

Notre microbiote, notre partenaire santé

Stephanie Longet, Professeur Junior

Groupe Immunité des Muqueuses et Agents Pathogènes



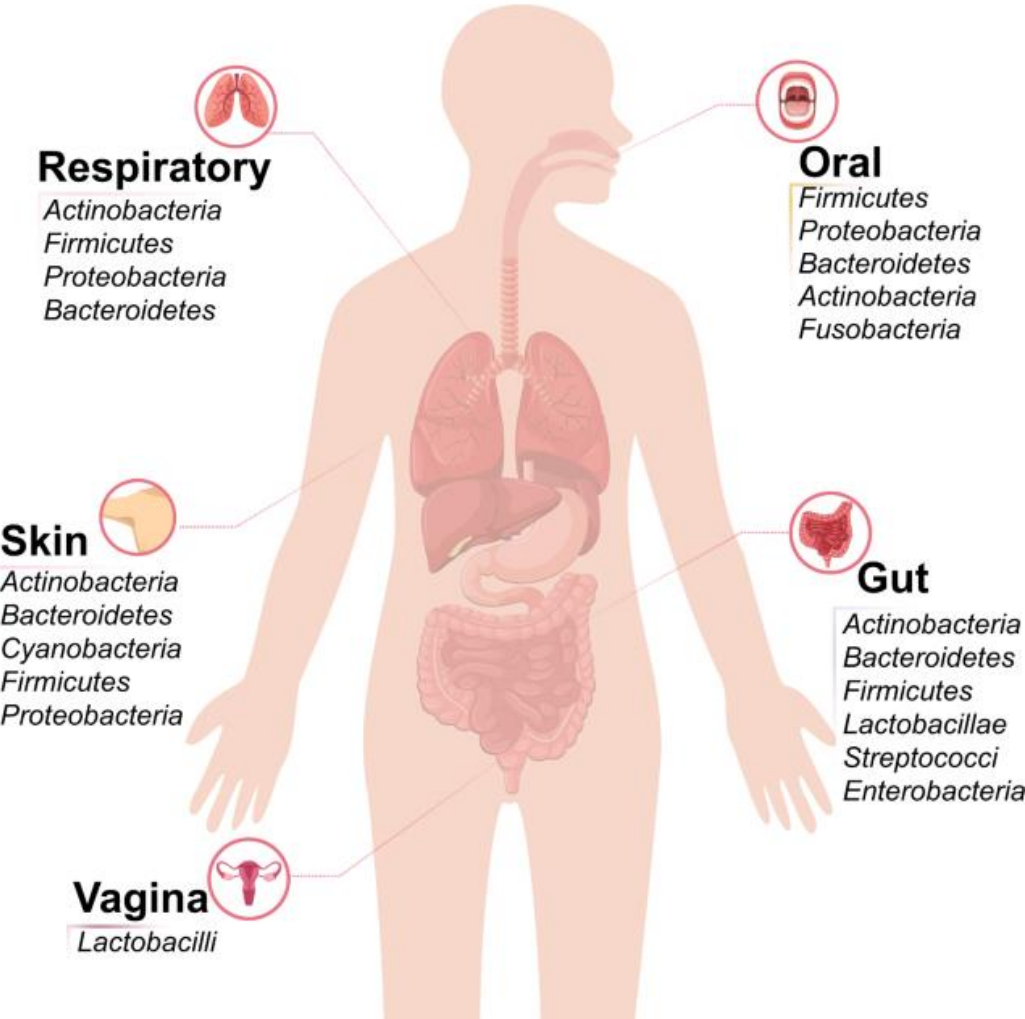
Un **microbiote** est l'ensemble des micro-organismes – bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes, dits commensaux – qui vivent dans un environnement spécifique.

Connu depuis plus d'un siècle mais difficilement cultivable... Vraiment étudié depuis l'apparition des technologies de séquençage...

Où est-ce qu'on trouve le microbiote ?

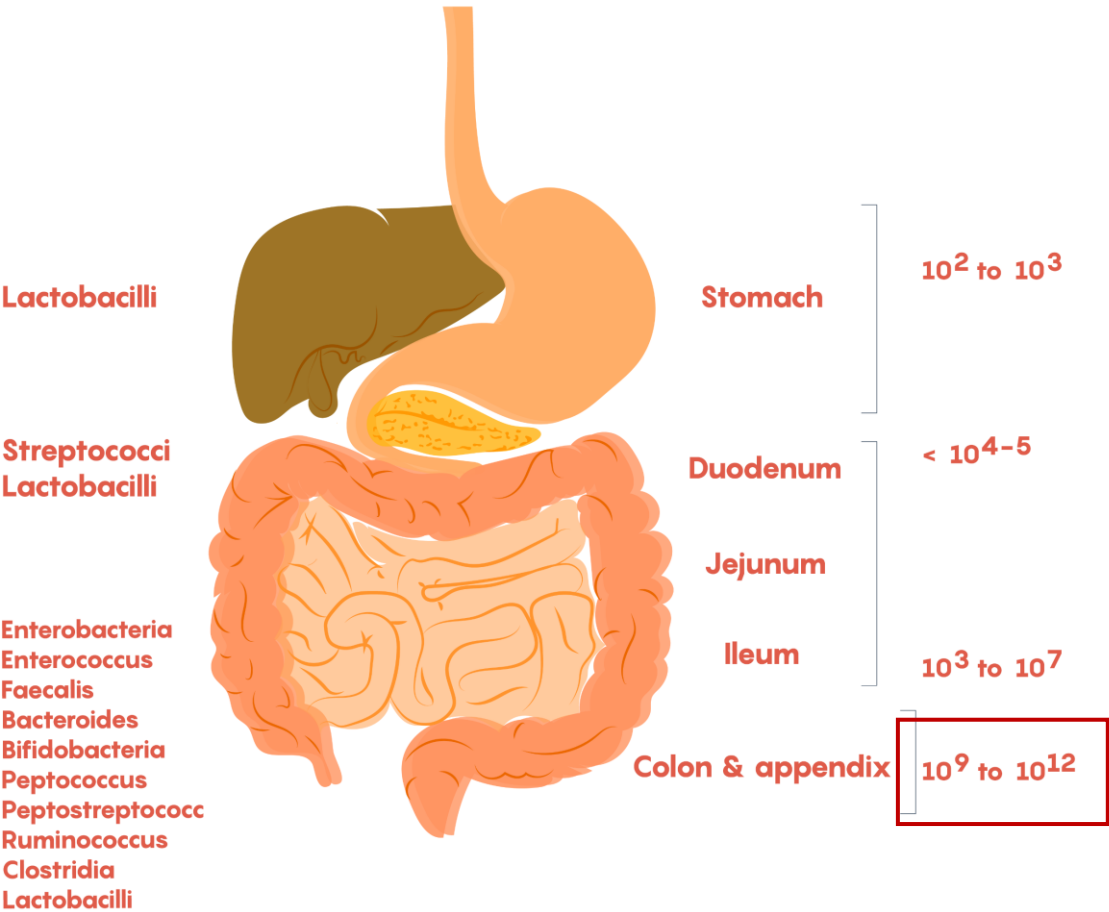
Dans les muqueuses où il vit en symbiose avec notre organisme...

Microbiota composition in different regions

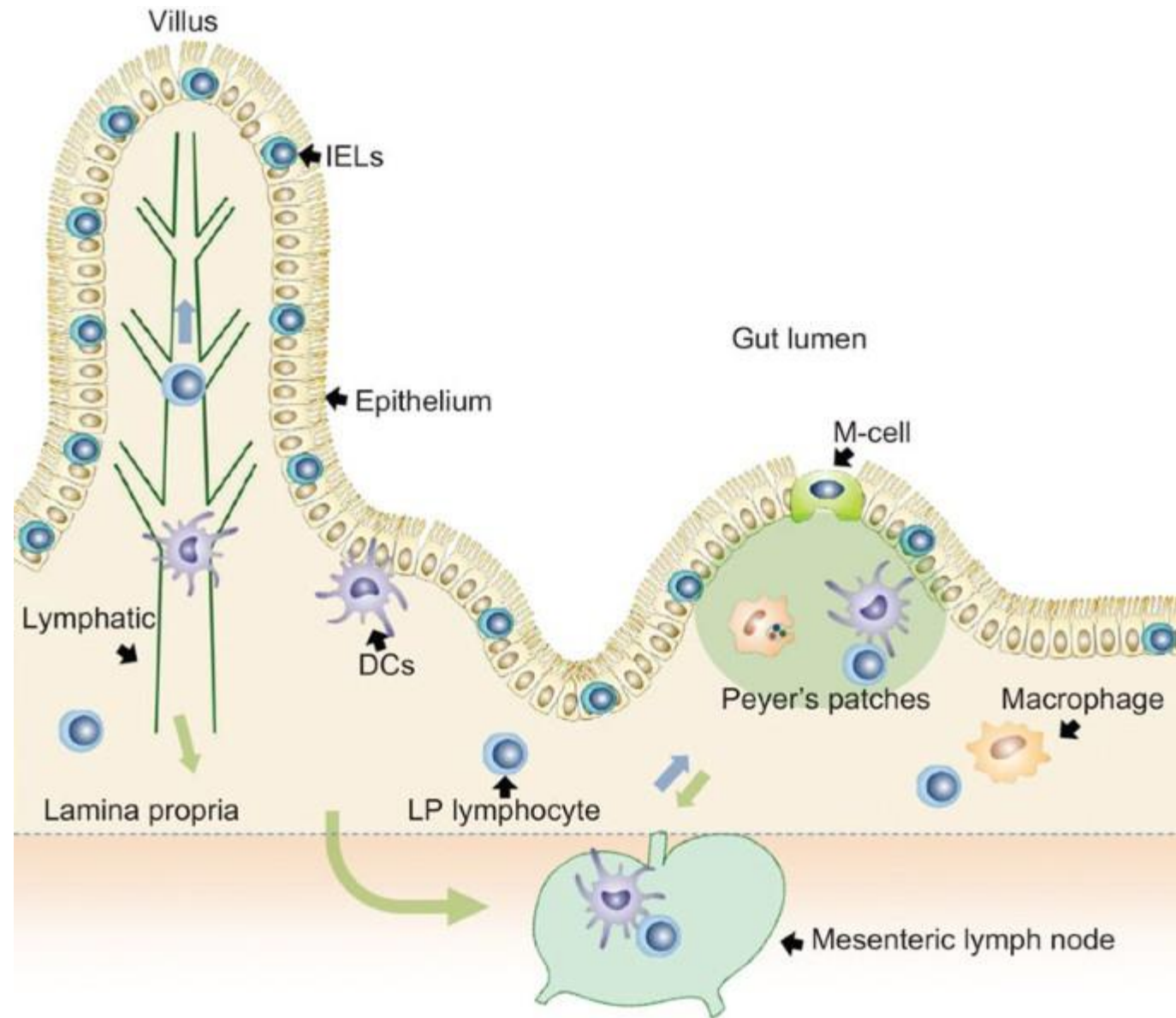


Intestinal Microflora

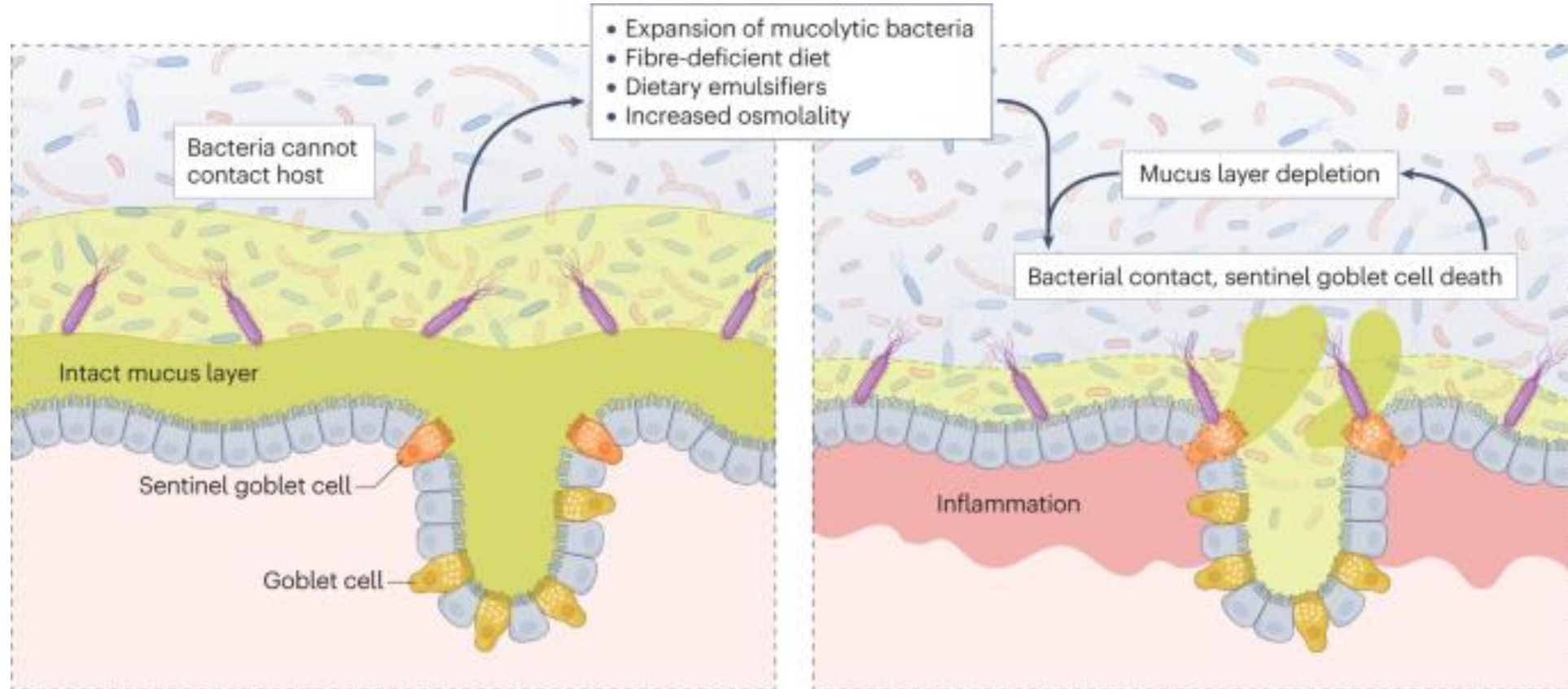
10¹⁴ microorganisms, > 500 species



Structure d'une muqueuse (intestinale) avec le tissu lymphoïde (Plaque de Peyer)



