OBÉSITÉ,
TOUS CONCERNÉS !

CHU ROUEN NORMANDIE

6e RENCONTRES RÉGIONALES

CSO HAUTE-NORMANDIE CENTRE SPÉCIALISÉ DE L'OBÉSITÉ

Microbiote et Obésité: où en est-on?

Jonathan Breton Ph.D - A.H.U. (Nutrition)
jonathan.breton1@univ-rouen.fr

UMR INSERM 1073 « Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe intestin cerveau »

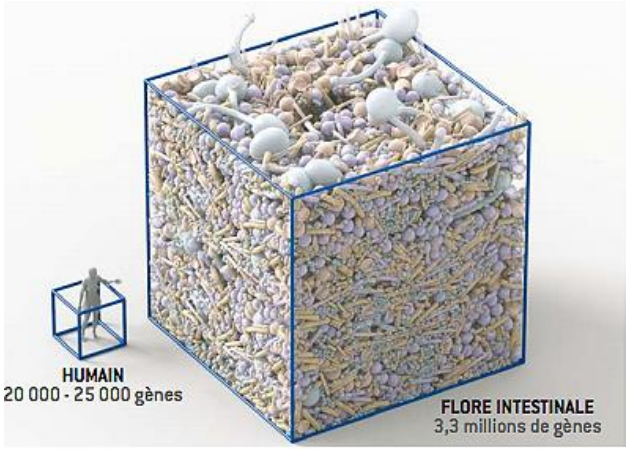
OBÉSITÉ,
TOUS CONCERNÉS !

Microbiote et Obésité: où en est-on?

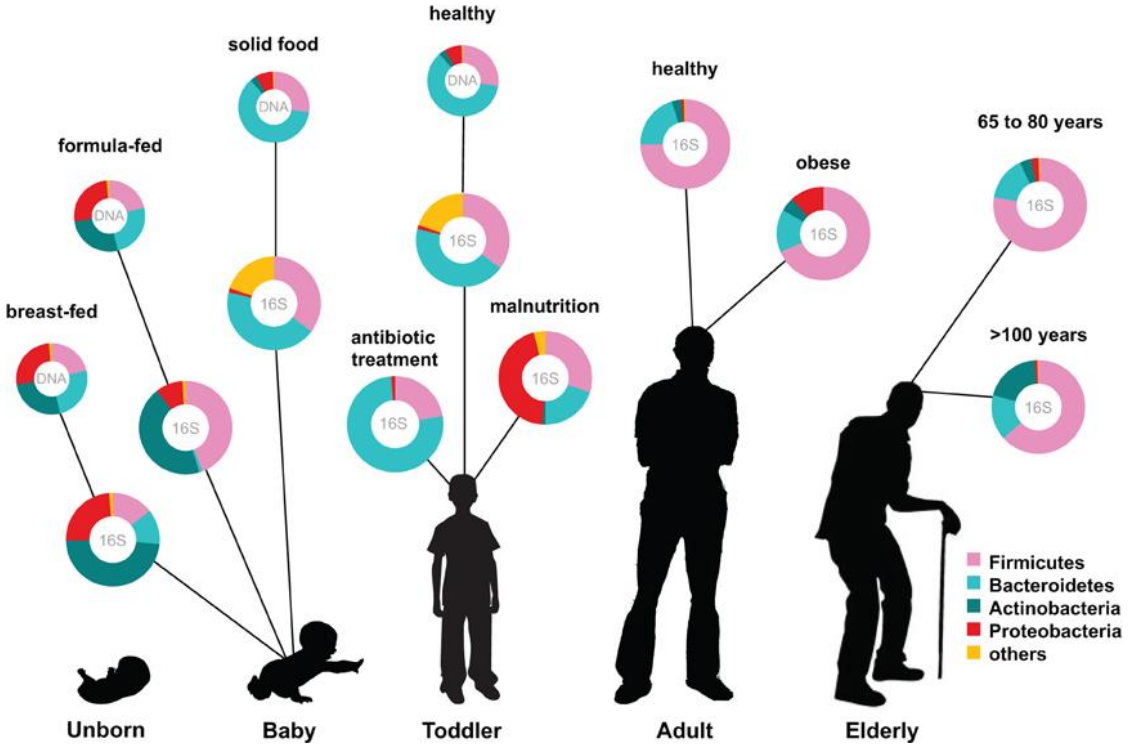
I. **Le microbiote intestinal**
II. Dysbiose dans l'obésité
III. Mécanismes bactériens
IV. Perspectives thérapeutiques

I. Le microbiote intestinal

Microbiote : « ensemble des micro-organismes vivant dans un environnement spécifique »



150x	**gènes**
1000	**espèces**
10^{14} (10x)	**bactéries**
1 à 2 Kg	**microbiote**
5	**Phyla bactériens**



Ottman et al., Front. Cell. Infect. Microbiol. 2012

I. Le microbiote intestinal

Firmicutes

Lactobacillus rhamnosus

Productrice de SCFAs (butyrate)

