



©
https://fr.wikipedia.org/wiki/Jean_Simeon_Chardin#/media/File:The_kitchen_maid_by_Jean-Baptiste_Simeon.jpg

L'INTERFACE CLEF ALIMENT-HÔTE : LE MICROBIOTE INTESTINAL

- Cours 5 -

Dr. ing. Melania Kiel

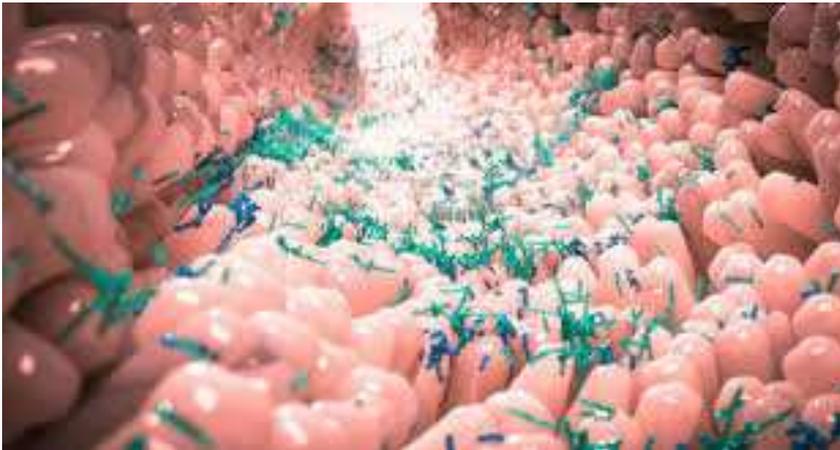
Planche 1

Contenu du cours

Planche 2	<i>Setting the scene</i>
Planches 3-7	Nous sommes un compromis
Planches 8-20	Microbiote intestinal : notoriété, qu'est-ce ?, répartition, composition, unicité, entérotypes
Planches 21-24	Microbiote intestinal : la fenêtre critique
Planches 25-30	Microbiote intestinal : organe à capacité métabolique
Planches 31-36	Microbiote intestinal : stabilité, résilience et dysbioses
Planche 37	Cochez la case
Planche 38	Poster « 15 Revues des microbiotes en synthèse »

Planche 2

Setting the scene



© gutmicrobiotaforhealth, 2019

Dans l'approche nutritionnelle holistique, l'aliment est aperçu également dans ses interactions avec notre environnement digestif.

Les bénéfices que nous tirons de notre alimentation dépendent non seulement de la qualité globale des aliments, mais aussi de la qualité dudit environnement.

Peuplé principalement par des bactéries, l'environnement digestif mange avec nous et participe à notre santé, au point de pouvoir affirmer « Notre santé commence dans les intestins. »

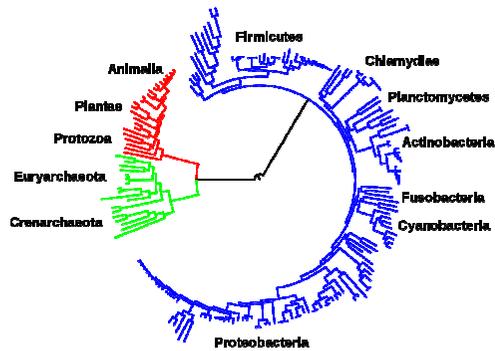
Découvrons celui qui mange avec nous.



Planche 3
Nous sommes un compromis

Planche 4

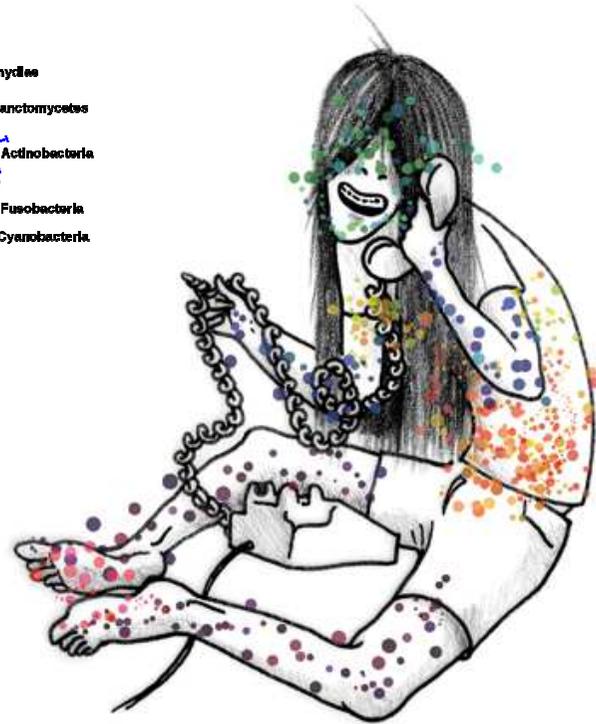
Un compromis et son glossaire (1/2)



© Wikipedia, 2019



27 juin



© University of Utah, 2019

**When you are hungry, you are not alone.
When you are sick, you are not alone, either.**
(meta.genomics.cn)

**En effet, car nous sommes un compromis
entre primate et microorganismes.**

Le souci de ce compromis ?
Conserver un rapport risques-bénéfices
satisfaisant pour la santé des deux partenaires.

Planche 5

Un compromis et son glossaire (2/2)

Microorganismes

Bactéries, archées, eucaryotes.

Pathobionte

Microorganisme potentiellement pathogène résidant au sein du microbiote (Med Sci).

Microbiote (flore)

Une communauté de microorganismes, restreinte à un habitat donné. (Lepage P.)

Microbiome

La totalité des microorganismes, de leurs éléments génétiques (génomés) et de leurs interactions environnementales dans un milieu défini. (Lepage P.)

Sémantique du néologisme microbiome

Si la définition du terme de microbiote semble assez simple, son usage assez ancien et généralement admis, le terme de microbiome pose plusieurs problèmes. Le néologisme microbiome résulte d'une association, mais celle-ci semble différente selon les sources. Si l'on s'en tient à la définition du terme tel qu'il apparaît dans l'édition de langue française de Wikipedia (06/09/2016), le microbiome serait le biome du microbiote : c'est micro-biome soit le biome « micro ». Mais le biome étant par définition l'ensemble des écosystèmes d'une unité de lieu, un concept éminemment globalisant tendant à tout inclure, n'y a-t-il pas une contradiction dans le terme de microbiome ? Un biome qui ne serait que « micro » est-il encore un biome ?!

Du côté de la langue anglaise autre problème : l'association est microbi_ome, c'est-à-dire l' « ome » microbien. « Microbome » aurait eu l'avantage d'éviter cette confusion. Mais le terme n'en resterait pas moins ambigu. S'agit-il d'un microbiote ou si l'on s'en réfère à ce qui est souvent considéré comme la validation étymologique [44] du métagénome d'un microbiote ? Constatons aussi que l'entrée « microbiome » de l'édition en langue anglaise de Wikipedia (06/09/2016) pointe sur l'article « microbiota » !

Métagénome

Matériel génétique récupéré directement à partir d'échantillons environnementaux.(Lepage P.)

Métagénomique

Dérivée du terme « métagénome », la métagénomique est une analyse génomique, sans étape de culture, appliquée à tous les microorganismes présents dans un écosystème. [...] donne un aperçu des fonctions de tous les microorganismes présents. (Lepage P.)

Symbiose, symbiotes

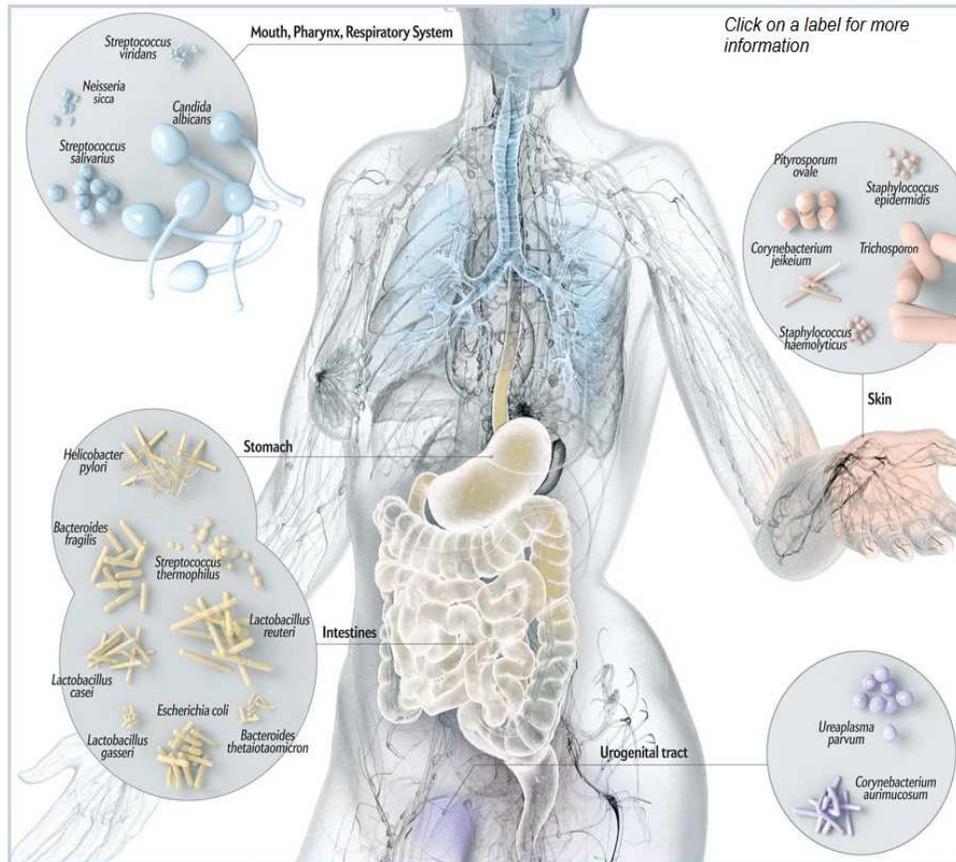
Association intime et durable entre deux organismes hétérospécifiques, et parfois plus de deux. Les organismes sont qualifiés de symbiotes. (Med Sci)

Dysbiose, eubiose

Altération du microbiote par rapport à un état sain (eubiose). Fait référence à un état de déséquilibre entre symbiotes et pathobiontes.(Lepage P.)

Planche 6

Microbiote ou microbiotes ?



C'est le pluriel qui est à employer, car plusieurs microbiotes. Ils sont associés aux sites corporels colonisés :

- ORL (Oto (oreilles), Rhino (nez), Laryngo (bouche et gorge) ;
- poumons ;
- peau ;
- système digestif ;
- système urinaire et vaginal (chez la femme) ;
- glandes mammaires (chez la femme, en fin de grossesse et début d'allaitement).

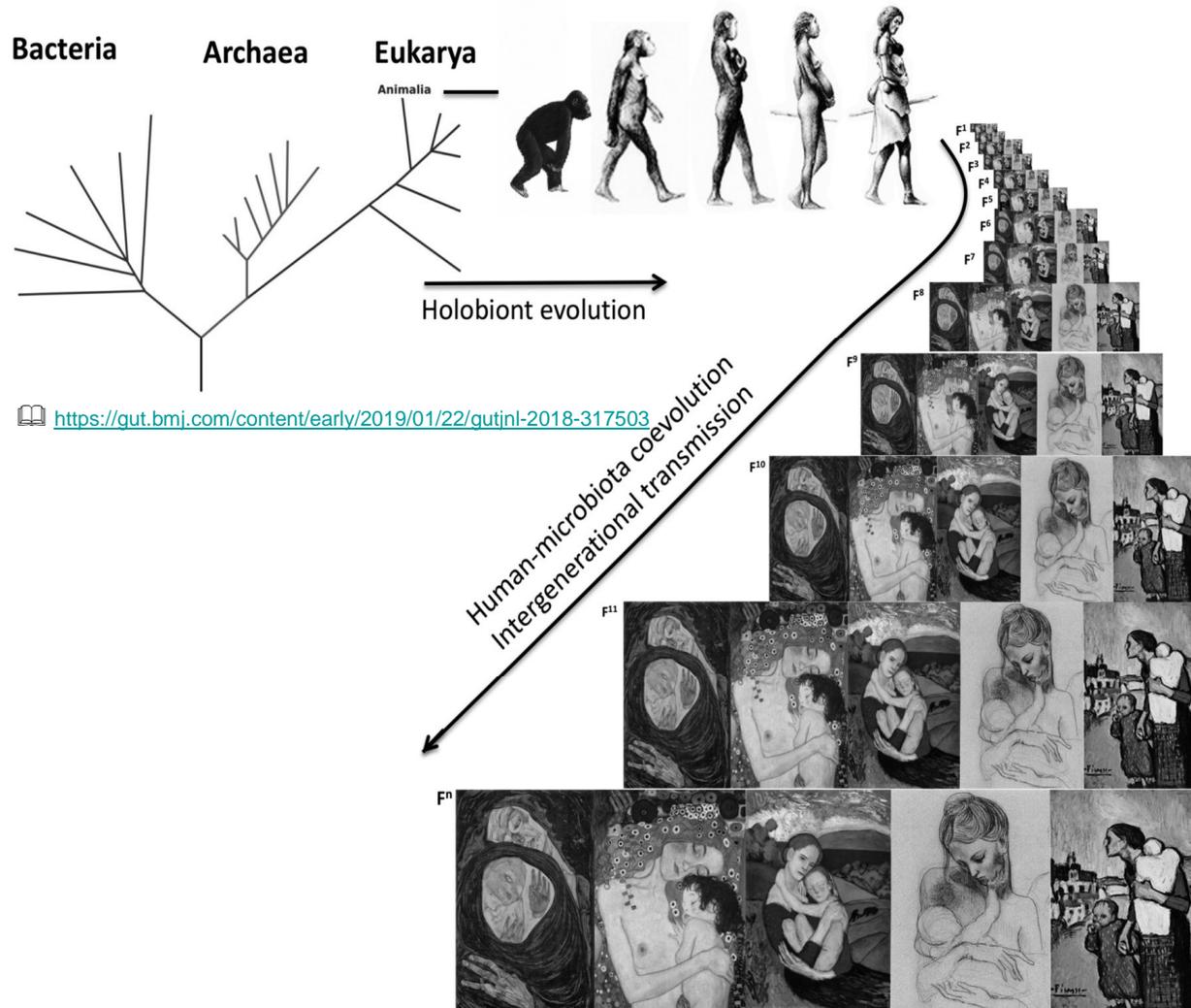
Note

Des bactéries vivantes et des fragments bactériens ont également été mis en évidence dans les tissus profonds (tissu adipeux, foie, cerveau, sang). Le microbiote associé est dit « tissulaire ».

