

Microbiote et MICI

Philippe Marteau ¹, Joël Doré ², Philippe Seksik ¹

1 Sorbonne Université, INSERM, Laboratoire des Biomolécules, 75012 Paris & Pôle Digestif, Hôpital Saint Antoine

2 Micalis Institute & MetaGenoPolis, INRA, AgroParisTech, Université Paris-Saclay, 78350 Jouy-en-Josas



SAINT-ANTOINE
IBD Network

LIENS D'INTÉRÊT

Invitations/orateur

- Abbvie, Astellas, Biocodex, Danone, Hospira-Pfizer, Janssen, MSD, Ferring Pharmaceuticals, Takeda

Iconographie: avec autorisation des éditeurs de

Le microbiote intestinal



Un organe à part entière

Philippe Marteau, Joël Doré

2017

Collection : Hors collection

Éditeur : JOHN LIBBEY EUROTTEXT

352 pages

Publié en : Français

Spécialité : Allergologie et immunologie clinique Biologie médicale et physiologie

Dermatologie et vénéréologie Endocrinologie et métabolisme Gastro-entérologie et

hépatologie Médecine générale Nutrition Psychiatrie

Objectifs pédagogiques

Connaître

- les composants du microbiote
- les notions d'eubiose et dysbiose
- l'implication du microbiote dans la genèse des MICI
- les modalités de modifications du microbiote à des fins thérapeutiques

