



- **Déclaration d'intérêts de Mme/M.** :Nathalie M. Delzenne

- **Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports**

Oui

Société(s) :

Conseil Supérieur de la Santé, groupe alimentation nutrition et santé (B); Académie Royale de Médecine (B); Belgian Nutrition society (B); membres de divers comités/conseils scientifiques (FEVIA (B), CENS (F), ILSI (EU)...)

- **Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion**

Non

- **Intérêts financiers (actions, obligations)**

Non

- **Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance**

Non

- **Réception de dons sur une association dont je suis responsable**

Non

- **Perception de fonds d'une association dont je suis responsable et qui a reçu un don**

Non

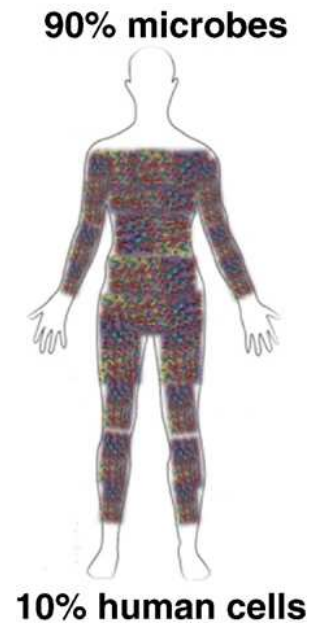
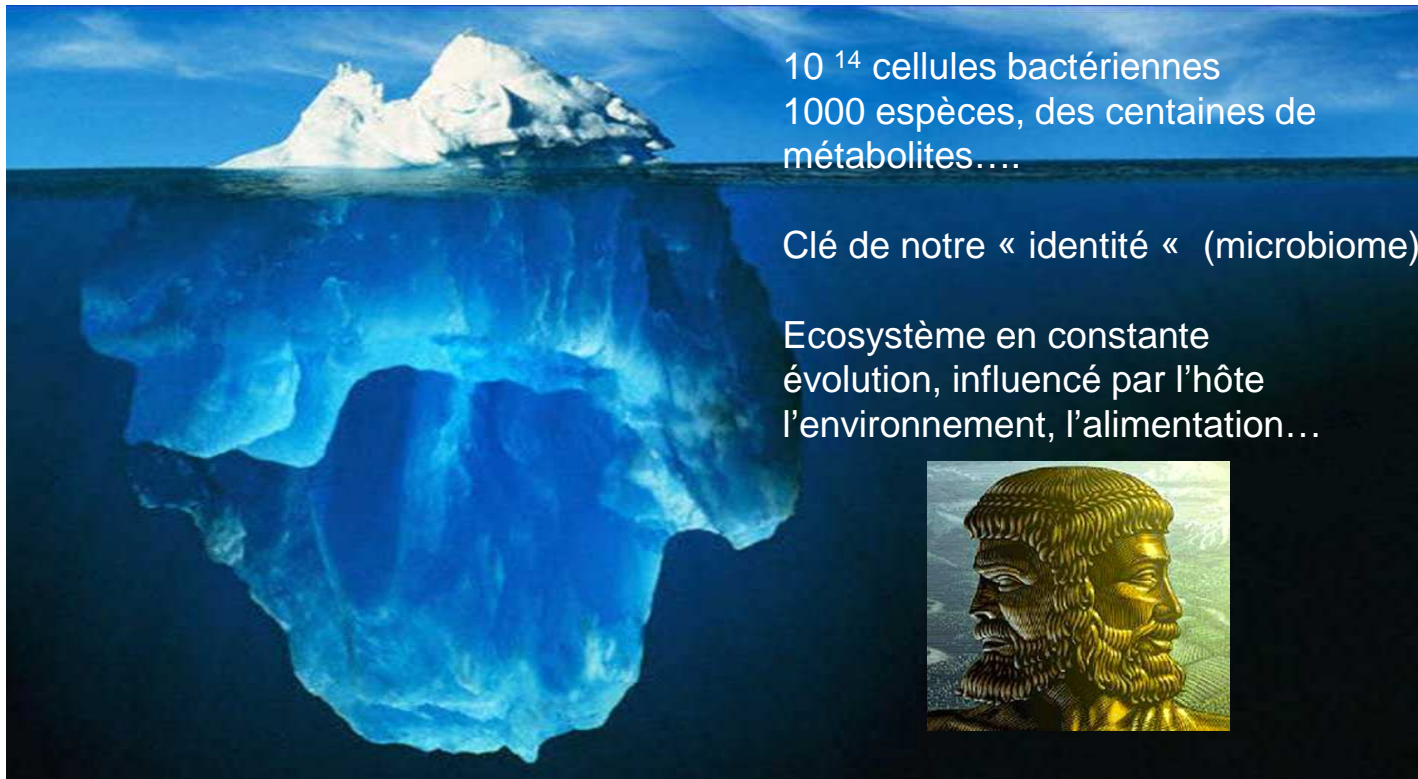
- **Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie**

Oui

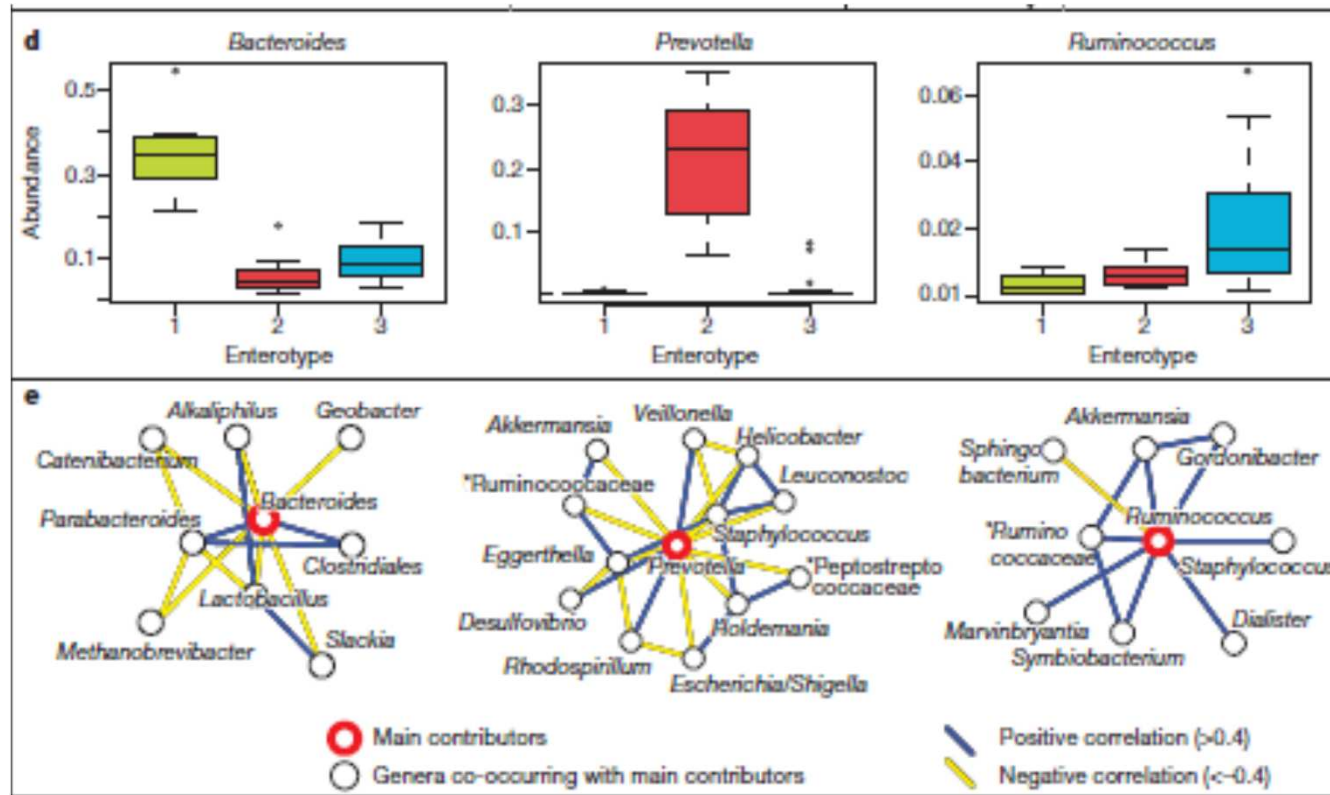
Société(s) :Participation à des exposés et comptes-rendus de

symposia organisés par l'industrie (Mondelez, Beneo...) dans le contexte de congrès scientifiques internationaux

Le microbiote intestinal, un écosystème avec lequel nous vivons en symbiose



(Re)classification des bactéries : notion d'entérotypes (Projet MetaHit)

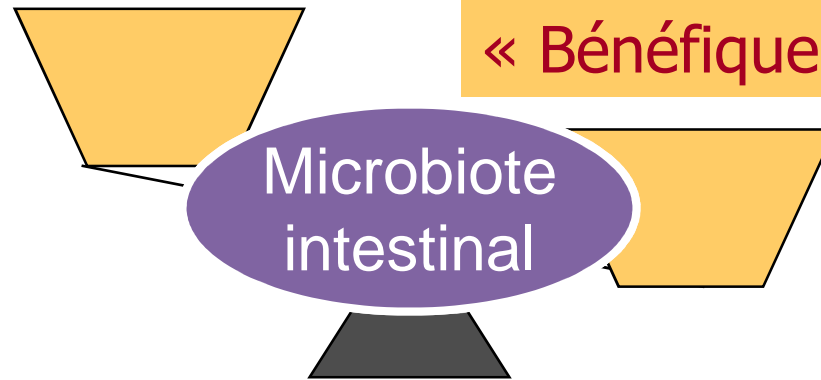


Dysbiose et « malnutrition »



Plus de 45 revues et de 40 articles originaux rapportent la dysbiose associée à l'**obésité**, et aux pathologies associées (diabète, NASH...)

« Délétaire »



« Bénéfique »

Diminution de la diversité,
Changements des phyla/
genres/espèces...
ou des fonctions du microbiote

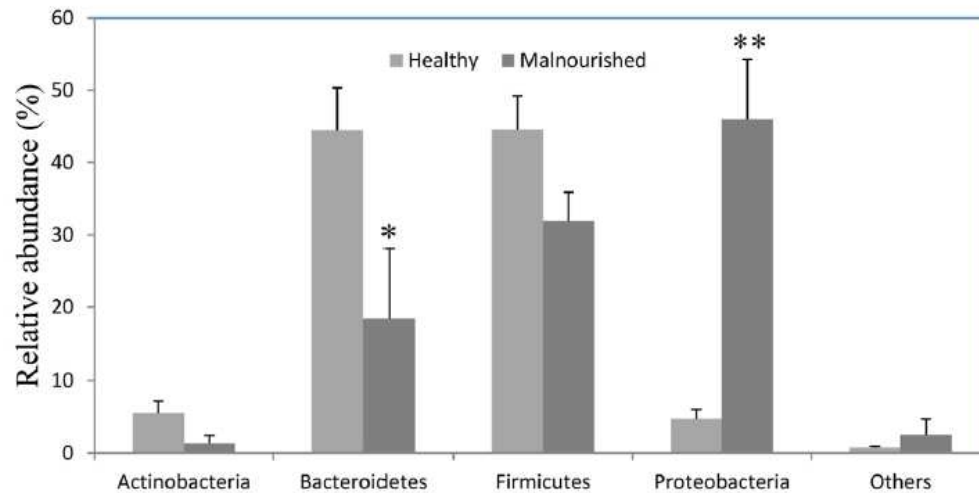


La dysbiose caractérise aussi des individus en état de **dénutrition** (enfants, personnes âgées, infections sévères, pathologies rénales...)

