

A background image showing numerous green, rod-shaped bacteria, likely representing the microbiome. The bacteria are of various sizes and are scattered across the frame, with some in sharp focus and others blurred in the background.

# Microbiote

*Ces Bactéries qui nous veulent du Bien*

Avril 2017

Dr Sophie Bieber, Médecin E.N.

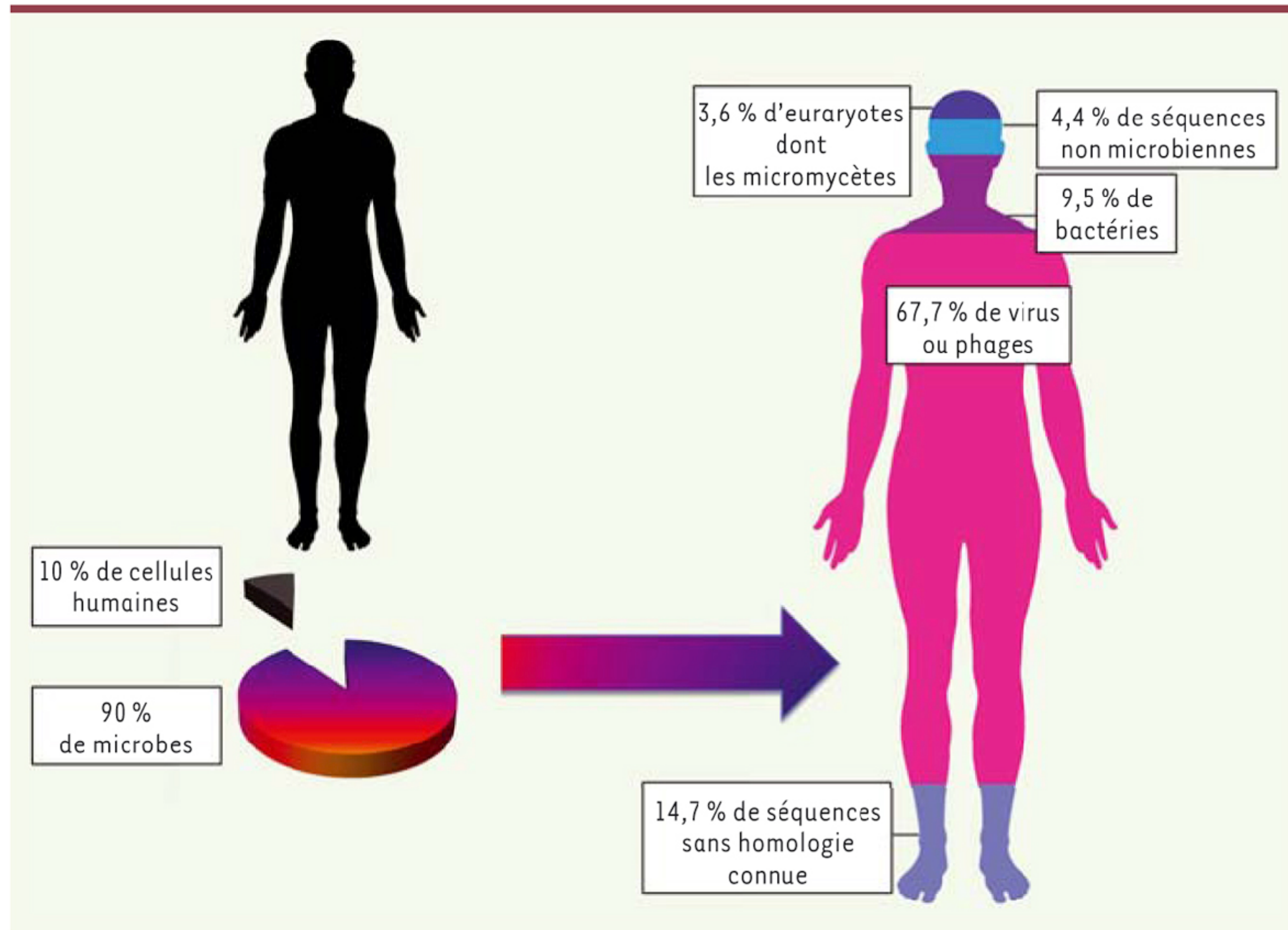
# Introduction

- Flore Saprophyte?
- Flore Commensale?
- Flore Pathogène?
- Flore Opportuniste?

# le microbiote en chiffres

- 90% de notre corps est composé de microorganismes
- donc 10 fois plus de microorganismes que de cellules humaines
- poids: 1 à 2 kg (allant jusqu'à 5 kg, *CNRS*)
- 99% des bactéries qui nous colonisent sont intestinales, puis vient la flore buccale (gastrointestinale > buccale > nasale > uro-génitale > cutanée > conjonctives > voies respiratoires)
- > 4000 espèces bactériennes identifiées à ce jour, avec découverte de nouvelles chaque jour; par individu environ 1000 espèces
- 3,3 millions de gènes bactériens = 150 fois nb de gènes humains

# Proportion des différents microorganismes chez l'homme. (*Inserm*)



# Dysbiose

Etat Normal

Résilience

*Dégradation*

*Restauration*

**Dysbiose**

# Microbiote

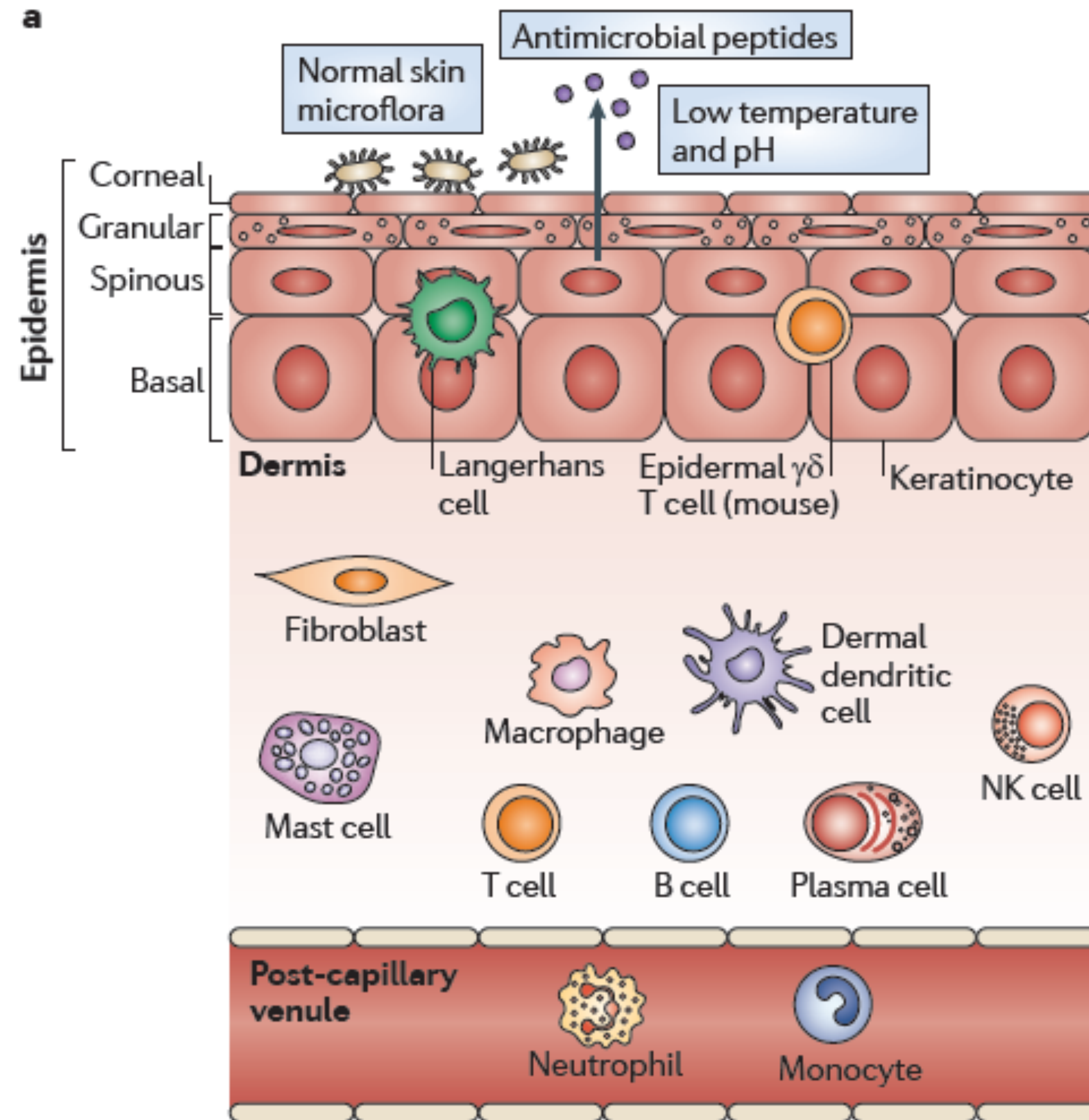
- Cutané: *flore résidente et flore transitoire (abondante sur mains)*
- Arbre respiratoire supérieure: *nombreux opportunistes majeurs*
- Génital: *limitation de la flore commensale par le bacille de Döderlein*
- Digestif: *la plus abondante, variable selon les étages*

## ***Le Microbiote cutané***

Flore résidente:  $10^2$  à  $10^3/\text{cm}^2$  pour les aérobies et de 10 à  $10^5/\text{cm}^2$  pour les anaérobies.

