

Microbe-Homme: jusqu'où va la symbiose ?

Philippe J Sansonetti

Chaire de Microbiologie et Maladies Infectieuses

Leçon#6

Collège de France
29 janvier 2014

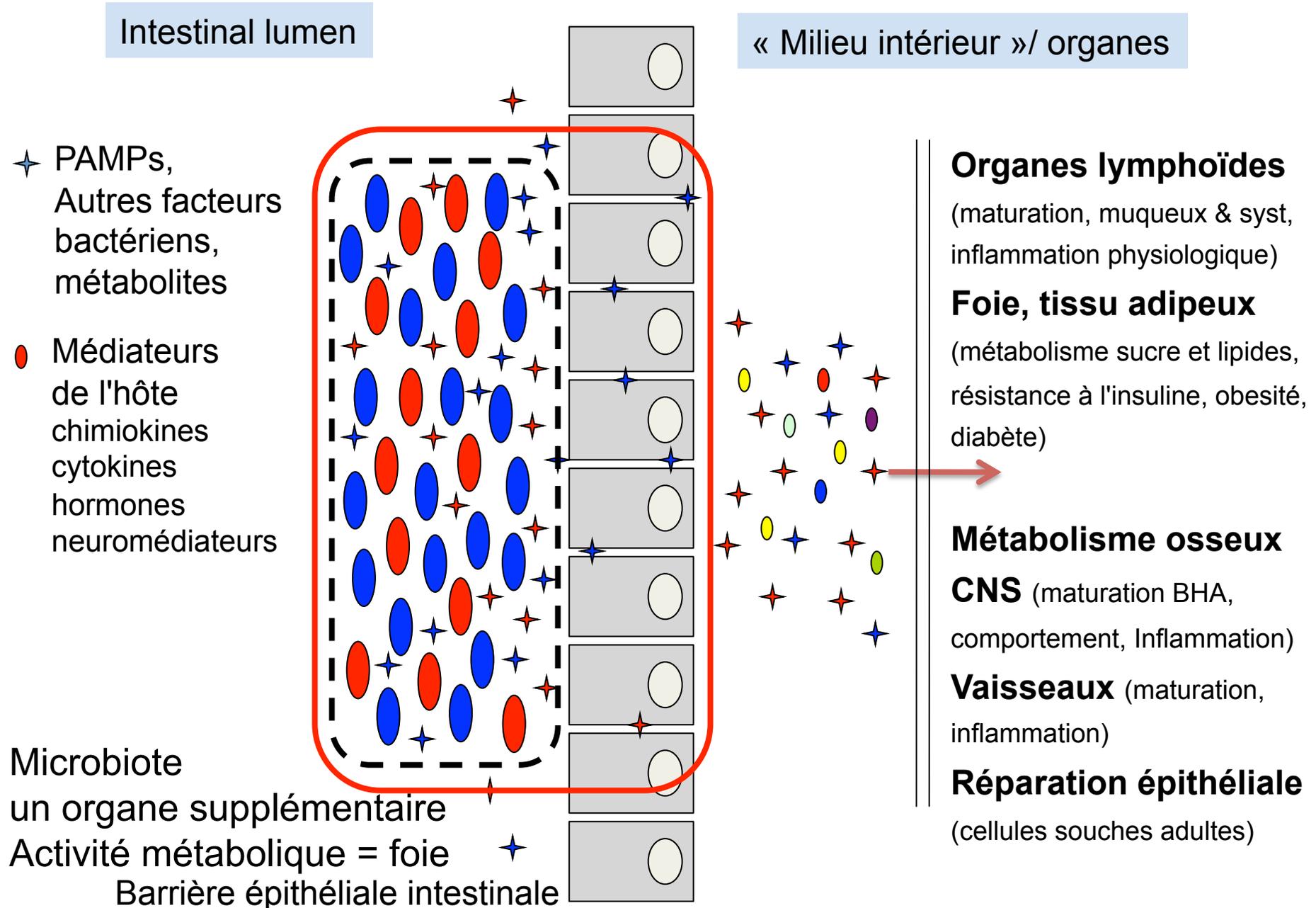


COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Frontières de la symbiose hôte-microbiote: *terra incognita* ?



Touche pas à mon (micro)biote ?

L'espèce humaine et ses ancêtres ont co-évolué avec un microbiote/microbiome

L'existence d'un "core microbiome" chez l'ensemble des individus indique que ce microbiote a conféré un avantage sélectif (Blaser M & Falkow S. 2009. Nat Rev Microbiol)

Certains de ces microorganismes – pathobiotés - ont un potentiel pathogène. Certes...

Mais les grands équilibres façonnés par la co-évolution contrôlent leurs effets délétères potentiels grâce à une contrebalance par des microorganismes symbiotés mutualistes, les cantonnant – entre autre – dans un rôle d'inducteurs et de régulateurs des réponses immunitaires (réponses Th1, Th17, etc...)

Analogie avec les parasites portés chroniquement (*Giardia intestinalis* et helminthes): induction de réponse Th2 par les helminthes.

Touche pas à mon (micro)biote ?

La perte de microorganismes clés de ces équilibres ancestraux (et des pathogènes...) a créé une situation favorable = hygiène

Cette perte semble inversement avoir créé ou facilité les conditions de survenue d'une pathologie "post-moderne" largement marquée par une rupture de l'homéostasie de l'inflammation: asthme/atopie, MICI, obésité...

Hypothèse hygiéniste

Inversement, des situations contemporaines nous rappellent ce que devaient être les conséquences physiologiques du manque d'hygiène chez l'homme "pré-moderne"

Entéropathie Environnementale Pédiatrique

L'hypothèse hygiéniste

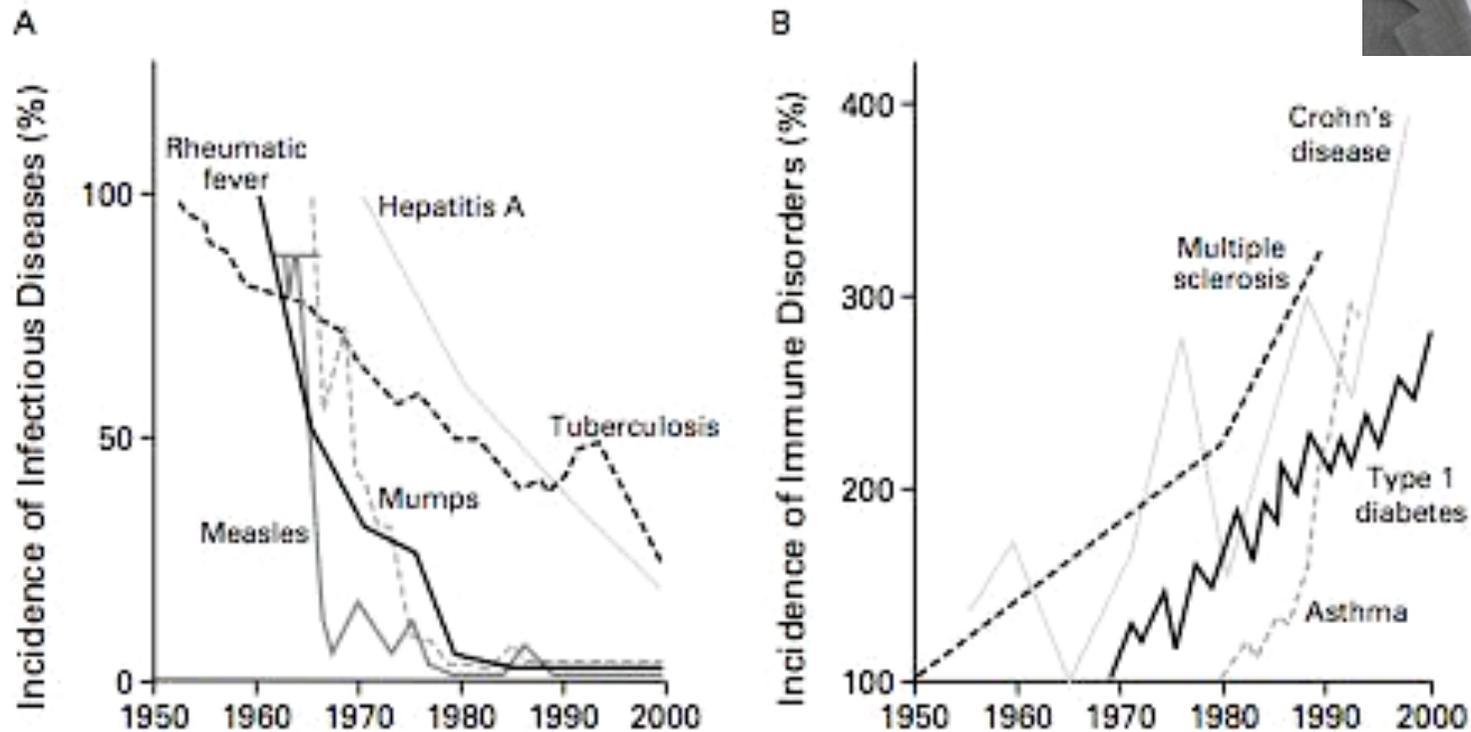


Figure 1. Inverse Relation between the Incidence of Prototypical Infectious Diseases (Panel A) and the Incidence of Immune Disorders (Panel B) from 1950 to 2000.

In Panel A, data concerning infectious diseases are derived from reports of the Centers for Disease Control and Prevention, except for the data on hepatitis A, which are derived from Joussemet et al.¹² In Panel B, data on immune disorders are derived from Swarbrick et al.,¹⁰ Dubois et al.,¹¹ Tuomilehto et al.,¹⁴ and Pugliatti et al.¹⁵

Touche pas à mon (micro)biote ?

Un paradoxe contemporain à méditer: "Le Nord et le Sud"



Antibiotique chez le nourrisson,
obésité chez l'enfant



Microbiote et malnutrition,
Entéropathie Environnementale Pédiatrique

La rencontre avec le microbiote, un événement clé pour la santé future de l'enfant ? Epidémiologie

Des nourrissons exposés aux antibiotiques dans les premiers six mois de leur existence montrent une augmentation de 22 % du risque d'obésité à un âge plus avancé, possiblement parce que l'antibiothérapie élimine des espèces bactériennes essentielles à l'équilibre nutritionnel (Trasande L et al. 2013. Infant antibiotic exposure and early-life body mass. Int J Obes, 37:16-23)

L'utilisation d'antibiotiques à doses subthérapeutique est une pratique de longue date chez le bétail jeune avec pour résultat une optimisation du rendement alimentaire et une accélération de la croissance. Mécanismes ? Ratio développement/anabolisme protidique/adiposité ?

La rencontre avec le microbiote, un événement clé pour la santé future de l'enfant ? Expérimentation

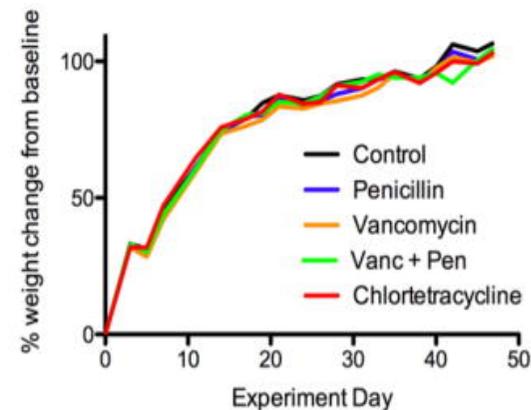
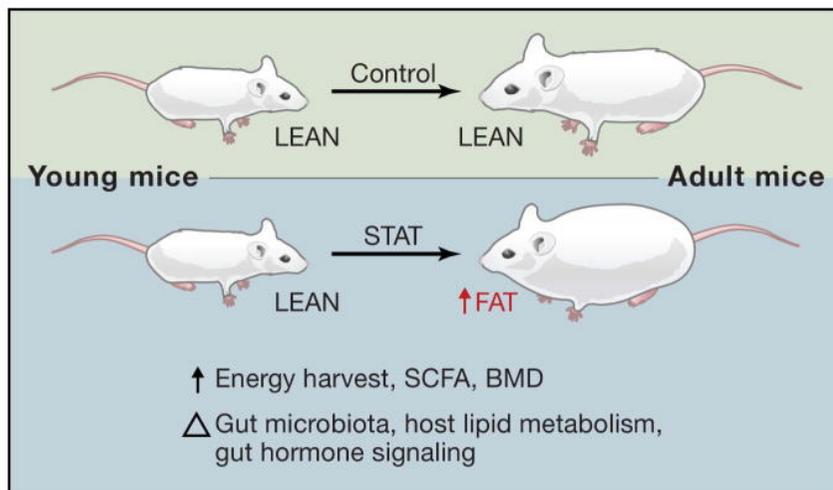
Traitement antibiotique à doses subthérapeutiques (STAT) chez des souris pendant 7 semaines.

Effet minimal d'augmentation du poids. Croissance accélérée pendant la première semaine et augmentation de la minéralisation osseuse après 3 semaines

Augmentation de la masse grasseuse (adiposité) et d'un certain nombre d'hormones impliquées dans le métabolisme des lipides

Peu/pas d'effet sur la densité microbienne. "Shift" net de populations bactériennes avec augmentation du rapport Firmicutes sur Bacteroidetes avec deux antibiotiques (Péni + Vanco) et avec la chlortétracycline.

Que "cachent" ces changements d'équilibres en terme d'espèces individuelles éventuellement responsables de l'effet biologique ? "Imprinting" (épigénétique) ?