Dysbiose associée à la dénutrition (Kwashiorkor)



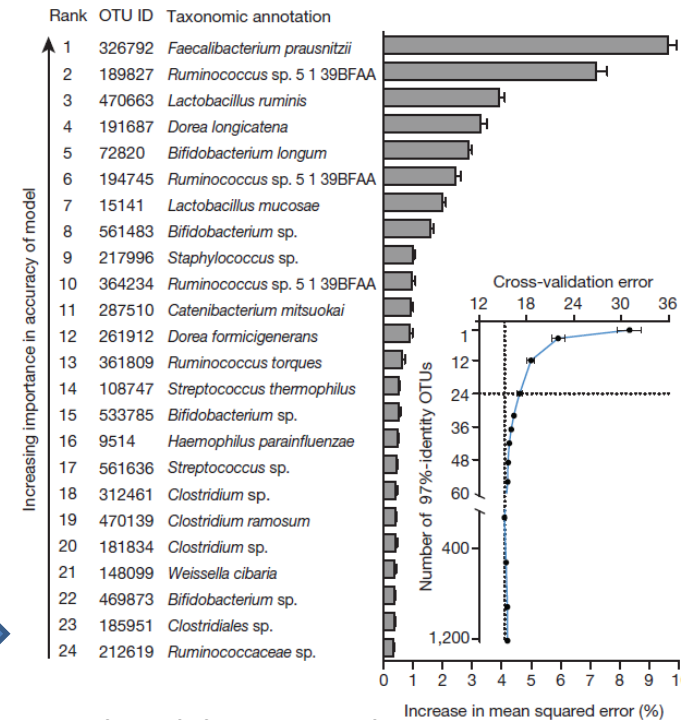
Monira *et al* Frontiers in Microbiology 2011



- Enfants atteints de Kwashiorkor : manque de « maturation » du microbiote intestinal
- « Résistance » aux interventions nutritionnelles.

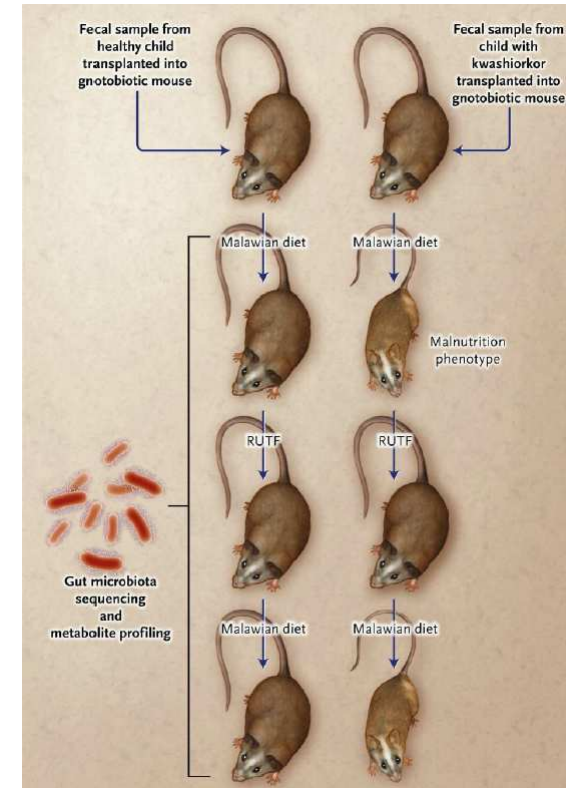
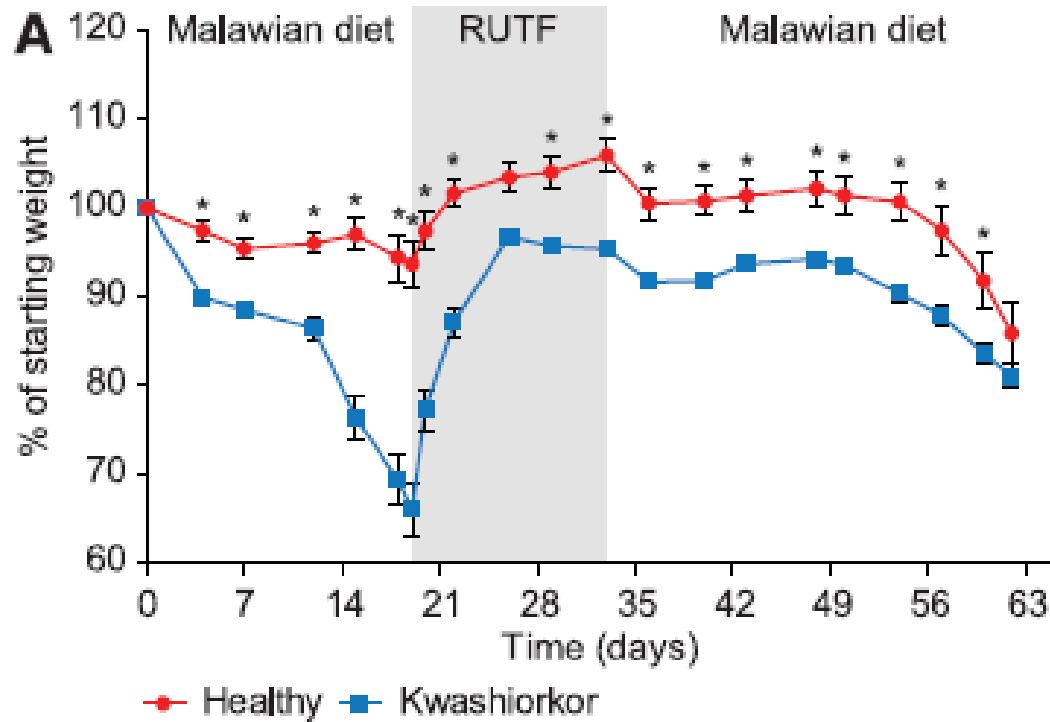


Subramanian *et al* Nature 2014



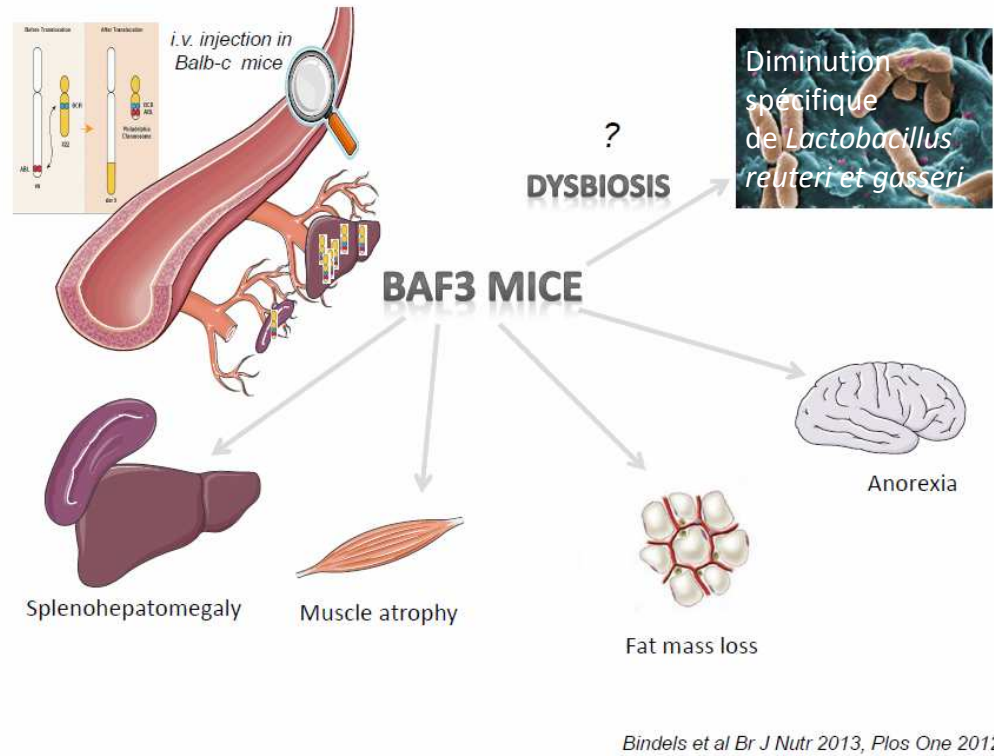
« healthy microbiome »

La dysbiose : cause ou conséquence?

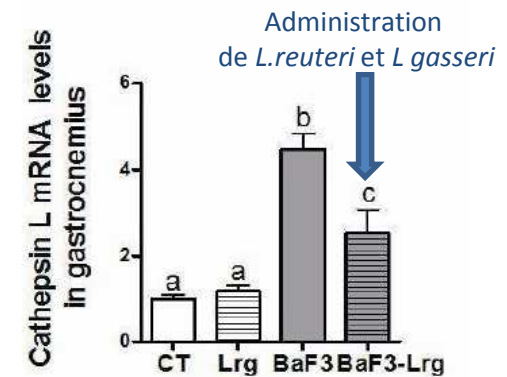
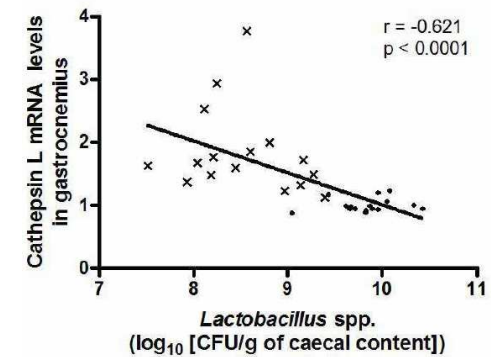


Intervention nutritionnelle chez des jumeaux au Malawi
 Smith *et al* Science 2013; W. Garrett NEJM 2013

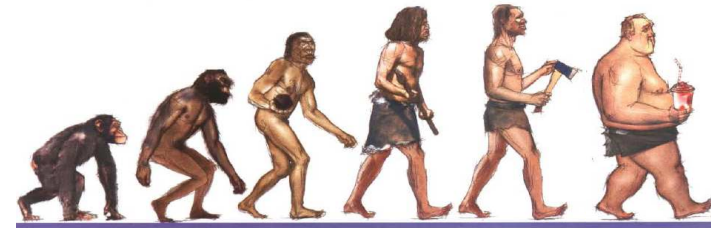
Dysbiose associée à la dénutrition (cachexie cancéreuse)



Corrélation inverse des Lactobacilles avec les marqueurs d'atrophie musculaire



Dysbiose, obésité et pathologies associées

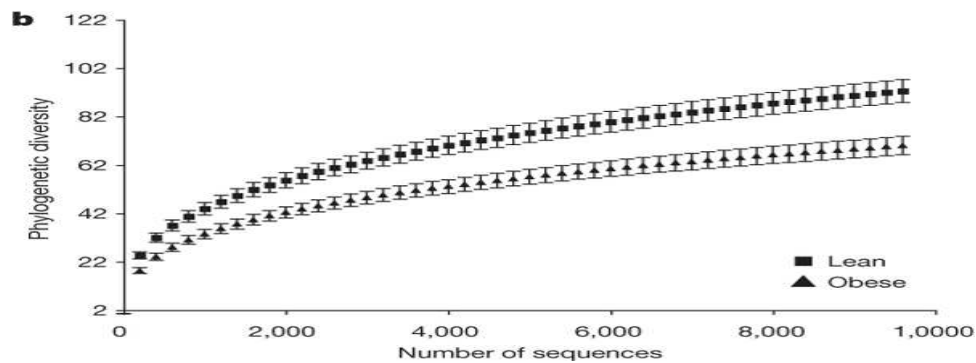


- Dysbiose : changement de composition et de fonction du microbiote
- Lien entre dysbiose et fonction barrière de l'intestin

