

REMISE DU PRIX BENJAMIN DELESSERT

Créé en 1988, le Prix Benjamin Delessert récompense un chercheur de renom pour l'ensemble de ses travaux. Le jury de ce prix est constitué des membres du comité scientifique de l'Institut Benjamin Delessert.

Cette année, le prix Benjamin Delessert est attribué à **Joël Doré**, directeur de recherche à l'Institut INRAE Micalis « Microbiologie de l'alimentation au service de la santé » et directeur scientifique de l'Unité de service MetaGenoPolis, qui offre une expertise unique en métagénomique quantitative et fonctionnelle. Écologiste du microbiote intestinal de formation, il a été pionnier de la métagénomique intestinale. Avec plus de 40 ans de recherche académique et appliquée sur le microbiome, il vise à fournir une meilleure compréhension de la symbiose hôte-microbes vers la nutrition préventive et la médecine de précision de l'humain microbien. Il est coordinateur scientifique de la grande étude « le microbiote français - Le French Gut » initiée en 2022.

Joël Doré est lauréat de l'ERC-Advanced Homo.symbiosus et coordinateur du programme européen Human Microbiome Action. Il est cofondateur et conseiller scientifique des startups MaaT Pharma, NovoBiome et Gut_Microbiome_Testing qui valorisent les recherches sur le microbiome. Membre du conseil d'administration de Gut Microbiota for Health, il coordonne sa plateforme digitale de communication scientifique.

Nourrir et préserver la symbiose humain-microbiote

Joël Doré

Université Paris-Saclay, INRAE, AgroParisTech, MICALIS, MetaGenoPolis, Jouy-en-Josas

Les humains sont microbiens, écosystèmes, symbioses.¹ C'est également le cas pour l'essentiel des eucaryotes vivants sur terre. Chez l'humain, cette relation se construit à partir du moment même de la naissance, où, virtuellement stérile, le nouveau-né fait sa première rencontre avec le monde microbien. Se construit alors une relation intime de tolérance de l'immunité en plein développement vis-à-vis du microbiote qui mature, faisant des 1000 premiers jours une période sensible du parcours de vie. Chaque individu adulte interagit avec 50,000 milliards de bactéries et bien d'autres microbes qui sont présents sur la peau et à toutes les interfaces mucosales de l'organisme, le tube digestif concentrant notre plus grande part microbienne. Nos microbiotes, auxquels nous fournissons « le gîte et le couvert », nous apportent des fonctions essentiellement protectrices, si bien que la relation que les humains entretiennent avec leurs microbiotes est un élément clé du maintien de la santé et du bien-être.²

Pourtant, la symbiose humain-microbiotes est fragile et les changements récents dans nos modes de vie peuvent avoir favorisé une altération de cette symbiose, fréquemment associée à des troubles chroniques et des maladies dont l'incidence augmente, de façon incontrôlée, depuis plusieurs générations. Nous avons ainsi i) changé tout ce qui entoure la naissance, impactant la première rencontre ; ii) opéré une transition nutritionnelle tendant à mettre à jeun nos microbes ; et iii) nous nous sommes exposés à une chimie environnementale toxique. C'est dans ce contexte que la science du microbiote documente aujourd'hui une érosion invisible de nos microbiotes qui accompagne la 6^{ème} extinction bien visible de milliers d'espèces d'insectes, poissons, oiseaux,

mammifères. Et dans nombre d'affections chroniques de nos sociétés modernes, la perte de richesse de nos microbiotes intestinaux s'accompagne de perméabilité intestinale, d'inflammation et de stress oxydant qui peuvent mutuellement s'auto-entretenir en un cercle vicieux.³ Force est même de constater qu'un tel dérèglement peut faire basculer dans un état de pré-maladie ou de maladie, entretenu par des causalités circulaires impossibles à résoudre par les thérapies actuelles qui ne gèrent que les symptômes et le plus souvent de façon organe-centrée.⁴

Il faudra quelques temps pour que la médecine de l'humain-microbien voit le jour, mais à l'instar du dérèglement climatique, également soumis à l'effet de cercles vicieux, la prévention reste de mise et prend même un réel degré d'urgence en matière de santé publique, quand l'OMS prédit qu'une personne sur 4 sera concernée par au moins une maladie chronique et souvent plusieurs à la fois, d'ici 2025.

Une révolution technologique de la science du microbiote s'est opérée depuis 20 ans, conduisant à l'ère de la métagénomique. La caractérisation des microbiotes par séquençage massif, ou métagénomique, a consolidé des observations antérieures sur la diversité du microbiote intestinal et l'hétérogénéité inter-individuelle. Elle a confirmé l'existence d'un petit noyau d'espèces communes et documenté des concepts nouveaux comme les entérotypes, stratifiant la population humaine en quelques grandes écologies intestinales. Elle a enfin confirmé l'existence d'une altération du microbiote dans un grand nombre d'indications cliniques et troubles chroniques, et fait ressortir la faible richesse en gène comme un prédicteur de risque-santé majeur avec une pertinence évidente pour l'aide à la décision dans la prise en charge médicale.⁵

Deux perspectives d'innovations imminentes se présentent ainsi, pour autant que l'on se donne bien comme objectif de cibler l'humain-microbien dans les démarches de nutrition préventive et de thérapie.⁶

