



SOCIÉTÉ DE PHARMACIE DE LYON

Acteur de communication sur la santé et le médicament

De Melampus à aujourd'hui : une brève histoire de notre microbiote intestinal

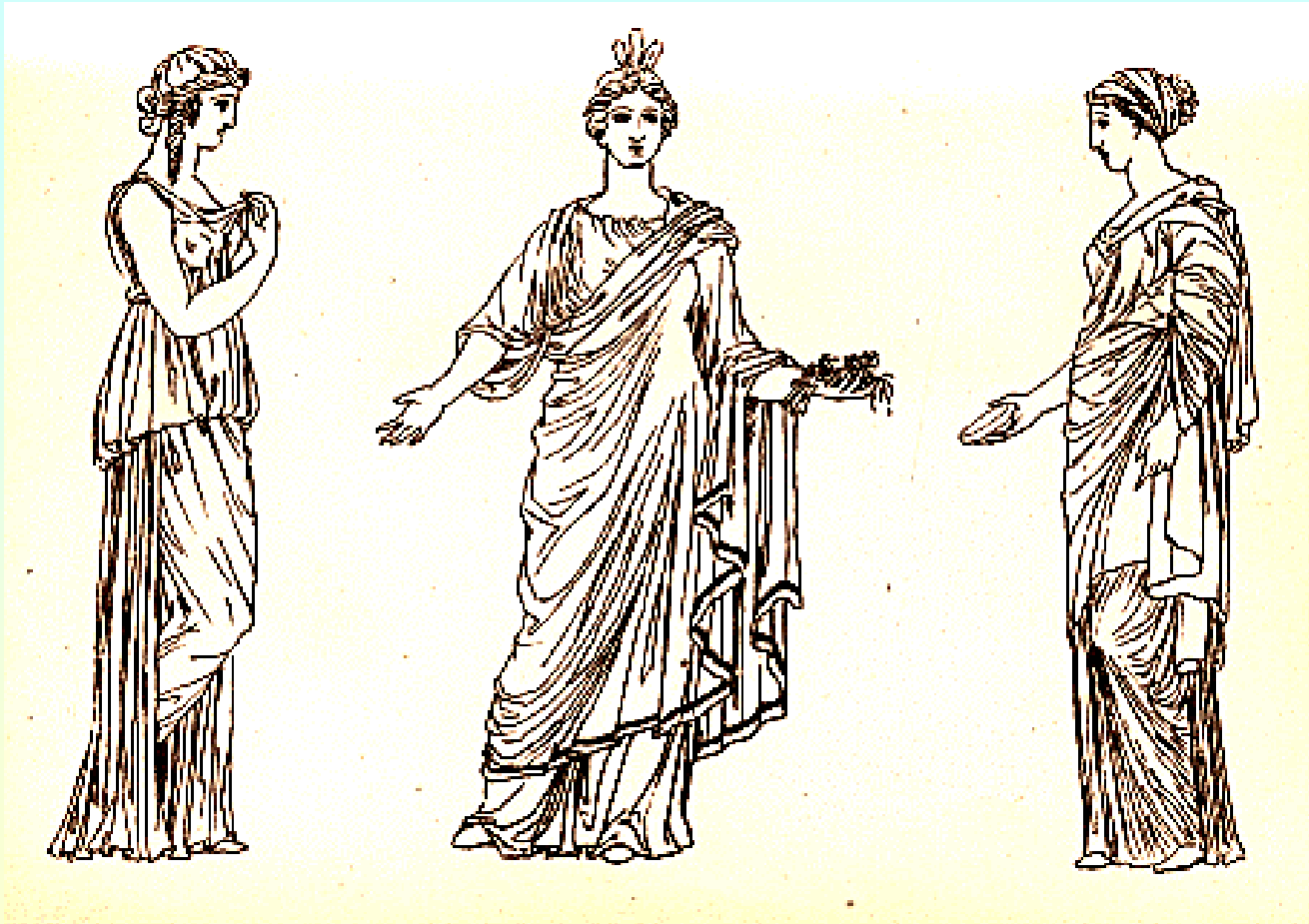
Jean Freney, 16 novembre 2017



Mélampus : premier prophète mortel



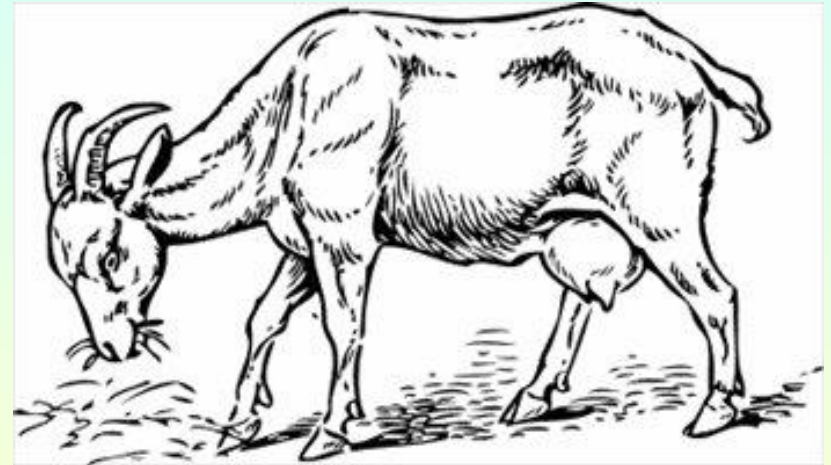
Proetus







Hellebore



Action purgative

Melampodium

Action purgative



Ma Commère, il vous faut purger
Avec quatre grains d'ellébore.



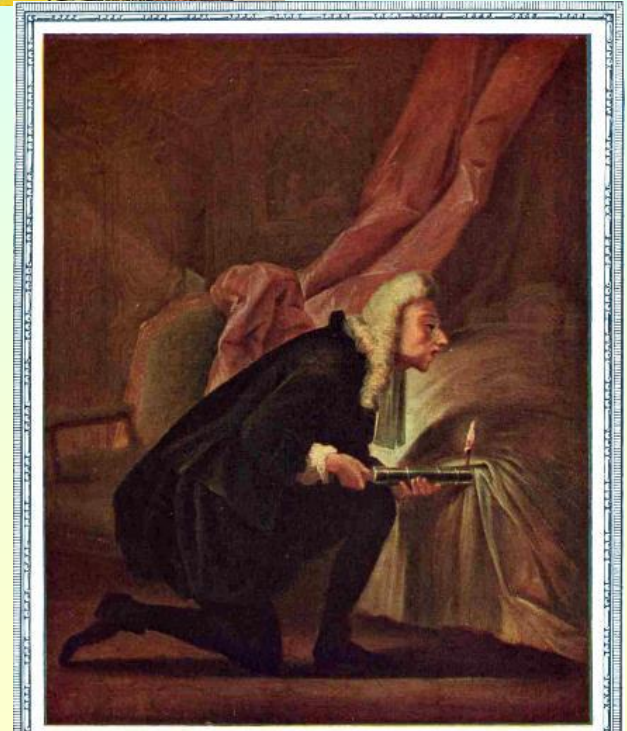
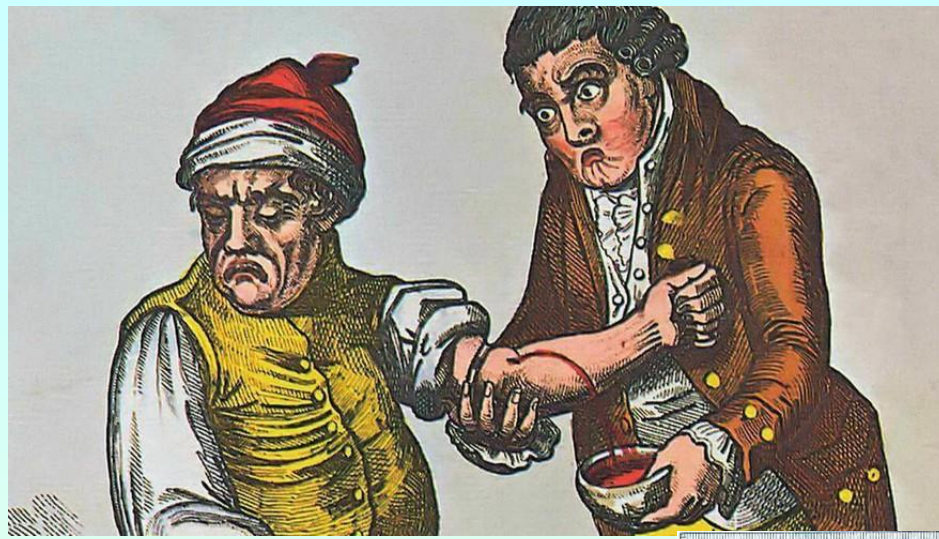
Molière



Inv. et dessin par L. Boucher.

Grave par Lau. Car.

LE MALADE IMAGINAIRE



Lavements



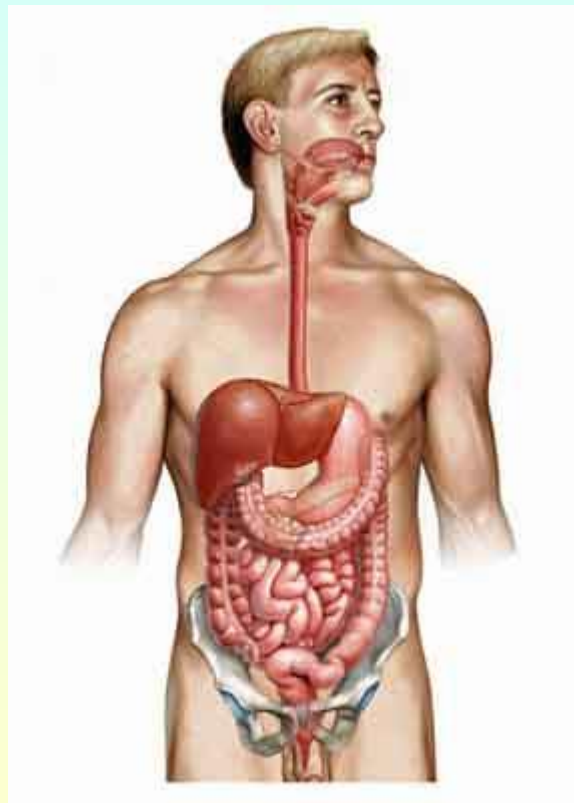
Louis XIII (1601-1643)
(tuberculose et maladie de Crohn)



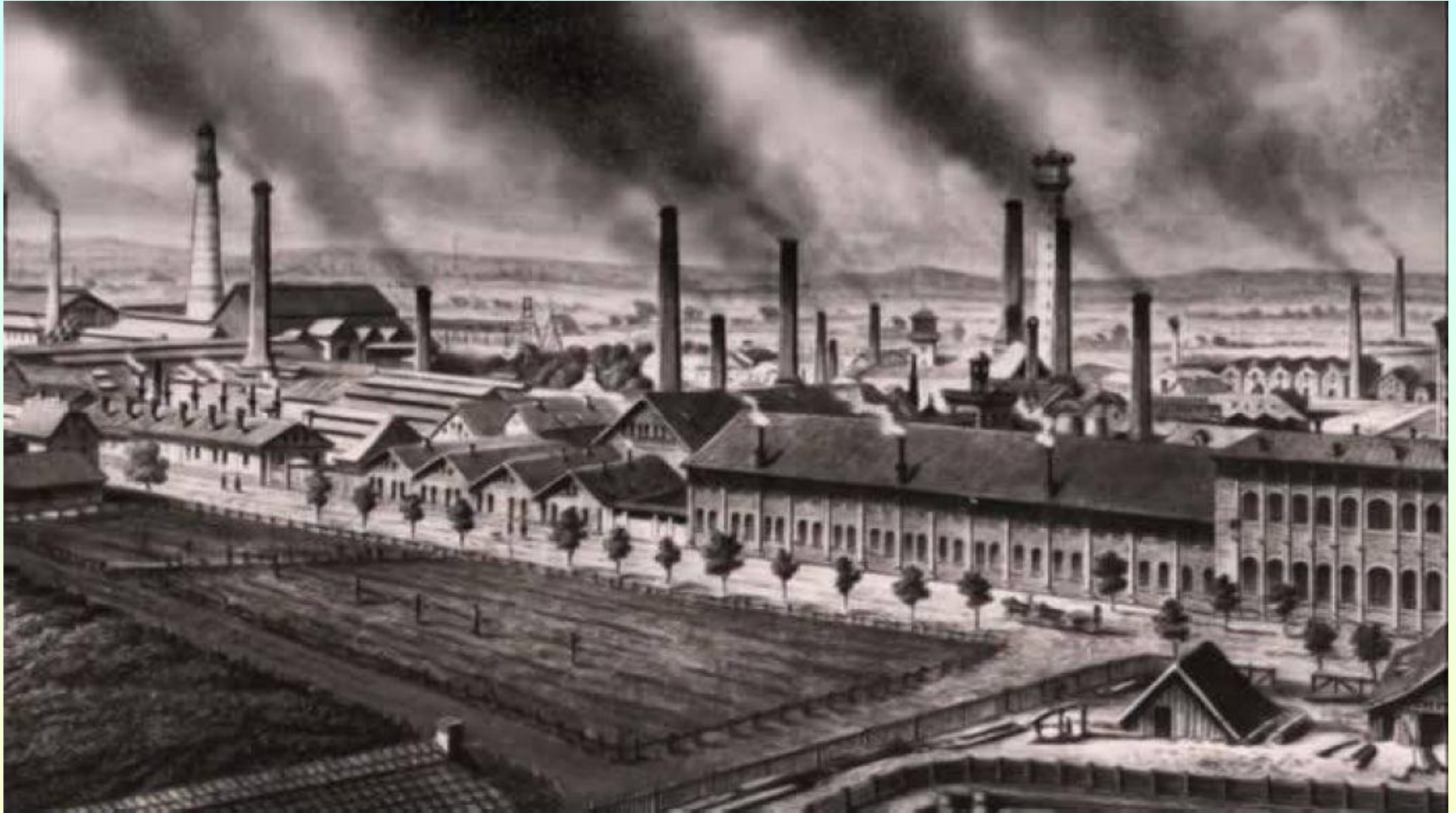
34 saignées & 215 lavements
en moins d'un an



