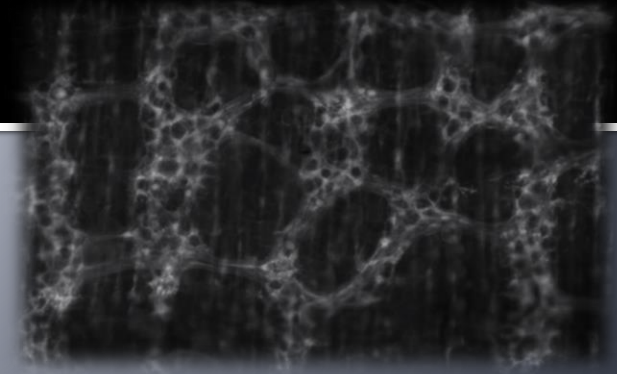


# Prébiotiques et colite

Malvyne Rolli-Derkinderen  
UMR1235 TENS - IMAD



# Colite



- La colite désigne une **inflammation de la muqueuse du gros intestin** et se traduit par différents troubles intestinaux :
  - Diarrhée/constipation
  - Ballonnements
  - Douleurs
  - Difficulté à évacuer les selles / envie constante d'aller à la selle
  - Fièvre
  - Fatigue
  - +-Présence de sang dans les selles
  - +- Anémie
- **Aiguë**
  - Médicaments (antibiotiques, laxatifs..)
  - Bactérie, virus, parasite....
  - Rayonnements
  - Ischémie
- **Chronique**
  - Maladie infectieuse
  - Stress et anxiété
  - Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin, MICI

# MICI



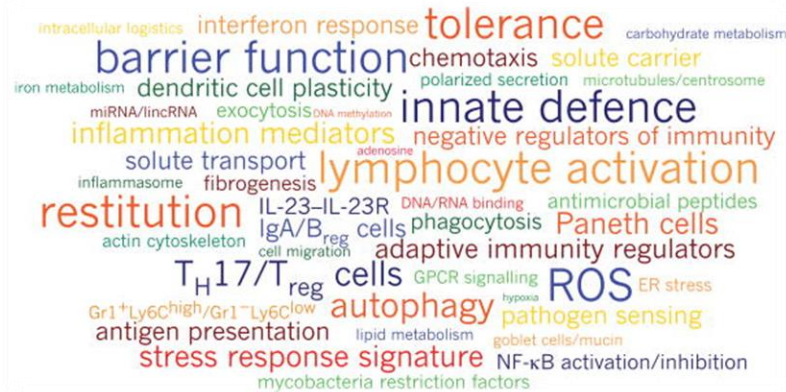
- **Rectocolite Hémorragique (RCH)**
- **Maladie de Crohn (MC)**
  
- **Sujets jeunes**
- **Altérations de la qualité de vie**
- **Poussées et rémissions**
- **Pas de traitements curatifs**
  - 2/3 des patients ne sont pas en rémission totale
  - 1/3 des patients ne répondent pas aux anti-TNF
  - 7/10 des patients auront besoin d'une chirurgie
- **Nombreuses complications : hospitalisation, infections, néoplasie**
  - 5 fois plus de risque de développer des lymphomes pour les patients sup à 65 ans
  - 2 à 9 fois plus de risque de développer un cancer colorectal
- **En France :**
  - Prévalence +/- 200 000
  - Incidence 10 / 100 000 / an
- **Dans le monde : croissance constante du nombre de patients**

# Etiologie des MICI

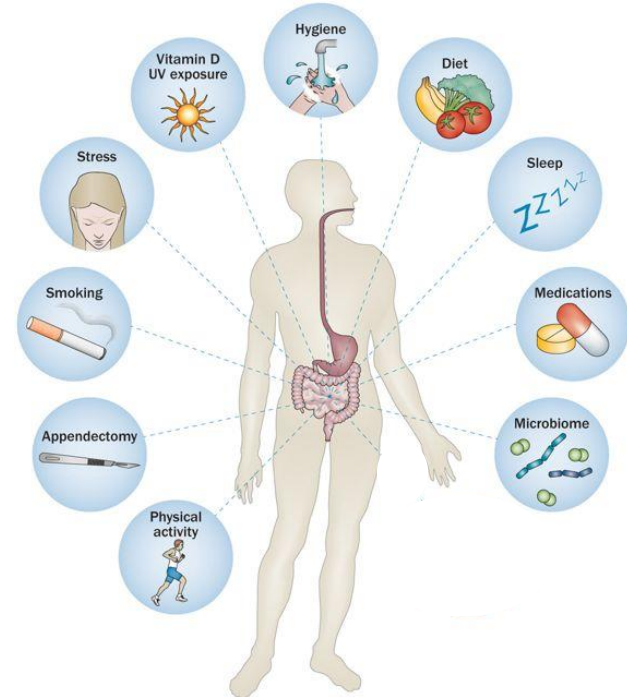
## Facteurs génétiques

Plus de 163 loci de susceptibilité

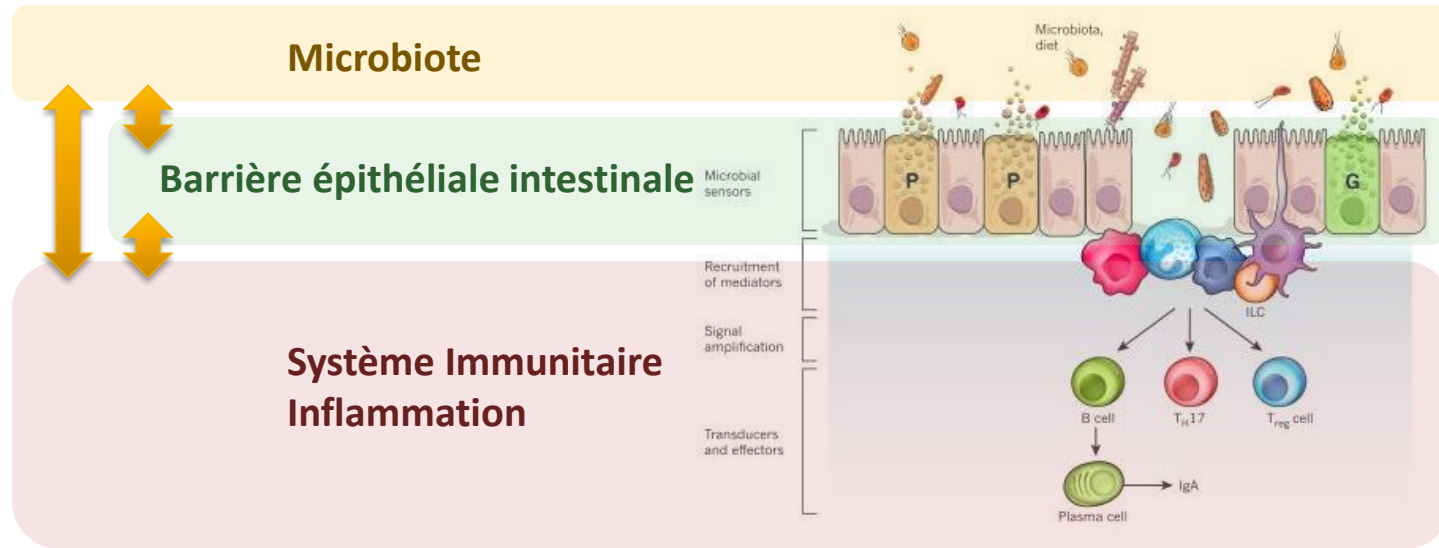
**NOD2, ATG16L1, PTPN2, IL-10, IL-23R...**



