



# Journée Obésité : tous concernés !



## Microbiote et obésité : hot topics

**Jonathan BRETON**  
**(PhD, MCU)**

Rencontres régionales – 9<sup>ème</sup> édition  
22 septembre 2023 – CHU Rouen  
Amphi Gambetta

# La Dysbiose intestinale dans l'obésité

→ Dysbiose associée à l'obésité, au diabète de type 2 et aux maladies hépatiques

- Diminution de la diversité bactérienne

- Diminution de **bactéries**  
potentiellement Bénéfiques :

- **Bifidobacteria** → Immunité
- **F. prausnitzii** → Anti-inflammatoire
- **D. welbionis** → Produit du butyrate
- **A. muciniphila** → perméabilité int.

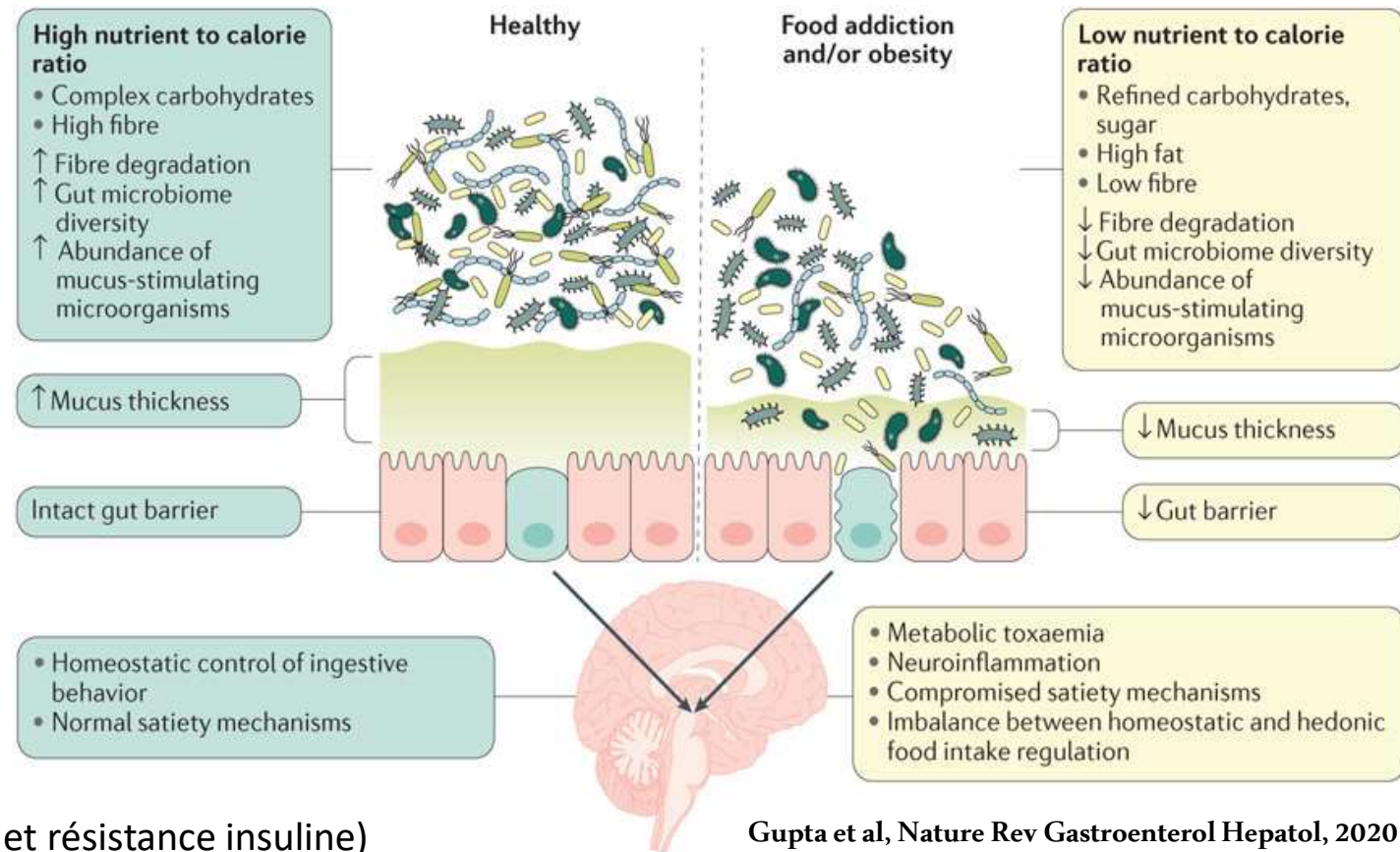
- Augmentation de **bactéries**  
potentiellement Néfastes :

- **Desulfovibrio spp.**
  - **Proteobacteria**
  - **Prevotella**
- } Changement du profil métabo. bactérien

- **Ethanol/phenylacetate** (NASH)

- **TMAO** (risque CV)

- **Imidazole propionate/LPS** (inflammation et résistance insuline)



Gupta et al, Nature Rev Gastroenterol Hepatol, 2020

# Les outils de manipulation du microbiote

## Microbiote sain

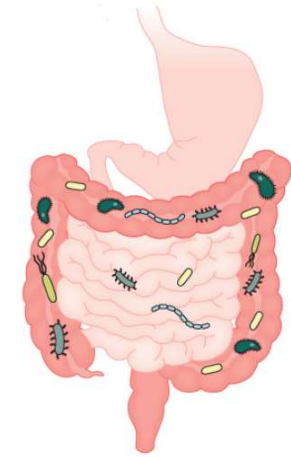


Situation physiologique

## Microbiote altéré



Situation pathologique



### Diet-induced alterations of gut and microbiome

- Dysbiosis
- Increased gut permeability
- Gut immune system activation
- Vagal neuroplasticity

