

La prise en compte du microbiote dans les stratégies de recherche-innovation des entreprises

Les enseignements tirés de l'expérience du démonstrateur préindustriel MetaGenoPolis (MGP)

Par Joël DORÉ

PhD, directeur de recherche INRA et directeur scientifique de MetaGenoPolis

et David PETITEAU

Responsable du développement de la recherche partenariale sur les projets Microbiome à l'INRA

Par-delà le buzz médiatique, les responsables innovation de nombre de secteurs ne peuvent plus ignorer le microbiote : industries agroalimentaires, acteurs de la nutrition-santé, groupes pharmaceutiques, producteurs et distributeurs de pro-/pré-/symbiotiques, acteurs du diagnostic, acteurs de la nutrition-santé animale. Pour chacun, que peut signifier cette affirmation : « Oui, patron, nous prenons en compte le microbiome dans notre stratégie de recherche-innovation ? » La réponse diffère selon le secteur, avec toutefois (nous le verrons) des problématiques communes. Sur cette thématique porteuse d'innovation, la France, avec l'INRA, et depuis 2012 avec le démonstrateur préindustriel MetaGenoPolis, a joué un rôle de leader. Aujourd'hui, les grandes questions sont en train de basculer du terrain de la science pure vers celui de la translation. Dressons donc un panorama de ce qui se dessine pour chacun des secteurs intéressés...

Depuis 2010, c'est à une véritable envolée des publications scientifiques sur le microbiote à laquelle on assiste : d'environ 1 000 publications annuelles en 2010, la base de publications PubMed en a référencé environ 5 500 au titre de l'année 2015. Le succès d'édition de l'Allemande Giulia Enders (*Le Charme discret de l'intestin*, qui, publié en avril 2015, s'est écoulé à près de un million d'exemplaires) a fait des émules chez nombre d'éditeurs.

Cette marée communicationnelle suscite deux types de réactions de la part des acteurs industriels s'intéressant aux applications de la science du microbiote (et, en particulier, chez les responsables innovation et les *chief scientific officers*) : d'une part, une incitation à se pencher de près sur la manière dont la prise en compte du microbiote peut permettre de développer de nouveaux produits innovants, ou comment il pourrait se révéler être un passage nécessaire – dans la perspective où le régulateur imposerait demain une telle prise en compte –, et, d'autre part, une forme de méfiance : où sont la comparabilité et la robustesse scientifique sur lesquelles s'appuyer, dans cette frénésie communicationnelle ?

Plusieurs études (quel que soit le facteur d'impact de la revue dans laquelle elles ont été publiées) posent en effet un certain nombre de questions : avec quelles « lunettes » le microbiote ou l'impact de tel ou tel produit sur celui-ci a-t-il été regardé ? Dans quelle mesure ces lunettes sont-elles considérées aujourd'hui comme « *standard practice* » par la communauté académique internationale ? Nous aurons l'occasion d'y revenir. Se pose également la question de ce qu'apporte la connaissance ou la prise en compte du microbiote par rapport à d'autres paramètres cliniques ou biologiques usuellement regardés, dans telle ou telle condition.

Quelles sont, aujourd'hui, les applications qui se dégagent des recherches menées ces dernières années sur le microbiote ?

Commençons par les applications chez l'homme et limitons-nous, à ce stade, au *microbiote intestinal*.

Tout d'abord, le microbiote est un outil de stratification qui peut permettre de distinguer, pour un traitement nutritionnel ou thérapeutique donné, les patients « répondeurs » des « non répondeurs » ou qui peut apporter une infor-

