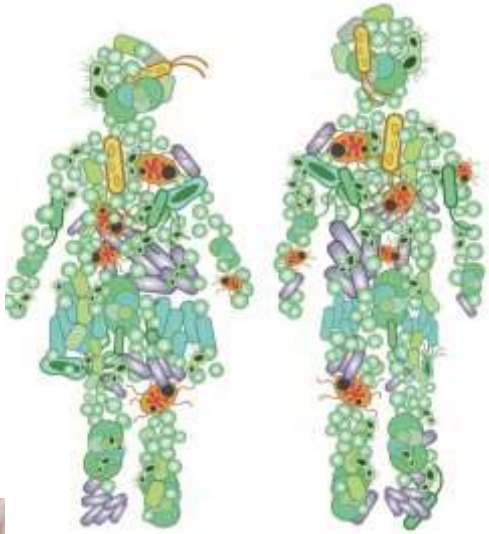




Microbiote et Obésité

Pr Karine Clément MD PhD

Inserm / Sorbonne University U1166

NutriOmics team: Nutrition & Obesity; Systemic approach

Pitié-Salpêtrière, Hospital, ICAN, Paris

Karine.clement@aphp.fr

ACTVOI
ASSOCIATION de CHIRURGIE THORACIQUE
et VASCULAIRE OCEAN INDIEN

CONGRES
DE L'ACTVOI
26-29
OCTOBRE 2017
HOTEL HILTON
FUC EN FLAC, ILE MAURICE

CO-ORGANISATEURS
Dr. Gilles Lurussi & Dr. Reuben Veerapen
CLINIQUE SAINT-CLÉMENT

DEBUT JEUDI 26 OCTOBRE A 15H
SPORT & APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE

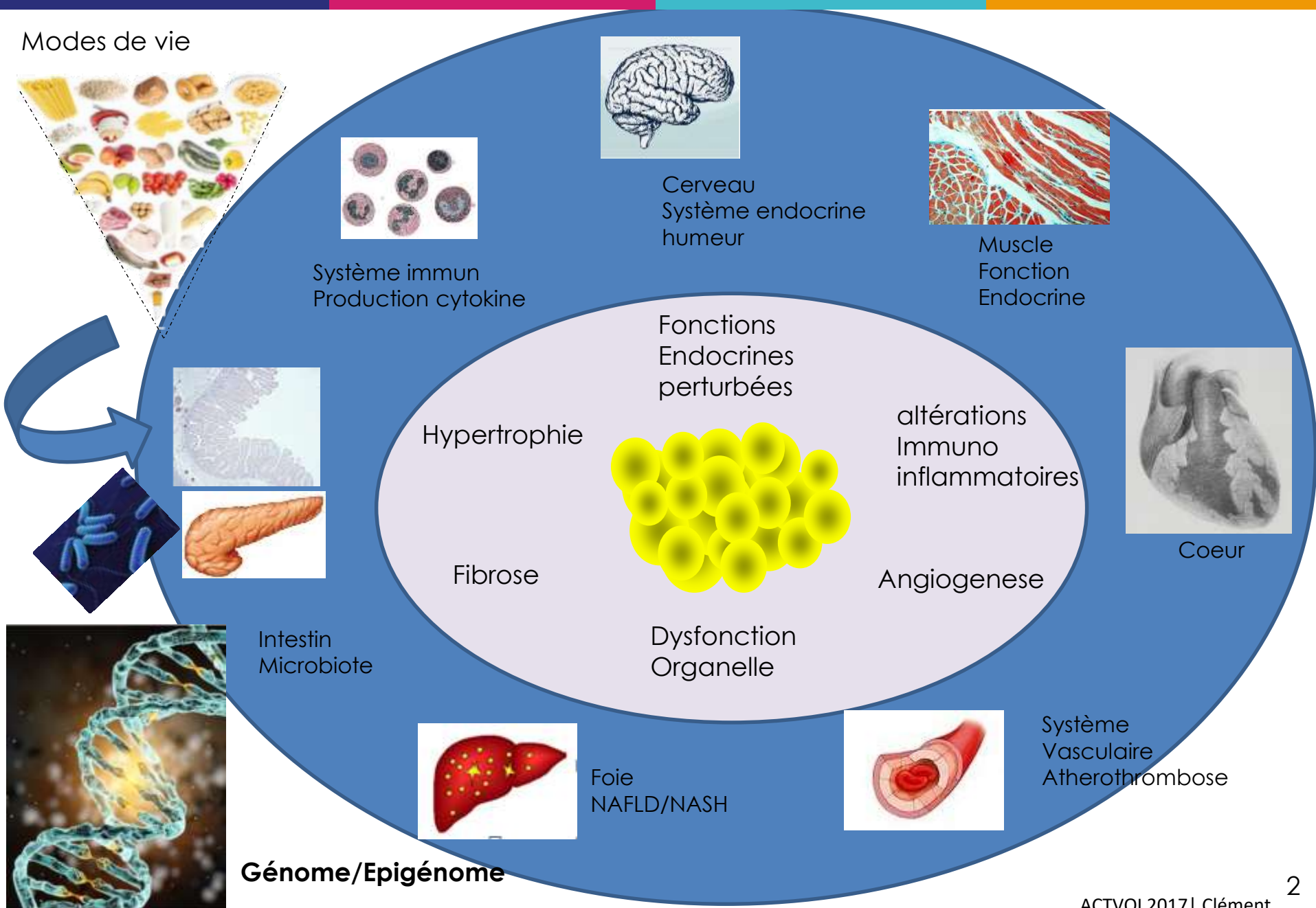
EN COLLABORATION AVEC LA SMSOI
Dr. Ah Sing & Dr. Drevon

MICROBOTE ET PATHOLOGIE CV (APPMI)
VENDREDI 27 OCTOBRE 2017 A 10H00

medecins insulino-dépendants
1/2j - 2 CPD
points

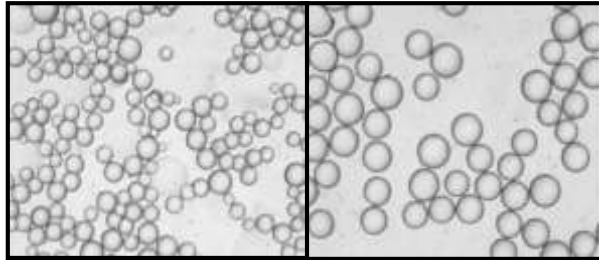


.....Obésités : Maladie d'organes, Maladie des systèmes....



