



Carrefours de l'innovation
agronomique



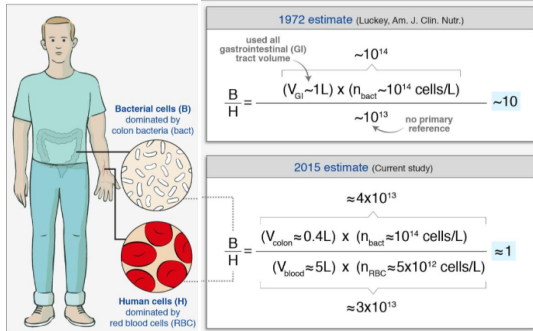
Le microbiote, médiateur des relations alimentation/physiologie tout au long de la vie

Hugo Roume, MGPs, INRA

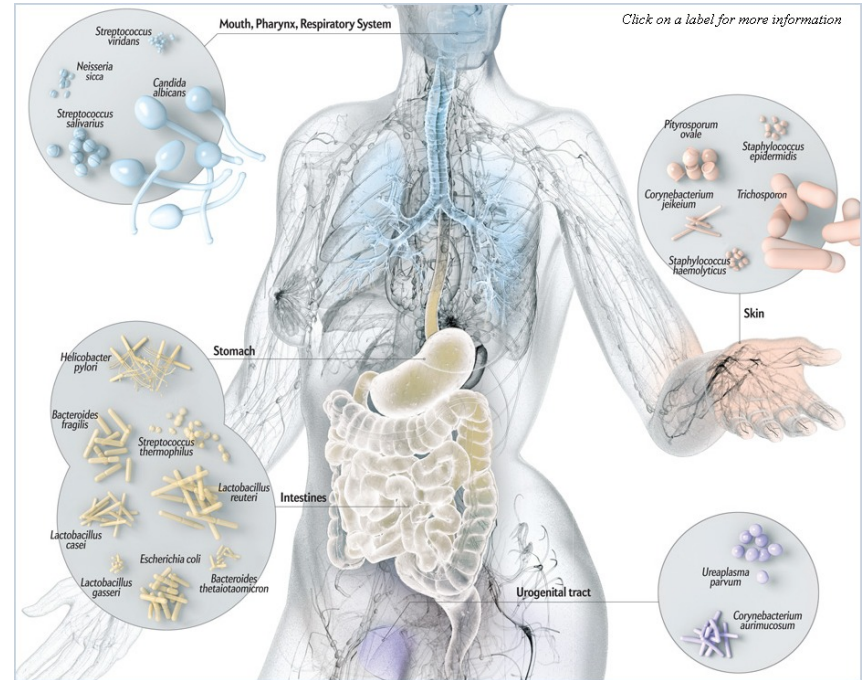
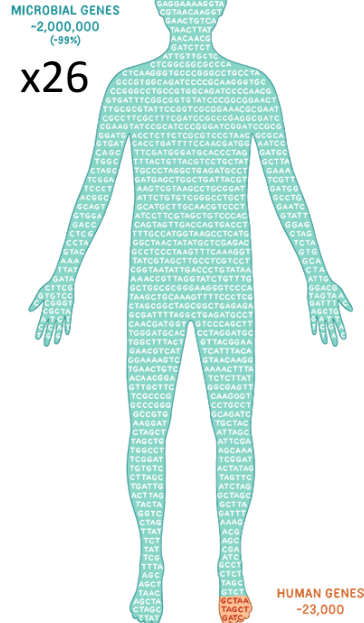
28 mars 2018 | Espace de conférences | Paris

L'Homme et son microbiote: combien et ou?

cellules bactériennes/cellules humaines?



Sender et al., 2016 Cell



<https://www.amnh.org/explore/science-topics/health-and-our-microbiome/meet-your-microbiome>

CREDIT: SOURCE: "INSIDE THE MICROBIAL AND IMMUNE LABYRINTH: GUT MICROBES: FRIENDS OR FIENDS?" BY WARREN STROBER, IN *Nature Medicine*, VOL. 16; 2010 (B. fragilis case study)



