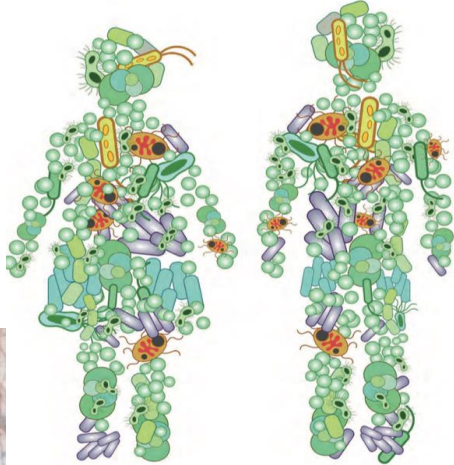


Le microbiote : cible thérapeutique d'avenir ? Existe-t-il des tests diagnostic?



Pr Karine Clément MD PhD
Inserm / Sorbonne University U1166
NutriOmics team: Nutrition & Obesity; Systemic
approach
Pitié-Salpêtrière, Hospital, ICAN, Paris
Karine.clement@aphp.fr

ASSOCIATION de CHIRURGIE THORACIQUE
et VASCULAIRE OCEAN INDIEN

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

CO-ORGANISATEURS
Dr. Gilles Lerussi & Dr. Reuben Veerapen
CLINIQUE SAINTE-CLOTILDE

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

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

MICROBIOTE ET PATHOLOGIE CV (AFORM)
VENDREDI 27 OCTOBRE 2017 A 10H00

médecins mauriciens
inscrits au medical council
1/2j = 2 CPD
conditis POINTS



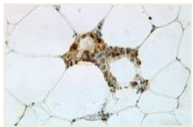
Constat et questions



**Données animales
démontrent le lien causal
dans la prise de poids**



**Données humaines
soulignent l'importance de la
diversité bactérienne en lien
avec la sensibilité à l'insuline**

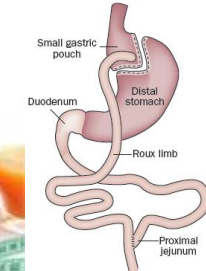


**Associations microbiote et
anomalies métabolique et
inflammatoires
Ex: Akk. Muciniphila et DT2**



**50% de ces associations
dépendent de l'alimentation**

**Interventions sur la flore
permettent de moduler le
métabolisme et en
particulier l'IR**
- Diete
- Bypass

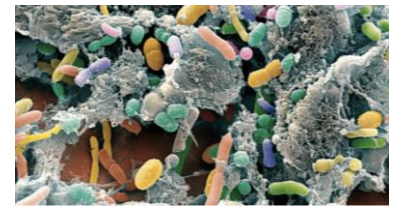


**Interventions modifient
les signatures mais pour
combien de temps ?**



**Ouverture vers de
nouvelles pistes
thérapeutiques ?**





Efficacité
Pour quel
objectif (Poids ou
Les complications)?

Microbiome ?
Barrière intestinale?
L'hôte
Combiné

Alimentation ?
Prebiotiques?
Probiotiques?
Metabolites ?
Transfer fécal?
Combinaison?

Why

What

Where

Who

When

Prevention ?
Trajectoire des
patients?
Stade de progression?

Patients "Phenotypes"
Heterogene
Stade de progression?



Obésités et comorbidités

Androïde vs Gynoïde



Sous Cutané vs . Viscéral

Insulin sensitive

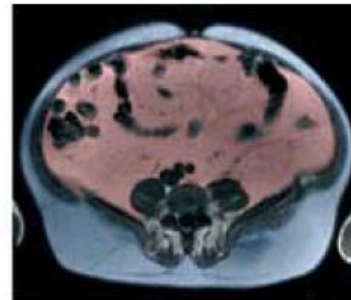


Insulin resistant



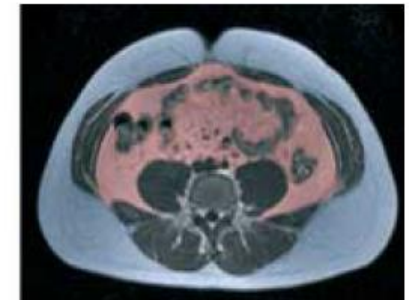
**Tour de taille =
Bon marqueur d'adiposité
Viscérale
Et de risque
cardiovascular risks
Mais.....**

Metabolically high risk



↑
Visceral fat
Visceral/subcutaneous
fat ratio
Liver fat
Skeletal muscle fat

Metabolically healthy

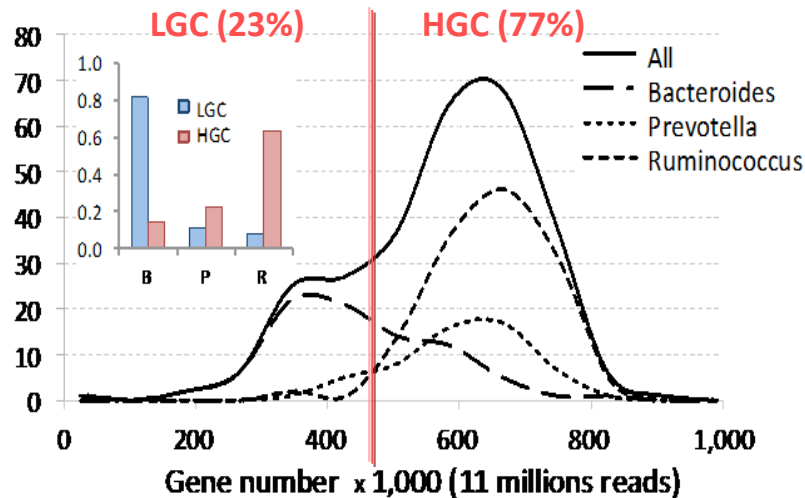


↓
Visceral fat: normal
Visceral/subcutaneous
fat ratio
Liver fat
Skeletal muscle fat

Réduction de la diversité: Stratification ?