Localisation du microbiote



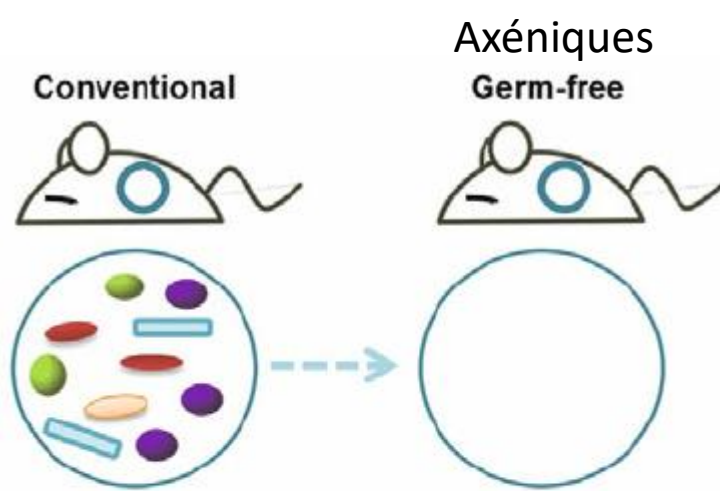
Diversité du microbiote



Quels sont les rôles du microbiote ?

Ces micro-organismes...

- assurent la fermentation des substrats et des résidus alimentaires non digestibles.
- facilitent l'assimilation des nutriments grâce à un ensemble d'enzymes dont les cellules humaines sont dépourvues.
- assurent l'hydrolyse de l'amidon, de la cellulose, des polysaccharides...
- participent à la synthèse de certaines vitamines (vitamine K, certaines vitamines B) et à trois acides aminés essentiels : la valine, la leucine et l'isoleucine.
- régulent plusieurs voies métaboliques : absorption des acides gras, du calcium, du magnésium...



Reduced in germ-free mice

- Intestinal mucosal cell regeneration
- Digestive enzyme activity
- Mucosa-associated lymphoid tissue
- Lamina propria cellularity
- Muscle layer thickness
- Resistance to infection

Besoins énergétiques 20 à 30 % fois supérieurs à ceux d'un animal normal

Une motricité du tube digestif ralentie

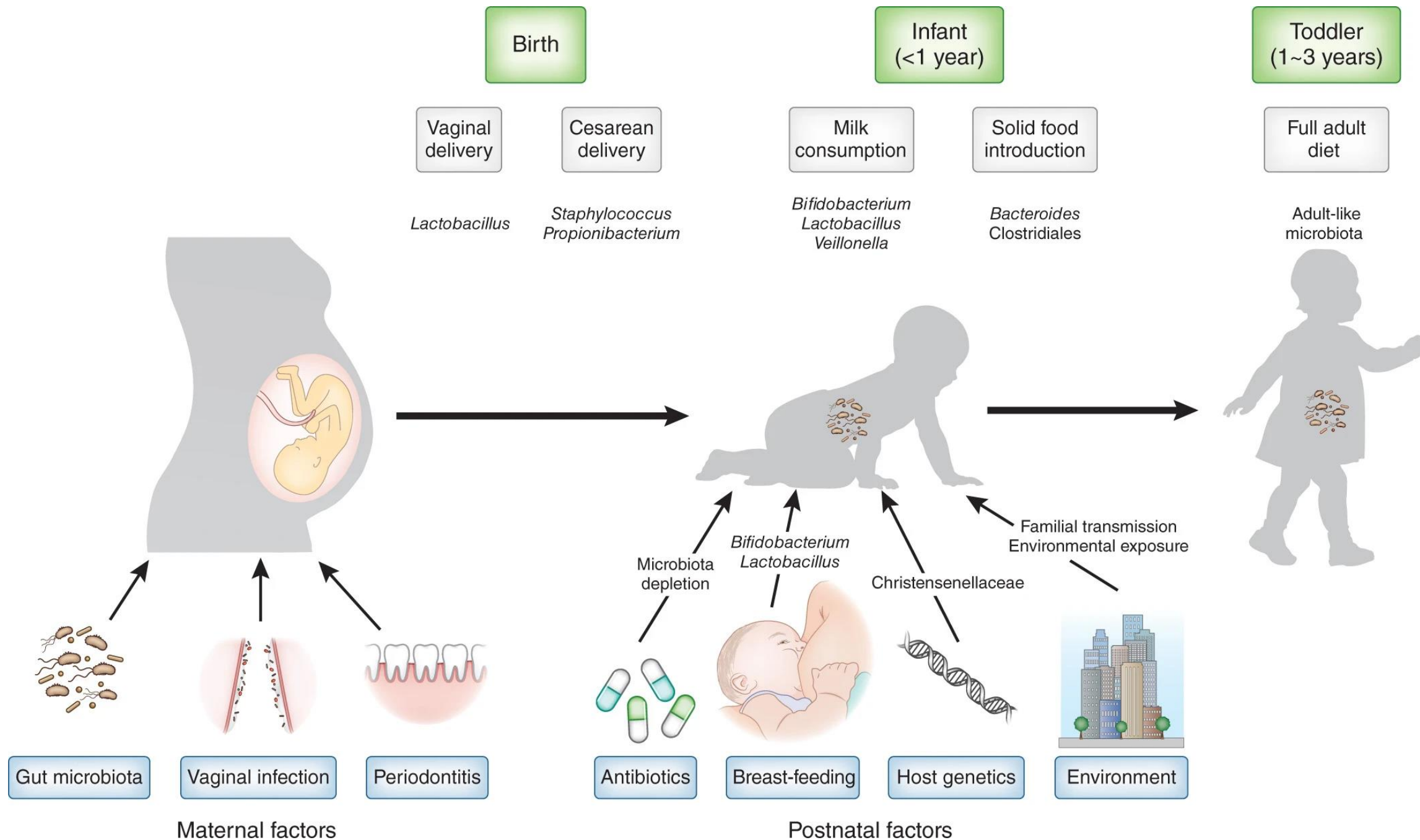
La différenciation des cellules de leur paroi intestinale est inachevée

Le réseau sanguin qui irrigue la paroi intestinale et le réseau local de cellules immunitaires sont moins denses

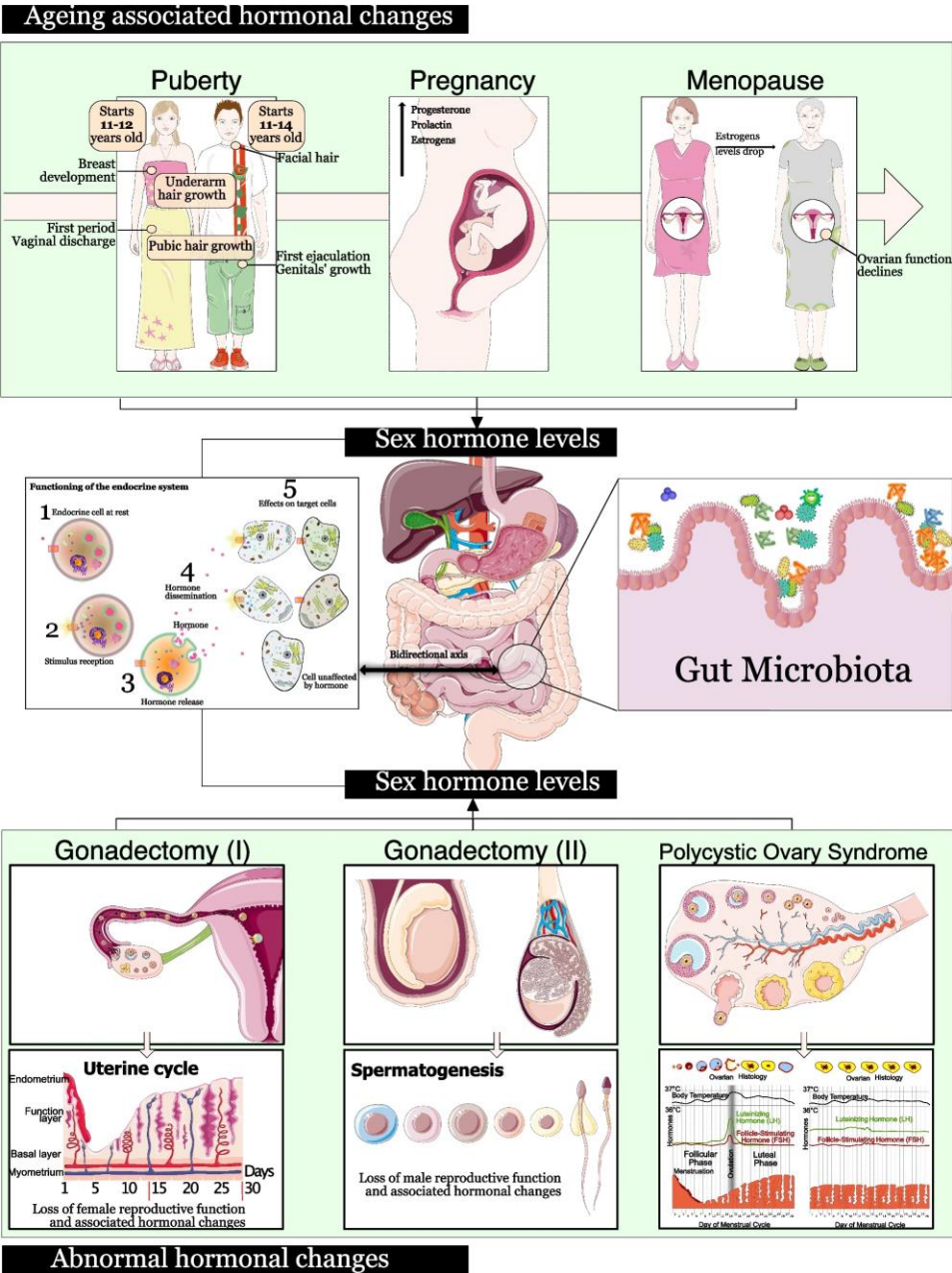
Leur plaques de Peyer, inductrices de l'immunité au niveau intestinal, sont immatures et leurs lymphocytes, effecteurs des réactions immunitaires, sont en nombre réduit.

Leur rate et leurs ganglions lymphatiques, des organes importants pour l'immunité générale de l'organisme, présentent également des anomalies structurelles et fonctionnelles.