.....Des gènes aux modifications de structures et de fonctions

Hypertrophie

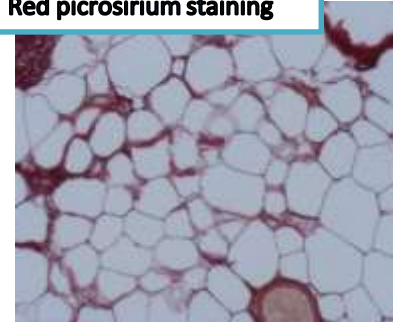


Non obèse

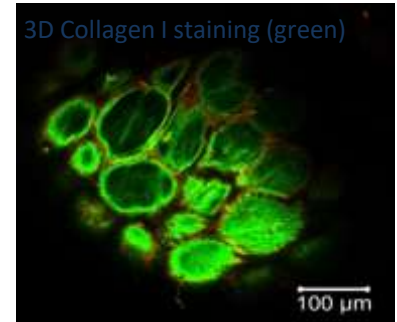
Obèse

Fibrose

Red picrosirium staining

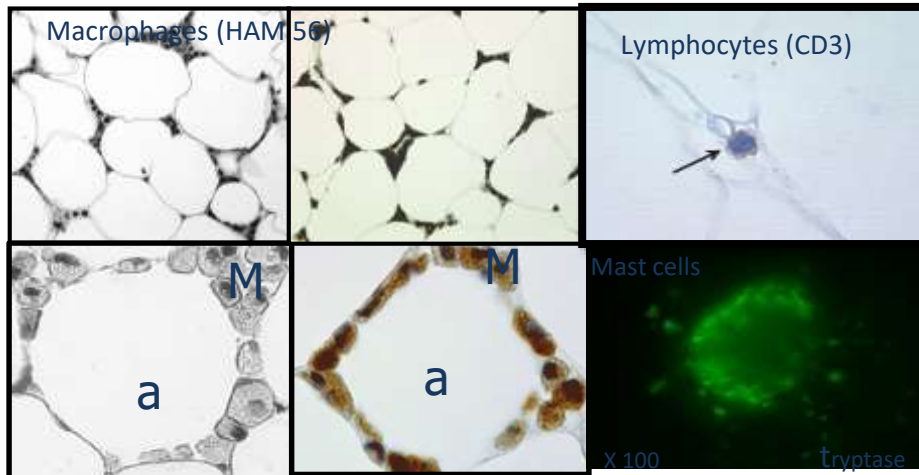


Divoux, Diabetes 2010



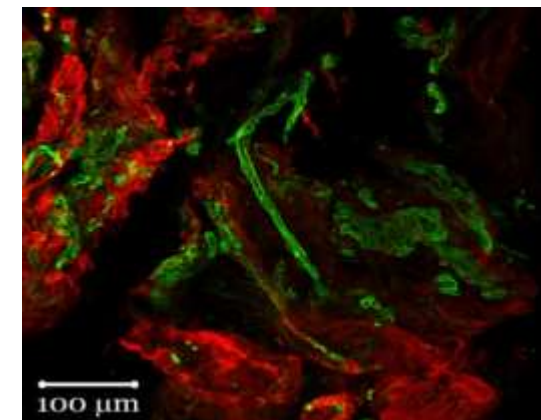
Pellegrinelli, U872

Cellules inflammatoires



Macrophage (M) accumulation
Cancello, Tordjman, Diabetes 2010

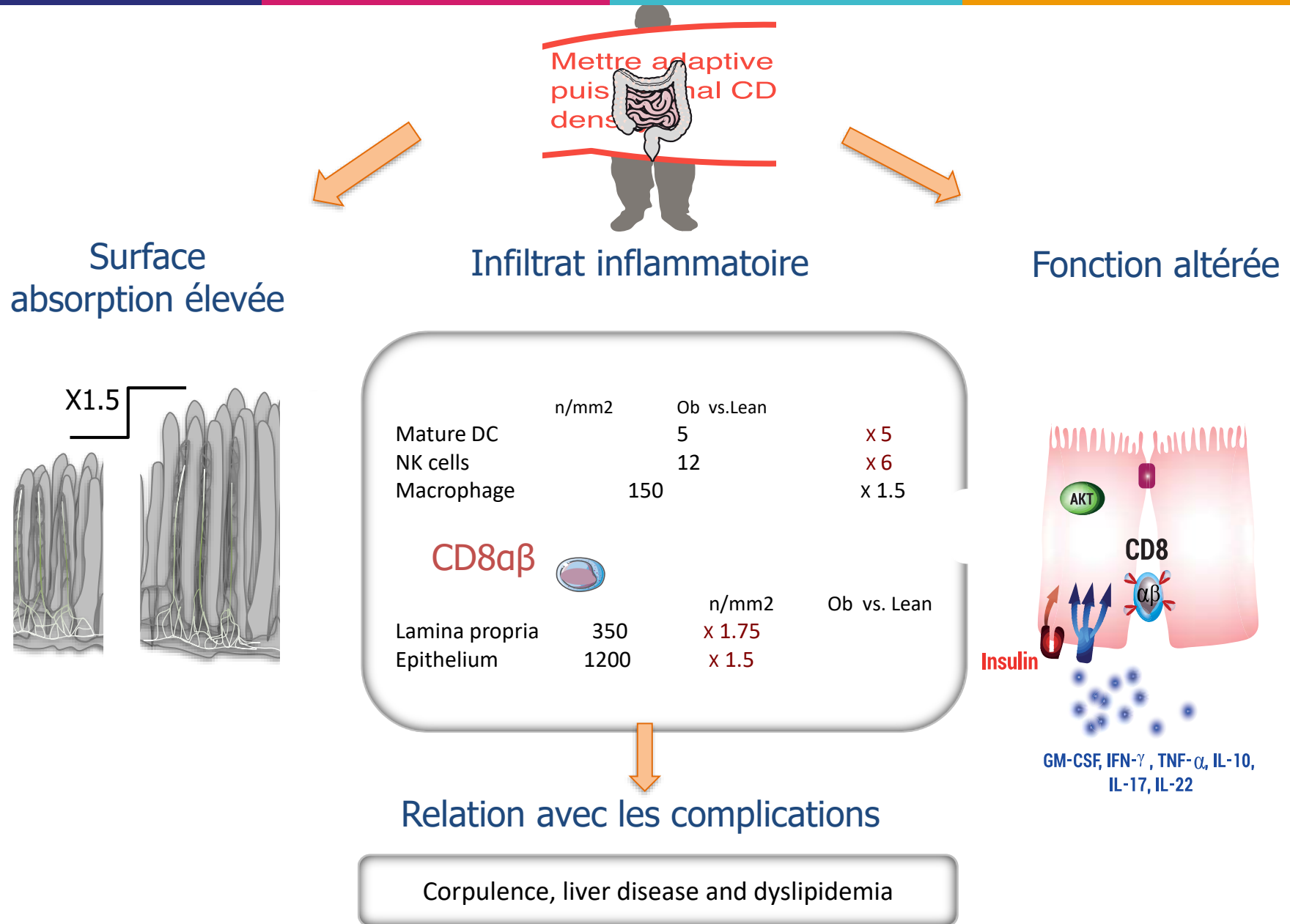
Altérations vasculaires (inflammation & Senescence)



Col1 CD31

Pellegrinelli,

.....L'intestin est aussi proinflammatoire





Obésité

échappement

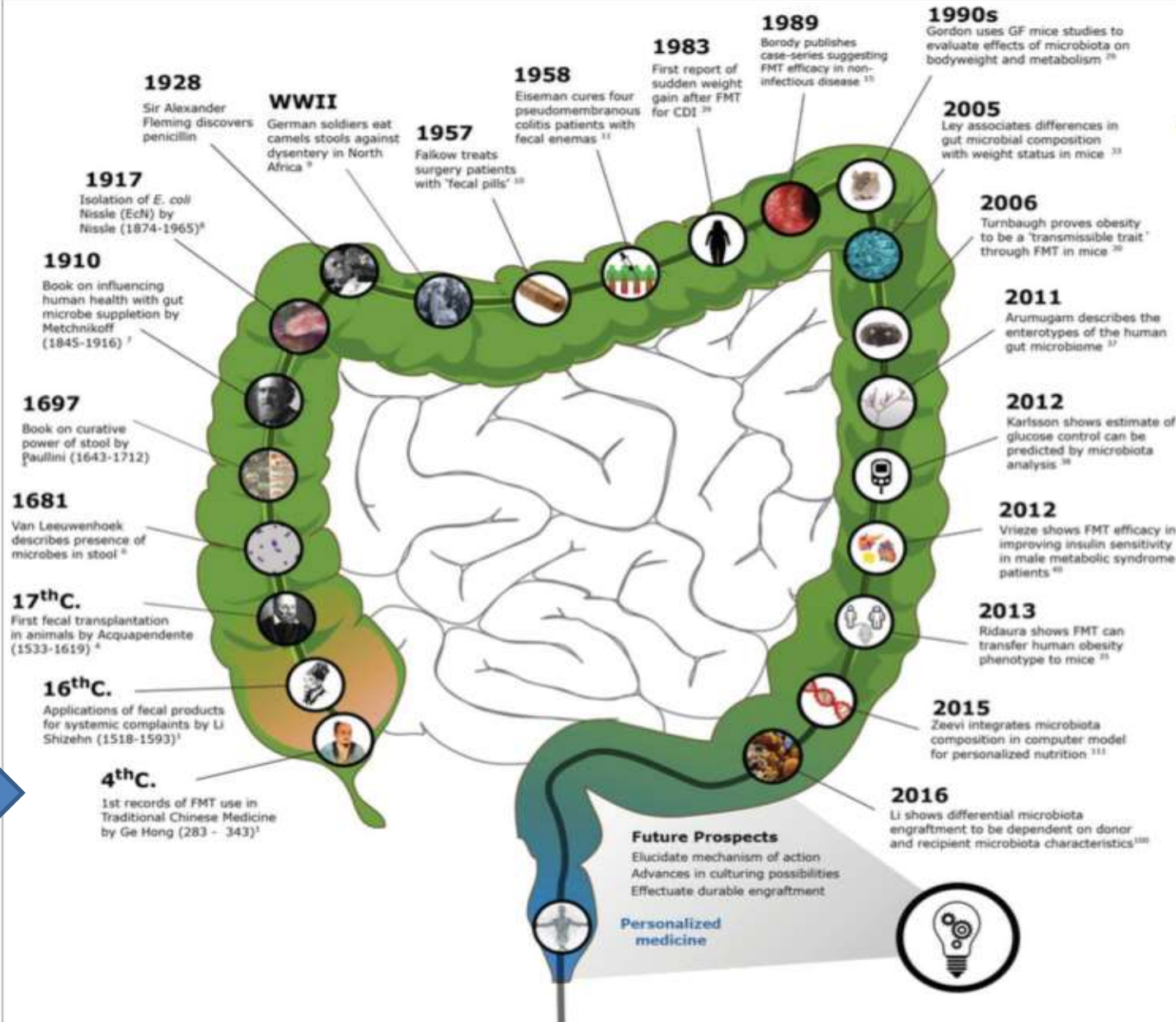
Mécanisme de « inflation » de masse grasse?

