

Microbiote Intestinal **MI**

Prenez soin de votre **MI**, il vous le rendra bien !

Dr Uyen Nguyen MD, PhD  un25.nguyen@yahoo.fr

- ❖ Définition, quelques chiffres
- ❖ **MI** longtemps méconnu dévoile peu à peu ses secrets et
 - ✓ Mobilise des milliers de chercheurs sur ses interactions avec TD, SI, SN...
- ❖ Évolution au cours de la vie
- ❖ Dysbioses =MI perturbé dans composition et/ou fonctionnement
- ❖ Comment le préserver ?

Microbiote Intestinal _{MI}

Étrange organe ni palpable ni visualisable, symbiose parfaite avec l'organisme

- ❖ TD héberge 10^{14} μ -organismes, autant que nb de cellules, ≈ 1 kg
 - ❖ 90% bact + 10% levures + virus, 40% pds fécal, nb bact/g selle=nb neurone
 - Autres microbiotes peau, ORL, placenta, vagin ...

- ❖ Séquençage H^+ débit fragm ADN/Bio mol 2005 \rightarrow 3MI gènes ≈ 100 xgénome humain

✓ 1000 espèces \neq , dominées par

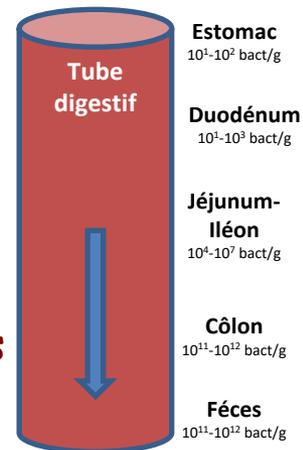
- Bactéroidètes bactéroïdes
- Firmicutes clostridia, lactobacille ou bifidobactérie
- Protéobactéries

✓ 1/3 commun à tous 2/3 spécifiques à chacun \approx empreintes digitales

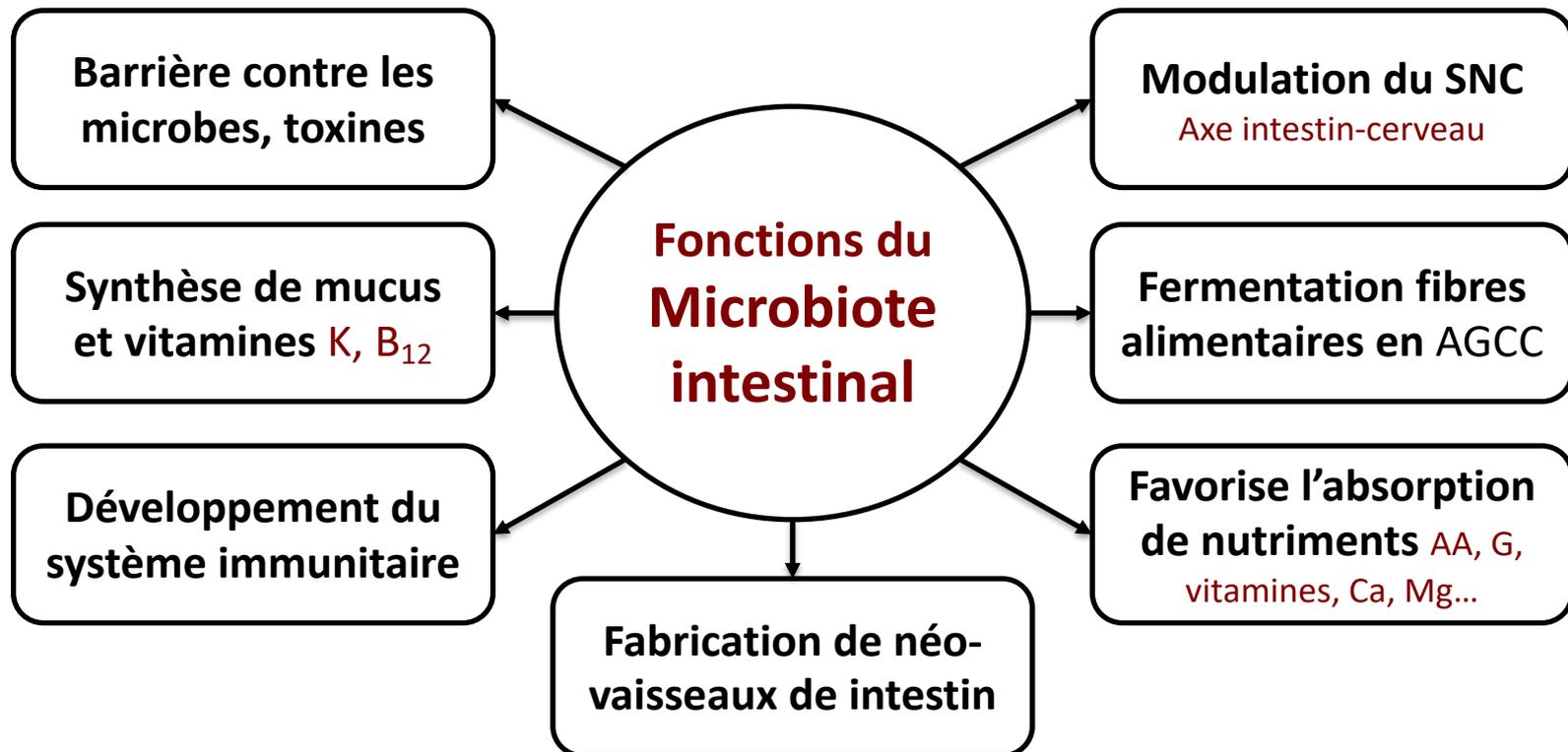
- ❖ Fonction immunitaire MI en occupant le côlon

