

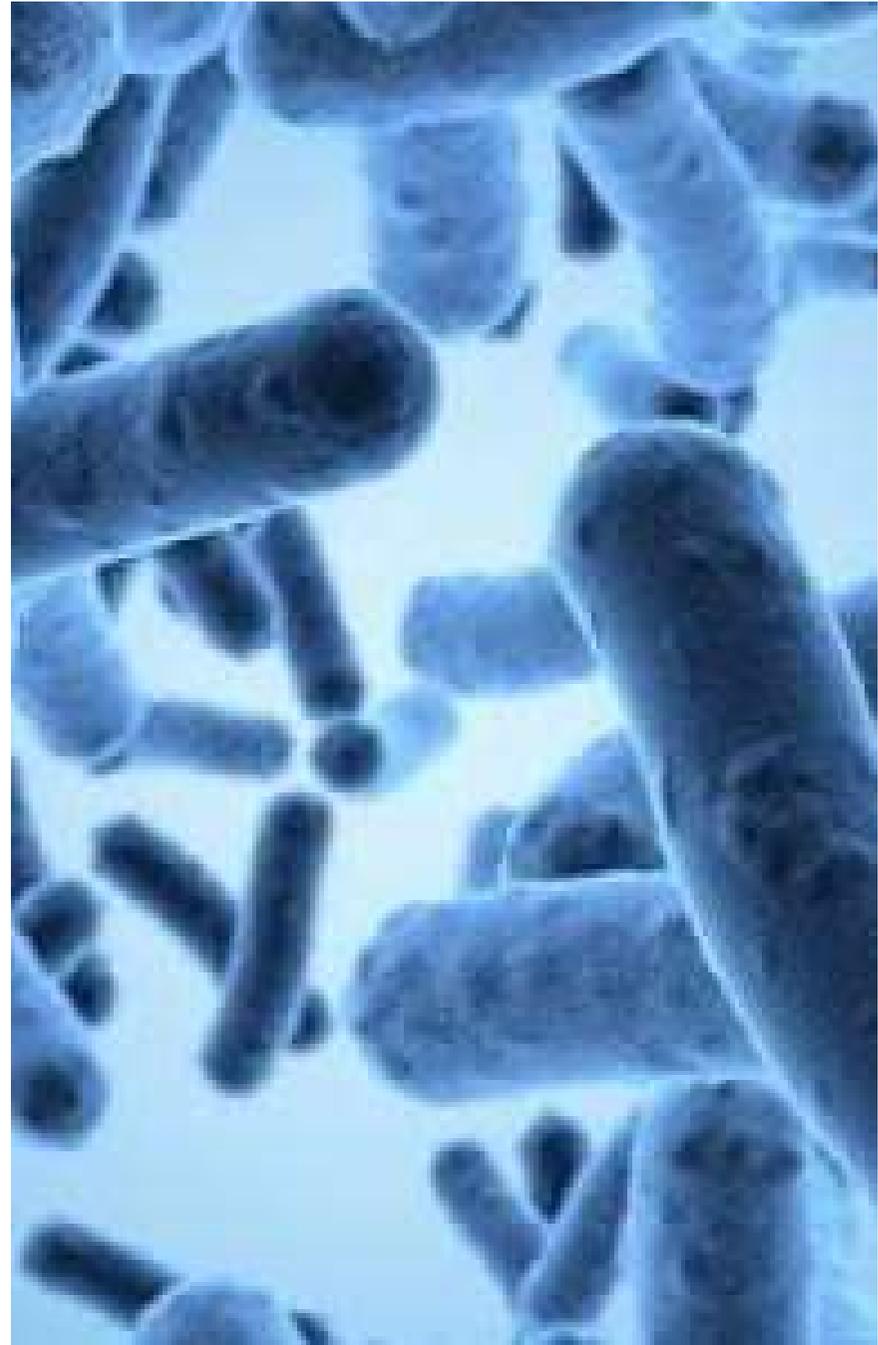
# L'HOMME MICROBIOTIQUE

**Pr Patrice DEBRÉ**

*Jeudi 19 Janvier 2017  
Société de Médecine de Paris*



**L'homme  
Microbiotique  
Patrice Debré**



# ? L'homme ?

- Lequel ?
- Pourquoi ?
- Comment ?

"J'ai toujours été curieuse de savoir combien il y avait d'humain en l'homme"

**Svetlana Alexievitch Prix Nobel 2015**

Les microbes sont responsables de 25% des **décès** dans le monde (**14 millions/an**), 2/3 des enfants de moins de 5 ans (4.8 millions /an)

Première cause de mortalité dans les pays à ressources limitées.

335 maladies infectieuses nouvelles entre 1940 et 2004.

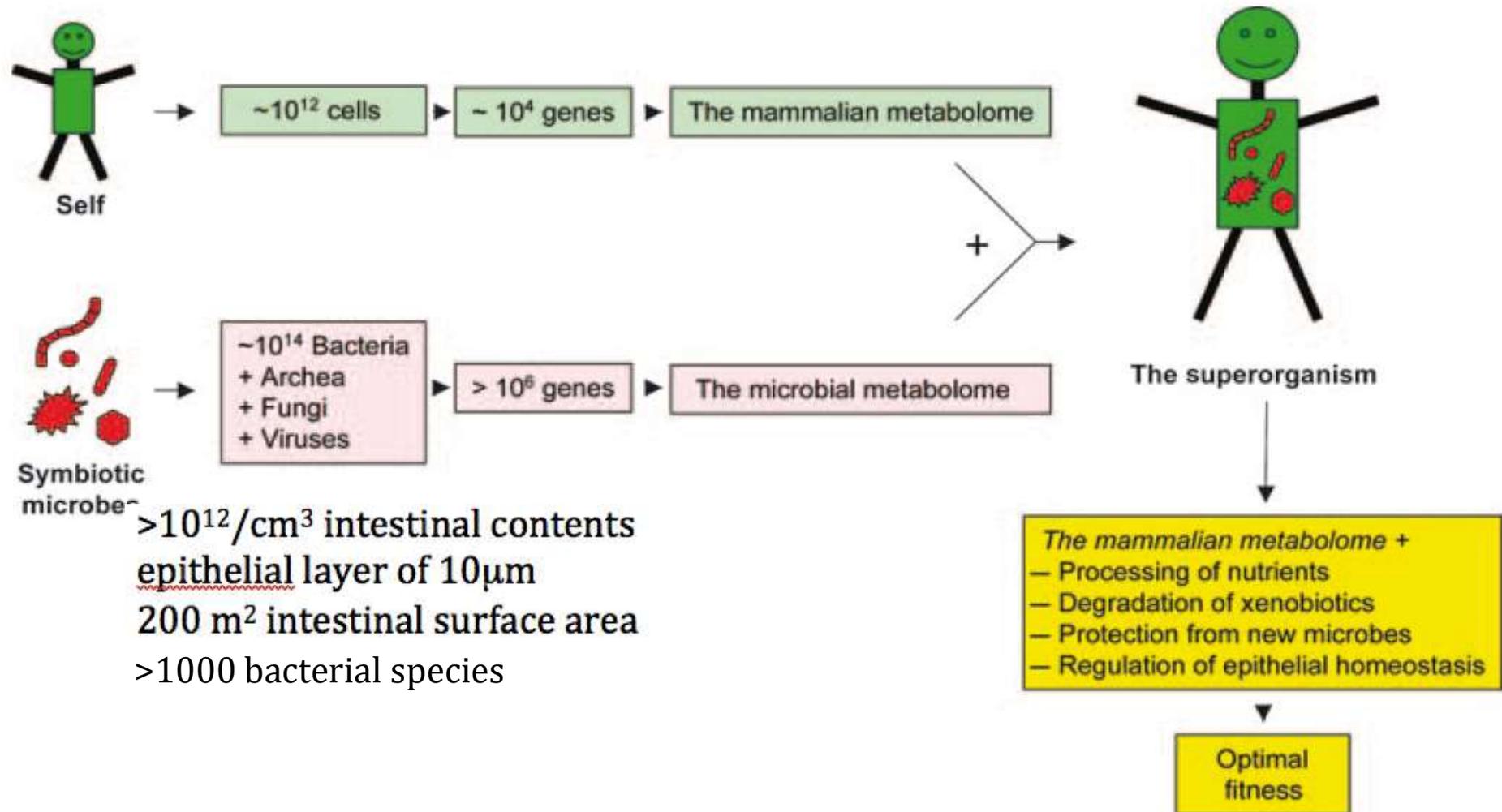
Il y a **100 000 milliards** de bactéries (500 espèces différentes) dans le **corps** humain.