## Facteurs Environnementaux



# Pathogénèse des MICI



## IBD-related processes

**Epithelial barrier**  
*GNAI2\*, HNF4A, CDH1, ERF11, MUC19, ITLN1\**

**Restitution**  
*REL, EIGERB, NKG2-3, STAT3, ERF11, HNF4A, PLA2G2A/E*

**Solute transport**  
*SLC9A4, SLC22A5, SLC22A4\*, AQP12A/B, SLC9A3, SLC26A3*

**Paneth cells**  
*ITLN1\*, NOD2\*, ATG16L1\*, XBP1\**

**Innate mucosal defence**  
*NOD2\*, ITLN1\*, CARD9\*, REL, SLC11A1, FCGR2A/B*

**Immune cell recruitment**  
*CCL11/CCL2/CCL7/CCL8, CCR6, IL13RA/IL13RB, MST1\**

**Antigen presentation**  
*ERAP2\*, LNPEP, DENND1B*

**IL-23/T<sub>H</sub>17**  
*IL23R\*, JAK2, TYK2\*, STAT3, ICOSLG, IL21, TNFSF15\**

**T-cell regulation**  
*NDP1P1, TNFSF8, TAGAP, IL2, IL2R, TNFRSF9, EIM3, IL2R\*, IL12R, IL2, PROM1, ICOSLG, TNFSF8, IFNG, IL*

**B-cell regulation**  
*IL5, IKZF1, BACH2, IL2R\*, IRF5*

**Immune tolerance**  
*IL10, IL27\*, SBNO2, CREM, IL1R1/IL1R2, NOD2\**

## Cellular responses

**Autophagy**  
*ATG16L1\*, IRGM, NOD2\*, LRRK2, CUL2, PARK7, DAP*

**ER stress**  
*CPEB4, ORMDL3, SERINC3, XBP1\**

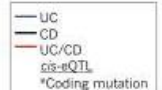
**Intracellular logistics**  
*VAMP3, NIF21B, TTL18, FGF10P, CEP72, TPPP*

**Cell migration**  
*ARPC2, LSP1, AAMP*

**Apoptosis/necroptosis**  
*FASLG, THADA\*, DAP, PUS10, MST1\**

**Carbohydrate metabolism**  
*GCKR\*, SLC2A4RG*

**Oxidative stress**  
*PRDX5, BACH2, ADO, GPX4, GPX1\*, SLC22A4, LRRK2, NOD2\*, CARD9\*, HSPA6, DLD, PARK7, UTS2\*, PEX13*



# MICI et microbiote

- Le microbiote participe à la physiologie de l'hôte
  - Fermentation de polysaccharides non digestibles
  - Production d'AGCC (Acide Gras à Chaine Courte)
  - Synthèse de certaines vitamines
  - Production d'énergie
  - Préservation de l'intégrité de la muqueuse intestinale
  - Préclusion de pathogènes
  - Régulation de la balance Th17-TReg
- **Modèles animaux de colite dépendent du microbiote intestinal**
- **Dysbiose chez les patients atteints de MICI**

# Modèles animaux de MICI et Microbiote

## Microorganisms reported to associate with IBD in the mouse.

Type of disease or model	Microorganisms	Final effect	References
DSS colitis	<i>Bacteroides distasonis</i> , <i>Clostridium ramosum</i> , <i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Increased numbers correlate with acute and chronic ulcerative colitis	Okayasu et al., <a href="#">1990</a> ; Hakansson et al., <a href="#">2014</a>
Colitis in IL-10 deficient mice	<i>Enterobacteriaceae</i> and adherent-invasive <i>E. coli</i>	Increased numbers correlate with inflammation ( <i>Enterobacteriaceae</i> ) and cancer ( <i>E. coli</i> )	Arthur et al., <a href="#">2012</a> ; Yang et al., <a href="#">2013b</a>
Colitis in <i>Apc</i> $\Delta^{468}$ / <i>IL-10</i> <sup>-/-</sup> mice	<i>Bacteroides</i> and <i>Porphyromonas</i> genera	Increased numbers correlate with inflammation and colon polyposis	Dennis et al., <a href="#">2013</a>
TNBS colitis	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Bacteroides</i>	Increased numbers correlate with inflammation	Ettreiki et al., <a href="#">2012</a>

- ↗ *Bacterioides*
- ↗ *Enterobacteriaceae*
- Moins ou pas d'inflammation sous antibiothérapie ou dans des animaux axéniques