Flore transitoire

# La Peau normale



Epiderme = Epithélium stratifié

- 90% kératinocytes en trois couches stratum corneum (=superficielle\*\*\*\*), spinosum/granulosum (=intermédiaire), germinativum (=basale)

- autres cellules: immunocompétentes (de Langerhans, dendritiques), pigmentaires (mélanocytes), neuro endocrines (de Merkel)

- des annexes: follicules pileux glandes sébacées et glandes sudoripares

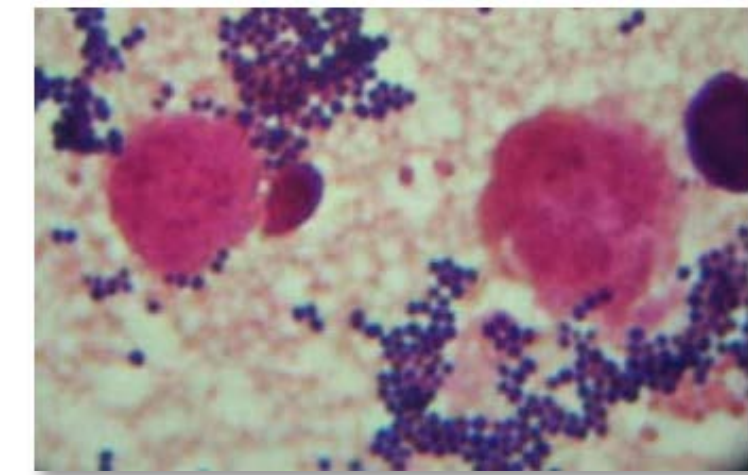
Derme (t conjonctif, capillaires et terminaisons nerveuses, cellules de l'inflammation)

Couche d'air de quelques um en surface de l'épiderme, contenant 2 à 4 fois plus de microorganismes que l'air environnant

- **Zones humides**, riches en glandes sudoripares = creux axillaires, périnée, plis interdigitaux, paumes des mains =  $10^5 - 10^8$  bactéries/cm<sup>2</sup>.
- **Zones lipidiques**, riches en glandes sébacées = tête, tronc, haut du dos =  $10^6 - 10^7$  bactéries/cm<sup>2</sup>.
- **Zones sèches**, pauvres en glandes sudoripares et sébacées = dos des mains, face externe des membres =  $10^3 - 10^4$  bactéries/cm<sup>2</sup>.

# COMPOSITION DE LA FLORE CUTANEE RESIDENTE

- **Cocci à Gram +:** *Staphylococcus epidermidis* +++: ensemble du revêtement (face, narines, creux axillaires +++); *S. hominis* (creux axillaire, inguinaux et périnée); *S. haemolyticus* (bras, jambes, espaces interdigitaux)
- Résistance naturelle à la colonisation par *S. aureus* (portage ~19-40% de la population: nez, creux axillaires, creux inguinaux)
- Streptocoques A, C G, microcoques
- **Bacilles à Gram +:** aérobies: *Corynebacterium sp.* Lipophiles ++: ensemble du revêtement (périnée, narines antérieures, creux axillaires, espaces interdigitaux +++).  $\Delta$  *C. jeikeium* souvent multi-R.
- Anaérobies: *Propionibacterium acnes* +++, *P. granulosum*, *P. avidum*: régions riches en glandes sébacées (cuir chevelu, face, ails du nez, creux axillaires), muqueuses. A partir de la puberté.
- **Bactéries à Gram -:** **cocci** (*Neisseria*) et **bacilles** (*Acinetobacter*, *Proteus*, *Brevibacterium...*).
- **Champignons:** *Malassezia furfur*. A partir de la puberté.
- **Parasites:** *Demodex brevis* et *follicularum* (visage, près du nez, des cils et des sourcils)
- **Variable selon les individus, l'âge, le sexe**



## INTERACTIONS DE LA FLORE CUTANEE RESIDENTE

- Certains microorganismes résidents => **production d'inhibiteurs ou création de conditions de pH défavorables ou modifications de récepteurs => conditions défavorables au développement d'autres microorganismes:**
  - Production de  $\text{CO}_2$  par *C. albicans* inhibe la croissance des dermatophytes
  - Synthèse d' $\text{H}_2\text{O}_2$  par les lactobacilles ralentit la croissance de *S. aureus*
  - Protéases de *Bacillus* ou lysozyme des staphylocoques
  - Produits de lipolyse de *Malassezia furfur* inhibent la croissance des dermatophytes
  - Staphylocoques et corynébactéries produisent des antibiotiques actifs contre les BGP
  - De nombreuses bactéries produisent des bactériocines antibiotiques

Exemple d'interaction Microbiote cutané/ Inflammation

***Le Microbiote cutané influence les fonctions effectrices des lymphocytes T présents dans la peau en modulant les effets de l'IL-1.***

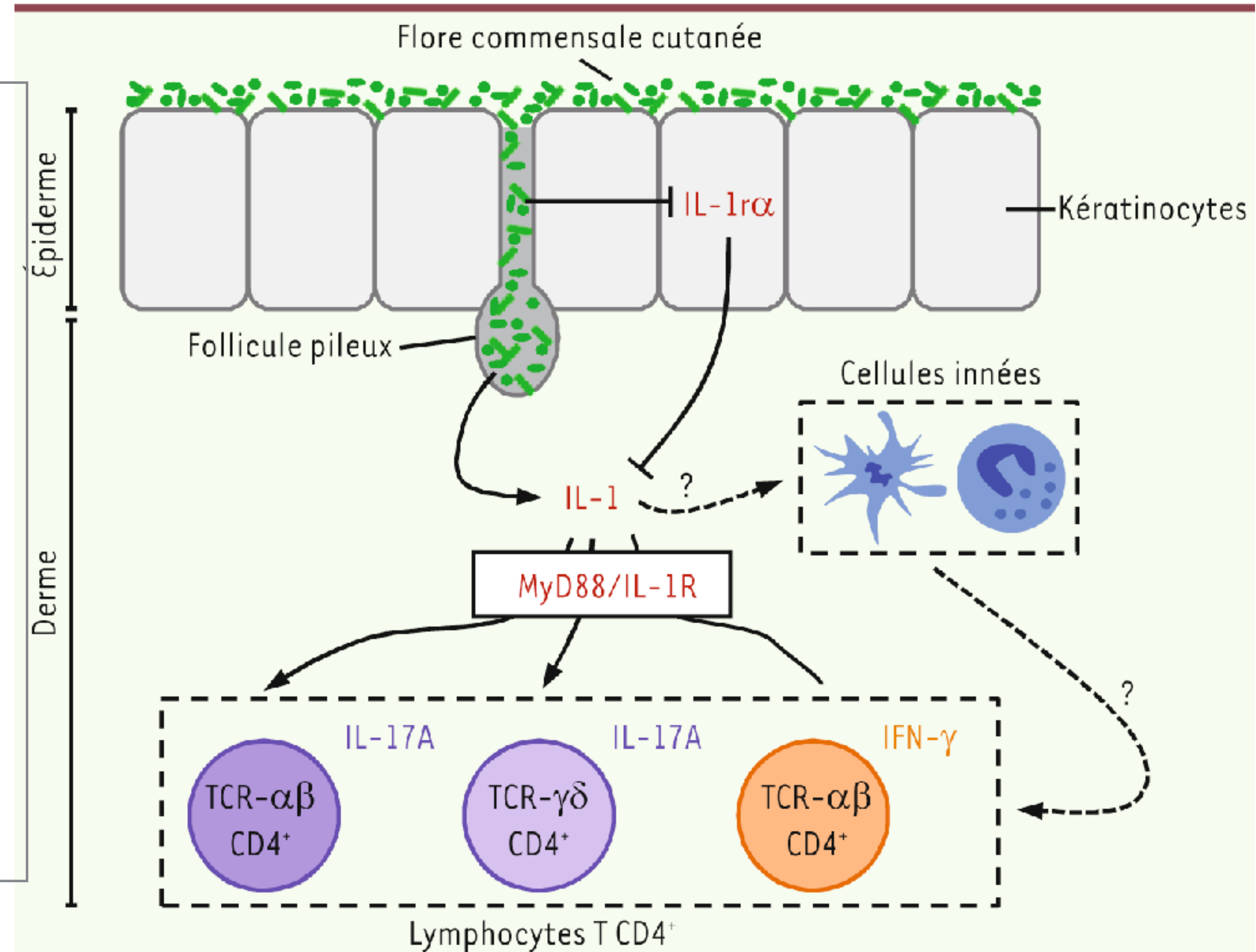
La production de cytokine pro-inflammatoires par lymphocytes T CD4<sup>+</sup> présents dans le derme nécessite présence d'IL-1.

L'IL-1 agit directement (ou indirectement par l'intermédiaire des cellules de l'immunité innée) sur les cellules T CD4<sup>+</sup> qui expriment le récepteur pour cette cytokine (IL-1R).

La Molécule MyD88 (*myeloid differentiation primary response 88*) est cruciale pour la transduction intracellulaire du signal induit par la liaison de l'IL-1 sur son récepteur à la surface des cellules.

