



# Aliment-microbiote-santé ; état de l'art et perspectives

J. Doré\* & H. Blottière

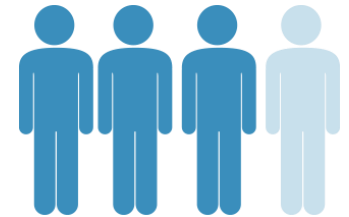
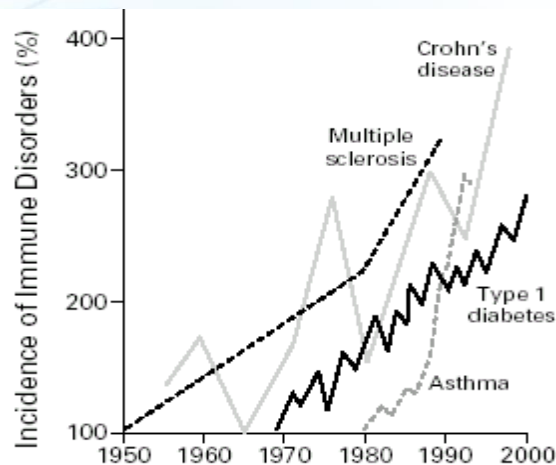
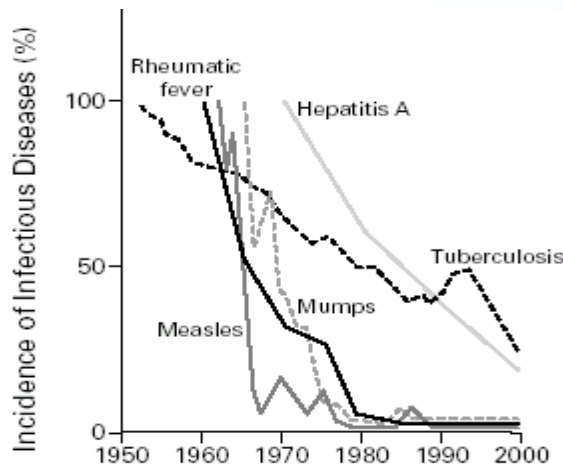
Micalis & MetaGenoPolis, INRA Jouy-en-Josas, France

\* conseil scientifique MaaT-Pharma.com



# Malgré des progrès considérables de la médecine...

les maladies chroniques progressent depuis 60 ans ...