# Dysbiose et MICI

Différents temps d'évolution de la pathologie

Author	Population	N	Sample Type/Site	Method	Taxa Enriched in CD	Taxa Decreased in CD
Haberman et al <sup>57</sup>	Pediatric	243	Tissue	Illumina	<i>Proteobacteria</i> , <i>Neisseriaceae</i> , <i>Gemellaceae</i> , <i>Fusobacteriaceae</i> , <i>Veillonellaceae</i> , <i>Pasturellaceae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Firmicutes</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Clostridiales</i> , <i>Bifidobacteriaceae</i>
Gevers et al <sup>24</sup>	Pediatric	447	Tissue	Illumina	<i>Veillonella</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Fusobacterium</i>	<i>Dialister</i> , <i>Bilophila</i> , <i>Sutterella</i> , <i>Rikenellaceae</i> <i>Bacteroides</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i> , <i>Dorea</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Oscillospira</i>
Juste et al <sup>28</sup>	Adult	6	Feces	2D-DIGE	<i>Bacteroides vulgatus</i> , <i>Ruminococcus obeum</i>	<i>Roseburia faecis</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
Andoh et al <sup>58</sup>	Adult	160	Feces	T-RFLP	<i>Desulfovibrio</i> , <i>Lawsonia</i>	<i>Faecalibacterium Coprococcus</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Dorea</i>
Hedin et al <sup>49</sup>	Adult	22	Feces	qPCR		<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Clostridia cluster IV</i> , <i>Roseburia</i>
Kennedy et al <sup>44</sup>	Adult	40	Feces	Illumina	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Faecalibacteria</i>
Lopez-Siles et al <sup>56</sup>	Adult	45	Tissue	qPCR	<i>Escherichia coli</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
Ran et al <sup>59</sup>	Adult	8	Tissue	T-RFLP	<i>Firmicutes</i> , <i>Actinomycetaceae</i>	<i>Bacteroides</i>
Kabeerdoss et al <sup>55</sup>	Adult	20	Feces	TTGE		<i>C. leptum</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
Hansen et al <sup>51</sup>	Pediatric	13	Tissue	Pyro	<i>Faecalibacterium (Faecalibacterium prausnitzii)</i>	
Morgan et al <sup>25</sup>	Adult	121	Tissue	Pyro	<i>Clostridium</i> , <i>Enterobacteriaceae (Escherichia/Shigella)</i>	<i>Roseburia</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> , <i>Ruminococcaceae (Faecalibacterium)</i>
Fujimoto et al <sup>54</sup>	Adults	47	Feces	T-RFLP		<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
Docktor et al <sup>60</sup>	Pediatric	40	Tongue and buccal mucosa brushings	PMA	<i>Spirochaetes Synergistetes Bacteroidetes</i>	<i>Fusobacteria</i> , <i>Firmicutes</i>
Kaakoush et al <sup>61</sup>	Pediatric	19	Feces	Pyro	<i>Bacteroidetes Proteobacteria</i>	<i>Clostridia</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Ruminococcaceae</i>
Thomazini et al <sup>62</sup>	Adult	8	Tissue (rectum)	Culture	<i>Escherichia coli</i>	
Frank et al <sup>43</sup>	Adult	35	Tissue	CI	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Ruminococcus gnavus</i>	
Andoh et al <sup>63</sup>	Adult	31	Feces	T-RFLP	<i>Bacteroidetes</i>	<i>Clostridium</i>
Walker et al <sup>64</sup>	Adult	6	Tissue	CI, qPCR	<i>Bacteroidetes</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroides vulgatus</i>
Joossens et al <sup>48</sup>	Adult	68	Feces	DGGE	<i>Ruminococcus gnavus</i>	<i>Dialister invisus</i> , <i>Clostridium cluster XIVa</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Bifidobacterium adolescentis</i>
Willing et al <sup>47</sup>	Adult	29	Feces	Pyro	<i>Ruminococcus gnavus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i>
Verma et al <sup>65</sup>	Adult	12	Tissue	qPCR	<i>Eubacterium Methanobrevibacter</i>	<i>Ruminococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Bacteroidetes</i>