Bacteroidetes

Prevotella melaninogenica

Dégradation d'une grande variété de glycanes

Actinobacteria

Bifidobacterium longum

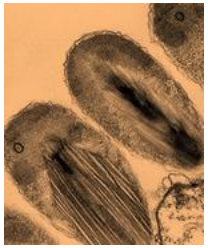
Certaines souches de probiotiques connus

Proteobacteria

Escherichia coli

Enterrobacteriaceae
Desulfovibrio

Verrucomicrobia



Verrucomicrobia spinosum

Dégradation du mucus
Akkermancia

I. Le microbiote intestinal

- **Microbiote bactérien chez l'homme**

Très variable entre individus

Alimentation, environnement, sédentarité
activité physique, âge, stress, pathologies

- **Les autres composants du microbiote intestinal**

Virus et bacteriophages

Eucaryotes (protozoaires)

Champignons/Levures

➡ Fonctions partagées

I. Le microbiote intestinal

→ Les fonctions et contributions du microbiote intestinal à la physiologie de l'organisme

- **Dégradation d'aliments ingérés** (augmentation capacités digestives)
- **Production de métabolites essentiels** (vitamine B, vitamine K, SCFA, etc.)

- **Entraînement / éducation du système immunitaire**
- **Résistance à la colonisation par des micro-organismes pathogènes**

- **Production de molécules (neuroT) → communication permanente avec l'hôte** (sang, neurones)

OBÉSITÉ,
TOUS CONCERNÉS !

Microbiote et Obésité: où en est-on?

I. Le microbiote intestinal
II. **Dysbiose dans l'obésité**
III. Mécanismes bactériens
IV. Perspectives thérapeutiques

II. Dysbiose dans l'obésité

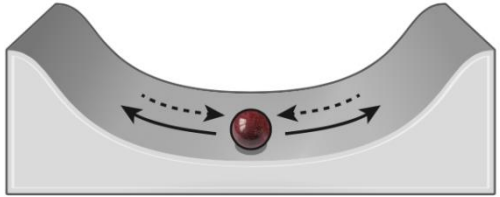
Alimentation, Environnement, génétique

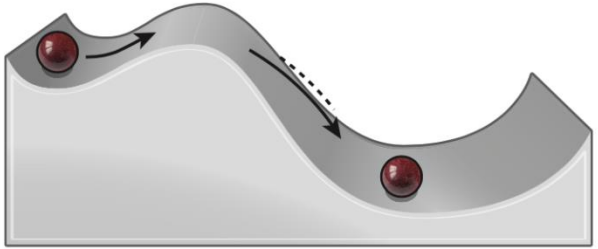
Médicaments, chimiothérapie, antibiotiques, chirurgie

Symbiose (Équilibre)

