

Rôle du microbiote intestinal dans le contrôle du risque cardio-métabolique

Emilie Catry, PhD

Metabolism and Nutrition research group
UCLouvain, Brussels, BE

Lab heads : Nathalie M. Delzenne and Patrice D. Cani

PHACS Chimie, CHU UCL Namur, Site Godinne



Thèse primée par
l'Académie Royale de Médecine
de Belgique



Le microbiote intestinal

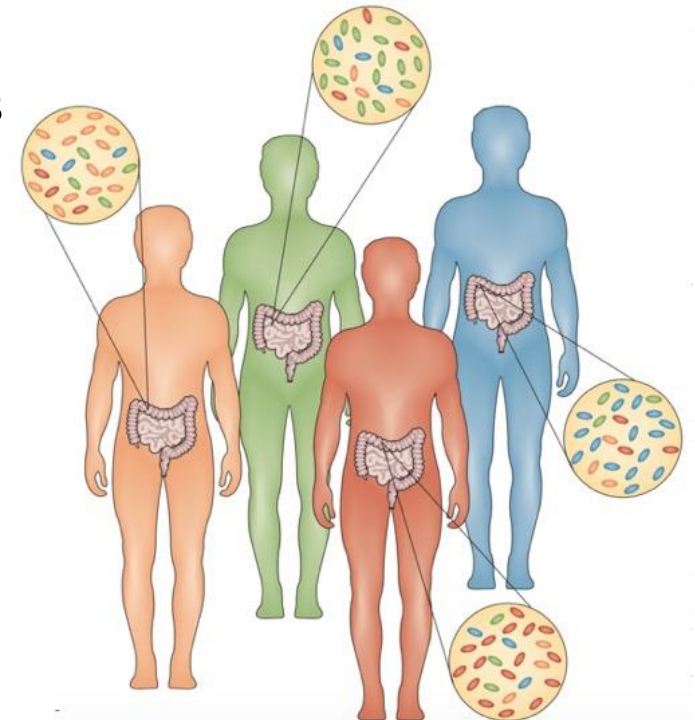
α Un écosystème complexe

α Bactéries, archées, virus, levures, phages et mycètes

α Contient $> 10^{14}$ cellules bactériennes
(30% de bactéries en plus p/r à nos cellules)

α Contient 10x plus de phages que de bactéries

α Symbiose



Le microbiote intestinal

α Un écosystème complexe

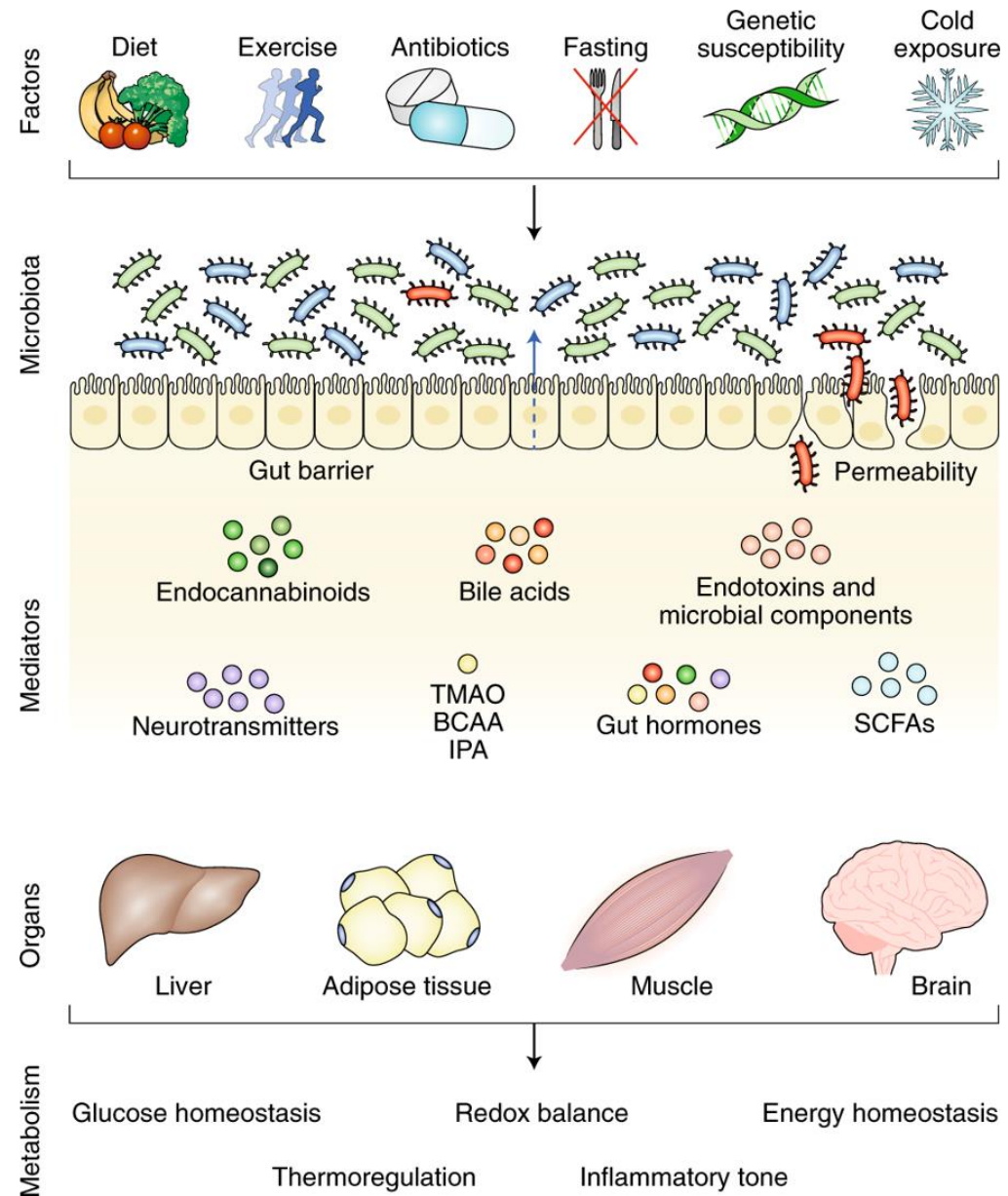
- α Microbiome :
 - > 100x plus de gènes que notre propre génome
- α Organe “externe” jouant un rôle important dans la physiologie de son hôte
- α Les archées, le virome, le phageome et le mycobiome présentent une dimension supplémentaire

Qin J. *et al*, Nature, 2010
Delzenne NM. *et al*, Diabetologia, 2015
Sender R. *et al*, Cell, 2016
Cani PD., Gut, 2018



Science's cover (April 29th, 2016)

Communication bidirectionnelle



Le corps humain : plusieurs écosystèmes

α Le microbiote intestinal

α Différents phyla

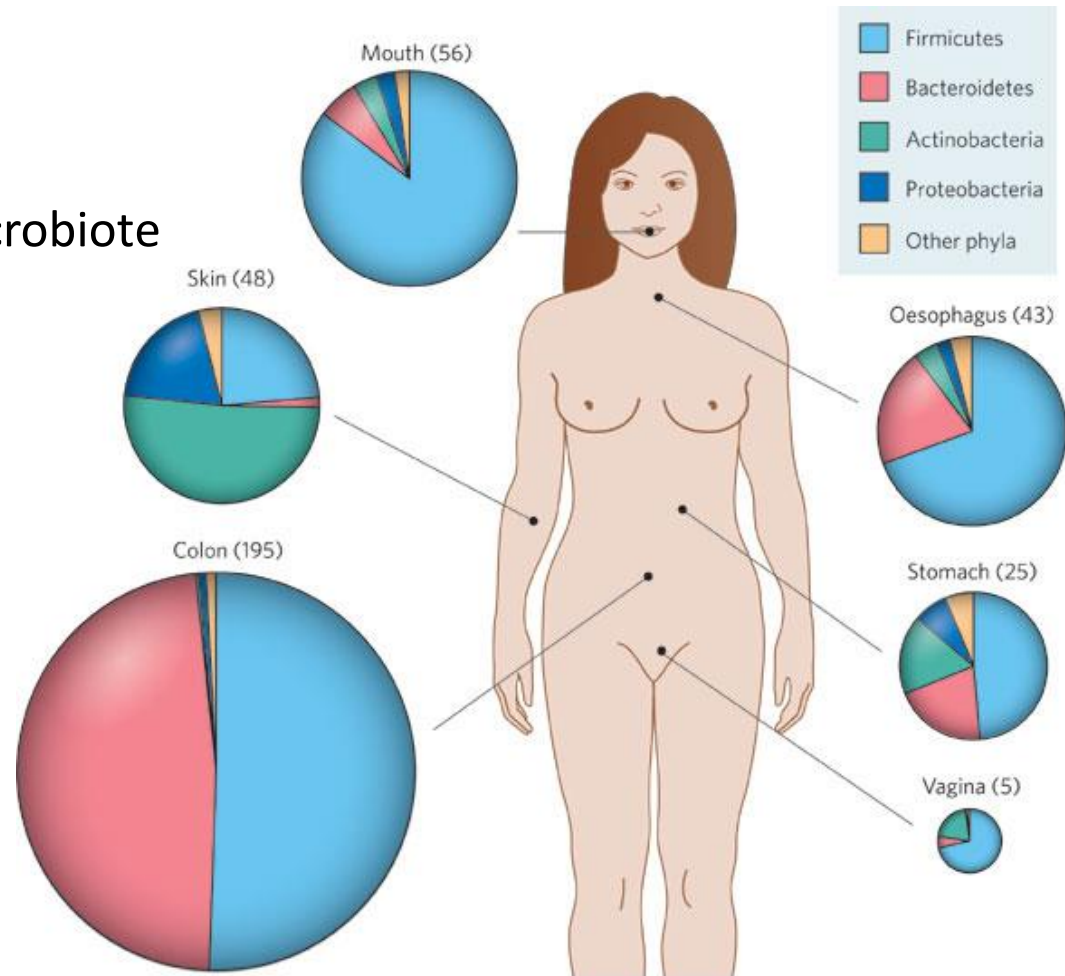
α Firmicutes / Bacteroidetes / Actinobacteria / Proteobacteria / Verrucomicrobia