La flore cutanée amplifie les effets de l'IL-1:

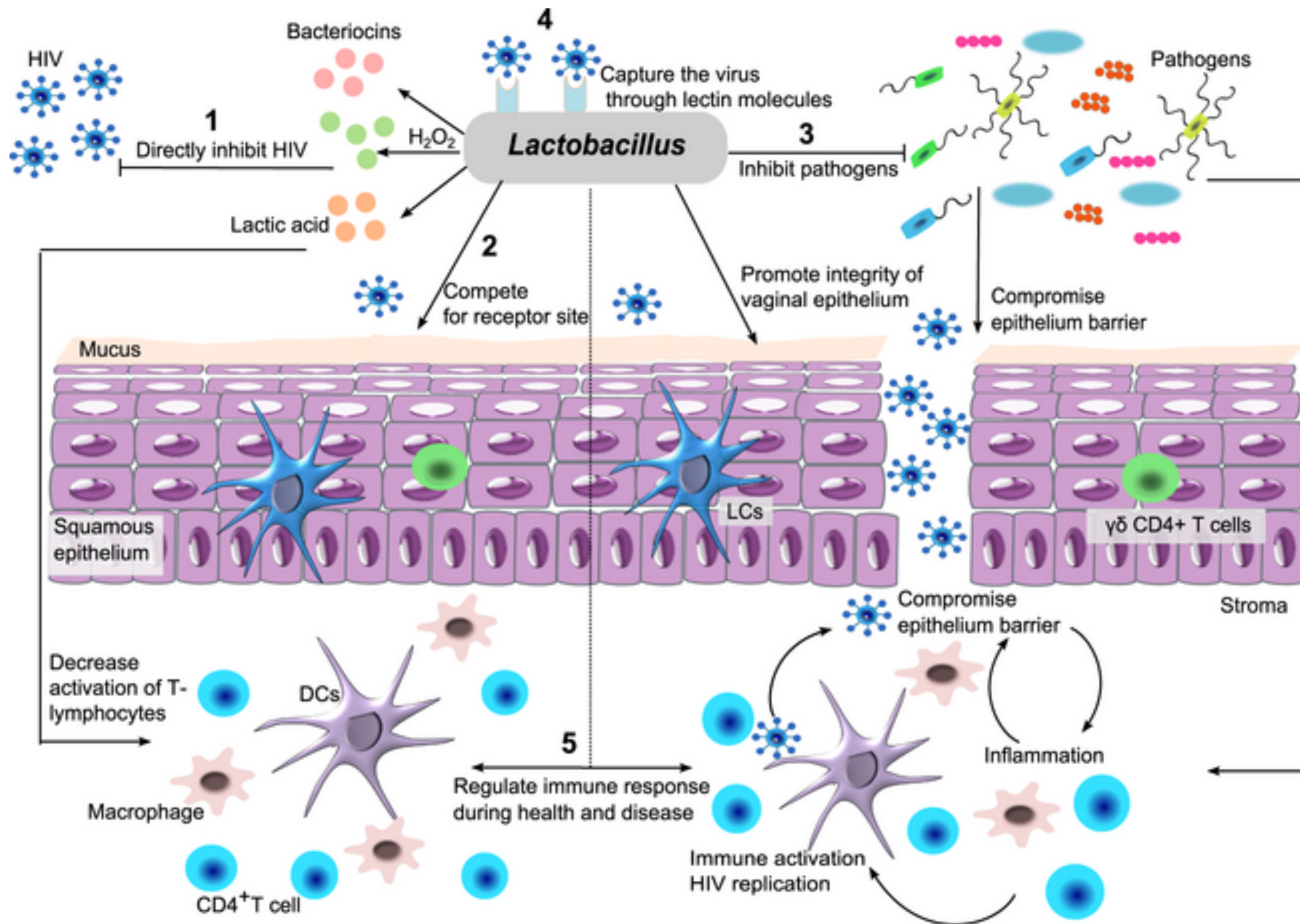
- en modulant positivement la sécrétion de cette dernière,
- en régulant négativement la production par les kératinocytes de l'antagoniste du récepteur pour l'IL-1, IL-1 $\alpha$ , inhibiteur naturel de l'interaction de l'IL-1 avec son récepteur.



# ***Le Microbiote urogénital***

Flore Vaginale

Un exemple: Microbiote et Infection par le VIH



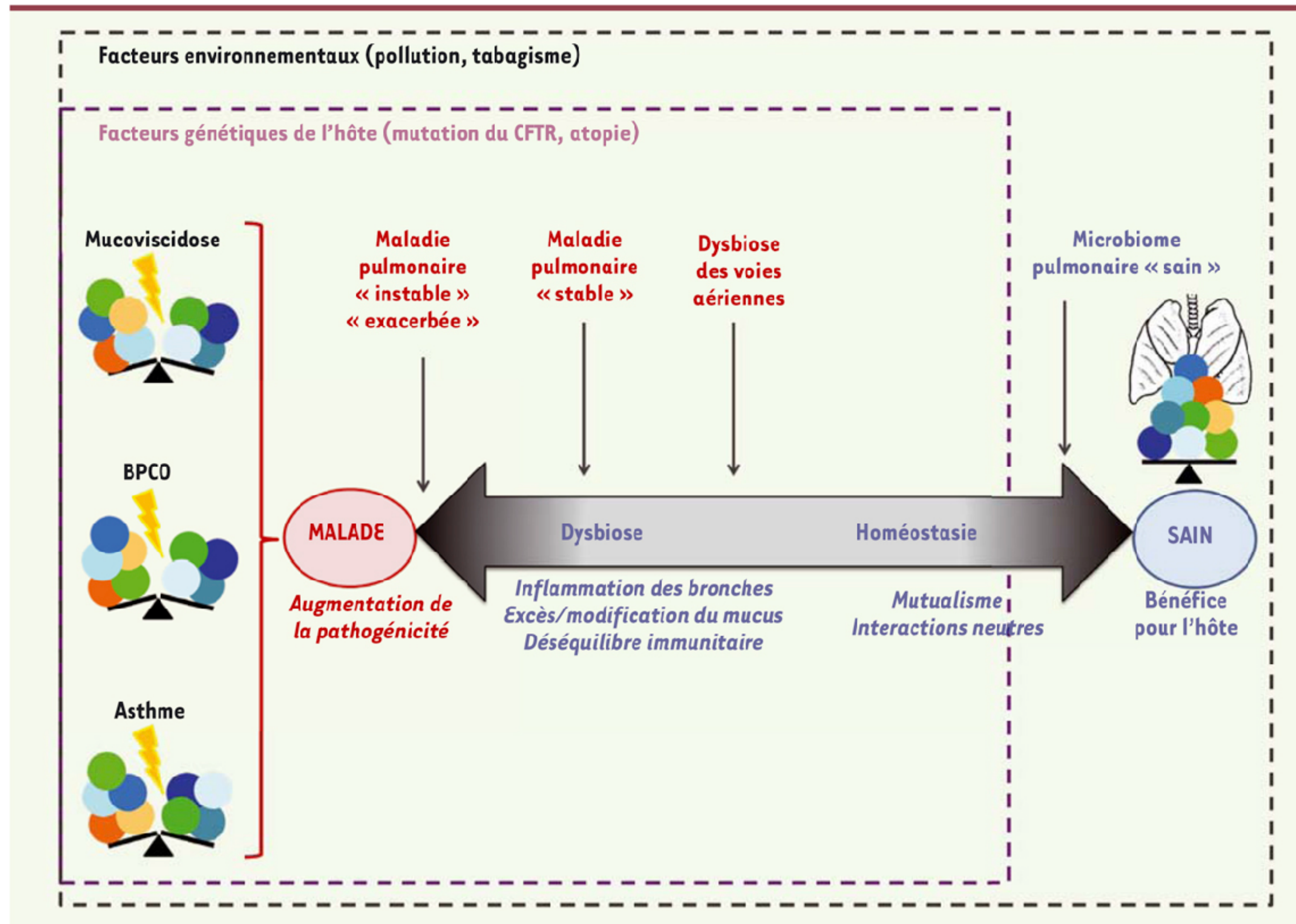
## Microbiote Vaginale et Infection par le VIH

# Le Microbiote respiratoire

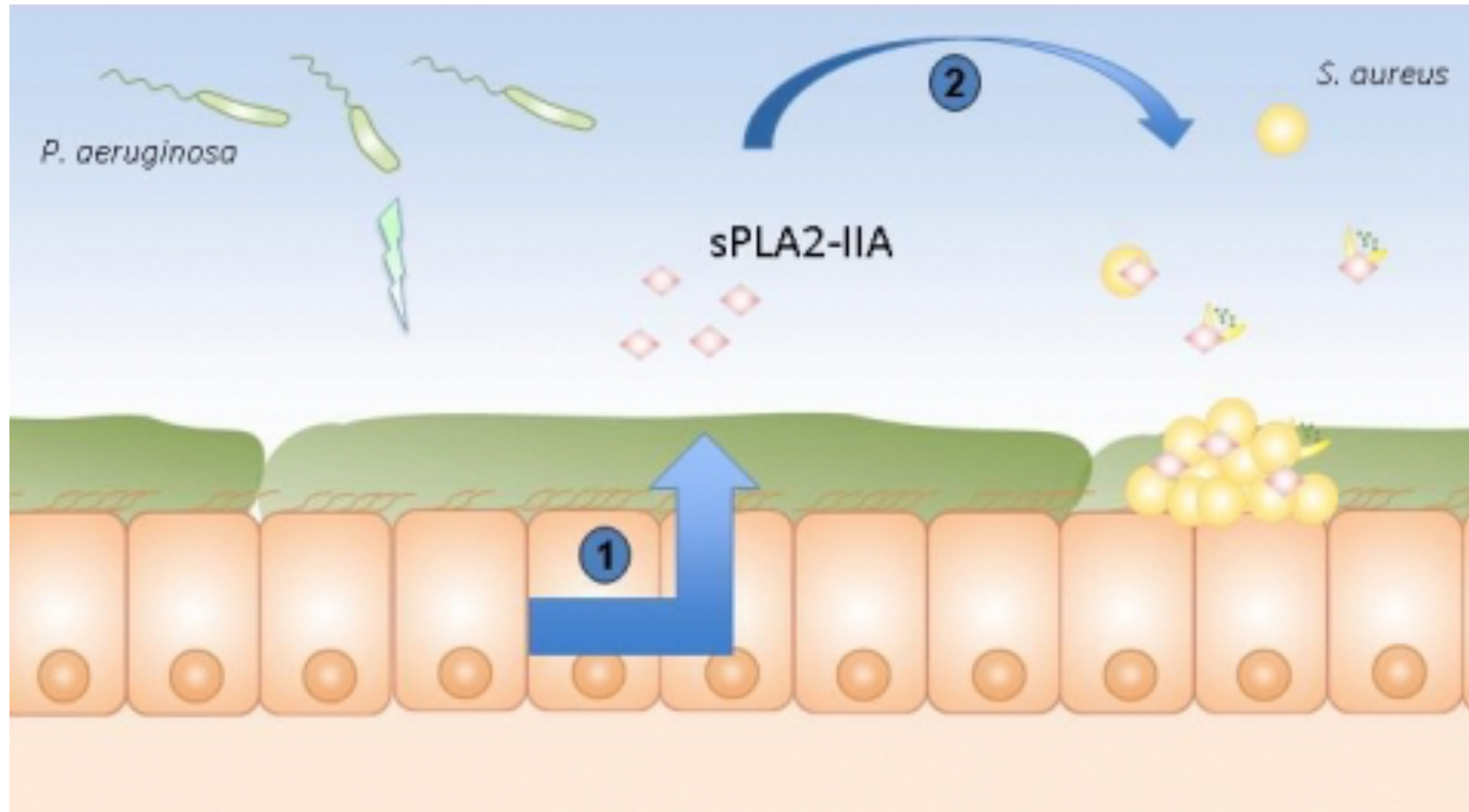
pas stérile...