Symbiose mise à l'épreuve

Rupture de symbiose Déséquilibre

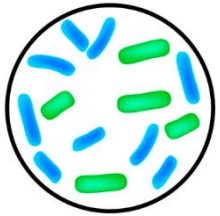


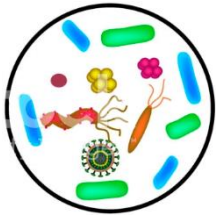


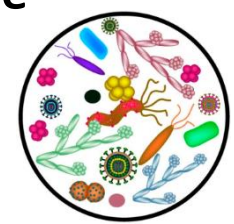
Équilibre robuste

Dysbiose

Résilience





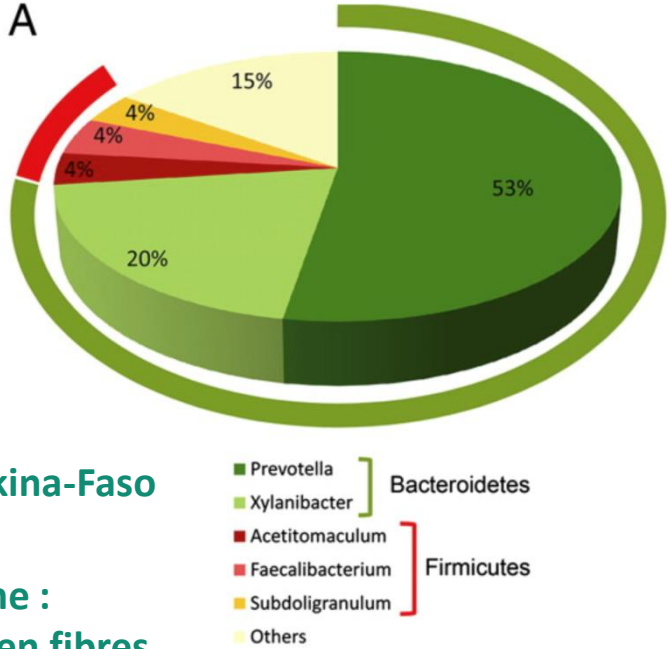


Microbiote sain

Pathologies

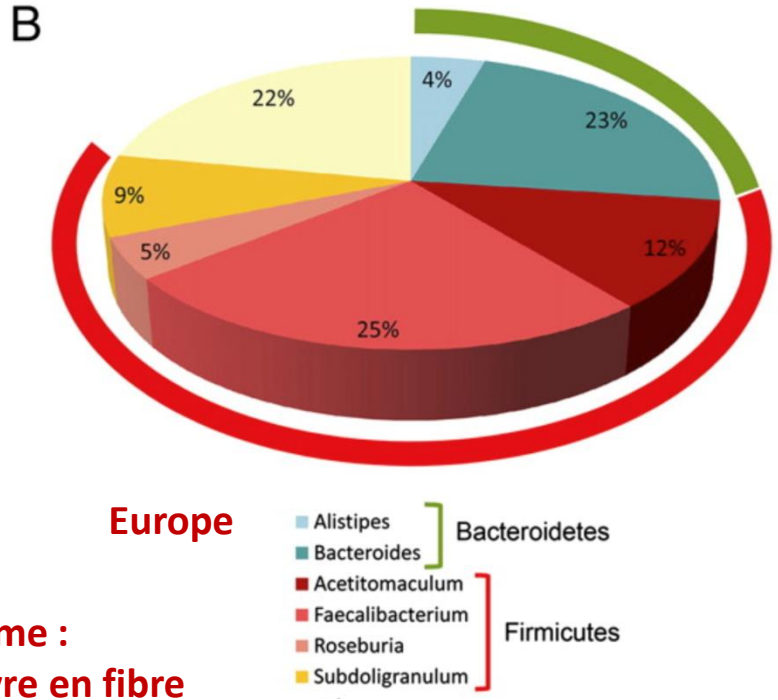
II. Dysbiose dans l'obésité

➡ **L'alimentation est un des facteurs principaux de modulation du microbiote**



Burkina-Faso

Régime :
riche en fibres
pauvre en graisse et protéines animales



Europe

Régime :
Pauvre en fibre
Riche en sucres et protéines animales

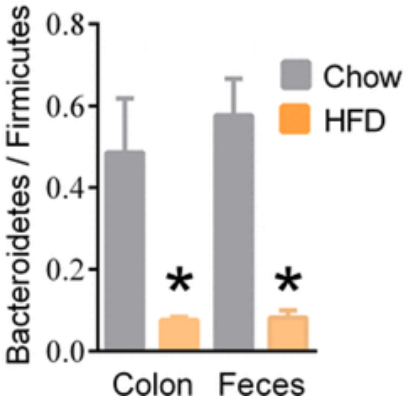
➡ **Articles scientifiques → Ratio Bacteroidetes /Firmicutes**

De Filippo *et al.*, PNAS, 2010

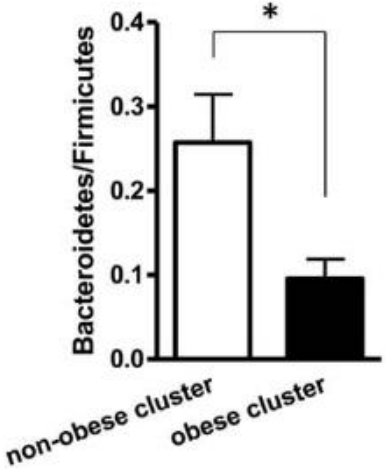
II. Dysbiose dans l'obésité

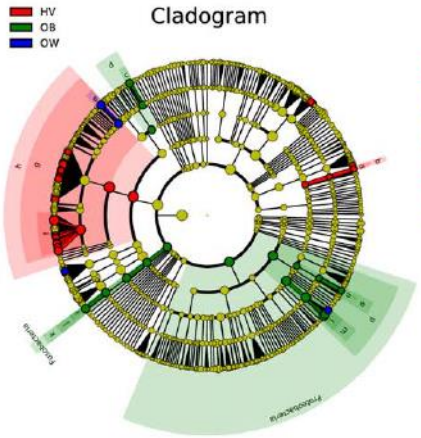
→ Microbiote et Obésité

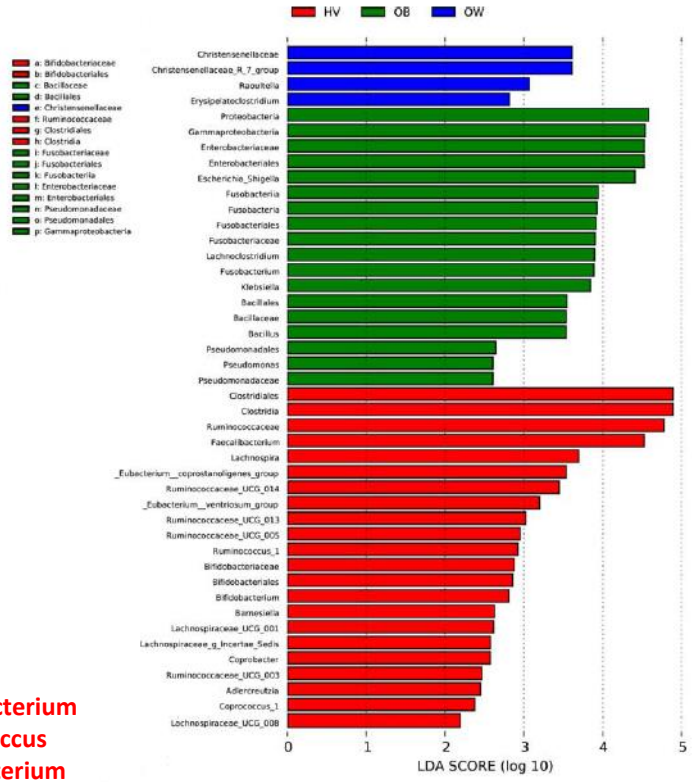
Analyses Métagénomiques ➡



High fat diet







Christensenellaceae
Proteobacteria
Fusobacteria
Lachnoclostridium
Fusobacterium
Escherichia
Shigella
Klebsiella
Bacillus
Pseudomonas

