



## 2<sup>ème</sup> Séminaire des Doctorants & Post-doctorants De la FHU

Mardi 16 janvier 2024

09h00 à 13h00

Siège APHP - Hôpital Saint-Antoine, Paris

**Un régime hyper-lipidique ainsi que les prébiotiques impactent le microbiote des souris tout le long du tractus digestif**

Paul Taillandier

Equipe : Nutriomics (UMRS 1269)

# INTRODUCTION : microbiote intestinal et maladies métaboliques



## The gut microbiota as an environmental regulator of fat storage

Fredrik Bäckhed<sup>1,2,3</sup>, Hao Ding<sup>4,5</sup>, Ting Wang<sup>6</sup>, Lora V. Hooper<sup>1,2,3</sup>, Gou Young Koh<sup>7,8</sup>, Andrzej S. Klucznik<sup>9</sup>, and Jeffrey I. Gordon<sup>1,10,11</sup>

<sup>1</sup>Center for Genome Sciences and Departments of <sup>2</sup>Molecular Biology and Pharmacology, <sup>3</sup>Genetics, and <sup>4</sup>Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63110; <sup>5</sup>Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canada; <sup>6</sup>Biomedical Center, Department of Biological Sciences, Korea Advanced Institute of Science and Technology, Daejeon, 305-701, Republic of Korea; and <sup>7</sup>Department of Medical Genetics and Microbiology, University of Toronto, Toronto, ON, Canada M5S 1A8

Contributed by Jeffrey I. Gordon, September 24, 2004

RESEARCH ARTICLE



## Gut Microbiota from Twins Discordant for Obesity Modulate Metabolism in Mice


VANESSA K. RIDAURA, JEREMIAH J. FAITH, FEDERICO E. REY, JIYE CHENG, ALEXIS E. DUNCAN, ANDREW L. KAU, NICHOLAS W. GRIFFIN, VINCENT LOMBARD,

BERNARD HENRISSAT, [...], AND JEFFREY I. GORDON +15 authors [Authors Info & Affiliations](#)

SCIENCE · 6 Sep 2013 · Vol. 341

Review Article | [Published: 12 April 2019](#)

## Gut microbiota: a new path to treat obesity

[Giovanna Muscogiuri](#) , [Elena Cantone](#), [Sara Cassarano](#), [Dario Tuccinardi](#), [Luigi Barrea](#), [Silvia Savastano](#) & [Annamaria Colao](#) on behalf of the Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) group

[International Journal of Obesity Supplements](#) **9**, 10–19 (2019) | [Cite this article](#)

8896 Accesses | 200 Citations | 187 Altmetric | [Metrics](#)

Boulangé *et al. Genome Medicine* (2016) 8:42  
DOI 10.1186/s13073-016-0303-2

REVIEW

Open Access

## Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease

Claire L. Boulangé<sup>1</sup>, Ana Luisa Neves<sup>2</sup>, Julien Chilloux<sup>2</sup>, Jeremy K. Nicholson<sup>1,2\*</sup>

Recent advances in basic science

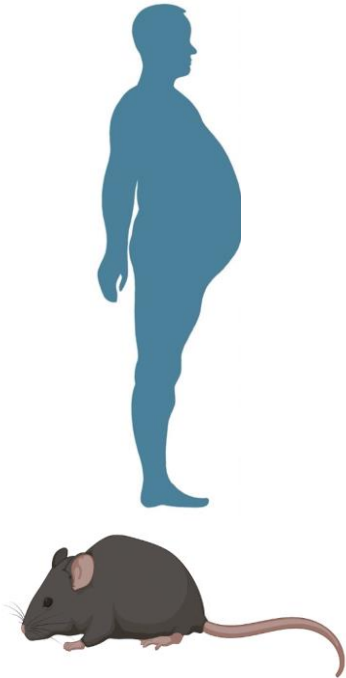


## Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders

Allison Agus<sup>1,2</sup>, Karine Clément<sup>2,3</sup>, Harry Sokol  <sup>2,4</sup>

# INTRODUCTION : microbiote intestinal et maladies métaboliques

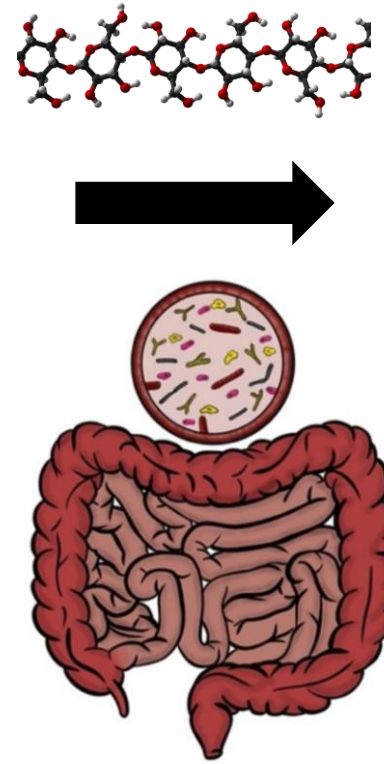
## Obésité/DT2



- ↓ Diversité microbienne
- ↑ Résistance à l'insuline
- ↑ Perméabilité intestinale
- ↑ Inflammation
- ↑ Adiposité
- ...

*F Backhed et al., PNAS. 2004*  
*Turnbaugh, P et al., Nature. 2006*  
*Le Chatelier et al., Nature. 2013*

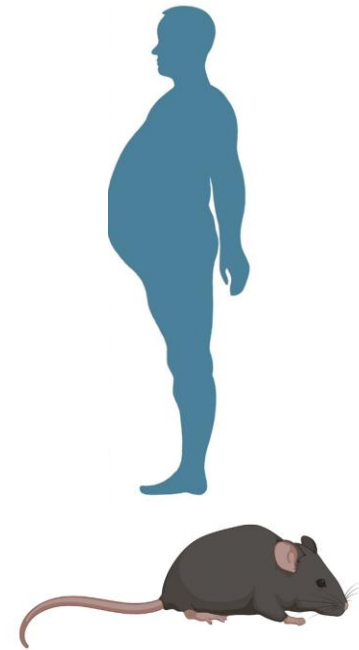
## Administration de prébiotiques (FOS/Inuline...)



- ↑ Diversité microbienne
- ↓ Résistance à l'insuline
- ↓ Perméabilité intestinale
- ↓ Inflammation
- ↓ Adiposité
- ...

*He M et al., Cell Biosci. 2017*  
*Everard, A et al., ISME J. 2014*

## Obésité/DT2 traités avec prébiotiques



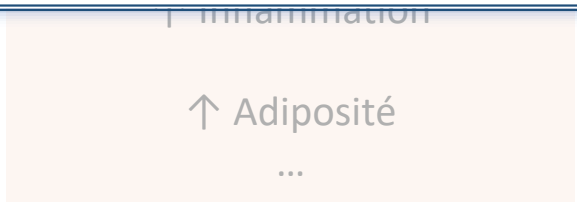
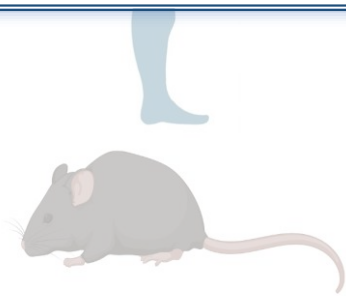
FOS : Fructo-oligosaccharides

Obésité/DT2

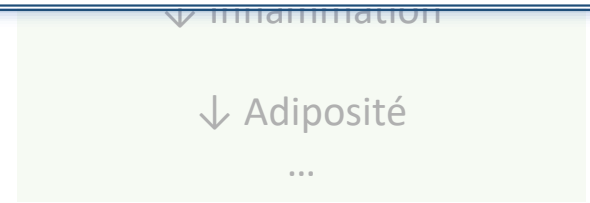
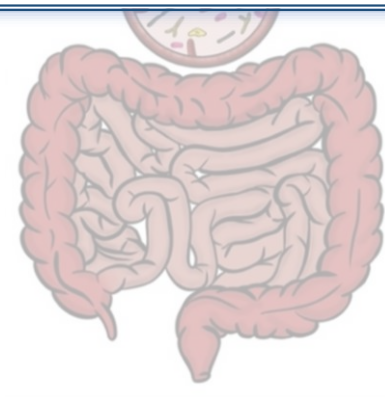
Administration de prébiotiques  
(FOS/Inuline...)

Obésité/DT2 traités

**Prébiotiques : poly- ou oligosaccharides non digestibles qui ont un effet bénéfique sur l'hôte en stimulant sélectivement la croissance et/ou l'activité de micro-organismes spécifiques du microbiote intestinal**



*F Backhed et al., PNAS. 2004*  
*Turnbaugh, P et al., Nature. 2006*  
*Le Chatelier et al., Nature. 2013*



*He M et al., Cell Biosci. 2017*  
*Everard, A et al., ISME J. 2014*

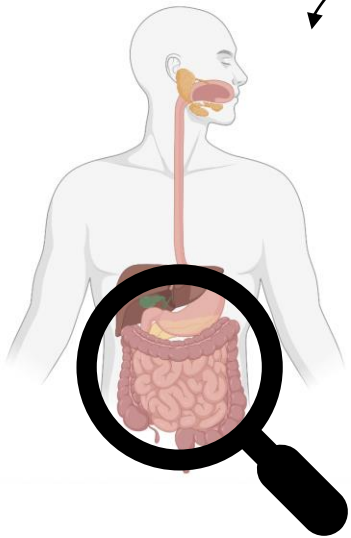


FOS : Fructo-oligosaccharide

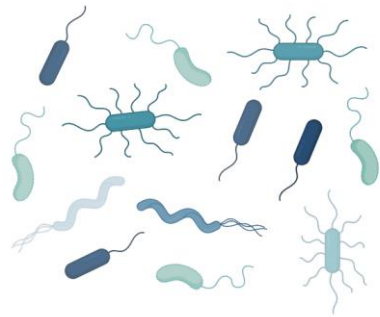


# INTRODUCTION : prébiotiques et maladies métaboliques

Administration de prébiotiques  
(FOS/Inuline...)



Analyses  
métagénomiques



↑ *Lactobacillus* sp.  
↑ *Bifidobacteries* sp.  
↑ *Akkermansia muciniphila*  
...



↑ Acides gras à chaîne courte  
(Butyrate ...)

Effets physiologiques à  
distance

*Tissus adipeux*



↑ Thermogénèse

*Cerveau*

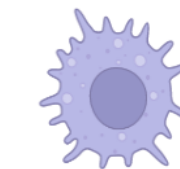


↑ Satiété

*Pancréas*



↑ Sécrétion  
insuline



↓ Inflammation

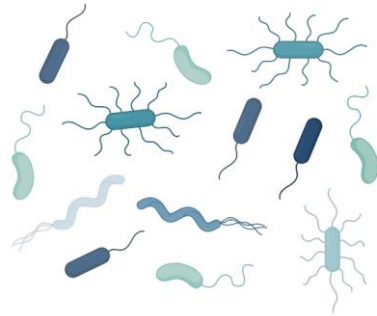
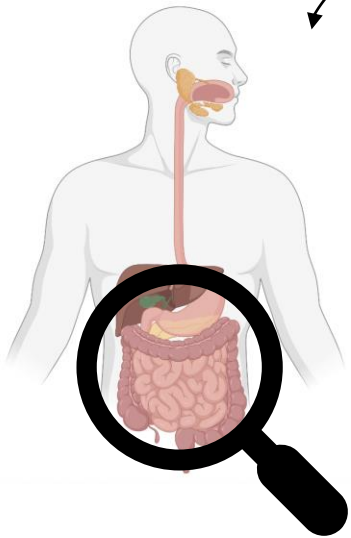


# INTRODUCTION : étude de la composition du microbiote intestinal



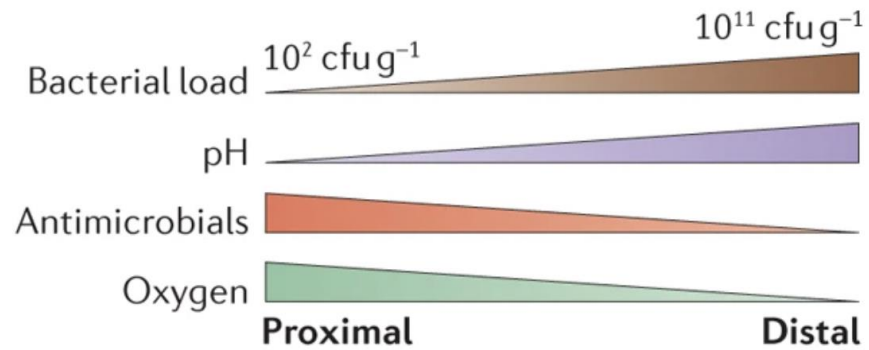
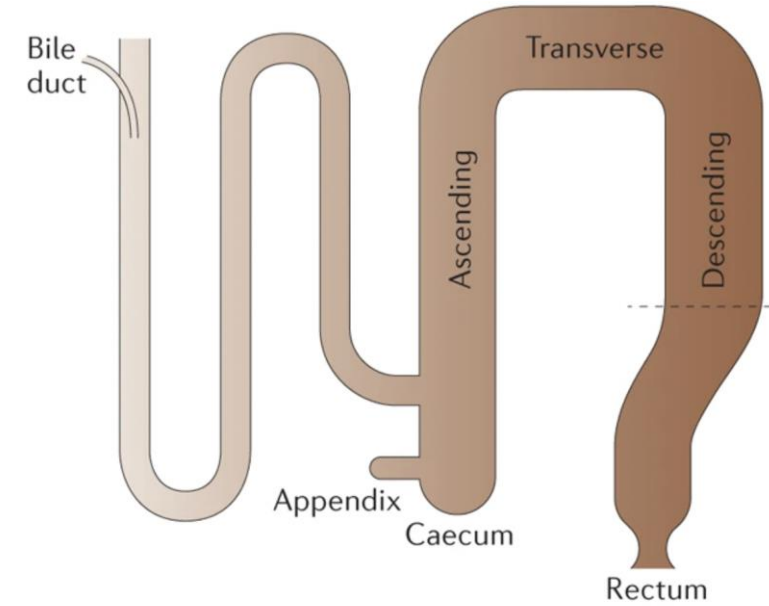
Administration de prébiotiques  
(FOS/Inuline...)

Analyses  
métagénomiques



- ↑ *Lactobacillus* sp.
- ↑ *Bifidobacteries* sp.
- ↑ *Akkermansia muciniphila*

...



