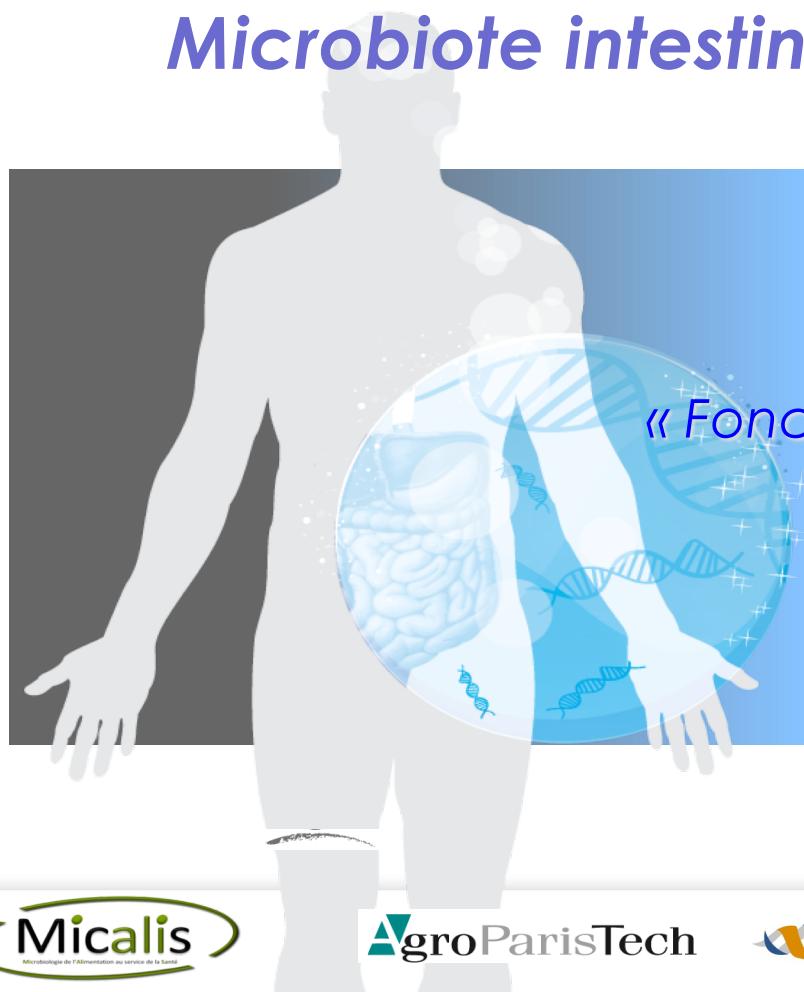


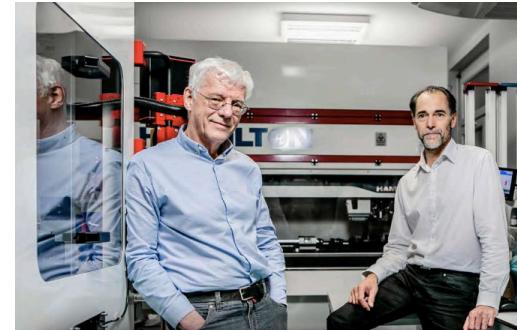
Microbiote intestinal et dépense énergétique



Hervé M. Blottière

Equipe FInE/Blottière
« Fonctionnalité de l'Ecosystème Intestinal »,
Institut Micalis,
&
MetaGenoPolis
78350 Jouy en Josas, France

Introduire le microbiote en Santé Humaine



MetaGenoPolis

Plateformes dédiées à la
métagénomique quantitative
et fonctionnelle

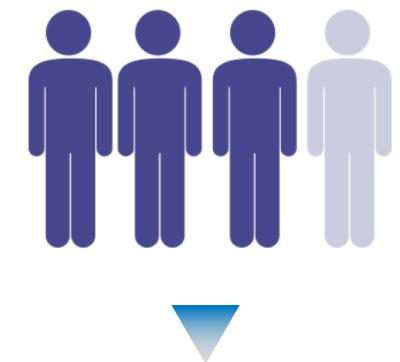
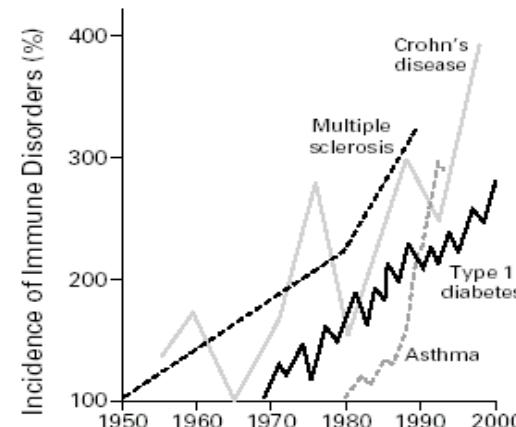
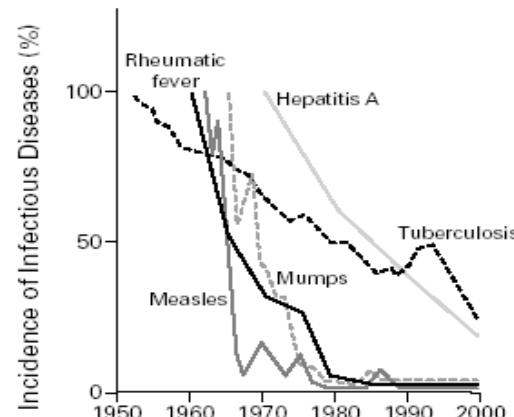
Investissements d'Avenir, FRANCE



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

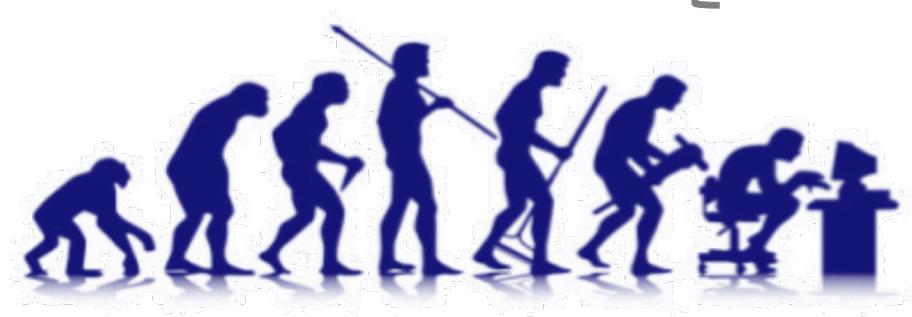
Bach JF, N Eng J Med 2002

Qu'avons-nous négligé ?



Au cours de l'évolution humaine récente...

Nous avons radicalement changé

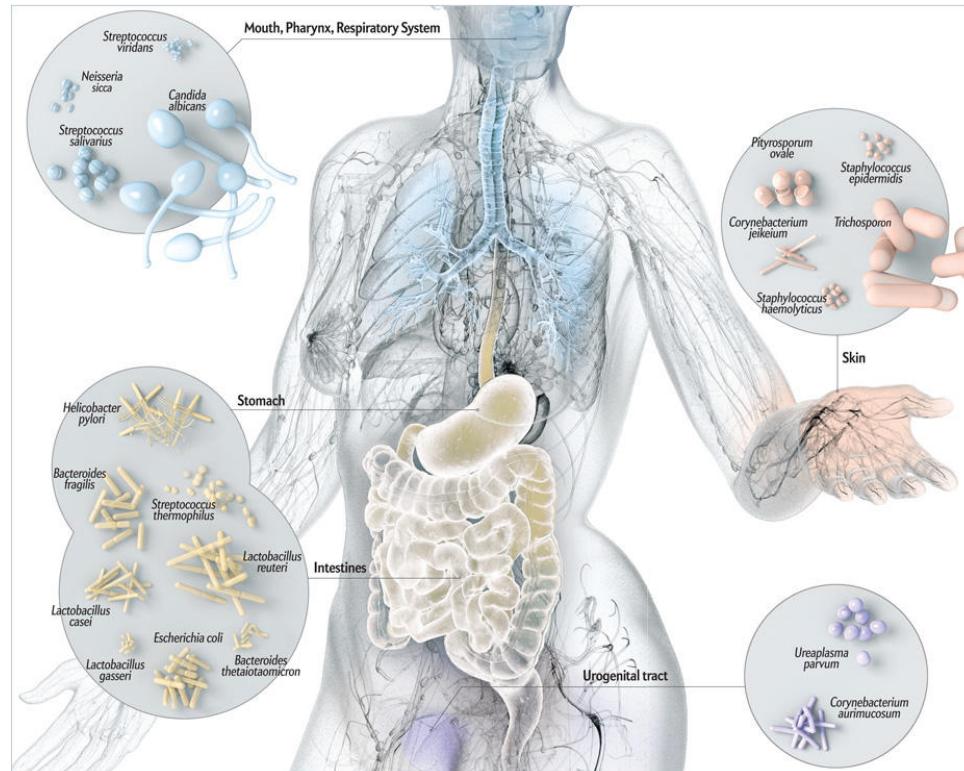


- ✓ Mode et environnement de naissance
- ✓ **Nutrition, Alimentation** & activités
- ✓ Exposition aux **xénobiotiques**

en négligeant que l'on est microbien

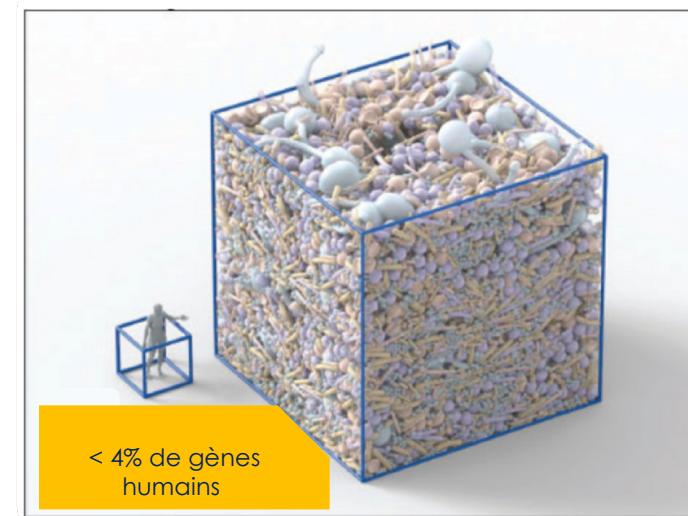
- ✓ > 50% des 'cellules' sont des bactéries
- ✓ > 1 kg de biomasse microbienne
- ✓ 70% sont inconnues (non cultivées)

