



La dysbiose, nouvelle entité en médecine ?
Philippe J Sansonetti
Chaire de Microbiologie et Maladies Infectieuses

Collège de France
22 janvier 2014


INSTITUT PASTEUR



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Microbiote intestinal: un organe intégrateur

La portée de la symbiose microbiote intestinal-hôte va au delà d'effets locaux sur le tractus gastro-intestinal et induit des effets systémiques (métaboliques, nutritionnels, immunologiques et plus...)

Le microbiote **intègre** des paramètres individuels (génétiques, comportementaux) et environnementaux (régime alimentaire, irruption de microorganismes pathogènes, xénobiotiques, prise de médicaments (antibiotiques et autres)). Ce processus intégratif en terme de métabolites et de signaux permet l'engagement d'un "cross-talk", avec l'épithélium intestinal et au delà.

Importance de connaître les mécanismes intimes de régulation de l'équilibre du microbiote en fonction des paramètres individuels et environnementaux, étendus par exemple, au rôle des bactériophages.

D'un paradigme à l'autre, du pathogène unique à la dysbiose

La vision classique "un pathogène-une maladie" (Postulats de Koch) ne recouvre pas l'ensemble des maladies liées à un conflit hôte-microbes. Elle en est un sous-ensemble.

Nécessité d'une vision plus large où des anomalies de l'hôte (génétiques ou environnementales) amènent à la constitution d'une flore déséquilibrée pathogène, ou à une rupture de la tolérance au microbiote causant en retour ce déséquilibre (effet de l'inflammation et d'autres facteurs). De telles flores peuvent donner lieu à des pathologies de nature variable, locales ou systémiques: maladies allergiques, MICI voire cancer, obésité, et autres...

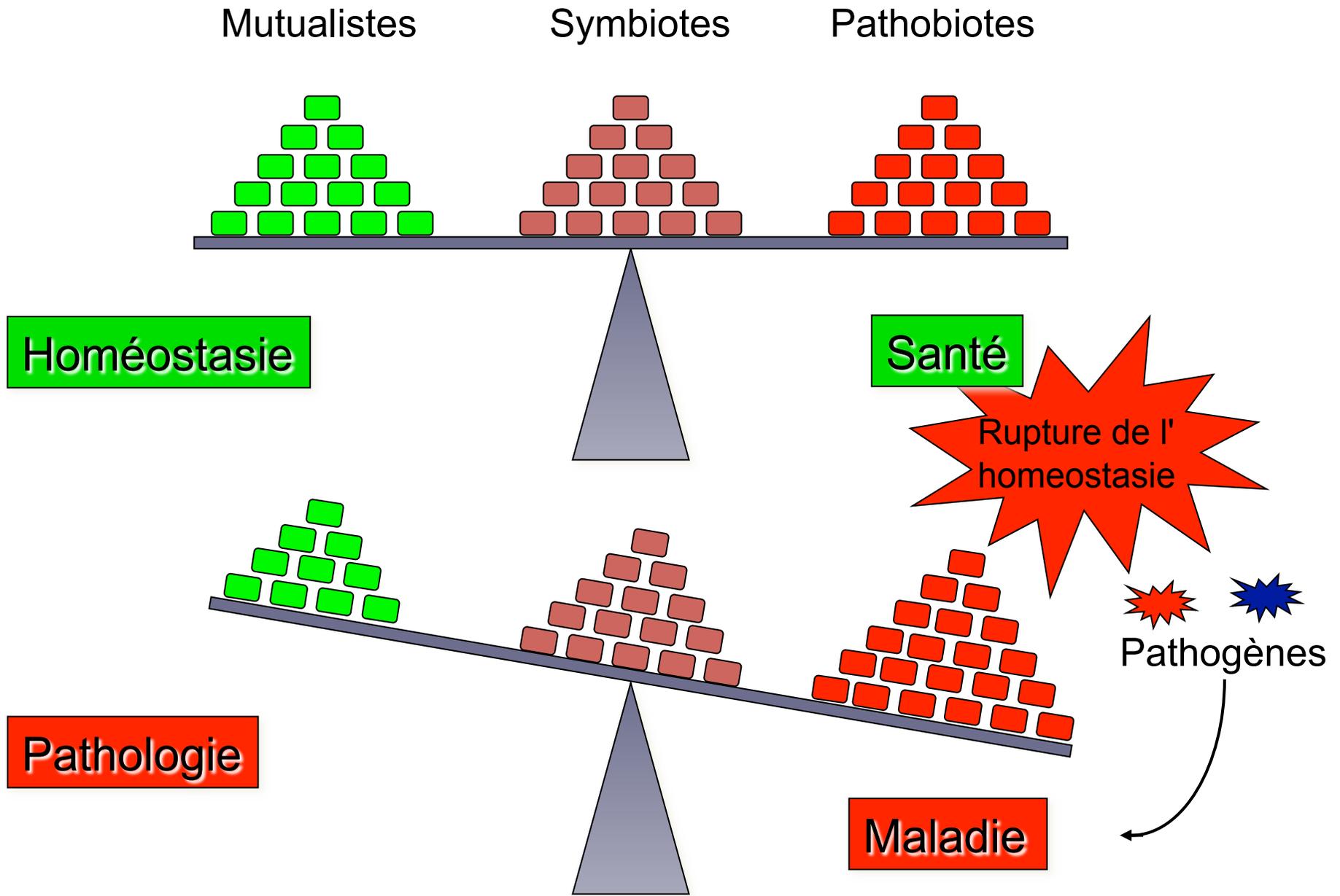
Dans ce contexte, on remplace la notion de pathogène unique par celle de communauté de microorganismes représentant collectivement une entité pathogène = **dysbiose**

Définition

La dysbiose (intestinale) est l'altération soutenue de l'équilibre normal du microbiote intestinal

Deux possibilités schématiques:

- **"Etat stable alternatif"** a priori sans conséquence pathologique
- **"Etat pathologique"** caractérisant un microbiote pathogène



D'après Round JL & Mazmanian SK. 2009. Nat.Rev.Immunol

Dysbiose: cadre de sa définition et difficultés

La connaissance du microbiote "sain" et de sa variabilité intra/interindividuelle est un préalable indispensable à la caractérisation/définition d'un microbiote "pathologique/pathogène".

Cette caractérisation/définition doit se faire à l'échelle du microbiote de chaque site colonisé (intestin, peau, cavité buccale, voies respiratoires, vagin) car les différences intersites à l'échelle individuelle sont bien plus importantes que les différences intrasites à l'échelle interindividuelle

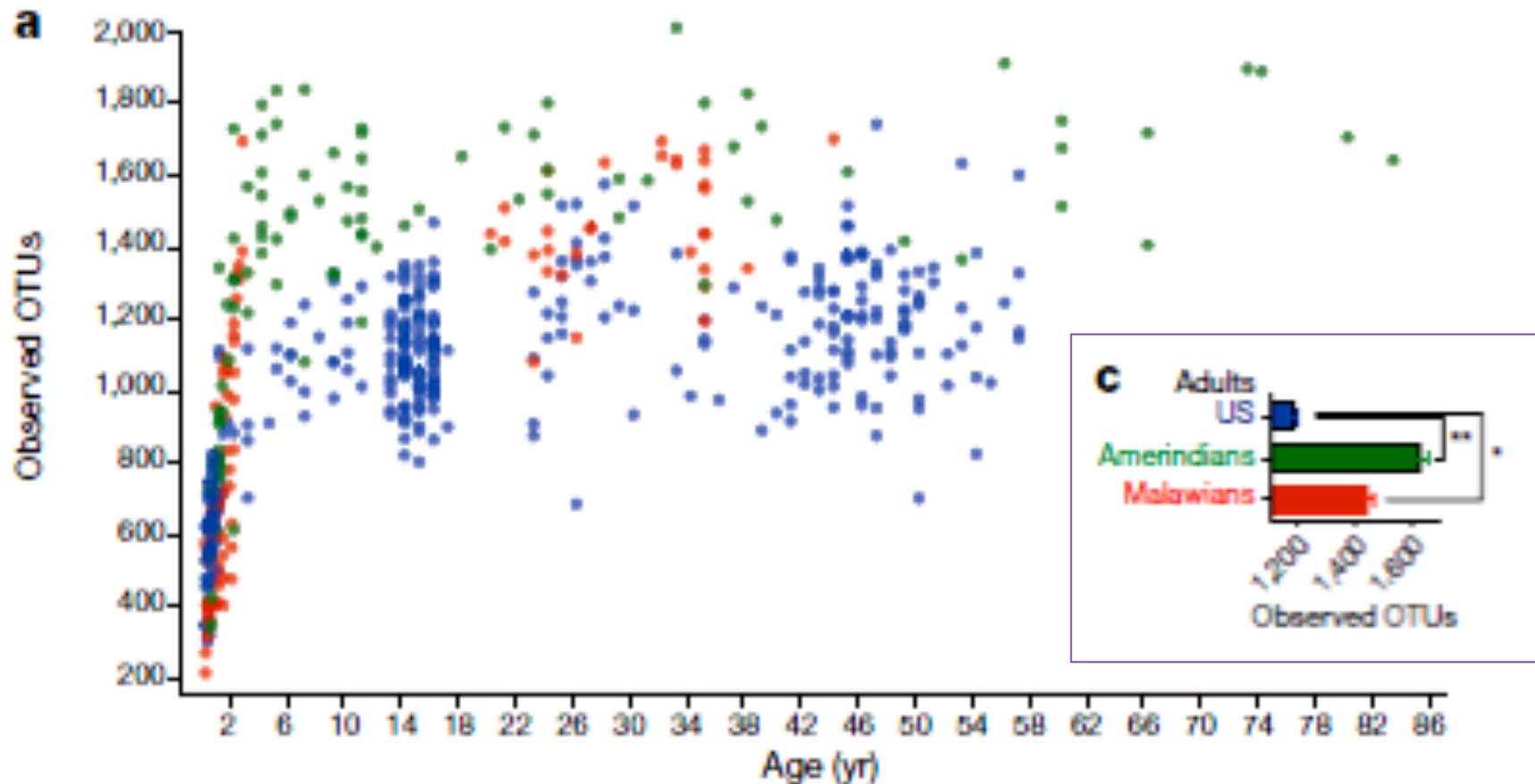
Les paramètres de définition d'une dysbiose sont difficiles et le champ est en perpétuelle évolution.

L'aspect le plus visible est la réduction de diversité

La faible diversité du microbiote intestinal est caractéristique des maladies associées à une dysbiose

Maladie de Crohn	Mangin 2004, Manichanh 2006, Sokol 2008, De Cruz 2012, Docktor 2012
RCH	Lepage 2011
IBS	Carroll 2012, Durban 2012
Obésité	Le Chatelier unpublished; Cotillard unpublished
Type-2 diabète	Burcelin 2011
Type-1 diabète	Giongo 2011
Maladie coeliaque	Nadal et al., 2007; Collado et al., 2009
Allergie	Abrahamsson 2012, Hanski 2012, Russel 2012
Autisme	Finegold et al., 2002; Paracho et al., 2005
AAD <i>C.difficile</i>	Rea Mary 2012
Mucoviscidose	Han 2012

Faible diversité du microbiome chez des enfants (> 3 ans) Nord-Américains comparés à des enfants Amérindiens ou originaires du Malawi



Dysbiose, un concept difficile: dysbiose ou dysbiome ?