- Prebiotics and/or probiotics
- Postbiotics
- FMT

## Pré-biotiques



Nutriments

## Pro-biotiques



Bactéries spécifiques

## Microbiote complet



Communauté de bactéries

## Post-biotiques



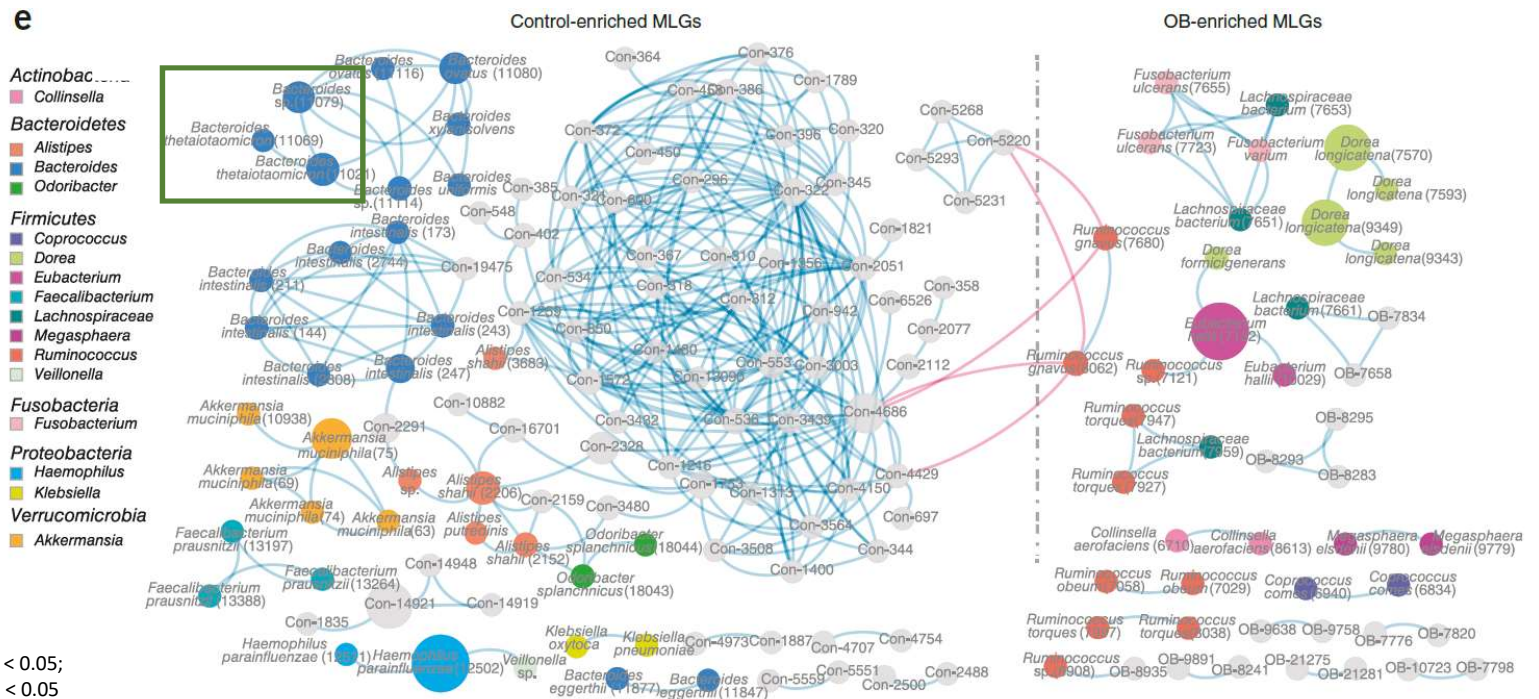
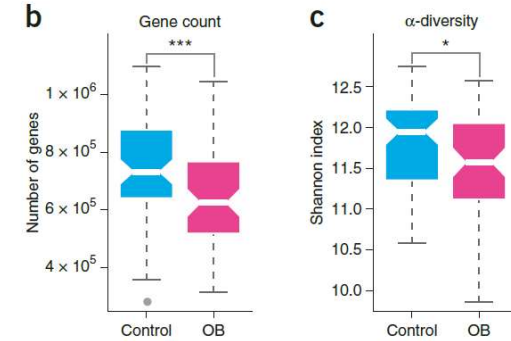
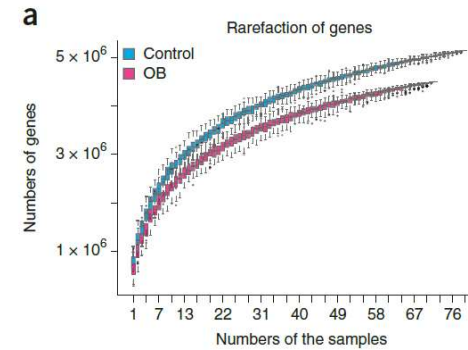
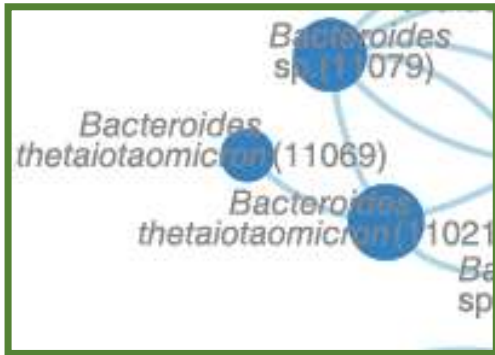
Protéines ou métabolites bactériens

# Bacteroides thetaiotaomicron

## Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention

Ruixin Liu<sup>1,16</sup>, Jie Hong<sup>1,16</sup>, Xiaoqiang Xu<sup>2,3,16</sup>, Qiang Feng<sup>2,4,16</sup>, Dongya Zhang<sup>2,16</sup>, Yanyun Gu<sup>1,16</sup>, Juan Shi<sup>1</sup>, Shaoqian Zhao<sup>1</sup>, Wen Liu<sup>1</sup>, Xiaokai Wang<sup>2,3</sup>, Huihua Xia<sup>2,5</sup>, Zhipeng Liu<sup>2</sup>, Bin Cui<sup>1,6</sup>, Peiwen Liang<sup>1</sup>, Liuqing Xi<sup>1</sup>, Jiabin Jin<sup>7</sup>, Xiayang Ying<sup>7</sup>, Xiaolin Wang<sup>8</sup>, Xinjie Zhao<sup>8</sup>, Wanyu Li<sup>1</sup>, Huijue Jia<sup>2,5,9</sup>, Zhou Lan<sup>2</sup>, Fengyu Li<sup>2</sup>, Rui Wang<sup>1</sup>, Yingkai Sun<sup>1</sup>, Minglan Yang<sup>1</sup>, Yuxin Shen<sup>1</sup>, Zhuye Jie<sup>2,5</sup>, Junhua Li<sup>2,5,9</sup>, Xiaomin Chen<sup>2</sup>, Huanzi Zhong<sup>2,5</sup>, Hailiang Xie<sup>2</sup>, Yifei Zhang<sup>1</sup>, Weiqiong Gu<sup>1</sup>, Xiaxing Deng<sup>7</sup>, Baiyong Shen<sup>7</sup>, Xun Xu<sup>2,5</sup>, Huanming Yang<sup>2,10</sup>, Guowang Xu<sup>8</sup>, Yufang Bi<sup>1</sup>, Shenghan Lai<sup>11</sup>, Jian Wang<sup>2,10</sup>, Lu Qi<sup>12,13</sup>, Lise Madsen<sup>2,14,15</sup>, Jiqiu Wang<sup>1</sup>, Guang Ning<sup>1,6</sup>, Karsten Kristiansen<sup>2,5,15</sup> & Weiqing Wang<sup>1</sup>

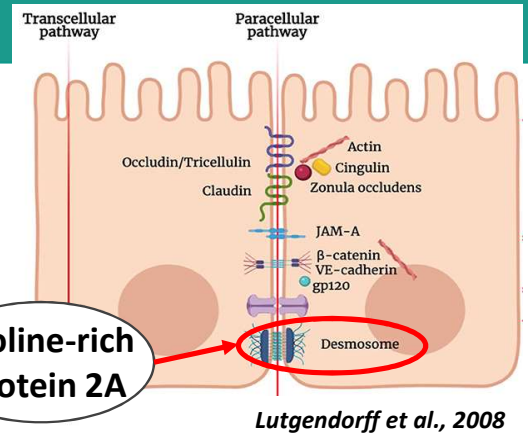
nature  
medicine



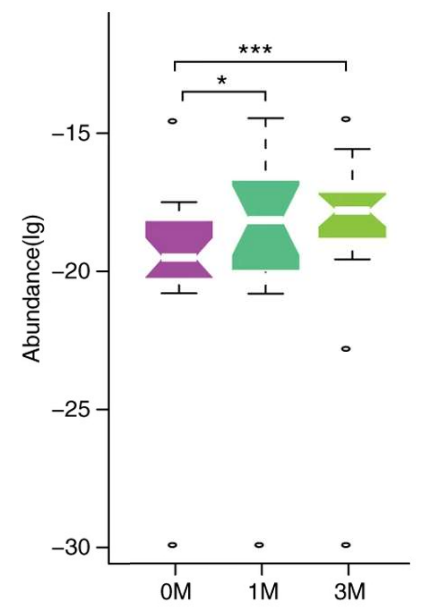
Blue edges, Spearman's rank correlation coefficient > 0.6, adjusted  $P < 0.05$ ;  
red edges, Spearman's rank correlation coefficient < -0.6, adjusted  $P < 0.05$

# Bacteroides thetaiotaomicron

Microbiote et altérations métaboliques dans l'obésité

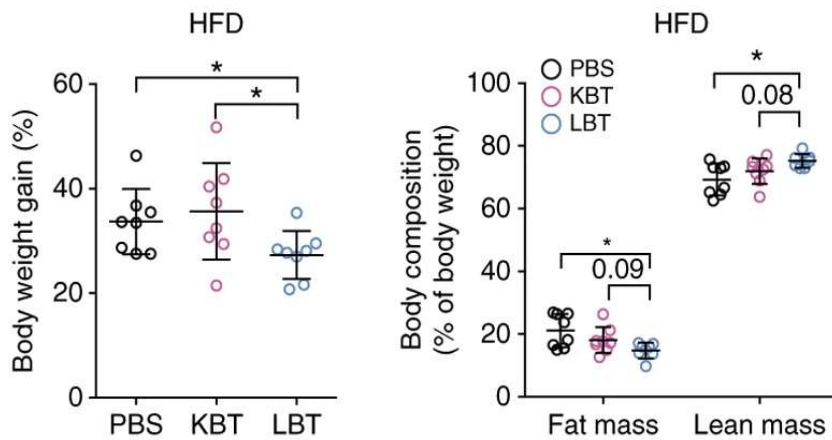


*Bacteroides thetaiotaomicron* (11069)

