

Domaine : Biologie, Santé

Document : Rapport d'Ambassade / Consulat Général de France à Los Angeles, Californie

Titre : Le Microbiome Humain : état des lieux de la recherche en France et aux Etats-Unis, enjeux actuels et futurs

Auteur(s) : Raphaël Dubois (deputy-sdv.la@ambascience-usa.org)

Jean Rosenbaum (attache-sdv.la@ambascience-usa.org)

Date : Février 2018

Mots-clés :	Biologie, microbiome humain, stratégie de recherche
Résumé :	Suscitant un très fort engouement auprès de la communauté scientifique internationale ces dernières années, l'étude du microbiome humain est devenu un sujet de recherche de premier plan. Ce rapport détaille les stratégies de recherche sur le microbiome en France et aux Etats-Unis, ainsi que les différents programmes de recherche passés, présents et futurs sur le microbiome.

NB : Retrouvez toutes nos publications sur : <http://www.france-science.org/-Bulletin-de-veille-Science.html>

Le Microbiome Humain : état des lieux de la recherche en France et aux Etats-Unis, enjeux actuels et futurs

I. Introduction

Selon les « National Academies of Sciences » américaines, le terme « *microbiome* » humain définit l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, parasites, champignons), leurs gènes et leurs génomes trouvés en association avec le corps humain ¹. Ces microorganismes font partie intégrante des êtres humains, avec lesquels ils vivent - dans les conditions physiologiques normales - en symbiose. Le nombre de bactéries associées au corps humain est considérable, estimé supérieur à celui du nombre de cellules humaines ($3,8 \cdot 10^{13}$ vs $3,0 \cdot 10^{13}$ pour un homme de 70 kg) et représente une masse d'environ 200g. ².

Ces dernières années, de nombreuses études ont porté sur la diversité des fonctions biologiques des microorganismes constitutifs du microbiome ^{3, 4}, et il a été démontré que les populations microbiennes jouent un rôle clé dans la régulation de certaines fonctions chez l'homme. Toutes ces informations ont été obtenues grâce à l'avènement de la méta-génomique* et des nouvelles techniques de séquençage des génomes. Grâce à ces avancées technologiques, les scientifiques ont réussi à caractériser les génomes entiers de très nombreuses espèces depuis le premier séquençage complet du génome d'une bactérie en 1995 (voir figure 1).

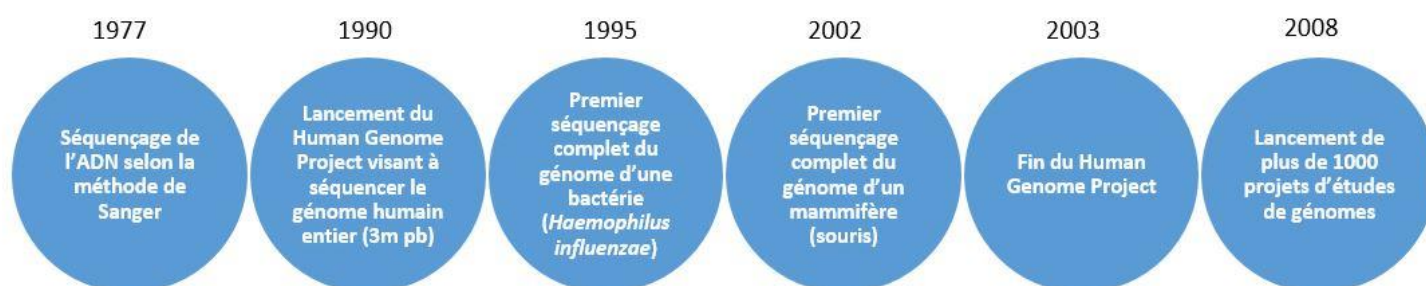


Figure 1 : dates clés dans l'évolution de l'étude des génomes

A l'heure actuelle, l'étude du microbiome humain, de sa composition et de l'ensemble de ses fonctions est devenue un sujet de recherche de premier plan, comme le suggère l'évolution du nombre de publications scientifiques sur le sujet (figure 2).

* Le terme « méta-génomique » renvoie à l'étude du microbiome. Il s'agit d'une technique permettant le séquençage de tous les éléments du microbiome contenus dans un milieu donné.