L'écosystème humain : une symbiose homme-bactéries



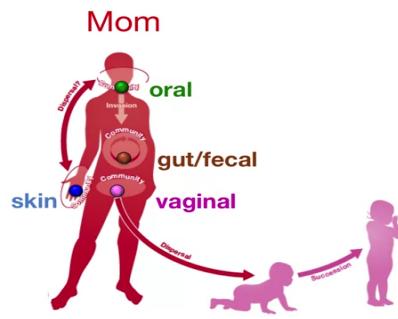
23,000
gènes
humains

600,000
gènes
microbiens*



la science du microbiote
change aujourd'hui le paysage

* par individu



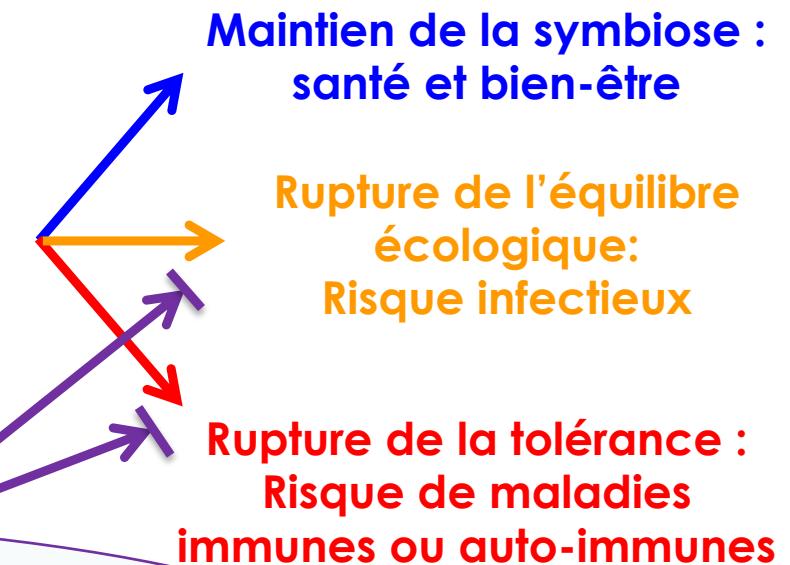
adapted from Gonzalez et al. 2011, EMBO reports

Homo sapiens 'symbiosus'

Une relation symbiotique qui s'installe dès la naissance



**Symbiose 'unique':
Le microbiote devient une composante du 'soi'**

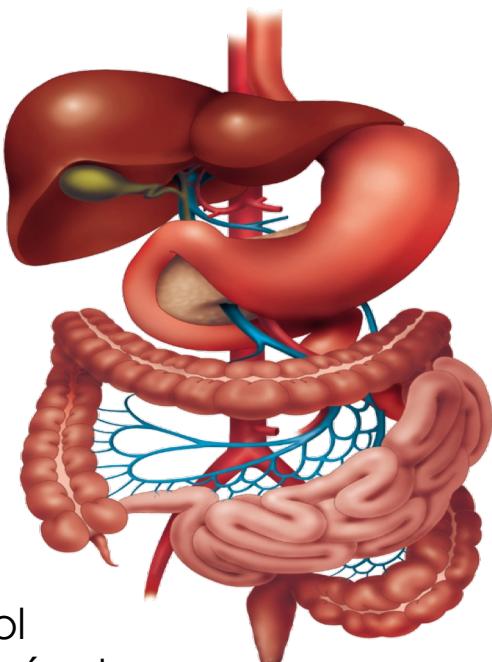


Prévention et Thérapeutique de l'Homme symbiotique : évaluation, monitoring et intervention

Fonctions du Microbiote intestinal

Globalement conservé:

- Métabolites microbiens
- Enzymes microbiens
- Effet barrière



Quelques exceptions :

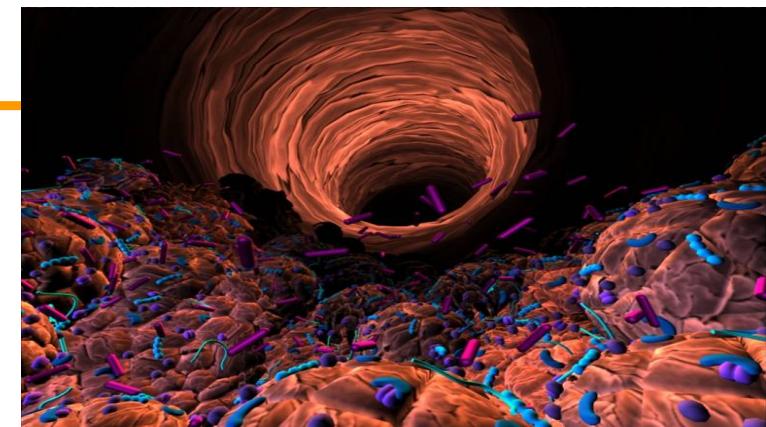
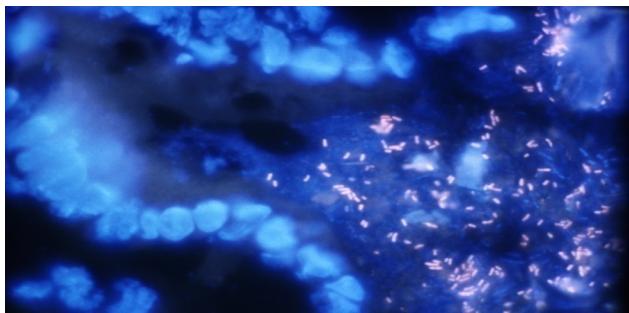
- Méthanogénèse
- Réduction du cholestérol
- Métabolisme des polyphénols

Les bons cotés

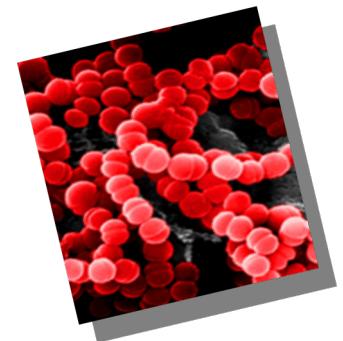
- ✓ Utilisation des glucides indigestible
- ✓ Energie pour l'épithélium (AGCC)
- ✓ Synthèse de vitamines B & K
- ✓ Conversion des pro-drogues
- ✓ Métabolisme des carcinogènes
- ✓ Contrôle de la motricité/péristaltisme
- ✓ « Priming » de l'immunité mucosale
- ✓ Défenses – antagonisme bactérien

Les mauvais cotés

- ✓ Procarcinogènes → carcinogènes
- ✓ Pullulation - Opportunisme - Translocation
- ✓ Composante essentielle des MICI
- ✓ Impliqué dans de nombreuses maladies



La symbiose ?



Stérile *in utero*, l'intestin est colonisé à la naissance



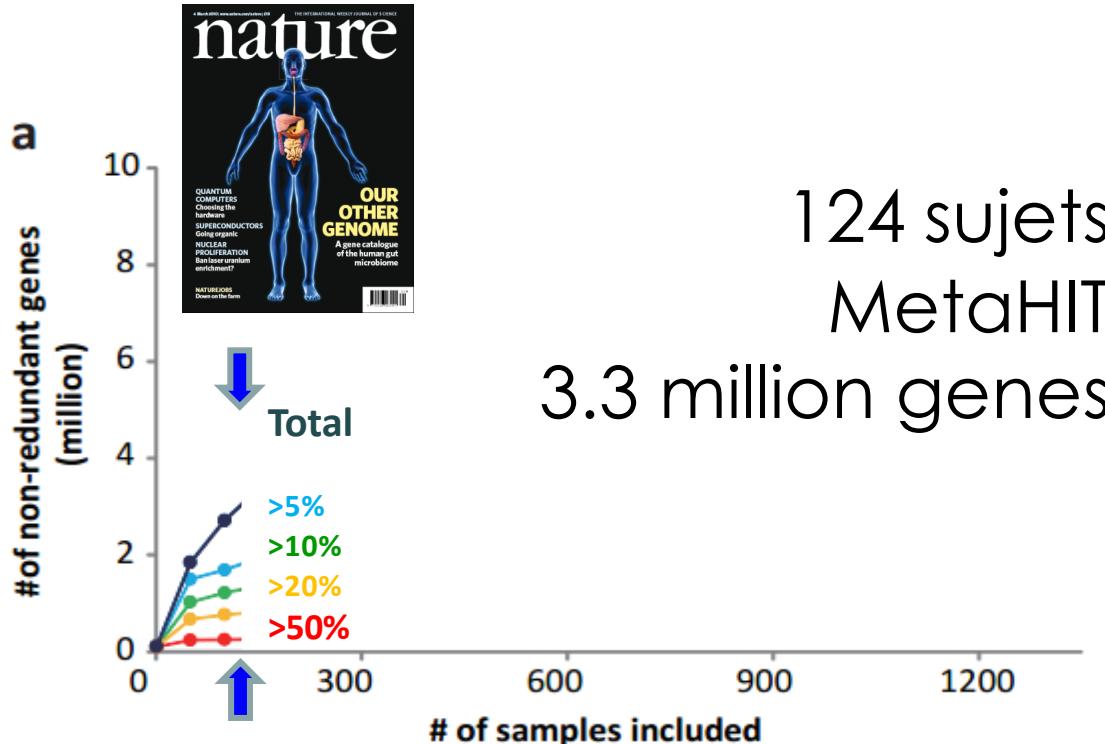
La colonisation intestinale est influencée par:

- ✓ Mode de naissance (vaginale ou Césarienne)
- ✓ Le microbiote maternel et environnant
- ✓ Hygiène de l'environnement néonatal
- ✓ La prise d'antibiotiques
- ✓ Aliments et modes d'alimentation (sein vs préparation pour nourrisson)
- ✓ Le sevrage et l'alimentation après sevrage

Colonisation précoce et théorie hygiéniste

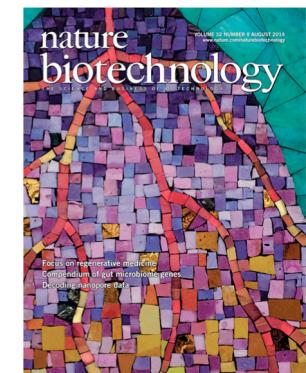
Quel impact sur la symbiose microbiote-hôte
et donc sur la biologie et la santé humaine ?