# Ces microbiotes qui nous gouvernent

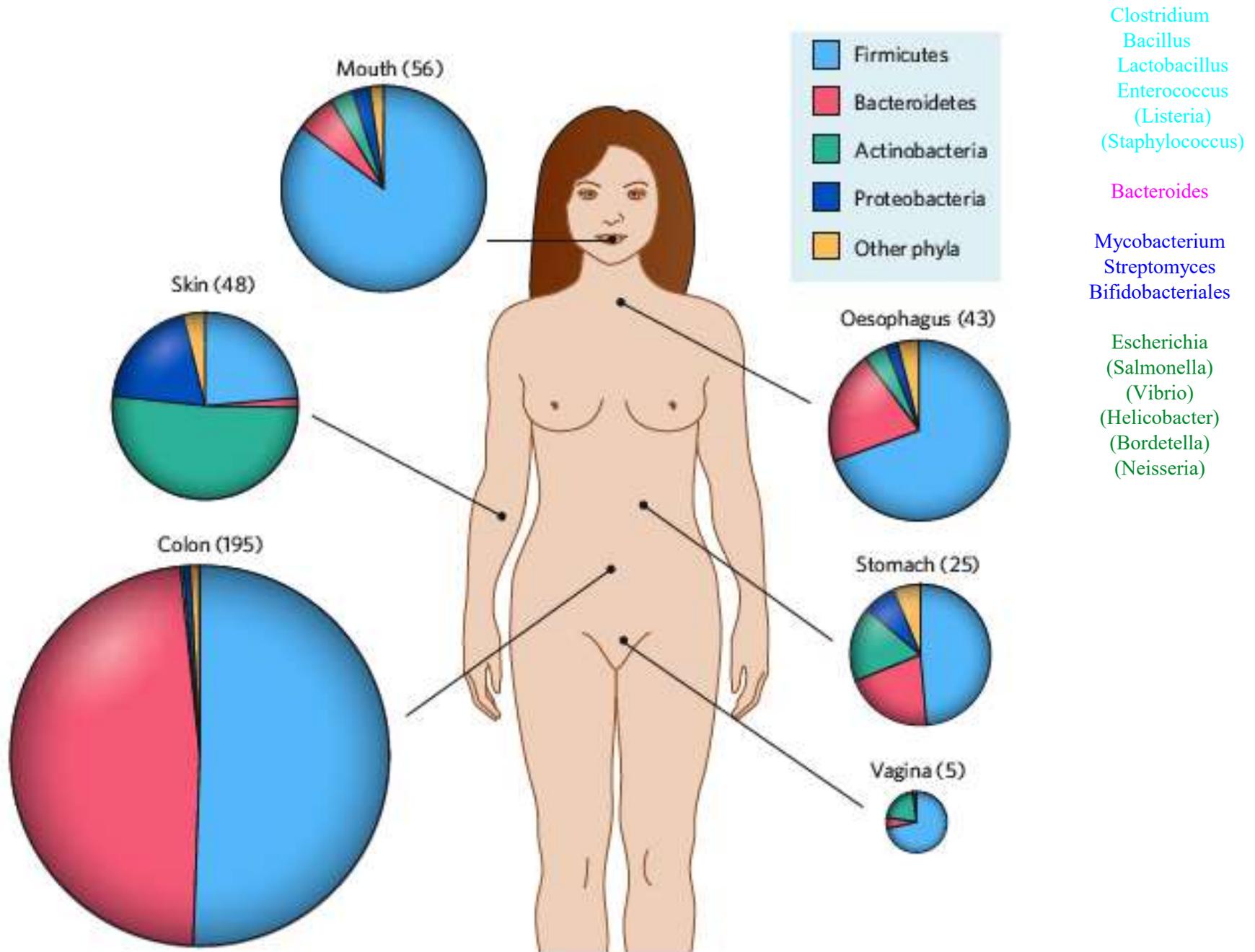
- **10 fois plus** de bactéries que de cellules humaines
- **99%** des gènes de notre corps sont ceux des microbes
  - > intestin (1 à 2 kg de bactéries sur 400 m<sup>2</sup>),  
trachée, bronche, vagin, peau.



# Le superorganisme



# Symbiontes bactériens du corps humain



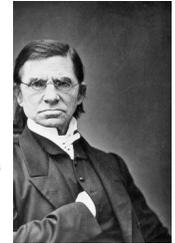
Clostridium  
 Bacillus  
 Lactobacillus  
 Enterococcus  
 (Listeria)  
 (Staphylococcus)

Bacteroides

Mycobacterium  
 Streptomyces  
 Bifidobacteriales

Escherichia  
 (Salmonella)  
 (Vibrio)  
 (Helicobacter)  
 (Bordetella)  
 (Neisseria)

# Des Flores du mal au Microbiotes



- 1878 **Émile Littré** (1801-1881) invente le mot **microbe**  
**Louis Pasteur** (1822-1895) démontre qu'ils sont responsable des maladies infectieuses
- Voir au microscope  
**Antoni Van Leeuwenhoek** (1632-1723)  
"Il y a plus d'"animaux" qui s'accumulent sur les dents de chacun d'entre nous que d'être vivants dans tout le royaume"

# Les associations du vivant un destin commun

- En 1868 **Simon Schwendener** (1829-1919) découvre que les **lichens** associent un **champignon** et une **algue verte**
- Interaction qui **tue** et interaction qui **protège**
- La **symbiose** (co-évolution) comme facteur de **l'évolution** des espèces.

# Des symbioses du vivant (Exemples)

- L'esclavage des **fourmis** par les acacias  
(symbiose et addiction)
- Les **termites**
- Le monde des **abysses**
- L'**élysie** émeraude
- Les **mitochondries**

# Symbiose et parasitisme

- Rétrovirus et **Koalas** d'Australie
- **1,5%** du génome **traduit**
  - > transposons et Rétrovirus
- Capacité d'**émergence**

# Vivre sans microbes

- **Pasteur** formule l'hypothèse qu'un animal ne peut vivre sans microbe
- **Émile Duclaux** (1840-1904)
  - Savoir si "une plante peut se développer en l'absence des êtres microscopiques c'est à dire utiliser en dehors d'eux la matière organique, telle telle qu'elle lui vire de la plante qui l'a précédé sur le sol qu'elle occupe "
  - > alimentation avec des aliments **stériles ou bactéries**

# Le temps des controverses

- Marcelli Nencki, Michel Cohendy > **vivre sans**  
Max Shottellius > **vivre avec**
- **Elie Metchnikoff (1845-1906)** > **les méfaits de la flore colique.** Le colon organe nuisible > traitement par bacilles lactiques.
- James A Reigner et Philip G Trexler > **commerce d'animaux axeniques**
- David O Vitter (1971-1984) le premier **enfant bulle**

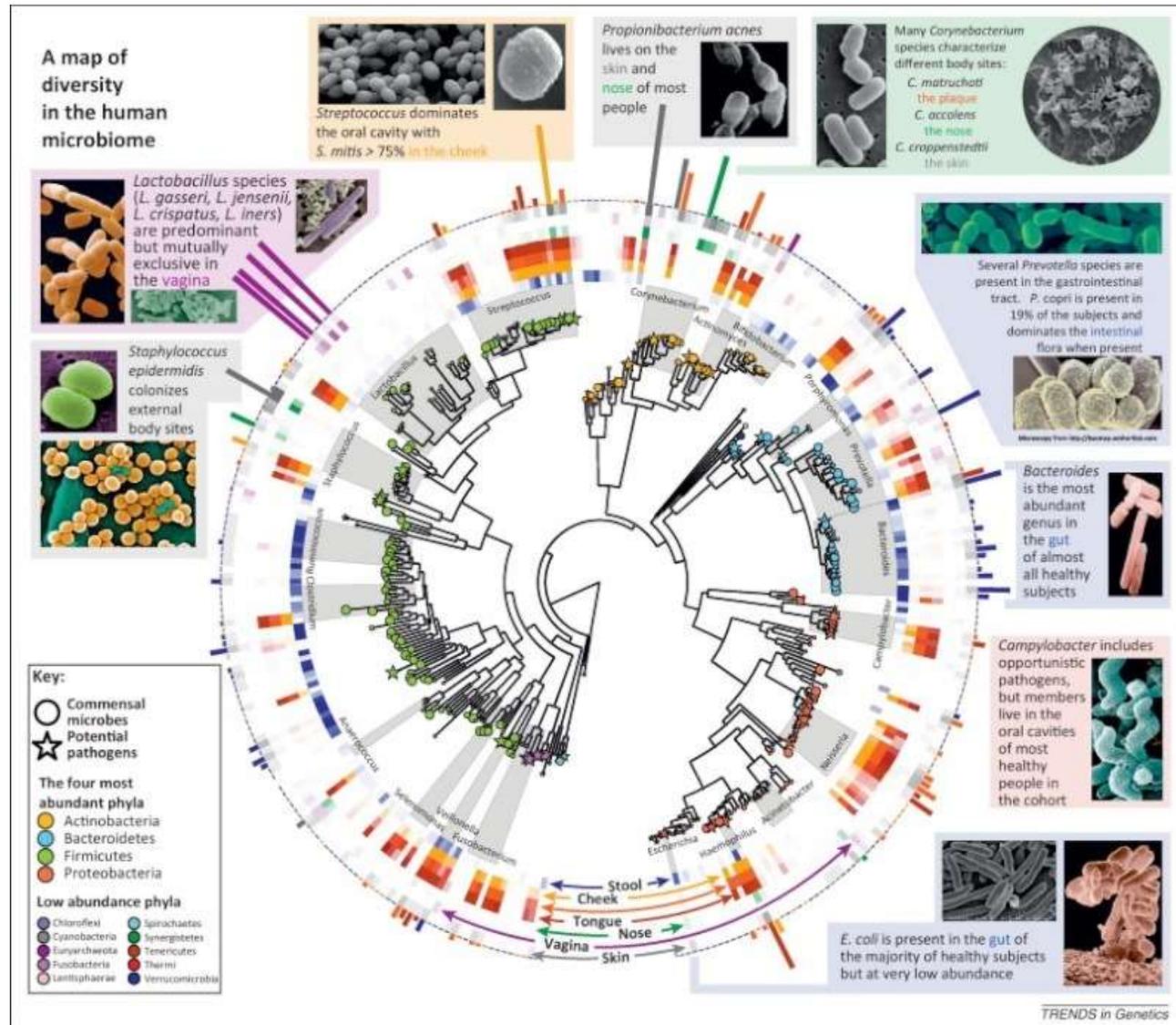
# Le temps des obstacles

- Quand le microbe fait peur  
**Macfarlane Burnet** (1899-1995) >"l'élimination potentielle des microbes comme un important facteur de la vie sociale"
- Quand le microbe fait horreur  
Puritanisme et aversion culturelle contre pharmacopée stercorale
- Quand la culture du microbiote est difficile  
L'arrivée de la **metagenomique**
- Quand la culture judéo-chrétienne s'en mêle