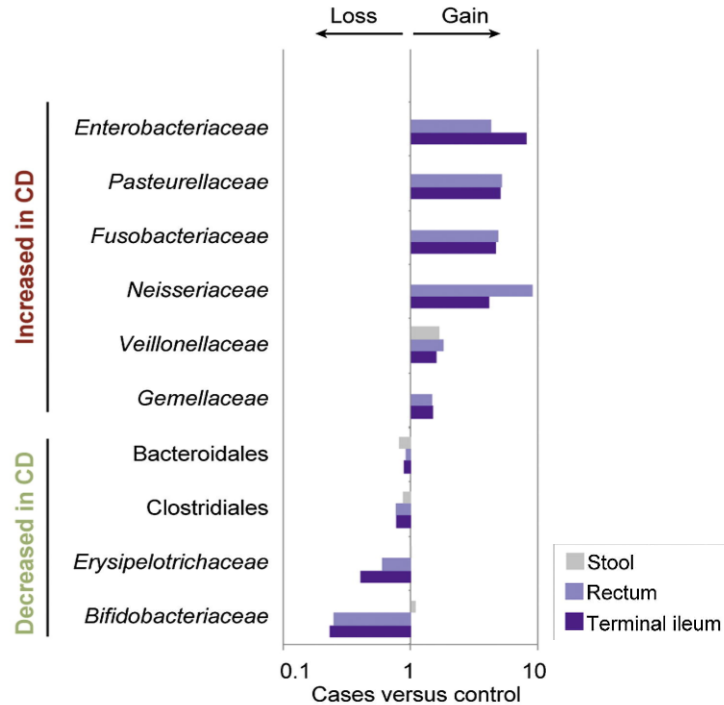
Différents prélèvements

Différentes Méthodes d'analyses

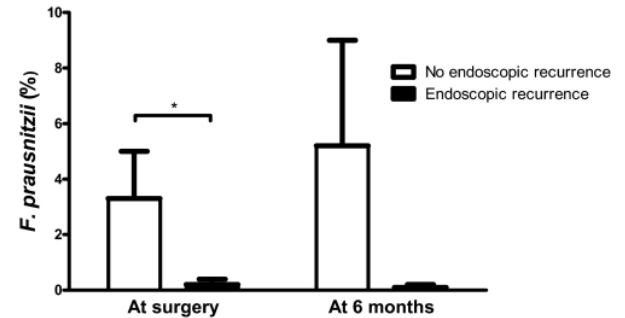
Maladie active ou quiescente



# Quelques exemples (Dysbiose et MICI)

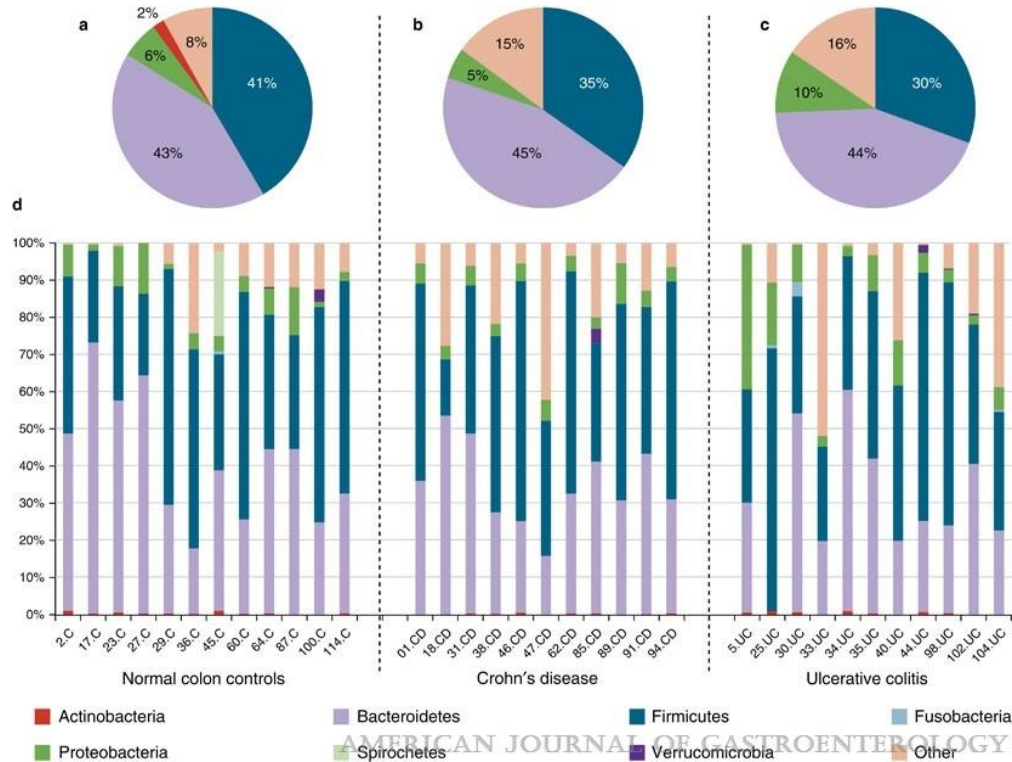


Gevers et al., Cell Host and Microbe 2014

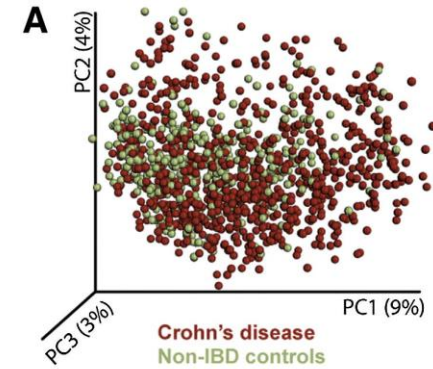


Sokol et al., PNAS 2008

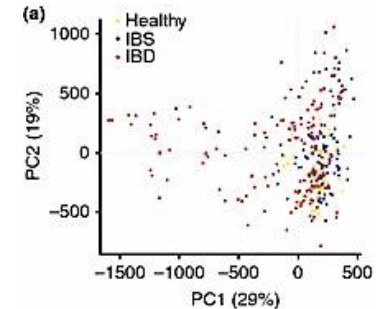
# Pas de dysbiose « majeure » ?



Hansen et al., Am J Gastro 2012



Gevers et al., Cell Host and Microbe 2014



Casen et al., Alim Phar Ther 2015

# Des données contradictoires....

- Baisse de l' $\alpha$ -diversité chez les MC *de-novo* mais pas chez les RCH
- Antibiothérapie est le meilleur facteur associé à la diminution de diversité du microbiote
  
- Pas de changement au niveau des phyla (Bacteroidetes et Firmicutes) pour les MICI *de-novo*
  
- Augmentation de *Faecalibacterium Prausnitzii*
  
- Dysbiose aussi chez les apparentés non malades de patients atteints de MC

*Hansen et al., Am J Gastro 2012*  
*Morgan et al., Genom Biol 2012*  
*Erikson et al., Plos One 2012*

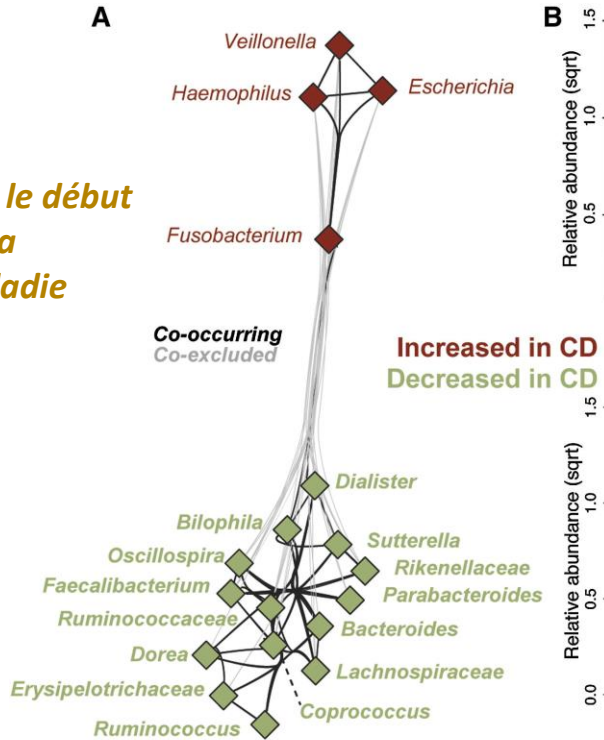
*Hansen et al., Am J Gastro 2012*

*Hansen et al., Am J Gastro 2012*

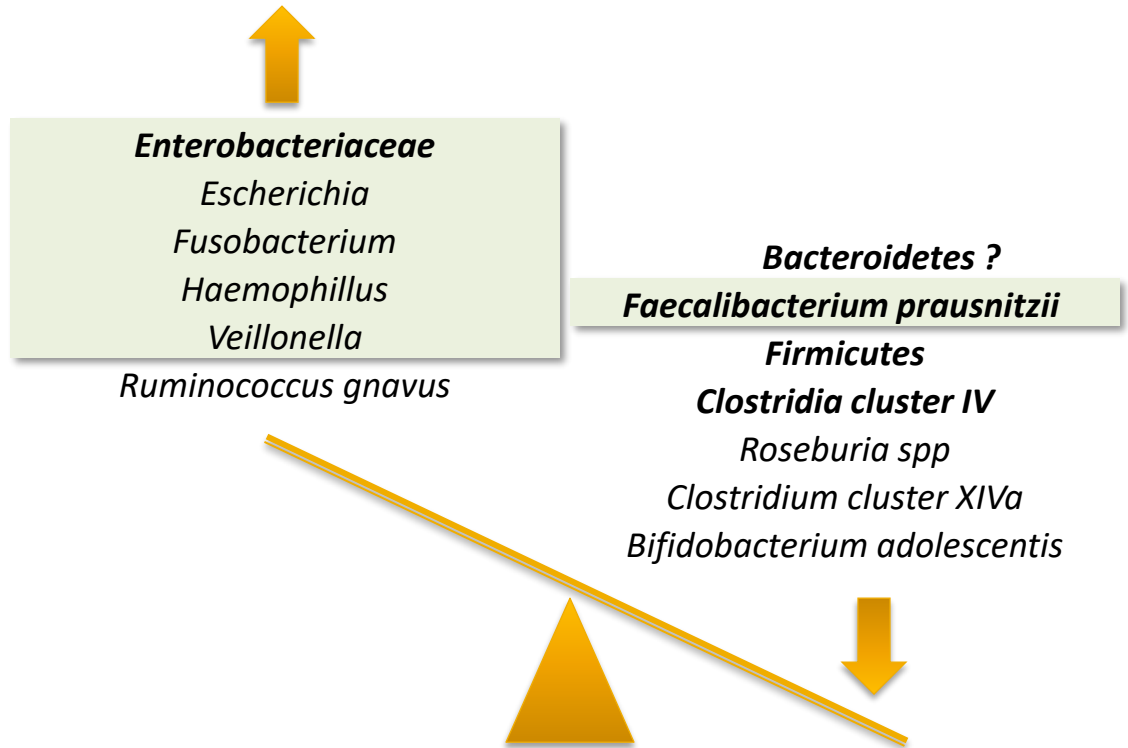
*Joossens et al., Gut 2011*  
*Hedin et al., Gut 2014*