Un catalogue de référence



124 sujets
MetaHIT
3.3 million genes

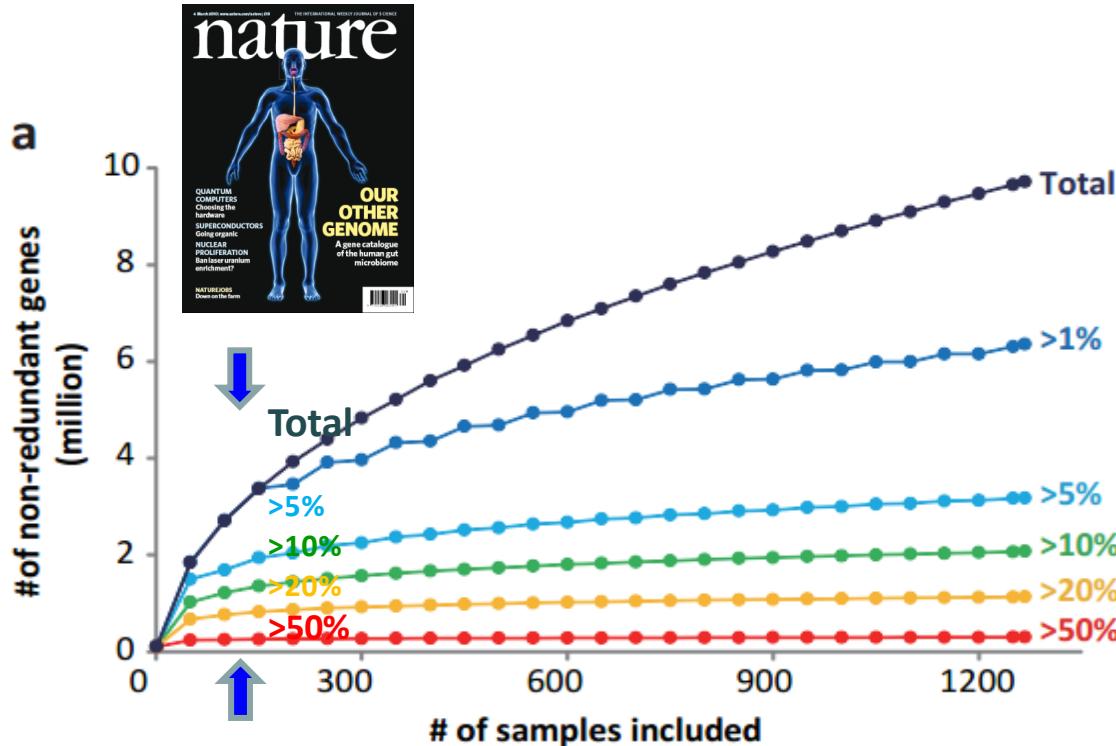
Les gènes rares augmentent



Les gènes communs n'augmentent plus

Cohortes MetaHIT, Chinoise et HMP, n=1267

Un catalogue de référence



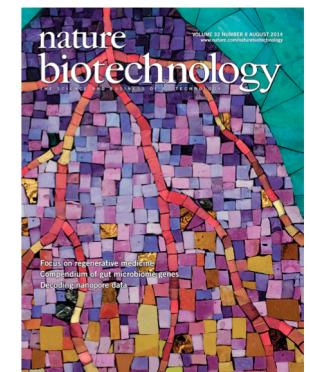
Cohortes MetaHIT, Chinoise et HMP, n=1267

12

Qin, *Nature* 2010

Li et al. *Nature Biotechnol*, 2014

Les gènes rares augmentent



Les gènes communs n'augmentent plus

Le microbiote intestinal : similaire mais pas identique

En moyenne, chaque individu porte ~600 000 gènes

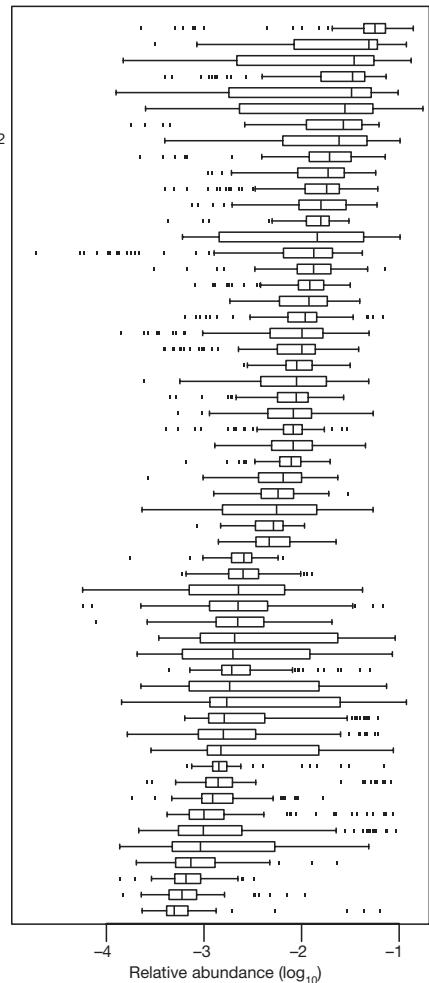
Un noyau métagénomique :
~50 % des gènes d'un individu sont partagés par au moins
50 % des individus

Une 60 aine d'espèces retrouvées chez plus de 90% des
individus

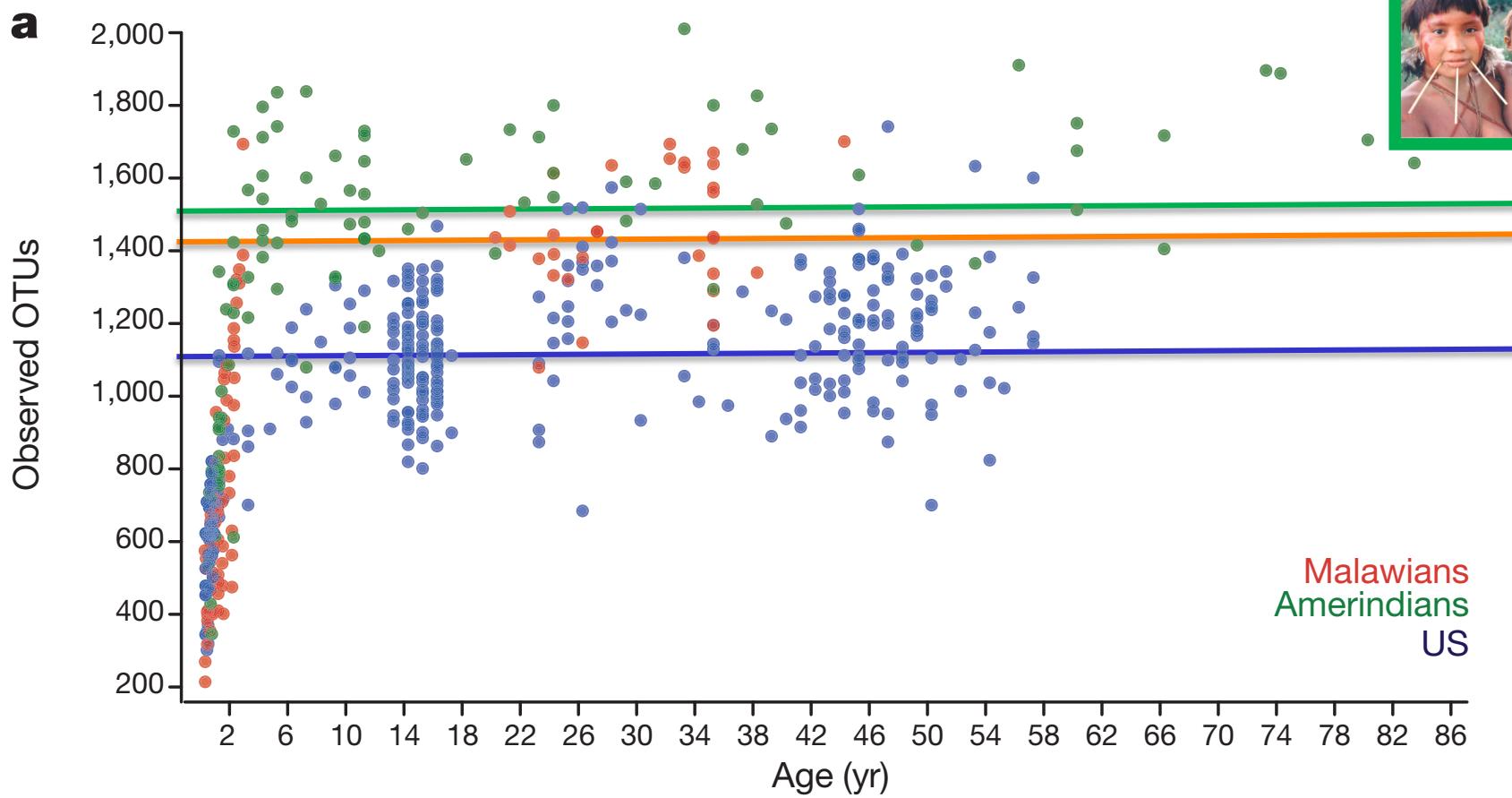
Mais pas identiques – présence de gènes rares

