

Philippe Gérard

INRA,

Institut MICALIS, UMR1319

Equipe AMIPEM

Jouy-en-Josas , FRANCE



Microbiote intestinal et lipides

Journées Francophones de Nutrition
Bordeaux, 12 décembre 2013





Déclaration d'intérêts en rapport avec la présentation

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

Oui

Société(s) :Yoplait.....

➤ **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

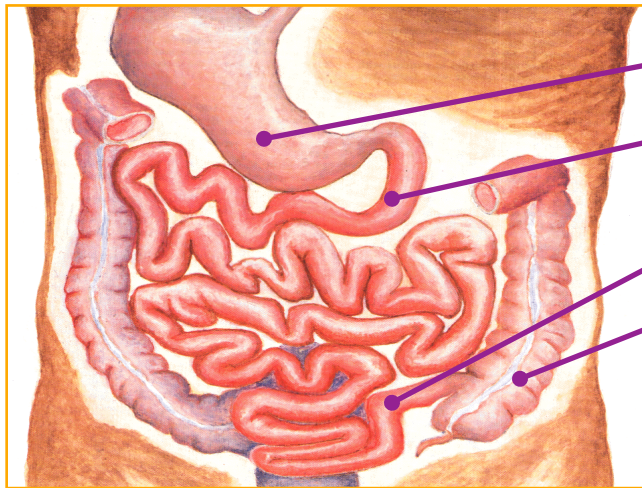
➤ **Réception de dons sur une association dont je suis responsable**

Non

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

Non

Le microbiote gastro-intestinal de l'Homme



Estomac : 10^2 à 10^3 bactéries/g

Duodenum : 10^4 à 10^5 bactéries/g

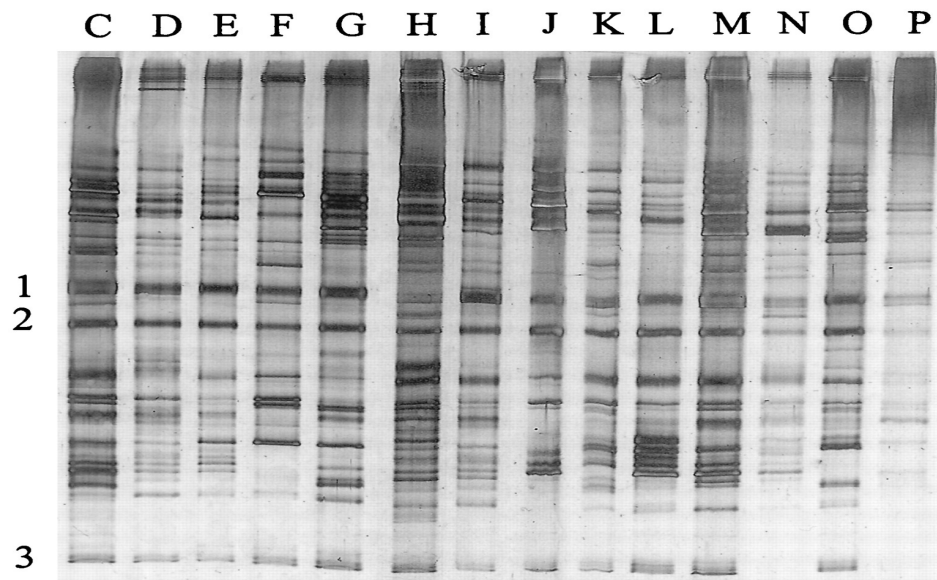
Iléon : 10^5 à 10^8 bactéries/g

Côlon : 10^{10} à 10^{11} bactéries/g
(env 1000 espèces différentes)

. Autant de cellules dans 1 g de selles
que dans le cerveau humain !

. Environ 10 fois plus de bactéries
dans le tube digestif que de cellules
eucaryotes dans notre corps !

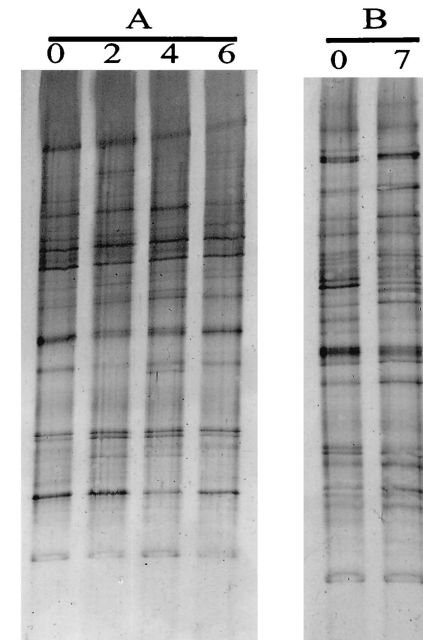
Le microbiote intestinal humain est stable dans le temps et spécifique de chaque individu



Zoetendal *et al.* 1998 (n=14, analyse par TGGE)



Chaque individu héberge son propre microbiote



Zoetendal *et al.* 1998 (0 à 7 mois)