Pourquoi est-il si facile de prendre du poids et si difficile d'en perdre ?

Pourquoi certains patients développent rapidement des complications cardiométaboliques et d'autres pas



Rôle du microbiote ?



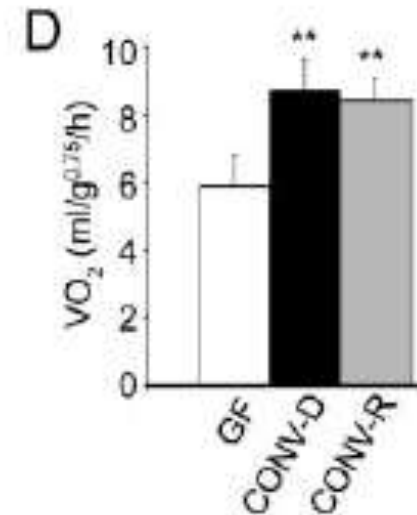
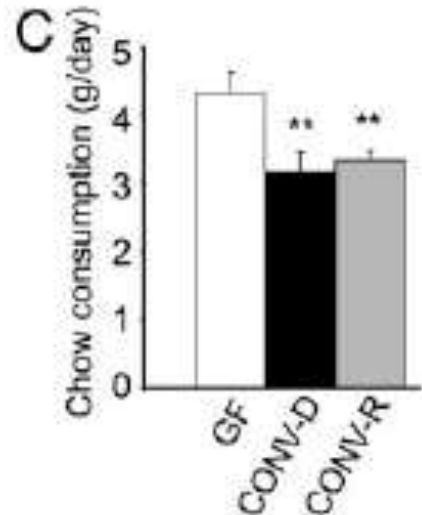
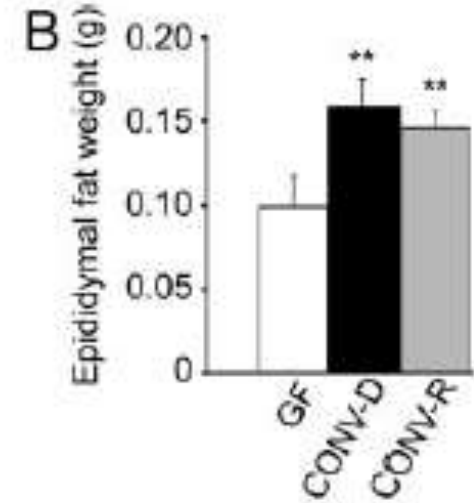
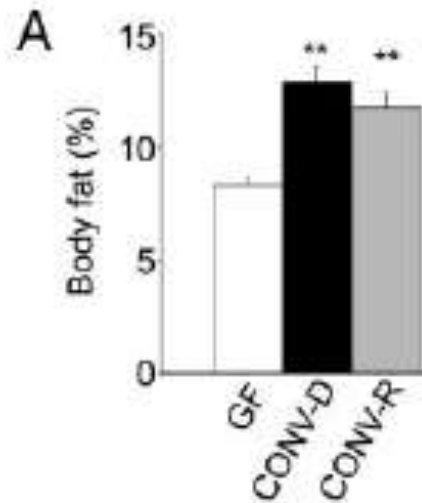
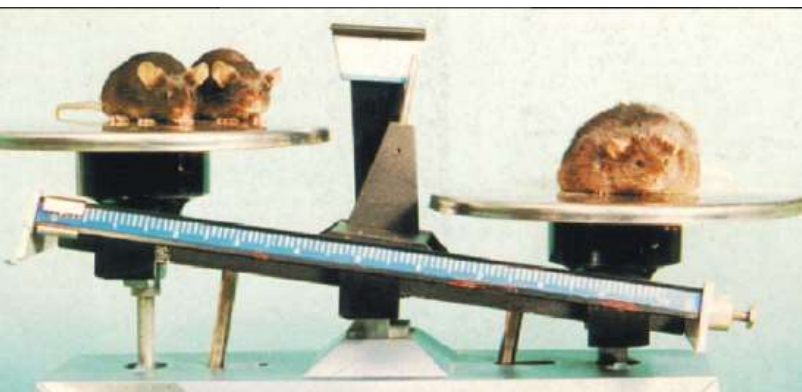
Microbiote et obésité: étude murine

Transfert de microbiote

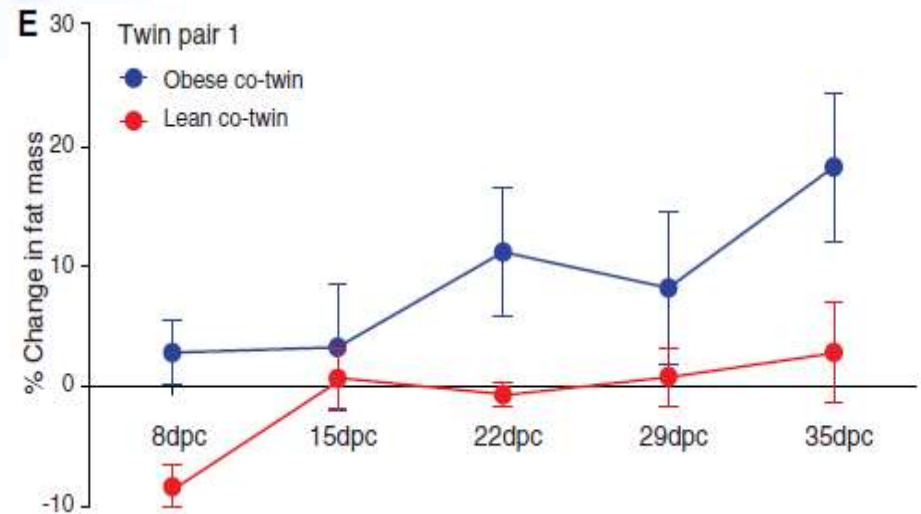
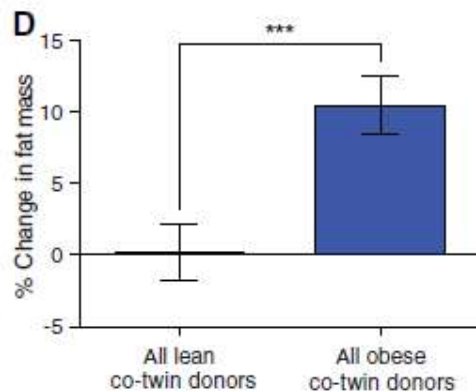
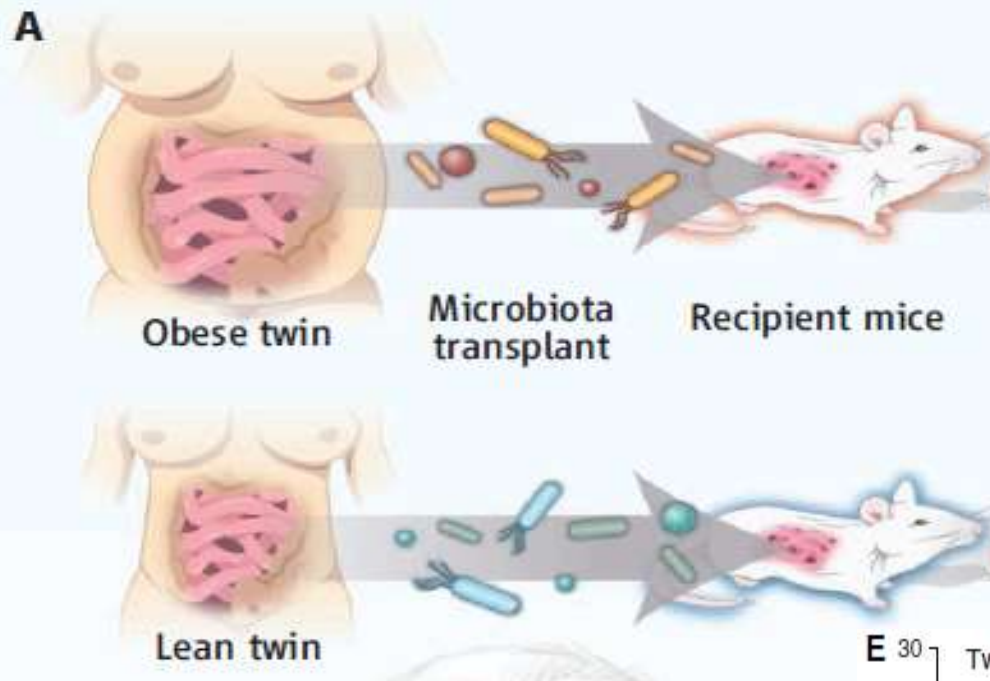


Le transfert de microbiote de souris obèses induit une prise de poids accentuée chez des souris "axéniques"