# Hypothèses d'évolution du microbiome pulmonaire considéré comme entité pathogénique au cours des pathologies respiratoires chroniques.

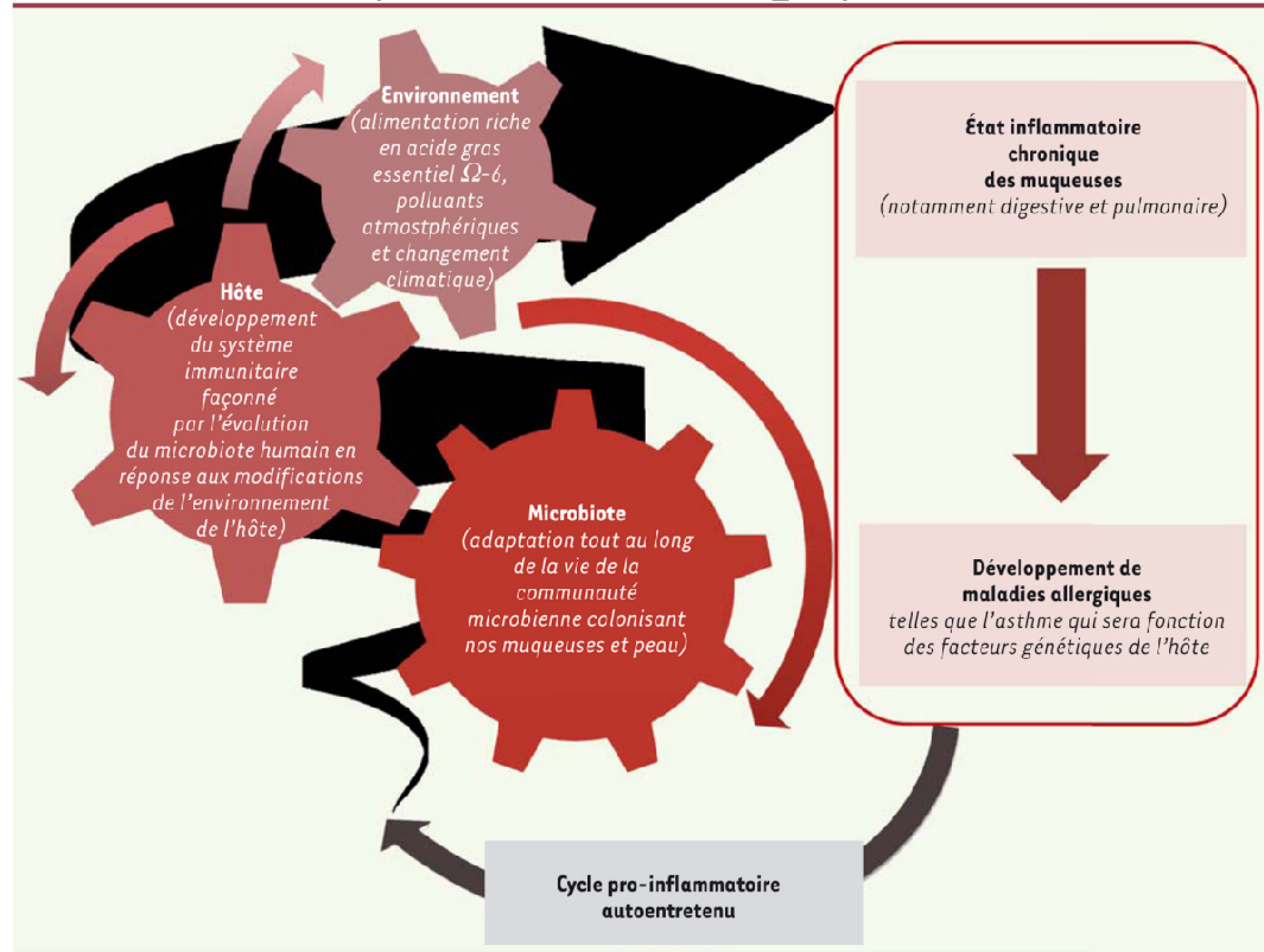
bactéries: bleus, virus: orange, champignons: verts.

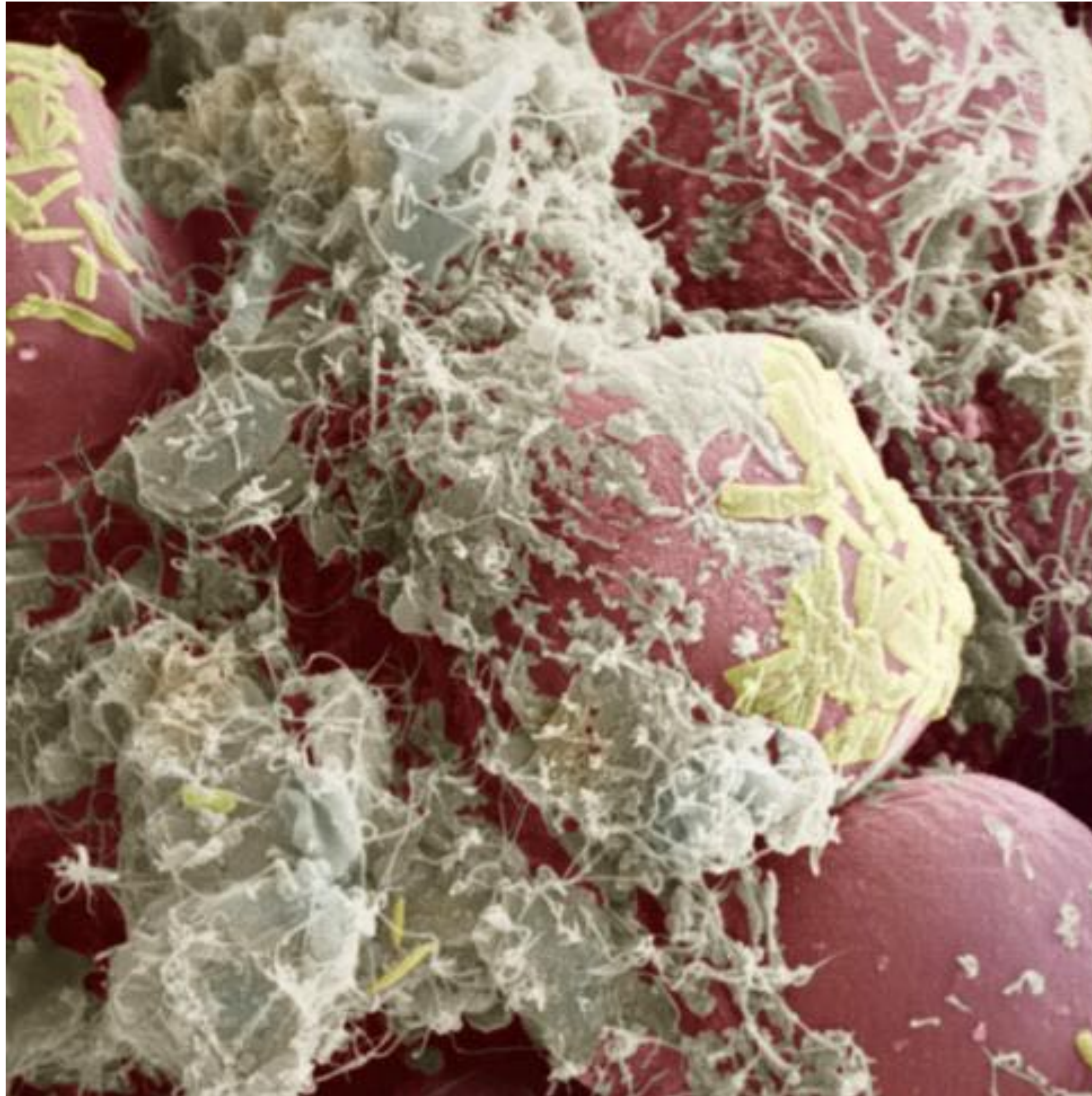


« **Mucoviscidose:**  
***Staphylococcus aureus* versus *Pseudomonas aeruginosa*** »  
ou comment manipuler son hôte pour éliminer la concurrence