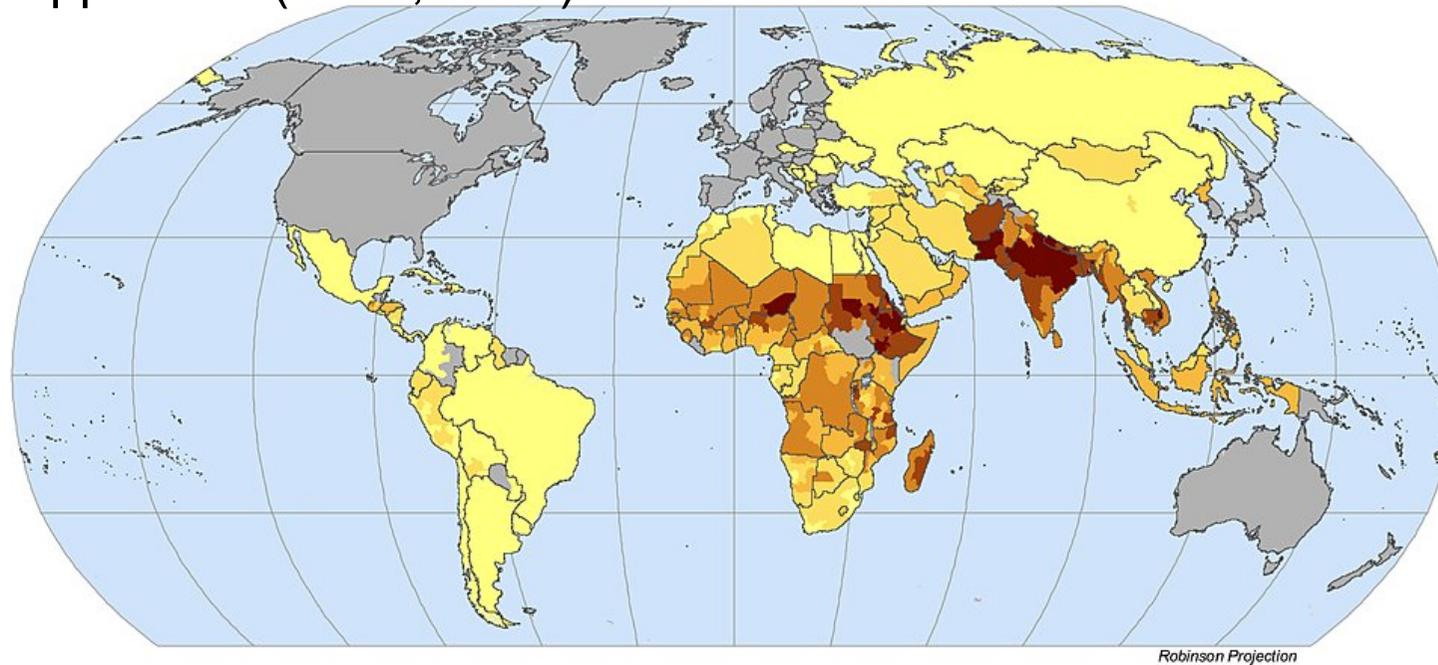


Cho E et al. 2013. Cell Metab



La "ceinture" de la malnutrition pédiatrique

La malnutrition affecte 18 % des enfants de moins de 5 ans sur la planète et rend compte de 1/3 de la mortalité infantile dans les pays en développement (OMS, 2010).



The World

By Subnational Administrative Level

Measures of Poverty

Child Malnutrition

Children are defined as underweight if their weight-for-age z-scores are more than two standard deviations (2 SD) below the median of the NCHS/CDC/WHO International Reference Population.



Copyright 2005, The Trustees of Columbia University in the City of New York.
Source: Center for International Earth Science Information Network (CIESIN),
Columbia University. Global subnational rates of child underweight status; maps and
and further documentation available at: <http://www.ciesin.columbia.edu/povmap>

Percent of Children Age 0-5 Underweight

< 10.1

10.1 - 20.0

20.1 - 30.0

30.1 - 40.0

40.1 - 50.0

50.0 <

No Data

National Boundary

Subnational boundaries have been removed from countries for clarity.



This document is licensed under a
Creative Commons 2.5 Attribution License
<http://creativecommons.org/licenses/by/2.5/>

Malnutrition pédiatrique, conséquences

La malnutrition se manifeste par un dépérissement chiffré par un score "poids/taille" permettant de classer les enfants en "malnutrition modérée" (-2 à -3 SD) et "malnutrition sévère" (> 3 SD)

A l'extrême, le Kwashiorkor (oedème nutritionnel) est une forme de malnutrition extrême marquée par des oedèmes bilatéraux, une dermatite et des perturbations sévères des fonctions hépatiques

La pathogénèse du Kwashiorkor est rapporté à un déficit d'apport protidique et vitaminique, mais d'autres causes sont aussi évoquées (Ahmed T et al. 2009. Indian J Med Res)

La malnutrition, sur le long terme, induit un trépied délétère qui va affecter la vie d'adolescent et d'adulte:

- Retard de croissance
- Infections récurrentes ("cercle vicieux de la malnutrition)
- Retard cognitif

Malnutrition pédiatrique, conséquences

Ces anomalies s'installent très tôt (2 premières années de la vie) et c'est dans cette période que la malnutrition doit être traitée pour inverser le processus de dépérissement physique et cognitif (Ahmed T et al. 2009. Nutr Rev)

Retard cognitif mal évalué. Le cerveau de l'enfant est extrêmement plastique dans les deux premières années.

40 000 synapses formées par seconde ! En prévision de la phase d'acquisition cognitive...

Microbiote et malnutrition

La malnutrition infantile ne peut pas être uniquement attribuée à l'insuffisance alimentaire (Martorell R et al. 2012. Adv Nutr)

La renutrition des enfants sévèrement dénutris dans les régions très défavorisées (Afrique sub-saharienne) est insuffisante pour améliorer leur statut nutritionnel, à moins qu'ils ne recouvrent un microbiote normal (Smith MI et al. 2013. Gut microbiotas in Malawyan twin pairs discordant for kwashiorkor. Science, 339:548-554)

Relation microbiote-Kwashiorkor

Afin d'éliminer les paramètres génétiques du Kwashiorkor pour se centrer sur les paramètres environnementaux/nutritionnels, une étude a été réalisée au Malawi sur 317 paires de jumeaux (15 % homozygotes) avant trois ans (Smith MI et al. 2013. Science)

- 50 % sont demeurés concordants pour une absence de malnutrition
- 7 % ont développé de façon concordante une malnutrition sévère
- 43 % ont développé un profil discordant de normonutrition vs un état de malnutrition modérée à sévère.

Enfants malnutris immédiatement renutris par un mélange à haute valeur nutritionnelle (RUTF = Ready-to-Use Therapeutic Food)

- 9 paires contrôle et 17 paires discordantes sélectionnées pour étude du microbiote fécal.

La trajectoire de construction du microbiote était clairement différente chez les enfants s'orientant vers la malnutrition sévère par rapport aux contrôles, même si une "signature" microbiologique du Kwashiorkor n'a pu être établie.

L'administration de RUTF s'est montrée insuffisamment et transitoirement efficace sur la malnutrition et sur les anomalies du microbiote.

La colonisation de souris gnotoxéniques soumises à un régime alimentaire de "type Malawi" par les selles des enfants présentant un Kwashiorkor en comparaison de selles d'enfants sains et d'animaux nourris par un régime habituel, entraînait une perte massive de poids en 3 semaines (- 30 %)

Couple alimentation-microbiote...

Effet d'épisodes répétés de diarrhée sur la courbe de croissance des enfants atteints de diarrhées récurrentes



Environnement caractéristique des enfants en région d'endémie d'infections entériques

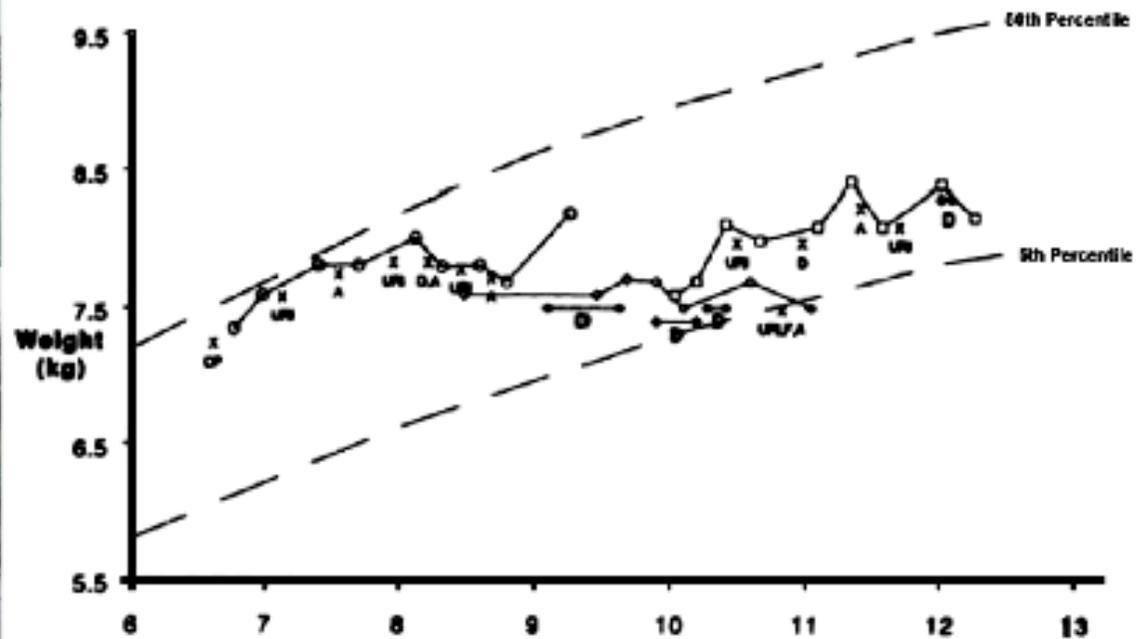
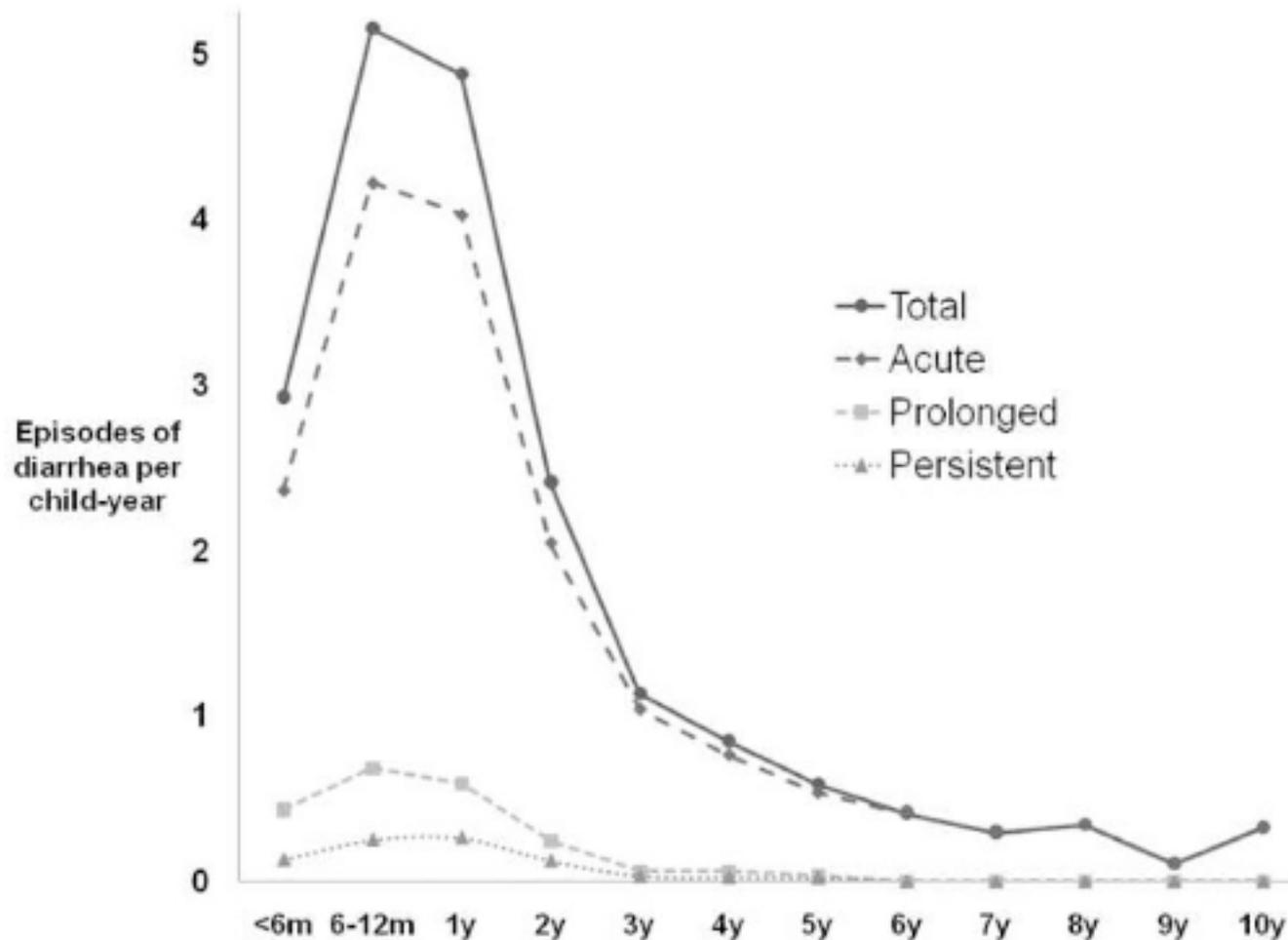