✓ Protège contre bactéries pathogènes en transit avec les A

✓ Permet au SI du bébé encore immature de \neq μ « amis-pathogènes »



Fonctions du microbiote intestinal



Évolution du MI au cours de la vie

+++Héritage maternel

- ❖ **Accouchement** /voie basse **fœtus** ≈stérile + **bactéries vaginales, anales** →
 - ❖ **MI peu diversifié** Bifidobactéries de composition propre à chq enfant
- ❖ **Allaitement au sein, enfant reçoit**
 - ❖ **Microbiote cutané** avec >100 espèces bactériennes → croissance MI
 - ❖ **Ac** protège bébé 1^{er} mois, **Sucre** prébiotique → croissance MI
- ❖ **1^{er} mois** MI+++ au développement et maturation du SI
 - ❖ **Éduque cell immunitaires et Installe la tolérance immunitaire**
- ❖ **2-3a diversité MI** ↗ à introduction F&L, farines, protéines...
- ❖ **6-7a évolution vers type adulte +++stable et spécifique**
 - ❖ **Stabilité modifiable**/substances exo-endogènes, pH ...
- ❖ **> 60a diversité MI** ↘ et **> 70a**, MI ≈senior fragile, hospitalisé

Évolution récente → dysbioses



MI appauvri 25% → asthme, M^{ie} inflammatoire intestin, obésité, DT2...

❖ Changements+++ du mode de vie

❖ Césarienne 80% Chine, Brésil Asepsie+++ → retard colonisation/b de mère →

▪ Restauration/fluide vaginal → MI[≈] à enfant né/voie basse

» Compresses Maria Gloria DOMINGUEZ-BELLO 2016, Coton tige Jacky NIZARD

❖ Allaitement artificiel lait industriel stérile vs lait maternel

✓ 1^{er} mois MI pauvre, immature → infections ORL, asthme Arrieta 2015

✓ 3-7a diversité+stabilité retardées aggravées/Environ^t famil A, hygiène..., TT AB...

❖ > 60a, diversité MI/2 vs Hadza, Amazonie et > 70a, MI ≈ senior fragile, hospitalisé

❖ Hab A ++sucre, --fibres 17vs25g/j, ++additifs, AUT... TT AB, AINS, IPP, Laxatif...

✓ Changement réversible car ++résilience du MI mais peut devenir

✓ Chronique et → 1 pathologie = dysbiose/perte diversité, ↗ mauvaises bact + ↘ bonnes

▪ Métabolique Ob, Diab, M^{ie} CV

▪ MICI M^{ie} Inflammatoire Chronique de Intestin M^{ie} de Crohn, RCH

▪ M^{ie} auto-immune Lupus Parkinson, Cancer Colorectal, Sein...

