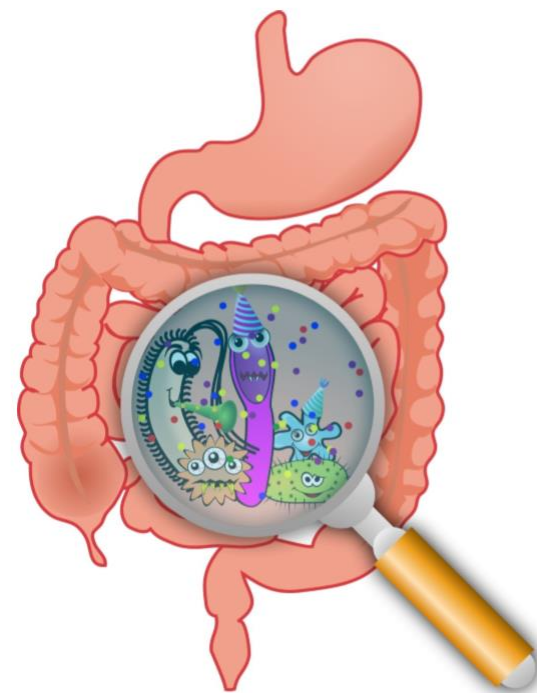


LE MICROBIOTE INTESTINAL UN NOUVEL ORGANE



Dr Lise CREMET - MCU-PH

Service de Bactériologie - CHU de Nantes

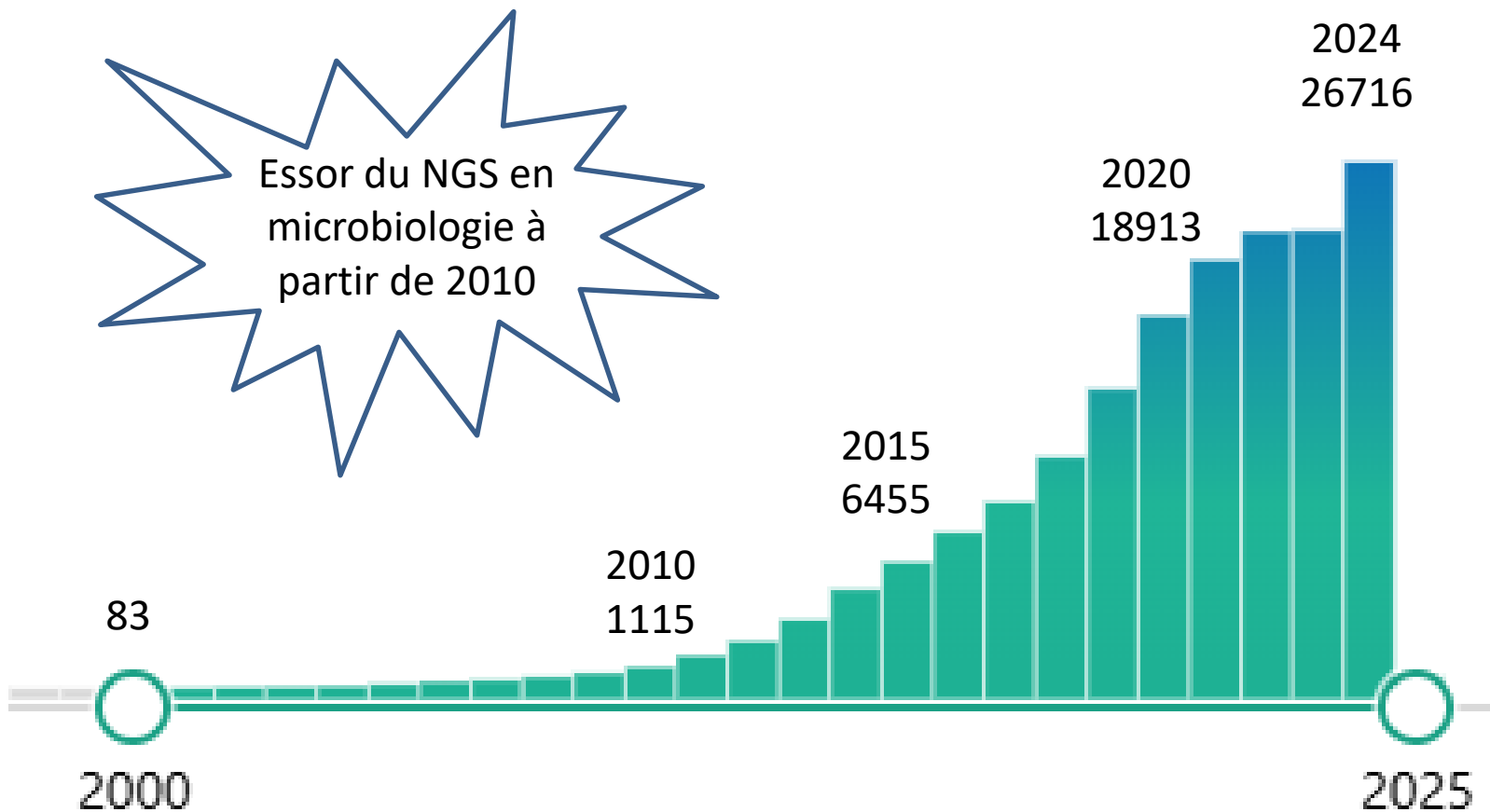
Faculté de Pharmacie de Nantes

UMR 1064 - CR2TI Equipe 6, IRS2 Nantes Biotech

lise.cremet@univ-nantes.fr / lise.cremet@chu-nantes.fr

Janvier 2026

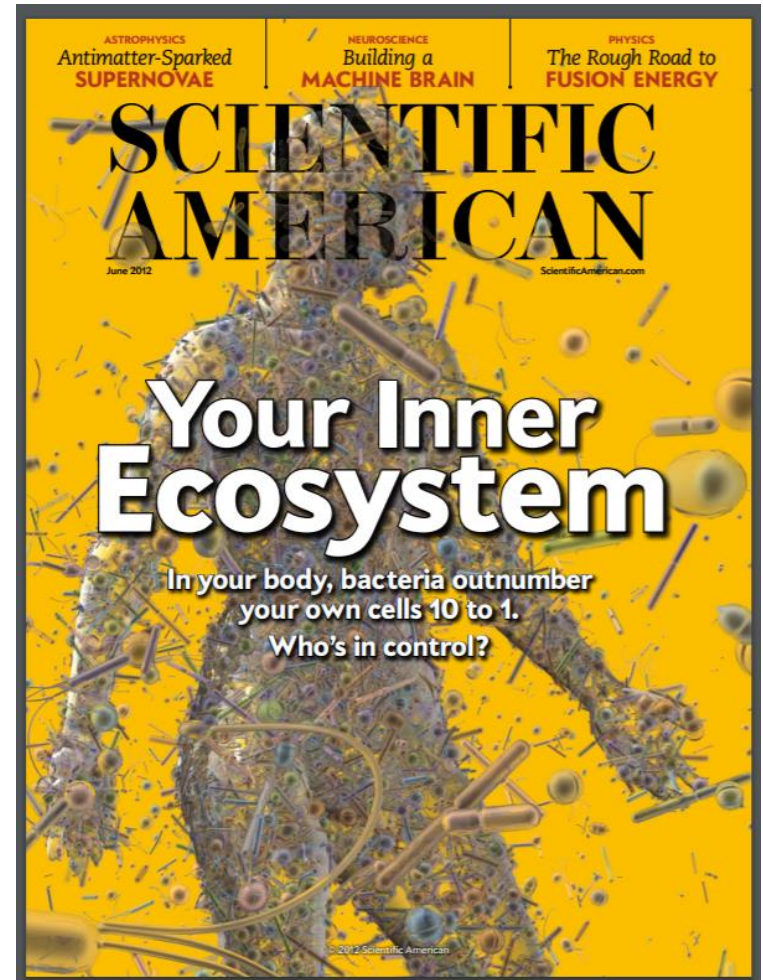
La Science du microbiome est en pleine expansion



Publication de la 1^{ère} métaséquence de microbiomes humains : MetaHit Consortium (Quin et al. 2010. Nature)

Le microbiote intestinal, un nouvel organe au potentiel extraordinaire

- 100 000 milliards de bactéries vivant dans notre intestin
- 1-10 fois plus que le nombre de cellules humaines
- Pèse 1 kg à lui tout seul
- $> 10^{11}$ bactéries/g de selles
- $> 600\,000$ gènes microbiens vs 22 000 gènes humains
- Un des écosystèmes microbiens les plus densément peuplés de la planète