Figure 1. Effects of repeated diarrheal episodes on childhood growth curves

A Illustrative case of a child in Guatemala, from Mata (1978).¹⁵ B Three illustrative cases from a group of 6–21-month-old girls in Pacatuba, Ceara, Brazil, from Leslie and de Souza (1996).¹⁷

Values on the vertical axes are weight in kg; values on the horizontal axes are age in months. D = duration of diarrheal illness

La diarrhée infantile prédomine avant deux ans



Dans certains pays (Afrique / Madagascar) :

> 12 épisodes de diarrhée/an/enfant

> 15 % de la vie de l'enfant < 5 ans

Diarrhées sévères = 15-34 % de la mortalité pédiatrique < 5 ans

Effets d'infections entériques récidivantes, chroniques sur le développement staturo-pondéral et psycho-moteur de l'enfant

Retard de croissance moyen de 8,2 cm à 7 ans chez les enfants ayant souffert de diarrhées récurrentes/chroniques ou de parasitoses intestinales sévères (Moore SR, Int J Epidemiol, 2001)

Anomalies profondes et durables de l'adaptation, de la cognition et des performances scolaires:

- Les enfants ayant souffert dans les deux premières années de diarrhées récidivantes peuvent présenter jusqu'à 10 points de diminution de QI et 12 mois de retard scolaire (Lorntz B & coll, Pediatr Infect Dis, 2006; Niehaus MD et al, Am J Trop Med Hyg, 2002)
- Des pathogènes comme EAgEC et *Cryptosporidium* spp peuvent affecter sévèrement le développement staturo-pondéral sans survenue de diarrhée (Checkley W & coll, Am J Epidemiol, 1998; Steiner TS & coll, J Infect Dis, 1998)

Le cercle vicieux des infections entériques répétées entraînant malnutrition et retard staturo-pondéral voire psycho-moteur, et la malnutrition elle même facilitant la survenue de diarrhées récidivantes doit être interrompu (Guerrant RL & coll; Am J Trop Med Hyg, 1992)

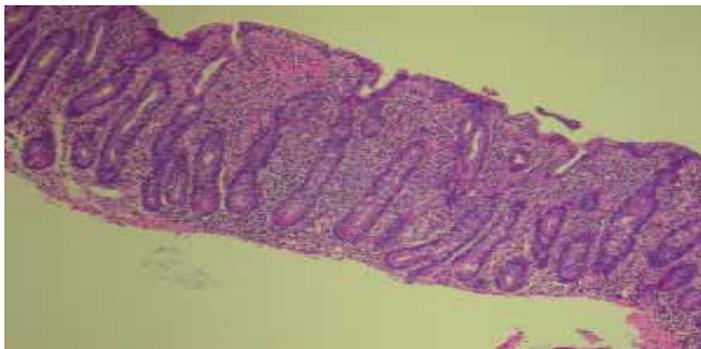
De la diarrhée récidivante à l'Entéropathie Environnementale Pédiatrique (EEP)

Atrophie villositaire

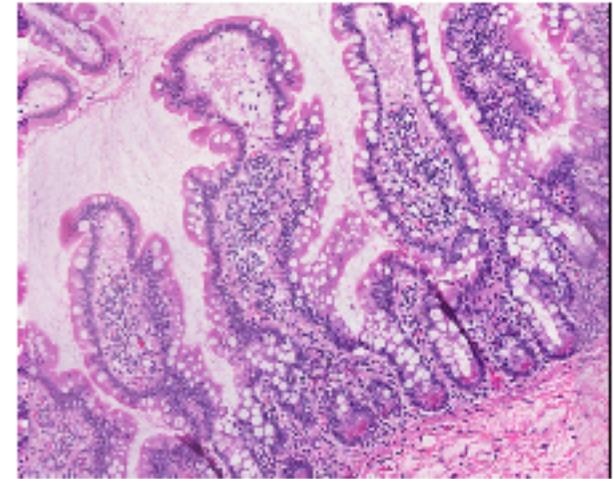
Infiltrat inflammatoire de la lamina propria
infiltration par des cellules immunitaires
(lymphocytes Th1 producteurs d'IFN-gamma)

Pas de pathogène unique

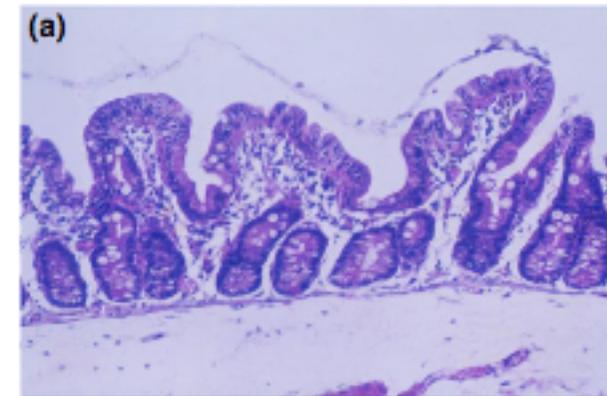
Prolifération bactérienne dans la lumière de l'intestin grêle



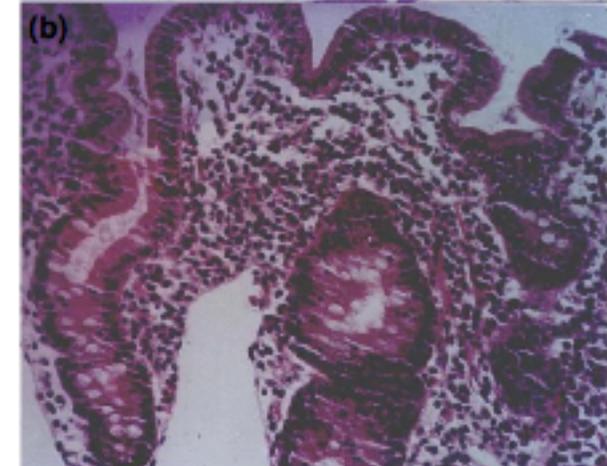
Intestin normal



Atrophie villositaire



Inflammation de la lamina propria



Performance of rotavirus vaccines in developed and developing countries

Victoria Jiang, Baoming Jiang, Jacqueline Tate, Umesh D. Parashar and Manish M. Patel*

National Center for Immunizations and Respiratory Diseases; Centers for Disease Control and Prevention; Atlanta, GA USA

Key words: rotavirus, vaccines, immunization, vaccination, diarrhea, gastroenteritis

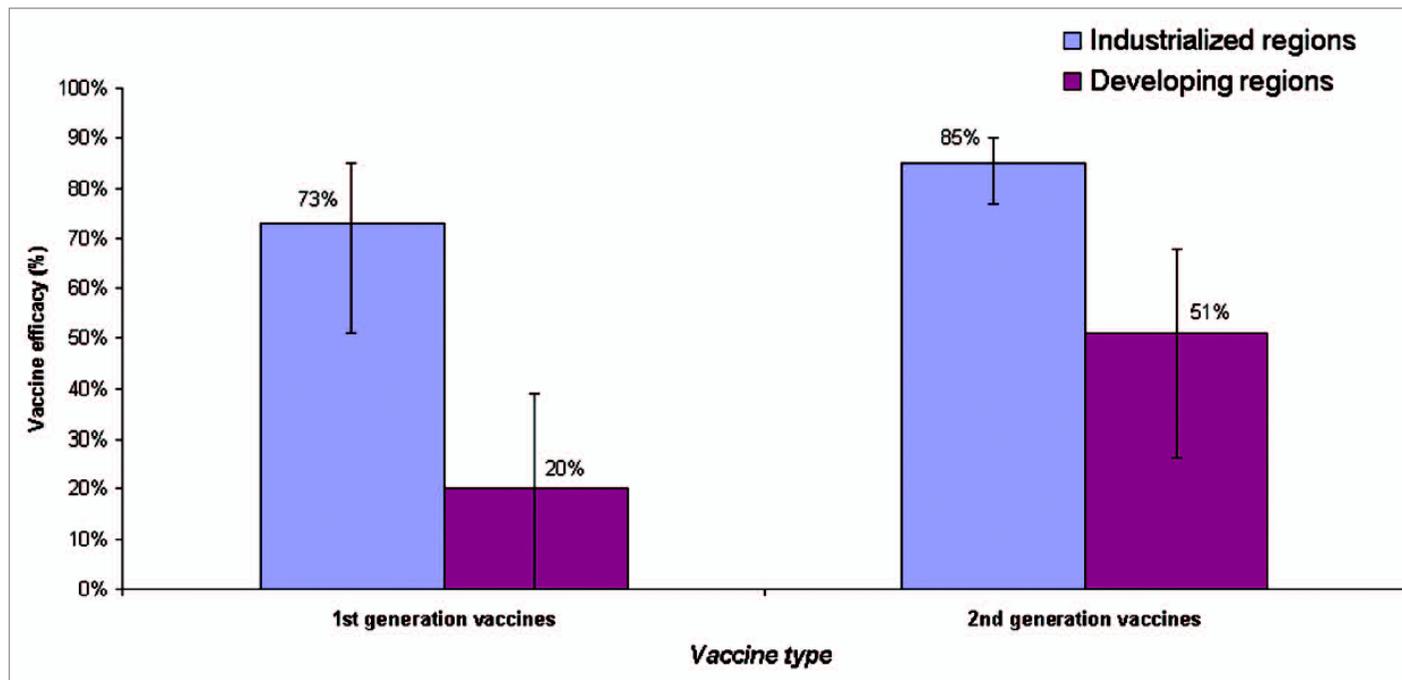


Figure 1. Pooled estimates of efficacy against severe rotavirus disease by income settings for first and second generation rotavirus vaccines. These estimates are the pooled estimates and 95% confidence limits are generated from studies outlined in Tables 2 and 3 (refer to Methods).

**Diminution d'efficacité: - sélection de souches G2P ?
- entéropathie environnementale ?**

Microbiote et maladies allergiques

L'immunopathologie des maladies atopiques, asthme, eczéma, commence à être bien comprise.

Pas de consensus par contre sur la nature des mécanismes immunologiques pouvant expliquer l'augmentation soutenue de l'incidence des maladies atopiques

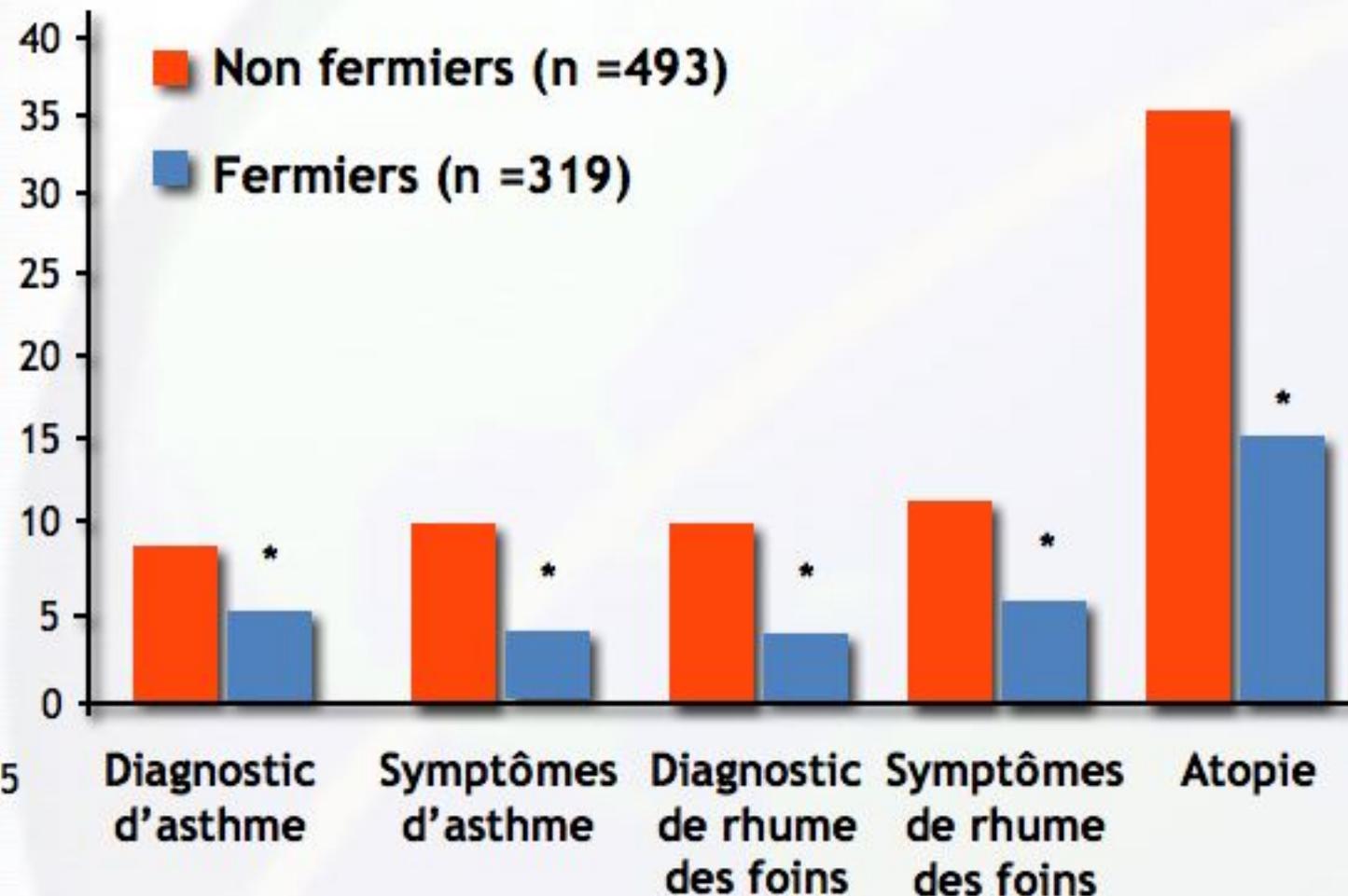
La pollution, en particulier urbaine (microparticules), est certainement un facteur important. Place pour l'"hypothèse hygiéniste" ?