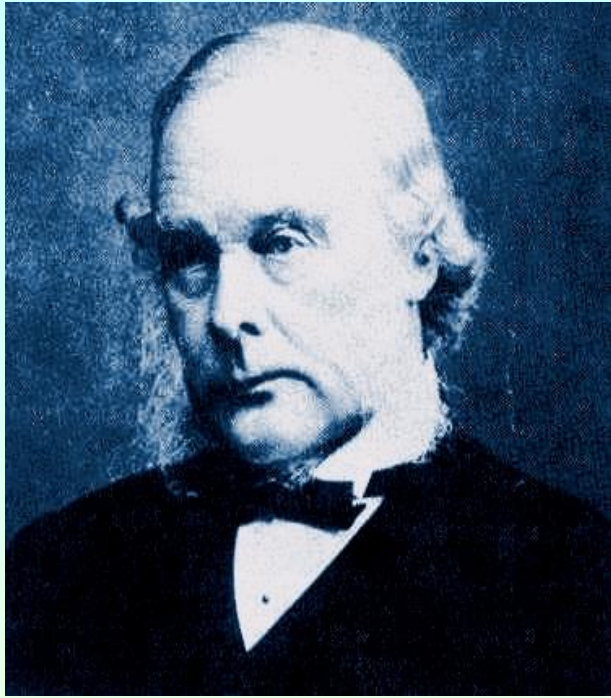
Charles Bouchard
(1837-1915)



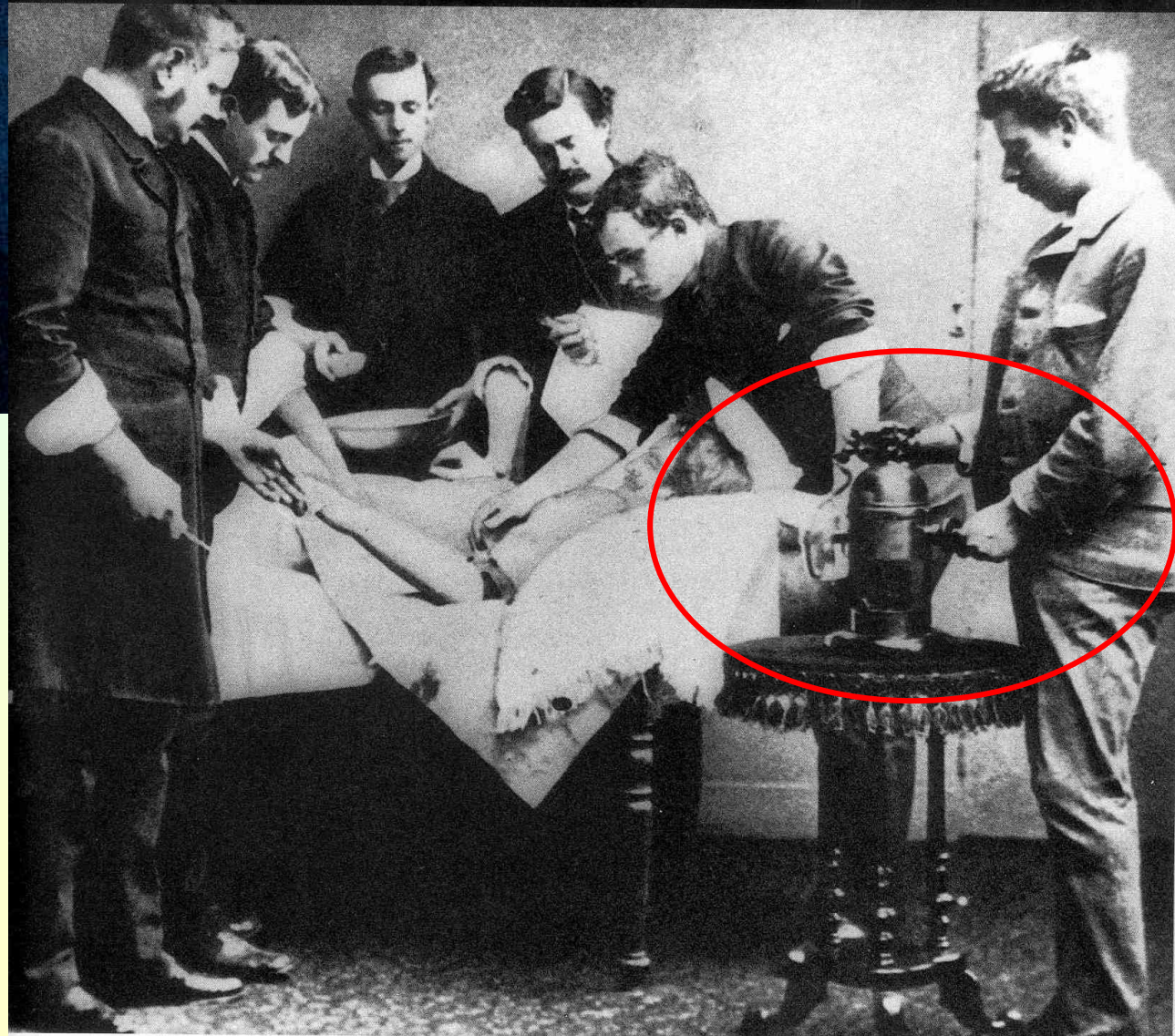
« réceptacle de poisons »



Antisepsie « Désinfection externe »



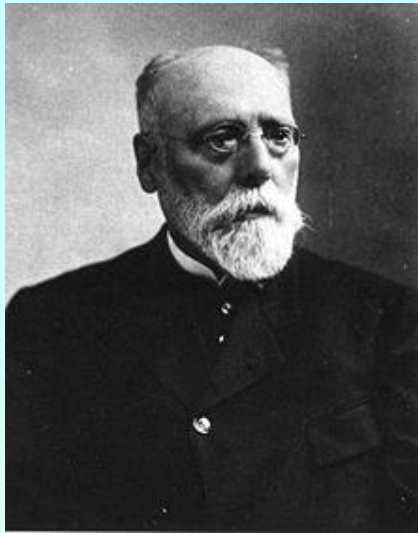
Joseph Lister



« Désinfection des selles »

- Naphtaline
- Iodoforme
- Créosote
- Acide phénique
- Acide thymique
- Résorcine,
- ...





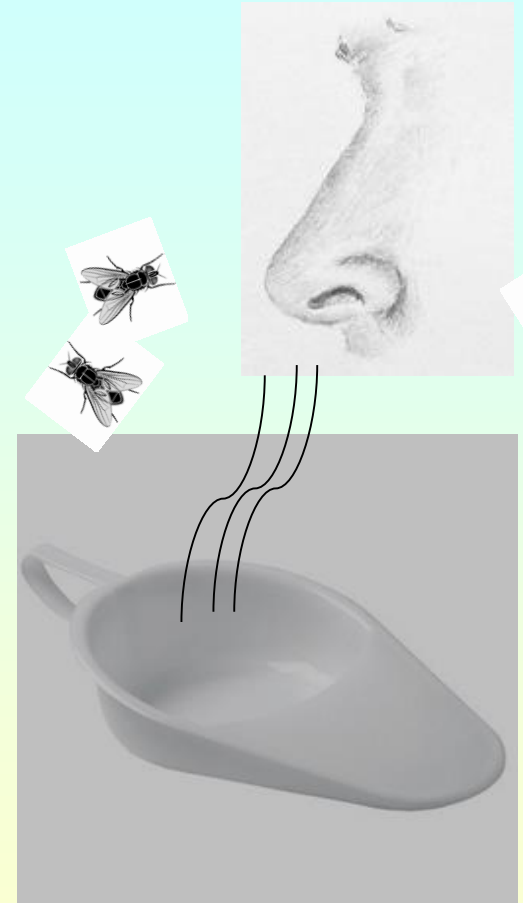
« Désinfection interne »



Salmonella Typhi (Lariboisière)

« Désinfection des selles »

Cuillerées de charbon et de soufre en suspension dans de la glycérine



« le visiteur des salles s'étonne de ces bouches et de ces mentons englués de la mixture noire ou jaunâtre »

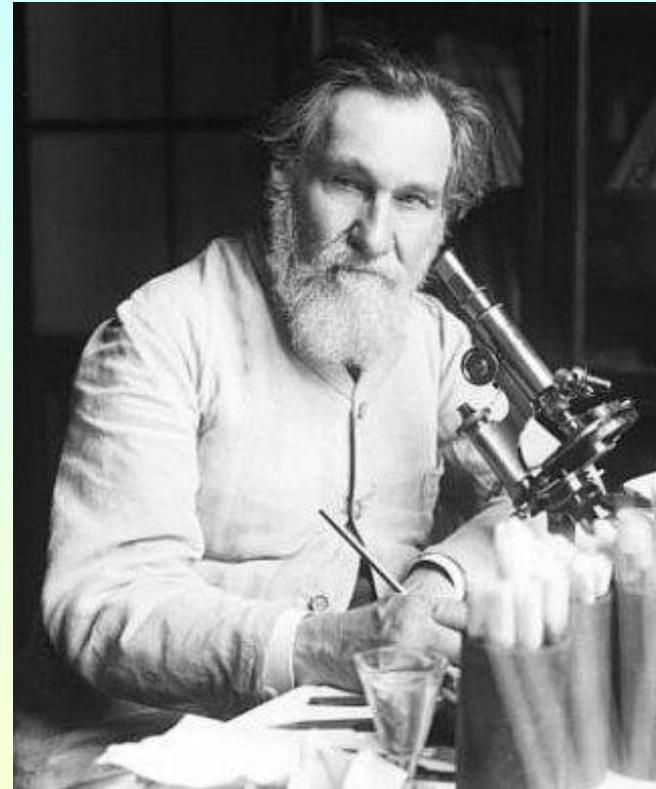


Institut Pasteur de Paris

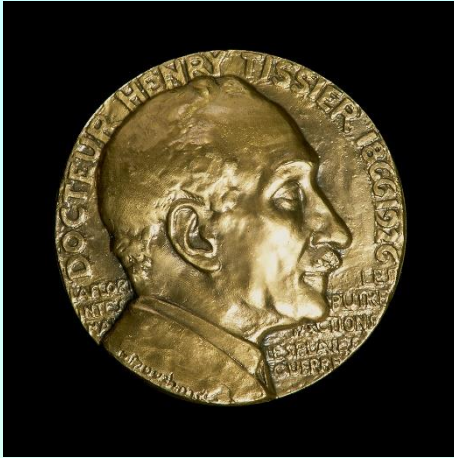




Henry Tissier
(1866-1926)
@Institut Pasteur



Elie Metchnikoff
(1845-1915)



19^{me} ANNÉE

MAI 1905

N° 5

ANNALES
DE
L'INSTITUT PASTEUR

**Etude d'une variété d'Infection intestinale
CHEZ LE NOURRISSON**

PAR M. HENRY TISSIER

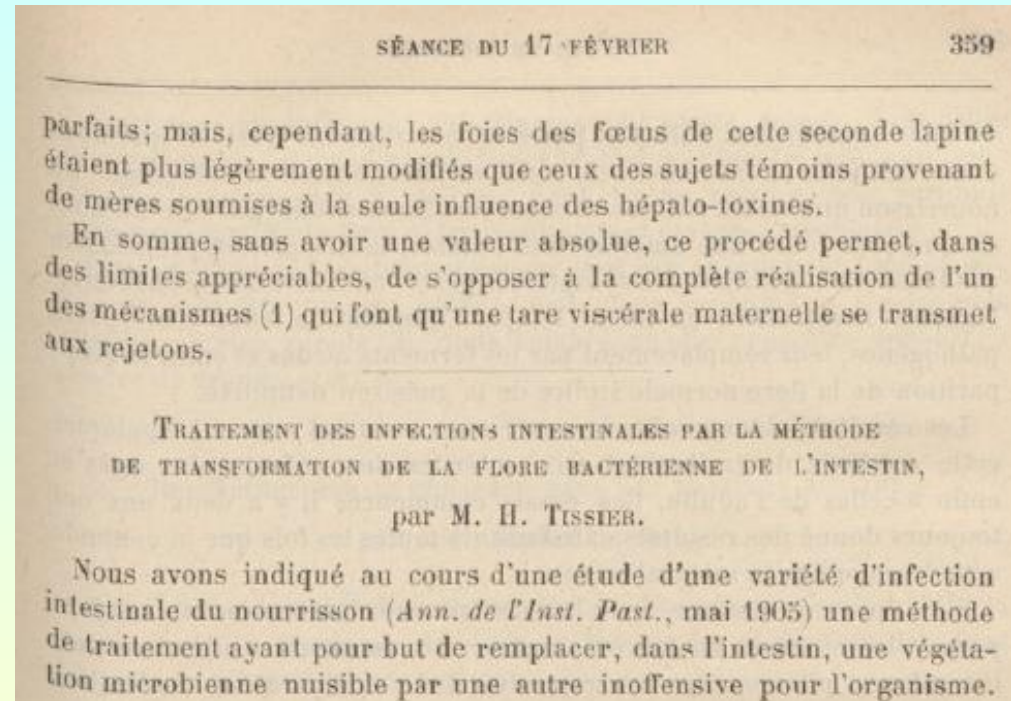


La « flore bleue »

