

Amélioration de la santé intestinale des nouveau-nés et nourrissons grâce à la modification du microbiome au moyen de bactériophages

Grand Challenges Explorations Session 16
Septembre 2015

Notre opportunité

Un faisceau de preuves croissant suggère que de bonnes fonctions intestinales dans la petite enfance jouent un rôle important pour la santé à l'âge adulte. La charge d'entéropathogènes, par exemple, est mise en cause dans l'apparition de la dysfonction entérique environnementaleⁱ (DEE, également connue sous le nom d'entéropathie environnementale), laquelle entraîne à son tour des retards de croissance.^{1,2} Ce trouble, caractérisé en général par une réduction du taux de croissance linéaire, est anormalement répandu dans les pays en voie de développement et associé à de nombreuses pathologies dont notamment l'absence de réaction aux vaccins oraux, à des déficits cognitifs, à des maladies métaboliques et à la morbidité périnatale intergénérationnelle.^{1,3,4}

Il est également de plus en plus évident que le microbiome intestinal des nouveau-nés et des nourrissons joue un rôle important pour la santé intestinale et par conséquent de développement de l'enfant. Le rôle du microbiome intestinal est corroboré, par exemple, par des études qui ont remarqué des divergences considérables entre les microbiomes d'enfants qui ont connu des événements vitaux différents, comme l'allaitement maternel ou artificiel, la naissance par voie basse ou par césarienne, et l'exposition à des pathogènes dans l'environnement, y compris ceux qui provoquent la diarrhée.⁵ En outre, le microbiome influence la santé intestinale par d'autres mécanismes comme la signalisation immunitaire, l'émission de toxines, l'utilisation des nutriments et la modification des caractéristiques physiques de la paroi intestinale (y compris de la fonction de protection de la muqueuse et l'intégrité de la paroi).^{5,6}

Des efforts sont en cours pour corriger les facteurs exogènes qui influencent les fonctions intestinales (comme l'assainissement, la promotion de l'allaitement maternel exclusif et l'administration de nutriments probiotiques), mais il est difficile de modifier le microbiome intestinal sur la base d'une hypothèse de travail et de façon rationnelle, fiable et *précise* avec ces méthodes. L'utilisation d'antibiotiques, quoiqu'utile pour traiter la progression des infections bactériennes pathogènes aiguës, peut mener à une résistance aux antibiotiques, est difficile à administrer dans les milieux démunis et détruit souvent la flore intestinale commensale. C'est pourquoi nous recherchons une façon innovante de manipuler et d'évaluer le microbiome intestinal des nouveau-nés et des nourrissons, notamment dans le but de réduire la dysfonction entérique environnementale dans les milieux démunis.

Le défi

Pour pouvoir modifier avec précision le microbiome intestinal, il faut comprendre les interactions du microbiome avec l'hôte, notamment la dynamique démographique, les mécanismes d'absorption des nutriments et de signalisation, la progression pathologique et la stabilité d'un écosystème extrêmement complexe en cas de perturbation. La mise au point d'un outil pour effectuer des perturbations ciblées des communautés microbiennes des nouveau-nés et nourrissons permettrait de lancer de telles études. Les difficultés sont encore plus redoutables pour le traitement parce qu'il faut perturber le microbiome

de façon ciblée et puissante (par exemple pour éviter l'apparition d'une résistance) avec une incidence négative nulle ou minimale sur l'hôte.

Les stratégies à base de bactériophages peuvent surmonter un grand nombre de ces obstacles parce qu'elles visent des pathogènes particuliers sans interaction directe avec les cellules eucaryotes. Il existe peut-être également des façons de lutter contre l'apparition de la résistance bactérienne au bactériophage administré dans la mesure où cette intervention est faisable. Mais la recherche sur l'élaboration de traitements à base de bactériophages a en grande partie cessé depuis l'avènement des antibiotiques modernes. *À l'occasion de cet appel à propositions, la Fondation Bill & Melinda Gates entend tirer avantage des progrès réalisés au cours des décennies récentes dans le domaine de la biotechnologie, notamment le séquençage à haut débit, la synthèse de gène, les technologies « -omiques » de pointe et la biologie de systèmes pour développer un outil à base de bactériophage afin d'étudier, de modifier et à terme de promouvoir de bonnes fonctions intestinales grâce à un microbiome intestinal sain – en complément des approches nutritionnelles et chimiothérapeutiques.*

Ce que nous recherchons :

L'objectif de ce thème est d'appuyer toutes les phases d'élaboration d'outils à base de bactériophages pour étudier les effets du microbiome intestinal sur l'apparition de la dysfonction entérique environnementale chez les enfants dans les milieux démunis.

*Les sujets de recherche sous-représentés dans les sessions de financement antérieurs, et qui **présentent donc un intérêt particulier** sont les suivants :*

- La pharmacocinétique et la pharmacodynamique des thérapies par les phages : dans quelle mesure l'élimination des pathogènes est-elle complète et à quelle échéance ?
- La combinaison d'expérimentations empiriques « soustractives » dans des systèmes-modèles, avec des technologies « -omiques » et des modélisations informatiques peuvent contribuer à comprendre les implications d'une perturbation aiguë de la flore microbienne, de la présence de nouveaux bactériophages à haute concentration, de l'émission d'endotoxines, etc. Ceci pourrait comprendre des études modélisant :
 - La réponse de la flore microbienne (p. ex., par analyse métagénomique).
 - La réponse immunogénique de l'hôte (p. ex., par analyse transcriptomique).
 - Les signaux chimiques dans la flore microbienne et entre la flore microbienne et l'hôte (p. ex., par analyse métabolomique).