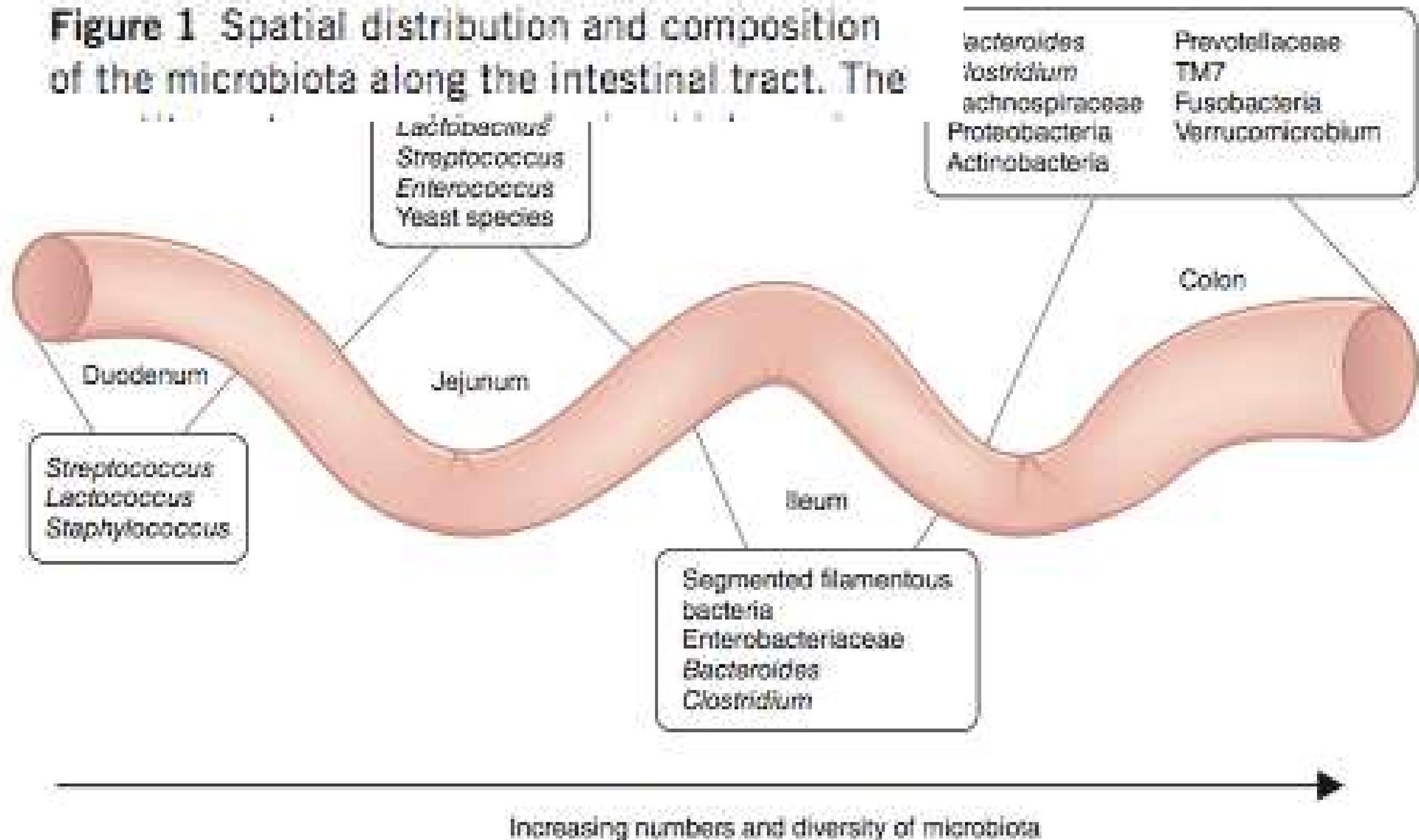
# Le temps des certitudes

- **Le microbiote** se comporte comme un **organe**  
Laboratoire INRA d'écologie microbienne
- **René Dubos (1901-1982)**, Institut Rockefeller  
"Les hommes ne peuvent demeurer  
longtemps en **bonne santé** sans l'**aide** de  
certaines espèces microbiennes