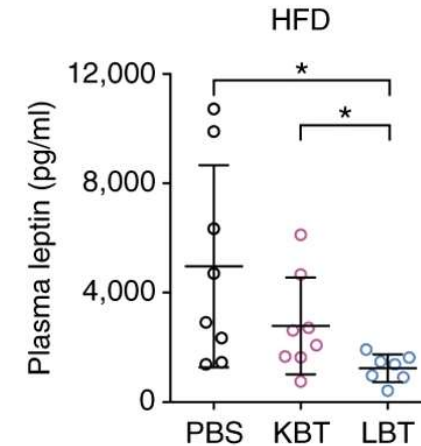
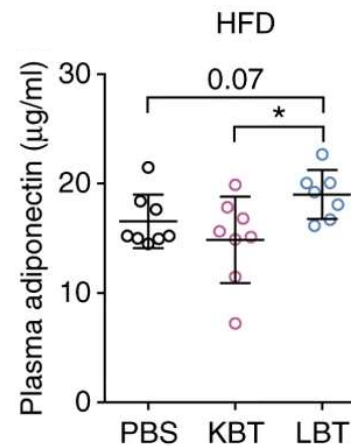
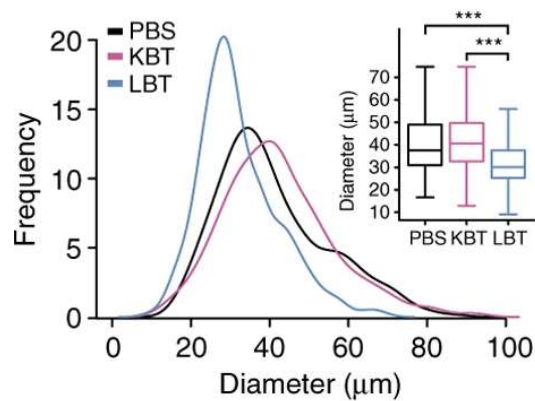


# Bacteroides thetaiotaomicron

Effet de l'administration de *Bacteroides thetaiotaomicron* dans un modèle murin d'obésité



**HFD**  
Fat Calories  
(60%)



+ Amélioration des paramètres inflammatoires (cytokines) et métaboliques (utilisation de certains aa → Gln)

# Glutamine, Microbiote et métabolisme



**45<sup>th</sup> ESPEN Congress**  
on Clinical Nutrition & Metabolism  
14 Sept 2023



## Oral Glutamine Supplementation during obesity: pre-clinical data in rodents



Candice Lefevre  
(PhD student)

Glutamine



+/- stress



- Diminution de la masse grasse
- Augmentation de la masse maigre
- Restauration de la perméabilité intestinale
- Modification de l'homéostasie glucidique
- Diminution des taux plasmatiques de leptine et augmentation des taux d'adiponectine
- **Diminution de bactéries potentiellement négatives (protéobactéries)**
- **Changements importants du métabolisme du microbiote intestinal**

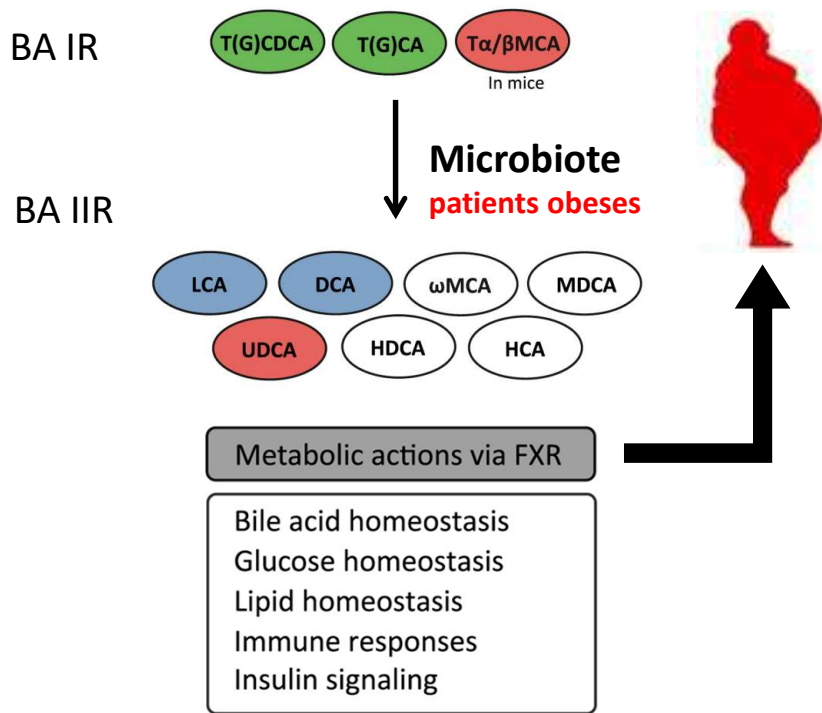


# Le pool des AB dérégulés dans l'obésité

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

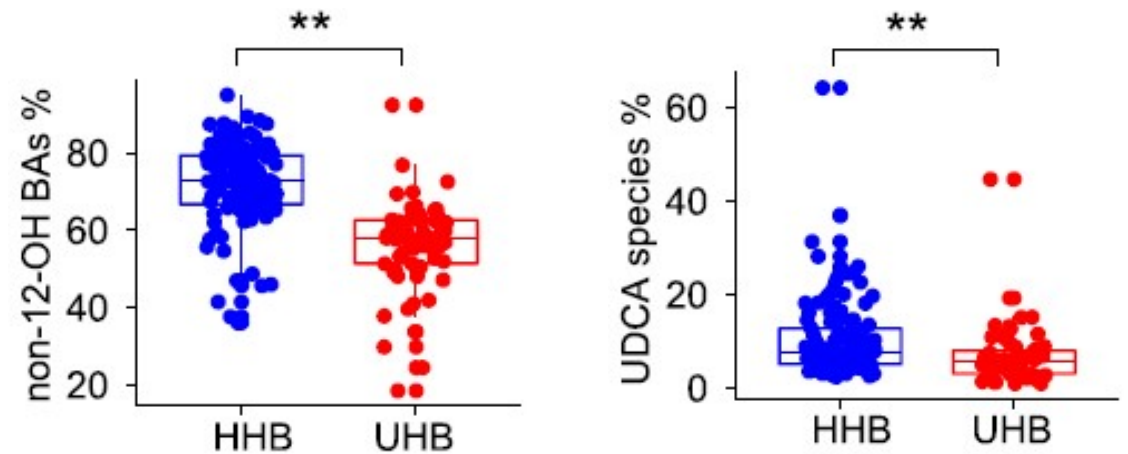
Jonathan R. Swann<sup>a,b</sup>, Elizabeth J. Want<sup>a</sup>, Florian M. Geier<sup>a</sup>, Konstantina Spagou<sup>a</sup>, Ian D. Wilson<sup>c</sup>, James E. Sidaway<sup>d</sup>, Jeremy K. Nicholson<sup>a,1</sup>, and Elaine Holmes<sup>a,1</sup>

## Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor



A dysregulated bile acid-gut microbiota axis contributes to obesity susceptibility

Meilin Wei<sup>a,1</sup>, Fengjie Huang<sup>a,1</sup>, Ling Zhao<sup>c,1</sup>, Yunjing Zhang<sup>a</sup>, Wei Yang<sup>c</sup>, Shouli Wang<sup>a</sup>, Mengci Li<sup>a</sup>, Xiaolong Han<sup>a</sup>, Kun Ge<sup>a</sup>, Chun Qu<sup>a</sup>, Cynthia Rajani<sup>b</sup>, Guoxiang Xie<sup>a,b</sup>, Xiaojiao Zheng<sup>a</sup>, Aihua Zhao<sup>a</sup>, Zhaoxiang Bian<sup>c,\*</sup>, Wei Jia<sup>a,b,c,\*</sup>