# Hypothèses actuelles de l'implication du microbiote humain dans les maladies respiratoires allergiques. *Inserm* 2015



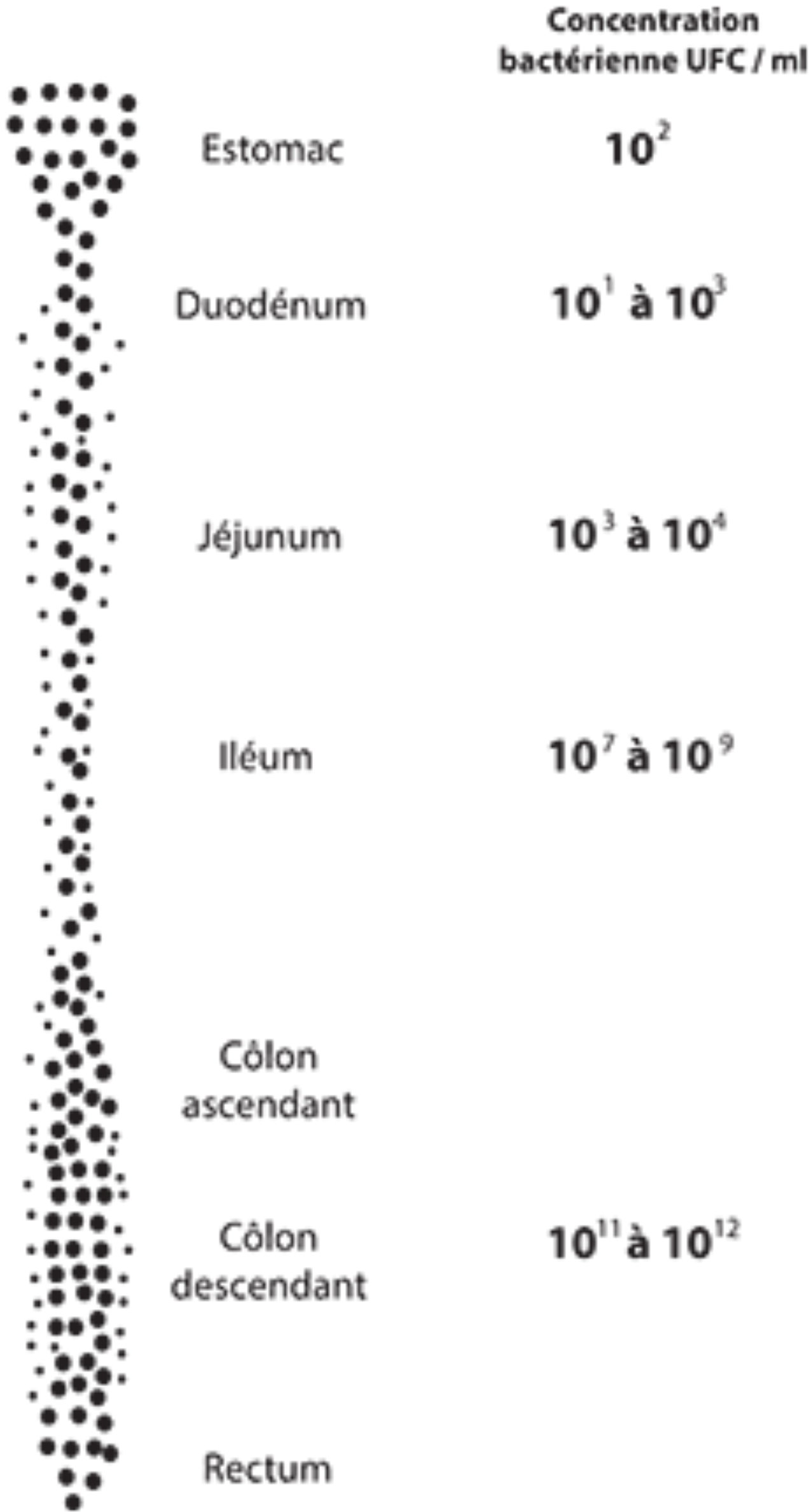


## Le Microbiote intestinal

*Toute une histoire.....*

*Muqueuse intestinale humaine vue au microscope électronique à balayage (grossissement x8750).  
Des bactéries et des débris tapissent les cellules de cette muqueuse.*

*Escherichia coli*, entérobactérie ordinaire du tube digestif



- 3 grands phylla représentés: Bactéroïdètes, Firmicutes (Clostridia, Lactobacilles - bifidobactéries), Protéobactéries
- Séquence d'acquisition à la naissance= maturation du système immunitaire et mise en place de la tolérance immune microbiote/hôte

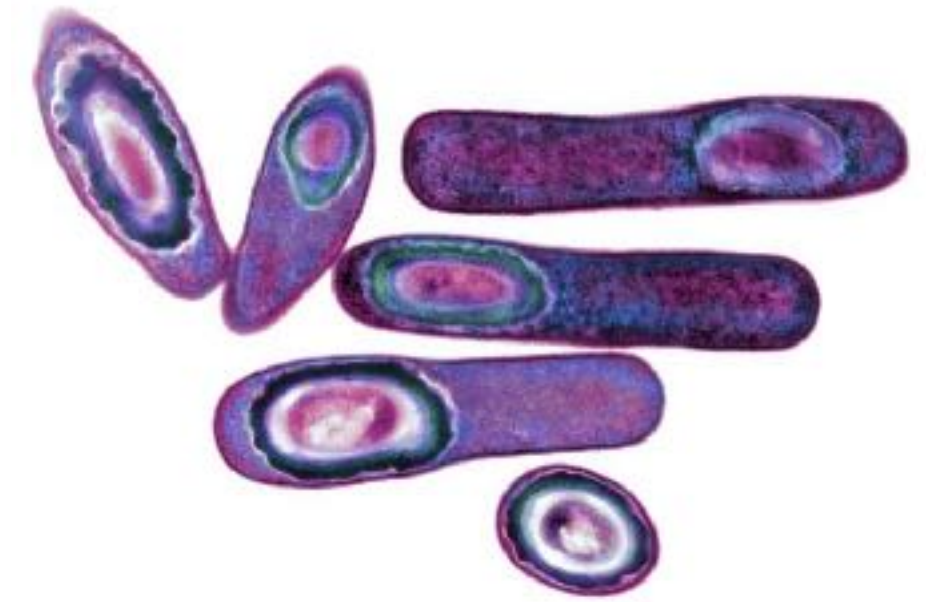
### **Croissance, Physiologie, Nutrition, Métabolisme, Immunité**

- **Fermentation des substrats et résidus alimentaires non digestibles,**
  - **hydrolyse amidon, cellulose, polysachharidose**
  - **Assimilation de nutriments facilitée:** grâce à un ensemble d'enzymes produites par microbiote
  - **Synthèse de vitamines:** B8, B12, K (exemple : vit K et nouveau-né)
  - **Régulation de plusieurs voies métaboliques:** acides biliaires, acides gras, calcium, magnésium
  - **Production d'acides gras impliqués dans le contrôle de la satiété**
  - **Homéostasie: barrière contre les agents pathogènes externes, maturation du système immunitaire digestif, régulation de l'inflammation pour que les réponses immunes soient adaptées,**
  - **expression de certains de nos gènes**
  - ....
- Plus le microbiote est diversifié, plus les fonctions assurées seront variées et complémentaires*

**Dysbiose et Antibiothérapies:** résilience incomplète du Microbiote\*

## Transplantation Fécale

dans la \*Colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile*:  
efficace et pérenne, avec un taux de réussite de 90%  
en milieu hospitalier: prélèvements frais d'un donneur sain  
à l'étude dans de nombreux laboratoires: formulation en gélules à partir  
d'un donneur sain unique et contrôlé



*Vue colorisée de Clostridium difficile microscope électronique à transmission (g x11000).  
. microbiote intestinal humain normal.  
. a développé des résistances et peut proliférer de manière pathologique suite à une antibiothérapie éliminant les autres espèces bactériennes.*

## Dysbiose et Alimentation

Additifs alimentaires:

lécithine et émulsifiants altèrent la couche de mucus protectrice,  
édulcorants entraînent un risque de prédiabète

Régimes réduits en fibre type fast-food modifient les ratios des populations bactériennes

## Compléments alimentaires

Prébiotiques: oligopolysaccharides digestibles seulement par bactéries du colon

Probiotiques: bactéries utiles à l'hôte - surtout *Lactobacilles* et *Bifidobactéries*

Symbiotiques: Prébiotique+ Probiotique

## Croissance et Microbiote



**Chez la souris, le microbiote intestinal est nécessaire à une croissance post-natale optimale et contribue donc à la détermination de la taille des individus adultes.**

A gauche, une jeune souris élevée avec son microbiote intestinal; à droite, une jeune souris adulte axénique

- Facteurs de croissance: Insulin Growth Factor-1
- *Lactobacillus plantarum*

## Programme AFRIBIOTA

*Chez les Enfants de moins de 5 ans: 150 millions en sous-nutrition chronique, soit 1/4 enfants de moins de 5 ans dans le monde, et 3 millions de décès liés à cette malnutrition*

*Malnutrition de l'enfant= anomalies majeures de développement physique et mental pour l'individu, avec conséquences socioéconomiques liées à l'amoindrissement des performances cognitives et d'apprentissage nourrissant le cercle vicieux de la pauvreté*

### Entéropathie Environnementale Pédiatrique et Malnutrition

modification de la structure de l'intestin grêle, en particulier raccourcissement des replis de la muqueuse et augmentation de la perméabilité. La barrière intestinale ainsi altérée laisse passer des agents microbiens qui provoquent une activation chronique du système immunitaire des enfants, très délétère pour leur santé (alimentation, croissance, efficacité des vaccins...)

Le diagnostic de la PEE se fait actuellement au moyen d'un test de perméabilité intestinal qui mesure l'absorption de différents sucres. Il requiert des ressources et des connaissances techniques qui font souvent défaut dans les pays à faibles revenus.

Il est donc essentiel d'identifier de nouveaux biomarqueurs plus simples à mesurer et à partir desquels des tests de diagnostics mieux adaptés à une utilisation sur le terrain pourront être développés.