Ce profil est stable dans le temps

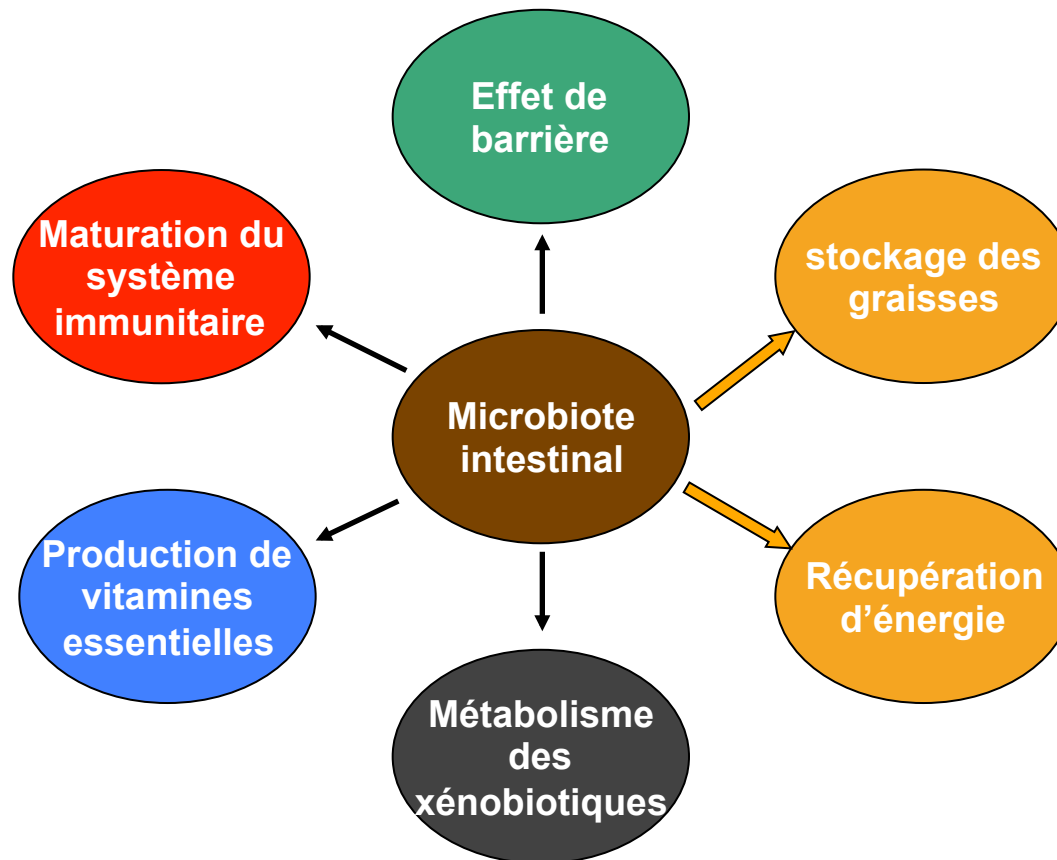
Nous sommes un « super-organisme »



Current Opinion in Chemical Biology



Les fonctions du microbiote intestinal



Peut-on vivre sans bactéries ?

(68)

jours inférieur à celui de la graine, et d'autant plus que la durée de leur vie a été plus longue. Elles se comportent, malgré la fertilité apparente du sol, comme dans les classiques expériences de M. Boussingault sur la germination dans l'eau distillée. »

Observations relatives à la Note précédente de M. Duclaux ; par M. PASTEUR.

« Je prends la liberté, en présentant cette Note de M. Duclaux, de lui suggérer l'idée d'un travail auquel le préparent non seulement celui que je dépose, en son nom, à l'Académie, mais les travaux non moins distingués qu'il a déjà produits sur le rôle des microbes dans la digestion.

» Souvent, dans nos causeries du laboratoire, depuis bien des années, j'ai parlé, aux jeunes savants qui m'entouraient, de l'intérêt qu'il y aurait à nourrir un jeune animal (lapin, cobaye, chien, poulet), dès sa naissance, avec des matières nutritives *pures*. Par cette dernière expression, j'entends désigner des produits alimentaires qu'on priverait artificiellement et complètement des microbes communs.

» Sans vouloir rien affirmer, je ne cache pas que j'entreprendrais cette étude, si j'en avais le temps, avec la pensée préconçue que la vie, dans ces conditions, deviendrait impossible.

» Si ces genres de travaux se simplifiaient par leur développement même, on pourrait peut-être tenter l'étude de la digestion par l'addition systématique, aux matières nutritives *pures* dont je parle, de tel ou tel microbe simple ou de microbes divers associés bien déterminés.

» L'œuf de poule se prêterait sans difficulté sérieuse à cette nature d'expériences. Privé extérieurement au préalable de toute poussière vivante au moment où le petit poulet va sortir, mis aussitôt après dans un espace sans germes quelconques de microbes, espace où se renouvelerait un air *pur*, on fournirait facilement du dehors au jeune poulet des aliments *purs* (eau, lait, grains).

» Que le résultat soit positif et confirme la vue préconçue que je mets en avant ou qu'il soit négatif et même en sens inverse, c'est-à-dire, que la vie soit plus facile et plus active, il y aurait un grand intérêt à tenter l'expérience. »

« l'intérêt qu'il y aurait à nourrir un jeune animal, dès sa naissance, avec des matières nutritives pures»

« avec la pensée préconçue que la vie, dans ces conditions, deviendrait impossible».

