

FICHE DE RECUEIL DES FAITS MARQUANTS DES DEPARTEMENTS/CENTRES/METAPROGRAMMES

Année concernée : 2019

Fiche envoyée par : MIA

Priorité attribuée au FM (par le CD) : 5/7

Titre du fait marquant : Recommandations pour la préparation, le stockage et la gestion de transplants destinés au transfert de microbiote fécal (TMF)

Catégorie: Publication (DOI 10.1038/s41598-019-45173-4).

Contact : Catherine JUSTE, Christel BERA-MAILLET, Anne-Laure ABRAHAM

Unité : Micalis/MaIAGE

Département : MICA/ALIMH/MIA

Centre INRA de Recherche : Île-de-France Jouy en Josas

Méta-programme (si adapté):

Priorité principale du Document d'Orientation: #Food-2 : Les systèmes alimentaires alliés de la santé

Priorité complémentaire du Document d'Orientation :

Plan d'action (si adapté) :

Metaprogramme (si adapté) :

Mots-clés (rubrique libre) : Microbiote intestinal, transplantation fécale, métagénomique amplicon, métabolomique

Résumé (10 lignes) :

Les méthodes de séquençage métagénomique amplicon et métabolomique permettent de faire des études précises sur la composition en espèces et sur les métabolites produites dans différents milieux, dont les selles. Ces méthodes ont été utilisées pour la mise au point d'un processus standardisé et sécurisé de préparation de transplants pour Transfert de Microbiote Fécal (TMF), en collaboration entre les unités Micalis (équipe Fonctionnalité de l'Ecosystème Intestinal) et MaIAGE (équipes Bioinformatique et Statistique des données Omiques et Modélisation dynamique et statistique pour les écosystèmes, l'épidémiologie et l'argronomie). Le processus s'appuie sur des analyses de diversité et d'activité microbienne et des tests de viabilité en temps réel, aboutissant à des recommandations rigoureuses concernant la collecte, le délai de préparation du transplant, sa cryoconservation et sa revivification.

Contexte et enjeux : Le transfert de microbiote fécal (TMF), qui consiste à instiller une dilution de selles de donneurs sains vers le tube digestif de patients receveurs, s'est révélé très efficace pour éradiquer des infections chroniques récidivantes à *C. difficile*, dans plus de 90% des cas (van Nood 2012), et restaurer le microbiote et ses fonctions protectrices. D'autres pathologies sont potentiellement concernées par le TMF, comme souligné par

l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Cependant, il est nécessaire de développer et standardiser un procédé de fabrication du transplant, jusque-là empirique et non accessible à toutes les équipes médicales. Les méthodes de séquençage métagénomique amplicon et métabolomique sont de plus en plus utilisées pour étudier les écosystèmes microbiens complexes, et sont particulièrement utiles pour répondre à l'étude des transplants. L'analyse de ce type de données nécessite des développements bioinformatiques et statistiques appropriés, et permet de répondre à des questions telles que l'étude de différentes méthodes de préparation et de conservation de microbiote intestinal.