Exemples de ce que nous envisagerons de financer :

- **Les approches au niveau des systèmes satisfaisant un grand nombre des critères ci-dessous nous intéressent tout particulièrement.**
- Études visant à utiliser des bactériophages pour comprendre les principes *mécanistes* et/ou dynamiques qui sous-tendent la santé et la pathologie du microbiome hôte, surtout en cas de perturbation aiguë.
- Stratégies d'atténuation de l'évolution de la résistance aux pathogènes microbiens aux bactériophages introduits.
- Modulation/optimisation de la persistance et/ou de l'efficacité des bactériophages dans l'intestin du nouveau-né et/ou du nourrisson.

- Conception de modèles animaux pertinents pour la modélisation et les études d'efficacité des bactériophages.
- Élaboration de préparations bactériophages limitant ou éliminant l'exposition de l'intestin aux endotoxines provenant de la préparation elle-même et de la lyse bactérienne.
- Propositions identifiant les risques réglementaires pour les outils ou thérapies à base de bactériophages, et mettant en avant des *solutions techniques* précises pour atténuer ces risques.
- Sélection et/ou ingénierie de bactériophage ou combinaison de bactériophages ciblant des pathogènes particuliers.

*Les propositions **doivent** satisfaire toutes les conditions suivantes :*

- Les stratégies faisant appel à l'utilisation de bactériophages tempérés doivent inclure une discussion sur l'atténuation de l'immunité du lysogène à la surinfection et à la transduction généralisée.
- Présenter une hypothèse claire et vérifiable expliquant comment l'innovation améliorera de façon quantifiable les fonctions intestinales, atténuera la dysfonction entérique environnementale ou éclairera/permittra aux stratégies futures de le faire.
- Présenter les grandes lignes d'un plan clair de quantification et d'évaluation pour chaque composante.
- Être pertinentes pour les intestins des nouveau-nés et nourrissons de moins de deux ans.
- Être pertinentes pour le monde en voie de développement, surtout en ce qui concerne les coûts. Ceci comprend les coûts de préparation, la livraison, la stabilité, l'administration, etc.

Nous n'envisagerons pas de financer :

- Les idées qui ne sont pas directement pertinentes pour les pays en voie de développement.
- Les idées sans hypothèse et paramètres clairement articulés et vérifiables.
- Les analyses documentaires ou les études de marché.
- Les améliorations marginales aux technologies existantes.
- Les propositions, ou parties de propositions, visant l'adoption à grande échelle de préparations ou d'activités commerciales qui existent déjà.
- Les idées concernant des maladies non directement liées à l'entéropathie environnementale.
- Les études couvrant *uniquement* la bioéthique et/ou les questions de réglementation. Les candidats s'intéressant à ces domaines devraient travailler en partenariat avec d'autres intervenants.
- Les applications proposant *uniquement* un dépistage ou une sélection.
- Les stratégies n'utilisant pas de bactériophages.
- Les stratégies visant à éliminer des pathogènes *sans* tenir compte de (1) la dynamique du microbiome, (2) l'évolution de la résistance et (3) des conséquences pour les fonctions intestinales.
- Les stratégies antibactériennes à spectre large.
- Les idées pour lesquelles un indicateur pertinent de succès ne peut pas être explicitement atteint dans le cadre de la subvention GCE Phase 1 (100 000 \$ en 18 mois).
- Les initiatives consacrées uniquement à l'infrastructure ou au renforcement des capacités.
- La recherche fondamentale dont la pertinence aux objectifs du présent sujet n'est pas évidente.

Une description plus détaillée des résultats visés par ce thème est présentée [ici](#).

1. Provient des investigateurs du Réseau MAL-ED. Projet MAL-ED : approche multinationale et multidisciplinaire pour comprendre la relation entre les pathogènes entériques, la malnutrition, la physiologie intestinale, le développement cognitif et les réponses immunitaires chez les nourrissons et les enfants dans les milieux démunis. *Clin Infect Dis* **59**, S193–206 (2014).
2. Korpe, P. S. & Petri, W. A. Environmental enteropathy: Critical implications of a poorly understood condition [Entéropathie environnementale : conséquences cruciales d’une pathologie mal comprise]. *Trends in Molecular Medicine* **18**, 328–336 (2012).
3. Prendergast, A. J. & Humphrey, J. H. The stunting syndrome in developing countries [Le syndrome de retard de croissance dans les pays en voie de développement]. *Paediatr. Int. Child Health* **34**, 250–265 (2014).
4. Haque, R. *et al.* Oral polio vaccine response in breast fed infants with malnutrition and diarrhea [Réponse au vaccin antipoliomyélitique chez les nourrissons allaités souffrant de malnutrition et de diarrhée]. *Vaccine* **32**, 478–482 (2014).
5. Groer, M. W. *et al.* Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority [Développement du microbiome intestinal du prématuré : une priorité pour la recherche]. *Microbiome* **2**, 38 (2014).
6. Ahmed, T. *et al.* An evolving perspective about the origins of childhood undernutrition and nutritional interventions that includes the gut microbiome [Point de vue en évolution sur les origines de la sous-alimentation des enfants et les interventions nutritionnelles visant le microbiome intestinal]. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1332**, 22–38 (2014).

¹ Inflammation intestinale, réduction de la paroi épithéliale et de sa capacité d’absorption et atrophie des villosités intestinales en raison de contamination oro-fécale. Souvent asymptomatique.⁶