La compréhension des rapports composition–fonction du microbiote intestinal est une question clé (Robinson CJ et al. 2010. *Microbiol Mol Biol Rev*).

Les études exclusivement centrées sur la composition en genres/espèces des microbiotes (ARNr 16S) ne peuvent informer sans ambiguïté sur les fonctions.

Des microbiotes de composition très différente peuvent être fonctionnellement proches, certaines espèces taxonomiquement distinctes partageant des fonctions communes (particulièrement métaboliques).

Dysbiose, un concept difficile: comment le prouver ?

La validation expérimentale des propriétés pathogènes de la flore est difficile, voire impossible chez l'homme. La valeur corrélative des données est améliorée en travaillant chez des jumeaux (homozygotes)

Transfert de microbiote homme-animal (conventionnel, traité par AB ou gnotoxénique) possible. Effet pathogène souvent observé, mais extension des résultats à l'homme problématique.

Les expériences de contamination de souris par une flore dysbiotique par "co-housing" sont faciles chez la souris (coprophagie), mais chez l'homme, les évidences de transmission sont rares et discutables (pour autant qu'étudiées)

Grande distance entre une expérience en animal gnotoxénique où une espèce candidate va sembler pathogène (pathobionte) alors qu'elle ne l'est pas lorsqu'elle fait partie d'une flore complexe

Le seuil et la signification du déséquilibre sont difficiles à fixer, de même que le niveau de variation de certains genres/espèces

Biomarqueurs signatures métaboliques, immuno, autre ?

Signature(e), biomarqueur(s) de dysbiose ?

L'interface composition – fonction des microbiotes qui sous-tend la définition de la dysbiose et l'évaluation de son risque permet d'espérer l'identification de "signatures" = "biomarqueurs"

Nécessite un effort accru sur l'analyse métagénomique "au lit du malade":
- au niveau génomique ("deep sequencing" facilité)

Mais les difficultés soulignées concernant l'identification d'une signature d'espèce ou de genre microbiologique pourraient faire émerger des biomarqueurs métaboliques, immunologiques.

Nécessité pour cela de renforcer l'analyse fonctionnelle:

- au niveau phénotypique (métabolomique)
- au niveau de l'étude des "cross-talks" moléculaires

Tests basés sur des systèmes rapporteurs de ces fonctions normales ou pathologiques + nanotechnologies, microfluidique...

La difficulté de définition de la dysbiose, est-ce une raison pour ne pas tenter d'intervenir sur l'équilibre du microbiote dans des états pathologiques qui semblent le justifier ?

Historique rapide du concept de probiotiques

Il y a un siècle, Elie Metchnikoff postulait que les bactéries lactiques étaient bénéfiques pour la santé et conduisaient à une plus grande longévité. Il suggérait que "l'auto intoxication intestinale" et le vieillissement qui en résultait pouvaient être éliminés en modifiant la flore microbienne intestinale et en remplaçant les bactéries protéolytiques qui produisent des substances toxiques (phénols, indoles, ammonium) à partir des protéines alimentaires par des microbes utiles.

Il mit au point un régime à base de lait fermenté par une bactérie qu'il baptisa "Bacille Bulgare"

En 1917, Alfred Nissle isola une souche non pathogène d'*Escherichia coli* à partir des selles d'un soldat de la première Guerre Mondiale qui n'avait pas développé de dysenterie lors d'une épidémie de shigellose. Le concept de traitement des troubles intestinaux graves par des souches vivantes non pathogènes existait déjà à cette époque

Un *Bifidobacterium* fut isolé par Henry Tissier (Institut Pasteur) à partir d'un enfant nourri au sein. Il l'appela *Bacillus bifidus communis*. Son hypothèse était que cette bifidobactérie remplacerait la bactérie protéolytique causant la diarrhée, en faisant une indication dans le traitement des diarrhées de l'enfant.

Le terme "probiotique" fut introduit pour la première fois en 1965 par Lilly et Stillwell par opposition aux antibiotiques.

Manipulation du microbiote intestinal

Enthousiasme pour la "pharmacobiotique"; objectif de manipuler le microbiote intestinal à but thérapeutique. Données encourageantes dans les modèles expérimentaux. Mais peu de "success stories" en clinique humaine. (World Gastroenterol Organisation Global Guidelines)

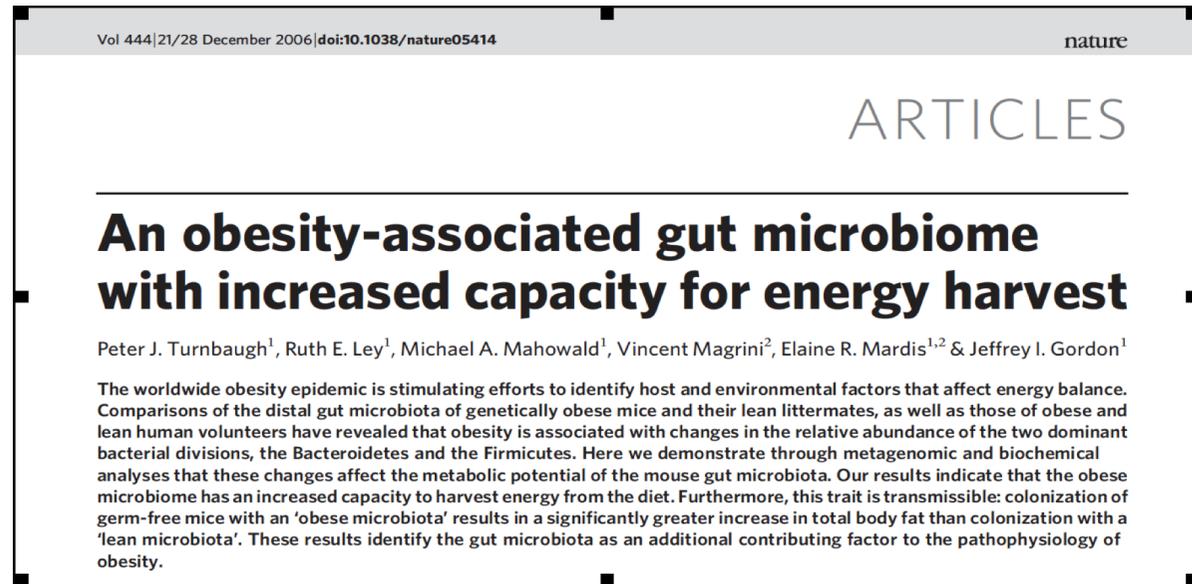
1 – **Les PROBIOTIQUES** sont des microorganismes vivants qui, après ingestion en quantité adéquate, sont censés conférer un bénéfice en matière de santé à l'hôte. *Lactobacillus, Streptococcus, Bifidobacterium* et autres.

2 – **Les PREBIOTIQUES** sont des ingrédients alimentaires, essentiellement des sucres non absorbables (oligofructose, inuline, galacto-oligosaccharides, lactulose, oligosides du lait maternel ou HMO), censés promouvoir de façon sélective la croissance de certaines bactéries de type probiotique ou l'activité du microbiote.

3 – Les nouveaux développements en métagénomique et métabolomique du microbiome intestinal et de la réponse de l'hôte permettent d'envisager de nouvelles approches identifiant des **POSTBIOTIQUES**, c'est à dire des molécules effectrices des effets bénéfiques éventuels

4 – **Transplantation fécale**

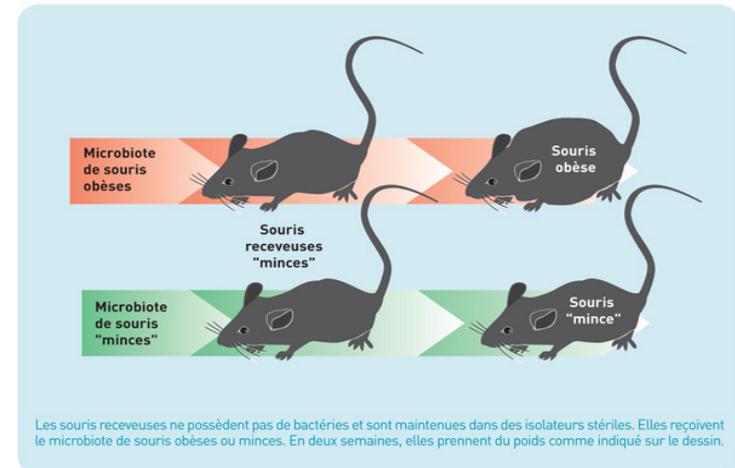
Dysbiose & Obésité



Bien que les généticiens continuent à chercher des traits chez l'hôte pouvant rendre compte de risques de survenue de l'obésité, des données s'accumulent sur un rôle significatif du microbiote.



FIGURE 1 : LE TRANSFERT DU MICROBIOTE DE SOURIS OBÈSES INDUIT UNE OBÉSITÉ CHEZ LES SOURIS "MINCES"



Microbiote intestinal, dysbiose et obésité

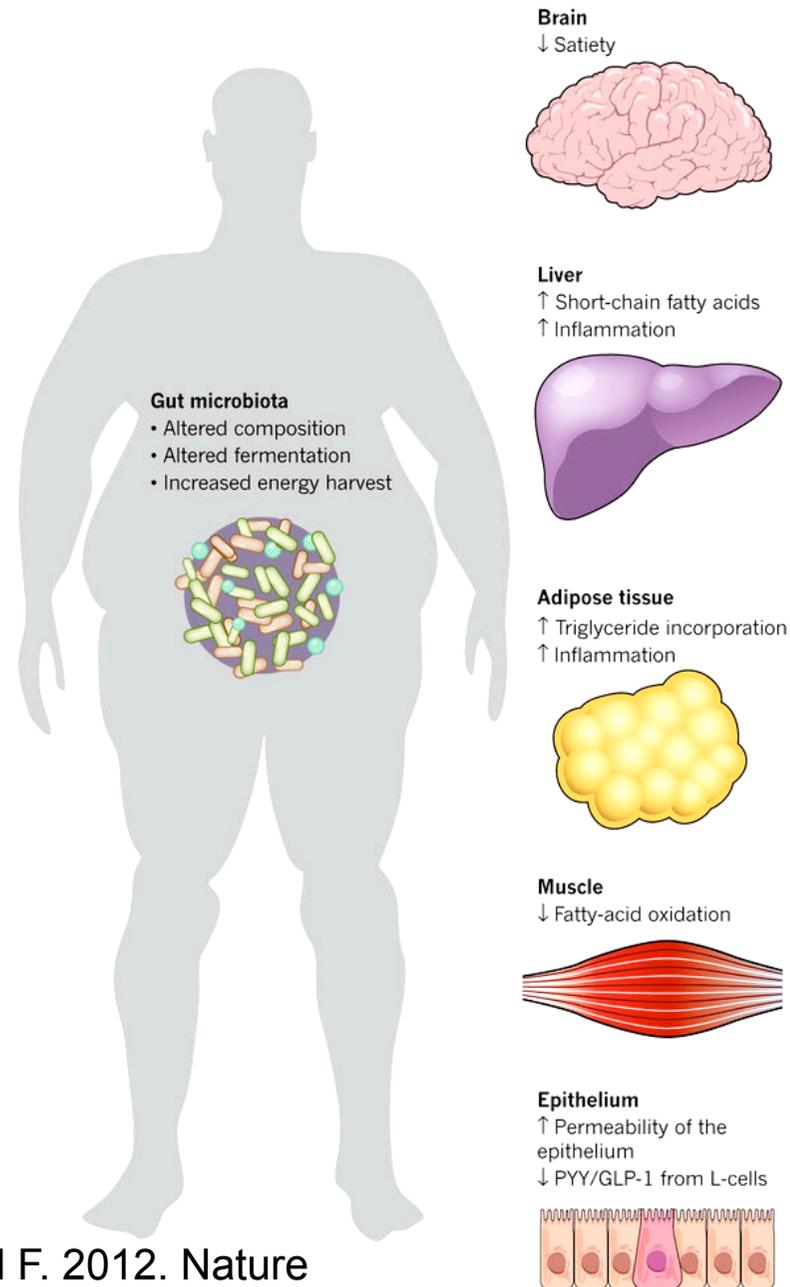
Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer la capacité du microbiote intestinal d'influencer la survenue de l'obésité (Shen J. 2012. Mol Aspects Med).

