Biotech Santé BRETAGNE

Bulletin de veille scientifique et technique **Biosciences**

Numéro spécial Nutrition santé

Février 2025

Eco-industrie | Agro-industrie | Nutrition santé | Cosmétique | Biotech pharma | Technologies médicales | E-santé

Tout au long de l'année, les experts de Biotech Santé bretagne participent à des évènements leur permettant de se ressourcer en termes d'informations scientifiques, techniques, économiques… Dans notre rôle de veilleur, nous avons à cœur de vous transmettre, **vous, adhérent de notre structure**, toute information susceptible de vous intéresser pour comprendre les grandes tendances de demain.

Ce premier Numéro Spécial met en lumière la thématique de la nutrition et du microbiote abordée lors de la journée Nutrition & microbiote du 7 Novembre 2024 à Nantes, organisée par Atlanpole Biothérapies

AU SOMMAIRE

- ***ADLERCREUTZIA EQUOLIFACIENS*, UNE BACTERIE COMMENSALE D'INTERET DANS LES MAFLD**
- **L'IMPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL EN IMMUNO-ONCOLOGIE**
- **NUTRITION ET MICROBIOTE : A L'ORIGINE DES MALADIES CHRONIQUES INFLAMMATOIRES INTESTINALES (MICI) ?**
- **ADDICTION ALIMENTAIRE CHEZ LE PATIENT OBESE : DU PHENOTYPE CLINIQUE ET NEUROCOGNITIF A LA CARACTERISATION BIOLOGIQUE**
- **LE ROLE DE LA NUTRITION LIPIDIQUE DANS LA SANTE MENTALE**
- **ROLE DU MICROBIOME INTESTINAL ET DES TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX DANS LES TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE**
- **MICROBIOTHERAPIE ET SYNDROMES ANXIO-DEPRESSIFS**
- **CONSENSUS MULTIDISCIPLINAIRE SUR L'ÉTAT DES CONNAISSANCES ET LES PERSPECTIVES D'AVENIR POUR LES BIOMARQUEURS EN LIEN AVEC LE MICROBIOME**
- **UNE SUPPLEMENTATION GESTATIONNELLE EN 2'FUCOSYLLACTOSE EST UNE STRATEGIE EFFICACE POUR PREVENIR L'ALLERGIE ALIMENTAIRE**
- **ETUDE DE L'INFLUENCE DE L'AMIDON RESISTANT SUR LE MICROBIOTE HUMAIN ET LA REPONSE IMMUNITAIRE PAR DES APPROCHES *IN VITRO* COMPLEMENTAIRES**
- **PREVENIR LES EFFETS SECONDAIRES DE CHIMIO-THERAPIES EN ONCOLOGIE DIGESTIVE AVEC UN COMPLEMENT ALIMENTAIRE EXTRAIT DE MICROALGUE, TESTE CLINIQUEMENT**

RESUME D'INTERVENTION

⋉ *ADLERCREUTZIA EQUOLIFACIENS*, UNE BACTERIE COMMENSALE D'INTERET DANS LES MAFLD

Mots-clés : DYSBIOSE, MAFLD, MALADIE DU FOIE, BACTERIE, BIOTHERAPIE, MEDICAMENT

La stéatose hépatique associée au dysfonctions métaboliques (MAFLD) touche environ 20 à 40 % de la population adulte dans les pays à revenus élevés. Elle constitue désormais l'une des principales indications de transplantation hépatique et peut conduire à un carcinome hépatocellulaire. Le lien entre la dysbiose du microbiote intestinal et les MAFLD est désormais clairement établi. En analysant le microbiote intestinal par métagénomique «shotgun», l'équipe d'Hervé Blottière - Directeur de l'UMR Physiopathologie des Adaptations Nutritionnelles de l'INRAE de Nantes Université - a observé que, par rapport aux témoins sains, *Adlercreutzia equolifaciens* était appauvri chez les patients souffrant de maladies du foie. Son abondance diminue au fur et à mesure de l'évolution de la maladie et finit par disparaître dans les derniers stades, indiquant une forte association négative avec la gravité de la maladie. De plus, elle a montré qu'*A. equolifaciens* possède des propriétés anti-inflammatoires, à la fois *in vitro* sur des cellules épithéliales intestinales et des hépatocytes et *in vivo* dans un modèle humanisé de MAFLD. Par conséquent, les résultats démontrent que le lien fort entre la sévérité de la MAFLD et l'absence d'*A. equolifaciens* est lié à ses propriétés anti-inflammatoires. Ainsi, contrebalancer la dysbiose avec cette bactérie pourrait être une stratégie biothérapeutique prometteuse pour les maladies du foie.
A noter que cette découverte a fait l'objet d'un brevet dont la licence d'exploitation a été prise par Novobiome, une start-up de la biotech, qui souhaite en faire une bactérie-médicament.