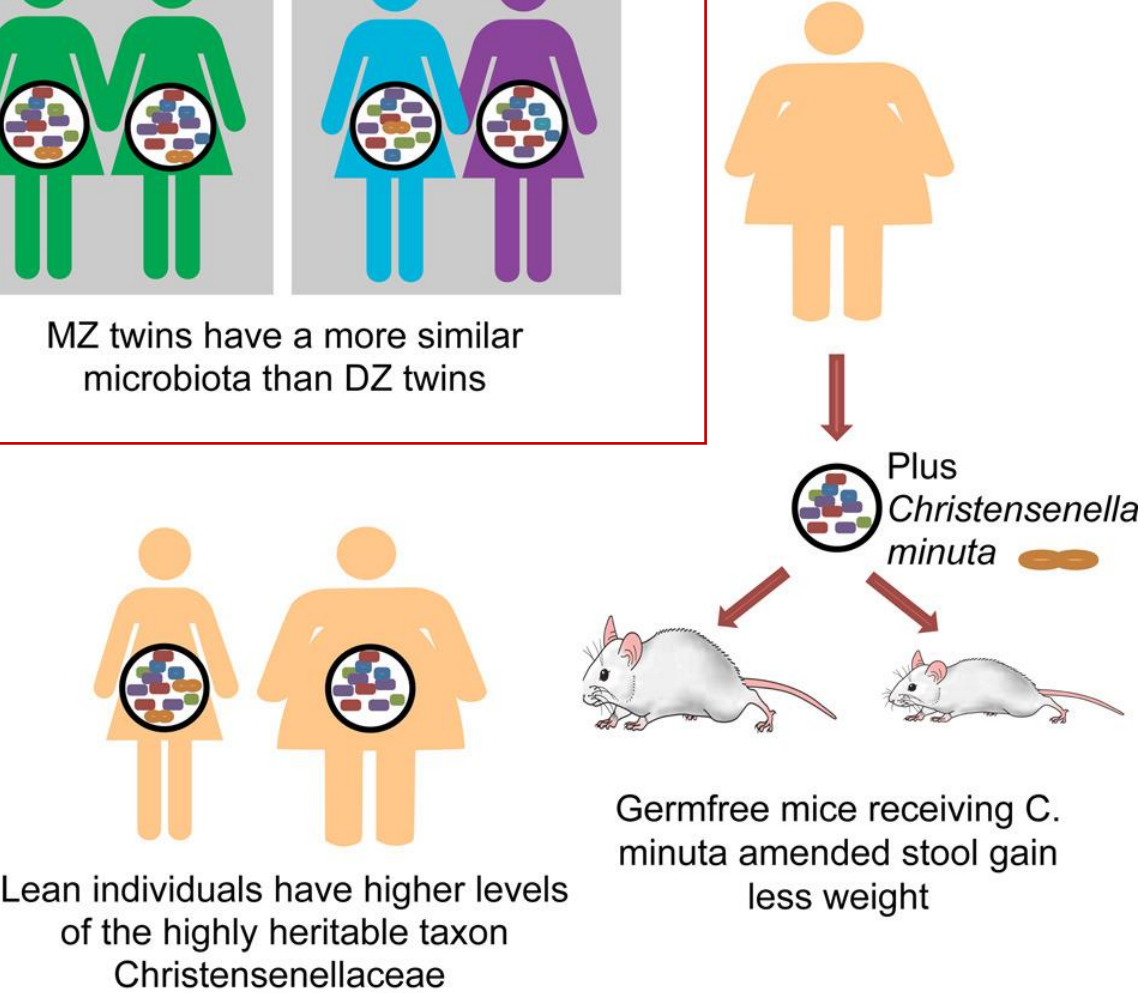
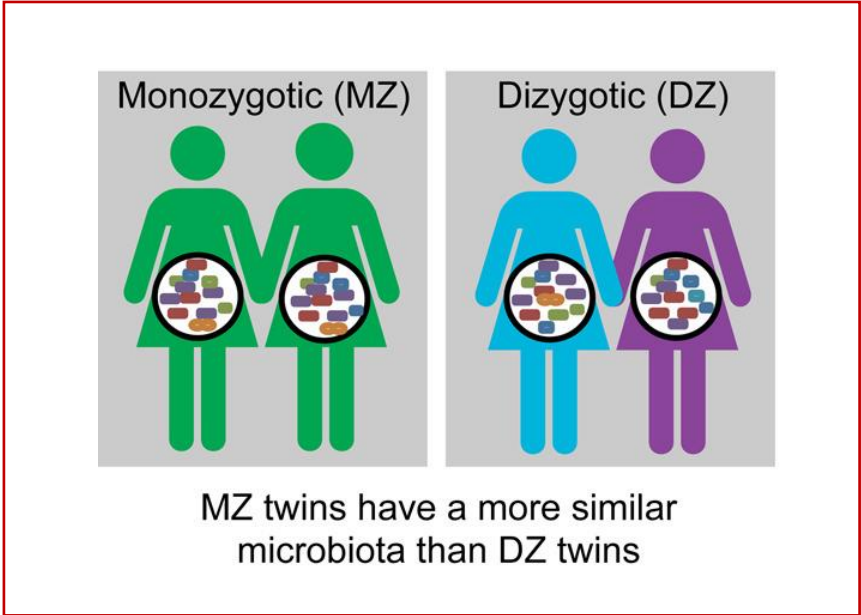
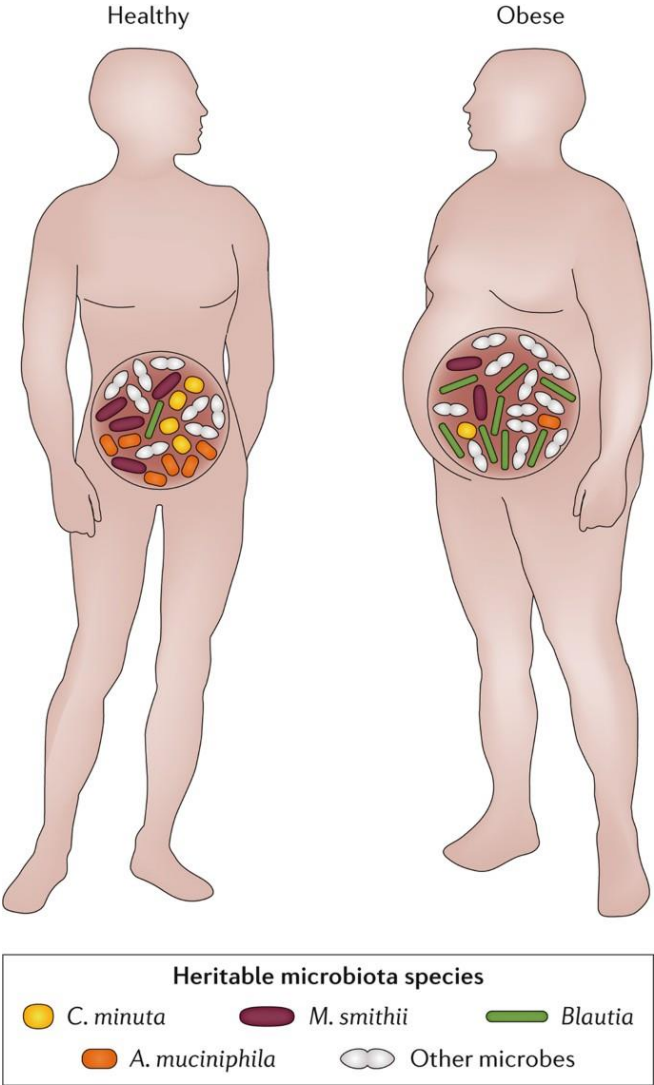
Comment le microbiote se constitue
au début de la vie ?



Interaction avec la génétique de l'individu: sexe biologique



Interaction avec la génétique de l'individu

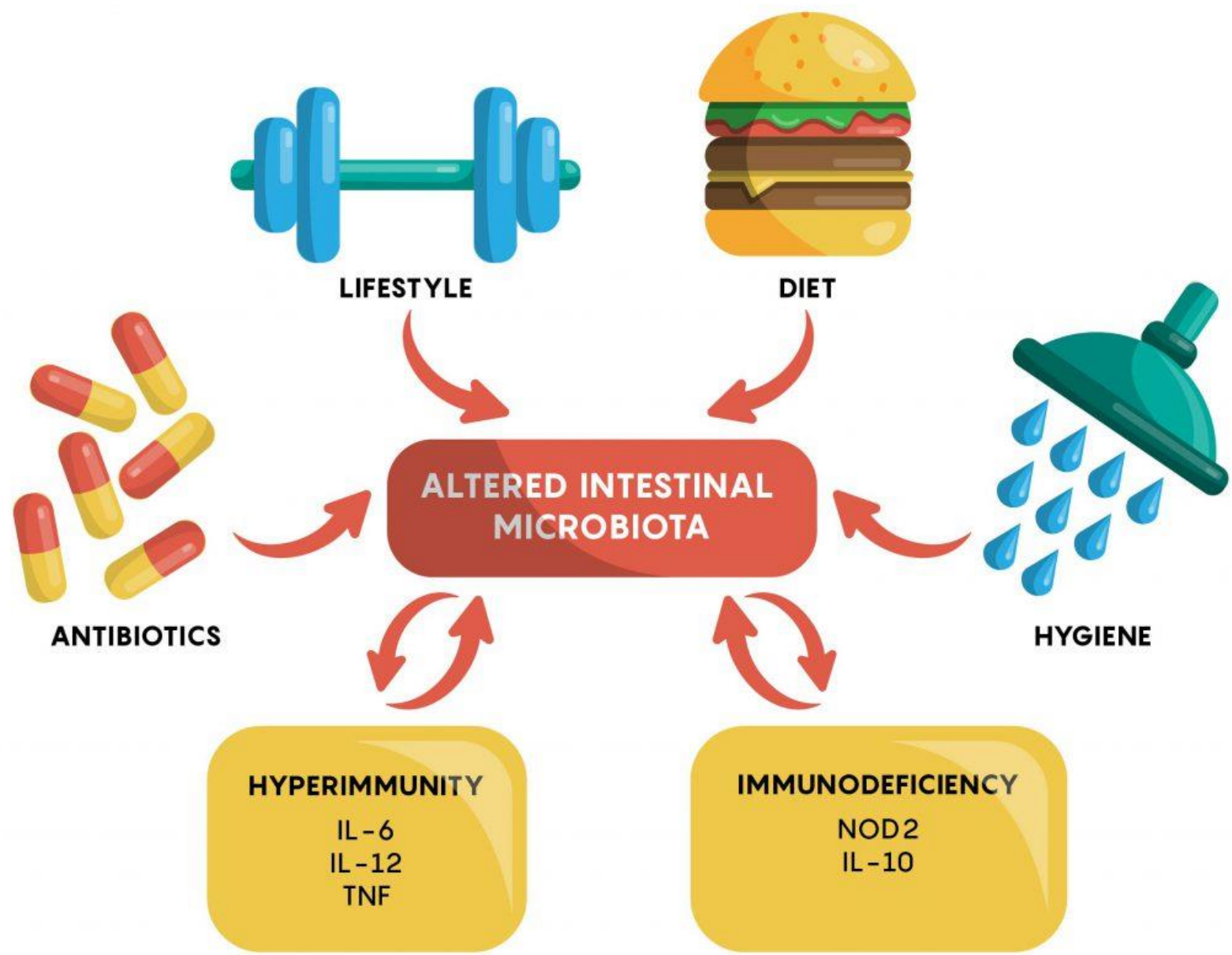


Le microbiote intestinal est propre à chaque individu : il est unique sur le plan qualitatif et quantitatif.

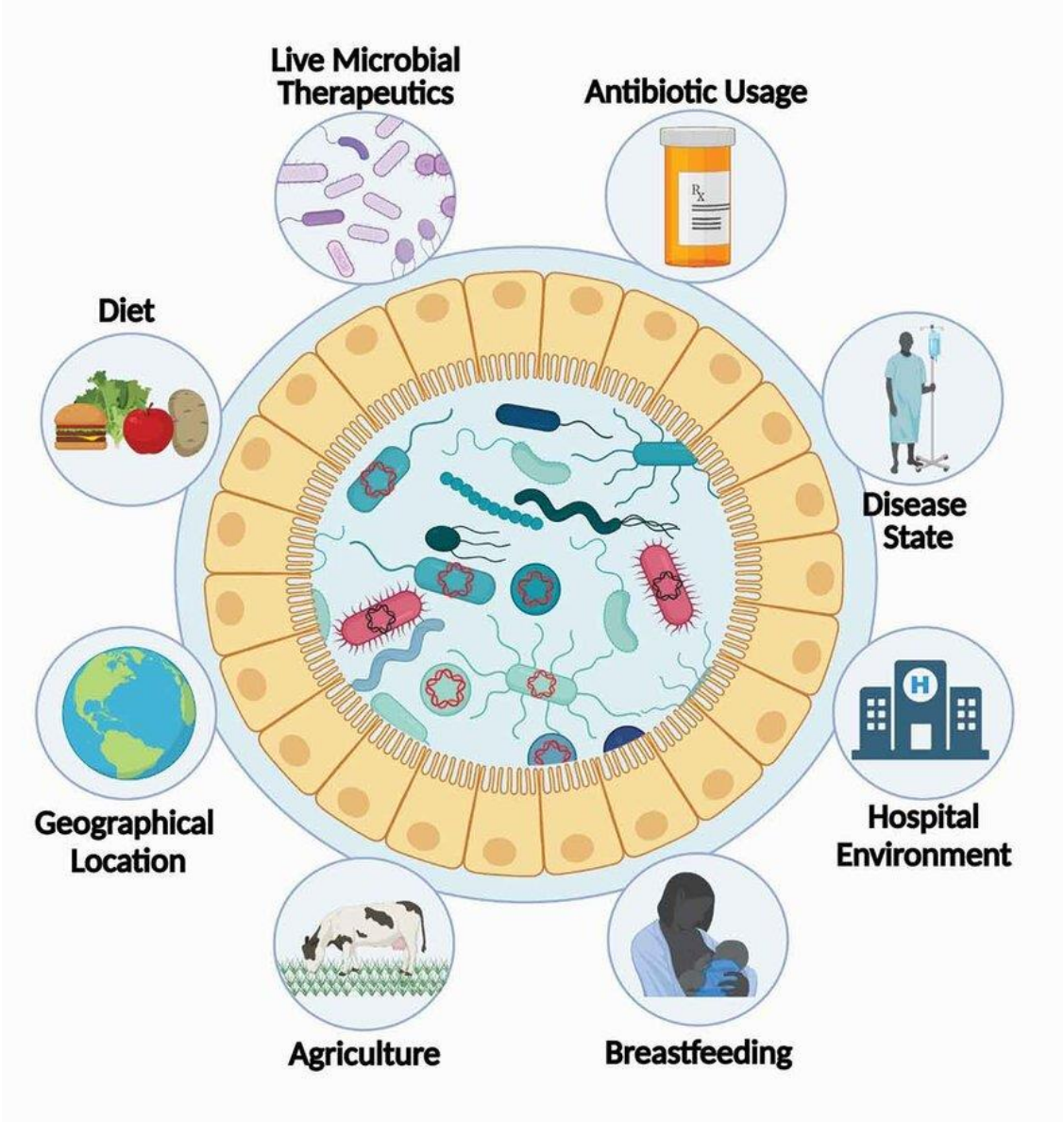
Parmi les 160 espèces de bactéries que comporte en moyenne le microbiote d'un individu sain, seule la moitié est communément retrouvée d'un individu à l'autre. Il existerait cependant un socle commun de 15 à 20 espèces présentes chez tous les êtres humains, en charge des fonctions essentielles du microbiote.

Est-ce qu'on peut modifier son microbiote
en étant adulte ?