Chez un même individu, les différents microbiotes sont prédictifs les uns pour les autres. (Exemple : il est possible de prédire le microbiote intestinal en examinant le microbiote oral, même si ces deux microbiotes sont très différents, l'un de l'autre.)

Planche 7

Co-évolution avec l'hôte



« En co-évoluant avec l'hôte, le microbiome a façonné les phénotypes dans nos lignées ancestrales. La congruence des arbres phylogénétiques du microbiote et des primates bactériens intestinaux démontre la coévolution de l'hôte et du microbiote et implique la transmission intra-espèce des microbes à travers les générations. Au cours du processus de sélection naturelle, les mutations conduisent à des adaptations évolutives des conditions environnementales et à une amélioration de la forme dans ces environnements. Les environnements humains ont considérablement changé au cours de l'évolution humaine, et les changements alimentaires et l'exposition à la famine ont constitué des pressions sélectives majeures. Bien qu'il existe des preuves de caractères de survie adaptatifs à la famine sur le génome humain, les adaptations de microbiome humain offrant des traits économes en énergie pour l'hôte humain restent inconnues. Des changements brusques dans les conditions environnementales peuvent entraîner des mal-adaptations (des adaptations qui ont été bénéfiques au début, mais ne sont plus dans de nouvelles conditions environnementales). Aujourd'hui, la modernisation et l'urbanisation posent exactement ce défi à la santé. »



Planche 8
**Microbiote intestinal : notoriété, qu'est-ce ?, répartition,
composition, unicité, entérotypes**

Planche 9

Le plus étudié des microbiotes (1/2)



De tous les microbiotes, l'intestinal est le plus étudié et ne cesse de faire la « une » des études scientifiques (9800 études publiées et plusieurs vastes programmes internationaux de recherche : *Human Microbiome Project* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3709439/>), *Meta HIT project* (<http://www.metahit.eu/>), *My New Gut Project* (<http://www.mynewgut.eu/news>)).

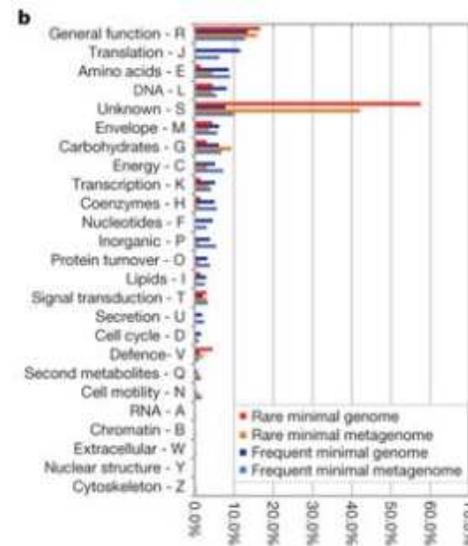
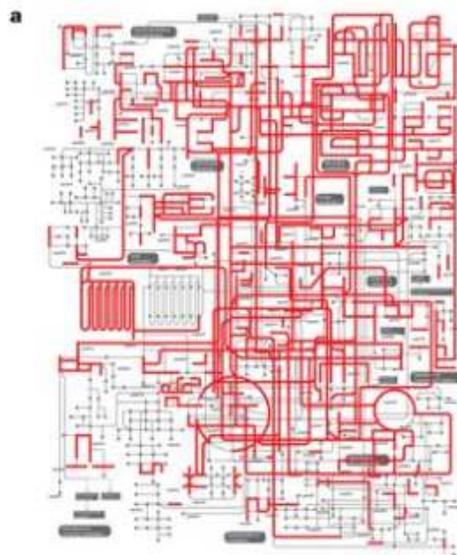
Son étude est basée sur l'usage de technologies à haut débit, couplées à des méthodes indépendantes de la mise en culture en laboratoire, dont la métagénomique. (La majorité des microorganismes constitutifs du microbiote intestinal sont des bactéries anaérobies strictes ne pouvant être étudiées par des techniques classiques de mise en culture).

Le 1^{er} séquençage du métagénome a été piloté par l'INRA. Effectué dans le cadre du projet européen *Meta HIT*, le séquençage a mis en évidence plus de 1000 espèces bactériennes distinctes. Il a, aussi, montré que chaque individu en possède au moins 170 espèces bactériennes distinctes, la plupart semblables d'un individu à l'autre. Les 3,3 millions de gènes identifiés avaient été regroupés en 741 unités métagénomiques (MGU), dont 85% inconnues auparavant. Le séquençage avait permis, également, la reconstitution de 257 génomes et la caractérisation des 6640 MGU correspondant à des phages et à des plasmides.

Planche 10

Le plus étudié des microbiotes (2/2)

Le catalogue des 3,3 millions de gènes identifiés par l'étude *Meta HIT* (échantillons en provenance de 124 individus originaires d'Europe), publié dans :



Article | [OPEN](#) | Published: 04 March 2010

A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing

Junjie Qin, Ruiqiang Li [...] Jun Wang

Nature **464**, 59–65 (04 March 2010) | [Download Citation](#)

Un catalogue plus récent (juin, 2014) identifie près de 10 millions de gènes (échantillons en provenance de 1200 individus originaires d'Asie, d'Europe et d'Amérique), publié dans :



Resource | Published: 06 July 2014

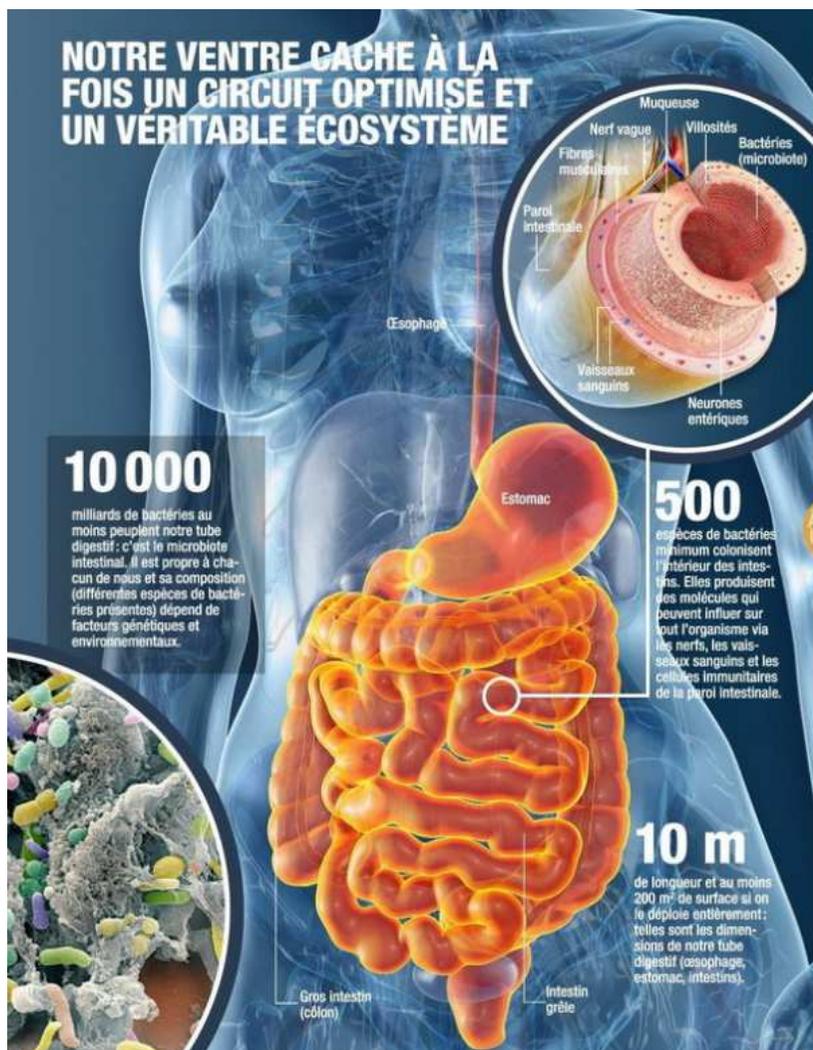
An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome

Junhua Li, Huijue Jia [...] Jun Wang

Nature Biotechnology **32**, 834–841 (2014) | [Download Citation](#)

Planche 11

Qu'est-ce ? Une communauté



© Science et Vie, 2016

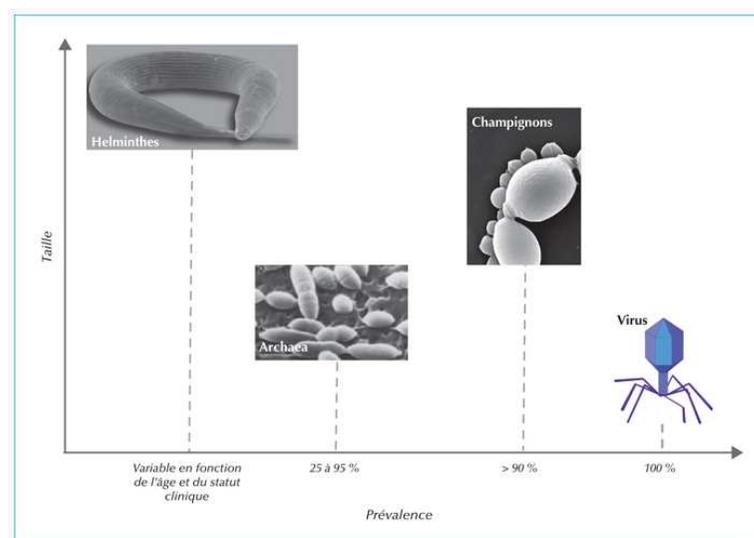
Une communauté de microorganismes (résidents et transitoires) dynamique et diversifiée, répartie au long de notre tube digestif.

Pèse environ 2 kg.

Est constituée essentiellement de bactéries :

- 10.000 milliards de cellules bactériennes (10 x le nombre de nos cellules germinales et somatiques) ;
- 300-500 espèces/individu, parmi un total de 1500-2000 espèces répertoriées dans les fèces humaines.