Clostridia
Faecalibacterium
Ruminococcus
Bifidobacterium
Lachnospiraceae_UCG_008

Gao et al., 2018 Obesity

→ **Grande hétérogénéité d'une étude à l'autre !!!**

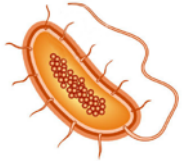
II. Dysbiose dans l'obésité : un nouveau paradigme en microbiologie

1 maladie **infectieuse**

Tuberculosis
Peste
Ulcère estomac

⟷

1 bactérie pathogène



Mycobacterium tuberculosis
Yersinia pestis
Helicobacter pylori

L. Pasteur

R. Koch

1 maladie **(non infectieuse)**

⟷

1 **communauté** de bactéries (microbiote)

⇨ **Système beaucoup plus complexe (écosystème)**

⇨ **Difficulté d'expérimentation sur ces bactéries**

⇨ **Difficultés pour passer de « corrélations » à « liens de cause à effet »**

OBÉSITÉ,
TOUS CONCERNÉS !

Microbiote et Obésité: où en est-on?

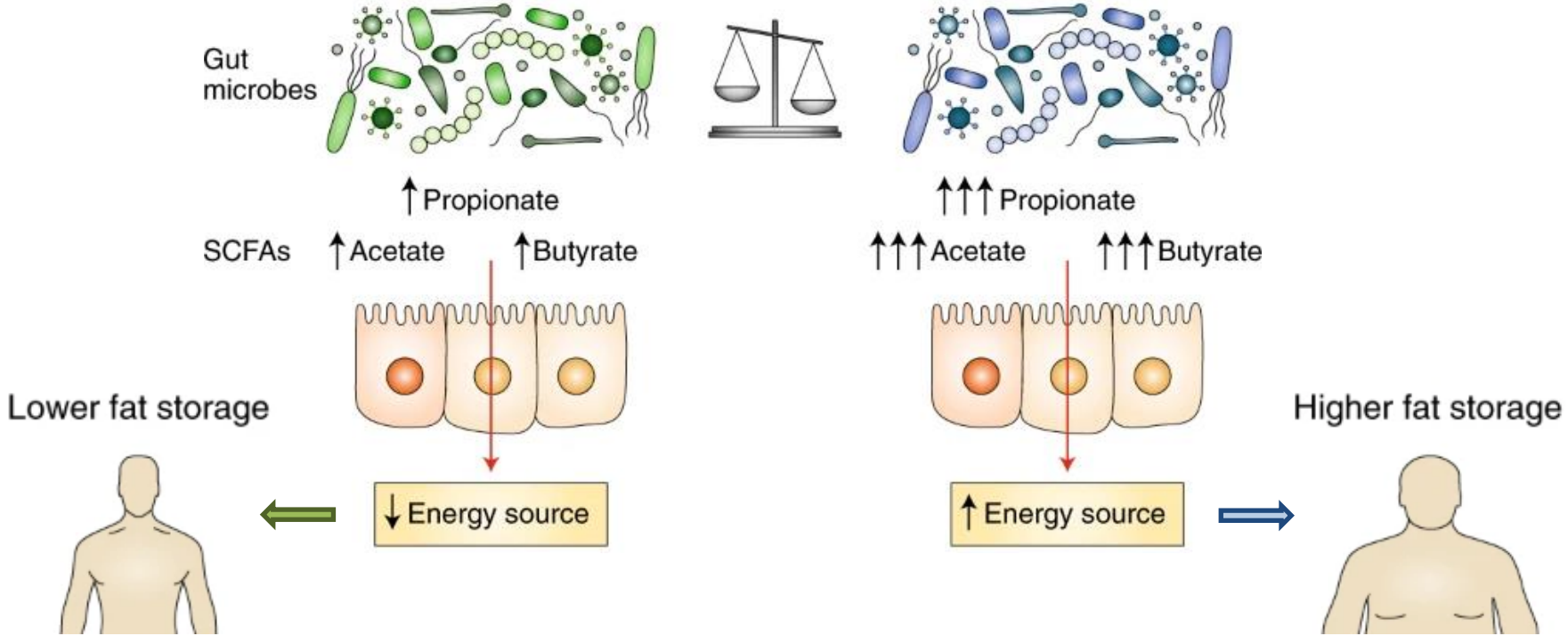
I. Le microbiote intestinal
II. Dysbiose dans l'obésité
III. Mécanismes bactériens
IV. Perspectives thérapeutiques