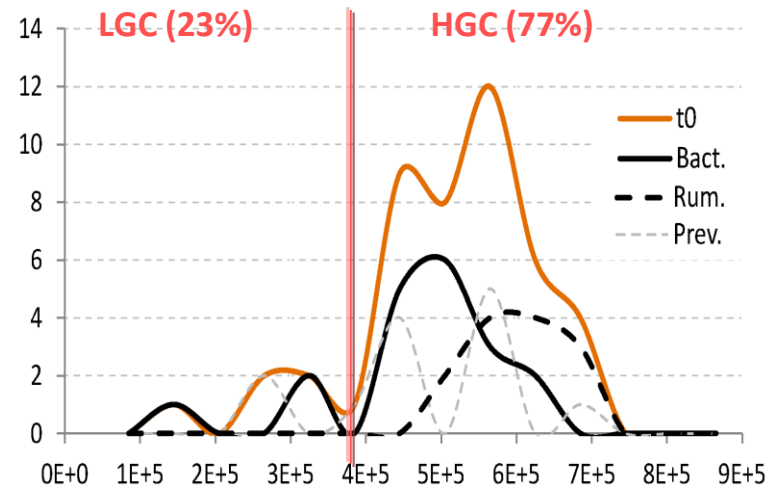
METAHIT

292 subjects



Micro-Obese

49 subjects



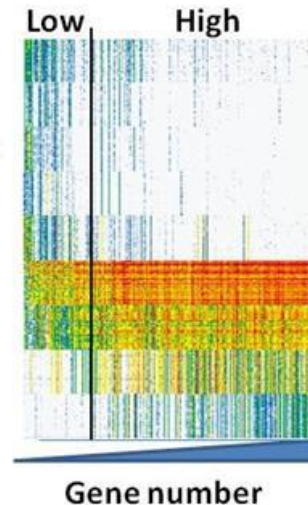
LGC

- 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)

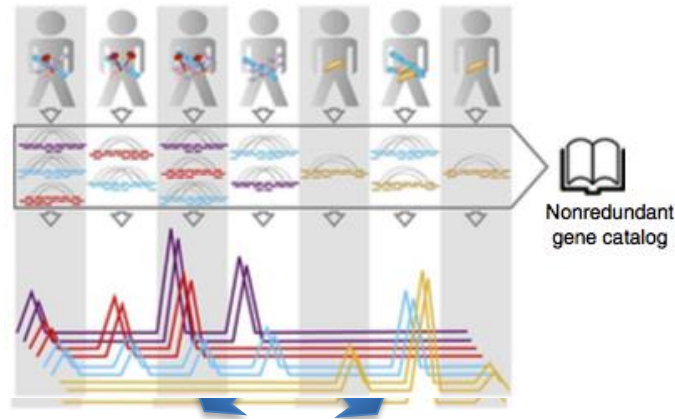
↗ Pro-inflammatoire

↘ Anti-inflammatoire

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



Les outils issus du séquençage



TERMINOLOGIE

**DIVERSITE =
RICHESS**

=

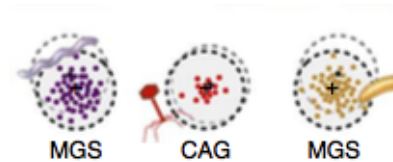
GENE RICHNESS

=

GENE COUNT

Subject	A	B	C	D	E
Gene 1	1	1	1	0	1
Gene 2	0	0	0	1	0
...	1	1	0	1	0
Gene 3.9M	0	0	1	1	1
Total	50K	20K	40K	60K	70K

Gene richness



**Metagenomic
species (MGS)**

**Aspect
fonctionnel**

⇒ **Développement de marqueurs associés à la richesse**

⇒ **Aide à la stratification?**

Moyen de moduler le microbiome

CONSIDERER

MICROBIOTE

- Diversité
- Abondance de certaines espèces
- Métabolomique

PATIENT

- Mode de vie
- Alimentation
- Exercice
- Inherent
 - Genetique
 - Age, Sex
- Pathologies
 - Obésité
 - Co-morbidités
 - Pharmacologie
 - réponse immune ("endotoxémie")

INTERVENTIONS

- Perte de poids (CR, BS)
- Prebiotique / Probiotique
- Nouvelle génération probiotique (i.e. *A. muciniphila*)
- Supplémentation Nutriment
- Transfert de microbiote

EFFETS

MICROBIOTE

- Shift ecosystème
- Changement de diversité
- Changement d'abondance
- Changement en concentration de métabolite

EFFETS attendus

PATIENT

- Baisse endotoxémie
- Métabolisme amélioré
- Réponse immunitaire améliorée
- Réduction des complications

What

Intervention : Reversion ?

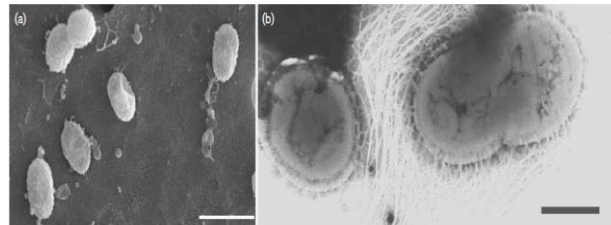
Intervention
Alimentation
“MicroObese”

Prebiotiques?