Une relation symbiotique

Les bactéries profitent d'un environnement stable :

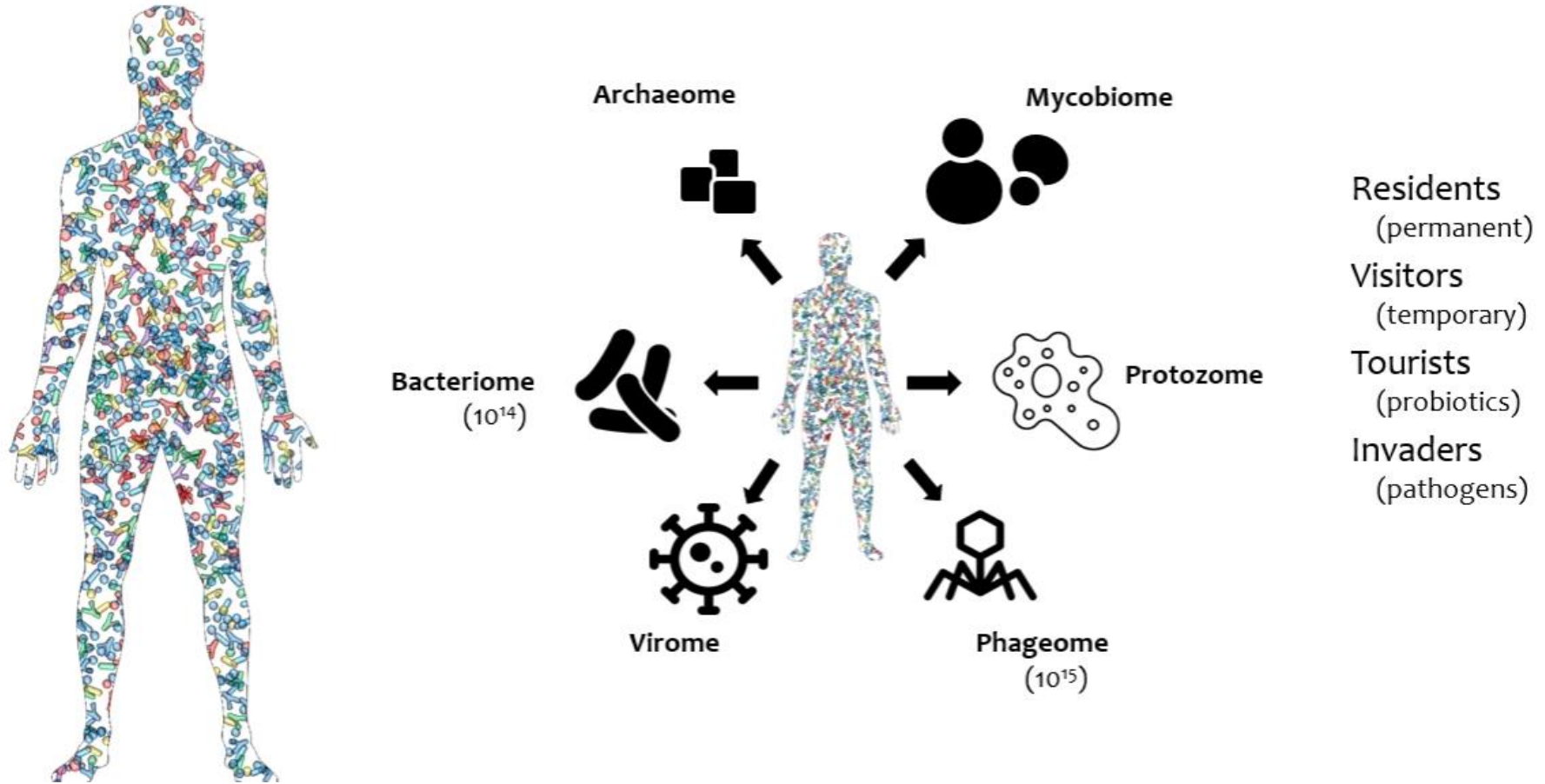
- température
- oxygène
- pH
- nutriments

L'hôte gagne :

- un large spectre de capacités digestives, métabolique et nutritionnelles
- une capacités de protection contre l'intrusion de microorganisme allogènes/pathogènes (effet barrière)
- une stimulation contrôlées de son immunité

- Un déséquilibre dans sa composition = **DYSBIOSE**

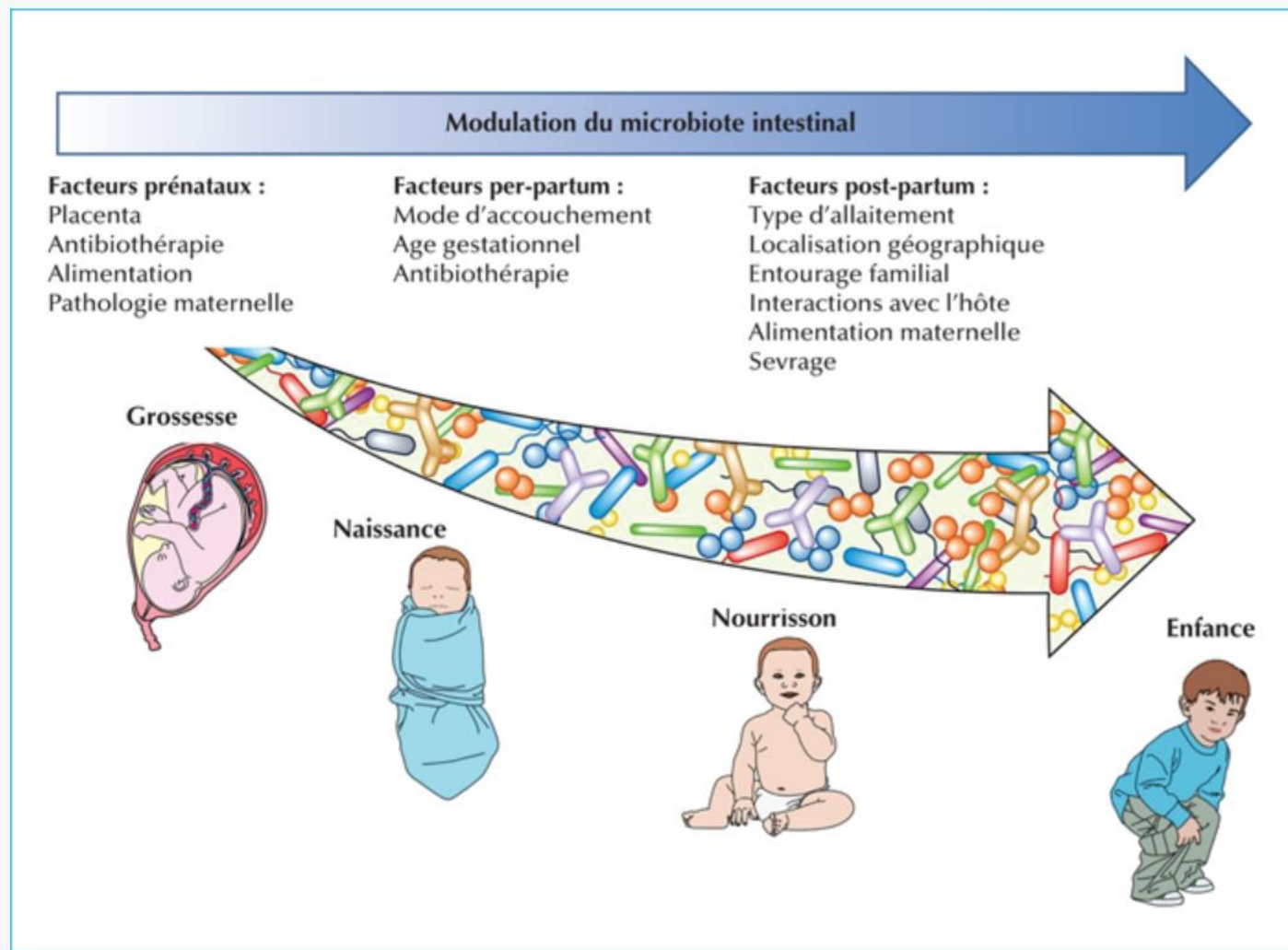
Microbiome = Bactériome + ...



Microbiote = ensemble des micro-organismes (bactéries, levures, champignons, protistes, virus) vivant dans un environnement spécifique.