➧ *Voir la source*

⋉ L'IMPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL EN IMMUNO-ONCOLOGIE

Mots-clés : BIOMARQUEUR, CANCER; INTESTIN, IMMUNOTHERAPIE, MICROBIOTE

Les biomarqueurs et les interventions ciblées sur le microbiote sont des stratégies prometteuses en immuno-oncologie. Cependant, comme le précise le Dr Carolina Alves Costa Silva - oncologue médicale et chercheuse en immuno-oncologie -, « nous manquons d'outils de diagnostic de la dysbiose intestinale pour une utilisation en routine clinique ». En effet, les méthodes standard actuelles d'évaluation de la composition du microbiote intestinal sont coûteuses et chronophages. La cancérogénèse induit une iléopathie de stress et une dysbiose intestinale participant à la progression du cancer. Les antibiotiques à large spectre entraînent également une dysbiose intestinale dominée par des bactéries tolérogènes. Ces bactéries sont impliquées dans l'inhibition des molécules d'adhésion cellulaire de la muqueuse iléale 1 (MAdCAM-1) et la migration des lymphocytes immunosuppresseurs de l'intestin vers la tumeur, favorisant ainsi la progression de la tumeur et la résistance au traitement par blocage des points de contrôle immunitaires (ICB) sur modèles murins de cancer. Par ailleurs, un niveau plus faible de MAdCAM-1 soluble en début de traitement par ICB a été associé à la prise d'antibiotiques, à une dysbiose intestinale indépendante des antibiotiques et à de plus mauvais résultats thérapeutiques sur plusieurs cohortes de patients.
Ces résultats suggèrent que MAdCAM-1 pourrait être un bon indicateur de la dysbiose intestinale et aider à sélectionner les patients les plus susceptibles de bénéficier d'une intervention centrée sur le microbiote. Plus globalement, une meilleure compréhension du rôle du microbiote ouvre des opportunités pour le développement des stratégies de prévention et de traitement du cancer.

➧ *Voir la source*

⋉ NUTRITION ET MICROBIOTE : A L'ORIGINE DES MALADIES CHRONIQUES INFLAMMATOIRES INTESTINALES (MICI) ?

Mots-clés : MALADIE CHRONIQUE, INTESTIN, MICROBIOTE, MODE DE VIE, NUTRITION

L'origine des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) demeure à ce jour incomprise. Il est communément admis qu'elles naissent d'une interaction pathologique entre l'hôte (susceptibilité génétique) et son environnement. En effet, les études épidémiologiques montrent clairement que ce sont des maladies liées au

'mode de vie occidental'. Mais, qu'est ce qui dans ce mode de vie est déterminant ? En particulier, le microbiote intestinal (MI) joue-t-il un rôle ? Comment l'établissement de ce MI peut influencer la prédisposition d'un individu à développer une MICI ? A travers des études épidémiologiques et des modèles animaux, le Dr Alexis Mosca, du Service de Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques du CHU Robert Debré de Paris, montre quels sont les facteurs protecteurs (allaitement maternel, environnement 'vert') ou au contraire défavorables (antibiotiques, tabac, infections précoces) qui modulent ce risque. Il préconise également des conseils pour savoir comment agir sur cet environnement et en particulier par la nutrition et la modulation du MI, pour prévenir et traiter les MICI.