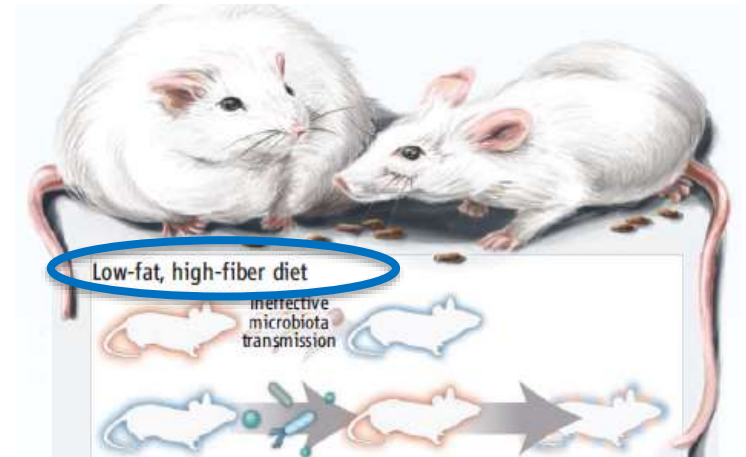
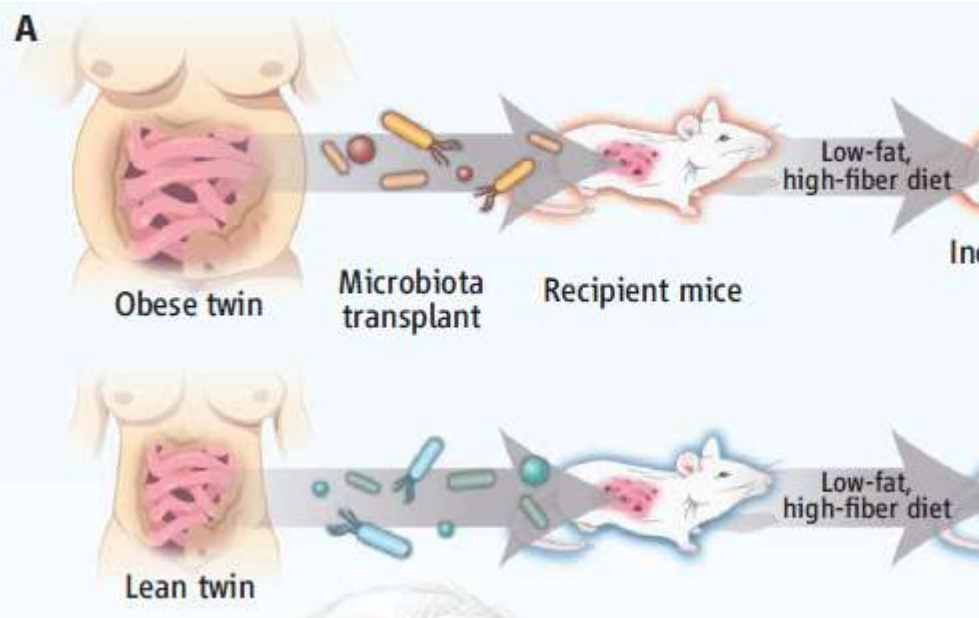
Backhed et al; PNAS 2004



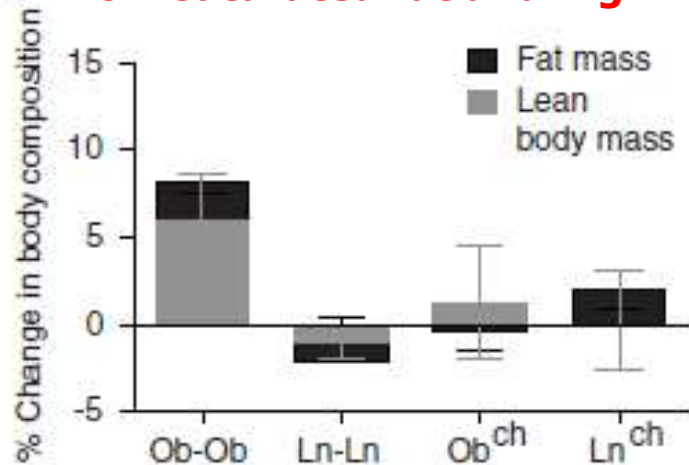
Transfert de microbiote d'homme à souris