# BILAN : Dysbiose dans les MICI

Dès le début  
de la  
maladie

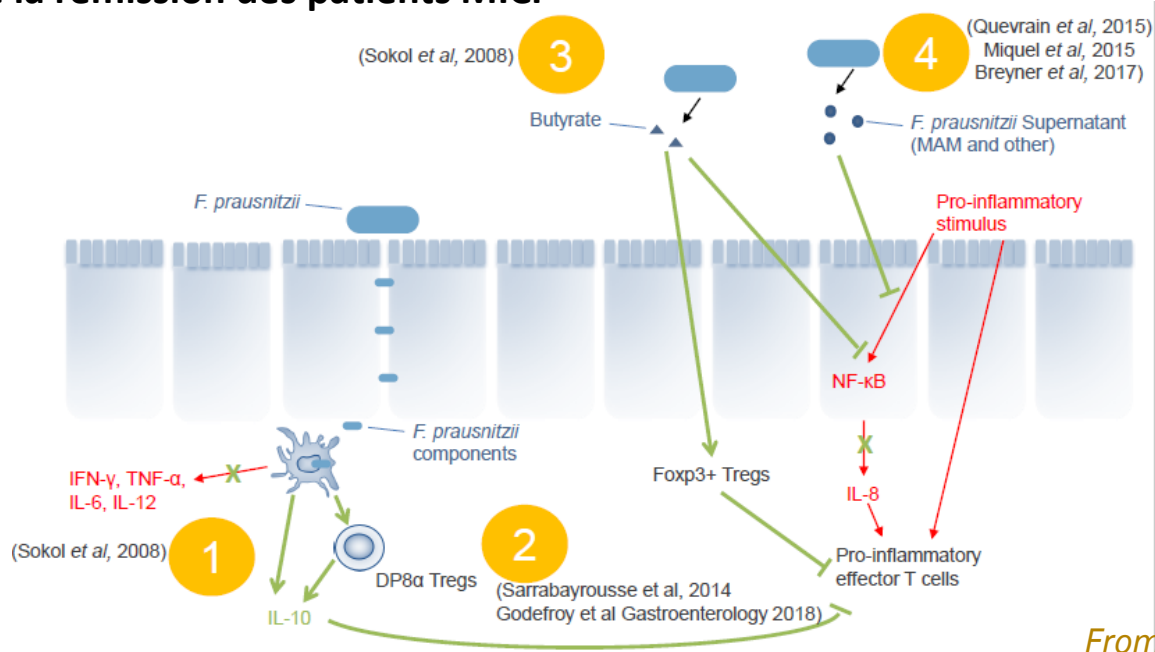


Gevers et al., Cell Host and Microbe 2014

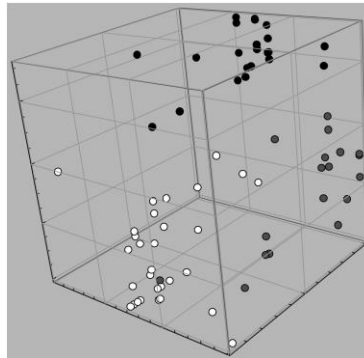
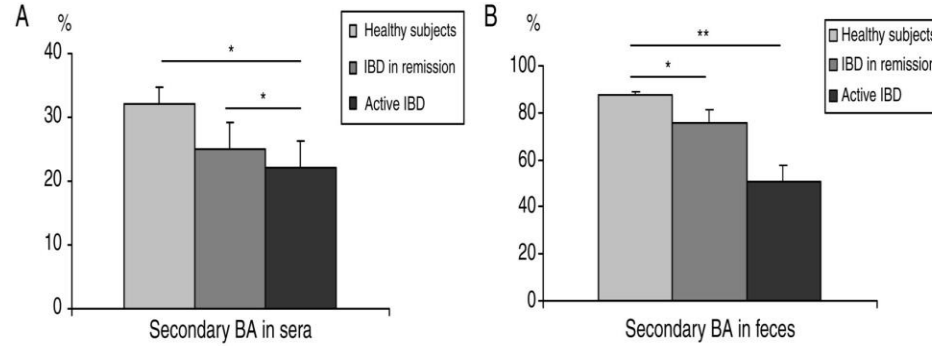


