

Grand Challenges Explorations Session 15
Février 2015

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

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 malnutrition chronique et les infections intestinales chroniques ou à répétition sont mises en cause dans l'apparition de l'entéropathie environnementale,ⁱ laquelle entraîne à son tour des retards de croissance.^{1,2} Cette maladie, caractérisée en général par une réduction du taux de croissance linéaire, est anormalement répandue dans les pays en voie de développement et associée à de nombreuses pathologies dont notamment l'absence de réponse 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 le développement de l'enfant. Le rôle du microbiome intestinal est corroboré, par exemple, par des études qui ont remarqué une variation considérable des microbiomes d'enfants selon les événements vitaux qu'ils ont connu, comme l'allaitement ou le biberon, la naissance par césarienne ou voie basse, 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 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. Le recours aux antibiotiques, quoiqu'utile pour traiter la progression de nombreuses infections bactériennes pathogènes aiguës, peut mener à une résistance aux antibiotiques, est difficile à assurer dans les milieux démunis et détruit souvent la flore intestinale. 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 l'entéropathie 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 si 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 minime 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 si 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 pour étudier, modifier et à terme 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 de stratégies à base de bactériophages pour l'ingénierie du microbiome chez les enfants de moins de deux ans, en vue de réduire le nombre de cas d'entéropathie environnementale dans les milieux démunis. Un exemple de proposition de première phase serait l'utilisation de bactériophages pour créer un modèle dynamique des déterminants bactériens de la santé intestinale. Ceci pourrait comprendre, par exemple, l'élimination ciblée de certaines souches ou catégories de souches bactériennes dans l'intestin, titrant l'efficacité du traitement pour passer d'une réduction modérée des souches visées à leur élimination complète, et le suivi et la modélisation correspondante de la réponse de la communauté microbienne à une telle perturbation. Par exemple, une proposition plus appliquée consisterait à tester une intervention par bactériophage dans un modèle pertinent et à élaborer le traitement selon un modèle mécaniste tenant compte de la pharmacocinétique, des caractéristiques de diffusion, de la dynamique du microbiome, de la signalisation, de l'inflammation, etc.

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.**
- Sélection et/ou ingénierie de bactériophage ou combinaison de bactériophages ciblant des pathogènes particuliers.
- 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.
- 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.
- 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.
- Études sur la formulation, le calendrier et/ou le mode d'administration des thérapies par bactériophages.

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

- Présenter une hypothèse claire et testable expliquant comment l'innovation améliorera de façon quantifiable les fonctions intestinales, atténuera l'entéropathie 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.
- Les stratégies faisant appel aux bactériophages modifiés génétiquement ou aux thérapies géniques doivent indiquer comment surmonter les barrières réglementaires.

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 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.

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).

ⁱ 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