Microbiome = ensemble des génomes de micro-organismes vivant dans un organisme.
Ce sont les données génétiques du microbiote

Etablissement du microbiote intestinal



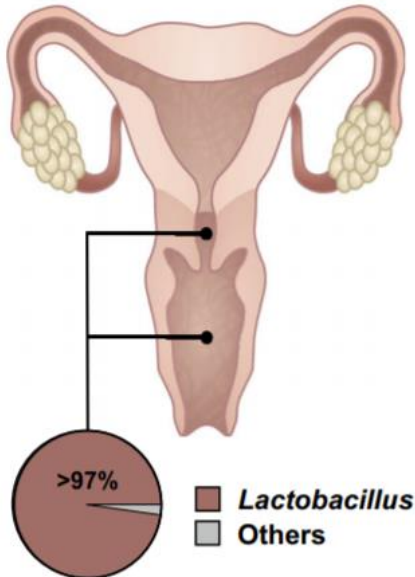
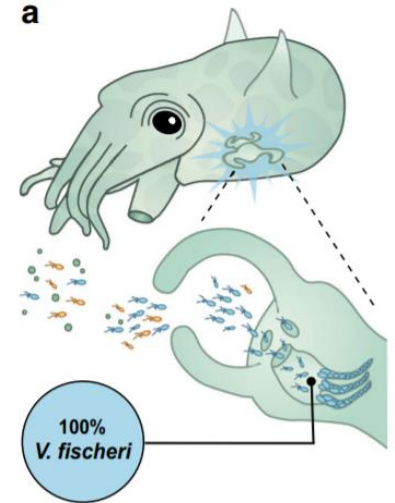
Le microbiote est considéré comme stable aux alentours de 3 ans



Contrôle de l'hôte sur son microbiote

- **Seiches sépioles bioluminescentes :**

- Hébergent une seule espèce bactérienne
- Utilisent la lumière symbiotique produite par *Vibrio fischeri*



- **Flore vaginale humaine :**

- Dominée par Lactobacillus (Firmicutes)
- Fermentation du glycogène produit sous contrôle hormonal (œstrogènes) en acides organiques (acide lactique)
- Production de substances antimicrobiennes (H_2O_2 , bactériocines) et compétition vis-à-vis de certains nutriments (arginine)
- Rôle protecteur vis-à-vis d'autres pathogènes

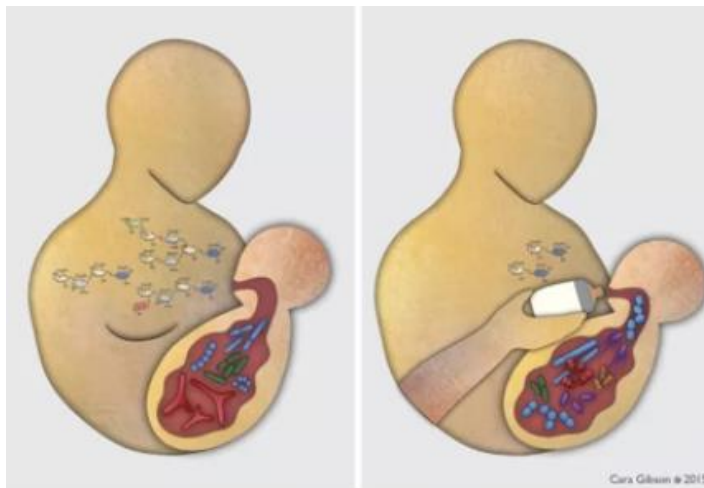
Contrôle de l'hôte sur son microbiote

• Etablissement du microbiote à la naissance

Lait maternel

*Très riche en
oligosaccharides
complexes non digérés
par le bébé*

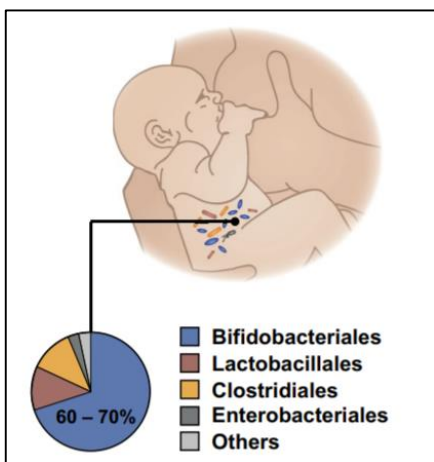
*Un assemblage unique
de bactéries*



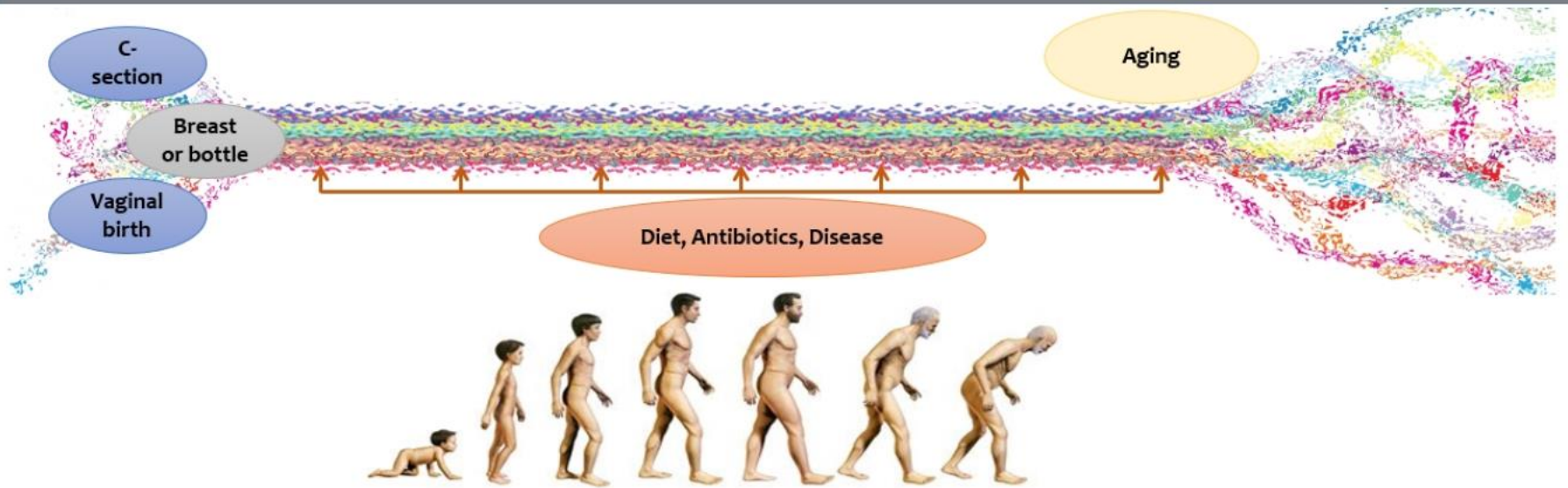
Lait maternisé

*Plus ou moins
supplémenté en
fructo et galacto-
oligosaccharides*

- L'allaitement favorise l'établissement d'un microbiote dominé par des Bifidobactéries (phylum Actinobacteria), considéré comme bénéfique
- Le bébé nourri au lait maternisé possède un microbiote plus diversifié
- Cette diversité pourrait être néfaste chez les bébés dont le système immunitaire est en développement
- Les divers oligosaccharides contenus dans le lait maternel pourraient permettre de contrôler les abondances relatives des différentes espèces bactériennes



Stabilisation du microbiote



- Le microbiote dominant d'un individu à l'âge adulte subit peu de variations (**résilience**)
- Il est difficile de définir un microbiote fécal normal puisqu'il existe des variations interindividuelles
- Le microbiote est caractéristique de l'individu, similaire à une « empreinte digitale »
- Cette stabilité souligne une adaptation à l'écosystème intestinal