Voir la source

⋉ ADDICTION ALIMENTAIRE CHEZ LE PATIENT OBESE : DU PHENOTYPE CLINIQUE ET NEUROCOGNITIF A LA CARACTERISATION BIOLOGIQUE

Mots-clés : OBESITE, TROUBLE DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE, ETUDE, METABOLOMIQUE, CERVEAU, NEURO-IMAGERIE

L'obésité, une maladie pandémique, est souvent liée aux troubles du comportement alimentaire (TCA) tels que l'hyperphagie boulimique et l'addiction alimentaire (AA). Une meilleure compréhension de l'AA chez les personnes obèses pourrait améliorer leur prise en charge. Ronan Thibault, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier dans le service Nutrition du CHU de Rennes et dans le Laboratoire NuMeCan – INSERM/INRAE, présente les résultats d'une étude récente qui montre que 40 % des patients obèses sévères sont touchés par l'AA, sans phénotype clinique distinct (Som *et al*., 2022). Sur 192 patients, 18 % ne présentent aucun symptôme d'AA, alors que 24 % rapportent une détresse importante et 25 % une altération sociale et professionnelle.
Une autre étude, utilisant l'IRMf auprès de 40 femmes obèses, révèle que l'AA est associée à une faible activation du striatum dorsal et du gyrus pré-central en réponse à des images d'aliments appétissants (Coquery *et al.,* 2024). Les patientes avec AA présentent également une connectivité perturbée entre les régions cérébrales de la motivation et du contrôle inhibiteur. Cette étude établit également un lien entre AA et hyperphagie boulimique, mais non avec les symptômes d'anxiété ou de dépression.
Des analyses métabolomiques et de microbiote révèlent que les patientes avec AA ont des niveaux élevés d'acides gras saturés et monoinsaturés, mais moins de tyrosine, précurseur de la dopamine, sans différence notable de microbiote (Renaud *et al.,* 2024). Les futures recherches visent à associer neuro-imagerie, microbiote et métabolomique pour identifier des corrélations spécifiques. Ces résultats soulignent l'importance de détecter l'AA chez les obèses sévères (IMC >35) et le besoin d'une thérapie individualisée pour renforcer les réponses cérébrales et améliorer les comportements alimentaires.

Voir la source 1 *Voir la source 2*

⋉ LE ROLE DE LA NUTRITION LIPIDIQUE DANS LA SANTE MENTALE

Mots-clés : CERVEAU, TROUBLES MENTAUX, AGPI, AXE INTESTIN-CERVEAU

Des découvertes récentes suggèrent que les lipides jouent un rôle actif dans le fonctionnement du cerveau et le comportement, et que des perturbations de l'homéostasie lipidique contribuent aux maladies neuropsychiatriques et neurodégénératives. Bien qu'ils constituent une part importante du cerveau, le rôle des lipides dans le fonctionnement cérébral reste encore peu étudié. Notamment, les avancées en spectrométrie de masse (SM), en lipidomique et dans l'étude des profils lipidiques dans diverses populations atteintes de troubles cérébraux, y compris ceux souffrant de problèmes mentaux, ont mis en évidence des voies lipidiques dysrégulées dans les états pathologiques. En particulier, les acides gras polyinsaturés (AGPI) et leurs métabolites (oxylipines, endocannabinoïdes) sont influencés par l'apport alimentaire d'AGPI et pourraient être impliqués dans plusieurs maladies neuropsychiatriques et neurodégénératives. Cependant, les mécanismes moléculaires et cellulaires sous-jacents aux effets comportementaux des AGPI alimentaires sont encore mal compris. C'est pourquoi, Sophie Layé - Directrice de Recherche en Neurobiologie et Nutrition à l'Institut NutriNeuro à l'INRAE de L'Université de Bordeaux - étudie les mécanismes moléculaires et cellulaires qui sous-tendent les effets comportementaux des AGPI et de leurs métabolites dans le cerveau, ainsi que l'axe intestin-cerveau. Elle analyse les différentes approches ciblant les voies lipidiques, qu'elles soient génétiques ou pharmacologiques, et leur contribution à la compréhension de la composition du microbiote, de la signalisation des AGPI dans les processus neuro-inflammatoires et de la neurotransmission. Cela est particulièrement crucial, car les pathologies associées aux altérations de la neurotransmission et aux processus neuro- inflammatoires augmentent, notamment en raison des problèmes de santé mentale.