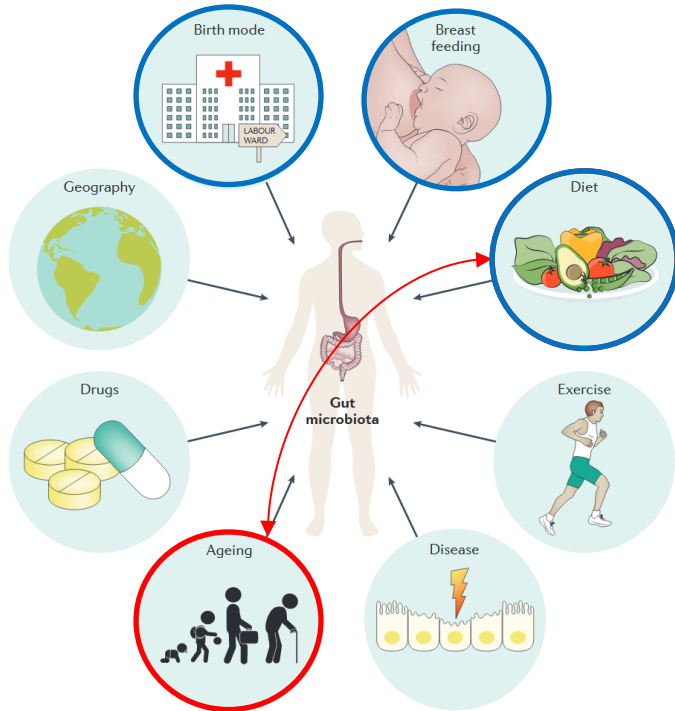
Carrefours de l'innovation agricole



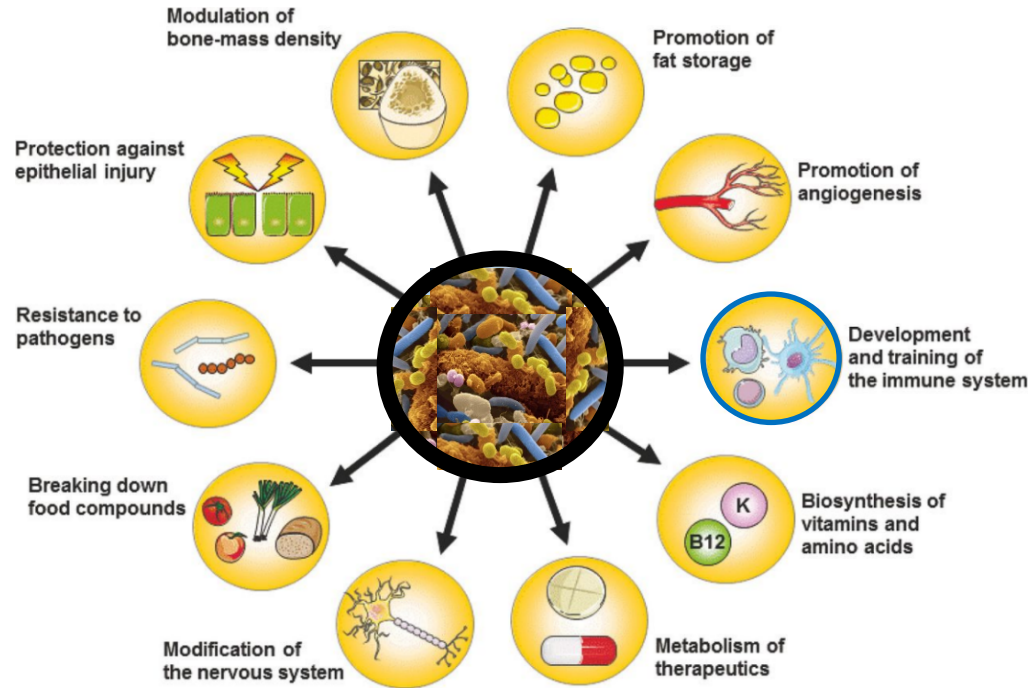
28 mars 2018

Espace de conférences | Paris

L'Homme et son microbiote intestinal : une relation d'interdépendance



Quigley 2017 *Nature Reviews in Gastroenterology & Hepatology*



Laukens et al., 2016 *FEMS Microbiology Reviews*



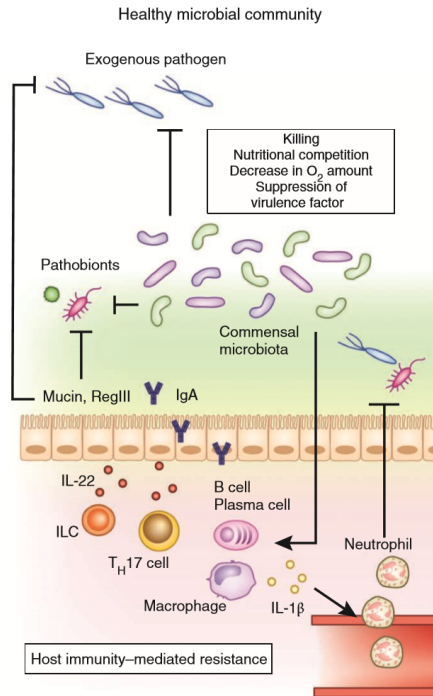
Carrefours de l'innovation
agricole



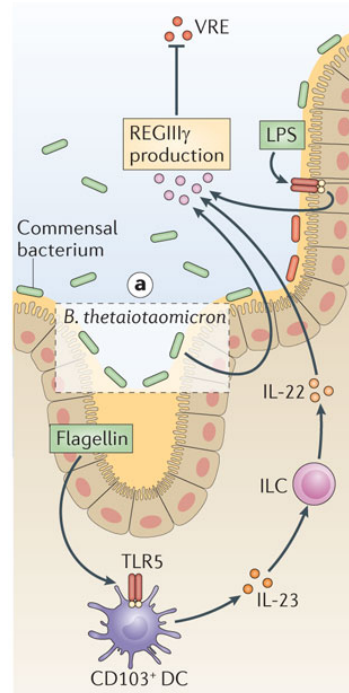
28 mars 2018

Espace de conférences | Paris

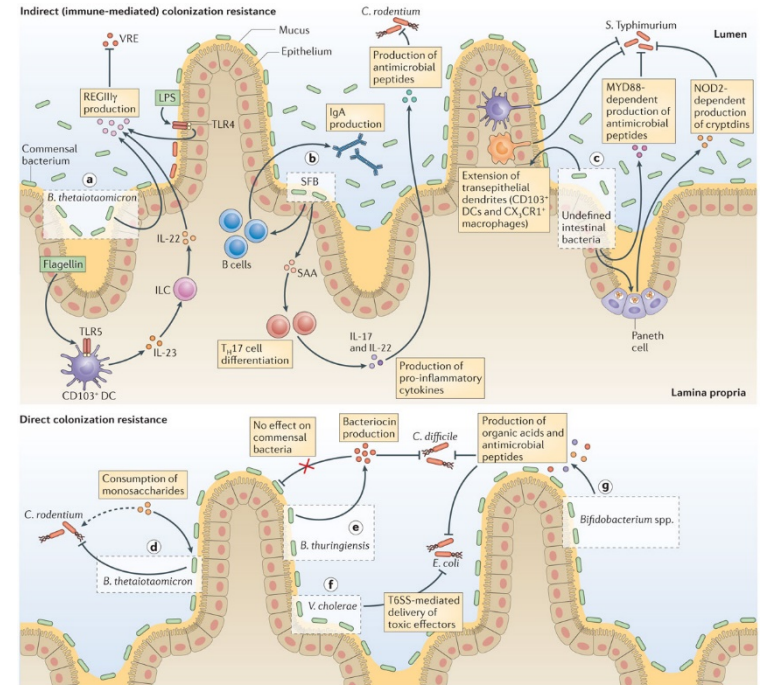
L'effet protecteur du microbiote intestinal de l'Homme contre les maladies



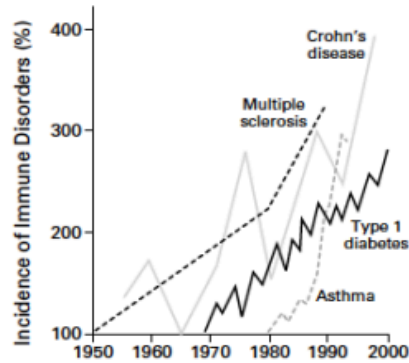
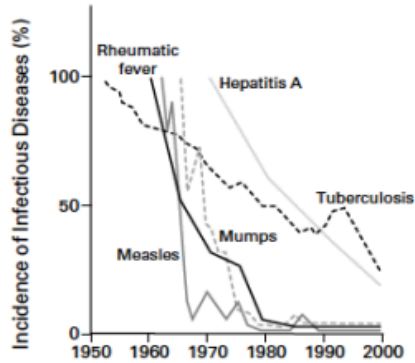
Kammada et al., 2013 *Nature Immunology*



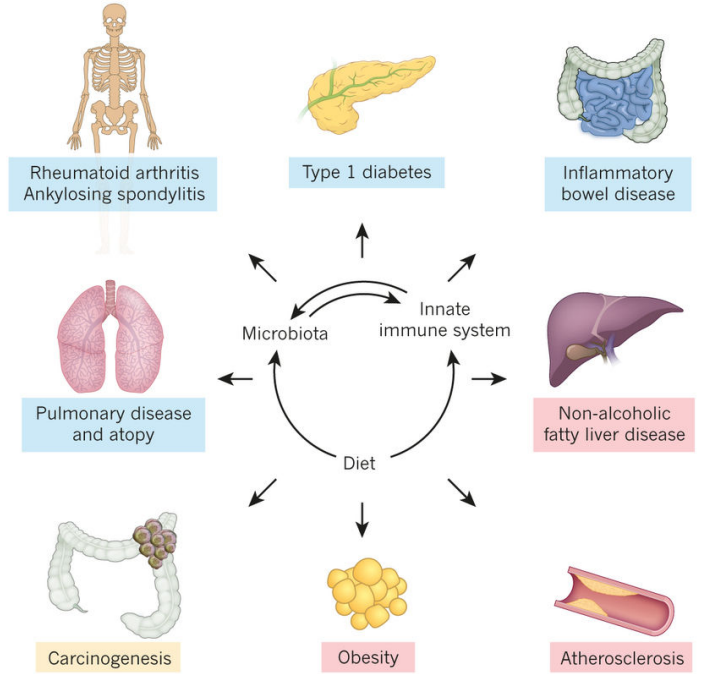
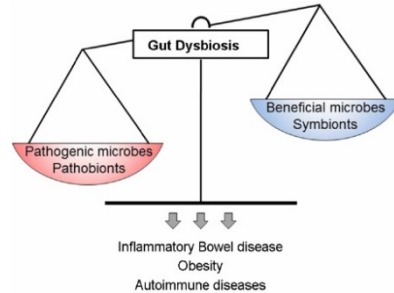
Buffie et al., 2013 *Nature Review in Immunology*



Le déséquilibre du microbiote intestinal de l'Homme en lien avec les maladies



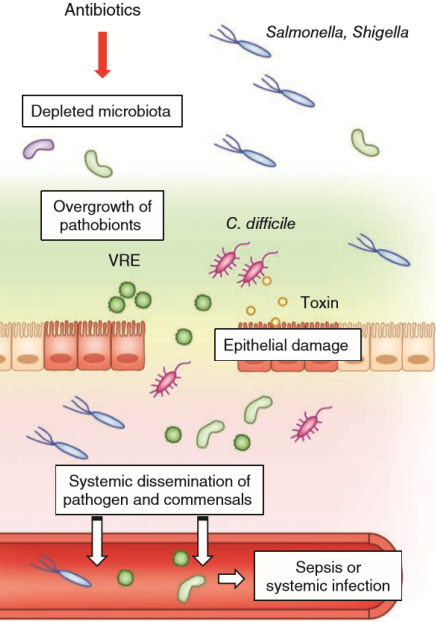
Bach JF, 2002 *New England Journal of Medicine*



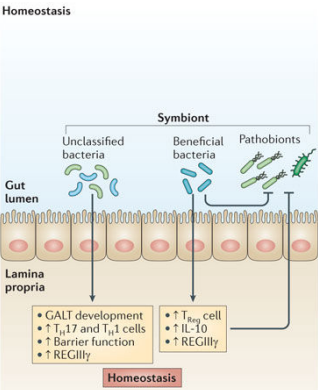
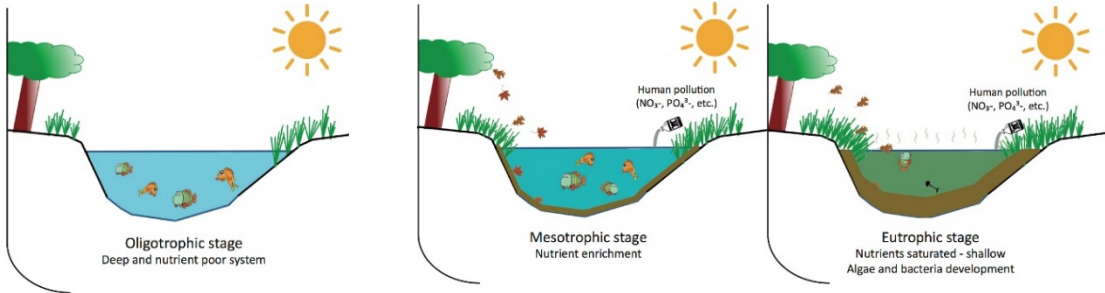
Thaiss CA et al., 2016 *Nature*