Extraction supérieure de calories du régime alimentaire (Turnbaugh PJ. 2006. Nature; Backhed F et al. 2004. PNAS)

Capacité de produits du métabolisme fermentaire microbien (acétate & propionate) de signaler via des récepteurs de la cellule épithéliale intestinale et possiblement au delà (Tarini J & Wolever TM. 2010. Appl Physiol Nutr Metab)

Altération de la perméabilité intestinale avec augmentation du passage de produits bactériens (endotoxine, autres) donnant lieu à une inflammation chronique de bas niveau (Amar J et al. 2011. EMBO Mol Med; Cani PD et al. 2009. Gut)

Microbiote intestinale, dysbiose et obésité



Dysbiose et obésité, modèle murin: augmentation de l'extraction calorique

Chez la souris obèse, l'équilibre Firmicutes/Bacteroidetes est rompu avec une diminution des Firmicutes et une augmentation corrélative des Bacteroidetes (Ley RE et al. 2005. PNAS)

Expérimentalement, la capacité d'extraction calorique est transplantable par simple transfert de la flore de souris ob/ob phénotypiquement obèses à des souris minces (Turnbaugh PJ et al. 2006. Nature; Turnbaugh PJ et al. 2009. Nature).

Les souris axéniques ont une adiposité réduite en comparaison de souris conventionnelles (Backhead et al. 2004. PNAS).

Leur adiposité est restaurée lorsqu'elles sont recolonisées pendant au moins 14 jours par une flore conventionnelle (Caesar R et al. 2012. Gut)

Dysbiose et obésité, homme: augmentation de l'extraction calorique

La même tendance est observée chez l'homme par rapport à la souris (Ley RE et al. 2010. Curr Opin Gastroenterol). Le microbiote fécal d'individus obèses montre une capacité accrue d'extraire l'énergie (Turnbaugh PJ et al. 2009. Nature)

Chez des jumeaux, les individus obèses ont cependant une diminution des Bacteroidetes accompagnée d'une augmentation des Actinobactéries (Turnbaugh et al. 2009). Ces glissements, même légers, semblent assurer l'augmentation de capacité d'extraction calorique.

L'augmentation d'extraction calorique pourrait être complétée par un transfert d'hydrogène entre des espèces productrices d'hydrogène comme les Prevotellaceae et des Archea hydrogènotrophes (Zhang et al. 2009. PNAS)

Dysbiose intestinale associée à des maladies: Obésité

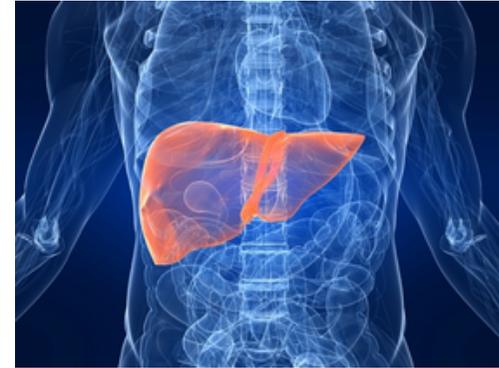
Obésité	Modifications	Ref
Bacteroidetes	Changements significatifs du microbiote associés à l'obésité	Ley et al. 2005 Pfleughoeft & Versalovic. 2011
Lactobacillus		Ley et al. 2005
Firmicutes/Bacteroidetes		Ley et al. 2005
Methanobrevibacter smithii		Turnbaugh et al. 2009

Dysbiose intestinale associée à des maladies: Diabète de type II

Diabète de type II	Modifications	Ref
Firmicutes	Glissements de populations microbienne accompagnant l'apparition de signes d'intolérance au glucose	Brown 2000
Clostridia		
Bacteroides-Prevotella vs Clostridium coccoides-Eubacterium rectale		
Betaproteobacteria		
Bacteroidetes/Firmicutes		

Les tentatives d'isolement d'espèces bactériennes individuelles responsables ont permis d'identifier une souche d'*Enterobacter* trouvée en quantité diminuée chez les sujets obèses en cours de perte de poids et qui, transférée à la souris axénique, y induisent obésité et syndrome métabolique (Fei N & Zhao L. 2013. ISME J)

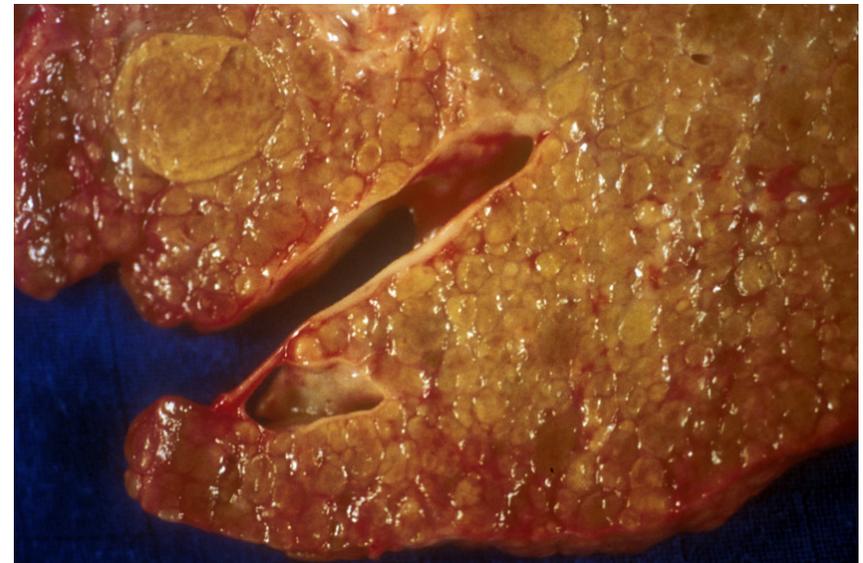
Stéatose hépatique non alcoolique (NASH)



Prévalence croissante suivant la progression de l'épidémie d'obésité et des conditions pathologiques qui s'y associent (Larrey D. 2003. Presse Med).

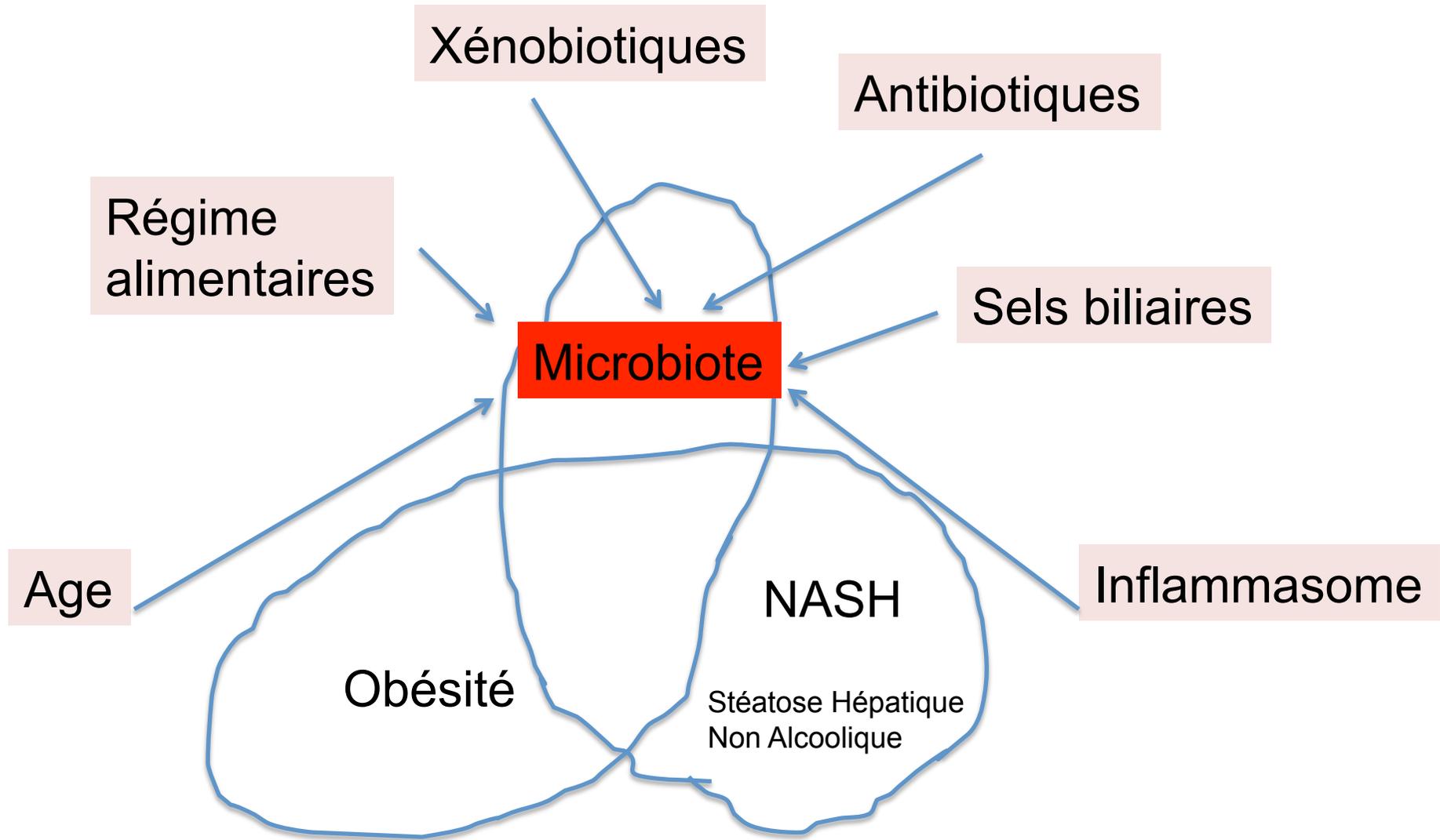
Evole vers la cirrhose dite "cryptogénétique"
(> 30 % des cirrhoses inexpliquées)

Contexte = obésité, diabète de type II mal contrôlé, hypertriglycémie.



Foie stéatosique

Le "noeud gordien" de la dysbiose Syndrome métabolique



D'après Mehal WZ. 2013. Nat Rev Gastroenterol Hepatol

Dysbiose et syndrome métabolique, au delà de l'obésité

Le syndrome métabolique est marqué par le développement d'une stéatose hépatique non alcoolique (NASH) pouvant aboutir à terme à cirrhose et cancer hépatocellulaire.