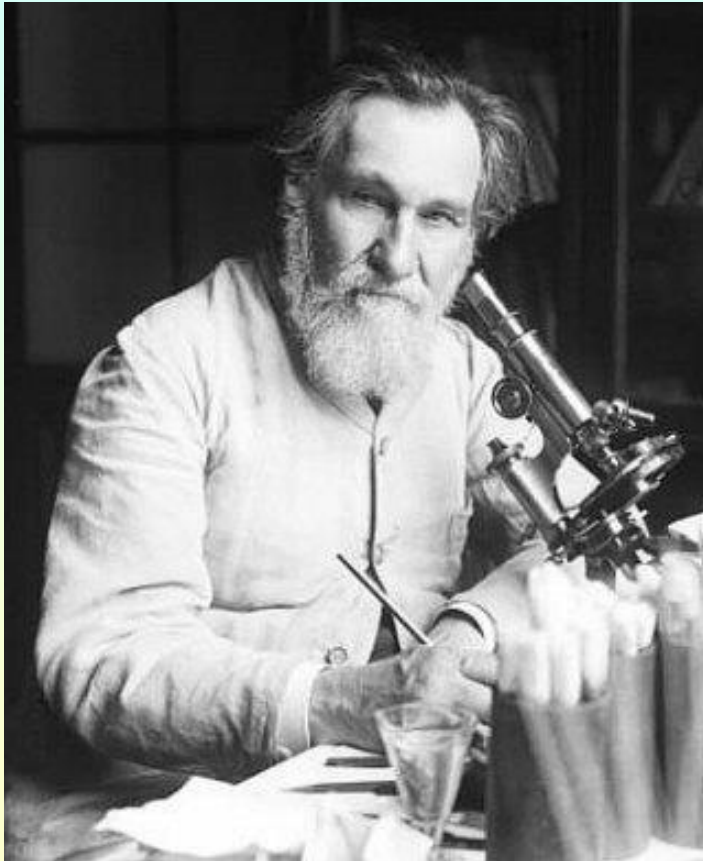


Bifidobacterium longum

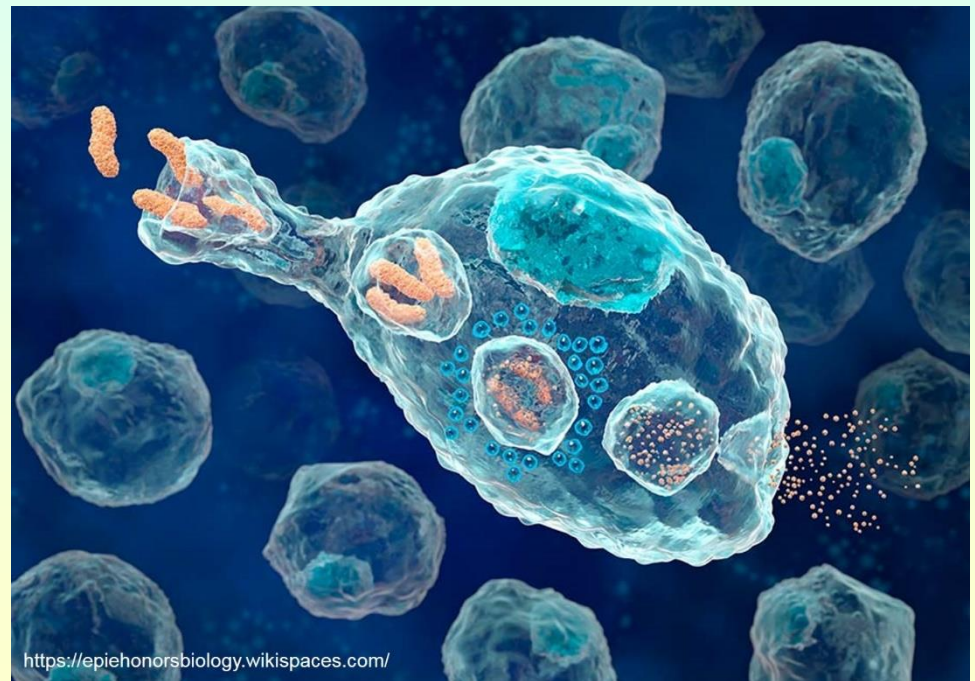
«... remplacer dans l'intestin une végétation microbienne nuisible par une autre inoffensive pour l'organisme. »



Elie Metchnikoff



1845-1915



Phagocytose



Recycling Metchnikoff: probiotics, the intestinal microbiome and the quest for long life

Philip A. Mackowiak^{1,2*}

Elie Metchnikoff's Bacillus of Long Life

Sour milk products were the rage of Europe for 20 years; meanwhile confusion surrounded a controversial hypothesis about longevity

DEBRA JAN BIBEL

microbial biotechnology

Open Access

Minireview

Microbiota and healthy ageing: observational and nutritional intervention studies

Elie Metchnikoff



THE "PROLONGATION OF LIFE,"

OPTIMISTIC STUDIES

BY

ÉLIE METCHNIKOFF

SUB-DIRECTOR OF THE PASTEUR INSTITUTE, PARIS

THE ENGLISH TRANSLATION

EDITED BY

P. CHALMERS MITCHELL

M.A., D.Sc. Oxon., Hon. LL.D., F.R.S.

*Secretary of the Zoological Society of London; Corresponding Member
of the Academy of Natural Sciences of Philadelphia*

G. P. PUTNAM'S SONS
NEW YORK & LONDON
The Knickerbocker Press
1908

6

THE PROLONGATION OF LIFE



FIG. 1.—Mme. Robineau, a centenarian. From a photograph taken on her one hundred and fifth birthday.

Elie Metchnikoff



Un lecteur ... peut être surpris par mes recommandations d'absorber de grandes quantités de microbes, la croyance générale étant que les microbes sont nocifs. Cette croyance est erronée. Il y a beaucoup de microbes utiles parmi lesquels les bacilles lactiques ont une place prépondérante.

Lactobacillus casei Shirota



Minoru Shirota (Kyoto)



1935

Probiotiques

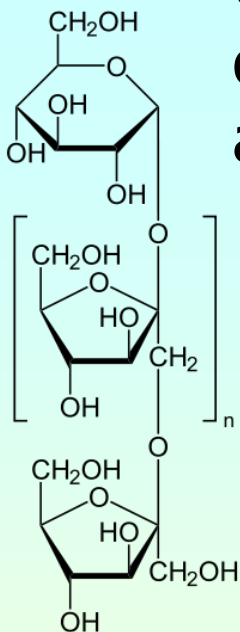
Lilley and Stillwell (1965)

« Pour la vie »

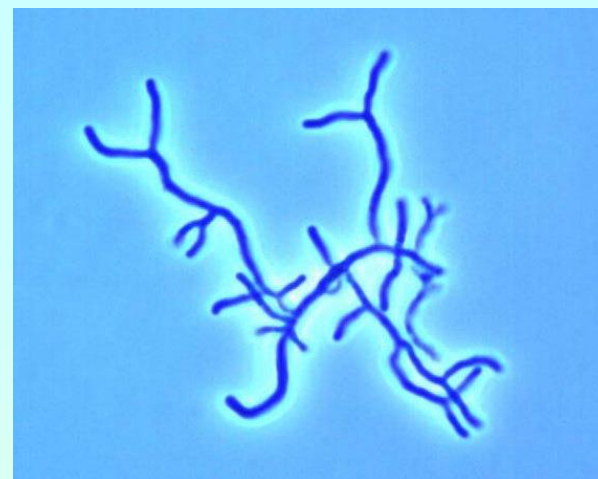
"Micro-organismes vivants, qui lorsqu'ils sont consommés en quantités suffisantes, améliorent la santé de l'hôte en ayant une action équilibrante sur la flore intestinale »

FAO/OMS (2001)

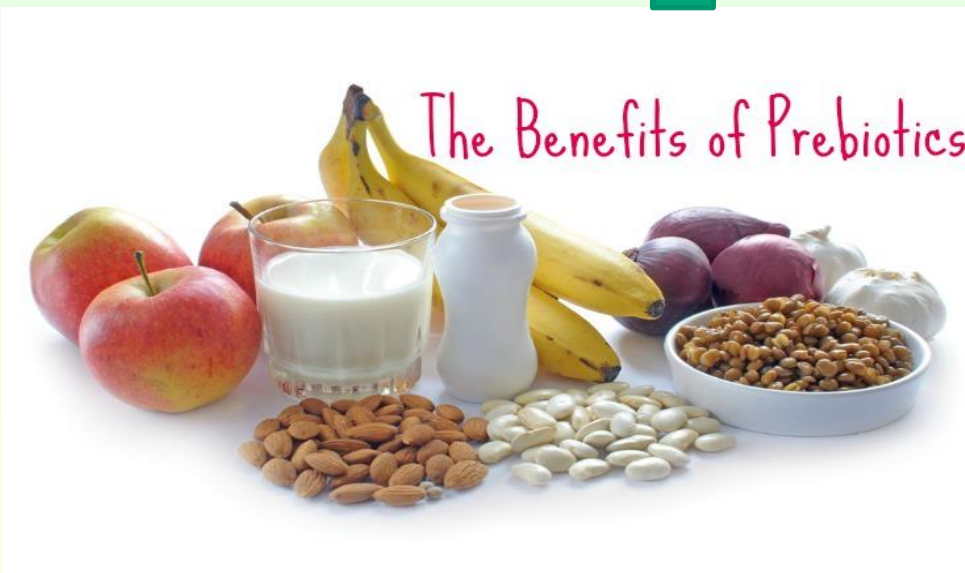
Oligosaccharides
ou polysaccharides
à courte chaîne



Inuline



Bifidobacterium



The Benefits of Prebiotics

Prébiotiques



Lactobacillus

Bactéries, levures, ...
Probiotiques

Apport en
vitamines (B, K)