III. Mécanismes bactériens : les acides gras à chaine courte (SCFA)

Microbial regulation of organismal energy homeostasis

NATURE METABOLISM | VOL 1 | JANUARY 2019 | 34–46 | www.nature.com/natmetab

Patrice D. Cani[1,2]*, Matthias Van Hul[1,2], Charlotte Lefort[1,2], Clara Depommier[1,2], Marialetizia Rastelli[1,2] and Amandine Everard[1,2]



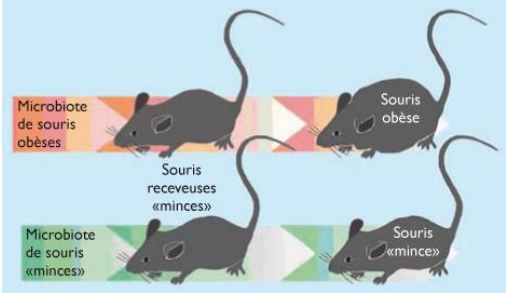
III. Mécanismes bactériens : LPS/Inflammation/Insulino-resistance

Published: 21 December 2006

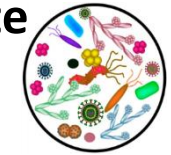
An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest

Peter J. Turnbaugh, Ruth E. Ley, Michael A. Mahowald, Vincent Magrini, Elaine R. Mardis & Jeffrey I. Gordon

nature

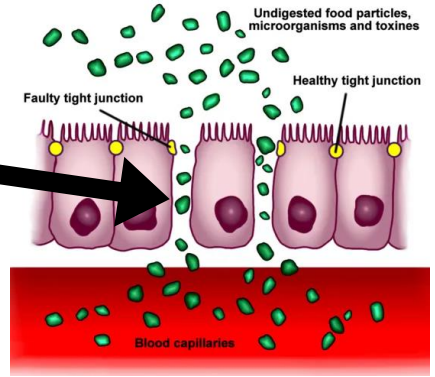


Microbiote obèse



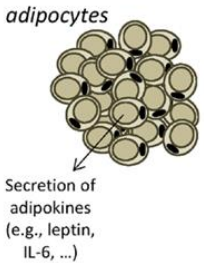
+ HFD

Lipopolysaccharides (LPS)

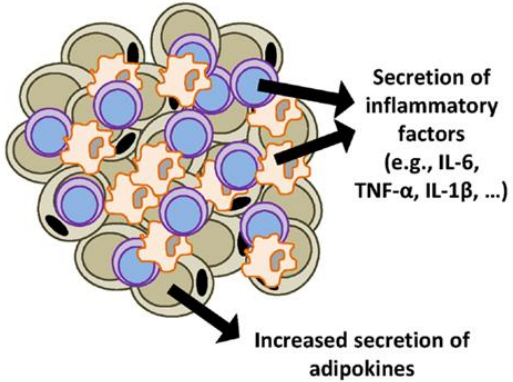


Endotoxemie (LPS)

TLR4



IR ⟷ **Inflammation**

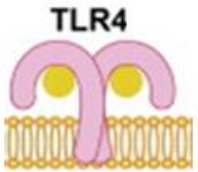


III. Mécanismes bactériens : LPS/Inflammation/Insulino-resistance

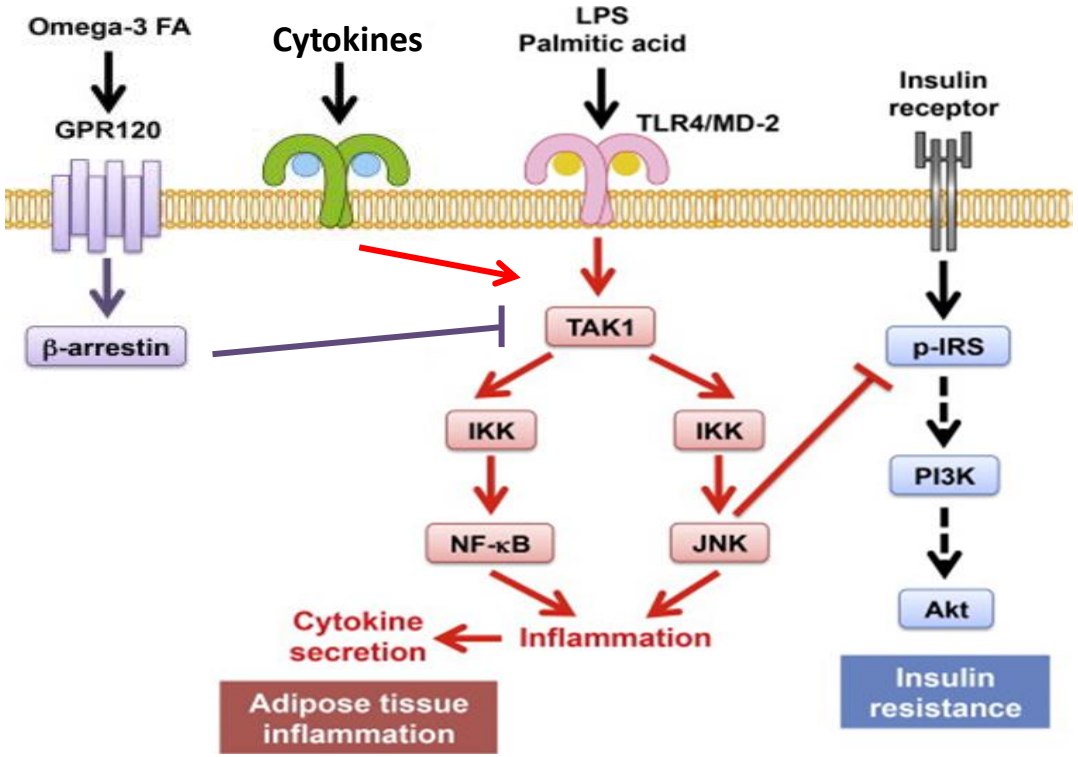
Role of the Immune System in Obesity-Associated Inflammation and Insulin Resistance