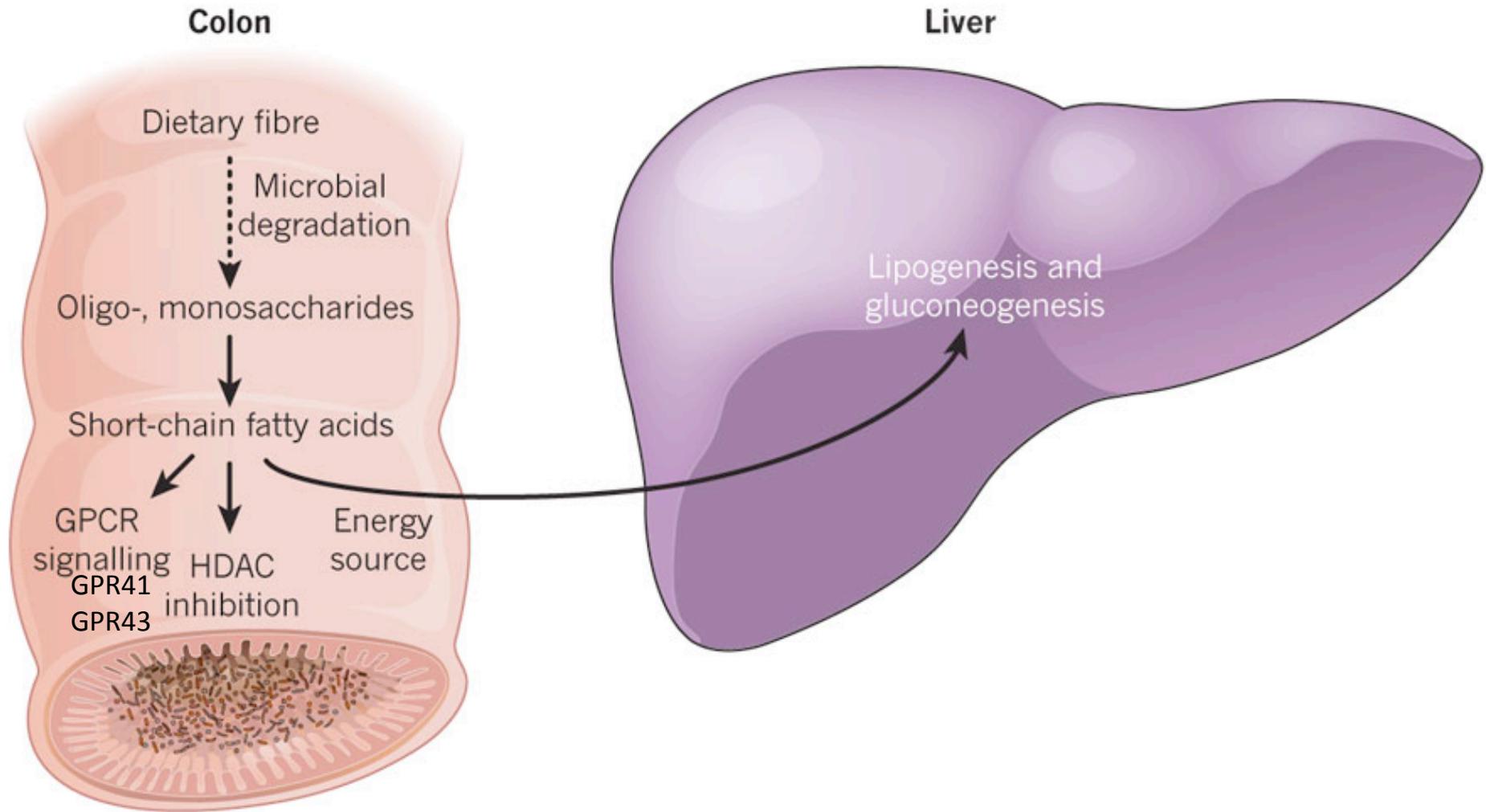
Le rôle possible du microbiote dans NASH est connu depuis plus de 20 ans:
Expérimentalement: établissement d'une anse intestinale aveugle assurant une prolifération bactérienne dans l'intestin grêle (Lichtman SL. 1991. Gastroentéology)
Cliniquement par l'observation de sa survenue chez des individus souffrant d'une prolifération bactérienne exagérée dans l'intestin grêle.

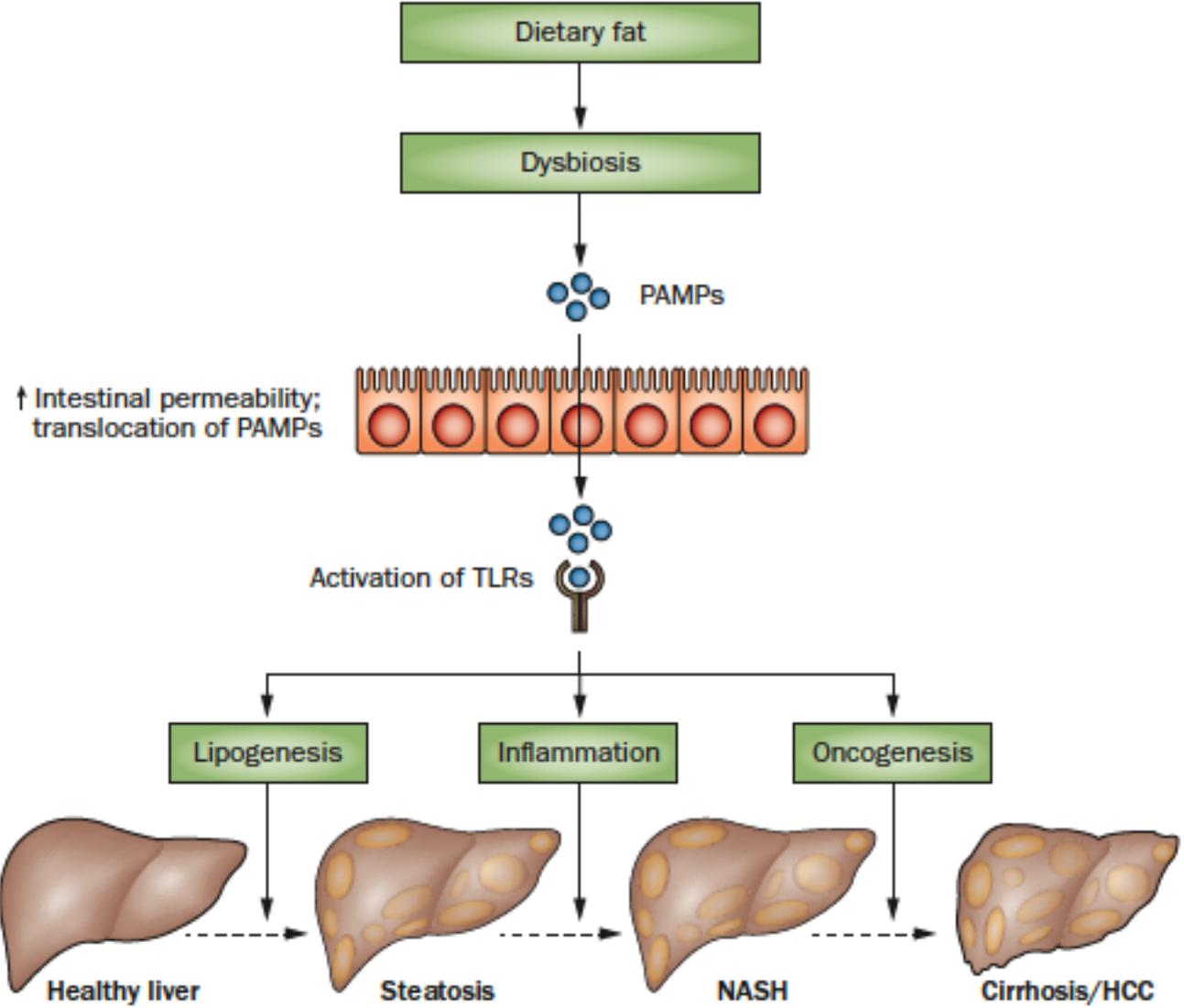
Causes de la sensibilité du foie:

Apport de quantités importantes de PAMP (endotoxine et autres) par la veine porte.
Réponses innées robustes en regard d'autres organes (Crispe IN et al. 2009. Annu Rev Immunol; Mehal WZ et al. 2012. Hepatology)
Nombre important de NK/NKT (Kubes P & Mehal WZ. 2012. Gastroenterology)
A noter la présence d'un syndrome inflammatoire plus large, y compris au sein du tissu graisseux (Tordjman J et al. 2008. Diabetes Metab)

Beaucoup des anomalies observées au cours de NASH dans le cadre du syndrome métabolique sont déjà observées au cours de l'obésité. Dysbiose spécifique de NASH ? Probablement éléments complémentaires génétiques, toxiques, infectieux.

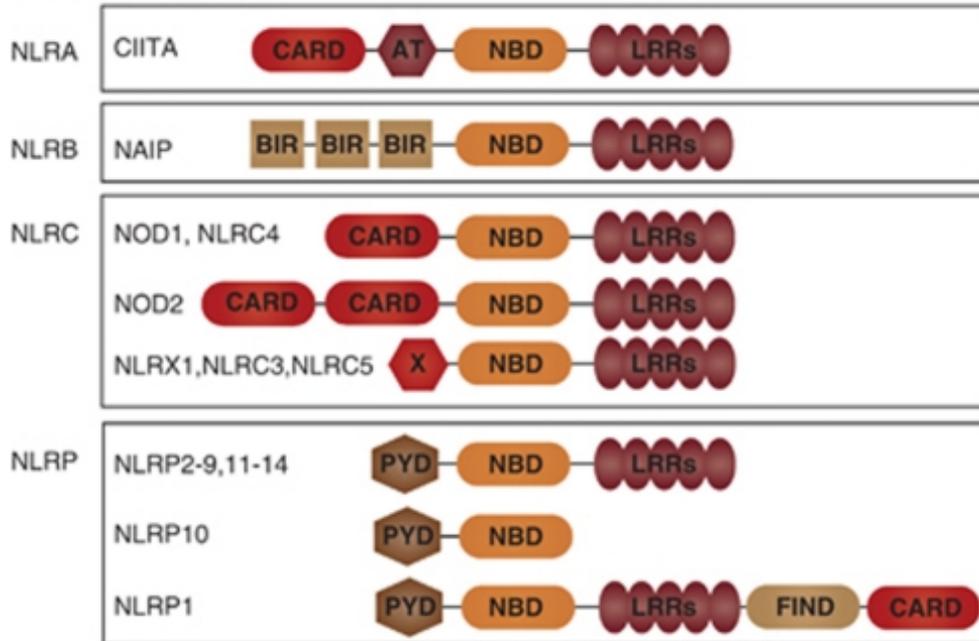
Conséquences métaboliques de la fermentation des polyosides