Dysbiose associée à l'obésité

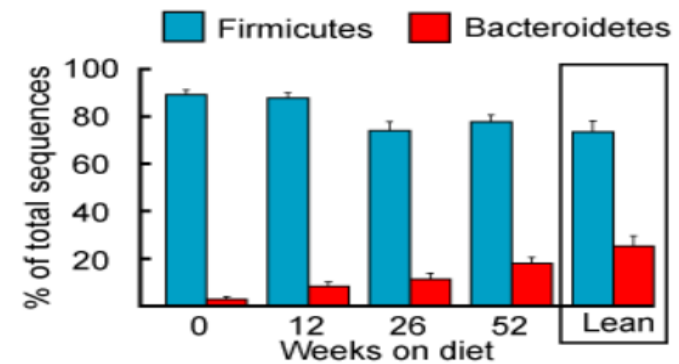


Turnbaugh *et al* Nature 2008



Comparaison de jumeaux : diminution de la diversité bactérienne associée à l'obésité

Ley *et al* Nature 2006



Obese humans over time as they lose weight on two low-calorie diets: FAT-R or CARB-R

Dysbiose associée aux altérations métaboliques



Etudes d'intervention nutritionnelle ou observation post-chirurgie bariatrique

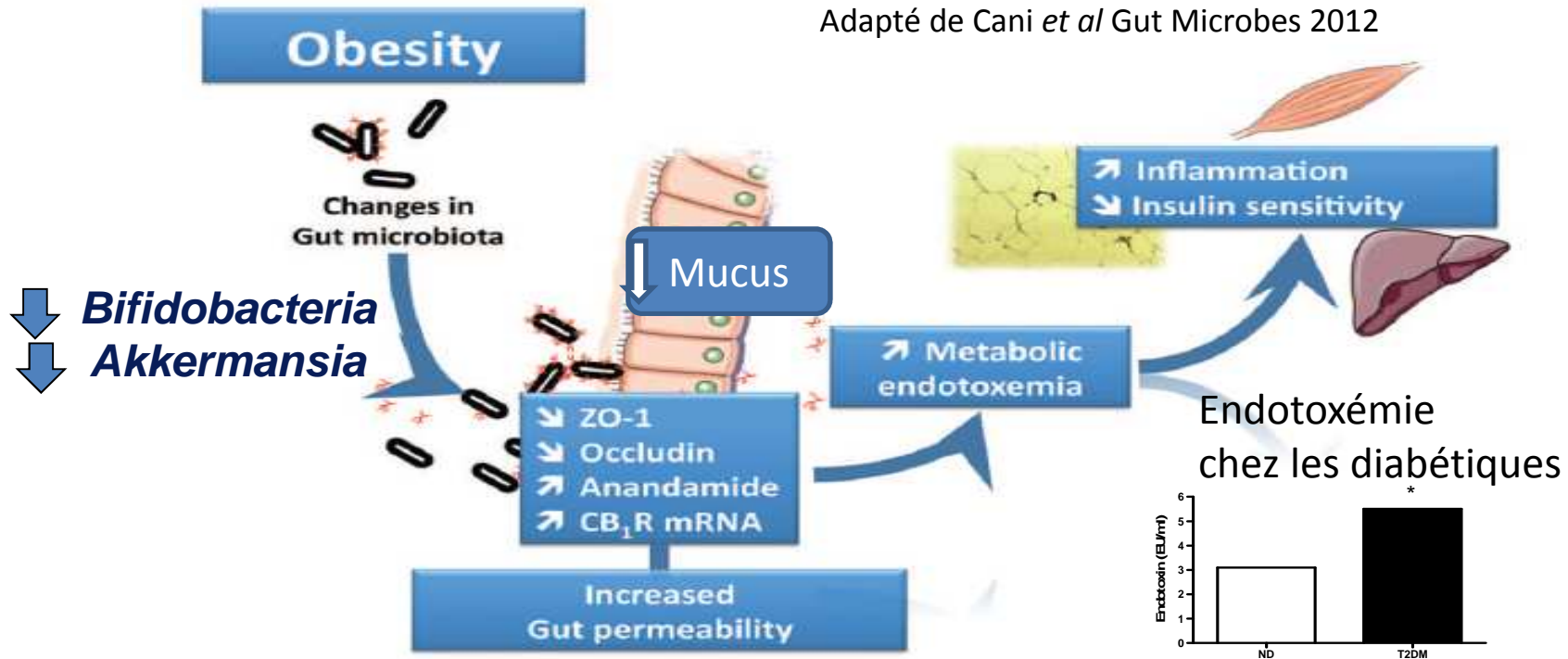
- Classification de personnes avec un « low gene count (LGC) » ou un « high gene count (HGC) » (Cotillard *et al* Nature 2013; Le Chatelier *et al* 2013)
- LGC : + *Bacteroides, Ruminococcus, Staphylococcus...*
- HGC : + *Bifidobacterium, Faecalibacterium prausnitzii, Lactobacillus, Akkermansia*
- LGC Perturbations métaboliques, notamment une inflammation de bas grade plus fréquente que chez les HGC

Classification des phyla, genres, espèces....en
délétères, bénéfiques ou controversées ?

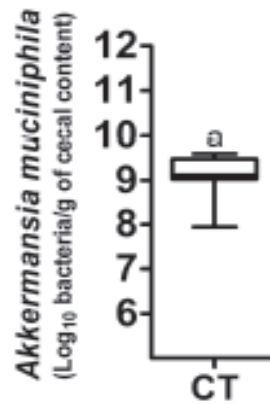
Dysbiose associée aux altérations métaboliques



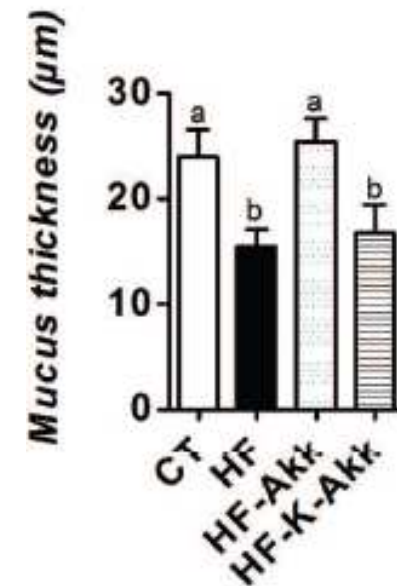
Adapté de Cani *et al* Gut Microbes 2012



Certaines bactéries sont impliquées dans le contrôle de la fonction barrière de l'intestin



Akkermansia Muciniphila
2x10⁸cfu/jour



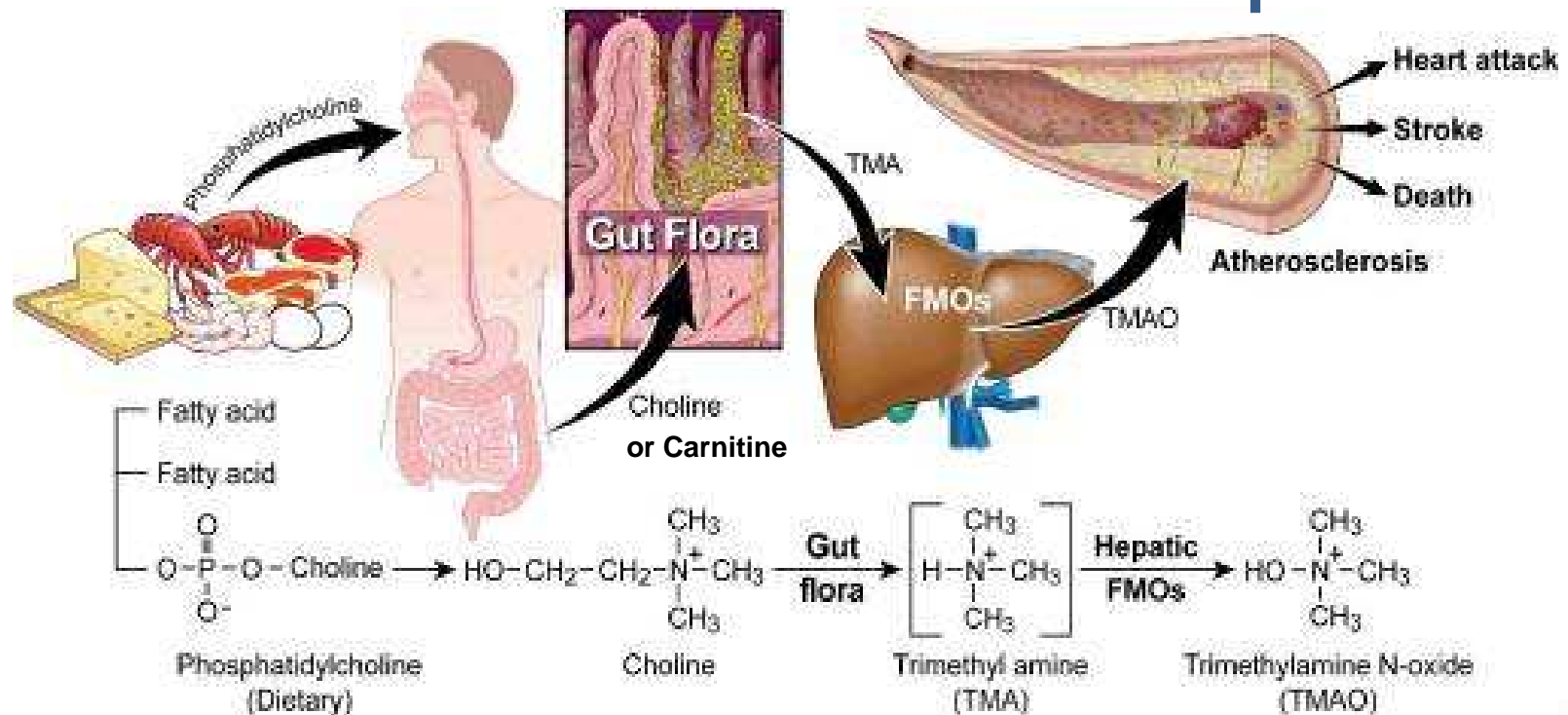
- Diminution du LPS sérique
- Diminution de l'inflammation,
- Amélioration de l'intolérance au glucose...

Dysbiose associée aux altérations métaboliques

Focus sur les fonctions du microbiote



Les taux d'oxyde de triméthylamine (TMAO), plus élevés chez les individus d'enterotype II – *Prevotella* : risque cardiovasculaire ↑



Characterization of Gut Microbiomes in Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Patients: A Connection Between Endogenous Alcohol and NASH

Lixin Zhu,¹ Susan S. Baker,¹ Chelsea Gill,² Wensheng Liu,¹ Razan Alkhouri,¹ Robert D. Baker,¹ and Steven R. Gill²

Hepatology 2013

Table 1. Characteristics of the Study Groups

Characteristics	Control	Obese	NASH
Sex (F/M)	F6/M10	F12/M13	F10/M12
Age, years	14.4 ± 1.8*	12.7 ± 3.2	13.6 ± 3.5
BMI	20.4 ± 0.1	33.4 ± 0.3	34.0 ± 0.4
BMI z-score†	0.13 ± 0.04	2.36 ± 0.01	2.24 ± 0.02
AST	ND	28.4 ± 0.6	51.7 ± 1.3
ALT	ND	27.7 ± 0.6	66.9 ± 1.9
Ethnicity (black/white/other)	0/15/1	4/17/4	0/18/4

Abbreviations: F, female; M, male; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; ND, not determined.

*Mean ± standard error.

†A z-score of 1.6449 is equivalent to the 95th percentile.