Le diagnostic de l'état de la symbiose sera un outil au service d'une médecine intégrant le mode de vie, dès lors que sera à disposition des praticiens un processus permettant la prescription et, via un laboratoire de biologie, la production des données microbiote et hôte positionnant tout individu dans le paysage de la population générale saine et malade. L'évidence de paramètres prédictifs et le potentiel de développement de modèles diagnostics innovants permettront ces avancées, même si l'analyse des données massives exigera, pour un temps, le recours à des compétences spécifiques de data-science et de modélisation. Les verrous identifiés vers la mise en œuvre d'un diagnostic de l'état de la symbiose sont la standardisation des process et les grands nombres, donnant accès à une population et des données de référence solides. Ces deux volets sont couverts notamment à travers des projets d'envergure comme le microbiote français (Iefrenchgut.fr) qui vise à recruter 100,000 volontaires en population générale. La démonstration du bénéfice clinique apporté par la prise en compte du microbiote et de l'état de la symbiose sera déterminante. Il faudra cependant que voit le jour un schéma réglementaire permettant la validation de biomarqueurs, et enfin que se mette en place une formation des praticiens à l'utilisation et la valorisation de ces données nouvelles.

Une prévention et une médecine de l'humain-microbien vont également émerger. Si nos choix de mode de vie ont altéré la symbiose hôte-microbes au point de favoriser l'augmentation épidémique de l'incidence de maladies chroniques dans les économies modernes et émergentes, des pistes robustes de nutrition préventive apparaissent néanmoins. L'épidémiologie documente les effets protecteurs très significatifs du régime méditerranéen dont les caractéristiques rejoignent le concept d'une approche holistique de préservation de la symbiose hôte-microbes à l'aide d'actifs nutritionnels.⁷ Nos travaux récents sur des modèles animaux démontrent le concept de transition critique vers une symbiose durablement altérée et montrent que des actifs alimentaires ciblant tous les leviers d'une symbiose altérée peuvent faire aussi bien qu'un traitement chimique contre la dépression.⁸ Des essais cliniques en cours (ProMood, Ican) visent aujourd'hui à en valider la pertinence chez les patients. Si la nutrition et des compléments basés sur la combinaison d'actifs alimentaires peuvent avoir leur place dans une démarche globale de prévention et d'accompagnement thérapeutique, il reste des contextes d'impasses médicales où

la nutrition ne saura être le recours majeur. Dans ces contextes où la survie du patient est menacée et où la médecine n'a plus de solutions, la reconstruction de la symbiose par le transfert de microbiote fécal peut être une option.

Comme nous l'avons vu, de nombreuses innovations sont attendues des connaissances émergentes sur la symbiose hôte-microbes, pour le diagnostic, pour la nutrition préventive et pour une médecine nouvelle de «l'humain microbien». Dans le domaine de la nutrition préventive, il est rassurant de constater que les options vers lesquelles oriente la science du microbiome peuvent promouvoir la santé des humains mais qu'elles sont également alignées avec les enjeux de durabilité des systèmes vivants et la santé planétaire.

Références :

- 1 Malard F, Doré J, Gaugler B, Mohty M. 2020. Introduction to host microbiome symbiosis in health and disease. *Mucosal Immunology*. 10.1038/s41385-020-00365-4
- 2 Dore J, Ortega Ugalde S. 2023. Human-microbes symbiosis in health and disease, on earth and beyond planetary boundaries. *Frontiers in Astronomy and Space Sciences*. DOI: 10.3389/fspas.2023.1180522
- 3 van de Guchte M, Blottière HM and Doré J. Humans as holobionts: implications for prevention and therapy. 2018. *Microbiome* 6:81 <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0466-8>
- 4 van de Guchte M, Mondot S, Doré J. Dynamic Properties of the Intestinal Ecosystem Call for Combination Therapies, Targeting Inflammation and Microbiota, in *Ulcerative Colitis*. 2021. *Gastroenterology*. 161:1969-. 10.1053/j.gastro.2021.08.057
- 5 Blottiere HM, Dore J. 2016. Impact of newly developed metagenomic tools on our knowledge of the gut microbiota and its role in human health: diagnostic and therapeutic issues. *Med Sci*. 32: 944-951. DOI: 10.1051/medsci/20163211009
- 6 Dore J, Multon MC, Behier JM, Affagard H, Andreumont A, Barthelemy P, Batista R, Bonneville M, Bonny C, Boyaval G, Chamailard M, Chevalier MP, Cordaillat-Simmons M, Cournarie F, Diaz I, Guillaume E, Guyard C, Jouvin-Marche E, Martin FP, Petiteau, D. 2017. Intestinal microbiota: what to expect physiologically and therapeutically? *Therapie*. 72:1-19. DOI: 10.1016/j.therap.2017.01.001
- 7 Guasch-Ferré & Willet. 2021. The Mediterranean diet and health: a comprehensive overview. *J Internal Med*. 290:549–566. doi: 10.1111/joim.13333
- 8 Faucher P, Dries A, Mousset P-Y, Leboyer M, Dore J, Beracochea D. 2022. Synergistic effects of *Lactibacillus rhamnosus* GG, glutamine, and curcumin on chronic unpredictable mild stress-induced depression in a mouse model. *Beneficial Microbes* 13:253-264. <https://doi.org/10.3920/BM2021.0188>