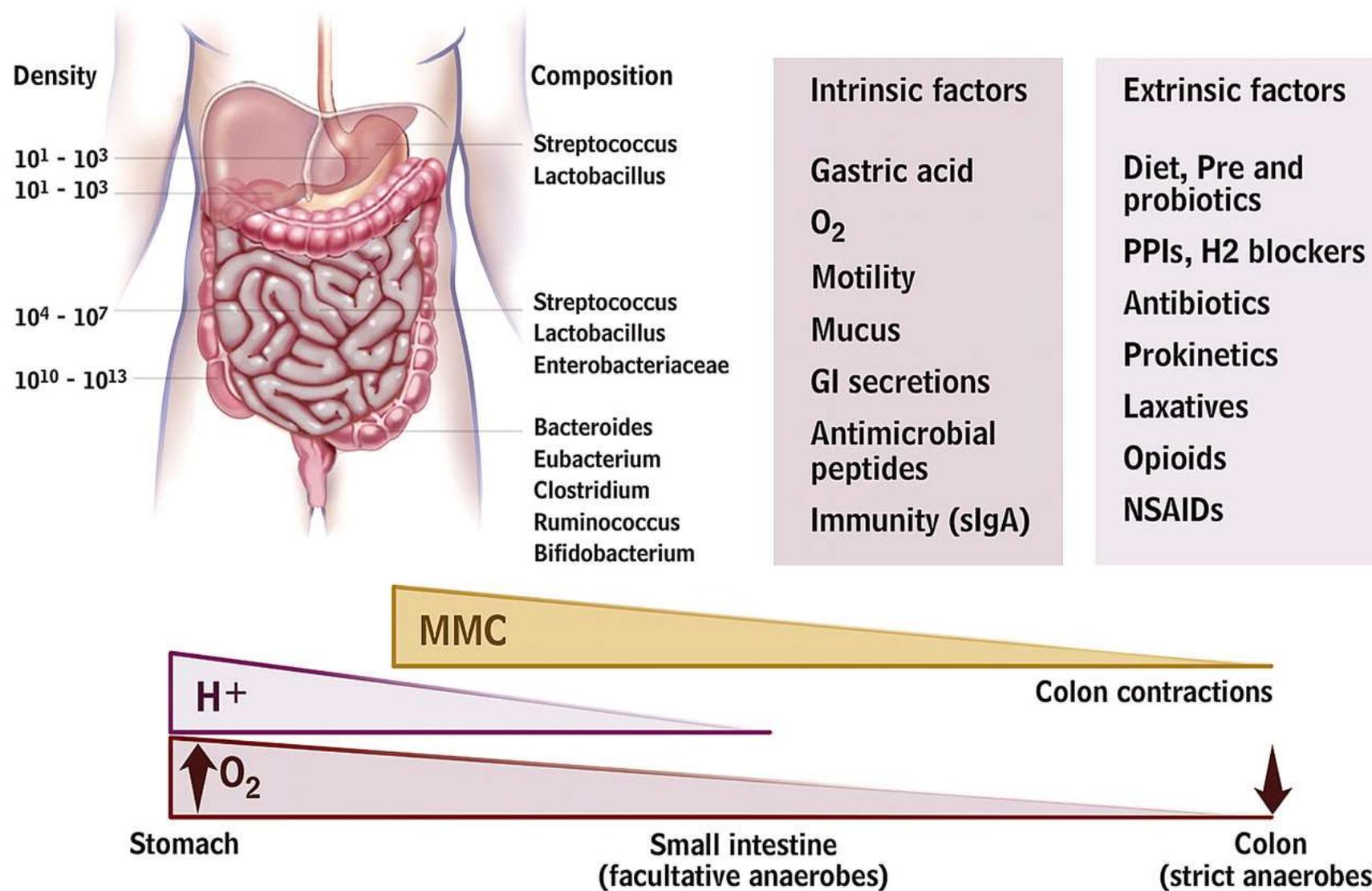
# Biodiversité et écologie microbienne



**Figure 1** Spatial distribution and composition of the microbiota along the intestinal tract. The



# Gut microbiota and the intrinsic and extrinsic factors that can affect its distribution and composition.



Simrén M et al. Gut doi:10.1136/gutjnl-2012-302167

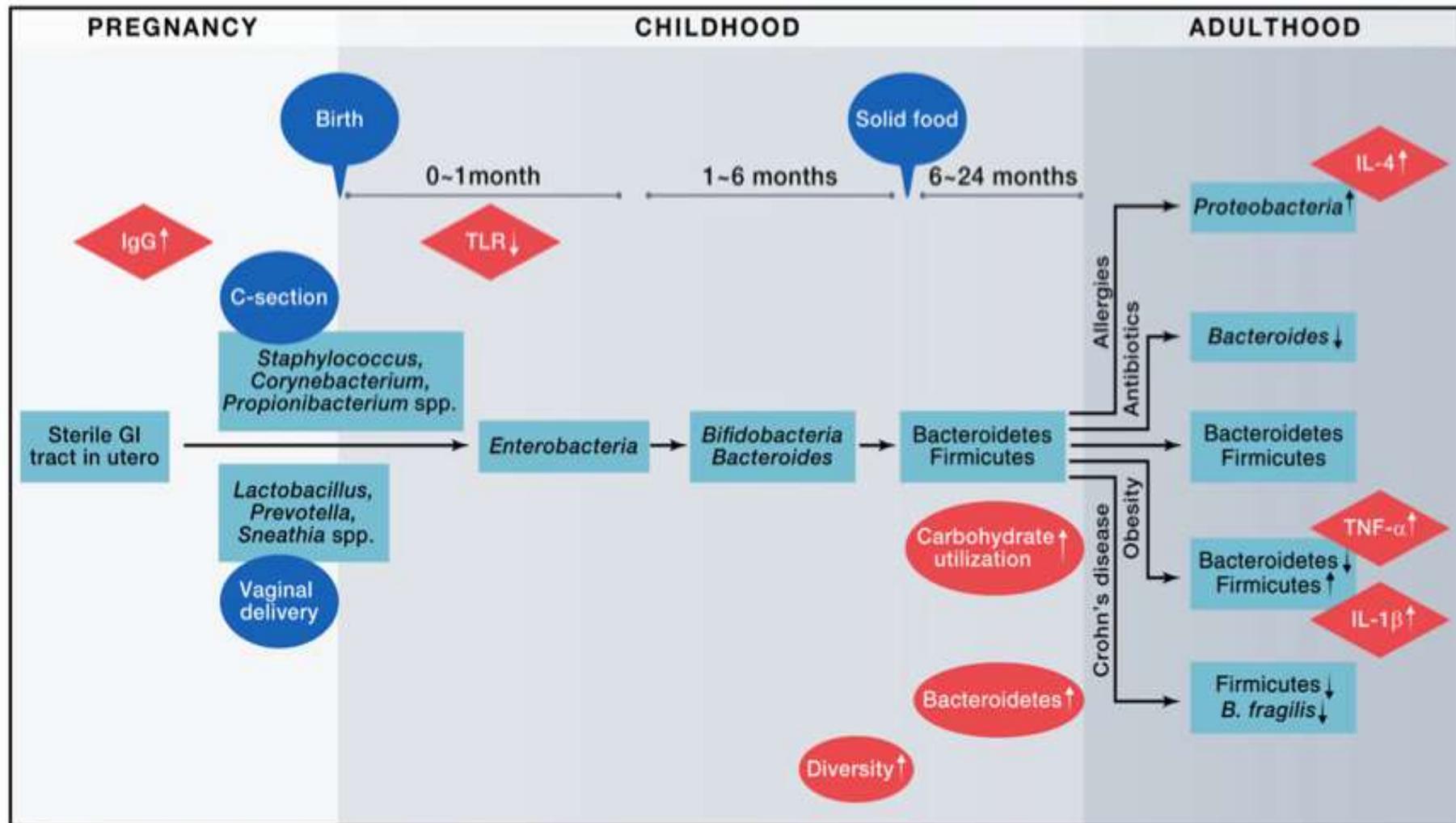


# Colonisation du microbiote

- **Naissance stérile** et colonisation
  - > bactéries aérobies puis **bifides** (flore bleue)
- **Mode d'accouchement**, environnement, aliments, **antibiothérapie**, âge naissance
- **Allaitement** : favorise les bactéries bifides, plus de 130 molécules de sucres différents, varie selon l'alimentation, terme accouchement, génétique
  - > varie selon les espèces : Exple: **Kangourou, vache, éléphant.**
- **Autres territoires** : vagin (lactobacille), peau, bronches

# 1/ Naissance et microbiote

: Développement du microbiote intestinal  
avec l'âge: Clement JC et al. Cell March 2012



**Figure 1. Development of the Microbiota**

The gastrointestinal tract of the fetus is sterile until birth, after which the newborn is initially colonized. Depending on delivery mode, the initial communities tend toward a skin-like (caesarean section) or a vaginal-like (vaginal delivery) configuration. During the first weeks of life, there is a reduced activity of TLRs, potentially allowing the necessary formation of a stable bacterial community in the gut. As the infant grows, and with the introduction of solid foods, the microbiota diversity

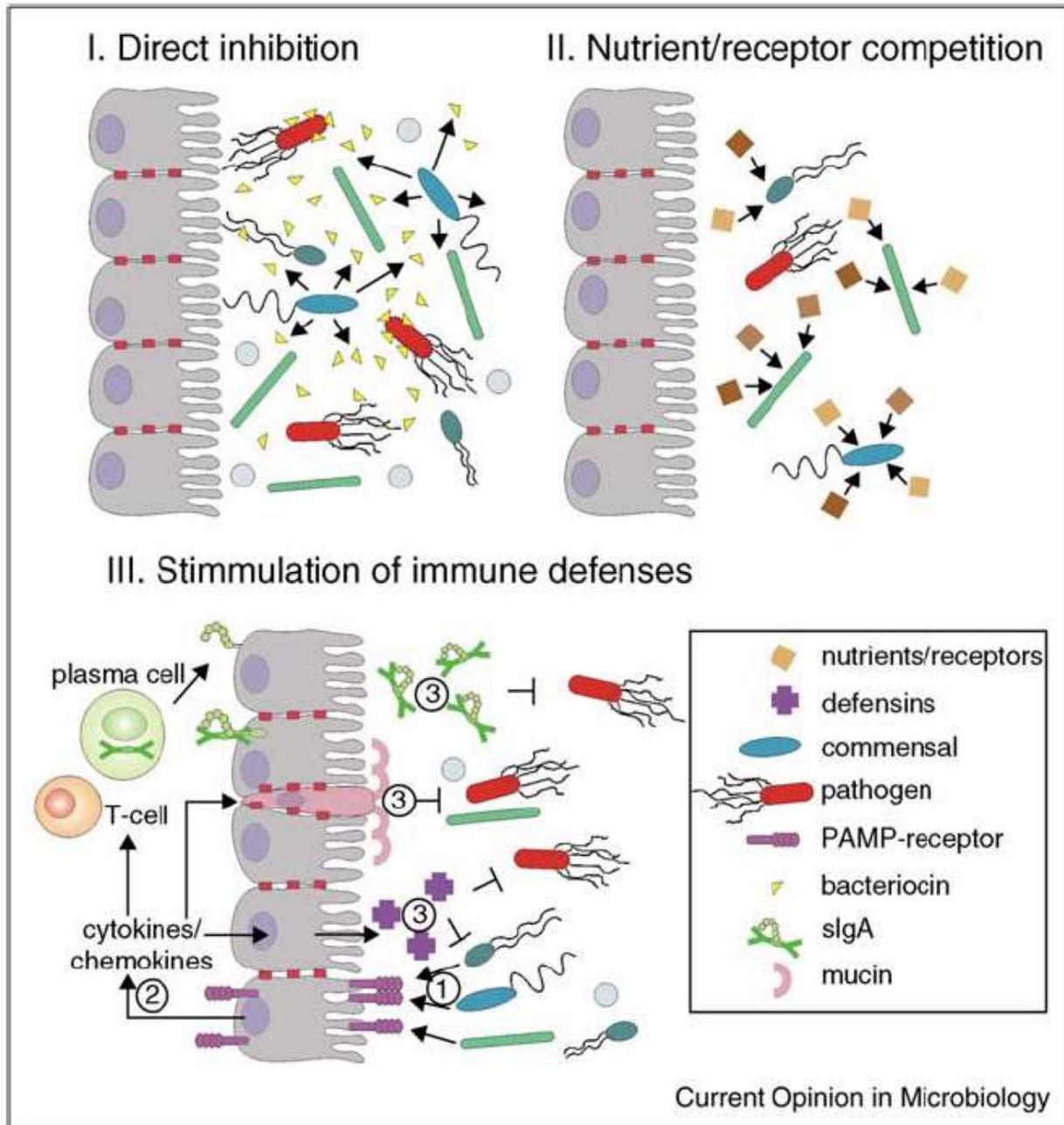
# Digérer l'indigestible, produire des vitamines

- **Amidons résistants et fibres alimentaires**  
**10.000 enzymes** différents pour digérer les sucres  
(pruneaux d'Agen)  
Le mucus
- **Proteases et peptides**  
**9/20** AA ne peuvent être synthétisés par l'homme  
>microbiote, trypsine et pepsine
- **Lipides et métabolisme du cholestérol**
- **Vitamines K et B12**

# La nature de l'immunité le rapport à l'autre

- Le rapport à l'autre : soi et non soi > **danger**
- **Immunité** innée et adaptative
  - Récepteurs pour inné : Toll
  - Recepteur pour adaptatif : HLA
- **Tolérance** du **soi** : Thymus organe central  
**Tolérance** de **l'autre** : lymphocytes régulateurs
  - > le microbiote stimule des lymphocytes régulateurs pour tolérer les germes commensaux
  - > stimule le système immunitaire contre les pathogènes

