications prioritaires pour l'évaluation du potentiel d'un test-diagnostic basé sur une signature spécifique
 - Recommander la prise en compte du microbiote dans les essais cliniques
 - Inhibiteurs de points de contrôles immuns en immuno-oncologie
 - Réponse aux anti-infectieux
 - A terme, inscription à la nomenclature d'un acte permettant l'utilisation du microbiote comme outil diagnostic / pronostic / stratification

Microbiome – source d'innovation pour la santé

II - Une source de molécules innovantes et de nouvelles cibles thérapeutiques

- Exploitation de notre méta-génome
- Métagénomique fonctionnelle
 - Comprendre les interactions entre la nourriture, les micro-organismes et l'hôte
- Nouveaux mécanismes d'interactions entre les symbiontes et les cellules de l'hôte
 - Métabolites fonctionnels, nouvelles cibles
- Métaanalyse
 - Découverte de nouvelles enzymes, de nouveaux peptides antibactériens

Métagénomique fonctionnelle



Nicolas Lapaque

Commensal bacteria and probiotics develop functional crosstalk with human cells (epithelial cells, immune cells, beyond..)

~ 30 bioactive clones and strains identified

H. Blottière & col : Gloux 2007, Madi 2010, Lakhdari 2010, Gloux 2010, Lakhdari 2011, Kaci 2011, Santos Rocha 2012, Nepelska 2012, Cultrone 2013, Korecka 2013, Kaci 2013, Kaci 2014, De Wouters 2015

Microbiome : une source de molécules innovantes et de nouvelles cibles thérapeutiques

Recommandations

● Recherche fondamentale et clinique

- Construction de banques métagénomiques ayant vocation à être accessibles à toute la communauté scientifique
 - Retenir les enseignements de la démarche 'génomique humaine'
 - Sélectionner les indications cliniques en fonction de leur pertinence et éléments de preuves acquis (solidité de la stratification des patients, modèles animaux)
 - Pools de donneurs
 - Proposer de se rattacher à un Strategic Governing Group existant (IMI2)
 - Précompétitif
 - Qualité des outils
 - EIT-Health européen pour produits en TRL>3
 - Joint Action (point d'entrée = ministères)

Microbiome – source d'innovation pour la santé

III - Une cible de modulation fonctionnelle

- Nutrition fonctionnelle
- A visées préventive ou curative
- Modification de la réponse aux thérapies



Original Article

Dietary Modulation of Gut Microbiota Contributes to Alleviation of Both Genetic and Simple Obesity in Children☆