Rôle de l'environnement



Autres facteurs environnementaux



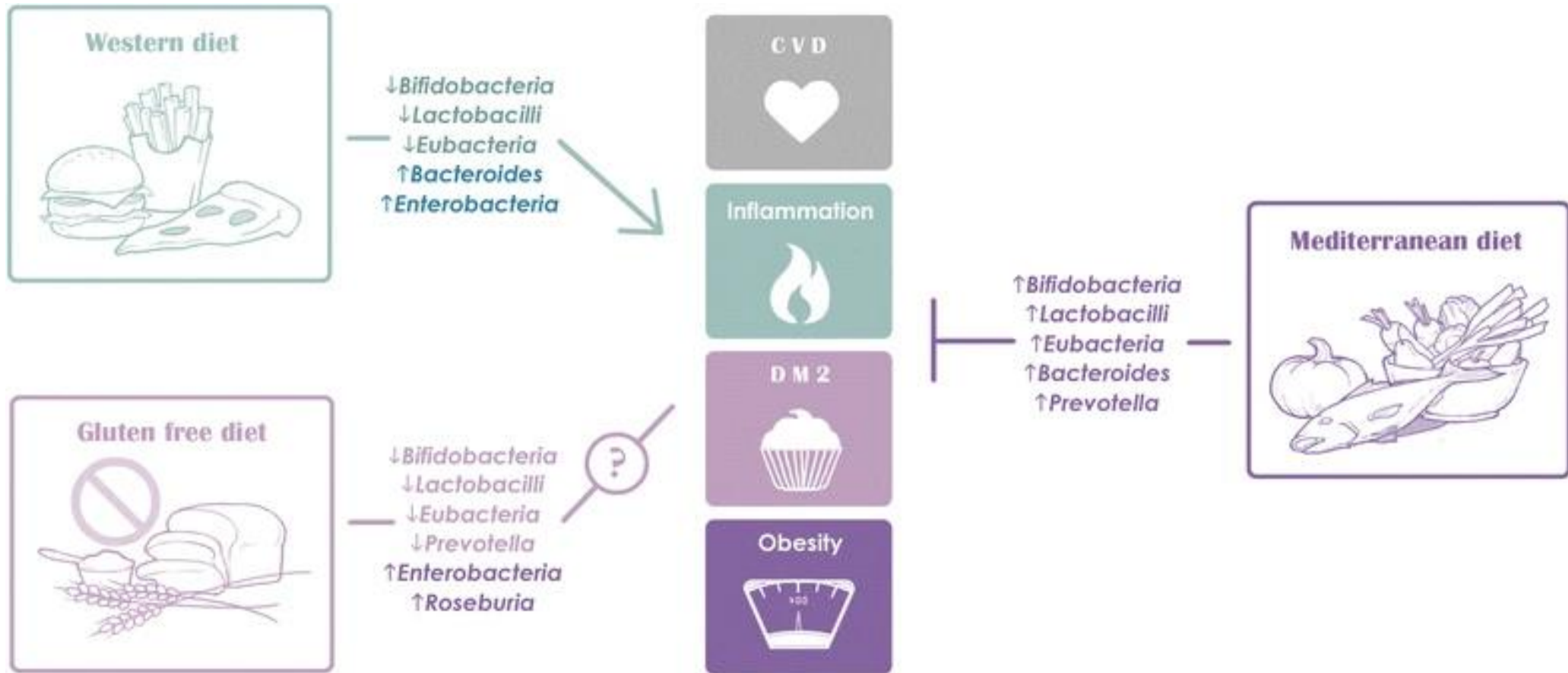
Impact de différents régimes alimentaires sur la composition du microbiote

Table 1
Probable effects of different dietary patterns on gut microbiota composition (classified by phyla) and gut barrier.

	Mediterranean Diet	Western Diet	Low Fodmap Diet	Ketogenic Diet	Gluten-free Diet	Vegan/Vegetarian diet
Microbiota composition						
Actinobacteria	↑ <i>Bifidobacteria</i>	↓ <i>Bifidobacteria</i>	↓ <i>Bifidobacteria</i>	↓ <i>Bifidobacteria</i>	↑ <i>Bifidobacteria</i> * ↓ <i>Corobacteriaceae</i>	↓ <i>Bifidobacteria</i>
Firmicutes	↑ <i>Lactobacilli</i> ↓ <i>Clostridium</i> ↑ <i>Lachnospiraceae</i> ↓ <i>F. prausnitzii</i>	↑ <i>Ruminococcus torques</i> ↓ <i>Roseburia</i> ↓ <i>Eubacterium rectale</i> ↓ <i>Ruminococcus bromii</i> ↓ <i>Lactobacillus</i>	↓ <i>Ruminococcus gnavus</i> ↓ <i>Clostridium</i> ↓ <i>F. prausnitzii</i>	↓ <i>Eubacterium rectale</i> ↓ <i>Dialister</i> ↓ <i>Firmicutes</i>	↓ <i>Veillonellaceae</i> ↓ <i>Ruminococcus bromii</i> ↓ <i>Roseburia</i> ↑ <i>Victivallaceae</i> ↑ <i>Clostridiaceae</i> ↓ <i>Lactobacillus</i> * ↓ <i>Clostridium lituseburense</i> ↓ <i>F.prausnitzii</i>	↑ <i>Clostridium clostridioforme</i> ↑ <i>F. prausnitzii</i> ↓ <i>Clostridium cluster XIV</i> ↑ <i>Streptococcus</i> ↑ <i>Anaerostipes</i>
Proteobacteria	↓ <i>Enterobacteria</i>	↑ <i>Enterobacteria</i> ↑ <i>Bilophila</i> ↑ <i>Klebsiella</i>			↑ <i>Enterobacteria</i> *	
Bacteroidetes	↑ <i>Bacteroidetes</i>	↑ <i>Alistipes</i> ↓ <i>Prevotella</i> ↑ <i>Bacteroides</i>		↑ <i>Enterobacteria (E. coli)</i> ↑ <i>Desulfovibrio spp</i> ↑ <i>Parabacteroides</i> ↑ <i>Bacteroidetes</i>		↑ <i>Klebsiella pneumoniae</i> ↓ <i>Bilophila</i> ↑ <i>Bacteroides/Prevotella</i> ↑ <i>B. thetaiotaomicron</i> ↑ <i>Bacteroidetes</i> ↑ <i>Odoribacter</i>
Verrumicrobia		↑ <i>Akkermansia</i>	↓ <i>Akkermansia</i>	↑ <i>Akkermansia</i>		
Microbial diversity	↑	↓	?	↓	?	?
Microbial abundance	↑	↓	↓	↓	↓	?
Mucus layer thickness	–	↑	?	↑	?	?
Bacterial translocation	–	↑	?	↑	?	?

Abbreviations: E., *Escherichia*, F., *Faecalibacterium*; FODMAP: fermentable oligo-, di-, monosaccharides, and polyols; spp.; species; ↑, increase of bacterial abundance; ↓, decrease of bacterial abundance.