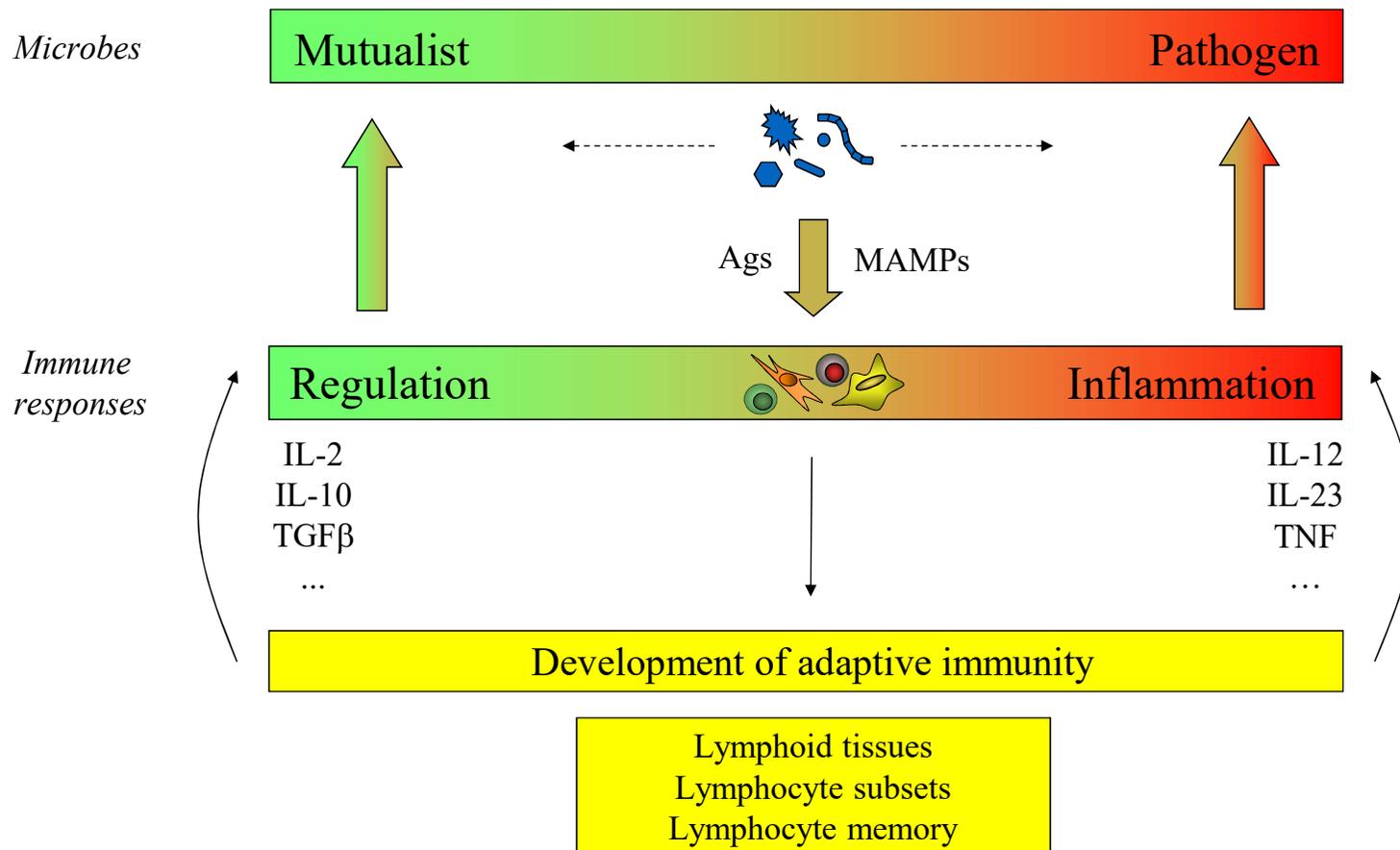
# Symbiontes intestinaux et défense



**Mechanisms controlling pathogen colonization of the gut**

Bärbel Stecher<sup>1</sup> and Wolf-Dietrich Hardt<sup>2</sup>

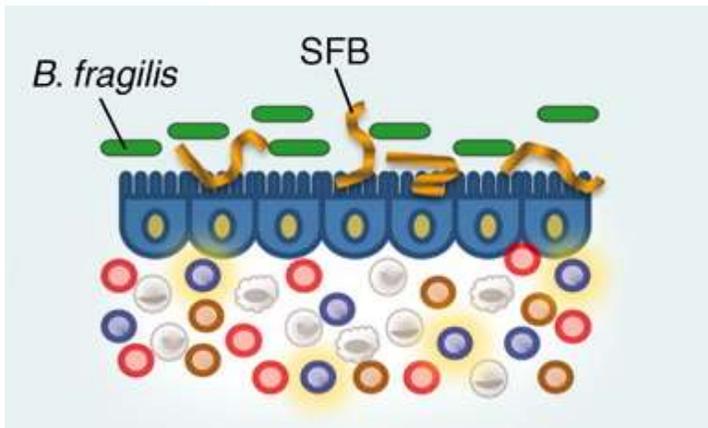
# Le système immunitaire maintient l'équilibre



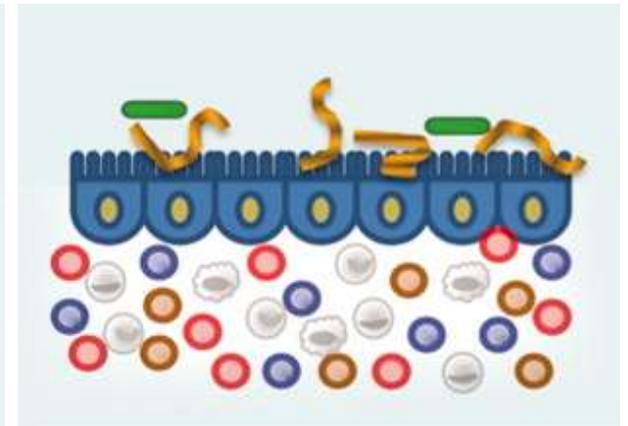
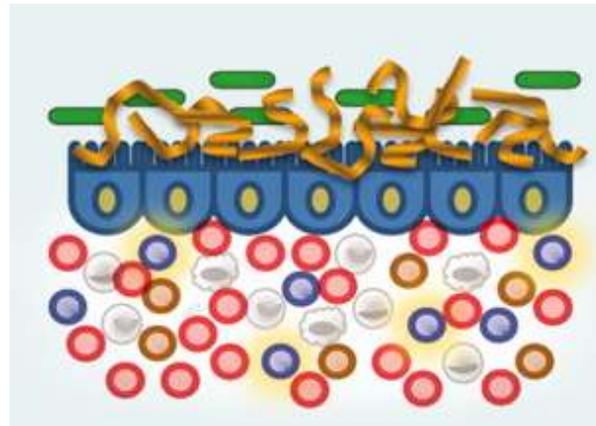
# Altérations symbiose hôte - microbiote

- B cell
- Treg cell
- T<sub>H</sub>17 cell
- IL-10<sup>+</sup> Treg cell

## EUBIOSE



## DYSBIOSE= Déséquilibre bactérien



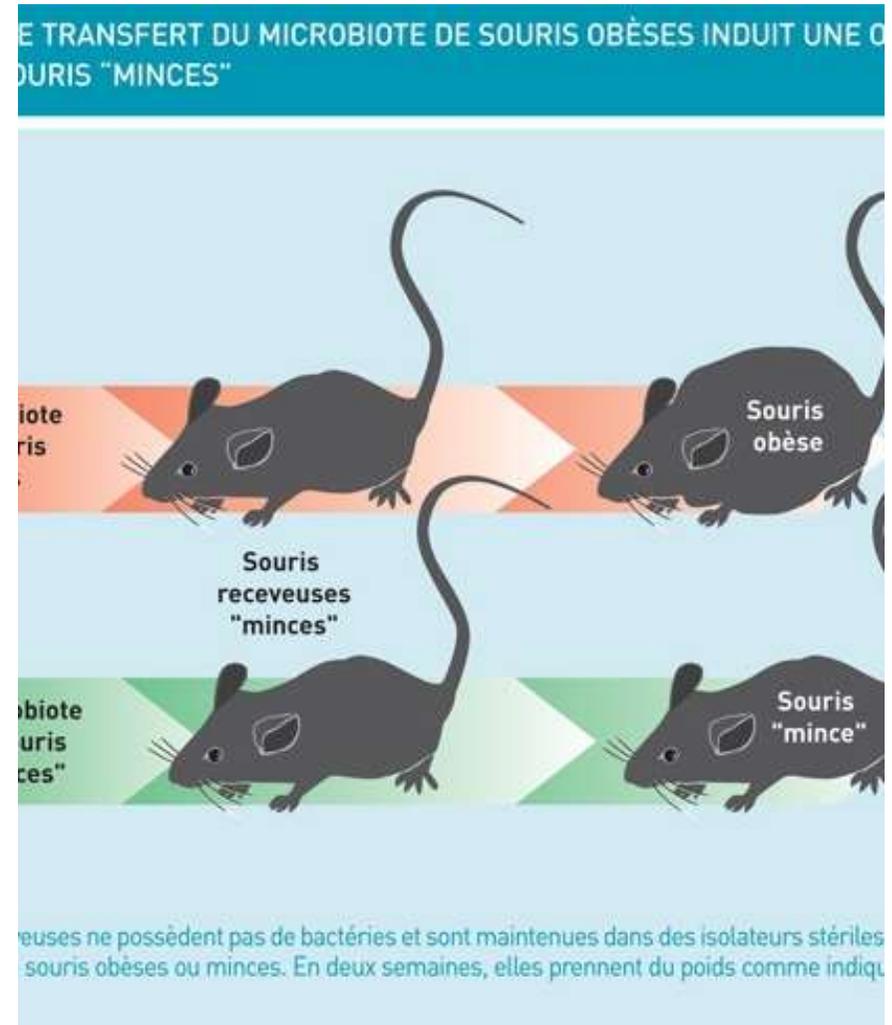
- Balance optimale entre les bactéries commensales pro- et anti-inflammatoires
- Robustesse du système immunitaire T Reg
- Système immun efficace et tolérant