▪ Psychiatrique Autisme, Trouble bipolaire, Dépression chronique...

Perturbation de fonction digestive

Symbiose totale Organisme-MI

- ❖ **Fibres A** F&L, Céréales +++ en pectine, amidon résistant fermentées →
 - ❖ Nutriments, Vit B-K, H₂, CO₂, CH₄, AGCC acétate, propionate, butyrate
 - ✓ Véritables usines à médicaments
- ❖ >60a diversité MI/2 vs Hadza, Amazonie >70a MI ≈ senior fragile, hospitalisé
 - ❖ Stabilité ↓ 50% vs 80%, complexité ↗ bcp espèces restent à identifier
 - Bifidobact+++ ↓, Clostridie, Entérobact, Entérocoque ↗
- ❖ **Changement de mode de vie → MI appauvri**
 - ✓ Alimentaire AUT, - Fibres, Émulsifiants E433-466 MI appauvri...
 - MI appauvri ap 12 sem inflam intest, obésité, diab, anxiété
 - ✓ Excès AB, AINS, IPP, Laxatif → atrophie muq taille-épais des villosités, vasc...
 - ✓ Troubles
 - ❖ Immunitaire infection, inflammation chronique à C difficile, MICI ...
 - ❖ Métabolique obésité, DT2 ...

Liens MI - Activité cérébrale

❖ Liens avec tr neuropsychiques

✓ Dépression-Anxiété Rat Univ McMaster

✓ Autisme, Parkinson, SEP...

❖ MI_{via A} et activité émotionnelle-comportementale sujets en BS

✓ Sentiments 40 F en BS: 33 Bactéroïde gr B + 7 Prevotella gr P UCLA

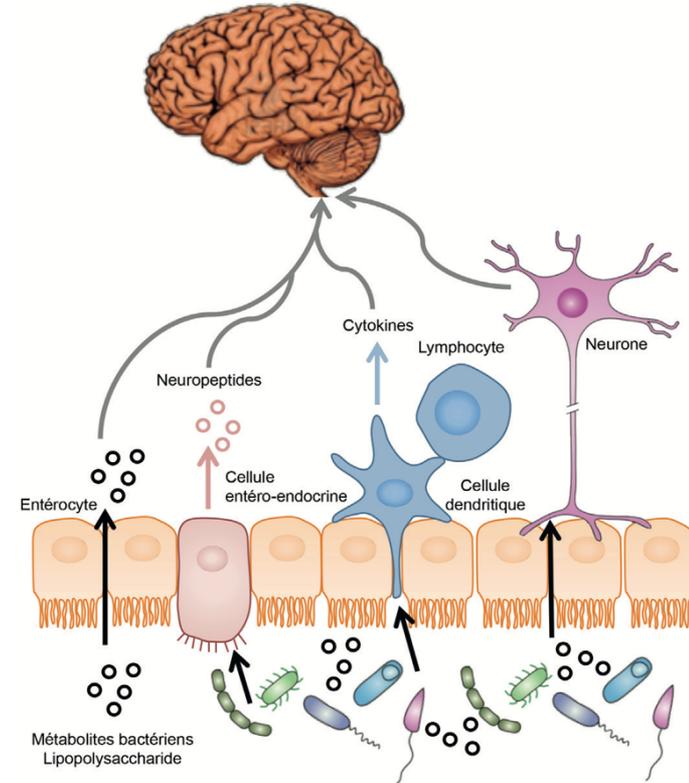
▪ B: épaisseur → cortex frontal info + Hippocampe mémoire

▪ P: connexions → cortex de émotion, sens et attention

✧ Réaction ≠ à la vue d'img émouvantes, désagréables Cause/Csq ?