**Microbiote fécal ≠ microbiote intestinal**



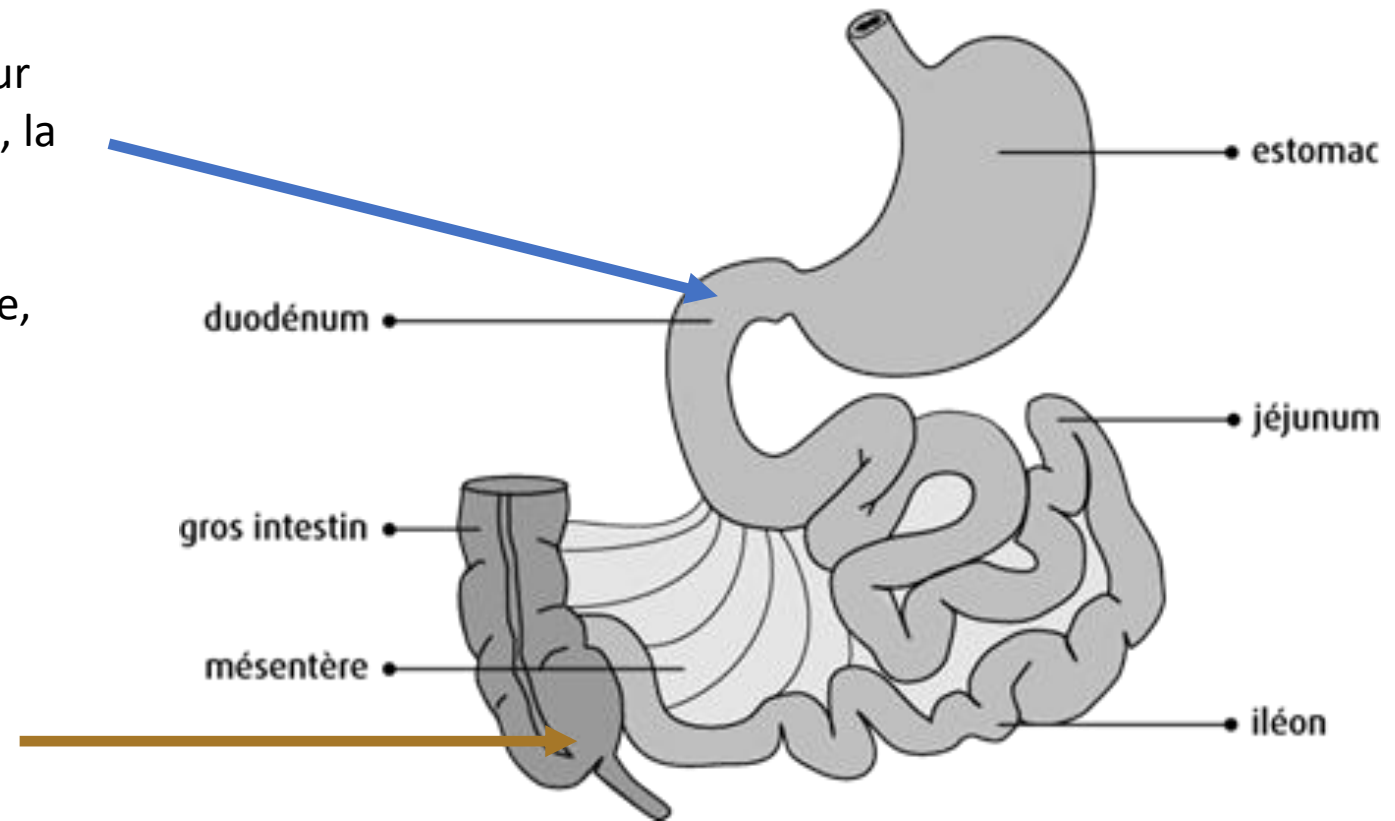
# INTRODUCTION : étude de la composition du microbiote intestinal

## Fonctions métaboliques de l'intestin grêle proximal :

- Digestion, détection et absorption des nutriments
- Activation de voies métaboliques ayant un impact sur la dépense énergétique, la thermogenèse, la satiété, la ou encore la prise alimentaire
- Site important de signalisation neuroendocrine :
  - Régulation de l'appétit et de la prise alimentaire, production d'entérohormones (GLP-1, CCK,...)
  - Régulation de l'homéostasie glucidique (SGLT)

## Fonctions métaboliques du côlon :

- Absorption des électrolytes, absorption passive des acides biliaires secondaires
- Fermentation des polysaccharides



→ Rôle majeur de l'intestin grêle proximal dans plusieurs fonctions métaboliques

## DESIGN EXPERIMENTAL



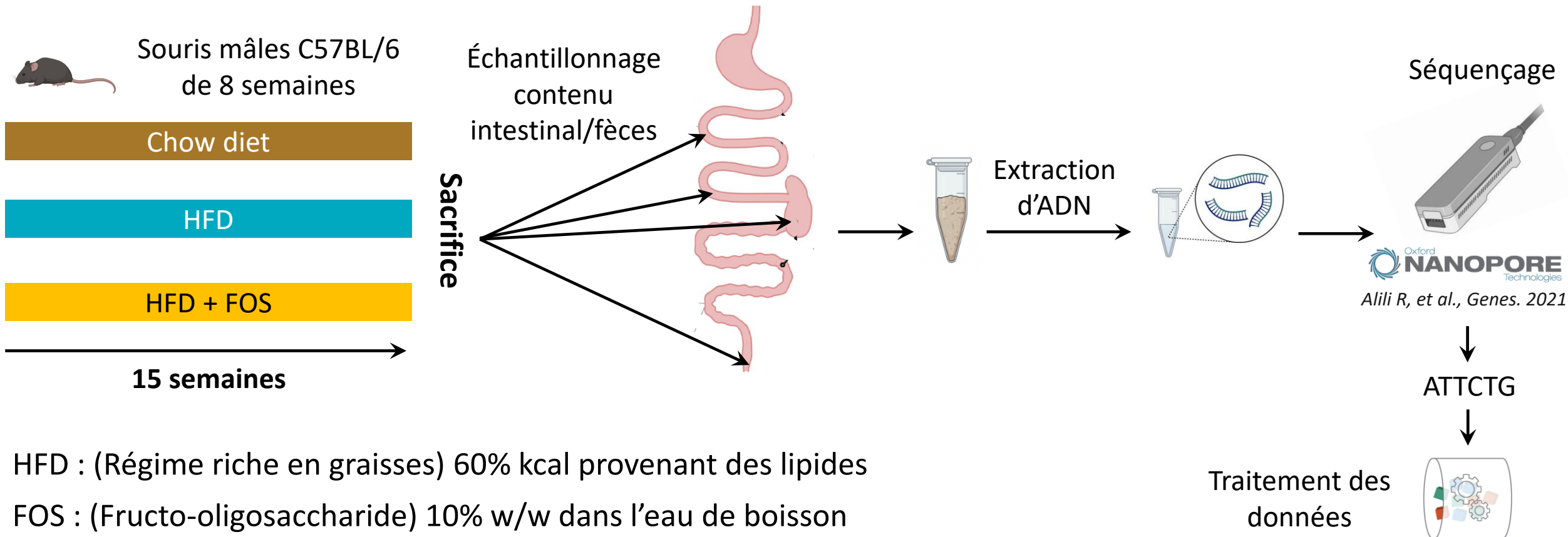
Hypothèse : le microbiote de l'intestin grêle est également affecté par l'alimentation et les prébiotiques avec des conséquences sur le métabolisme de l'hôte



# DESIGN EXPERIMENTAL

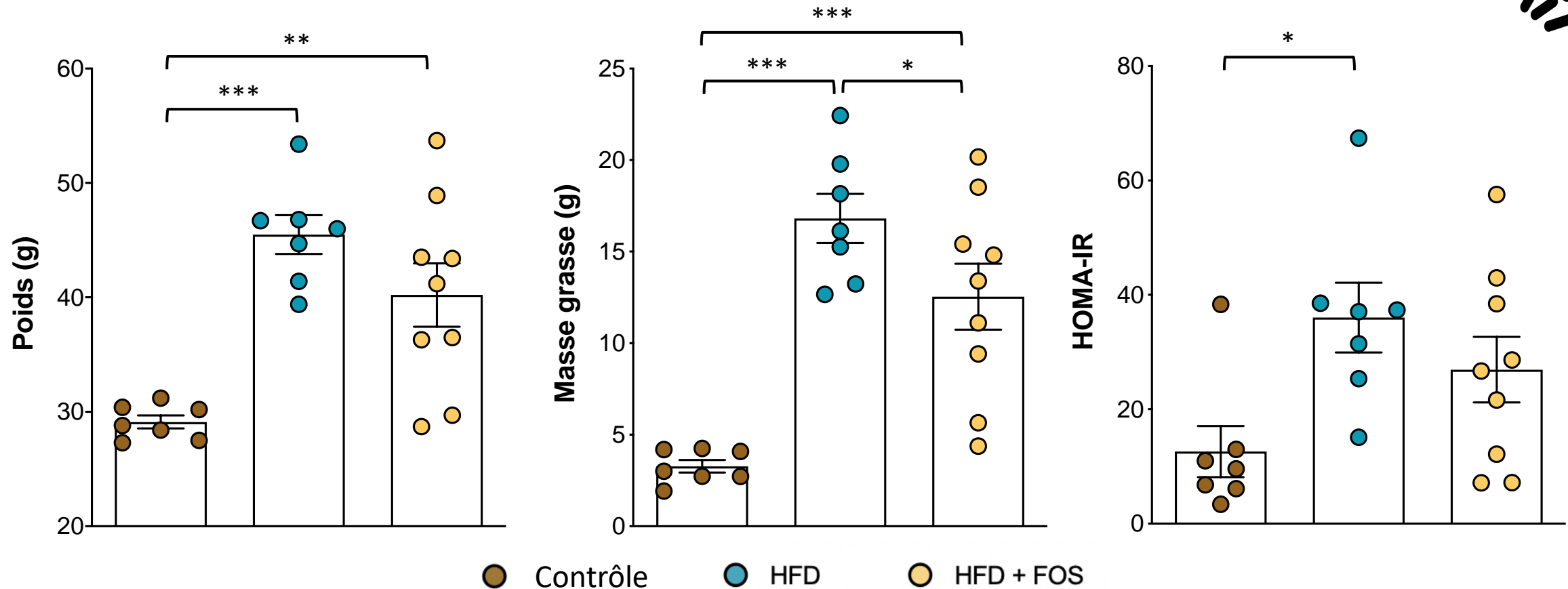


Hypothèse : le microbiote de l'intestin grêle est également affecté par l'alimentation et les prébiotiques avec des conséquences sur le métabolisme de l'hôte





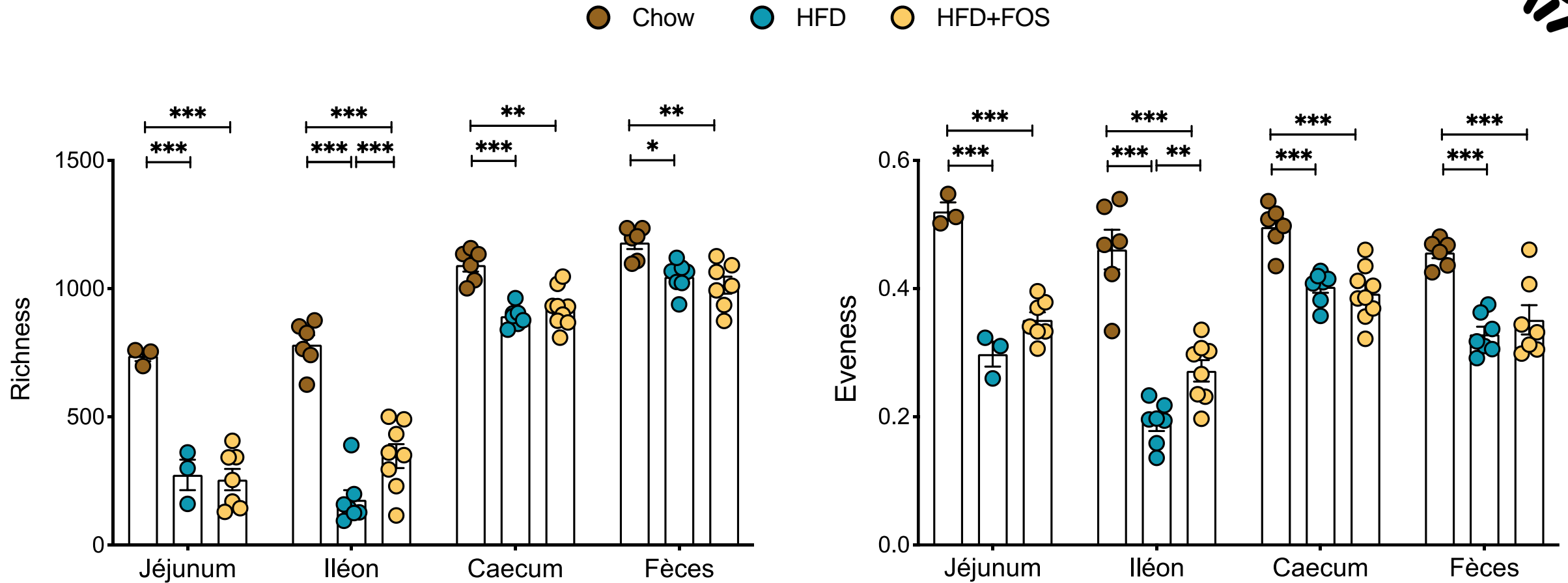
# RESULTATS : phénotype pondéral et métabolisme glucidique des souris



→ Le FOS tend à limiter la prise de poids corporel et de masse grasse induites par le régime riche en graisse ainsi que le développement de la résistance à l'insuline.



# RESULTATS : impact du régime et du FOS sur la diversité bactérienne

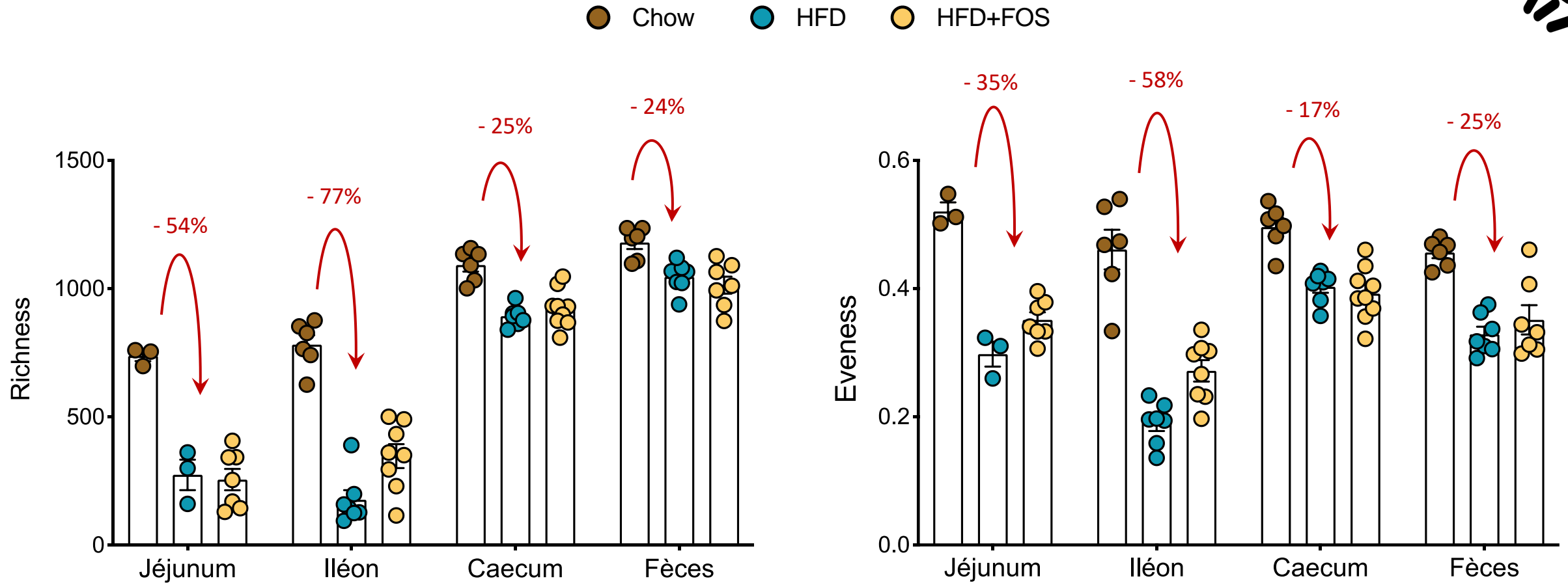


→ Le HFD diminue significativement la diversité bactérienne tout le long du tractus digestif