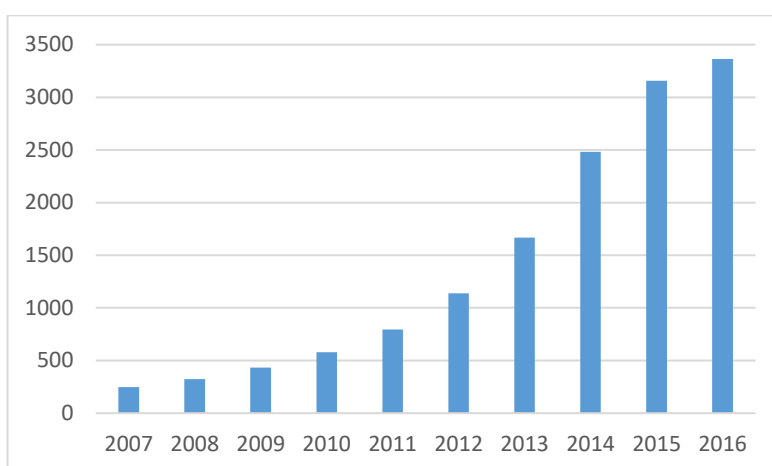


Figure 2 : évolution du nombre de publications contenant les mots-clés « microbiome humain » (human microbiota). Source : base de données PubMed

La recherche sur le microbiome humain a de nombreux enjeux.

1-Il s'agit tout d'abord de **comprendre les fonctions physiologiques** qui lui sont associées et les interactions avec son hôte dans les conditions « normales ». En effet, le corps humain contient entre autres micro-organismes plus de 1000 espèces différentes de bactéries. Parmi celles-ci, les bactéries commensales (non parasitaires) colonisent le corps humain rapidement après la naissance, et entretiennent avec celui-ci des relations bilatérales bénéfiques. Certaines bactéries (la plus connue étant *Escherichia coli*) interviennent par exemple dans le métabolisme de nutriments que l'organisme n'est pas capable de digérer tout seul, afin de lui fournir des vitamines essentielles. D'autres encore jouent un rôle de défense dans la lutte contre la colonisation de pathogènes opportunistes, ce sont les « bonnes bactéries ». Il est ainsi acquis que le microbiome joue un rôle prépondérant dans le maintien d'une « bonne santé ». Toutefois, la constitution exacte de la flore microbienne d'une personne ne souffrant d'aucune pathologie ainsi que l'ensemble des fonctions de cette flore restent à être déterminés de manière plus précise. Pour ce faire, les scientifiques ont fait appel ces dernières années aux nouveaux outils de méta-génomique pour l'identification des micro-organismes et de leurs fonctions associées (figure 3).

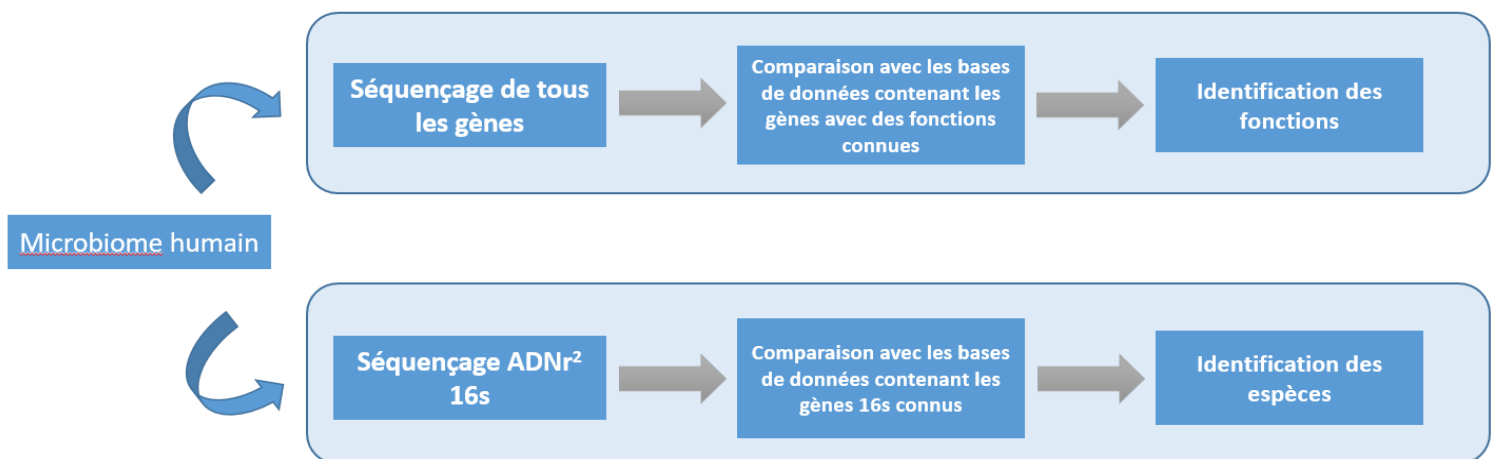


Figure 3 : méthode pour l'identification du microbiome et de ses fonctions associées grâce à la métagénomique