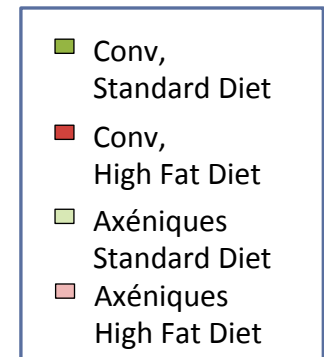
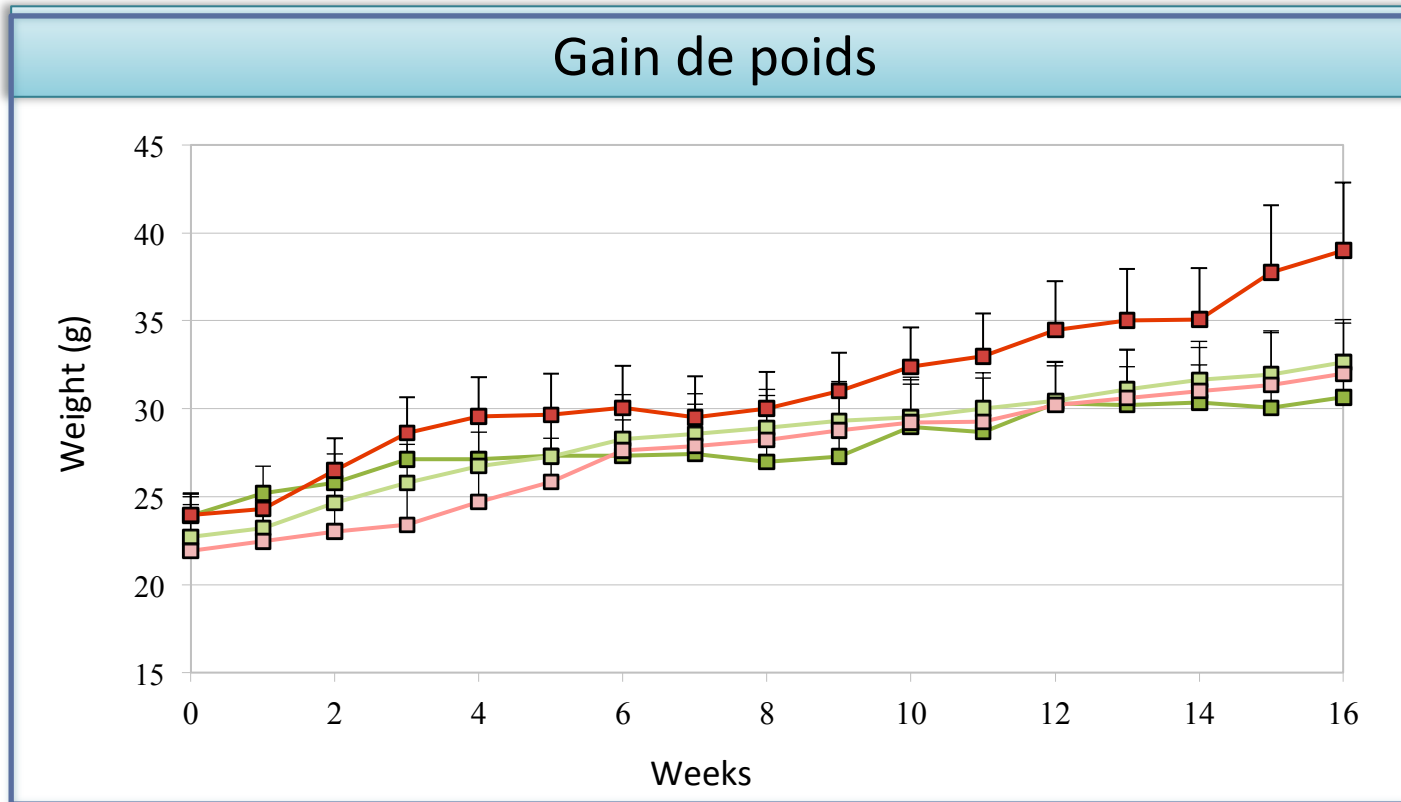
« on pourrait peut-être tenter l'étude de la digestion par l'addition de tel ou tel microbe».

« que la vie soit impossible ou au contraire qu'elle soit plus facile, il y aurait un grand intérêt à tenter l'expérience»