Très différents des souris : 4% gènes en commun

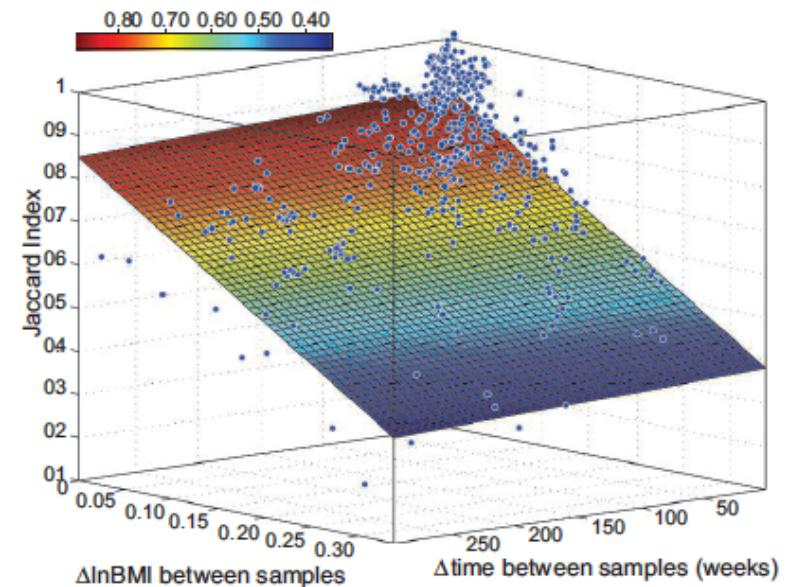
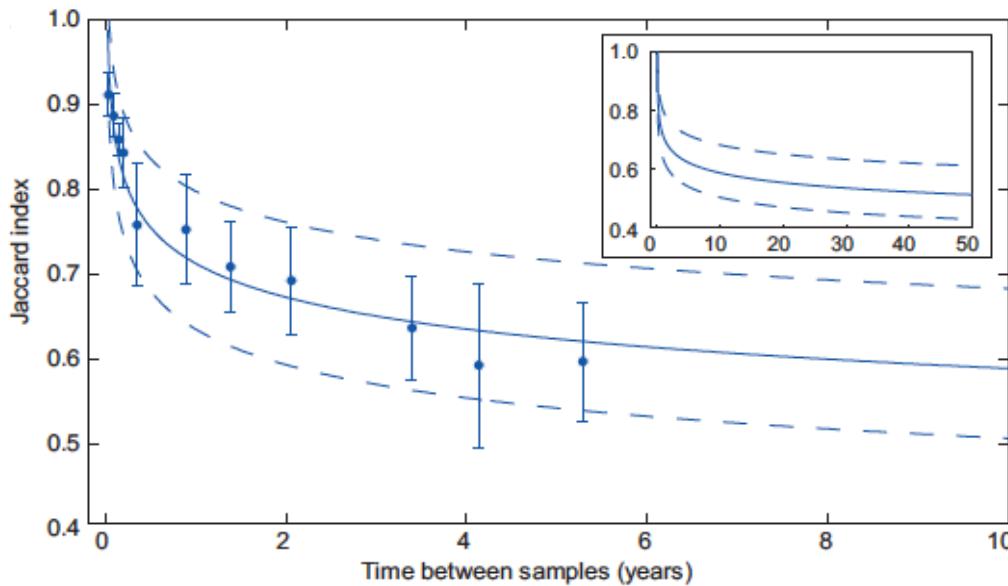
Bacteroides uniformis
Alistipes putredinis
Parabacteroides merdae
Dorea longicatena
Ruminococcus bromii L2-63
Bacteroides caccae
Clostridium sp. SS2-1
Bacteroides thetaiotaomicron VPI-5482
Eubacterium hallii
Ruminococcus torques L2-14
Unknown sp. SS3 4
Ruminococcus sp. SR1 5
Faecalibacterium prausnitzii SL3 3
Ruminococcus lactaris
Collinsella aerofaciens
Dorea formicigenerans
Bacteroides vulgaris ATCC 8482
Roseburia intestinalis M50 1
Bacteroides sp. 2_1_7
Eubacterium siraeum 70 3
Parabacteroides distasonis ATCC 8503
Bacteroides sp. 9_1_42FAA
Bacteroides ovatus
Bacteroides sp. 4_3_47FAA
Bacteroides sp. 2_2_4
Eubacterium rectale M104 1
Bacteroides xylinisolvens XB1A
Coprococcus comes SL7 1
Bacteroides sp. D1
Bacteroides sp. D4
Eubacterium ventriosum
Bacteroides dorei
Ruminococcus obaeum A2-162
Subdoligranulum variabile
Bacteroides capillosus
Streptococcus thermophilus LMD-9
Clostridium leptum
Holdemania filiformis
Bacteroides stercoris
Coprooccus eutactus
Clostridium sp. M62 1
Bacteroides eggerthii
Butyrivibrio crosstotus
Bacteroides finegoldii
Parabacteroides johnsonii
Clostridium sp. L2-50
Clostridium nxeile
Bacteroides pectiniphilus
Anaerotruncus colihominis
Ruminococcus grnavus
Bacteroides intestinalis
Bacteroides fragilis 3_1_12
Clostridium asparagiforme
Enterococcus faecalis TX0104
Clostridium scindens
Blautia hansenii



Evolution du microbiote en fonction de l'âge

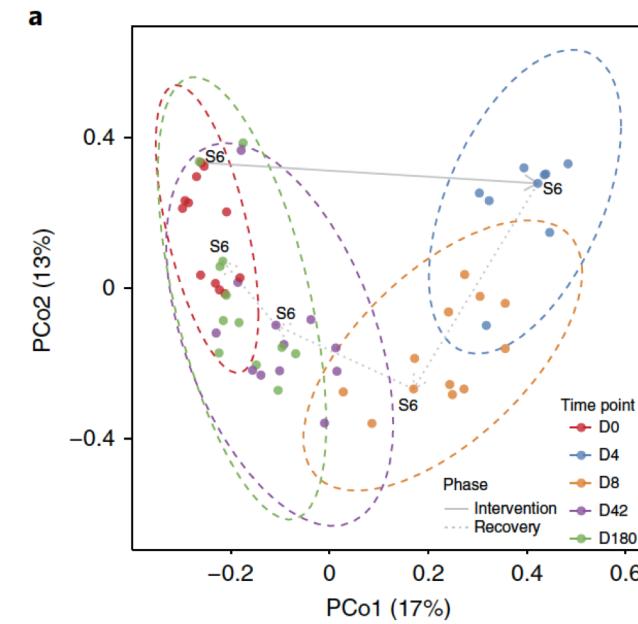
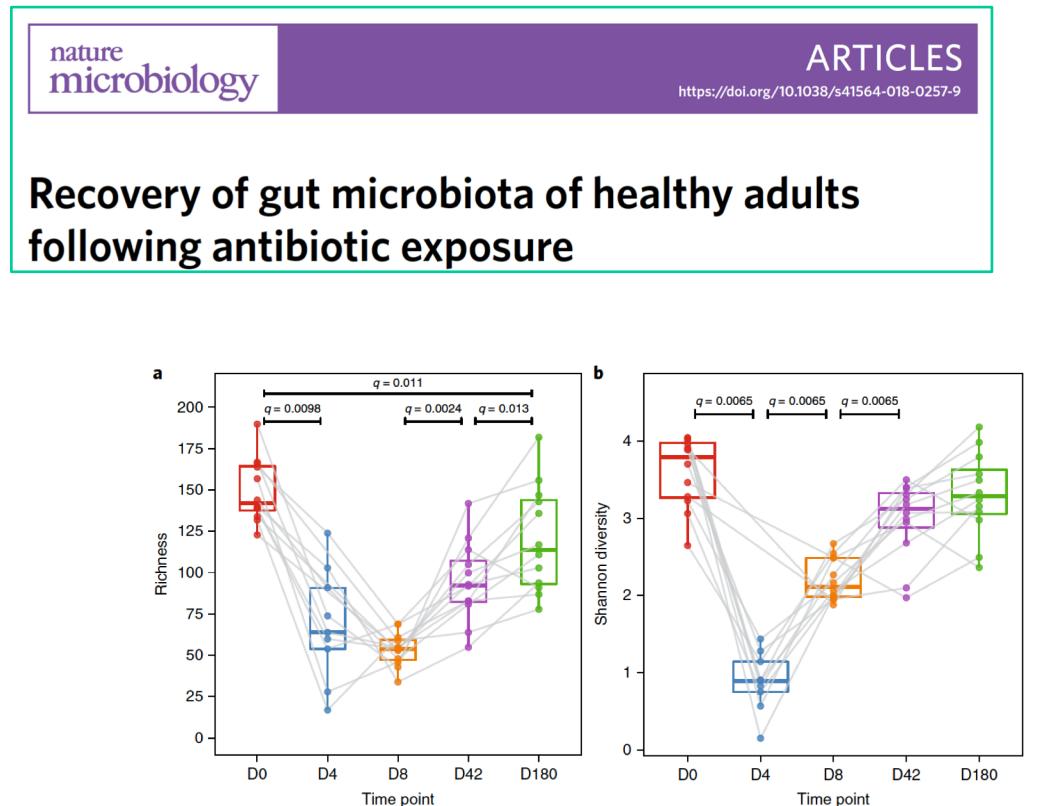


Le microbiote intestinal: stabilité et résilience



⇒ Résilience du microbiote fecal

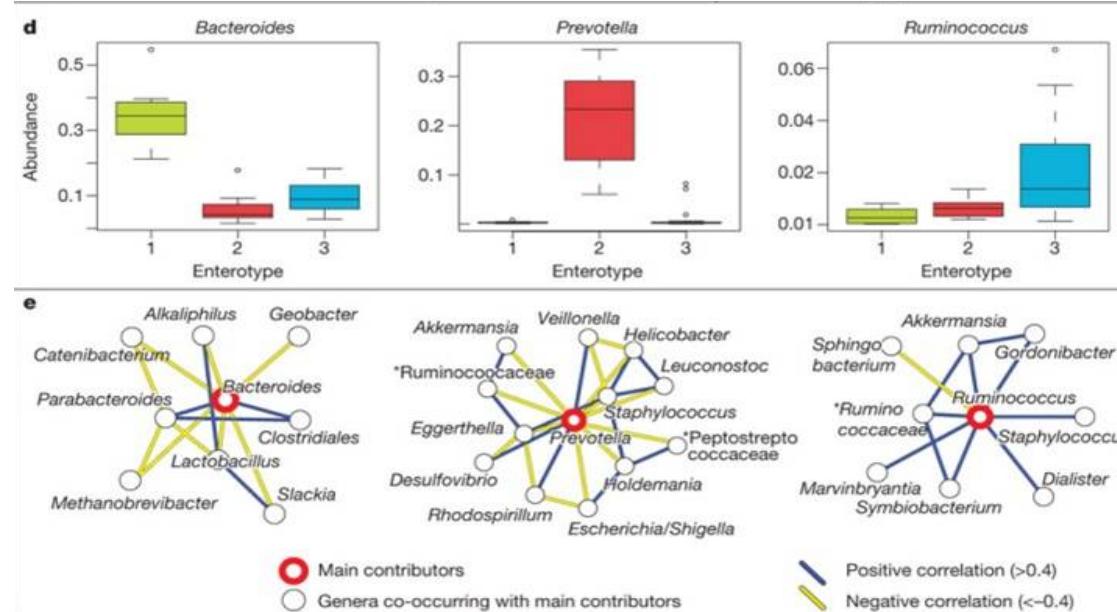
Le microbiote intestinal: stabilité et résilience