Inflammasome

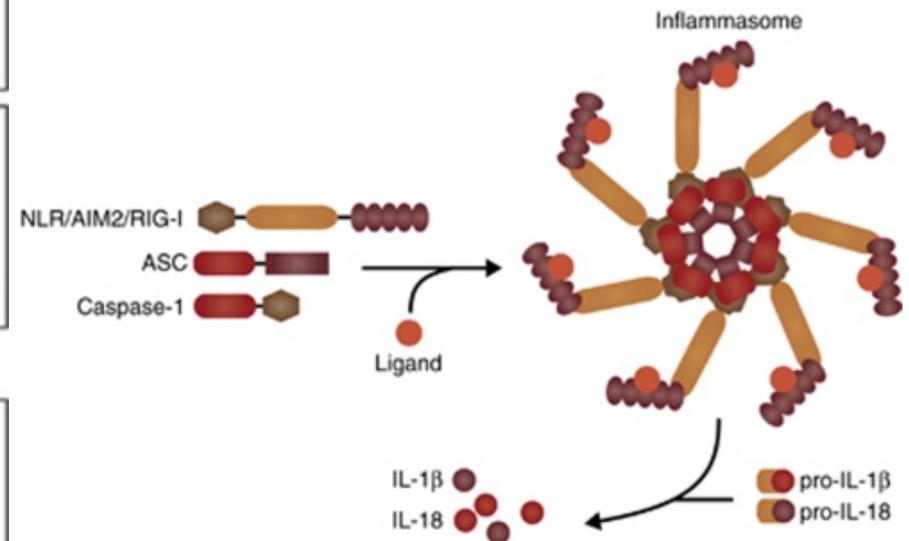
Human NLR subfamilies



Inflammasome associated proteins



Other inflammasome PRRs



Martinon F et al. 2002. Mol Cell
 Dagenais M et al. 2012. Cell Death Differ

Rôle central de l'inflammasome dans la régulation du microbiote

Les souris NLRP6^{-/-} présentent une dysbiose marquée par:

la surreprésentation des *Prevotellaceae* et d'un groupe de bactéries incultivables, TM7
la diminution de *Lactobacillus* (Elinav E et al. 2011. Cell)

La combinaison d'un régime riche en graisses et hydrate de carbone et d'un déficit de l'inflammasome entraînent la prolifération de *Porphyromonadaceae* (anaérobies stricts) et TLR4 et TLR9 sont nécessaires, endotoxine et CpG DNA retrouvé en quantité augmentée dans le sang porte (Henao-Mejia J et al. 2012. Nature)

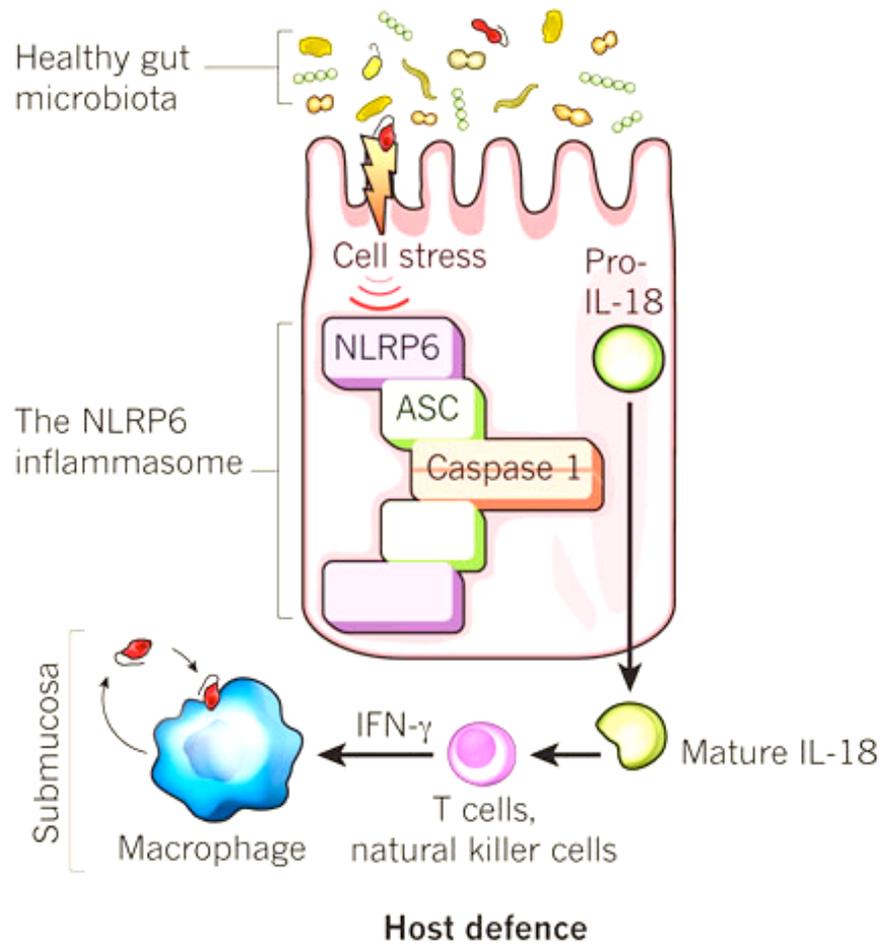
Ces situations sont responsables du développement de NASH et peuvent être transmises par co-hébergement.

Le co-hébergement de souris wt ou déficientes dans le récepteur de la Leptine avec des souris déficientes dans un composant clé de la formation/activation de l'inflammasome (ASC, Caspase-1, Caspase-11, NLPP3 ou NLRP6) induit l'apparition de NASH dans plusieurs conditions de régime (Henao-Mejia J et al. 2012. Nature; Elinav E et al. 2013. Mucosal Immunol; Henao-Mejia J et al. 2012. Nat Immunol)

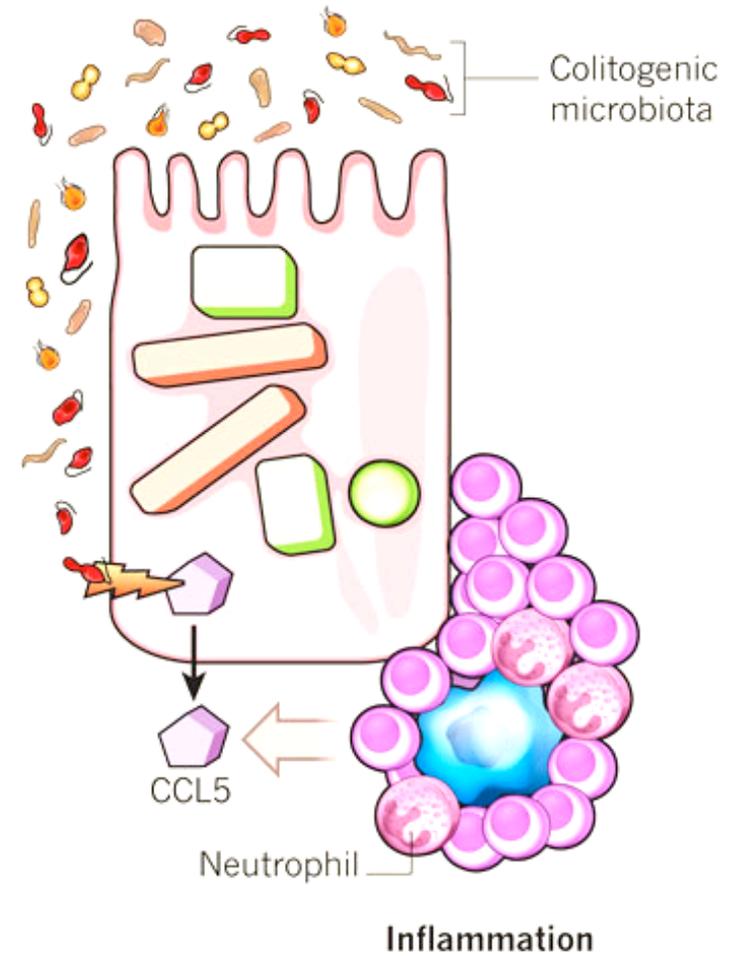
Les souris IL-18^{-/-} phénotypent l'apparition de la dysbiose observée chez les souris Caspase-1^{-/-} (Elinav E. 2011. Cell)

Rôle central de l'inflammasome dans la régulation du microbiote

a NLRP6 present



b NLRP6 absent



Microbiote intestinal, NASH et Carcinome Hépatocellulaire (HCC)

HCC peut apparaître avant l'établissement de la cirrhose (Starley BQ. 2010. Hepatology)

Fréquence faible, mais...

Incidence de HCC attendue avec l'augmentation de prévalence de NASH

Données préliminaires indiquent que le microbiote pourrait aussi contribuer au processus oncogène Hernandez-Gea V et al. 2013. Gastroenterology; Irvine KM et al. 2012. Hepatology).

Dans un modèle de HCC induit par le diéthylnitrosamine, le microbiote intestinal

apparaît comme un composant indispensable au développement du HCC dans un

processus dépendant de TLR4.

L'administration chronique d'endotoxine phénocopie ce processus (Dapito DH. 2012. Cell)

Approche de l'obésité et complications associées par la manipulation du microbiote

Probiotiques chez la souris (essentiellement *Lactobacillus* spp):

Plusieurs études ont montré une réduction du syndrome métabolique (Amar J et al. 2011. EMBO Mol Med), particulièrement du NASH (Cesaro C et al. 2011. Dig Liver Dis; Frazier TH et al. 2011. J Parent Ent Nutr) chez des souris soumises à un régime hyperlipidémique prolongé.

Chez des souris ob/ob traitées par un régime hyperlipidique, l'administration de probiotiques a entraîné une réduction de la stéatose, des transaminases, une limitation de la résistance à l'insuline et une normalisation de l'infiltrat hépatique par des cellules immunitaires (Li Z et al. 2003. Hepatology)

Probiotiques en clinique: Même si l'on considère que la preuve expérimentale du concept a été apportée dans l'obésité/syndrome métabolique/NASH, les données en clinique sont rares et non concluantes à cette date.

Raisons: doses et durée d'administration insuffisantes, facteurs confondants: variabilité interindividuelle (âge, fond génétique...).

- Essais cliniques (3 mois, *L. rhamnosus*) chez des patients adultes atteints de NASH: diminution statistiquement significative des transaminases par rapport au groupe contrôle (Vajro P et al. 2011. J Pediatr Gastroenterol Nutr; Aller R et al. 2011. Eur Rev Med Pharmacol Sci).

Ce type de résultats est "encourageant" mais insuffisant pour conclure sur la validité de l'approche probiotique. Nécessité d'un suivi plus long, de biopsies hépatiques...

Syndrome métabolique/transplantation fécale

Transplantation du microbiote d'un homme mince à un homme obèse/syndrome métabolique: augmentation de la sensibilité à l'insuline (Vrieze A et al. 2012. Gastroenterology).

Essai clinique randomisé:

Transfert du microbiote de sujets minces (BMI < 23) chez des receveurs obèses/syndrome métabolique (BMI > 30) par tubage duodéal. Lavage duodéal préalable.

Groupe contrôle recevant sa propre flore dans les mêmes conditions.

Six semaines après le transfert, la sensibilité à l'insuline et le nombre de microorganismes produisant du butyrate avaient augmenté chez les sujets obèses ayant reçu le microbiote de sujets minces.

Nécessité d'essais cliniques à plus long terme

Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)

L'augmentation mondiale de l'incidence des MICI suscite un effort global dans l'étude de ces pathologies.

Parmi les hypothèses physiopathologiques dominantes, celle d'une dysbiose du microbiote intestinal caractérisée par un déséquilibre entre bactéries agressives (pathobiotiques) et bactéries protectrices (symbiotiques).