# Faecalibacterium Prausnitzii

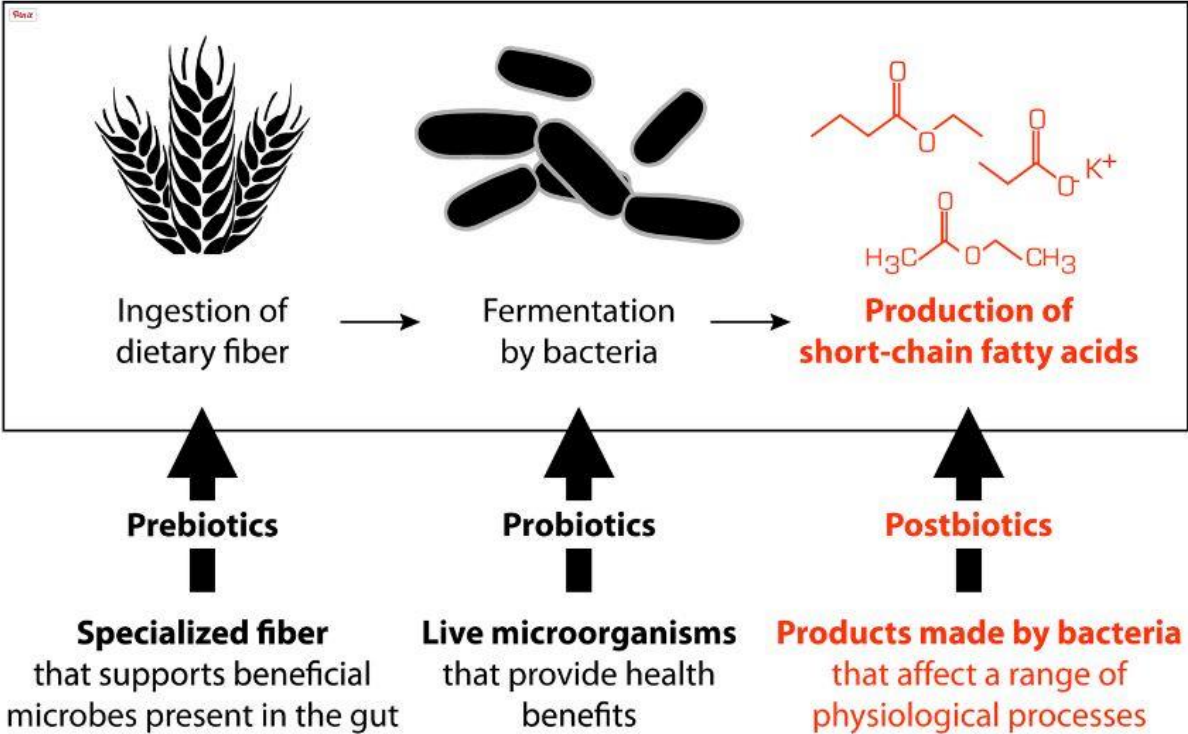
- Présent chez 100% des sujets
- Baisse dramatique chez les patients MICI
- Prédicative de la rémission des patients MICI



# Défaut du métabolisme du microbiote



# Comment rétablir les fonctions d'un microbiote ?



# Traitement des MICI « par le microbiote » ?

## POSTBIOTIQUES

- Effet anti-inflammatoires du butyrate
- Lavements au butyrate améliore les patients RCH, mais contraignants...

*Segain et al., Gut 2000*

*Sheppach et al., Dig Dis Sci 1996*

*Au jour J échec  
des traitements  
postbiotiques*

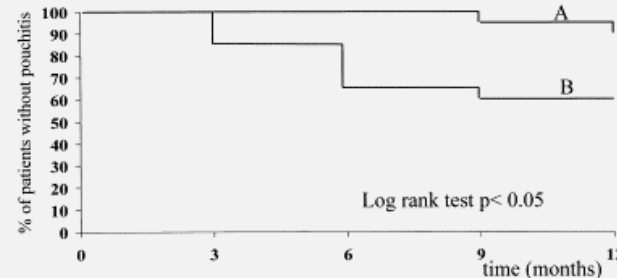
## PROBIOTIQUES

- Antibiothérapie est le meilleur facteur associé à la diminution de diversité du microbiote
- Probiotics réduise la pochite des RCH

*Morgan et al., Genom Biol 2012*

*Erikson et al., Plos One 2012*

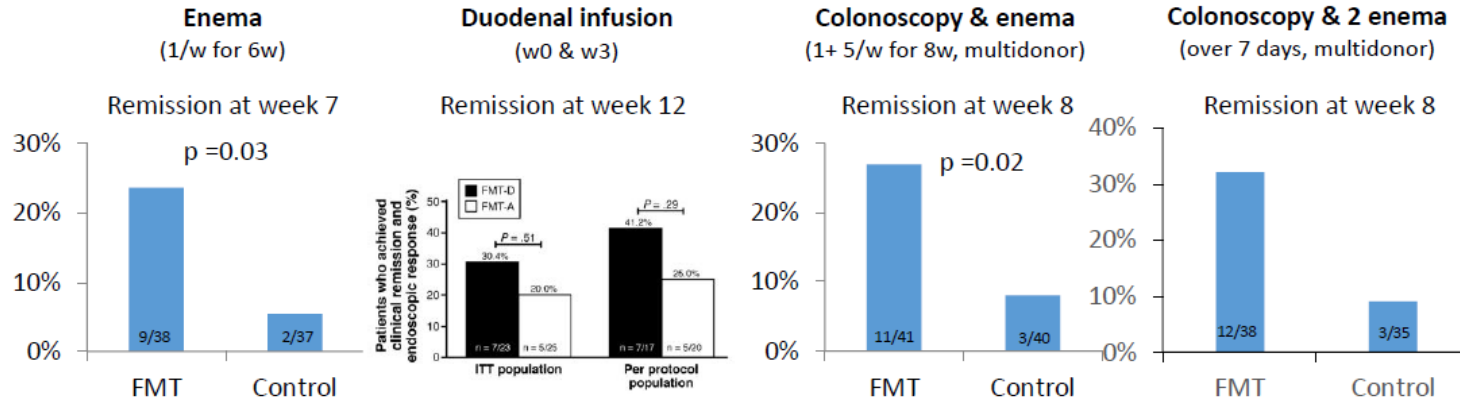
*Gionchetti et al.,  
Gastroenterology  
2003*





# Probiotique (suite) : La TFM (transplantation fécale)?

- 4 études publiées sur des patients à RCH active dans le but d'induire la rémission



- Grande hétérogénéité
- Petit n
- Pas de données à long terme
- Très contraignant....

Rossen et al., *Gastroenterology* 2015 ; Moayyedi *Gastroenterology* 2015 ; Paramsothy et al., *Lancet* 2017 ; Costello et al., *JAMA* 2019

# Les Prébiotiques

« des ingrédients alimentaires non digestibles qui induisent des changements d'activité et/ou de composition du microbiote gastrointestinal, et confèrent ainsi des effets bénéfiques (santé/bien être) de l'hôte »

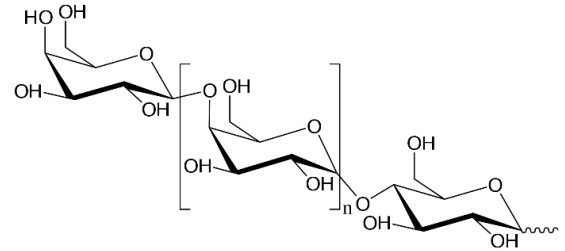
*From Gibson et Roberfroid, 1995*

- + *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*
- *Enterobacteria*, *Clostridium* and *Salmonella*

*Tanaka et al. 1983; Mitsuoka et al. 1987; Ito et al. 1990*

- + **Production d'AGCC**  
(acétate, propionate, butyrate...)