Les entérotypes

Les individus étudiés à ce jour ($n>1000$) se séparent en 3 Entérotypes, chacun caractérisé par une contexte écologique dominé par *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus/Methanobrevibacter*

→ Lien avec le type d'alimentation

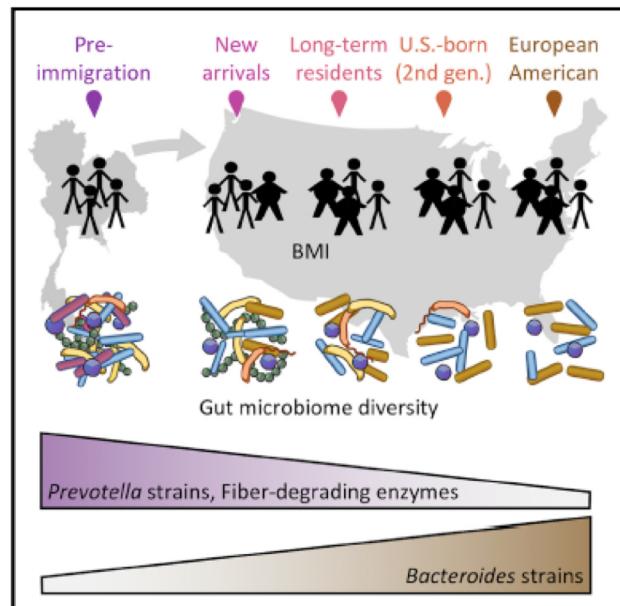


Les Entérotypes

Cell

US Immigration Westernizes the Human Gut Microbiome

Graphical Abstract



Article

Authors

Pajau Vangay, Abigail J. Johnson,
Tonya L Ward, ..., Purna C. Kashyap,
Kathleen A. Culhane-Pera, Dan Knights

Correspondence
dknights@umn.edu

In Brief

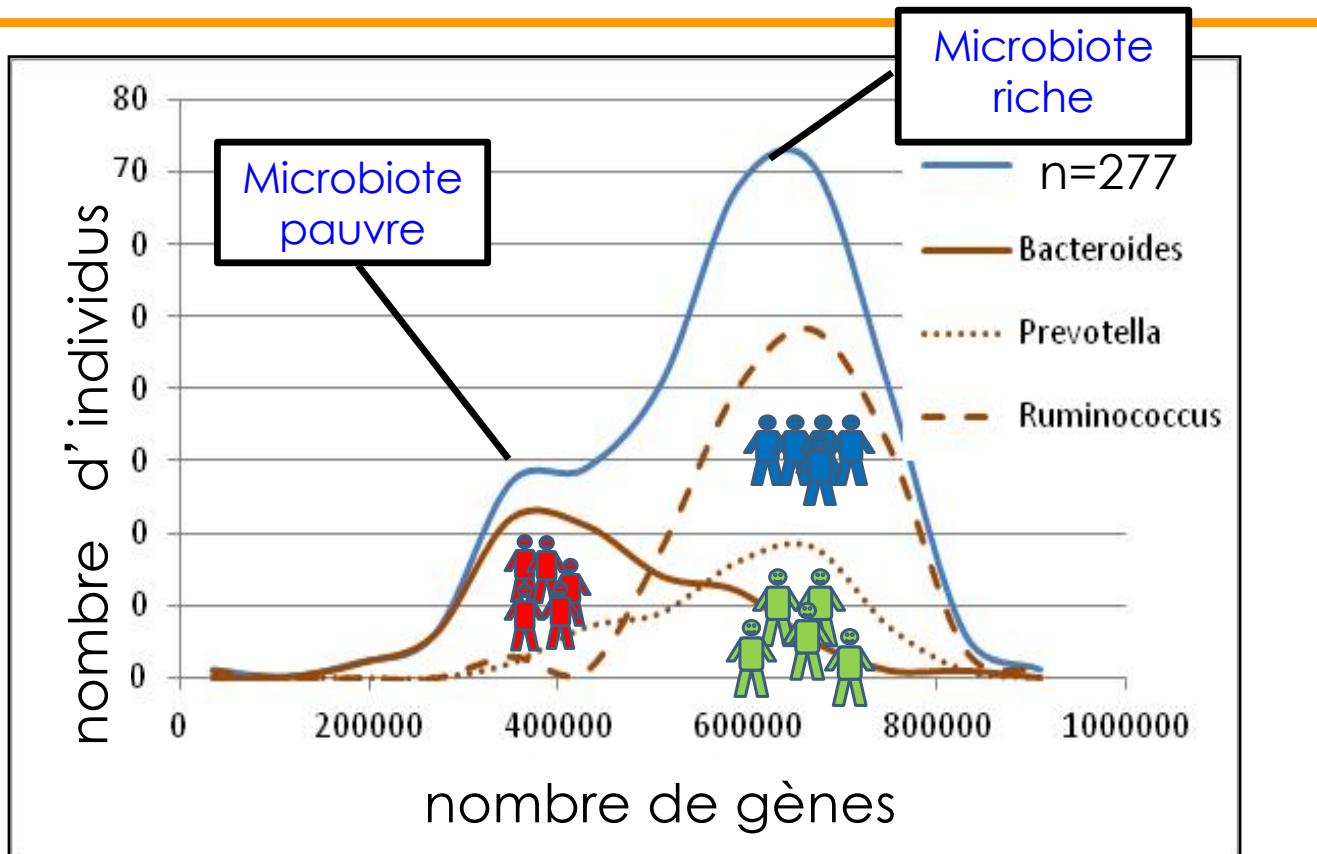
Migration from a non-western nation to the United States is found to be associated with a loss in gut microbiome diversity and function in a manner that may predispose individuals to metabolic disease.

Changement drastique d'entérotype

Lié à un changement majeur du mode d'alimentation

550 Thailandais
Analyses en séquençage 16 S

Les métagénomes diffèrent par leur richesse en gènes (diversité)



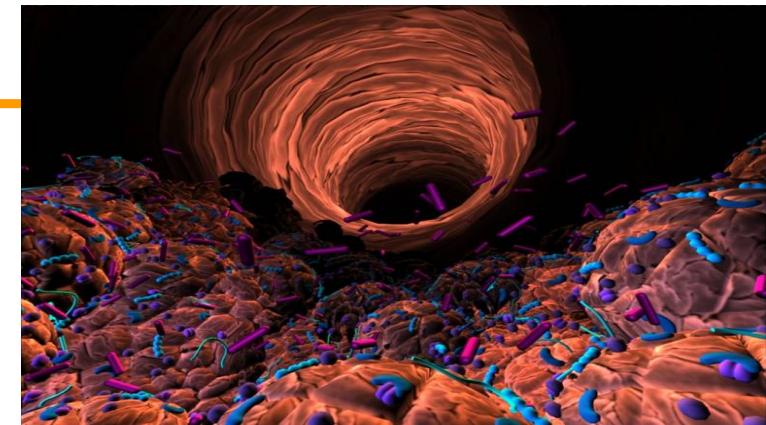
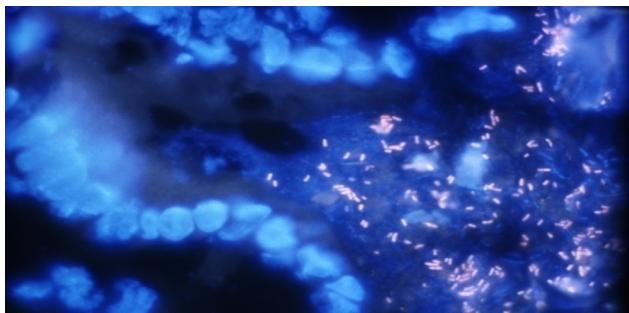
Pauvre
≈15 % des témoins
(minces)

≈ 40%
Surpoids et
obésité modérée

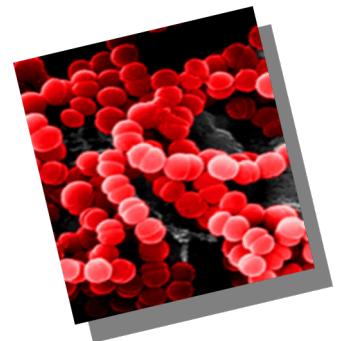
≈ 75%
Obésité morbide
avant chirurgie
bariatriique

68 « espèces » significativement liées au nombre de gènes (richesse/diversité)

19 Le Chatelier, et al, *Nature* 2013; Cottillard et al, *Nature*, 2013



Microbiote Intestinal & maladies métaboliques



Microbiote et maladies

Mais aussi

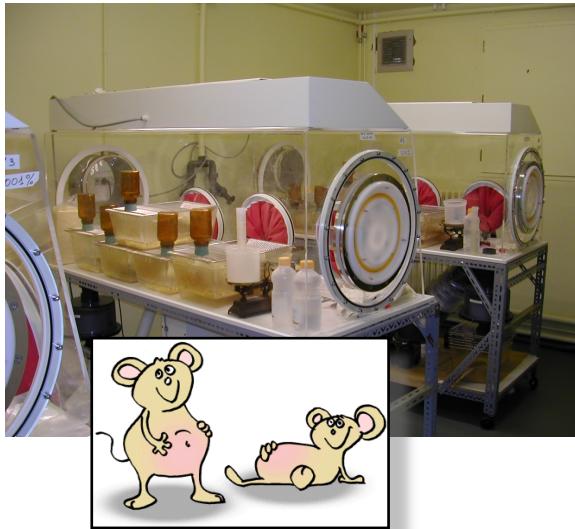
- ✓ Sclérose en plaque
- ✓ Alzheimer
- ✓ Parkinson

- ✓ Hypertension
- ✓ Maladies osseuses
- ✓ Maladies rénales
- ✓ ...