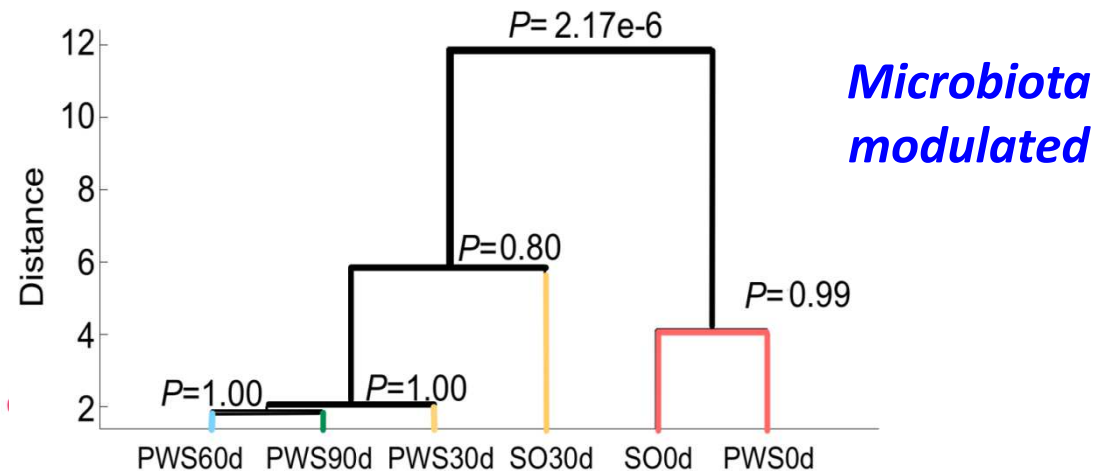
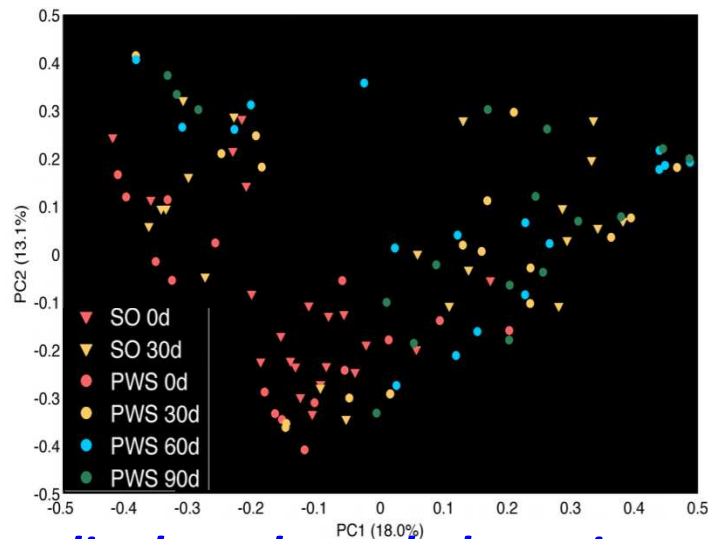
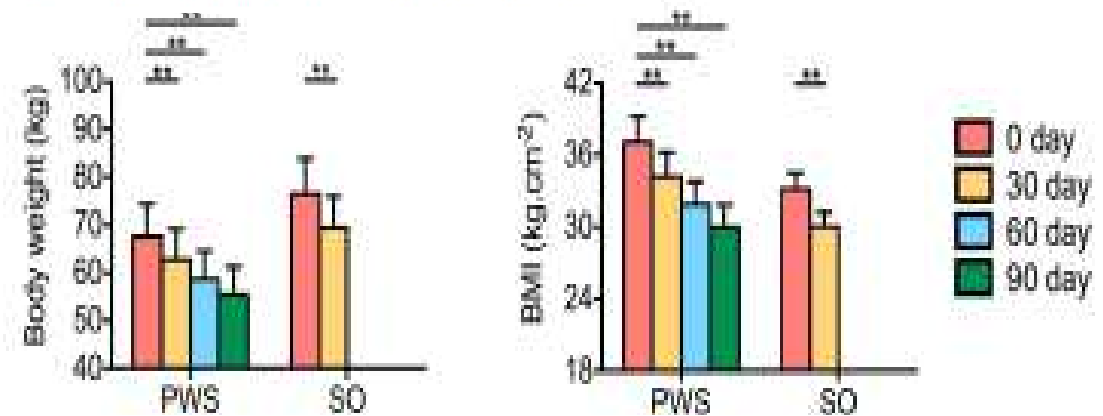


Chenhong Zhang ^{a,1}, Aihua Yin ^{b,1}, Hongde Li ^{c,1}, Ruirui Wang ^{a,1}, Guojun Wu ^{a,1}, Jian Shen ^{a,1}, Menghui Zhang ^a, Linghua Wang ^a, Yaping Hou ^b, Haimei Ouyang ^b, Yan Zhang ^b, Yinan Zheng ^b, Jicheng Wang ^b, Xiaofei Lv ^b, Yulan Wang ^c, Feng Zhang ^a, Benhua Zeng ^d, Wenxia Li ^d, Feiyan Yan ^a, Yufeng Zhao ^a, Xiaoyan Pang ^a, Xiaojun Zhang ^a, Huaqing Fu ^a, Feng Chen ^a, Naisi Zhao ^a, Bruce R. Hamaker ^{a,1}, Laura C. Bridgewater ^{a,j}, David Weinkove ^k, Karine Clement ^h, Joel Dore ^g, Elaine Holmes ^e, Huasheng Xiao ^l, Guoping Zhao ^l, Shengli Yang ^a, Peer Bork ^f, Jeremy K. Nicholson ^e, Hong Wei ^d, Huiru Tang ^{c,*}, Xiaozhuang Zhang ^{b,*}, Liping Zhao ^{a,*}

^a State Key Laboratory of Microbial Metabolism and Ministry of Education Key Laboratory of Systems Biomedicine, School of Life Sciences and Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

Phenotype improved

PWS Prader Willi Syndrome
SO Simple Obesity



diet based on whole-grains, traditional Chinese medicinal foods and prebiotics

Microbiote : une cible de modulation fonctionnelle

Recommendations

- Recherche fondamentale et clinique
 - Disposer d'outils de monitoring des paramètres de l'écologie intestinale ayant une pertinence pour l'évaluation de l'état de santé
 - Richesse (gènes, espèces), robustesse écologique (résistance, résilience)
- Autorités de santé
 - Consensus minimal de base pour définir la dysbiose
 - Lancer une étude médico économique sur le coût de la dysbiose
 - cf. le financement NIH-CDC
 - Obtenir la reconnaissance par les agences de santé de la dysbiose comme maladie ou comme paramètre / critère d'évaluation clinique
 - Mettre en place un statut réglementaire 'FSMP*-like' pour des patients n'ayant pas de problèmes de digestion / métabolisation
 - Nutri-vigilance = retard/prévention de progression vers des maladies chroniques
 - L'accès au marché permettrait la mise en place d'une phase d'évaluation long terme