Facteurs modulant la composition du microbiote

FACTEURS ENDOGÈNES

Génotype de l'hôte

Système immunitaire

Mucus, pH, apport O₂

Rythme circadien

Pathologies

FACTEURS EXOGÈNES

Micro-organismes en transit

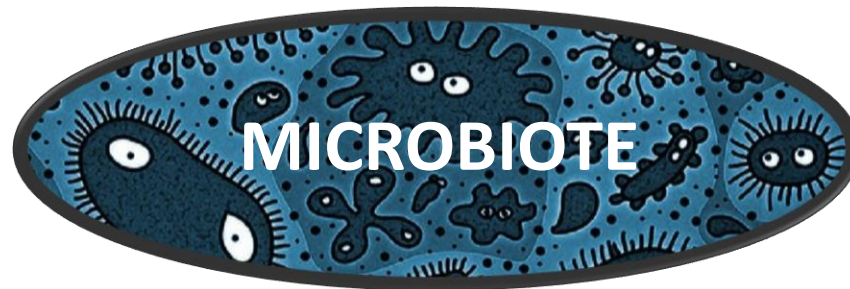
Alimentation

Antibiotiques

Probiotiques
Prébiotique

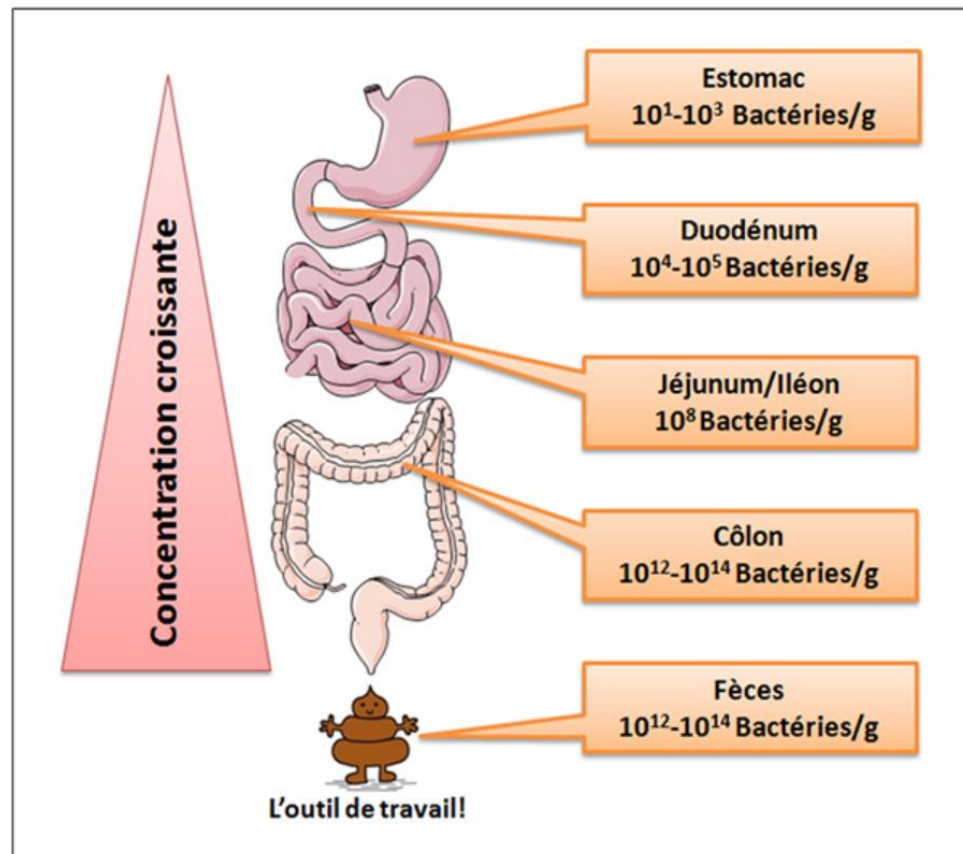
Environnement
(polluants, toxiques...)

Médicaments



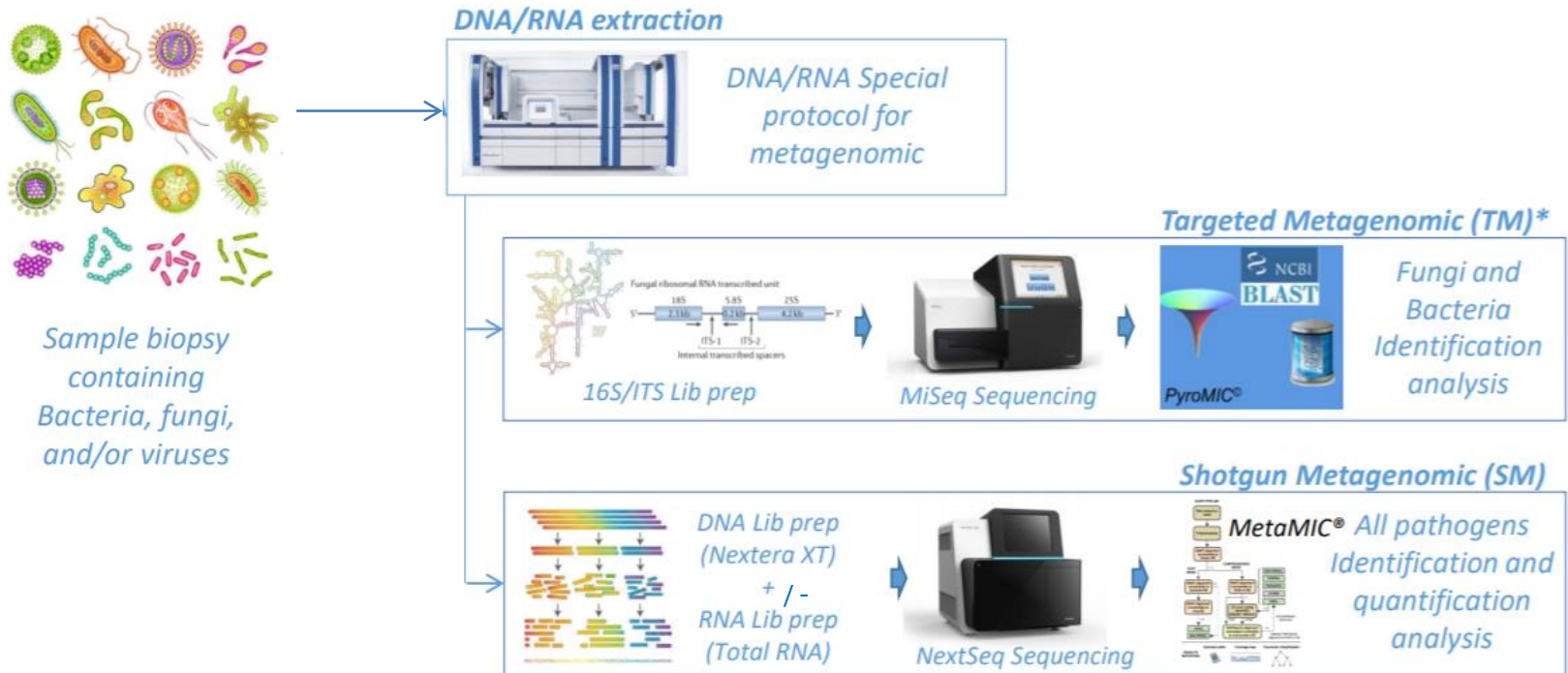
Composition du microbiote intestinal

- Diversement réparti le long du tractus gastro-intestinal
- Concentration et biodiversité les plus élevées au niveau du côlon



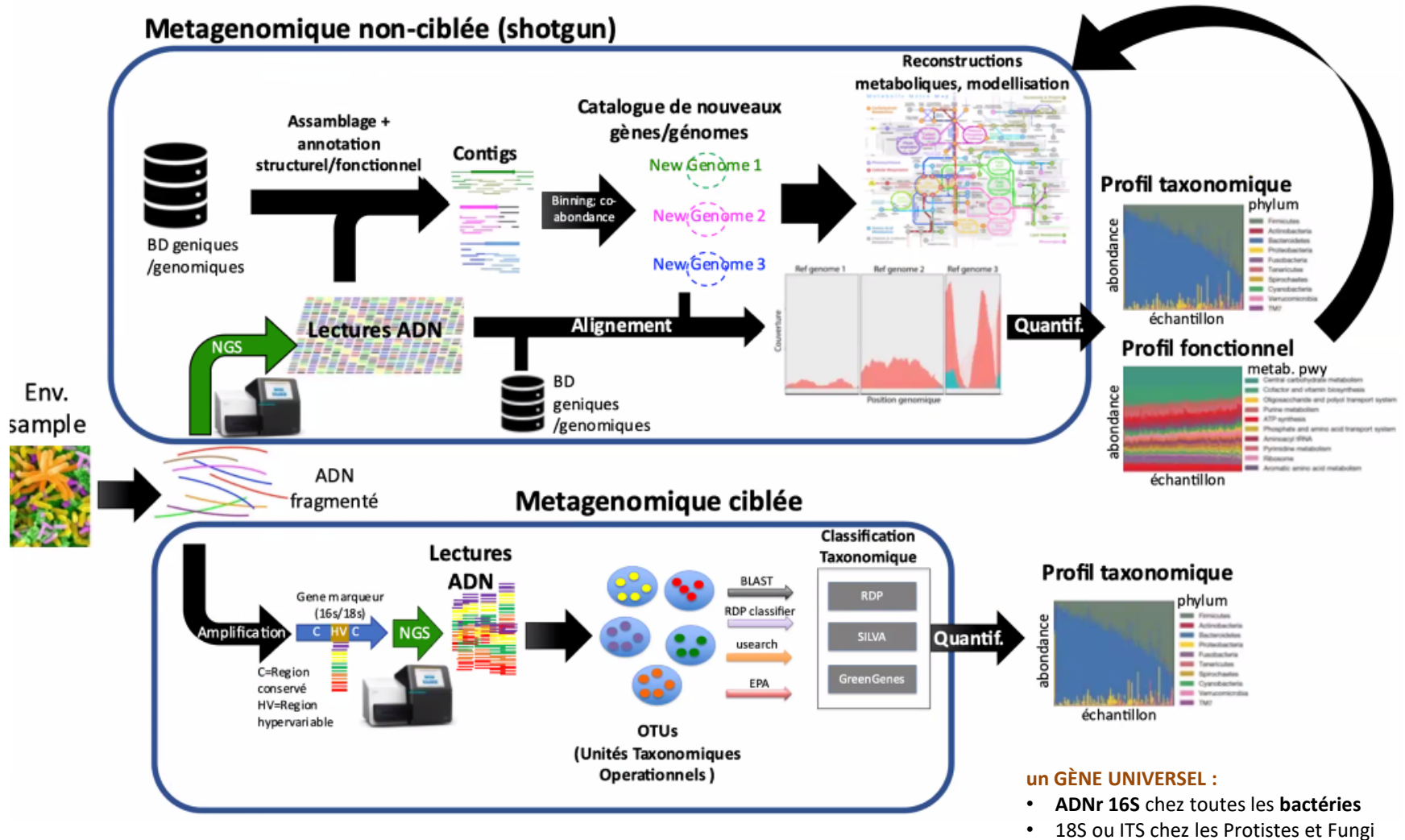
Reflet imparfait du
microbiote intestinal !