**HBH** : Healthy High BMI → **Obèses** métaboliquement **sains**

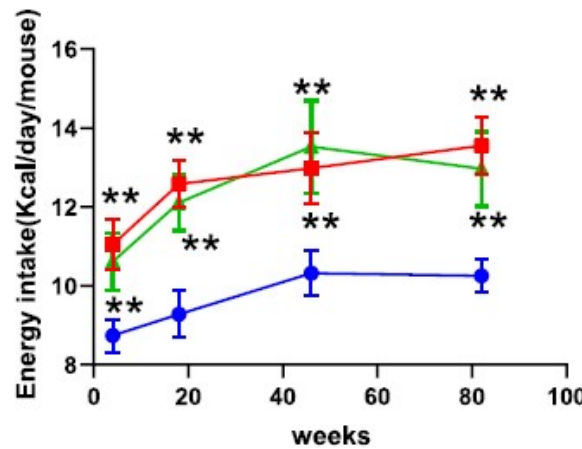
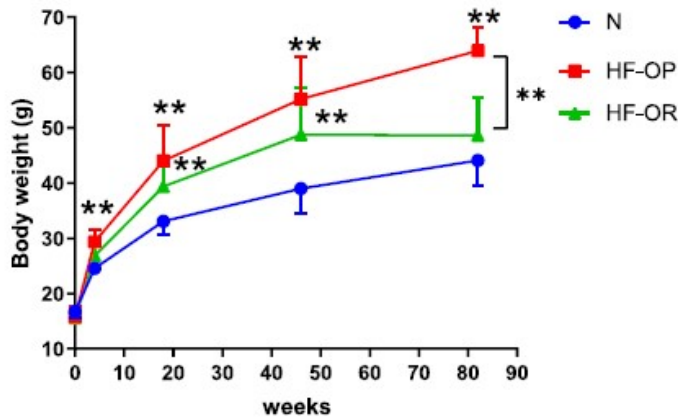
**UHB** : Unhealthy High BMI → **Obèses** avec **complications métaboliques**



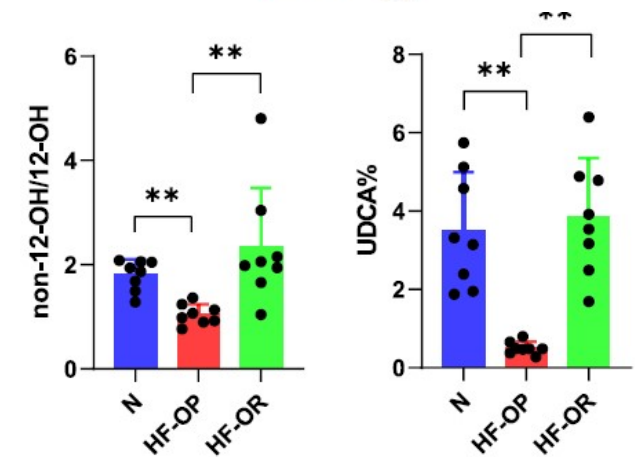
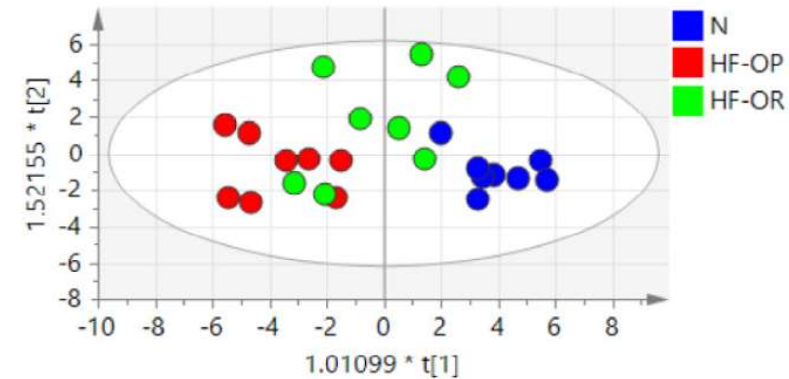
# Le pool des AB dérégulés dans l'obésité

A dysregulated bile acid-gut microbiota axis contributes to obesity susceptibility

Meilin Wei<sup>a,1</sup>, Fengjie Huang<sup>a,1</sup>, Ling Zhao<sup>c,1</sup>, Yunjing Zhang<sup>a</sup>, Wei Yang<sup>c</sup>, Shouli Wang<sup>a</sup>, Mengci Li<sup>a</sup>, Xiaolong Han<sup>a</sup>, Kun Ge<sup>a</sup>, Chun Qu<sup>a</sup>, Cynthia Rajani<sup>b</sup>, Guoxiang Xie<sup>a,b</sup>, Xiaojiao Zheng<sup>a</sup>, Aihua Zhao<sup>a</sup>, Zhaoxiang Bian<sup>c,\*</sup>, Wei Jia<sup>a,b,c,\*\*</sup>



## Profil des acides biliaries en UPLC



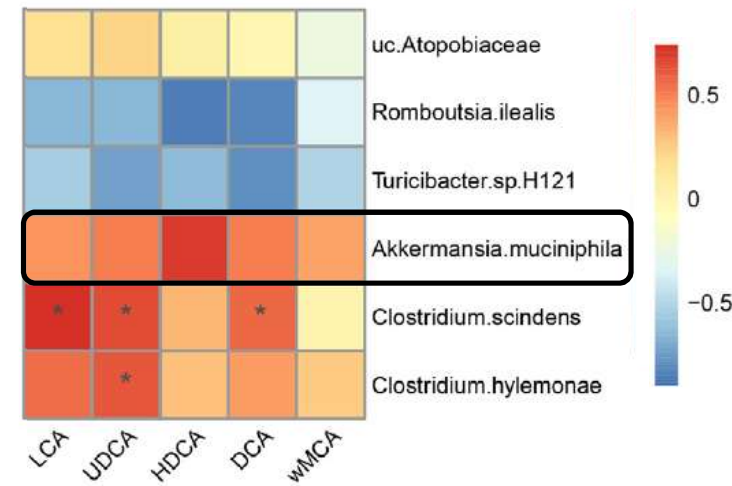
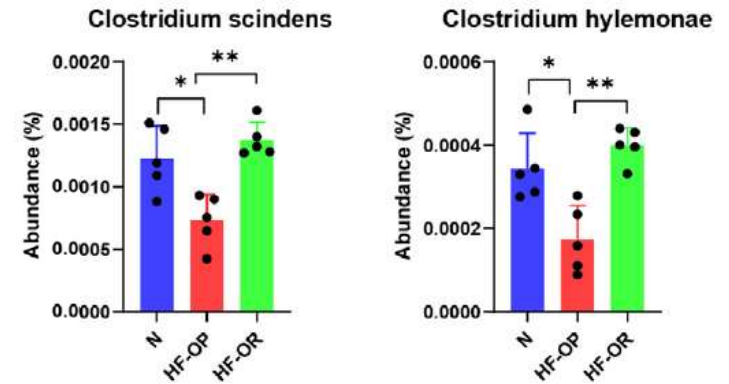
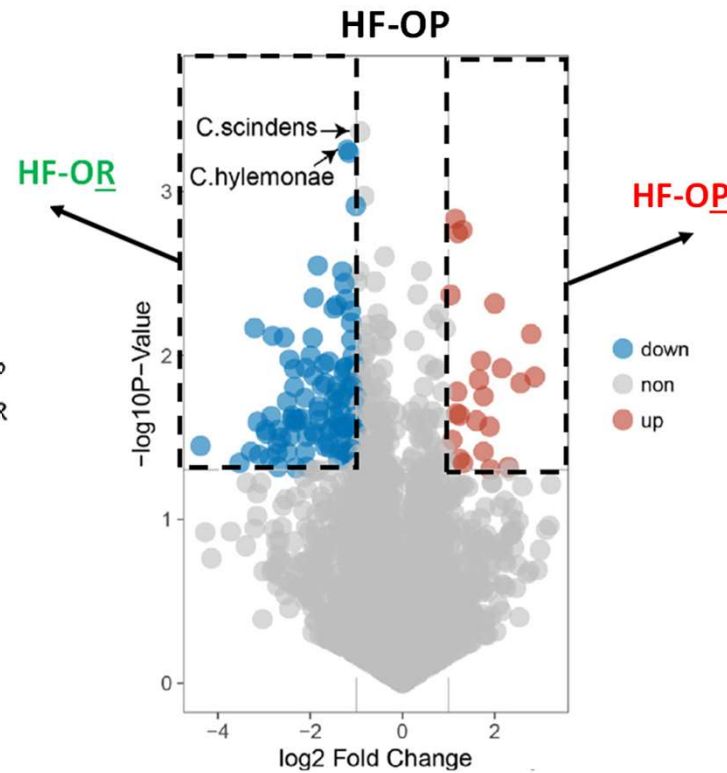
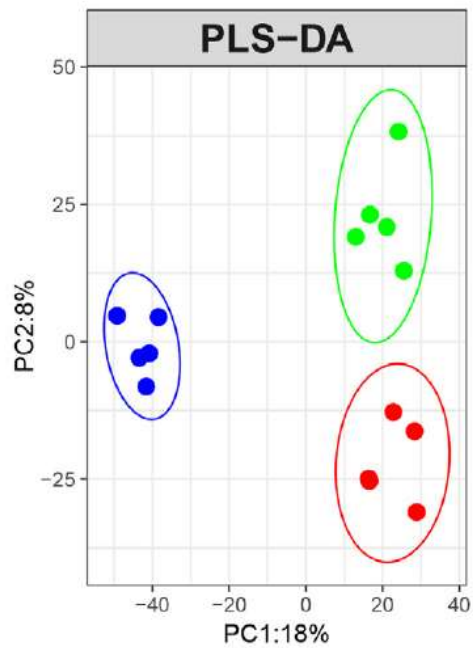
→ Rôle de l'UDCA ?