+



© Patricia Lepage, 2017

Planche 12

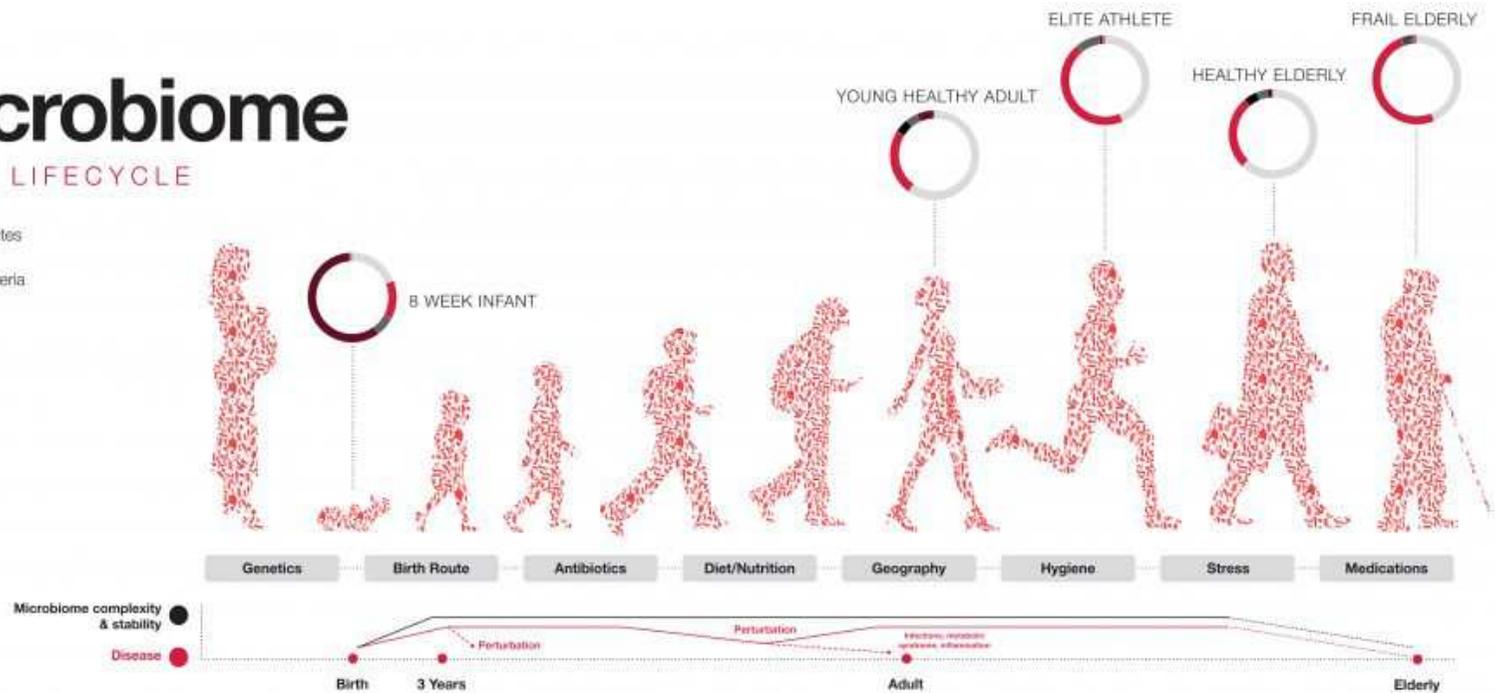
Qu'est-ce ? Une communauté qui évolue sur l'axe temps

Gut Microbiome

CHANGES OVER LIFECYCLE

- Firmicutes
- Bacteroidetes
- Verrucomicrobia
- Proteobacteria
- Actinobacteria
- Other

Microbiota Composition



Constitution et diversification
- période de développement précoce ;
- fenêtre critique, modulatrice du microbiote, aux effets santé à court et long terme.

Stabilisation
composition de type « adulte »

Perte de stabilité



La taxonomie est la science de la classification. Elle permet d'ordonner des éléments en différents groupes (ou taxons) selon leurs caractères communs, des plus généraux aux plus particuliers. Elle peut par conséquent être évolutive au gré des découvertes ou des principes adoptés. Sa représentation graphique est souvent celle d'un arbre ou tout simplement de niveaux.

La taxonomie du vivant (dite également systématique)

Il s'agit d'une classification scientifique, initialement proposée par Carl Linnaeus en 1735.

Le domaine constitue le 1^{er} niveau de la taxonomie du vivant. La classification actuelle distingue trois domaines : Bactéries¹, Archées² et Eucaryotes³.

Le niveau suivant correspond au **règne** mais il existe de nombreuses controverses sur le nombre de règnes existants (de 2 à 6 selon les sources^{1,3}). Il est donc rarement utilisé ce qui module le nombre de rangs.

Le phylum (ou embranchement) est le 2^e (ou 3^e) niveau de la classification classique. Il désigne une lignée évolutive c'est-à-dire que les espèces le composant sont toutes issues d'un même ancêtre. Il en existe 29 chez les bactéries. Dans les publications sur le microbiote humain, les phyla Firmicutes⁴, Actinobacteria⁴, Proteobacteria⁴ et Bacteroidetes⁴ sont très souvent représentés.

La classe est le 3^e (ou 4^e) niveau de la classification classique des espèces vivantes. Certaines classes donnent souvent leur nom au phylum⁴ ce qui peut causer des confusions (ex. : Actinobacteria⁴ et ⁵).

L'ordre est le 4^e (ou 5^e) niveau de classification classique. Le nom des ordres se termine par le suffixe -iales chez les bactéries, de même que chez les plantes, les algues et les champignons. Un exemple bien connu : les Lactobacillales⁴.

La famille constitue le 5^e (ou 6^e) niveau de la classification classique. Ce taxon regroupe les genres et les espèces qui présentent le plus de similitudes entre eux. Le nom des familles se termine par le suffixe -aceae chez les bactéries, de même que chez les plantes, les algues et les champignons. Ce nom s'écrit toujours en italique (ex. : Lactobacillaceae⁴).

Le genre est le 6^e (ou 7^e) niveau de la classification classique. Il regroupe un ensemble d'espèces ayant en commun plusieurs caractères phéno- et génotypiques.

L'espèce (du latin species, « type » ou « apparence ») est le taxon de base de la systématique. Dans la philosophie biologique de Linnaeus, c'est le niveau qui permet la multiplication sexuelle. Dans le domaine des procaryotes, en absence d'une multiplication sexuelle, l'espèce est un concept plus qu'une réalité biologique dont les critères, les limites et la dénomination sont définis par l'être humain. Des espèces aux caractéristiques communes peuvent être rassemblées au sein de groupes.

On utilise enfin parfois des échelons intermédiaires (sous-embranchement, sous-famille ou sous-espèces). Il est ainsi possible, à l'intérieur d'une même espèce, de distinguer différentes **souches** (sous-division de l'espèce) aux caractéristiques structurelles et/ou fonctionnelles spécifiques.

En pratique courante, le nom d'une bactérie renseigne à la fois sur son genre et son espèce. Il peut s'écrire en toute lettre ou seulement avec l'initiale du genre. Par exemple, *Lactobacillus acidophilus*⁴ ou *L. acidophilus*⁵ est une bactérie du genre *Lactobacillus*⁴ et de l'espèce *Lactobacillus acidophilus*⁴. L'initiale du genre s'écrit toujours en majuscule et le nom en italique. Le nom d'une souche y associe des lettres et des chiffres, par exemple *Lactobacillus acidophilus*⁴ LA 201.

Références

1. Linnaeus C. Systemae Naturae, sive regna tria naturae, systematics proposita per classes, ordines, genera & species. 1735.
2. Oren A. Microbial life at high salt concentrations: phylogenetic and metabolic diversity. Saline Systems. 2008 Apr 15;4:2.
3. Cavalier-Smith T. A revised six-kingdom system of life. Biol Rev Camb Philos Soc. 1998;73:203-66.
4. Stackebrandt E. et al. Proposal for a new hierarchic classification system. Actinobacteria classis nov. Int. J. Syst. Bacteriol 1997;47: 479-91.

La diversité en microorganismes est à la fois taxonomique, génétique et fonctionnelle.

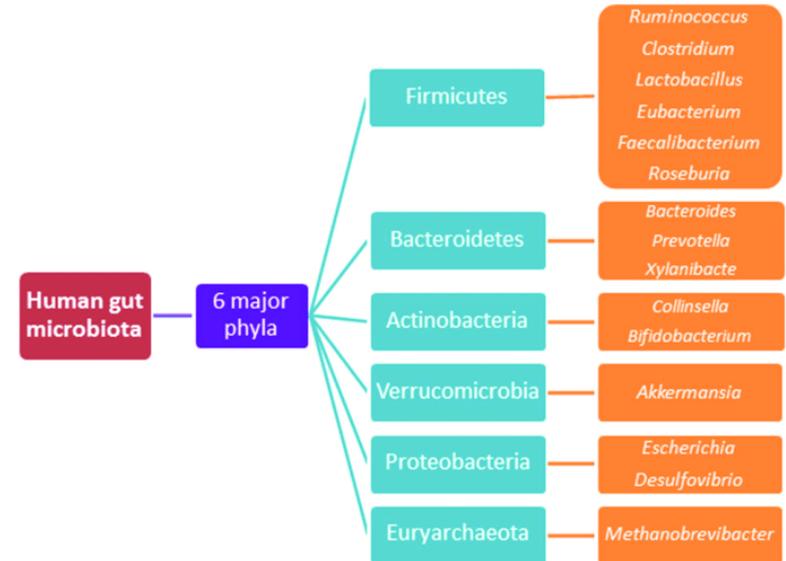
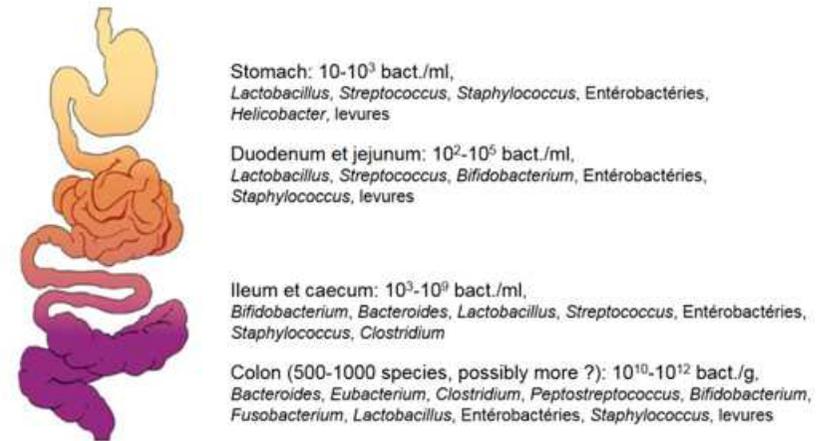
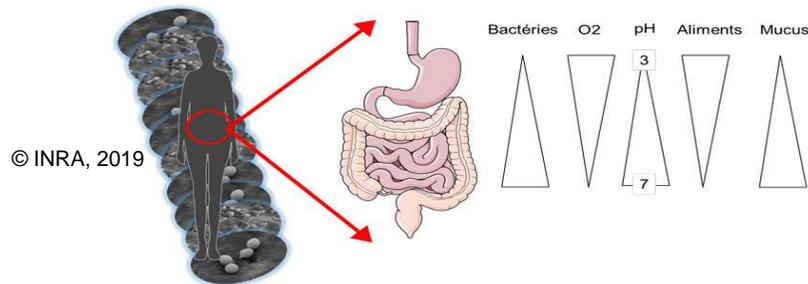


Planche 14

Répartition au long du tube digestif

Ces microorganismes sont répartis tout au long de notre tube digestif.

La répartition des microorganismes, au long du tube digestif, varie en quantité (densité minimale, au niveau de l'estomac et du duodénum, densité maximale, au niveau de l'intestin gros) et en type d'espèces (diminution progressive des bactéries aérobies, au profit des bactéries anaérobies strictes).



© Philippe Sansonetti, 2010

Intestin grêle

Présence de familles de bactéries aérobies (duodénum et jejunum) et anaérobies facultatives (iléon et caecum), dont certaines libèrent des lipopolysaccharides (LPS). Les LPS sont impliqués dans la production de cytokines inflammatoires par les cellules immunitaires, endothéliales et pré-adipocytaires, via le TLR4 (*Toll-like receptor 4*), l'un des récepteurs majeurs de l'immunité innée.

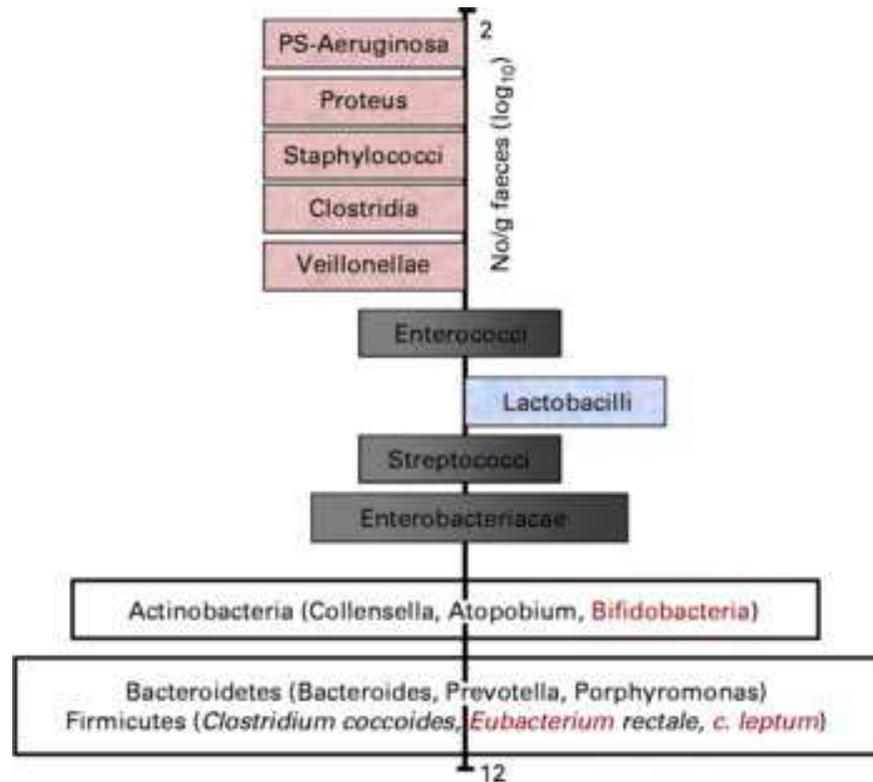
Barrière intestinale davantage perméable aux fragments bactériens et aux bactéries que celle du côlon, car le mucus recouvrant est moins épais que dans le côlon.