α Firmicutes

Bacteroidetes

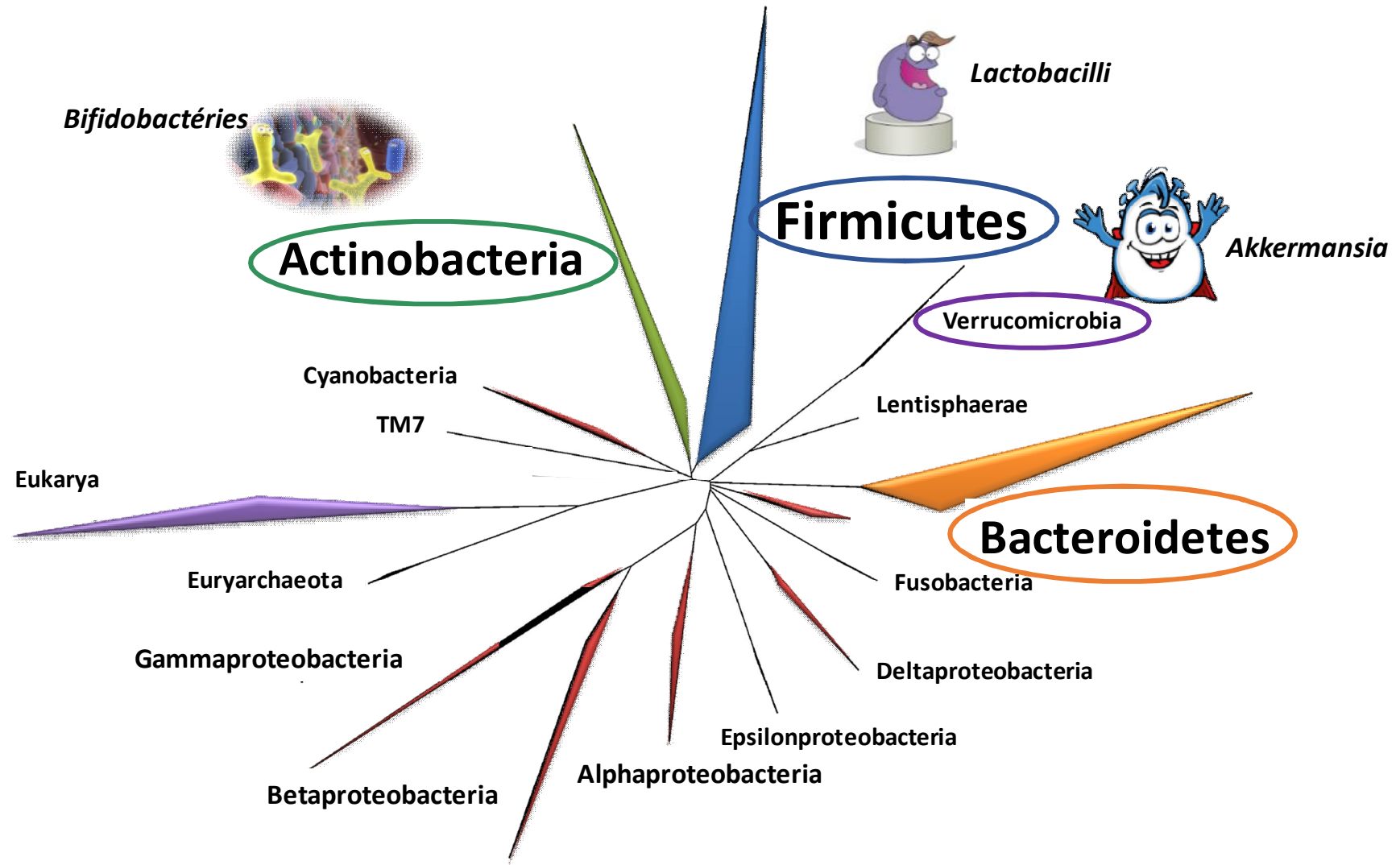
Actinobacteria

90 % du microbiote



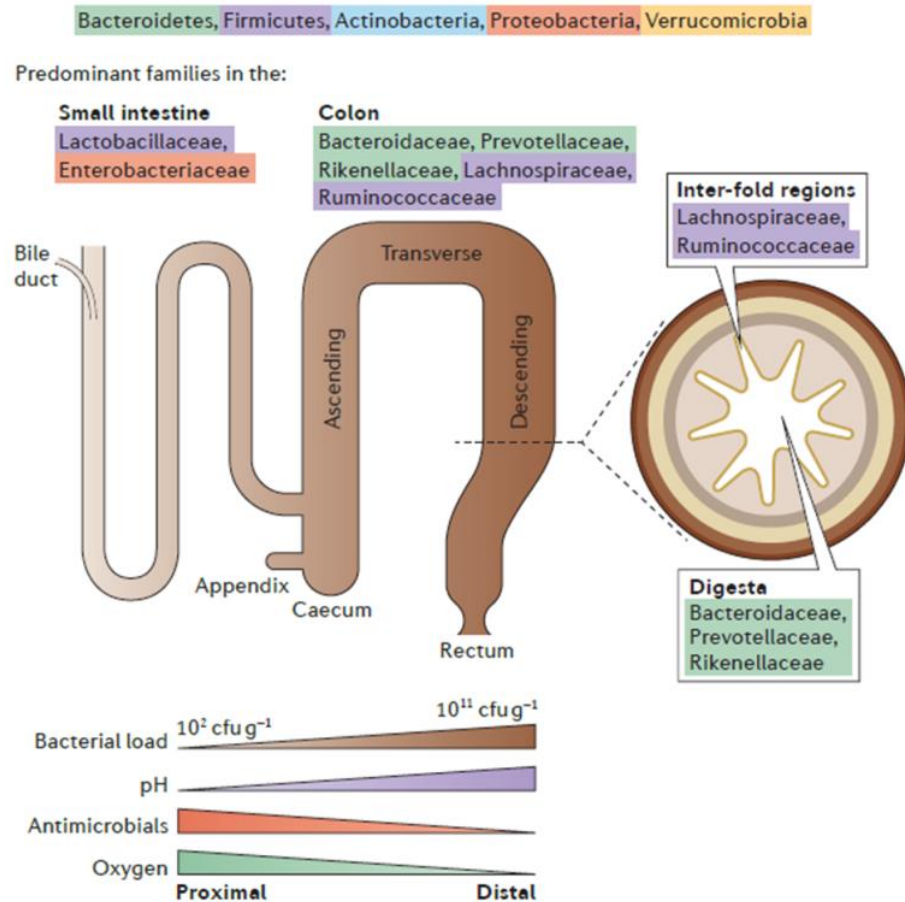
Micro-organismes semblables... Mais différents

α Le microbiote intestinal



Densité et écodistribution

α Le microbiote intestinal



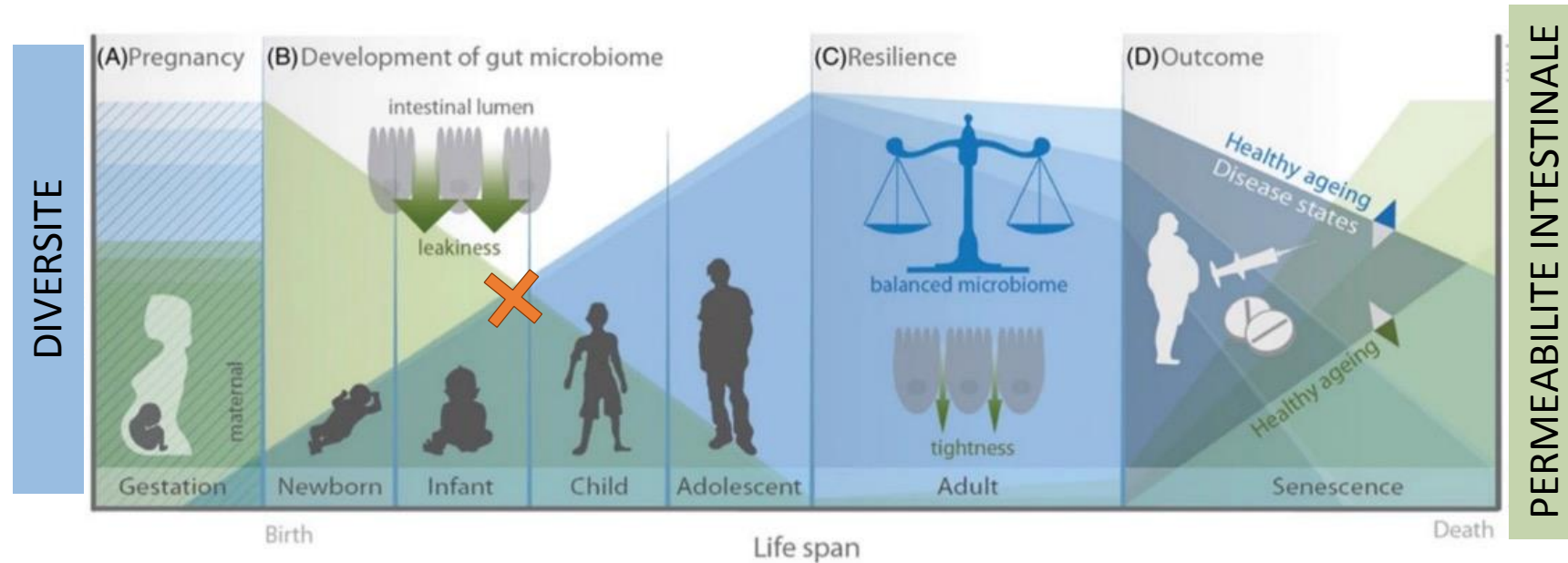
- La densité augmente au fur et à mesure qu'on s'approche de la partie distale du TGI

→ **10^{11} bactéries par gr de selles**

- ↑ Diversité et ↓ perméabilité intestinale durant l'enfance

Composition microbienne tout au long de notre vie

α Façonnage du microbiote de la naissance au décès



α Mode d'accouchement (voie basse vs césarienne)

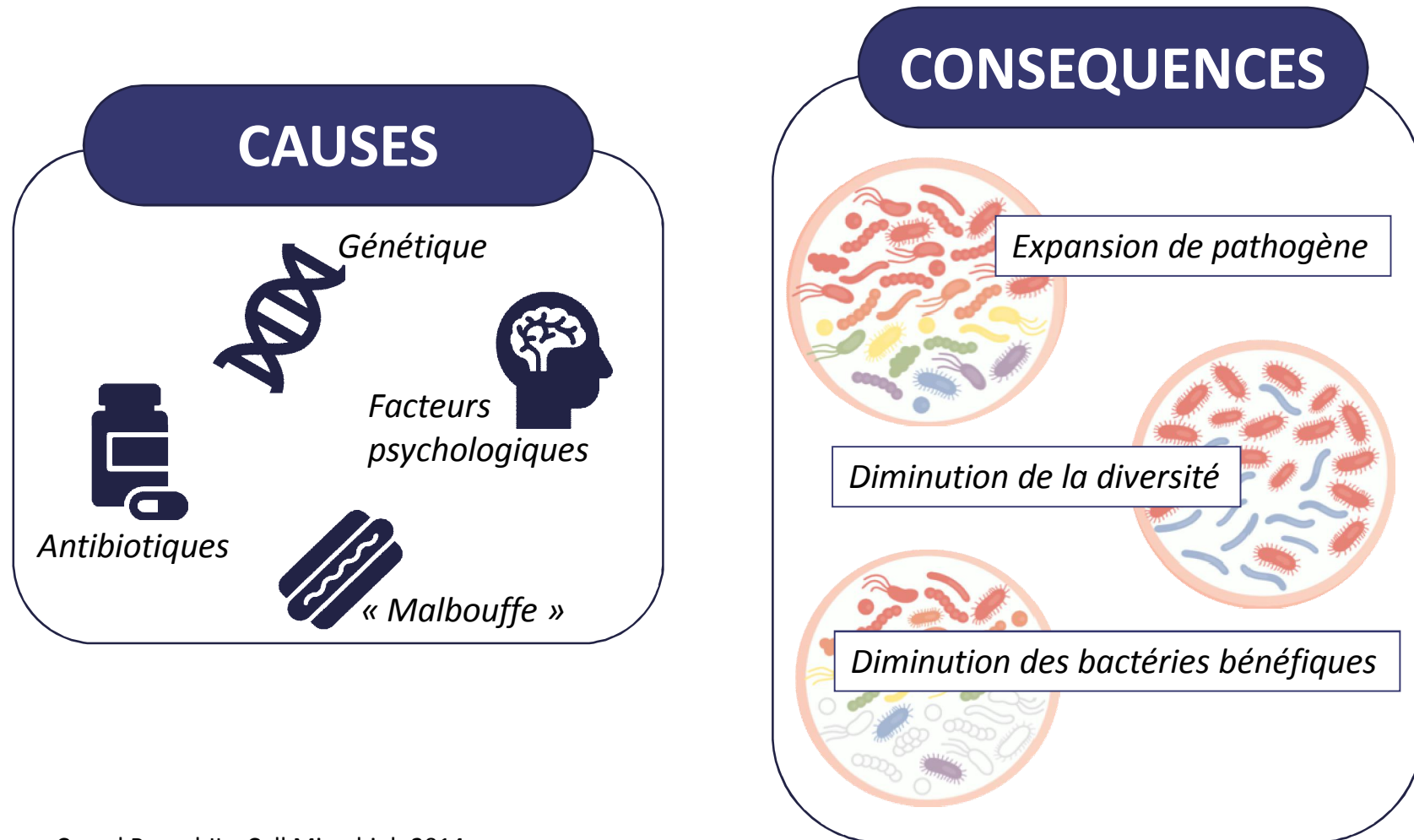
α Nouveau-nés par césarienne => ↓ *Bifidobacteria* et *Bacteroides*, ↑ *Cl. Difficile*

α Composition « adulte » vers l'âge de 3 ans (X)

α Concept de **dysbiose** et **résilience**

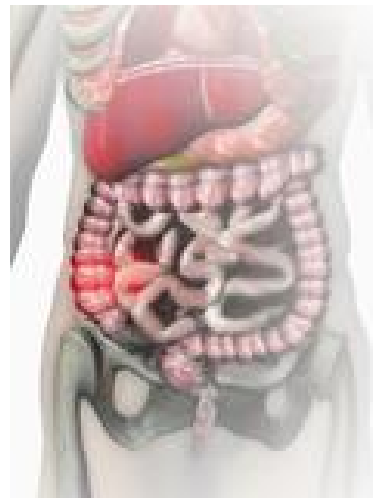
Concept de dysbiose

α Tout changement inadéquat dans la composition du microbiote commensal de l'hôte