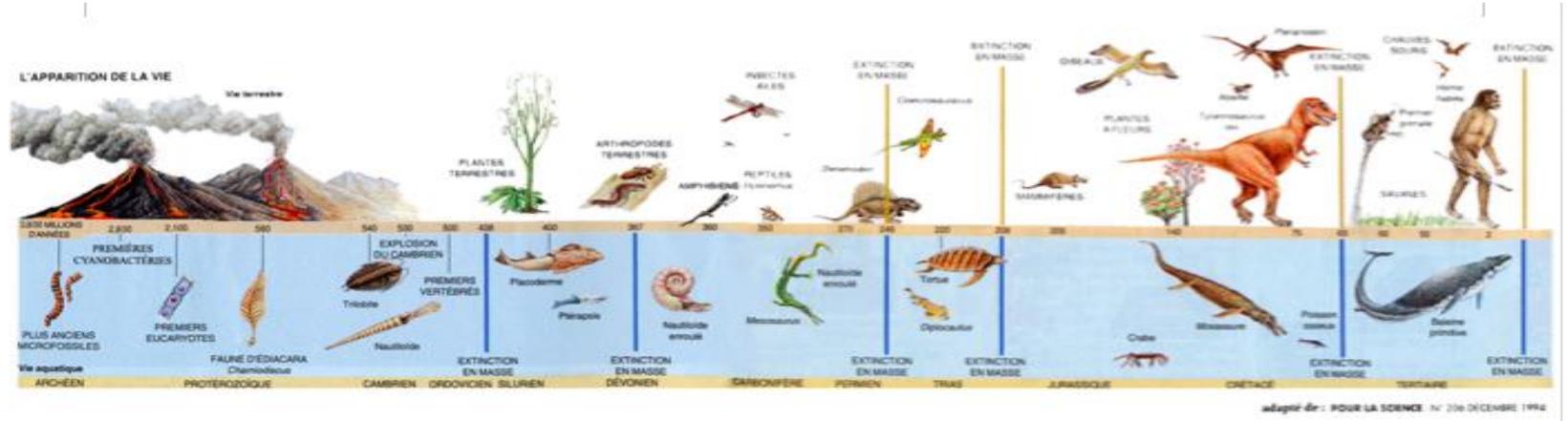
JFHOD 2018

PARIS

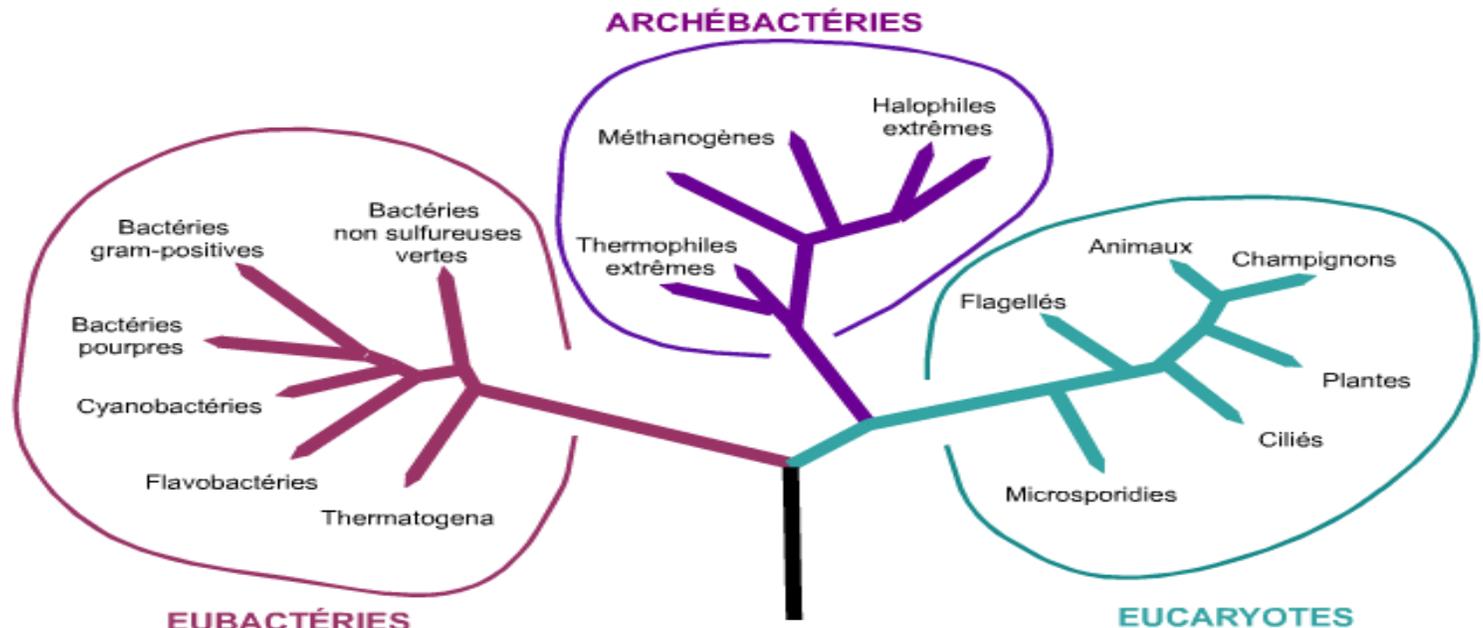
Thématique
LA DOULEUR

Invitée :
LA ROUMANIE

22/25 MARS



La Vie ... des gènes
Evolution depuis un ancêtre universel

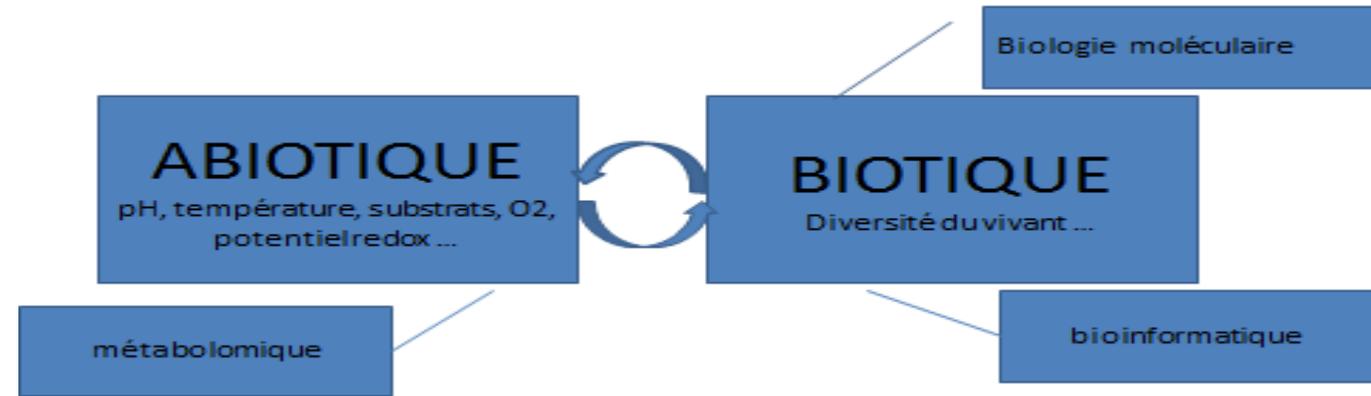


La Vie est organisée en écosystèmes

J'observe des écosystèmes !



Ecosystème



Les relations entre les éléments ne sont pas dues au hasard mais il existe des paysages ...
(co-ocurrences ou concurrences)