2- Un autre enjeu important de l'étude du microbiome humain est la **compréhension de la corrélation entre maladie et modification du microbiome**. Il est important de souligner qu'il existe dans l'organisme différents microbiomes, au niveau de la peau, de la bouche, du vagin... Le microbiome intestinal est le plus important d'entre eux, comptant de 10^{12} à 10^{14} micro-organismes. Le microbiome intestinal est principalement localisé dans l'intestin grêle et le côlon. La présence de micro-organismes dans l'intestin est connue depuis plus d'un siècle mais ce n'est que récemment que son étude a été rendue possible. Le rôle du microbiome intestinal est de mieux en mieux connu et il est désormais acquis qu'il joue un rôle dans les fonctions digestive, métabolique, immunitaire et neurologique ⁴.

De nombreuses recherches comparant microbiomes sains et microbiomes « malades » ont mis en évidence qu'une modification du microbiome ou dysbiose* était associée à l'apparition de maladies. Cependant, les mécanismes par lesquels une telle modification peut entraîner des pathologies commencent tout juste à être élucidés.

Chaque semaine, de nouvelles études suggèrent l'existence de liens entre dysbiose et maladies : maladies inflammatoires chroniques du tube digestif, obésité, diabète, cancer, asthme, troubles neurologiques, lésions vasculaires, polyarthrite rhumatoïde... Toutefois, même si des études de transplantation de flore intestinale chez la souris ont apporté des informations très importantes,

* La dysbiose est le reflet d'un déséquilibre entre le microbiome et son hôte, provenant d'une modification de la flore bactérienne

notamment en ce qui concerne le diabète et l'obésité, la relation de causalité entre modification du microbiome et maladie reste à être confirmée.

3- Il est à présent bien établi que notre microbiome est influencé par notre environnement. Le meilleur exemple est la modulation du microbiome par le régime alimentaire, qui peut être directement responsable de l'apparition de pathologies ⁵. L'étude des changements de flore bactérienne induits par la qualité et la composition des aliments que nous ingérons et de leurs conséquences constitue ainsi un enjeu capital dans la lutte contre les maladies nutritionnelles. C'est pour cette raison que de nombreuses études portent désormais sur le **lien entre microbiome et régime alimentaire**.

4- Un autre enjeu de la recherche sur le microbiome est lié à la **modulation de l'efficacité de certains traitements médicaux par le microbiome**. Plusieurs études ont en effet démontré la capacité du microbiome à moduler l'action de principes actifs, par exemple dans le cas de l'immunothérapie anti-cancer ⁶.

D'un point de vue pharmacologique, les micro-organismes qui composent le microbiome peuvent :

- i) produire des principes actifs (antibiotiques, enzymes digestives, métabolites...)
- ii) moduler l'action de principes actifs
- iii) transporter le principe actif jusqu'au lieu où celui-ci exerce sa fonction

Dans ce contexte, la modulation du microbiome humain (par le biais de l'action de probiotiques* par exemple) constitue un nouvel axe de recherche : l'identification des microbes exerçant une action sur les principes actifs et de leur mode d'action devrait permettre le développement de thérapies ciblées, en opposition aux traitements médicamenteux classiques qui entraînent la destruction de toute la flore bactérienne.

5- Enfin, l'étude du microbiome humain représente un **enjeu économique**. Comme nous le détaillerons ultérieurement, les investissements dans les activités de recherche liées aux microbiomes ont considérablement augmenté ces dernières années.

* Définition officielle de l'Organisation Mondiale de la Santé : « les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels »

II. Historique des travaux de recherche aux Etats-Unis

Depuis une dizaine d'années, le gouvernement fédéral américain prête une attention particulière à l'étude des différents microbiomes, et plus particulièrement à l'étude du microbiome humain (figure 3).