Rôle important de l'alimentation

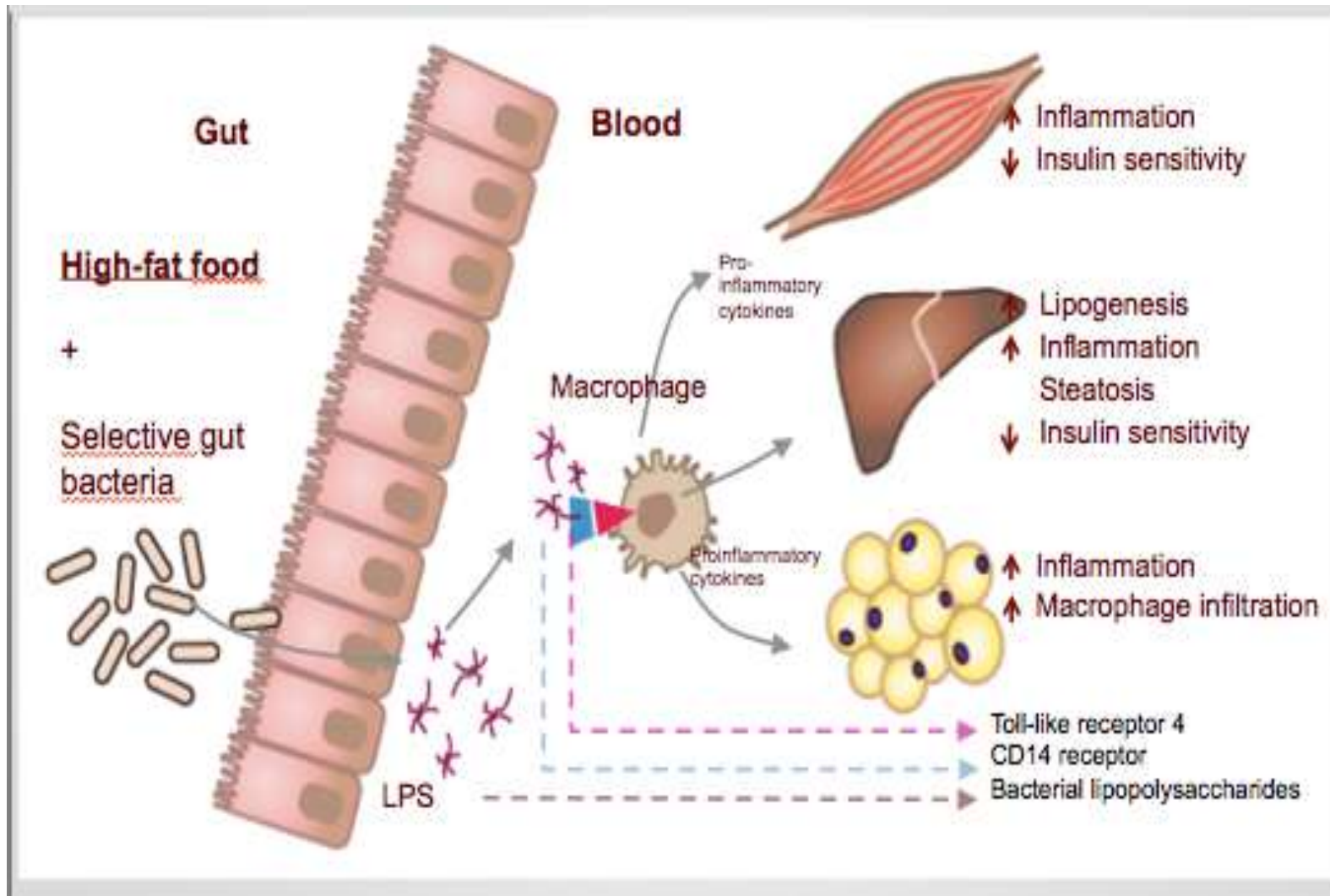


B Low saturated fat and high fiber diet



Walker et al, Science 2013; Ridaura et al, Science 2013

Relation avec l'inflammation bas-grade / Endotoxémie métabolique

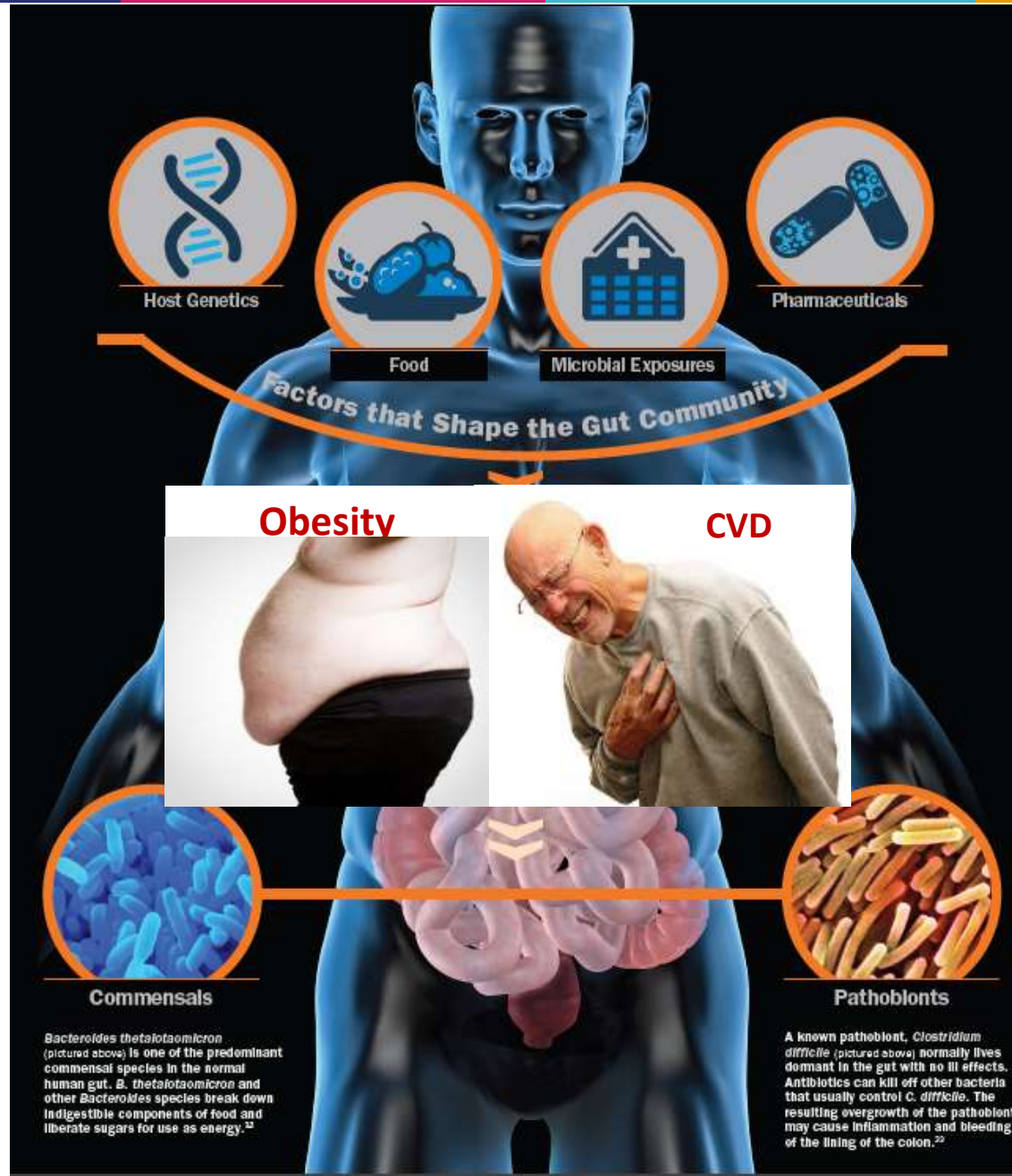


[Heart?](#)



Cani P.D. et al. Diabetes 2007, Cani P.D. et al. Diabetologia 2007,
Tsukumo et al. Diabetes 2007, Cani P.D. et al. Diabetes 2008, Kim et al. Circ. Res. 2007

Microbiote et “pathologies”