Analyse métagénomique du microbiote



- Nécessité d'une standardisation des techniques et des méthodes d'analyse des données pour améliorer la comparabilité
- Comparaisons et méta-analyses limitées dans leur interprétabilité

Analyse métagénomique du microbiote



OTU « unité taxonomique opérationnelle » : C'est l'équivalent d'une espèce moléculaire.

Une OTU correspond à un ensemble de bactéries dont les séquences de l'ADNr 16S présentent au moins 97% d'identité entre elles.

Taxonomie microbienne

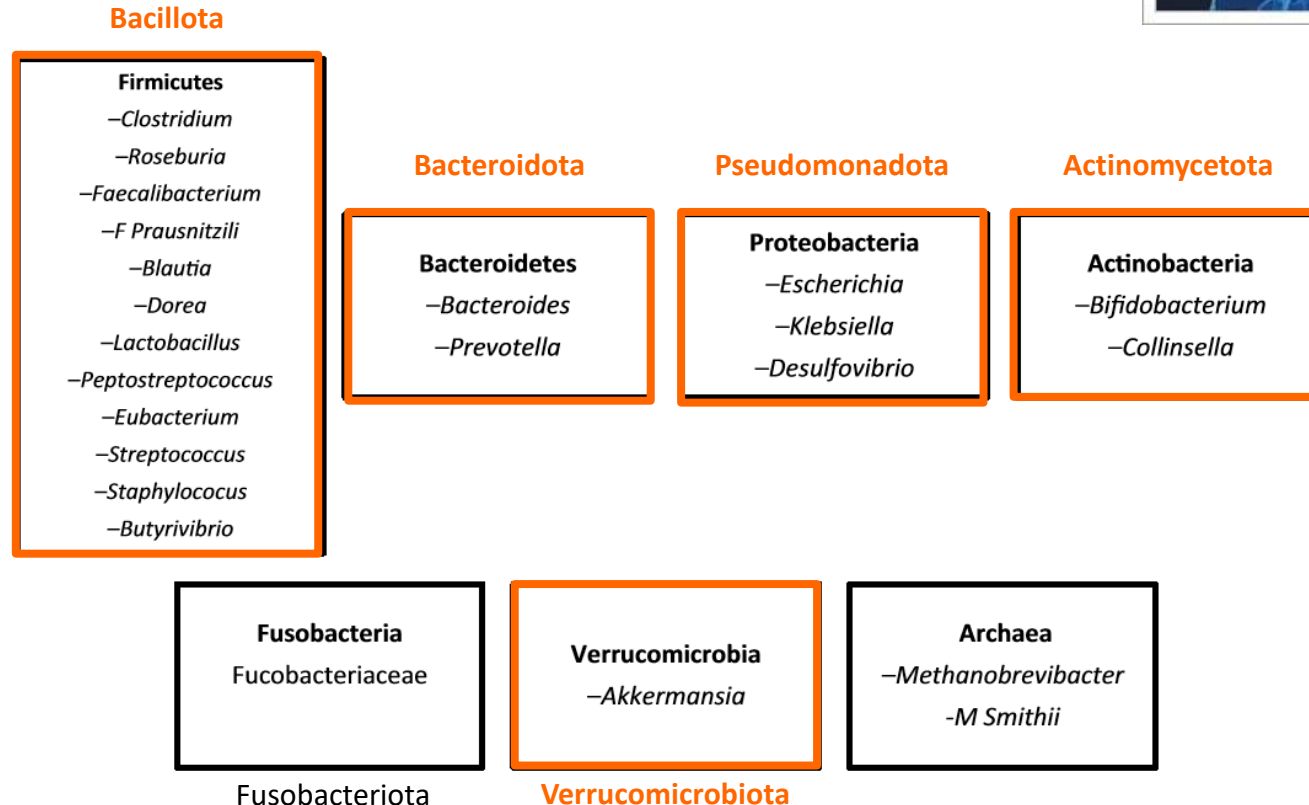
Kingdom	Bacteria	Bacteria	Bacteria
Phylum	Proteobacteria	Firmicutes	Bacteroidetes
Class	γ Proteobacteria	Clostridia	Bacteroidia
Order	Enterobacteriales	Clostridiales	Bacteroidales
Family	Enterobacteriaceae	Clostridiaceae	Bacteroidaceae
Genus	<i>Escherichia</i>	<i>Clostridium</i>	<i>Bacteroides</i>
Species	<i>coli</i>	<i>perfringens</i>	<i>intestinalis</i>
strains			



16S rRNA
OTU

Composition du microbiome

- Chaque individu adulte héberge dans son microbiote plus d'un millier d'espèces bactériennes qui peuvent être regroupées en 5 phyla majoritaires :

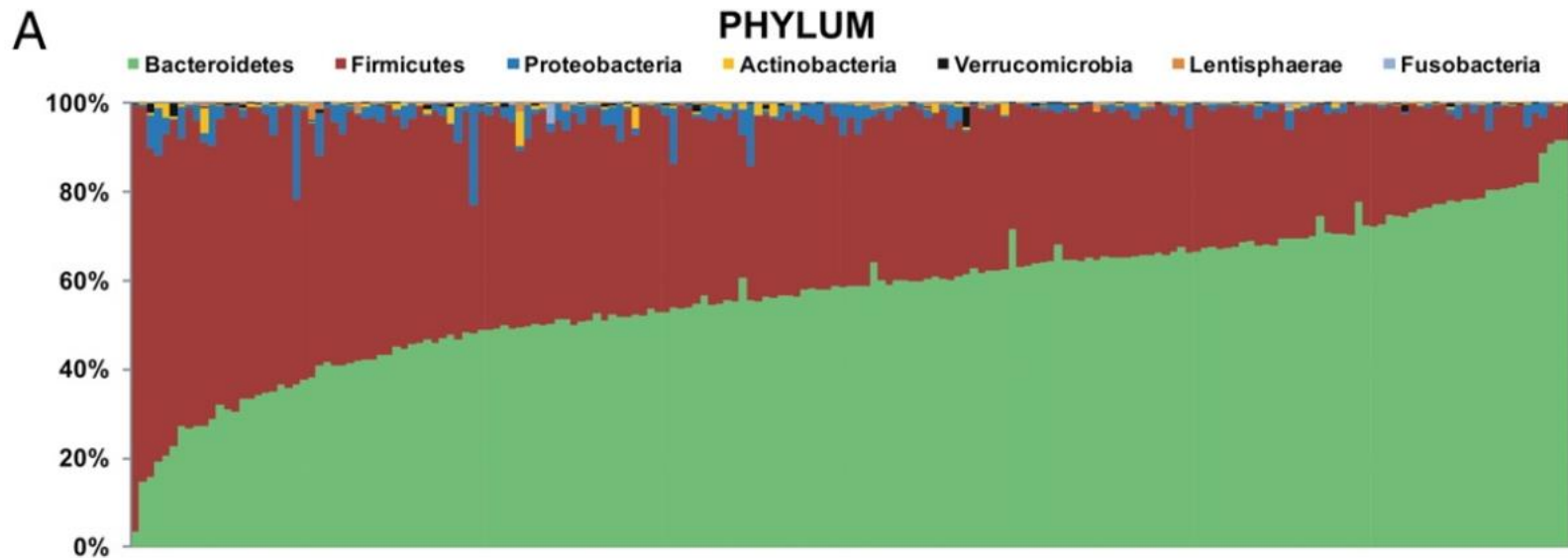


Main phyla and genera with selected examples of human gut microbiota

- En très grande majorité des **bactéries anaérobies strictes et/ou non cultivables** par les méthodes classiques