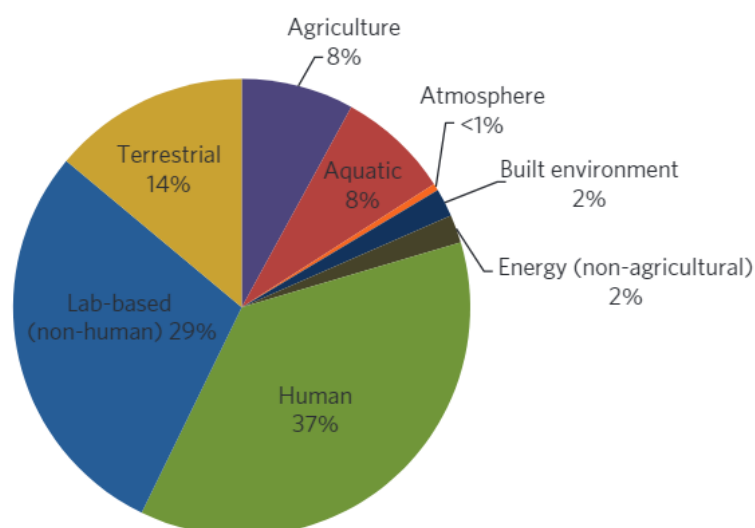


Figure 3 : Distribution en pourcentages des activités de recherche portant sur les différents microbiomes par thématique, pour les années 2012 à 2014 aux Etats-Unis (Crédits : Nature Microbiology janvier 2016)

Aux Etats-Unis, la première initiative de grande envergure en relation avec le microbiome humain a été lancée en 2007 sous l'impulsion des « National Institutes of Health » (NIH). Le « **Human Microbiome Project** » s'est étendu sur dix ans et avait pour objectifs la caractérisation complète du microbiome humain ainsi que l'étude des relations entre modifications du microbiome humain et pathologie(s). La première phase s'est déroulée entre 2007 et 2012, et avait pour but le développement de nouveaux outils pour l'étude des microbiomes. La deuxième phase a démarré en 2013 et s'est poursuivie jusqu'à la fin de l'année 2017. Cette seconde phase porte sur le profilage du microbiome et de l'hôte humain :

- i) chez les femmes enceintes et après une naissance prématurée
- ii) chez les personnes présentant un début de diabète de type II
- iii) chez les personnes présentant un début de maladie inflammatoire de l'intestin

Au total, le « Human Microbiome Project » représente un investissement de 215M \$.

Entre les années 2012 et 2014, les NIH ont investi 491M\$ dans la recherche exploratoire de l'implication du microbiome humain dans l'apparition de maladies telles que les maladies cardiovasculaires ou les cancers. Ce financement provient de 19 des 27 NIH.

Au mois de mai 2016, le « White House Office of Science and Technology Policy » (OSTP) a annoncé le lancement de la « **National Microbiome Initiative** »*, renforçant ainsi l'aspect politique de la recherche sur les microbiomes (cette initiative a fait l'objet d'une brève rédigée par le Service pour la Science et la Technologie (SST) de l'Ambassade de France aux Etats-Unis ⁷). Les objectifs annoncés de ce projet sont une meilleure compréhension du « comportement » du microbiome ainsi que l'exploration de la restauration de la fonction du microbiome. Les travaux portent sur le microbiome humain mais également sur les autres écosystèmes. Ce projet n'est donc pas spécifique aux études sur l'homme. La « National Microbiome Initiative » constitue une approche globale selon 3 axes : études interdisciplinaires, développement d'outils, et création d'emplois et de centres de recherche. Cela marque la volonté de faire des Etats-Unis un leader dans la recherche sur les microbiomes. La « National Microbiome Initiative » fait l'objet d'un financement public-privé considérable dont 121 millions de dollars de fonds fédéraux auxquels s'ajoutent des financements provenant de plus de 100 autres institutions : universités, industriels, organismes caritatifs (dont 100 millions uniquement pour la « Bill and Melinda Gates Foundation »).