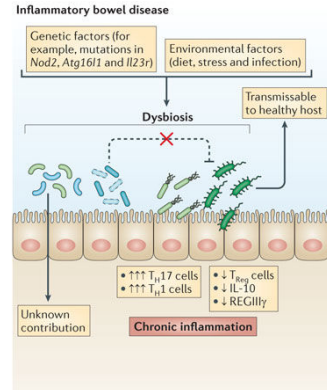
Le déséquilibre de la communication entre l'Homme et son microbiote intestinal responsable des maladies

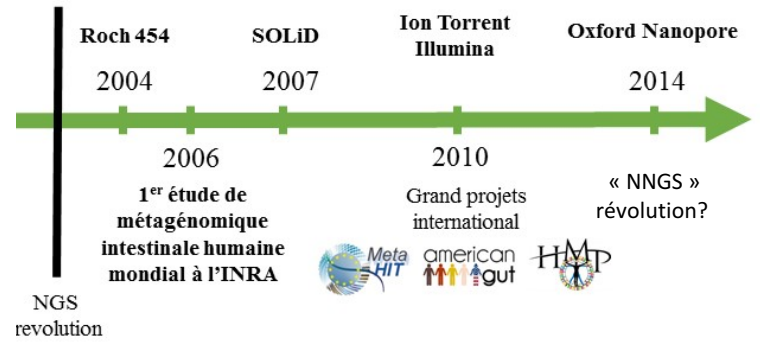
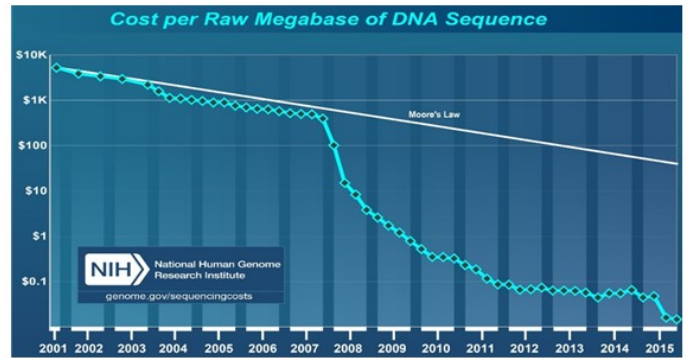
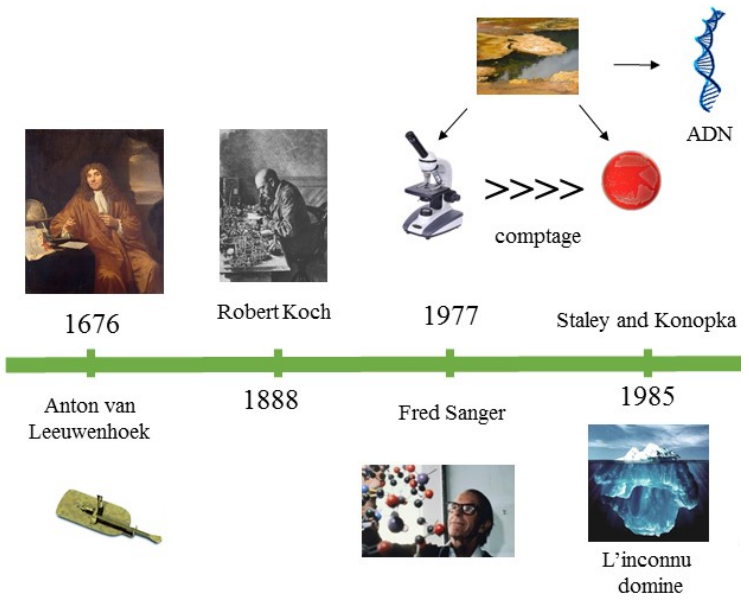


Kammada et al., 2013 Nature Immunology



Kammada et al., 2013 Nature Review in Immunology







Echantillon fécal

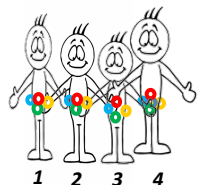
total DNA

Préparation des bibliothèques pour le séquençage Ion Proton

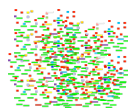
Séquences courte
20 millions

Comptage des gènes

relation avec les données cliniques



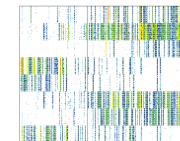
x4



Alignement des séquences à un catalogue de gènes dédié

individuals

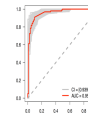
Item	individuals					
	ind 1	ind 2	ind 3	ind 4	ind 5	ind 7
1	0	36	2	0	43	106
2	0	27	193	0	44	108
3	0	31	0	0	0	0
4	152	59	282	1	0	0
5	135	0	0	1	0	29
6	90	783	26	0	2	0
7	104	1636	0	0	0	5
8	0	82	0	0	0	0
9	2	0	0	0	0	0
10	23	239	1302	10	0	190
11	30	183	900	13	0	172
12	27	228	1130	6	0	324
13	103	0	0	0	0	0
14	0	30	269	0	0	0
15	0	0	0	0	0	95
16	1250	6002	468	607	492	141
17	0	0	0	0	0	0
18	0	9	108	0	0	55
19	0	0	0	3	0	0
3300000	0	36	2	0	43	106



Identification de groupe & écosystème cliniquement pertinent



Construction et test de modèles prédictifs



8 séries/jour
640 M séquences
Équivalent à 30 génomes humain/jour

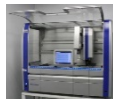
20 M séquences/échantillon
3 000 à 6 000 échantillons/an

Nous ne cibons aucune séquence particulière (type ARNr 16S)

Catalogue des gènes de référence

catalogue structuration

Crédit accordé à Emmanuelle Le Chatellier et Joel Doré (MGP, INRA)



Université Catholique de Lyon



Carrefours de l'innovation agricole

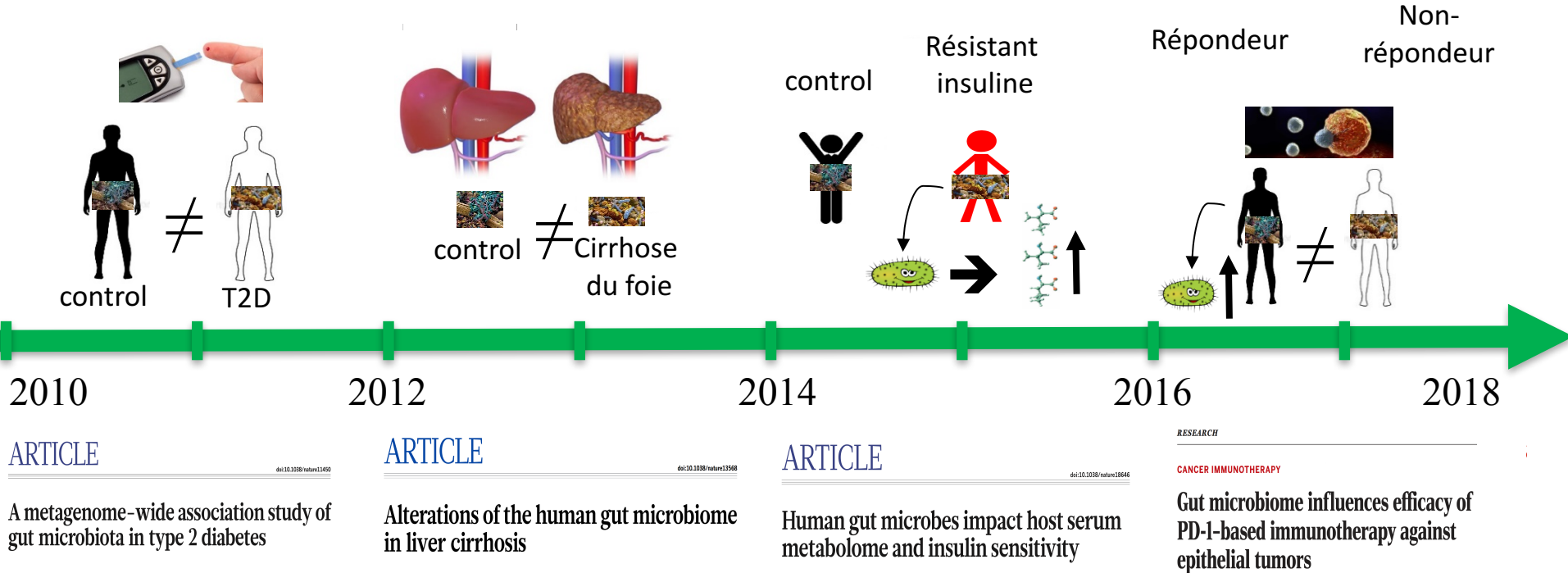


28 mars 2018

Espace de conférences | Paris

Les succès de la recherche sur le microbiote intestinal à MétaGénoPolis (MGPs)

17 publications majeures au cours de ces 8 dernières années (**Nature & Science**)



ARTICLE
doi:10.1038/nature13450
A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes

ARTICLE
doi:10.1038/nature13568
Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis

ARTICLE
doi:10.1038/nature13646
Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity

RESEARCH
CANCER IMMUNOTHERAPY
Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors



Carrefours de l'innovation agricole

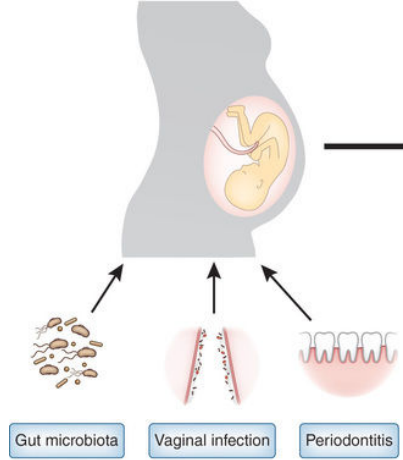


28 mars 2018
Espace de conférences | Paris

L'Homme et son microbiote : un développement mutuel de la conception jusqu'à la vieillesse

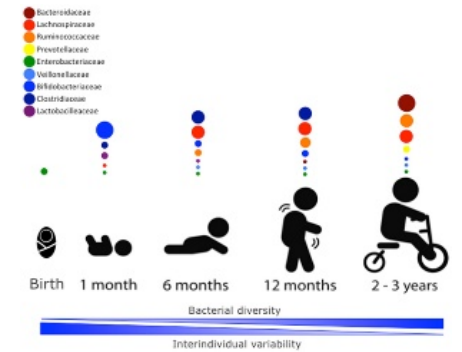
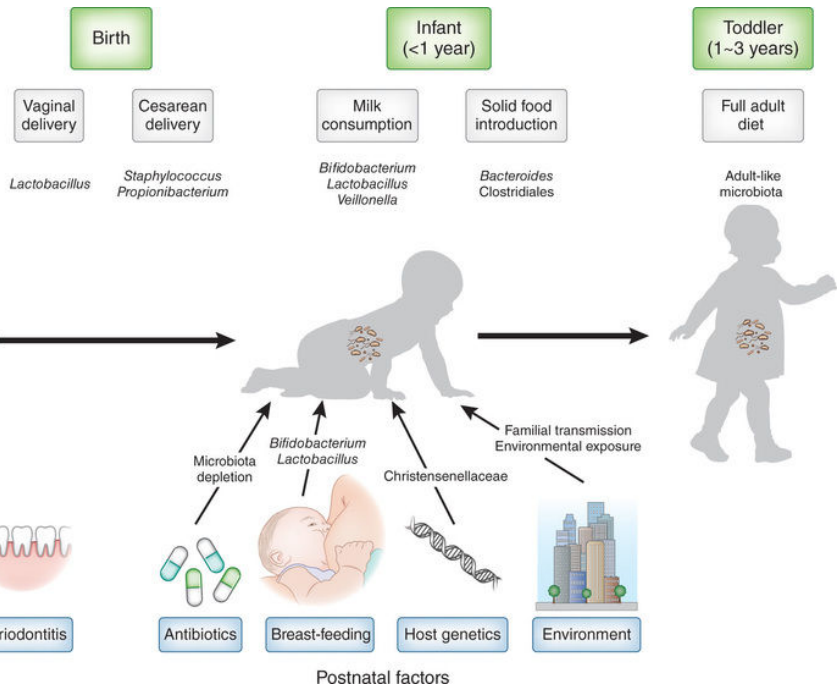


Bäckhed et al., 2015 Cell Host & Microbe

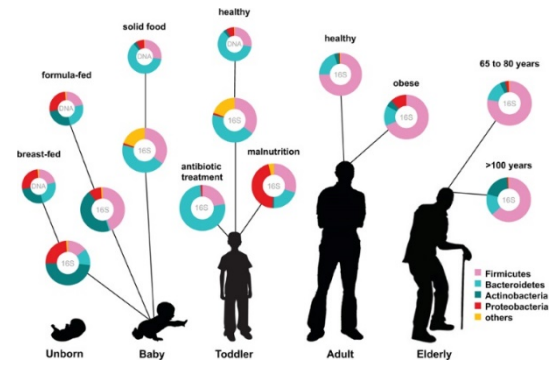


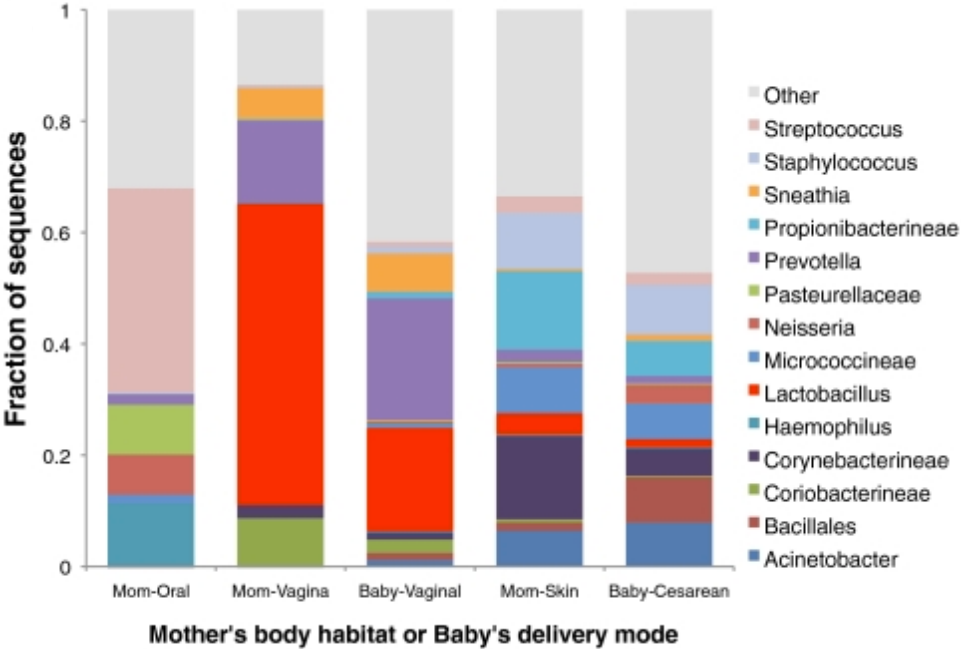
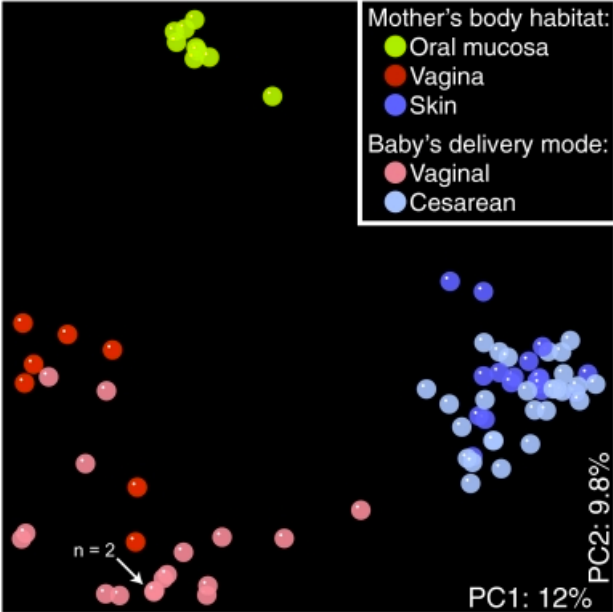
Maternal factors