Des données essentiellement expérimentales suggèrent un rôle pour le microbiote (intestinal)

Le changement de microbiote ("post-moderne") auquel est exposé l'enfant après sa naissance, caractérisé entre autre par une diminution de diversité, en particulier une perte de pathobiotiques/pathogènes (peut être aussi de genres bactériens régulateurs).

Dans ce contexte, le système immunitaire génère des réponses d'hypersensibilité aux allergènes.

Prévalence de l'asthme, du rhume des foins et de l'atopie chez les enfants de fermiers dans l'étude ALEX



Milieu agricole protecteur et non environnement rural-non urbain

Les enfants exposés au milieu agricole présentent une prévalence d'allergies plus faible que leurs homologues vivant dans les mêmes zones rurales mais qui ne sont pas exposés au milieu agricole

Ceci diminue l'importance de l'impact de la pollution urbaine et met en évidence le rôle actif de l'environnement agricole dans la protection contre l'atopie

Bien que plus controversé, cet effet semble également être retrouvé pour l'asthme, particulièrement pour l'asthme atopique

Des différences de méthodologies entre les études rendent les comparaisons difficiles

EMBO Rep. 2012 May 1;13(5):440-7. doi: 10.1038/embor.2012.32.

Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma.

Russell SL, Gold MJ, Hartmann M, Willing BP, Thorson L, Wlodarska M, Gill N, Blanchet MR, Mohn WW, McNagny KM, Finlay BB.

Source

Department of Microbiology & Immunology, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada.

Abstract

Allergic asthma rates have increased steadily in developed countries, arguing for an environmental aetiology. To assess the influence of gut microbiota on experimental murine allergic asthma, we treated neonatal mice with clinical doses of two widely used antibiotics--streptomycin and vancomycin--and evaluated resulting shifts in resident flora and subsequent susceptibility to allergic asthma. Streptomycin treatment had little effect on the microbiota and on disease, whereas vancomycin reduced microbial diversity, shifted the composition of the bacterial population and enhanced disease severity. Neither antibiotic had a significant effect when administered to adult mice. Consistent with the 'hygiene hypothesis', our data support a neonatal, microbiota-driven, specific increase in susceptibility to experimental murine allergic asthma.



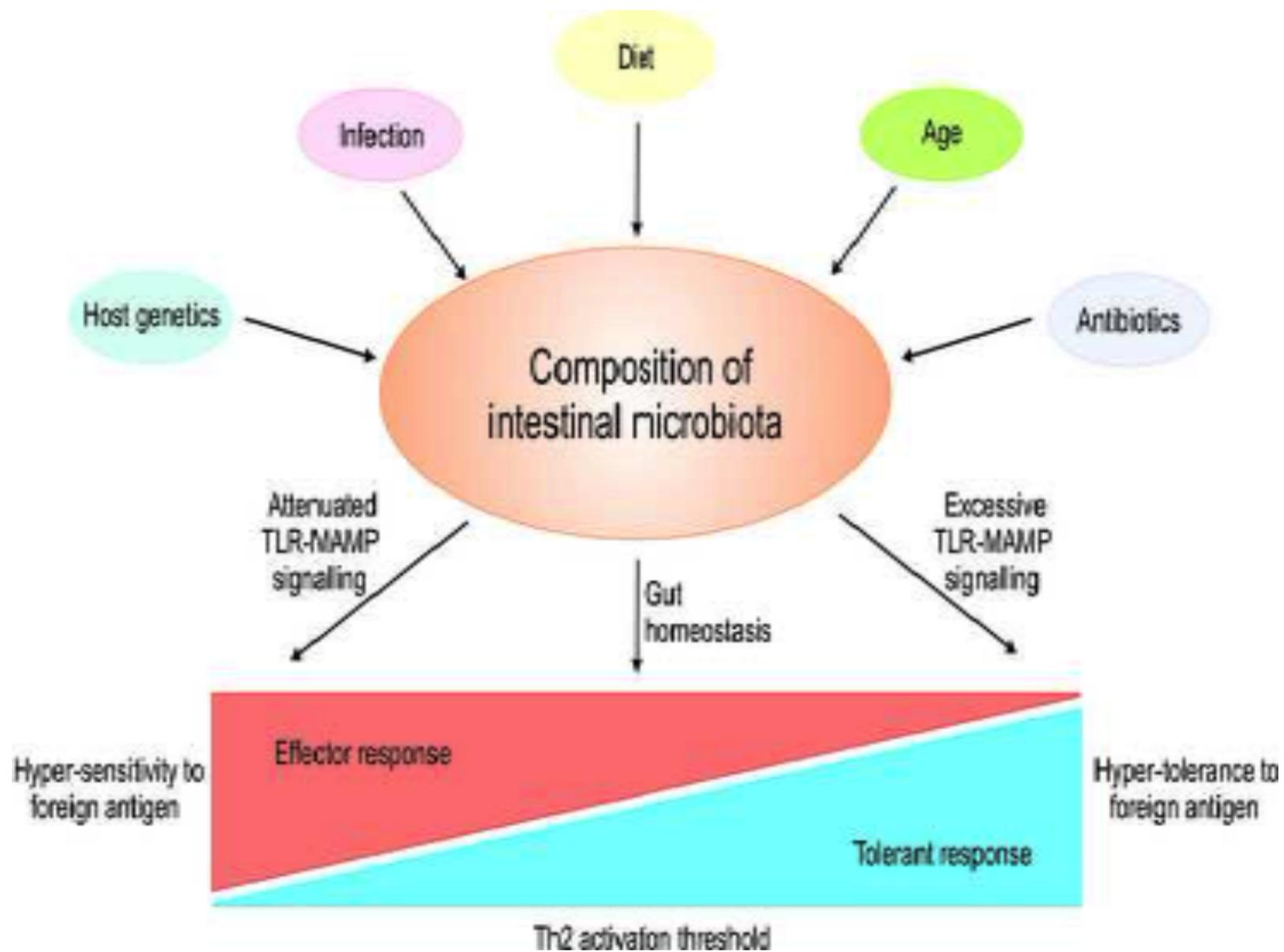
Helicobacter pylori infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells

Isabelle C. Arnold,¹ Nina Dehzad,² Sebastian Reuter,² Helen Martin,² Burkhard Becher,³ Christian Taube,² and Anne Müller¹

¹Institute of Molecular Cancer Research, University of Zürich, Zürich, Switzerland. ²III. Medical Clinic, Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany.

³Institute of Experimental Immunology, University of Zürich, Zürich, Switzerland.

Atopic asthma is a chronic disease of the airways that has taken on epidemic proportions in the industrialized world. The increase in asthma rates has been linked epidemiologically to the rapid disappearance of *Helicobacter pylori*, a bacterial pathogen that persistently colonizes the human stomach, from Western societies. In this study, we have utilized mouse models of allergic airway disease induced by ovalbumin or house dust mite allergen to experimentally examine a possible inverse correlation between *H. pylori* and asthma. *H. pylori* infection efficiently protected mice from airway hyperresponsiveness, tissue inflammation, and goblet cell metaplasia, which are hallmarks of asthma, and prevented allergen-induced pulmonary and bronchoalveolar infiltration with eosinophils, Th2 cells, and Th17 cells. Protection against asthma was most robust in mice infected neonatally and was abrogated by antibiotic eradication of *H. pylori*. Asthma protection was further associated with impaired maturation of lung-infiltrating dendritic cells and the accumulation of highly suppressive Tregs in the lungs. Systemic Treg depletion abolished asthma protection; conversely, the adoptive transfer of purified Treg populations was sufficient to transfer protection from infected donor mice to uninfected recipients. Our results thus provide experimental evidence for a beneficial effect of *H. pylori* colonization on the development of allergen-induced asthma.



Un axe microbiote-intestin-cerveau (SNC/SNE) ?

De nombreuses données indiquent que le microbiote intestinal communique avec le Système Nerveux Central.

Cette communication peut emprunter plusieurs canaux:

- Neurologiques
- Endocrines
- Immunitaires
- Le rôle direct de produits microbiens (PAMP, SCFA, autres...) n'a pas été suffisamment exploré.

Les effets de cette communication peuvent porter sur plusieurs fonctions, dépendant en particulier de l'âge de l'individu:

- Phases finales du développement du SNS en période post natale
- Fonctions cérébrales et comportement tout au long de la vie, en particulier: cognition/mémoire, anxiété, humeur, douleur

Le concept "microbiote-intestin-cerveau" porte de possibles surprises et des applications thérapeutiques, particulièrement en psychiatrie

Deux problèmes:

La complexité des études cliniques

La validité des modèles animaux, en particulier murins

Systeme nerveux entérique (SNE)

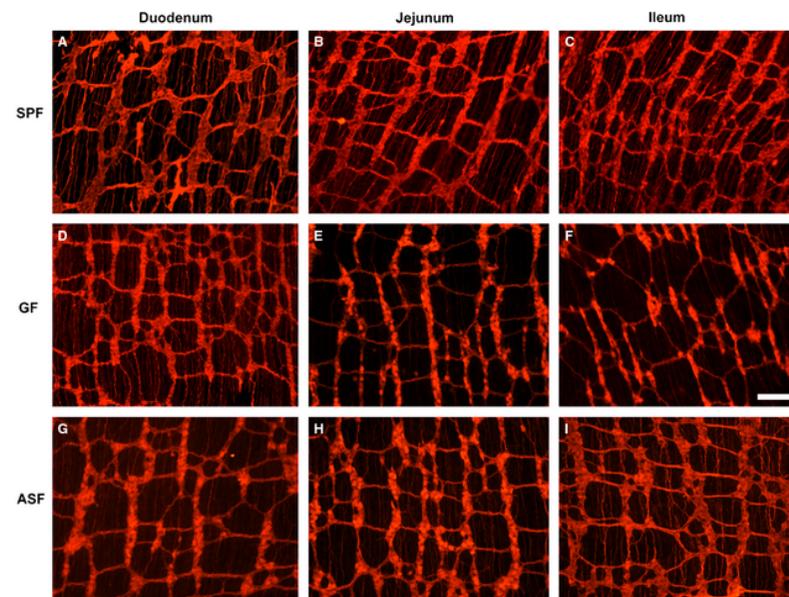
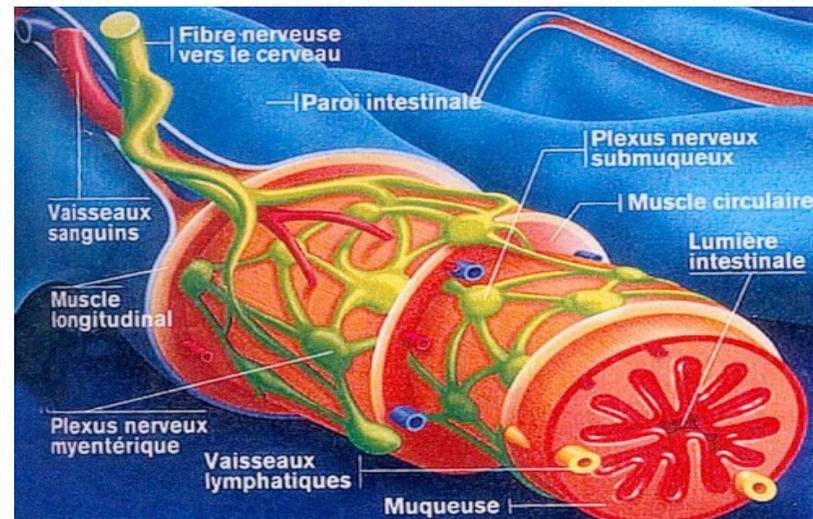
Le SNE est essentiel pour le fonctionnement coordonné du système gastrointestinal.

Le SNE suit un programme de développement durant la période foetale, mais sa plasticité persiste dans la période post-natale au moment de l'installation du microbiote.