Hépatique, sanguin et fécal

# Microbiote intestinale et Acides Biliaires

A dysregulated bile acid-gut microbiota axis contributes to obesity susceptibility

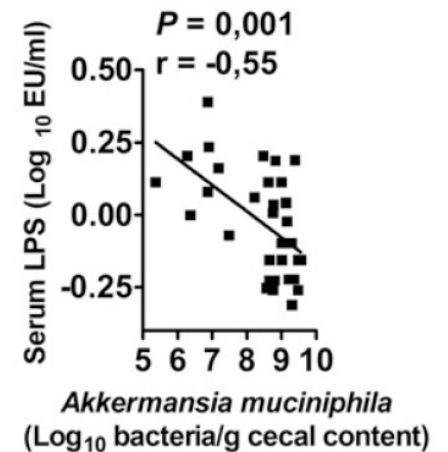
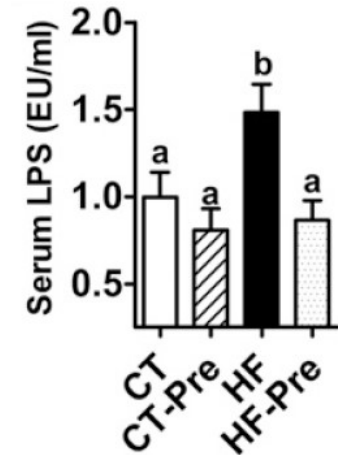
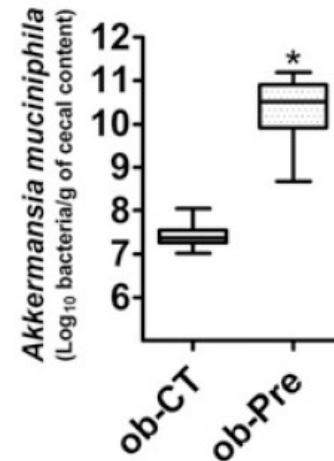
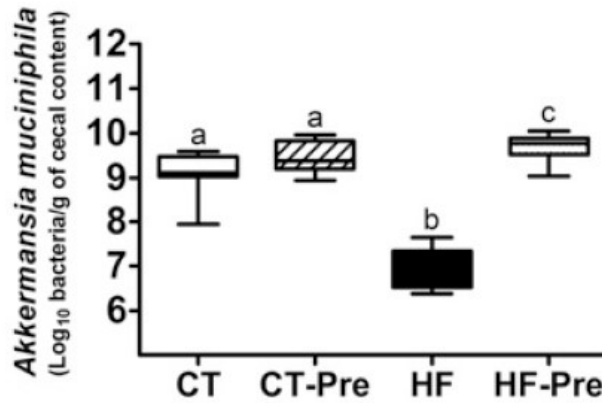
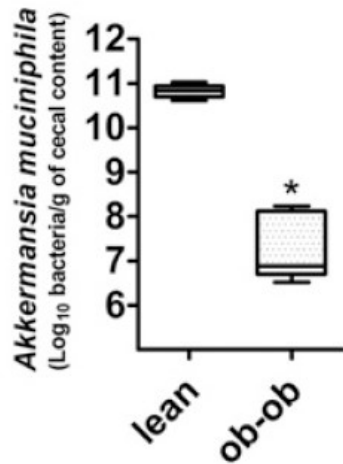
Meilin Wei<sup>a,1</sup>, Fengjie Huang<sup>a,1</sup>, Ling Zhao<sup>c,1</sup>, Yunjing Zhang<sup>a</sup>, Wei Yang<sup>c</sup>, Shouli Wang<sup>a</sup>, Mengci Li<sup>a</sup>, Xiaolong Han<sup>a</sup>, Kun Ge<sup>a</sup>, Chun Qu<sup>a</sup>, Cynthia Rajani<sup>b</sup>, Guoxiang Xie<sup>a,b</sup>, Xiaojiao Zheng<sup>a</sup>, Aihua Zhao<sup>a</sup>, Zhaoxiang Bian<sup>c,\*</sup>, Wei Jia<sup>a,b,c,\*\*</sup>



# Niveaux altérés d'*Akkermansia muciniphila* dans l'obésité

## Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity

Amandine Everard<sup>a</sup>, Clara Belzer<sup>b</sup>, Lucie Geurts<sup>a</sup>, Janneke P. Ouwerkerk<sup>b</sup>, Céline Druart<sup>a</sup>, Laure B. Bindels<sup>a</sup>, Yves Guiot<sup>c</sup>, Muriel Derrien<sup>b</sup>, Giulio G. Muccioli<sup>d</sup>, Nathalie M. Delzenne<sup>a</sup>, Willem M. de Vos<sup>b,e</sup>, and Patrice D. Cani<sup>a,1</sup>



# Effets d'*A muciniphila* dans l'obésité

## Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity

Amandine Everard<sup>a</sup>, Clara Belzer<sup>b</sup>, Lucie Geurts<sup>a</sup>, Janneke P. Ouwerkerk<sup>b</sup>, Céline Druart<sup>a</sup>, Laure B. Bindels<sup>a</sup>, Yves Guiot<sup>c</sup>, Muriel Derrien<sup>d</sup>, Giulio G. Muccioli<sup>d</sup>, Nathalie M. Delzenne<sup>a</sup>, Willem M. de Vos<sup>b,e</sup>, and Patrice D. Cani<sup>a,1</sup>