Tamburini et al., 2016 Nature medicine



Arrieta et al., 2014 Frontiers in Immunology

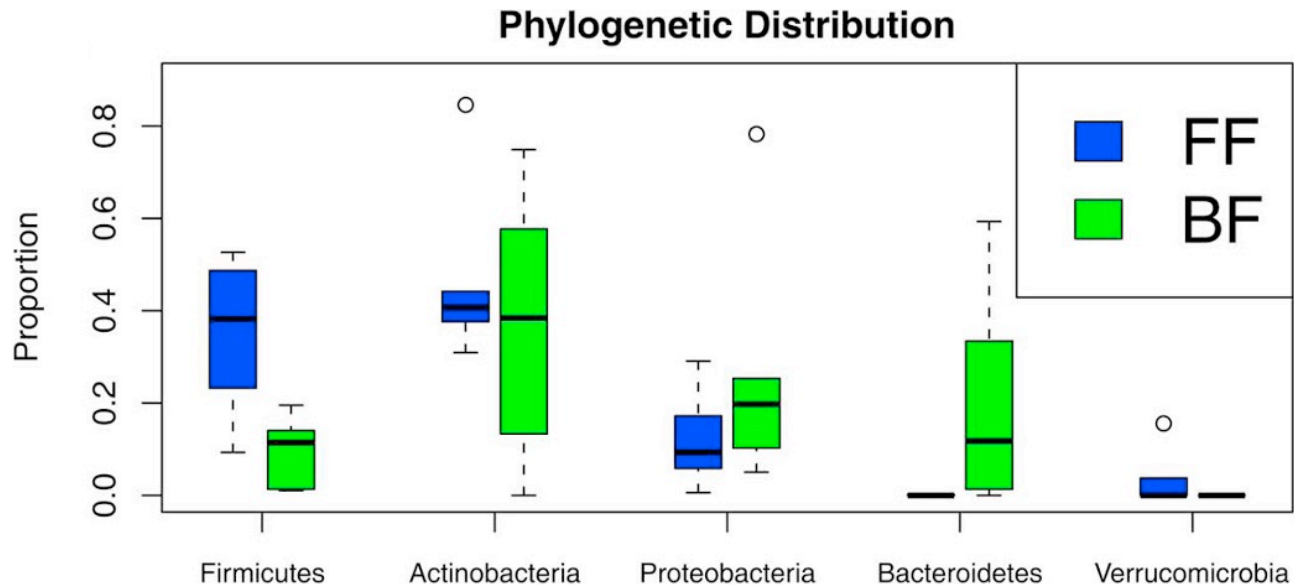




Dominguez-Bello et al, PNAS 2010



FF: nourris au lait infantile
BF: nourris au lait maternel



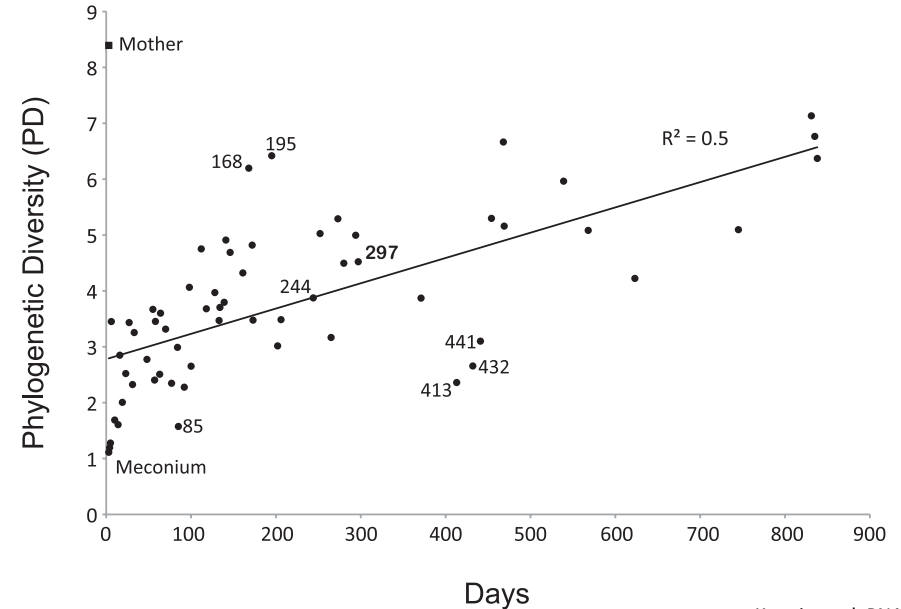
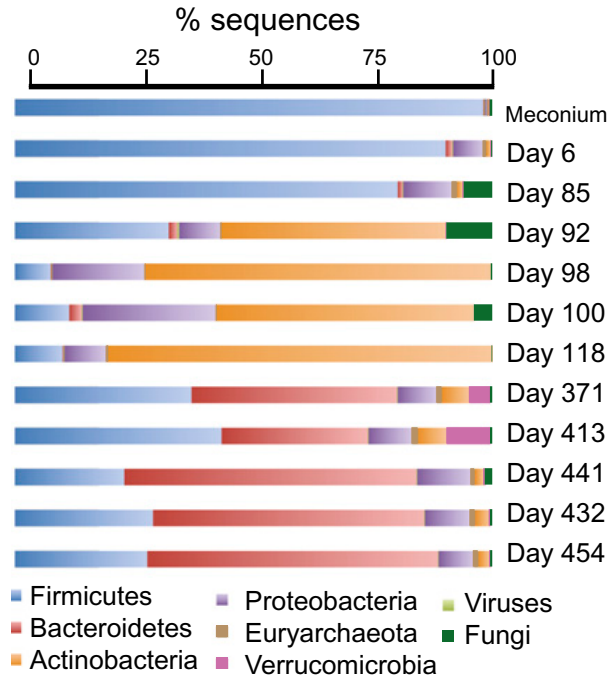
Enfant âgés de 3 mois (n=6)

Schwartz et al, Genome Biol. 2012



La diversification du microbiote intestinal durant la petite enfance: impact de l'alimentation

Naissance par voie vaginale (n=1)
60 échantillons : de la naissance à l'âge de 2 ans et demis



Koenig et al, PNAS 2011



Carrefours de l'innovation
agricole

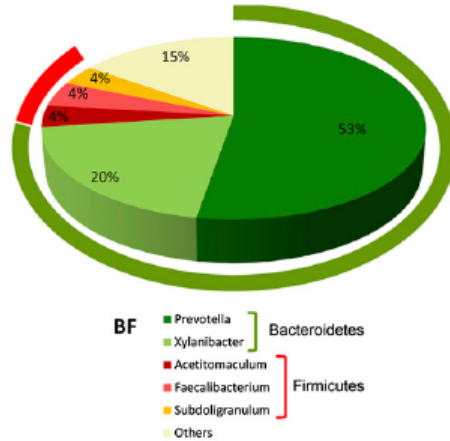


28 mars 2018

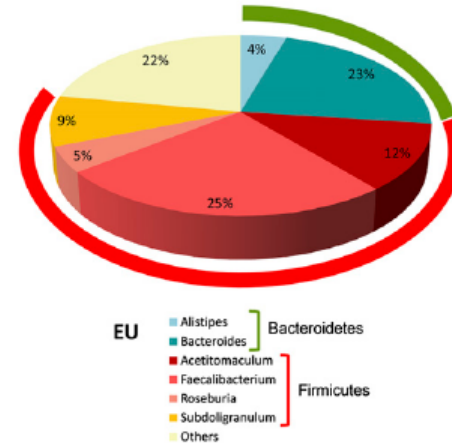
Espace de conférences | Paris

Enfants âgés
de 1 à 6 ans

Enfants du Burkina Faso (n=14)
Peu de calories, beaucoup de fibres



Enfants européens (n=15)
Beaucoup de calories, peu de fibres



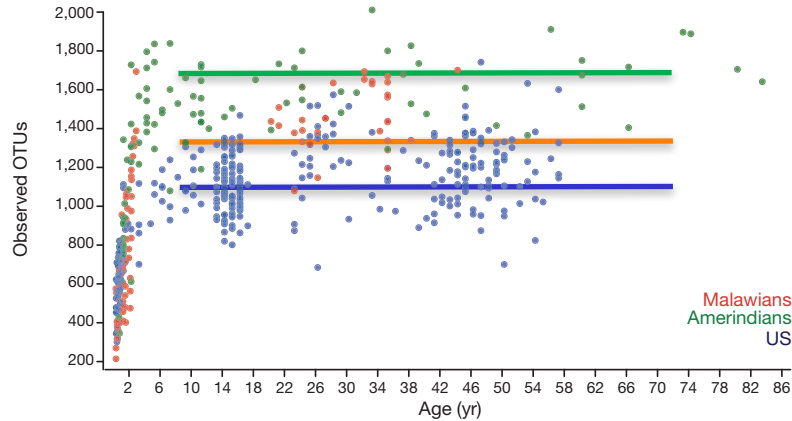
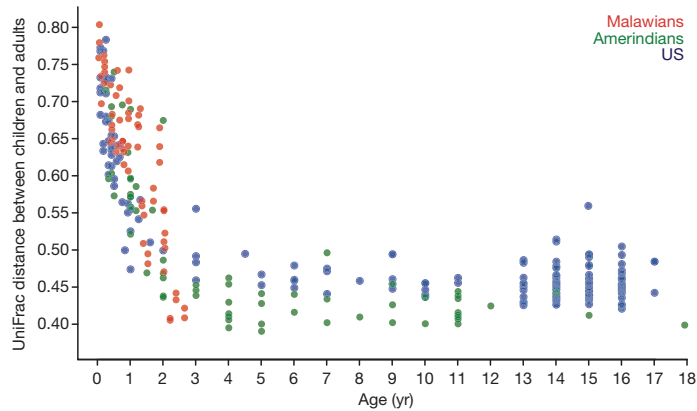
Diversité et distribution des grands groupes bactériens sont modifiées

De Filippo et al., PNAS 2010



Le microbiote intestinal de l'enfant se rapproche de celui de l'adulte, se stabilise et varie en fonction de la zone géographique