Fibromyalgia



IBD



Diabetes



Colon Cancer



T1 & T2

NASH



CVD



Depression



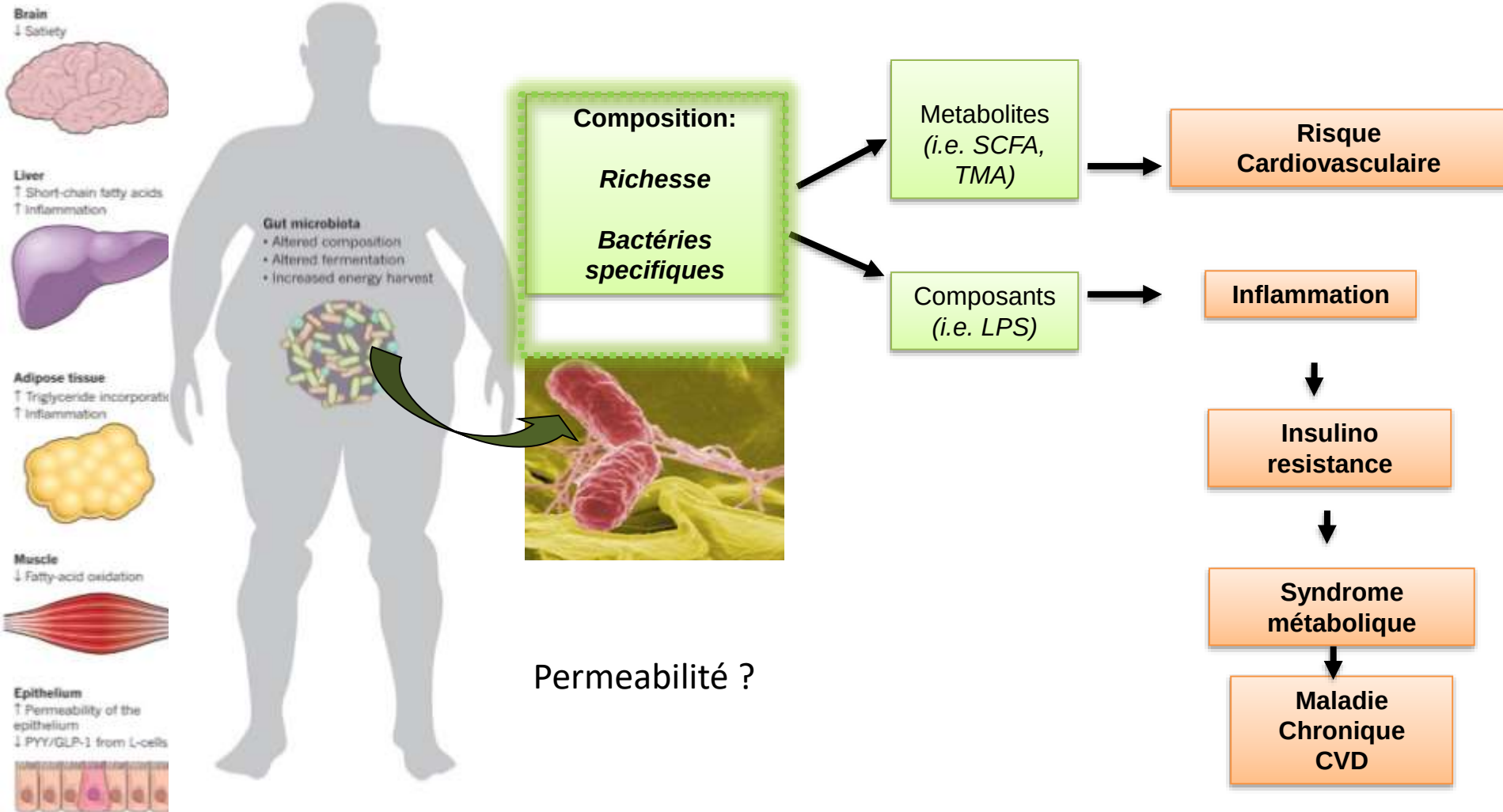
Kidney stones



Atopic disease



CONCEPTS



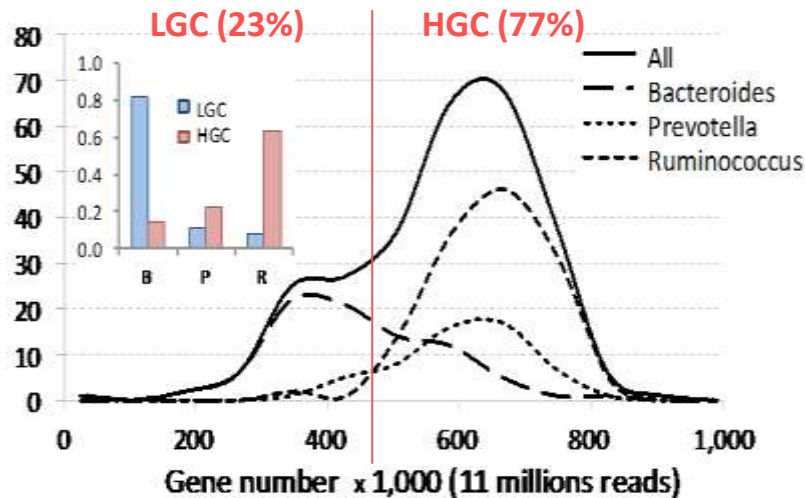
Tremaroli et al. Nature 2012

Adapted from Harris et al. J Obes 2012

Réduction de la diversité: obésité et métabolisme

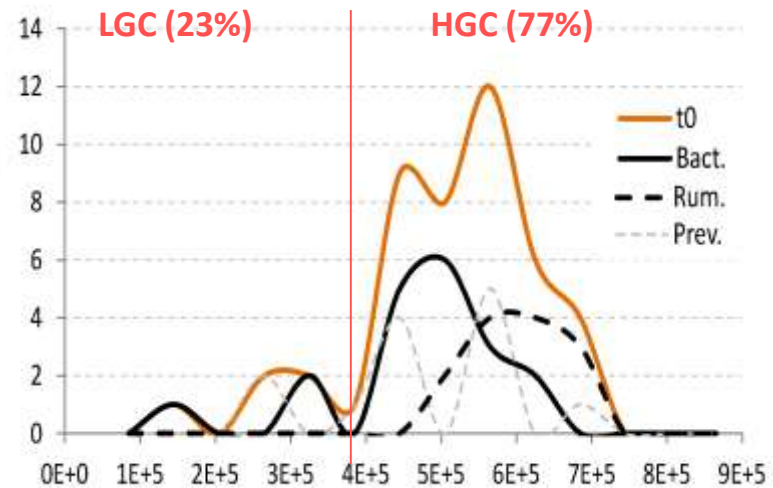
METAHIT

292 subjects



Micro-Obese

49 subjects



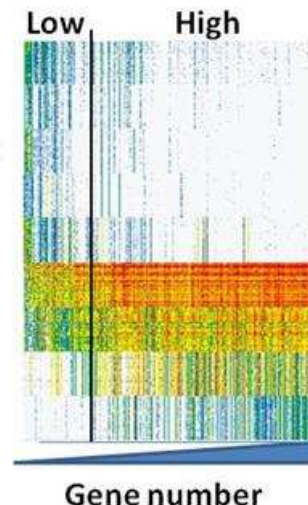
LGC

- Augmentation de l'adiposité totale
- Augmentation de la résistance à l'insuline
- Augmentation de la dyslipidémie +++
- Augmentation du profil inflammatoire (systémique et dans le tissu adipeux)

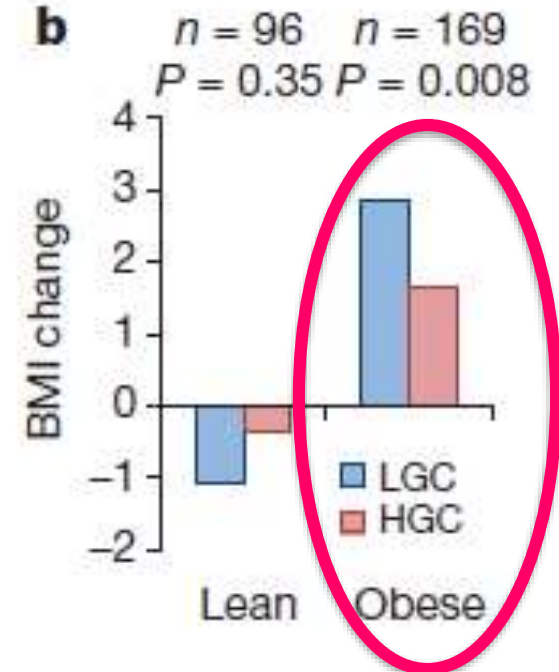
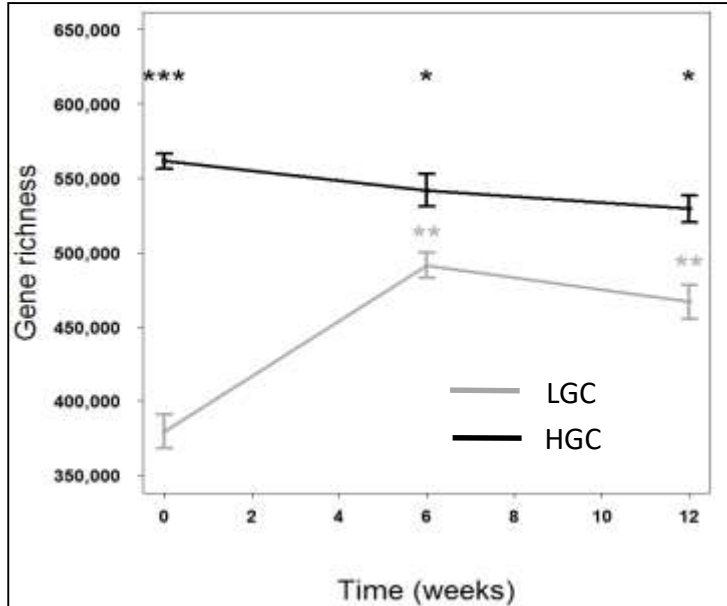
↗ Pro-inflammatoire

↘ Anti-inflammatoire

Cl. bolteae
Cl. symbiosum
Cl. clostridioforme
Cl. ramosum
R. gnavus
F. prausnitzii
R. inulinivorans
Co. eutactus
M. smithii



Diversité et Microbiote



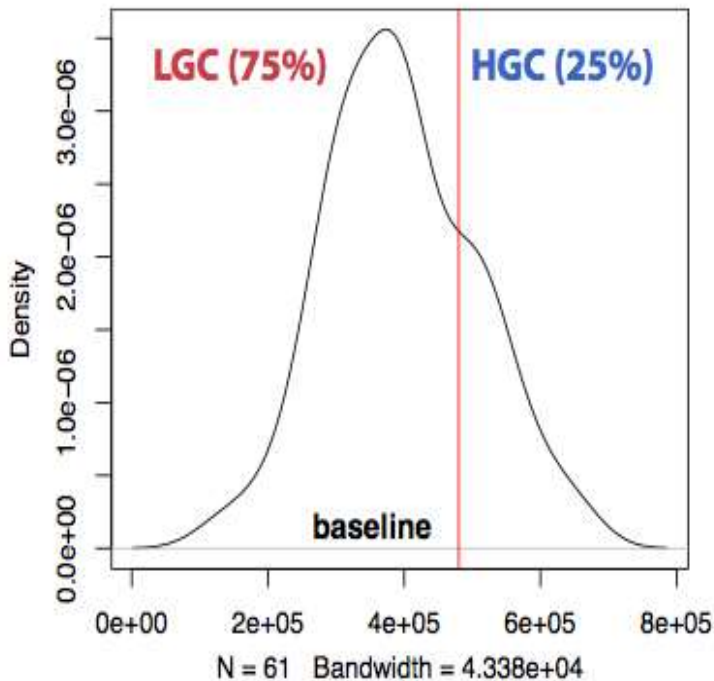
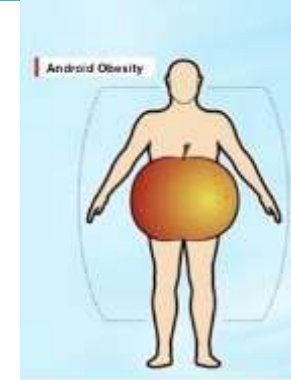
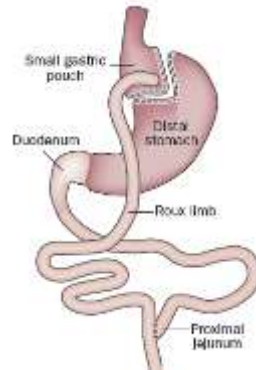
- Sujets obèses ayant un LGC répondent moins bien à une intervention diététique.

- Sujets ayant un LGC prennent plus de poids au bout de 9 ans que les HGC

Richesse microbienne effondrée dans l'obésité sévère !