Intestin gros

Présence de familles de bactéries strictement anaérobies, telles les familles de *Bifidobacteriaceae* et de *Clostridiaceae*. Elles ne possèdent pas de LPS, mais du peptidoglycane, une autre composante pariétale, impliquée dans l'inflammation, par les biais de l'activation des récepteurs TLR2 (*Toll-like receptor 2*) et NLR (*Nod-like receptor*) de type 1 ou 2.

Planche 15

Composition « adulte »



Légende de l'image

Les principaux phyla et genres sont situés sur une échelle logarithmique.

Les genres situés sur la gauche contiennent des espèces bactériennes potentiellement nuisibles pour la santé.

Le genre situé sur la droite contiennent des espèces bactériennes potentiellement bénéfiques pour la santé.

Les genres situés, à la fois sur la gauche et la droite contiennent des espèces bactériennes potentiellement nuisibles et des espèces potentiellement bénéfiques pour la santé ou des genres / espèces qu'il reste à classer.

Représentation schématique d'un microbiote intestinal adulte (© Roberfroid M, Gibson G. et al, 2010)

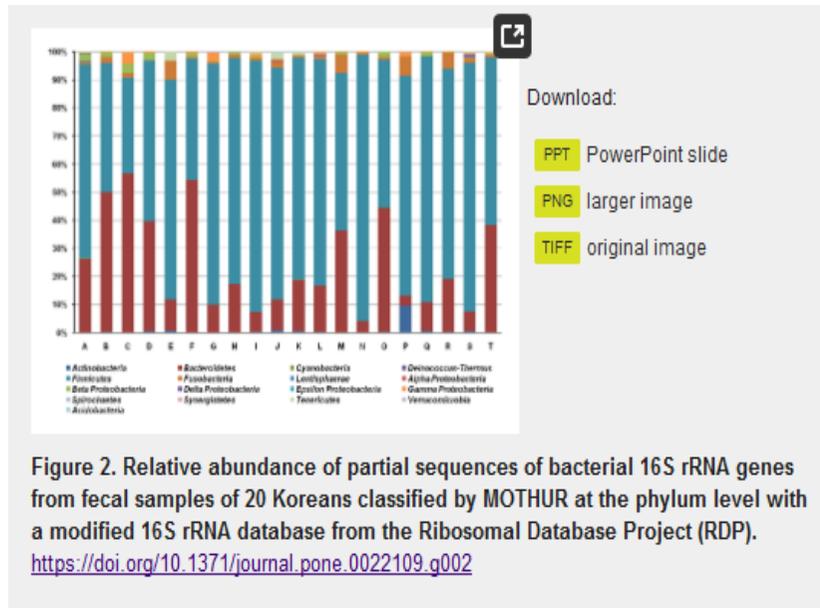
Planche 16

La composition « adulte » permet-elle de différencier les individus ? (1/2)



1) Discussion en termes de phyla

Faible variabilité inter-individus.



2) Discussion en termes de familles

Plus haute variabilité inter-individus.

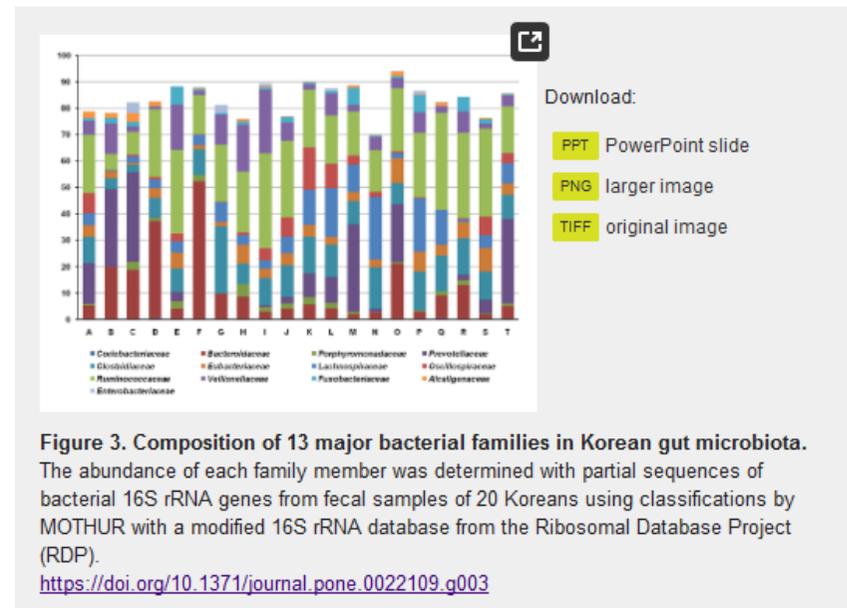
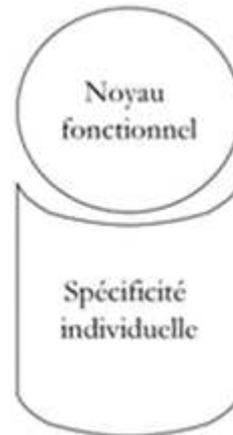


Planche 17

La composition « adulte » permet-elle de différencier les individus ? (2/2)



Mais



3) Discussion en termes d'espèces bactériennes

La composition en termes d'espèces bactériennes est propre à chaque individu. Le microbiote intestinal est unique, telle l'empreinte digitale !

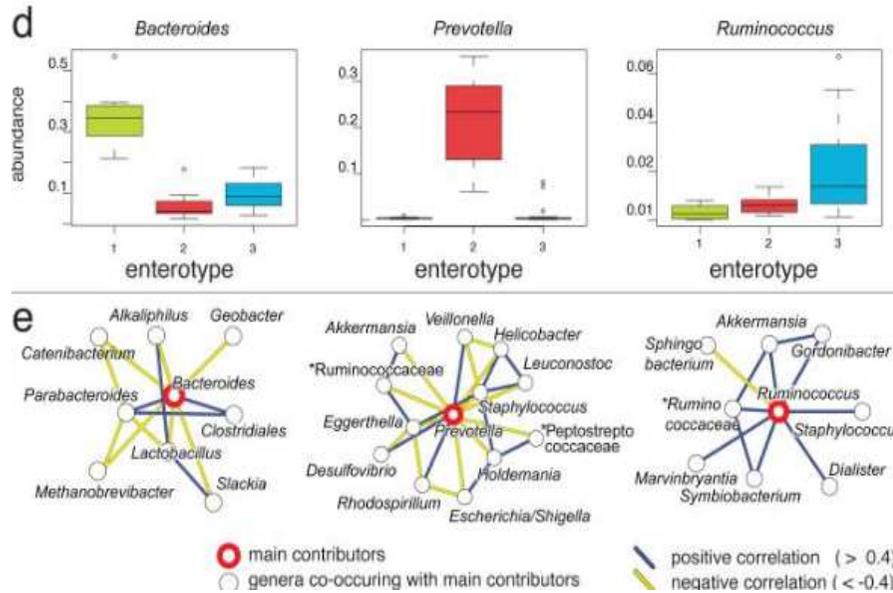
Cependant, 1/3 de bactéries constitutives du microbiote intestinal sont communes à tous les individus (elles représentent les « piliers » du microbiote intestinal), les 2/3 restants, nous étant propres.

Selon les résultats d'une cohorte menée par *Human Microbiome Project*, la proportion des Firmicutes varie de 90 % à moins de 10 % selon l'individu, alors que la proportion des Bacteroidetes varie à l'envers).

<https://www.nature.com/articles/nature11234>

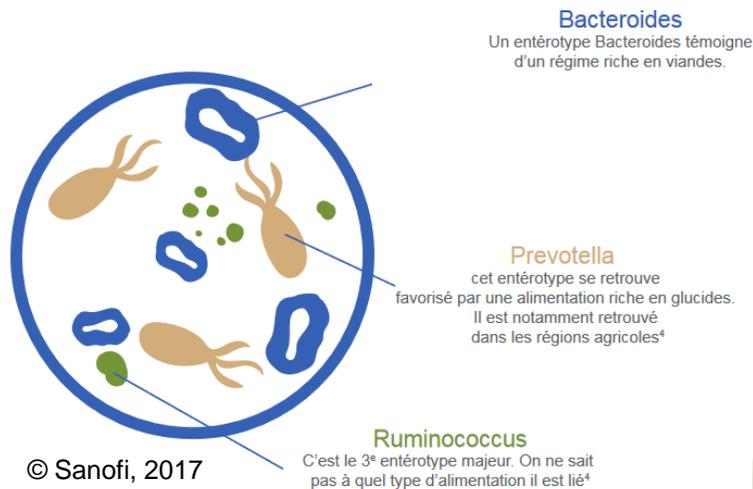
En dépit de cette diversité interindividuelle, en termes d'espèces bactériennes, **les fonctions portées par le microbiote intestinal sont globalement conservées d'un individu à l'autre.**

Planche 18 Entérotypes



<https://www.nature.com/articles/nature08821>

3 Entérotypes* majeurs³



Il n'y a pas deux microbiotes intestinaux identiques dans le monde, mais il y a des homologies de microbiote intestinal.

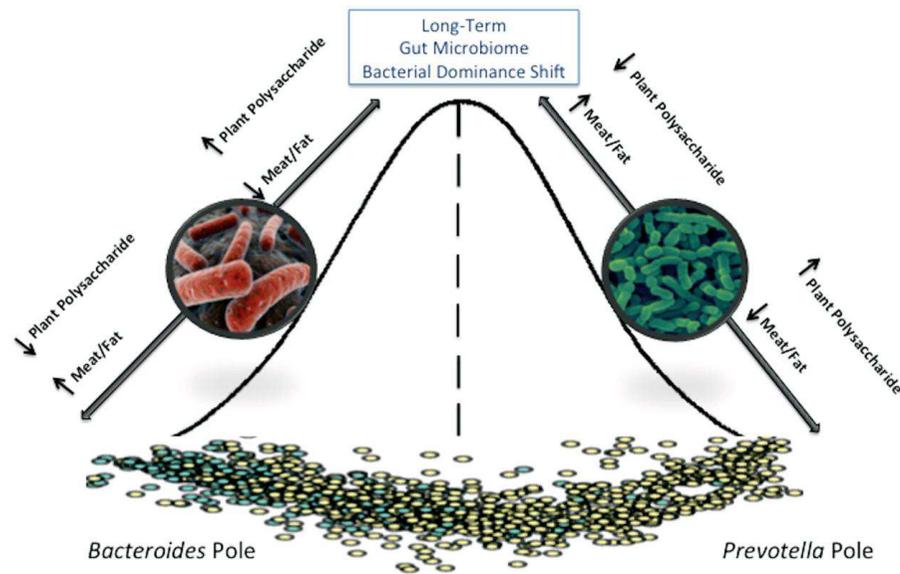
Ces homologies conduisent à classer les individus en 2(?), 3(?), 4(?) groupes (« entérotypes »).

Les entérotypes sont indépendants : (i) de l'origine géographique de l'individu, (ii) de son âge, (iii) de son sexe et (iv) de son état de santé.

La schématisation en entérotypes est utile sur le plan clinique.

Planche 19

Les entérotypes sont « alimentation-dépendants » (1/2)



Le concept d'enterotype reste débattu.

Néanmoins, des études montrent que des changements de régime alimentaire (installés sur le long terme (1 an)) peuvent conduire à un changement d'entérotipe.

« 60% de la variation totale des populations microbiennes pourraient s'expliquer par le changement de régime alimentaire, alors que 10% sont attribués à la variation génétique propre à l'hôte. » (Zhang et al.)