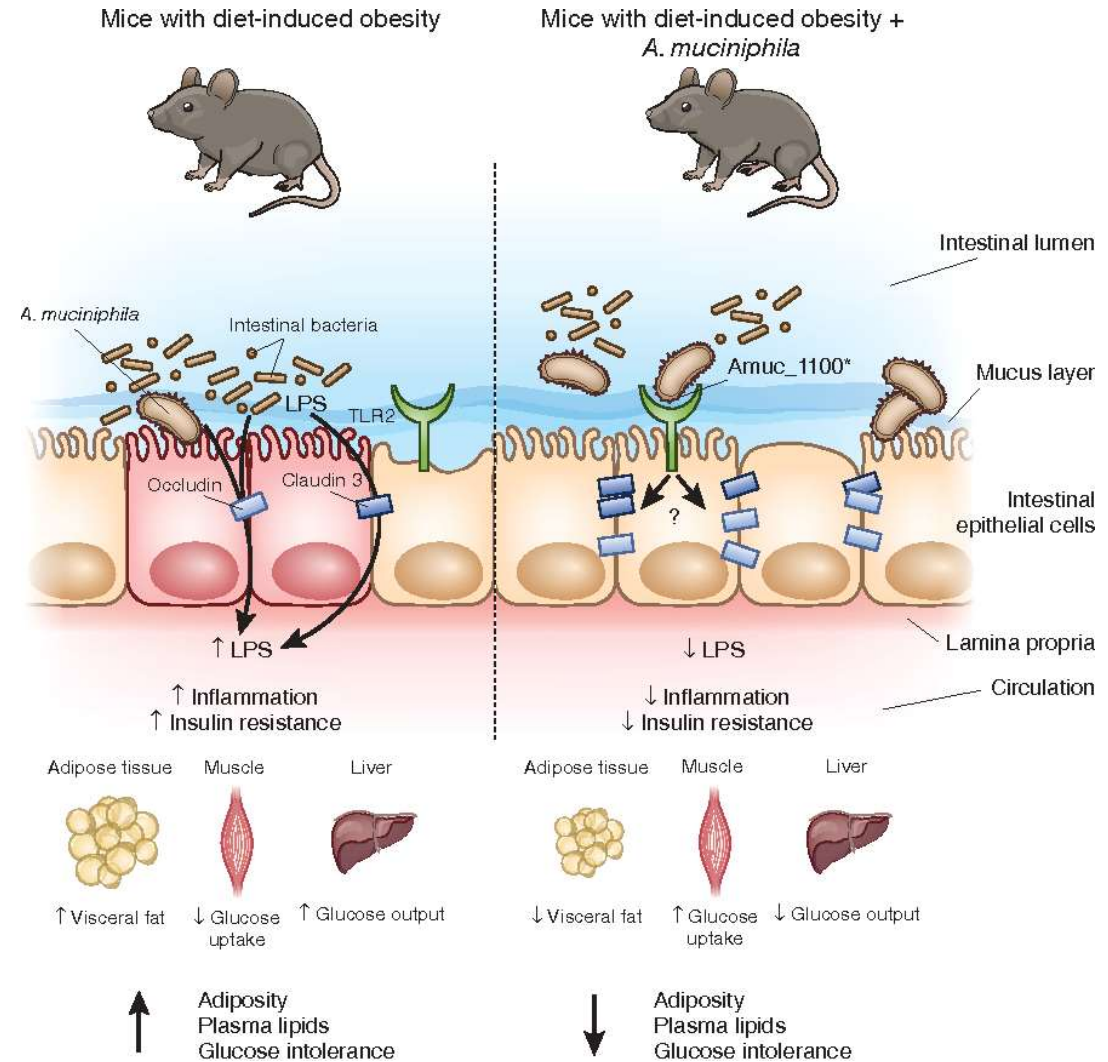
*Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology

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

NATURE MEDICINE | VOLUME 23 | NUMBER 1 | JANUARY 2017

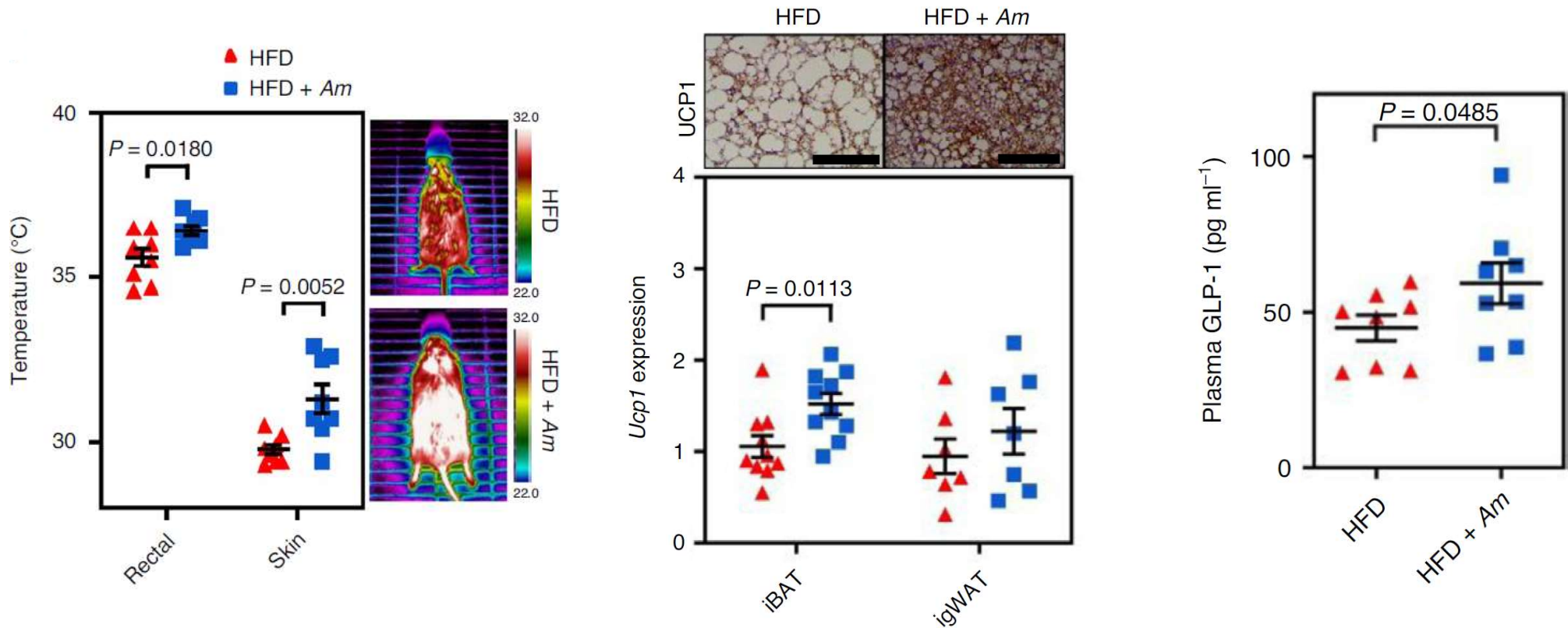


# Mécanismes d'action d'*A muciniphila*

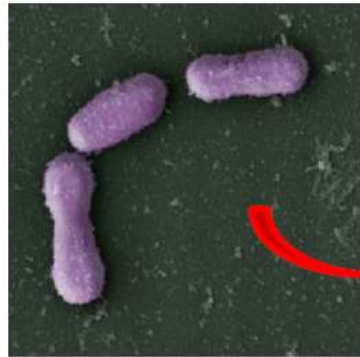
***Akkermansia muciniphila* secretes a glucagon-like peptide-1-inducing protein that improves glucose homeostasis and ameliorates metabolic disease in mice**

Hyo Shin Yoon<sup>1,9</sup>, Chung Hwan Cho<sup>1,9</sup>, Myeong Sik Yun<sup>1</sup>, Sung Jae Jang<sup>1</sup>, Hyun Ju You<sup>1,2,3,4</sup>, Jun-hyeong Kim<sup>5</sup>, Dohyun Han<sup>6</sup>, Kwang Hyun Cha<sup>7</sup>, Sung Hyun Moon<sup>1,5</sup>, Kiuk Lee<sup>5</sup>, Yeon-Ji Kim<sup>8</sup>, Sung-Joon Lee<sup>8</sup>, Tae-Wook Nam<sup>5</sup> and GwangPyo Ko<sup>1,3,4,5</sup> ✉