***Institut Pasteur Paris, Madagascar, Bangui (Centre Afrique)***

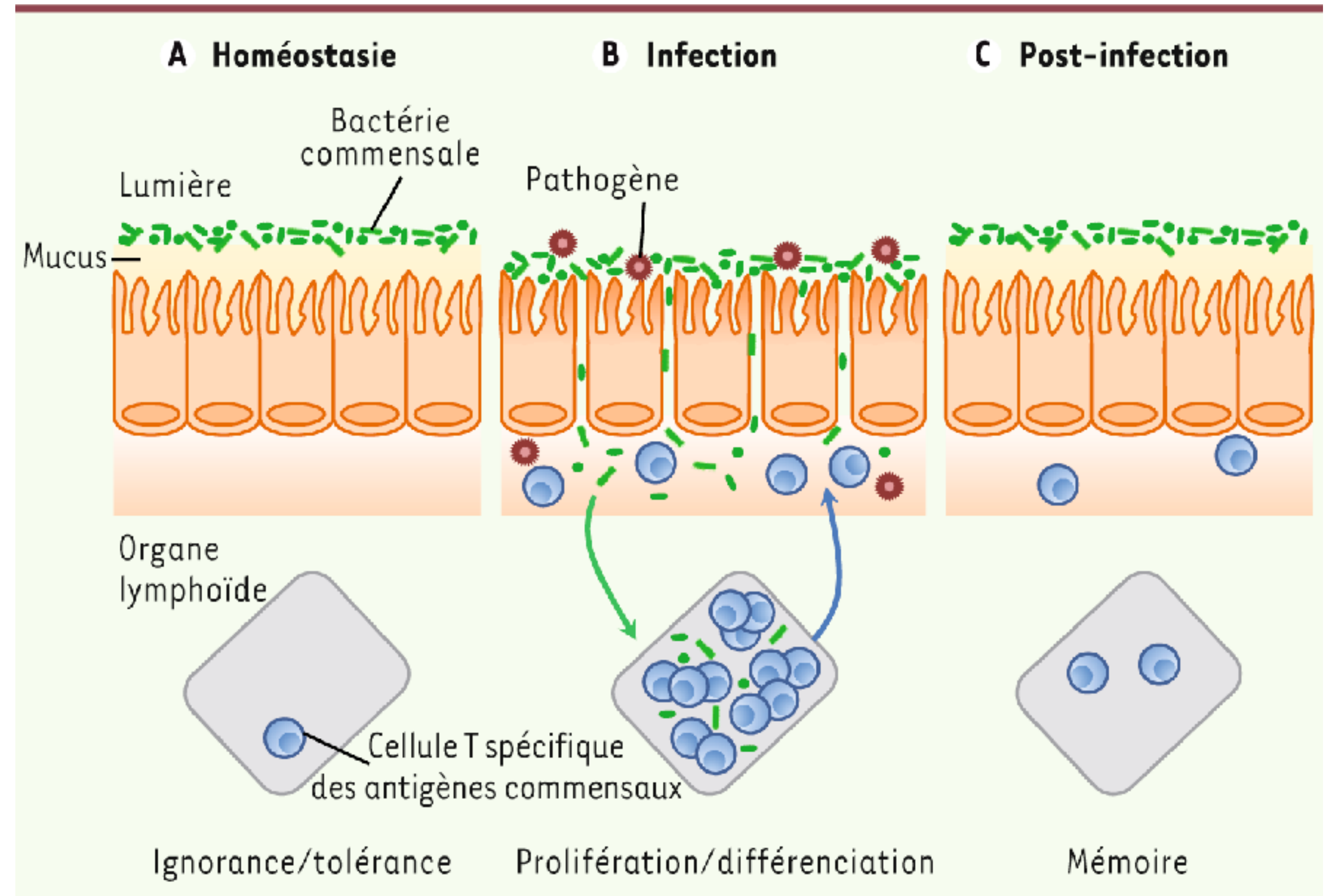
# Maladies Inflammatoires Chroniques du tube digestif

- Dysbiose bactéries: augmentation Entérobactéries (E coli AIEC), Fusobactéries/ raréfaction d'autre: *Clostridia*, *Faecalibacterium*
- Treg DP8a et *Faecalibacterium prausnitzii*\*
- gènes de susceptibilité: défaut de détection de composant bactérien (récepteur NOD2) et de régulation de la réponse immunitaire
- microbiote fongique: diversité augmentée dans Crohn mais pas dans RCH; augmentation *Candida albicans*, ratio Basidiomycota/Ascomycota, raréfaction *Saccharomyces cerevisiae*

\**Faecalibacterium prausnitzii*, anti-inflammatoire et antalgique: futur probiotique?

**Syndromes digestifs: maladie coeliaque, sd de l'intestin irritable**

La rupture de la barrière intestinale entraîne une perte de tolérance vis-à-vis du microbiote intestinal.



***Obésité, Diabète .....***

***..... et Inflammation***

régime riche en graisses = augmentation du nombre de bacilles Gram-, donc augmentation LPS au niveau local, donc passage de LPS dans la circulation sanguine, vers le foie, les tissus adipeux, musculaires...

une inflammation à bas bruit s'installe de façon chronique, favorisant entre autres l'insulinorésistance préalable au diabète et à l'obésité

Hormis les LPS, l'augmentation de la perméabilité épithéliale liée à l'inflammation laisserait passer des bactéries entières, avec maintien in situ de l'inflammation (tissus adipeux, musculaires, hépatiques)

# Diabète

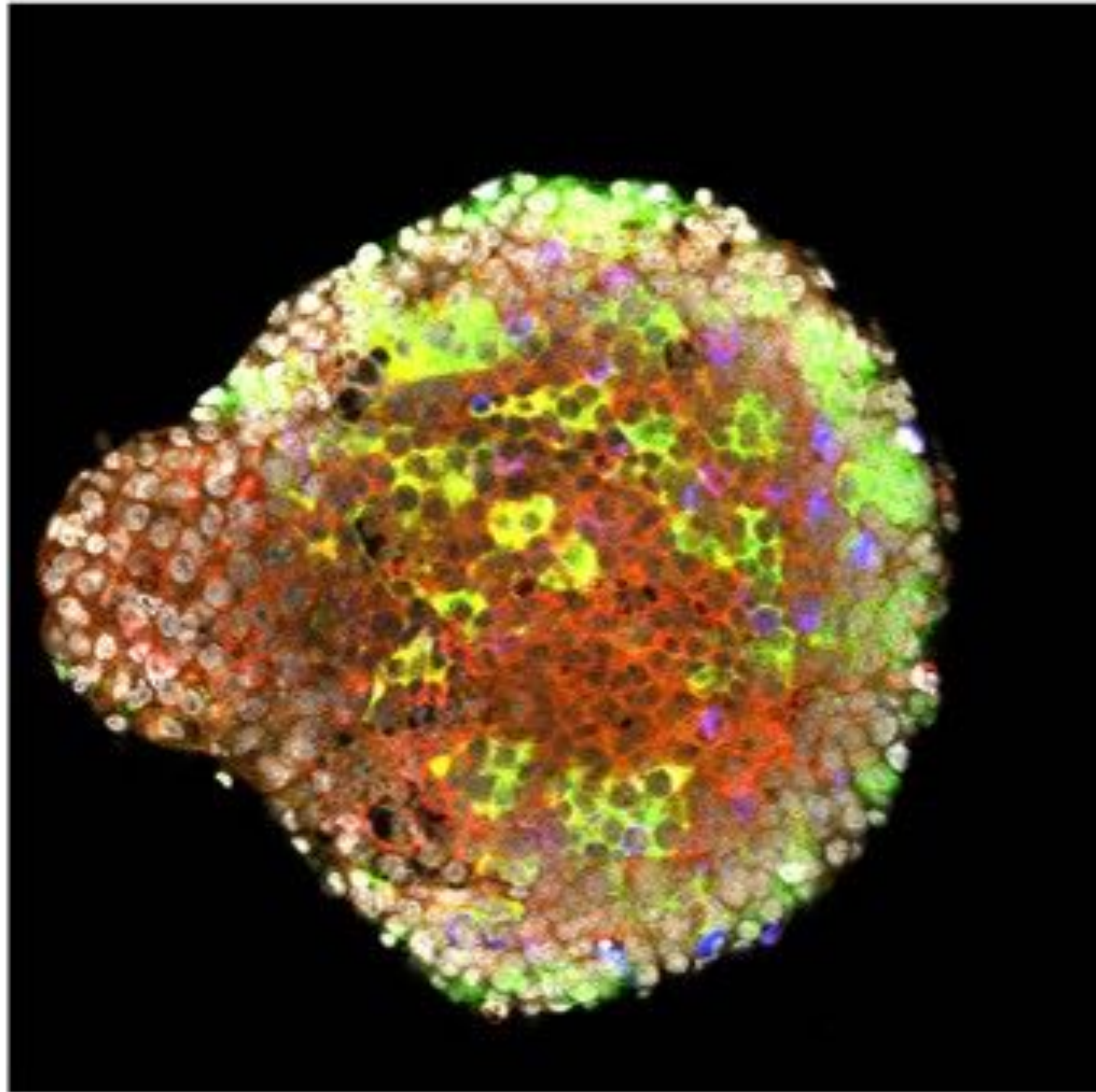
*Des Bactéries pour contrecarrer le Diabète de type 1*

Un îlot pancréatique de Langerhans exprimant le

peptide antimicrobien immunoregulateur CRAMP (rouge).