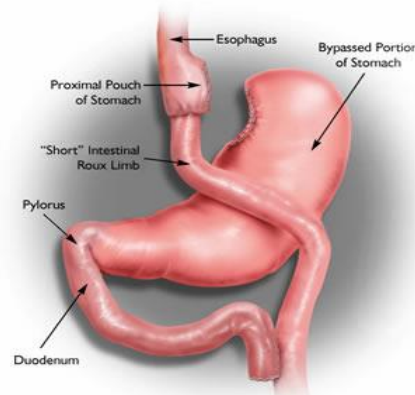
Cotillard A, Nature, 2013
Kong LC, AM J Clin Nut 2013
DAO, MC, GUT, 2015
Schoaie, Cell Metab, 2015

Future Probiotiques ?



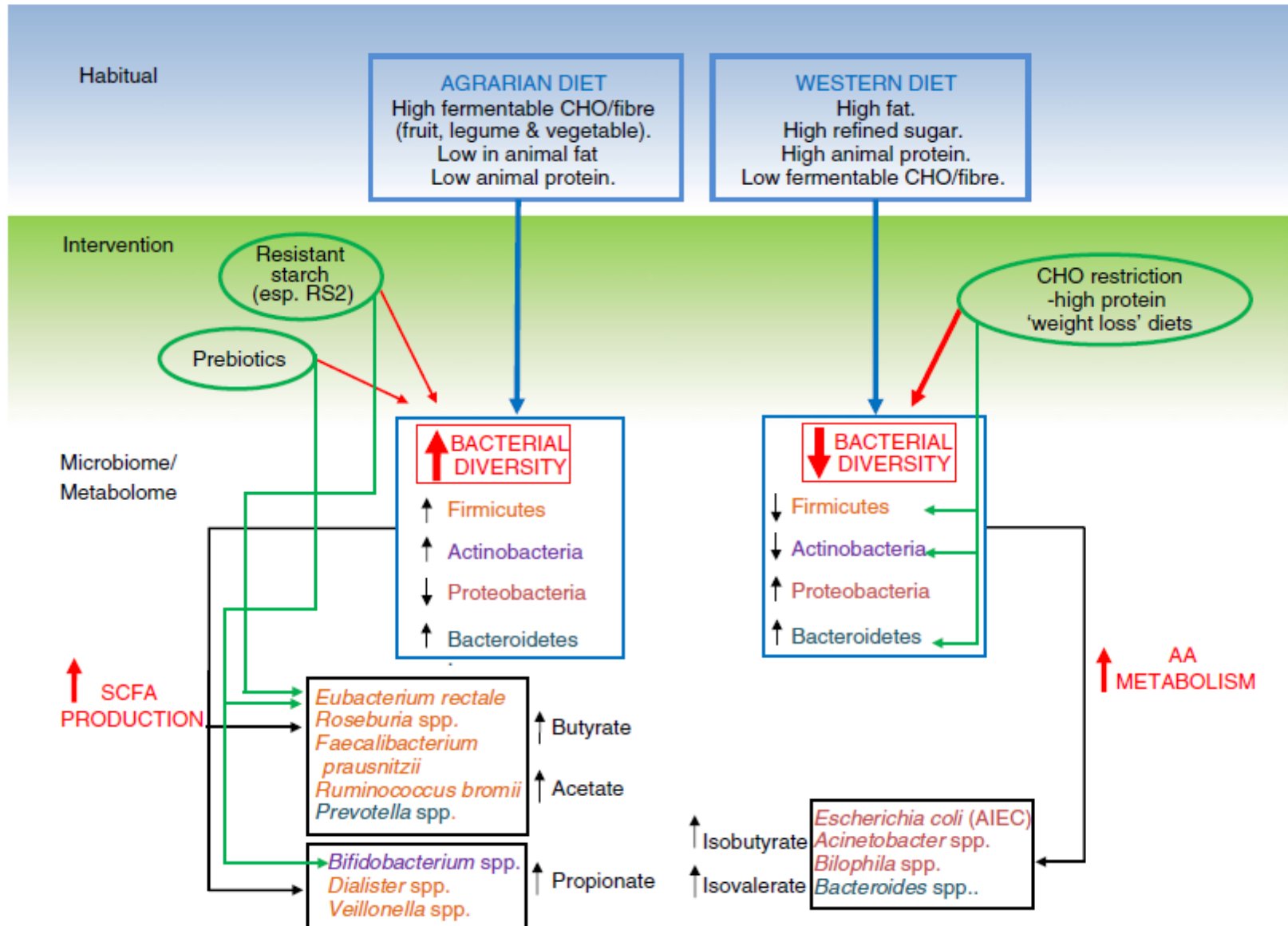
Akkermansia.