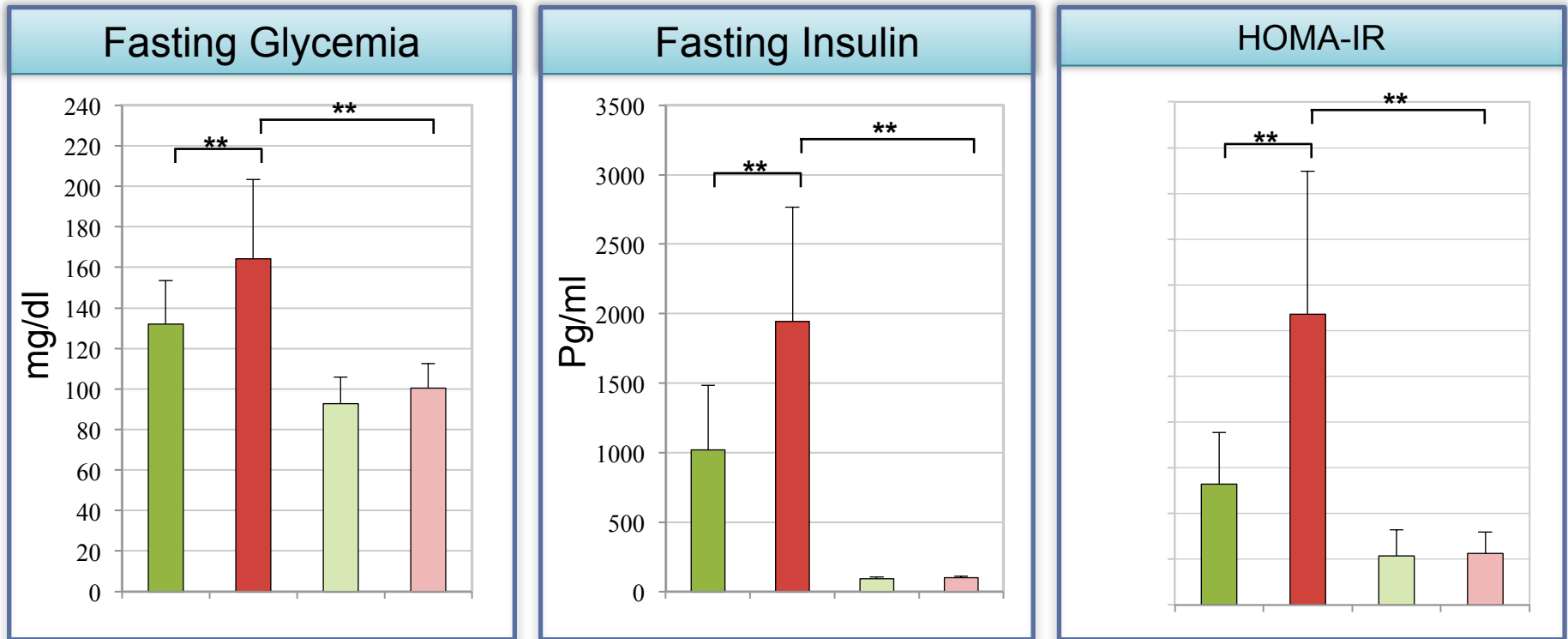
Louis Pasteur

Comptes rendus hebdomadaires des séances
de l'Académie des sciences, 1885

Microbiote et prise de poids



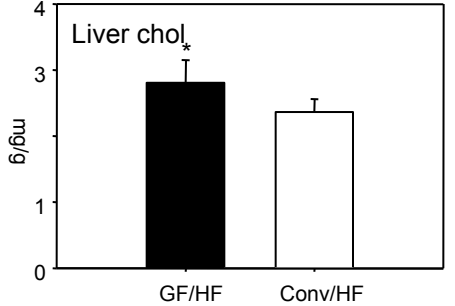
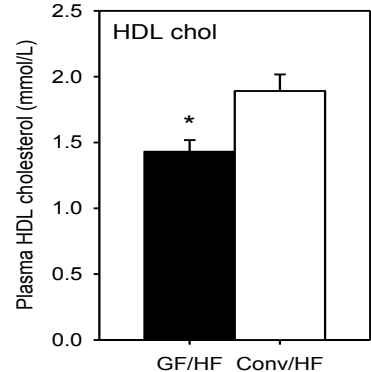
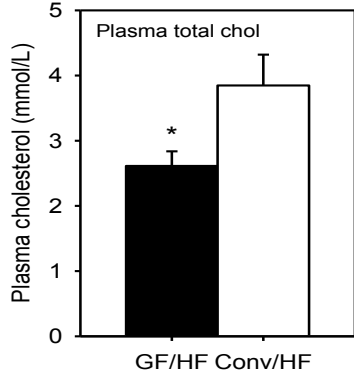
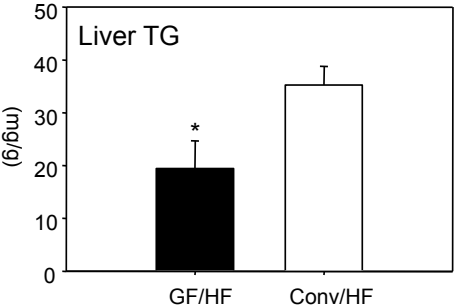
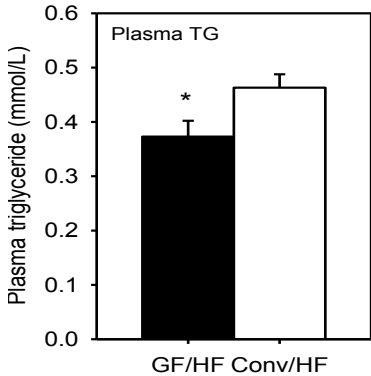
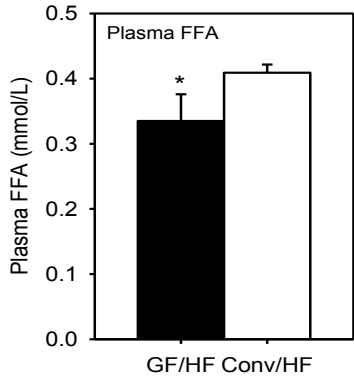
Microbiote et métabolisme glucidique