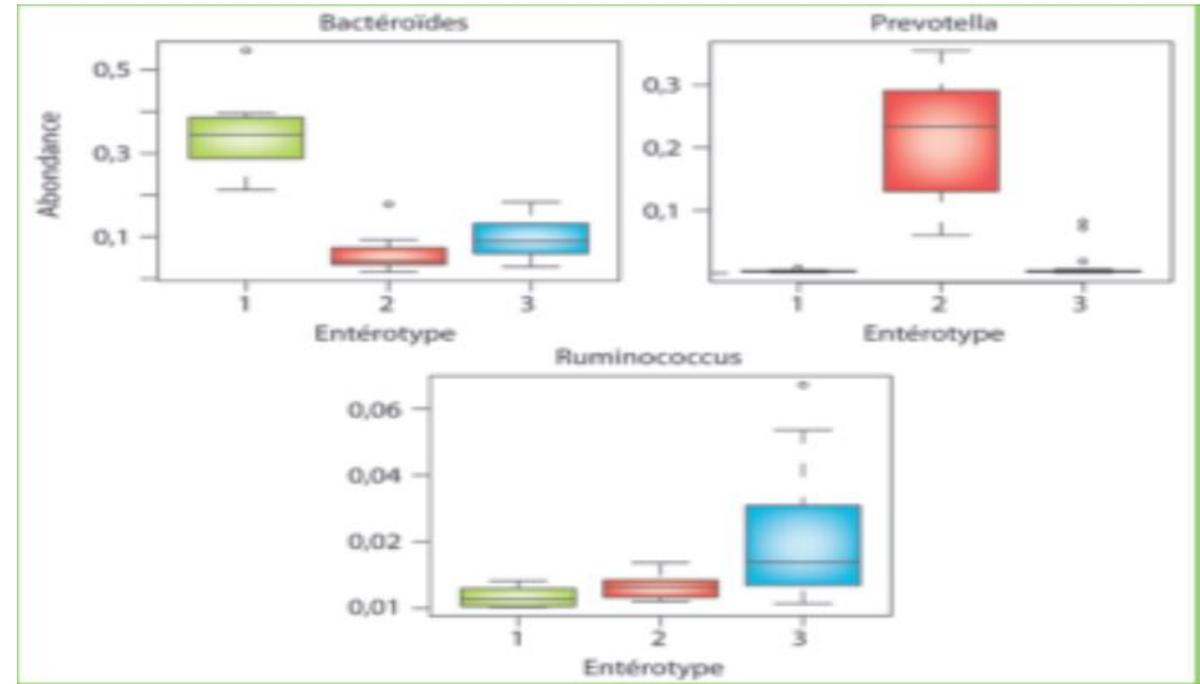
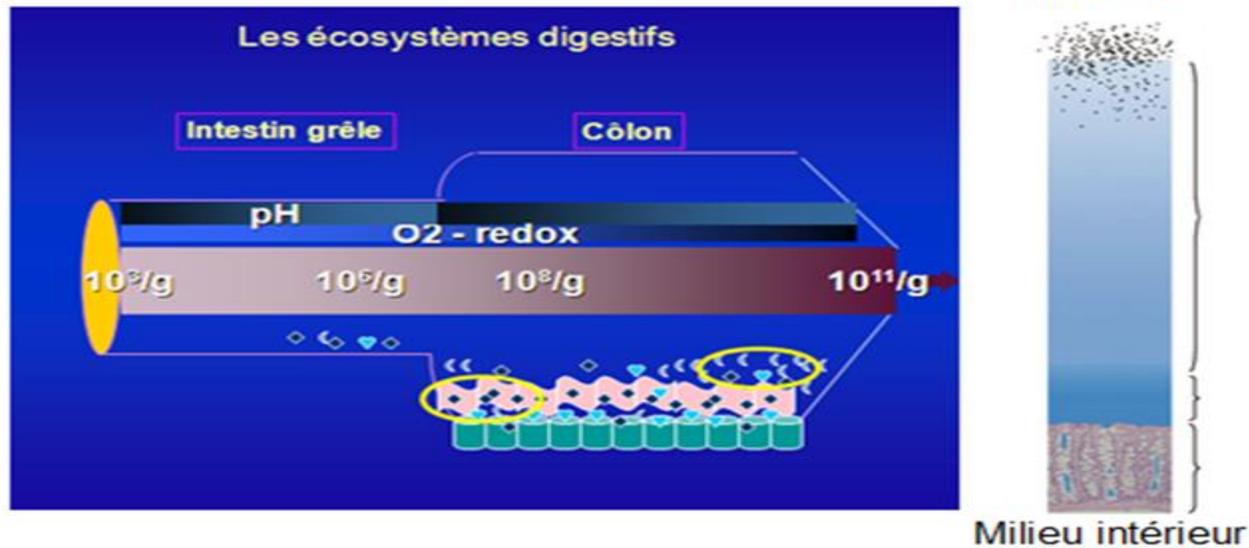
Connaître les composants du microbiote

Les êtres supérieurs sont des holobiontes qui hébergent un microbiote

Niches écologiques

Entérotypes

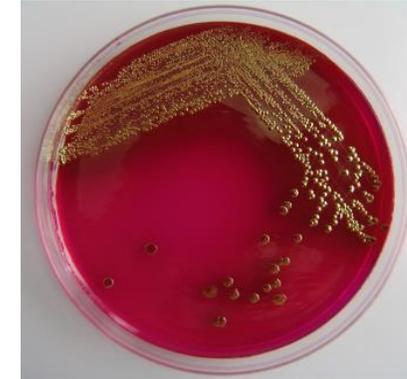
Différents écosystèmes ...niches écologiques