→ Le FOS la restaure partiellement dans l'iléon



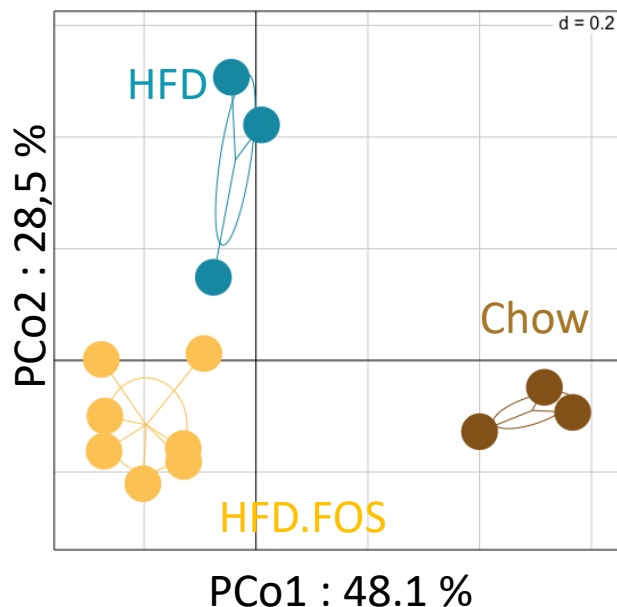
# RESULTATS : impact du régime et du FOS sur la diversité bactérienne



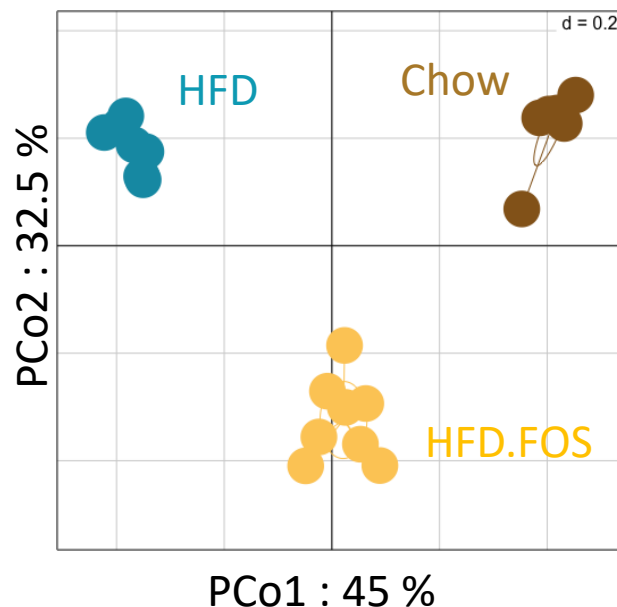
→ La réduction de l' $\alpha$ -diversité induite par le HFD est plus importante dans l'intestin grêle que dans le cæcum et les fèces

# RESULTATS : impact du régime et des prébiotiques sur la structure globale de l'écosystème bactérien

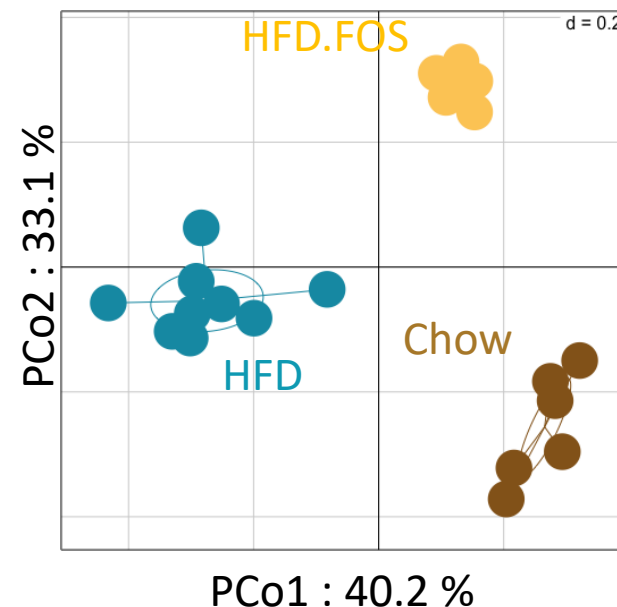
## Jéjunum



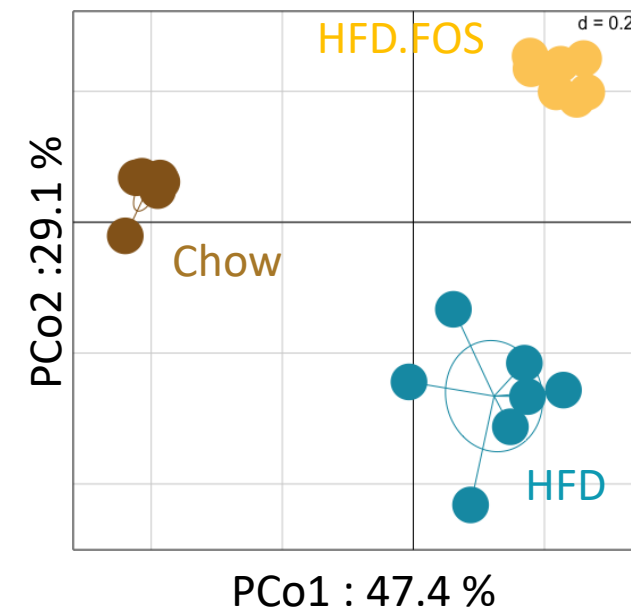
## Iléon



## Caecum



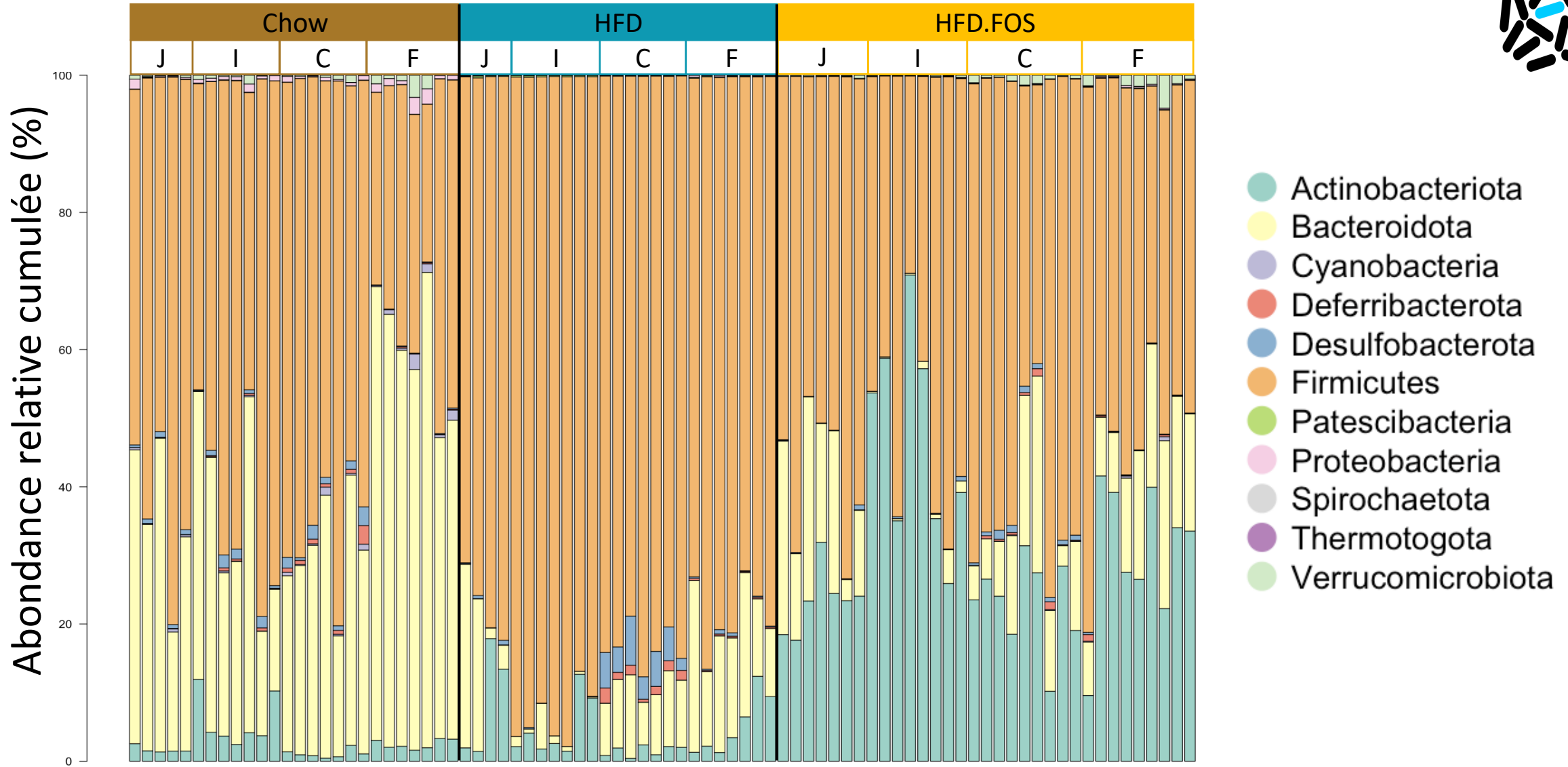
## Fèces



Analyse en coordonnées principales représentant la dissimilarité compositionnelle (Bray-Curtis) entre échantillons.

→ Le régime a un impact majeur sur la composition globale du microbiote tout le long du tractus digestif des souris

# RESULTATS : abondance relative des phyla le long du tractus digestif

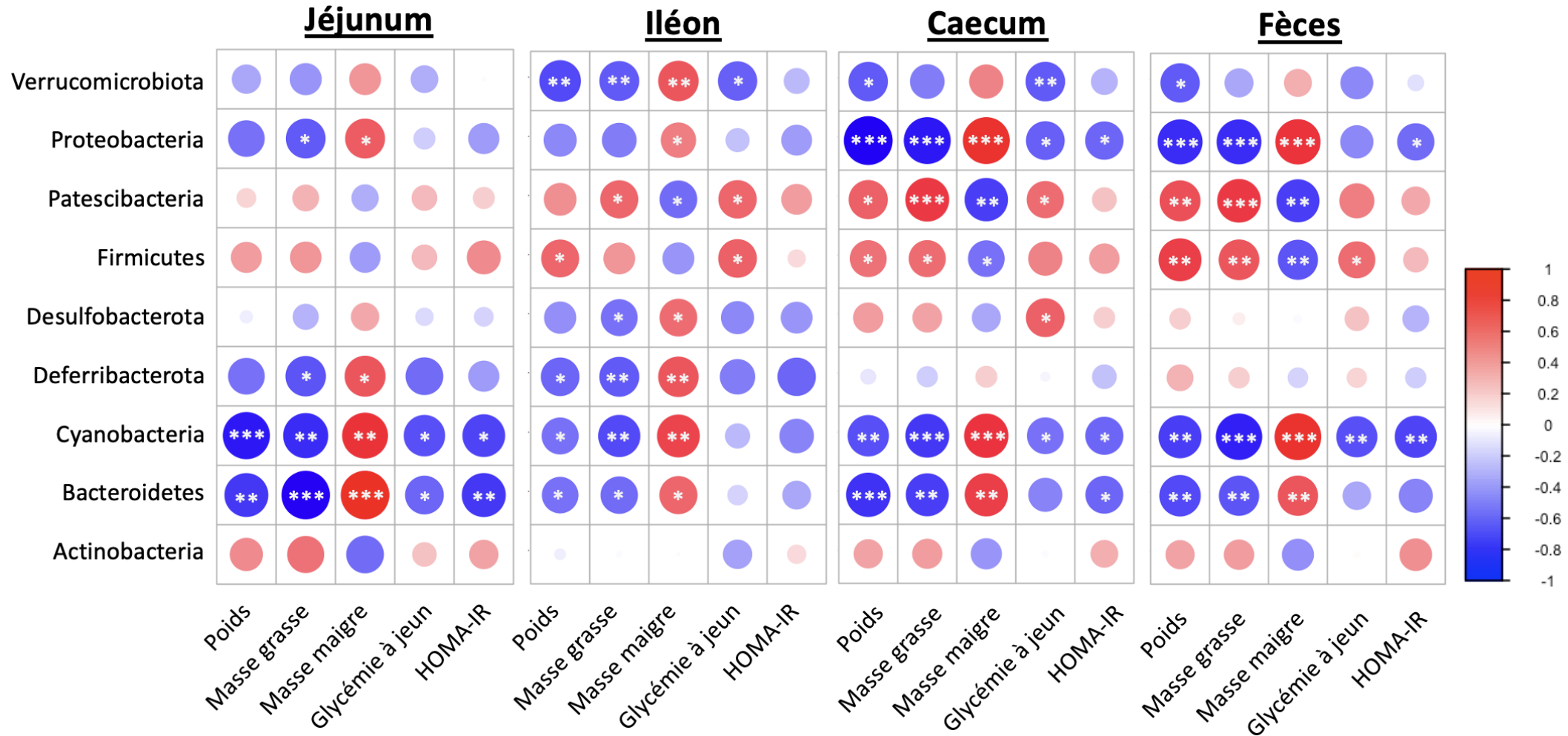


→ Rapport Firmicutes/Bacteroidetes augmenté chez les souris sous HFD

→ Augmentation des Actinobactéries chez les souris traitées avec du FOS

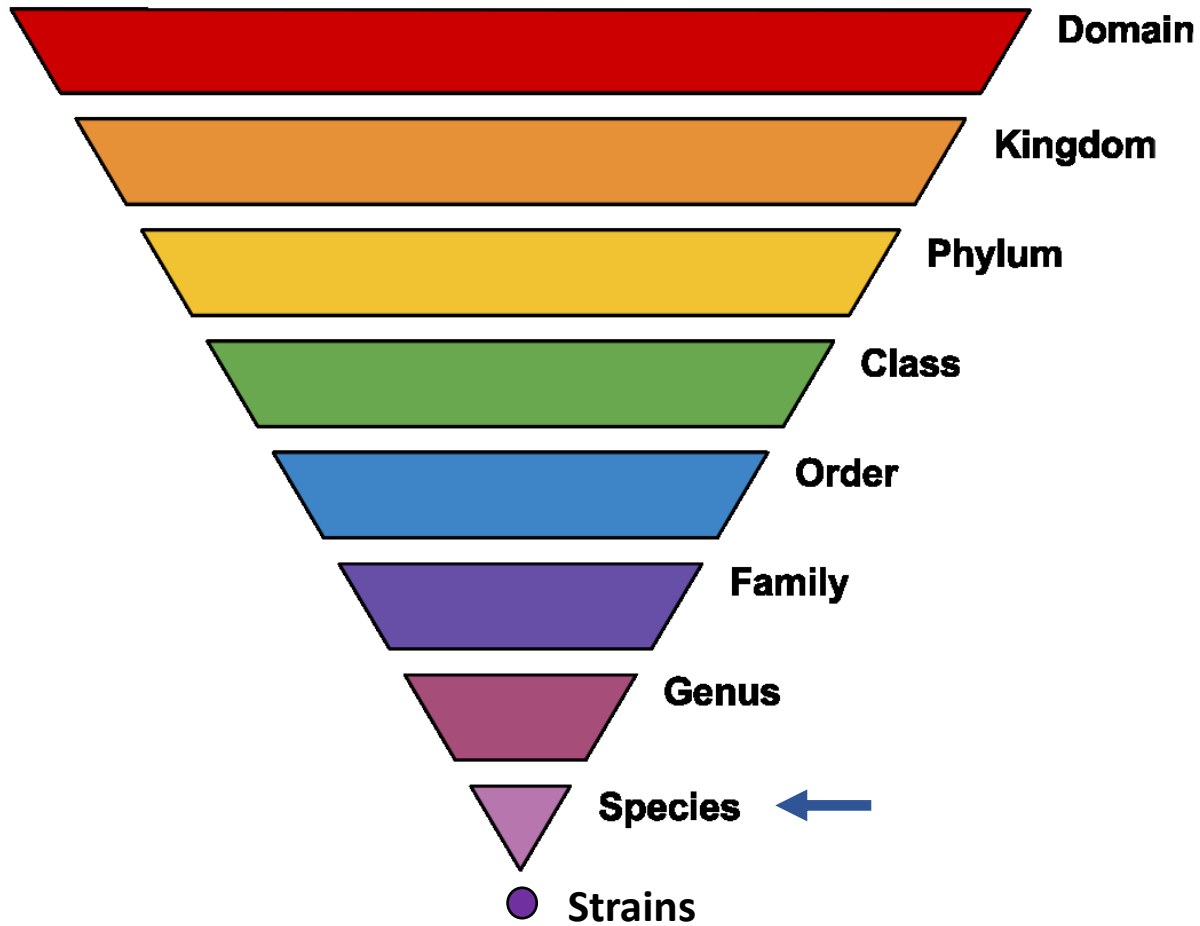


# RESULTATS : corrélation entre phyla et variables métaboliques



→ Les corrélations entre les principaux phyla et les variables métaboliques suivent des tendances similaires tout le long du tractus digestif et dans les fèces