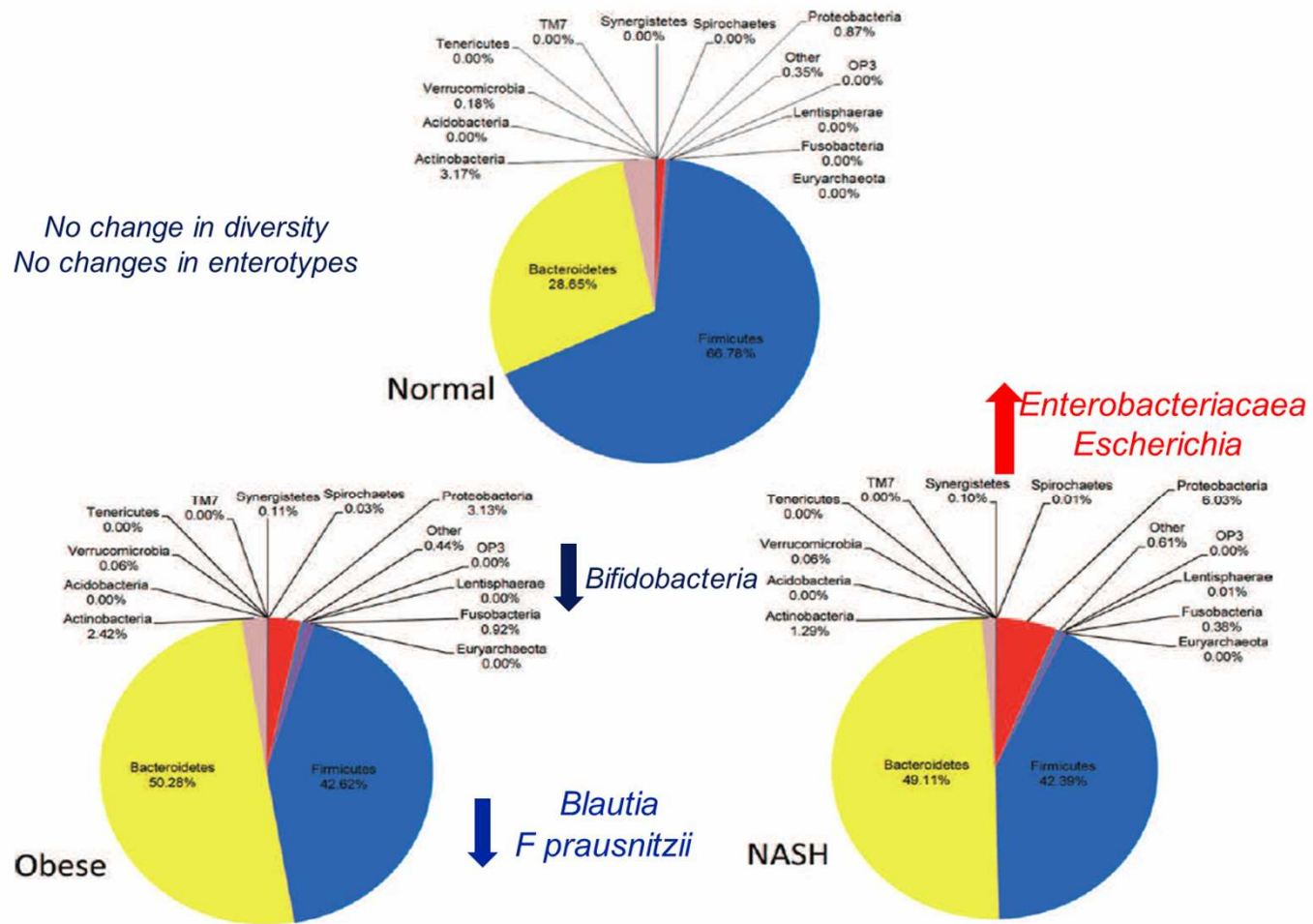
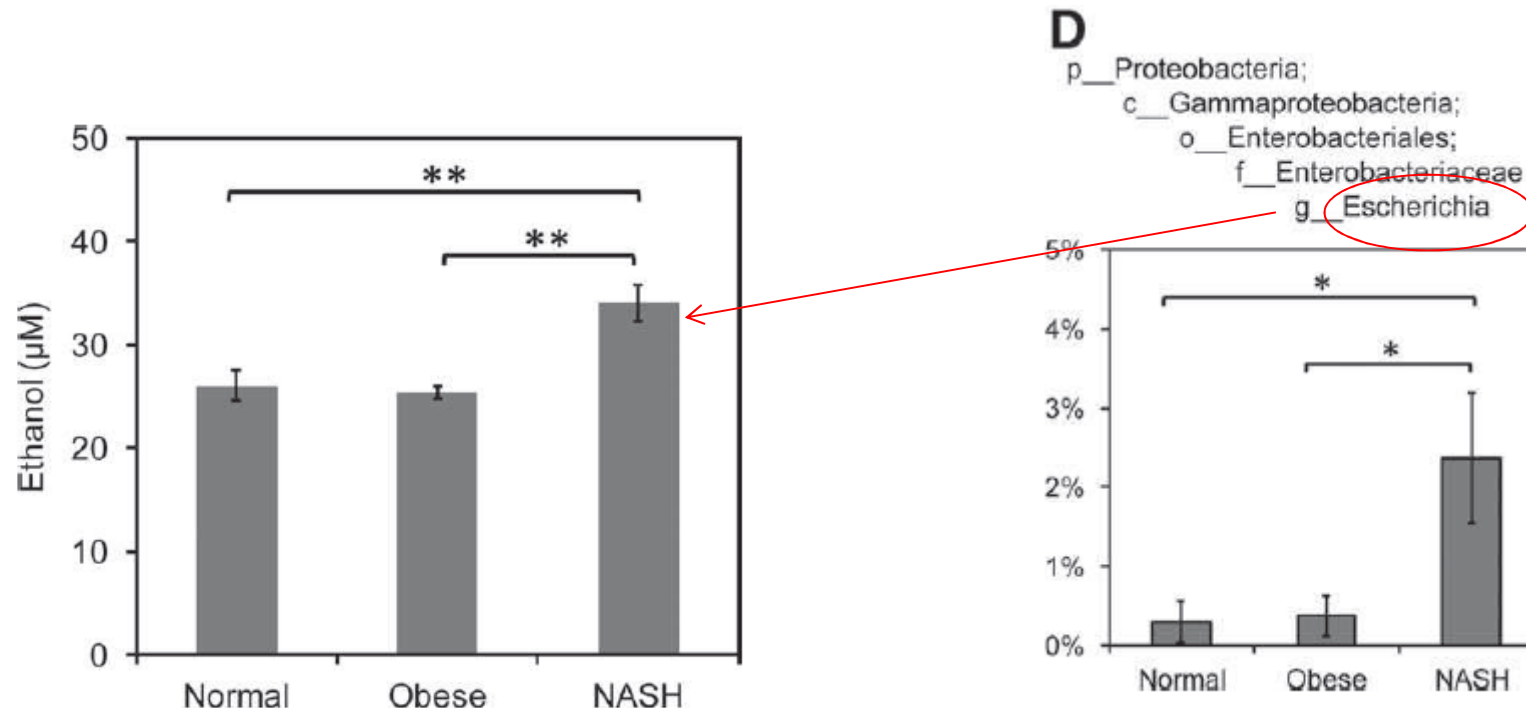


Fig. 2. Average phylum distribution of gut microbiomes of healthy subjects, obese patients, and NASH patients.

Dysbiose associée aux altérations métaboliques

Focus sur les fonctions du microbiote



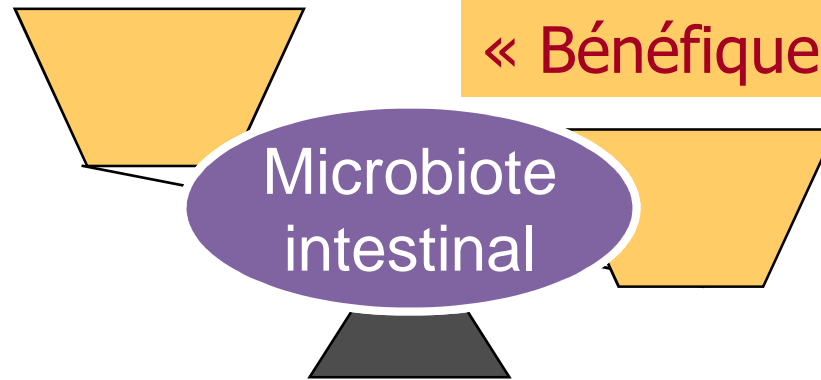
Des bactéries productrices d'éthanol sont-elles un facteur de risque d'évolution de la stéatose vers le NASH ?

Dysbiose et « malnutrition »



Plus de 45 revues et de 40 articles originaux rapportent la dysbiose associée à l'**obésité**, et aux pathologies associées (diabète, NASH...)

« Délétaire »



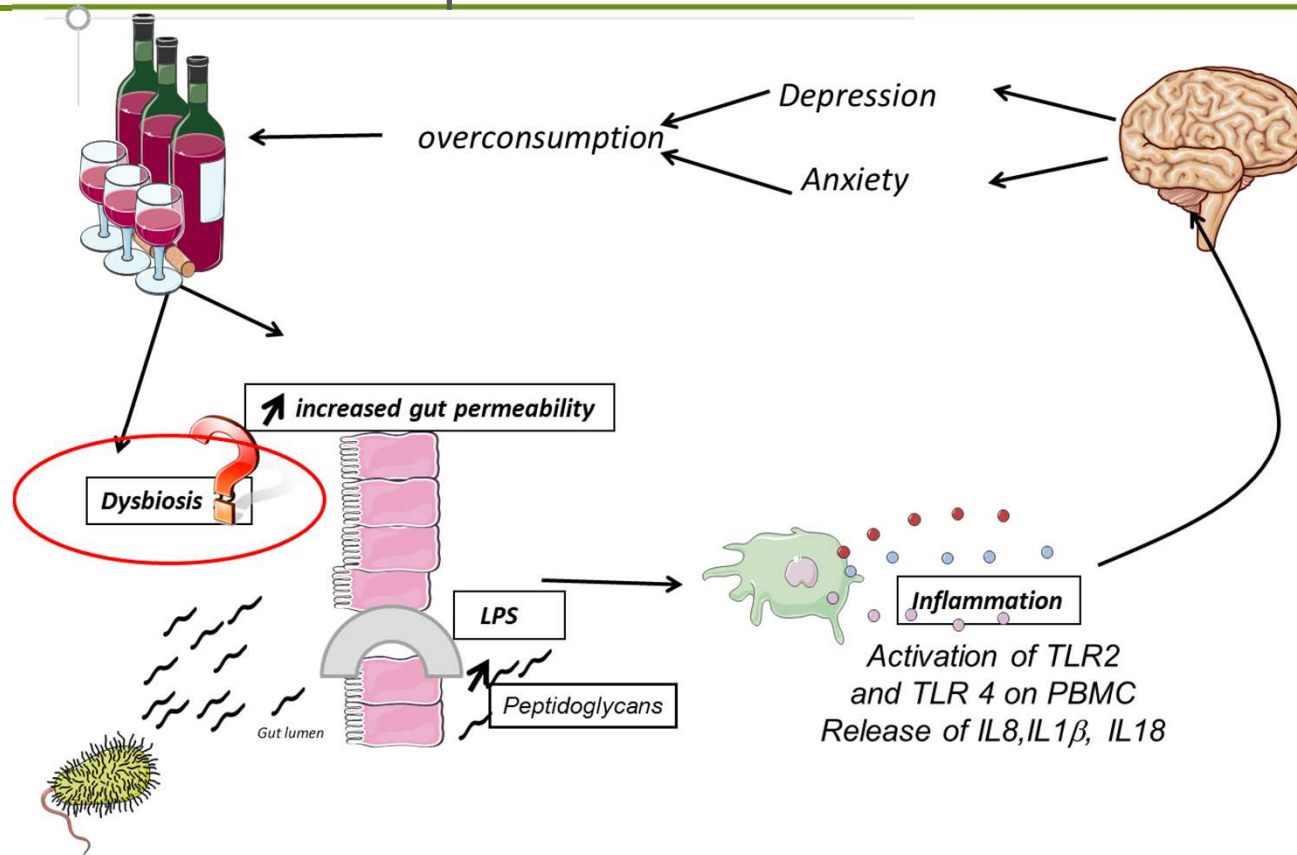
« Bénéfique »

Rôle de la dysbiose dans les altérations de la fonction barrière de l'intestin : conséquences à « distance » ?