531 individus en bonne santé de 0 à 86 ans de 3 origines différentes



Yatsunenko et al, Nature 2012



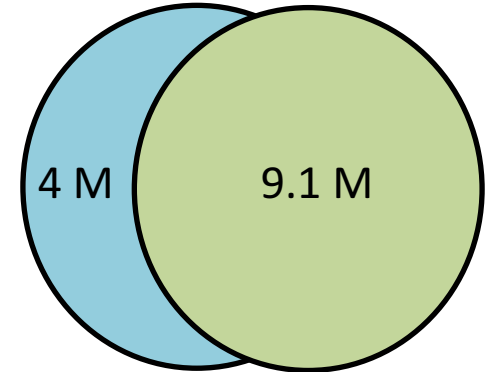
Construction d'un catalogue adapté au microbiote bébé: 13.1 M de gènes

Données non publiées:

- 90 bébés

Données publiées:

- 1 267 individus du projet MetaHit 9.9 M de gènes (Li et al., 2014)
- 5 bébés (<1,5 ans; Kurokawa et al., 2007)
- 80 bébés (< 6 ans; Yasunenko et al., 2012)
- 100 paires maman/bébé (0 à 1 an; Backhed et al., 2015)



Alvarez et al, 2018 a soumettre

Le microbiote intestinal core génome: plutôt similaire mais pas identique

57 espèces (~ 5%) trouvées dans plus de 90% des 124 individus considérés pour l'étude

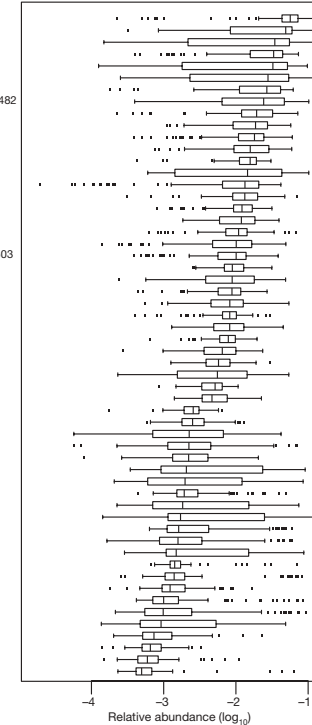
Similarité:

G nes cœur du métagénome :
~50 % des gènes individuel sont partagés par au moins 50 % des individu de la cohorte

Individualité:

G nes rares du métagénome:
G nes partagés par moins de 20 % des individus
= 2.4 million de gènes

Bacteroides uniformis
Alistipes putredinis
Parabacteroides merdae
Dorea longicatena
Ruminococcus bromii L2-63
Bacteroides caccae
Clostridium sp. SS3-1-1
Bacteroides thetaiotaomicron VPI-5482
Eubacterium hallii
Ruminococcus torques L2-14
Unknown sp. SS3-4
Ruminococcus sp. SR1-5
Faecalibacterium prausnitzii SL3-3
Ruminococcus lactaris
Collinsella aerofaciens
Dorea formicigenerans
Bacteroides vulgatus ATCC 8482
Roseburia intestinalis M50-1
Bacteroides sp. 2-1-7
Eubacterium siraeum 70-3
Parabacteroides distasonis ATCC 8503
Bacteroides sp. 9-1-42FAA
Bacteroides ovatus
Bacteroides sp. 4-3-47FAA
Bacteroides sp. 2-2-4
Eubacterium rectale M104-1
Bacteroides syzytiavolvens XB1A
Coprococcus comes SL7-1
Bacteroides sp. D1
Bacteroides sp. D4
Eubacterium ventriosum
Bacteroides dorei
Ruminococcus obeum A2-162
Subdoligranulum variabile
Bacteroides capillosus
Streptococcus thermophilus LMD-9
Clostridium leptum
Holdemania filiformis
Bacteroides stercoris
Coprococcus eutactus
Clostridium sp. M62-1
Bacteroides eggertii
Butyrivibrio crossotus
Bacteroides finegoldii
Parabacteroides johnsonii
Clostridium sp. L2-50
Clostridium nasale
Bacteroides pectinophilus
Anaerotruncus colihominis
Ruminococcus gnavus
Bacteroides intestinalis
Bacteroides fragilis 3-1-12
Clostridium asparagiforme
Enterococcus faecalis TX0104
Clostridium scindens
Blautia hansenii

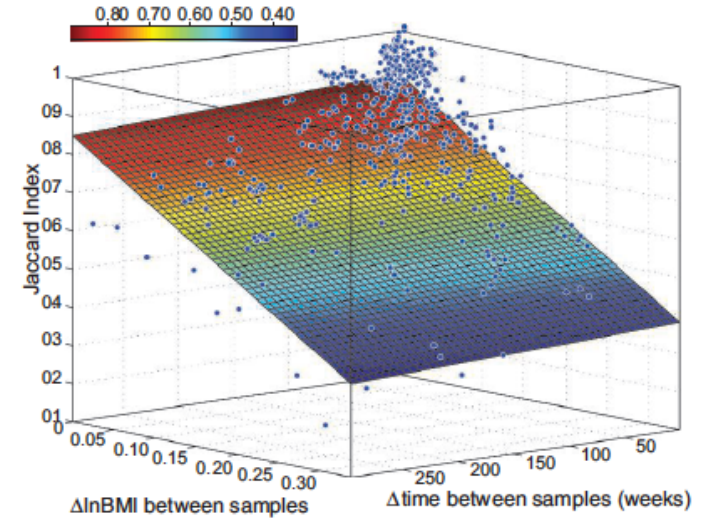
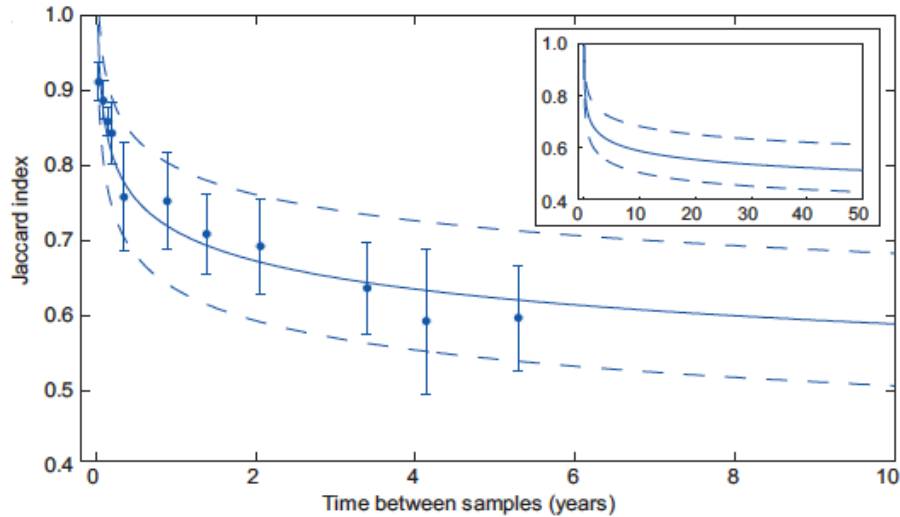


Qin et al, Nature, 2010



Le microbiote intestinal: stabilité et résilience

Microbiote intestinal (n=37) échantillonné sur 5 ans



⇒ Résilience du microbiote intestinal

La stabilité du microbiote inversement proportionnelle à la stabilité du BMI de chaque individu

Faith et al., Science 2013



Carrefours de l'innovation
agricole

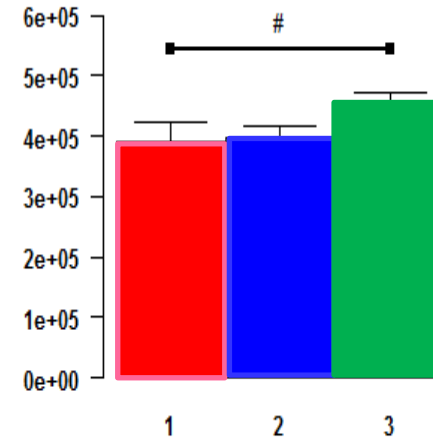


28 mars 2018

Espace de conférences | Paris

Karine Clément, ICAN,
& Danone Research

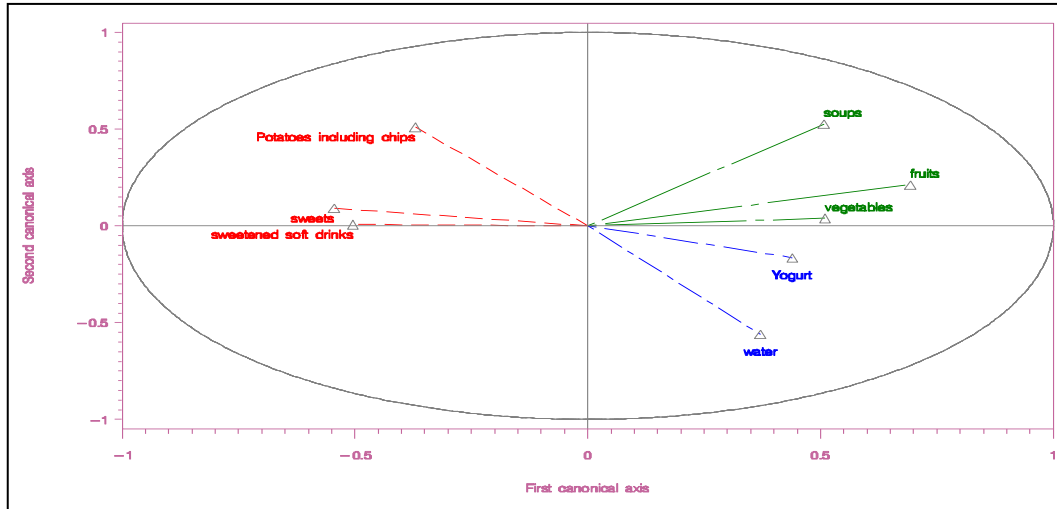
Gene richness



A un régime plus riche en fibres (cluster 3) correspond un microbiote plus diversifié