nature  
microbiology



# Mécanismes d'action d'*A muciniphila*

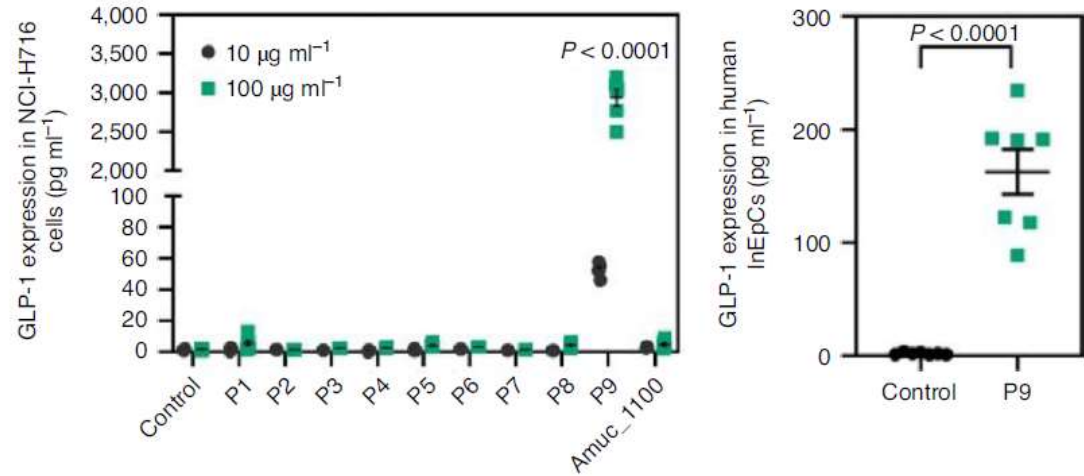


*A muciniphila*

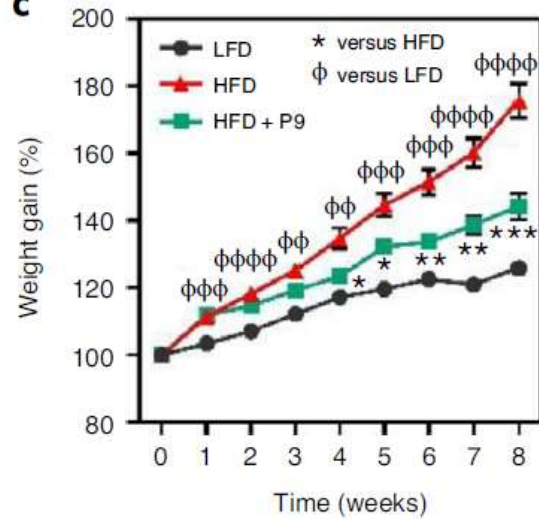
Secretome



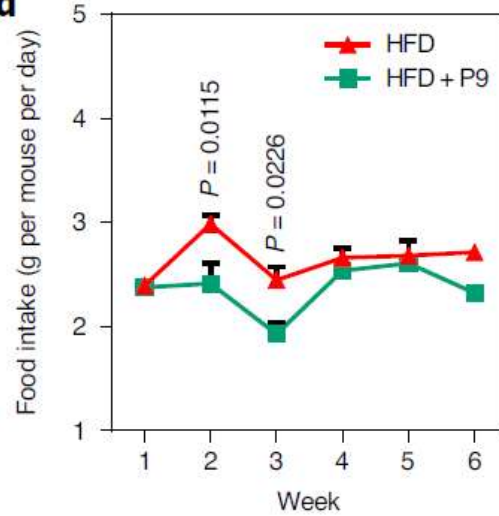
**b**



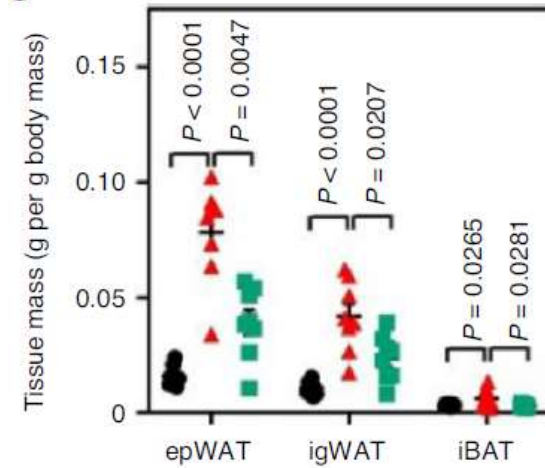
**c**



**d**

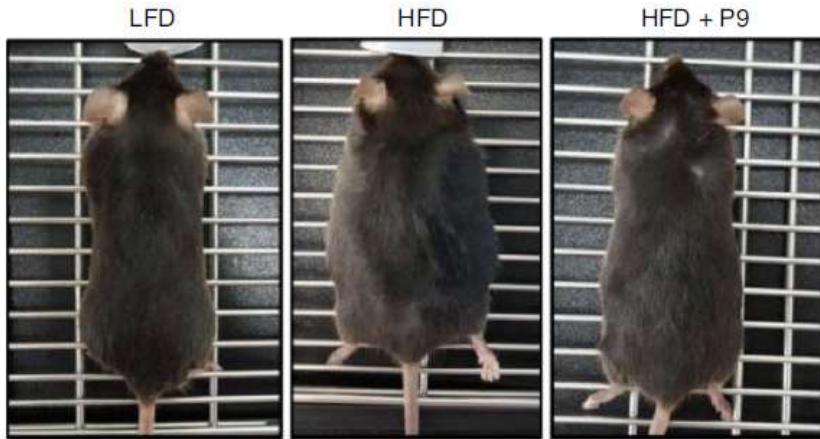


**e**

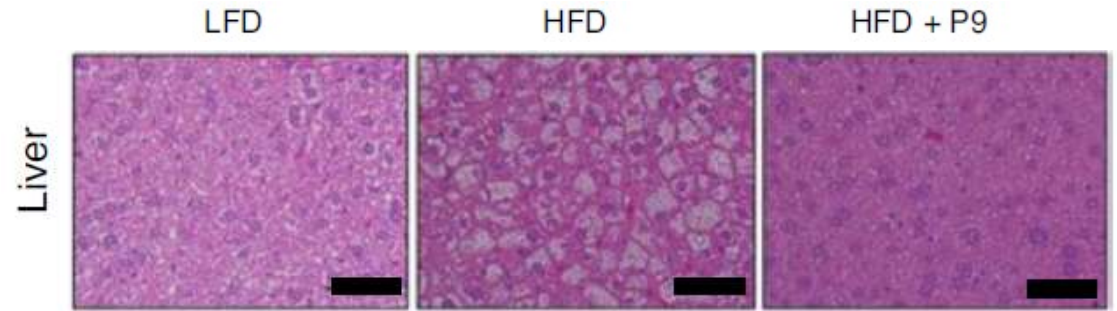


# Mécanismes d'action d'*A muciniphila*

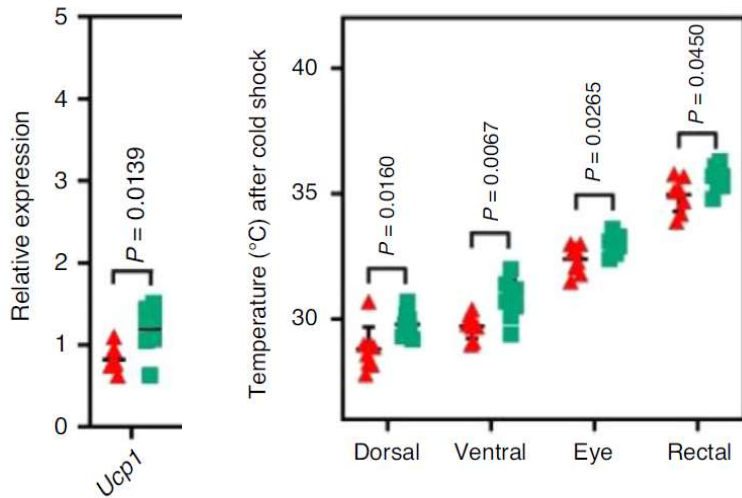
## Corpulence



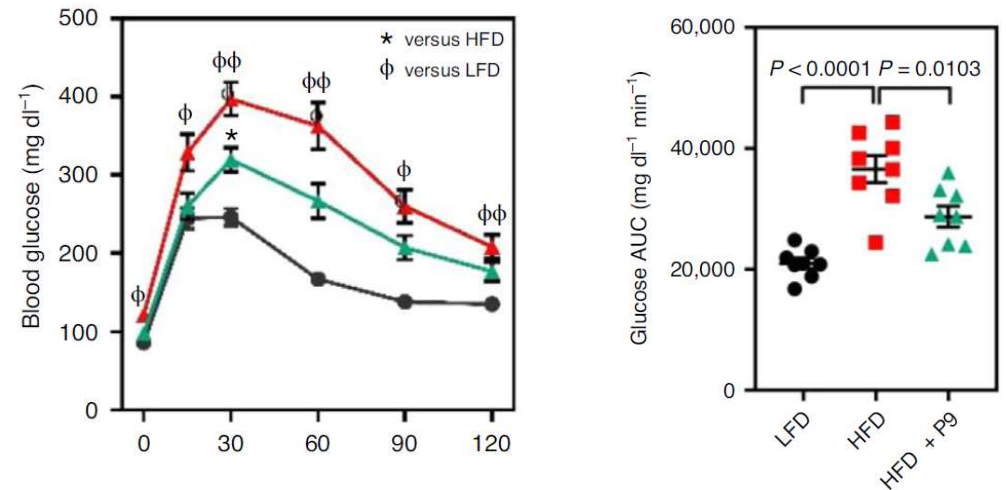
## Infiltration lipidique au niveau du foie (stéatose)