Les cellules bêta productrices d'insuline (vert)

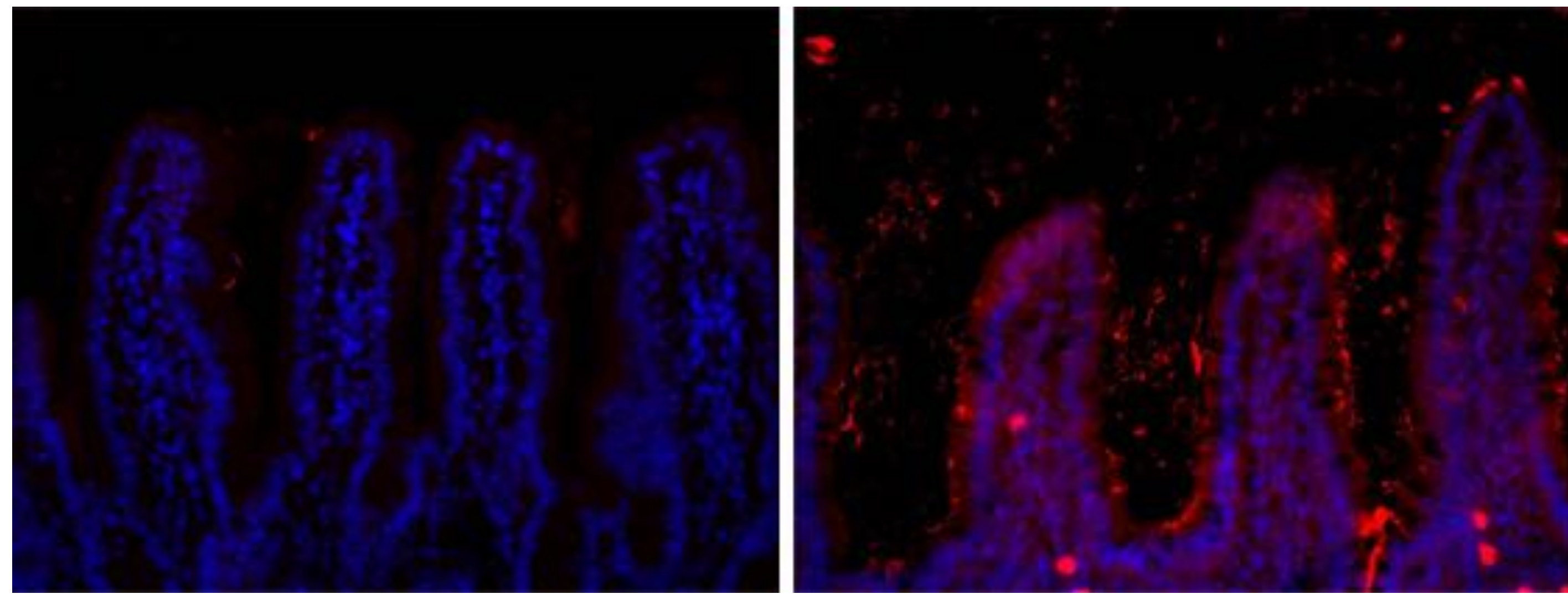
Les cellules alpha productrices de glucagon (bleu).



# REGIME RICHE EN GRAISSES

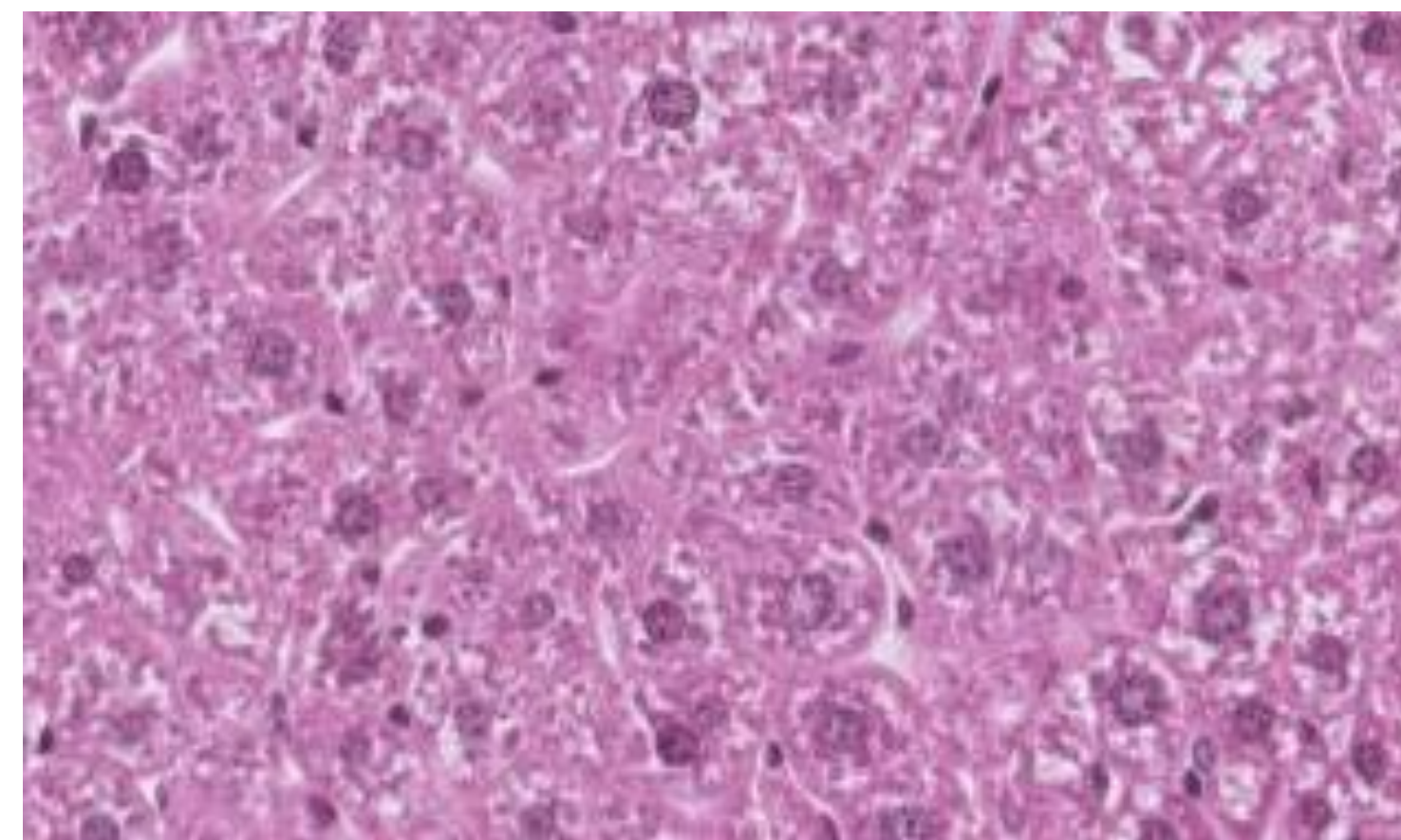
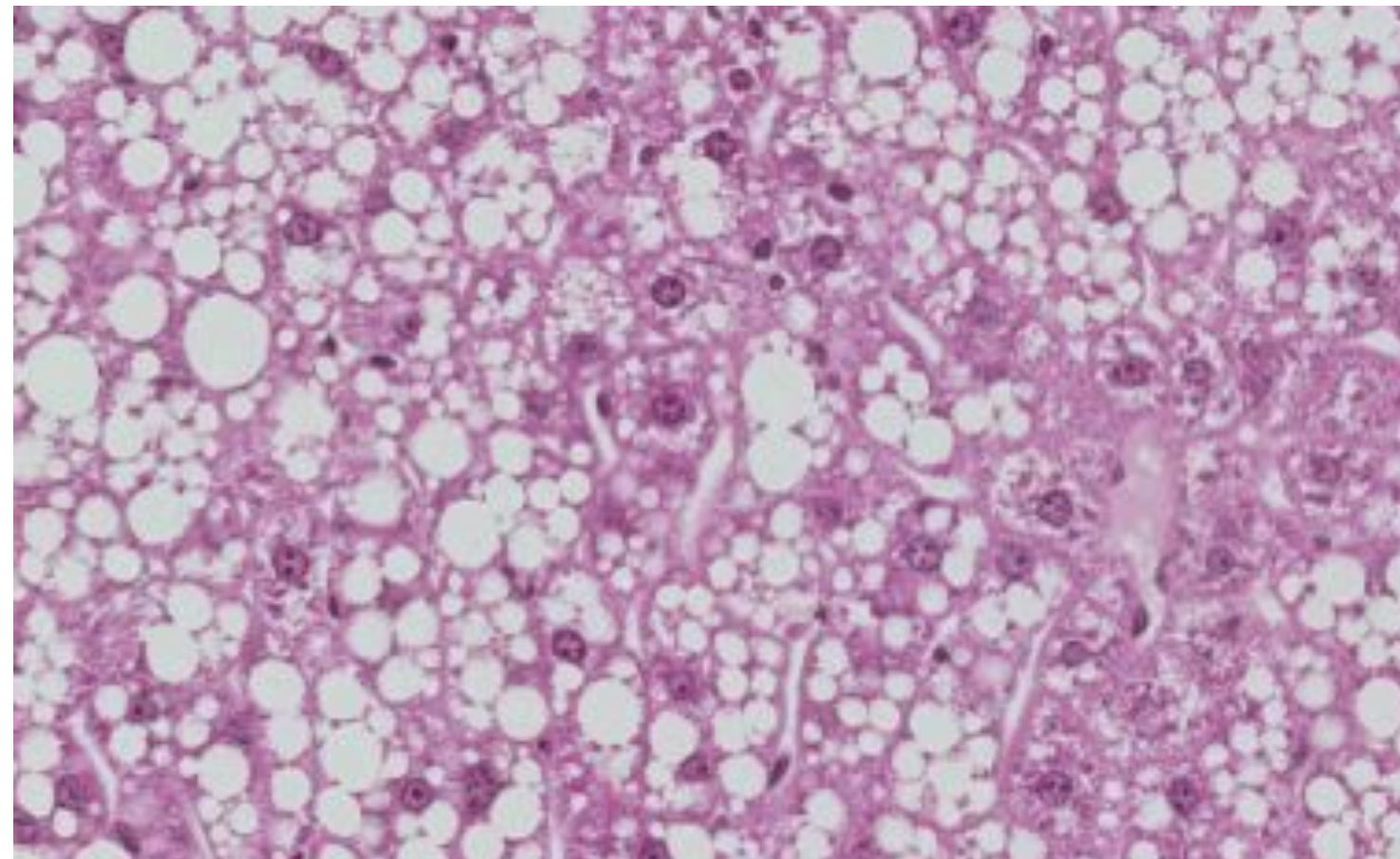
## *Diabète et Obésité*

### *...du Microbiote et des Souris...*



*localisation du microbiote intestinal*  
*régime: « N » à gche/70% lipides à droite*

*régime gras +*  
*tx microbiote de souris avec:*  
*insulinorésistance et NASH à gche/ « N » à droite*



Peptides antimicrobiens Mucus  
Perméabilité épithéliale  
Inflammation  
LPS  
Espèces bactériennes  
PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator-  
activated receptor)

# Obésité

maladie multifactorielle

MAIS

Pauvre ou riche ...