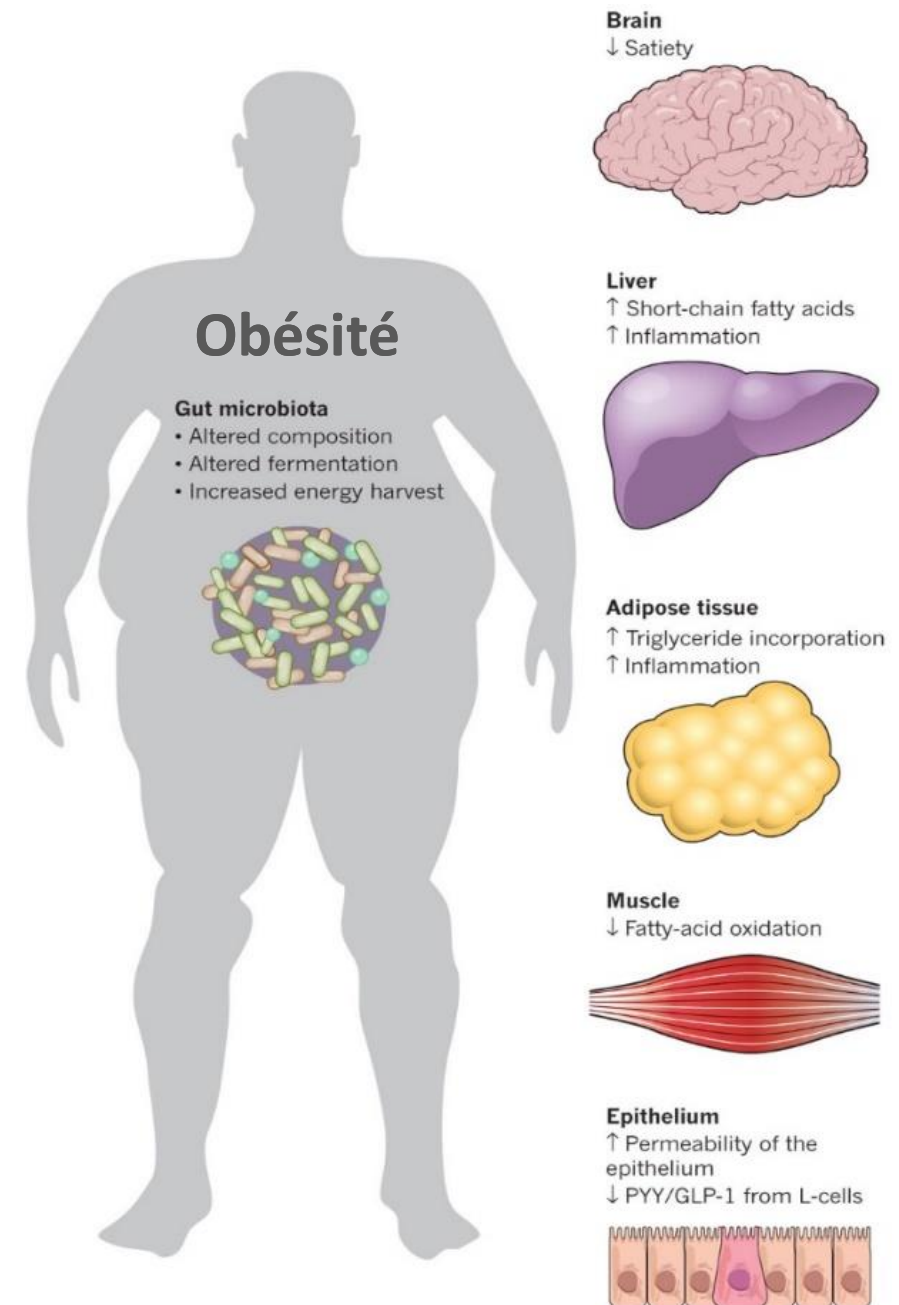


CONSEQUENCES

Concept de dysbiose

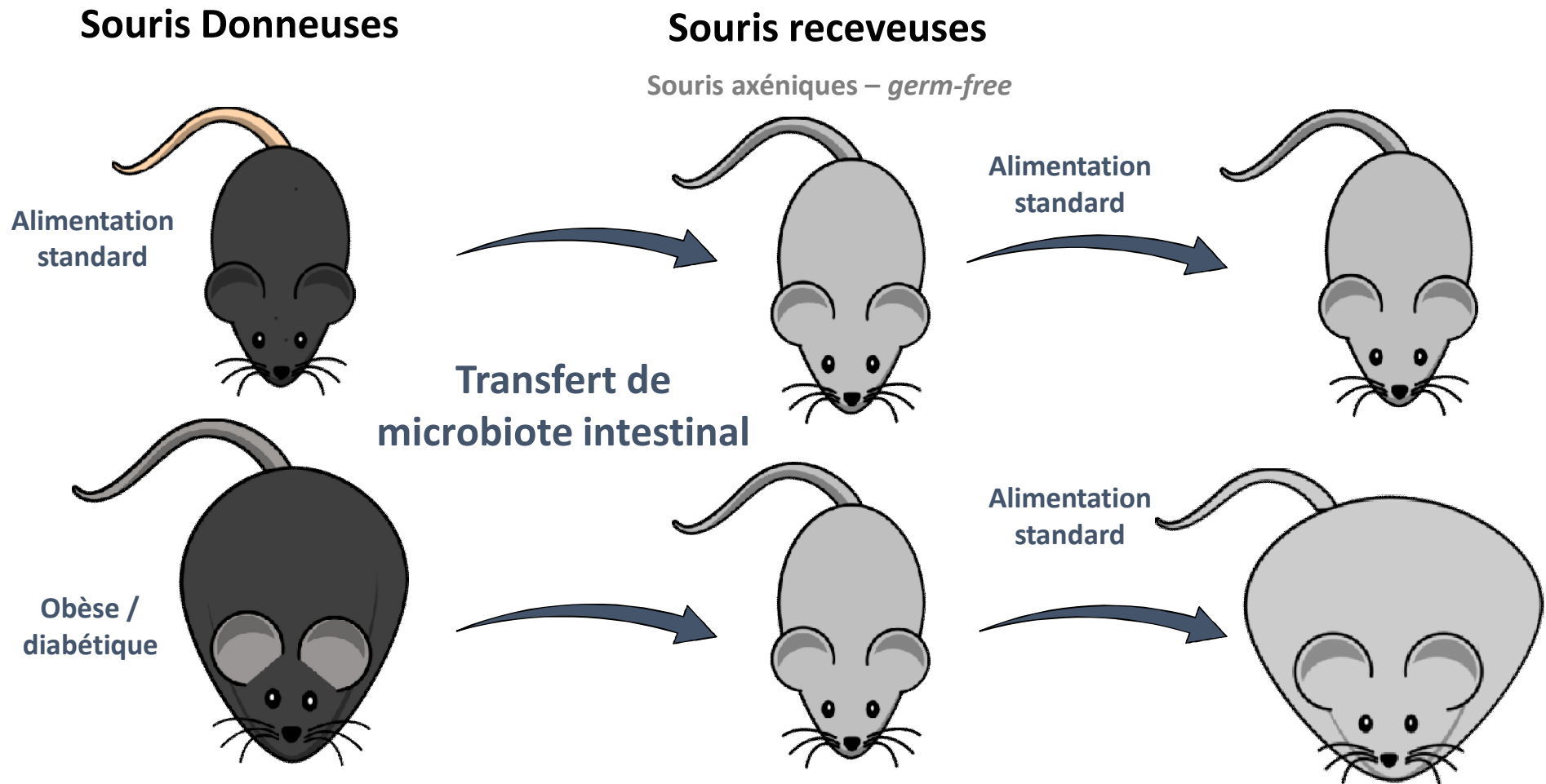


DIABETES



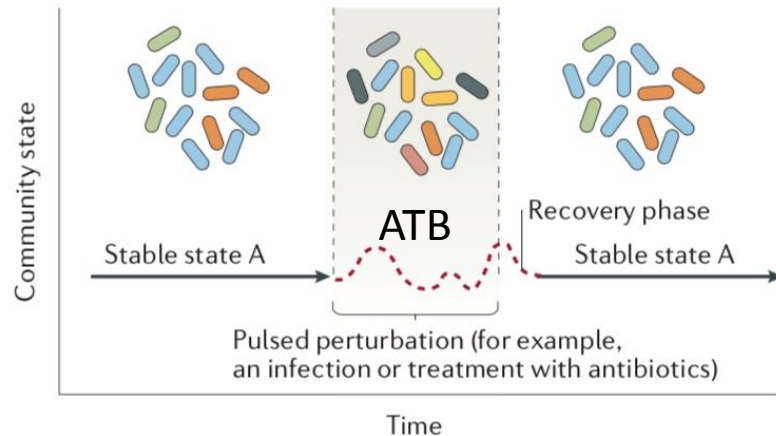
Concept de dysbiose

Transfert de microbiote intestinal (souris > souris)

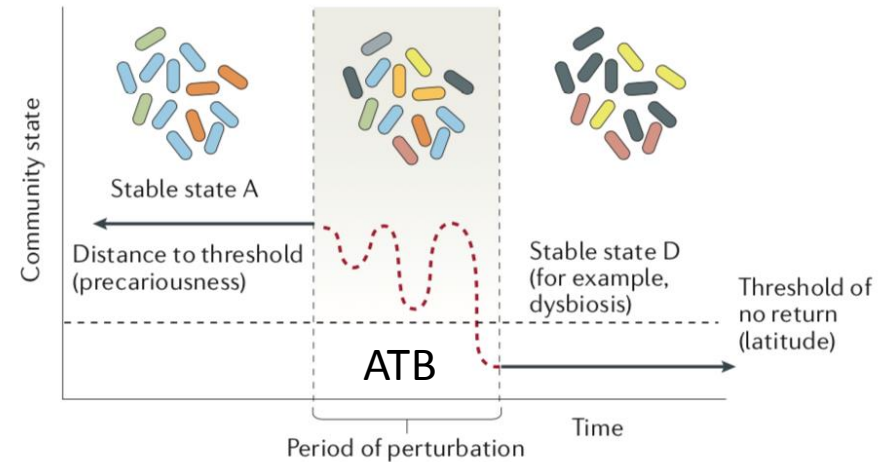


Concept de résilience

RESILIENCE



ECHEC RESILIENCE



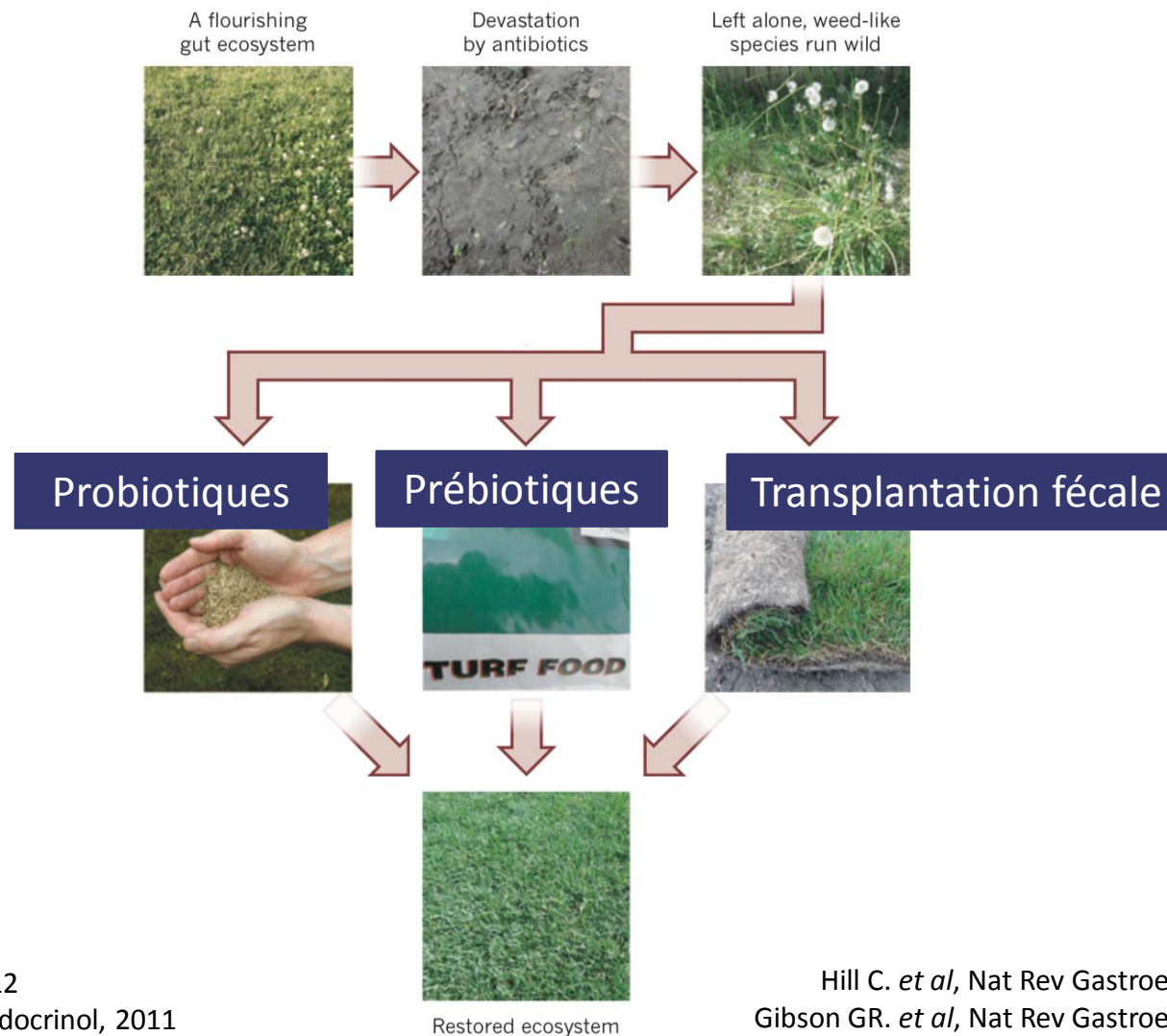
α Propriété d'une communauté microbienne qui définit sa capacité à retrouver sa fonction et/ou sa composition taxonomique initiale après une perturbation

α Perturbation = ATB, FMT, ...