- Excès de bactéries pro-inflammatoires :  
↳ Tolérance

- Réduction des bactéries anti-inflammatoires:  
système immun inefficace

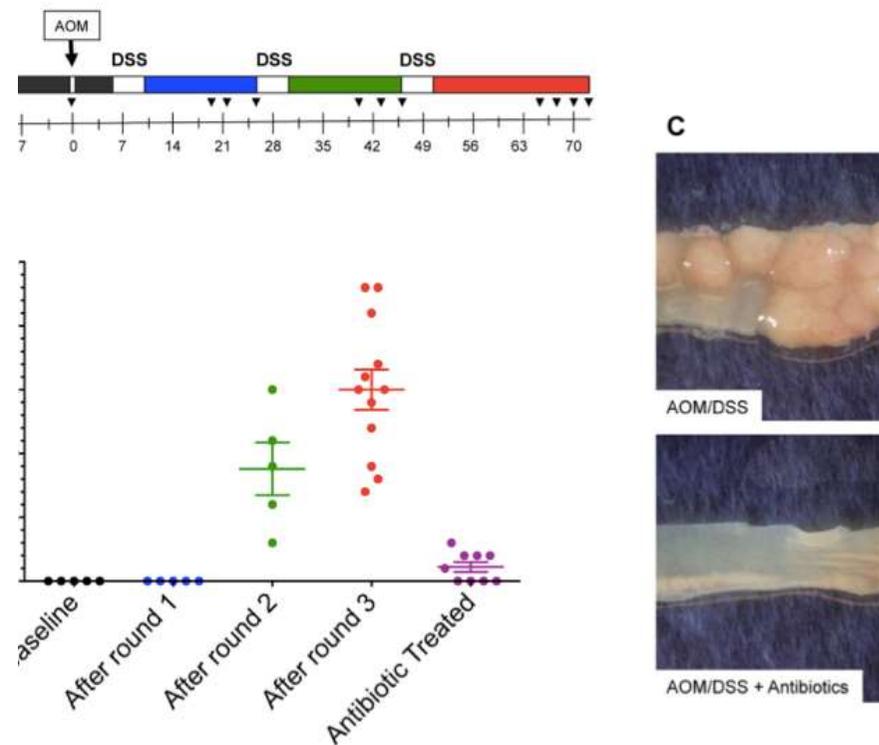
# Les menaces du microbiote : **obésité**

- Flore déséquilibrée (augmentation des **firmicutes**), rôle alimentation
- Bactéries tissus adipeux
- **Transplantation flore**



# Les menaces du microbiote : **cancers**

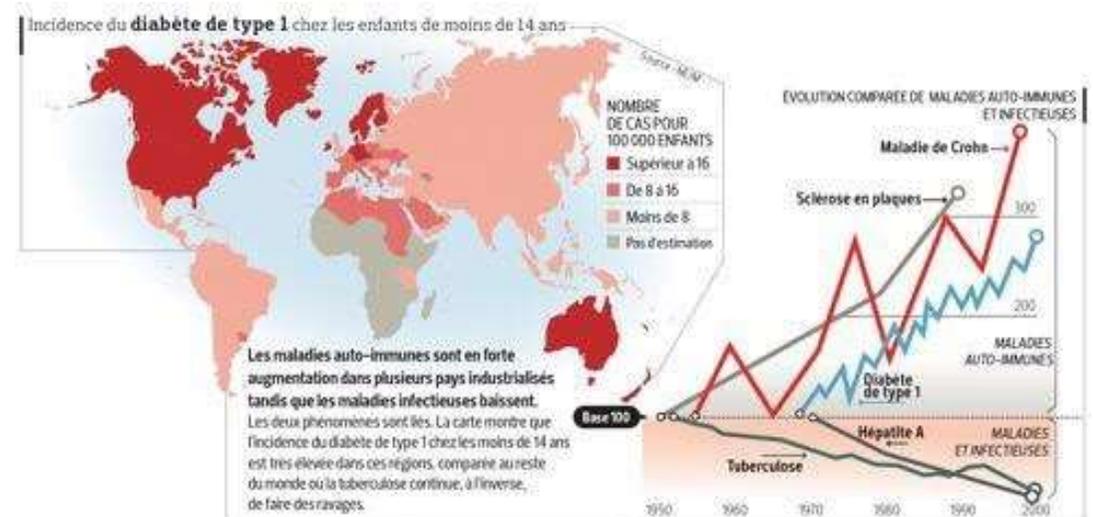
- **Cancers colorectaux**  
**Dysbiose**, mutation, transformation > colonisation microbes inflammatoires, renouvellement enterocytes
- **Cancers du foie**  
 Bactéries > produits inflammatoires



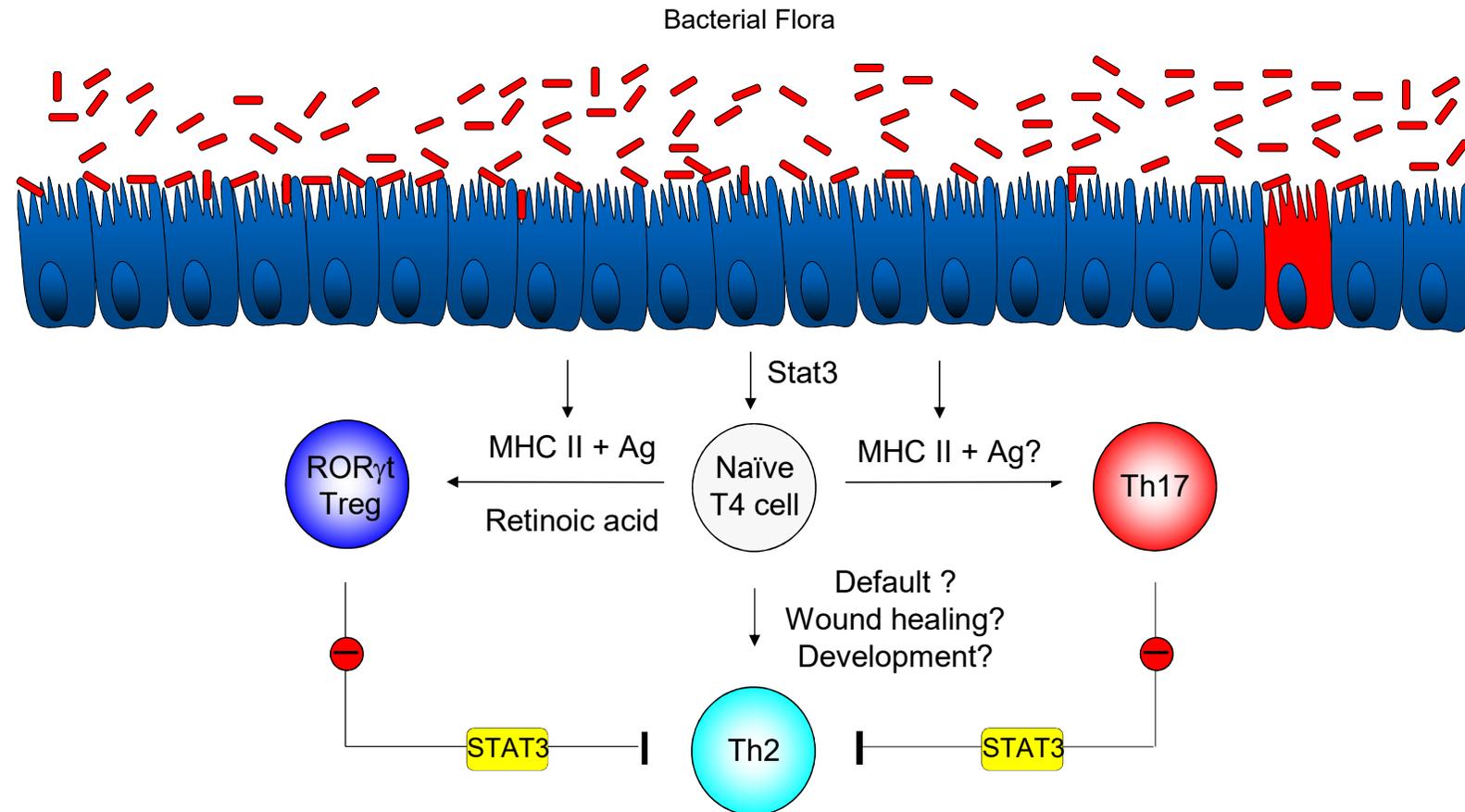
Reduced tumorigenesis is commensal dependent. (A) Mice were injected with azoxymethane (AOM) on day 0 and received 2% DSS. Colons were harvested 73 days after AOM, and tumors were grossly counted. Black wedges represent DSS cycles. (B) Representative mice were euthanized following each round of DSS to identify macroscopic tumors (n = 12). (C) Representative mice were euthanized following each round of DSS to identify macroscopic tumors (n = 12). (D) Representative mice were euthanized following each round of DSS to identify macroscopic tumors (n = 9). Statistical analysis was performed using a two-tailed Student's *t* test. \*, *P* < 0.01. (E) Representative image of a colon treated with AOM/DSS (n = 12) and mice treated with an antibiotic cocktail and AOM/DSS (n = 9). 1