■ Conventionelles Standard Diet □ Axéniques Standard Diet
■ Conventionelles High Fat Diet □ Axéniques High Fat Diet

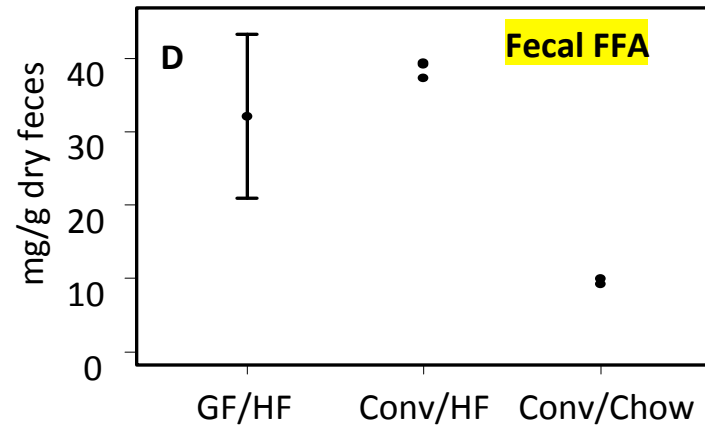
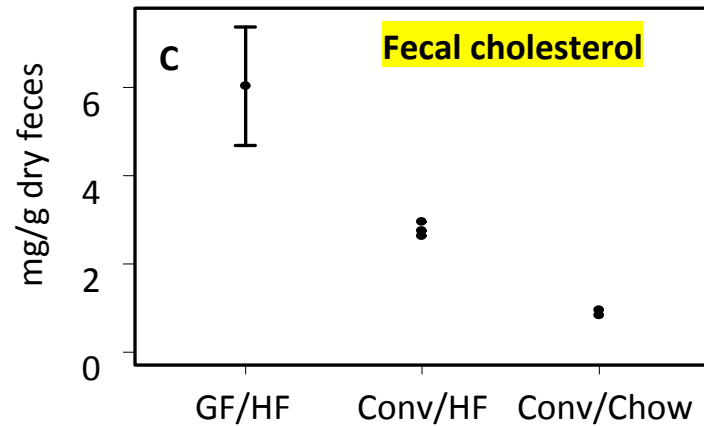
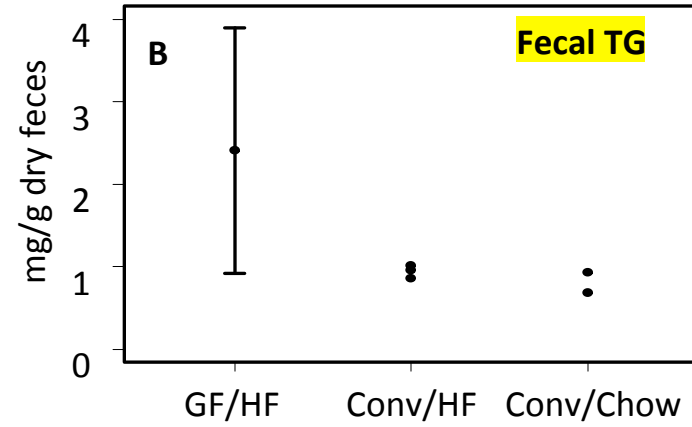
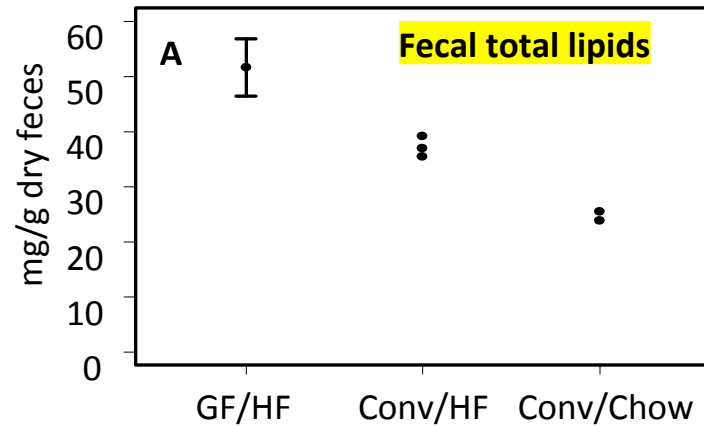
* $p \leq 0,05$
** $p \leq 0,005$

Comparaison de la concentration en lipides chez les souris conventionnelles et axéniques