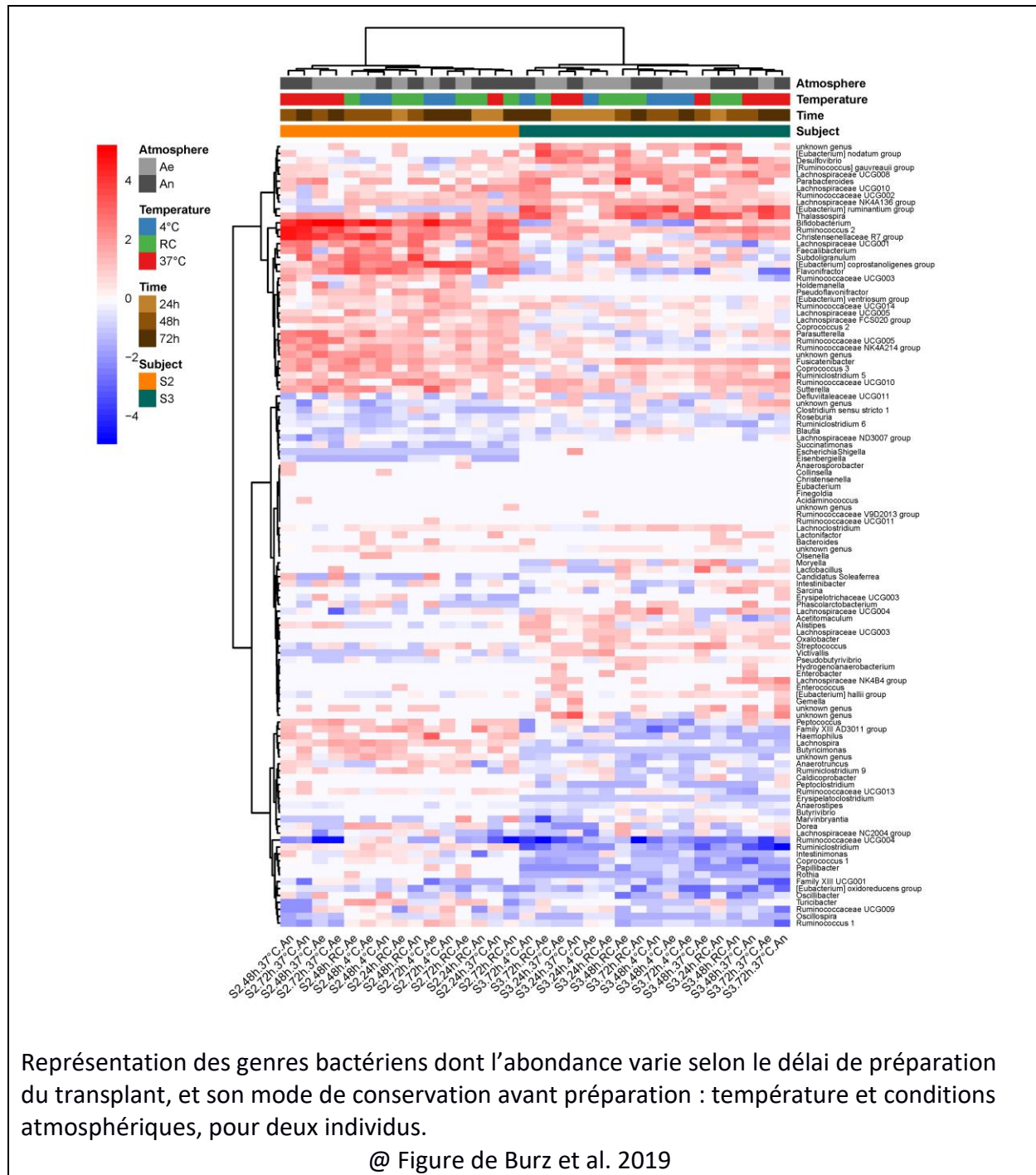
Résultats : Nous avons mis au point un processus standardisé et sécurisé de préparation de transplants pour TMF. Pour cela, nous avons comparé 18 conditions de préparation des échantillons, et 12 conditions de conservation des transplants. Les échantillons ont été analysés par séquençage métagénomique amplicon et métabolomique, afin de réaliser des analyses de diversité et d'activité microbienne. Nous avons également réalisé des tests de viabilité en temps réel. Nous proposons des recommandations rigoureuses concernant la collecte, le délai de préparation du transplant, sa cryoconservation et sa revivification.

Perspectives : Les méthodes bioinformatiques et statistiques utilisées dans ce projet sont utilisées pour l'analyse d'autres écosystèmes microbiens. Cette étude est la première étape avant les essais précliniques de transplantation proposées dans un modèle animal puis les essais cliniques dédiés à la reconstruction d'un microbiote intestinal fonctionnel. La prochaine génération de transplants lyophilisés représente également une perspective très intéressante pour une conservation en biobanque et administration par voie orale.

Valorisation : La jeune société pharmaceutique Maat Pharma, partenaire du projet, a rapidement transposé le processus à l'échelle industrielle et propose aujourd'hui des inocula thérapeutiques actifs et stables, prêts à l'emploi, et conformes aux règles dérogatoires de préparation pharmaceutique sous contrôle microbiologique.

Références bibliographiques : Burz SD, Abraham AL, Fonseca F, David O, Chapron A, Béguet-Crespel F, Cénard S, Le Roux K, Patrascu O, Levenez F, Schwintner C, Blottière HM, Béramaillet C, Lepage P, Doré J, Juste C. 2019. A Guide for Ex Vivo Handling and Storage of Stool Samples Intended for Fecal Microbiota Transplantation. *Sci Rep.* 9(1):8897. doi: 10.1038/s41598-019-45173-4.

Illustrations (au format jpg, avec légende, auteur de la photo, et copyright s'il y en a un)



Représentation des genres bactériens dont l'abondance varie selon le délai de préparation du transplant, et son mode de conservation avant préparation : température et conditions atmosphériques, pour deux individus.