## Thermogénèse



## Homéostasie glucidique



# Mécanismes d'action d'*A muciniphila*

*Akkermansia muciniphila* secretes a glucagon-like peptide-1-inducing protein that improves glucose homeostasis and ameliorates metabolic disease in mice

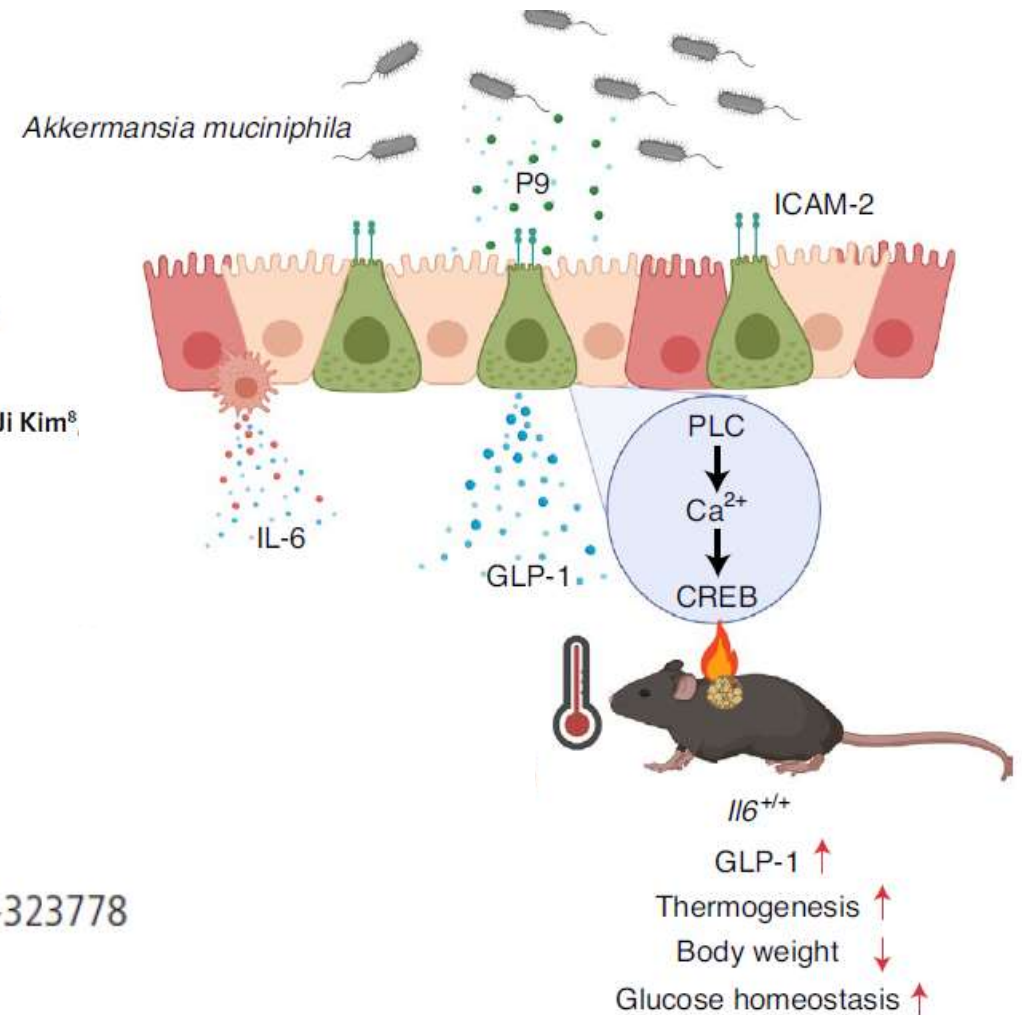
NATURE MICROBIOLOGY | VOL 6 | MAY 2021 | 563–573 | [www.nature.com/naturemicrobiology](http://www.nature.com/naturemicrobiology)

Hyo Shin Yoon<sup>1,9</sup>, Chung Hwan Cho<sup>1,9</sup>, Myeong Sik Yun<sup>1</sup>, Sung Jae Jang<sup>1</sup>, Hyun Ju You<sup>1,2,3,4</sup>, Jun-hyeong Kim<sup>5</sup>, Dohyun Han<sup>6</sup>, Kwang Hyun Cha<sup>7</sup>, Sung Hyun Moon<sup>1,5</sup>, Kiuk Lee<sup>5</sup>, Yeon-Ji Kim<sup>8</sup>, Sung-Joon Lee<sup>8</sup>, Tae-Wook Nam<sup>5</sup> and GwangPyo Ko<sup>1,3,4,5</sup>

Original research

*Dysosmobacter welbionis* is a newly isolated human commensal bacterium preventing diet-induced obesity and metabolic disorders in mice

Le Roy T, *et al.* *Gut* 2021;0:1–10. doi:10.1136/gutjnl-2020-323778

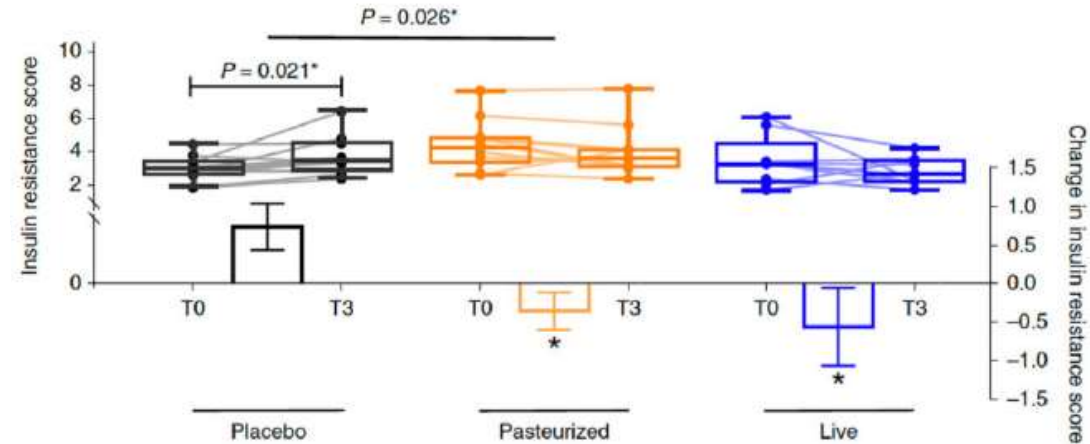




# Mécanismes d'action d'*A muciniphila*

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

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



Paramètres	Cibles	Effets
Métabolisme glucidique	insulinémie, résistance à l'insuline et sensibilité à l'insuline	👍
Métabolisme lipidique	Cholestérol total (ok) Triglycérides et LDL-c (Rien)	👎
Enzymes & met. Hépatique	AST, GGT, LDH, Creatine kinase	👍
Paramètres anthropométriques	Poids corporel, masse grasse, tour de taille, tour de hanche	👎



# Conclusion sur les probiotiques

- Mécanismes d'action identifiés !!!
- Nouvelles cibles pro-/post-biotiques à tester ?
  - *Bacteroides thetaiotaomicron*
  - *Dysosmobacter welbionis*
  - Protéine P9
  - *Dysosmobacter welbionis*
- Effets différentiels des probiotiques :
  - Homme vs Souris
  - Homme vs Homme



# Journée Obésité : tous concernés !



## Microbiote et obésité : hot topics

Jonathan BRETON  
(PhD, MCU)



ANY QUESTIONS?