α Echech de la résilience = dysbiose, ...

Modification de la composition microbienne

α « Outil » pour prévenir et/ou traiter la dysbiose associée aux troubles métaboliques ou aux infections

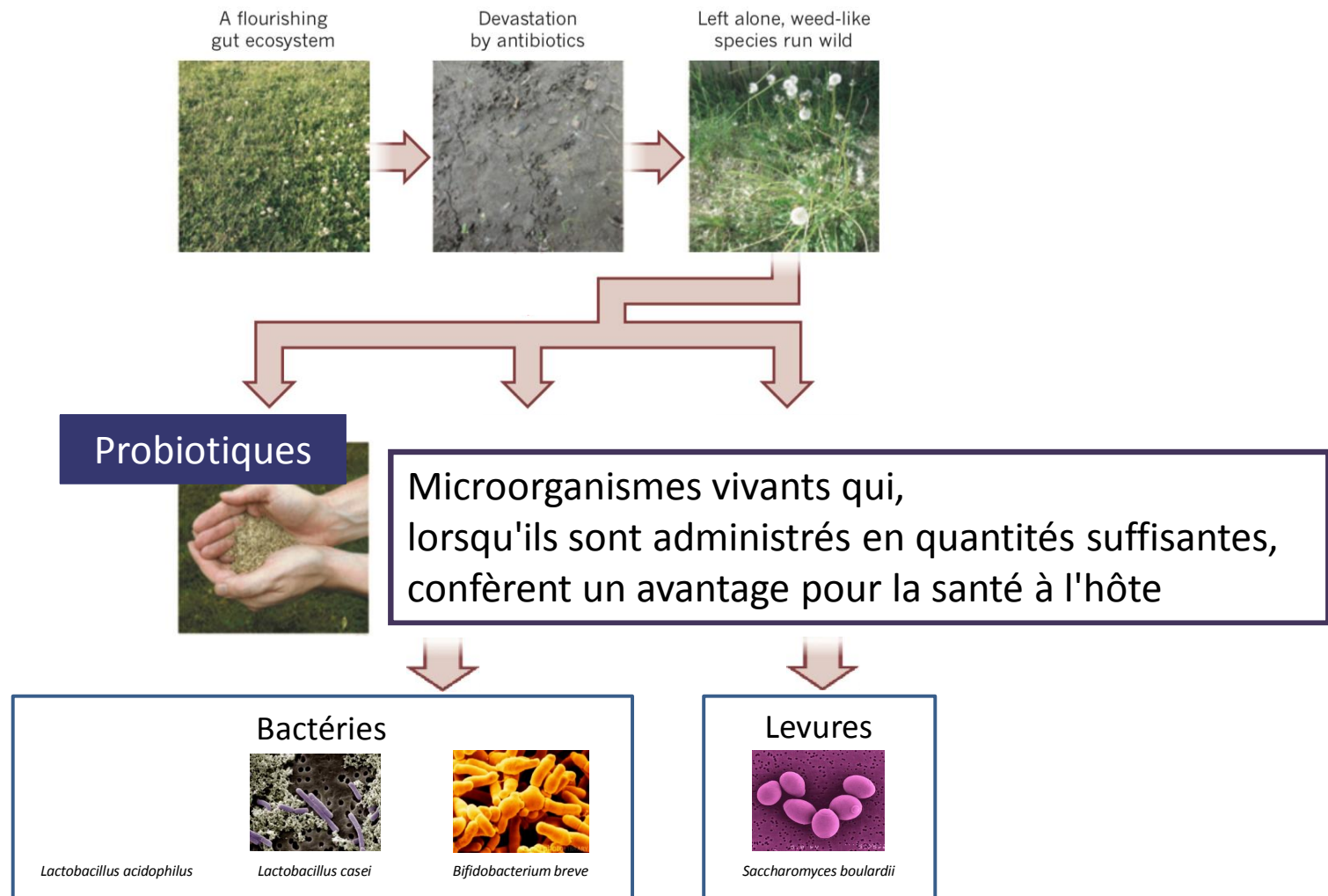


Lozupone CA. *et al*, Nature, 2012
Delzenne NM. *et al*, Nat Rev Endocrinol, 2011

Hill C. *et al*, Nat Rev Gastroentero Hepatol, 2014
Gibson GR. *et al*, Nat Rev Gastroentero Hepatol, 2017

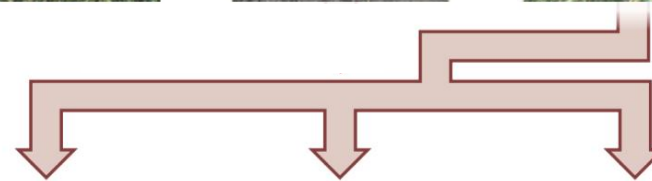
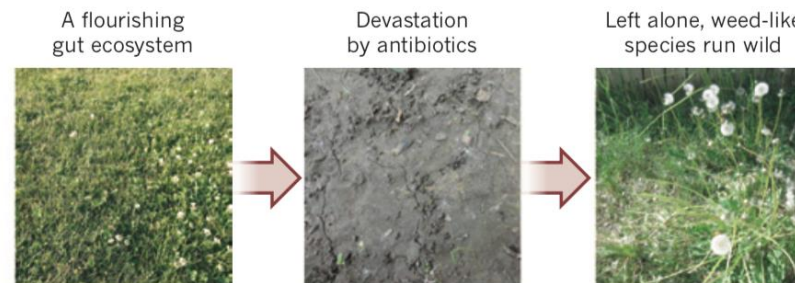
Modification de la composition microbienne

α « Outil » pour prévenir et/ou traiter la dysbiose associée aux troubles métaboliques ou aux infections



Modification de la composition microbienne

α « Outil » pour prévenir et/ou traiter la dysbiose associée aux troubles métaboliques ou aux infections



Prébiotiques



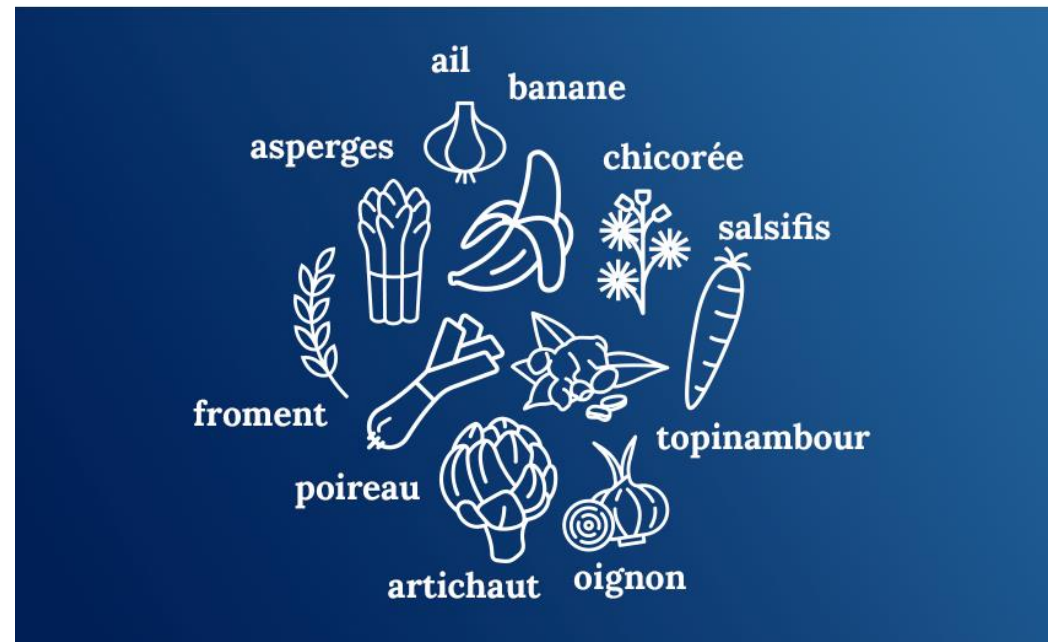
Substrat sélectivement utilisé
par les microorganismes de l'hôte
ayant un effet bénéfique
sur la santé



Prébiotiques – Qui ? Où ?

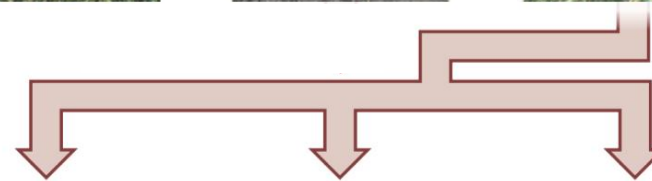
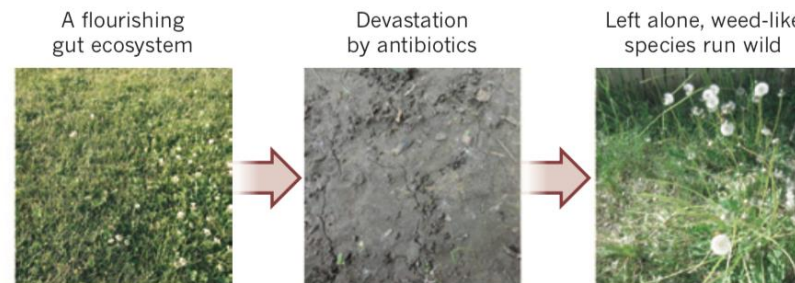
- α Fructo-oligosaccharides (FOS)
- α Galacto-oligosaccharides (GOS)
- α Fructanes de type inuline (ITF)

- α Candidats prébiotiques:
 - Amidon résistant
 - Pectine
 - Arabinoxylan
 - Polyphénols



Modification de la composition microbienne

α « Outil » pour prévenir et/ou traiter la dysbiose associée aux troubles métaboliques ou aux infections

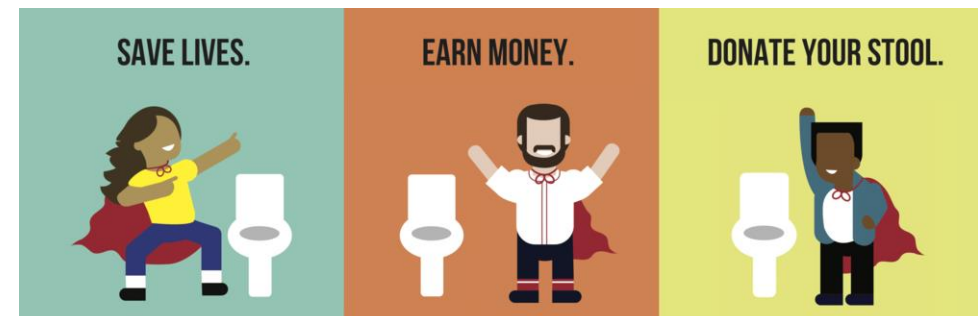


Infusion de selles d'un donneur en bonne santé dans le TGI d'un patient receveur afin de traiter une maladie spécifique associée à une dysbiose