# Microbiote et théorie hygiéniste

- Excès d'hygiène et d'antibiotiques favorisent les maladies allergiques, auto-immunes et inflammatoires
- Rupture de la tolérance du soi par le microbiote
- Comment et jusqu'où l'hygiène

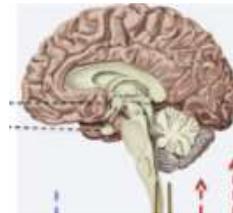


# Théorie de l'hygiène et cellules T régulatrices



# D'un cerveau à l'autre

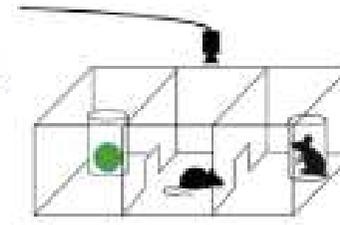
- **95%** serotonine  
Neuromédiateur intestin
- **Nerf vague**  
Information hypothalamus (comportement émotionnel) et amygdale (activité végétative et sensitive)
- **Souris** nées par césarienne, plus anxieuses
- **ablation du bulbe olfactif**  
>modification microbiote
- **Transplantation** de microbiote diminue les comportements anormaux dans modèles mutins de l'autisme



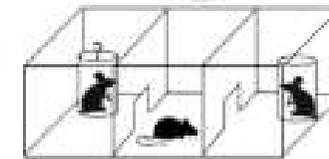
## Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders

Hsiao, Cell Dec. 2013

Social Interaction:  
Sociability



Social Interaction:  
Social preference

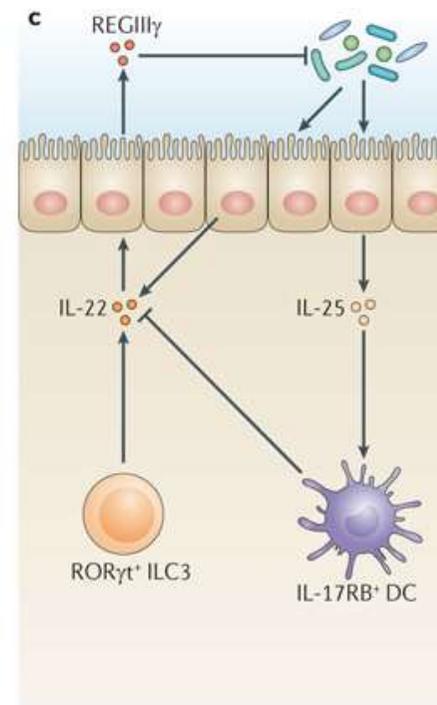
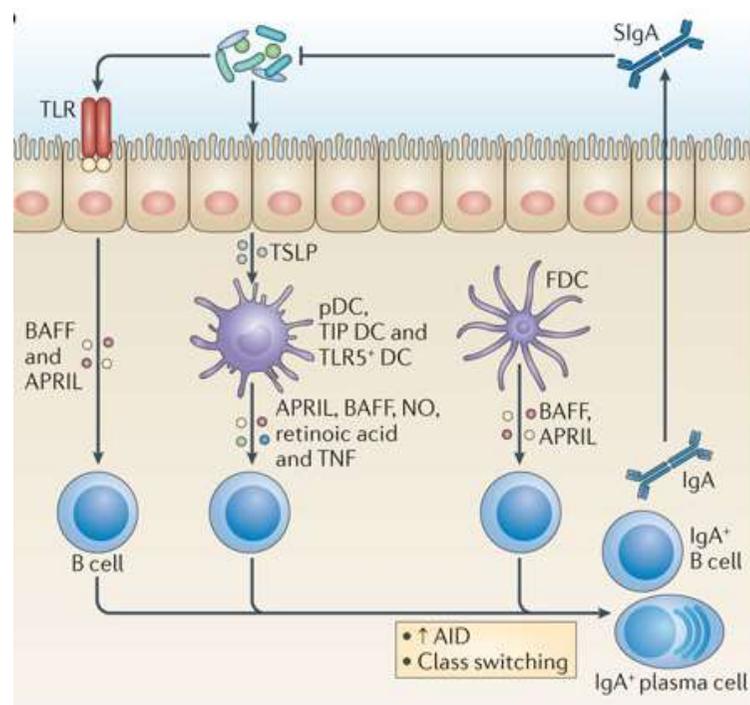
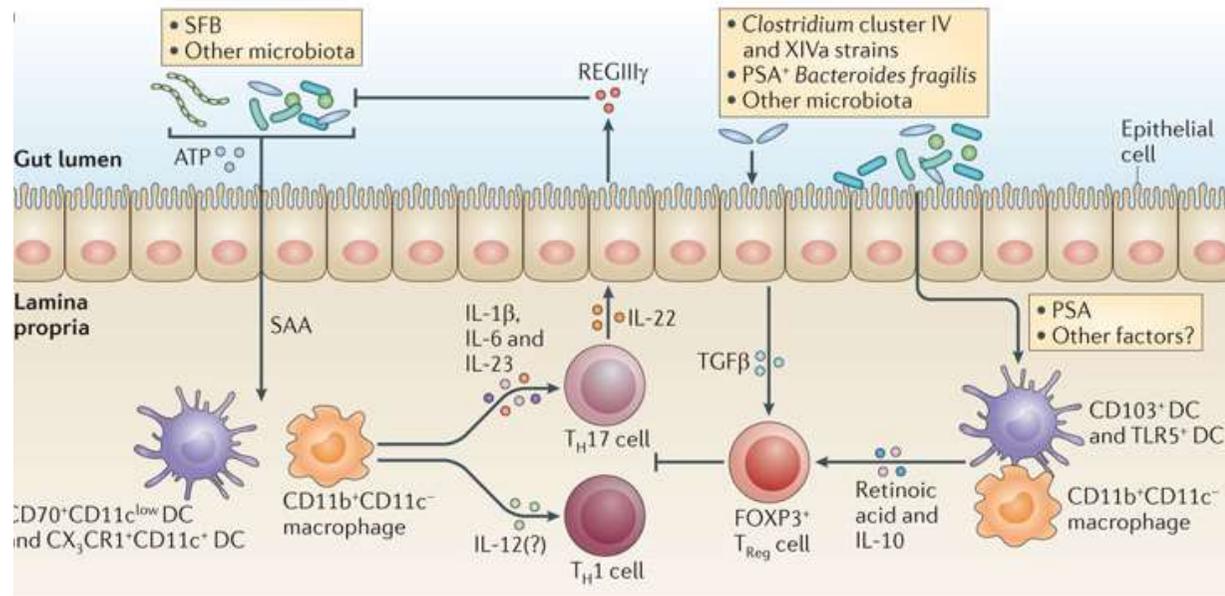


# **Microbiote et infections**

- **Relations Microbes et Immunité**
- **Antibiothérapie**
- **Immunodepletion viro induite ( VIH)**
- **Probiotiques**

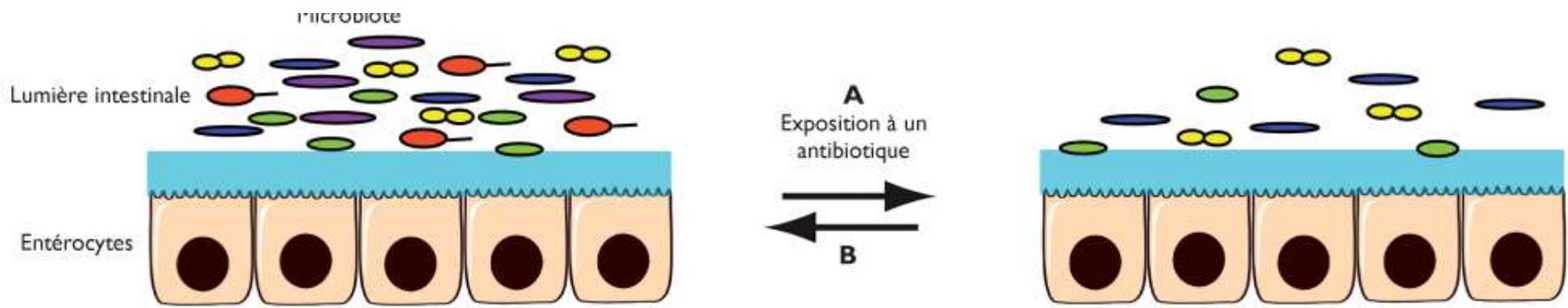
# Récepteurs immunité innée

- **Les motifs associés aux pathogènes (PAMP)  
LPS,ARN,,Flagelline)**
- **Les récepteurs reconnaissant ces motifs( (PRR)  
Toll like Récepteur , Nod like Récepteur  
RIG -i- like Récepteur  
>peptides antimicrobiens, cytokines ,  
recrutement cellules macrophages**