▪ P: hippocampe -actif mais +anxiété,-détresse,-irritabilité

❖ Communication TD-Cerveau 80%/voie sanguine et nerveuse



Fonction immunitaire et autres

❖ Fonction immunitaire MI en occupant le côlon

- ✓ Protège contre colonisation/bact patho en transit avec les A
- ✓ Permet au SI encore immature du bébé de faire la \neq entre les microorganismes « amis » et « pathogènes »
 - ❖ Lymphocytes T et Ac des souris sans MI \ll souris normales
 - ❖ Tolérance vis à vis P alimentaires et composants du MI

❖ M^{ie} métab Ob, Diab, M^{ie} CV perte diversité, \nearrow mauvaises bact + \searrow bonnes

- ❖ Souris pds N + MI souris/homme obèse \rightarrow obésité + inflammation chronique favorisant diabète, ms amélioration en présence de souris pds N/coprophage \rightarrow Liens dysbiose-Mal^{ie} métab K Clément Inserm

Autres fonctions

- ✓ **Croissance** *Lactobacillus plantarium* → IGF1 méca?, Satiété,
- ✓ **Os** mode de vie, génétique, SI, médicaments... ?
- ✓ **Lutte contre la douleur**
- ✓ **Sensibilité au stress** *animal* Kraimi N Psychoneuroendocrinology 2021

ENTRE STRESS ET MICROBIOTE PERTURBÉ : UNE RÉTROACTION PATHOLOGIQUE QUI FAVORISE LES TROUBLES DE LA MÉMOIRE (Résultats obtenus sur des modèles animaux)

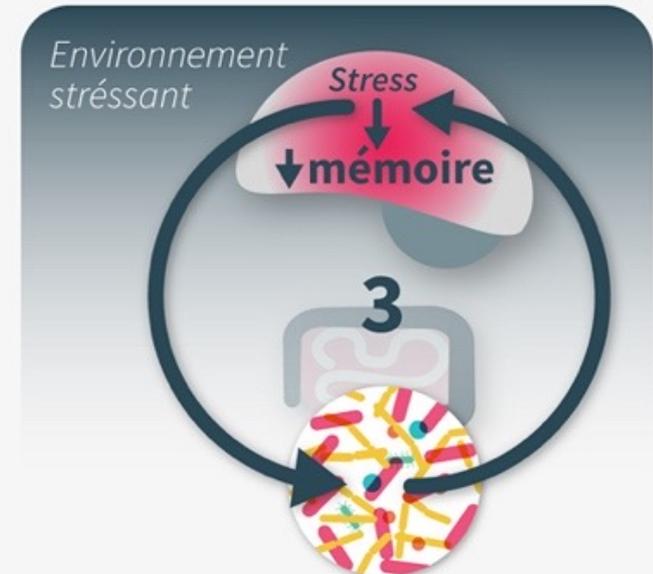
Le stress perturbe le microbiote



Le microbiote déséquilibré impacte la mémoire



L'installation de la «boucle pathologique» entretient les troubles de la mémoire



Important de maintenir sa diversité/

Approches thérapeutiques seules ou combinées

- ❖ **Alimentation** adaptée pour éloigner obésité et M^{ie} métab
 - ✓ Variée, riche en Fibres+F&L, sans additifs ni AUT ...
- ❖ **Maintien des seniors**
 - ✓ À domicile, en milieu rural avec si besoin des aides de vie
- ❖ **Prescription ciblée des AB**
- ❖ **Espoir avec probiotiques de 2^e génération**
 - ✓ Issus du MI humain *ceux de 1^e génération sont peu efficaces*
- ❖ **Revoir symbiose entre organisme et MI**
 - ✓ dans son intégralité et
 - ✓ non plus considérer son déséquilibre comme un symptôme

Transfert fécal

- ❖ **USA, 29000 décès/a** dus TT AB → infection à *C difficile* résistante aux TT
 - ✓ TF, guérison miraculeuse 94% ap 24h, réussite pérenne
 - ✓ Banque *Open Biome* 40\$/crotte ≈1000\$/mois, sélection > Harvard, MIT
 - ✧ Donneur sain/30 analyses satisfaisantes + prélèvement frais ...
 - Potes intestins Tom GRAVEL/Jon RITTER 2a TF ≈ 200 dons ms risque mortel !!
- ❖ **50 obèses, 6sem rég +F-Cal** Karine CLEMENT MI appauvri non-répondeurs
 - ✓ Repérer et enrichir leur MI avant régime amaigrissant
- ❖ **M^{ie} CROHN** perte *Faecalibacterium Prausnitzii* effet anti-inflammatoire
 - ✧ Souris TT, inflammation régresse
- ❖ **Immunothérapie** réussite faible <30% aggravé/AB Laurence ZITVOGEL IGR
 - ✧ Souris inoculée/*Akermansia muciphila* restaure la réponse