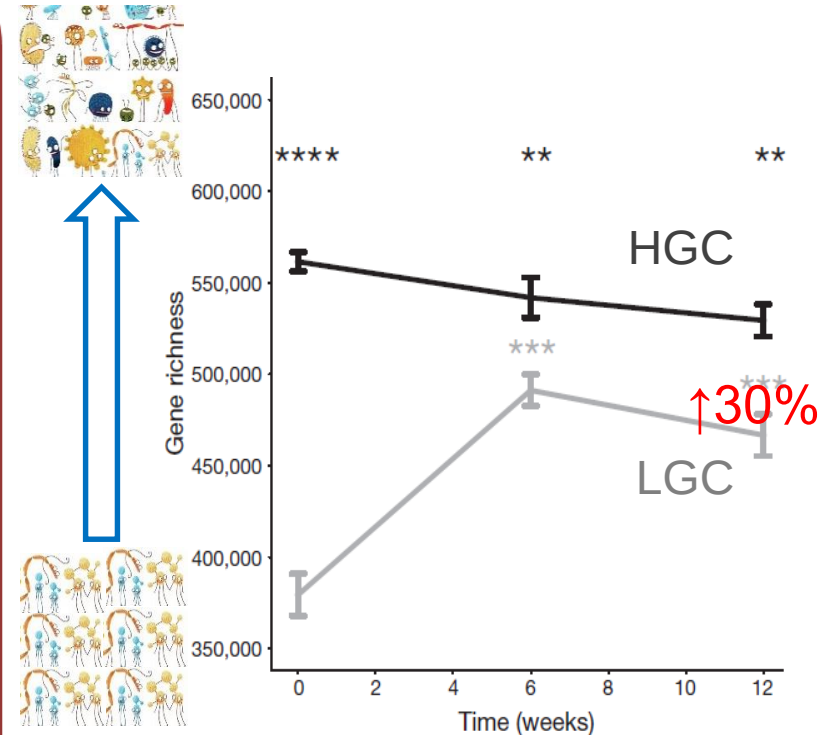
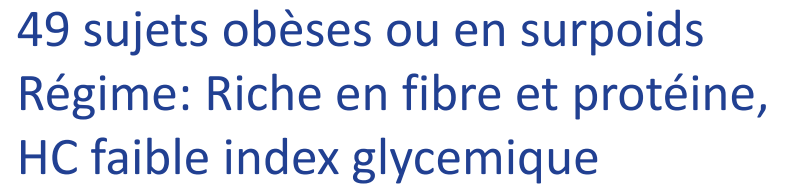
Chirurgie
(PHRC microbaria)



Piret et al, Diabetes, 2010
Kong, Am J Clin Nutr, 2013
Kong, Plos One, 2014
Aron-Wisniewsky J,
Curr Atheroscler Rep et al 2014
Review Nat Rev Gastroenterol
Hepatol, et al 2012
Magalhaes I, JCI, 2015
Monteiro-Sepulveda M, Cell Metab
2015

Changement Alimentaire et Microbiote





Cotillard *et al.* Nature 2013

[1] Qin J. et al., g. Nature, 464 7285:59-65, 2010.

Intervention Diététique : Enrichie en fibre

1200 kcal/d

35% proteins, 25% lipids, 40% CHO vs **25% proteins, 31% lipids, 44% CHO**



Topinambour/Artichoke*



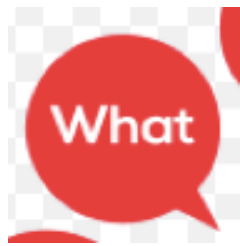
* Riche en Fructane (inuline, oligosaccharides)

Probiotiques vs. Prebiotiques

- Probiotique « un organisme vivant qui confère un bénéfice pour l'hôte »
⇒ jusqu'à aujourd'hui : préparations à base de bifidobactéries ou des lactobacilles
 - Prébiotique « un substrat sélectivement utilisé qui confère un bénéfice pour l'hôte »
⇒ ex. Fibres alimentaires à développer
- ⇒ Prudence sur le réel effet biologique chez l'homme



+300 000 produits



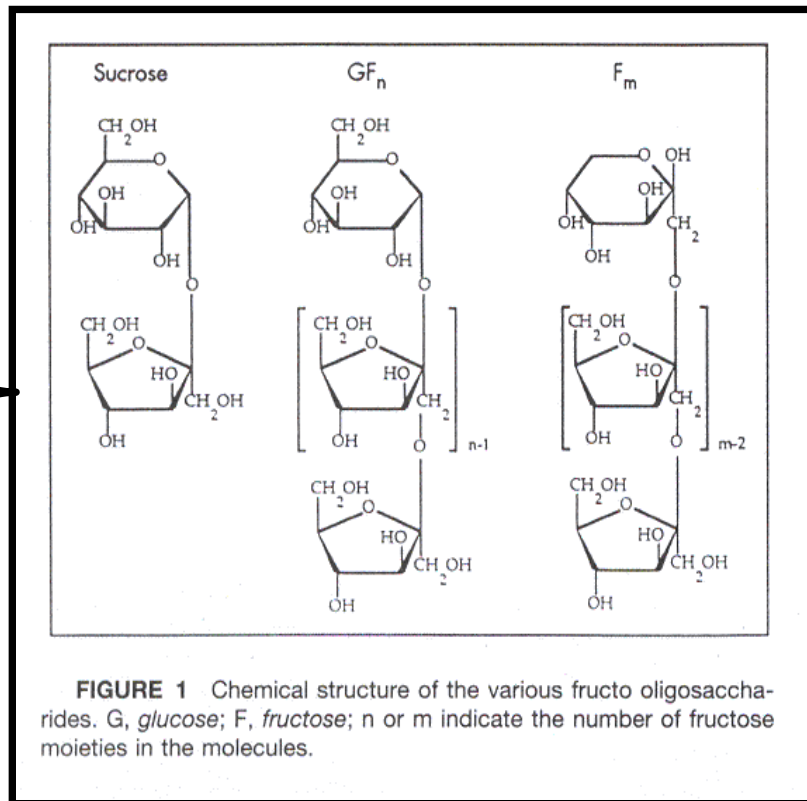
Prebiotiques

Ex Chicorée
(racine)



inuline

oligofructose



Gas

Effet prébiotique

Acide gras à chaîne courte

Acetate

Propionate

Butyrate

Lactate

Saulnier et al. *Current Opinion in Biotechnology* 2009
Ramirez-Farias et al., *Br. J. Nutr.* 2008

Effet prébiotique

- Prébiotiques (fructans) augmente la satiété et le GLP-1 PP chez des volontaires sains (***Canì et al Eur J Clin Nutr 2006, Am J Clin Nutr***)
- Prébiotiques diminuent le BMI et augmentent les peptides intestinaux (L cells chez des personnes en surpoids ou obèses (***Abrams J. Pediatrics, 2007; Parnell and Reimer, J.Nutr., 2009***)
- Prébiotiques (fructans) améliorent les altérations hépatiques (NASH) (***Daubioul et al. Eur. J. Clin. Nutr. 2005***), (***Farhadi et al. Liver Int. 2008***)
- Faecalibacterium Prausnitzii ou Akkermansia Muciniphila sont augmentées par l'adjonction de prébiotiques (*Ramirez-Farias et al. Br. J. Nutr. 2008*)
-
- **MAIS Prudence car nous avons besoin de plus d'étude chez l'homme**