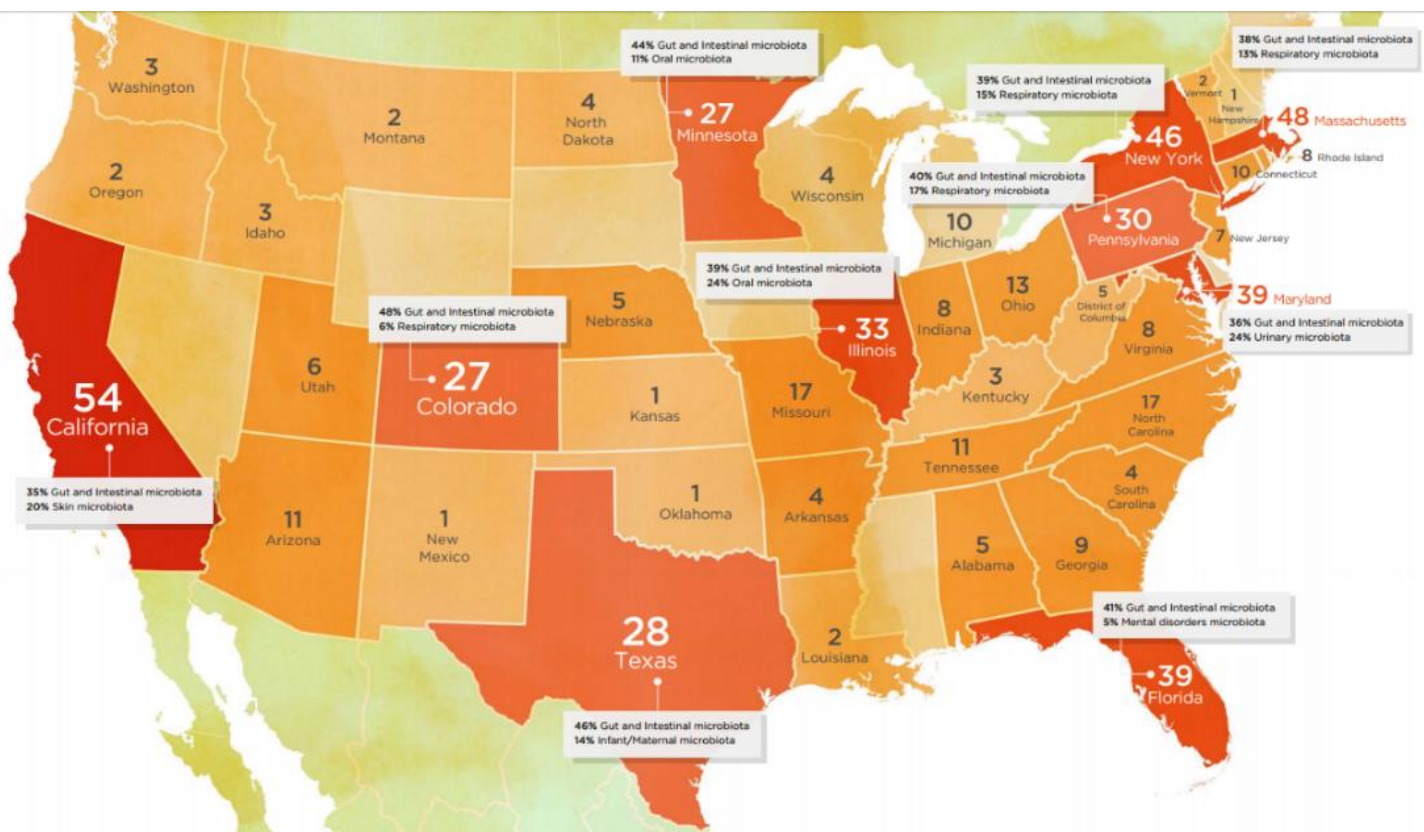


Figure 4 : Répartition des centres d'essais cliniques sur les microbiomes aux Etat-Unis. (Crédits :

<http://humanmicrobiomecongress.com/>)

* <https://obamawhitehouse.archives.gov/the-press-office/2016/05/12/fact-sheet-announcing-national-microbiome-initiative>

La région Sud-Ouest des Etats-Unis est largement investie dans la recherche sur les microbiomes, particulièrement la Californie. La figure 4 montre par exemple cet investissement en ce qui concerne les essais cliniques sur ce thème.

A l'Université de Californie à Los Angeles (UCLA), le « UCLA Microbiome Center » rassemble différentes écoles et départements concentrant leurs recherches sur le microbiome. En particulier, le « California NanoSystems Institute » (CNSI) s'intéresse au développement d'antibiotiques spécifiques pour lutter contre la résistance bactérienne aux antibiotiques.

La Californie héberge plusieurs leaders d'opinion majeurs dans le domaine du microbiome comme le Pr Sarkis Mazmanian à l'Université CalTech qui travaille notamment sur le lien entre dysbiose intestinale et maladie de Parkinson, et le Pr Rob Knight à l'UC San Diego qui dirige le « Center for Microbiome Innovation^{*} ». Ce dernier centre (présenté dans une brève rédigée par le SST⁸), bénéficie du soutien de nombreuses entreprises de biotechnologies telles qu'Illumina. Rob Knight, en compagnie de deux collègues américains, vient aussi de recevoir le prestigieux Massry Prize, témoignant l'intérêt de la communauté scientifique pour le microbiome (voir à ce sujet une brève du SST⁹). Rob Knight est aussi à l'origine d'un projet très original d'analyse du microbiome intestinal de la population américaine, basé sur le principe du « crowdsourcing », le projet « American Gut »¹⁰.