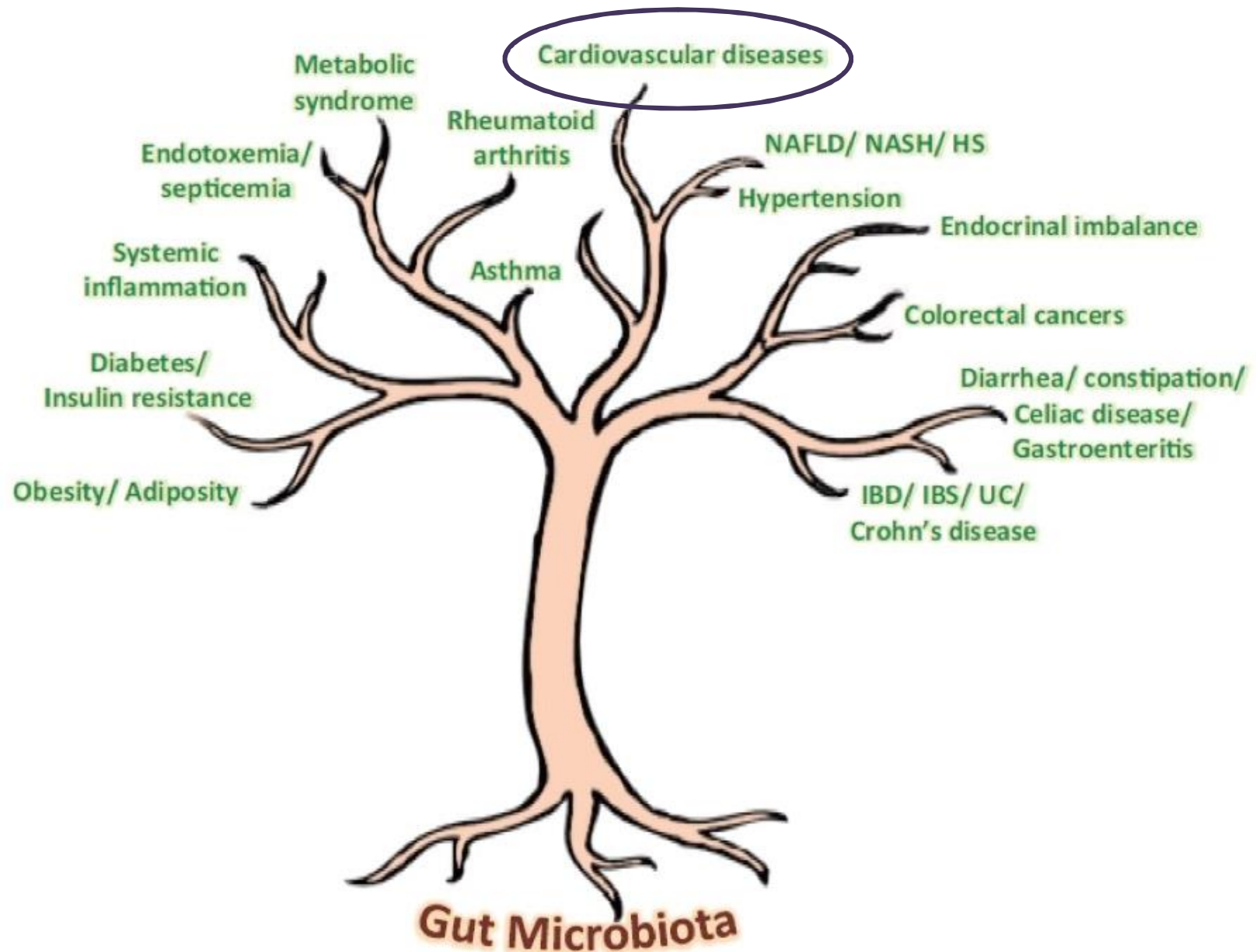
Transplantation fécale



Une seule indication reconnue :
Infection récurrente au *Cl. Difficile*



Le microbiote intestinal et les pathologies



Axe cardio-vasculaire et microbiote intestinal ?

► Inflammation de bas grade (= endotoxémie métabolique)

- > Dysbiose
- > ↑ Perméabilité intestinale
- > ↑ LPS

► Progression de l'athérosclérose

Souris Apoe^{-/-}
SANS microbiote intestinal
« stérile »



Bactéries retrouvées dans les plaques
d'athérosclérose se retrouvent
également dans la cavité buccale
(ex *Streptococcus* sp., *Veillonella* sp., ...)



Crosse aortique

Cardio-vasculaire : Microbiote et alimentation

► Alimentation riche en graisse

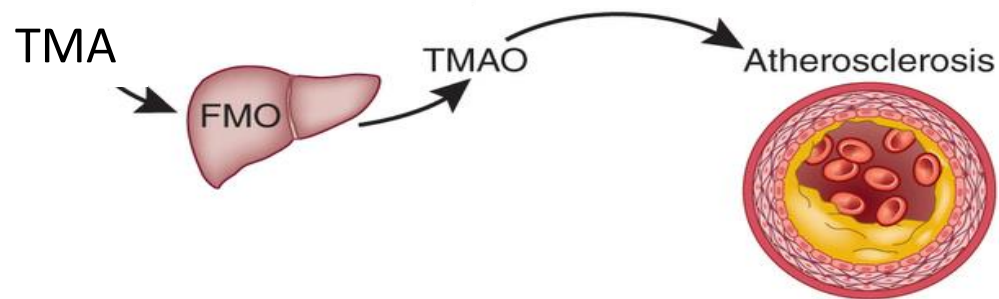


En fonction de l'alimentation



► Métabolites bactériens

- > Choline, phosphatidylcholine et L-carnitine
- > Viandes rouges +++
- > Triméthylamine (TMA)

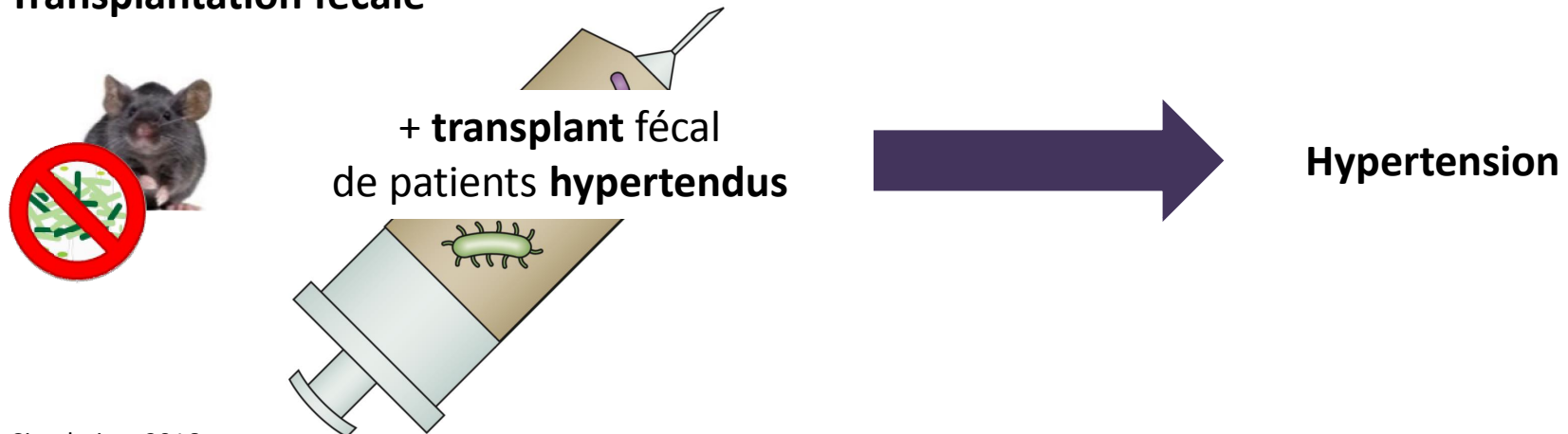


Cardio-vasculaire : Modulation du microbiote

► Probiotiques

- *Akkermansia muciniphila* négativement corrélé avec la taille des plaques
- Mixture de 8 probiotiques VSL#3 (Lactobacilles et bifidobactéries)
 - > ↓ Endotoxémie métabolique
 - > ↓ Taille des lésions athérosclérotiques
 - > Activation de la voie de la NO synthase

► Transplantation fécale



Li J. et al, Circulation, 2016

Li J. et al, Microbiome, 2017

Rashid SK. et al, Plos ONE, 2014

Gomez-Guzman M. et al, Mol Nutr and Food Res, 2015

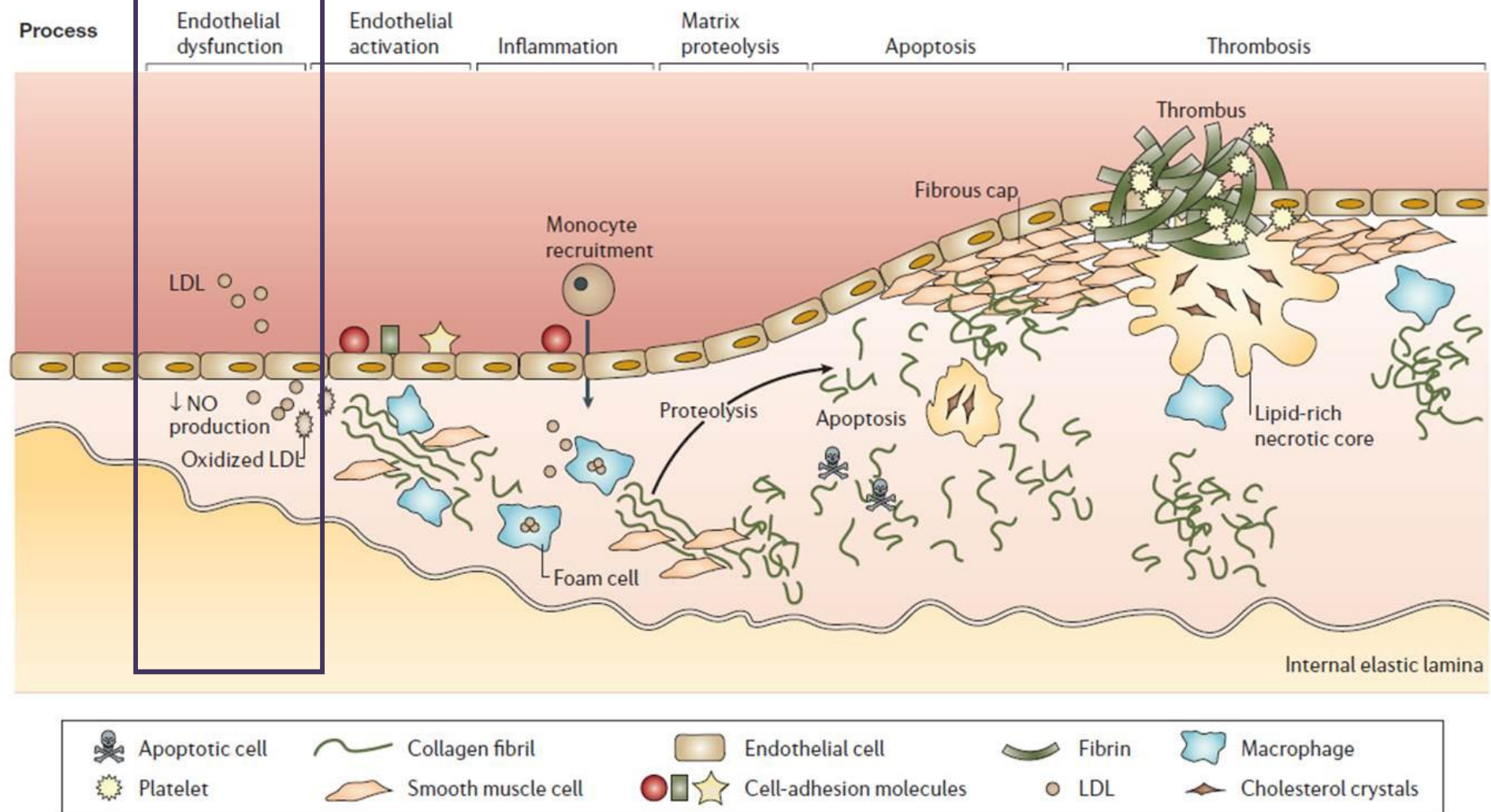
Cardio-vasculaire : Modulation du microbiote

► Prébiotiques

- Supplémentation en inuline chez Apoe^{-/-}
 - ↓ de 25 à 35% de la taille des lésions athérosclérotiques
- Supplémentation en Resveratrol (effet « prébiotique »)
 - ↓ Formation du TMA
via la modification de la composition du microbiote
 - ↑ Activité *Bile Salt Hydrolase*
et ↑ excrétion des acides biliaires dans les fèces

Décours des maladies cardio-vasculaires

Marqueur clé et précoce de l'athérosclérose
et des maladies cardio-vasculaires



Juonala M. *et al*, Circulation, 2005

Watkins H and Farrall M., Nat Rev Genet, 2006

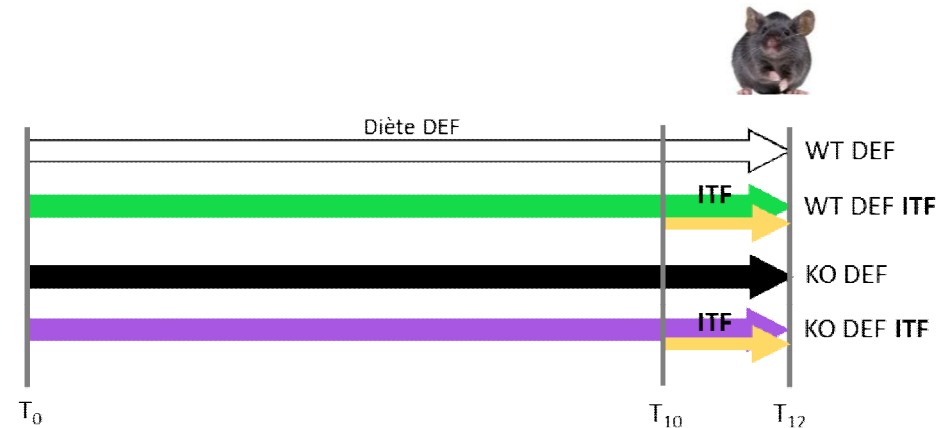
Prébiotiques et dysfonction endothéliale

ORIGINAL ARTICLE

Targeting the gut microbiota with inulin-type fructans: preclinical demonstration of a novel approach in the management of endothelial dysfunction



Emilie Catry,¹ Laure B Bindels,¹ Anne Tailleux,^{2,3,4,5} Sophie Lestavel,^{2,3,4,5} Audrey M Neyrinck,¹ Jean-François Goossens,^{6,7} Irina Lobysheva,⁸ Hubert Plovier,^{1,9} Ahmed Essaghier,¹⁰ Jean-Baptiste Demoulin,¹⁰ Caroline Bouzin,¹¹ Barbara D Pachikian,¹ Patrice D Cani,^{1,9} Bart Staels,^{2,3,4,5} Chantal Dessy,⁸ Nathalie M Delzenne¹



QUI ? Souris saines (WT) et souris Apoe^{-/-} (KO)

QUOI ? Diète déficiente en oméga 3 (DEF)

→ Accélère le dvlpmnt de la dysfonction endothéliale

DUREE ? 12 semaines (T₀ à T₁₂)

TRAITEMENT ?