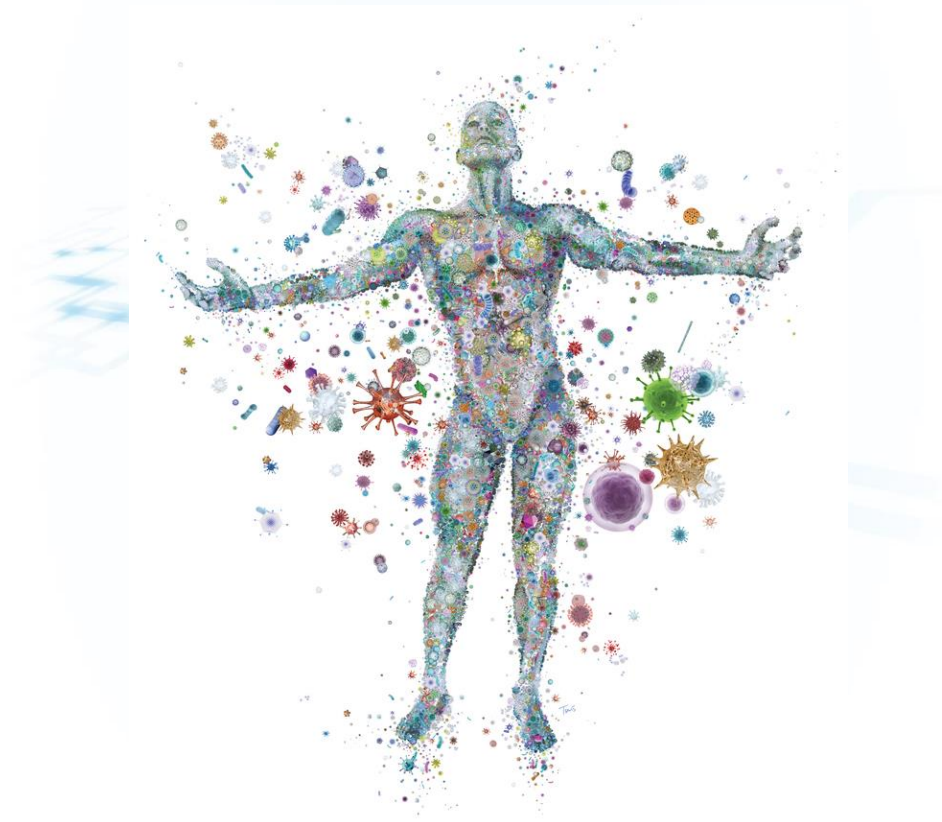


**1 humain sur 4**  
 sera concerné en 2025

... il est urgent de proposer des clés de prévention

*Bach JF, N Eng J Med 2002*

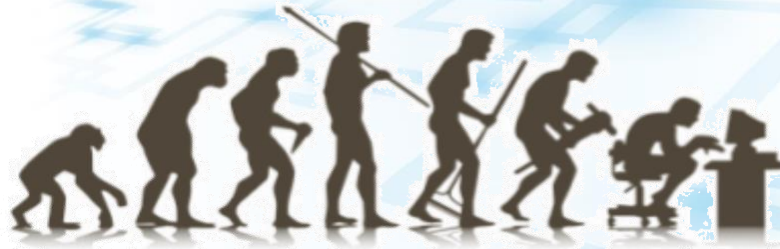
## Qu'avons-nous négligé ?



# Au cours de l'évolution humaine récente...

Nous avons radicalement changé

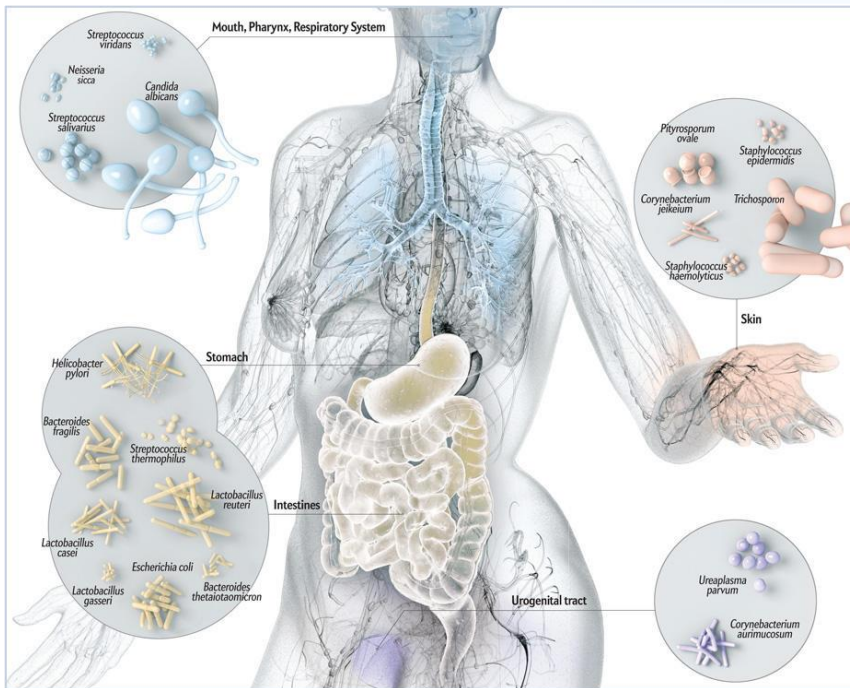
- ✓ Mode et environnement de naissance
- ✓ Nutrition & activités
- ✓ Exposition aux xénobiotiques



en négligeant que l'on est microbien

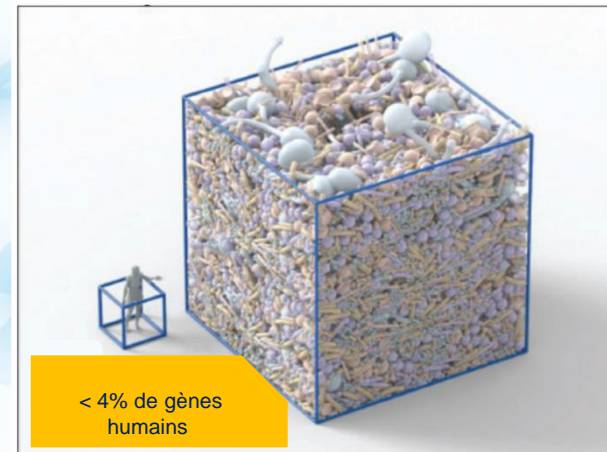
- ✓ > 50% des 'cellules' sont des bactéries
- ✓ > 1 kg de biomasse microbienne
- ✓ 70% sont inconnues (non cultivées)