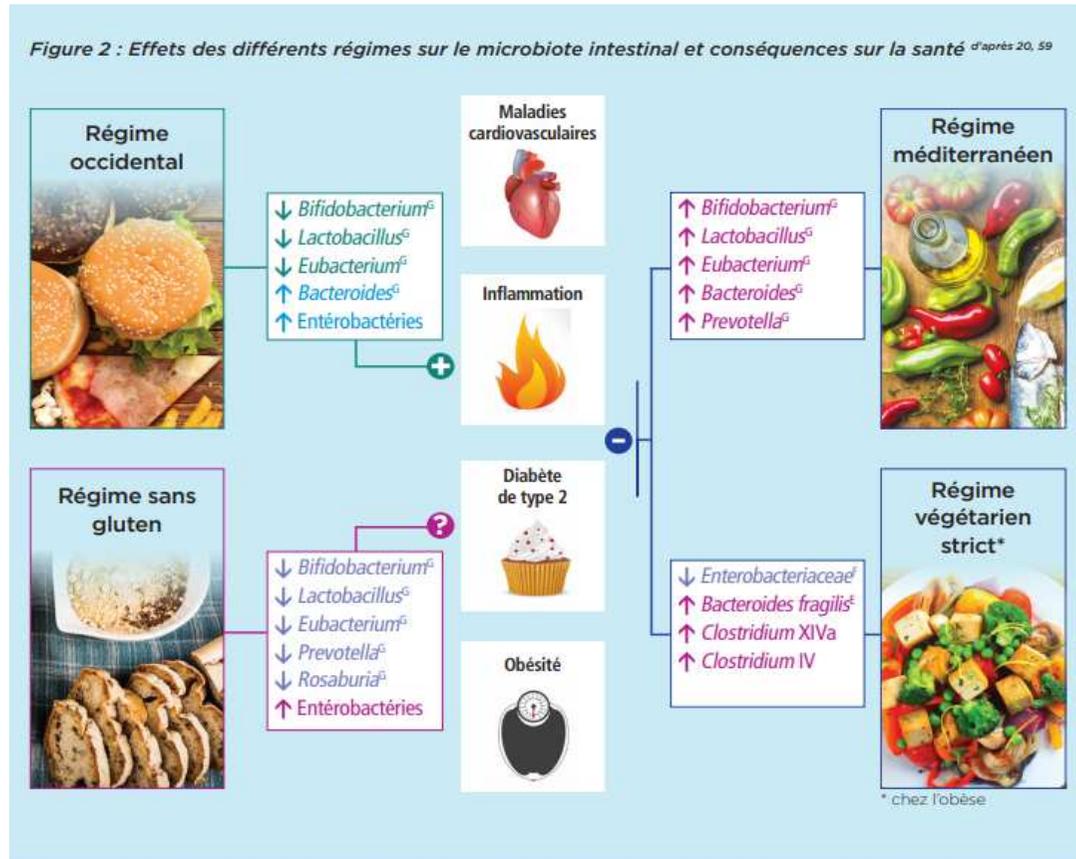
Note

L'appartenance à un entérotipe n'est pas modifiée par un changement de régime alimentaire à court terme (10 jours). Seule la composition en espèces bactériennes est modifiée.

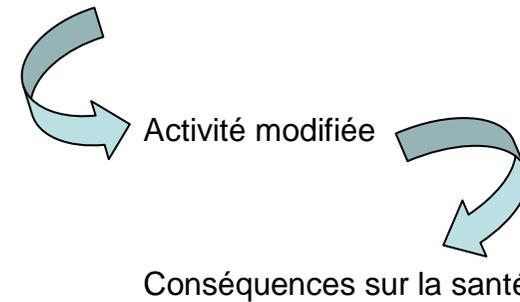
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00494>

Planche 20

Les entérotypes sont « alimentation-dépendants » (2/2)



L'alimentation moderne, riche en aliments ultra-transformés, influe sur le profil du microbiote intestinal « adulte » en entraînant une moindre richesse et diversification du microbiote intestinal.



Note
Sujet repris Planches 31-36.



Planche 21
Microbiote intestinal : la fenêtre critique

Planche 22

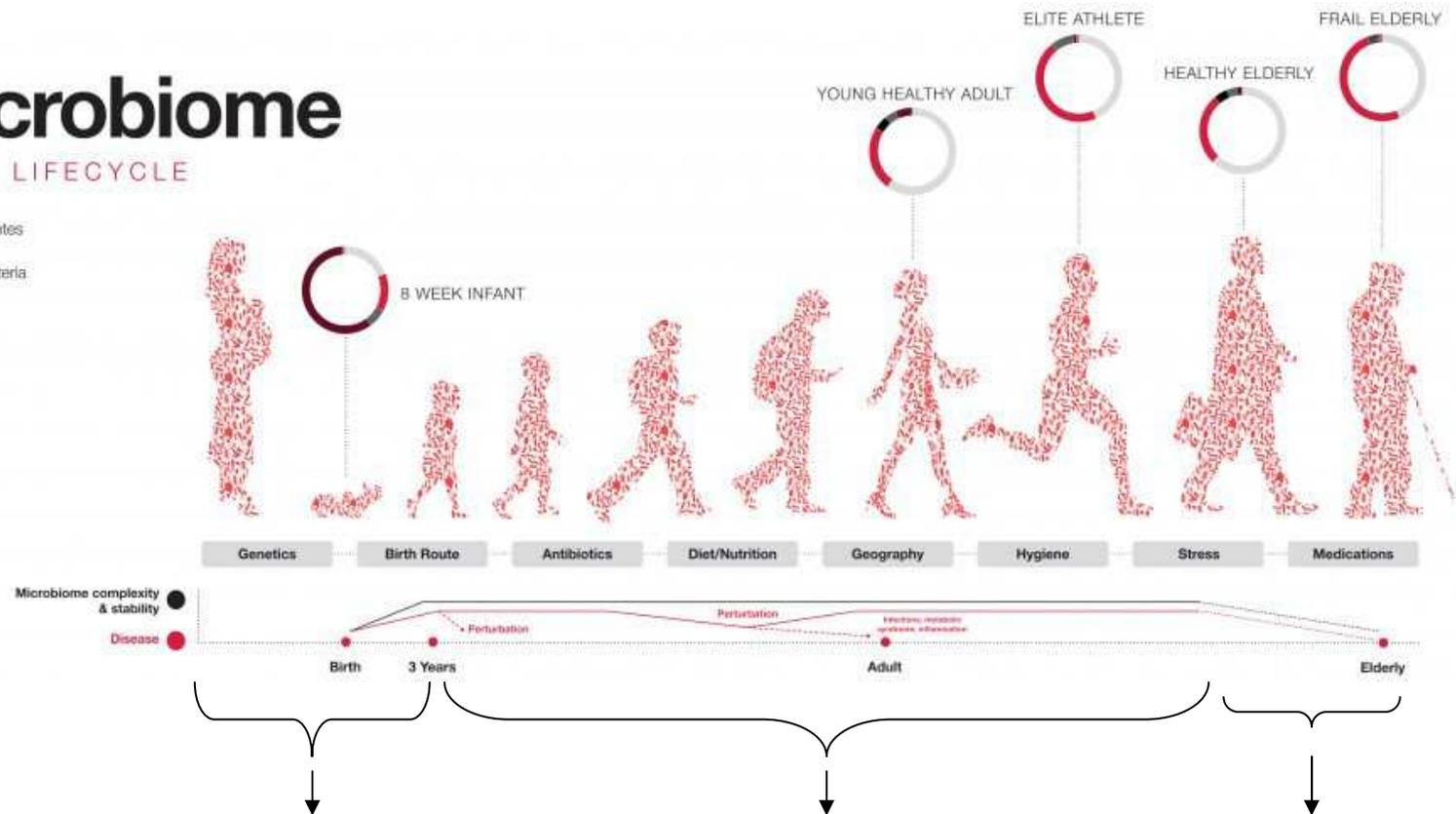
Rappel

Gut Microbiome

CHANGES OVER LIFECYCLE



Microbiota Composition



Constitution et diversification
 - période de développement précoce ;
 - fenêtre critique, modulatrice du microbiote, aux effets santé à court et long terme.

Stabilisation
 composition de type « adulte »

Perte de stabilité

Planche 23

Période de développement précoce



Concept DOHaD

(Revoir Planche 36, Cours 2)

Période de développement précoce

(périodes pré-conceptionnelle, in utéro et post-natale précoce)

Concept de « 1 000 premiers jours de vie »

Initié par l'OMS et Unicef.

Périodes in utéro et post-natale précoce (2 ans de l'enfant)

Lecture obligatoire

<https://www.youtube.com/watch?v=ljTx2ByF6Y0>

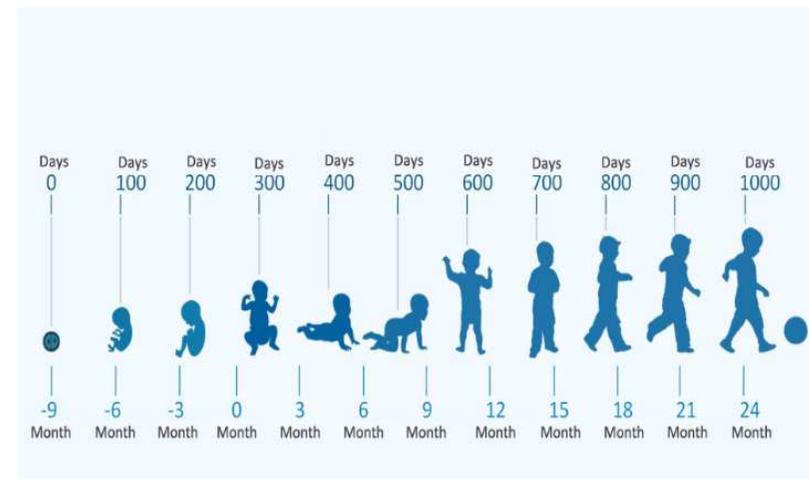


Planche 24

Impacte de l'alimentation durant la période de développement précoce

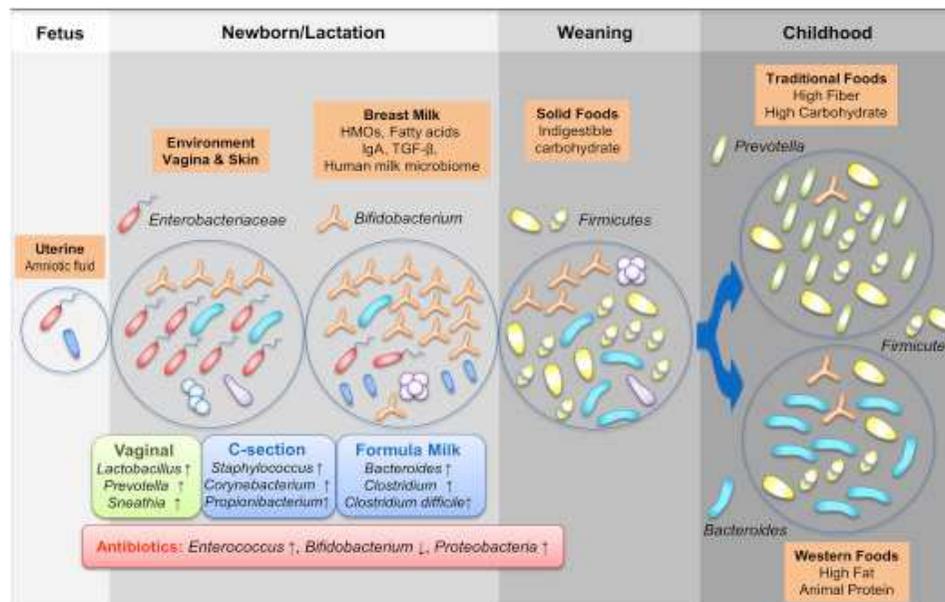


Fig. 1

Fetal-to-childhood gut microbiota colonization and important factors affecting this process. Establishment of the gut microbiota may begin *in utero* and be affected by dynamic shifts in early life. Diversity of the gut microbiota increases with age until it becomes a stable adult microbiota. This process of establishing the gut microbiota is affected by various factors such as delivery mode, methods of milk feeding, the introduction of solid foods, and foods consumed daily in childhood.

<https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.07.010>

Lecture obligatoire

https://www.youtube.com/watch?v=YWh-hD-1swQ&feature=emb_logo

Les étapes qui précèdent la stabilisation du microbiote intestinal sont cruciales pour le développement de l'enfant, sa santé future et sa santé en tant qu'adulte.

Facteur clé = l'alimentation :

- de la mère (période pré-conceptionnelle, grossesse, allaitement) ;
- du nouveau-né, enfant (lait maternel, lait maternisé, sevrage et passage à la nourriture solide).

« Alors que la génétique de l'hôte n'explique que 2 % de la variance de son microbiote intestinal⁹, c'est l'environnement immédiat du nouveau-né qui va influencer la composition de son microbiote intestinal. Ainsi, la voie d'accouchement⁹, l'alimentation¹⁰, les médicaments pris tôt dans la vie¹¹ laissent une empreinte durable sur le microbiote de l'enfant. Mais en analysant les données de cohorte, il apparaît que c'est le fait d'être allaité qui influence le plus fortement la composition du microbiote intestinal en début de vie¹², probablement en raison de la grande quantité d'oligosaccharides présents dans le lait maternel (les HMO) qui, non digérés par l'enfant, vont être utilisés comme substrat énergétique par quelques bactéries spécifiques (souvent des bifidobactéries) possédant l'arsenal enzymatique pour les métaboliser¹³. » (Mosca A.)