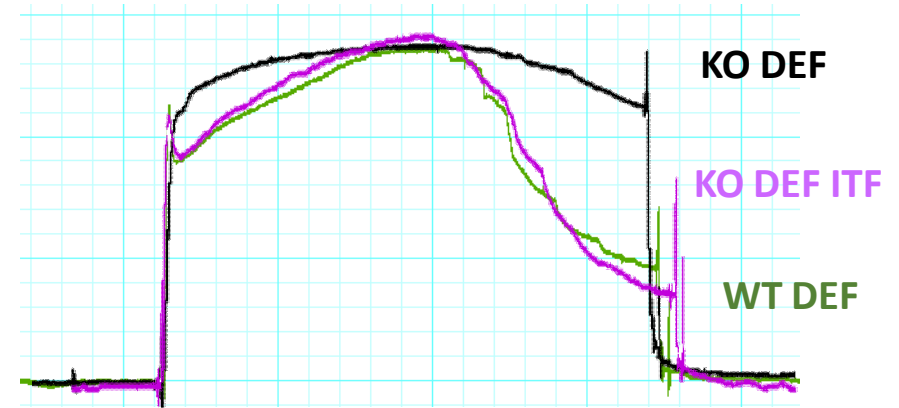
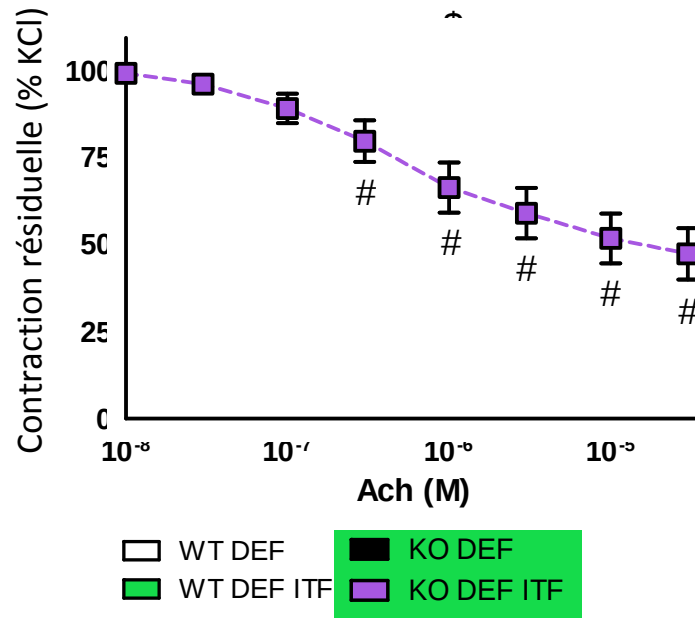
Supplémentées ou non avec des fructanes de type inuline (ITF)

→ **Prébiotiques**

Pendant les 15 derniers jours (T₁₀ à T₁₂)



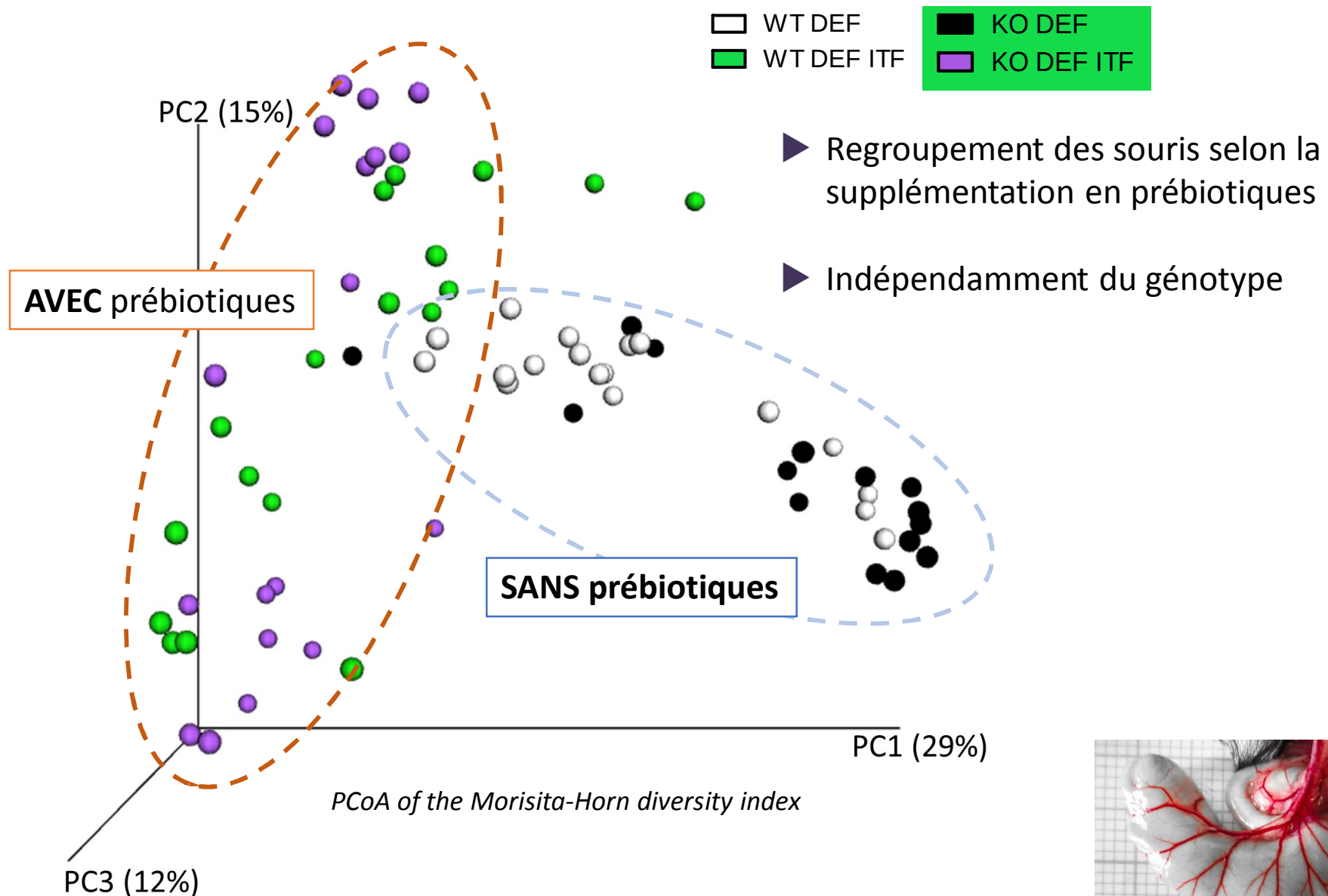
Prébiotiques et dysfonction endothéliale



- ▶ Amélioration de la dysfonction endothéliale (artères mésentériques et carotides)
- ▶ Via activation de la voie de synthèse du NO
 - ↑ Phosphorylation de la NO synthase endothéliale (eNOS)
 - Confirmée par western blot et courbes de réponse
- ▶ Restauration du taux de NO lié à l'Hb (mesuré par RPE)

Modification de la composition microbienne

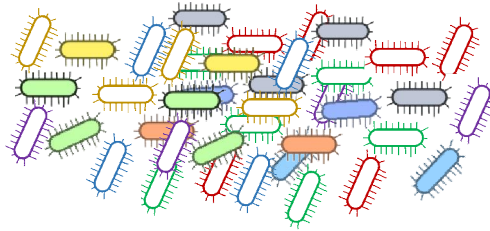
Catry E. *et al*, Gut, 2018



ANOSIM: $r = 0.3859$, $p = 0.001$, $n = 1000$ // Adonis : $R^2 = 0.35$, $p = 0.000999$, $n = 1000$ // n is the number of permutations

Changements taxonomiques (+)

Catry E. *et al*, Gut, 2018

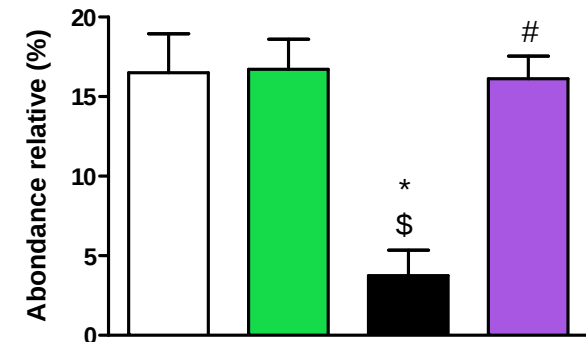
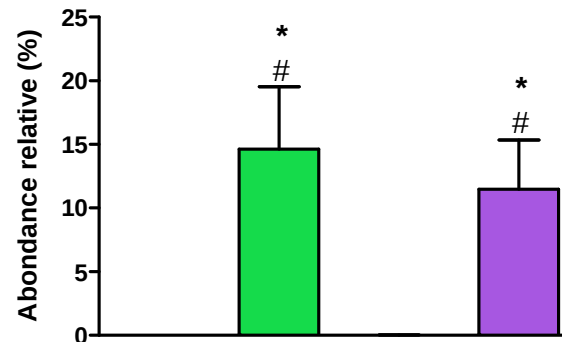
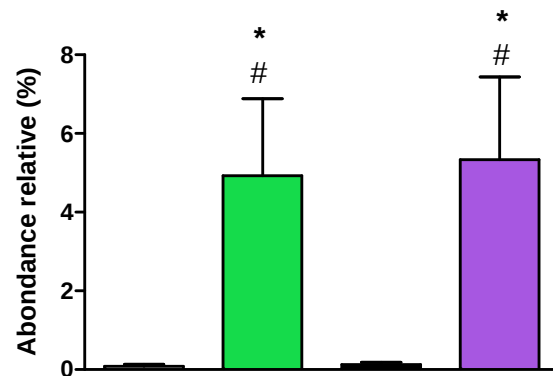


Modulation de la composition
du microbiote intestinal

Bifidobacterium (genre)

Enterobacteriaceae (famille)

Akkermansia (genre)



Bactéries produisant du NO via des réductases
ou via une NO synthase « bactérienne »

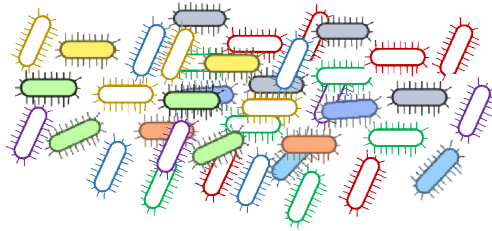
↓ Taille des plaques
d'athérosclérose en
↓ inflammation



Data are expressed as mean $\pm$ SEM and analysed by one-way ANOVA followed by Tukey's post tests: * vs WT DEF, \$ vs WT DEF ITF, # vs KO DEF

Changements taxonomiques (-)