Fermentation et
absorption

Lutte contre
pathogènes

Probiotiques

Métaboliser et
neutraliser
carcinogènes

Moduler réponse
immune

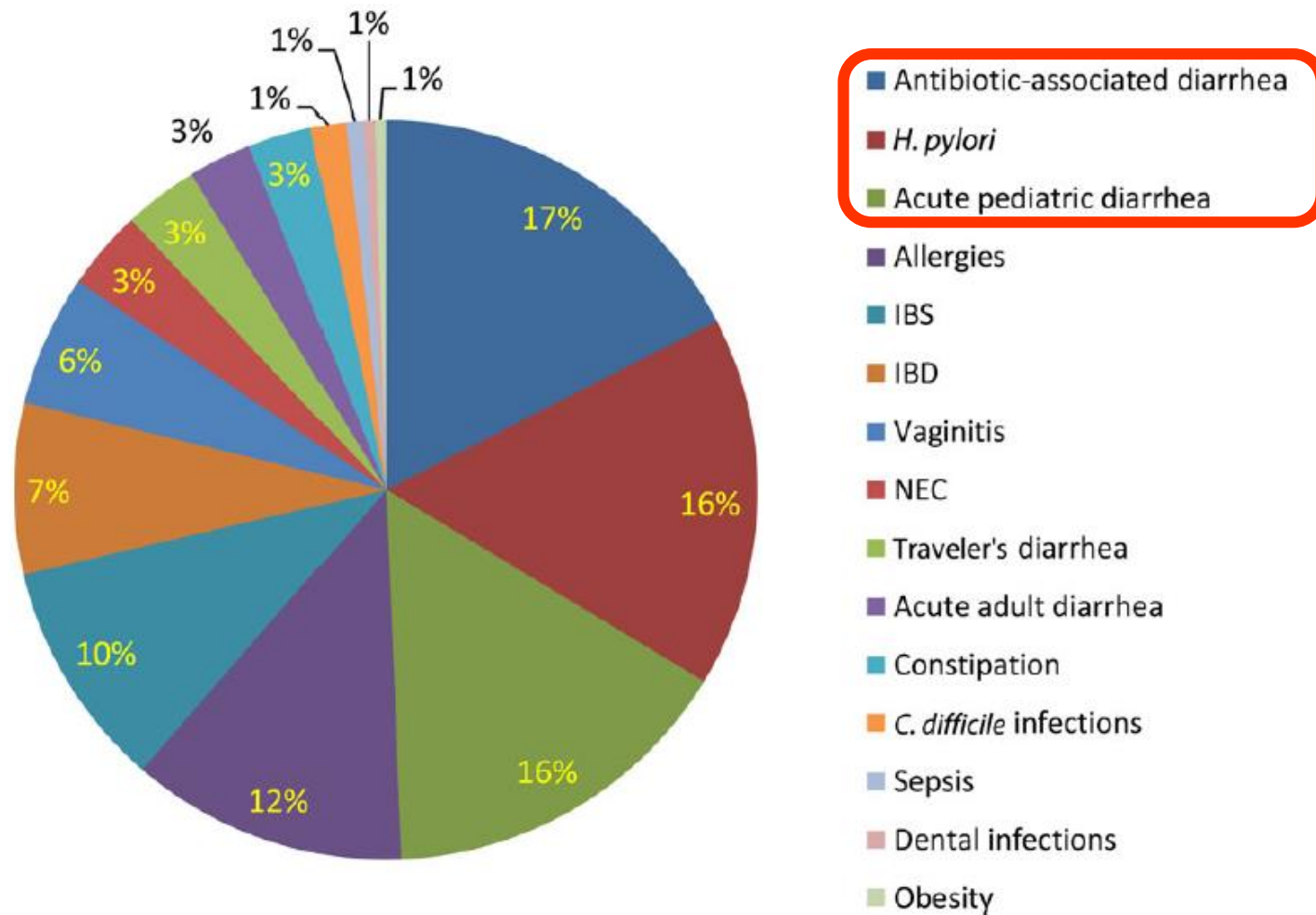


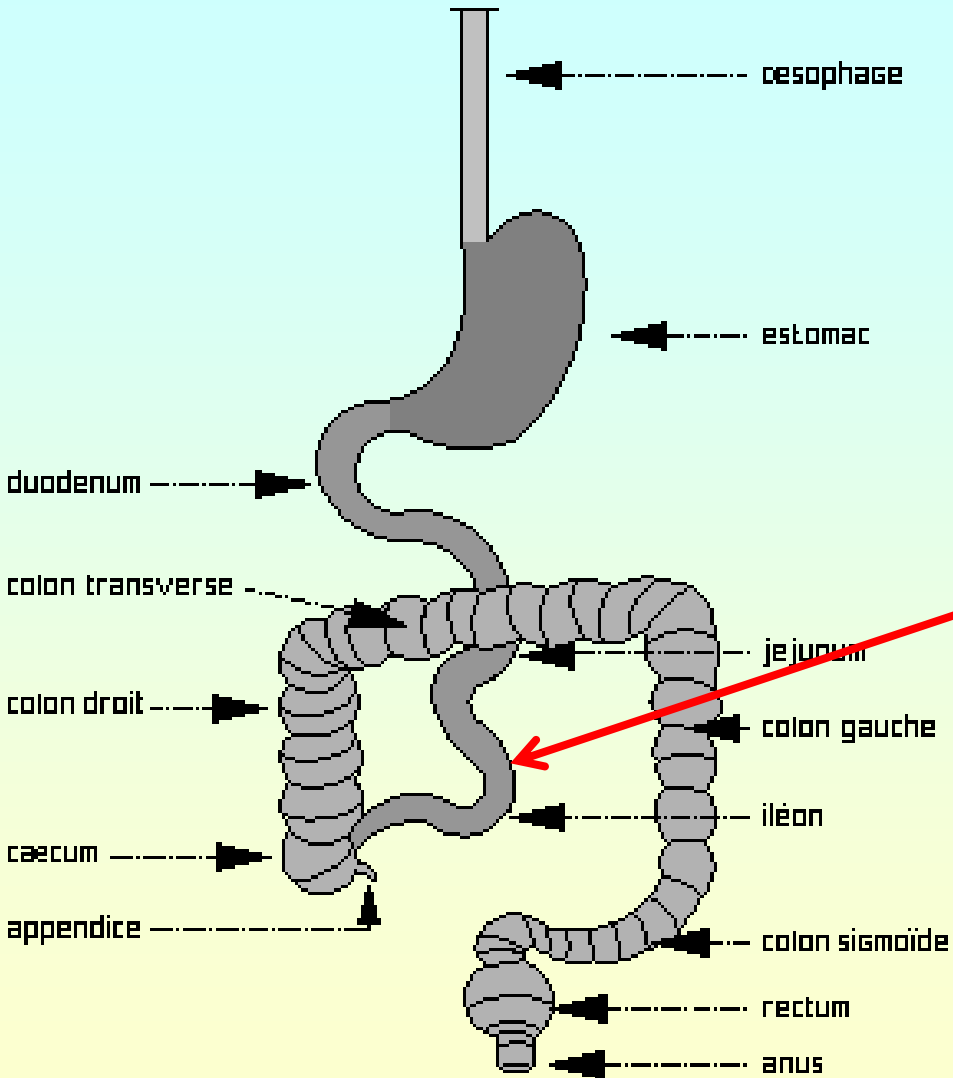
Figure 2. The 15 most commonly studied indications for probiotics from 420 randomized controlled trials, 1977–2014. Abbreviations: IBD, inflammatory bowel disease; IBS, irritable bowel syndrome; NEC, necrotizing enterocolitis.



A la naissance : intestin stérile

48 h : bactéries dont Bifidobactéries

L'APPAREIL DIGESTIF

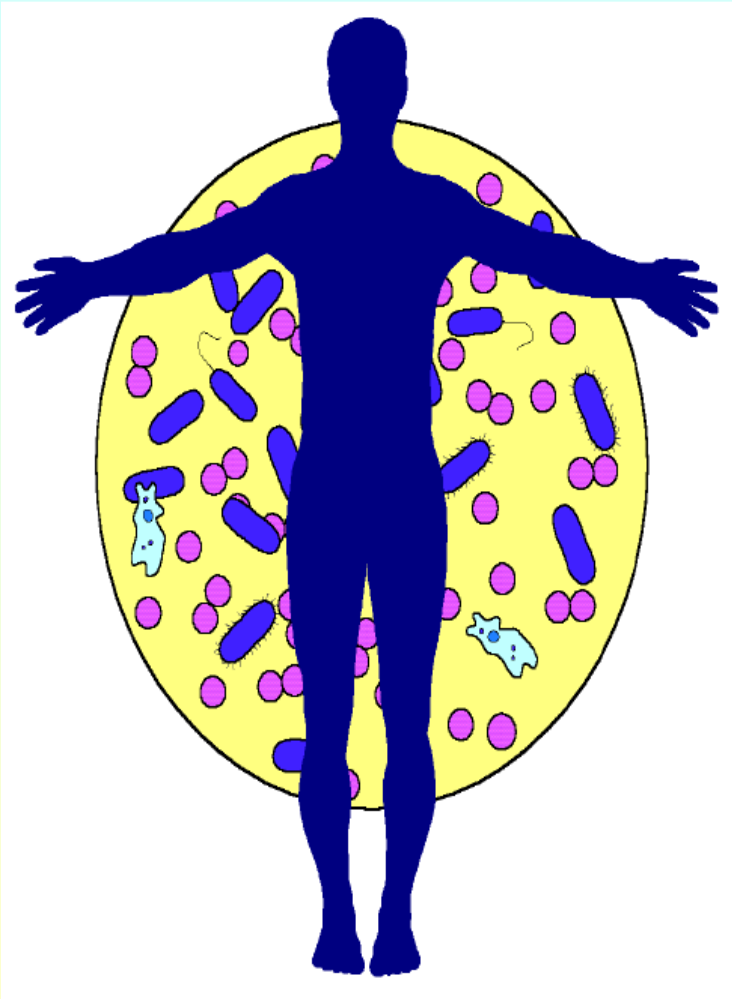


Estomac : 10^3 - 10^4 bactéries/ml
(lactobacilles, streptocoques)

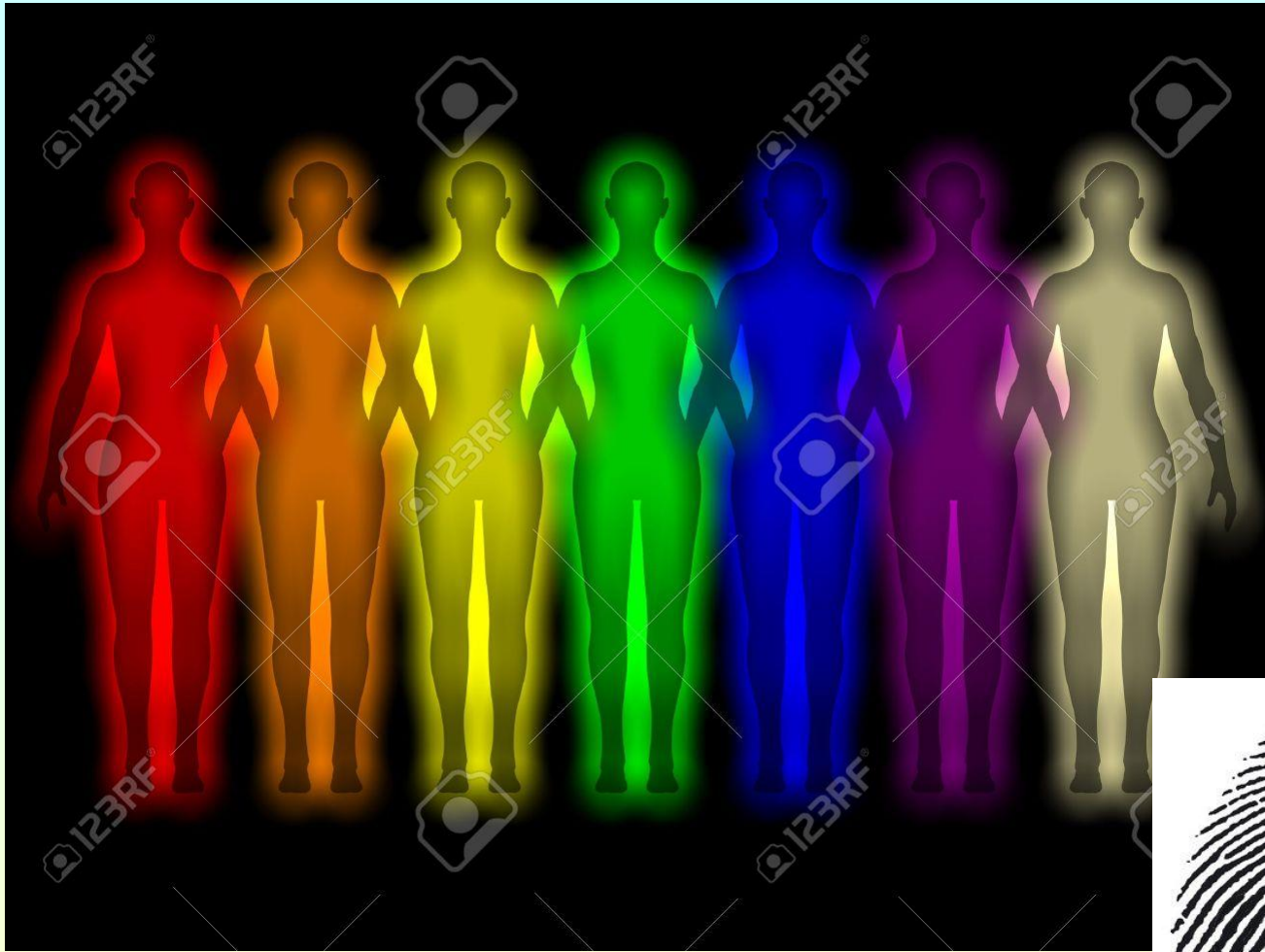
Iléon : 10^8 bactéries/ml
(anaérobies : ++)

Flore colique : 99,9 % anaérobies stricts
100 milliards/g de contenu colique

Microbiote intestinal

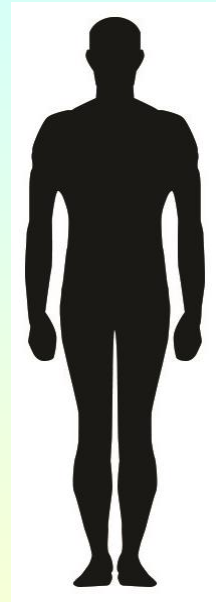
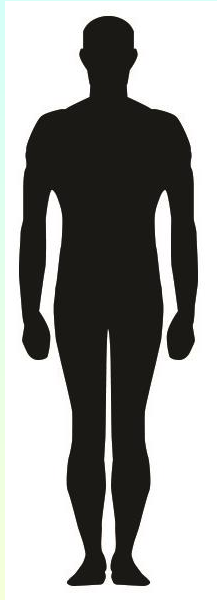