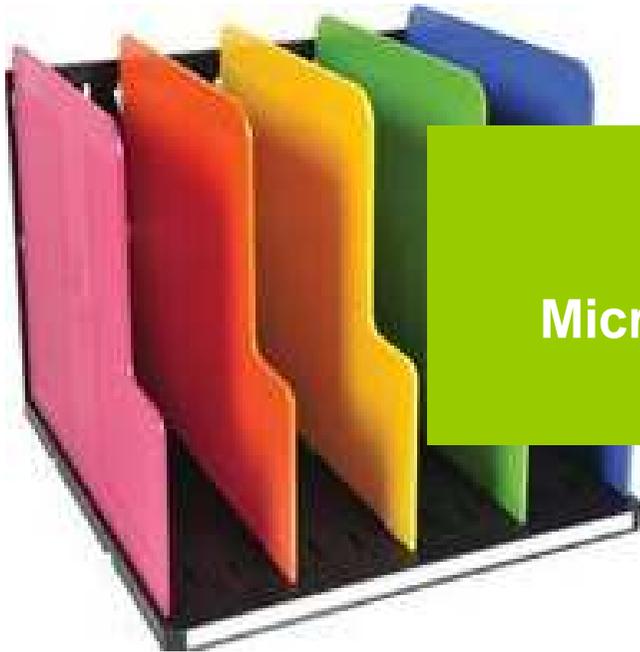


Planche 25
**Microbiote intestinal : organe à capacité
métabolique**

Planche 26

Plusieurs fonctions essentielles

S'il est vrai que notre alimentation modifie notre microbiote intestinal, il est tout aussi vrai que ledit microbiote influence notre métabolisme.

Interface clef entre son hôte et les aliments consommés, le microbiote intestinal se comporte comme un organe à capacité métabolique énorme et collabore avec son hôte dans ses différentes fonctions, dont la fonction digestive.

Les bases moléculaires des interactions et des fonctions remplies par le microbiote intestinal ne sont pas entièrement comprises.

Note

L'image n'indique pas la contribution du microbiote sur le plan neurologique (production des neuromédiateurs).

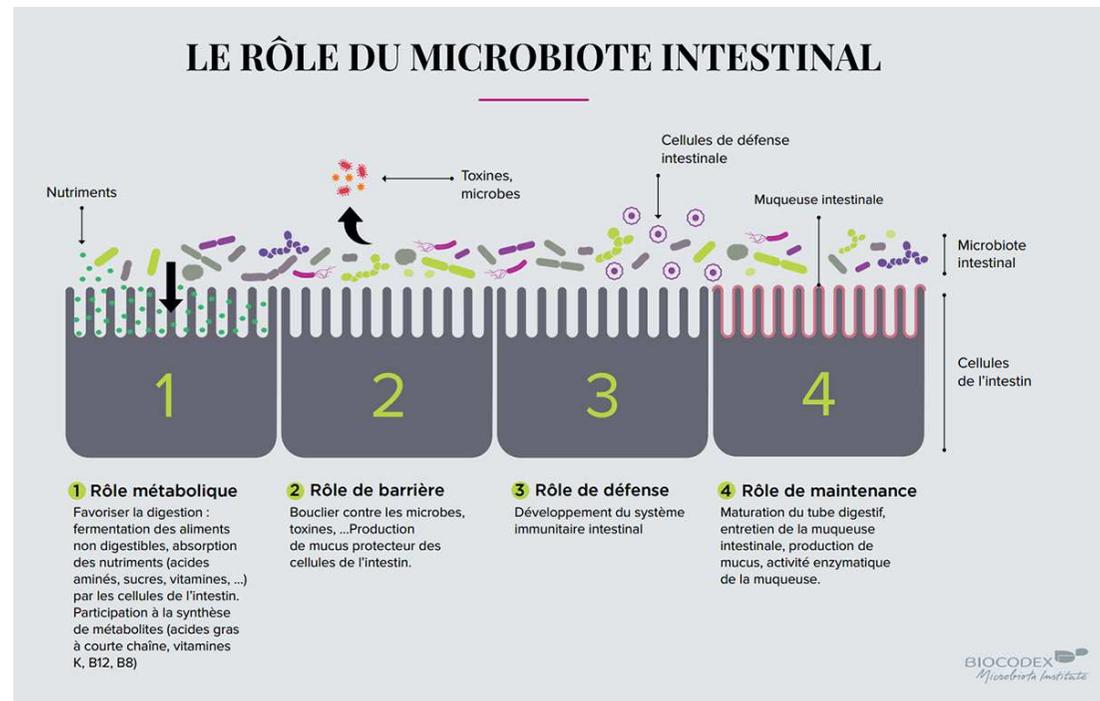
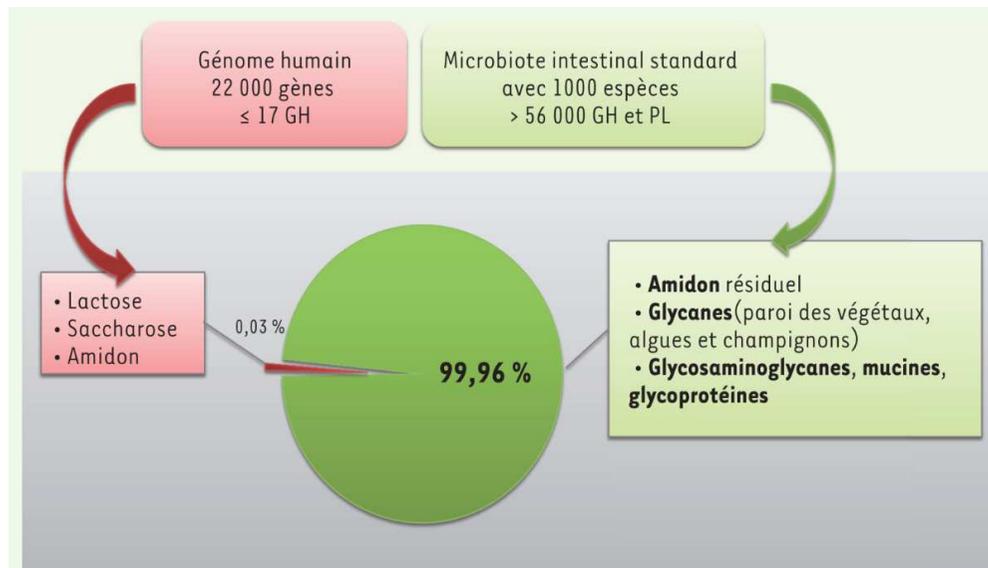


Planche 27

Fonction métabolique : exemple de la digestion des glucides (1/2)



© médecine/sciences, 2014

Potentiel digestif du microbiote intestinal humain.

Le génome humain ne possède qu'au plus 17 gènes pour la digestion du lactose, du saccharose et de l'amidon.

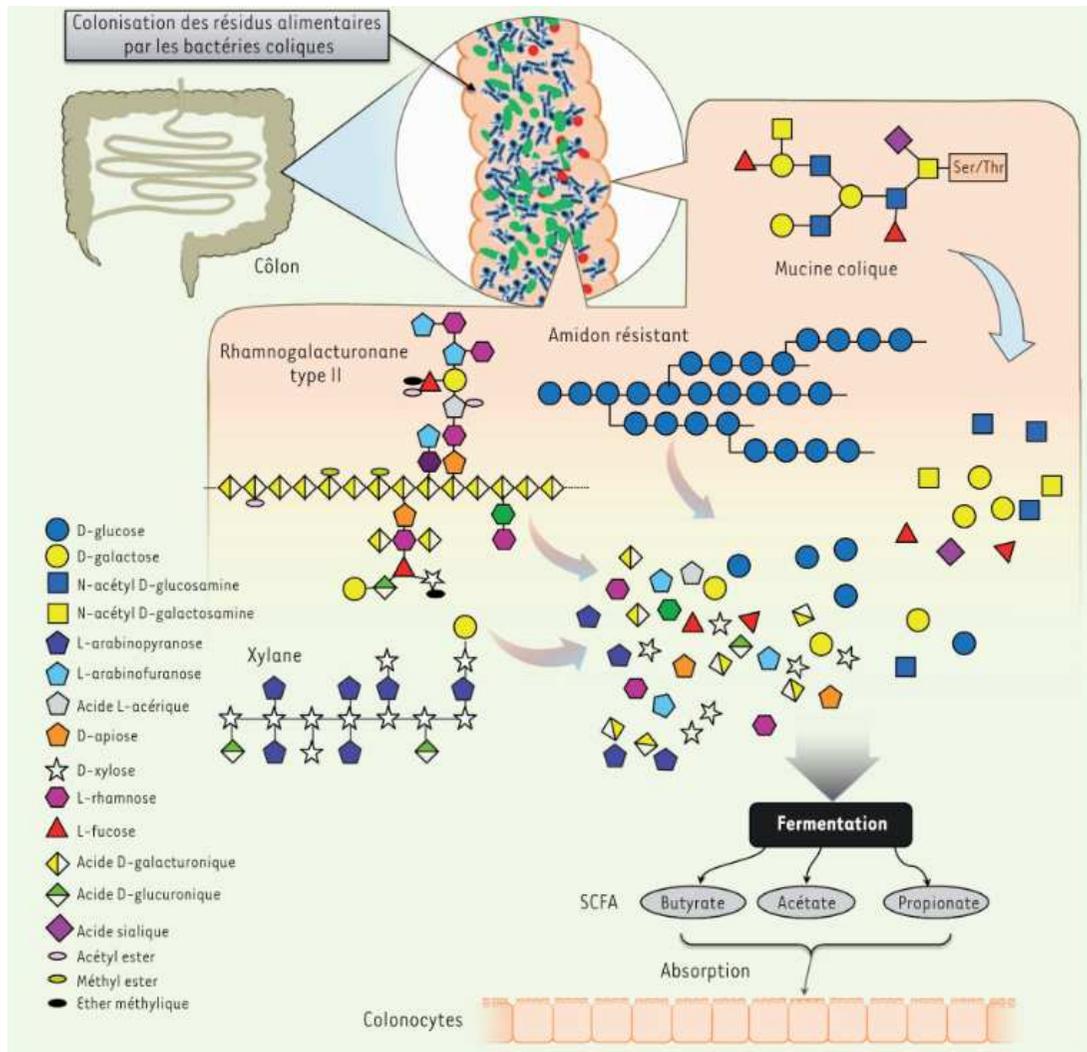
Le microbiote intestinal, dont environ 1 000 espèces bactériennes codent pour plus de 56 000 enzymes, pour la digestion de l'ensemble des sucres complexes de notre alimentation, ainsi que ceux qui tapissent la surface des muqueuses intestinales. GH : glycoside-hydrolases ; PL : polysaccharidylases.

Note

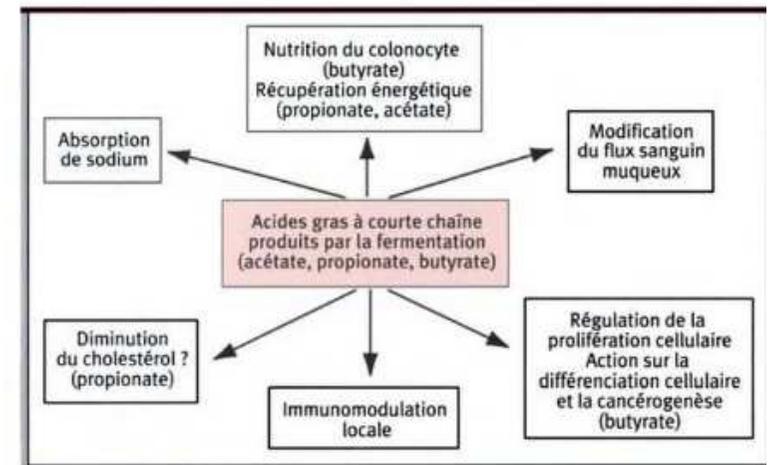
Le métabolisme des glucides non-digestibles est, quantitativement et qualitativement, le métabolisme le plus important. Le sujet sera repris dans le cadre du Cours 6.