Etudes cliniques et
modèles animaux



Unsaturated fat



Saturated fat

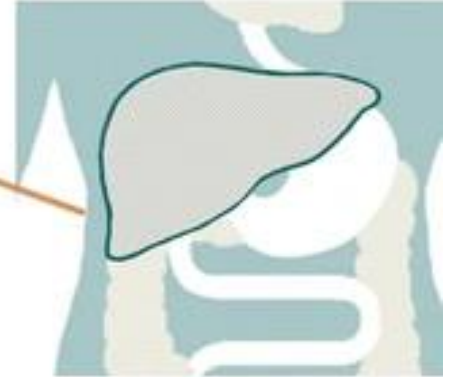


↑*Streptococcus*
↑*Lactobacillus*
↑*Bifidobacteria*
↑*Akkermansia muciniphila*

TLR activation
WAT inflammation



Total cholesterol
LDL cholesterol



↑*Bacteroides*
↑*Bilophila*
↑*Faecalibacterium prausnitzii*



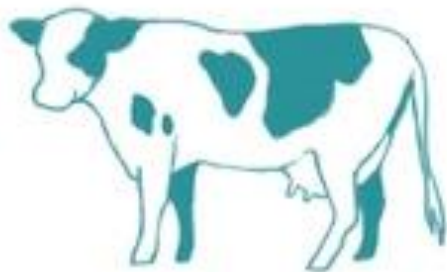
Insulin sensitivity



Plant Protein



Animal Protein



→
↑*Bifidobacterium*
↑*Lactobacillus*
↓*Bacteroides*
↓*Clostridium perfringens*

→ ↑SCFA's

↑Gut Barrier
↑Tregs
↓Inflammation

→
↑*Bacteroides*
↑*Alistipes*
↑*Bilophila*
↑*Ruminococcus*
↓*Bifidobacterium*

→ ↑TMAO

↓SCFA's

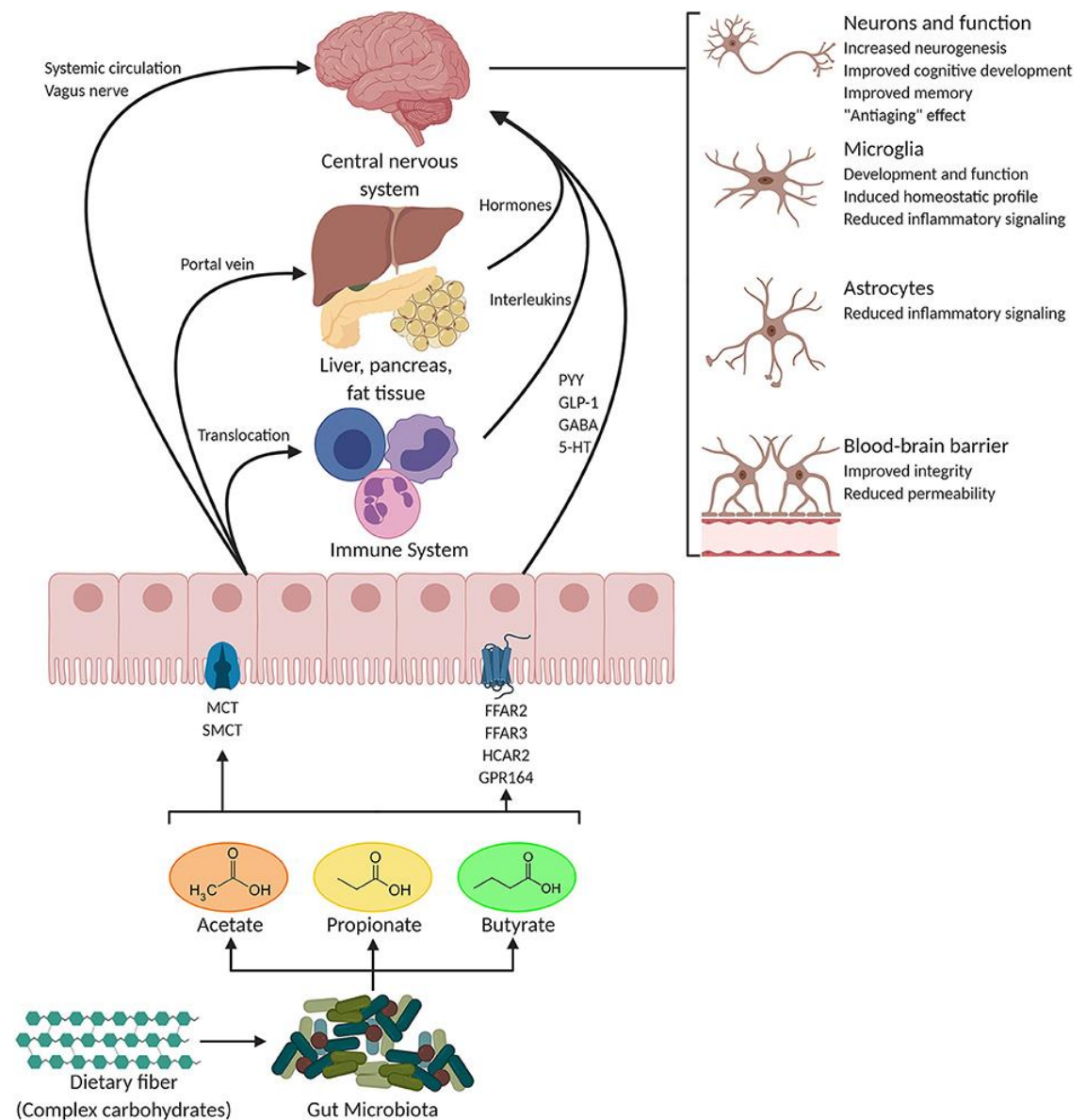
CVD

IBD

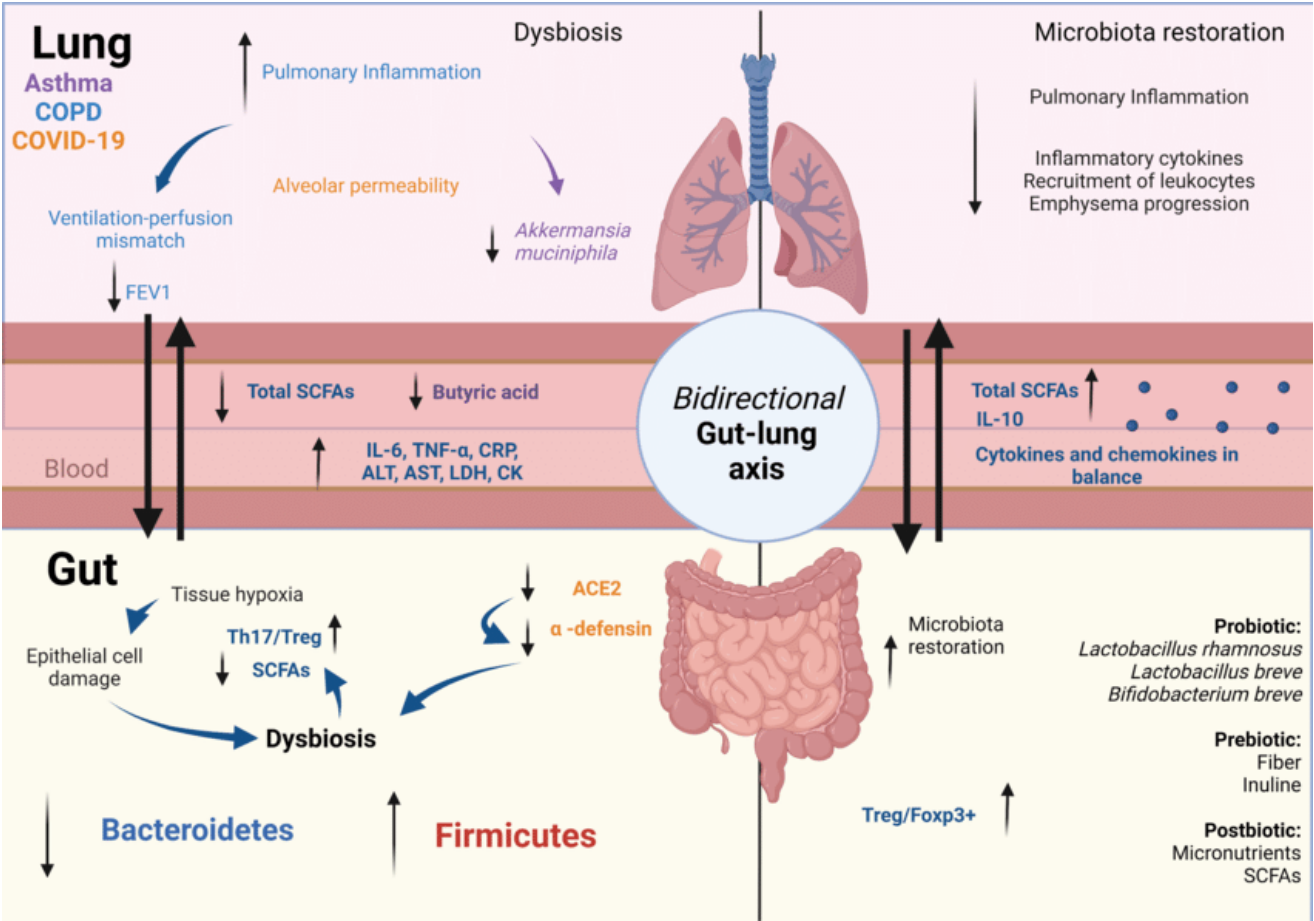


Comment le microbiote communique
avec les autres systèmes du corps humain ?

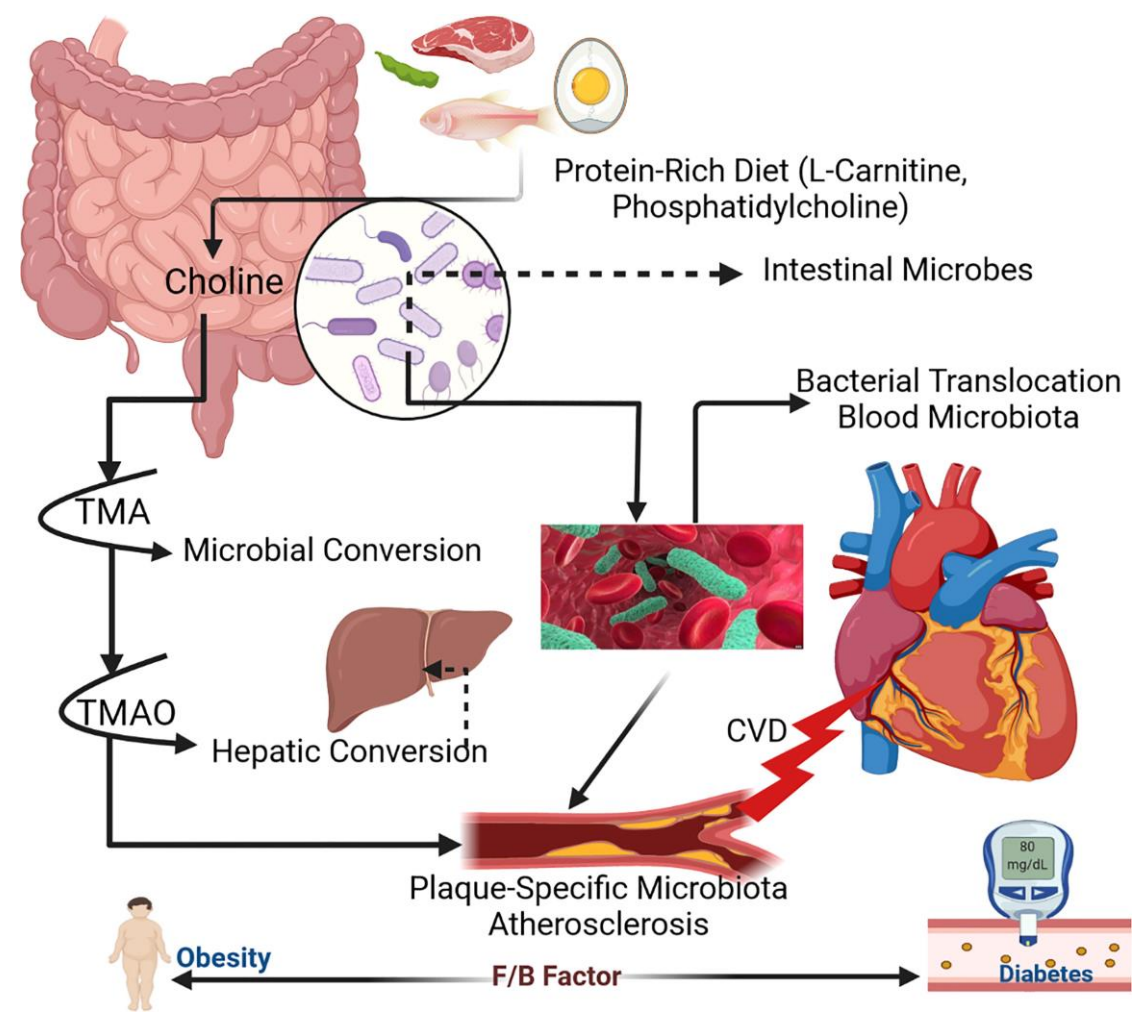
Connexion avec les autres systèmes: métabolites