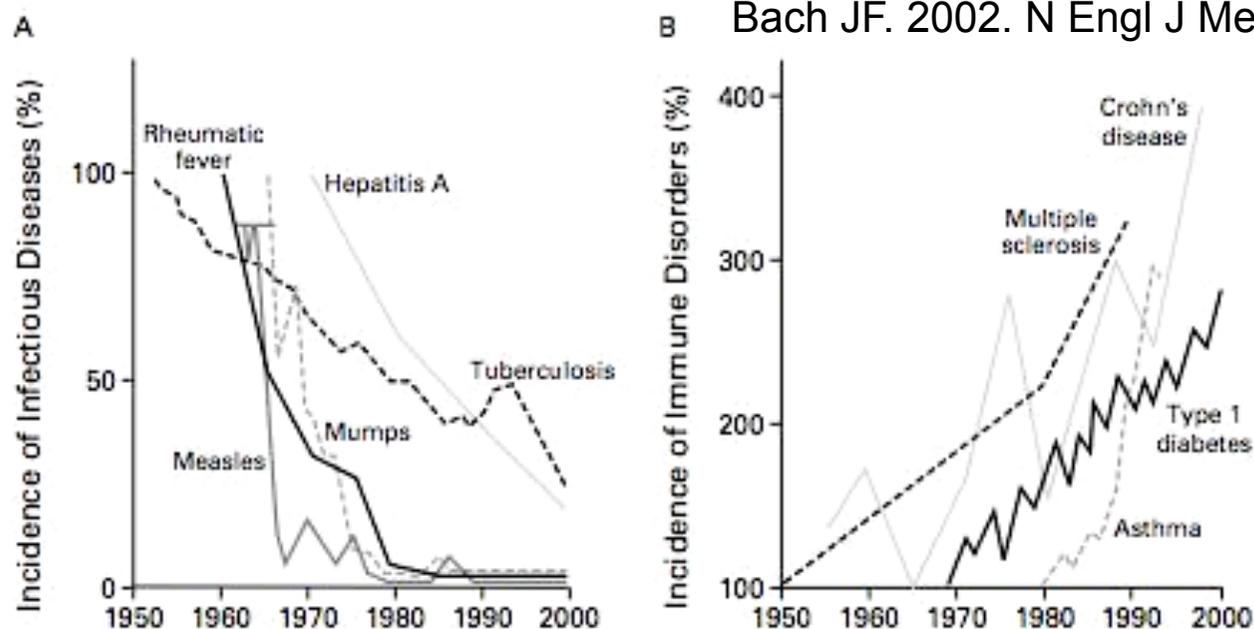


Figure 1. Inverse Relation between the Incidence of Prototypical Infectious Diseases (Panel A) and the Incidence of Immune Disorders (Panel B) from 1950 to 2000.

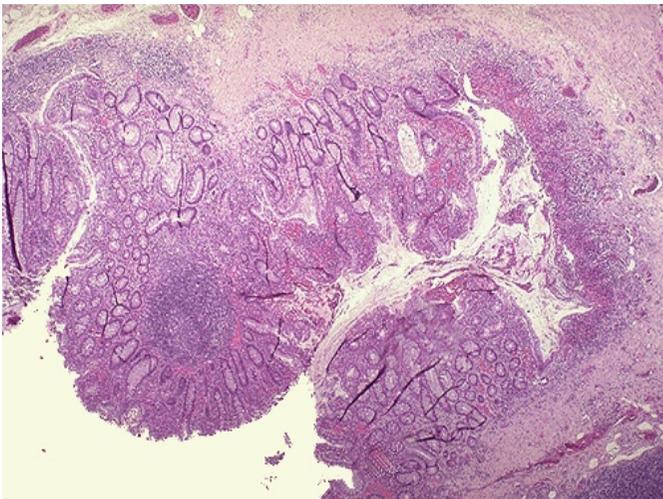
In Panel A, data concerning infectious diseases are derived from reports of the Centers for Disease Control and Pre

MICI

Rectocolite hémorragique



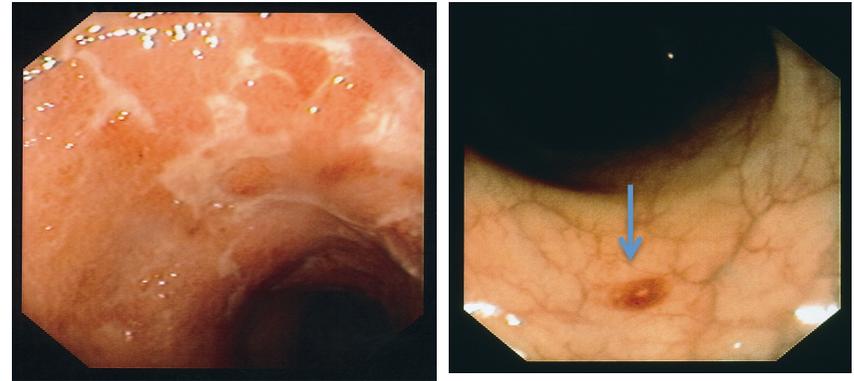
Inflammation muqueuse et érosion



Bouma & Strober, Nat Rev Immunol 2003

X. Treton H. Beaujon

Maladie de Crohn



Inflammation profonde, granulomes transmuraux, départ plaques de Peyer ?



D'après N Cerf-Bensussan

Dysbiose et MICI Maladie de Crohn

Le développement de la Maladie de Crohn ne peut pas être uniquement expliqué par la génétique.

Une centaine de polymorphismes génétiques ont été décrits dans des gènes codant des molécules directement ou indirectement apparentées à la réponse immunitaire innée aux microorganismes (Anderson HR et al. 2011. Nat Genet):

Nod2 = perception intracellulaire du MDP (Hugot JP, Chamaillard M et al. 2001. Nature) , Atg16L1 = autophagie (Hampe J et al. 2007. Nat Genet), etc...

Des études métagénomiques, y compris sur des jumeaux discordants suggèrent le rôle majeur de facteurs environnementaux.

Etude du microbiote chez des jumeaux monozygotes discordants pour MICI

En regard de leurs jumeaux sains, les patients atteints de Maladie de Crohn présentaient des niveaux diminués de *Faecalibacterium* et *Roseburia* et significativement augmentés d'Entérobactéries et de *Ruminococcus* (Willing B et al. 2009. Inflamm Bowel Dis; Willing B et al. 2010. Gastroenterology)

Pas de différence significative dans la Rectocolite Hémorragique.

Une étude similaire basée non sur l'étude des selles, mais de biopsies sigmoïdes a montré de nettes différences de composition du microbiote avec les sujets contrôle et surtout une différence en proximité de la flore et de l'épithélium, ainsi qu'une réponse muqueuse centrée sur le stress oxydatif chez les patients par rapport aux contrôles (Lepage P et al. 2011. Gastroenterology).

Démonstration que la dysbiose et autres facteurs environnementaux "l'emportent" sur la génétique ? Combinaison d'impact ?

***Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients**

Harry Sokol^{*†}, Bénédicte Pigneur^{†‡}, Laurie Watterlot^{*}, Omar Lakhdari^{*}, Luis G. Bermúdez-Humarán^{*}, Jean-Jacques Gratadoux^{*}, Sébastien Blugeon^{*}, Chantal Bridonneau^{*}, Jean-Pierre Furet^{*}, Gérard Corthier^{*}, Corinne Grangette[§], Nadia Vasquez[¶], Philippe Pochart[¶], Germain Trugnan[‡], Ginette Thomas[¶], Hervé M. Blottière^{*}, Joël Doré^{*}, Philippe Marteau[¶], Philippe Seksik^{‡****}, and Philippe Langella^{*-****}

^{*}Unité Ecologie et Physiologie du Système Digestif, Institut National de la Recherche Agronomique U910, Domaine de Vilvert, 78350 Jouy-en-Josas, France; [†]Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U538, Pierre and Marie Curie University, 75571 Paris, France; [‡]Laboratoire des Bactéries Lactiques et Immunité des Muqueuses, Institut Pasteur de Lille, Rue du Professeur Calmette, 59000 Lille, France; [§]Laboratoire de Biologie EA 3199, Conservatoire National des Arts et Métiers, 75003 Paris, France; and [¶]Gastroenterology Unit, Lariboisière Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 75010 Paris, France

Edited by Todd R. Klaenhammer, North Carolina State University, Raleigh, NC, and approved September 8, 2008 (received for review May 22, 2008)

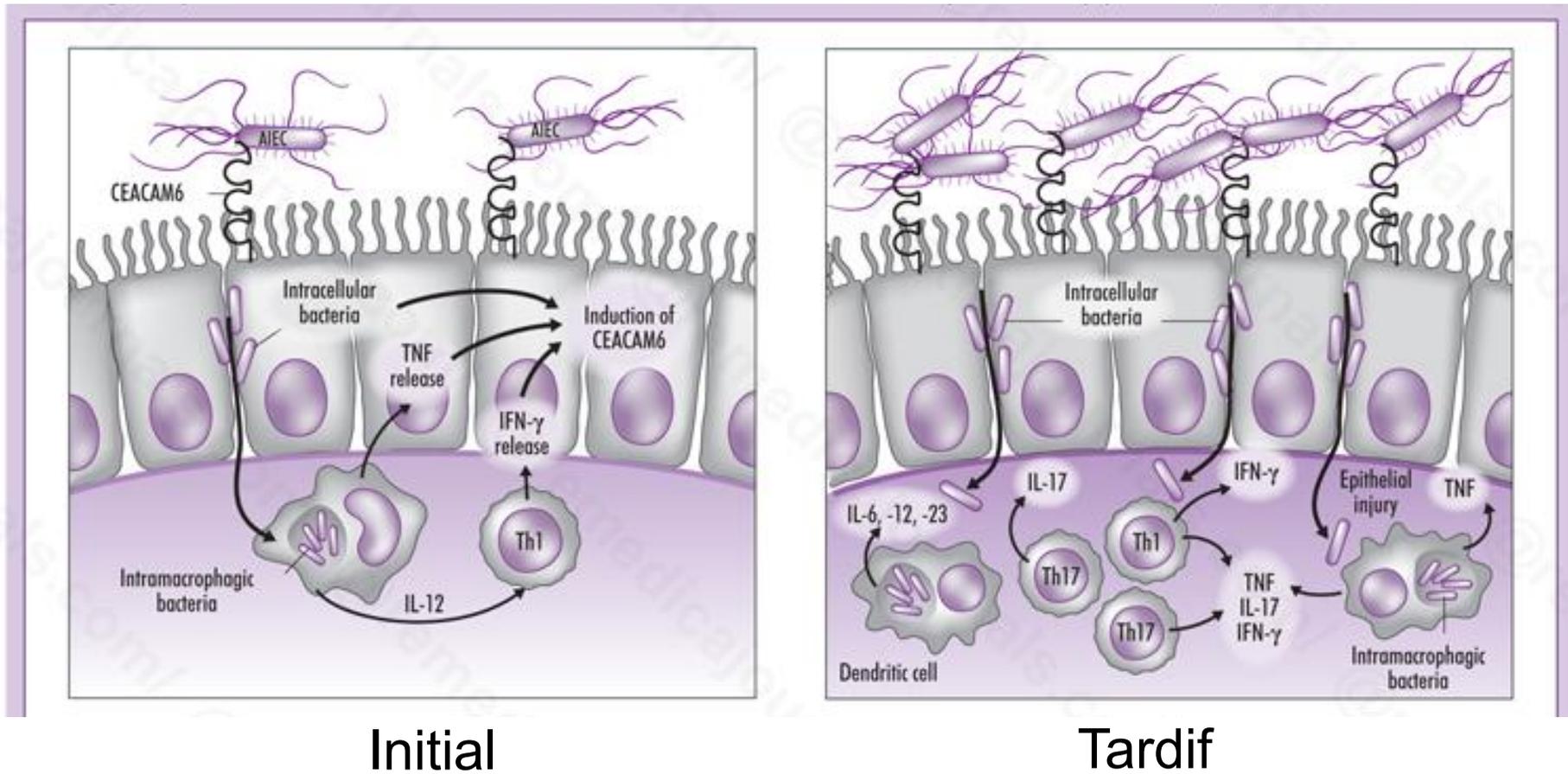
GASTROENTEROLOGY 2004;127:412–421

High Prevalence of Adherent-Invasive Escherichia coli Associated With Ileal Mucosa in Crohn's Disease