Planche 28

Fonction métabolique : exemple de la digestion des glucides (2/2)



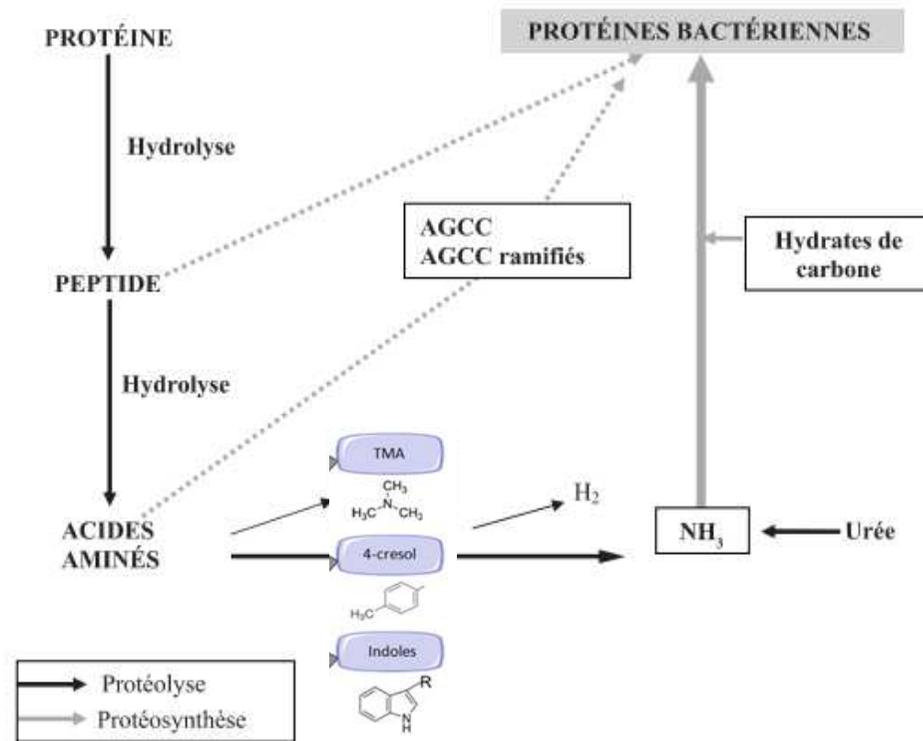
Les métabolites libérés, SCFAs, (acides gras à chaîne courte) sont bénéfiques pour la santé de l'hôte.



© John Libbey Eurotext, 2004

Planche 29

Fonction métabolique : exemple de la digestion des protéines (1/2)



Métabolisme des protéines par le microbiote intestinal humain
AGCC : acides gras à chaîne courte

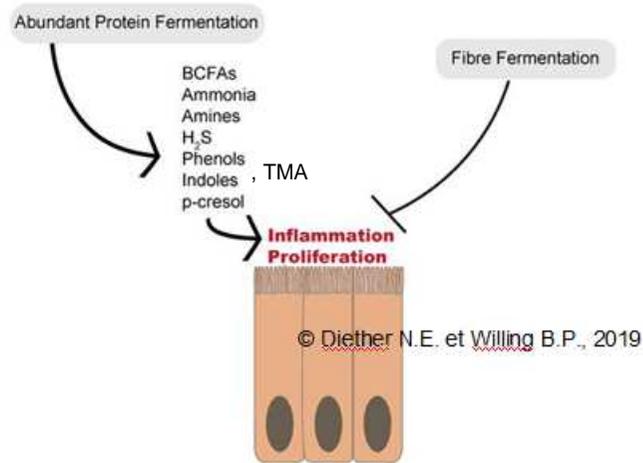
© Modifiée de Elsevier Masson, 2010

Moins important que le métabolisme des glucides non-digestibles, celui des protéines représente, néanmoins, la principale source d'azote pour le microbiote intestinal.

Planche 30

Fonction métabolique : exemple de la digestion des protéines (2/2)

Certains métabolites formés par protéolyse sont potentiellement toxiques pour l'hôte. (voir image ci-après)



La fermentation des glucides stimule la protéosynthèse bactérienne et contribue à diminuer la quantité des métabolites toxiques issus de la protéolyse.

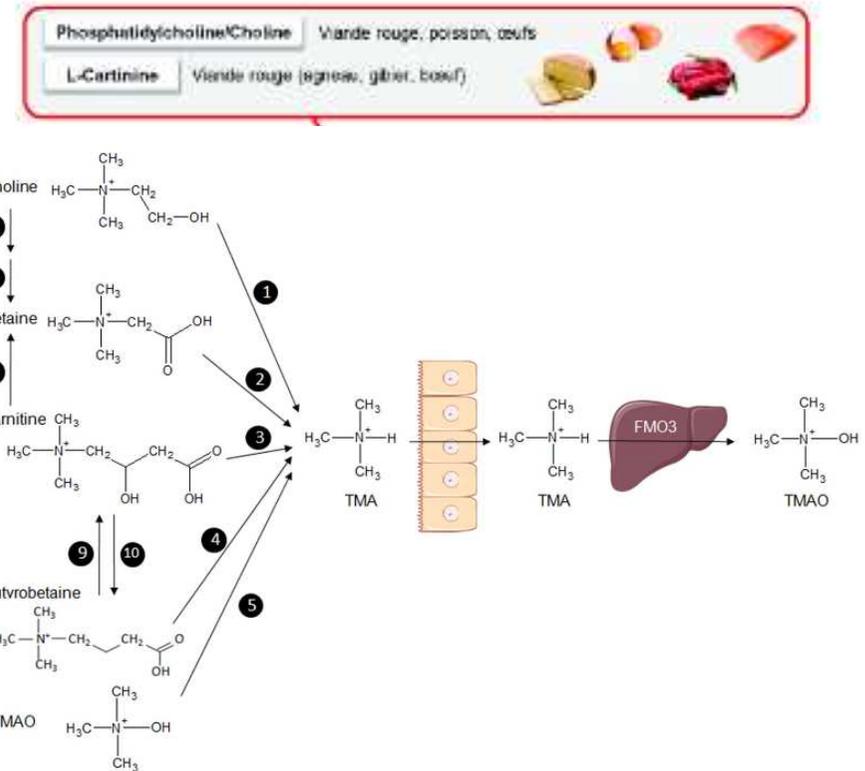


Fig. 2 Representation of the methylamine pathway illustrating the microbiota-host co-metabolism. Bacterial enzymes use dietary substrates, choline, betaine, L-carnitine, gamma-butyrobetaine, trimethylamine-N-oxide (TMAO) to synthesise trimethylamine (TMA), which is transferred across the intestinal endothelium to the circulation and transported to the liver where it is metabolised into TMAO by the enzyme flavin-containing monooxygenase (FMO3). The TMA sub-

strate betaine can be synthesised from choline and L-carnitine. 1: Choline TMA lyase; 2: betaine reductase; 3: carnitine reductase; 4: carnitine TMA lyase; 5: TMAO reductase; 6: choline dehydrogenase; 7: betaine aldehyde dehydrogenase; 8: L-carnitine dehydrogenase; 9: gamma-butyrobetaine dioxygenase; 10: gamma-butyrobetainyl-CoA: carnitine CoA transferase



Planche 31
**Microbiote intestinal : stabilité, résilience,
dysbioses**

Planche 33

Dysbioses du microbiote intestinal de type « adulte » (1/4)

ILLUSTRATION DES TROIS TYPES DE DYSBIOSE



© Philippe Sansonetti, 2018

Difficultés pour définir dysbiose:

- Toutes dysbioses pas nécessairement pathogènes (état écologique alternatif pas obligatoirement état pathologique)
- Grandes variations individuelles/interindividuelles et médiocre définition du "coeur bactérien/génique" assurant symbiose mutualiste = homéostatique
- Composition métataxonomique ne donne pas nécessairement données solides sur fonctions car les mêmes voies métaboliques peuvent être partagées par plusieurs espèces
- Localisation non prise en compte: globale ? locale (3D...)

Le concept de dysbiose remet en cause la vision classique « un pathogène-une maladie », vision cependant valable pour quelques bactéries pathogènes (ex.: *Mycobacterium paratuberculosis*, *Escherichia coli*).

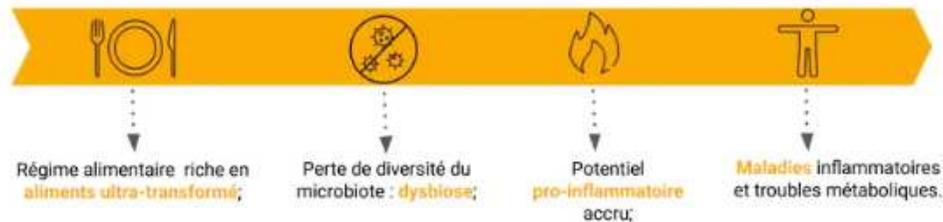
Planche 34

Dysbioses du microbiote intestinal de type « adulte » (1/4)

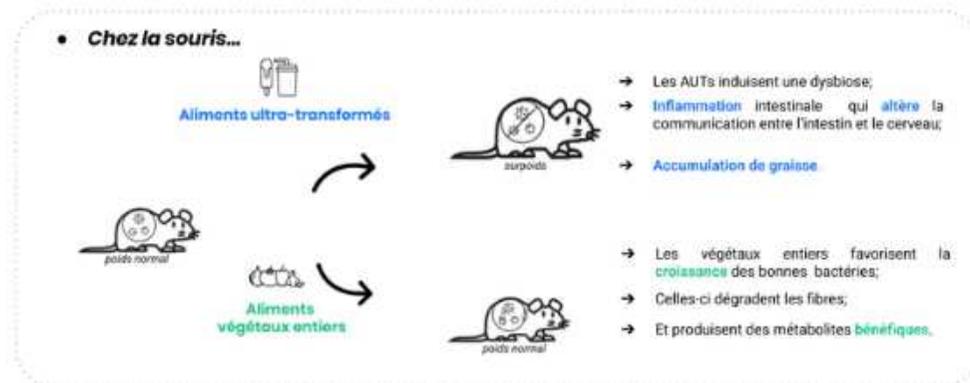
L'essentiel à retenir ! (Marit K. Zinöcker et al., 2018)

Alimentation occidentale, microbiome et maladies métaboliques : étude des interactions

• Comprendre les mécanismes...



• Chez la souris...



Une alimentation non-diversifiée, pauvre en aliments d'origine végétale, riche en aliments d'origine animale et en aliments ultra-transformés favorise la dysbiose intestinale.

La dysbiose est entretenue par la production excédentaire d'espèces réactives de l'oxygène (stress oxydatif).

Le régime alimentaire **occidental** actuel, riche en **aliments ultra-transformés**, s'accompagne d'un apport important d'additifs alimentaires. Ces derniers favorisent l'intrusion microbienne dans la barrière intestinale et altèrent la diversité du microbiote avec un potentiel pro-inflammatoire.

L'essentiel à retenir ! (Mary K. Holder, 2019)

Impacts de la consommation d'émulsifiants alimentaires sur le comportement chez la souris

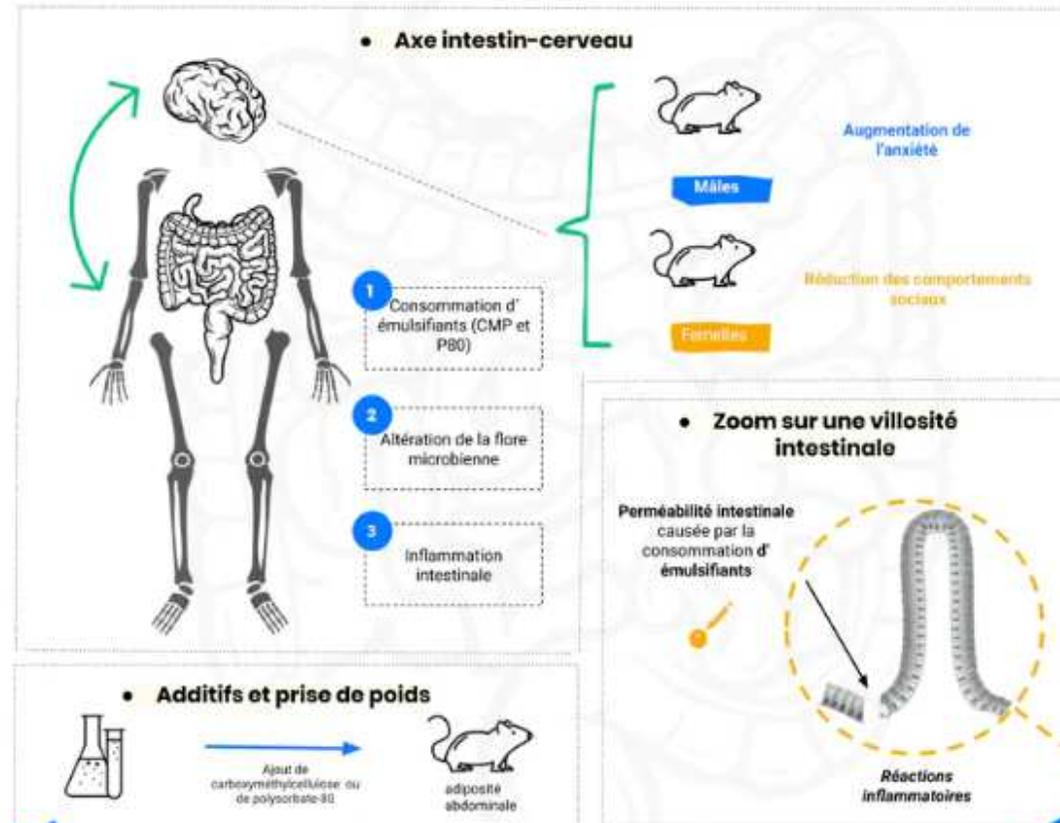


Planche 35
Dysbiose_s du microbiote
intestinal de
type « adulte » (2/4)