# L'écosystème humain : une symbiose homme-bactéries



23,000  
gènes humains

600,000  
gènes microbiens\*

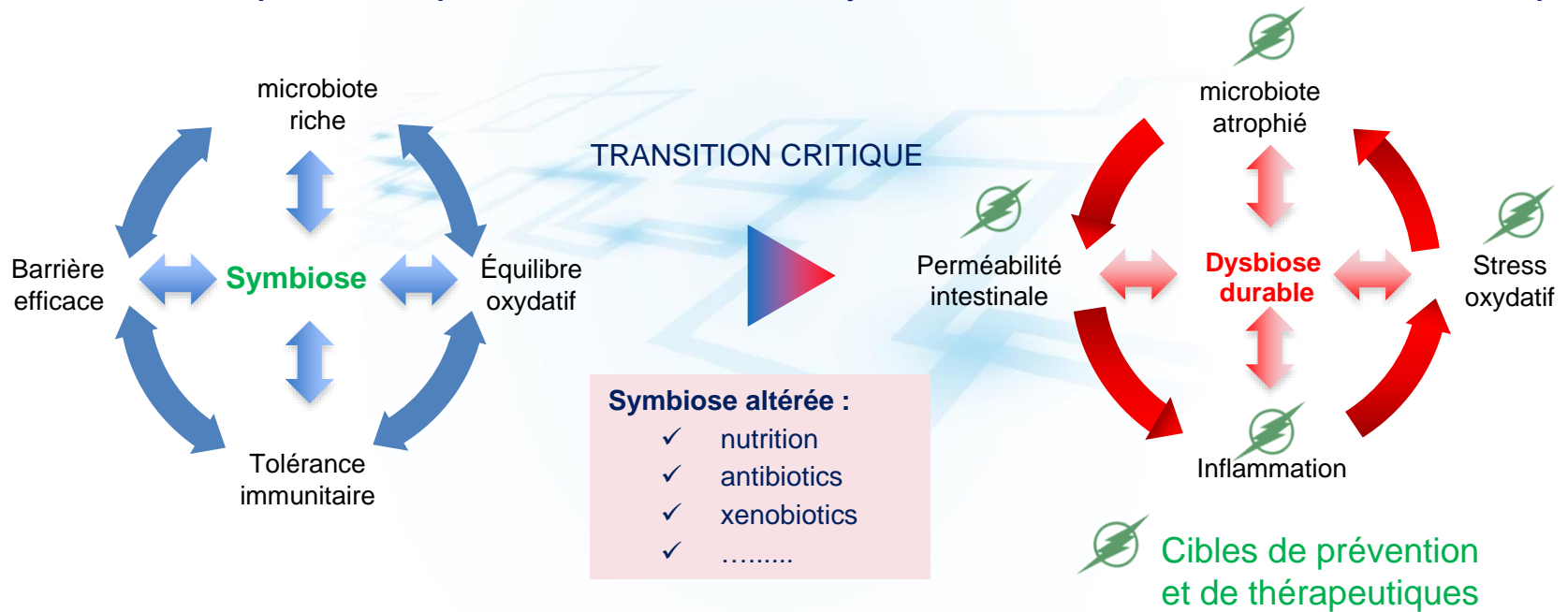


la science du microbiote  
change aujourd'hui le paysage

\* par individu

# Nouveau concept intégrant les dernières découvertes

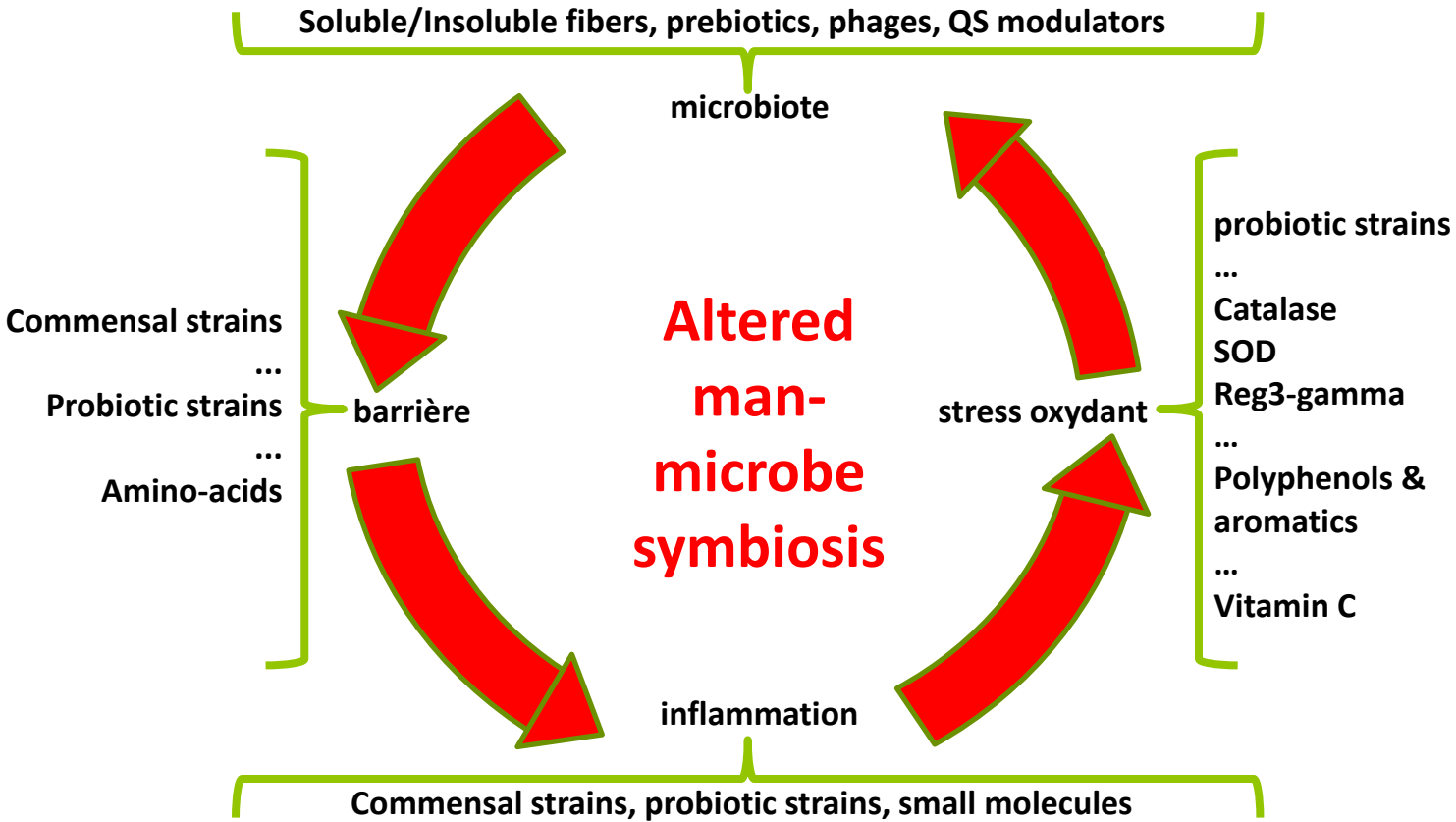
Transition critique\* et rupture durable de la symbiose dans les maladies chroniques



\* Scheffer 2001, Kefi 2014