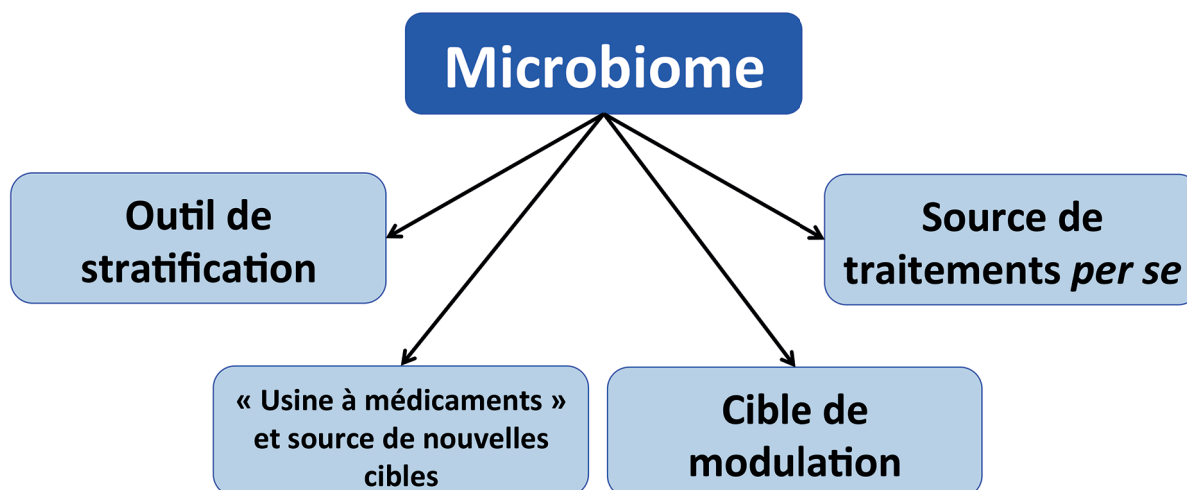


Figure 1 : Le microbiome comme source d'innovation et de prévention pour la santé.

mation clé quant à la perspective d'apparition de telle ou telle pathologie.

À titre d'illustration, une étude menée avec l'Institut de cardiométabolisme et nutrition (ICAN) a permis de montrer que des individus obèses dits *Low Gene Count* (c'est-à-dire des patients dont le microbiote intestinal présente un faible niveau de diversité génomique) répondaient mal à un régime hypocalorique. Cette même étude a aussi pu montrer l'intérêt de stimuler la richesse dudit microbiote avant de leur faire suivre un tel régime.

Une autre étude menée par l'équipe de MetaGenoPolis a montré que les individus dont le microbiote intestinal présentait un faible niveau de diversité avaient des caractéristiques phénotypiques significativement altérées par rapport à celles des individus *High Gene Count*.

Ce premier volet « stratification » intéresse tout naturellement les acteurs du diagnostic, lesquels, pour parvenir à un biomarqueur validé, doivent néanmoins répondre à une double question : non seulement celle de la sensibilité/spécificité du test proposé, mais également celle de son utilité clinique. À titre d'exemple, sur la stéatohépatite métabolique NASH (*Non Alcoholic Steato Hepatitis*), les signatures microbiotiques mises en évidence par les techniques de métagénomique (sur lesquelles nous reviendrons) doivent justifier d'un plus par rapport à d'autres possibilités de diagnostic non invasif alternatives à la biopsie hépatique (imagerie, génétique, métabolomique). Sur la mise en évidence de signatures microbiotiques pertinentes en clinique, l'on sait l'importance de permettre au clinicien et au « microbioticien » de travailler main dans la main pour qu'ils puissent faire émerger une signature compétitive répondant au cahier des charges indiqué *supra*.

Toujours sur ce premier volet, les sociétés pharmaceutiques voient également une possible opportunité de mieux identifier les patients répondeurs et les patients non répondeurs grâce à la fenêtre microbiotique : cela s'applique en particulier aux thérapies coûteuses, telle l'immunothérapie du cancer.

On peut tout à fait concevoir, à l'horizon des 10 ans, que les autorités de santé demandent à ce que l'effet d'un candidat-médicament sur le microbiote ait été étudié pour conditionner la validation dudit médicament. Sera-ce nécessairement au détriment des « pharmas » ? Pas obligatoirement – un meilleur service médical rendu devrait permettre un prix supérieur ou un meilleur taux de remboursement de médicaments dont le développement aura intégré la prise en compte du microbiome des patients auxquels ils seront administrés.