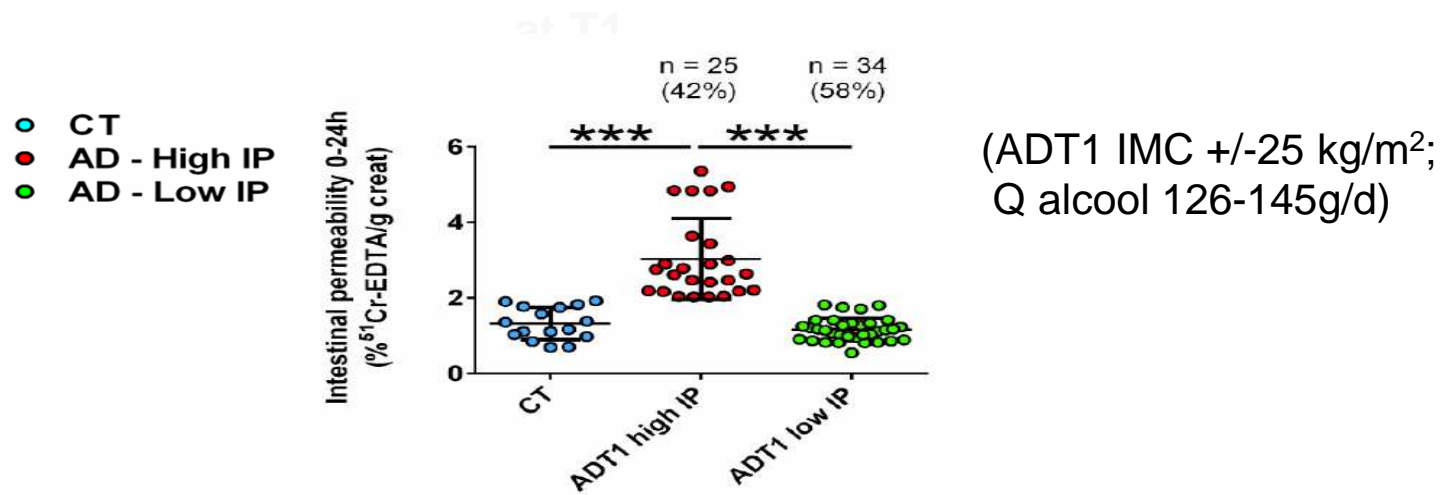


La dysbiose caractérise aussi des individus en état de **dénutrition** (enfants, personnes âgées, infections sévères, pathologies rénales...)

Axe intestin cerveau : un lien entre le microbiote intestinal et la dépendance à l'alcool ?

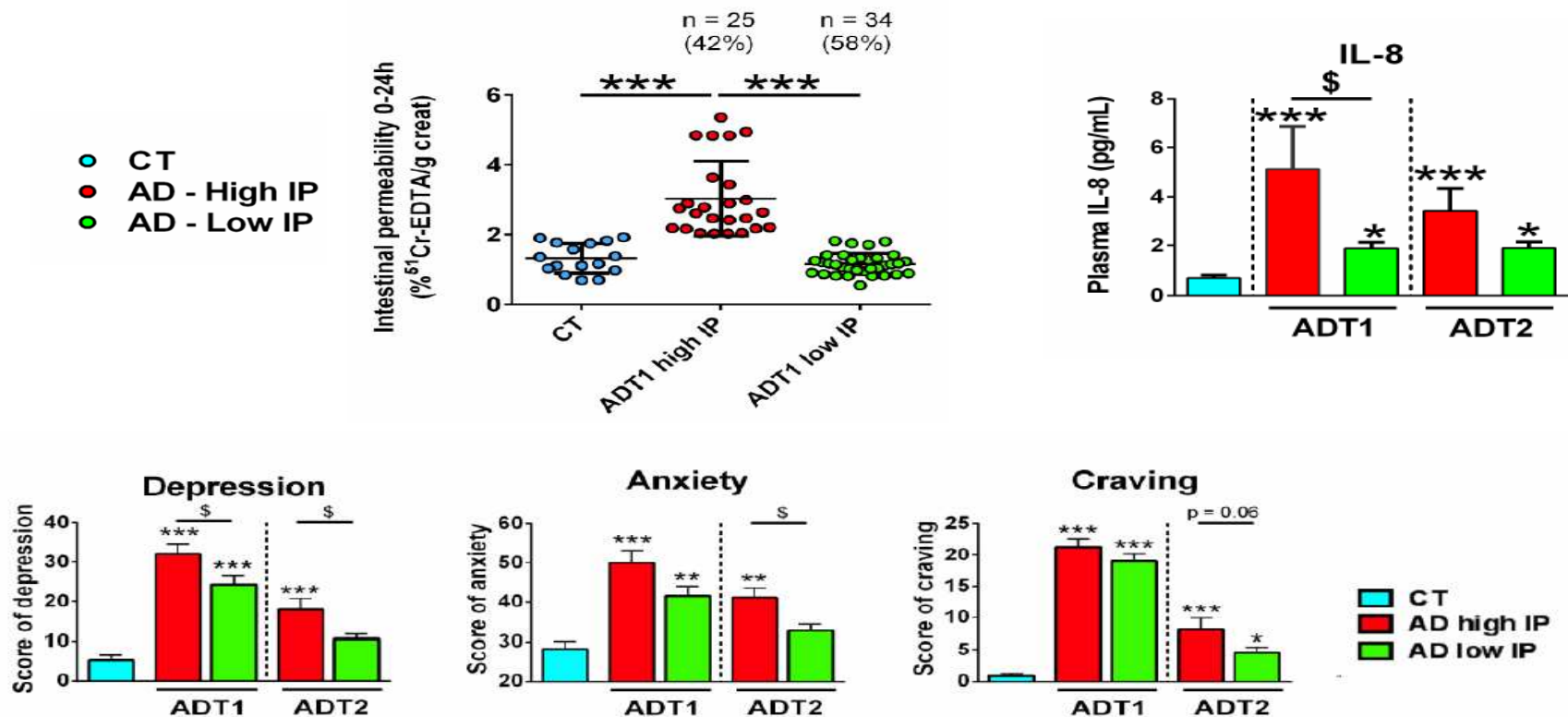


Les 60 patients admis pour cure de sevrage de trois semaines se répartissent en deux groupes en fonction de leur perméabilité intestinale....



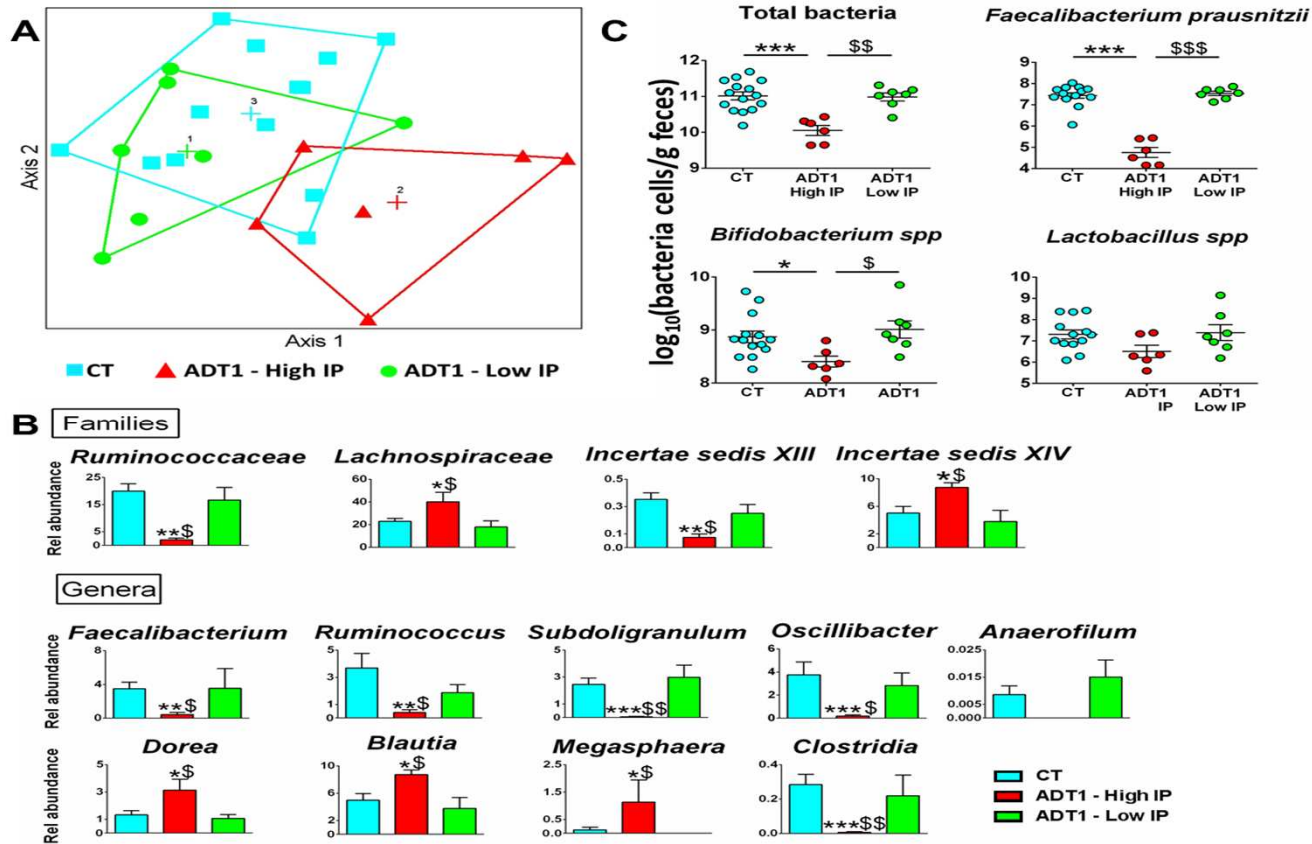
S. Leclercq et al PNAS 2014

Conséquence de la perméabilité à T1 sur l'amélioration des fonctions cognitives et des paramètres inflammatoires à T2



Sophie Leclercq, PNAS 2014

La perméabilité intestinale corrèle avec une dysbiose



454 pyrosequencing, publication 454 pyrosequencing 16SrDNA

L'analyse métabolomique révèle la production de métabolites toxiques (phénols) et une moindre production de métabolites « protecteurs » chez des patients présentant une haute perméabilité intestinale



Analysis of Volatile organic compounds by gas-chromatography-mass spectrometry (K. Verbeke, Kuleuven B)
 Bi-plot analysis reveals ADT1 HP- versus LP are differentiated (14 metabolites)

Dysbiose et « malnutrition »



Plus de 45 revues et de 40 articles originaux rapportent la dysbiose associée à l'**obésité**, et aux pathologies associées (diabète, NASH...)