Conclusion

Connaissances sur MI ↗ chaque jour, c'est passionnant

- ❖ Altération des relations entre organisme et MI =
 - ✓ Piste sérieuse pour expliquer certaines maladies
 - ❖ À lumière de ces découvertes, de nouveaux espoirs de
 - ✓ Maintenir diversité du MI des seniors/*style de vie et régime sains*
 - ✓ Mieux soigner voire de prévenir ces maladies
 - ❖ Mais, prudence à l'effet de mode
 - ✓ MI = produit actif avec effets 2^{re} graves et risque mortel
- « Dis-moi ce que tu manges, je te dirai qui tu es »

Hippocrate

Merci de votre attention

Évolution du MI au cours de la vie



LES 1 000 PREMIERS JOURS
De la conception aux deux premières années de vie



ÂGE ADULTE



EN VIEILLISSANT

**GROSSESSE/
VIE PRÉNATALE**

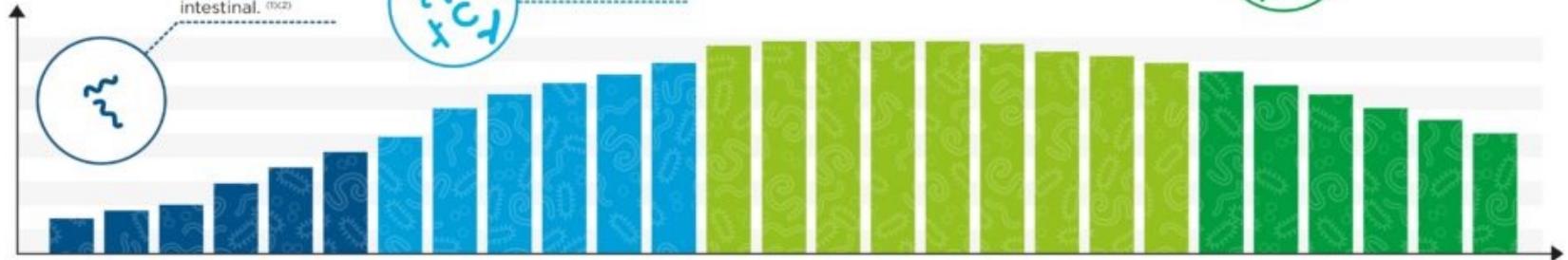
**DE LA NAISSANCE AUX
DEUX PREMIÈRES ANNÉES**

Des résultats contradictoires concernant l'impact de la grossesse sur le microbiote intestinal. ⁽¹⁾⁽²⁾

Grande richesse, diversité et prédominance de *Firmicutes* et *Bacteroidetes*.

Un microbiote intestinal assez stable.

Une moindre diversité et une prolifération de groupes bactériens potentiellement nocifs. ⁽³⁾



Facteurs influençant le microbiote intestinal ⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾



Colonisation utérine ⁽⁴⁾



Statut nutritionnel et santé de la mère



Mode de naissance (voie basse vs césarienne)



Génétique



Alimentation



Style de vie



Déclin des fonctions physiologiques



Alimentation



Style de vie de la mère



Antibiotiques



Naissance à terme ou prématurée



Lait maternel vs lait infantile



Médicaments (antibiotiques, anti-acides, anti-diabétiques...)



Activité physique



Style et contexte de vie



Médicaments (antibiotiques, anti-acides, anti-diabétiques...)