ARLETTE DARFEUILLE-MICHAUD,^{*} JÉRÔME BOUDEAU,^{*} PHILIPPE BULOIS,[‡] CHRISTEL NEUT,[§] ANNE-LISE GLASSER,^{*} NICOLAS BARNICH,^{*} MARIE-AGNÈS BRINGER,^{*} ALEXANDER SWIDSINSKI,[¶] LAURENT BEAUGERIE,^{*} and JEAN-FRÉDÉRIC COLOMBEL[‡]

^{*}Pathogénie Bactérienne Intestinale, Laboratoire de Bactériologie, Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand, France; [†]Laboratoire de Recherche sur les Maladies Inflammatoires de l'Intestin, INSERM EPI 0114, Centre Hospitalier Universitaire, Lille, France; [§]Laboratoire de Bactériologie, Faculté de Pharmacie, Lille, France; [¶]Gastroenterologie, Innere Klinik, Charité Humboldt Universität, Berlin, Germany; [¶]Service de Gastroentérologie et Nutrition, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France

AIEC



Initial

Tardif

Chassaing B & Darfeuille-Michaud A. 2011. Gastroenterology

MICI et dysbiose

Trait génétique (Nod2, Atg16L1, etc...) entraînant un défaut de l'immunité innée au niveau de l'épithélium intestinal et du système immunitaire muqueux (peptides antimicrobiens) associé qui permet la translocation bactérienne et le développement de l'inflammation.

Trait génétique (idem) entraînant un dérèglement de la réponse immunitaire innée de la muqueuse intestinale avec la destruction inflammatoire qui en découle.

Existence d'une dysbiose qui peut être de différente nature:

- Agent étiologique unique: *Mycobacterium pseudotuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *E. coli* adhésif-invasif (AIEC) (Darfeuille-Michaud A et al. 2004. Gastroenterology)

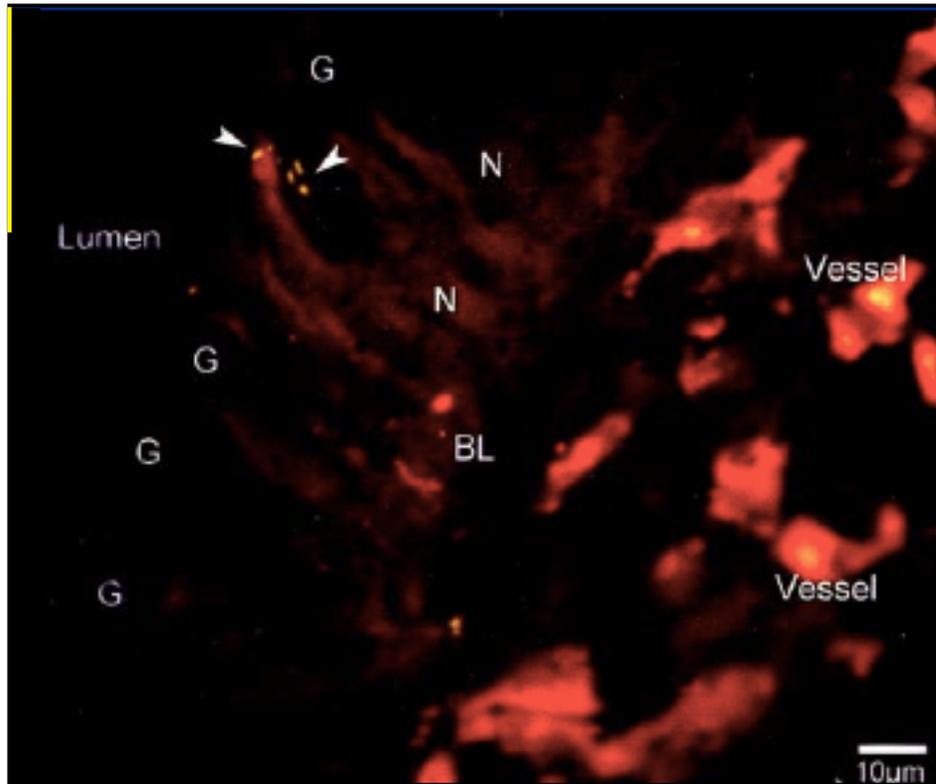
- Déséquilibre dans la composition du microbiote répondant éventuellement à une inflammation muqueuse primaire donnant lieu à:

La destruction de bactéries protectrices tel les Firmicutes en général et en particulier *Faecalibacterium prauznitzii* (Sokol H et al. 2008. PNAS), *Bacteroides fragilis* et *B. vulgatus* (Takaishi H et al. 2008. Int J Med Microbiol)

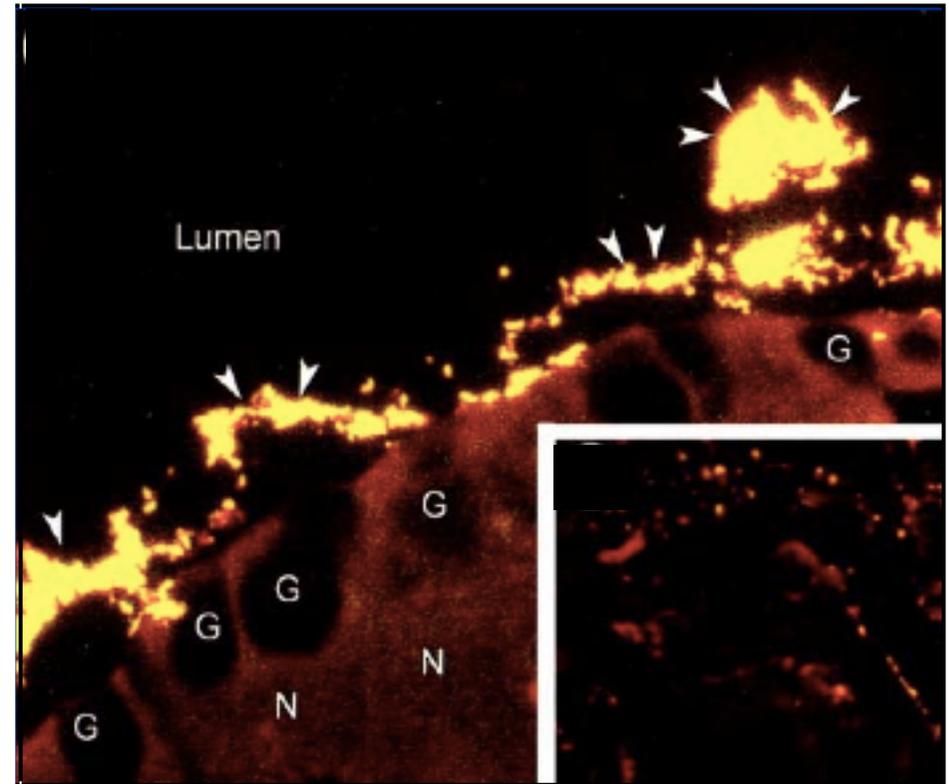
La sélection de pathobiontes/pathogènes envahissant la couche de mucus et engageant la surface de l'épithélium telles les entérobactéries en général et en particulier AIEC (Darfeuille-Michaud A et al.)

Dysbiose de type NLR/inflammasome-dépendante ?

Accroissement massif de la population des Entérobactéries chez les patients atteints de CD



Contrôle normal

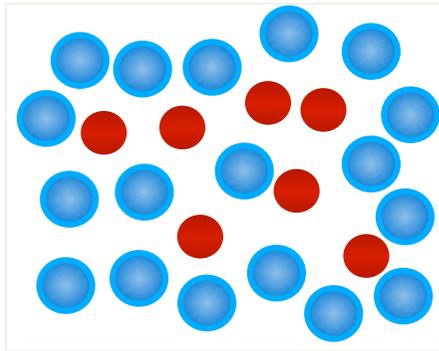


Maladie de Crohn active

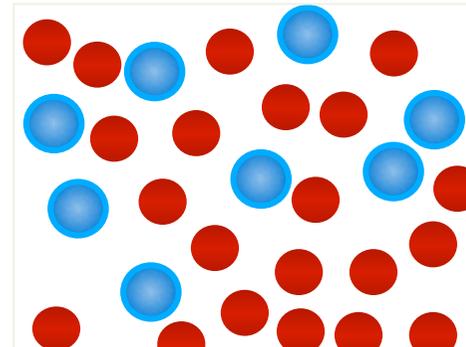
G = cellules caliciformes, BL = Lamina basale, N = Noyau

MICI - Dysbiose

Perte de bactéries
immunorégulatrices



Emergence de bactéries plus agressives
= pathobioites



Faecalibacterium prauznitzii
autres (cf tableau)

Protéobactéries (Entérobactéries)
AIEC...

Réduction de la diversité du microbiote du colon des malades atteints de MICI au site de l'inflammation

Réduction allant jusqu'à 50 % chez les patients atteints de Maladie de Crohn attribuée en partie à la perte de *Bacteroides*, *Eubacterium* et *Lactobacillus* (Ott SJ et al. 2003. Gut)

MICI (général)	Modifications	Ref
Bacteroidetes	MICI associées à des déséquilibres populationnels plus qu'à l'apparition ou disparition d'un genre/espèce particulier	Spor et al. 2011 Perry et al. 2006
Lachnospiraceae		
Actinobactéries		
Protéobactéries		
Clostridium leptum		
Clostridium coccoides		
Faecalibacterium prauznitzii		
Firmucutes/ Bacteroidetes		
Bifidobacteria		

Published in final edited form as:

Nature. 2008 November 13; 456(7219): 259–263. doi:10.1038/nature07416.