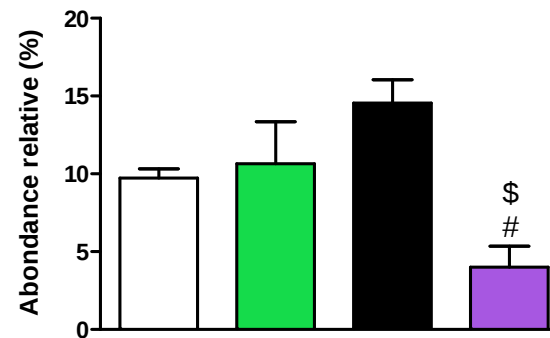
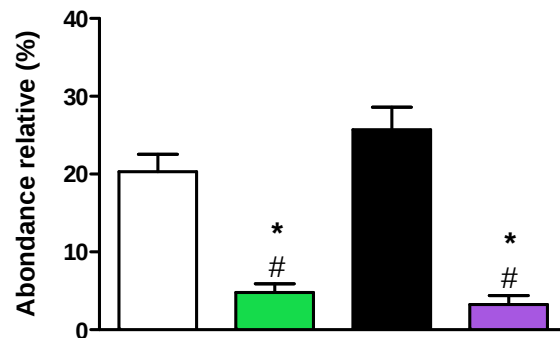
Catry E. *et al*, Gut, 2018



Modulation de la composition
du microbiote intestinal

Ruminococcaceae (famille)

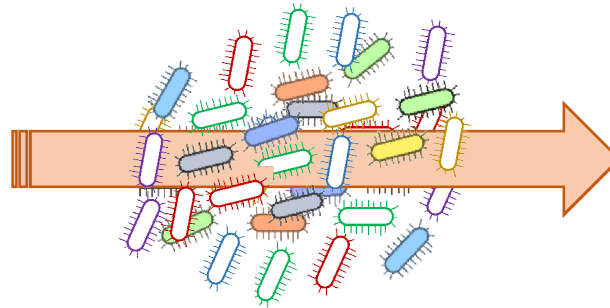
Lachnospiraceae (famille)



Bactéries impliquées dans la synthèse de métabolites bioactifs (7 α -déhydroxylase)
➔ ACIDES BILIAIRES SECONDAIRES

□ WT DEF ■ KO DEF
■ WT DEF ITF ■ KO DEF ITF

Data are expressed as mean $\pm$ SEM and analysed by one-way ANOVA followed by Tukey's post tests: * vs WT DEF, \$ vs WT DEF ITF, # vs KO DEF



↑ Acides biliaries
primaires et déconjugués
↑ Synthèse des acides biliaries

*Confirmées par RT-qPCR
et HPLC*

In vitro

Cellule endothéliale

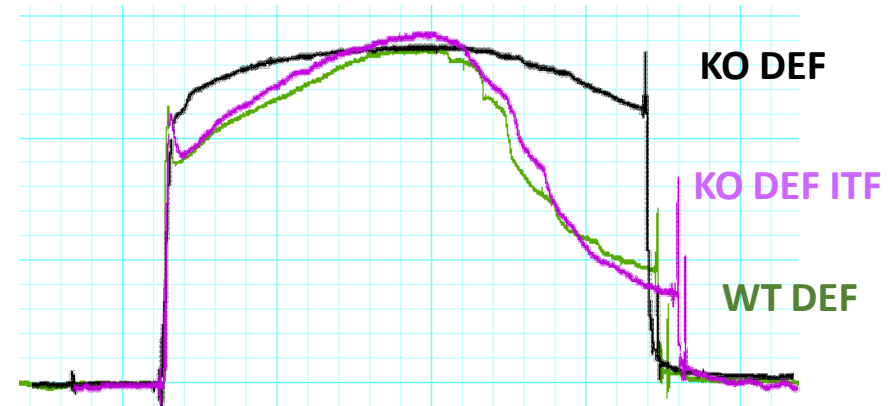
↑ Phosphorylation de l'eNOS
Activation de la voie du NO

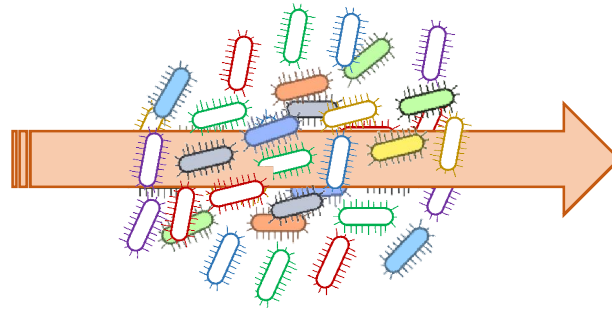
NO

Vasodilatation

Cellule musculaire lisse

AMELIORATION DE LA FONCTION ENDOTHELIALE

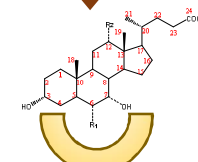




↑ Acides biliaires
primaires et déconjugués
↑ Synthèse des acides biliaires

*Confirmées par RT-qPCR
et HPLC*

Indirecte ?



Cellule endothéliale

↑ Phosphorylation de l'eNOS
Activation de la voie du NO

NO

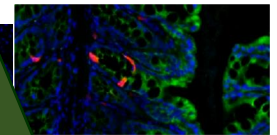
Vasodilatation

Cellule musculaire lisse

AMELIORATION DE LA FONCTION ENDOTHELIALE

↑ Hormones
GLP-1

Cellule
entéroendocrine
de type L



KO DEF ITF

Prébiotiques et dysfonction endothéliale

 Prébiotiques	Athérosclérose	Dysfonction endothéliale
	↓ Taille des lésions ↓ Formation TMAO (par un effet prébiotique)	Amélioration de la fonction endothéliale en 15 jours ! Activation de la voie du NO

► Modulation de la composition du microbiote intestinal

- Augmentation des bactéries avec des effets bénéfiques au niveau cardiovasculaires
- Diminution des bactéries impliquées dans la synthèse des acides biliaires

► Véritable coopération entre l'hôte et son microbiote intestinal

- Acides biliaires secondaires
- Production de GLP-1

Take home messages

- 1) Le microbiote intestinal est un organe à part entière qui joue un rôle majeur dans :
 - Ç la physiologie de l'hôte
 - Ç le développement des désordres métaboliques
(tels que l'obésité, le diabète de type II et les CVD)
- 2) Les prébiotiques et probiotiques sont associés à des effets bénéfiques sur la santé (notamment dans le contexte CVD)
- 3) La meilleure « solution » (quels prébiotiques, probiotiques ou donneur sain ?) est probablement patient-spécifique
- 4) D'autres études cliniques sont à poursuivre pour établir le lien de causalité entre l'hôte et son microbiote – Voies mécanistiques réellement impliquées ?

Promoteur de thèse : Nathalie M. Delzenne

Pôle de Pharmacologie et Thérapeutique (FATH), IREC, UCLouvain:

Ç Professeur Chantal Dessy

Ç Dr Caroline Bouzin

Ç Dr Irina Lobysheva

Ç Dr Géraldine Rath



Pôle de Médecine Expérimentale (MEXP), de Duve Institute, UCLouvain :

Ç Professeur Jean-Baptiste Demoulin

Ç Dr Ahmed Essaghir

Inserm UMR 1011, Institut Pasteur de Lille & Université Lille Nord, France :

Ç Professeur Bart Staels

Ç Dr Sophie Lestavel

Ç Dr Anne Tailleux

Plus d'actualités du laboratoire MNut sur :

<https://uclouvain.be/en/research-institutes/ldri/metabolism-and-nutrition-mnut.html>