Un second volet émerge : avec notamment les 100 000 milliards de bactéries qui le composent, le microbiote intestinal humain peut être considéré comme une « usine à médicaments » qui peut apporter de nouvelles pistes à l'industrie pharmaceutique. D'une part, parce que les métabolites identifiés comme étant « d'intérêt » issus du microbiote peuvent par eux-mêmes faire l'objet d'un développement en tant que candidats-médicaments et, d'autre part, parce que les techniques étudiant finement les interactions entre le microbiote et l'hôte (on pense à la métagénomique fonctionnelle) permettent d'identifier des cibles, du côté hôte, qui peuvent être « druggées » dans une approche pharmaceutique classique (par exemple, en faisant appel à des banques de molécules bioactives).

S'agissant du microbiome en tant que source d'innovations-santé, un troisième volet intéresse aujourd'hui les acteurs de la nutrition-santé : il s'agit de voir dans le microbiote une cible de modulations, afin d'induire des effets santé bénéfiques pour l'hôte.

Étant admis le paradigme de la richesse énoncé plus haut (un niveau de diversité élevé est corrélé à des paramètres métaboliques et phénotypiques associés à la bonne santé), l'on peut chercher, en tant qu'acteur de la nutrition-santé, à maintenir cette richesse voire à l'augmenter chez un individu donné. Un exemple de levier de modulation : l'usage des fibres alimentaires. Les études épidémiologiques montrent que, dans la plupart des pays occidentaux, les consommations journalières

de fibres se situent en deçà de 20 grammes, alors que l'OMS en recommande une consommation minimale de 25 à 30 grammes par jour. Au-delà de l'aspect quantitatif, toutes les fibres ne stimulant pas les mêmes « niches » bactériennes, l'on voit tout l'intérêt de développer, dans telle ou telle matrice alimentaire (ou en proxy, sous forme ADDFMS⁽¹⁾, pour des populations spécifiques), une diversité de fibres permettant de maintenir ou de stimuler la diversité génomique des microbiotes humains.

Un dernier volet, toujours en matière de santé humaine, est relatif au microbiome comme source de traitements *per se*. À l'opposé des probiotiques de première génération, qui, pour l'essentiel de ceux disponibles sur le marché, avaient fait l'objet d'études précliniques et cliniques documentant *a posteriori* des effets santé relativement modestes, des probiotiques de nouvelle génération aux mécanismes d'action documentés au préalable en pré-clinique sont actuellement en cours de développement à l'initiative d'un certain nombre de biotechs – les premiers essais cliniques chez l'homme sont attendus au cours des deux prochaines années.

Les bactéries faisant l'objet de ces développements (citons l'exemple de *Faecalibacterium prausnitzii* et celui d'*Akkermansia muciniphila*) sont des bactéries commensales, c'est-à-dire des bactéries que l'on trouve naturellement dans un tractus digestif en bonne santé.

Sous réserve de savoir les cultiver – il s'agit de bactéries extrêmement sensibles à l'oxygène, ce qui peut poser problème – et développer la galénique adéquate, c'est toute une réinvention du secteur des probiotiques qui s'ouvre à nous. Avec un défi : celui de la mise en relation entre les sociétés pharmaceutiques qui apportent leur expertise du circuit du développement du médicament et les fournisseurs de ces souches dont les modèles précliniques d'inflammation peuvent suggérer qu'elles ont des effets intéressants sur l'écosystème microbiotique intestinal.

Par rapport à l'apport de souches bactériennes conservées en cultures pures, la transplantation fécale apporte une solution de restauration plus adaptée aux situations dans lesquelles le microbiote intestinal a basculé vers un état déséquilibré (*dysbiose*). On distingue dans ce domaine la transplantation autologue (représentée en France par la société MaaT Pharma), dans laquelle le malade qui va subir un traitement lourd est son propre donneur, de la transplantation hétérologue, qui pose aujourd'hui davantage de questions réglementaires (qu'est-ce qu'un *donneur sain* ? et qu'est-ce qu'un « *super-donneur* » ?).