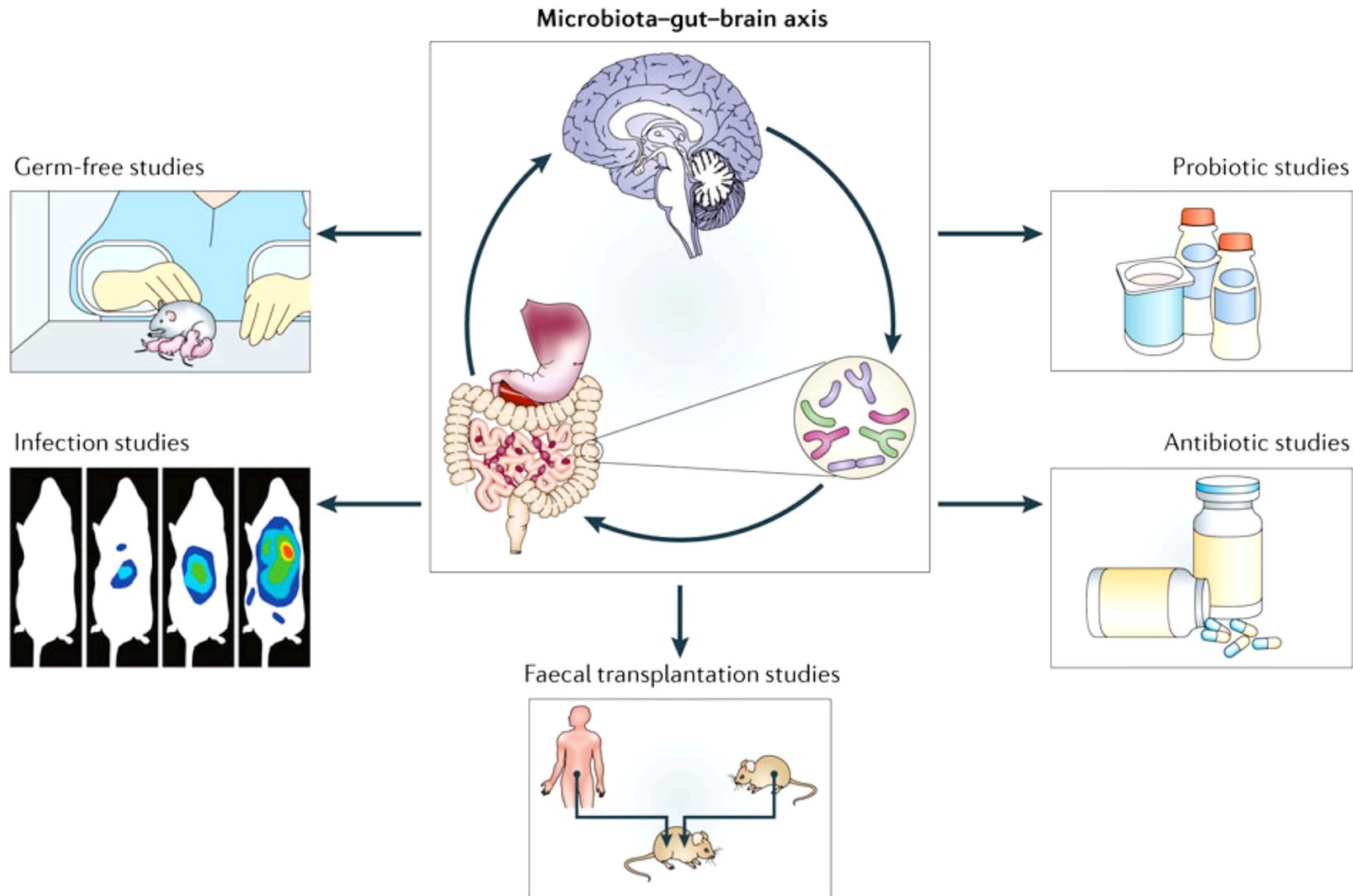
Le microbiote intestinal influence le développement post-natal du SNE.

- Evidence morphologique = plexus myoentériques immatures chez souris axéniques

- Evidence fonctionnelle = diminution de la fréquence et de l'amplitude des contractions musculaires entériques.



Stratégies pour étudier le rôle de l'axe microbiote-intestin-cerveau



Cryan JF & Dinan TG. 2012. Nat Rev Neurosci

Stratégies pour étudier le rôle de l'axe microbiote-intestin-cerveau

Les souris axéniques peuvent être utilisées pour évaluer jusqu'à quel point le microbiote est important pour assurer le développement/maturations des fonctions du système nerveux central (SNC). La signification de ces données par rapport à l'homme est cependant difficile compte tenu de l'absence de situations équivalentes.

Les souris axéniques permettent aussi d'étudier l'impact d'une entité microbiologique (espèce isolée ou collection d'espèces, probiotiques ou flore suspectée d'être pathogène chez l'homme = transplantation fécale/humanisation) sur les fonctions du SNC.

Les antibiotiques peuvent générer des fenêtrés sans microbiote. A interpréter avec prudence du fait de la neurotoxicité de nombreux antibiotiques utilisés à forte dose.

Normal gut microbiota modulates brain development and behavior

Rochellys Diaz Heijtz^{a,b,1}, Shugui Wang^c, Farhana Anuard, Yu Qiana^b, Britta Björkholm^d, Annika Samuelsson^d, Martin L. Hibberd^c, Hans Forsberg^{b,e}, and Sven Pettersson^{c,d,1}

Departments of ^aNeuroscience, and ^dMicrobiology, Cell and Tumor Biology, Karolinska Institutet, 171 77 Stockholm, Sweden; ^bStockholm Brain Institute, 171

77 Stockholm, Sweden; ^cGenome Institute of Singapore, 02-01 Genome 138672, Singapore; and ^eDepartment of Women's and Children's Health, Karolinska

Institutet, 171 76 Stockholm, Sweden

PNAS | February 15, 2011 | Vol 108 | No7 | 3047-3052



Le microbiote intestinal module développement cérébral et comportement

Mesures de l'activité motrice et de du niveau d'anxiété de souris:

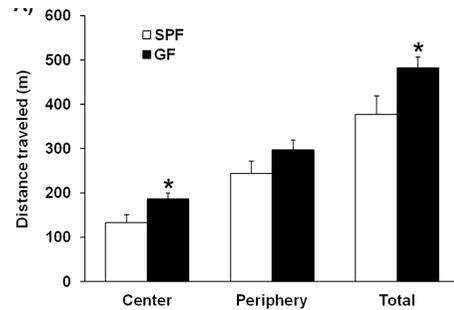
1 – Les nouveaux-nés axéniques ont une activité motrice accrue et un comportement anormal avec diminution du niveau d'anxiété et augmentation des conduites à risque en comparaison de souris conventionnelles SPF.

2 – Ce phénotype comportemental anormal est associé à l'altération de l'expression de gènes impliqués dans la production de messagers secondaires et dans la potentialisation synaptique à long terme dans les zones du cerveau impliquées dans le contrôle moteur et dans le contrôle de l'anxiété (gyrus striatum).

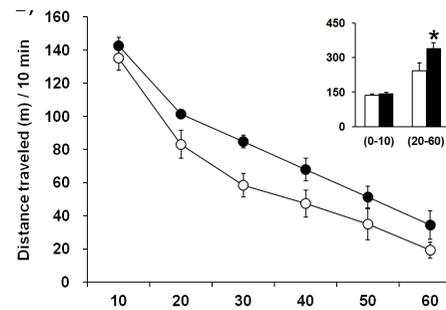
3 – Les souris axéniques précocement colonisées par une flore intestinale normale acquièrent un phénotype comportemental similaire à celui des souris SPF, incluant une réduction de l'expression de PSD-95 et de la synaptophysine dans le gyrus striatum.

Les souris axéniques ont une activité motrice accrue et montrent moins de symptômes d'anxiété que des souris SPF

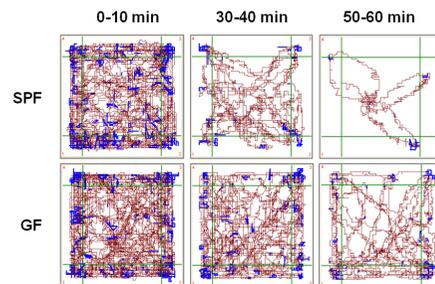
Plus grande distance parcourue et plus d'exploration du centre du champ



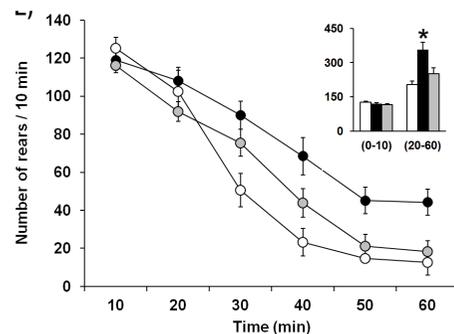
Distance parcourue par tranches de temps



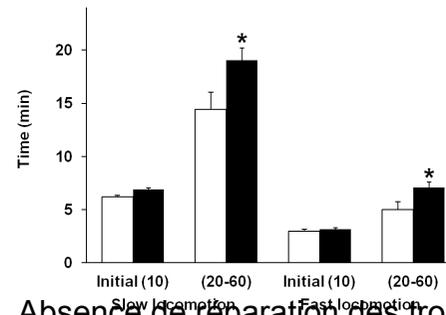
Distance parcourue/tranches de temps



Diminution de fréquence de cabrages chez les souris issues de mères GF conventionnalisées 30 jours avant fécondation



Les souris axéniques passent plus de temps en mouvements lents et rapides



Absence de réparation des troubles si la conventionalisation est effectuée après la naissance

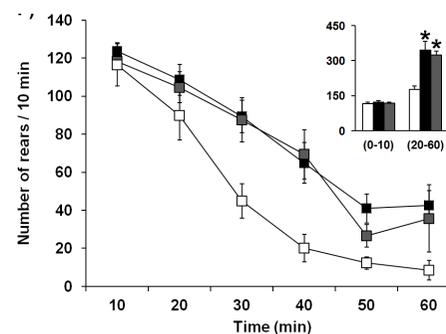


Figure 1



Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders

Elaine Y. Hsiao,^{1,2,*} Sara W. McBride,¹ Sophia Hsien,¹ Gil Sharon,¹ Embriette R. Hyde,³ Tyler McCue,³ Julian A. Codelli,² Janet Chow,¹ Sarah E. Reisman,² Joseph F. Petrosino,³ Paul H. Patterson,^{1,4,*} and Sarkis K. Mazmanian^{1,4,*}

¹Division of Biology and Biological Engineering, California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125, USA

²Division of Chemistry and Chemical Engineering, California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125, USA

³Alkek Center for Metagenomics and Microbiome Research, Baylor College of Medicine, Houston, TX 77030, USA

⁴These authors contributed equally to this work

*Correspondence: ehsiao@caltech.edu (E.Y.H.), php@caltech.edu (P.H.P.), sarkis@caltech.edu (S.K.M.)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.024>

Hsiao EY et al. 2013. Cell

Sarkis Mazmanian



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 |

Un travail récent montre une réduction des *Prevotella* chez les patients ASD (Kang DW et al. 2013. PLoS ONE)

Microbiote et autisme

Hypothèse génétique de l'autisme

Autres options ou options complémentaires ?

Modèle expérimental murin reproduisant un comportement similaire à l'autisme (Autism Syndrome Disorder = ASD) dans la progéniture d'une mère ayant reçu pendant la grossesse une injection de poly(I:C) comme immunostimulant équivalent d'une infection virale = mother immune activation (MIA).

L'incidence de l'autisme est x2 chez l'homme lorsque la mère est atteinte de Lupus érythémateux disséminé = situation de MIA en médecine humaine (American College of Rheumatology, 2013).

Microbiote et autisme

Les symptômes d'ASD/MIA apparaissent dans le contexte d'une modification de composition du microbiote intestinal = dysbiose, de modifications des métabolites reflétant cette dysbiose et d'une perméabilité de la barrière intestinale:

Modification de 8 % des métabolites bactériens dosés dans les selles

Augmentation de métabolites sériques (4-éthylphénylesulfate/4-EPS x 46 !)

Les symptômes sont améliorés par *Bacteroides fragilis*, de même que la fuite intestinale et les marqueurs métabolomiques (4-EPS normalisé)

La production du 4-EPS semble être assurée par le microbiote lui-même. 4-EPE est apparenté au p-crésol généralement considéré comme un biomarqueur associés à l'autisme (Persico AM & Napolloni V. 2013. Teratol)

Schizophrénie et dépression ont aussi été associés à MIA (Knight JC. 2007. Mol Psychiatrie)

Réalité d'un axe microbiote-intestin-cerveau: autres évidences récentes

La douleur viscérale dans les modèles expérimentaux de syndrome du colon irritable est dépendante de la composition du microbiote (Cryan JF & Divan TG. 2012. Nat Rev. Neurosciences)

Les souris TLR5^{-/-} deviennent obèses du fait de l'installation d'une dysbiose qui n'agit pas par une augmentation de capacité d'extraction calorique, mais par une augmentation de l'appétit (Vijay-Kumar M et al. 2010. Science). Nécessité de progresser dans la composante non nutritionnelle et inflammatoire de l'obésité (Manco M et al. 2012. Front Cell Infect Microbiol)

Dans un modèle murin de sclérose en plaque (Encéphalite Expérimentale Autoimmune), la démyélinisation est très atténuée après injection du peptide MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein) en adjuvant complet de Freund (CFA) chez les souris axéniques (Lee YK et al. 2011. PNAS; Berer K et al. 2011. Nature)

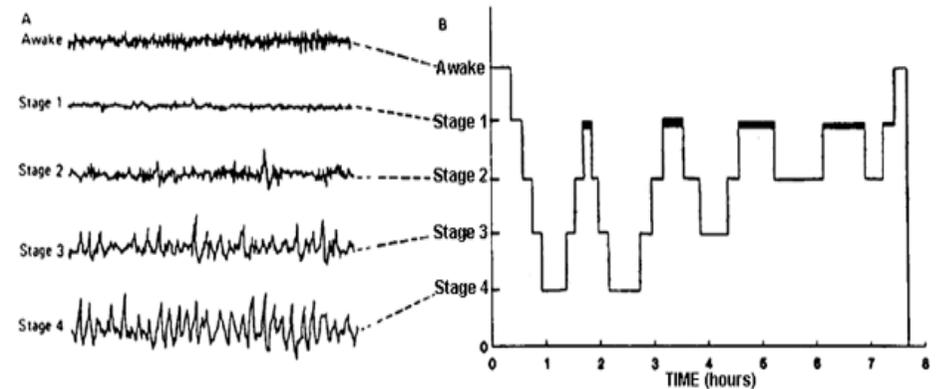
L'impact de la présence du microbiote sur anxiété et la sociabilité a aussi été démontré chez la souris (Collins SM et al. 2013. Curr Opin Microbiol)

Chez l'homme, parmi de nombreuses études, un travail récent a montré l'impact de la consommation de lait fermenté par des probiotiques sur l'état émotionnel (Tillisch K et al. 2013. Gastroenterology)

Mécanismes potentiels de la signalisation dans l'axe microbiote-intestin-cerveau

- Activation du système immunitaire
- Activation du nerf vague (X)
- Métabolisme du tryptophane. Précurseur de nombreux médiateurs dont la sérotonine. Régulation de l'orientation des pathways. Impact du microbiote sur le métabolisme de la Kyurénine (Clarke G et al. 2009. BMC Gastroenterol)
- Métabolites microbiens de substrats présents dans la lumière intestinale/colique: sels biliaires, choline, SCFA qui ont des propriétés neuroagonistes (MacFabe DF et al. 2011. Behav Brain Res; Gundersen BB et al. 2009. Neuropharmacology)
- Neuromédiateurs microbiens: certaines espèces bactériennes produisent des neuromédiateurs. *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* produisent du GABA, *Lactobacillus* de l'Acétylcholine, *E. coli* et *Bacillus* de la Dopamine, *Candida*, *Escherichia*, *Streptococcus*, *Enterococcus* produisent de la Sérotonine (Lyte M. 2011. Bioassays)
Le microbiote régule aussi le niveau d'expression des récepteurs aux cannabinoïdes dans l'intestin (Forsythe P & Kunze WA. 2012. Cell Mol Life Science)
- Polyosides bactériens et composants de la paroi surtout vus actuellement comme systèmes de protection dans l'intestin. PGN ??

Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol
253: R646-R654, 1987

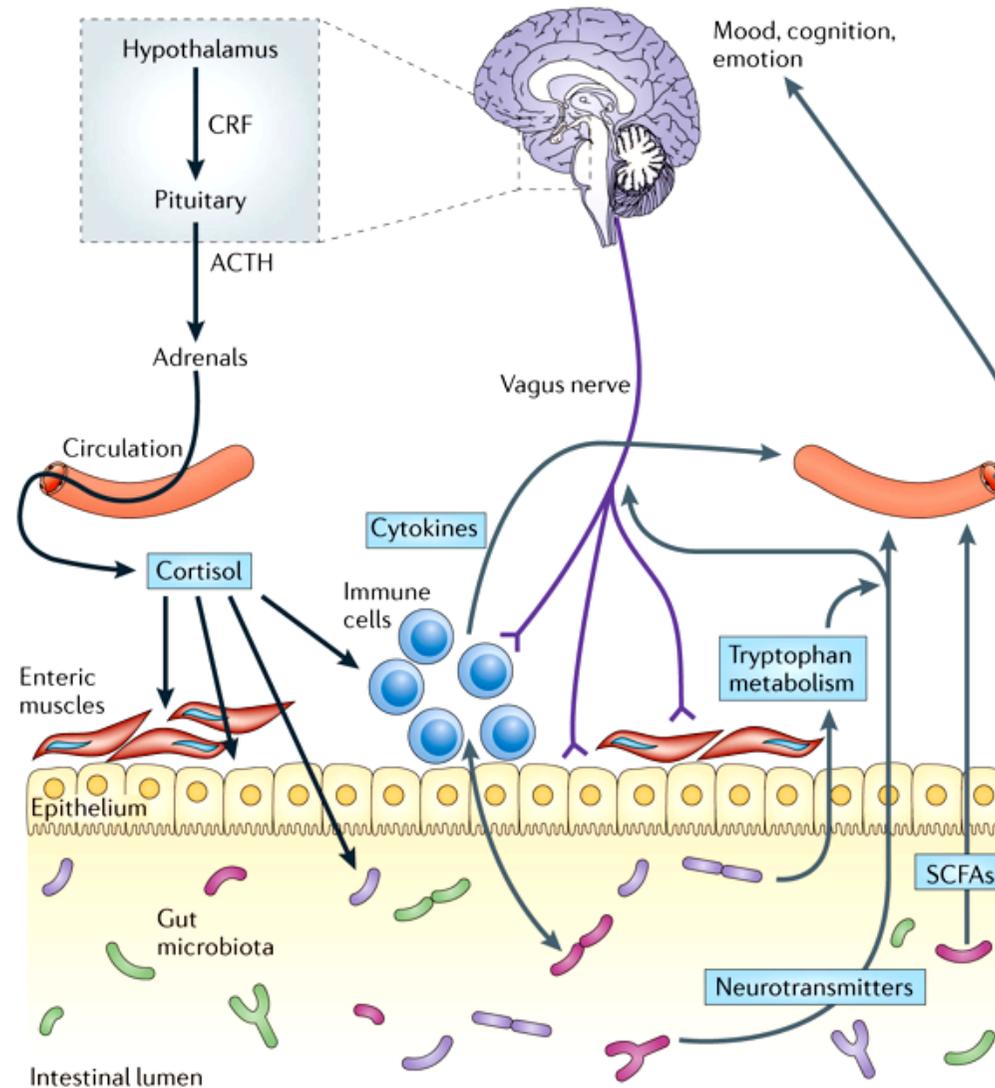


Enhancement of quiet sleep in rabbit neonates by muramyl dipeptide

D. Davenne and J. M. Krueger

Department of Physiology and Biophysics, University of Tennessee, Memphis 38163. Muramyl peptides that induce excess slow-wave sleep have been isolated from urine and brain. A synthetic analogue to those substances, muramyl dipeptide (MDP, N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine), was found to induce prolonged increases in slow-wave sleep and to increase electroencephalographic (EEG) delta-wave activity. MDP is also pyrogenic, although this activity can be separated from its somnogenic activity. To further investigate the somnogenic actions of MDP, neonatal rabbits were used in the present study. Intraperitoneal injection of 100 micrograms/kg MDP induced differential somnogenic and pyrogenic effects; from postnatal days 7-9, MDP increased duration of quiet sleep (QS, the precursor of adult slow-wave sleep) and decreased active sleep (AS) as judged by behavioral criteria. These animals were not febrile during the period of enhanced QS, nor did MDP alter EEG delta-wave activity at this age. From postnatal days 10-15, MDP induced prolonged (6 h) increases in duration of QS; both behavioral and EEG criteria were used at this age to determine duration of QS and AS. Maximum MDP-induced effects occurred during the 2nd h, with a parallel increase in amplitudes of EEG delta-wave activity. At this age, MDP also elicited monophasic fevers and inhibition of AS, with maximum effects observed during hours 3-4 postinjection. After postnatal day 16, MDP-induced somnogenic and febrile responses were similar to those observed in adult rabbits. We conclude that the mechanisms responsible for behavioral sleep states are responsive to a sleep-promoting substance early in ontogenesis.

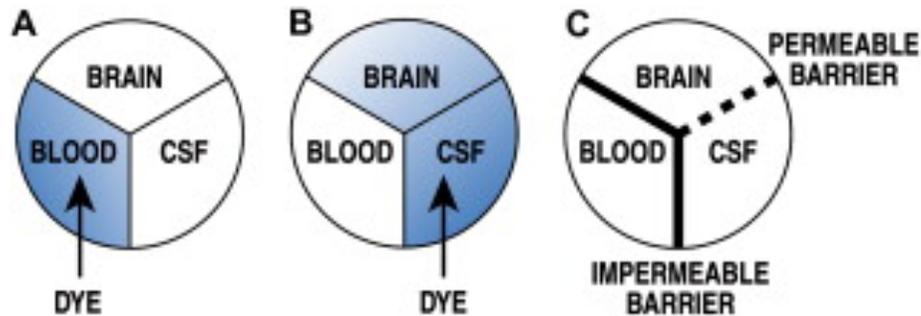
Axe microbiote-intestin-cerveau



Nature Reviews | Neuroscience

Cryan JF & Dinan TG. 2012. Nat Rev Neurosci

Historique de la barrière Hémato-encéphalique



Paul Ehrlich



Edwin Goldman



Lina Stern

- Au début du 20^{ème} siècle, Paul Ehrlich utilisant des colorants dont l'aniline afin de mieux examiner la fine structure histologique des organes note que l'aniline colore tous les organes sauf le cerveau. Sa première interprétation est que le tissu cérébral ne peut fixer les colorants.

- En 1913, un de ses étudiants, Edwin Goldman, injecte ce même colorant dans le liquide cérébro-spinal (LCR) de plusieurs animaux et montre que le tissu cérébral est parfaitement coloré, mais pas le reste de l'organisme !

Démonstration d'une compartimentalisation entre le système nerveux central (SNC) et le reste de l'organisme. On pensa que les vaisseaux sanguins eux-mêmes étaient responsables de cet effet de barrière car aucune membrane n'était observable.

Le concept de barrière hémato-encéphalique (BHE), ou barrière hémato-cérébrale (BBB) fut proposé en 1921 par Lina Stern

Barrière hémato-encéphalique (BHE / BBB): endothélium des microvaisseaux du SNC.

La BHE empêche la diffusion libre par voie paracellulaire des molécules hydrosolubles. Rôle essentiel **des jonctions serrées** (TJs) organisées dans un réseau complexe, de **l'absence de fenestration** et d'une **faible activité de micropinocytose** limitant le passage transcellulaire des molécules.

Combinaison à un grand nombre de mécanismes de transport assurant le « filtrage » des nutriments et médiateurs nécessaires au métabolisme et fonctions du cerveau, et le rejet des molécules sériques potentiellement toxiques.

Interaction avec plusieurs types cellulaires contribuant au maintien anatomique et fonctionnel de la barrière: astrocytes, péricytes, cellules présentatrices d'antigène.



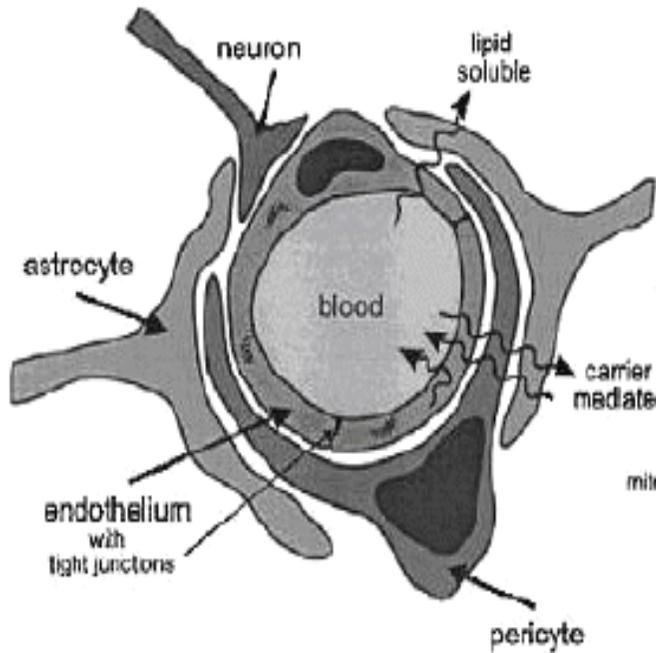
Moulage du réseau microvasculaire cérébral

Engelhardt B & Sorokin L. 2009.

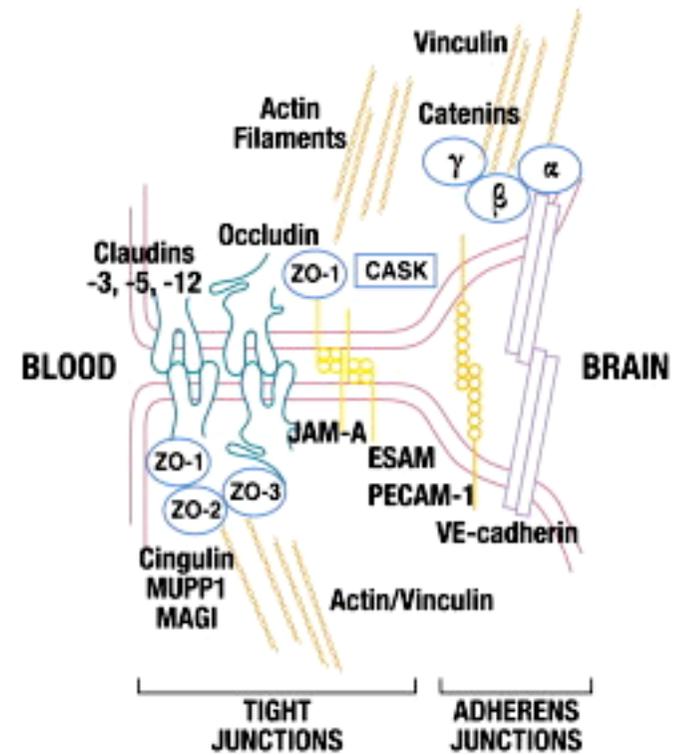
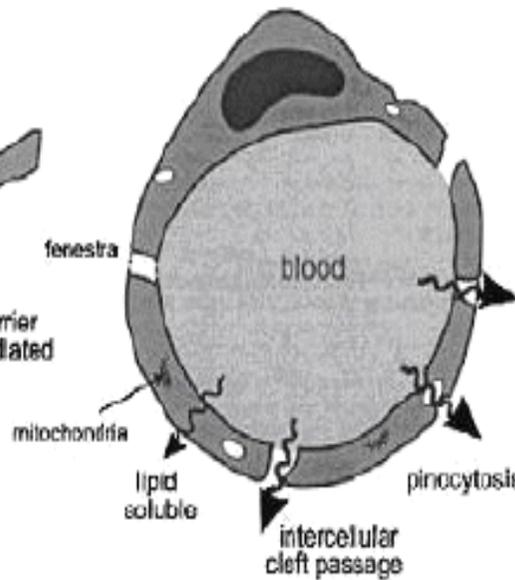
The blood brain barrier and the blood-cerebrospinal fluid barrier: function and dysfunction. Semin. Immunopathol., 31:497-511