A unique role for autophagy and *Atg16L1* in Paneth cells in murine and human intestine

Ken Cadwell¹, John Liu¹, Sarah L. Brown¹, Hiroyuki Miyoshi¹, Joy Loh¹, Jochen Lennerz¹, Chieko Kishi², Wumesh KC¹, Javier A. Carrero¹, Steven Hunt³, Christian Stone⁴, Elizabeth M. Brunt¹, Ramnik J. Xavier⁵, Barry P. Sleckman¹, Ellen Li⁴, Noboru Mizushima², Thaddeus S. Stappenbeck^{1,*†}, and Herbert W. Virgin IV^{1,6,*†}

¹Department of Pathology and Immunology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63110, USA

²Department of Physiology and Cell Biology, Tokyo Medical and Dental University Graduate School and Faculty of Medicine, Tokyo, Japan, 113–8519

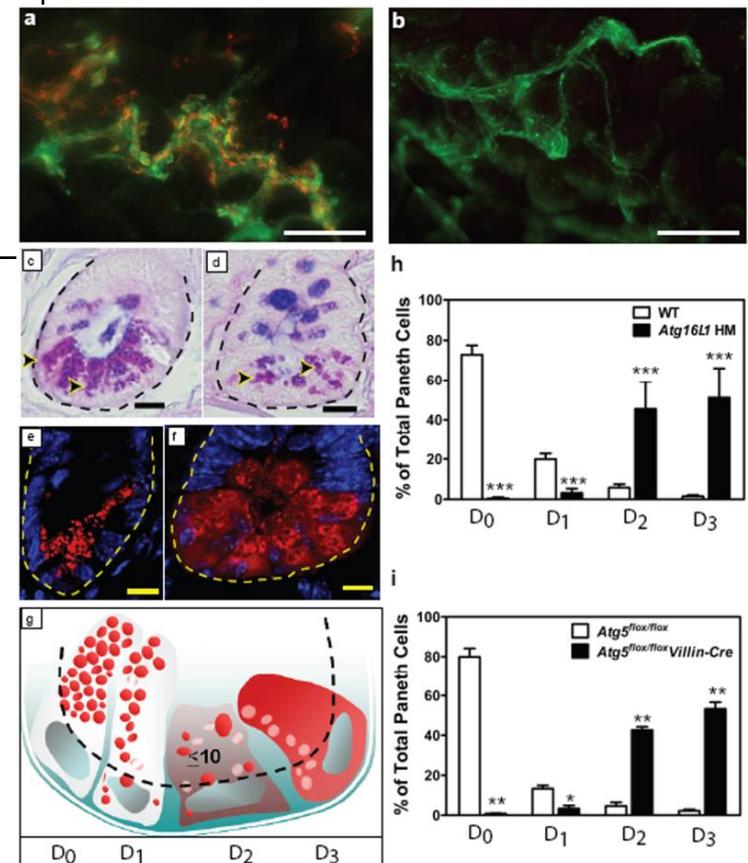
³Department of Surgery, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63110, USA

⁴Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63110, USA

⁵Center for Computational and Integrative Biology and Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA 02114, USA

⁶Department of Molecular Microbiology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63110, USA.

Expérience intéressante montrant l'interface génétique – virome – microbiome dans la physiopathologie de la maladie de Crohn: anomalies majeures des cellules de Paneth observées chez les souris *Atg16L1* infectées par un Norovirus, comparées aux cellules de Paneth de souris wt, même infectées par le même virus.



Probiotiques et pathologies intestinales chroniques (1)

Deux types de pathologies ont fait l'objet de nombreuses études:

MICI = Maladie de Crohn et Rectocolite hémorragique

Revue: Girardin M & Frossard JL. 2012. Rev Med Suisse

Sokol H, Seksik P, Marteau P. 2011. Hépatogastro. Vol 14

Rationnel = rééquilibrer la DYSBIOSE responsable ou participant à l'entretien des symptômes (Salonen A et al. 2010. Microbiology; Vanderploeg R et al. 2010. Infect Dis Clin North Am).

SCI = Syndrome du Colon Irritable

Certains effets positifs, dépendant des études mais rien de définitif. Pour l'instant aucun argument pour abandonner ces approches, mais l'impression d'un ou plusieurs maillons manquants.

Probiotiques et pathologies intestinales chroniques (2)

MICI: 2 schémas thérapeutiques

Induction de la rémission

Maintien de la rémission (thérapie au long cours)

Maladie de Crohn: aucun protocole utilisant des probiotiques n'a fait pour l'instant la preuve de son efficacité (Meijer BJ. 2011. J Clin Gastroenterol)

Rectocolite hémorragique (formes bénignes à modérées): une étude récente a montré un effet du cocktail VSL#3 dans l'induction et le maintien de la rémission, essentiellement chez des patients recevant par ailleurs Mésalamine et Thiopurine (Sood A. 2009. Clin Gastroenterol Hepatol; Tursi A et al. 2010. Am J Gastroenterol)

Même effet pour la souche Nissle (Kruis W et al. 2004. Gut)

Effet de VSL#3 sur la prévention des "**pouchites**" (Gionchetti P et al. 2000. Gastroenterology)

SCI: beaucoup de métaanalyses variablement concluantes (Brenner DM et al. 2009. Am J Gastroenterol)

Une étude utilisant B. infantis 35624 a récemment montré des effets cliniques indiscutables (douleurs, gonflement, etc...) (Whorwell PJ. 2006. Am J Gastroenterol)

Microbiote intestinal et cancer colique ?

Le cancer du colon est associé à un enrichissement du microbiote fécal en *Fusobacterium* (espèce anaérobie invasive) qui est peu ou pas retrouvé dans la flore des individus sains (Castellarin M et al. 2012. Genome Res; Kostic AD et al. 2012. Genome Res)

Mode d'action: inflammation chronique ? connue pour participer à l'oncogénèse colique

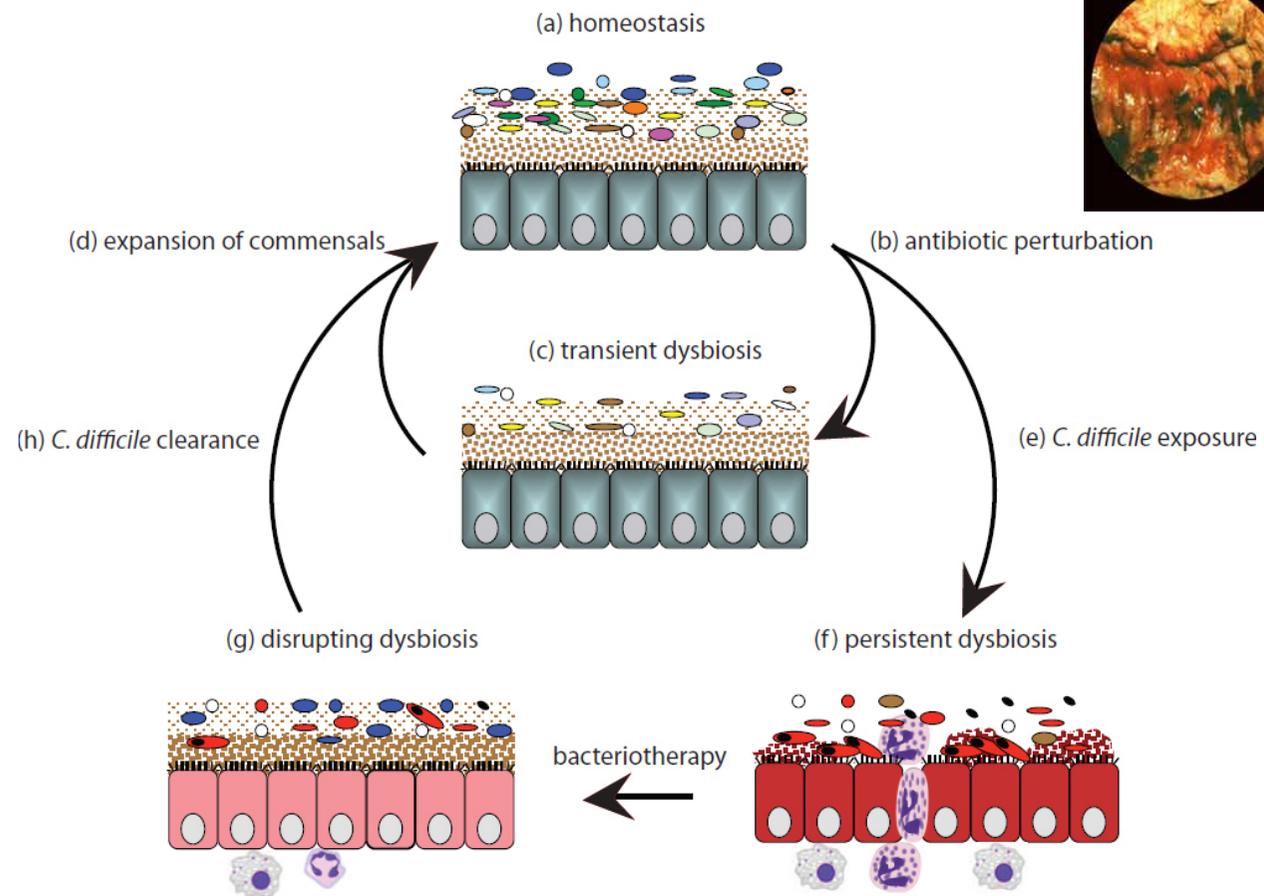
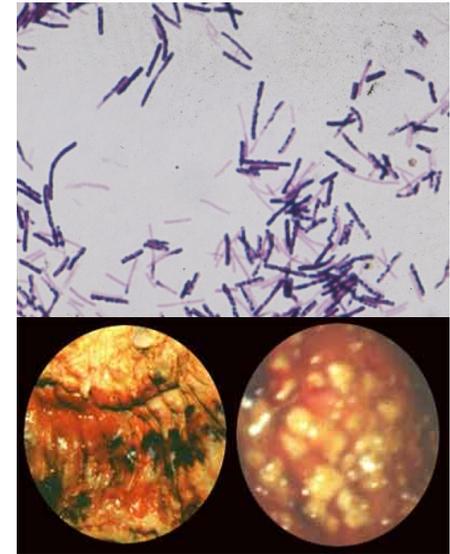
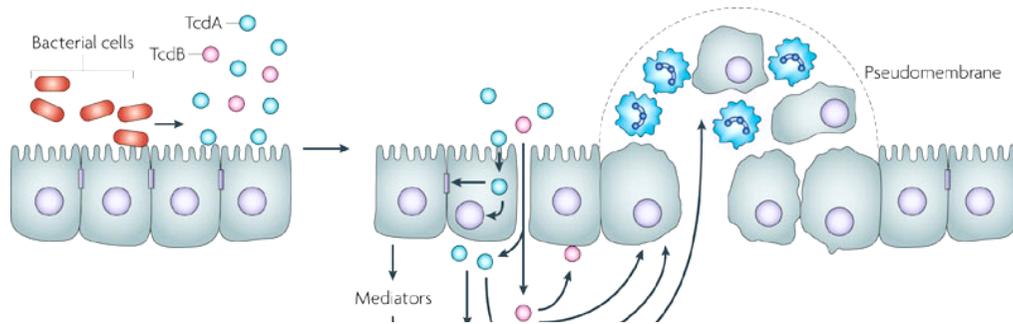
Association à une plus grande prévalence de métastases ganglionnaires (Castellarin et al.)

Biomarqueur ?

Autres pathobiontes... *Streptococcus gallolyticus*, *B. fragilis* LT+

Séminaire de Mathias Chamillard...

Clostridium difficile: inflammation intestinale/dysbiose



Transplantation fécale et colite à *C. difficile*

La transplantation fécale a récemment émergé comme l'approche alternative pour le traitement des récurrences de colite ulcéro-membraneuse à *Clostridium difficile*.

Chez les malades résistants aux traitements habituels, le taux de succès de la transplantation fécale est de 87 % sur les 239 transplantations fécales répertoriées à 2013 (Robles-Alonso V & Guamer F. 2013. Brit J Nutr).

Le risque de cette approche thérapeutique est la transmission d'agents infectieux inconnus, conventionnels ou non conventionnels (Landy J. 2011. Aliment Pharmacol Ther)

Lo Vecchio A & Cohen MB. 2014. Curr Opin Gastroenterol
Pathak R et al. 2013. Clin Exp Gastroenterol
Dodin M & Katz DE. 2013. Int J Med Pract
Van Nood et al. 2013. N Engl J Med