Obese MetS +



33

Obese w/o MetS



32

Sains

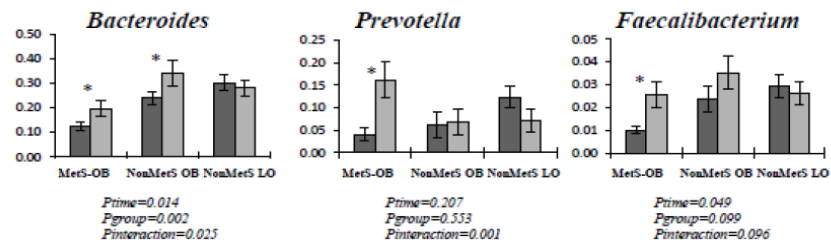
41



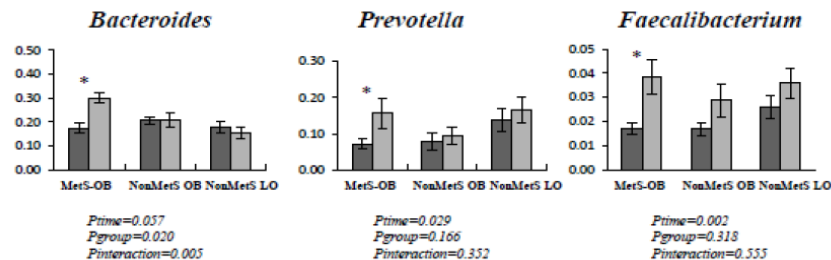
Dysbiose
Phylum, genus,
bacterial level
(16S)

2 ans
intervention
MED (35% calories as
fat (22%
MUFA fat, 6% PUFA fat
and <10% saturated
fat) or
LF (<30% total fat
(<10% saturated fat,
12%-14% MUFA fat and
6-8% PUFA fat) diets

LFHCC



MED

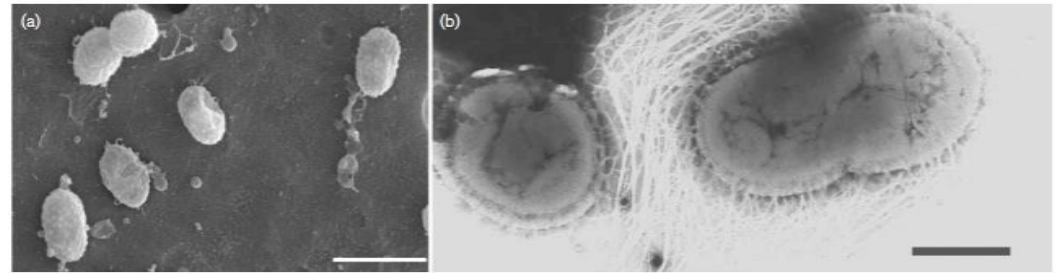
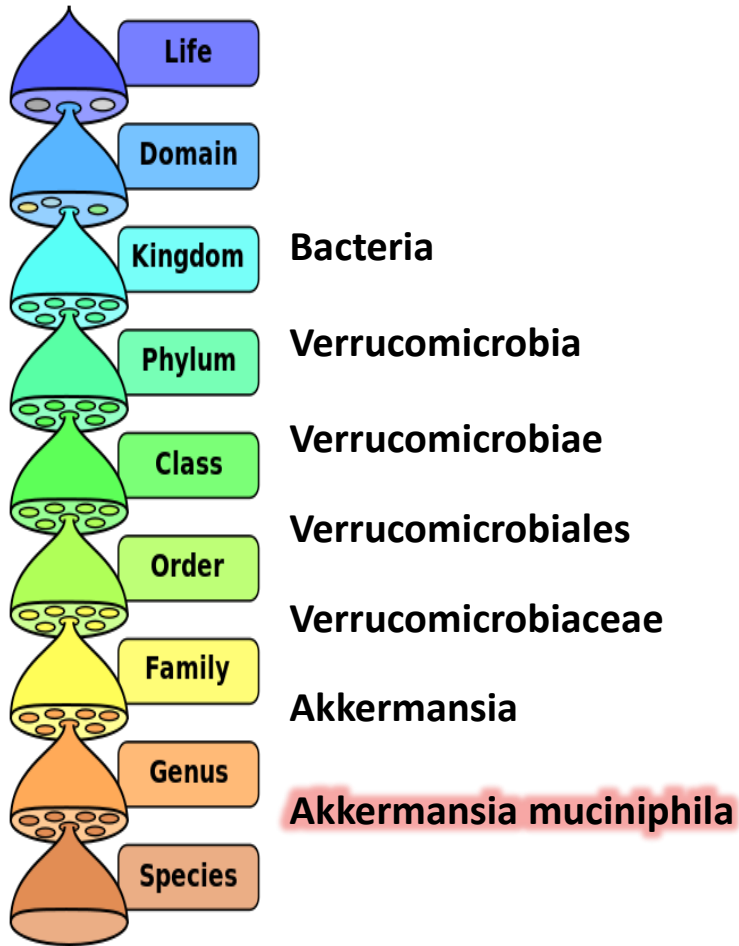


■ Baseline ■ 2 year

**Dysbiose reversée chez
l'obèse (MET+)**

**Effet sur l'amélioration des
paramètres métaboliques**

Nouvelle génération ; *Akkermansia muciniphila* (Akk)