# Causalités circulaires dans la relation hôte-microbiote : Implications pour la restauration de la symbiose.



# MetaGenoPolis – 4 plateformes intégrées



## CLINICAL STUDIES





# Un hub collaboratif haut-débit, haute résolution



Research partnership  
generating knowledge and  
value

INPUTS: provided by partners

- Biological samples
- Bio-clinical metadata
- Other -omics data



- Sample handling and storage
- Metagenomic data production
- Heterogeneous data integration

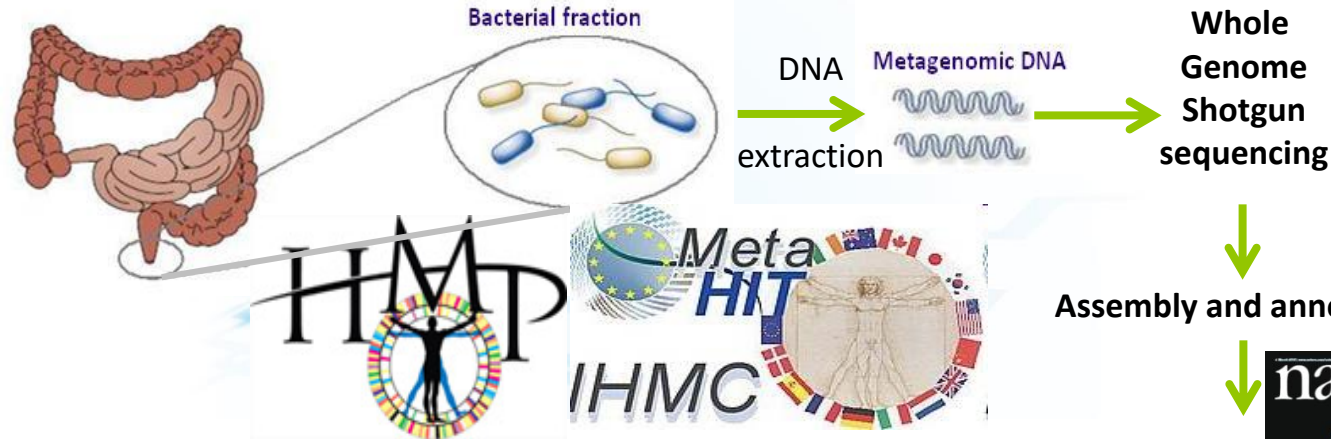
OUTPUTS: elaborated with industrial partners / clinicians