# Effet antibiothérapie

- **Sélection pathogènes**
- **Sélection mutants résistance**

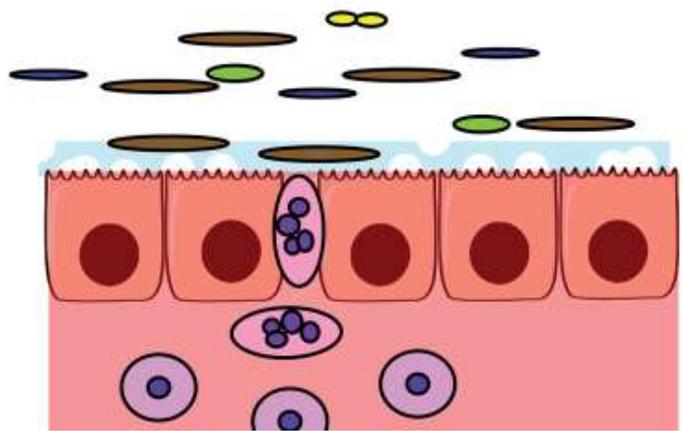


Homéostasie

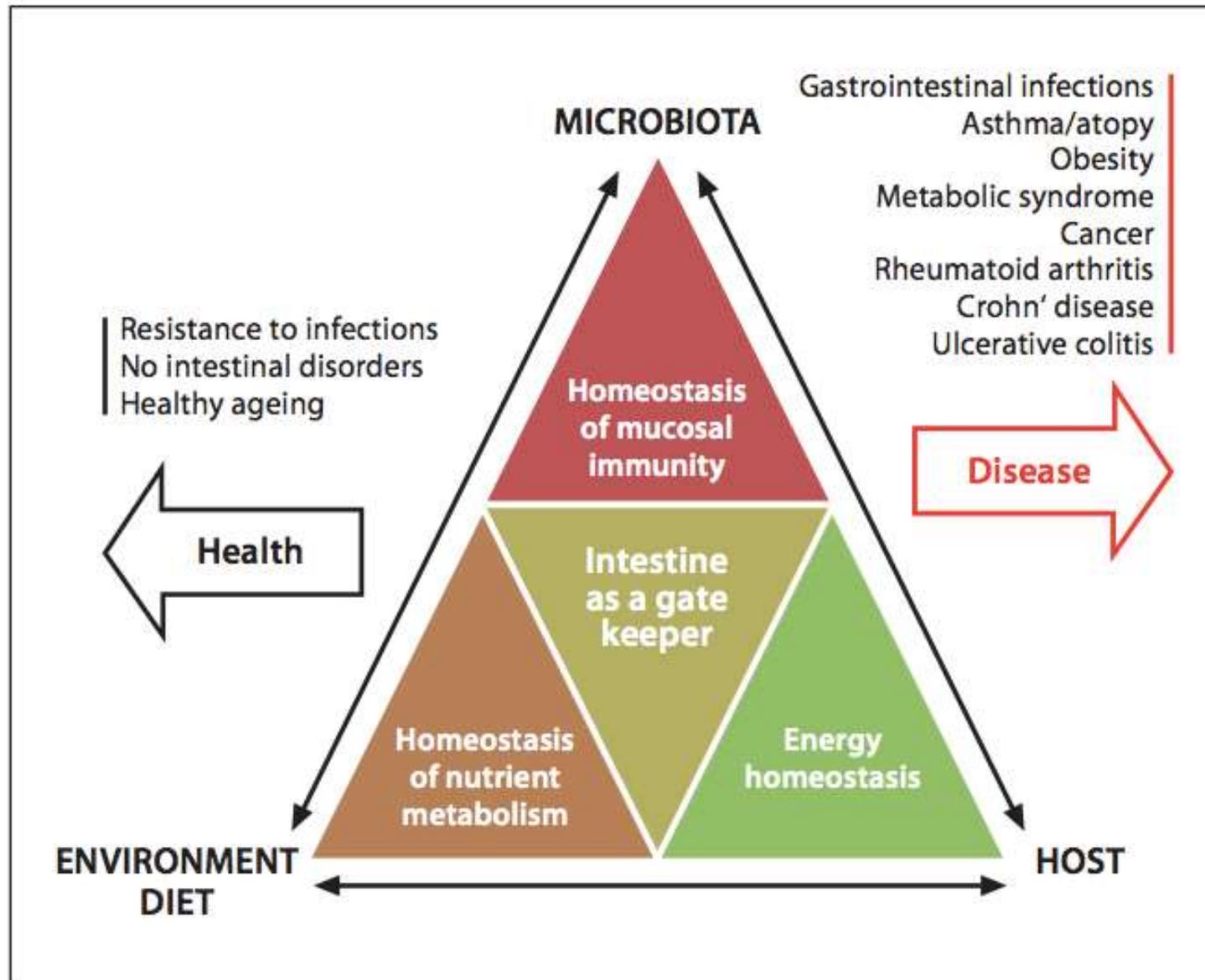
Dysbiose transitoire

D  
Transplantation  
fécale

C  
Exposition  
à *Clostridium difficile*



# Equilibre entre épithélium, système immunitaire, microbiote et métabolisme



Lepage et al.

**Fig. 1.** Cross-talk between host cells, the resident microbiota and the environment (adapted from [68]).

# Nous sommes ce que nous mangeons

- **Alimentation modifie les bactéries intestinales** (Nature 2014)
- Les japonais digèrent les algues par des **enzymes de bactéries marines**



# Des microbes pour guérir

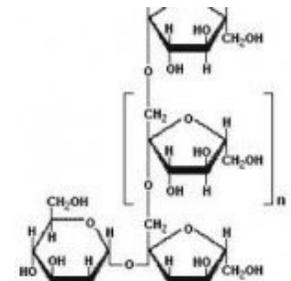
## Probiotiques

- **Microorganismes vivants**  
exerçant des effets sur la **santé**
- **Aliments fermentés** (yaourt, bière, cacao, thé, café...  
> persistance à travers les âges  
(goût, **conservation** des aliments)  
3500 aliments fermentés
- **Rôle thérapeutique** Escherichia Coli et Saccharomyces Boulardii  
(**ultra levure**)
- **Mesurer et apprécier ?**, rôle prolifération bactéries commensales, protection ?



# Nourrir nos bactéries

- **Prébiotiques** : polysaccharides (sucres)
  - > la diversité du microbiote s'est adapté au **lait maternel** (inverse vrai)
- **Nourrice, lait artificiel** pour bébé (Liebig, Nestlé)
- **Effets sur le bio film, système immunitaire, villosités intestinales** (bloque récepteur pathogènes)

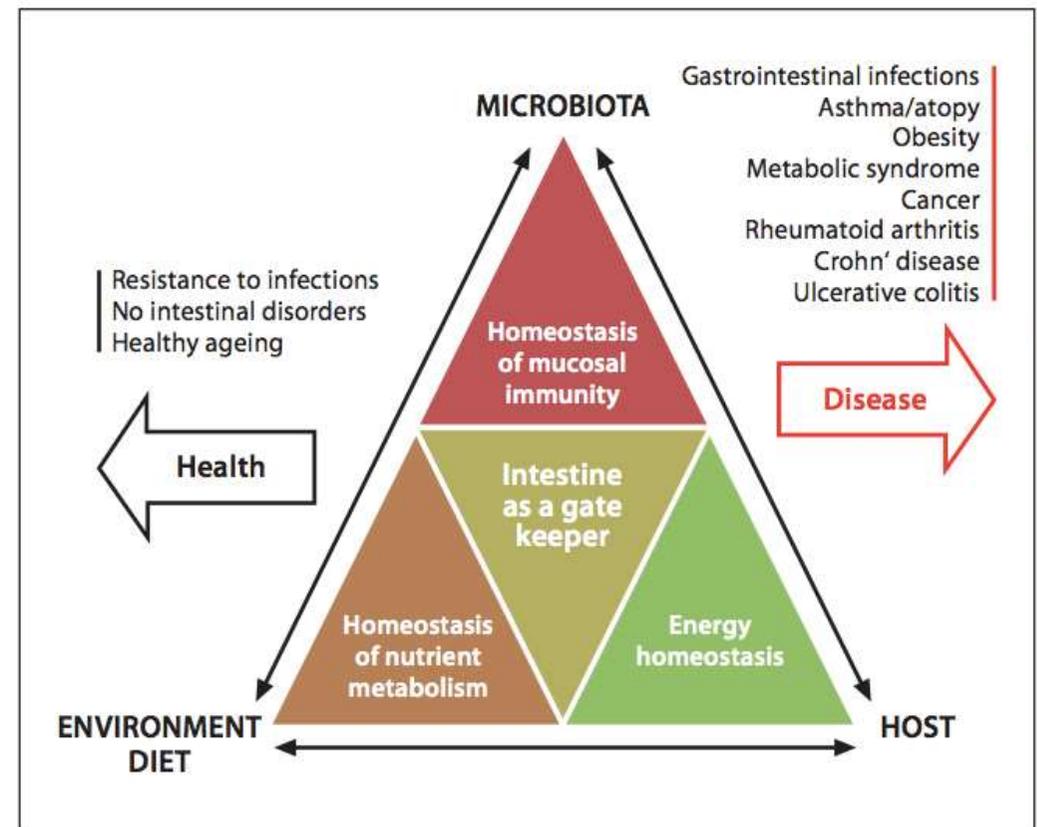


# Modifier la flore

- **Xenobiotique** : (antibiotique)
  - > perte diversité
  - > effets à distance : **résilience**
- **Transplantation fécale** :
  - > **Chine** : Ge Hong (282-283)
  - > Coprophagie
  - > traitement **Clostridium Difficile**
  - > donneur / receveur

# Vers une nouvelle symbiose

- Les voies de la symbiose eucaryote/procaryote (Lynn Margulis 1938-2011)
- Intervenir sur les voies de la symbiose
  - >lactobacille du yaourt génétiquement modifié pour traiter le diabète
- Faire cohabiter le chien plutôt que le loup avec l'agneau
- Connaître avant de modifier notre univers interne



**Fig. 1.** Cross-talk between host cells, the resident microbiota and the environment (adapted from [68]).