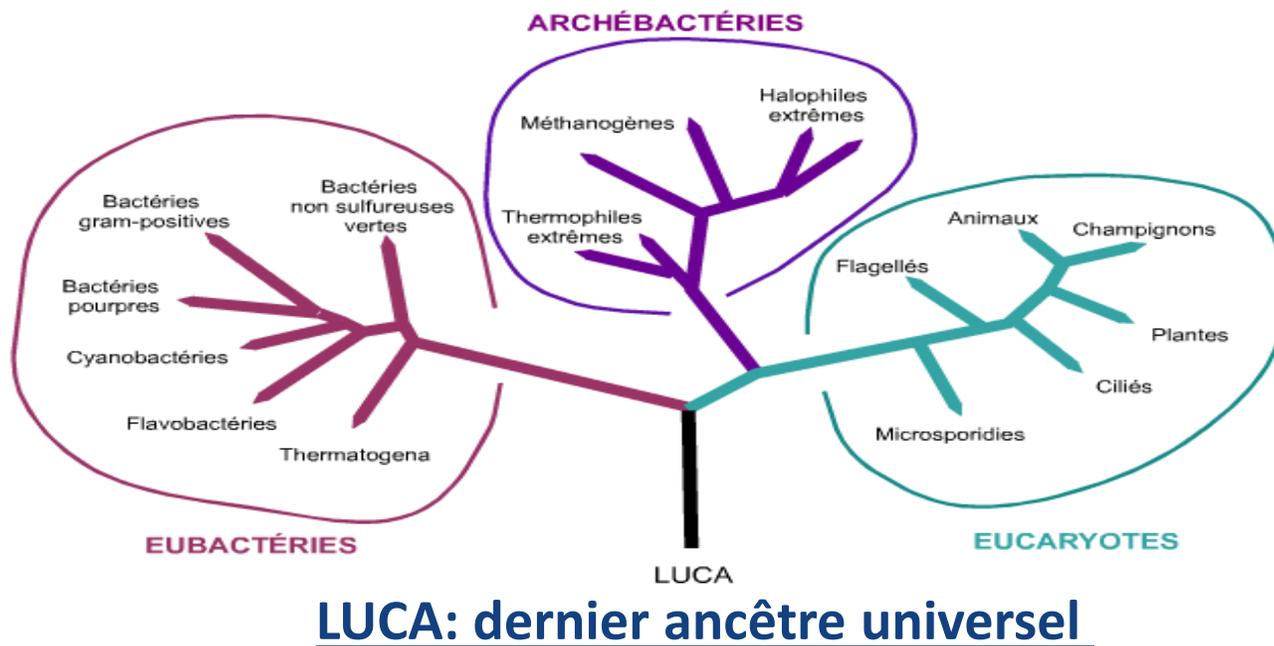
Connaître les composants du microbiote

Microbes: qui êtes vous ?

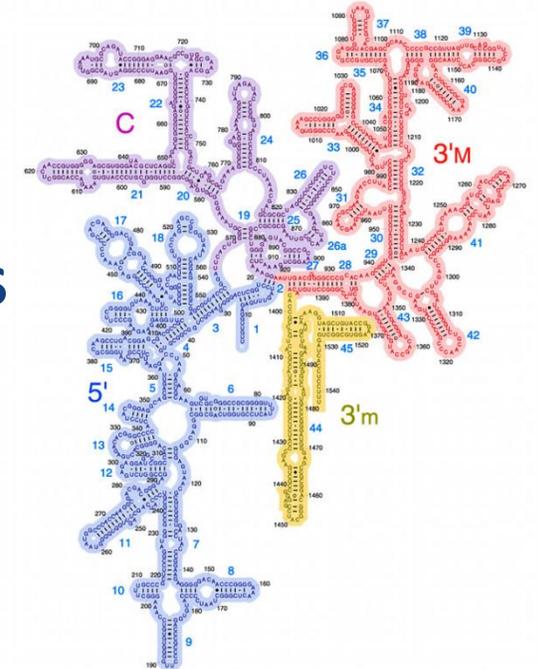
- Escherich



- Marqueurs phylogénétiques... de « groupes » (domaine, phylum, espèce, souche)