Rabot et al, 2010

Dosages des lipides fécaux



Rabot et al, 2010

Les leçons de la vie sans germe

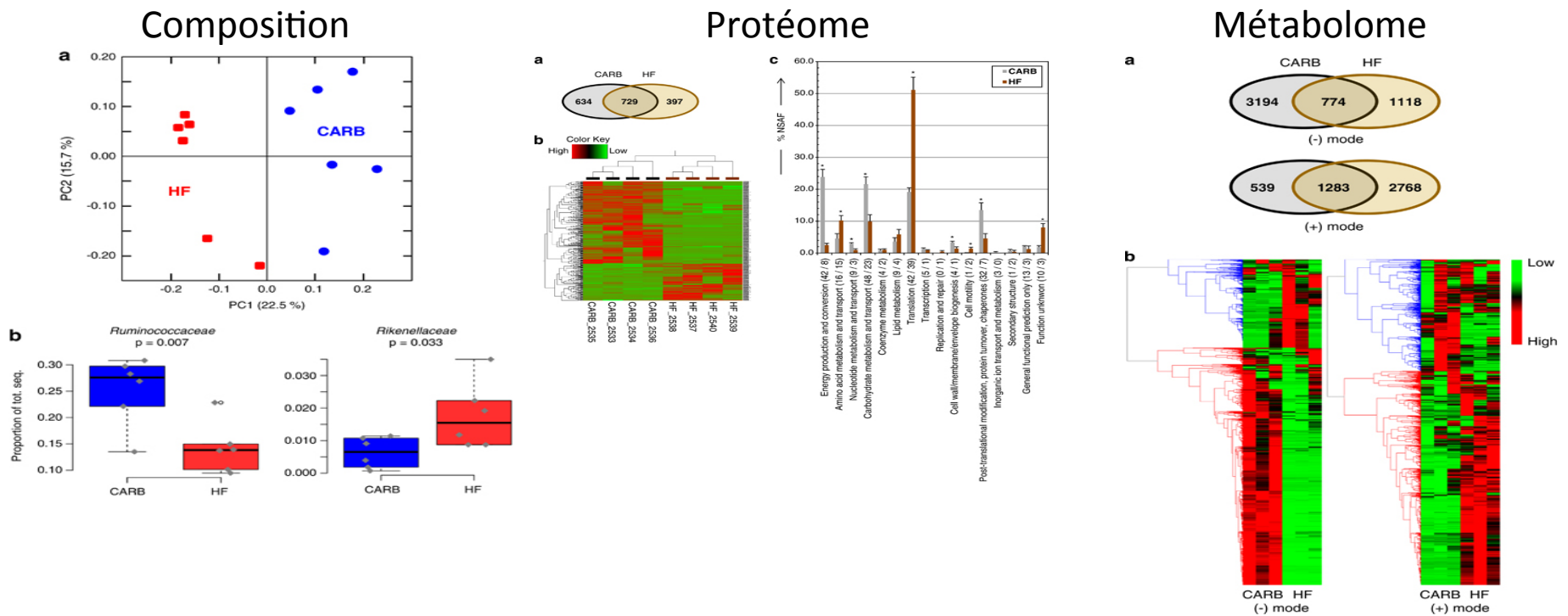
La comparaison d'animaux axéniques et conventionnelles démontre que le microbiote intestinal influence :

- . La prise de poids sous régime hyperlipidique
- . L'élimination fécale de lipides (et donc leur absorption)
- . La concentration plasmatique des lipides
- . La composition des organes
- . Le type de lipides des organes

Le microbiote intestinal joue donc un rôle important dans le métabolisme lipidique (et glucidique) de l'hôte

Microbiote intestinal et lipides

Effet d'un régime hyperlipidique sur le microbiote intestinal



Daniel *et al*, ISME Journal, 2013

Microbiote intestinal et lipides

Effet du microbiote intestinal sur les lipides

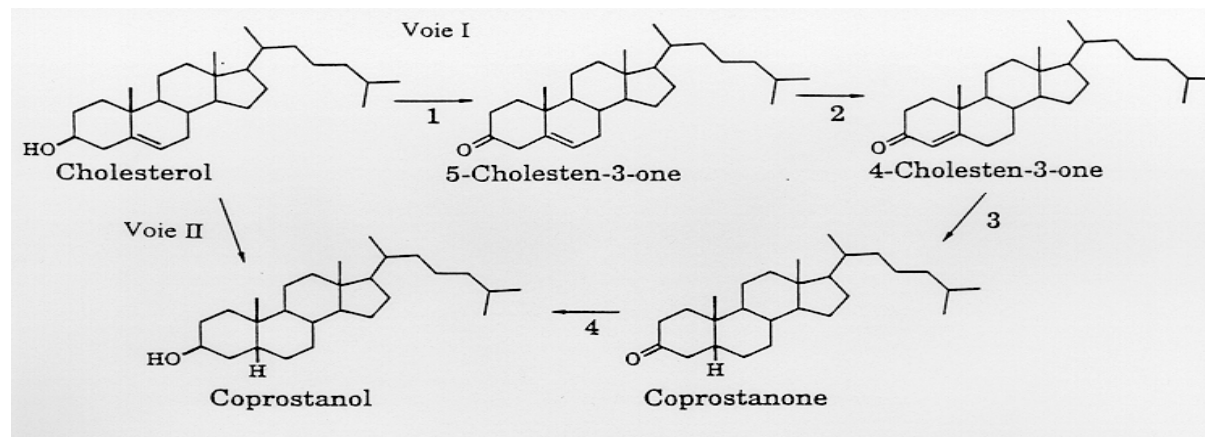
Des bactéries du microbiote intestinal sont capables :

- . D'hydrolyser les triglycérides à longues chaînes
- . De réduire les AG insaturés (mais dépendant de la longueur de la chaîne)
- . D'hydroxyler l'acide oléique en acide 10-hydroxy-stéarique
- . D'hydrolyser les phospholipides
- . De modifier les acides biliaires
- . De convertir le cholestérol

....