# Classification taxonomique

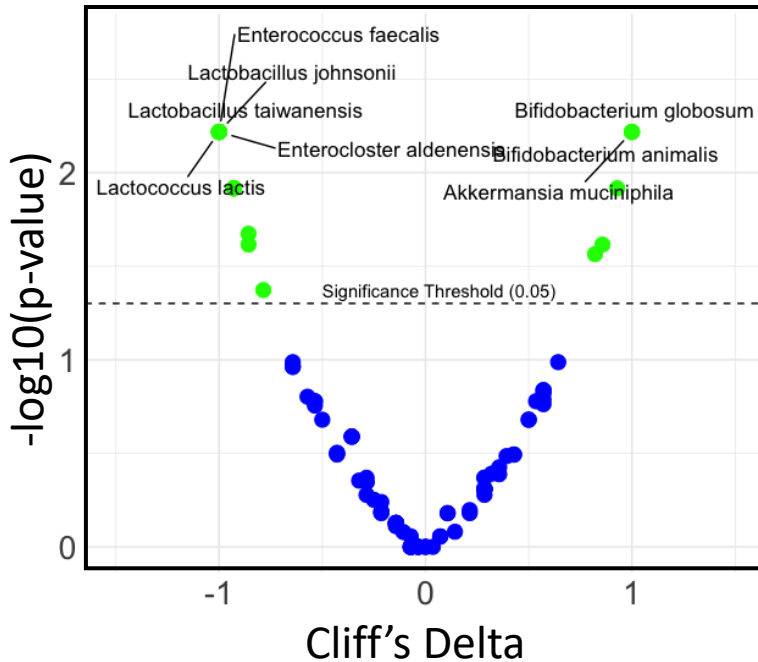


Quelles sont les espèces  
bactériennes augmentées par le FOS  
au niveau de l'intestin grêle et des  
fèces ?



# RESULTATS : espèces bactériennes augmentées par le FOS

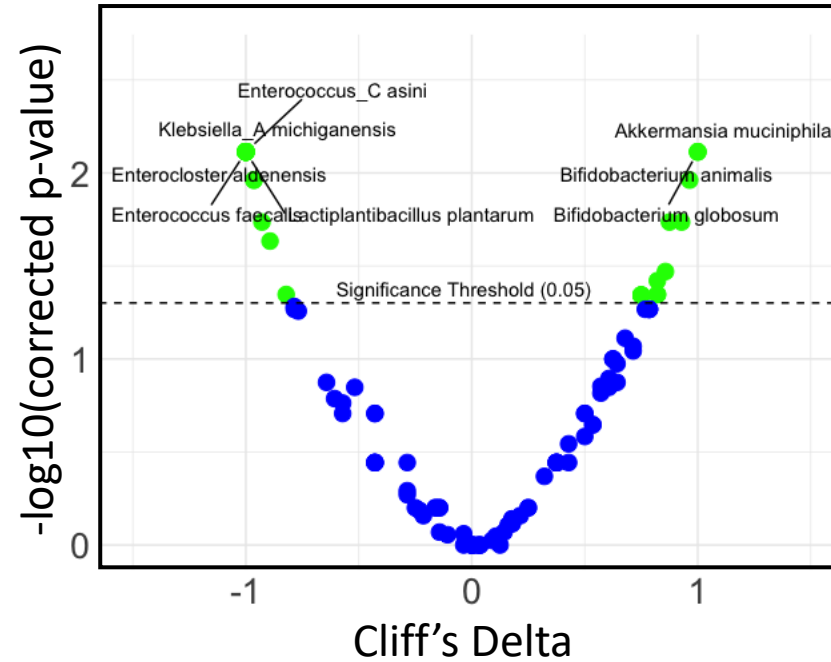
## Jéjunum



HFD

HFD.FOS

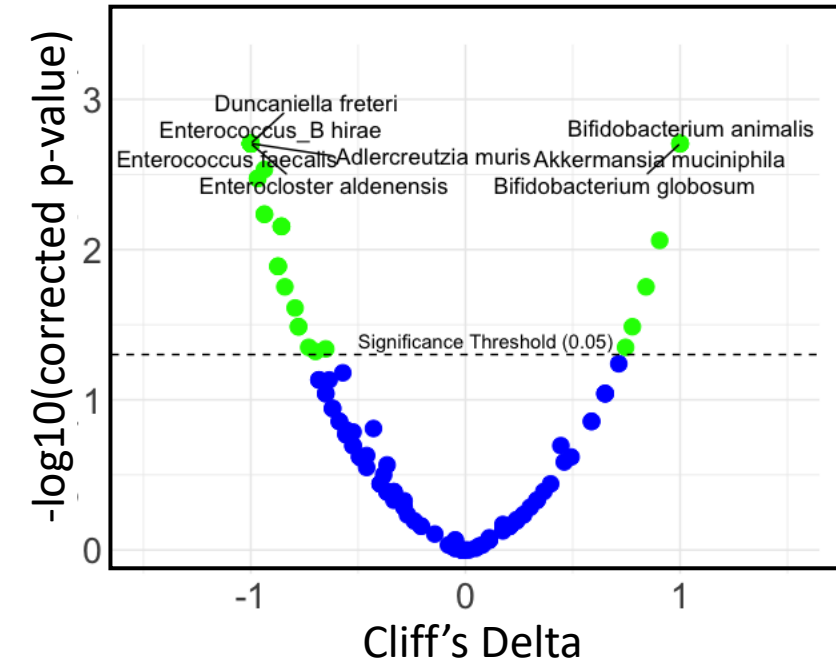
## Iléon



HFD

HFD.FOS

## Fèces



HFD

HFD.FOS

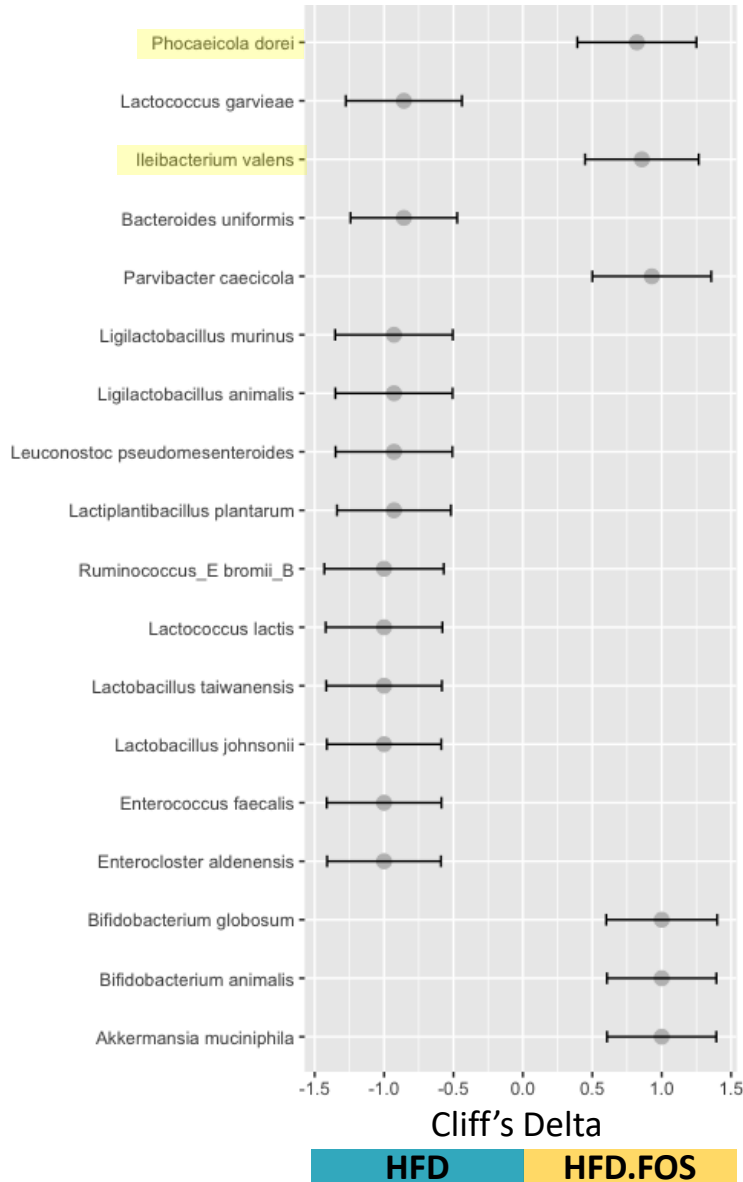
Analyse de la taille d'effet (Cliff's delta) entre les espèces bactériennes et les régimes dans le jéjunum, l'iléon et les fèces.

→ *B. animalis*, *A. muciniphila* et *B. globosum* sont les espèces les plus significativement augmentées dans l'intestin grêle et les fèces par les prébiotiques.

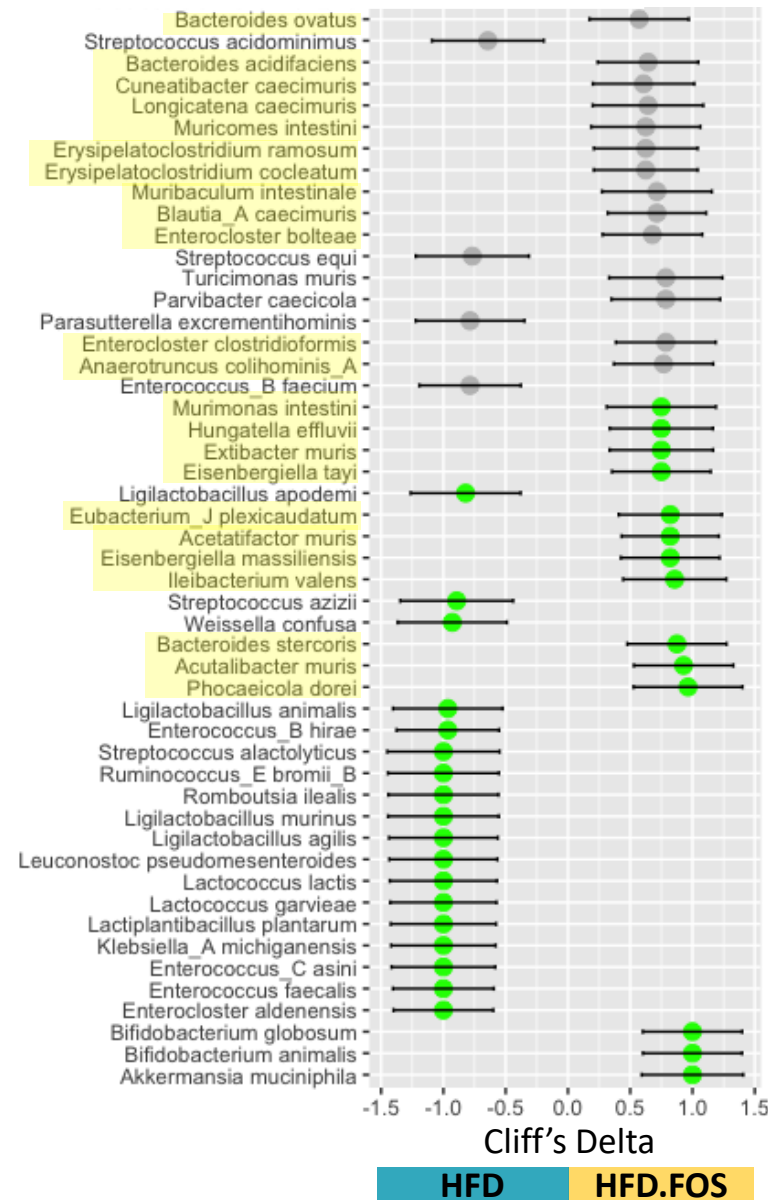
# RESULTATS : espèces bactériennes augmentées par le FOS au niveau du grêle