Yoshinori Nagai, Kiyoshi Takatsu, in Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity, 2014

Expression des TLR4



Muscle-tissu adipeux-foie
MACROPHAGES



III. Mécanismes bactériens : Régulation du stockage lipidique (Fiaf)

PNAS

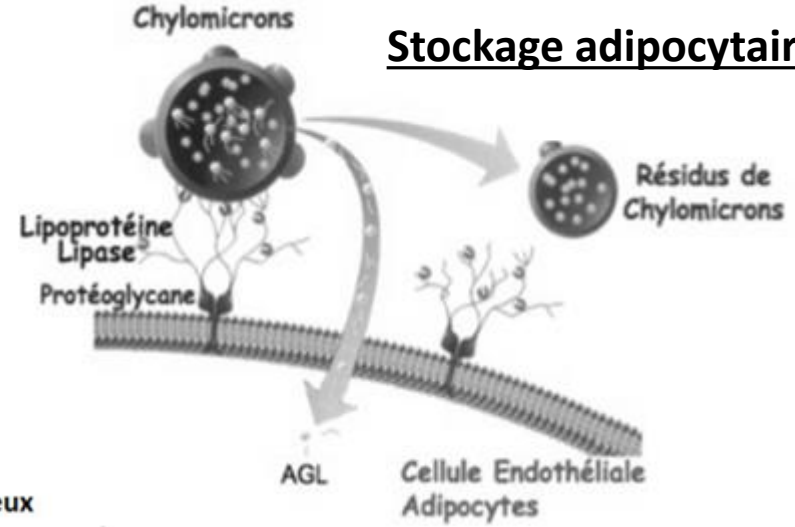
The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage

Fredrik Bäckhed*†‡, Hao Ding‡§¶, Ting Wang‖, Lora V. Hooper†**, Gou Young Koh††, Andras Nagy§‡‡, Clay F. Semenkovich§§, and Jeffrey I. Gordon*†¶¶

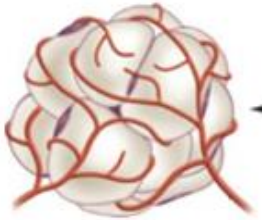
Microbiote intestinal

Fasting-induced adipose factor (Fiaf)

Stockage adipocytaire



Hypertrophie



Tissu adipeux

III. Mécanismes bactériens : Les acides biliaires

PNAS

Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments

Jonathan R. Swann[a,b], Elizabeth J. Want[a], Florian M. Geier[a], Konstantina Spagou[a], Ian D. Wilson[c], James E. Sidaway[d], Jeremy K. Nicholson[a,1], and Elaine Holmes[a,1] PNAS | March 15, 2011 | vol. 108 | suppl. 1 | 4523–4530

Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor

Parséus A, *et al. Gut* 2017;**66**:429–437. doi:10.1136/gutjnl-2015-310283

BA Primaire

T(G)CDCA | T(G)CA | Tα/βMCA (In mice)

Microbiote
patients obeses

BA Secondaire

LCA | DCA | ωMCA | MDCA | UDCA | HDCA | HCA

antagonistes

Metabolic actions via FXR

- Bile acid homeostasis
- Glucose homeostasis
- Lipid homeostasis
- Immune responses
- Insulin signaling

OBÉSITÉ,
TOUS CONCERNÉS !

Microbiote et Obésité: où en est-on?