Les fructo-oligosaccharides (FOS)  
Les galacto-oligosaccharides (GOS)  
L'inuline  
Les Fructanes



# Traitement des MICI par les prébiotiques?



- Plantain des Indes pas meilleur que mesalamine à maintenir la rémission

*Fernandez-Banares et al., AmJ Gastro 1999*

- Orge fermenté (hemicellulose et glutamine) réduit le score pathologique de patients RCH



*Kanauchi et al., Digestion 2001*



- 60g de son d'avoine /j pendant 2 mois augmente le taux de butyrate fecal et diminue les douleurs abdominales, mais n'empêche pas les rechutes...

*Hallert et al., IBD 2003*



- 2 semaines d'inuline diminue l'inflammation et le pouche anal

*Welters et al., Dis Colon Rectum 2002*

- RCH patients : très haut niveau de lactate fécal : il ne faut pas stimuler sa production !

*Vernia et al., Gastroenterology 1988*

# BILAN ECCO : Traitement des MICI par les pro/pré/biotiques?

## Traitement de la RCH

- “Because of sample size, study design, concomitant therapies and questionable transferability, the following agents can not currently be recommended for treating UC”
- Utilisation de *T. suis ova*, *Saccharomyces boulardii*, or *Bifidobacteria* possible pour le traitement de certaines RCH
- L'étude Cochrane : pas de bénéfice / placebo

## Maintien de la rémission de la RCH

ECCO Statement 6G

*E coli* Nissle is an effective alternative to 5-ASA for maintenance [EL1b, RG A]

*Dignass et al., JCC 2012*

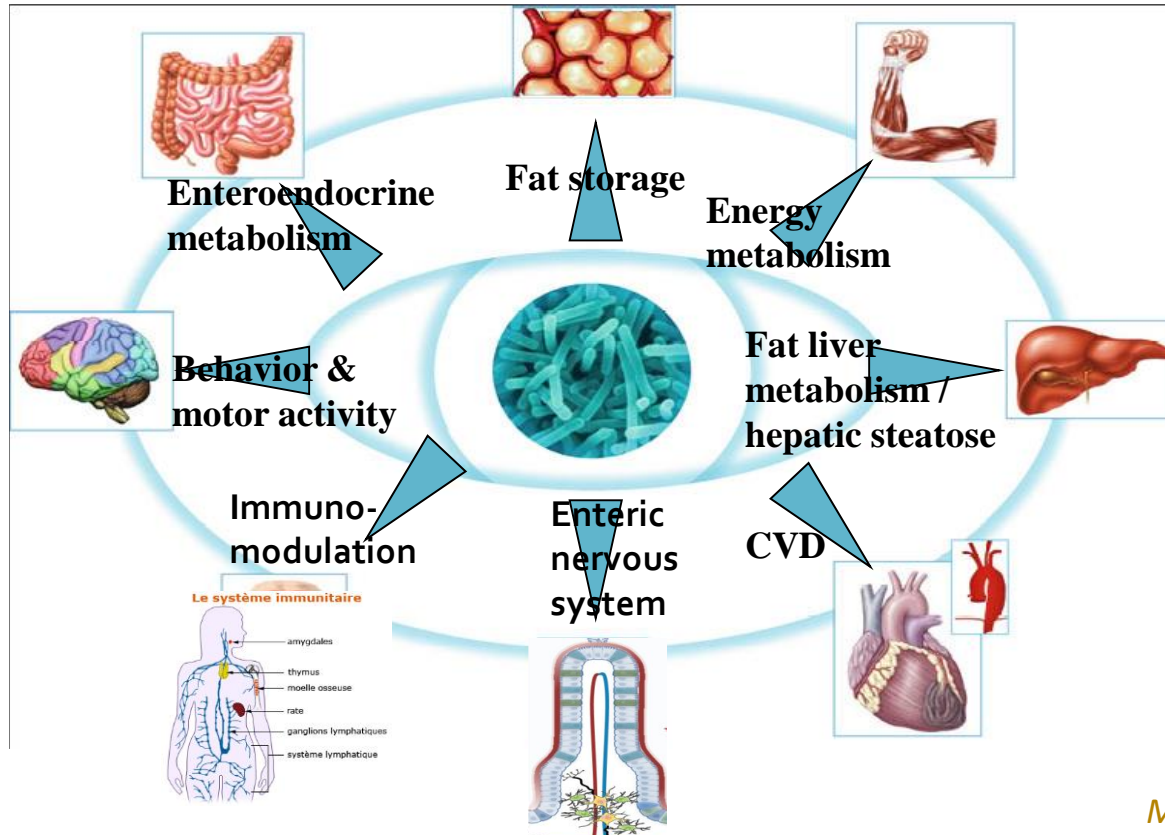
*Van Assche et al., JCC 2010*

## Prise en charge de MC

“In general, complementary and alternative therapies remain unregulated, although adverse drug reactions to CAM have more than doubled over the past years” (World Health Organisation)

64 % douleurs ++  
60% diarrhées ++  
21% gaz, ballonnements +

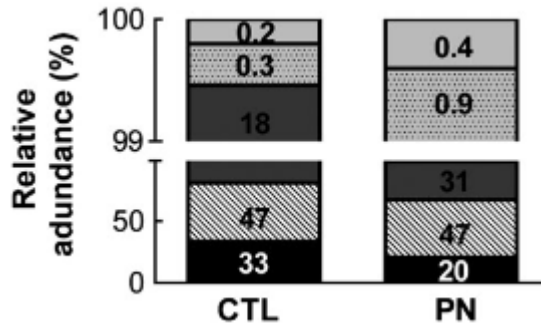
# Alternative : effets à long terme d'une supplémentation précoce en prébiotiques?