Composition du microbiome

- Les Firmicutes et les Bacteroidetes représentent à eux seuls 90 à 99% de l'ensemble des bactéries

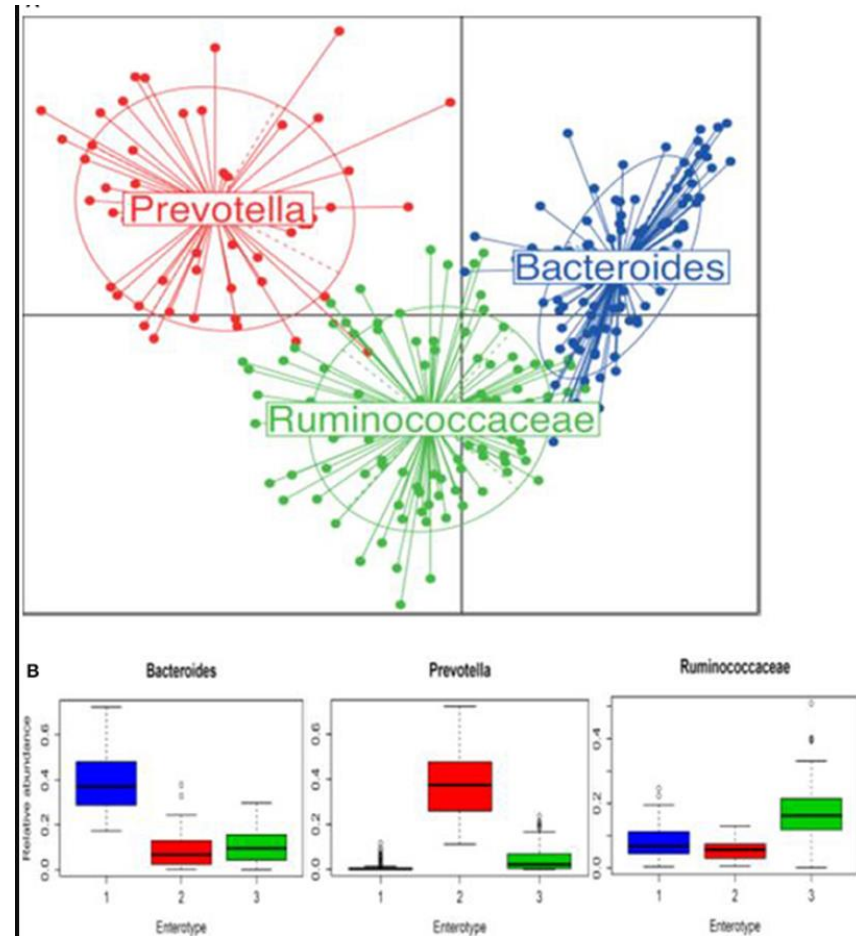


Gut microbiome of 170 elderly subjects

Stratification en entérotypes

À l'image des groupes sanguins, les microbiotes coliques humains oscillent entre 3 entérotypes qui diffèrent par leur composition :

- **Type 1 : riche en Bacteroides**
Lié aux régimes riches en sucres simples, protéines & graisses animales
- **Type 2 : riche en Prevotella**
Lié aux régimes riches en fibres végétales et glucides complexes
- **Type 3 : riche en Ruminococcus**
Dégradation des fibres et du mucus intestinal

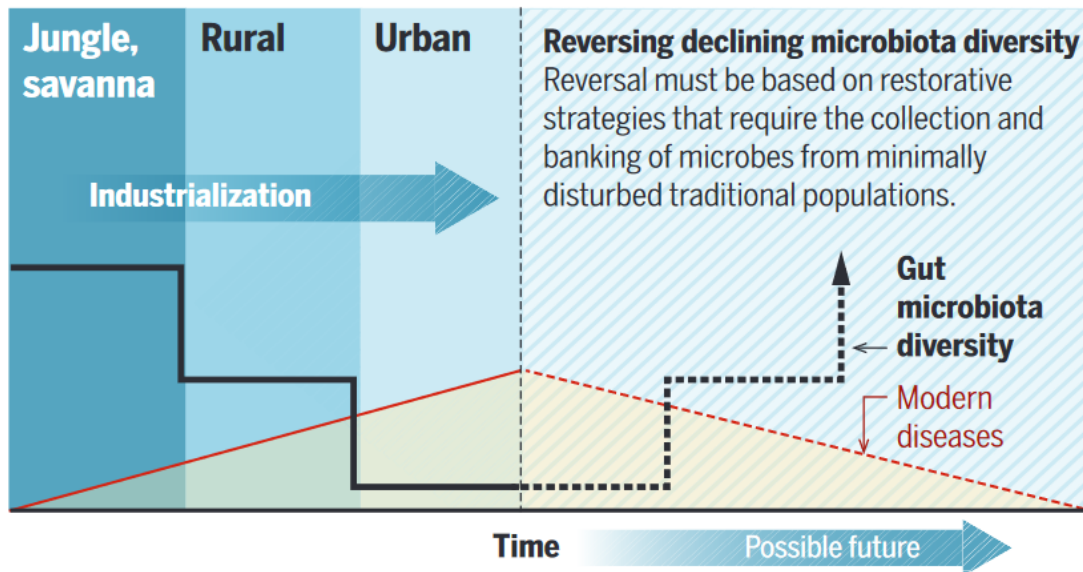


Stratification en fonction de la diversité/richeesse en gènes/espèces

- La richesse/diversité en espèces dominantes est un **marqueur de santé**, de la **symbiose entre le microbiote et son hôte**

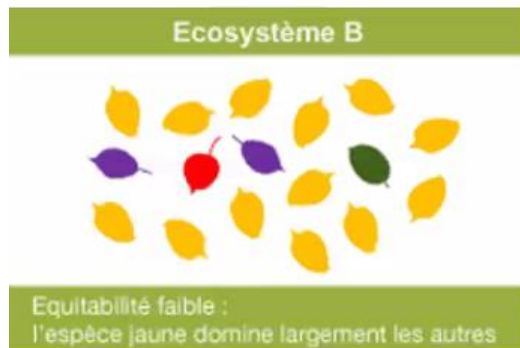
Declining human intestinal microbial diversity with industrialization

There has been a progressive decline in human gut microbiota diversity with industrialization. The compounded effects of chlorinated water, antibiotics, antiseptics, cesarean section birthing, and formula feeding may all contribute. This decline has been linked to the rise of modern diseases: obesity, asthma, food allergies, diabetes, inflammatory bowel disease, and cognitive disorders.