I. Le microbiote intestinal
II. Dysbiose dans l'obésité
III. Mécanismes bactériens
IV. **Perspectives thérapeutiques**

IV. Perspectives thérapeutiques : modulation microbienne

Microbiote sain

Pelouse

Pathologie

Mauvaises herbes

Exemples de pro-biotiques :

- *Bifidobacterium bifidum*
- *Lactobacillus gasseri, rhamnosus*

Pré-biotiques

nutriments

Pro-biotiques

bactéries spécifiques

Transplantation microbiote

Communauté de bactéries

IV. Perspectives thérapeutiques : *Akkermansia muciniphila*

Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology

Dao MC, *et al. Gut* 2016;**65**:426–436. doi:10.1136/gutjnl-2014-308778

A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice

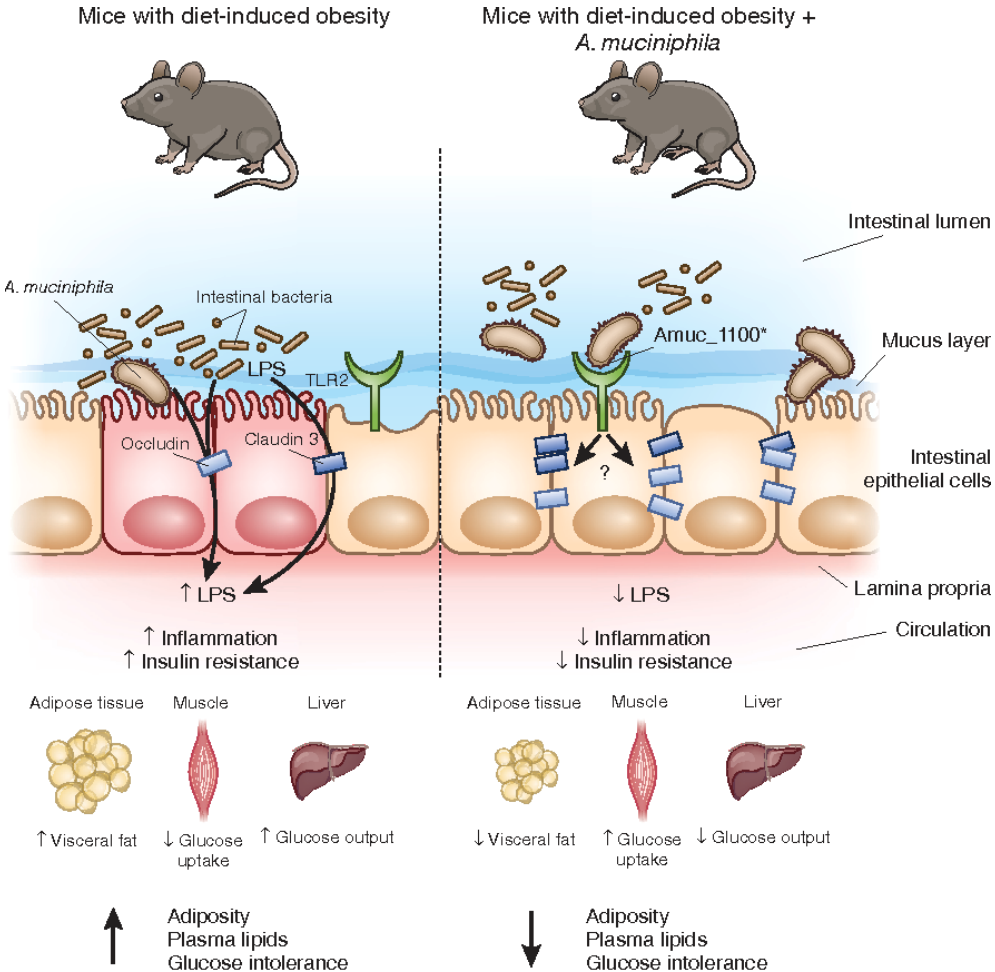
Hubert Plovier[1], Amandine Everard[1,8], Céline Druart[1,8], Clara Depommier[1,8], Matthias Van Hul[1], Lucie Geurts[1], Julien Chilloux[2], Noora Ottman[3,7], Thibaut Duparc[4], Laeticia Lichtenstein[4], Antonis Myridakis[2], Nathalie M Delzenne[1], Judith Klievink[5], Arnab Bhattacharjee[5], Kees C H van der Ark[3], Steven Aalvink[3], Laurent O Martinez[4], Marc-Emmanuel Dumas[2], Dominique Maiter[6], Audrey Loumaye[6], Michel P Hermans[6], Jean-Paul Thissen[6], Clara Belzer[3], Willem M de Vos[3,5] & Patrice D Cani[1]

NATURE MEDICINE VOLUME 23 | NUMBER 1 | JANUARY 2017

Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study

Clara Depommier[*,1], Amandine Everard[*,1], Céline Druart[1], Hubert Plovier[1], Matthias Van Hul[1], Sara Vieira-Silva[2,3], Gwen Falony[2,3], Jeroen Raes[2,3], Dominique Maiter[4,5], Nathalie M. Delzenne[6], Marie de Barsy[4,5,9], Audrey Loumaye[4,5,9], Michel P. Hermans[4,5,9], Jean-Paul Thissen[4,5,9], Willem M. de Vos[7,8,9], Patrice D. Cani[#,1]

Nat Med. 2019 July 01; 25(7): 1096–1103. doi:10.1038/s41591-019-0495-2.