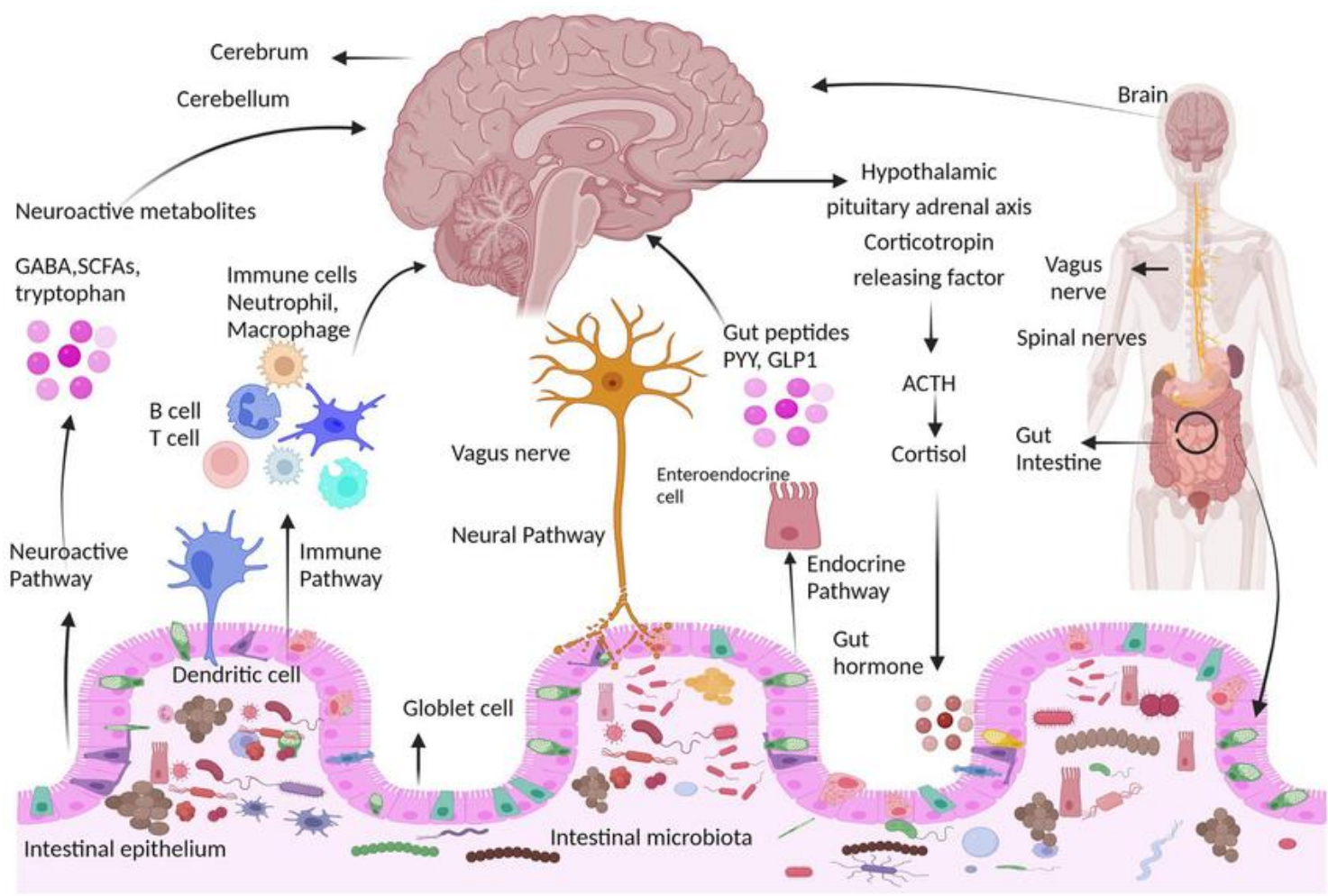
Systeme respiratoire

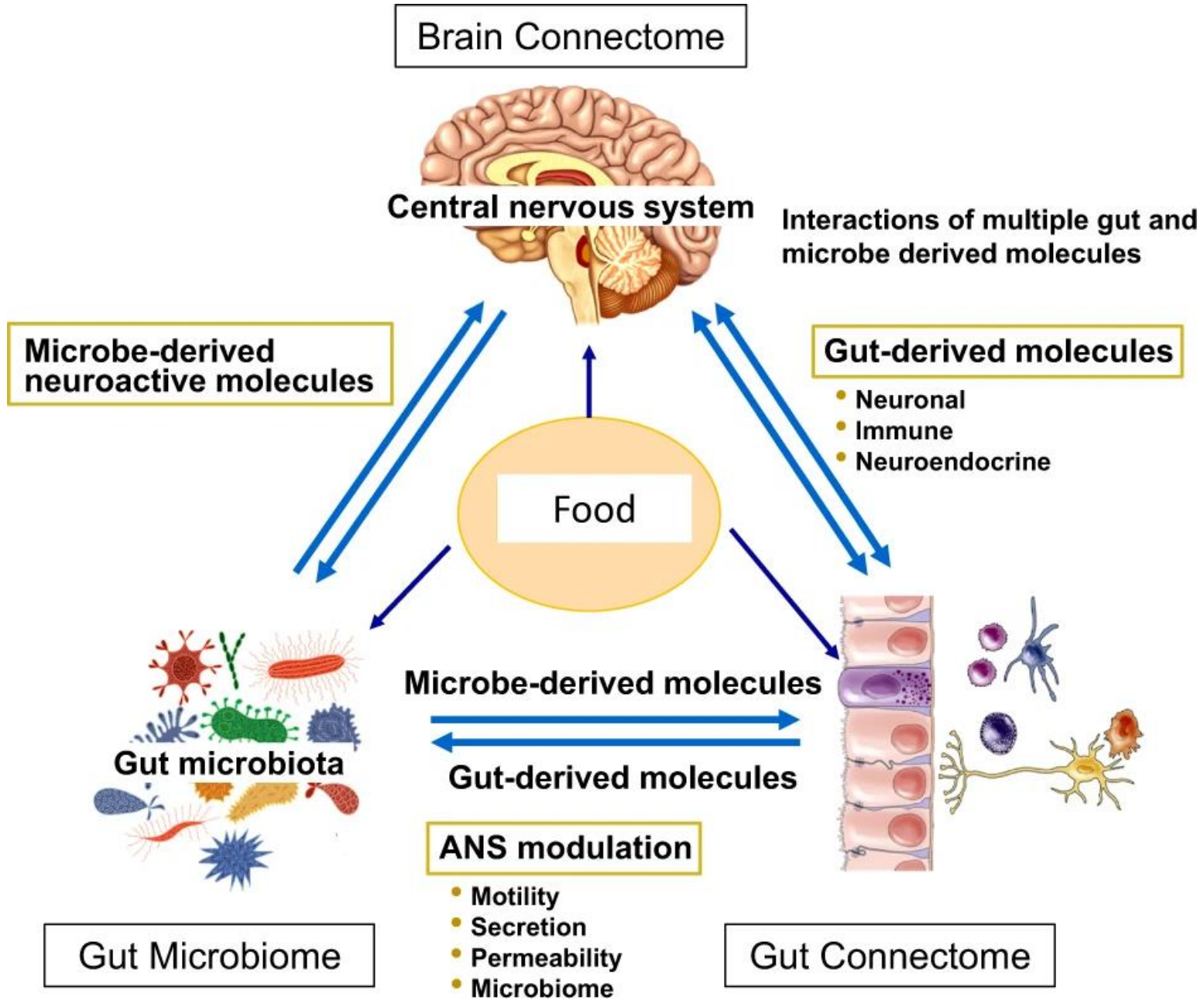


Systeme cardiovasculaire



Systeme nerveux - cerveau



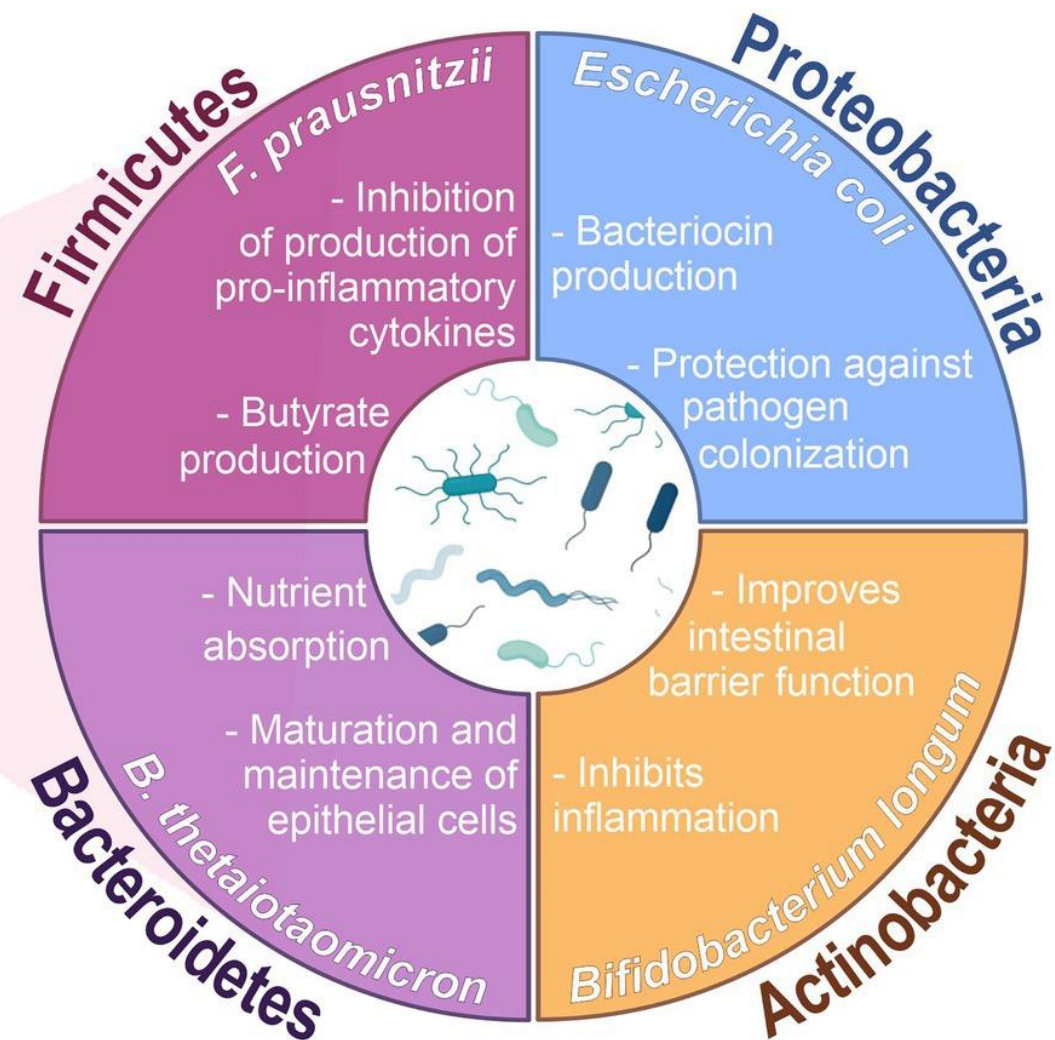
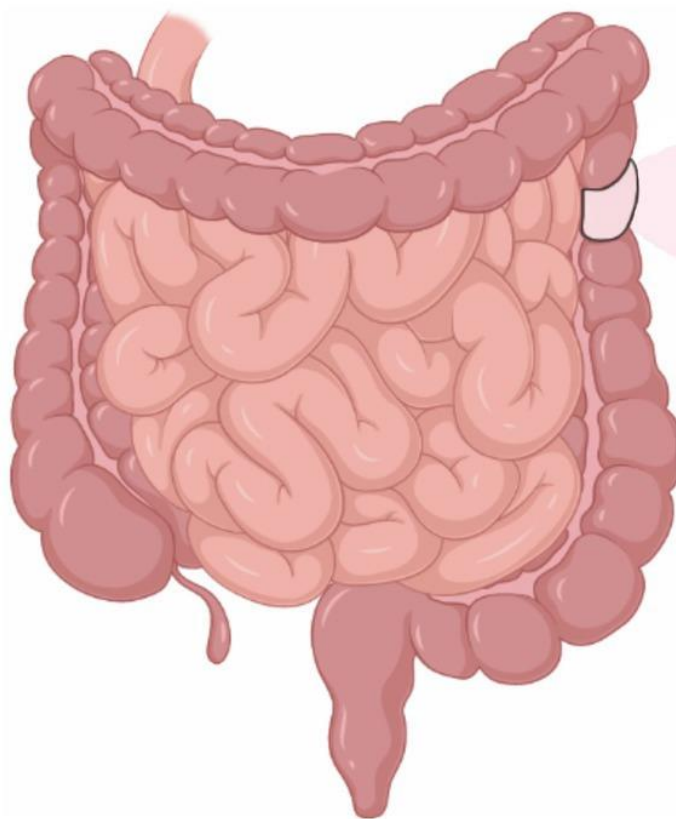


Des composés issus du microbiote (métabolites ou éléments structuraux) peuvent diffuser à travers la paroi intestinale. Ils peuvent directement moduler le SNE, ce qui impactera le fonctionnement de l'intestin, mais aussi le nerf vague : il en découlera alors une modulation du fonctionnement du cerveau.

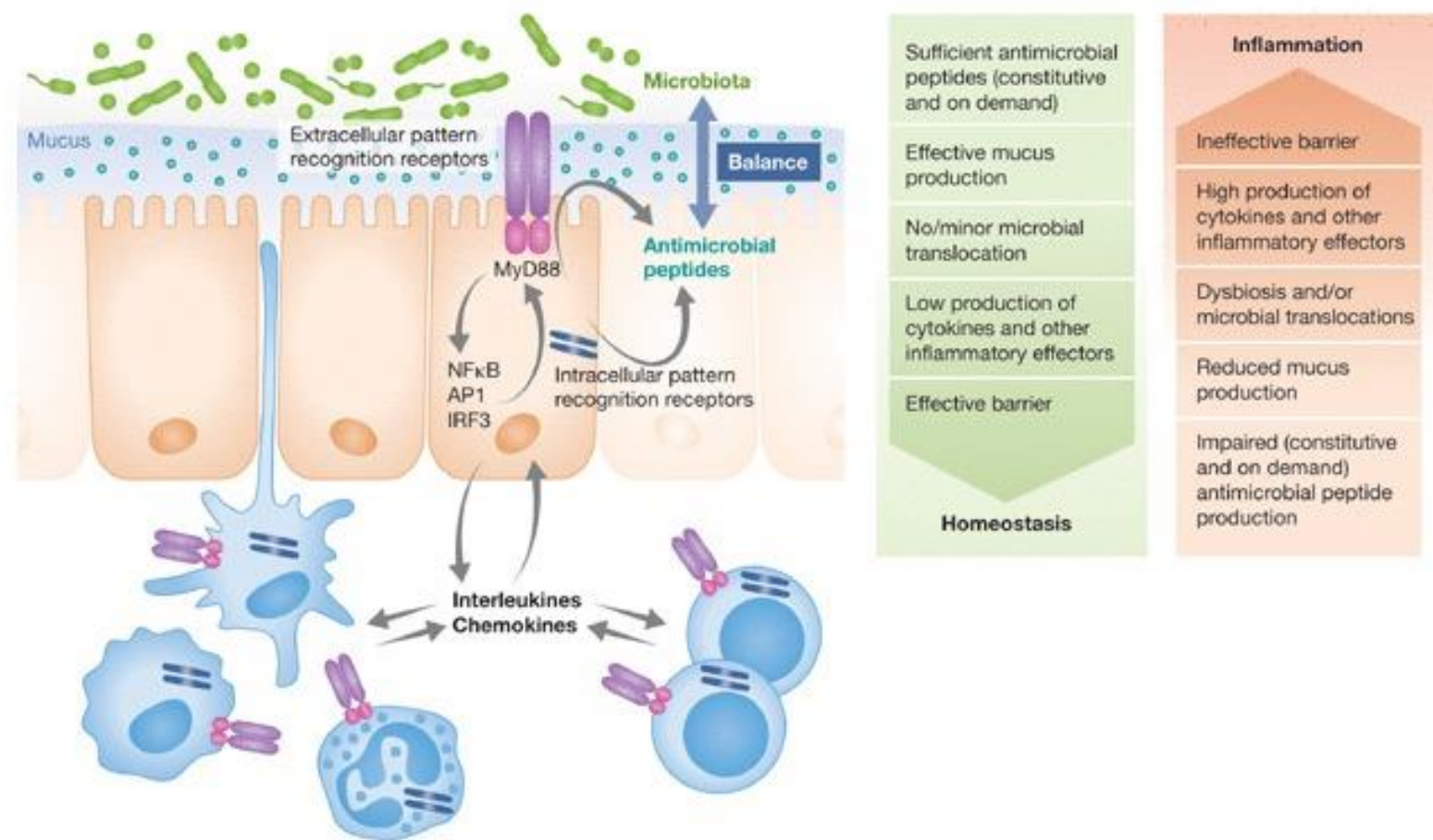
D'autre part, ces composés peuvent aussi atteindre le SNC directement, par voie sanguine. Une fois parvenus dans le cerveau, ils peuvent s'avérer délétères pour certaines fonctions nerveuses, tels quels ou après métabolisation.

Enfin, les bactéries peuvent indirectement moduler certaines fonctions endocrines dont le contrôle est notamment assuré par le SNC : elles ont en effet la capacité à interagir avec les cellules dites entéroendocrines localisées dans la paroi, et qui sont en lien avec le cerveau. Cela a par exemple été décrit pour la voie sérotoninergique.

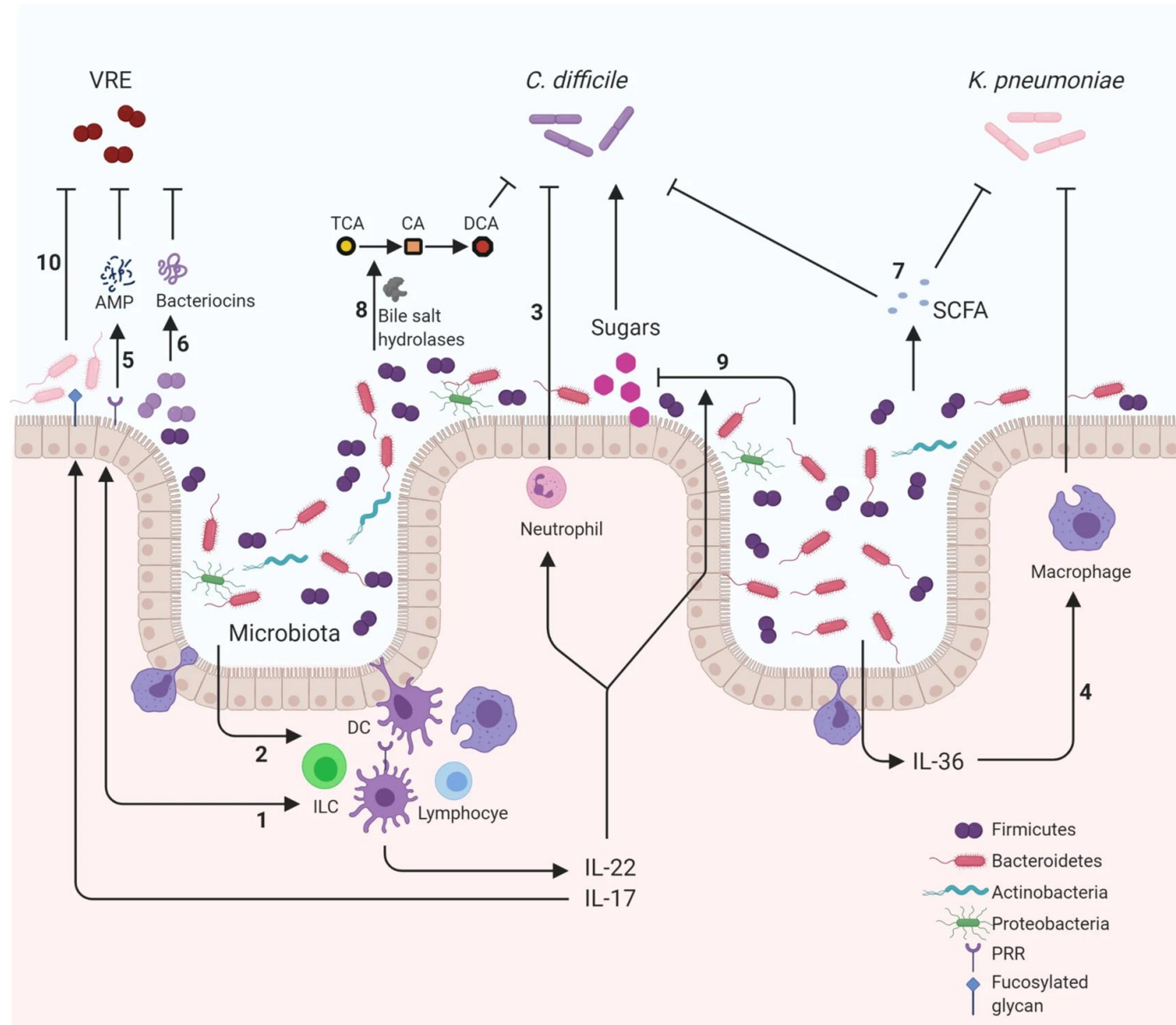
Comment le microbiote peut nous protéger ?