Stratification en fonction de la diversité/richeesse en gènes/espèces

- La richesse/diversité en espèces dominantes est un **marqueur de santé, de la symbiose entre le microbiote et son hôte**
 - **Diversité alpha:** au sein d'un échantillon unique (reflète le nombre d'espèces et leur abondance relative) *Ex. indice de Shannon*
 - **Richesse:** Nombre d'espèces par échantillon



Shannon minimal :

Diversité la plus faible, tous les individus de la population sont de la même espèce (ou une seule espèce est sur-représentée alors que toutes les autres ne contiennent qu'un seul individu)

Shannon maximal :

Tous les individus sont équitablement répartis entre les espèces

Stratification en fonction de la diversité/richesse en gènes/espèces

- La richesse/diversité en espèces dominantes est un **marqueur de santé, de la symbiose entre le microbiote et son hôte**
 - **Diversité beta**: comparaison entre différents échantillons, fréquemment représentée sous forme d'une *analyse en coordonnées principales (PCoA)*

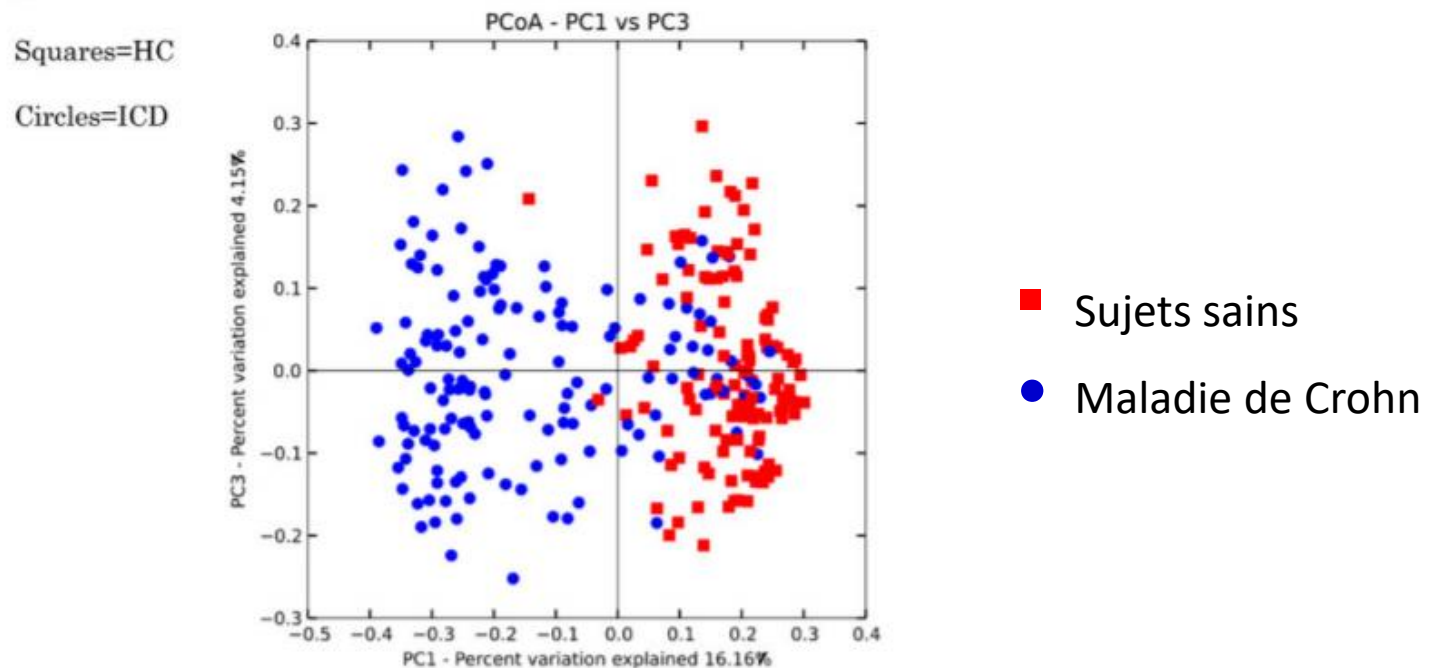


Figure 10. PCoA plots of healthy controls versus subjects with IBD

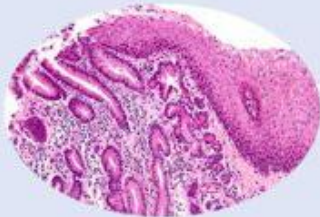
Pourquoi sommes-nous hôtes d'un microbiote intestinal ?

Les principales fonctions du microbiote

Synthèse de vitamines
et de composés bioactifs



Maturation du système immunitaire
et de l'épithélium intestinal



Rôle de barrière vis-à-vis de la colonisation
par des micro-organismes pathogènes

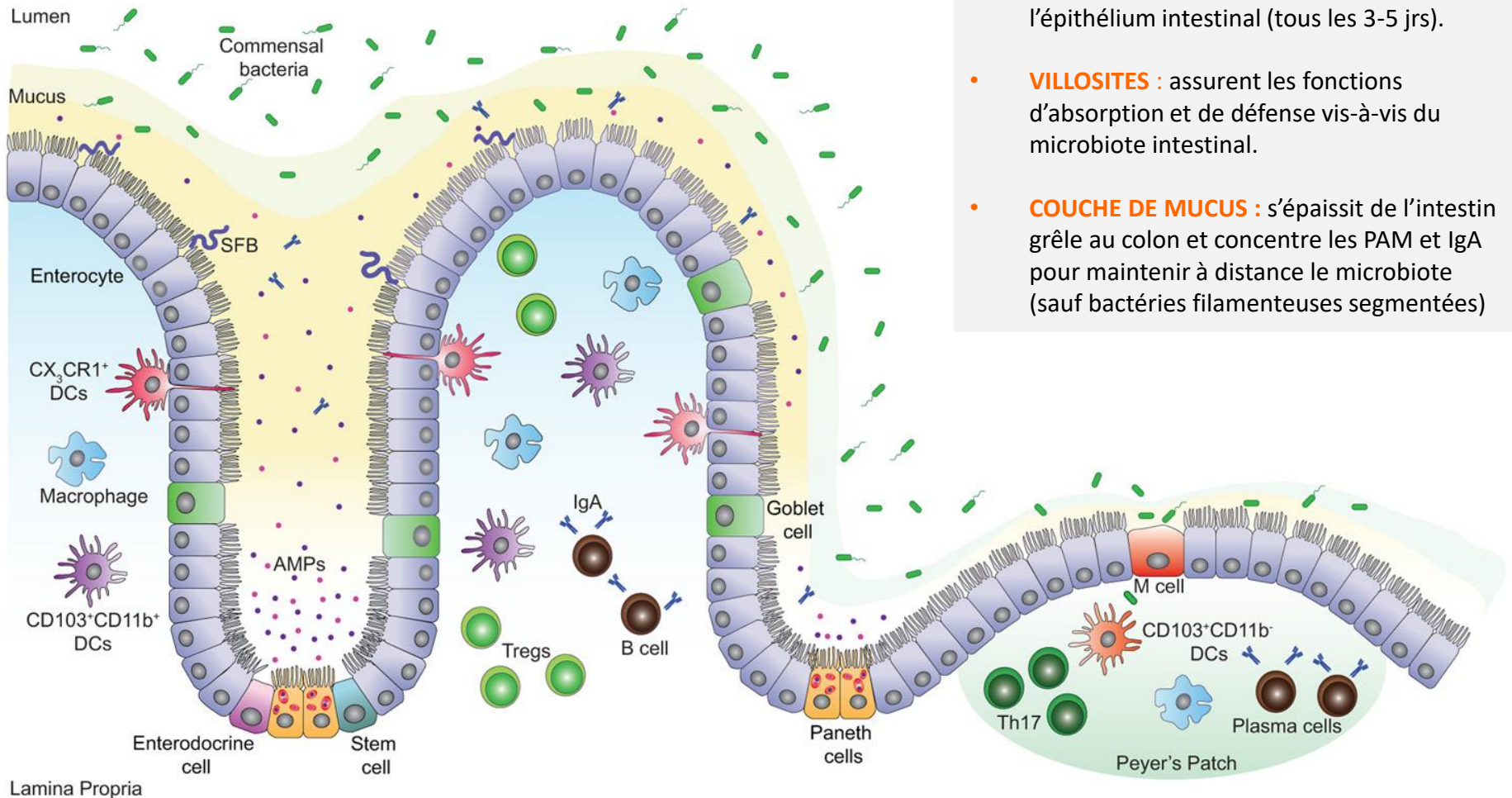


Fermentation des substrats disponibles
au niveau du côlon



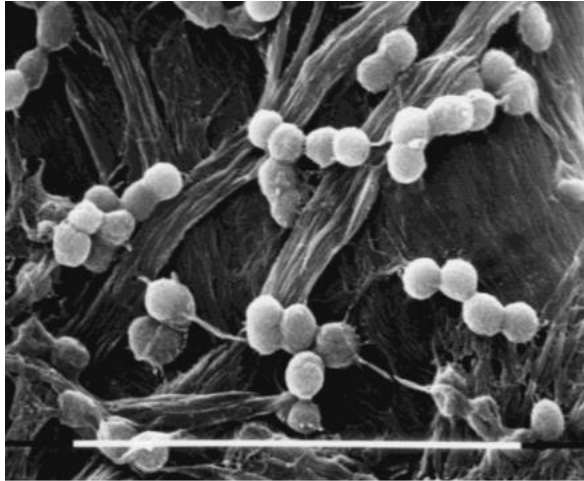
Les principales fonctions du microbiote sont : un rôle de barrière vis-à-vis de la colonisation par des micro-organismes pathogènes, la fermentation des substrats disponibles au niveau du côlon, la synthèse de vitamines et de composés bioactifs, ainsi que la maturation du système immunitaire et de l'épithélium intestinal