Derrien *et al.* IJSEM 2004

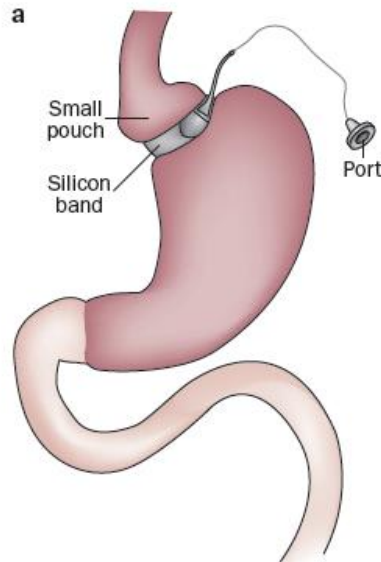
Implication

- **Animal : amélioration de la sensibilité à l'insuline.** *Everard et al. PNAS 2013*
- **Relation avec la metformine.** *Shin et al. Gut 2013*
- **Homme : relation avec la santé métabolique**
- **Essai thérapeutique en cours (Belgique)**
- **Attention à l'écosystème !!**

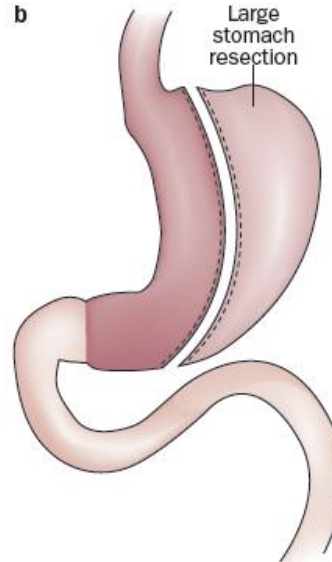
Everard *et al.* PNAS, 2013

Chirurgie bariatrique

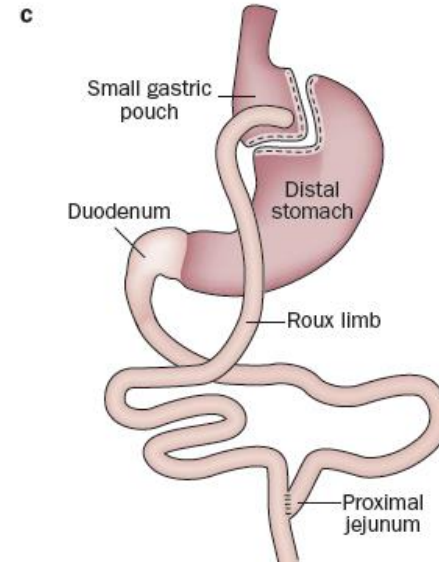
Anneau



Sleeve