Blottière & Doré,
médecine/science, 2016

Pathologies	References
Maladie de Crohn	Qin, Nature 2011 Gevers, Cell Host Microbe 2014
Recto-colite hémorragique	Qin, Nature 2010 Lepage , Gastroenterology, 2011
Maladie cœliaque	D'Argenio, Am J Gastroenterol 2016
Troubles fonctionnels intestinaux	Saulnier, Gastroenterology 2011 Rajilic-Stojanovic, Gastroenterology 2011
Cancer colorectal	Zeller, Mol Syst Biol 2014 Sobhani PLoS one 2011
Obésité	Le Chatelier, Nature 2013 Ley, Nature 2006
Diabète type 1	Kostic, Cell Host Microbes 2015 Murri, BMC medicine 2012
Diabète type 2	Forslund, Nature 2015
Fragilité des seniors	Claesson Nature 2012
GVHD	Taur, Blood, 2014
Allergies	Abrahamsson, J Allergy Clin Immunol 2012
Pathologies hépatiques	Qin, Nature 2014
Maladies cardiovasculaires	Karlsson Nat Commun 2012 Projet MetaCardis
Autisme, Dépression	Finegold, Anaerobe 2010 Naseribafrouei Neurogastroenterol Motil 2014

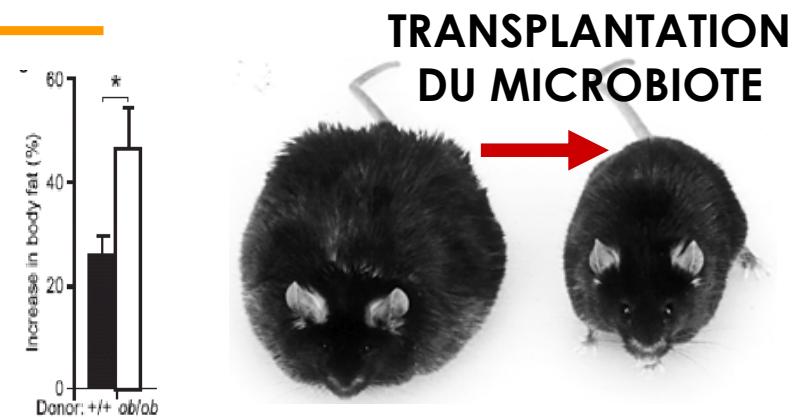
Microbiote et obésité, chez la souris



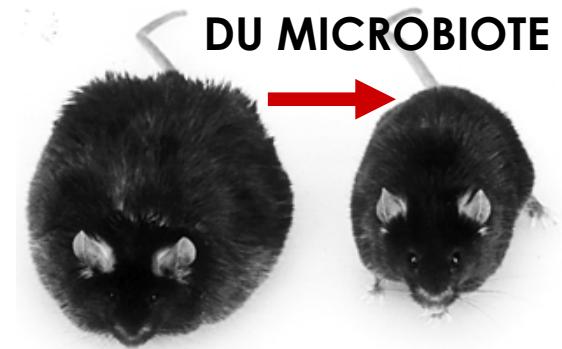
Les souris et rats axéniques (sans germe) mangent plus, bougent moins, développent moins de masse grasse (60%) et résistent à l'obésité induite par un régime.

22

Wostmann et al, 1983
Backhed et al, 2004



**TRANSPLANTATION
DU MICROBIOTE**

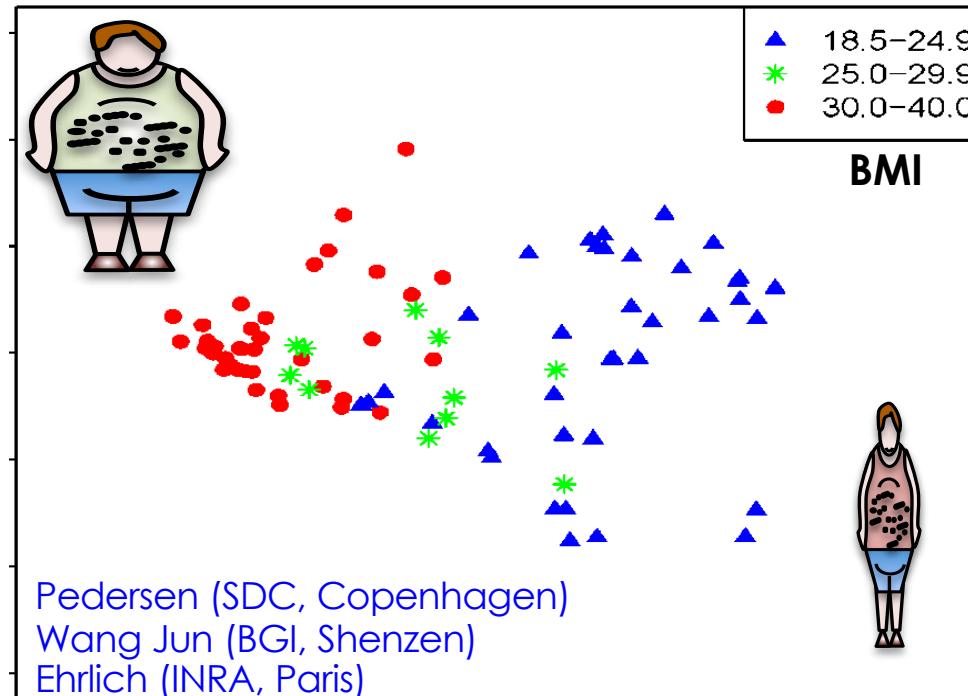


L'augmentation de masse grasse est « transférable » par le microbiote des souris obèses

Le microbiote des souris obèses est différent de celui des minces

Turnbaugh et al, Nature, 2006

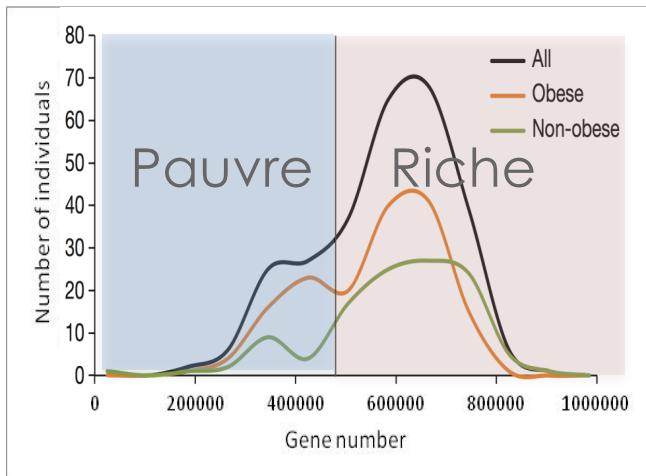
Signature métagénomique de l'obésité



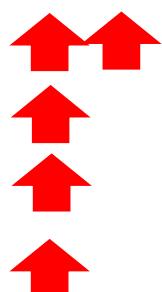
Des gènes bactériens et des génomes spécifiques des obèses