Conversion du cholestérol par le microbiote intestinal

- Schoenheimer 1931 Science
New contribution in sterol metabolism.
- Dam 1934 Biochem J
The formation of coprostanol in the intestine.
The action of intestinal bacteria on cholesterol.



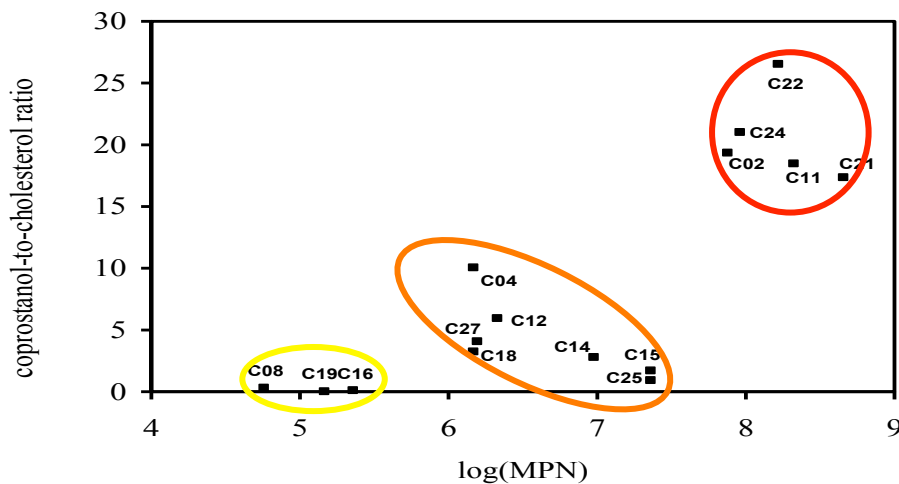
Ce que l'on sait de ce métabolisme

- Le coprostanol n'est pas absorbé et est éliminé dans les fecès
- Répartition bimodale au sein de la population humaine
- Corrélation inverse entre niveau de conversion intestinal et cholestérol sanguin
- Seulement quelques espèces isolées de fèces de rats et babouins (toutes ces souches ont été perdues)
- Une seule souche active en collection : *Eubacterium coprostanoligenes* ATCC 51222, isolée en 1994 de lisier de porc (Freier et al).
- Gènes et enzymes inconnus

Répartition bimodale ?

15 volontaires humains:

- . Dosage des stérols neutres fécaux
- . Mesure de la population bactérienne productrice de coprostanol

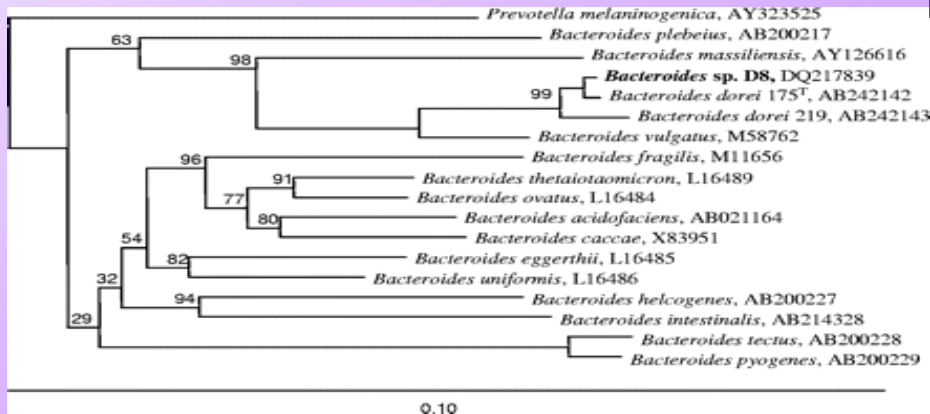
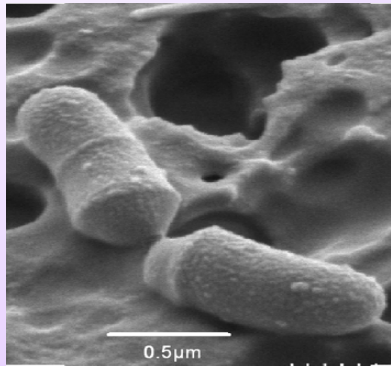


Veiga *et al.*, FEMS Microbiol Lett, 2005

3 groupes :

- . Non convertisseurs : $< 10^6 \text{ g}^{-1}$
- . Intermediaires : 10^6 à 10^8 g^{-1}
- . Forts convertisseurs : $> 10^8 \text{ g}^{-1}$

Première bactérie réductrice de cholestérol d'origine humaine



LE FIGARO

Une bactérie mangeuse de cholestérol

MICROBIOLOGIE
Présent dans le gros intestin, ce microbe rend le cholestérol inassimilable par l'organisme humain.