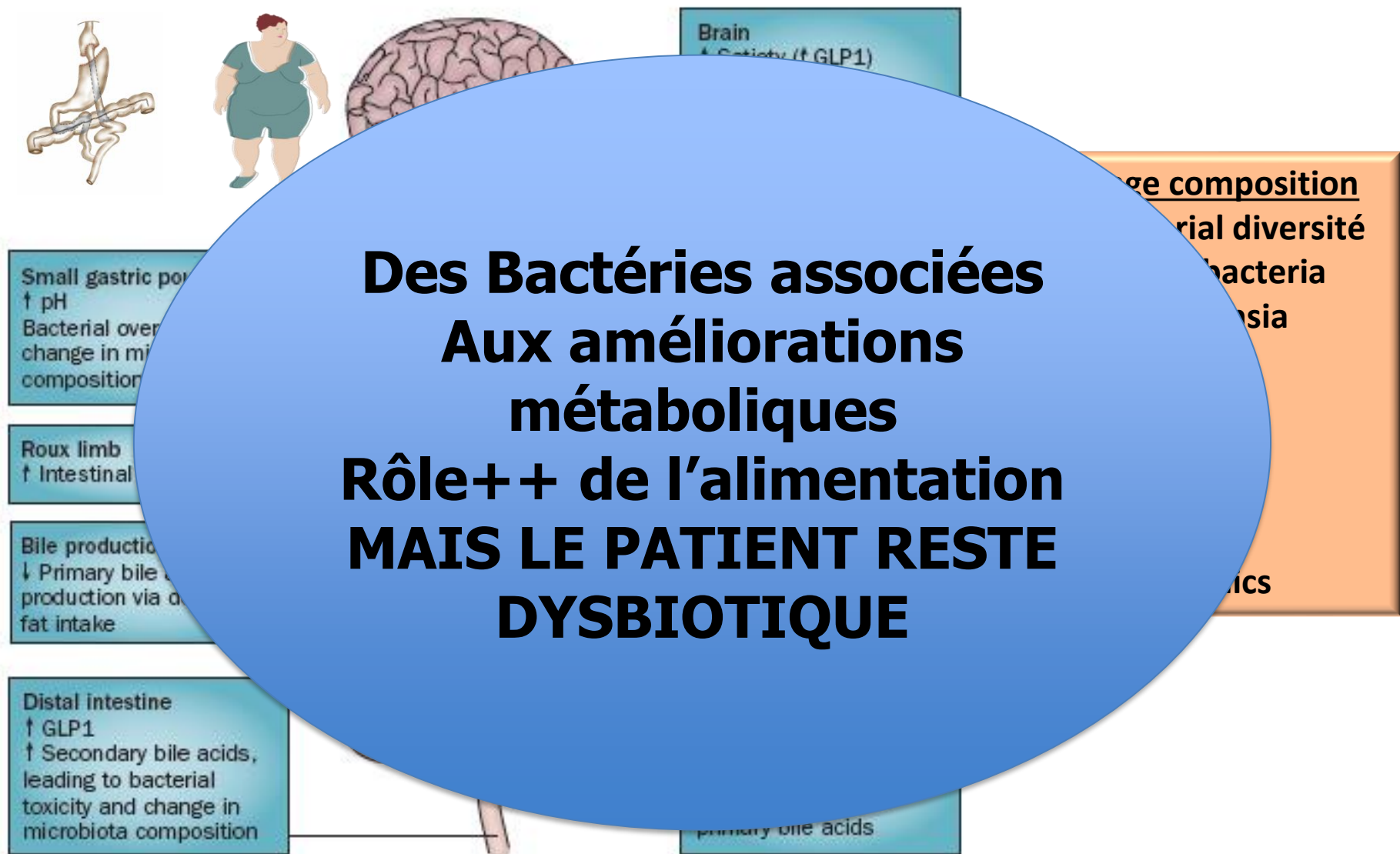
Roux-en-Y bypass



- Perte de poids majeure et maintenue au long terme
- Amélioration du risque cardio-métabolique
- Amélioration de l'inflammation systémique et tissulaire

Sjostrom *et al.* JAMA 2012; Buchwald *et al.* JAMA 2004; Dixon *et al.*, *Rev Gastroenterol. Hepatol* 2011, Aron *et al.*, *JCEM* 2009

Chirurgie de l'obésité



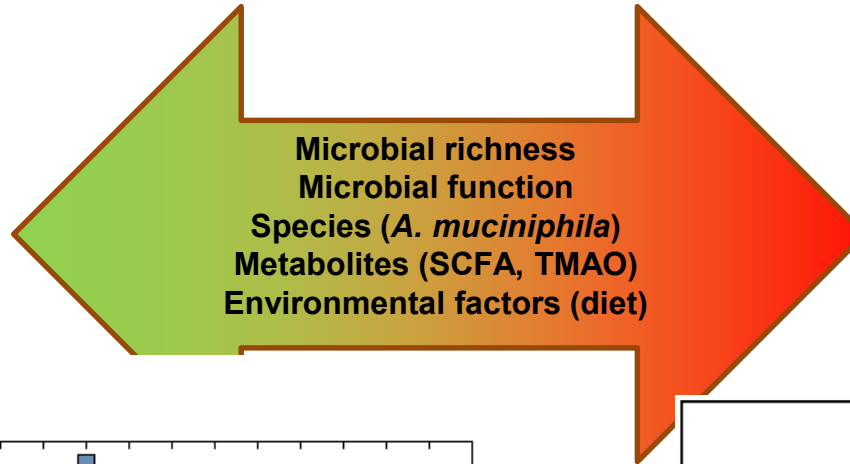


Le futur

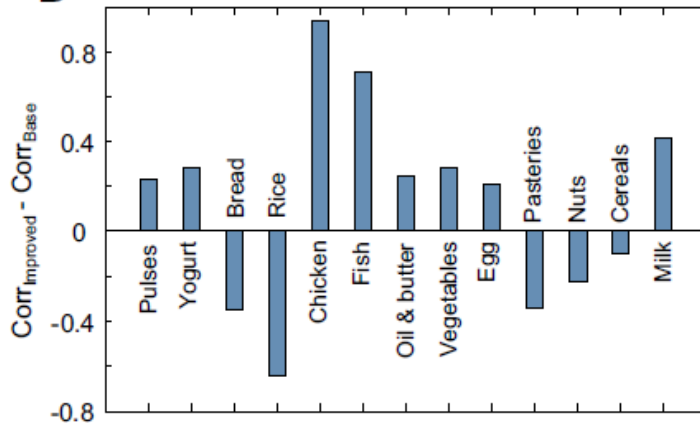
**Développer une médecine de précision
(aide des biomarqueurs)**