« Délétaire »

« Bénéfique »

Dysbiose

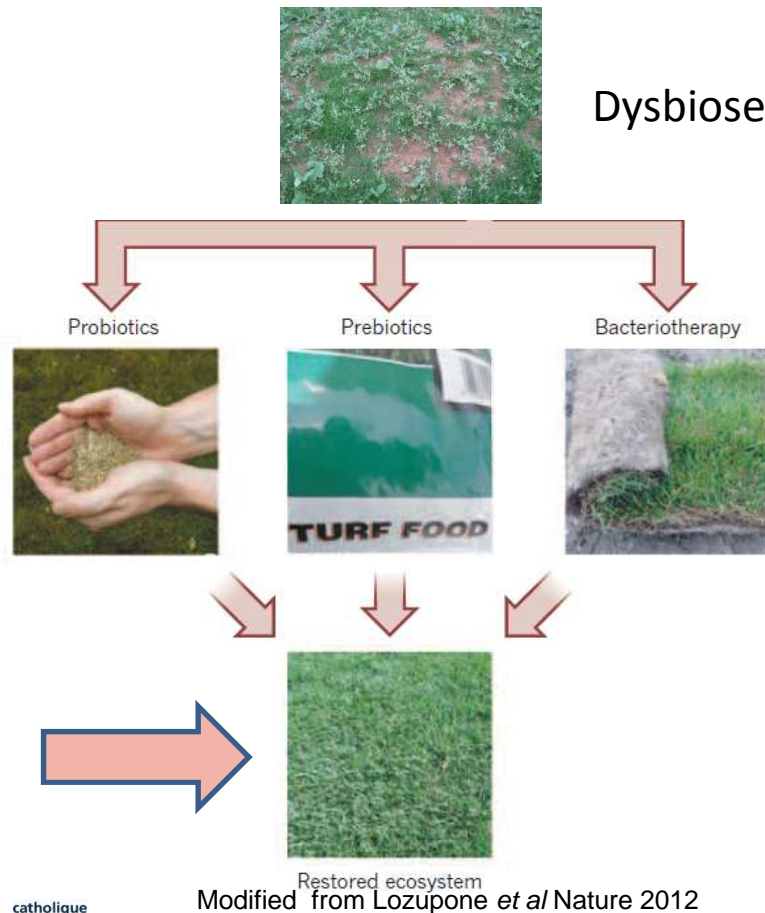


Perturbations métaboliques et comportementales, notamment associées à des changements de l'état inflammatoire (perméabilité)



La dysbiose caractérise aussi des individus en état de **dénutrition** (enfants, personnes âgées, infections sévères, pathologies rénales...)

Quels sont les outils disponibles pour contrer la dysbiose?



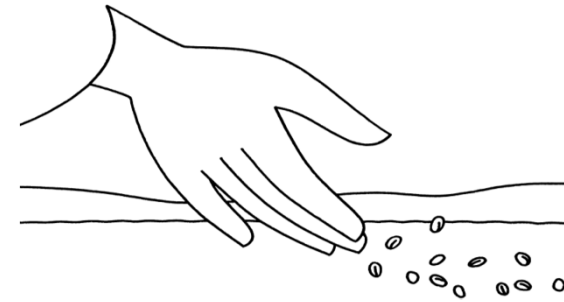
L'antibiothérapie comme solution ?

Chez la souris, des antibiotiques à large spectre diminuent l'adiposité et améliorent la tolérance au glucose (*Membrez et al. FASEB J 2008; Cani et al. Diabetes 2008*)

Transfert de microbiote ?

Top 10 des innovations thérapeutiques en 2014

Expérience positive de « transfert de microbiote » de donneurs sains à des personnes présentant une colite infectieuse (*C. Difficile*) ou un diabète (*Vrieze et al Gastroenterology 2012*)



Approche probiotique
administration de bactéries vivantes



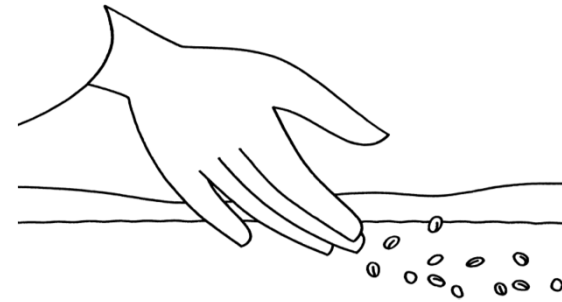
Approche prébiotique
« nourrir l'écosystème »



Interventions probiotiques chez les individus en surpoids



Probiotic	Patients	Design	Dose/Duration	Outcome (Beneficial/No/Harmful)	Reference
<i>L. gasseri</i> SBT2055	Overweight and obese adults	Double blind Placebo-controlled	10 ⁸ – 10 ¹¹ cfu/day 12 weeks	BWG, BMI, waist/hip, adiposity	Kadooka et al. 2010; Kadooka et al. 2013
<i>L. salivarius</i> Ls-33	Obese adolescents	Double blind Placebo-controlled	10 ¹⁰ cfu/day 12 weeks	BW, height, BMI, waist/hip	Gobel et al. 2012
<i>L. casei</i> Shirota	Obese with metabolic syndrome	Open Trial Control group without placebo	3 × 6.5 × 10 ⁹ cfu/day 3 months	No effect on body weight, BMI and gut permeability	Leber et al. 2012
<i>L. casei</i> Shirota	Obese with metabolic syndrome	Open Trial Control group without placebo	3 × 6.5 × 10 ⁹ cfu/day 12 weeks	Insulin sensitivity, endothelial function, low-grade inflammation	Tripolt et al. 2013
<i>L. gasseri</i> BNR17	Overweight and obese adults	Double blind Placebo-controlled	6 × 10 ¹⁰ cfu/day 12 weeks	BW, BMI, adiposity	Jung et al. 2013
<i>Lactobacillus</i> spp.	Morbidly obese subjects after RY gastric bypass	Open Trial Control group without placebo	2.4 × 10 ⁹ /day 6 months	Weight loss	Woodard et al. 2009
<i>L. plantarum</i> 299v	Males with moderately elevated blood cholesterol	Double blind Placebo-controlled	5 × 10 ⁷ cfu/ml 200ml/day	Plasma lipids (TG, Total, LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol) and glucose	Bukowska et al. 1998



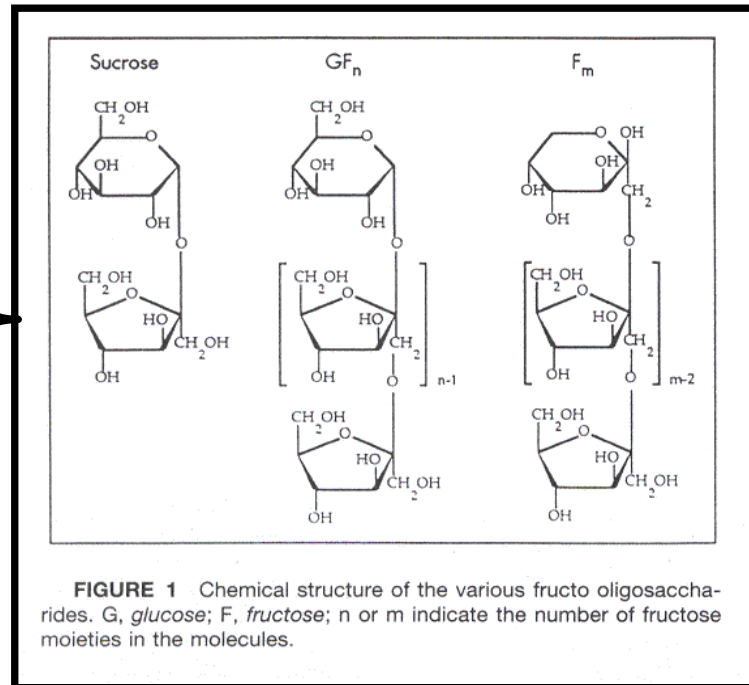
*Approche probiotique
administration de bactéries vivantes*



*Approche prébiotique
« nourrir l'écosystème »*



Prébiotiques : naissance d'un concept via la valorisation des fructanes de type inuline (ITF)



Effet prébiotique

++ bactéries exprimant une activité β -fructosidase, telles que les Bifidobactéries

Gibson et Roberfroid 1995



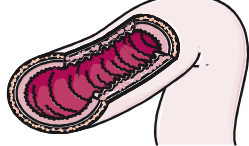

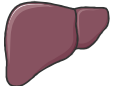

Acides à chaîne courte
Acétate
Propionate
Butyrate
Lactate...



- ITF aussi présents dans les oignons, poireaux, salsifis...
- Effets « bifidogènes » aussi démontrés pour d'autres fibres alimentaires arabinoxyhanes, galactanes, glucanes...

Les effets bénéfiques des prébiotiques dans les modèles expérimentaux d'obésité



- amélioration de la **fonction barrière**
↓
• diminution de l' **endotoxémie** (LPS) et de l'inflammation ★

- effet satiétogène ★ 
- amélioration de la **stéatose hépatique** 
- diminution de l'**adiposité** ★
- diminution de la **glycémie** ★ 
- amélioration de la **fonction vasculaire** (E Catry O36)

★ Effets démontrés dans des études d'intervention chez des volontaires sains ou en surpoids
Approbation de l'allégation relative à la glycémie par l'EFSA janvier 2014

For reviews, Roberfroid *et al* Br J Nutr, 2010, Delzenne *et al* Nature Rev Endocrinol 2011,
Ann Rev Nutr. 2011, Br J Nutr 2013, Diabetologia (in preparation).

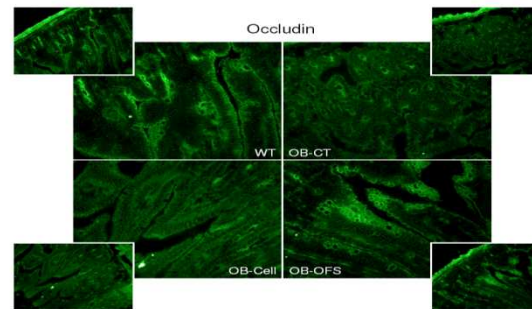
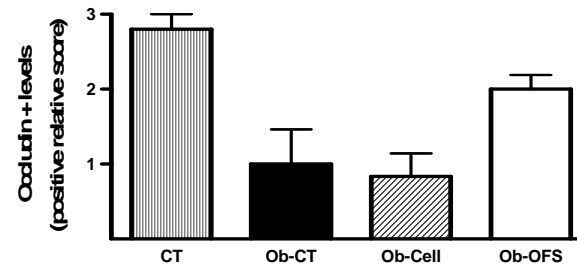
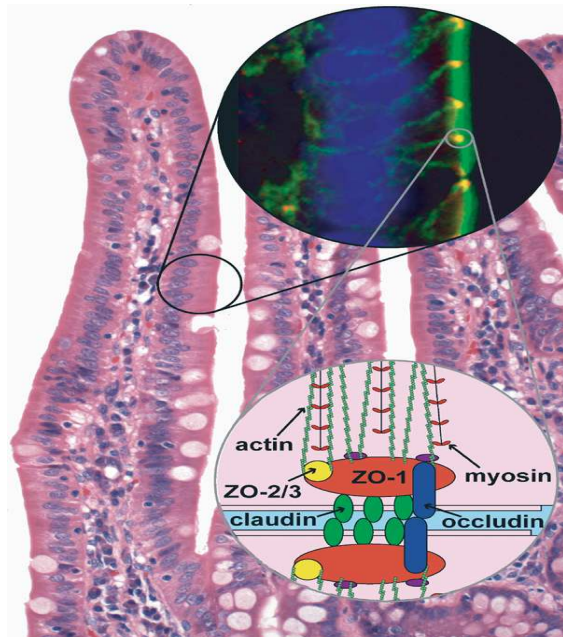
Posters P185, P187

Effet

« Local »