On le voit, chez l'homme, et sur chacun de ces quatre volets, apparaissent à la fois des défis et des opportunités, que chaque secteur industriel doit pouvoir peser en s'engageant dans une politique de recherche-innovation sur le microbiote.

Est-ce plus simple chez l'animal ? Chez l'animal de rente, passé l'étape de la mise en évidence du paradigme (construction du catalogue de gènes du microbiote par les techniques de métagénomique, celle-ci a été publiée récemment pour le porc et elle est en cours pour d'autres espèces), l'objectif est relativement clair pour les

industriels : il s'agit, en premier lieu, d'augmenter la *feed conversion ratio* grâce à un *monitoring* en direct ou par des proxys de l'état du microbiote des animaux et grâce à l'administration de probiotiques au mécanisme d'action documenté, qui sont devenus par ailleurs plus que jamais nécessaires dans le cadre des plans de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire, tel Ecoantibio. Au-delà, une meilleure prise en compte du microbiote doit permettre, d'une part, de mieux maîtriser la résistance aux maladies tant durant l'élevage que dans les schémas de sélection génétique et, d'autre part, de mieux contrôler les rejets de polluants organiques dans l'environnement.

Les industriels de la nutrition-santé animale et de la pharmacie vétérinaire n'hésitent pas à se grouper en consortium pour la mise en évidence du paradigme en ce qui concerne chacune des espèces, pour pouvoir ensuite sur la base de ce paradigme établir la formulation de produits compétitifs (solutions nutritionnelles ou médicaments vétérinaires).

Il nous faut également évoquer les animaux de compagnie. Les acteurs (dont le nombre est limité) du secteur des *pet foods* ont bien noté l'évolution similaire entre les maladies chroniques chez l'homme et les pathologies des meilleurs amis de celui-ci (obésité, diabète, etc.). Là aussi, l'établissement du paradigme (construction des catalogues de microbiotes) permettra aux différents acteurs industriels de cette filière de développer des solutions (probiotiques de nouvelle génération, pré- et synbiotiques) offrant une réelle valeur ajoutée (on ne parle évidemment plus ici de *feed conversion ration*...) aux maîtres de ces chiens et chats qui ne vivent pas toujours « au grand air ».

Avons-nous fait le tour des microbiotes ?

Non – en réalité, nous aurions pu aussi évoquer le microbiote de la peau (auquel s'intéressent naturellement les acteurs de la cosmétique pour développer des produits prenant en compte les déterminants de cet écosystème), le microbiote vaginal, et les liens qui peuvent exister entre ces différents microbiotes.

Le microbiote des plantes, qui commence à être étudié, dans la perspective de faire émerger des alternatives aux produits phytosanitaires, est lui aussi porteur d'opportunités translationnelles significatives.

Impliqué dans les recherches sur le microbiote depuis plusieurs décennies, l'Institut national de la recherche agronomique (INRA) est particulièrement bien placé pour identifier les paradigmes ressortant comme communs entre les divers microbiotes. Sur la base des travaux du spécialiste en écologie Marten Scheffer, nous (Joël Doré) avons élaboré le concept de symbiose entre l'homme et ses microbes, lui permettant de répondre à des stress par un basculement complet vers un état stable alternatif corrélé chez lui à une pathologie. L'on perçoit les synergies fortes qui peuvent être développées au sein d'un même institut, entre des experts de la symbiose homme-microbes et des

(1) Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales.

experts de la symbiose plante-microbes. C'est précisément l'objet du métaprogramme MEM (Méta-omiques et Écosystème microbiens), initié en 2010, que de favoriser ces transversalités.

Lancé en 2012 grâce aux financements du Programme d'investissements d'avenir, le démonstrateur préindustriel MetaGenoPolis, coordonné par l'INRA, occupe une place particulière sur les applications translationnelles relatives au microbiote. Ce démonstrateur est un *spin off* de l'unité Micalis (Microbiologie de l'alimentation au service de la santé, une des plus grandes unités de l'INRA) ; les savoir-faire de recherche que regroupe cette unité ont été adaptés pour analyser les microbiotes humains, animaux et alimentaires, et pour offrir une suite de plateformes largement ouverte sur l'extérieur.