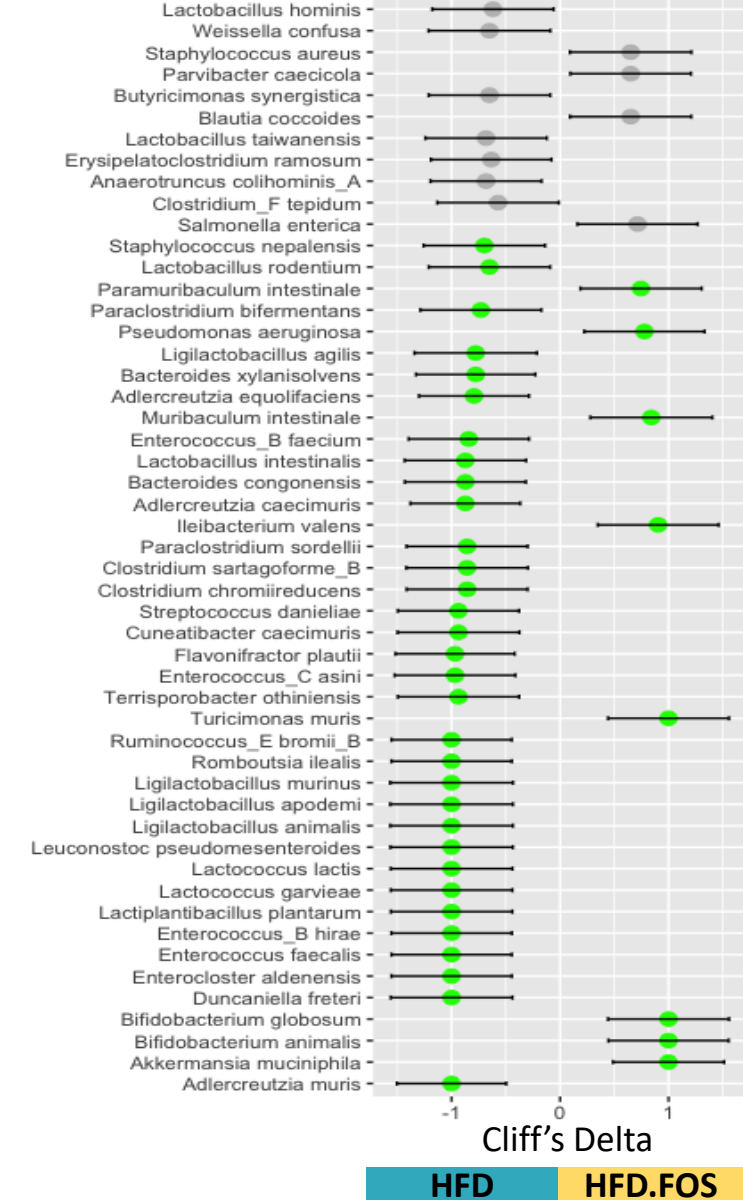
## Jéjunum



## Iléon



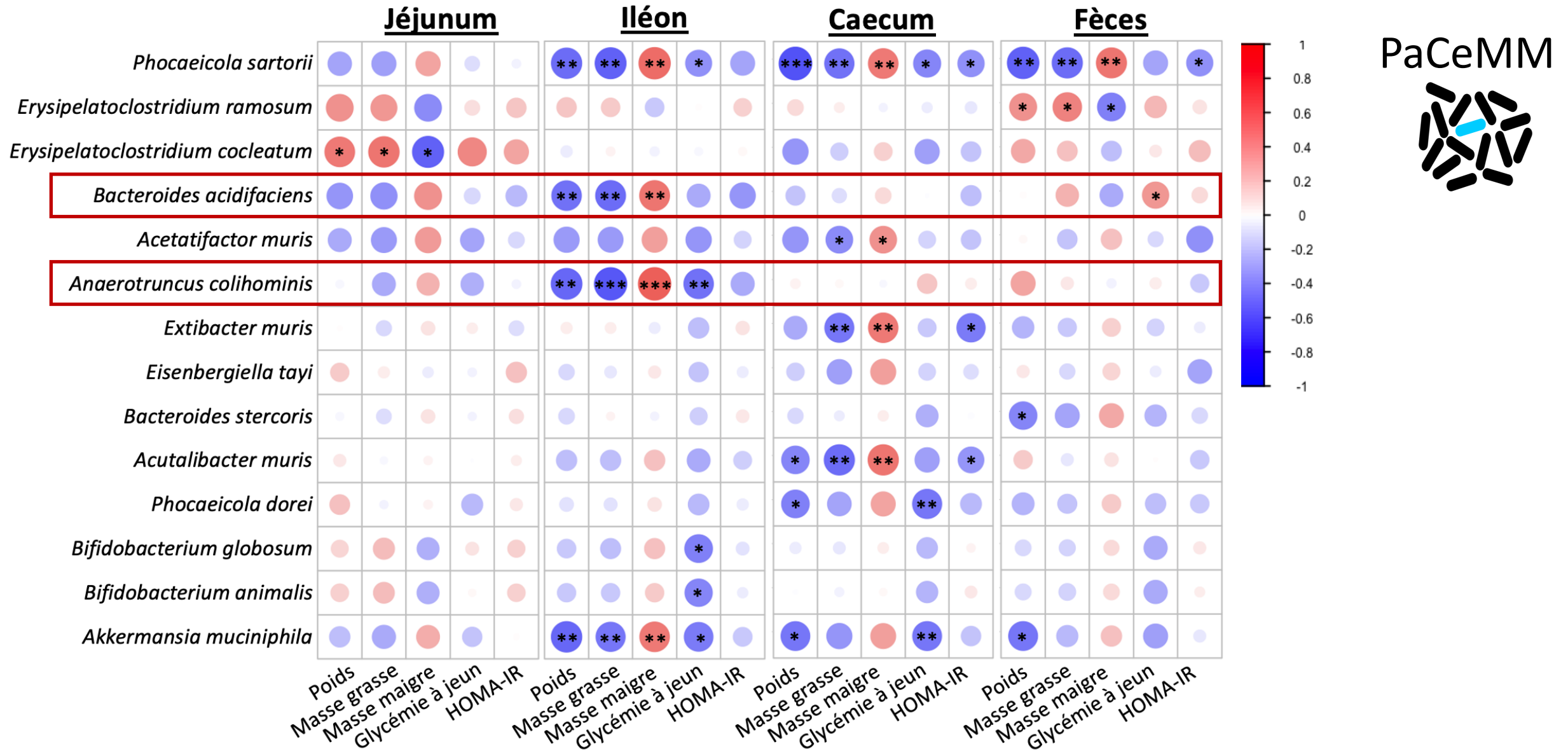
## Fèces



● p-value < 0,05

● p-value corrigée < 0,05

# RESULTATS : corrélation entre espèces bactériennes et variables métaboliques



n = 16 à 23 par groupe. Rho de Spearman. \* p < 0,05 ; \*\* p < 0,01 ; \*\*\* p < 0,001



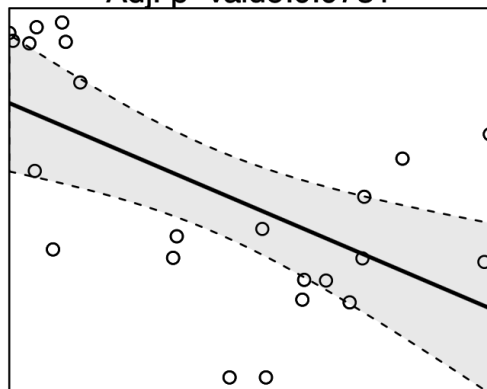
## Contenu iléal

n=23

**Bacteroides acidifaciens**

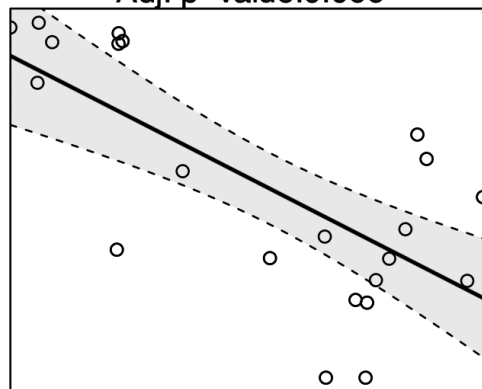
### Poids

Spearman's rho: -0.5486  
P-value: 0.0067  
Adj. p-value: 0.0731



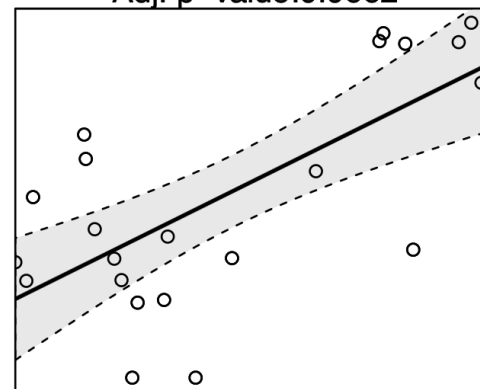
### Masse grasse (%)

Spearman's rho: -0.5624  
P-value: 0.0052  
Adj. p-value: 0.066



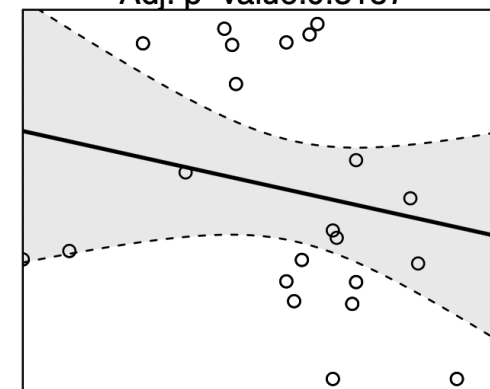
### Masse maigre (%)

Spearman's rho: 0.5614  
P-value: 0.0053  
Adj. p-value: 0.0662



### Glycémie à jeun

Spearman's rho: -0.3286  
P-value: 0.1258  
Adj. p-value: 0.3157

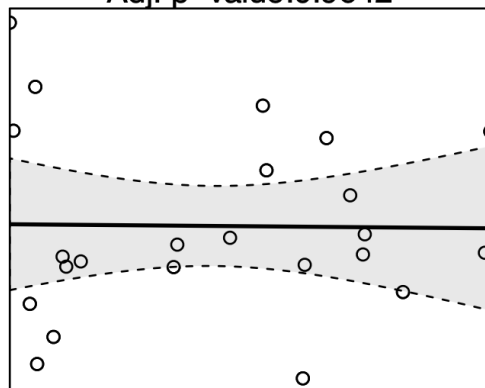


## Fèces

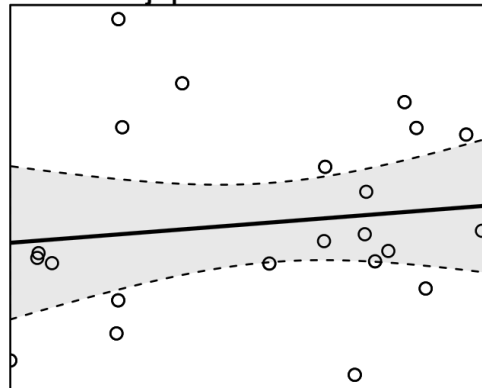
n=23

**Bacteroides acidifaciens**

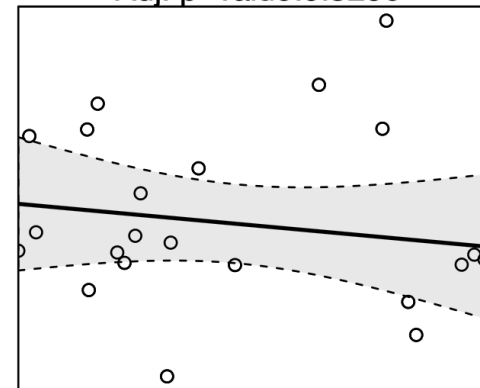
Spearman's rho: 0.0198  
P-value: 0.9287  
Adj. p-value: 0.9642



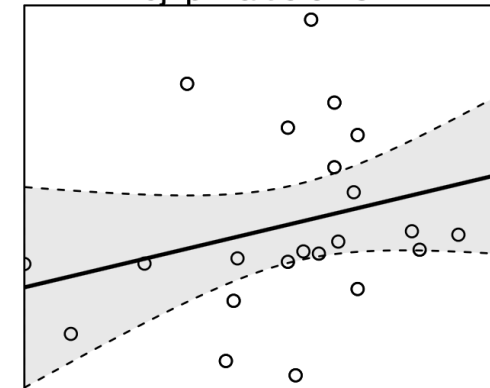
Spearman's rho: 0.3142  
P-value: 0.1442  
Adj. p-value: 0.3502



Spearman's rho: -0.3251  
P-value: 0.1301  
Adj. p-value: 0.3296



Spearman's rho: 0.4297  
P-value: 0.0407  
Adj. p-value: 0.1547



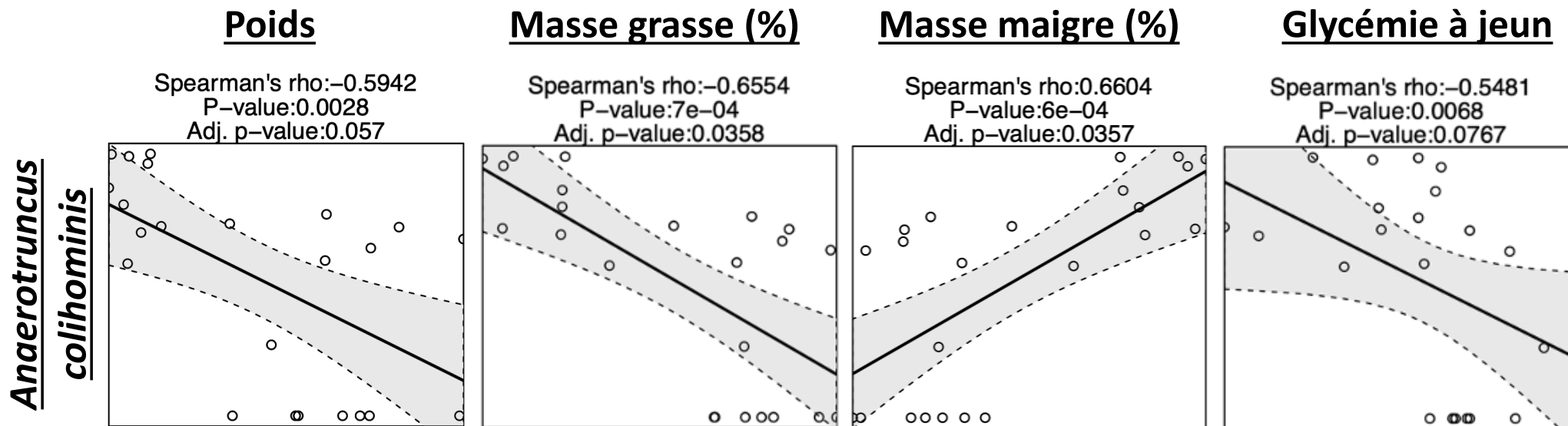
→ Corrélations significatives entre *B. acidifaciens* et certaines variables métaboliques **uniquement** dans l'intestin grêle





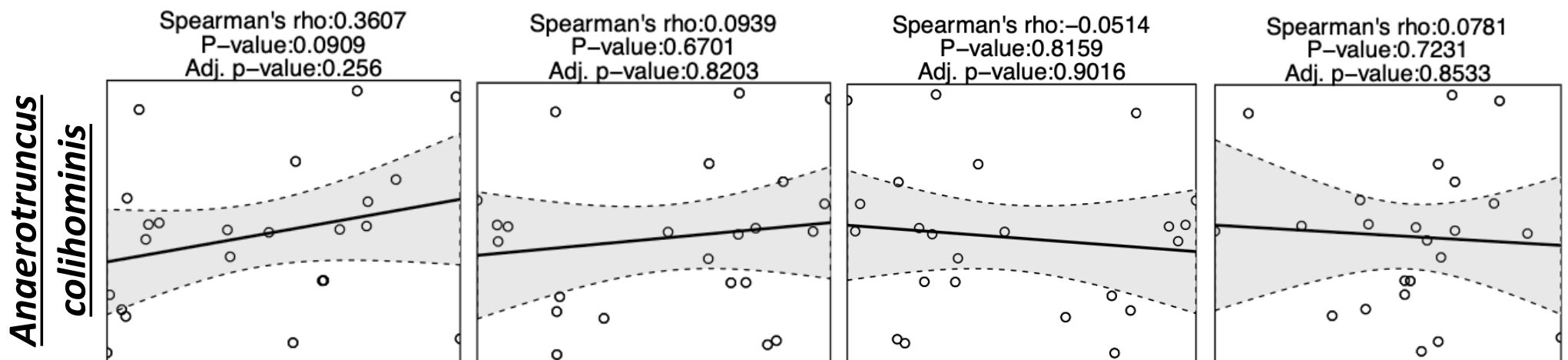
## Contenu iléal

n=23



## Fèces

n=23

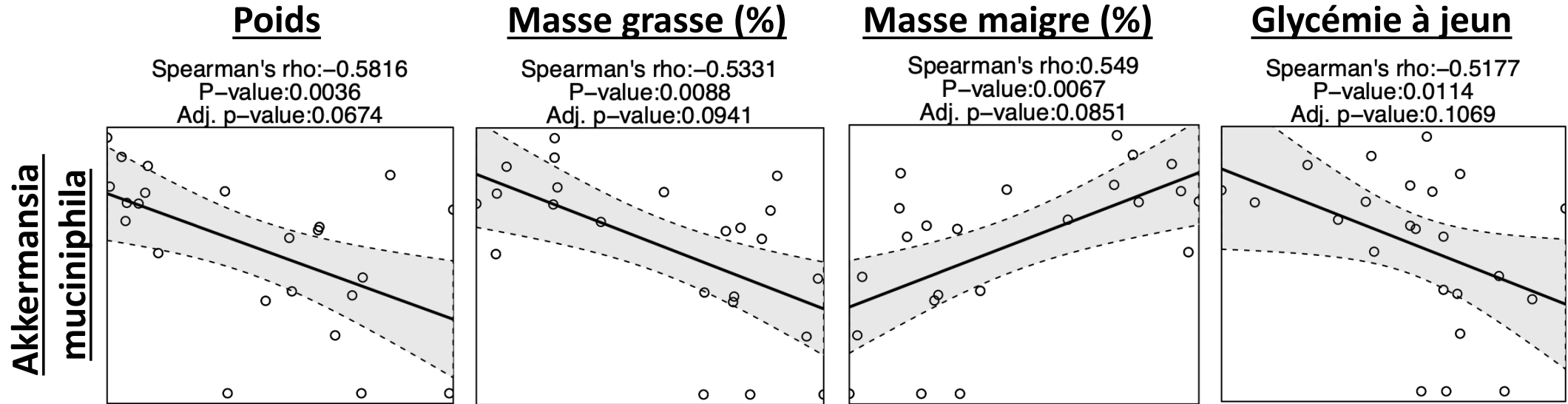


→ Corrélations significatives entre *A. colihominis* et certaines variables métaboliques **uniquement** dans l'intestin grêle