III. Quid de la recherche en France

La France est également très investie dans la recherche sur le microbiome. De nombreux instituts de recherche ont décidé de porter leur attention sur ce sujet ces dernières années, particulièrement l'étude du microbiome intestinal.

En 2010, les chercheurs du projet européen **MetaHit** qui regroupait entre autres collaborateurs des équipes de l'Institut National de la Recherche Agronomique (l'INRA a hébergé le projet), du Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) et du Génomoscope ont publié le premier séquençage de l'ensemble des gènes des bactéries composant le tube digestif humain. Ce projet regroupait 14 partenaires – équipes de recherche et industriels - issus de 8 pays¹¹ et a été dirigé par le professeur Stanislav Dusko Ehrlich, éminent chercheur en génétique microbienne. Avec Joël Doré, également directeur de recherche à l'INRA de Jouy-en-Josas, Dusko Ehrlich a obtenu en 2014 le Prix Scientifique

* http://jacobsschool.ucsd.edu/news/news_releases/release.sfe?id=1934

de la Fondation Simone et Cino del Duca pour ses travaux sur le microbiome et la description du métagénome intestinal ¹².

L'**Institut national de la santé et de la recherche médicale** (Inserm) a lancé en 2016 un appel à projets dans le domaine du microbiome humain et animal, selon 4 axes :

- i) les bases génétiques et métaboliques d'une dysbiose
- ii) l'étude des composants de régulation des microbiomes
- iii) l'effet et les interactions des microbiomes locaux avec le microbiome intestinal
- iv) le rôle du microbiome intestinal dans le métabolisme des médicaments et l'efficacité et la tolérance des vaccins

Ce projet transversal réunit 15 équipes Inserm et d'autres établissements partenaires du public et du privé.

L'**Institut National de la Recherche Agronomique** (INRA) est également un acteur majeur de la recherche sur le microbiome en France. L'INRA concentre ses recherches sur deux aspects principaux : le microbiome intestinal et la microbiologie de l'alimentation. Ce dernier thème est traité au sein de l'Institut **Micalis**, unité mixte de recherche associant l'INRA et AgroParisTech. L'objectif de cet institut est d'étudier la microbiologie de l'alimentation en rapport avec la santé. Pour ce faire, l'institut dispose de 350 personnes en charge de l'étude des thématiques suivantes :

- i) l'étude de la physiologie des micro-organismes et des processus biologiques mis en œuvre
- ii) l'étude des micro-organismes présents dans les aliments et leur(s) rôle(s) au sein de ceux-ci
- iii) l'étude des effets bénéfiques pour notre santé des micro-organismes hébergés dans notre corps, en particulier dans notre appareil digestif.

L'INRA coordonne aussi le projet **MétaGénoPolis**, inauguré en 2013 et financé par le Programme Investissements d'Avenir. Il s'agit d'un ensemble de plateformes pour l'analyse à haut débit de milliers d'échantillons intestinaux humains associant une biobanque, des outils de méta-génomique fonctionnelle et quantitative, et une plateforme de vigilance éthique. Ce projet a pour vocation l'établissement de l'impact du microbiome intestinal humain sur la santé et les maladies. Grâce à cette étude, les chercheurs veulent démontrer qu'il est possible de protéger, restaurer, transplanter voire reprogrammer le microbiome intestinal à des fins thérapeutiques ou préventives. Le financement gouvernemental pour le projet est de 19M€.

En 2017, l'**Agence Nationale de la Recherche** (ANR) a lancé un appel à projets cofinancé par la Commission Européenne « Interrelation of the Intestinal Microbiome, Diet and Health », en

collaboration avec 8 autres pays, dont l'objectif est de financer des projets de recherche transnationaux étudiant les relations entre le microbiome intestinal, le régime alimentaire et la santé. Ces projets de recherche recouvrent les thématiques suivantes :

- la compréhension du rôle du microbiome intestinal dans les conditions physiologiques ou dans l'apparition de maladies
- la compréhension des liens entre régime alimentaire et composition et fonctionnement du microbiome intestinal
- l'identification de nouvelles stratégies ciblées sur le microbiome et de nouveaux produits alimentaires pour des applications préventives et thérapeutiques, y compris des régimes alimentaires personnalisés et des aliments particuliers qui agissent en influençant le microbiome intestinal d'individus appartenant à des groupes cibles spécifiques.