S
y
s
t
é
m
i
q
u
e

Renforcement de la barrière intestinale



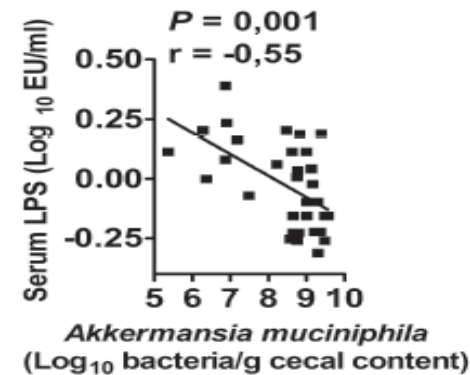
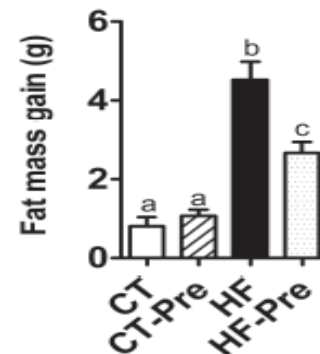
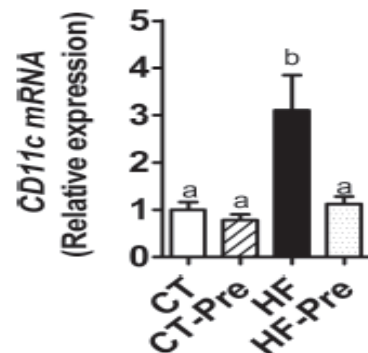
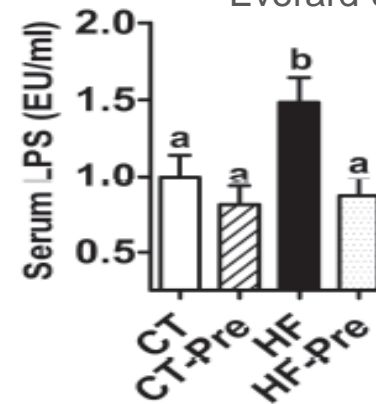
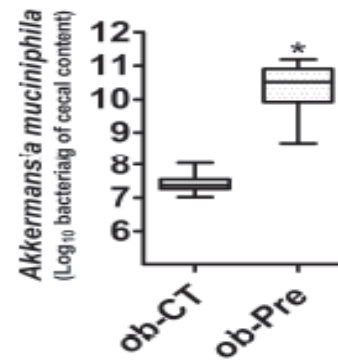
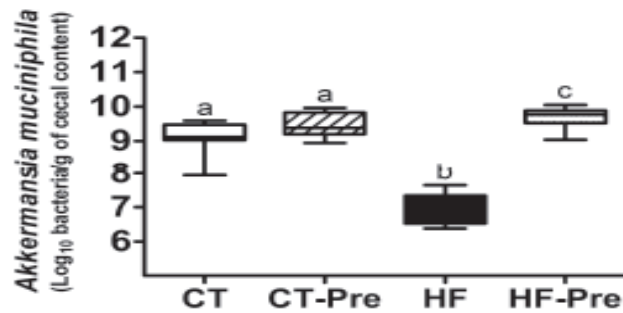
↓ LPS

L'analyse du microbiote par microarray révèle plus de 100 séquences bactériennes modifiées par les prébiotiques... (Cani *et al* Gut 2009, Everard *et al* Diabetes 2011, PNAS 2014)

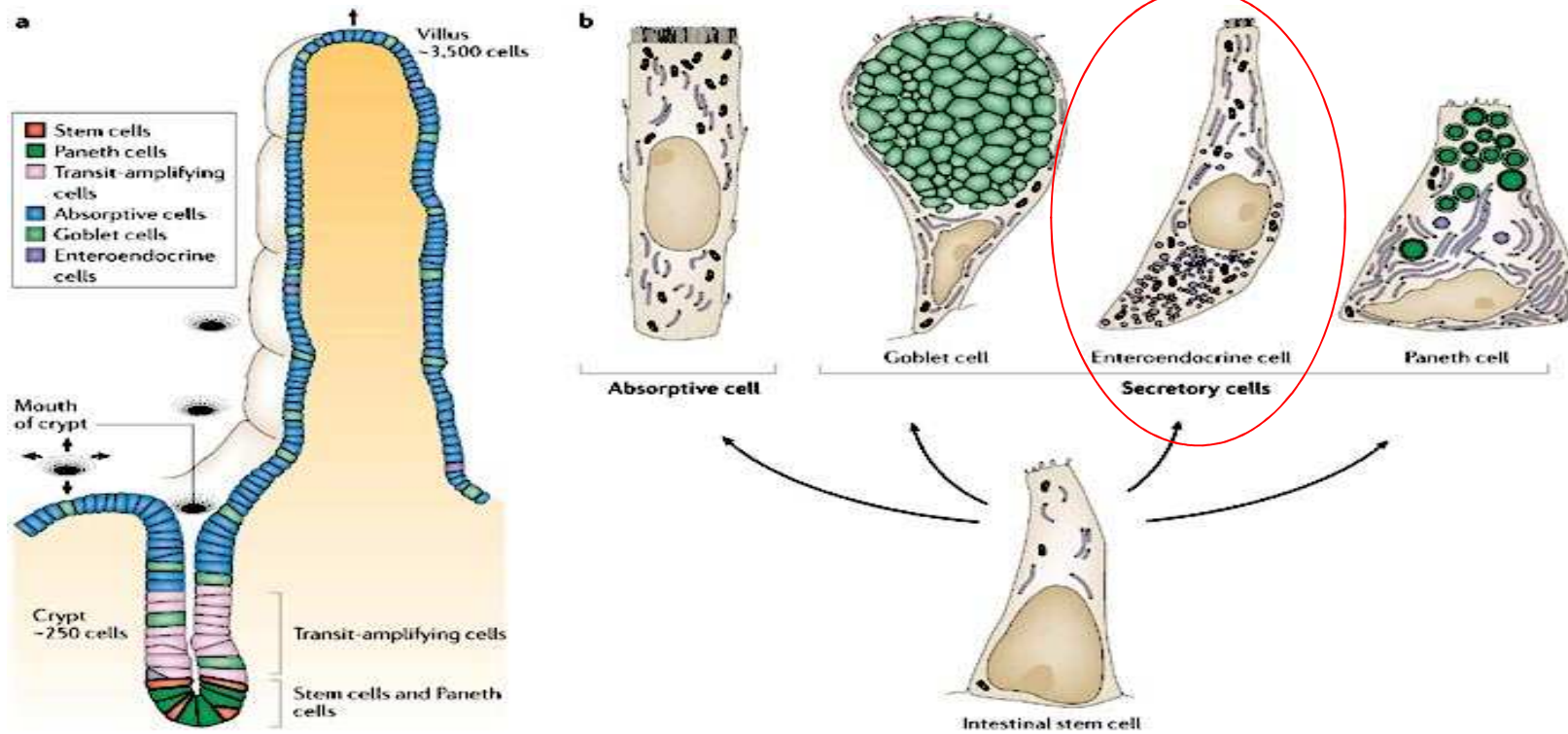
Les prébiotiques augmentent de plus de 100x *Akkermansia muciniphila* (3-5% de la communauté bactérienne), impliquée dans la production de mucus



Everard *et al.* PNAS 2013

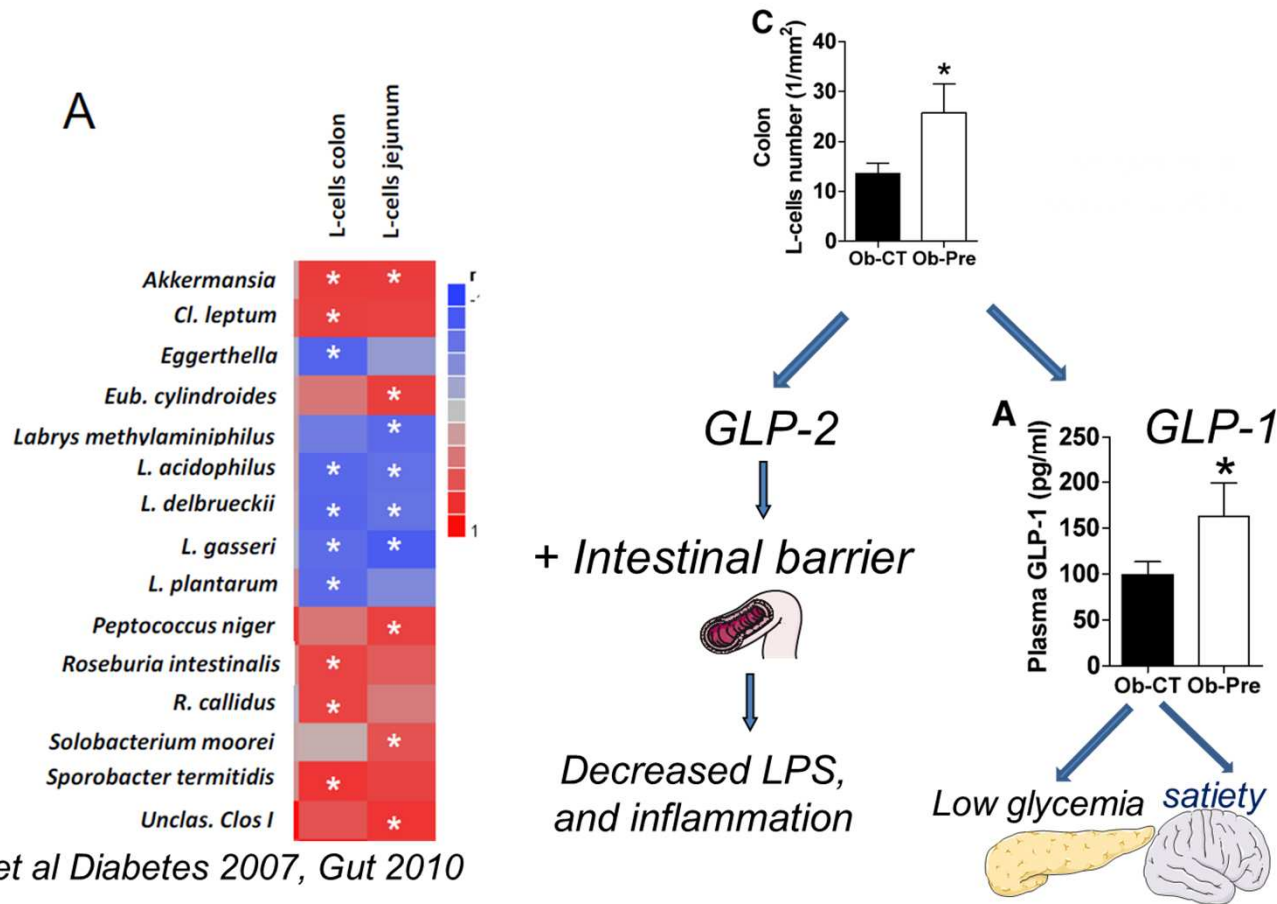


Mécanisme de l'effet des prébiotiques ?



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Genetics

L'analyse du microbiote intestinal (microarray) révèle des changements bactériens qui corrèlent avec la fonction endocrine intestinale (nombre de cellules L)

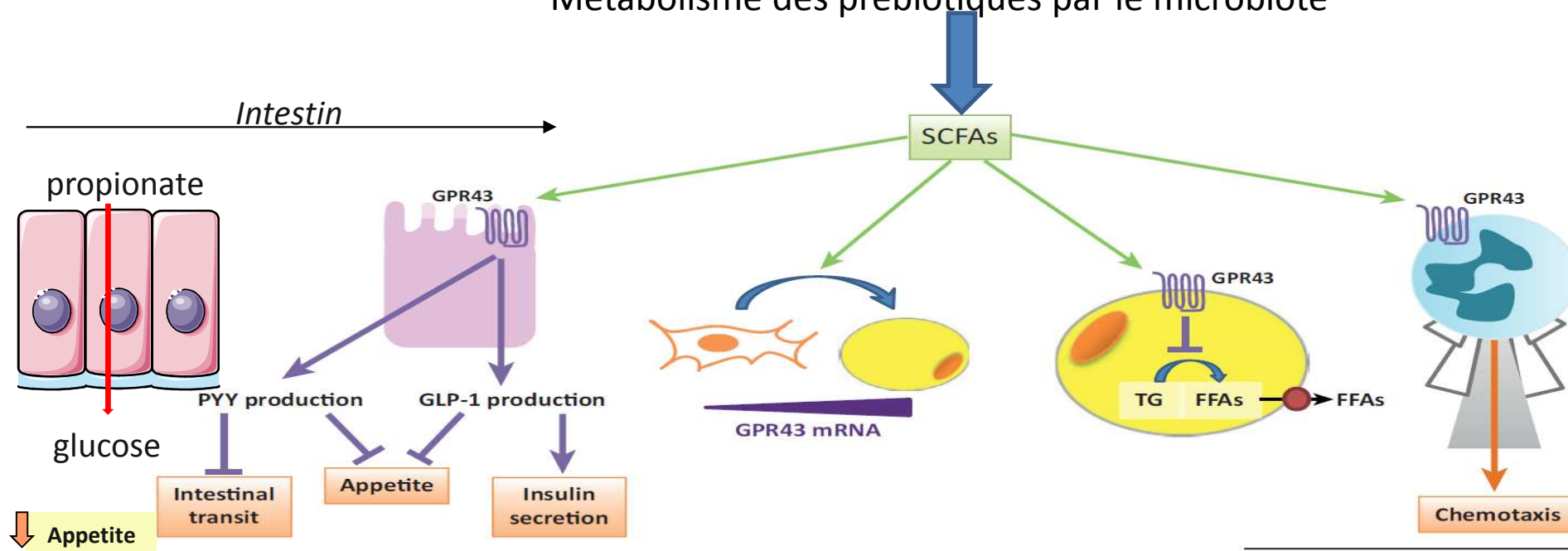


Canani et al Diabetes 2007, Gut 2010

Les produits de fermentation des prébiotiques peuvent être les médiateurs de la fonction endocrine de l'intestin