ARN16S



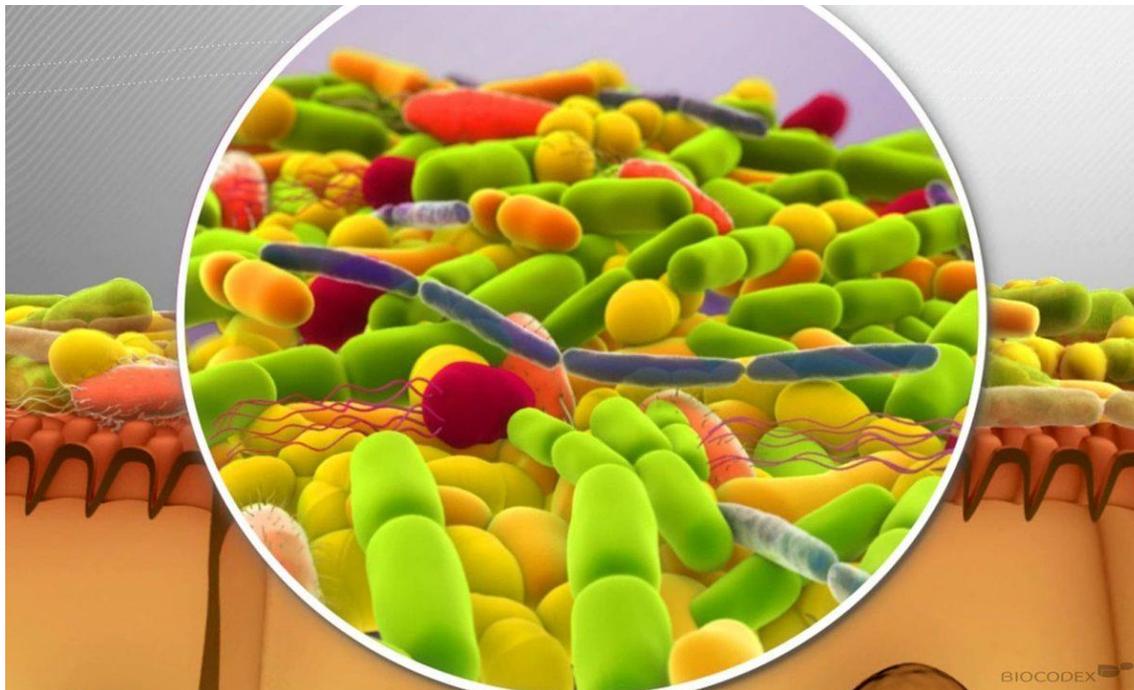
Connaître les composants du microbiote

Microorganismes importants du microbiote intestinal et leur place dans la phylogénie

Phylum (concentr./g de selles)	Classe	Ordre	Famille/cluster*	Représentants « célèbres »*	Phylum (concentr./g de selles)	Classe	Ordre	Famille/cluster*	Représentants « célèbres »*
Actinobacteria (10¹⁰)	Actinobacteria	Actinomycetales	Actinomycetaceae Corynebacteriaceae		Proteobacteria (10⁸)	alphaproteobacteria			
		Bifidobacteriales	Bifidobacterium	Bifidobacterium bifidum		gammaproteobacteria	aeromonadales		
Bacteroidetes (10¹¹)	Bacteroidetes	Bacteroidales	Bacteroidaceae	Bacteroides fragilis			Enterobacterales	Enterobacteriaceae	Escherichia coli
			Prevotellaceae Prorphyromonadaceae				Pasteurellales		
Firmicutes (10¹¹)	Bacilli	Bacillales					Pseudomonadales		
							Vibrionales		
							Deltaproteobacteria	Desulfovibrionales	
		Lactobacillales	Lactobacillaceae Lactococcaceae Leuconostocaceae Streptococcaeae	Lactobacillus plantarum		Epsilonproteobacteria	Campylobacterales	Campylobacteraceae Helicobacteraceae	Campylobacter jejuni Helicobacter pylori
					Verrucomicrobia (10⁹)	Verrucomicrobia	Verrucomicrobiales	Verrucomicrobiaceae	Akkermansia muciniphila
	Clostridia	Clostridiales	Cl cluster IV, XIV, ...	Faecalibacterium prausnitzii	Euryarchaeota (10⁹)	Methanobacteria	Methanobacteriales	Methanobacteriaceae	Methanobrevibacter smithii
Fusobacteria (10¹⁰)	Fusobacteria	Fusobacteriales	Fusobacteriaceae		Ascomycota (10⁴)	Eurothomycetes	Eurotiales	Trichomaceae	
						Saccharomycetes	Saccharomycetales	Saccharomycetaceae	S. cerevisiae

Connaître les composants du microbiote

Fonctions nombreuses du microbiote intestinal... majeures (nous sommes des holobiontes)

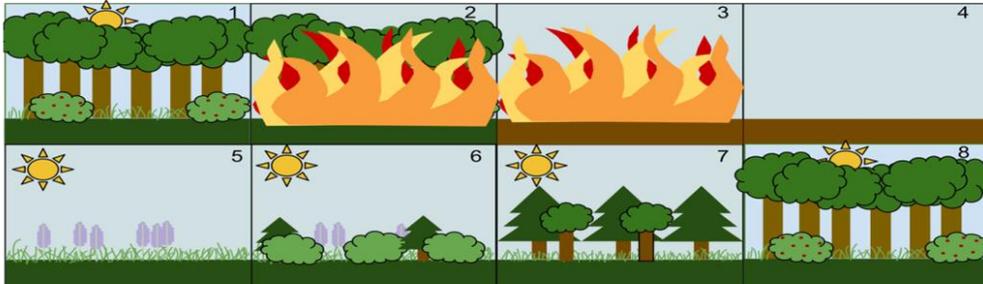


- **Métabolismes divers**
(fermentation, transformation des acides biliaires, de médicaments, synthèse de vitamines)
- **Protection écologique**
- **Immuno-modulation ...**