... en bactéries!

... pas tous égaux face aux maladies liées à l'obésité...

StéatoHépatite Non Alcoolique

Cirrhose: *un diagnostic non invasif, 7 espèces bactériennes et leur abondance relative, fiable à plus de 90%*

SÉANCE PLÉNIÈRE, MERCREDI 26 AVRIL 2017  
de 8 h 30 à 10 h 30  
AU-DELÀ DES LIPIDES : LES AUTRES  
FACTEURS DE RISQUE CARDIOMÉTABOLIQUES

Microbiome et maladies cardiométaboliques

Fredrik Bäckhed, Université de Göteborg, en  
Suède

## Maladies Cardiovasculaires

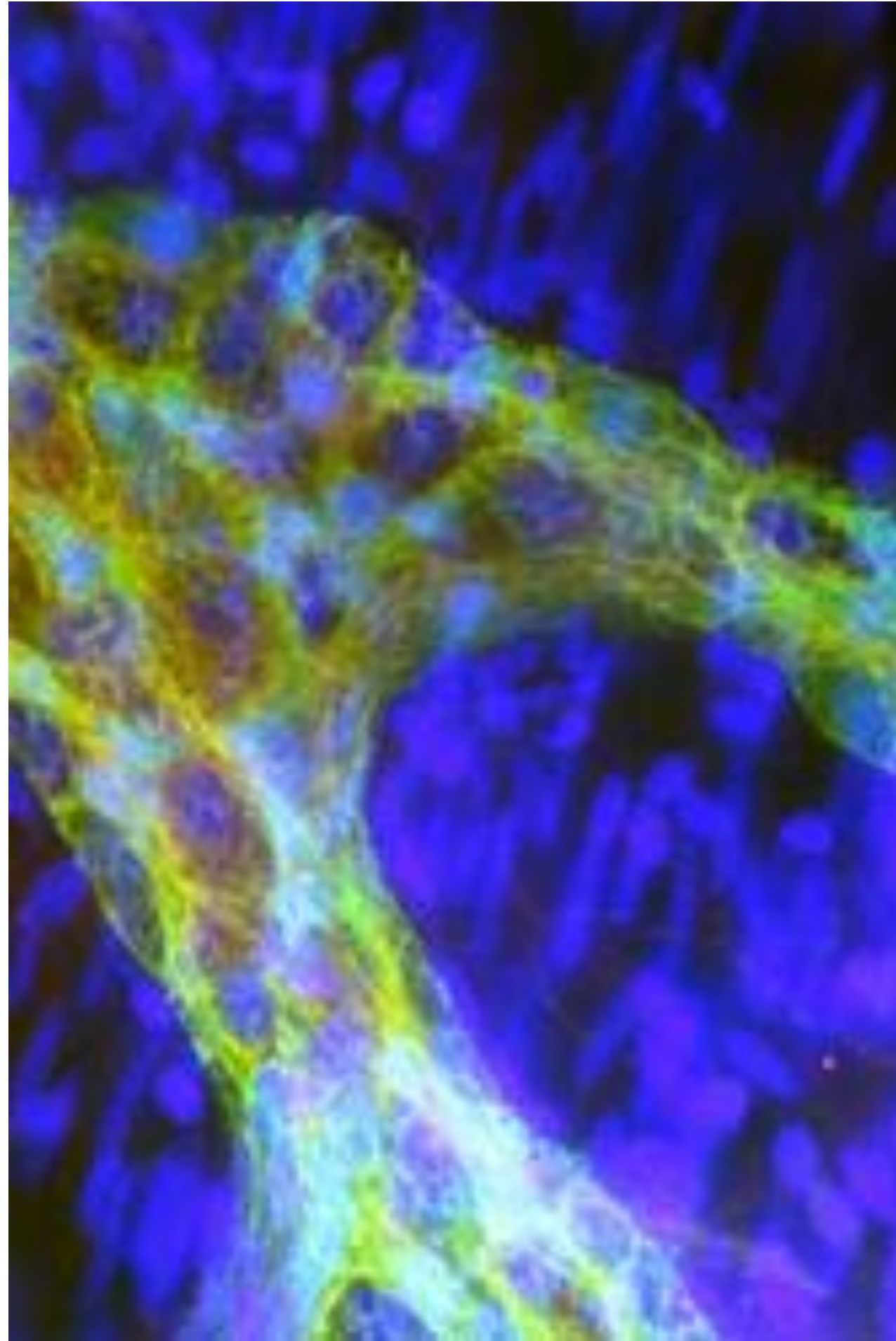
Prévention= prise en charge Obésité, Diabète, Syndrome métabolique

*exemple d'un mécanisme identifié:*

Hypercholestérolémie:

Lécithine + certain type de Microbiote = TMAO (Tri Méthyl Amine-N-Oxyde)

TMAO + Cholestérol= apparition et/ou aggravation de Plaque d'Athérome



# Axe Intestin-Cerveau

Microbiote Intestinal : Acteur de nos Humeurs?

Troubles bipolaires, Schizophrénie

Anxiété, Dépression

Troubles du Spectre Autistique

maladie de Parkinson,

SEP,

Alzheimer

AVC (accident vasculaire cérébral),  
ischémie cérébrale

Satiété

Troubles du Comportement Alimentaire

Système nerveux entérique, ganglion d'Auerbach

# Cancer et Microbiote

## Dysbiose et Cancer

- *Fusobacterium* augmenterait le risque de cancer colorectal
- *Helicobacter pylori* favorise cancer gastrique/mais protège cancer oesophage chez sujets âgés?
- souris: ATB fréquents entraîne une augmentation de l'incidence et de la sévérité des tumeurs mammaires, corrélation à étude sur femmes jeunes ayant reçu plus de 2 antibiothérapies par an (risque K sein supérieur à la moyenne)
- fin 2016, cancer du pancréas et microbiote oral: augmentation du risque(*Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*), diminution du risque (*Fusobacterium*, *Leptotrichia*)

## Chimiothérapie/Immunothérapie

Cyclophosphamide: effet secondaire et *Enterococcus hirae*, *Barnesiella intestinihominis*

*E hirae*: rétablit réponse lymphocytes T

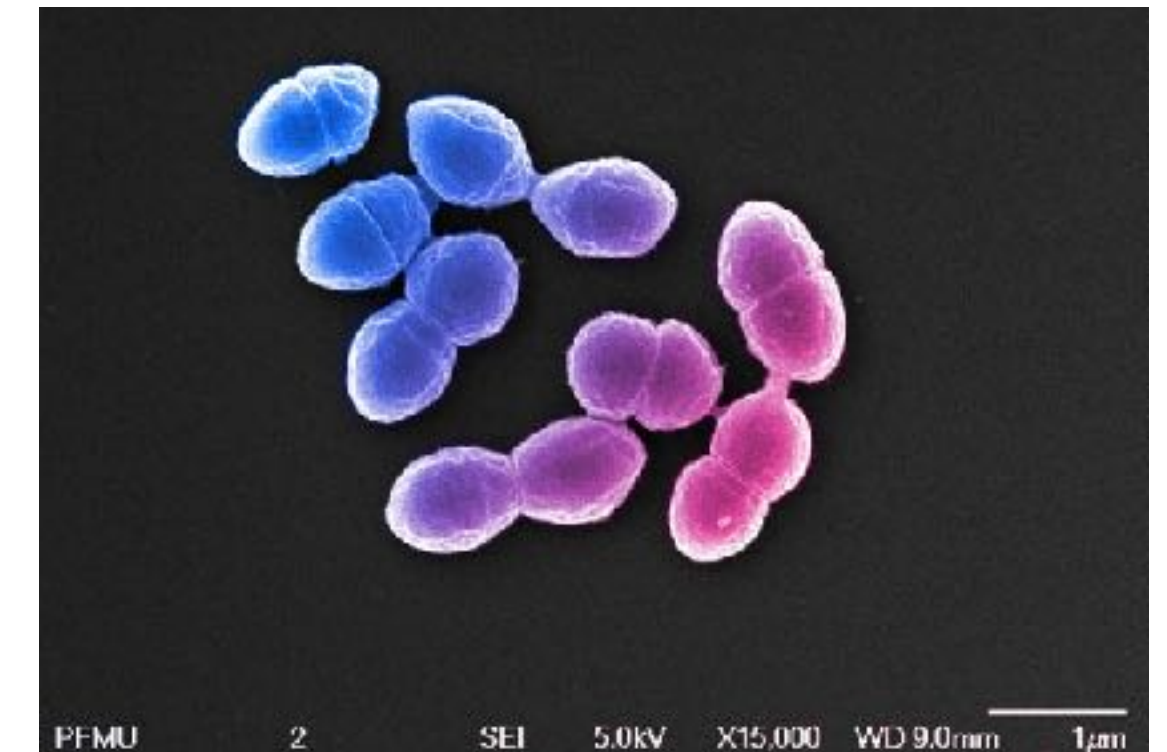
*B intestinihominis*: mémoire à long terme sur les tumeurs

Ipilimumab= anticorps monoclonal anti CTLA4

efficacité thérapeutique et effets secondaires (ex:colite inflammatoire)

*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*

*Burkholderia C*



Le Microbiote: un monde en mouvement.....

<https://www.microbiota-site.com/ism-journal>

<http://www.gutmicrobiotaforhealth.com/fr/accueil/>