IV. Des enjeux économiques

La recherche sur le microbiome constitue un réel enjeu pour les industriels de l'agro-alimentaire et de l'industrie pharmaceutique. Ces dernières années, les investissements dans les entreprises effectuant des travaux de recherche sur le microbiome ont considérablement augmenté (figure 6).

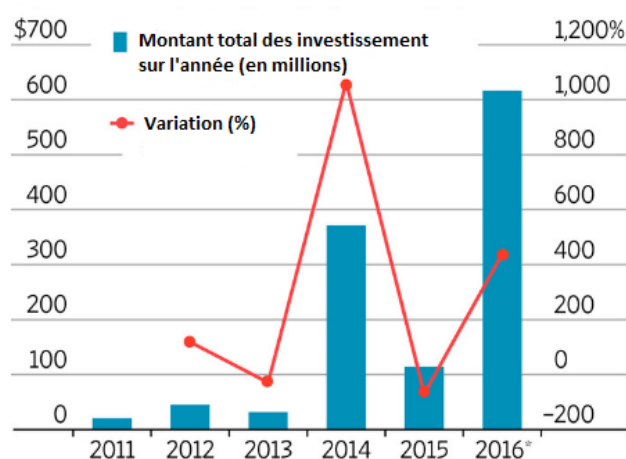


Figure 6 : investissement des capitaux risques dans les entreprises spécialisées dans le microbiome. Crédits : <https://www.wsj.com>

La société d'investissement française Seventure Partners a réalisé à la fin de l'année 2015 une levée de fond de 176M\$ pour leurs capitaux risques « Health for Life Capital », comptant désormais le géant de l'industrie pharmaceutique Novartis parmi ses investisseurs.

En Californie à San Francisco, la société Second Genome Inc a reçu en 2016 une enveloppe de 42,6M\$ provenant des capitaux-risques des grandes entreprises pharmaceutiques Pfizer et Roche. Ces deux exemples confirment une tendance générale. D'autres grandes entreprises, comme Nestlé ou Danone, ont décidé d'investir dans des start-up effectuant des recherches sur le microbiome, conscientes qu'en termes de solutions thérapeutiques, la réponse pourrait se trouver désormais dans l'étude du microbiome. La figure 7 présente à titre d'exemple 24 start-up (dont quelques françaises [Eligo Bioscience, Enterome, TargEDys], la plupart des autres américaines) effectuant des travaux de recherche sur la thématique du microbiome et ayant reçu les financements les plus importants de la part d'investisseurs (géants de la pharmaceutique, sociétés d'investissement...).