Habitudes alimentaires et diversité du microbiote

N=45 (25 à 65 ans; BMI 25 et 38 kg/m²), 3 types de prises alimentaire (cluster), pour 26 catégories d'aliments et sur la base de relevés complets de 7 jours



Kong et al, PLoS one 2014



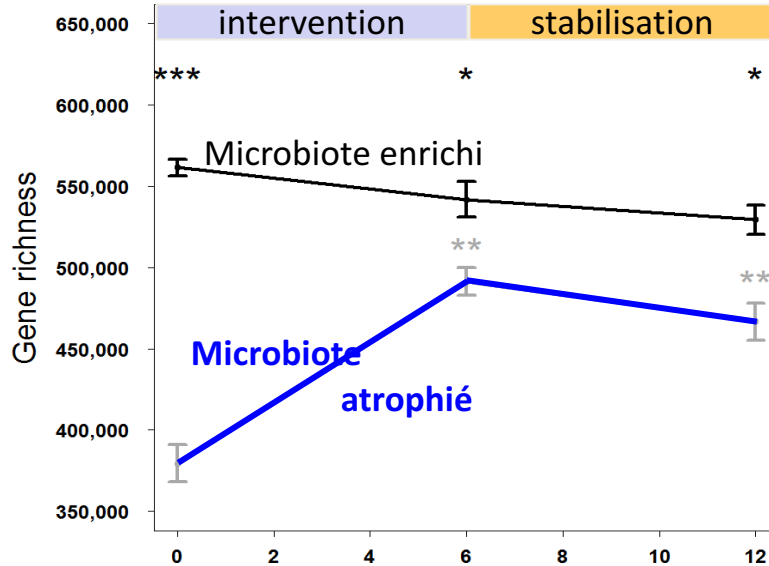
Carrefours de l'innovation
agronomique



28 mars 2018

Espace de conférences | Paris

Intervention nutritionnelle et diversité du microbiote



Intervention : apports enrichis en protéines, peu gras et enrichis en sucres à faible index glycémique, **apportant une grande diversité de fibres**

(régime KOT calibré pour apporter 1 200 à 1 500 Kcal)



Un régime riche en fibres peut diversifier un microbiote dominant atrophie

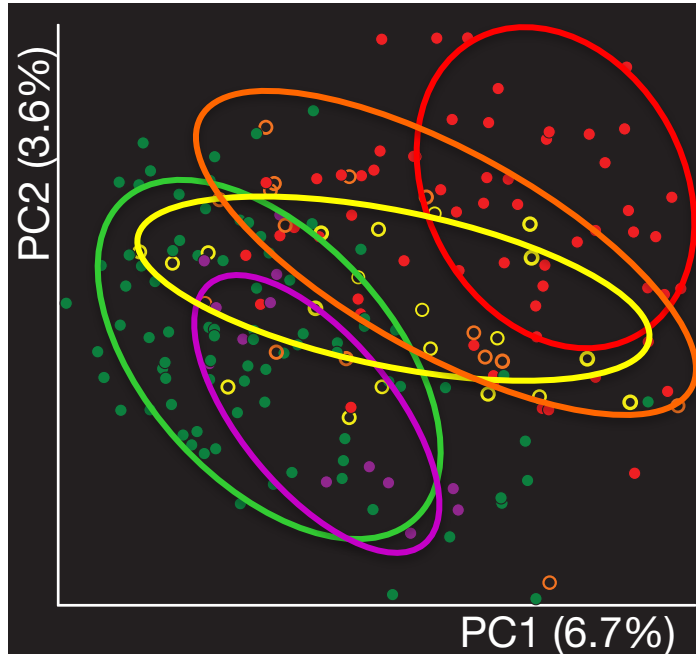
Un microbiote dominant atrophie prédit une moindre réponse au régime

Cotillard et al, Nature 2013



Qu'est ce qui impacte le microbiote intestinal chez les personnes âgées?

Projet Eldermet: 187 échantillons fécaux de sujets âgés (>65 ans) vs. 9 de sujet adultes



Code couleur par sujet:

Green: communauté;

Yellow: hospitalisation;

Orange: réhabilitation;

Red: résidence longue;

Purple: sujet jeune

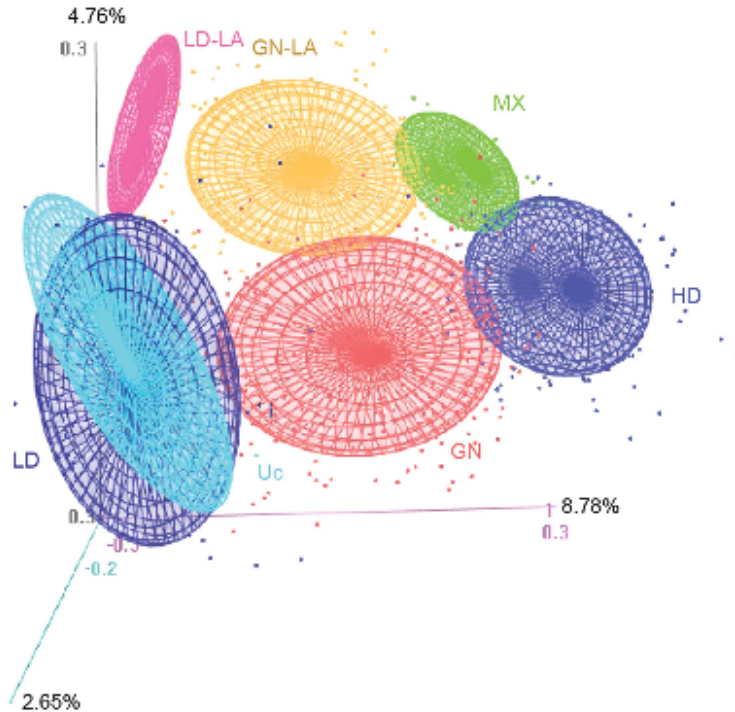
Chez les personnes âgées se sont l'**alimentation** et l'**état de santé** qui impactent la composition du microbiote intestinal

Une **faible diversité du microbiote** associée avec l'**accroissement de la fragilité** chez les personnes âgées

Claesson et al, Nature 2012



Qu'est ce qui impacte le microbiote intestinal chez les personnes âgées?



Projet Eldermet: 732 échantillons fécaux de 371 sujets âgés (>65 ans)

GN: General (n=314)

MX: Mixé (n=23)

HD: Diversité importante (n=147)

Uc: Non-associé (n=8)

LD: Diversité faible (n=60)

LD-LA: faible diversité - résidence longue (n=6)

GN-LA: General - résidence longue (n=173)

Chez les personnes âgées **un long séjour en maison de retraite** impacte la composition du microbiote intestinal particulièrement ceux dont le microbiote intestinal est le plus pauvre