Microbiote et obésité

Français et Danois



Pauvreté du microbiote associé aux risques CM



- dyslipidémie
- adiposité
- résistance à l'insuline
- inflammation

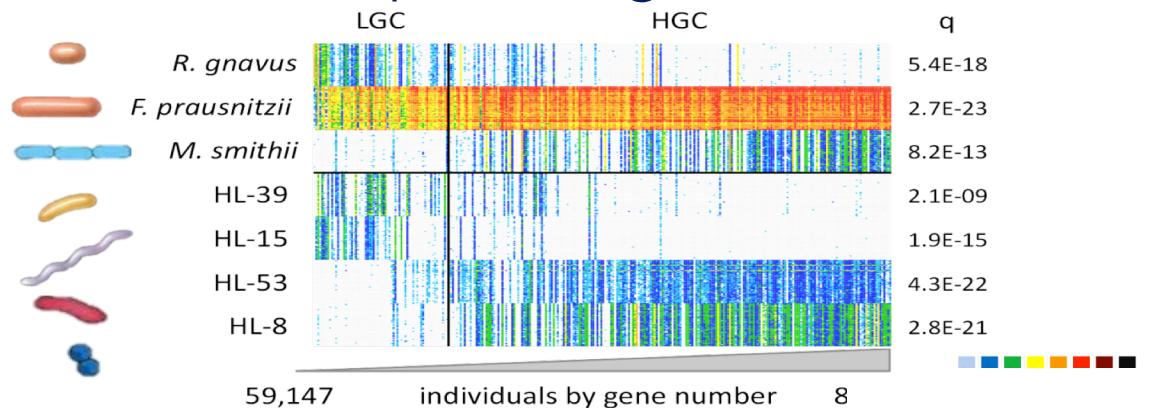
Régime sain



LGC: Pro-inflammatoire

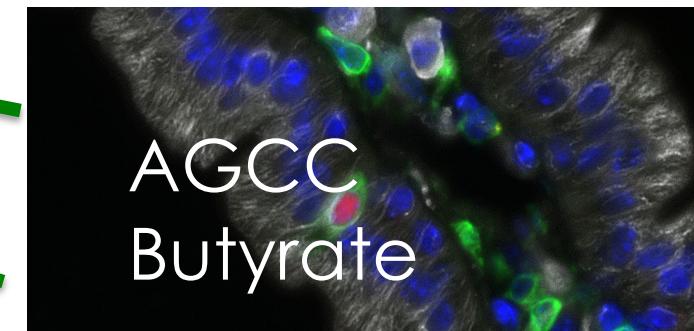
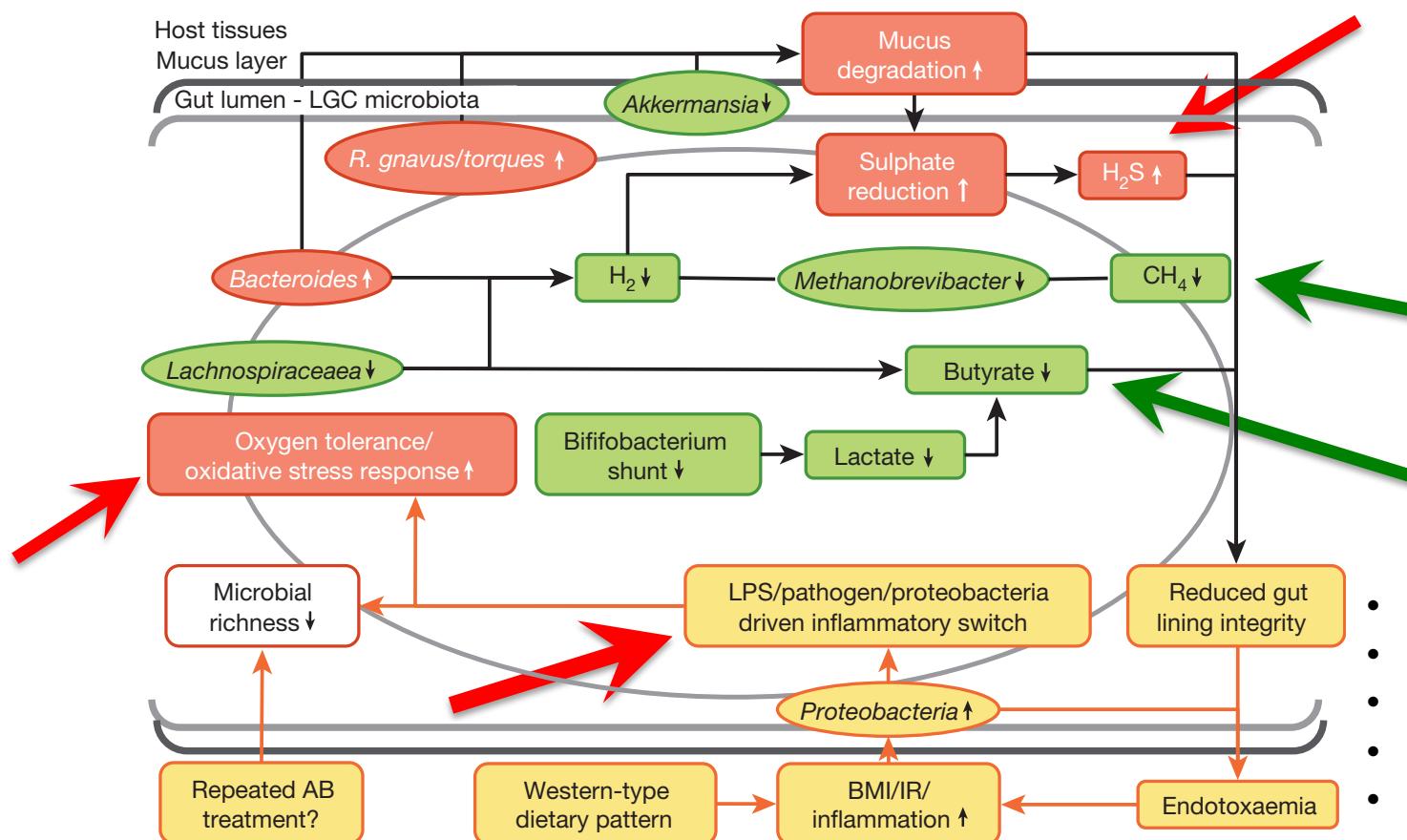
HGC: Anti-inflammatoire

Espèces signatures



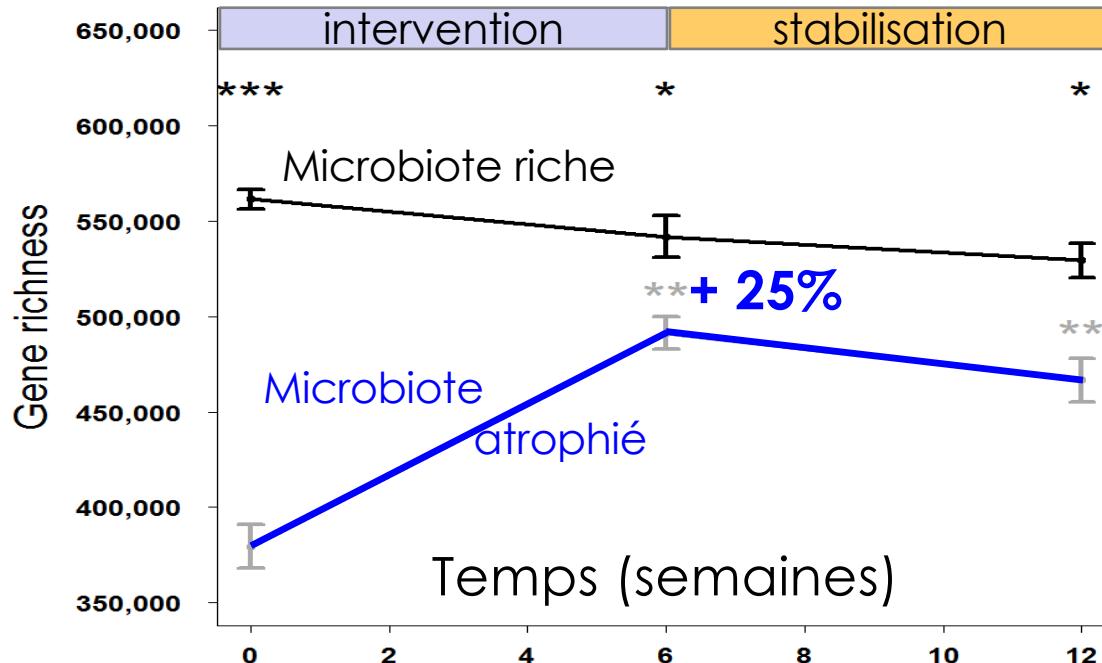
{
Cl. bolteae
Cl. symbiosum
Cl. clostradioforme
Cl. ramosum
R. gnavus
F. prausnitzii
R. inulinivorans
Co. eutactus
M. smithii

Changement fonctionnel dans les microbiotes pauvres



- Source d'énergie pour le colon
- Fonctions trophiques et barrières
- Effets épigénétiques
- Sécrétion d'hormones
- Effets Immunomodulateurs

Intervention nutritionnelle et richesse du microbiote



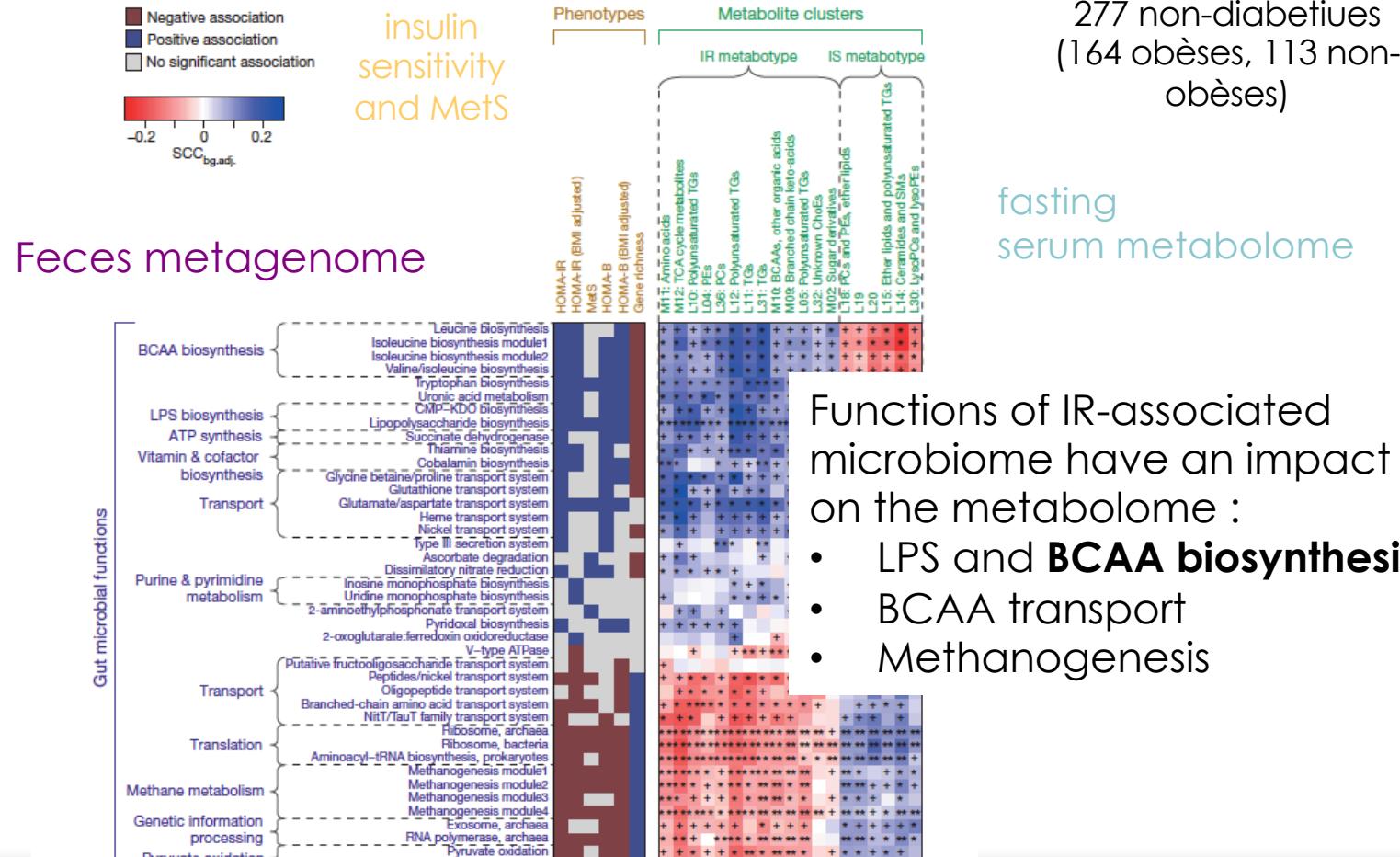
intervention : apports enrichis en protéines, peu gras et enrichis en sucres à faible index glycémique, **apportant une grande diversité de fibres**

(régime KOT calibré pour apporter 1200 à 1500 Kcal)