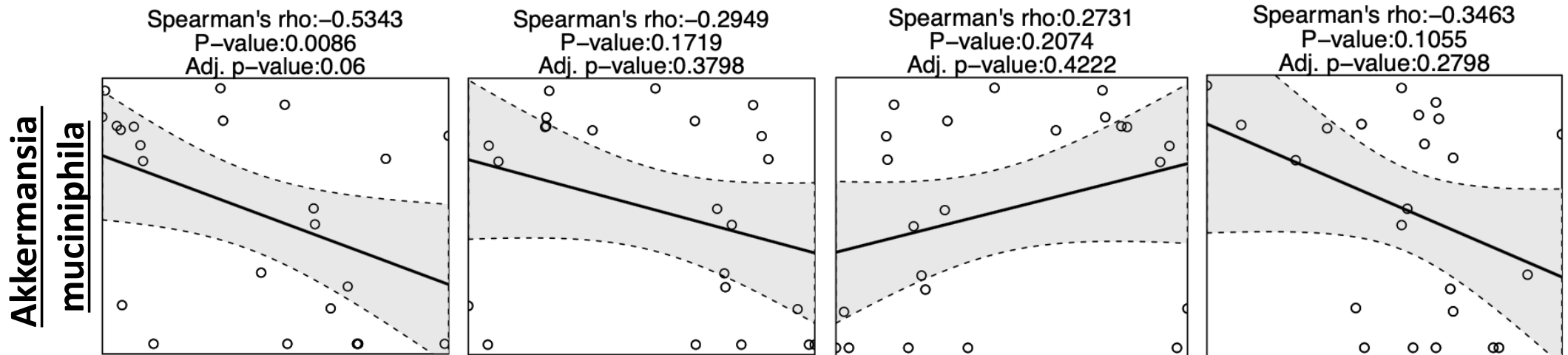
## Contenu iléal

n=23



## Fèces

n=23



→ Corrélations significatives entre *A. muciniphila* et certaines variables métaboliques dans l'intestin grêle et les fèces



## CONCLUSION

- ✓ Le régime hyper-lipidique et les prébiotiques affectent non seulement le microbiote fécal mais également celui de l'intestin grêle
  - ✓ Corrélations fortes et significatives entre les variables métaboliques et les principaux phyla au niveau fécal et de l'intestin grêle
  - ✓ *B. acidifaciens* et *A. colihominis* : espèces d'intérêt dans l'étude de l'impact du microbiote de l'intestin grêle sur la santé métabolique. Corrélation ≠ causalité
- **Pertinence d'étudier le microbiote intestinal proximal pour comprendre davantage les relations entre le microbiote intestinal et la santé métabolique**

# REMERCIEMENTS



PaCeMM



**Karine Clément  
Lise Volland  
Eugeni Belda  
Solia Adriouch  
Rohia Alili**

**Tiphaine Le Roy  
Alix Archambeau  
Clémentine Rebière  
Geneviève Marcelin  
Sébastien Dussaud**

**Judith Aron-Wisniewsky  
Sébastien André  
Isabelle Dugail  
Patricia Serradas  
Agnès Ribeiro**

**Hédi Soula  
Véronique Pelloux  
Marta Vázquez-Gómez  
Rafael Patino-Navarrete  
Fatiha Merabtene**

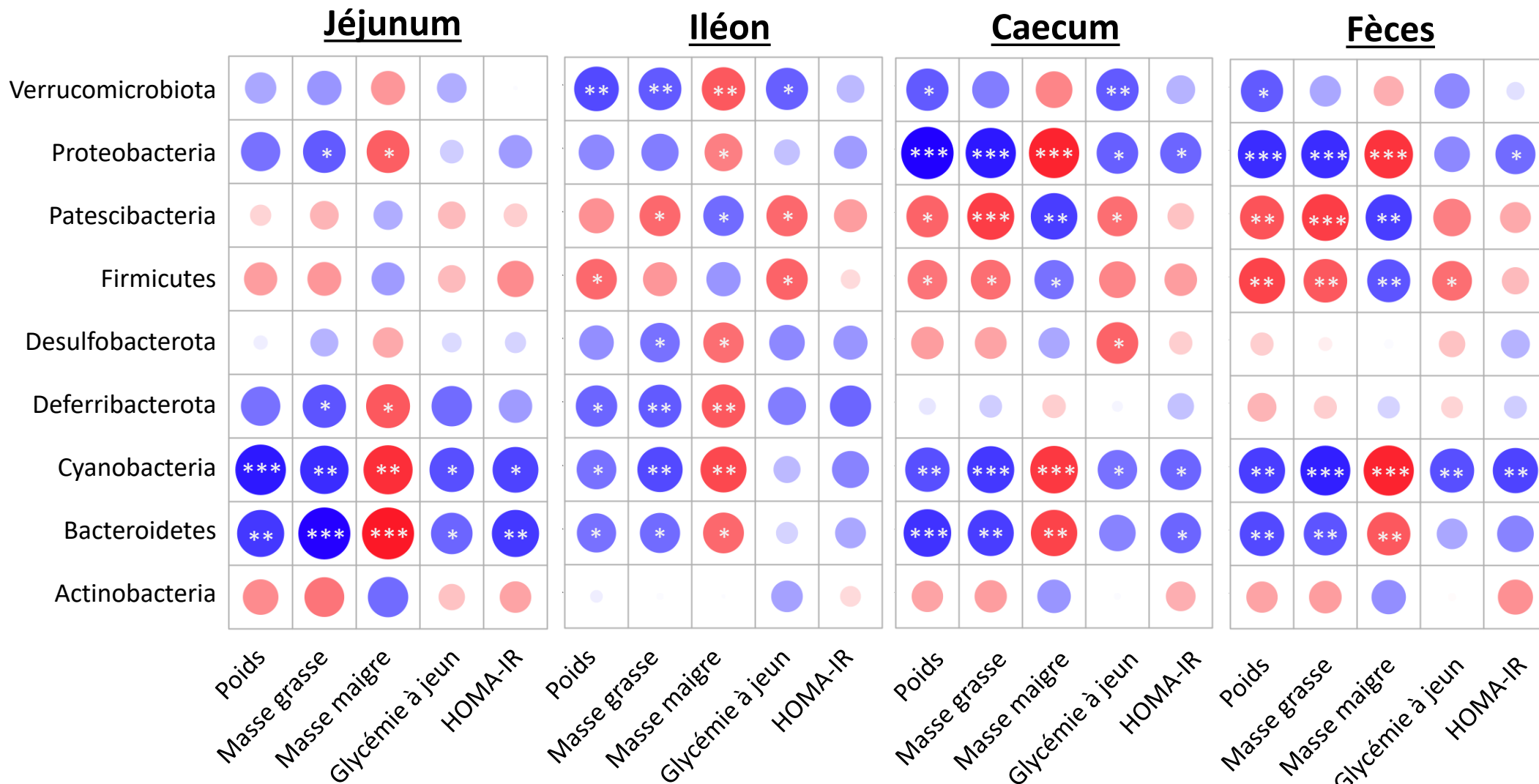
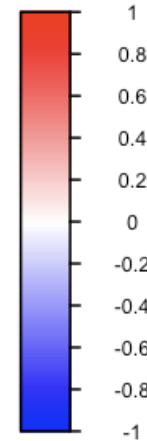
**Christine Rouault  
Romane Higos  
Simon Lecoutre  
Flavien Jacques  
Fabrizio Andreelli**





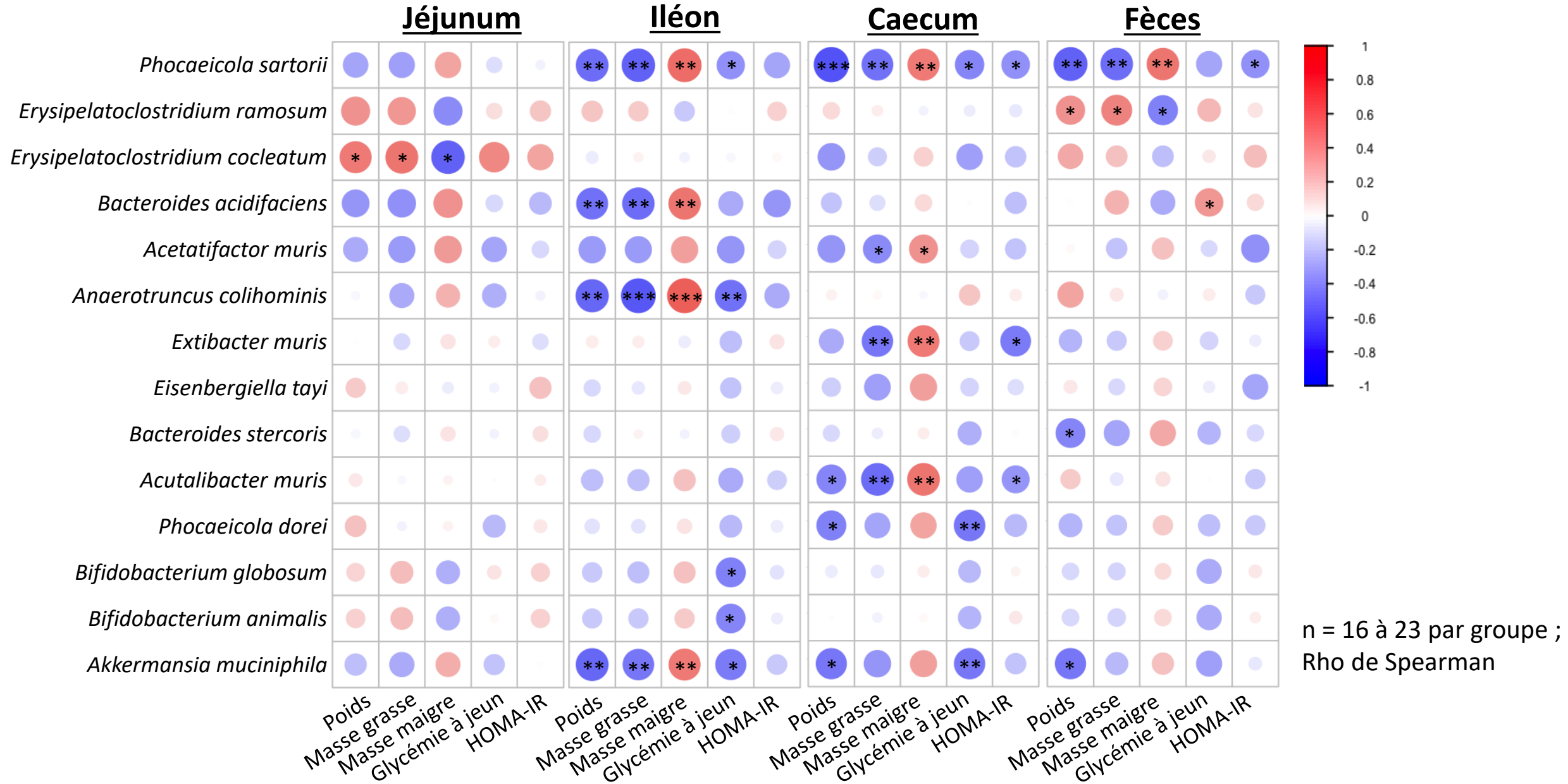
# RESULTATS : corrélation entre phyla et variables métaboliques

PaCeMM



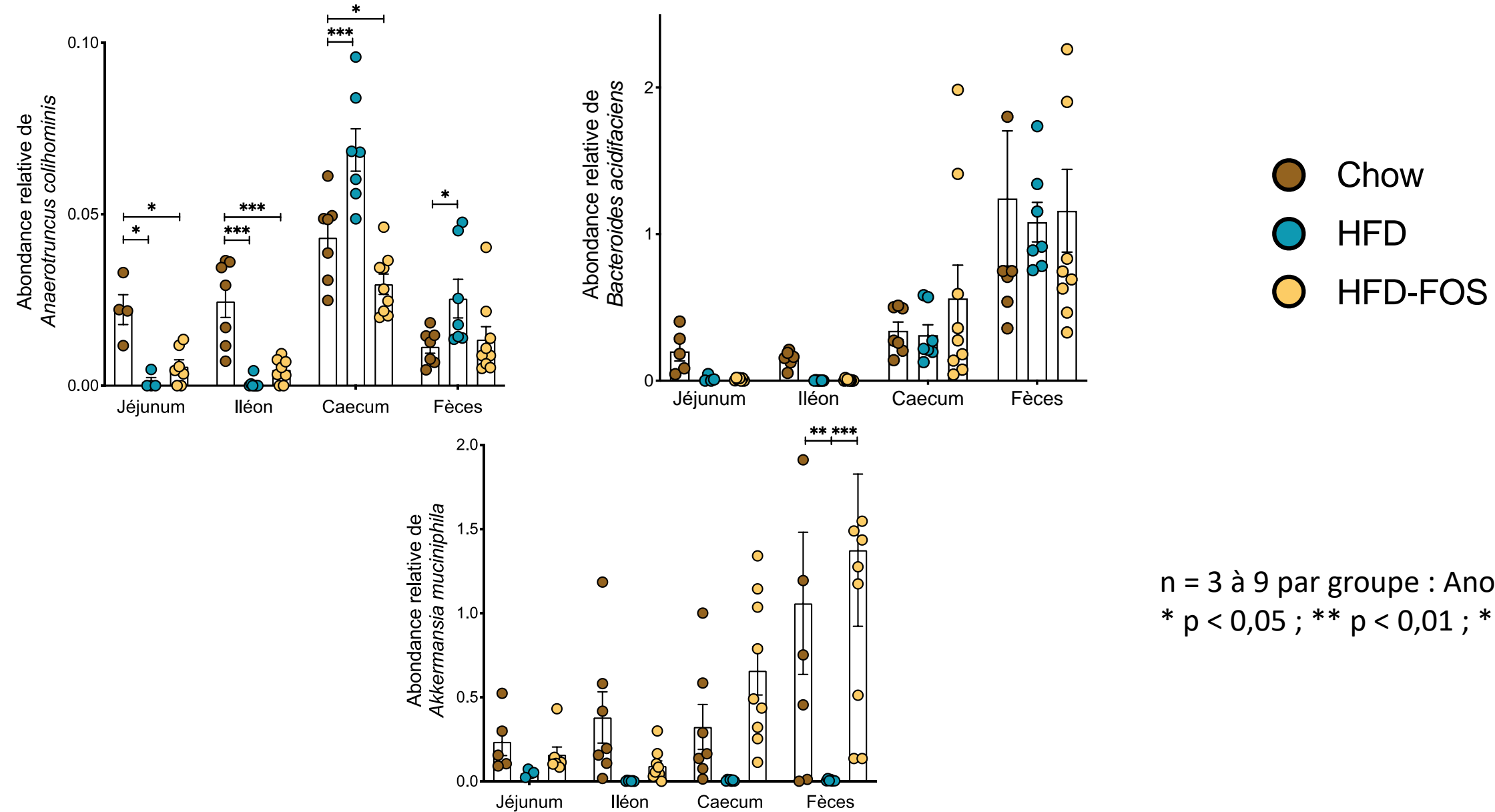
→ Les corrélations entre les principaux phyla et les variables métaboliques suivent des tendances similaires **tout au long du tractus digestif et dans les fèces**