Jeffrey et al, ISMEJ 2016



Evolution du microbiote intestinal chez les personnes âgées

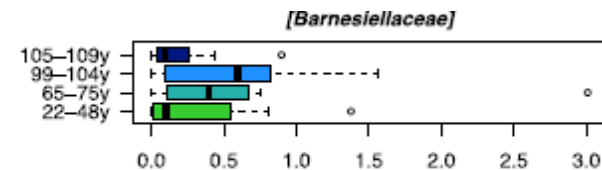
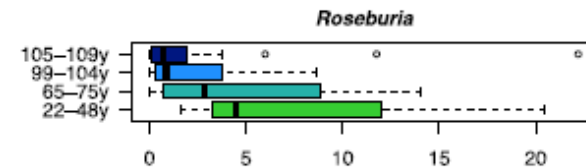
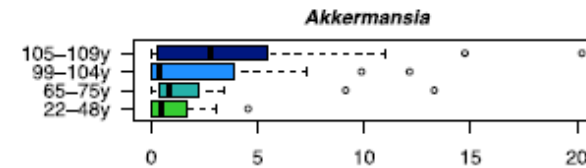
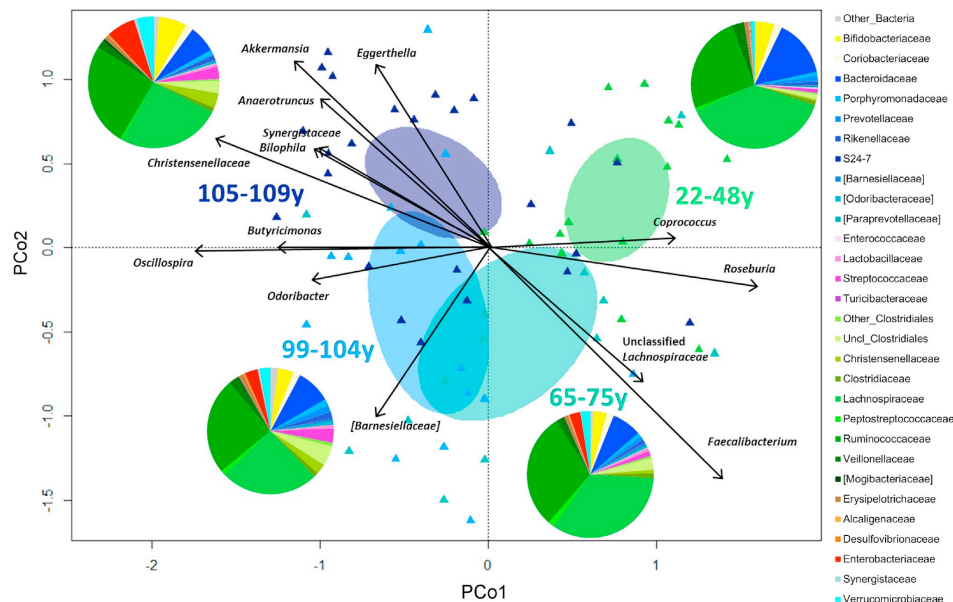
Cohorte Italienne de 69 personnes

105-109: n= 24

99-104: n=15

65-75: n=15

22-48: n=15



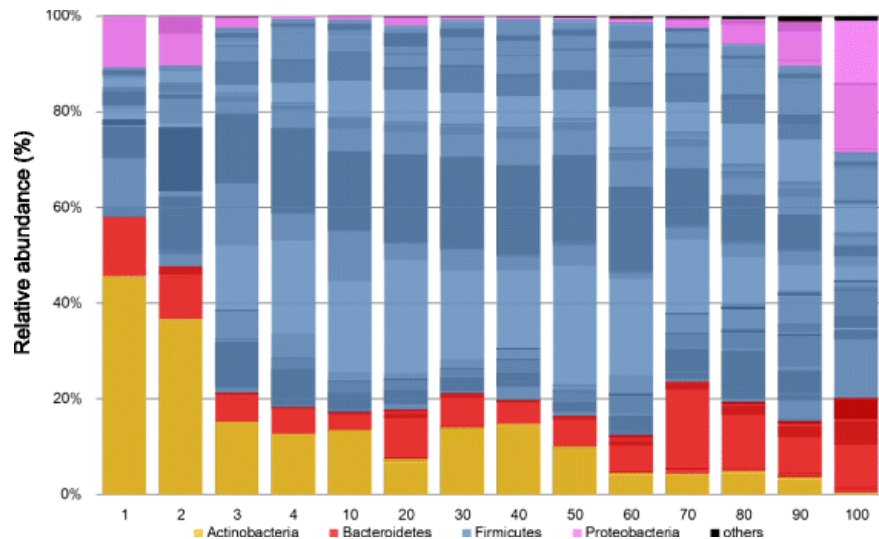
Aucune donnée sur le régime alimentaire ou la prise d'antibiotiques

Biagi et al, Cell 2016

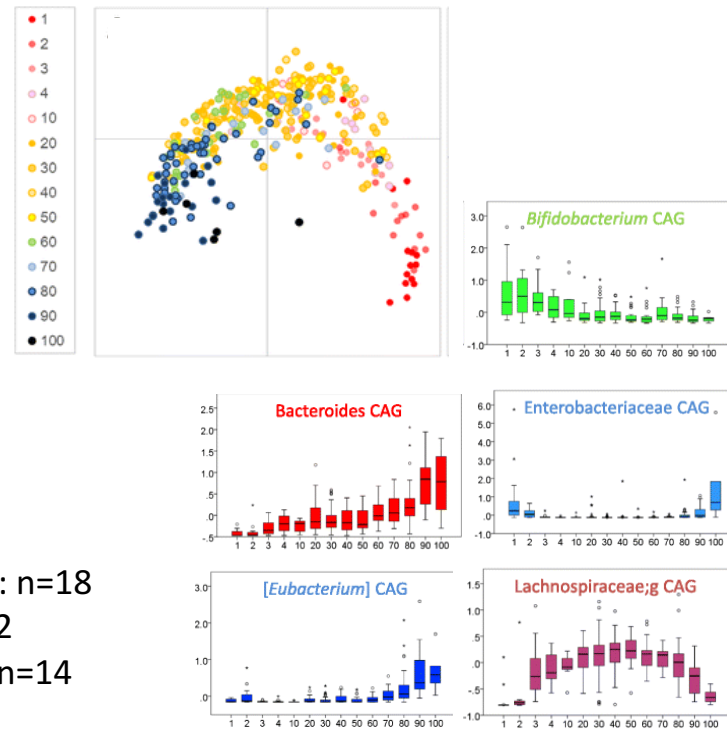


Evolution du microbiote intestinal chez les personnes âgées

Cohorte japonaise de 367 personnes



>100: n= 6
 90-99:n=19
 80-89:n=48
 70-79:n=15
 60-69:n=28
 50-59:n=25
 40-49:n=34
 30-39: n=88
 20-29:n=40
 10-19: n=10
 4-9: n=14
 Sevré à 3 ans: n=18
 Sevrage: n=12
 Pré-sevrage: n=14



Aucune donnée sur le régime alimentaire ou la prise d'antibiotiques

Odamaki et al, BMC Microbiology 2016



les microbiomes humains partagent un noyau métagénomique commun mais différent par les gènes, espèces, stratifiés par les enterotypes (écologie) et la richesse en gènes

la richesse en gène est un marqueur de santé notamment dans les maladies chroniques dont l'incidence augmente depuis les années 50

Le **microbiote humain** est stable et résilient tout au long de la vie mais connaît des changements caractéristiques en début et fin de vie

Le microbiote en baseline est un modulateur des réponses à des actifs-santé et **la nutrition** est un levier des approches personnalisées dans la prévention et en clinique



Remerciements

Hervé Blottière (FluE lab, Micalis/MetaFun, MGPs)

Equipe MetaQuant

Dusko Ehrlich
Nathalie Galleron
Benoit Quinquis
Gwenolah Annonay
Doriana Flores

Service administratif

Florence Haimet
Caroline Lion

Equipe IBS

Nicolas Pons
Emmanuelle Le Chatellier
Franck Gauthier
Magali Berland
Kevin Weiser
Mathieu Almeida
Florian Plaza-Onate
Nicolas Mazères

Equipe SAMBO

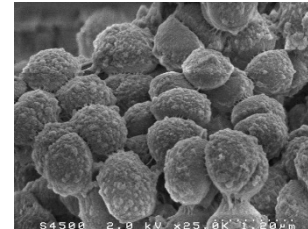
Joel Doré
Florence Levenez
Mickael Camus
Audrey Couvert

Equipe MetaFun

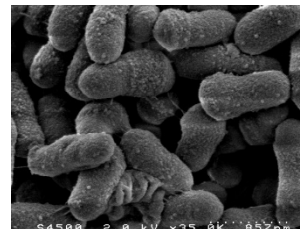
Hervé Blottière
Véronique Léjard
Parfait Evouna Mengue
Amélie Goudet



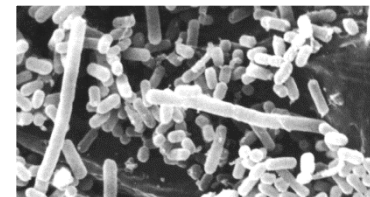
Faecalibacterium prausnitzii



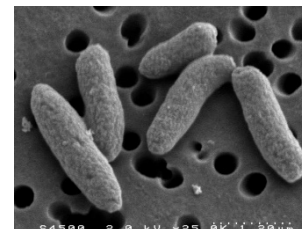
Ruminococcus spp.



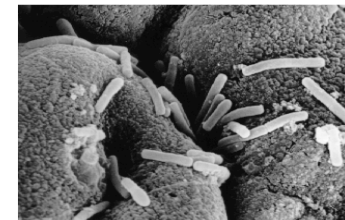
Bacteroides dorei



Lactobacillus spp.



Escherichia coli



Clostridium difficile



Questions?



Merci beaucoup pour votre attention



Carrefours de l'innovation
agricole



28 mars 2018

Espace de conférences | Paris