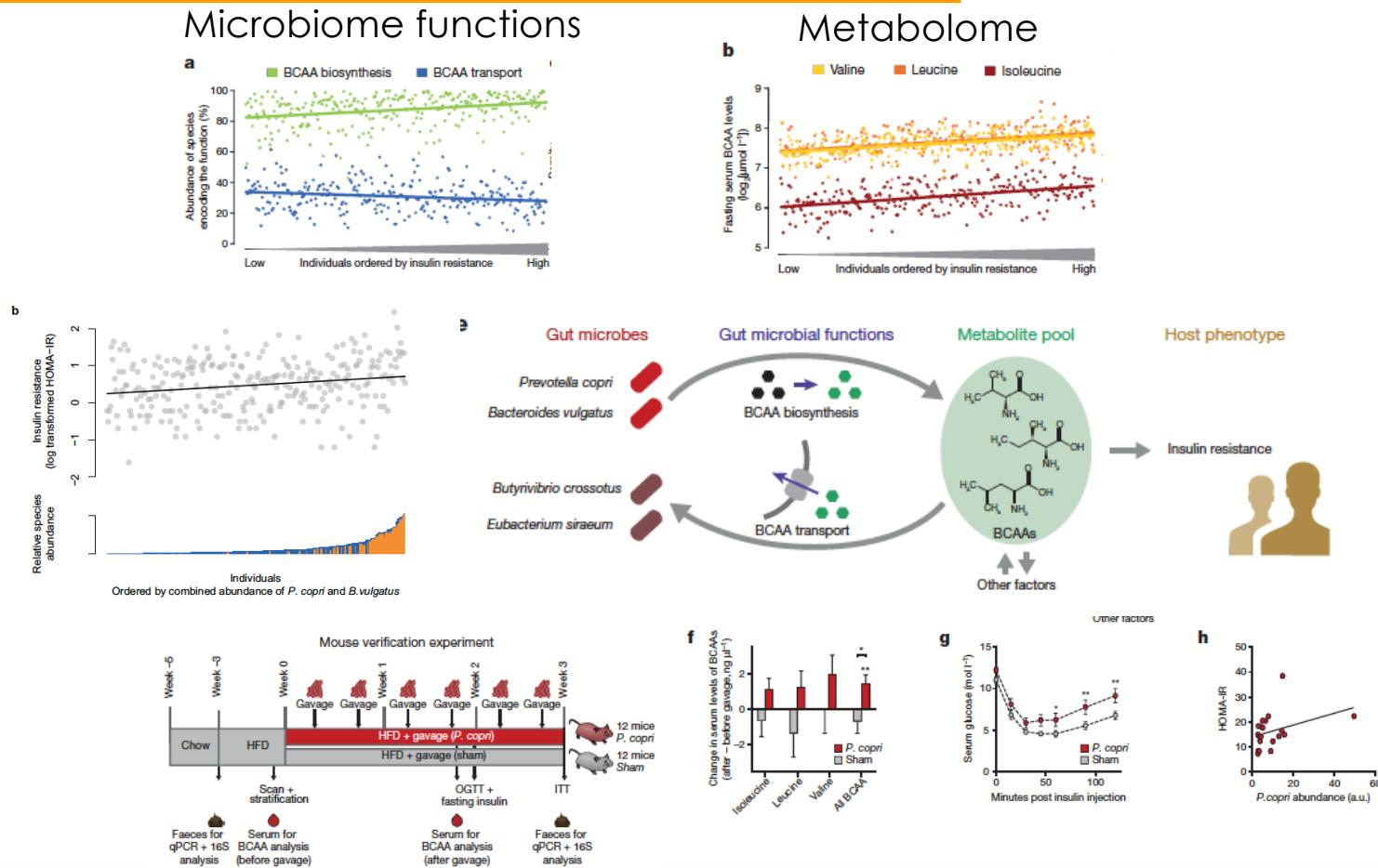


Un régime riche en fibres peut diversifier un microbiote pauvre
Un microbiote pauvre prédit une moindre réponse au régime

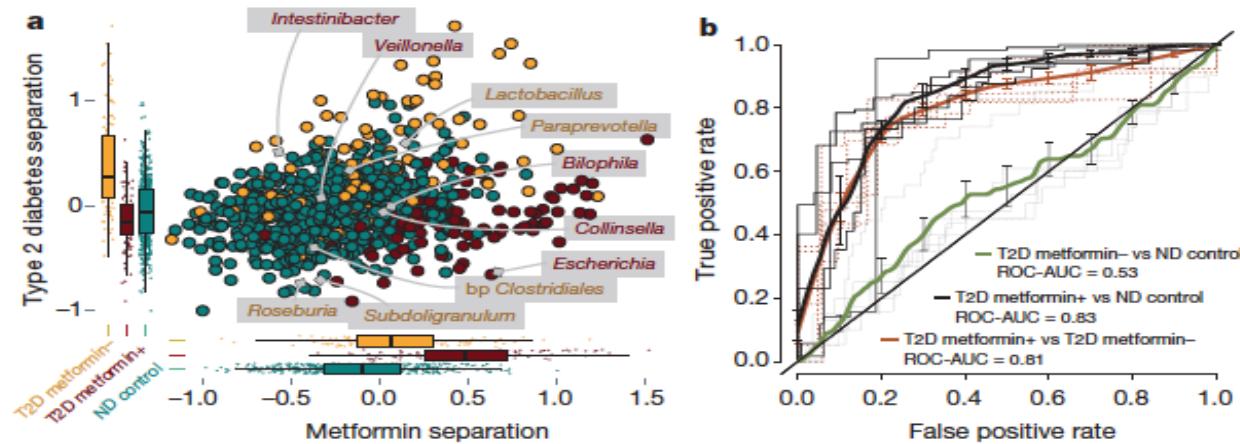
Microbiote intestinal et résistance à l'insuline



Microbiote intestinal et résistance à l'insuline

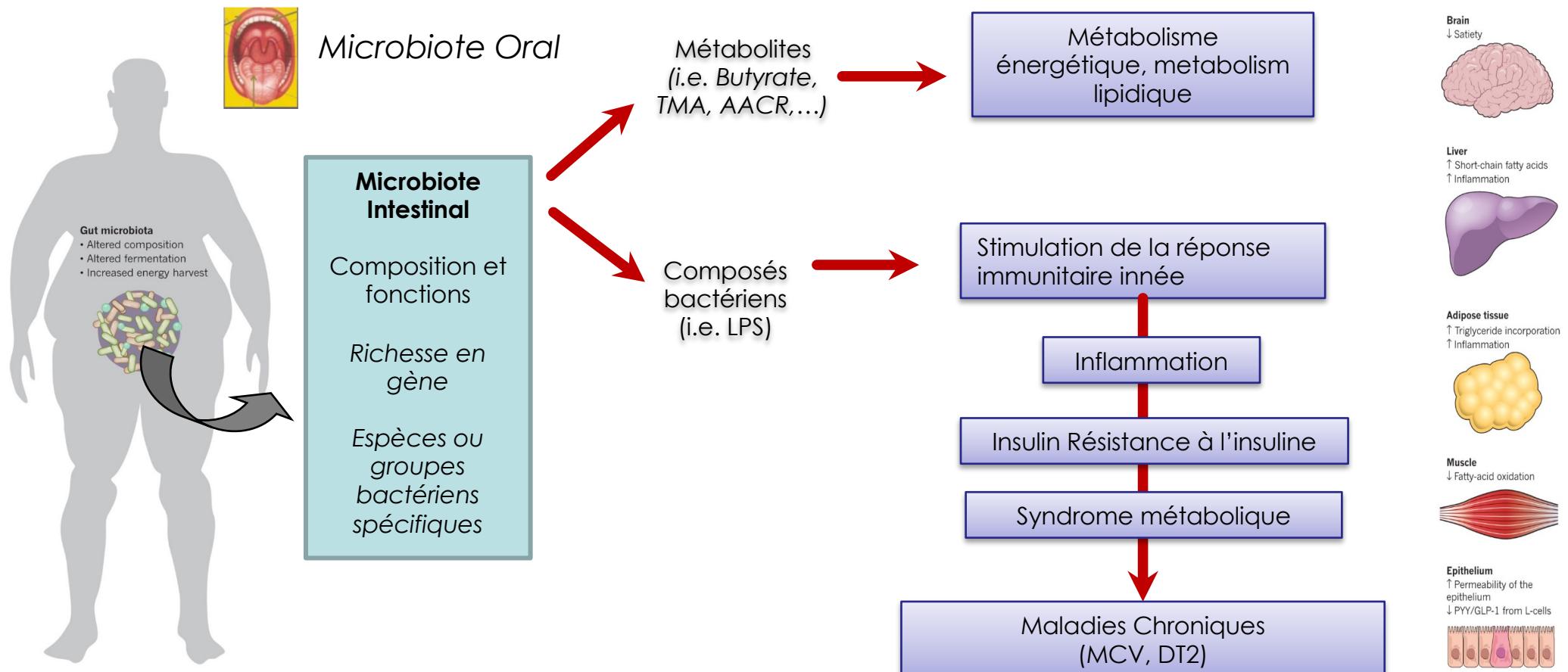


Diabète de Type 2 : la Metformine impacte le microbiote



Les médicaments sont un facteur confondant

Concept



30 Tremaroli et al. Nature 2012

Adapted from Harris et al. J Obes 2012

Quelques messages à retenir :

- ✓ Le microbiote intestinal est très complexe et diversifié
- ✓ Le maintien de la symbiose hôte-microbiote est un garant du maintien de la santé;
- ✓ Des particularités du microbiote sont aujourd'hui associées aux maladies chroniques dont l'incidence ne cesse de croître, et sont prédictives de risques, d'aggravation, de réponse/non-réponse à des traitements ;
- ✓ L'Homme a changé à travers quelques générations à la fois son alimentation (pauvre en fibre, riche en sucre, xénobiotiques), mais aussi les modalités entourant la naissance (césarienne, antibiotiques, lait maternel vs biberon, hygiène,...) autant d'éléments qui impactent la mise en place de la symbiose Hôte-microbiote ;
- ✓ La prise en compte du microbiote devra dans l'avenir accompagner le diagnostic, la prise en charge clinique, le suivi au cours du traitement et le développement de stratégies préventives ciblées.
- ✓ La modulation du microbiote doit être vue comme une cible stratégique (nutritions personnalisées)
- ✓ Il reste encore beaucoup à comprendre sur les liens entre régime alimentaire et microbiote et l'impact sur la santé



Visitez www.gutmicrobiotaforhealth.com

Information exhaustive et actualisée sur la science du microbiote, depuis 2012

Un service public d'information de



GUT MICROBIOTA NEWS WATCH

Pour les médias et le grand public -dans un langage clair, facile à comprendre-

- ✓ Articles ✓ Infographies
- ✓ Newsletter mensuelle ✓ Interviews d'experts
- ✓ Commentaires de livres



Disponible en anglais, français et espagnol.

+70 000 membres



GUT MICROBIOTA RESEARCH & PRACTICE

Information exhaustive et actualisée sur la science du microbiote, depuis 2012.

- ✓ Contributions d'experts
- ✓ Documents de synthèse ✓ Articles
- ✓ Newsletter bimensuelle



/Gut Microbiota
News Watch



@GMFHx



/Gut Microbiota
for Health

Juin 2019