- 10^{14} bactéries (virus, champignons, archées)
- 100 000 milliards = 1,5 kg
- 1000 espèces différentes (160/humain)

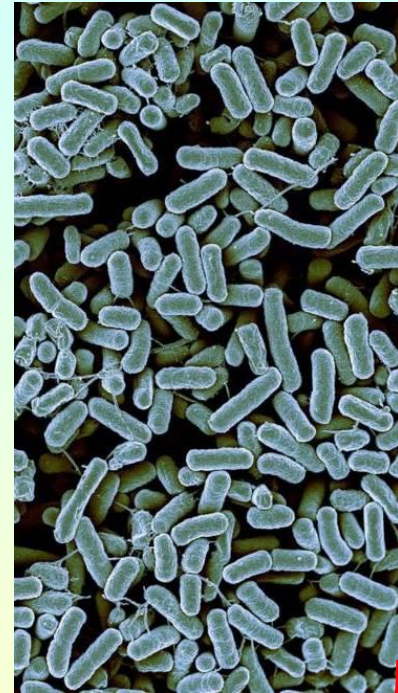


Chaque microbiote est unique

« Le microbiote intestinal : un organe caché »



+



20-25 000
gènes

30-40 000
gènes

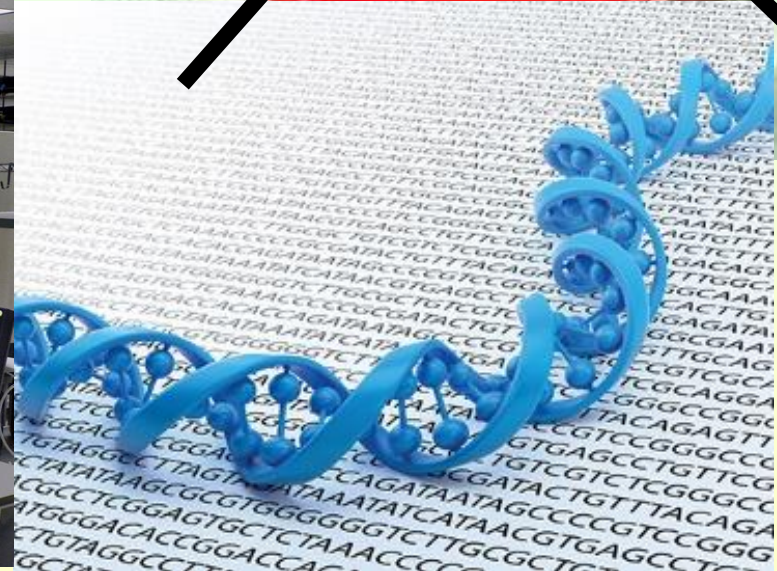
7 millions de gènes :
350 fois le génome humain

Etude de la flore intestinale



L'intestin humain contient 1,5 kg de bactéries de plus de 150 espèces différentes, composant un écosystème

90 % des espèces non cultivables



Analyse métagénomique

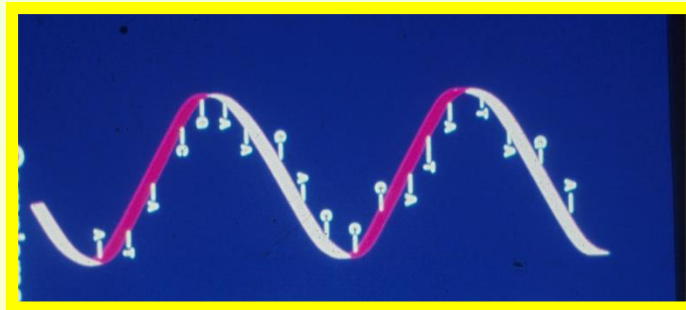


- Séquence ADN des bactéries
- > 40 000 espèces du colon identifiées

Séquençage

- Détermination de l'ordre des nucléotides d'une séquence d'acides nucléiques :

GCGATATACGGCATATGCCGTAGCG



1990 – Début du Human Genome Project



- Initié par le US Department of Energy (DOE) et le NIH.
- Projet collaboratif international prévu sur 15 ans
- **Objectif** : décoder le génome humain pour accélérer les progrès en génétique, de la médecine à l'évolution de l'humain.

2003 – Fin du Human Genome Project

Human
Genome
Project

13 ans
> 3 milliards \$

articles

Initial sequencing and analysis of the human genome

International Human Genome Sequencing Consortium*

* A partial list of authors appears on the opposite page. Affiliations are listed at the end of the paper.

The human genome holds an extraordinary trove of information about human development, physiology, medicine and evolution. Here we report the results of an international collaboration to produce and make freely available a draft sequence of the human genome. We also present an initial analysis of the data, describing some of the insights that can be gleaned from the sequence.

Science

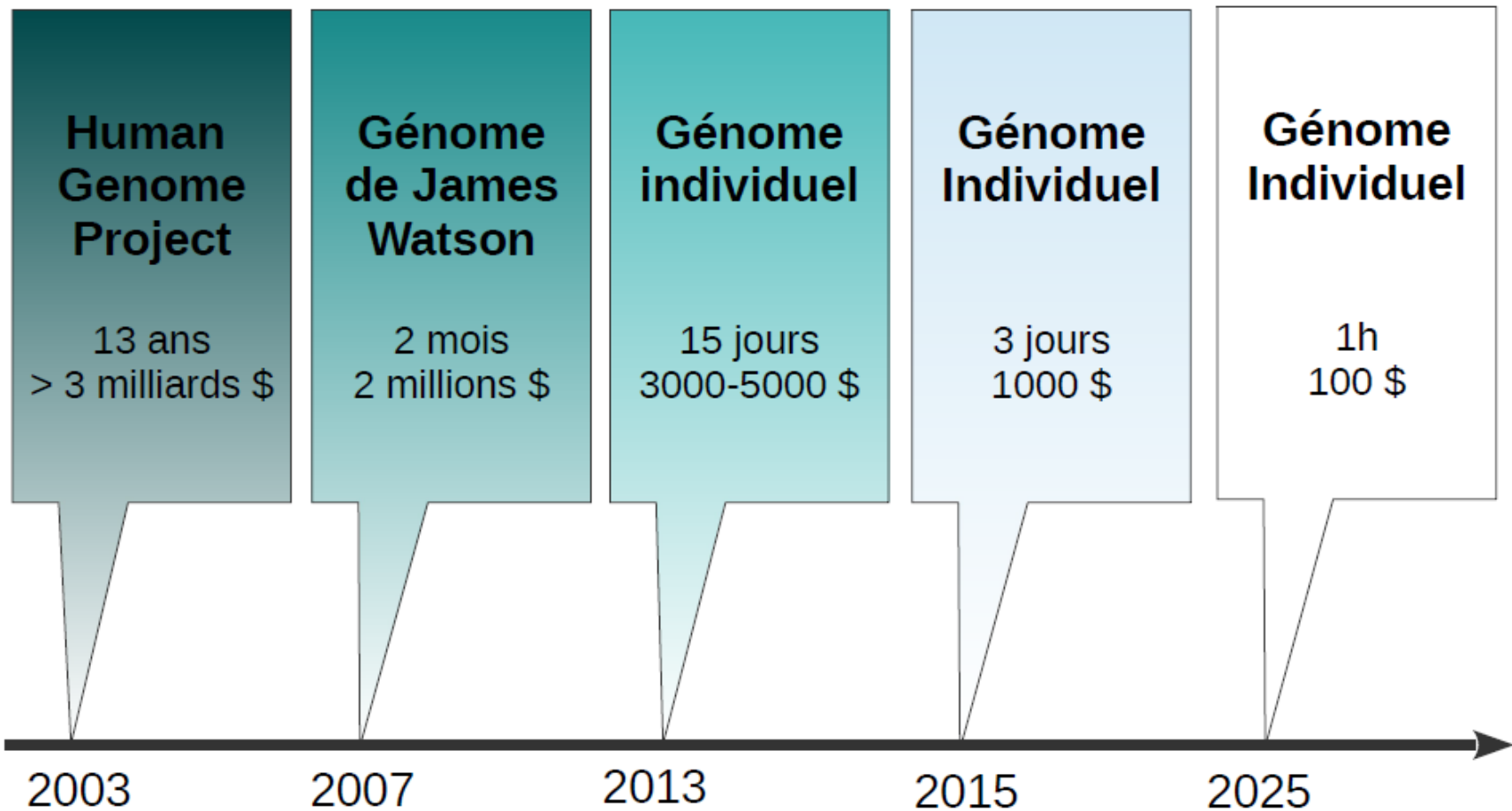


The Sequence of the Human Genome
J. Craig Venter *et al.*
Science **291**, 1304 (2001);
DOI: 10.1126/science.1058040

HTS pour high-throughput sequencing

- 2005 : Séquençage à haut débit ou NGS (next-generation sequencing)
- Séquencer des milliers de fragments simultanément

Vers le séquençage en routine de génomes entiers



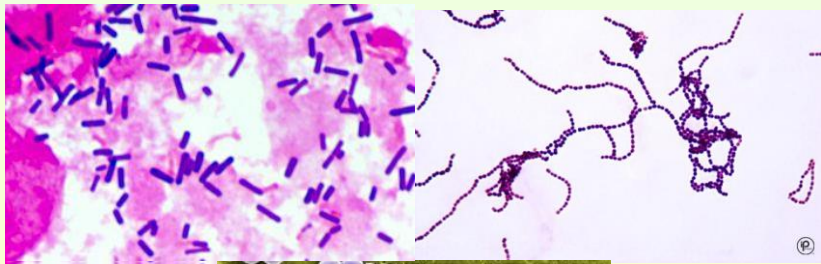
Microbiote intestinal

- European Metagenomics of the Human Intestinal Tract (MetaHIT)
- US Human Microbiome Project (HMP)

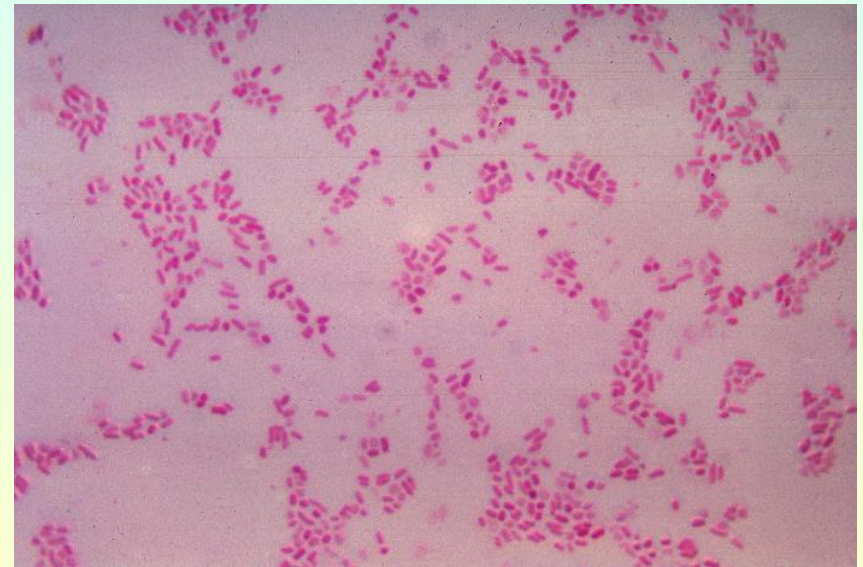
Microbiote dominant

- 4 grandes familles phylogénétiques:
 - Firmicutes (70 %)
 - Bacteroidetes (30 %)
 - Actinobacteria (Bifidobacterium)
 - Proteobacteria
- Firmicutes / Bacteroidetes

- Firmicutes

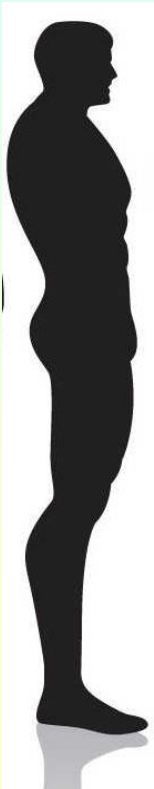


Bacteroidetes



Microbiote dominant

- 4 grandes familles phylogénétiques:

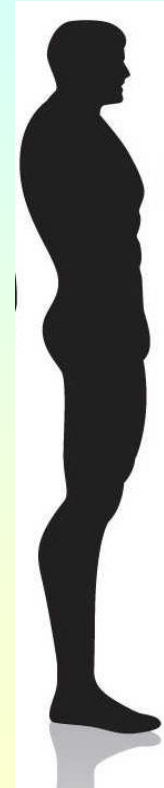
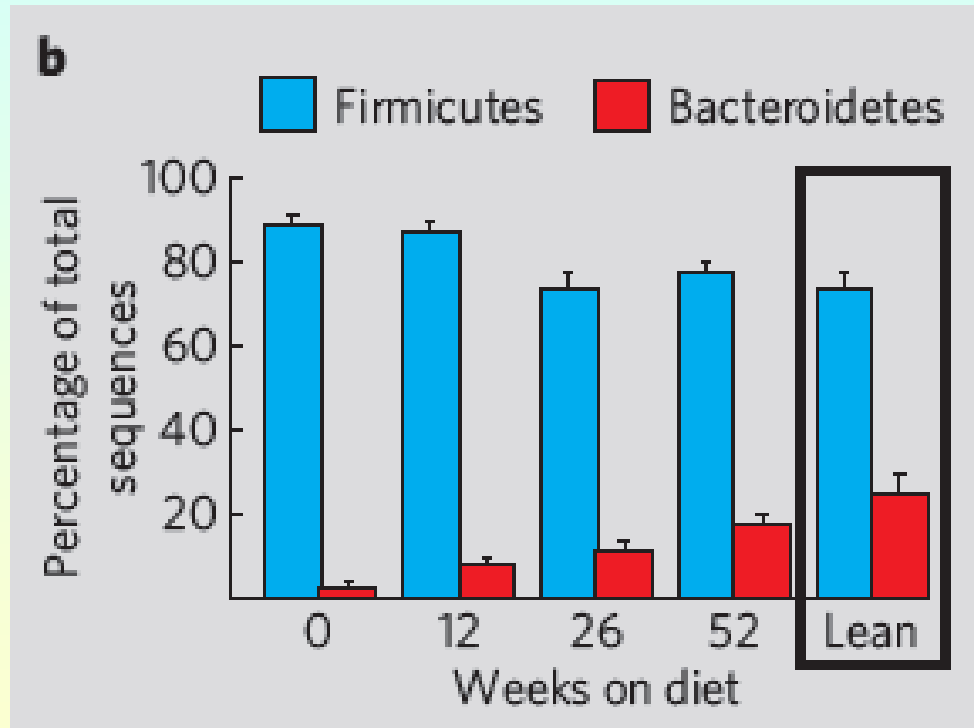


- Firmicutes (70 %)
 - Bacteroidetes (30 %)
- } Firmicutes / Bacteroidetes
- Actinobacteria (Bifidobacterium)
 - Proteobacteria



Jeffrey Gordon

Obesité



95/5

70/30

MINIREVIEW

Intestinal Microbiota, Obesity and Prebiotics

R. BARCZYNSKA¹, K. BANDURSKA^{1*}, K. SLIZEWSKA², M. LITWIN³, M. SZALECKI^{3,4},
Z. LIBUDZISZ² and J. KAPUSNIAK¹



Gut Microbiota: A Contributing Factor to Obesity

Steve M. Harakeh^{1*}, Imran Khan^{1,2}, Taha Kumosani^{2,3}, Elie Barbour^{4,5},
Saad B. Almasaudi⁶, Suhad M. Bahjiri⁷, Sulaiman M. Alfadul⁸, Ghada M. A. Ajabnoor⁷ and
Esam I. Azhar^{1,9}



Submit a Manuscript: <http://www.wjgnet.com/esps/>
Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>
DOI: 10.3748/wjg.v22.i35.7868

World J Gastroenterol 2016 September 21; 22(35): 7868-7881
ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

REVIEW

Interaction of obesity and inflammatory bowel disease

Jason W Harper, Timothy L Zisman

Une bactérie serait impliquée dans le cancer du côlon

Cette piste, si elle se confirme, ouvre la voie à de nouveaux traitements.

DAMIEN MASCRET

CANCER Voilà une nouvelle qui apporte du grain à moudre à l'hypothèse d'une origine infectieuse des cancers du côlon et du rectum. On savait déjà que des virus pouvaient être impliqués dans les processus tumoraux. Par exemple, le HPV (*papillomavirus*) est responsable des cancers du col de l'utérus et les virus de l'hépatite B et C, sont en cause dans le cancer du foie. On a même identifié une bactérie (*Helicobacter pylori*) dans la genèse du cancer de l'estomac. La liste pourrait encore s'allonger. Selon les travaux publiés simultanément par deux équipes nord-américaines dans la revue spécialisée *Genome Research*, une bactérie habituellement peu répandue dans le tube digestif terminal, *fusobacterium*, est curieusement présente en abondance dans certains cancers du côlon. L'équipe de Matthew Meyerson, à Harvard (États-Unis),

l'a par exemple constaté en analysant l'intégralité du génome présent dans des carcinomes (cancer) colorectaux. « Nos résultats démontrent une association entre *fusobacterium* et les cancers du côlon. Cela soulève la possibilité que *fusobacterium* puisse jouer un rôle moteur dans la cancérogénèse », explique le Dr Aleksandar Kostic (Harvard), premier signataire de l'article, avant de pondérer : « D'un autre côté, il est possible que *fusobacterium* s'accumule là après que la tumeur se soit formée ». L'autre équipe de chercheurs, canadiens cette fois, a identifié la même bactérie, dans des échantillons congelés de tumeurs du côlon.

« Des perspectives thérapeutiques »

Le Pr Jean-Philippe Merlio, chef du service de biologie des tumeurs au CHU de Bordeaux reste prudent : « Pour dire qu'un cancer est lié à une bactérie, il faut non seulement une association mais aussi



Habituellement peu répandue dans le tube digestif terminal, *fusobacterium* est présente en abondance dans certains cancers du côlon (ici, une radiographie de l'abdomen).

ZEPHYR/SPL/PHANIE

une preuve de la responsabilité de l'agent infectieux et avoir vérifié la possibilité de l'inhiber ». Avoir isolé la bactérie dans une tumeur serait donc une condition nécessaire mais insuffisante ? « Pour démontrer le rôle causal de *fusobacterium* dans la cancérogénèse du cancer, s'il y en a un, on devra introduire la bactérie dans des souris et constater le développement de

cancers du côlon. Il faudra ensuite prélever ces bactéries sur ces souris, les introduire dans d'autres et provoquer ainsi de nouveaux cancers du côlon », détaille le Dr Kostic. Cancérologue digestif et directeur de recherche d'une unité Inserm sur la chimiothérapie et la réponse immunitaire à Dijon, le Dr François Ghiringhelli, n'écarte pas la possibilité que l'écologie

bactérienne du côlon puisse être un facteur déclenchant de cancer : « Suivant l'alimentation, on pourrait modifier la flore intestinale et favoriser la carcinogénèse. Ici, c'est une bactérie qui pourrait jouer un rôle dans l'initiation ou le développement des cancers du côlon. Si cela se confirme, s'ouvriraient alors des perspectives thérapeutiques en éliminant la bactérie. »

Mais les implications de la découverte des équipes nord-américaines vont au-delà puisque, s'il s'avère que la bactérie favorise effectivement le développement des cancers, le Dr Ghiringhelli estime que cela obligera à mieux préciser l'influence de la chimiothérapie sur la flore intestinale. À l'appui des travaux publiés hier, on retrouve, en tout cas, l'histoire d'un patient anglais initialement opéré de ce que les chirurgiens pensaient être un simple abcès du foie à *fusobacterium* et

« Les gens qui ont des maladies inflammatoires chroniques intestinales font plus de cancers du côlon que les autres »

qui s'est révélé par la suite être la propagation secondaire d'un cancer du rectum bourré de *fusobacterium* ! On sait aussi que l'inflammation chronique du côlon, quelle qu'en soit la cause, infectieuse ou immunitaire, favorise la cancérogénèse : « On sait notamment que les gens qui ont des maladies inflammatoires chroniques intestinales font plus de cancers du côlon que les autres », remarque le Dr Ghiringhelli. Selon des chercheurs anglais, l'infection à *fusobacterium* pourrait être impliquée dans l'émergence d'un cancer par un dérèglement des mécanismes de défense immunitaire. Reste un mystère que n'éclairent pas les équipes de recherche : comment une bactérie que l'on trouve plus souvent dans la bouche que dans le côlon s'est-elle retrouvée là ? ■

REVIEW

Open Access

Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: Part I – autointoxication revisited

Alison C Bested¹, Alan C Logan^{2*} and Eva M Selhub³

BioResearch Open Access
Volume 5.1, 2016
DOI: 10.1089/biores.2016.0010

BioResearch
OPEN ACCESS

Mary Ann Liebert, Inc. publishers

COMPREHENSIVE REVIEW

Open Access

Microbiota and Neurological Disorders: A Gut Feeling

Walter H. Moos^{1,*}, Douglas V. Faller^{2,3}, David N. Harpp⁴, Iphigenia Kanara^{5,6}, Julie Pernokas⁷, Whitney R. Powers^{8,9} and Kosta Steliou^{3,10,*}

frontiers in
CELLULAR NEUROSCIENCE

OPINION ARTICLE
published: 17 September 2013
doi: 10.3389/fncel.2013.00153



Alzheimer's disease and the microbiome

Surjyadipta Bhattacharjee and Walter J. Lukiw*

W J G

World Journal of
Gastroenterology

Submit a Manuscript: <http://www.wjgnet.com/esps/>
Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>
DOI: 10.3748/wjg.v21.i37.10609

World J Gastroenterol 2015 October 7; 21(37): 10609-10620
ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)
© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

REVIEW

Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease

Agata Mulak, Bruno Bonaz

SHORT REPORT

Open Access

Increased abundance of *Sutterella spp.* and *Ruminococcus torques* in feces of children with autism spectrum disorder

Lv Wang¹, Claus T Christophersen², Michael J Sorich¹, Jacobus P Gerber¹, Manya T Angley¹ and Michael A Conlon^{2*}

Newell et al. *Molecular Autism* (2016) 7:37
DOI 10.1186/s13229-016-0099-3

Molecular Autism

SHORT REPORT

Open Access

Ketogenic diet modifies the gut microbiota in a murine model of autism spectrum disorder



Christopher Newell^{1*}, Marc R. Bomhof², Raylene A. Reimer^{1,2}, Dustin S. Hittel¹, Jong M. Rho^{3,4,5} and Jane Shearer^{1,2}



*World Journal of
Gastroenterology*

Submit a Manuscript: <http://www.wjgnet.com/esps/>
Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>
DOI: 10.3748/wjg.v22.i32.7186

World J Gastroenterol 2016 August 28; 22(32): 7186-7202
ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

REVIEW

Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: An uptodate

Antonella Gallo, Giovanna Passaro, Antonio Gasbarrini, Raffaele Landolfi, Massimo Montalto



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY



RESEARCH ARTICLE



CrossMark
click for updates

Bacteriome and Mycobiome Interactions Underscore Microbial Dysbiosis in Familial Crohn's Disease

G. Hoarau,^a P. K. Mukherjee,^b C. Gower-Rousseau,^c C. Hager,^b J. Chandra,^b M. A. Retuerto,^b C. Neut,^a S. Vermeire,^d J. Clemente,^{a,f} J. F. Colombel,^{c,g} H. Fujitaka,^h D. Poulain,^a B. Sendid,^a M. A. Ghannoum^b

ORIGINAL ARTICLE

OPEN

Gut Microbial Diversity Is Reduced in Smokers with Crohn's Disease

Jorrit L. Opstelten, MD, MSc,^{*} Jonathan Plassais, MSc,[†] Saskia W. C. van Mil, PhD,[‡] Emna Achouri, MSc,[†] Matthieu Pichaud, PhD,[†] Peter D. Siersema, MD, PhD,^{*,§} Bas Oldenburg, MD, PhD,^{*} and Alessandra C. L. Cervino, PhD[†]



Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Pourquoi la flore intestinale a-t-elle vocation à devenir médicament ?



Why could gut microbiota become a medication?