Voir la source 1 *Voir la source 2* *Voir la source 3*

⋉ ROLE DU MICROBIOME INTESTINAL ET DES TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX DANS LES TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE

Mots-clés : AUTISME, MICROBIOTE INTESTINAL, AXE INTESTIN-CERVEAU, MODELE PRE-CLINIQUE

Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) est un trouble neurodéveloppemental qui se caractérise par deux altérations majeures du comportement (défaut d'interactions sociales et de la communication, comportements répétitifs et restreints). Cette dyade autistique s'accompagne également d'un large panel de comorbidités dont les troubles gastro-intestinaux (GI). Plus fréquents chez les individus avec un TSA, les troubles GI sont de plus en plus corrélés à la sévérité des symptômes comportementaux. Le microbiote intestinal, hébergé au sein de l'intestin, apparait également modifié chez les individus avec un TSA. Grâce à l'approche de transfert de microbiote fécal, Justine Marchix, de l'unité de recherche TENS -The Enteric Nervous System in Gut and Brain Disorders- de l'INSERM de Nantes a étudié comment les troubles GI chez les individus avec un TSA peuvent altérer le microbiote intestinal et impacter l'axe intestin-cerveau dans un modèle pré-clinique. Chez les souris receveuses du microbiote d'individus avec un TSA et des troubles GI, il est observé une altération du transit colique, différente selon les troubles du transit du donneur (constipation, diarrhée). Au niveau du comportement, la présence de troubles GI induit une modification du comportement social des souris et ce, en fonction du type de transit du donneur. Ces données renforcent le rôle du microbiote intestinal dans le TSA et appellent à une stratification des troubles GI dans l'évaluation des symptômes comportementaux.

➧ *Voir le site du laboratoire*

⋉ MICROBIOTHERAPIE ET SYNDROMES ANXIO-DEPRESSIFS

Mots-clés : DEPRESSION, ANXIETE, AXE MICROBIOTE-INTESTIN-CERVEAU, MICROBIOTHERAPIE MULTI-CIBLE, ETUDE CLINIQUE

Les troubles dépressifs caractérisés (TDC) sont un enjeu majeur de santé publique, représentant la première cause de morbidité mondiale depuis 2017, selon l'OMS, avec 300 millions de personnes touchées. Bien que les antidépresseurs soient la norme, leur efficacité dépend de la gravité des symptômes. Ils apportent des améliorations significatives en cas de dépression sévère, mais peu de changements pour des formes légères à modérées. En première ligne, ils induisent une réponse favorable dans seulement la moitié des cas et permettent une rémission clinique dans moins d'un tiers des cas. De plus, 20 à 30% des patients sont résistants aux traitements disponibles, tandis que les effets secondaires sont fréquents et parfois graves, notamment lors de l'arrêt. L'axe microbiote-intestin-cerveau, une voie de communication entre l'intestin et le cerveau, est influencé par le stress et le mode de vie, pouvant entraîner une dysbiose, une hyperperméabilité intestinale et une inflammation. Les études sur l'effet des probiotiques chez les patients atteints de TDC sont hétérogènes. Utiliser uniquement des probiotiques semble insuffisant, car la dysbiose s'accompagne souvent d'une dysimmunité et d'une activation de processus inflammatoires et oxydants. Une approche ciblée sur plusieurs mécanismes physiopathologiques pourrait offrir une réponse plus rapide et durable. Dans ce contexte, le Dr Pierre-Yves Mousset - Président Directeur de Gynov à Bordeaux - propose une microbiothérapie multi-cibles à base de *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG glutamine et curcumine, fondée sur des études antérieures ayant montré des effets bénéfiques sur l'anxiété, la dépression, et le maintien d'un microbiote sain. Dans un modèle préclinique de syndrome anxio-dépressif, cette formule brevetée a démontré une efficacité comparable à celle d'un antidépresseur injectable de référence. Une étude clinique en conditions réelles est en cours pour évaluer la place de cette nouvelle approche dans la prise en charge des TDC.