Tableau 1 : Pathologies ou troubles fonctionnels associés à des dysbioses du microbiote intestinal

Pathologies	Observations les plus pertinentes et corrélations potentielles
Maladie de Crohn	Diminution de la diversité du microbiote Réduction de <i>F. prausnitzii</i>
Rectocolite hémorragique	Diminution de la diversité du microbiote Réduction de <i>A. muciniphila</i>
Syndrome de l'intestin irritable	Augmentation de <i>Dorea</i> et de <i>Ruminococcus</i>
Infection à <i>Clostridium difficile</i>	Forte diminution de la diversité du microbiote Présence de <i>C. difficile</i>
Cancer colorectal	Variation des <i>Bacteroides</i> Augmentation des Fusobacteria
Allergie / Atopie	Diversité altérée Signatures microbiennes spécifiques
Maladie cœliaque	Composition altérée particulièrement dans l'intestin grêle
Diabète de type 1	Signature microbienne particulière
Diabète de type 2	Signature microbienne particulière
Obésité	Rapport <i>Bacteroidetes/Firmicutes</i> spécifique

Planche 36
Dysbioses du microbiote
intestinal de
type « adulte » (4/4)

© Melania Kiel, 2019	
Lorsque j'habitais le ventre de ma mère, elle était en bonne santé, ne prenait pas de médicaments, avait de bonnes habitudes alimentaires et une bonne hygiène de vie. <input type="checkbox"/>	Pas tout à fait, voir le contraire en tous les points. <input type="checkbox"/>
Lorsque je me suis décidé(e) de quitter le ventre de ma mère, je l'ai fait par voie basse et puisque tout c'est bien passé, nous avons vite quitté l'hôpital. <input type="checkbox"/>	Pas tout à fait, voir le contraire en tous les points. <input type="checkbox"/>
Nourrisson, je me suis régalé(e) du lait de ma mère et ma mère s'est portée comme à l'époque où j'habitais son ventre. Le sevrage ne m'a pas déplu, car il s'est fait petit à petit et s'est montré bien varié. Sachez que, durant toute mon enfance, mon alimentation est restée variée et « vraie ». <input type="checkbox"/>	Pas tout à fait, voir le contraire en tous les points. <input type="checkbox"/>
Jusqu'à l'âge de 3 ans, j'ai dû prendre très rarement des antibiotiques. <input type="checkbox"/>	Pas tout à fait, voir le contraire. <input type="checkbox"/>
Jusqu'à l'âge de trois ans, j'a souvent joué avec des animaux. <input type="checkbox"/>	Rarement, voir pas du tout. <input type="checkbox"/>
Adulte, je mange en respectant la règle des 3 V. (Bon, je vous l'accorde, il m'arrive de manger des aliments ultra-transformés. Mais, vous avez compris, ce n'est pas la base de mon alimentation.) <input type="checkbox"/>	Ce n'est pas mon cas. <input type="checkbox"/>
J'évolue dans un milieu familial et professionnel équilibrés. Je suis rarement stressé(e). <input type="checkbox"/>	Pas tout à fait, voir le contraire en tous les points. <input type="checkbox"/>
Quant au capital génétique, ... attendez que je réfléchisse ! <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Planche 37

Cochez la case

LE MICROBIOTE INTESTINAL : UN RÔLE CLÉ TOUT AU LONG DE LA VIE...

270 JOURS - GROSSESSE AL18MS



Dysbiose intestinale maternelle impliquée dans la survenue d'anomalies du microbiote intestinal du nouveau-né.



Impact des microbiotes vaginal, intestinal, oral et placentaire sur la prématurité.

Modification transitoire du microbiote des glandes mammaires : transmission de bactéries d'origine intestinale aux effets bénéfiques sur les maladies diarrhéiques, respiratoires, obésité ou le diabète.

2 X 965 JOURS DE VIE AL18MS

Mise en place rapide mais qualitativement variable.

Facteurs influençant le microbiote intestinal :



- Mode d'accouchement
- Terme
- Poids et stress maternels
- Alimentation (sein/lait artificiel)



- Antibiothérapie précoce
- Existence d'une fratrie
- Origine géographique

Constitution d'un capital fonctionnel de plus ou moins bonne qualité, potentiellement propice au développement de maladies chroniques.



NOUVELLES DONNÉES

- > 100 000 milliards de bactéries, levures, champignons et virus
- > 10 000 milliards de bactéries, levures, champignons et virus
- Environ 1 fois le nombre de cellules du corps humain
- > 10 fois le nombre de cellules du corps humain

Senderik et al. *Frontiers in Microbiology* 2018;9:2005233

Caractéristiques individuelles mais socle commun à tous les individus

3 entérotypes en fonction de la prédominance de *Bacteroides*[®], *Prevotella*[®] et *Ruminococcus*[®].

Composition influencée par l'alimentation sans pour autant pouvoir généraliser l'effet d'un type d'alimentaire voire d'un régime sur le microbiote et la santé

Hétérogénéité des réponses au sein de la population humaine en partie en fonction de la façon dont va être modulé le microbiote intestinal. AL18MS



Variabilité inter-individuelle supérieure à celle des sujets plus jeunes AL18MS

- > *Proteobacteria*[®]
- > *Bacteroidetes*[®] ?
- > Perturbations fonctionnelles (à AGCC)
- > *Firmicutes*[®]
- > *Actinobacteria*[®]

Modulateurs du microbiote :

- Alimentation
- Lieu de résidence
- Médicaments (antibiotiques, IPP, antidépresseurs, antipsychotiques)



Probiotiques

Conséquences physiopathologiques :

- Inflammation
- Fragilité
- Alzheimer
- Parkinson
- Ostéoporose

... ET DANS DE NOMBREUSES MALADIES...

AXE INTESTIN-CERVEAU AL18MS



Influence du fonctionnement cérébral via des voies humorales et neuronales mettant en jeu des molécules produites par les bactéries ou constituantes des bactéries elles-mêmes.

Contribution de certaines dysbioses à la physiopathologie de pathologies neurologiques et psychiatriques (SEP, Parkinson, Alzheimer, réponse au stress, troubles anxieux ou dépressifs, autisme).

OBÉSITÉ ET TROUBLES MÉTABOLIQUES ASSOCIÉS AL18MS



Associés à une plus faible diversité bactérienne.

Action via la translocation bactérienne et des voies dépendantes des métabolites (AGCC, TMAO, hippurate) ou des composants bactériens (lipopolysaccharide, flagelline, lipoprotéine bactérienne, peptidoglycane).

Implication de quelques bactéries évoquée :

- *L. reuteri*[®]
- *Staphylococcus aureus*[®]
- *Enterobacter cloacae*[®] B29
- *L. casei*[®]
- *L. plantarum*[®]
- Certaines espèces de bifidobactéries
- *Akkermansia muciniphila*[®]

SYNDROME DE L'INTESTIN IRREGULIER AL18MS

Mécanismes impliqués :

- > **Activité fermentaire**
- > **Pullulation bactérienne**
- > **Métabolisme des acides biliaires**
- > **Dysfonction de la barrière épithéliale intestinale**
- Inflammation de faible grade
- Activation immunitaire muqueuse
- Altération de la viscéro-sensibilité.



Moindre diversité des populations microbiennes. Plus grande instabilité du microbiote fécal dominant. Rapport Firmicutes[®]/Bacteroidetes[®] augmenté / moindre densité de *Bifidobacterium*[®], de *Prevotella*[®] et de *Faecalibacterium*[®].

Réduction de la densité en *Bifidobacterium*[®] dans le microbiote muqueux, particulièrement dans le phénotype diarrhé.

TROUBLES DU FOIE AL18MS



Implication du microbiote intestinal dans les maladies du foie : maladie alcoolique du foie, stéatopathie métabolique, hépatite B, cirrhose, carcinome hépato-cellulaire.

Mécanismes multiples : augmentation de la perméabilité intestinale, translocation de métabolites bactériens, modifications de l'immunité, du mucus ou de la synthèse des acides biliaires.

Ouvre de nouvelles perspectives d'amélioration des performances diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques (pré/probiotiques) des maladies du foie.

...PARFOIS EN COMPLÉMENTARITÉ AVEC D'AUTRES MICROBIOTES

ALLERGIE AL18MS



Capacité pour les microbiotes intestinaux, pulmonaires et cutanés d'induire non seulement une régulation immunitaire locale mais également une régulation systémique, permettant ainsi d'induire à distance des populations T périphériques dont des Treg.

Existence en période néonatale précoce d'une fenêtre précise où le microbiote peut moduler la production d'IgE.

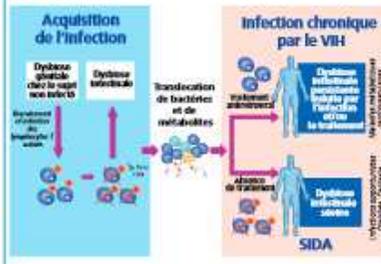
Risque accru d'allergies mis en évidence chez des nourrissons présentant une dysbiose intestinale précoce.

Dysbiose intestinale constatée chez des adultes allergiques aux USA.

Utilisation suggérée :

- des probiotiques dans la prévention de l'eczéma de l'enfant dans les situations de risque atopique chez les femmes enceintes ou allaitantes et chez les nourrissons,
- des prébiotiques chez les nourrissons à risque atopique allaités non exclusivement au sein.

VIH/SIDA AL18MS



Existence également d'altérations du microbiote pulmonaire et du virome au stade du VIH.

Interactions avec le traitement antirétroviral, notamment utilisé en pré-exposition (PrEP).

PENSER AUSSI AUX AUTRES MICROBIOTES

MICROBIOTE CUTANÉ AL18MS

Composition chez l'adulte : Actinobacteria[®] > Firmicutes[®] > Proteobacteria[®] > Bacteroidetes[®] + champignons surtout de type *Malassezia*[®] + virus de type HPV et *Polyomavirus*[®] + parasites (*Dermatodes*[®]).

Répartition en 4 niches écologiquement différentes : zones sèches, humides, séborrhéiques et autres.

Rôle permanent d'éducation du système immunitaire pour l'orienter vers un système de tolérance.

Facteurs perturbateurs : chauffage excessif, utilisation abusive d'antiseptiques, de savons alcalins et d'antibiotiques.

Dysbioses observées en cas de dermatite atopique chez l'enfant (sur-représentation de *Staphylococcus aureus*[®]) et de psoriasis.



MICROBIOTE ORAL AL18MS

Un des microbiotes les plus complexes de l'organisme avec plus de 700 taxons identifiés chez l'adulte dont la composition varie en fonction de l'individu, de l'âge et du site de prélèvement.

Dysbioses associées aux parodontites (bactéries anaérobies strictes et capnophiles à Gram négatif), à l'halitose et à la carie chez l'enfant.

Association de la parodontite avec une prévalence accrue des maladies cardiovasculaires et du diabète.



MICROBIOTE PULMONAIRE AL18MS

Entité complexe caractérisée par une grande biodiversité fondamentale dans l'homéostasie pulmonaire.

Dysbiose des pathologies respiratoires chroniques où l'inflammation domine caractérisée le plus souvent par une augmentation de l'abondance des Proteobacteria[®] au détriment des Bacteroidetes[®].

Existence de signatures microbiennes caractéristiques de différents phénotypes respiratoires :



ASPECTS THÉRAPEUTIQUES

TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FÉCAL AL18MS

Principe : Introduction des selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur afin de rééquilibrer la flore intestinale altérée de l'hôte.

Recommandations : ANSM (2016) - GFTF (2017).

1 seule indication validée :

Colite à *C. difficile* récidivante (IGDR)
Taux de succès : ± 90 %

Des indications émergentes : MICI, TFI, pathologies neuro-psychiatriques, hématologiques et le portage sain de bactéries multi-résistantes.



MICROBIOTE INTESTINAL ET TRAITEMENTS DU CANCER AL18MS

Impact sur l'efficacité des chimiothérapies comme le cyclophosphamide, l'irinotecan et la gemtatine.

Optimisation, chez la souris, des effets

des inhibiteurs de check-point anti-CTLA-4 par *Bacteroides fragilis*[®] et *Bacteroides thetaioamicron*[®] et modulation de l'efficacité des anti-PD-L1 par des bactéries du genre *Bifidobacterium*[®].

Mieux réponse à ces immunothérapies en cas de forte diversité bactérienne et de niche en symbiotes tels que *Akkermansia muciniphila*[®] et *Faecalibacterium prausnitzii*[®].

Irradiation à l'origine de modifications de la composition du microbiote contribuant à la survenue de l'aplasie médullaire, de la muqueuse orale, de la diarrhée, de la colite pouvant être prévenues par la prise de probiotiques.