# RESULTATS : corrélation entre espèces bactériennes et variables métaboliques

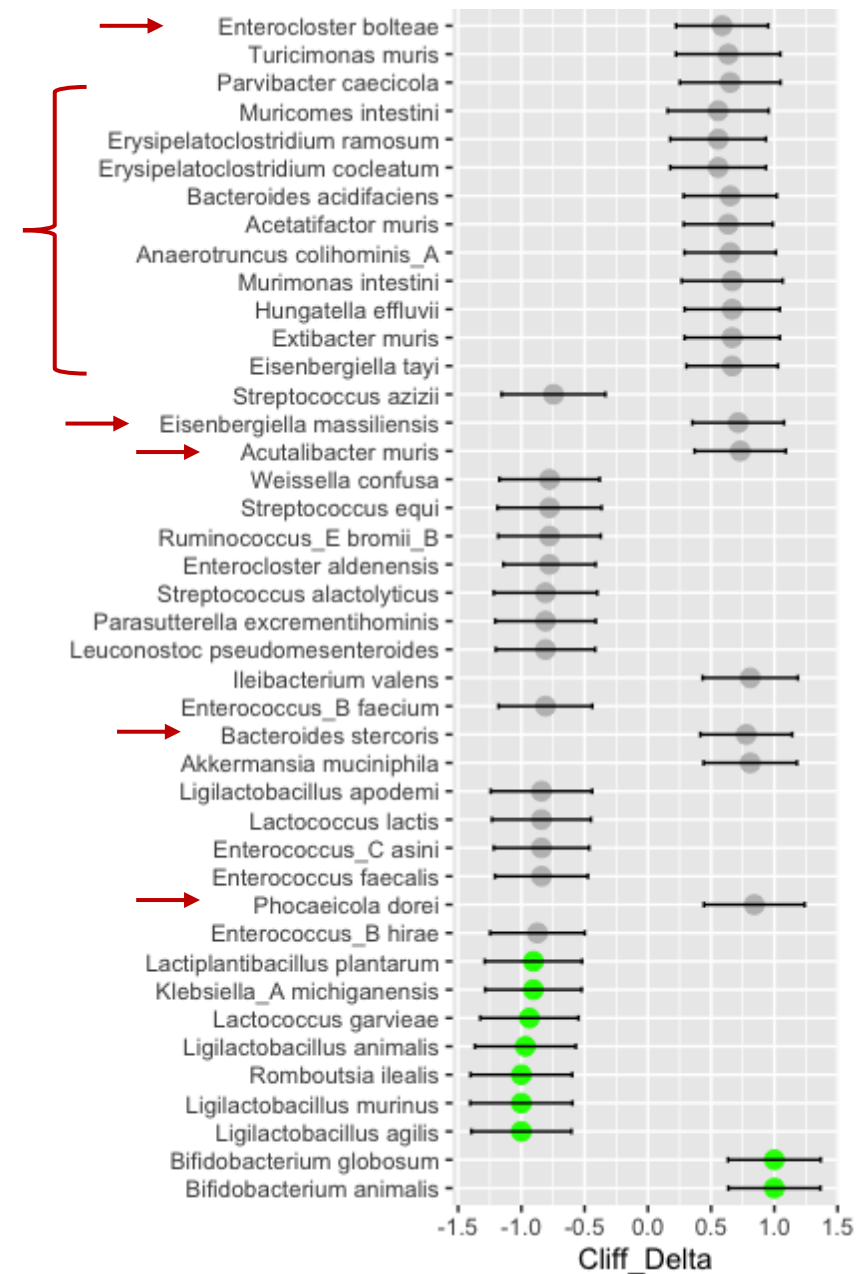
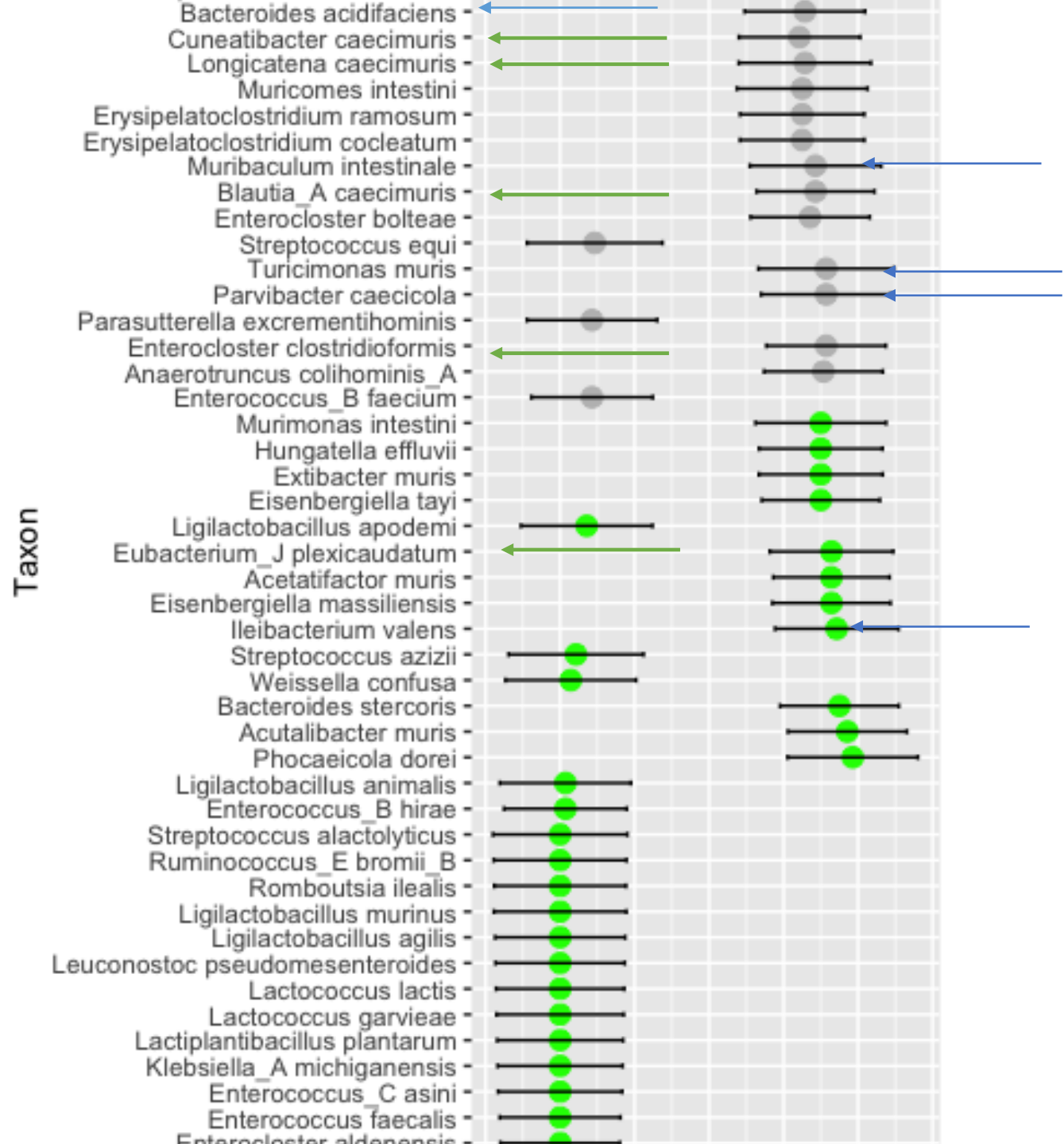




# RESULTATS : impact du segment et de la diet sur l'abondance de certaines espèces



n = 3 à 9 par groupe : Anova 2 voies  
\* p < 0,05 ; \*\* p < 0,01 ; \*\*\* p < 0,001



Staphylo aureus

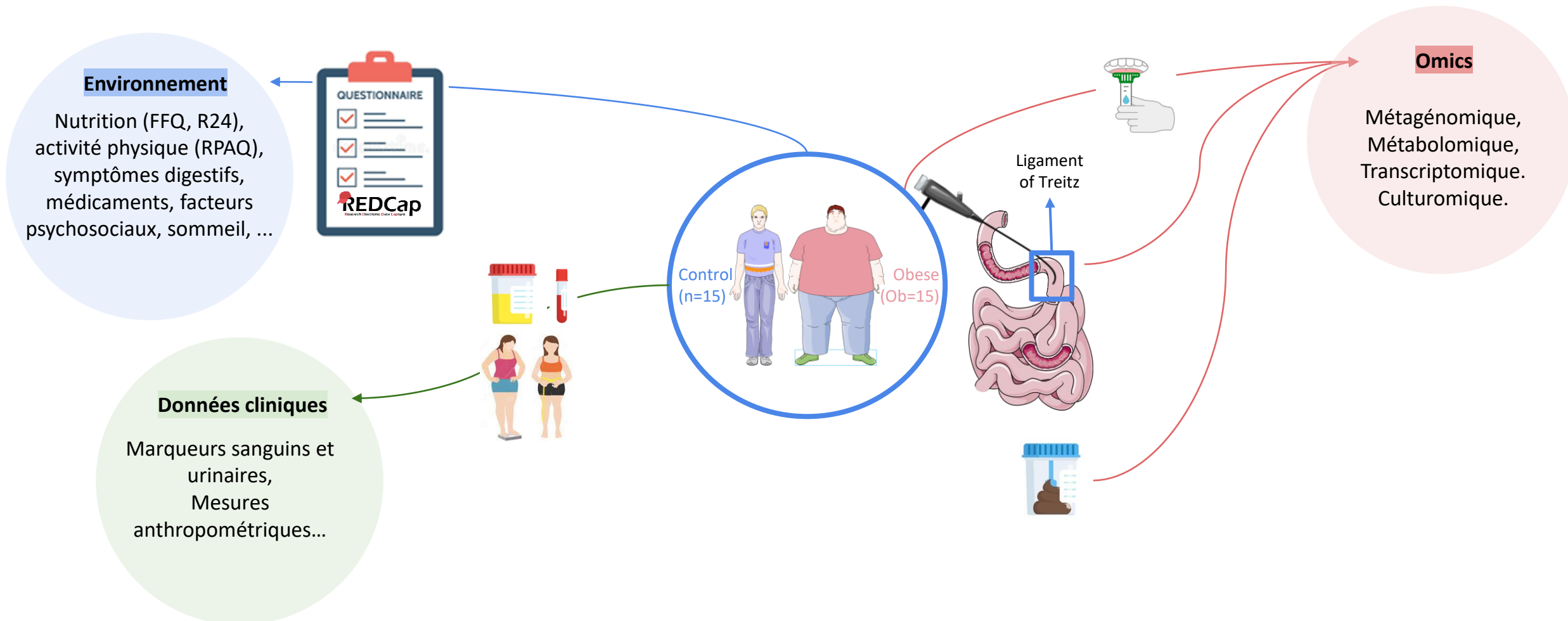
Parvibacter caecicola



Emilie  
Steinbach

**Groupe témoin** (n=15) : sans troubles cardio-métaboliques connus ; IMC : 18,2-24,9 kg/m<sup>2</sup>.

**Groupe obèse** (Ob=15) : candidats à la chirurgie bariatrique ; IMC :  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> ou IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> avec au moins 1 comorbidité liée à l'obésité.





Emilie  
Steinbach

**Control group** (n=15): without known cardio-metabolic disorders; BMI: 18.2-24.9 kg/m<sup>2</sup>.

**Obese group** (Ob=15): candidates for bariatric surgery ; BMI:  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> or BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> with at least 1 obesity-related comorbidity.

Environment

QUESTIONNAIRE

Omics

Le microbiote duodénojéjunal est davantage associé au statut métabolique des patients que le microbiote fécal

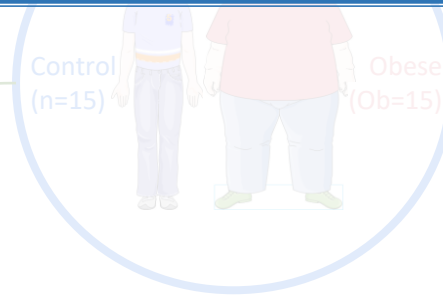
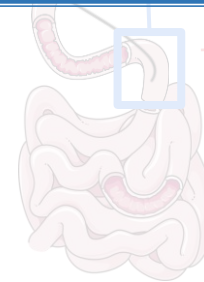
...

Clinical data

Blood and urinary markers,  
Anthropometric and  
body composition  
measurements, ...