➧ *Voir la source*

⋉ CONSENSUS MULTIDISCIPLINAIRE SUR L'ÉTAT DES CONNAISSANCES ET LES PERSPECTIVES D'AVENIR POUR LES BIOMARQUEURS EN LIEN AVEC LE MICROBIOME

Mots-clés : MICROBIOME, BIOMARQUEUR, ENQUÊTE, RECHERCHE COLLABORATIVE, PRATIQUE CLINIQUE

Bien que de nombreuses signatures microbiennes aient été associées à divers contextes physiopathologiques, notamment les maladies non transmissibles et la réponse thérapeutique, aucun biomarqueur basé sur le microbiome n'est intégré dans la pratique clinique à ce jour. Le consortium « Human Microbiome Action » a mené une enquête Delphi visant à établir un consensus sur les défis et priorités de la recherche dans ce domaine. 307

experts ont été invités à participer, avec 114 répondants lors du premier tour, dont 93 ont participé au second et dernier tour. Selon Julie Rodriguez, chef de projet chez Pharmabiotic, les résultats de l'enquête confirment la confiance des experts quant au potentiel des biomarqueurs liés au microbiome pour évaluer le risque de développer une maladie, poser un diagnostic ou prédire la réponse à certains traitements. Cependant, l'absence de standardisation des méthodes analytiques pour les études sur le microbiome est un obstacle majeur à leur qualification. Les experts soulignent la nécessité de développer des outils standardisés et validés pour leur intégration dans les analyses cliniques. Un manque de sensibilisation aux standards et matériaux de référence disponibles et à leurs avantages freine leur adoption. La mise en œuvre clinique de ces biomarqueurs dépendra du développement de tests moléculaires rapides, fiables et validés. Cette étude ouvre la voie à des initiatives de recherche collaborative, essentielle pour surmonter ces défis et accélérer l'intégration des biomarqueurs microbiens en pratique clinique dans un futur proche.

Voir la source

⋉ UNE SUPPLEMENTATION GESTATIONNELLE EN 2'FUCOSYLLACTOSE EST UNE STRATEGIE EFFICACE POUR PREVENIR L'ALLERGIE ALIMENTAIRE

Mots-clés : ALLERGIE ALIMENTAIRE, MICROBIOTE, OLIGOSACCHARIDE DU LAIT HUMAIN, SYSTEME IMMUNITAIRE, PROTECTION

Les allergies alimentaires (AA) peuvent survenir au cours des premiers mois de la vie et sont liées à des dysfonctionnements de 3 systèmes biologiques : le système immunitaire, le microbiote et les barrières épithéliales, conduisant à l'échec de la tolérance immunitaire. L'alimentation maternelle pendant la grossesse a un impact majeur sur le développement de ces 3 systèmes. Les oligosaccharides du lait humain (HMO) sont capables de moduler le système immunitaire, de renforcer la barrière intestinale et de façonner le microbiote intestinal des nourrissons. En plus d'être présents dans le lait humain, les HMO se trouvent également dans le sang, l'urine et le liquide amniotique des femmes enceintes. Il a été émis l'hypothèse qu'une supplémentation gestationnelle en 2'-Fucosyllactose (2'-FL), le principal HMO, pourrait induire une empreinte microbienne et immunitaire spécifique, protégeant ainsi les enfants de l'AA. L'équipe de Carole Brosseau de l'Unité BIA de l'INRAE de Nantes a ainsi démontré dans un modèle murin que la supplémentation gestationnelle en 2'-FL permettait une protection complète contre l'AA chez la descendance avec une abrogation totale des symptômes de l'AA. Cette protection est associée à une empreinte microbienne et immunitaire spécifique ainsi qu'à un renforcement de la barrière intestinale chez les petits.