Barrière hémato-encéphalique (BHE / BBB)

Microvaisseau cérébral



Microvaisseau « classique » fenêtré



B

BLOOD

Glucose →

Lactate →

essential AA →

nitronic AA →

→

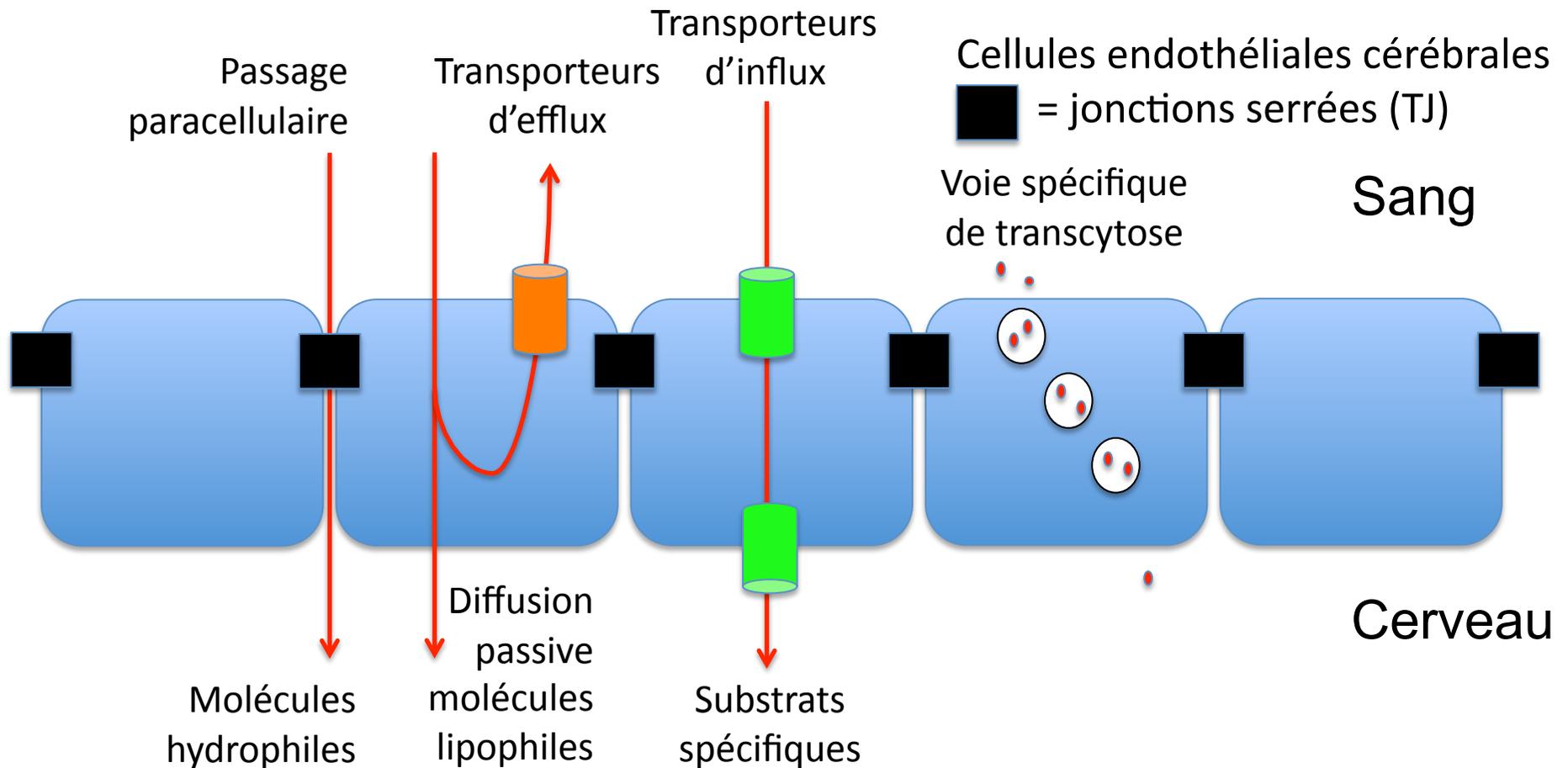
K⁺ →

HCO₃⁻ →

→

H⁺ →

La barrière hémato-encéphalique est une barrière active permettant de maintenir l'homéostasie cérébrale en contrôlant les échanges entre le sang et le cerveau



Adapté de Vigicell

L'intégrité de la BHE est souvent altérée au cours maladies du système nerveux central : maladies neurodégénératives, tumeurs primaires ou métastatiques, infections virales ou bactériennes, sclérose en plaques, accident vasculaire cérébral.

Maturité fonctionnelle de la BHE



E18

Claudine-5-/-

wt

E12

E13

E15

Naissance

P1

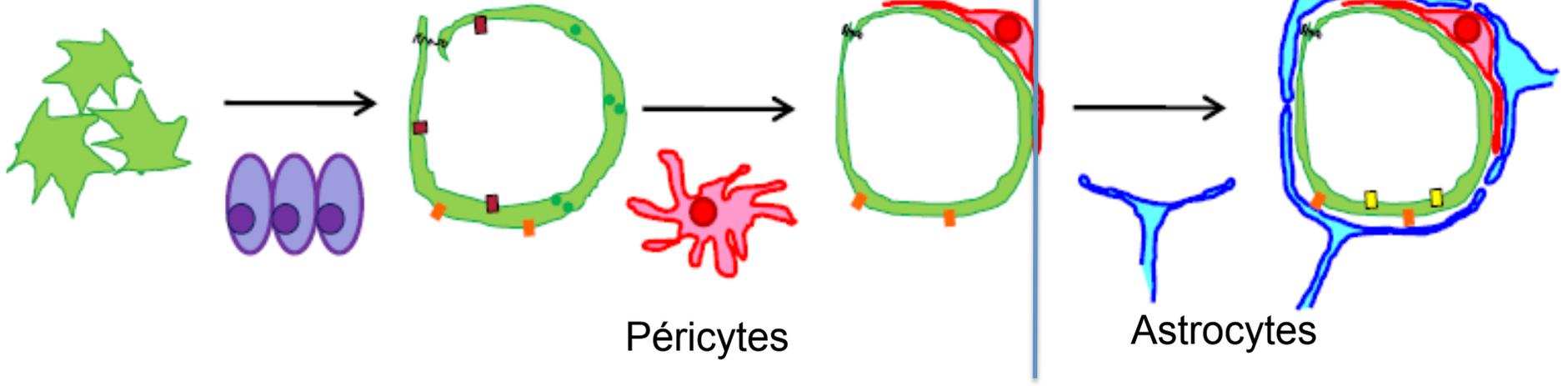
P5

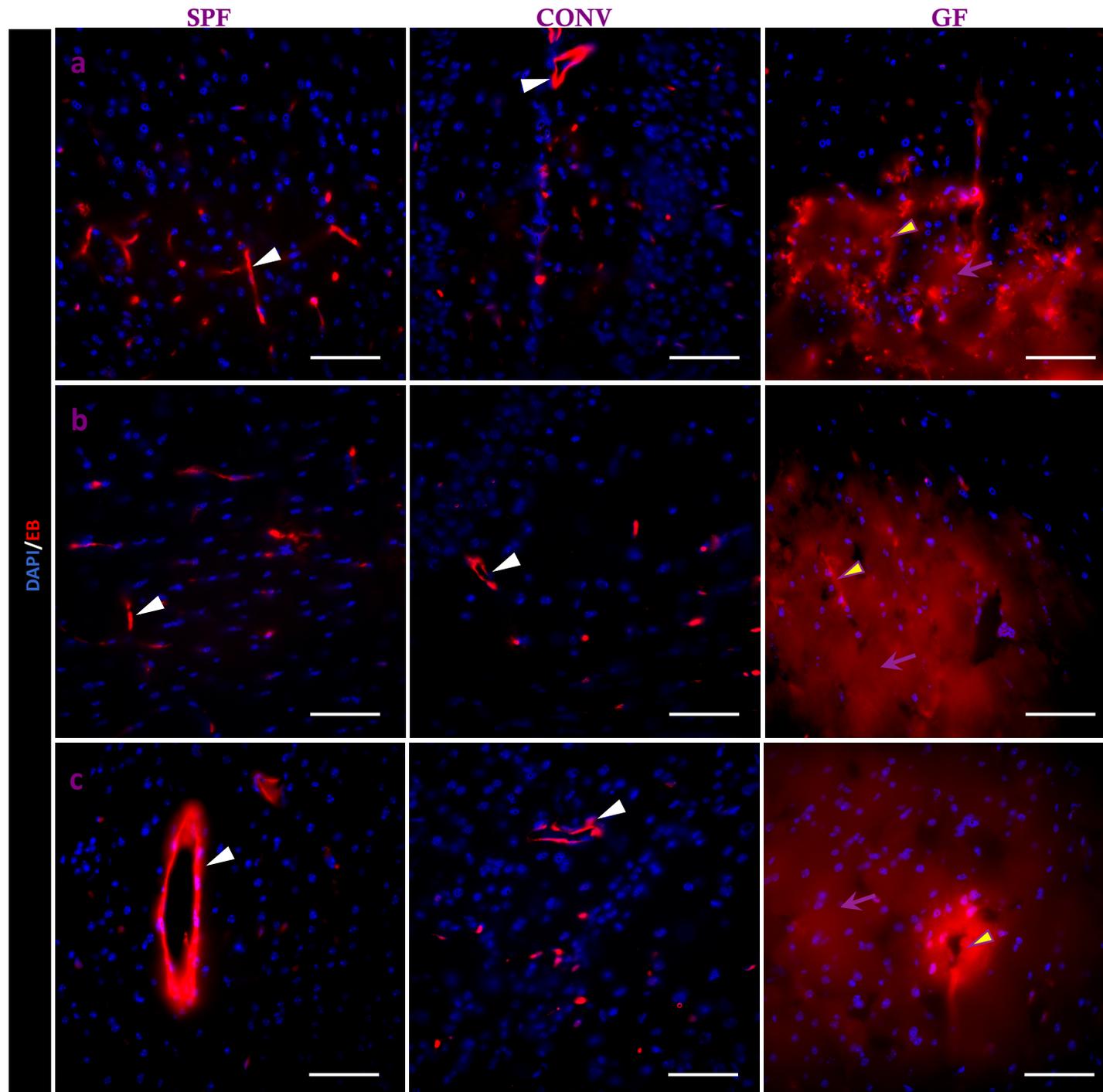
Apparition des jonctions serrées

Fermeture BHE

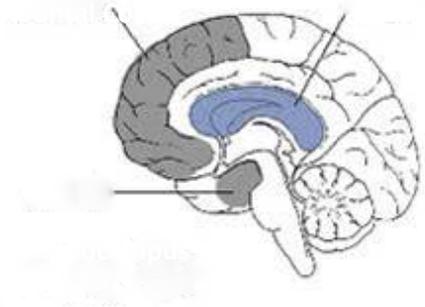
JS matures

Altération de la BHE
Un traceur injecté dans le sang
n'est plus exclu de l'encéphale
chez un animal déficient en
Claudine-5.