**Santé du microbiote
(a démontrer)**

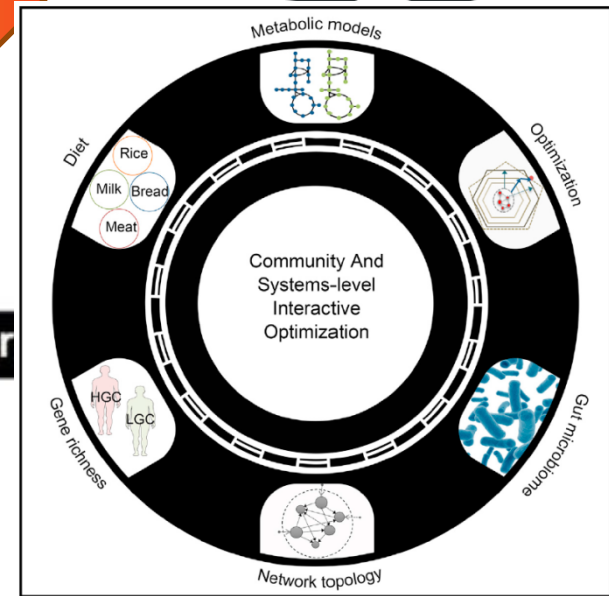
Vers une Nutrition de précision



B



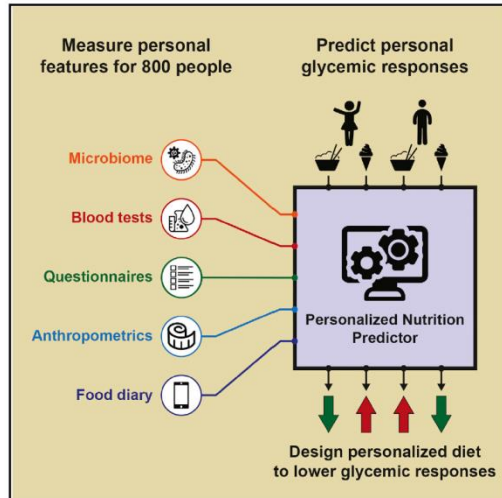
tary inter



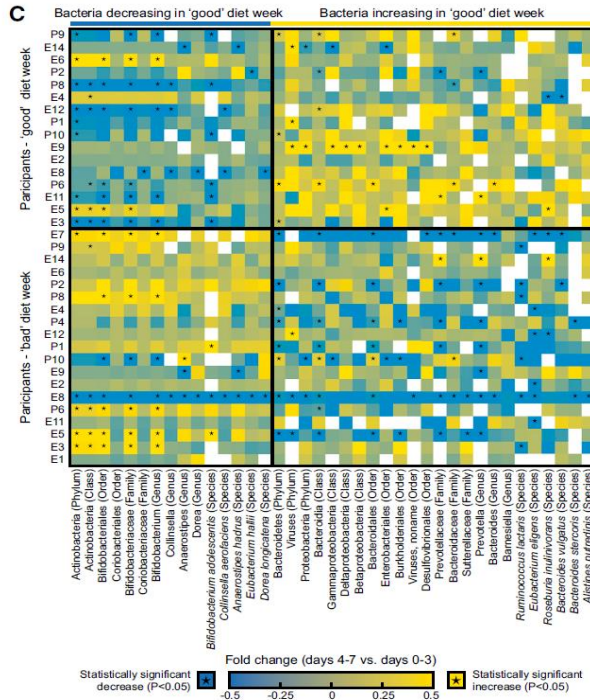
lbox

Shoaie *et al.* Cell Metab 2015 & Dao *et al.* CNX 2016

Ex Predire les changements alimentaires pour améliorer La glycémie post-prandiale

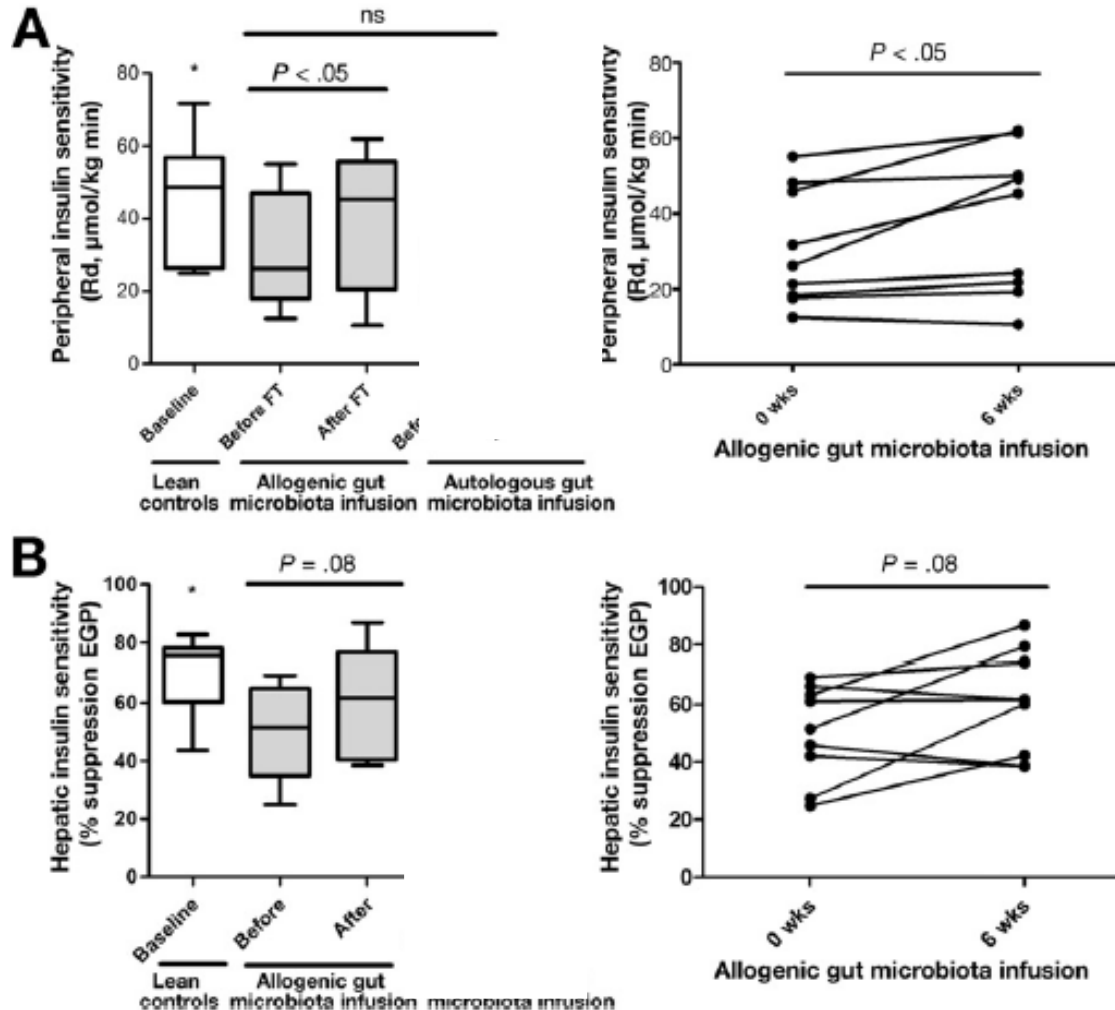


Intégration des données



Changement du microbiote En fonction des régimes Alimentaires individuels

Effet de la flore : transplantation modèle humain



Amélioration de la sensibilité à l'insuline

Résilience ?

Bons donneurs et
Mauvais donneurs



**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**

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. Aurelie
Cotillard**