Rôle du microbiote intestinal dans le contrôle du risque cardio-métabolique

Emilie Catry, PhD

Metabolism and Nutrition research group
UCLouvain, Brussels, BE

Lab heads : Nathalie M. Delzenne and Patrice D. Cani

PHACS Chimie, CHU UCL Namur, Site Godinne

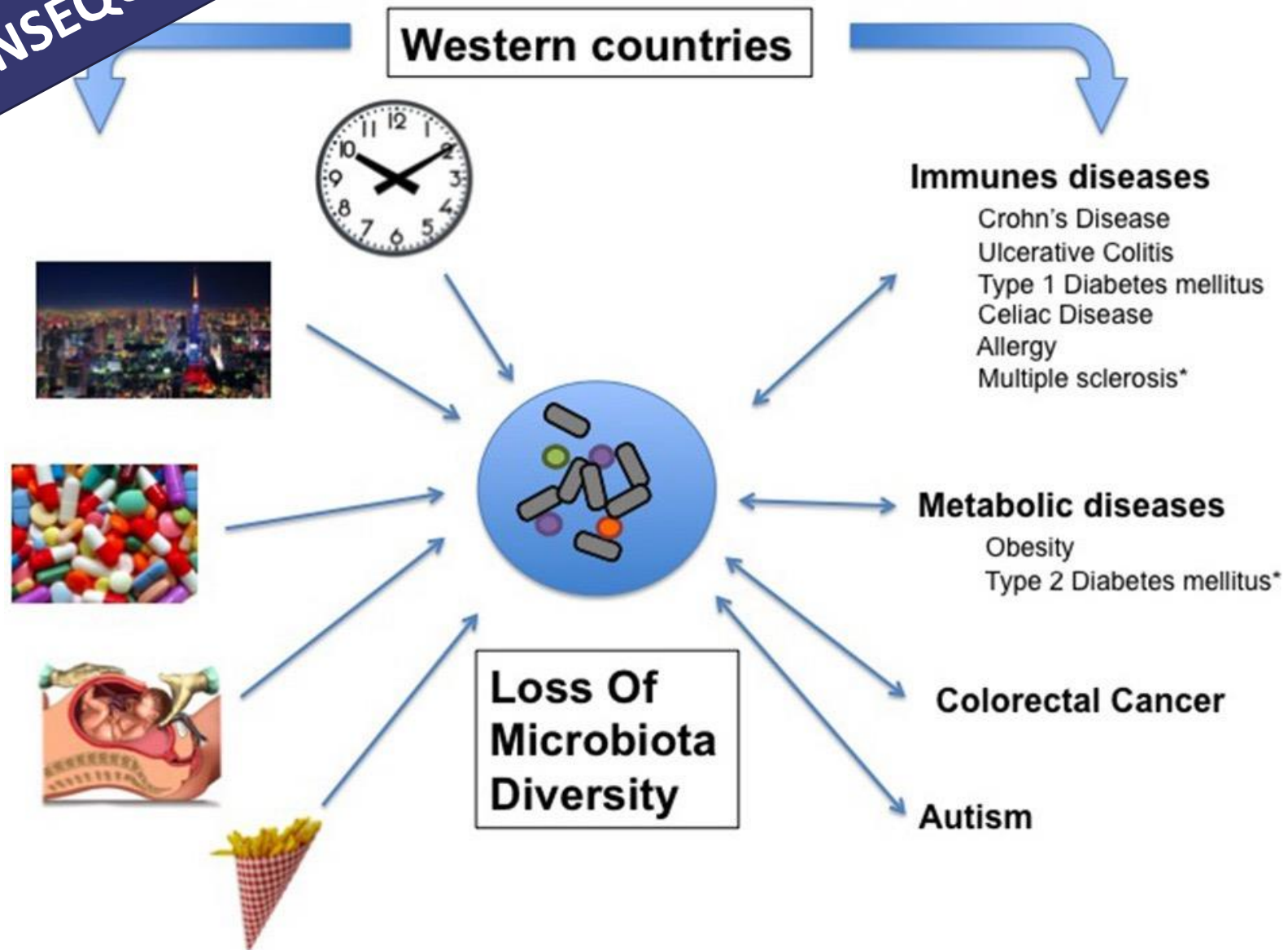


Thèse primée par
l'Académie Royale de Médecine
de Belgique

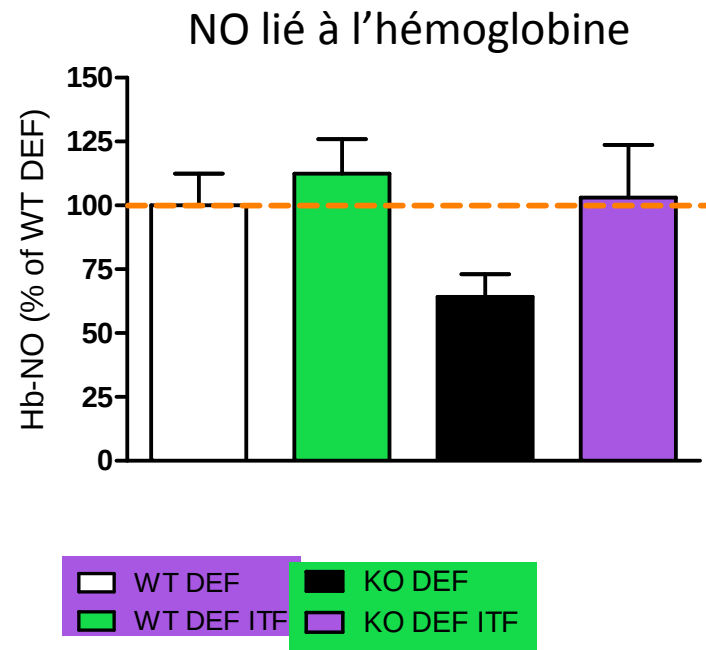


CONSEQUENCES

Concept de dysbiose

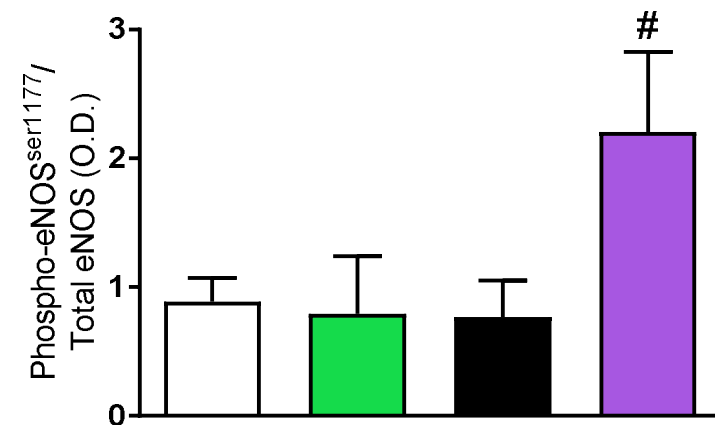
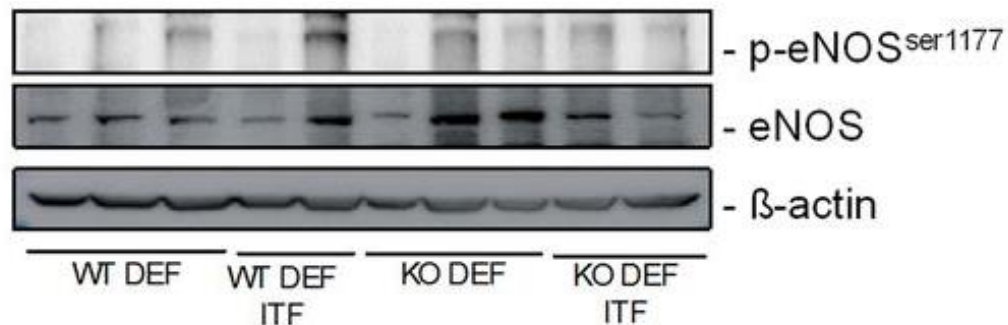


Concept de dysbiose



Amélioration de la dysfonction endothéliale suite à la supplémentation en ITF via l'activation de la voie de synthèse du NO

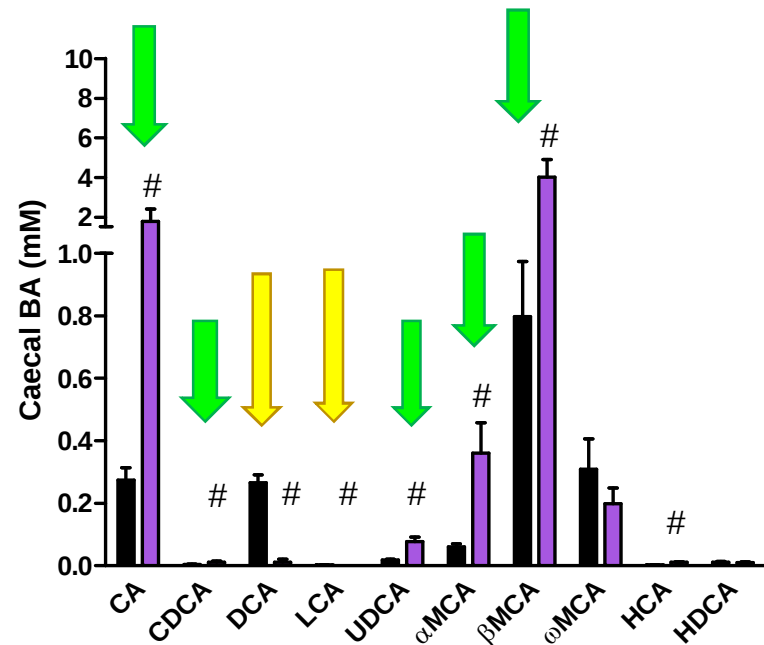
Western blot (artères mésentériques)



Data are expressed as mean $\pm$ SEM. Data were analyzed by one-way ANOVA followed by multiple comparison tests:

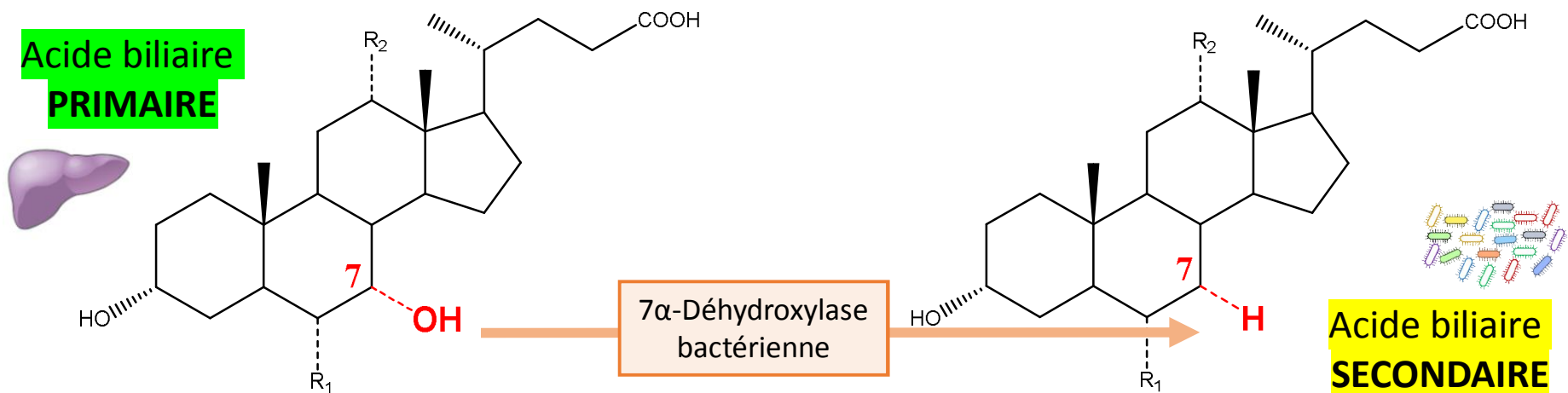
* vs WT DEF, \$ vs WT DEF PRE, # vs KO DEF.

Concept de dysbiose

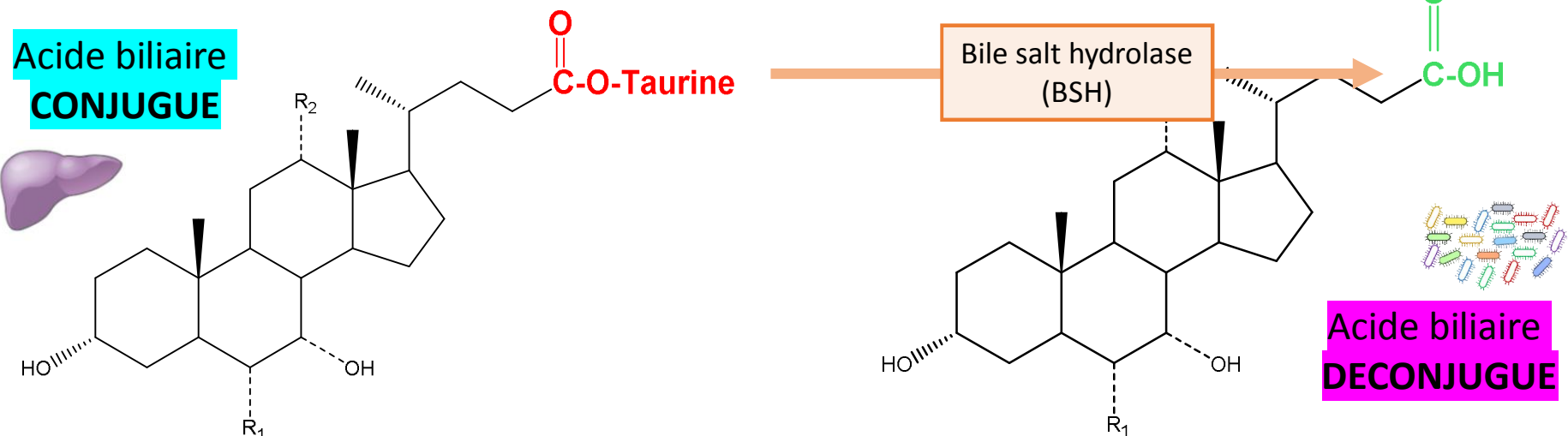
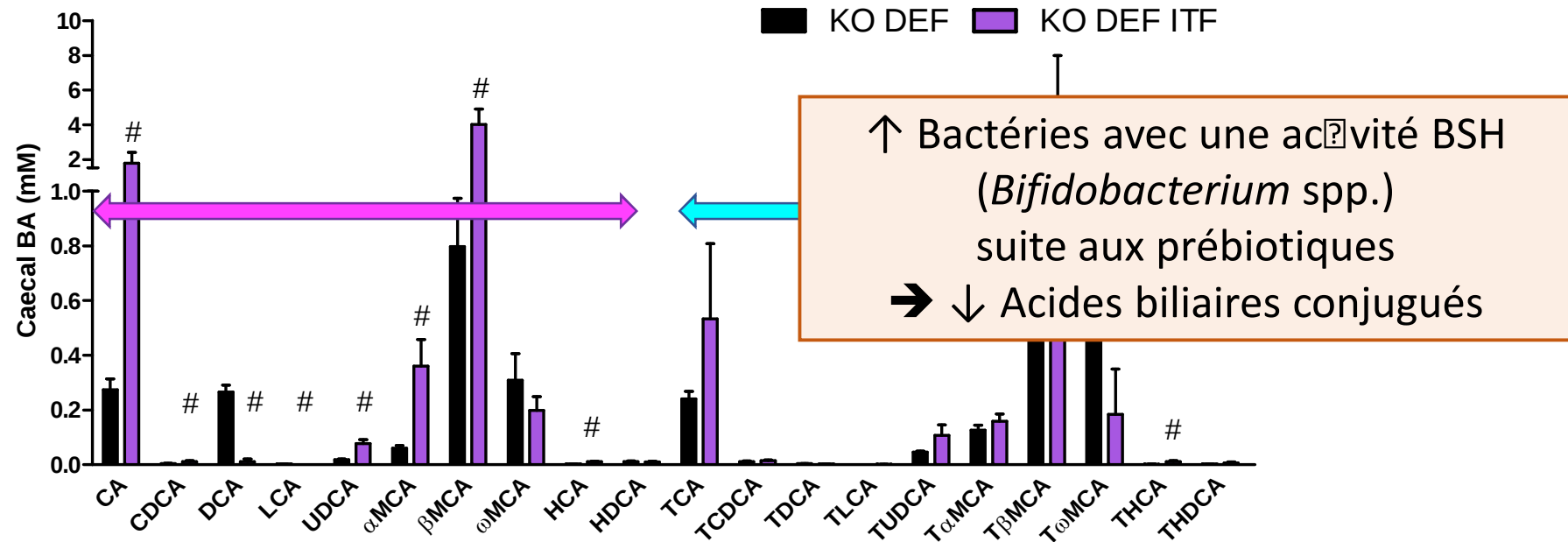


■ KO DEF ■ KO DEF ITF

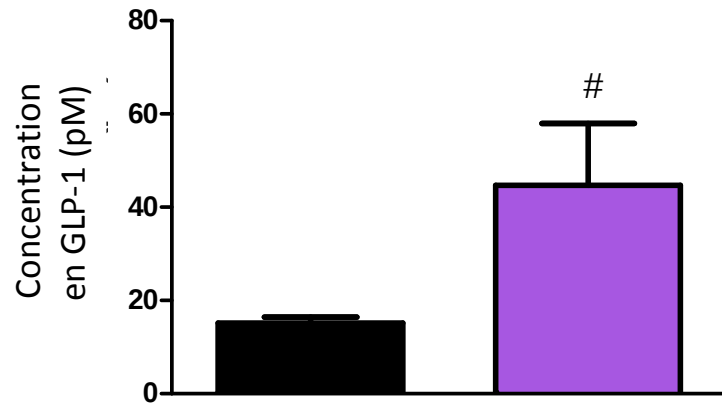
↓ Ruminococcaceae et Lachnospiraceae
suite aux prébiotiques
➔ ↓ Acides biliaries secondaires



Concept de dysbiose



Concept de dysbiose



Augmentation de l'expression de gènes :

- Précurseur du GLP-1 (proglucagon)
- Maturation du GLP-1 (prohormone convertase 1/3)

■ KO DEF
■ KO DEF ITF