Métabolisme des prébiotiques par le microbiote



TRENDS in Pharmacological Sciences

Etude d'intervention "nutritionnelle" avec des prébiotiques



Review – Systematic

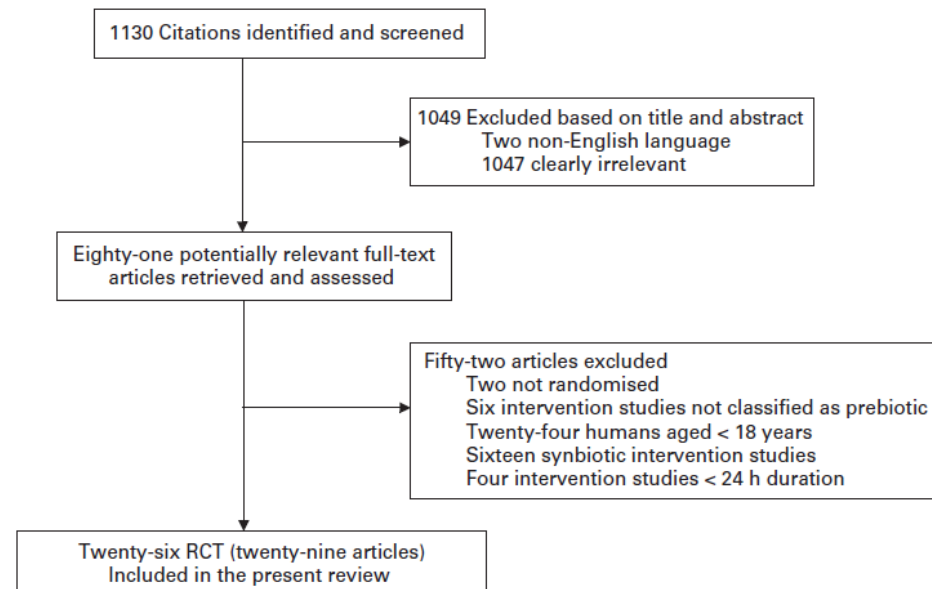
Br J Nutr 2013

Metabolic benefits of dietary prebiotics in human subjects: a systematic review of randomised controlled trials

Nicole J. Kellow^{1*}, Melinda T. Coughlan^{2,3} and Christopher M.

- Essais randomisés chez des sujets obèses ou présentant NASH ou T2DM.
- Méta-analyse : effets probants sur la satiété, la glycémie.
- Effets rapportés : amélioration de l'endotoxémie, de l'adiposité, de la production de peptides GI, de la fonction hépatique

Lien avec les changements du microbiote?



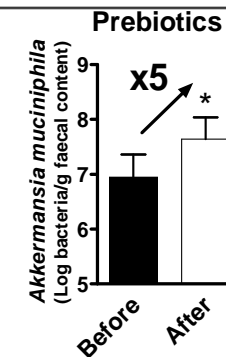
Flow chart showing the progression of trials through each stage of the selection process. RCT, randomised controlled trial.

Des changements spécifiques de bactéries corrèlent avec l'amélioration de la physiologie de l'hôte.

	Placebo group			Prebiotic group			Mann-Whitney test p value
	T0	T3months	Δ	T0	T3months	Δ	
<i>Bifidobacterium spp.</i>	9.36±0.16	9.05±0.20	-0.31±0.15	9.16±0.10	9.79±0.12***	0.63±0.12	0.0001
<i>B. adolescentis</i>	6.39±0.37	6.57±0.39	0.18±0.22	6.52±0.23	7.14±0.35**	0.62±0.17	0.0381
<i>B. animalis</i>	5.54±0.24	5.48±0.38	0.14±0.33	5.99±0.32	6.23±0.40	0.24±0.31	0.6943
<i>B. bifidum</i>	5.36±0.35	5.79±0.45	0.42±0.41	4.85±0.14	5.29±0.23	0.44±0.26	0.7107
<i>B. breve</i>	5.60±0.06	5.53±0.04	-0.08±0.05	5.62±0.05	5.55±0.03	-0.07±0.06	0.9085
<i>B. longum</i>	8.14±0.27	7.73±0.33	-0.45±0.16	7.94±0.17	8.67±0.19***	0.73±0.12	<0.0001
<i>B. pseudocatenulatum</i>	7.33±0.43	6.79±0.45	-0.54±0.23	7.20±0.41	8.49±0.41**	1.29±0.35	0.0005

B. Longum, *Faecalibacterium prausnitzii* et *Akkermansia muciniphila* corrèlent avec la diminution de LPS; *B. Adolescentis* corrèle avec la diminution de masse grasse.

(Dewulf et al. Gut 2013; Salazar et al. Clin Nutrition 2014)



Everard A., Dewulf E., Thissen JP, Delzenne NM, Cani PD. Unpublished data

RESEARCH ARTICLE

A gut microbiota-targeted dietary intervention for amelioration of chronic inflammation underlying metabolic syndrome

Shuiming Xiao¹, Na Fei¹, Xiaoyan Pang¹, Jian Shen², Linghua Wang¹, Baorang Zhang¹, Menghui Zhang¹, Xiaojun Zhang¹, Chenhong Zhang¹, Min Li¹, Lifeng Sun¹, Zhengsheng Xue¹, Jingjing Wang¹, Jie Feng¹, Feiyan Yan¹, Naisi Zhao¹, Jiaqi Liu¹, Wenmin Long¹ & Liping Zhao^{1,2}

¹State Key Laboratory of Microbial Metabolism, School of Life Sciences and Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China; and

²Ministry of Education Key Laboratory of Systems Biomedicine, Shanghai Centre for Systems Biomedicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China

Correspondence: Liping Zhao, Room 3-517, Biology Building #800 Dongchuan Road, Minhang Campus, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China.
Tel.: +86 21 3420 4877;
fax: +86 21 3420 4878;
e-mail: lpzhao@sjtu.edu.cn

Received 4 June 2013; revised 14 September 2013; accepted 17 September 2013. Final version published online 21 October 2013.

DOI: 10.1111/1574-6941.12228

Editor: Julian Marchesi

Keywords

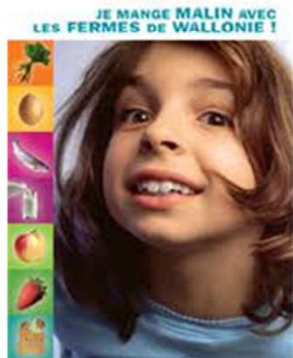
gut microbiota; dietary intervention; chronic inflammation; metabolic syndrome.

Abstract

Chronic inflammation induced by endotoxin from a dysbiotic gut microbiota contributes to the development of obesity-related metabolic disorders. Modification of gut microbiota by a diet to balance its composition becomes a promising strategy to help manage obesity. A dietary scheme based on whole grains, traditional Chinese medicinal foods, and prebiotics (WTP diet) was designed to meet human nutritional needs as well as balance the gut microbiota. Ninety-three of 123 central obese volunteers (BMI ≥ 28 kg m⁻²) completed a self-controlled clinical trial consisting of 9-week intervention on WTP diet followed by a 14-week maintenance period. The average weight loss reached 5.79 ± 4.64 kg ($6.62 \pm 4.94\%$), in addition to improvement in insulin sensitivity, lipid profiles, and blood pressure. Pyrosequencing of fecal samples showed that phylotypes related to endotoxin-producing opportunistic pathogens of *Enterobacteriaceae* and *Desulfovibrionaceae* were reduced significantly, while those related to gut barrier-protecting bacteria of *Bifidobacteriaceae* increased. Gut permeability, measured as lactulose/mannitol ratio, was decreased compared with the baseline. Plasma endotoxin load as lipopolysaccharide-binding protein was also significantly reduced, with concomitant decrease in tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and an increase in adiponectin. These results suggest that modulation of the gut microbiota via dietary intervention may enhance the intestinal barrier integrity, reduce circulating antigen load, and ultimately ameliorate the inflammation and metabolic phenotypes.

FEMS Microbiol Ecol 2014

Focus sur le microbiote intestinal comme cible d'intervention nutritionnelle pour lutter contre l'obésité en Wallonie



FOOD 4 GUT

Programme d'excellence de la Région wallonne

Evaluation des « modulateurs » du microbiote dans les pathologies caractérisées par la dysbiose autres que l'obésité

MEETING REPORT

Gut Microbes 5:1, 74–82; January/February 2014; © 2014 Landes Bioscience

Can prebiotics and probiotics improve therapeutic outcomes for undernourished individuals?

Paul O Sheridan^{1,2}, Laure B Bindels³, Delphine M Saulnier^{4,†}, Gregor Reid⁵, Esther Nova⁶, Kerstin Holmgren⁷, Paul W O'Toole², James Bunn⁸, Nathalie Delzenne³, and Karen P Scott^{1,*}

¹Rowett Institute of Nutrition and Health; University of Aberdeen; Aberdeen, UK; ²Department of Microbiology & Alimentary Pharmabiotic Centre; University College Cork; Cork, Ireland; ³Louvain Drug Research Institute; Université Catholique de Louvain; Brussels, Belgium; ⁴NIZO Food Research; Ede, the Netherlands; ⁵Lawson Health Research Institute; London, ON Canada; ⁶Institute of Food Science; Technology and Nutrition (ICTAN)-CSIC; Madrid, Spain; ⁷Probi; Lund, Sweden; ⁸Alder Hey Childrens NHS Foundation Trust; Eaton Road; Liverpool, UK

Implication du microbiote en physiopathologie

Intolérances, allergies

Autisme, dépression, addictions

NASH, stéatose



Diabète type 1, 2

Cancer

Pathologies

Dénutrition

cardio-vasculaires

Pathologies infectieuses

Pathologies/syndromes inflammatoires

Messages clés et développements futurs



.....

- La dysbiose participe aux altérations des fonctions barrière et neuro-endocrine intestinales, et peut promouvoir l'inflammation, les désordres métaboliques et comportementaux (« craving », dépendance, dépression...).
- Une meilleure place devrait être laissée aux approches nutritionnelles scientifiquement fondées susceptibles d'avoir un impact sur le microbiote et de moduler la dysbiose de manière favorable.
- La notion de fibre alimentaire mériterait d'être revisitée en prenant en compte l'interaction de certaines d'entre elles avec le microbiote...



Metabolism and Nutrition Research Group



Merci à nos collaborateurs : Belgium : Y. Guiot, G. Muccioli, JP Thissen, Ph.de Timary, Y. Larondelle, JB Demoulin ,C Dessy (UCL), K. Verbeke (KUL), T. VanDeWiele (UGent) Abroad : F. Backhed (Göteborg, Sweden), D. Langin (Toulouse, F), S. Claus (Reading, UK), J. Schrenzel (Geneva, CH), K. Scott (Aberdeen, UK), W. DeVos(Wageningen, Netherlands), F Fougelle (F), B. Pot (F)....