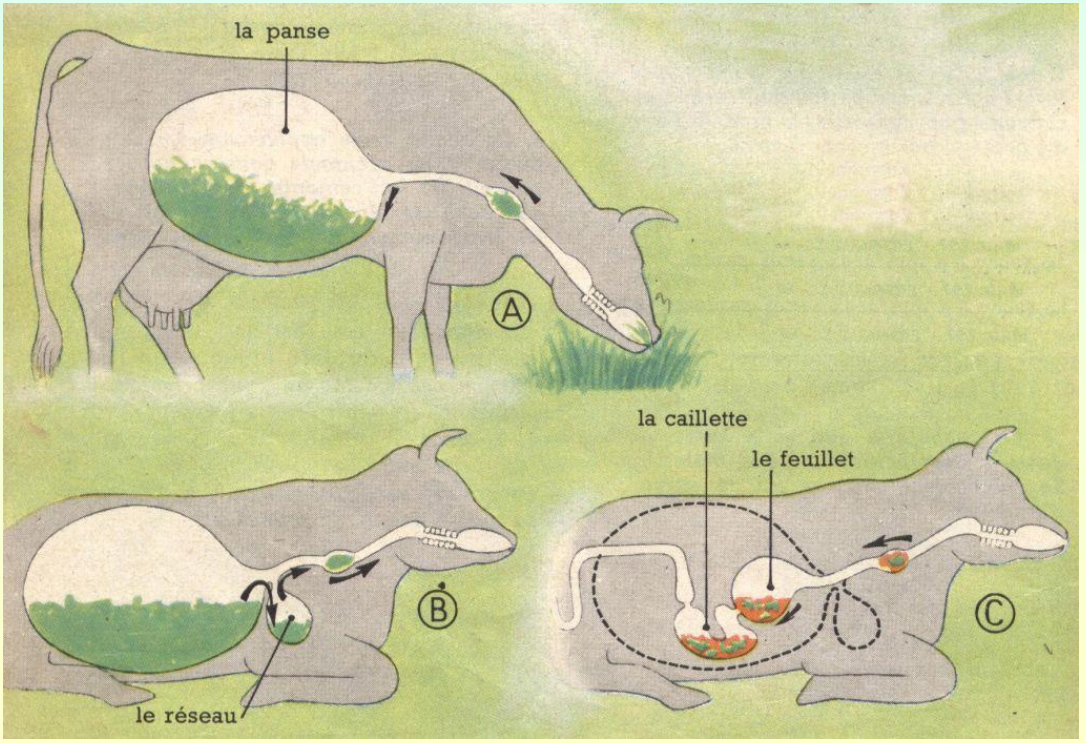
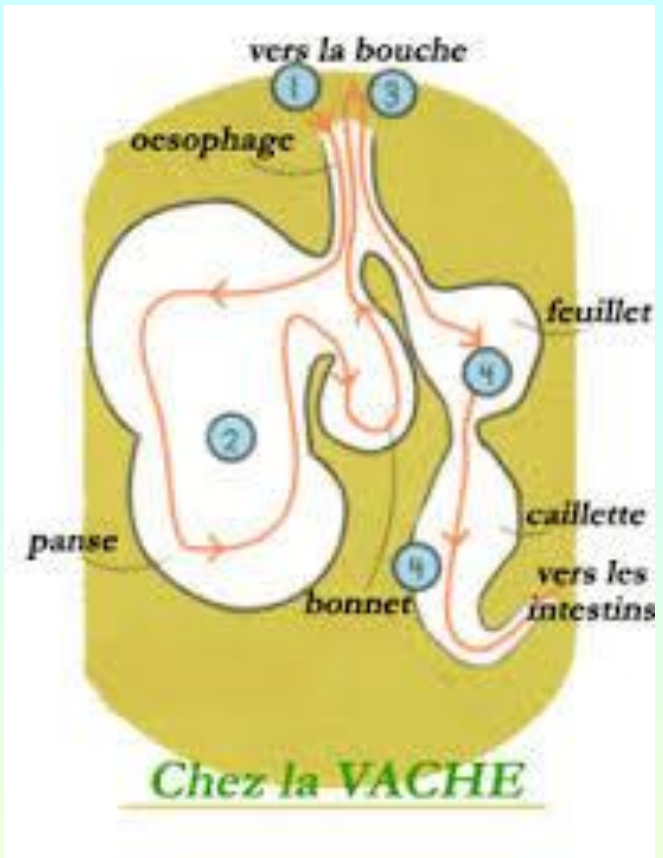
P. Bourlioux^{a,*,b}, F. Megerlin^{a,c}, G. Corthier^d,
J.-G. Gobert^{a,e}, M.-J. Butel^f

Grefe fécale

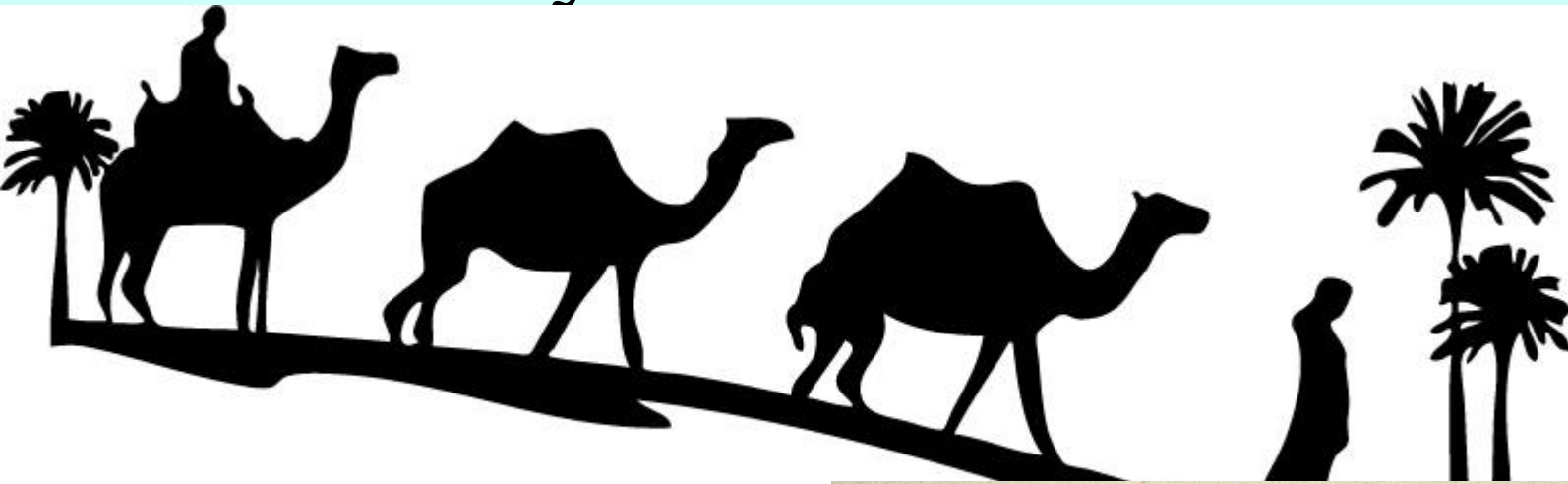
- Transfaunation au XVIIe siècle



Ge Hong 283-343
(intoxication alimentaire, diarrhée)



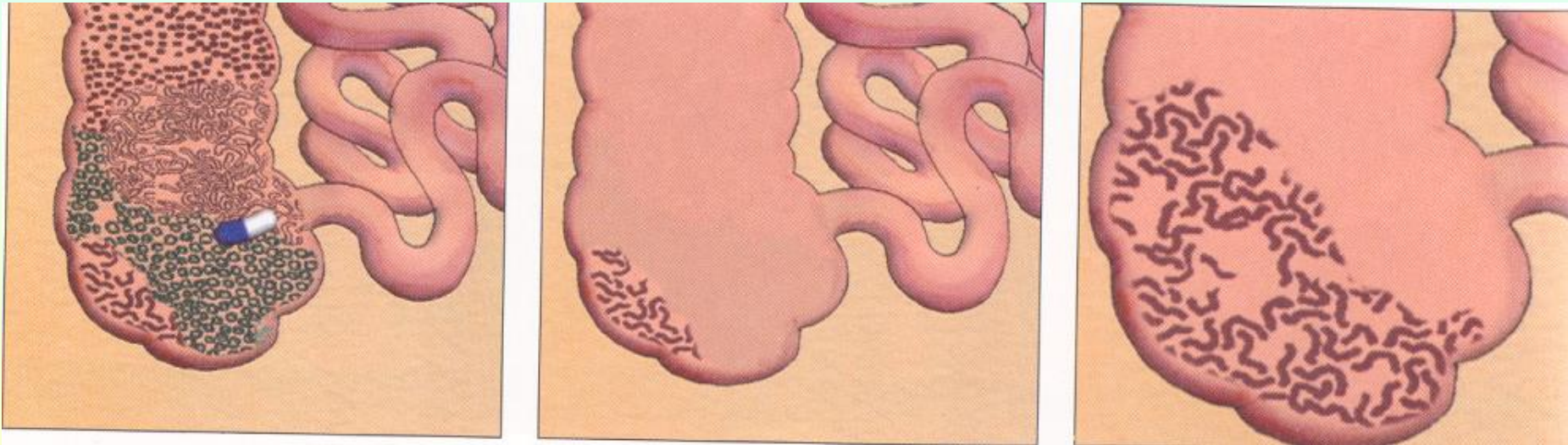
Dysenterie bacillaire



Selles fraîches de chameaux



Clostridium difficile



10 % des diarrhées associées aux soins

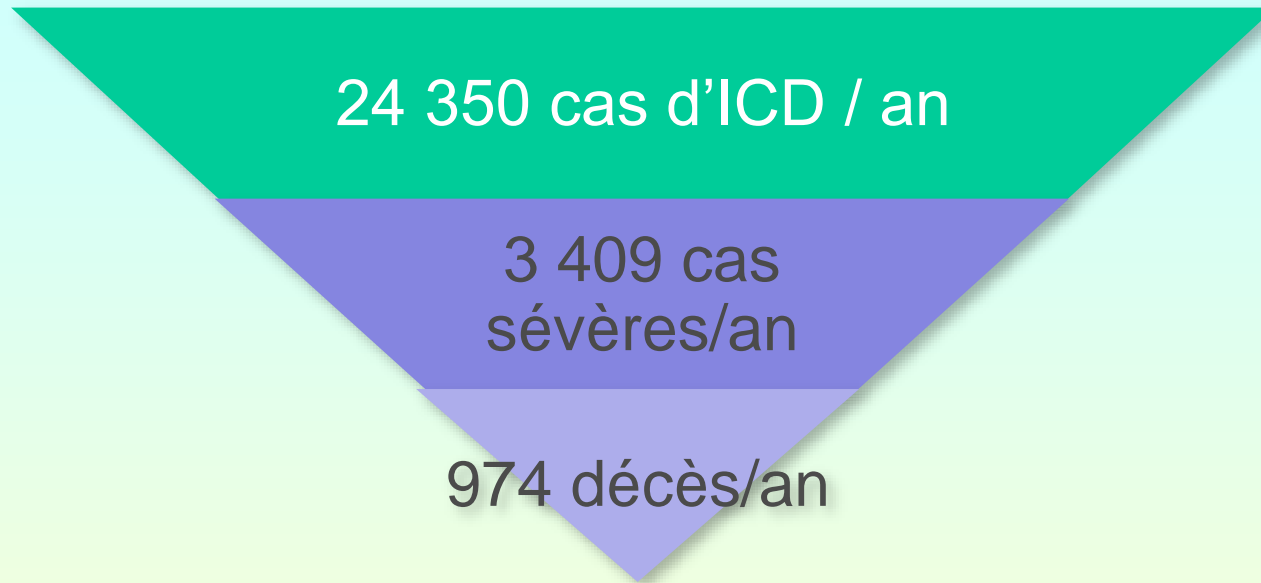
20-25 % des diarrhées associées aux antibiotiques

100 % des colites pseudomembraneuses

Clostridium difficile



Epidémiologie



Le risque de récurrence d'ICD est particulièrement élevé : 25 % des patients récidivent dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement

Greffe fécale

- Transplantation fécale
- Fécalothérapie



- « Human probiotic transfusion »

Réintroduire dans l'intestin du malade
échantillon vivant de flore bactérienne
humaine



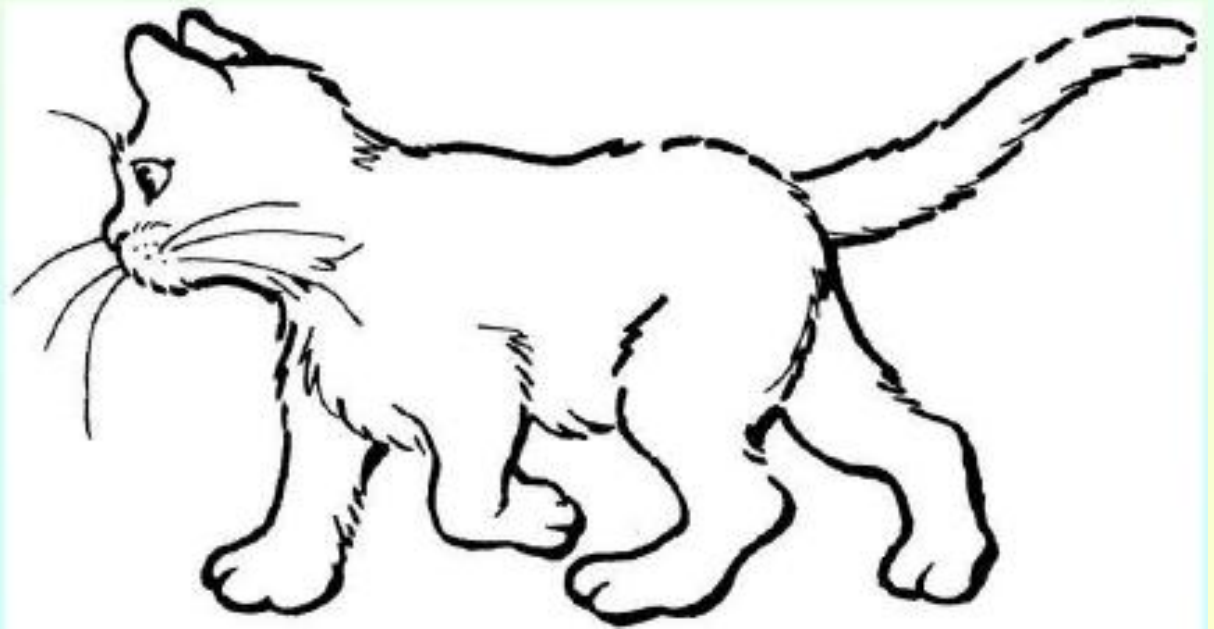
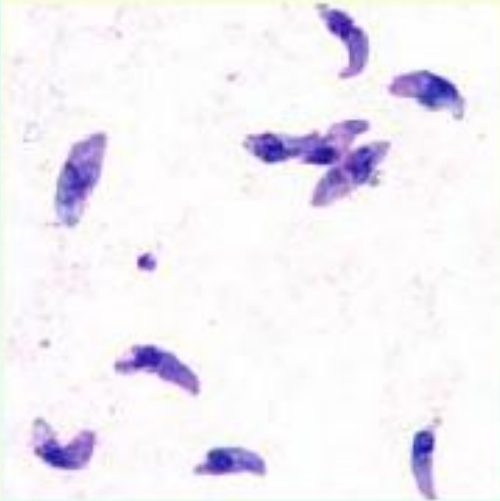
Enthusiastic about Fecal Microbiota Transplantation, Dr. Brooks should have read the protocol more carefully before starting experimenting.