Soigner le microbiote

- ❖ **Approches thérapeutiques** seules ou combinées
 - ✓ Diversité MI +30% ap 6sem régime riche en F&L+fibres ss AUT
 - ✓ MI seniors à domicile, rural + aides >> H >> Ehpad
 - ✓ Antibiotique ciblant les bactéries impliquées
 - ✓ Compléments alimentaires
 - ✧ **Probiotiques** bactéries lactiques lactobacilles ou bifidobactéries
 - ✧ **Prébiotiques** oligosaccharides=fibres non digestibles
 - ✧ **Symbiotiques** prébiotique + probiotique Yaourt=lactose+bact lactique
- ❖ **Reconsidérer symbiose Organisme-MI**
 - ✓ Traitement +global de cette symbiose vs symptômes
 - ✓ Prévention nutritionnelle → éviter obésité et diabète

Monde fascinant du MI

GMFH200624

Chez un individu de 70 kg,
le microbiote intestinal

pèse environ **200 g**

(telle une
mangue
de taille moyenne).⁽¹⁾



L'intestin mesure entre

7 et 10 m
de long.



Sa surface est aussi grande
que celle d'un studio

30 à 40 m².⁽²⁾



Il y a autant de

cellules humaines

dans notre corps que de

cellules
bactériennes

hébergées dans l'intestin.⁽¹⁾



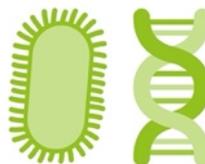
Le génome humain
se compose d'environ

23 000
gènes,



le microbiome intestinal
en contient, lui, plus de

3 millions.⁽³⁾



95 % des bactéries que
nous hébergeons
sont situées dans le

colon,

l'un des

écosystèmes
microbiens

les plus densément peuplés
sur Terre.⁽⁴⁾



L'intestin est une

ouverture
sur le monde
extérieur.



Notre microbiote intestinal participe à la
fonction barrière de l'intestin, en aidant le

système
immunitaire

à lutter contre les agents pathogènes.