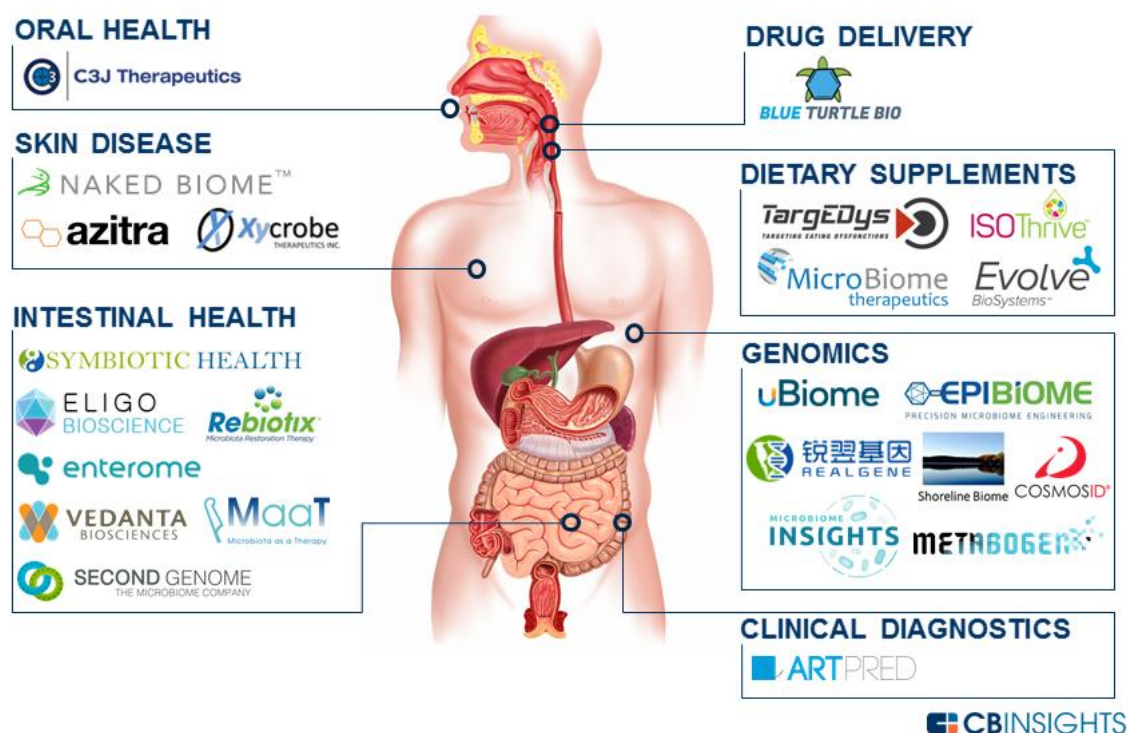


Figure 7 : 24 start-ups dont le cœur de métier est la recherche sur le microbiome – liste non exhaustive –
crédits : <https://www.cbinsights.com>

Ces start-up peuvent être divisées en 7 catégories selon leur thématique principale de recherche :

- **santé orale** : la start-up C3J Therapeutics s'intéresse au développement de nouvelles thérapies pour traiter les infections dentaires. C3J Therapeutics a mis au point une méthode pour cibler sélectivement les bactéries pathogènes causant ces infections sans détruire la totalité de la flore microbienne orale
- **maladies de la peau** : les entreprises cherchent à mettre au point des traitements contre les maladies telles que l'acné, l'eczéma ou la dermatite atopique
- **santé intestinale** : comme nous l'avons vu précédemment, le microbiome intestinal est un des enjeux majeurs de la recherche sur le microbiome : cela se traduit une nouvelle fois par le nombre de start-ups impliquées dans le développement de solutions thérapeutiques en relation avec cette thématique. Les entreprises concernées s'intéressent aux maladies digestives soupçonnées d'être causées par une dysbiose telle que la maladie de Crohn.
- **diagnostic clinique** : la société ARTPred travaille par exemple sur la mise au point d'une technologie pour la prédiction des chances de réussite d'implantation d'un embryon dans l'utérus lors de procédure de fécondation in vitro selon la nature du microbiome uro-génital
- **génomique** : plusieurs sociétés produisent des tests génomiques pour l'identification rapide d'espèces pathogènes au sein du corps humain
- **« drug delivery »** : il s'agit ici de l'utilisation potentielle de micro-organismes comme moyen de transport des principes actifs
- **compléments alimentaires** : étant entendu que les aliments que nous ingérons modulent notre microbiome, certaines start-up se sont intéressées à la production de compléments alimentaires pour modifier sélectivement la flore bactérienne

L'étude du microbiome humain apparaît donc comme un axe majeur de la recherche française et américaine. Derrière ce thème se cachent de nombreux enjeux politique, économique, et de santé publique. Les prochaines années s'annoncent déterminantes dans la mise au point de nouvelles thérapies ciblées, permettant de moduler la flore bactérienne d'un individu sans impacter de manière négative sa composition, en opposition aux traitements classiques et à l'utilisation d'antibiotiques. C'est dans ce contexte que le Service pour la Science et la Technologie de l'Ambassade de France aux Etats-Unis organise un « French-American Innovation Day » sur le thème « The Human Microbiome - Time for Effective Translation » qui aura lieu en mars 2018 à Los Angeles, et réunira de nombreux acteurs académiques et industriels des deux pays¹³.

Références

-
- ¹ <https://www.nap.edu/read/13522/chapter/2>
 - ² <http://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1002533>
 - ³ https://www.researchgate.net/publication/282362814_The_Human_Microbiota_Composition_Functions_and_Therapeutic_Potential
 - ⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528021/pdf/WJG-21-8787.pdf>
 - ⁵ <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-017-1175-y>
 - ⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27058662>
 - ⁷ <https://www.france-science.org/Initiative-de-la-Maison-Blanche-et.html>
 - ⁸ <https://www.france-science.org/Le-Center-for-Microbiome.html>
 - ⁹ <https://www.france-science.org/Le-Massry-Prize-recompense-les.html>
 - ¹⁰ <http://americangut.org/>
 - ¹¹ <http://www.metahit.eu/index.php?id=536>
 - ¹² <http://jobs.inra.fr/A-la-une/Prix-et-distinctions/Les-recherches-sur-le-microbiote-intestinal-primees>
 - ¹³ <http://faid-losangeles.france-science.org/>