NOTRE gros intestin est un véritable bouillon de culture. Pas moins de cent milliards de bactéries cohabitent dans chaque gramme de matière fécale, soit à peu près autant qu'il y a de neurones dans notre cerveau !
Cette flore intestinale pléthorique, qui se constitue au cours des deux premières années de la vie, est indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. « On peut dire qu'il s'agit d'un organe à part entière dont la composition est, par ailleurs, spécifique à chaque individu », souligne Philippe Gérard, du laboratoire Ecologie et physiologie du système digestif au centre Inra (Institut national de la recherche agronomique) de Jouy-en-Josas (Yvelines).

Mieux : ce microbiologiste a révélé hier à Paris, lors d'une conférence de presse, que certains de ces bactéries ont la propriété étonnante de dégrader le cholestérol (dont l'excès provoque des dépôts gras dans les artères) en coprostanol, une substance inassimilable par l'organisme et donc éliminée avec les excréments.

« Le fait est connu depuis longtemps, mais jusqu'à présent personne n'avait réussi à identifier la

ou les espèces de bactéries impliquées dans ce processus biochimique chez l'homme », poursuit Philippe Gérard.

L'obstacle principal provenait du fait que les bactéries du tube digestif sont incapables de survivre dans un milieu riche en oxygène. Elles meurent dès qu'elles sont extraites de leur intestin hôte. Du coup, seules 20 % d'entre elles sont cultivables en laboratoire.

Un milliard de bactéries par gramme de matière
Dans un article publié récemment dans la revue *Applied and Environmental Microbiology*, l'équipe dirigée par Philippe Gérard explique comment elle est parvenue, en la cultivant dans des fèces enrichies avec de la cervelle de veau lyophilisée (1), à isoler l'une de ces bactéries « cholestérolicides ». Il s'agit de la souche D8 de l'espèce *Bacteroides dorei*, laquelle représente environ 20 % de la flore intestinale humaine.

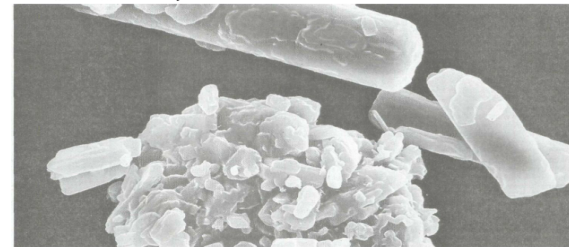
« Le fait que cette espèce soit très différente du genre *Eubacterium* déjà identifié chez le rat, le cochon et le bœuf, semble indiquer que plusieurs familles bactériennes sont impliquées dans la dégradation du cholestérol dans l'intestin humain », reprend le chercheur. Cette découverte va-t-elle déboucher sur la mise au point d'un nouveau médicament anticholestérolémique ? C'est peu probable dans l'immédiat. En effet, la majorité du cholestérol d'origine alimentaire est assimilée au niveau de l'intestin grêle. Qu'elle soit dégradée ou non en coprostanol par la fameuse bactérie, la fraction de cholestérol qui arrive dans le colon sera de toute façon évacuée avec les excréments.

Toutefois, dans les années 1980, une étude japonaise a démontré qu'un taux élevé de coprostanol dans les fèces était associé à une concentration plus faible de cholestérol dans le sang.

Selon Philippe Gérard, « on ne peut exclure qu'une partie du cholestérol soit dégradée dans le bas de l'intestin grêle ou l'on dénombre 1 milliard de bactéries par gramme de matière. C'est 100 fois moins que dans le colon, mais cela peut être suffisant pour expliquer les résultats de l'étude japonaise ».

La solution pourrait consister à faire ingérer aux personnes souffrant de cholestérolémie, les bactéries mangeuses de cholestérol ou, mieux encore, à lui les enzymes impliquées dans le processus. Mais, pour cela, il faut d'abord réussir à identifier les gènes de *Bacteroides dorei* responsables de cette activité. Il à comprendre pourquoi, chez 20 % des êtres humains, la flore intestinale se montre incapable de dégrader le cholestérol.

MARC MINSSENER



Le cholestérol est dégradé en partie en coprostanol par certaines bactéries avant d'être rejeté hors de l'organisme. (Cronin, 2004, Chapman & Hall)

Gérard et al., Appl Environ Microbiol, 2007

Take home messages

- . Le microbiote intestinal peut être considéré comme un organe à part entière, exerçant de nombreuses fonctions nécessaires au maintien de la santé
- . Chaque individu héberge un microbiote qui lui est propre
- . L'absence de microbiote protège contre les désordres métaboliques induits par un régime hyperlipidique
- . L'absence de microbiote modifie la concentration et la composition en lipides dans différents organes
- . Un régime hyperlipidique modifie la composition mais également les fonctions exprimées
- . Le n... (mais

Le microbiote intestinal : un paramètre qui devrait être pris en compte lorsque l'on étudie l'effet des lipides sur la santé

Remerciements



Amipem team

Tiphaine Le Roy
Marta Llopis
Aurélia Bruneau
Martine Bensaada
Catherine Philippe
Laura Boschat

Anaxem Platform

Sylvie Rabot
Alain Joffre
Benoit Lignon-Couffon
Fatima Joly



Nestlé

Jason C. Chou
Mathieu Membrez



Catherine Juste
Patrick Veiga
Fabienne Béguet
Pascale Lepercq