Bien que la composition du
microbiote intestinal soit aussi

personnelle
qu'une empreinte
digitale,

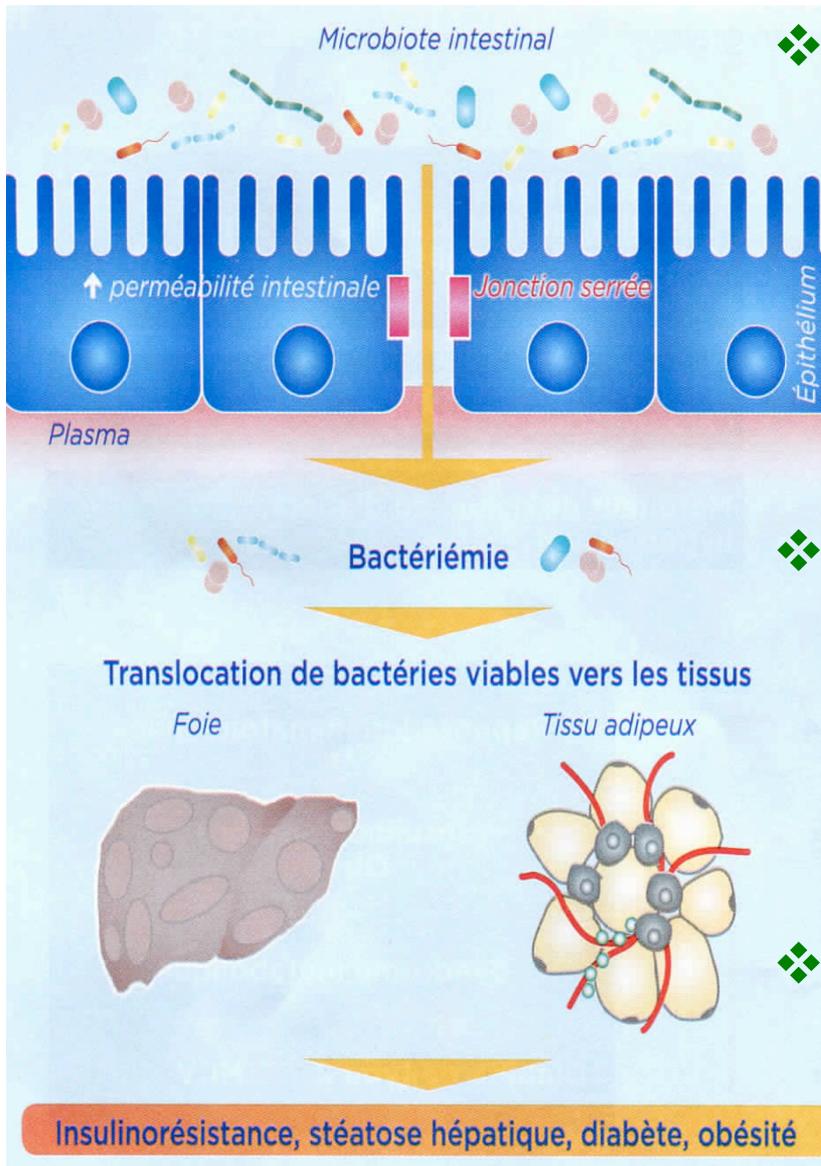


le microbiote assure chez chacun d'entre nous
des fonctions essentielles pour la

digestion ou la
protection contre
les infections.⁽⁵⁾



MI et Maladies métaboliques



❖ **Maladies CV** Ts patients ↑↑Cholé ne dvlp pas de plaque d'athérome mais

✓ Risque ↑ si consommation+++ de **lécithines** viande rouge, œuf

Lécithine IG TMA Foie TMAO+Ch Vx Plaque athérome → Risque CV

❖ **Obésité** MI → obésité non identifié ms

✓ Diversité bact faible: ob résiste

✧ Perte pds/chir perdure si ré↑ la diversité des gènes bactériens

✧ Souris obèse/transplantation bact

❖ **Stéatose hépatite non alcoolique**

Ts patients Ob-SMéta ne dvlp pas de NASH

✓ Risque dépendant du MI

MI et MICI

Malie de Crohn et RCH 5 nouveaux cas/a/100 000hab

- ❖ **Maladie de Crohn** mutation du gène du récepteur NOD2
 - ✓ Cofacteur aggravant tabac
 - ✓ Rôle du MI établi dans maladie de Crohn
 - ❖ *Faecalibacterium prausnitzii* = bact inflammatoire
 - ↓ chez les patients atteints de Crohn
 - Anormalement basse chez patient récidivant même ap chir
 - ❖ Essais CI: transplantation fécale bénéfique voire curatif ?
 - ❖ TT avec *F. prausnitzii* en cours de développement

- ❖ **Rectocolite hémorragique**
 - ✓ Effet bénéfique du tabac

Traitements antibiotiques répétés

→ Dysbiose

- ❖ Perte de bactéries en quantité et en diversité →
 - ✓ Risque d'infection/bact pathog en part gastro-entérite
 - ✓ Récupération imparfaite du MI si prises répétées
- ❖ Infection récurrente à *clostridium difficile*/TT Ab répété →
 - ✓ Transplantation fécale → 90% de réussite pérenne
 - ✧ H: Prélèvements frais d'un donneur sain
 - ✧ Labo: Formulation en gélules ← donneur sain unique

Alimentation une source de Dysbiose !

Diversité de notre alimentation reflète celle du MI

❖ Impact+++ aliments industriels sur diversité bact

✓ Additifs alimentaires

❖ Lécithine, émulsifiant ↓ mucus de IG, Édulcorants ↑ risque pré-diab

✓ Réduction des fibres, alimentation type fast-food

❖ Modification des ratios des populations bact

❖ Compléments alimentaires

✓ Prébiotiques oligosaccharides=fibres non digestibles

❖ Bact coliques les digèrent/fermentation anaérobie → gaz

✓ Probiotiques bactéries lactiques lactobacilles ou bifidobactries

✓ Symbiotiques prébiotique + probiotique Yaourt=lactose+bact lactique
(Lactobacillus bulgaris et Streptococcus thermophilus)

Conclusion

- ❖ Possibilité de prévenir voire de mieux soigner
- ❖ Modulation du MI:
 - ✓ Alimentation, Compléments A prébiotique, Probiotique, Symbiotique
- ❖ Rôle bénéfique de
 - ✓ Transplantation fécale dans infection à C. difficile
 - ✓ Régime ss FODMPs/probiotique ds syndrome intest irritable
- ❖ Ciblage du MI dans diverses maladies *psychiatrique...*
 - ✓ Allègement des TT médicamenteux
 - ✓ Amélioration de prise en charge des patients