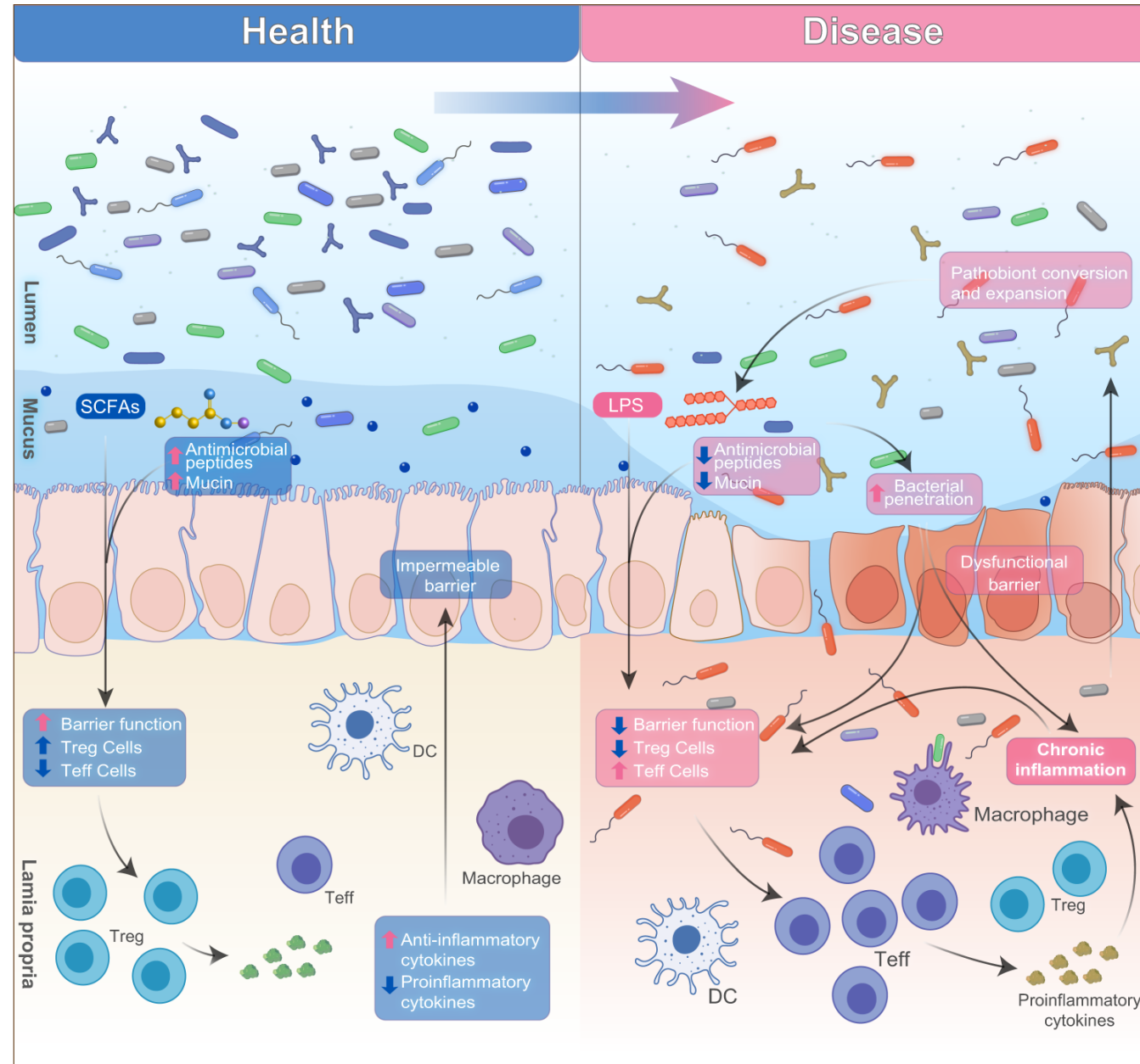
Communication avec l'épithélium intestinal



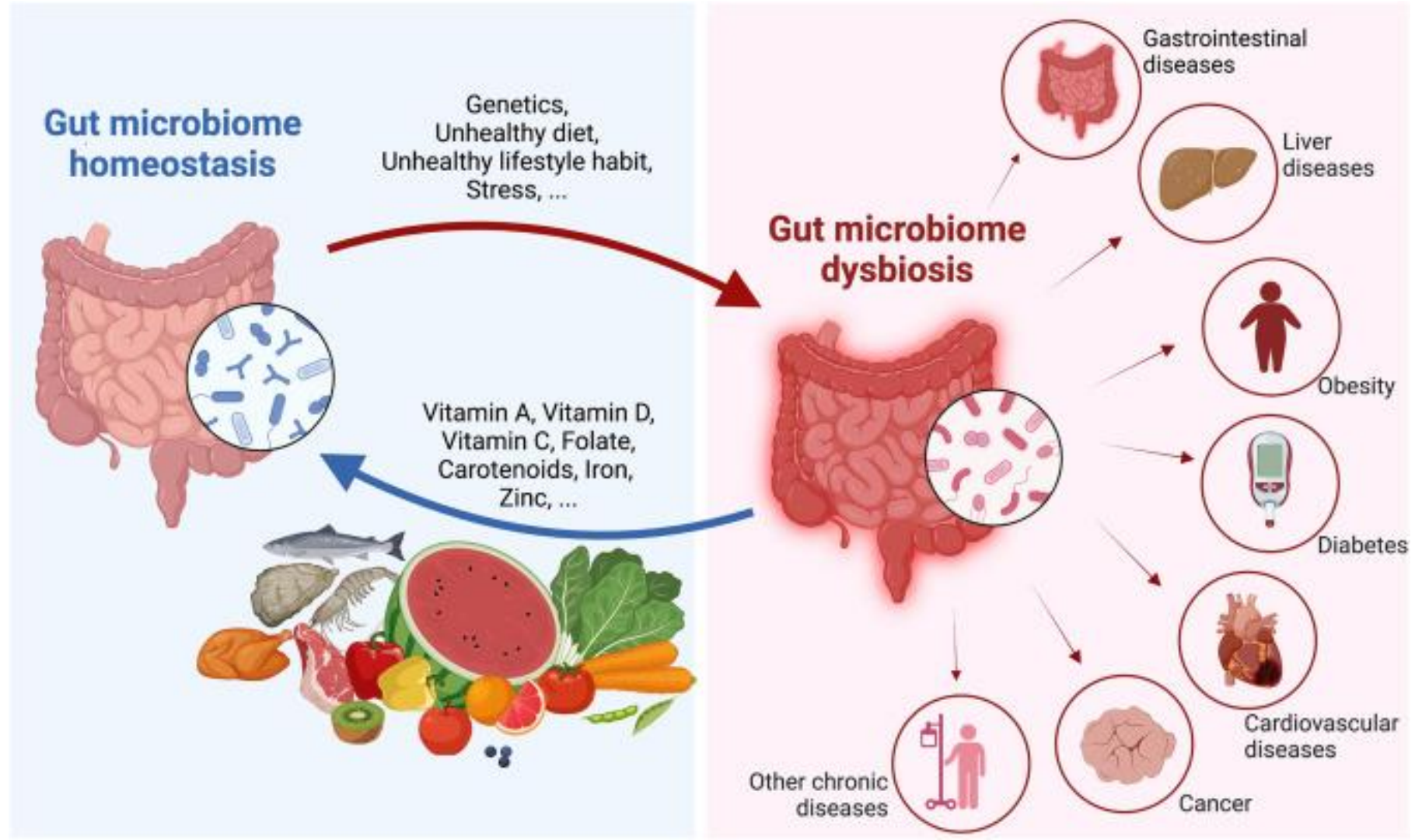
Communication avec le système immunitaire



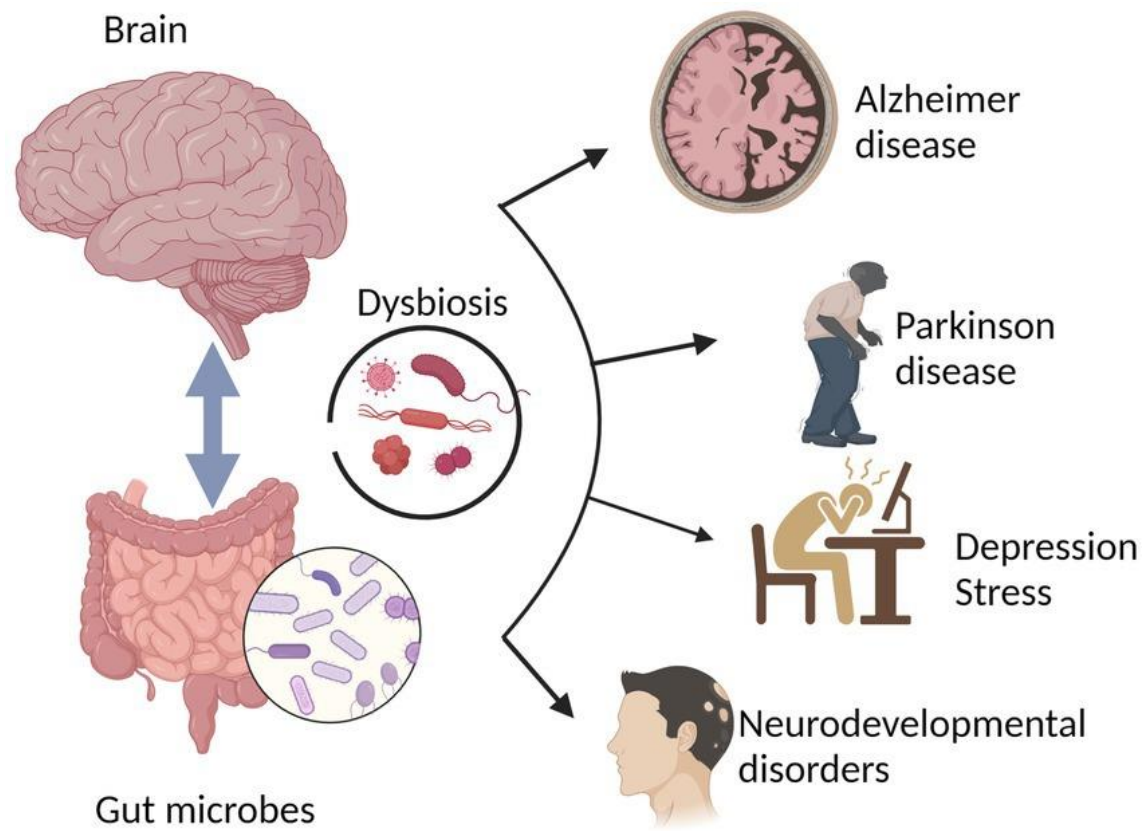
Régulation du système immunitaire



Quelles maladies sont liées a une
perturbation du microbiote ?