Control  
(n=15)

Obese  
(Ob=15)



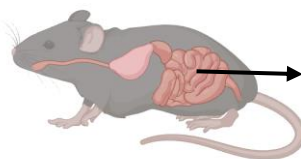
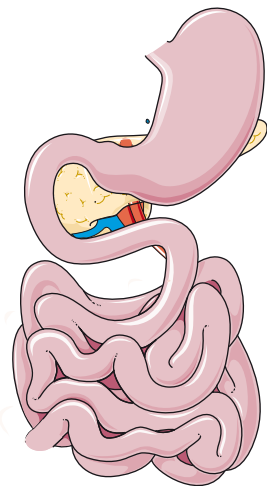
Perspectives



Tiphaine Le Roy



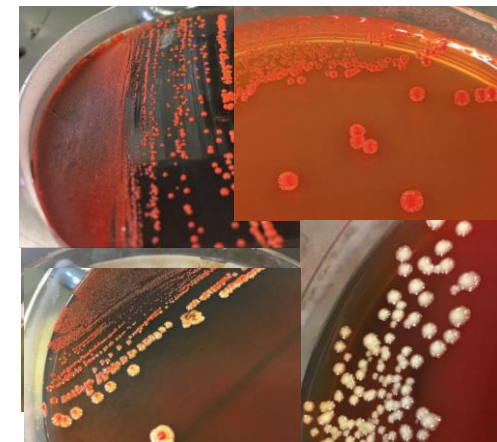
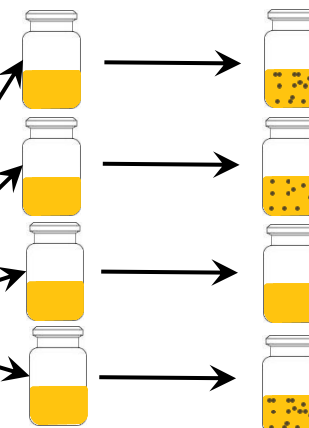
Emilie Steinbach



Contenus digestifs



Isolement par dilution jusqu'à extinction

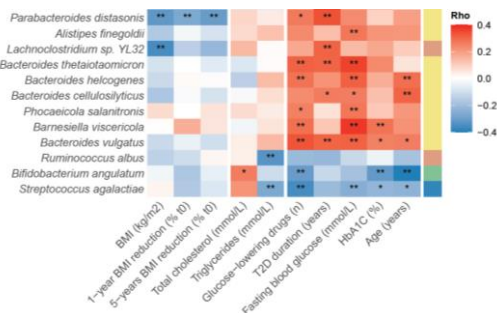


Métagénome et métabolome

Collection de souches

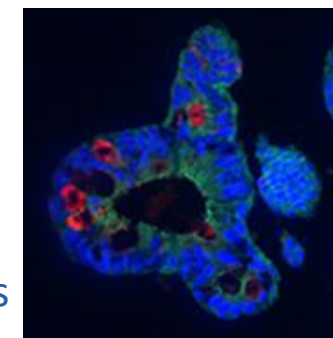
2320 souches bactériennes et fongiques

MGS-transcriptome-métabolome associations



Sélection des souches cibles

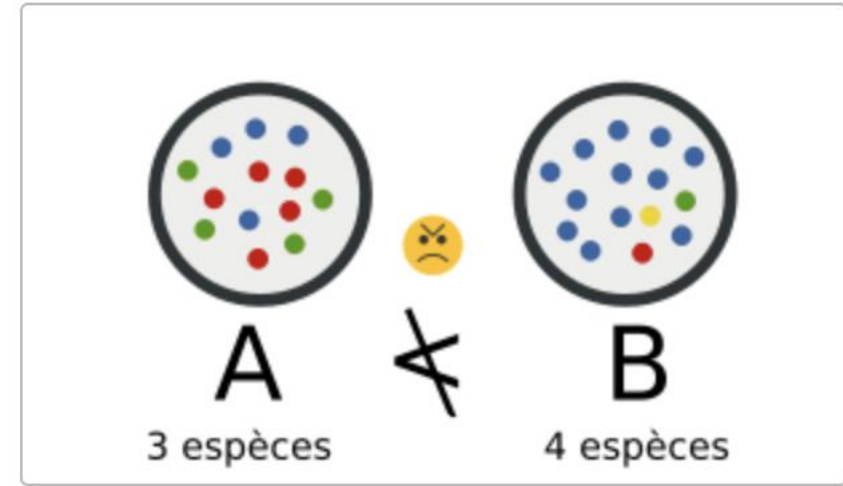
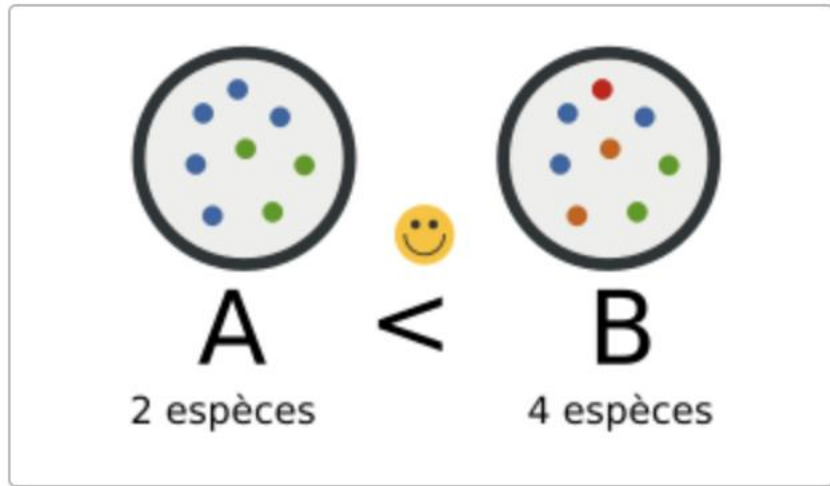
Criblage *ex vivo* sur des entéroïdes humains



# RESULTATS : diversité bactérienne

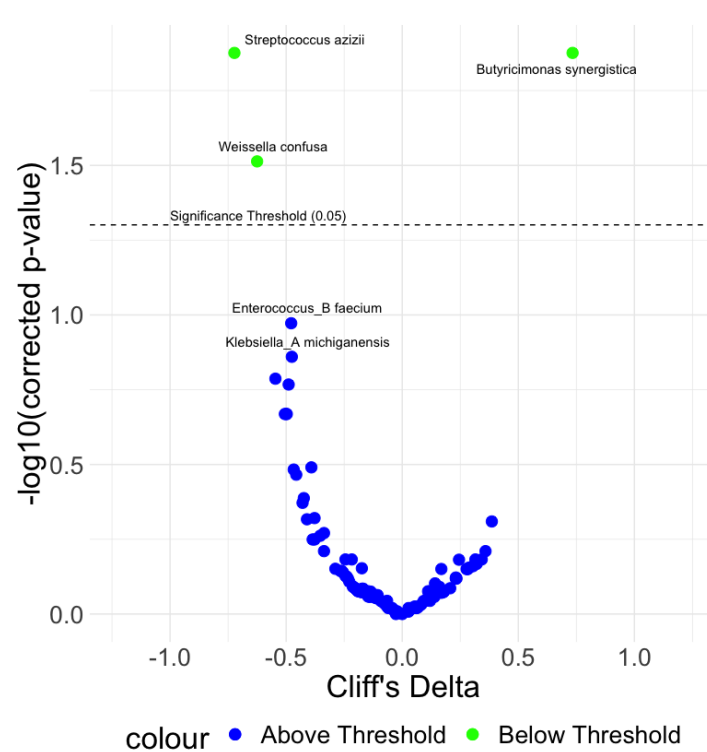
**Alpha-diversité**: mesure indiquant diversité au sein d'un échantillon unique

Richness : nombre d'espèces différentes

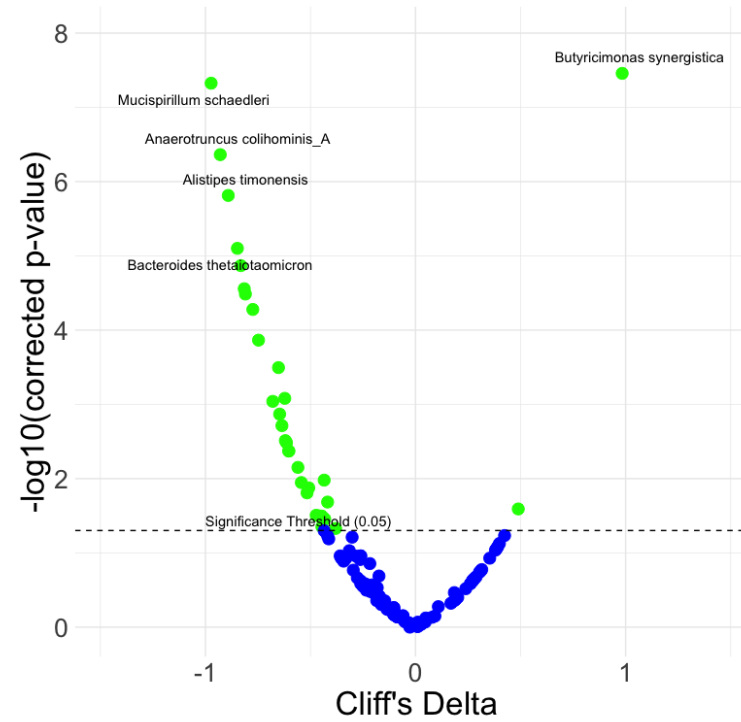




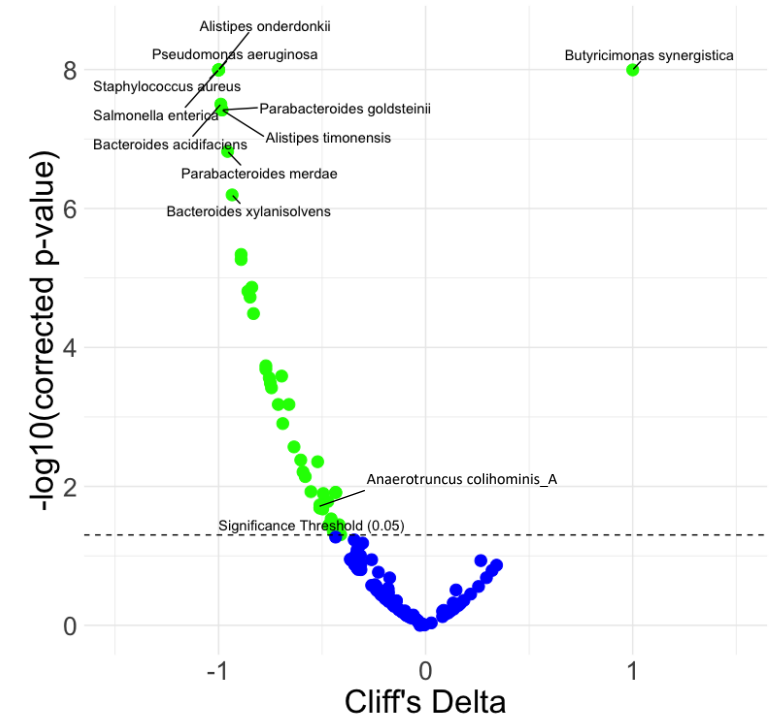
# RESULTATS : impact du segment et de la diet sur la diversité bactérienne



Ileón Jéjunum



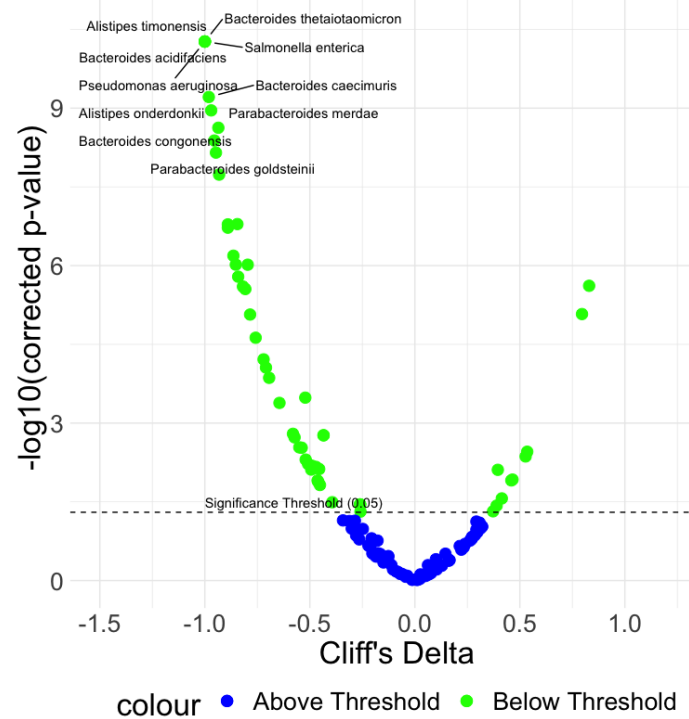
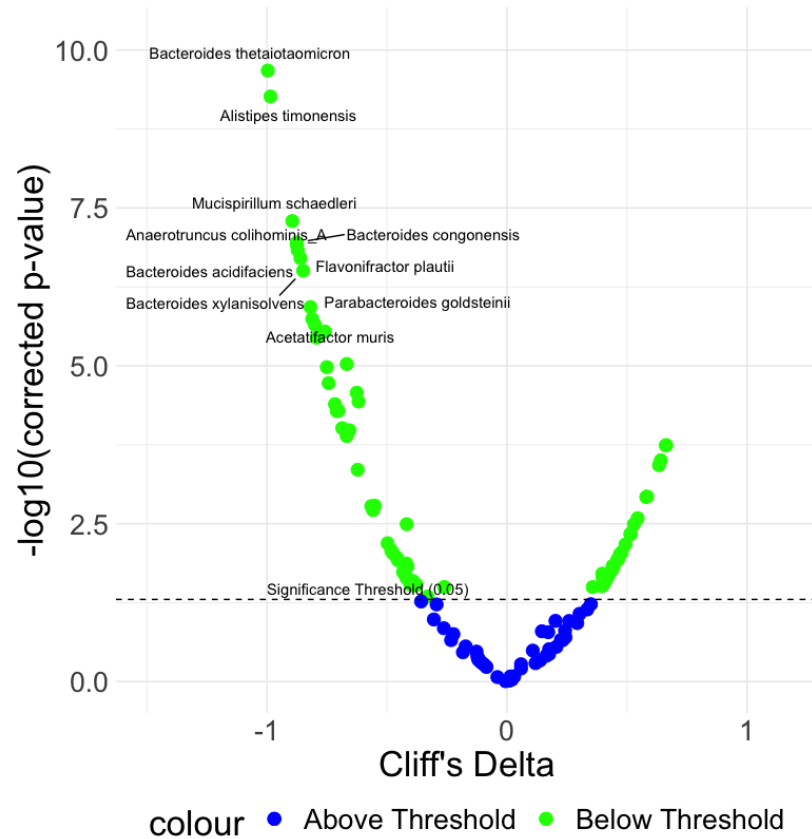
Cacum Jéjunum



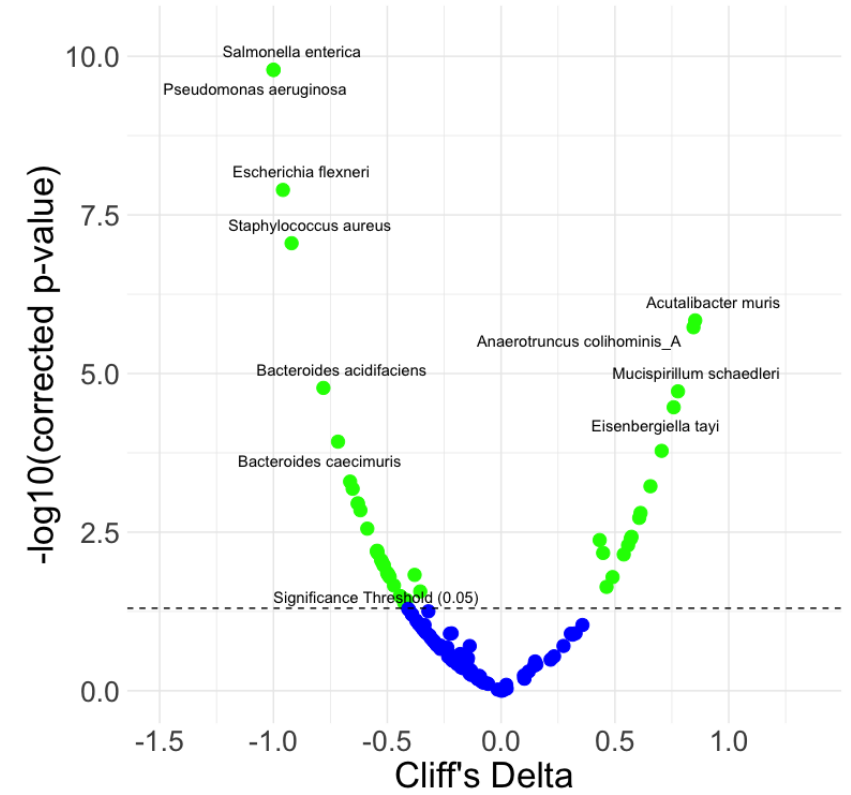
Fèces Jéjunum

Analyse de taille d'effet (Cliff's delta, x-axis) entre les espèces bactérienne et les écosystèmes. Le seuil de significativité statistique est représenté sur l'axe-y par une ligne pointillée ( $p < 0.05$ ).

# RESULTATS : impact du segment et de la diet sur la diversité bactérienne



Fèces Iléon



Fèces Caecum

Caecum Iléon

Analyse de taille d'effet (Cliff's delta, x-axis) entre les espèces bactérienne et les écosystèmes. Le seuil de significativité statistique est représenté sur l'axe-y par une ligne pointillée ( $p < 0.05$ ).