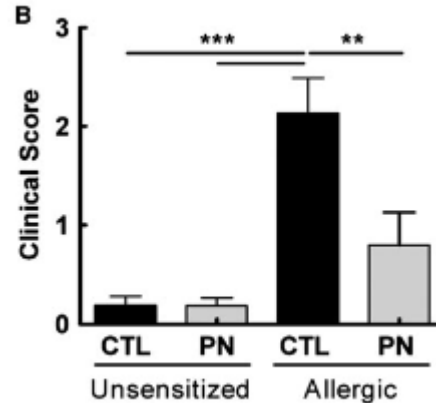
## Maternal exposure to GOS/inulin mixture prevents food allergies and promotes tolerance in offspring in mice

G. Bouchaud<sup>1,\*</sup>, L. Castan<sup>1,2,3,4,\*</sup>, J. Chesné<sup>1,2,3,5</sup>, F. Braza<sup>1,2,3,5</sup>, P. Aubert<sup>3,5,7</sup>, M. Neunlist<sup>3,5,7</sup>, A. Magnan<sup>2,3,4,6,7</sup> & M. Bodinier<sup>1</sup>

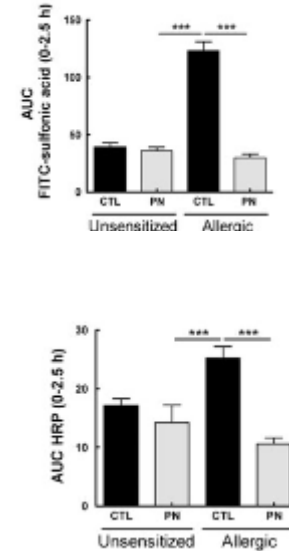
*Bouchaud et al., Allergy 2016*



Changement du microbiote de la descendance

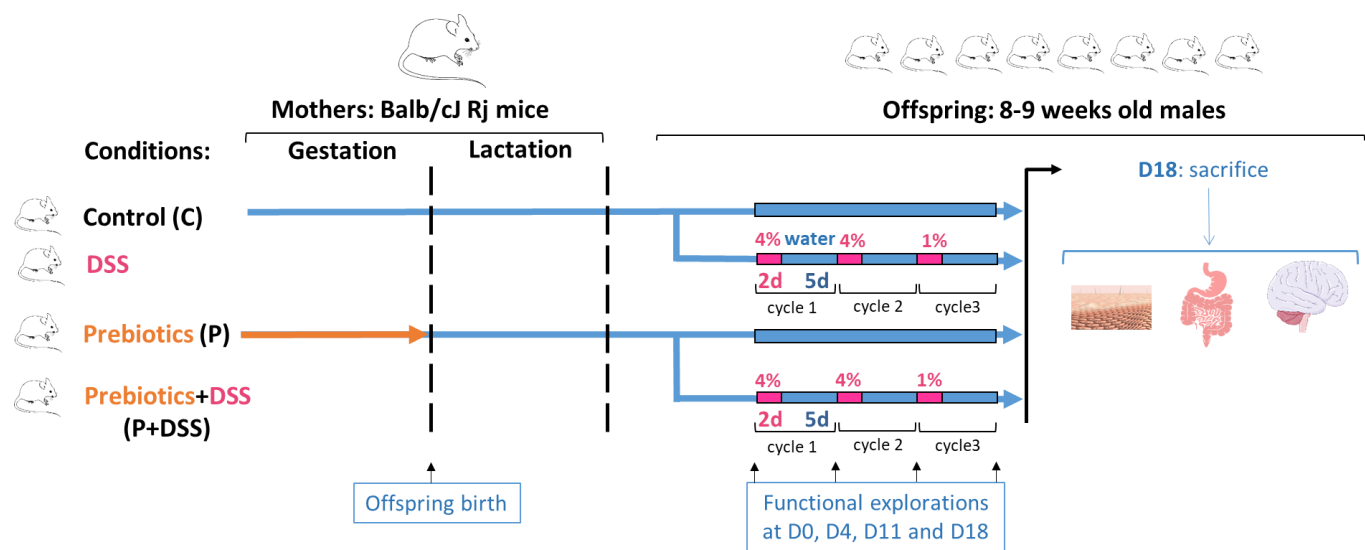


Protection contre l'allergie



Diminution des perméabilités intestinales

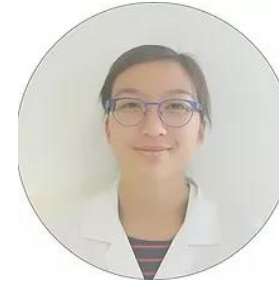
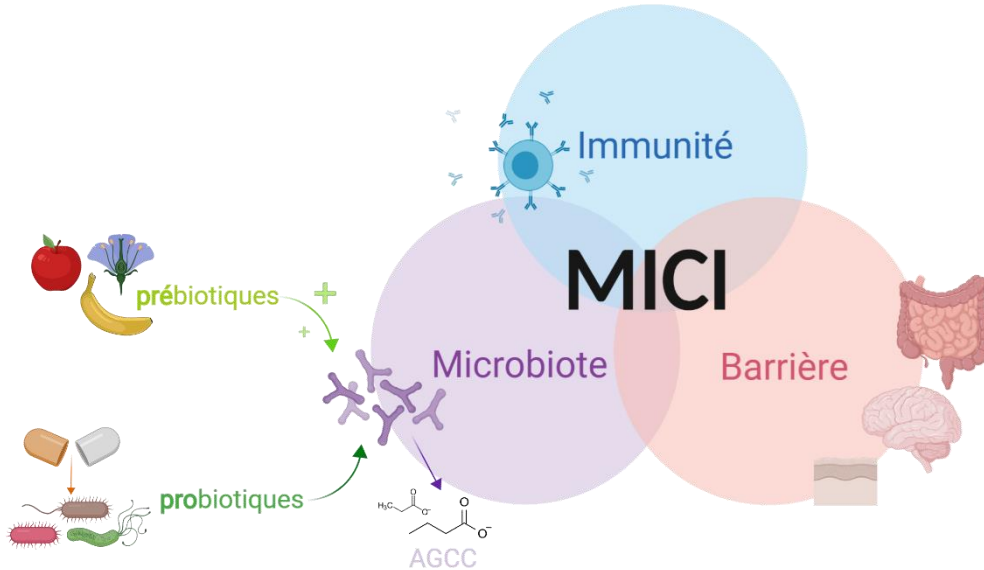
# Design expérimental : supplémentation à la mère



→ = Diet enriched with GOS/Inulin (9/1, 4% m/m)  
→ = Standard diet without wheat

DSS= Dextran Sodium Sulfate SCFAs = Short Chain Fatty Acids      GOS = galacto-oligosaccharide

# Renforcement des barrières par le microbiote ?



Amélie LE





# MICI et microbiote

- Pas de changement d' $\alpha$ -diversité du microbiote chez les RCH
- Diminution de l' $\alpha$ -diversité du microbiote chez les MC : due à l'antibiothérapie?
- Différences de présences relatives de familles
- Différences MC et RCH
- Pas de lien causal entre microbiote et MICI

- *Enterobacteriaceae*
- *Faecalibacterium prausnitzii*
- *Firmicutes*