- Associations of microbiome composition and function with parameters relevant for human biology
- Data driven hypotheses and models about the impact of the microbiome on host biology, health and disease

Our strength = **experience** (more than 60 quantitative metagenomics projects to date) and **expertise on microbiome data interpretation** (see landmark papers next stage)

# Metagenome: génomes combinés des microbes dominants

Une révolution technique au tournant du siècle



## Les premières leçons de la métagénomiques intestinales:

Répertoire de gènes Qin *Nature* 2010 ; Li *Nature Biotech* 2014 ; espèces métagenomique Nielsen *Nature Biotech* 2014 ; répertoires de genes souris & porc Xiao *Nat Biotech* 2015, 2016

Organisations écologiques : les enterotypes Arumugam *Nature* 2011 ; integration nutrition, microbiome et metabolome Shoaie *Cell Metabol* 2015 ; Pedersen *Nature* 2016

Dysbiose métagénomique ; signatures diagnostiques ; modèles predictifs.. MICI Sokol *PNAS* 2008, Qin *Nature* 2010, DT2 Qin *Nature* 2012, Obésité Le Chatelier *Nature* 2013, cirrhose du foie Qin *Nature* 2014, & faible richesse en gene comme 'stratifiant-santé' Cotillard *Nature* 2013

Preuve de causalité vivo par transfert de microbiote.. MICI Sokol *PNAS* 2008, Obésité & NASH Rabot *FASEB* 2010, Le Roy *Gut* 2013, cirrhose du foie Llopis *Gut* 2016, dépression Rabot *comm pers.*

# 60+ publications on quantitative & functional Metagenomics

- 2010 : Qin *et al.* Nature , **The human gut reference catalogue**  
2011 : Arumugam *et al.* Nature, **Enterotypes**  
2012 : Qin *et al.* Nature, **Type II Diabetes**  
2013 : Cotillard *et al.* Nature, **Impact of diet on gut microbiome**  
2013 : Le Chatelier *et al.* Nature, **Richness of gut microbes and metabolic ma**  
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**  
2014 : Qin *et al.* Nature, **Human gut microbiome alterations in liver cirrhosis**  
2015 : Xiao *et al.* Nature Biotech, **A mouse gut gene catalogue**  
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**  
2016 : Xiao *et al.* Nature Microbiology, **A pig gut gene catalog**  
2017 : Costea *et al.* Nature Biotech, **Standards for microbiome studies**  
2018 : Routy *et al.* Science, **Microbiome and epithelial cancer immunotherapy**  
2018 : Gopalakrishnan *et al.* Science, **Microbiome and melanoma cancer immunotherapy**



# Merci de votre attention

## InfoBioStat

**S. Dusko EHRlich**

**Nicolas PONS**

Mathieu Almeida

Anne-Sophie ALVAREZ

Ariane BASSIGNANI

**Magali BERLAND**

Kevin DA SILVA

Sébastien FROMENTIN

**Franck GAUTHIER**

Susie GUILLY

Hana JULIENNE

Marie JEAMMET

**Emmanuelle LECHATELIER**

Nicolas MAZIERS

Senthil MURUGAPIRAN

Florian PLAZA ONATE

Florence THIRION

Kevin WEISZER

**Florence HAIMET**

**S. Dusko EHRlich, Joël  
DORE, Hervé BLOTTIERE**

## Sambo

**Joël DORE**

**Florence LEVENEZ**

Mickael CAMUS

Audrey COUVERT

Alexandre EVANS

## MetaFun

**Hervé BLOTTIERE**

**Véronique LEJARD**

Parfait EVOUNA-MENGUE

Amélie GOUDET

Samah SFAXI

## MetaQuant

**S. Dusko EHRlich**

**Hugues ROUME**

**Nathalie Galleron**

**Benoit QUINQUIS**

Gwenolah ANNONAY

Mélina CORDEAU

## Transversal services

**Florence HAIMET**

Anne BONIN

Marine FRAISSANGE

**Anthony DOBEZ**

Caroline LION



Merci pour votre attention

joel.dore@inra.fr  
www.mgps.eu  
www.micalis.fr