Voir la source

⋉ ETUDE DE L'INFLUENCE DE L'AMIDON RESISTANT SUR LE MICROBIOTE HUMAIN ET LA REPONSE IMMUNITAIRE PAR DES APPROCHES *IN VITRO* COMPLEMENTAIRES

Mots-clés : BLE ENRICHI, PANIFICATION, AMIDON RESISTANT, MICROBIOTE, ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE, ACTIVITE ANTIOXYDANTE

Dans un contexte nutritionnel recommandant d'augmenter la part de fibres dans l'alimentation humaine, Limagrain a développé un blé enrichi en amylose permettant de générer des produits boulangers enrichis en amidon résistant de type 3 (RS3). L'équipe de Sylvain Denis de l'unité MEDIS de l'INRAE à l'Université Clermont-Auvergne, a évalué *in vitro* les potentiels effets bénéfiques du RS3 une fois digéré au niveau du colon, en combinant deux modèles d'étude : un système dynamique de simulation de l'environnement colique (ARCOL) et les leucocytes comme modèle de marqueurs sanguins de l'inflammation et de mesure d'activité anti-oxydante. Après 7 jours d'exposition à l'environnement colique, le RS3 augmente la production des principaux acides gras à chaine courte (notamment celle du butyrate) et des gaz coliques. Ces effets sont similaires à ceux de l'inuline, avec des variations selon le donneur du microbiote. Il modifie les profils bactériens avec en particulier une augmentation de l'abondance relative des genres *Ruminococcus* (identique à l'inuline) et *Blautia* (plus important avec RS3 qu'avec l'inuline) perçus comme bénéfiques pour la santé. En revanche, l'addition de RS3 ou d'inuline ne stimule pas davantage les activités anti-inflammatoire et anti-oxydante des surnageants de culture sur les leucocytes, comparativement à celles enregistrées avec le milieu colique non supplémenté. Ces résultats soulignent néanmoins l'intérêt de cette nouvelle céréale qui présenterait certains bénéfices sur la santé humaine.

Voir le site du laboratoire

⋊ PREVENIR LES EFFETS SECONDAIRES DE CHIMIO-THERAPIES EN ONCOLOGIE DIGESTIVE AVEC UN COMPLEMENT ALIMENTAIRE EXTRAIT DE MICROALGUE, TESTE CLINIQUEMENT

Mots-clés : ONCOLOGIE DIGESTIVE, EXTRAIT DE MICROALGUE, PREVENTION, NEUROPATHIE, ETUDE CLINIQUE

En Europe, plus de 500 000 personnes sont diagnostiquées chaque année avec un cancer digestif. Environ un tiers d'entre elles reçoivent une chimiothérapie à base d'oxaliplatine, associée à des effets indésirables, dont une neuropathie périphérique (CIPN) marquée par des douleurs et des troubles sensoriels variables. Cette toxicité neurologique compromet la qualité de vie des patients et, dans plus de 40 % des cas, entraine une réduction de dose, voire l'arrêt du traitement, compromettant ainsi son efficacité. Les solutions actuelles sont limitées à la gestion de la douleur, le mécanisme exact de la CIPN restant mal compris. On sait toutefois que la toxicité de l'oxaliplatine induit une surproduction de radicaux libres (ROS), affectant le fonctionnement et la survie des cellules nerveuses.
Dans ce contexte, Olivier Lépine, directeur scientifique et technique d'Algosource, indique que leurs extraits de microalgues, capables d'activer des mécanismes antioxydants, montrent un potentiel pour prévenir la CIPN. L'étude SPIROX, en double aveugle contre placebo a validé ce potentiel, renforçant les observations cliniques. Le CHU de Nantes a ensuite lancé en 2021 l'étude PROPERTY, première étude clinique utilisant des extraits de microalgues pour le soin de support en oncologie. Avec les premiers patients recrutés en 2022, cette étude ouvre de nouvelles perspectives pour des approches non médicamenteuses dans l'accompagnement des patients atteints de cancer, offrant des options complémentaires dans leur parcours de soin.

Voir la source 1 *Voir la source 2*

Bulletin de veille scientifique et technique en biosciences

Coordination : Delphine PIROT - Chargée d'Etudes et de Veille
delphine[at]biotech-sante-bretagne.fr

Rédaction : Régine BRIELLE – Delphine PIROT

Mise en page : Biotech Santé Bretagne