@ Figure de Burz et al. 2019

CLASSIFICATION

Priorités du Document d'Orientation (voir <http://2025.inra.fr/>)

[#Global] L'ambition globale d'atteindre la sécurité alimentaire dans un contexte de transitions

- **#Global-1** : Des transitions globales assumées
- **#Global-2** : La disponibilité des bio-ressources gérée aux différentes échelles
- **#Global-3** : Une vision intégrée des comportements, des marchés et des échanges
- **#Global-4** : Des approches territorialisées au service d'une compréhension générique des performances des systèmes alimentaires

[#3Perf] Des agricultures diverses et multi-performantes

- **#3Perf-1** : L'agro-écologie mobilisée au service de la multi-performance des agricultures
- **#3Perf-2** : D'autres leviers biologiques et technologiques pour la multi-performance
- **#3Perf-3** : L'évaluation multicritère pour objectiver les performances
- **#3Perf-4** : Des transitions comprises et facilitées

[#Climat] Les systèmes agricoles et forestiers face au défi climatique

- **#Climat-1** : L'adaptation de l'agriculture et de la forêt au changement climatique
- **#Climat-2** : La maîtrise de la contribution de l'agriculture et de la forêt à l'effet de serre
- **#Climat-3** : La conservation de la biodiversité et la valorisation des services
- **#Climat-4** : La préservation et la valorisation des ressources en eau et en sol

[#Food] Une alimentation saine et durable

- **#Food-1** : De nouveaux systèmes alimentaires territorialisés, notamment urbains
- **#Food-2** : Les systèmes alimentaires alliés de la santé
- **#Food-3** : Les qualités des aliments élaborées dès l'amont

[#BioRes] Des bio-ressources aux usages complémentaires

- **#BioRes-1** : Le développement des biotechnologies vertes et blanches
- **#BioRes-2** : L'apport des biotechnologies et des procédés pour de nouvelles ressources adaptées aux usages
- **#BioRes-3** : La conception de systèmes bioéconomiques

[#OpenScience] Une science ouverte grâce au numérique

- **#OpenScience-1** : Des infrastructures de recherche connectées
- **#OpenScience-2** : Une organisation des données pour le partage et la réutilisation
- **#OpenScience-3** : Des approches prédictives en biologie
- **#OpenScience-4** : De nouveaux modes de diffusion de la connaissance
- **#OpenScience-5** : Le métier et l'environnement du chercheur adaptés au numérique

[#OpenInra] Un acteur national de l'innovation ouvert dans les territoires

- **#OpenInra-1** : Une ouverture vers l'enseignement supérieur et un partenariat territorial renforcés
- **#OpenInra-2** : La mobilisation de toute l'expertise de l'Inra en appui aux politiques publiques
- **#OpenInra-3** : Le chemin vers l'innovation bénéficie d'un pilotage renforcé

- **#OpenInra-4** : La Science ouverte aux acteurs non-marchands de la société

[#Appui] Anticiper et accompagner les évolutions

- **#Appui-1** : Une organisation efficiente, agile, résiliente
- **#Appui-2** : Une stratégie de financement fiable et solidaire
- **#Appui-3** : Un Institut attractif et motivant pour ses agents
- **#Appui-4** : Les actions et les valeurs de l'Institut visibles et partagées par une communication externe et interne active
- **#Appui-5** : Un pilotage institutionnel efficace et partagé

Plans d'action

- **Ressources humaines et communication interne** : pour assurer l'attractivité et la cohésion d'une communauté de travail chargée d'une mission majeure de service public, en veillant à la motivation et à la qualité de vie au travail des agents titulaires, contractuels ou partenaires
- **Coopération avec l'enseignement supérieur** : pour décliner les thématiques prioritaires de l'Inra en stratégies scientifiques de sites, partagées avec nos partenaires dans les territoires, contribuant à faire de chaque grand site universitaire un pôle de rayonnement international sur les thématiques d'excellence de l'Inra
- **Innovation** : pour valoriser et élargir le formidable potentiel d'innovation de l'Institut, en combinant les disciplines, en co-construisant avec les acteurs des filières et des territoires, en valorisant nos infrastructures et en ciblant des domaines d'innovation prioritaires
- **Stratégie européenne et internationale** : pour décliner la stratégie scientifique de l'Inra avec un plan d'action visant à mobiliser nos principaux partenaires sur nos priorités au sein d'un réseau mondial de la recherche agronomique et alimentaire, et à assurer notre présence dans les institutions internationales
- **Prospective scientifique interdisciplinaire** : pour éclairer les futurs fronts de science, enrichir nos orientations, développer des actions incitatives, favoriser des partenariats scientifiques, économiques, disciplinaires ou de formation
 - ✓ Sciences pour les élevages de demain
 - ✓ Intégration des recherches (nexus) santé-alimentation-élevage
 - ✓ Agro-écologie
 - ✓ Approches prédictives en biologie et en écologie

Méta-programmes

- SMACH
- M2E-MEM
- GISA
- SELGEN
- DID'IT
- ACCAF
- EcoServ
- Glofoods