Microbiote – source d'innovation pour la santé

IV - Une source de produits biothérapeutiques vivants

- Probiotiques de première génération
- Nouvelle génération de probiotiques (souches pures ou mélanges de souches)
- Produits biothérapeutiques à base de symbiontes bioactifs
- Transfert de microbiote

European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice

Giovanni Cammarota,¹ Gianluca Ianiro,¹ Herbert Tilg,² Mirjana Rajilić-Stojanović,³ Patrizia Kump,⁴ Reetta Satokari,⁵ Harry Sokol,⁶ Perttu Arkkila,⁷ Cristina Pintus,⁸ Ailsa Hart,⁹ Jonathan Segal,⁹ Marina Aloj,¹⁰ Luca Masucci,¹¹ Antonio Molinaro,¹² Franco Scaldaferri,¹ Giovanni Gasbarrini,¹ Antonio Lopez-Sanroman,¹³ Alexander Link,¹⁴ Pieter de Groot,¹⁵ Willem M de Vos,^{5,16} Christoph Högenauer,⁴ Peter Malfertheiner,¹⁴ Eero Mattila,¹⁷ Tomica Milosavljević,¹⁸ Max Nieuwdorp,^{12,15,19} Maurizio Sanguinetti,¹¹ Magnus Simren,²⁰ Antonio Gasbarrini,¹ The European FMT Working Group

Cammarota G, et al. Gut 2017.

This consensus report strongly recommends the implementation of FMT centres for the treatment of *C. difficile* infection as well as **traces the guidelines of technicality, regulatory, administrative and laboratory requirements.**

Microbiote : source de produits biothérapeutiques vivants

Recommandations

● Recherche fondamentale et clinique

- Mener des études de bio-distribution pour les LBP* et la FMT**.
- Documenter la compatibilité écologique (donneur-receveur) et la durabilité des effets
- Intégrer à l'infrastructure 'biobanque nationale' les biobanques de contenus intestinaux humains à des fins de recherche
 - Définir des standards pour la qualité de prélèvement et le stockage

● Autorités de santé

- LBP
 - Directives sur la standardisation des processus de production (en cours)
 - Développer les directives au niveau EU pour les essais cliniques en aval
- Homogénéiser le statut réglementaire de la transplantation fécale en Europe
 - médicament ou tissu, pour procédure décentralisée
- Procédure EDQM*** pour établir des standards de qualité de production
- Définir les modalités de mise à disposition d'échantillons de contenus intestinaux humains à des fins thérapeutiques (diffusion pour traitement)

15

**Merci de votre attention
et merci à la Team Microbiote dont les débats
ne manquèrent pas de selles...**



**Antoine Andremont, Philippe Barthélémy, Rui Batista , Marc Bonneville,
Christophe Bonny, Gwendoline Boyaval, Mathias Chamaillard,
Marie-Pierre Chevalier, Magali Cordaillat-Simmons, Fabienne Cournarie,
Isabelle Diaz, Elisabeth Guillaume, Cyril Guyard, Evelyne Jouvin-Marche,
François-Pierre Martin, David Petiteau**

Disease	Analysis tool	References
Type 1 diabetes	16S rRNA	Giongo 2011, Murri 2013, Kostic 2015
Type 2 diabetes	Shotgun seq	Qin 2012, Forsklund 2015
Obesity and metabolic syndrome	Shotgun seq	Cotillard 2013, Le Chatelier 2013
Asthma	16S rRNA	Stiemsma 2016
Food Allergy	16S rRNA	Ling 2014
Eczema	16S rRNA	Abrahamsson 2012
Atopy	16S rRNA (skin microbiota)	Hanski 2012
IBD / IBS / Crohn's D	16S rRNA and shotgun seq	De Cruz 2012, Docktor 2012 Durban 2012, Gevers 2014
Ulcerative Colitis		Lepage 2011,
Coeliac disease	16S rRNA	Nadal 2007, Collado 2009, D'Argenio 2016
Autism	Shotgun seq and qPCR	Finegold 2010, Wang 2013
Liver cirrhosis	Shotgun seq	Qin 2014
NASH	16S rRNA	Wong 2013
RRMS	16S rRNA	Chen 2016
RA	16S rRNA	Scher 2013
CRC	16S rRNA qPCR	Zeller 2014, Sobhani 2011, Reviewed in Gagniere 2016
Necrotizing entero-colitis	16S rRNA	mai-11
<u>Clostridium difficile colitis and antibiotic associated diarrhea</u>	<u>16S rRNA</u>	<u>Buffie 2015</u>
<u>Colonisation by resistant bacteria</u>	<u>16S rRNA</u>	<u>Stiefel 2014</u>
		<u>Gosalbes 2015</u>