IV. Perspectives thérapeutiques: *Hafnia alvei 4597 (ClpB)*

Article

Hafnia alvei HA4597 Strain Reduces Food Intake and Body Weight Gain and Improves Body Composition, Glucose, and Lipid Metabolism in a Mouse Model of Hyperphagic Obesity

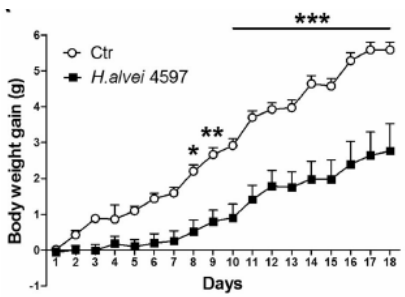
Nicolas Lucas [1,†], Romain Legrand [1,†], Camille Deroissart [1,2,3], Manon Dominique [1,2,3], Saïda Azhar [1], Marie-Anne Le Solliec [1,2,3], Fatima Léon [3,4], Jean-Claude do Rego [3,4], Pierre Déchelotte [1,2,3,5], Sergueï O. Fetissov [1,3,6,*] and Grégory Lambert [1,*]

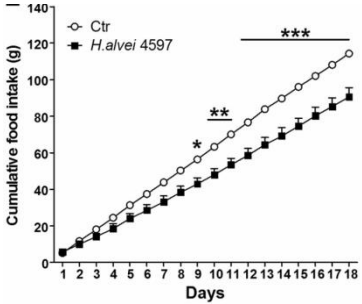
International Journal of Obesity (2020) 44:1041–1051
https://doi.org/10.1038/s41366-019-0515-9

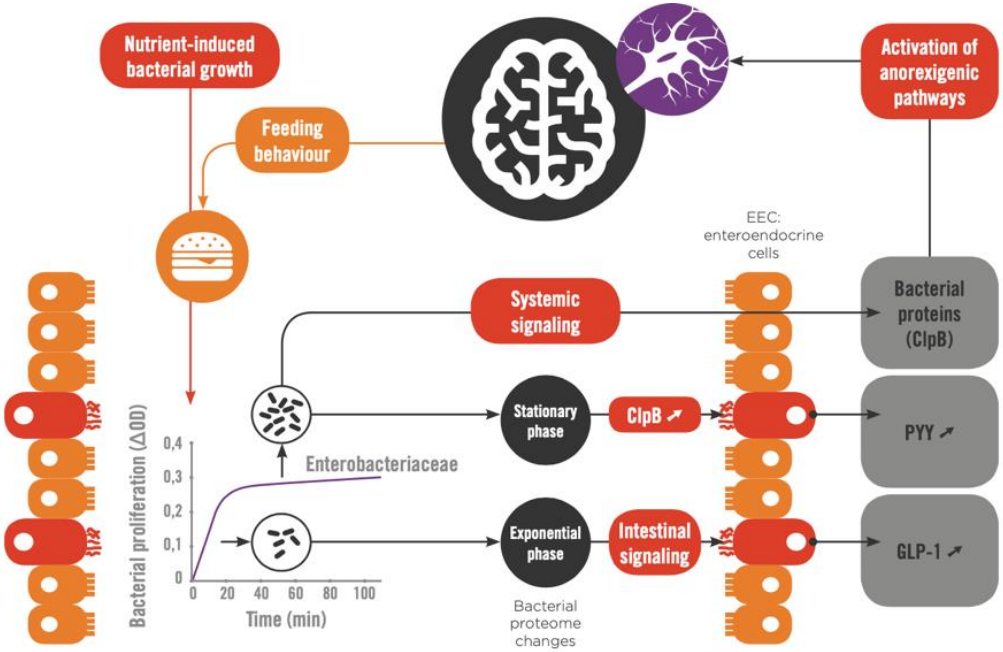
ARTICLE

Commensal *Hafnia alvei* strain reduces food intake and fat mass in obese mice—a new potential probiotic for appetite and body weight management

Romain Legrand[1] · Nicolas Lucas[1] · Manon Dominique[1,2,3] · Saida Azhar[1] · Camille Deroissart[1,2,3] · Marie-Anne Le Solliec[1,2,3] · Julie Rondeaux[1,2,3] · Séverine Nobis[2,3] · Charlène Guérin[2,3] · Fatima Léon[3,4] · Jean-Claude do Rego[3,4] · Nicolas Pons[5] · Emmanuelle Le Chatelier[5] · S. Dusko Ehrlich[5] · Gregory Lambert[1] · Pierre Déchelotte[1,2,3,6] · Sergueï O. Fetissov[1,2,3,7]







adapted from Breton, J. et al., 2016. Cell Metab. 23, 324–34.

Etudes cliniques

OBÉSITÉ, TOUS CONCERNÉS !

Microbiote et Obésité: où en est-on?

CONCLUSION

I. Le microbiote intestinal
II. Dysbiose(s) dans l'obésité
III. Mécanismes bactériens
IV. Perspectives thérapeutiques

OBÉSITÉ,
TOUS CONCERNÉS !

6e RENCONTRES RÉGIONALES

Microbiote et Obésité: où en est-on?

Jonathan Breton Ph.D - A.H.U. (Nutrition)
jonathan.breton1@univ-rouen.fr

UMR INSERM 1073 « Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe intestin cerveau »