Connaître les notions d'eubiose et dysbiose

Une bonne biocénose: stabilité - résistance - résilience

- Redondance
- Adaptabilité
- Richesse
- Biodiversité
- Réseaux



Résistance
Faible latitude à varier



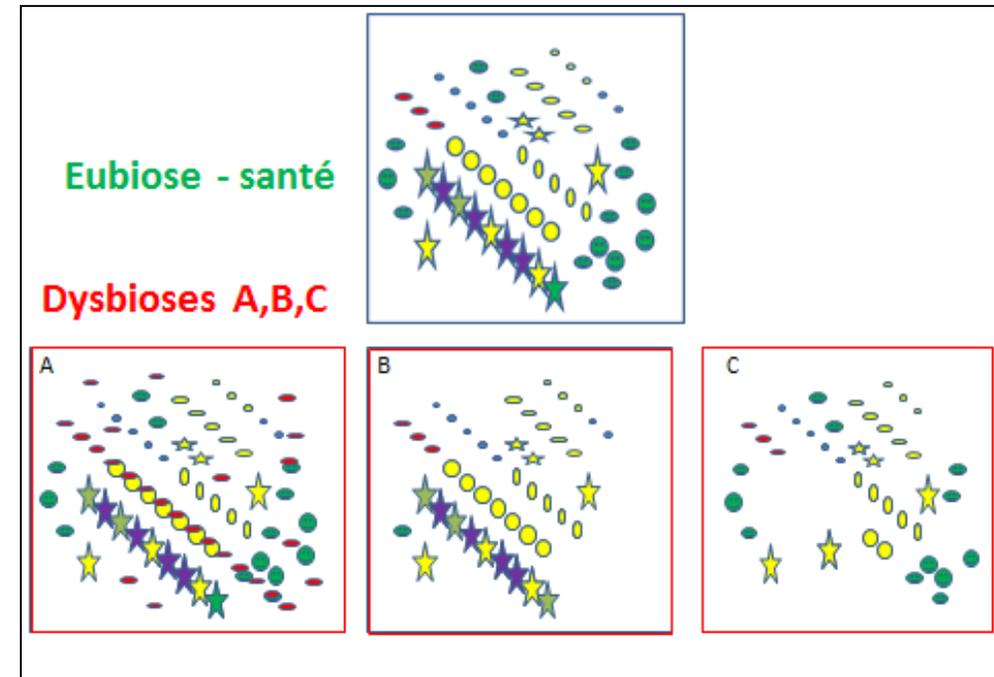
Résistance faible
Forte latitude à varier mais résilience



Résistance faible et fragilité écologique
Forte propension à la rupture



Résilience limitée
Propension à basculer vers un équilibre alternatif



Connaître les implications du microbiote dans la genèse des MICI

Principaux arguments évoquant un rôle du microbiote dans les MICI

- **Modèles animaux :**

- Pas de MICI chez les animaux sans microbiote
- Transferts de microbiote plus ou moins colitogéniques

- **Chez l'Homme :**

- Lésions des MICI prédominent là où les bactéries sont les plus nombreuses
- Polymorphismes génétiques associés aux MICI portent sur des gènes de reconnaissance de bactéries et/ou l'autophagie
- Dysbiose des MICI
- Transferts de microbiote ont une efficacité thérapeutique dans la RCH

Dysbiose au cours des MICI

Très souvent

- Instabilité de la composition du microbiote dominant
- Diminution de la richesse microbienne
- Restriction de la biodiversité des Firmicutes
- Diminution de *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* (product. de butyrate), *Akkermansia*

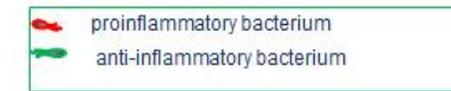
Souvent

- Augmentation des entérobactéries dont *Escherichia coli* adhérent invasif

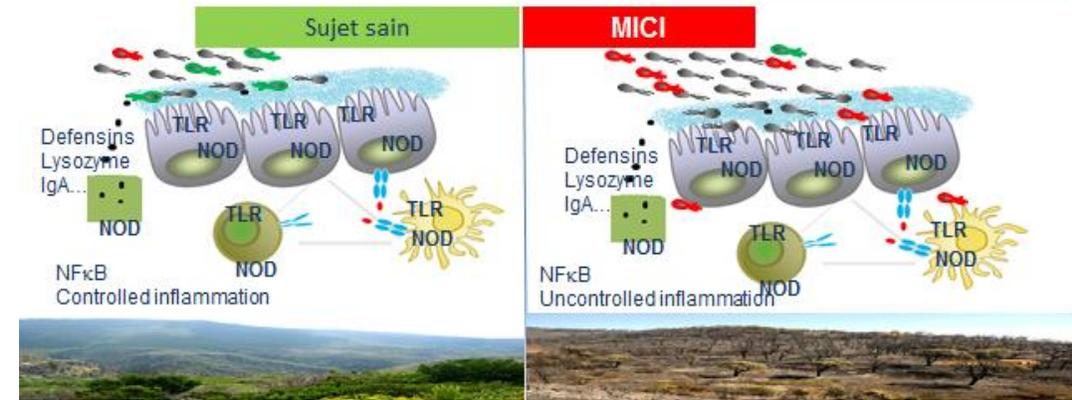
Parfois

- *Mycobacterium avium paratuberculosis* au cours de la MC
- *Clostridium difficile*