MicroBaria

61 sujets



75 % de "low gene count"

Confirmation:

- ↗ Triglycerides *
- ↗ Insulino résistance *
- ↗ Inflammation systémique

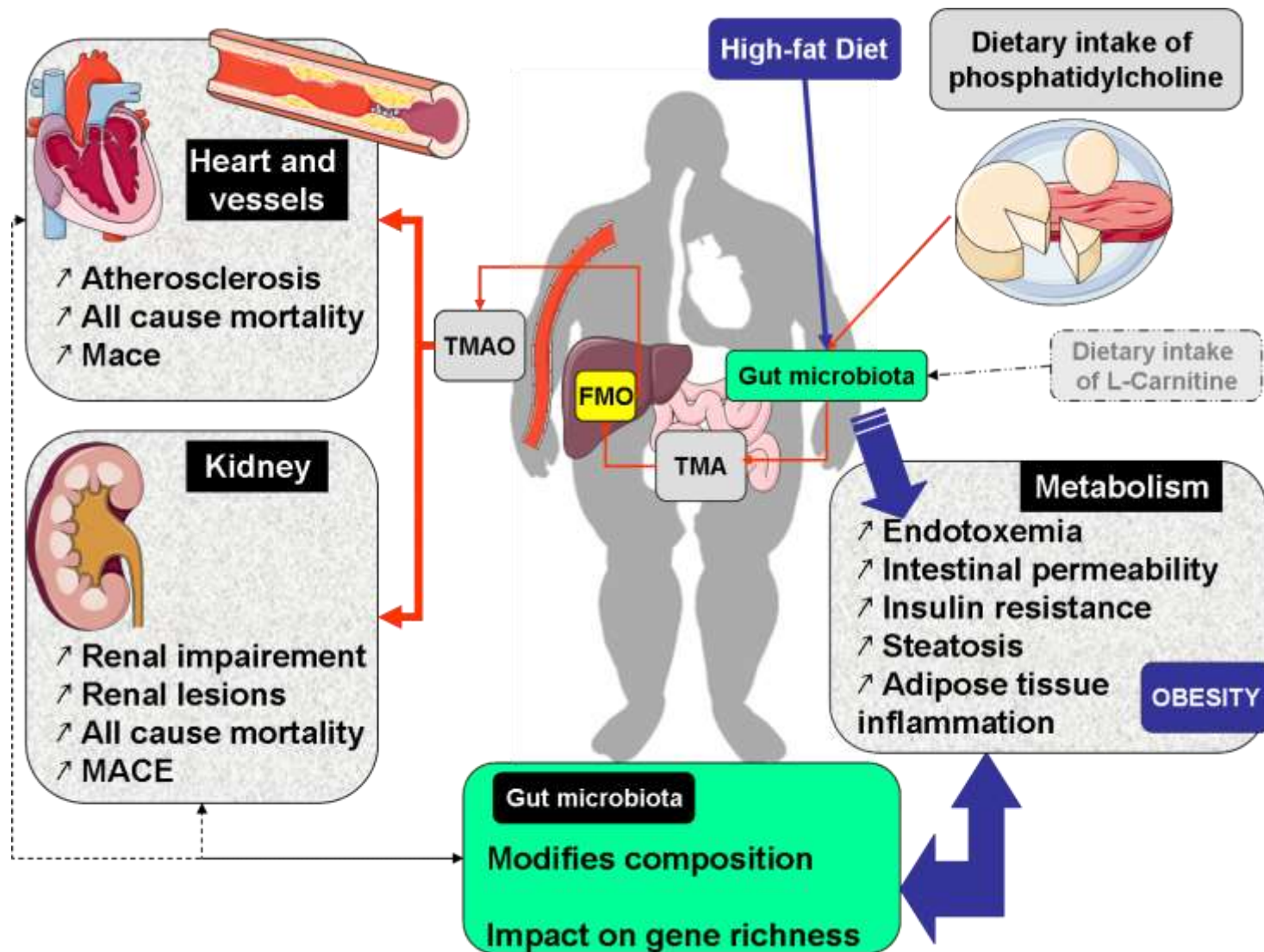
Aggravation des comorbidités

- ↗ Graisse du tronc (DXA)
- ↗ Diabète de type 2
- ↗ HTA et sévérité
- ↗ Apnée du sommeil

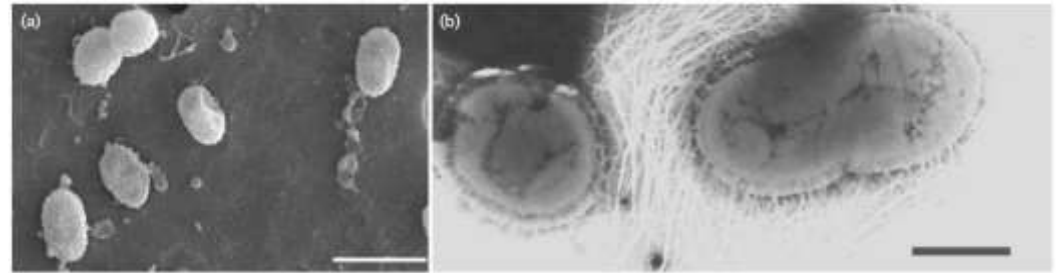
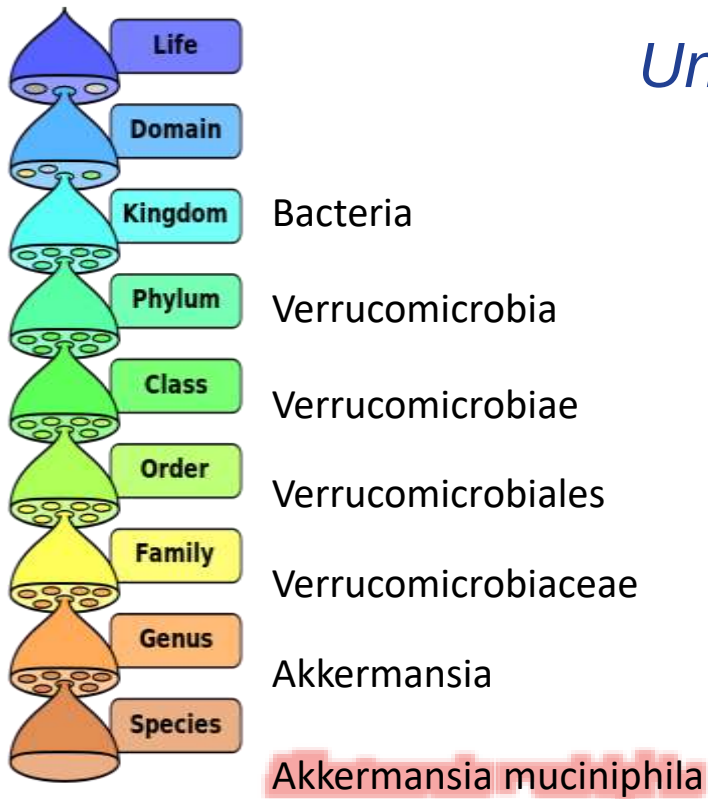
À IMC égal

Aron-Wisniewsky J, Prifti E, ..Clément K
en préparation..

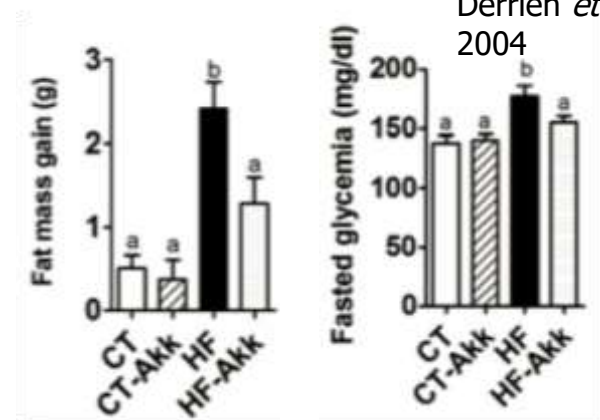
Microbiote, Métabolites, cardio-vasculaire et produit dérivés de l'alimentation



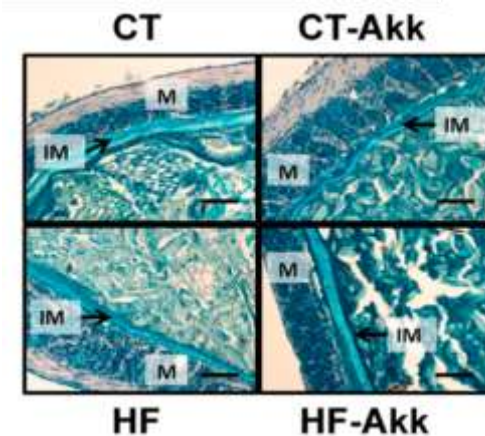
Un candidat ? *Akkermansia muciniphila*



Derrien *et al.* IJSEM 2004



Amélioration Métabolique ?