Quatre plateformes constituent une suite intégrée : a) *Sambo* dédiée à la collecte et au *biobanking* de selles et l'extraction d'ADN métagénomique selon des protocoles standardisés, b) *MetaQuant* en charge du séquençage haut débit de cet ADN (métagénomique quantitative), c) *InfoBioStat* pilotant les analyses de bioinformatique et de biostatistique permettant, sur la base de pipelines propriétaires, de faire émerger les « *patterns* » ressortant de telle ou telle analyse et, enfin, d) *Metafun*, qui, à des fins de métagénomique fonctionnelle, possède l'expertise lui permettant de regarder de manière fine les interactions entre tel ou tel gène/groupe de gènes microbiens et l'hôte.

Piloté scientifiquement par des *key opinion leaders* impliqués dans le domaine du microbiote intestinal depuis des décennies (Stanislav Dusko Ehrlich, Joël Doré et Hervé Blottière), MetaGenoPolis apporte son expertise et ses services reposant sur des outils de pointe à la communauté scientifique, clinique et industrielle. Depuis quatre ans, le démonstrateur compte à son actif une centaine de projets variés, qu'il s'agisse de support analytique dans le cadre d'essais cliniques, d'analyse du microbiote intestinal à des fins de diagnostic ou de recherche de cibles thérapeutiques. Deux *start-ups* se sont lancées, avec l'appui de MetaGenoPolis : Enterome, basée à Paris, qui développe des médicaments et des diagnostics issus du microbiome intestinal, et MaaT Pharma, basée à Lyon, que nous avons déjà évoquée.

Au-delà des initiatives prises avec tel ou tel acteur, MetaGenoPolis apporte sa pierre à des initiatives transver-

sales qui continueront de faciliter l'engagement des cliniciens et des industriels dans les années à venir, comme :

- la définition et la validation de standards : les procédures développées dans le cadre du consortium *International Human Microbiome Standards* (IHMS) (téléchargeables sur <http://www.microbiome-standards.org/>) ont déjà ouvert la voie à des études en métagénomique ;
- des partenariats en cours de développement avec les experts d'autres techniques « -omiques » utilisées pour regarder le microbiome (en particulier, la métabolomique) ;
- leur participation à différentes initiatives académiques et publiques-privées pour caractériser ce qu'est un état normal (*eubiose*) et un état altéré (*dysbiose*) de la relation entre l'homme et ses microbes ; il s'agit, en particulier, d'ouvrir la voie à une définition consensuelle de la dysbiose qui permette aux autorités (EMA, EFSA) en charge d'élaborer la réglementation de statuer – ce qui constituera un socle robuste pour les futurs développements de produits par les acteurs industriels que nous avons déjà mentionnés ;
- des partenariats actifs avec des cliniciens représentant différentes spécialités (au-delà de celles pour lesquelles le microbiote est déjà « naturellement » pris en compte en recherche, à savoir les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et les maladies métaboliques) pour travailler conjointement à l'émergence de solutions fondées sur la connaissance du microbiote et apportant une véritable valeur médicale ajoutée – l'on pense en particulier aux maladies neuropsychiatriques ;
- le concours scientifique apporté (respectivement par S. Dusko Ehrlich et J. Doré) à Enterome et à MaaT Pharma et une participation à des projets de type *start-up* dans les domaines de la medtech et de la nutrition-santé.

Deux fonds de *venture capital* jouent un rôle clé dans la conversion de la recherche sur le microbiome en sociétés innovantes : il s'agit, aux États-Unis, de Flagship Ventures, et, en Europe, de Seventure, piloté par Isabelle de Cré-moux et dont le segment microbiome, nutrition, *foodtech* et médecine personnalisée est l'un des quatre segments clés, à côté des segments biotechnologie et pharma, santé connectée/medtech et biotechnologies industrielles. C'est là une autre manière, pour les *corporates*, de s'exposer aux opportunités qualifiées qui vont résulter de la science du microbiome...