Vue holistique des la dysbiose des MICI



Alterations of NOD or TLR or defensins...
Microbiota: decrease in biodiversity, instability, increase in proinflammatory bacteria, reach the deep part of the mucus layer, decrease in protective bacteria, especially firmicutes



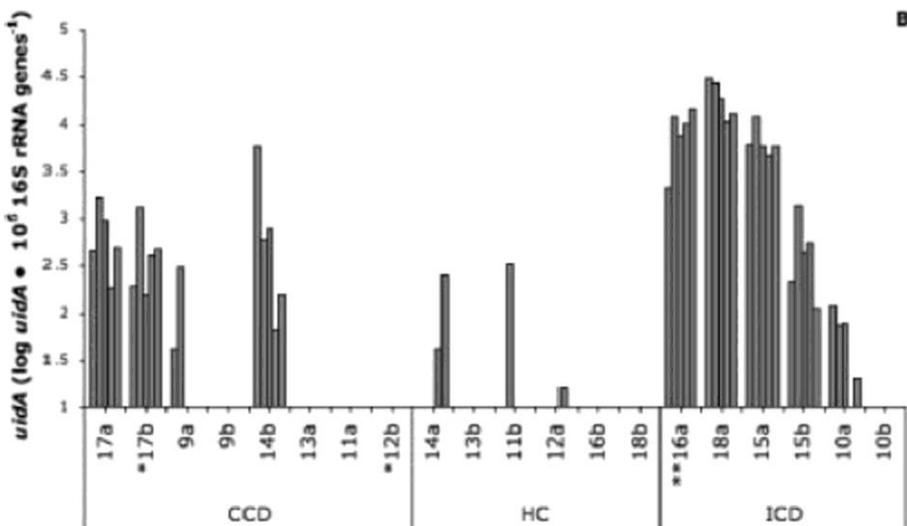
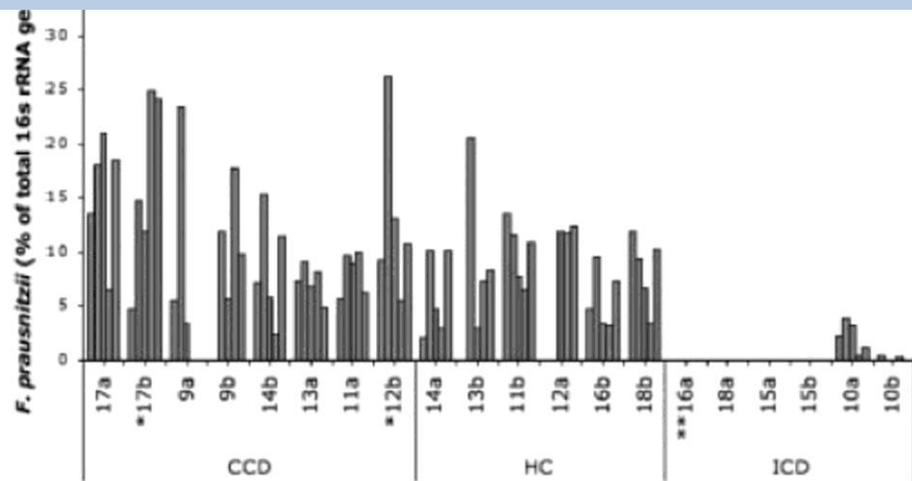
Twin Studies Reveal Specific Imbalances in the Mucosa-associated Microbiota of Patients with Ileal Crohn's Disease

Ben Willing, PhD,* Jonas Halfvarson, MD PhD,[†] Johan Dickved, PhD,* Magnus Rosenquist, PhD,*[‡] Gunnar Järnerot, MD PhD,[†] Lars Engstrand, MD PhD,[§] Curt Tysk, MD PhD,^{‡,||} and Janet K. Jansson, PhD*

Fungal microbiota dysbiosis in IBD

Harry Sokol,^{1,2,3,4} Valentin Leducq,^{1,4} Hugues Aschard,⁵ Hang-Phuong Pham,⁶ Sarah Jegou,^{1,4} Cecilia Landman,^{3,4} David Cohen,^{1,2} Giuseppina Liguori,⁷ Anne Bourrier,^{3,4} Isabelle Nion-Larmurier,^{3,4} Jacques Cosnes,^{3,4} Philippe Seksik,^{3,4} Philippe Langella,^{2,4} David Skurnik,^{8,9} Mathias L Richard,^{2,4} Laurent Beaugerie^{3,4}