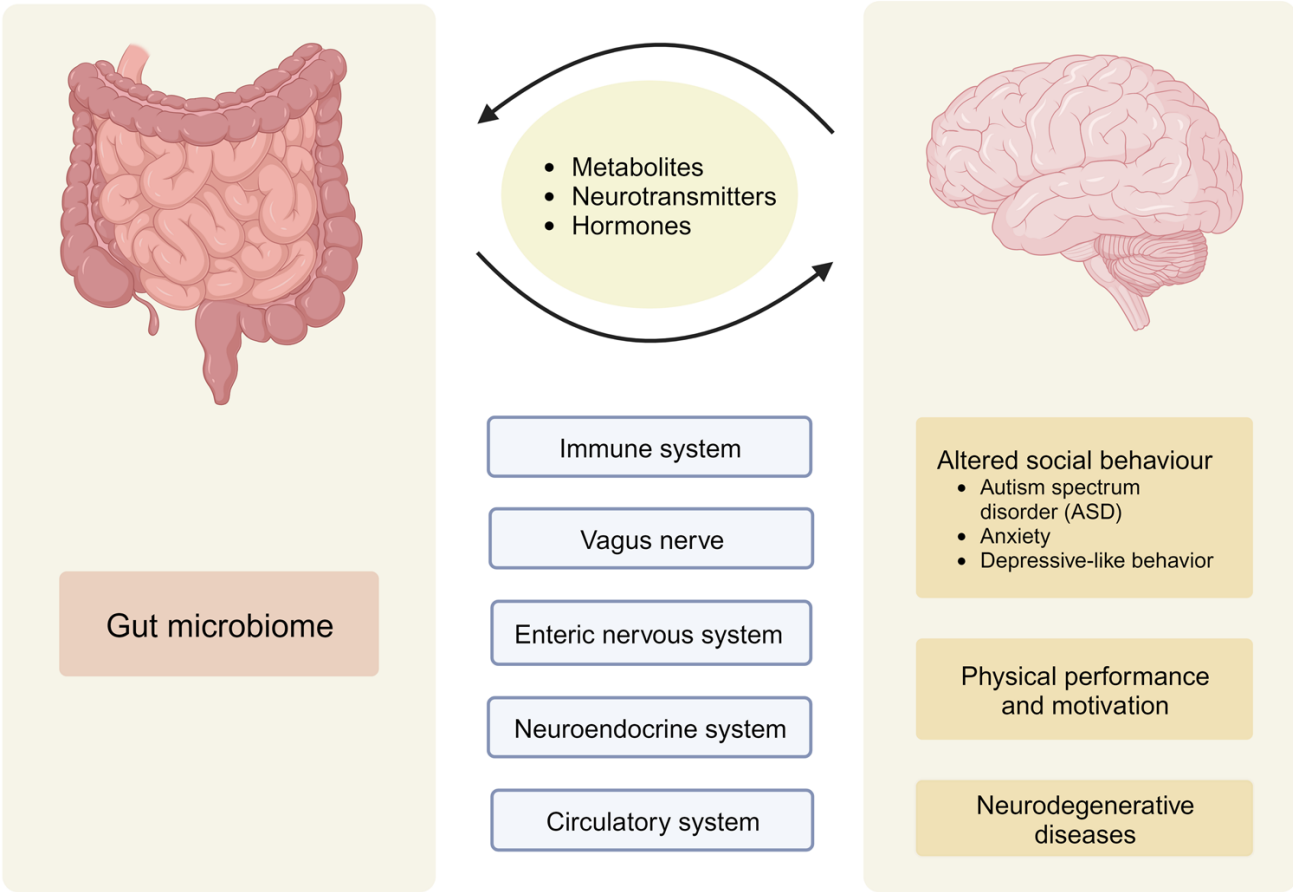


Maladies liées au cerveau



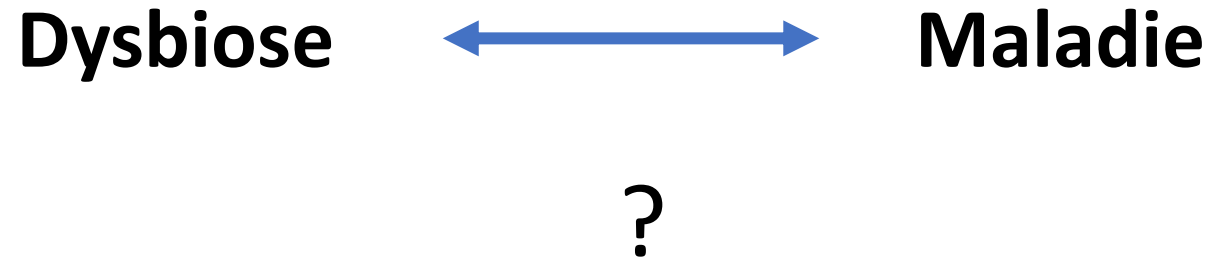
Anorexia

Microbiota gut-brain axis



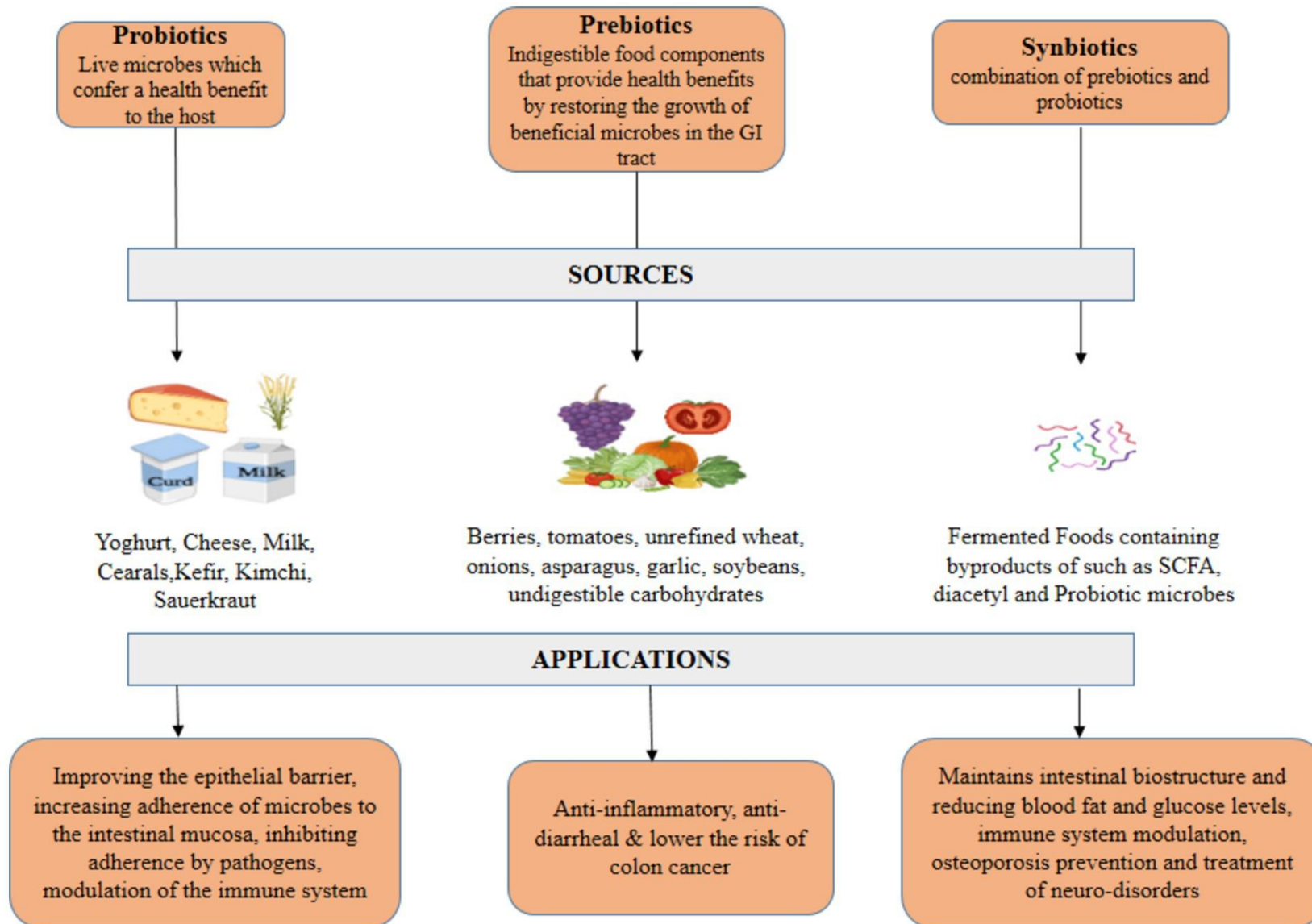
Quels sont les enjeux de la recherche ?

Le microbiote est un biomarqueur qui reflète différents états de santé



Une partie des études en cours se concentre en outre spécifiquement sur les métabolites produits par le microbiote, car ils représentent un vecteur important de ses effets sur l'hôte

Quelles sont les thérapeutiques possibles pour rétablir l'équilibre du microbiote ?



Postbiotiques: ça consiste à apporter directement à l'organisme des métabolites bénéfiques, habituellement produits par les micro-organismes intestinaux.

Genus	Species
<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>acidophilus</i> <i>rhamnosus</i> <i>fermentum</i> <i>johnsonii</i> <i>lactis</i> <i>reuteri</i>
<i>Bifidobacterium</i> spp.	<i>breve</i> <i>infantis</i> <i>longum</i> <i>bifidum</i> <i>lactis</i> <i>thermophilum</i>
<i>Bacillus</i> spp.	<i>coagulans</i>
<i>Streptococcus</i> spp.	<i>thermophilus</i>
<i>Enterococcus</i> spp.	<i>faecium</i>
<i>Saccharomyces</i> spp.	<i>cerevisae</i>



Colon Cancer Treatment

- *Lactobacillus acidophilus*
- *L. casei* Shirota

Treatment of GI Tract issues

- *L. plantarum*
- *S. boulardii*



Treatment of UTI

- *L. brevis*
- *L. reuteri*
- *L. vaginalis*
- *L. rhamnosus*

Probiotics in Treatment of Diseases

Treatment of Obesity

- *Lactobacillus gasseri* BNR17
- *L. acidophilus*
- *L. casei*
- *Bifidobacterium longum*



Treatment of Autism-associated symptoms

- *L. helveticus*
- *L. casei*
- *L. rhamnosus*

Treatment of Respiratory diseases

- *L. casei*
- *Bifidobacterium longum*
- *L. rhamnosus*
- *L. fermentum*



Treatment of Inflammatory bowel disease

- *Lactobacillus* spp.
- *Bifidobacillus* spp.
- *Enterobacter*

Treatment of Cardiovascular diseases

- *L. helveticus*
- *S. cerevisiae*
- *S. boulardii*



Maladies inflammatoires intestinales (MICI): Crohn ou colite ulcération

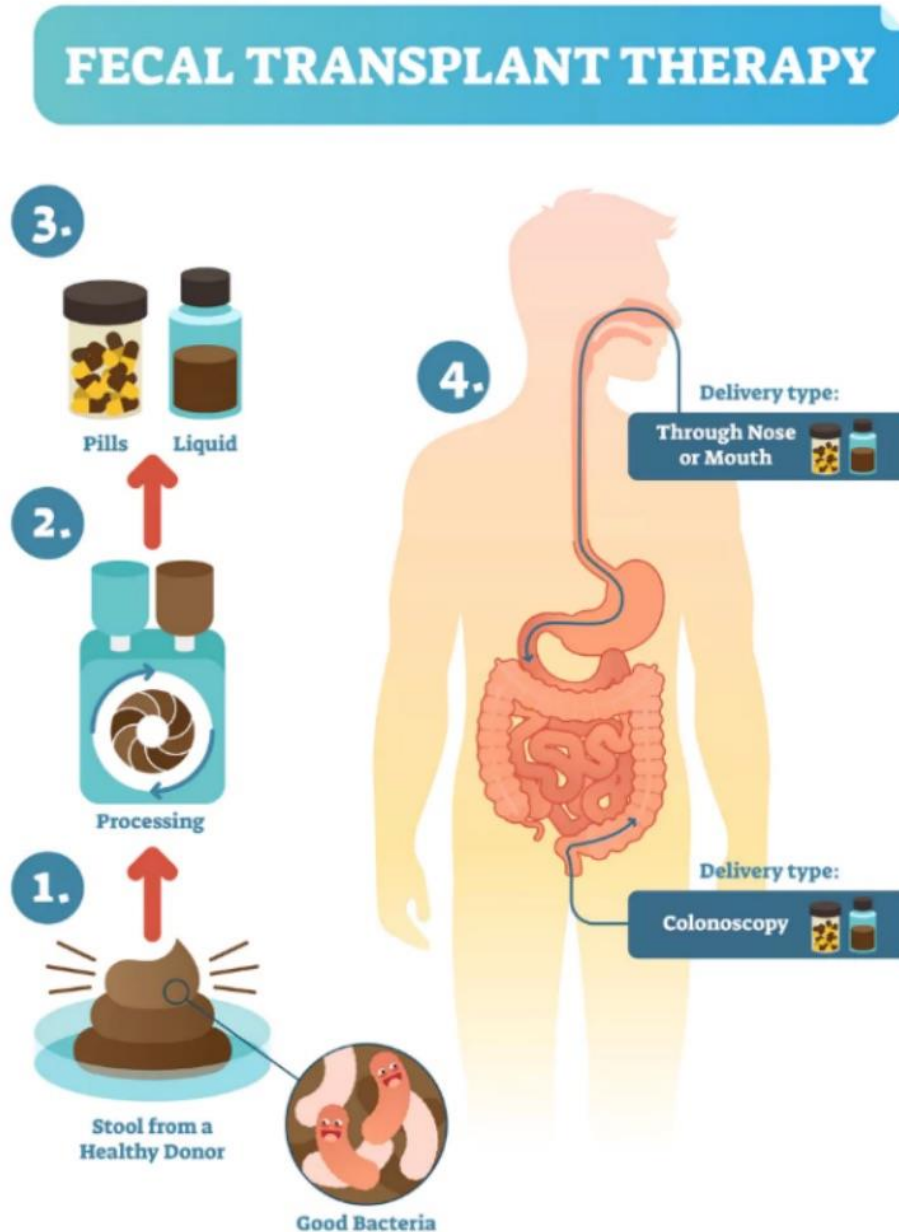
Les essais cliniques qui ont évalué le bénéfice de **probiotiques** « conventionnels », issus de produits fermentés, n'ont pas été concluants.

La recherche s'oriente donc vers l'utilisation de probiotiques « de nouvelle génération », identifiés de manière rationnelle dans le microbiote intestinal pour leurs effets biologiques. On peut espérer que ces bactéries actuellement à l'étude, dont l'intestin est l'habitat naturel, auront des effets plus puissants.

Certaines équipes essayent aussi de créer des probiotiques génétiquement modifiés dotés de propriétés supplémentaires telle que la capacité à sécréter des immunomodulateurs

Des travaux qui visent à caractériser et utiliser cliniquement des métabolites bactériens d'intérêt (**postbiotiques**) sont en cours

Transplantation fécale comme traitement



Essais cliniques très encourageants dans les infections récidivantes à *Clostridium difficile*

Les résultats des essais conduits dans le traitement des MICI sont également encourageantes.

En revanche, l'efficacité de la transplantation fécale reste controversée dans la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable

Dysbiose, métabolisme et maladies cardiovasculaires

Les maladies cardio- et cérébrovasculaires (athérosclérose, hypertension, AVC...) et cardiométaboliques (diabète, obésité) ont une origine multifactorielle, à la fois génétique, nutritionnelle et environnementale.

Il apparaît de plus en plus clairement que le microbiote intestinal joue un rôle dans leur genèse.

Il est par exemple décrit que l'implantation d'un microbiote qui provient d'une souris obèse chez une souris axénique provoque une prise de poids importante et rapide chez cette dernière.

On sait aussi que la prise d'antibiotiques au long cours peut avoir une incidence sur le risque de développer une maladie cardiovasculaire.

Traitements individualisés ? Apport de prébiotiques, probiotiques, symbiotiques ou postbiotiques

Transplantation fécale: l'ampleur de l'effet reste pour l'heure très modeste

Mot de la fin: prenez soin de votre microbiote !