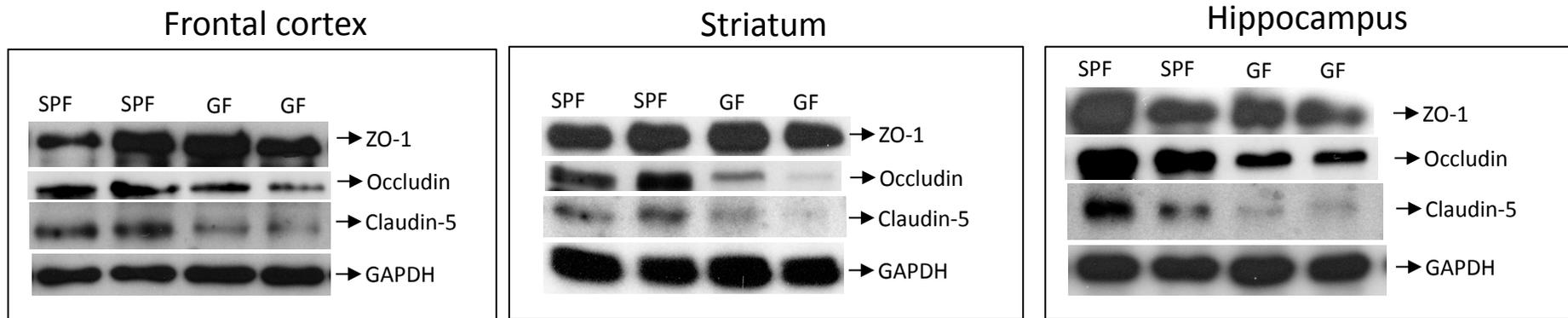
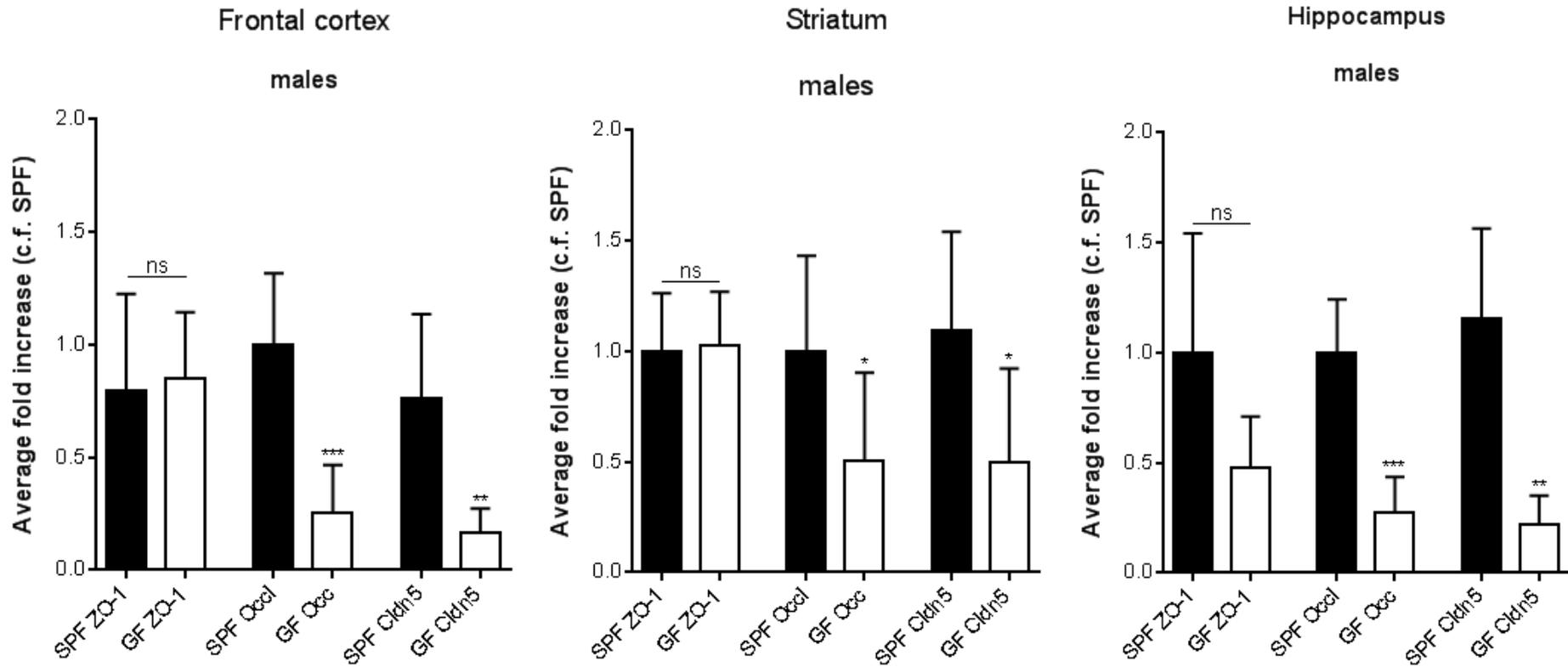


Perfusion de
bleu Evans



Pettersson S et al

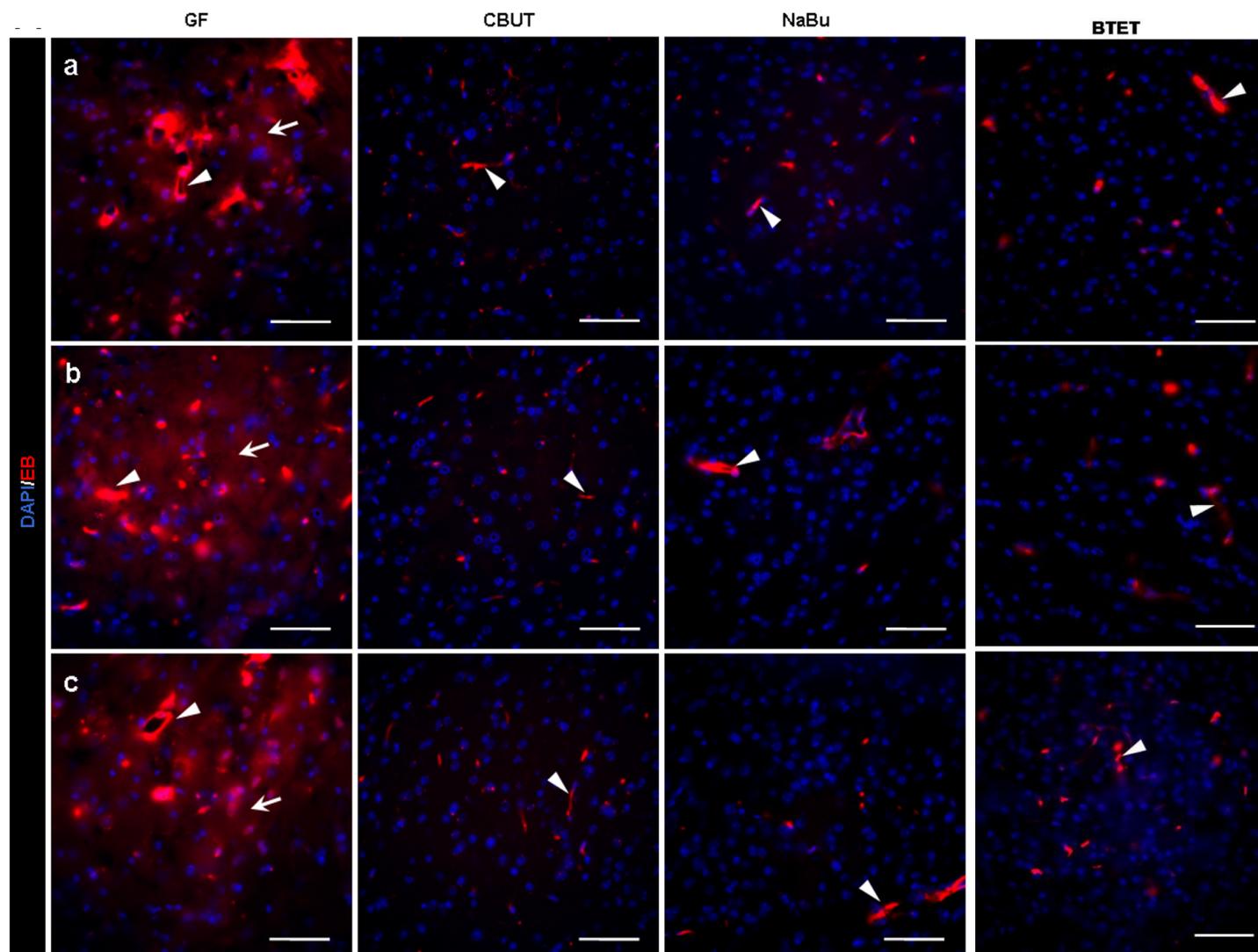
Expression des jonctions serrées chez la souris



Sven Pettersson 2014

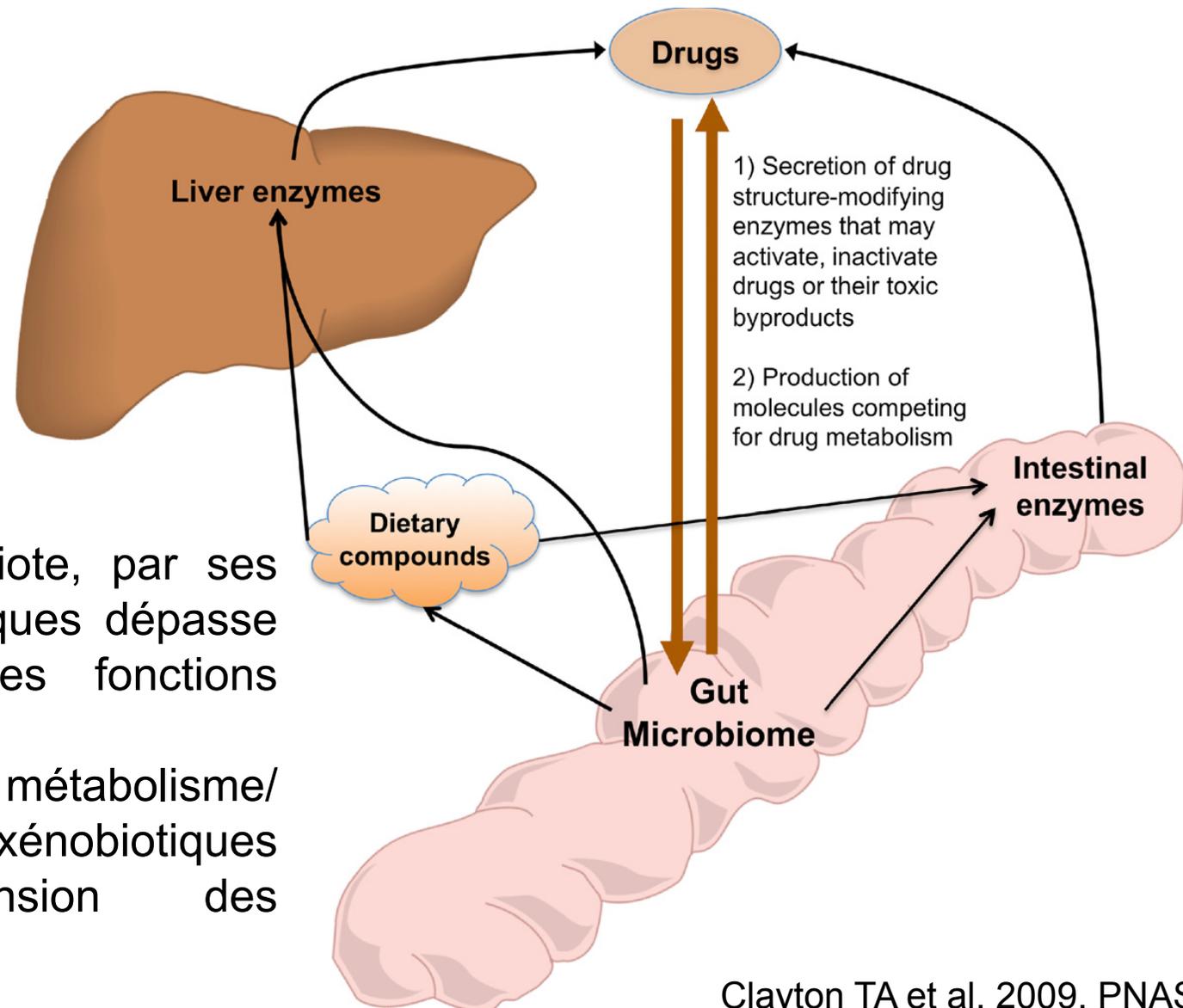
The results are from 6 GF vs 10 SPF mice

Augmentation de l'imperméabilité de la barrière hématoencéphalique par SCFA



Pharmacomicrobiomique: une vision microbiologique de la médecine personnalisée

Le rôle du microbiote, par ses capacités métaboliques dépasse les limites de ses fonctions nutritionnelles. Rôle dans le métabolisme/détoxification des xénobiotiques et par extension des médicaments.



Rôle du microbiote intestinal dans le métabolisme des xénobiotiques et des médicaments

L'influence du microbiote intestinal sur le métabolisme des xénobiotiques a été largement étudiée (Sousa T et al. 2008. Int J Pharm).

Le microbiote affecte aussi le métabolisme des médicaments, donc leur biodisponibilité (Nicholson JK et al. 2005. Nat Rev Microbiol)

Plusieurs mécanismes y participent:

- Altération directe des drogues dans la lumière intestinale par la production d'enzymes qui les activent ou les inactivent (Rizkallah MR et al. 2010. Curr Pharmacogenomics Person Med)
- Compétition avec la drogue dans la lumière intestinale pour les enzymes qui la métabolise (Wilson ID. 2009. PNAS)
- Induction d'enzymes de l'hôte – intestin et/ou foie - responsables de la métabolisation de la drogue (Meini W et al. 2009. Drug Metab Dispos)
- Production, à partir des aliments, de métabolites activant l'expression des enzymes hépatiques assurant le métabolisme des drogues (Overik E et al. 1990. Food Chem Toxicol)

Rôle du microbiote intestinal dans le métabolisme des médicaments: de la pré-dose à la post-dose

La plupart des études sur les interactions microbiote-médicaments n'ont jusqu'à présent pas pris en compte la composition du microbiome au niveau individuel ou populationnel.

Les variations du microbiote et leur impact sur la biodisponibilité des médicaments correspond à la "pharmacomicrobiomique". Cette étude est possible grâce aux techniques de métagénomique et de métabolomique (Peterson J et al. 2009. Genome Res)

| Médicament | Classe | Rôle du microbote | Effet thérapeutique | References |
|------------------------|------------------------------------|---|---|---|
| Acétaminophène | Analgésique/ antipyrétique | Compétition pour O-sulfonation avec p-crésol (Tyrosine/microbiote) | Augmentation effet/ toxicité | Clayton TA et al. 2009. PNAS |
| Chloramphénicol | Antibiotique | Conversion par coliformes en p-aminophenyl-2-amine-1-2-propanediol myélotoxique | Augmentation de toxicité/ aplasie médullaire | Grundmann O. 2010. J Drug Metab Toxicol |
| Digoxine | Cardiotonique | Eggerthella lenta assure la réduction/inactivation de la digoxine | Augmentation activité/toxicité Tétracycline/ Erythromycine contre-indiquées avec Digoxine | Linderbaum J et al. 1981. N Engl J Med |
| Sulfasalazine | Antibiotique/ antiinflammatoire | Pro-drogue nécessitant microbiote pour activation en sulfapyridine & acide 5-aminosalicylique | Activation du médicament | Strong HA et al. 1987. Xenobiotica |

Pharmacomicrobiomique, biomarqueurs, médecine personnalisée