Everard *et al.* PNAS, 2013

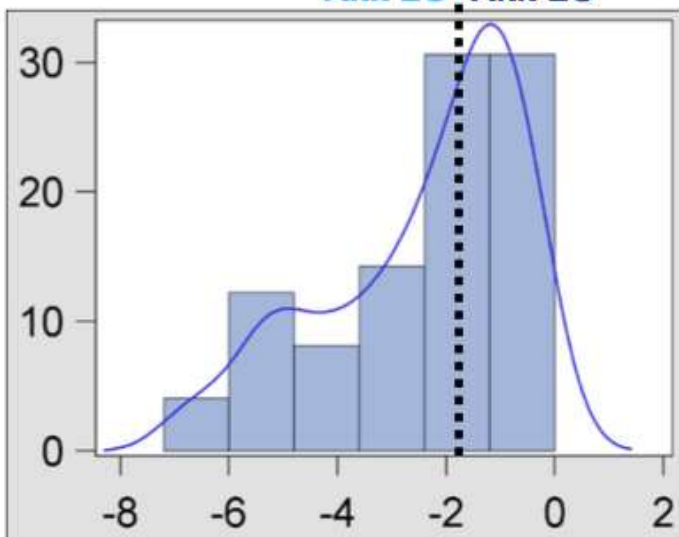
Akk. Muciniphila et Santé Métabolique



N=49

- ✓ No diabetes
- ✓ No chronic conditions or treatments
- ✓ No recent weight loss

Akk LO Akk LO



A. muciniphila abundance (N=49)

BASELINE, obese group		Akk LO (N=24)	Akk HI (N=25)
Sex, N(%)	F	19 (79)	22 (88)
	M	5 (21)	3 (12)
Age (y)		45 (12)	39 (12)
BMI (kg/m ²)		33.0 (0.9)	32.5 (1.0)
Waist : Hip		0.96 (0.01)	0.92 (0.02)*
Adipocyte Diameter (µm)		111.5 (1.6)	104.8 (1.8)**
Alanine transaminase (IU/L)		38.2 (3.3)	31.5 (3.5)
Aspartate transaminase (IU/L)		39.5 (3.7)	29.0 (3.9)*
γ-glutamyl transpeptidase (IU/L)		57.0 (5.6)	35.3 (6.0)**
Glucose (mM)		5.4 (0.1)	5.2 (0.1)*
Insulin (µIU/mL)		11.3 (0.9)	8.9 (0.9)*
HOMA2-IR		1.5 (0.1)	1.2 (0.1)*
Disse index		-9.2 (1.0)	-6.0 (1.1)*

ANCOVA adjusting for age and sex, adjusted mean (SE) shown. *p≤0.05; **p≤0.01



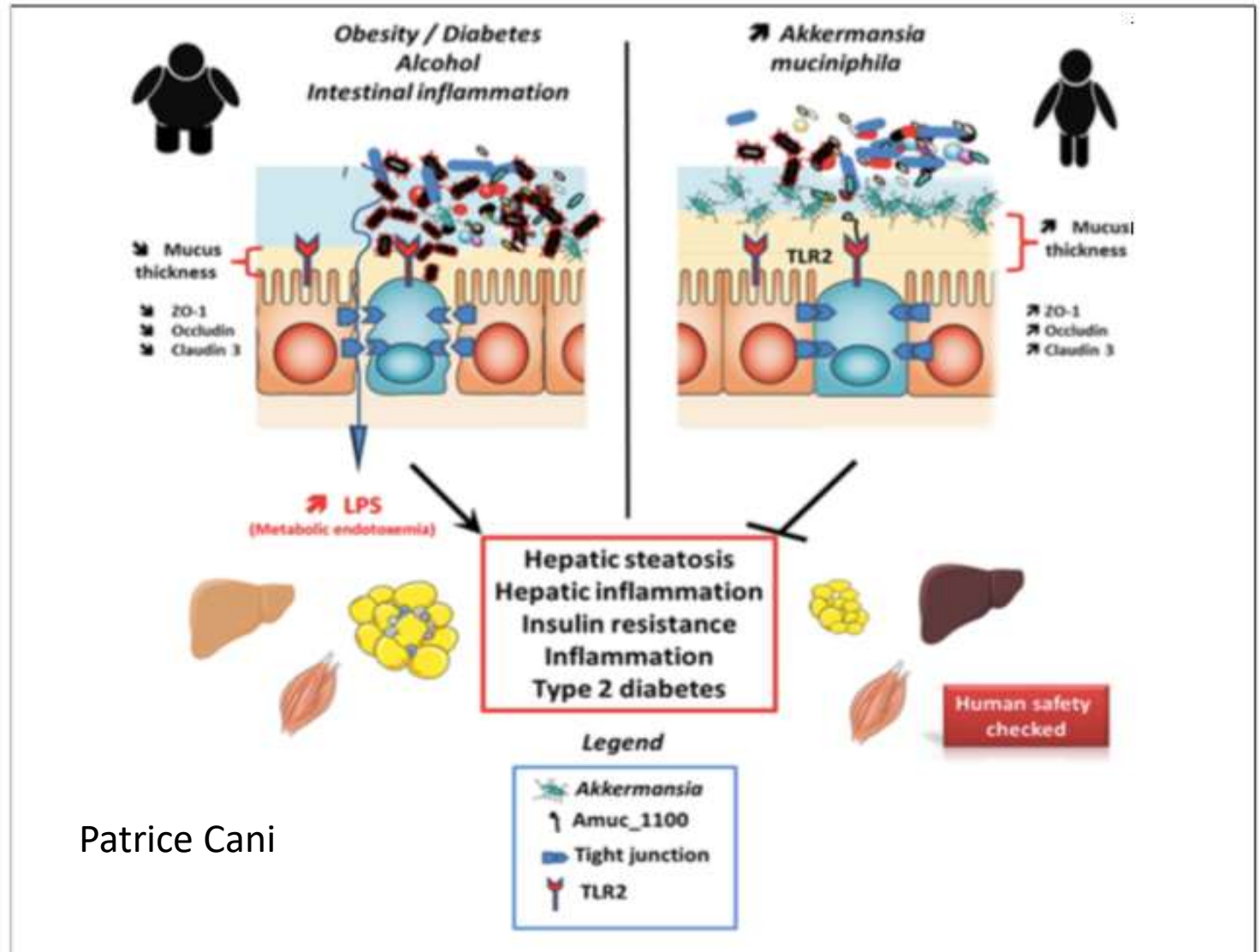
.....Est-ce toujours vrai ?

-  Akk LO, LGC (N = 9)
-  Akk HI, LGC (N = 9)
-  Akk LO, HGC (N = 11)
-  Akk HI, HGC (N = 16)

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; Kruskal-Wallis,
Wilcoxon rank sum test, Bonferroni adjustment

Akkermansia muciniphila (Akk), et barrière intestinale

Barrière
intestinale

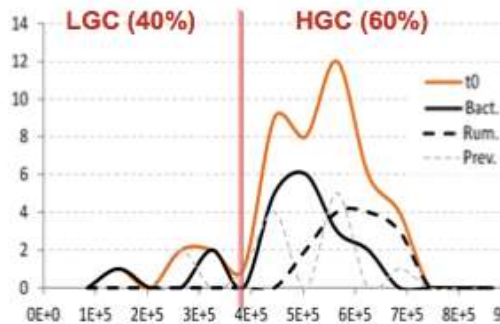


Patrice Cani

Vers le futur (résumé)

Micro-Obese

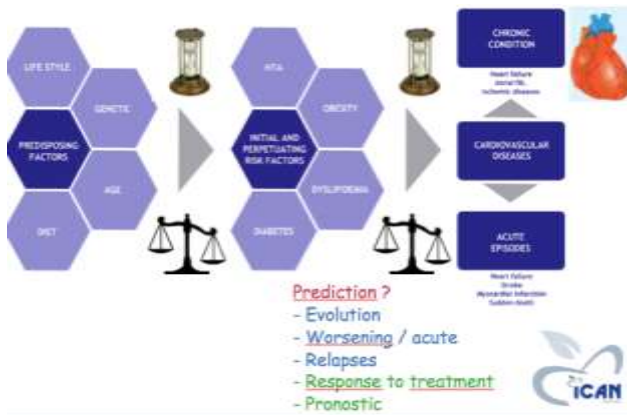
49 subjects



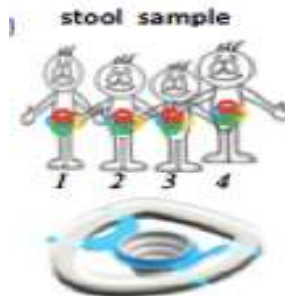
- Faible diversité/ Richesse
- Différents groupes bactériens
- **Changements fonctionnels ?**

Cotillard, Nature 2013

Diagnostic/Predicteurs



Réponses aux Médicaments ?



Traitements ?

- Nutrition fonctionnelle
- Pre, probiotiques ou combinaison
- Bacterial modulation
- Transfert de microbiote



Dr. Eric Verger



Dr. Judith Aron-Wisnewsky



Carlota Dao



Dr. Salwa Rizkalla



Dr. Brandon Kayser



Dr. Edi Prifti



Dr. Tuong Nguyen



Dr. Nataliya Sokolovska



Dr. Jean-Daniel Zucker



Dr. Aurelie Cotillard

INRA - MGP

- Sean Kennedy
- Nicolas Pons
- Jean-Pierre Furet
- Emmanuelle Le Chatelier
- Mathieu Almeida
- Benoit Quinquis
- Florence Levenez
- Nathalie Galleron
- Jean-Michel Batto
- Pierre Renault
- Joel Doré
- Stanislav Dusko Ehrlich



Nutriomique Team

Florence Marchelli
Véronique Pelloux
Rohia Alili
Valentine Lemoine



- Dr. Patrice Cani
Dr. Amandine Everard