- Perfusion : voie fécale ou tube nasogastrique (petit intestin)

« Le deuxième cerveau »

Les comportements

Toxoplasma gondii

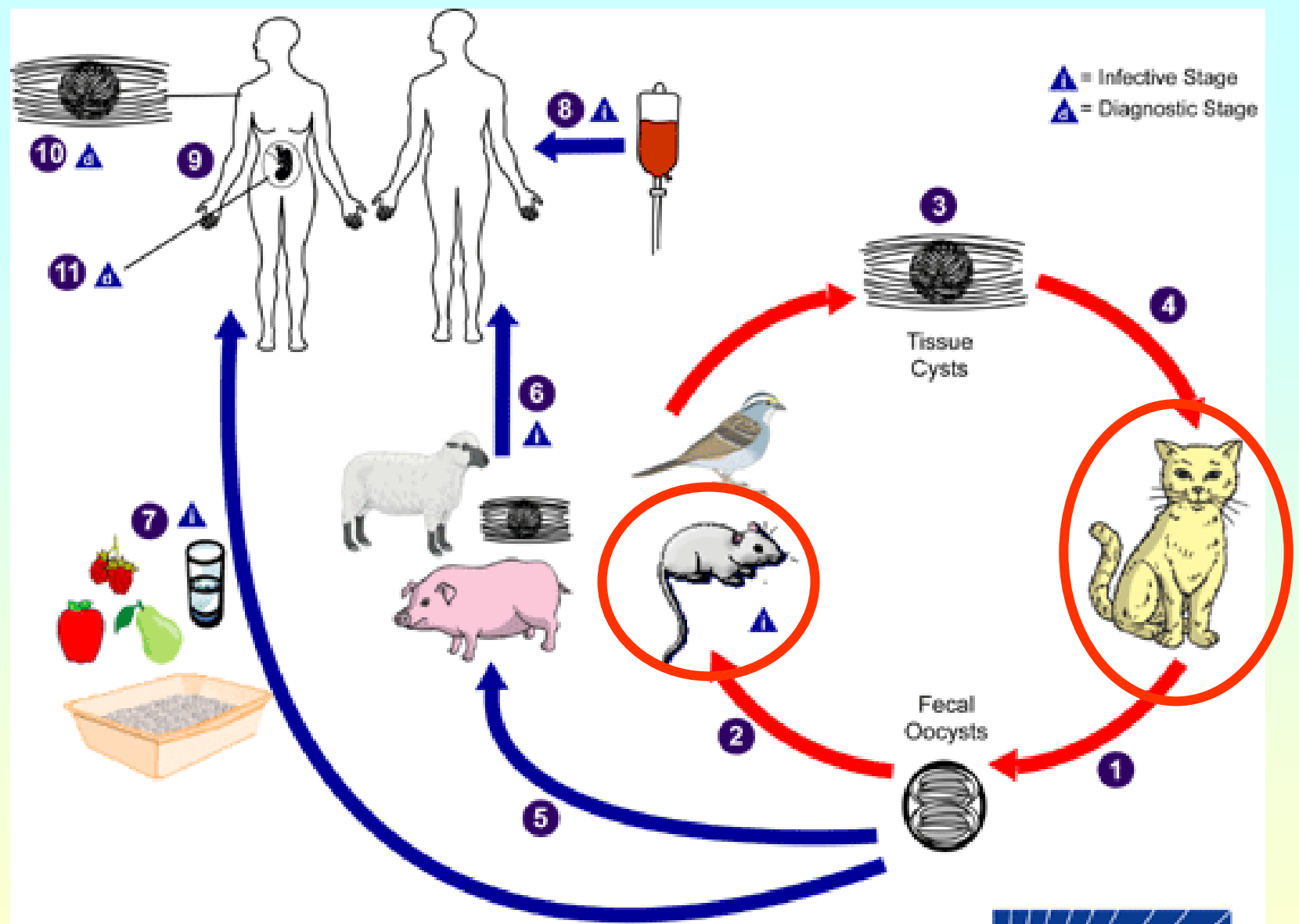




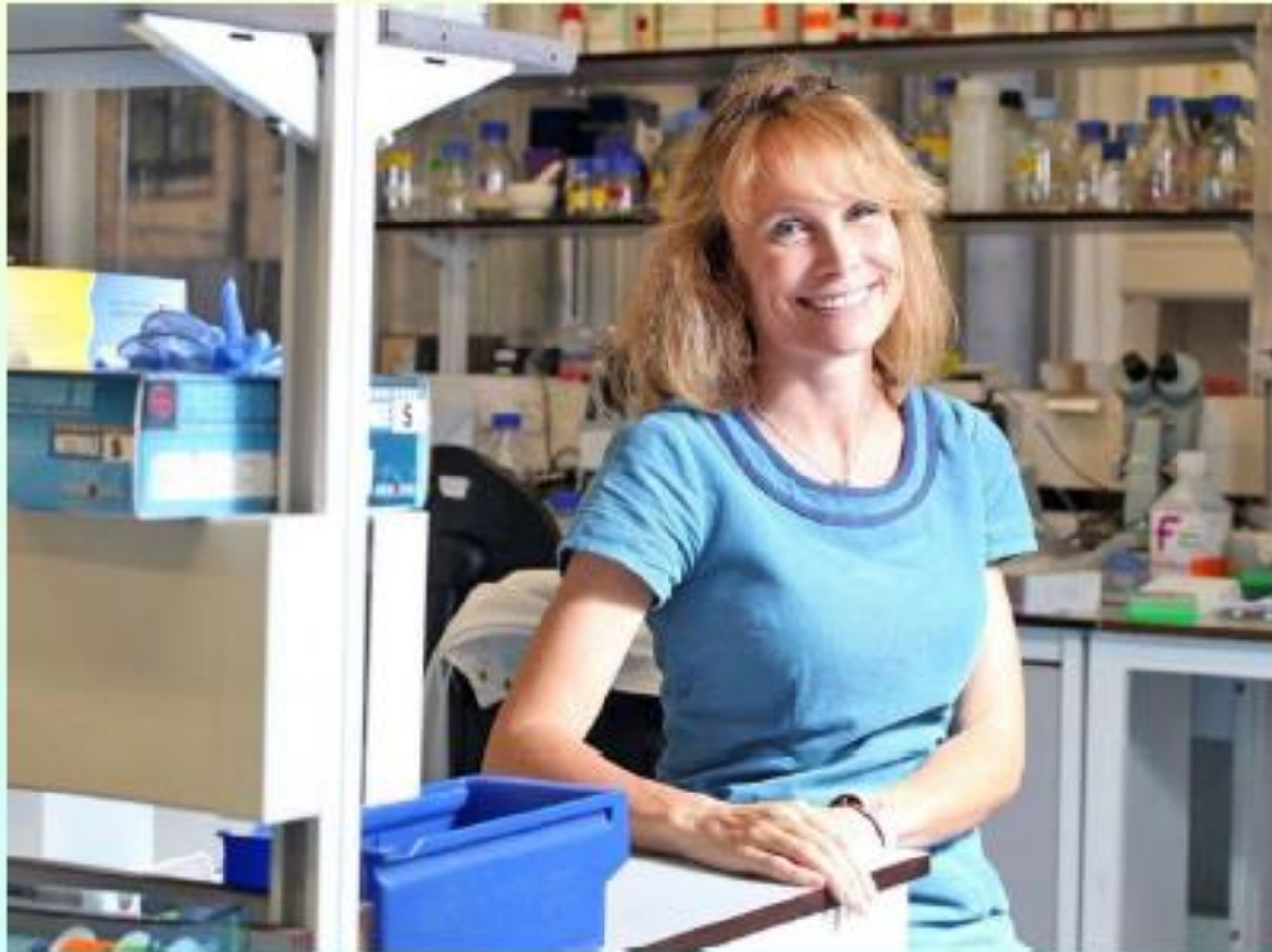
« Même le chat pépère elle en dit
du mal
Sous prétexte qu'y perd ses poils
Elle veut plus l'voir traîner autour
du paddock
Depuis qu'elle est en cloque... »

Renaud





Joanne Webster (Oxford)





Urine de rat



Eau



Rat non parasité par des toxoplasmes



Urine de lapin



Urine de chat





Urine de rat



Eau



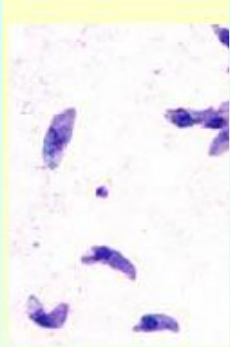
Rat parasité par des toxoplasmes



Urine de lapin

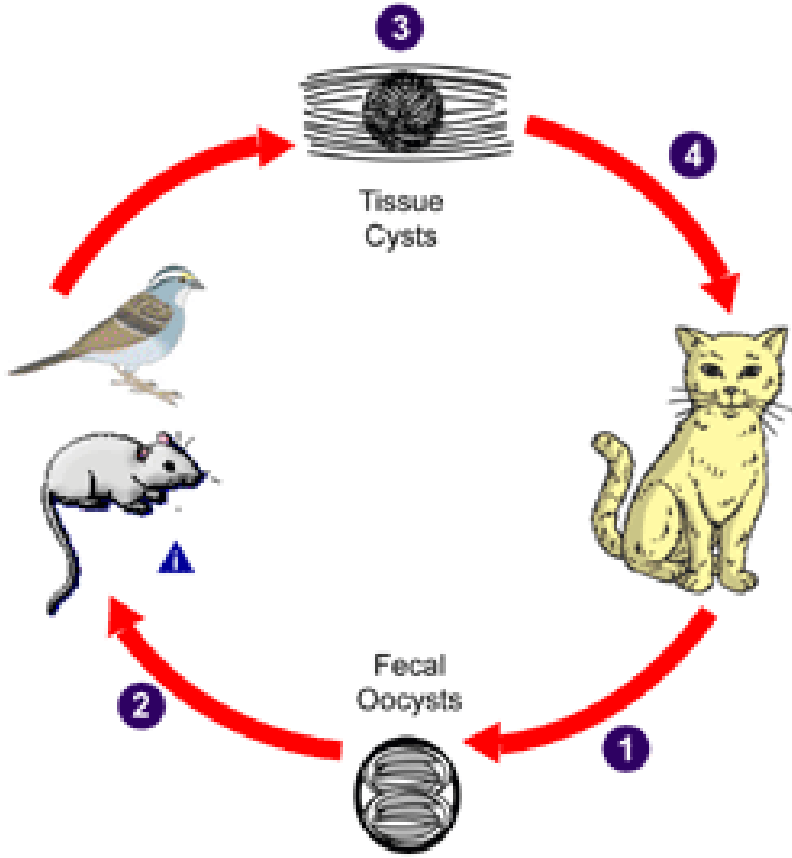
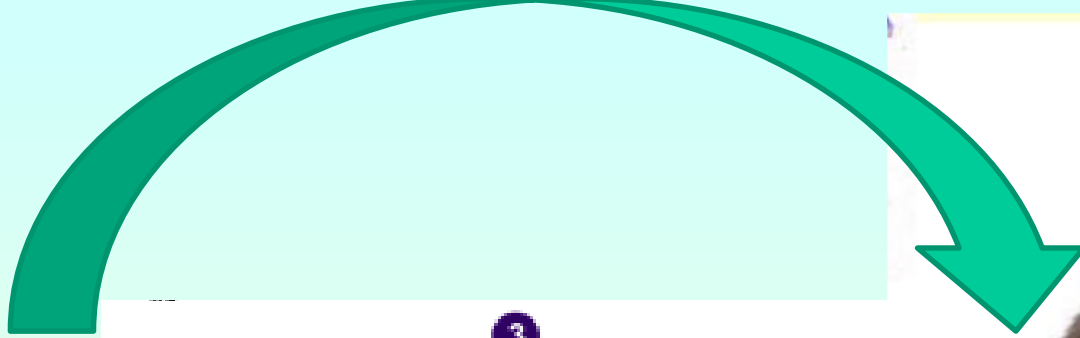
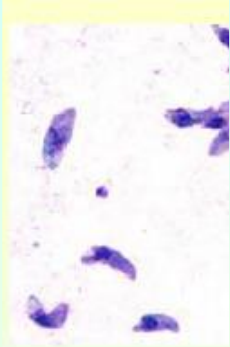


Urine de chat



'fatal feline attraction'





Microbial mystery