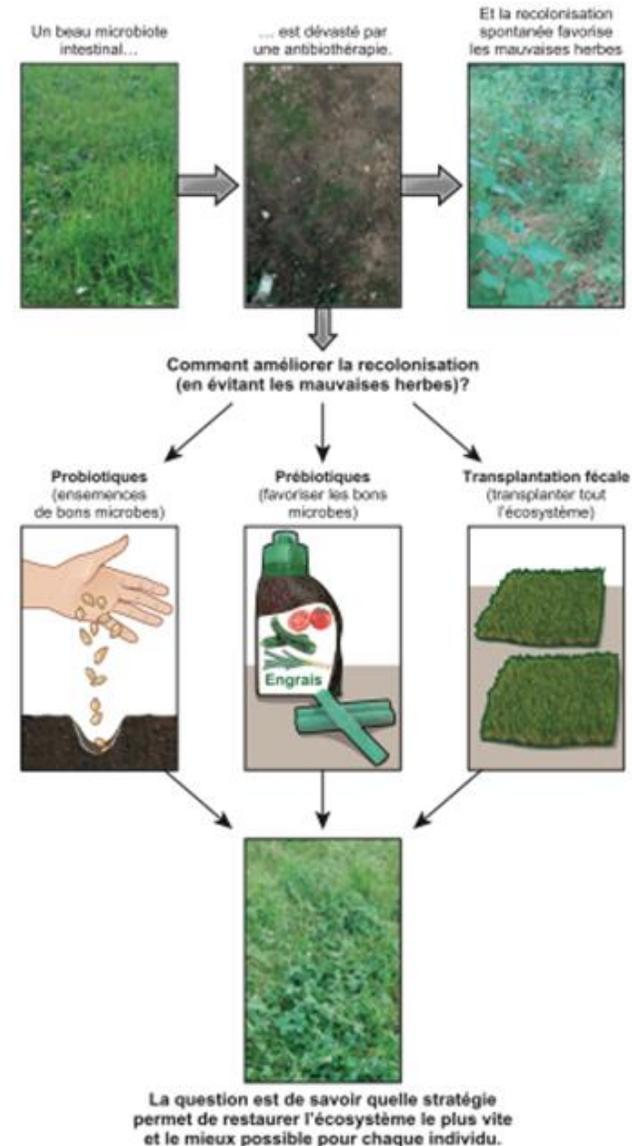
Certains ne s'aiment pas, d'autres fricotent: bactéries, archae, champignons, phages



Connaître les modalités de modifications du microbiote intestinal à des fins thérapeutiques

Détruire
Antibiotiques
Bactériophages

Restaurer
Probiotiques
Prébiotiques
Transplantation



Indications des antibiotiques au cours des MICI (ECCO)



<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw169>

Maladie de Crohn

complications septiques, symptômes attribuables à une pullulation ou maladie périnéale

RCH

seulement quand on suspecte une infection ou immédiatement avant chirurgie

Pochite

- La majorité des patients répondent au métronidazole ou à la ciprofloxacine
- Dans la pochite chronique, leur association est efficace
- VSL # 3 a une efficacité pour maintenir la rémission et pour prévenir la pochite

Conditions et efficacité de transplantations fécales dans le traitement de RCH actives (4 essais randomisés contrôlés)

Auteur	Rossen et al. *	Moayyedi et al.*	Paramsothy et al.*	Costello et al.*
N. de sujets (verum/placebo)	23/25	38/37	41/40	38/35
Placebo	Selles autologues	Eau	Eau + couleur, odeur	Selles autologues
Durée (semaines)	12	6	8	8
Nombre d'administrations	2	6	40	3
Voie d'administration	Nasoduodénale	Lavements	Colo. puis lavements	Colo. puis lavements
Donneur(s)	Unique	Unique	Pool de 3 à 7	Pool de 3 à 4
Rémission vs placebo et test	30%/20% p=0,51	24%/5% p=0,03	27%/8% p=0,02	32%/9% p<0,01
Réponse vs placebo	48%/52% p=0,58	39%/24% p=0,16	54%/23% p<0,01	55%/20% p<0,01

CONCLUSION - POINTS FORTS

- Microbiote = microorganismes d'un écosystème - interaction avec l'hôte, nombreuses fonctions
- Perturbations de composition du microbiote associées aux MICI (**dysbioses**)
- Il en résulte des **perturbations métaboliques**
- **Applications validées encore peu nombreuses**
- Recherche
 - **nx marqueurs** diagnostiques ou théranostiques
 - **tentatives de contrôle** de la dysbiose

Grandes idées

Voir large : microbes, hôte, métabolismes, dialogues, lumière, mucus, ...
diagnostic, thérapeutique

Paysages
Richesse
Biodiversité
Résilience