Epithélium intestinal et microbiote : une relation contrôlée et appréciée



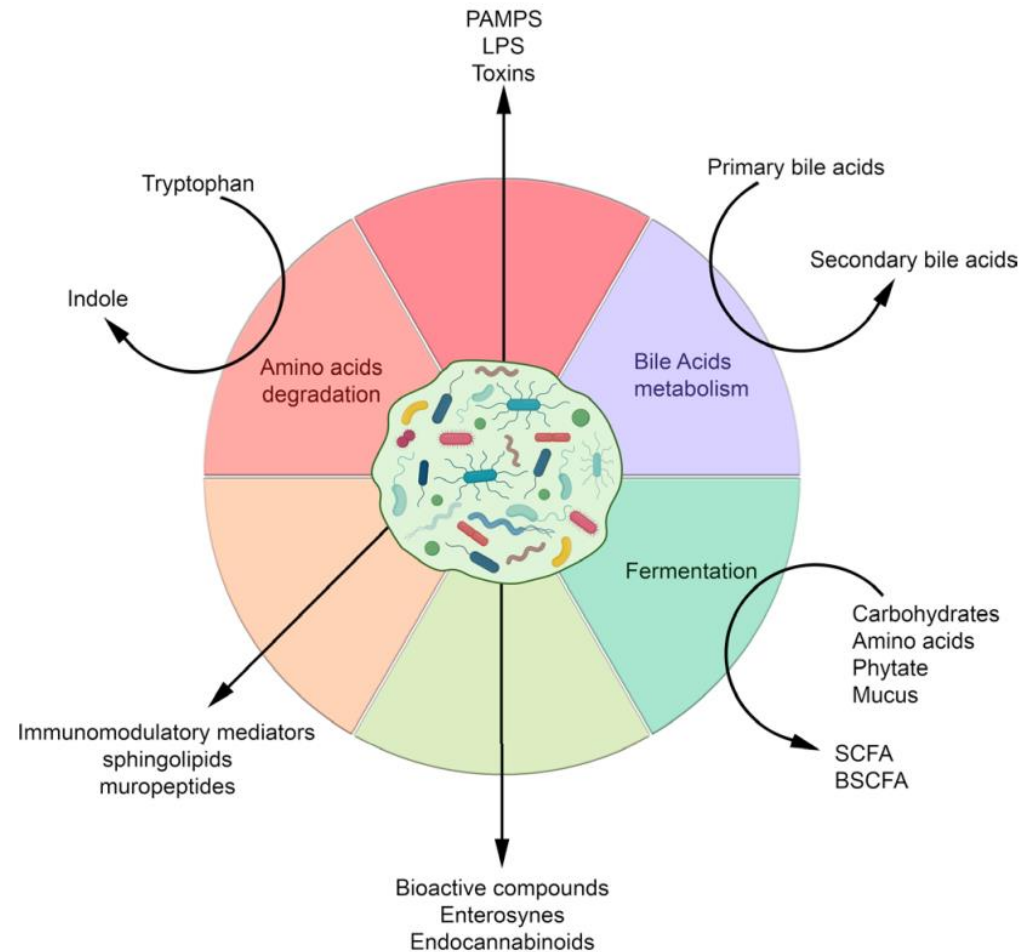
- **CRYPTES** : zone de prolifération cellulaire qui permet le renouvellement constant de l'épithélium intestinal (tous les 3-5 jrs).
- **VILLOSITES** : assurent les fonctions d'absorption et de défense vis-à-vis du microbiote intestinal.
- **COUCHE DE MUCUS** : s'épaissit de l'intestin grêle au colon et concentre les PAM et IgA pour maintenir à distance le microbiote (sauf bactéries filamenteuses segmentées)

Le microbiote intestinal produit des milliers de métabolites bioactifs

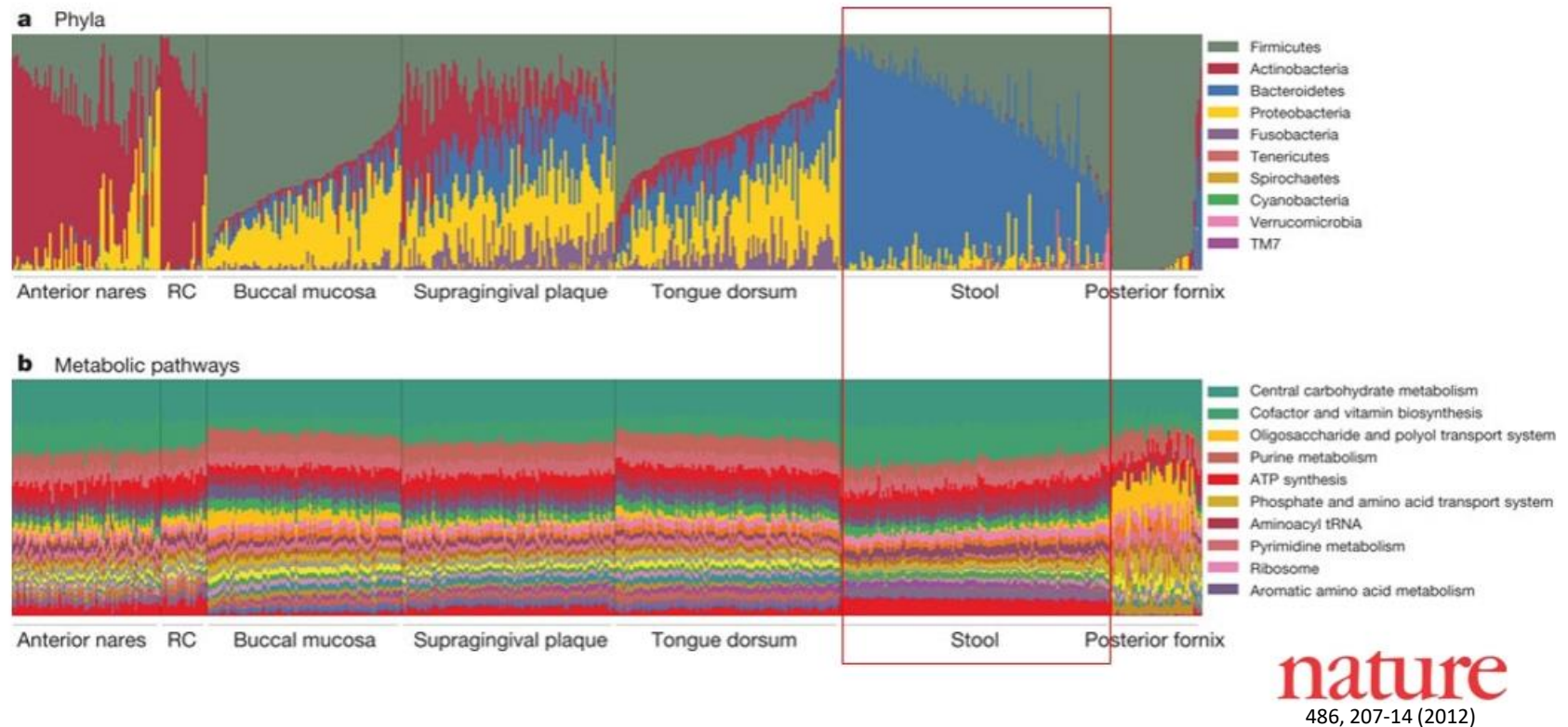


Ruminococcus dégradant des fibres de cellulose

- Activation ou inhibition de différentes voies de signalisation chez l'hôte
métabolisme énergétique, homéostasie redox, inflammation, immunité, cancer
- Effets bénéfiques ou néfastes pour la santé



- Alors que la composition phylogénétique du microbiote peut être très différente d'un sujet sain à l'autre, **les fonctions exercées sont très semblables**



- Cette homogénéité de fonction s'expliquerait par la **redondance**, entre diverses espèces bactériennes, d'un certain nombre **d'activités métaboliques essentielles** au fonctionnement de l'écosystème

Le microbiote intestinal produit des milliers de métabolites bioactifs

> Acides gras à chaîne courte (SCFAs):

acetate, butyrate et propionate

> Dérivés indolés:

indole-3-ethanol, indole-3-pyruvate, indole-3-lactate, indole-3-aldehyde

> Acides biliaires secondaires:

acide désoxycholique, acide lithocholique, acide ursodésoxycholique

> Neuromédiateurs:

sérotonine, dopamine, GABA, acetylcholine, noradrénaline

> Médiateurs immunitaires:

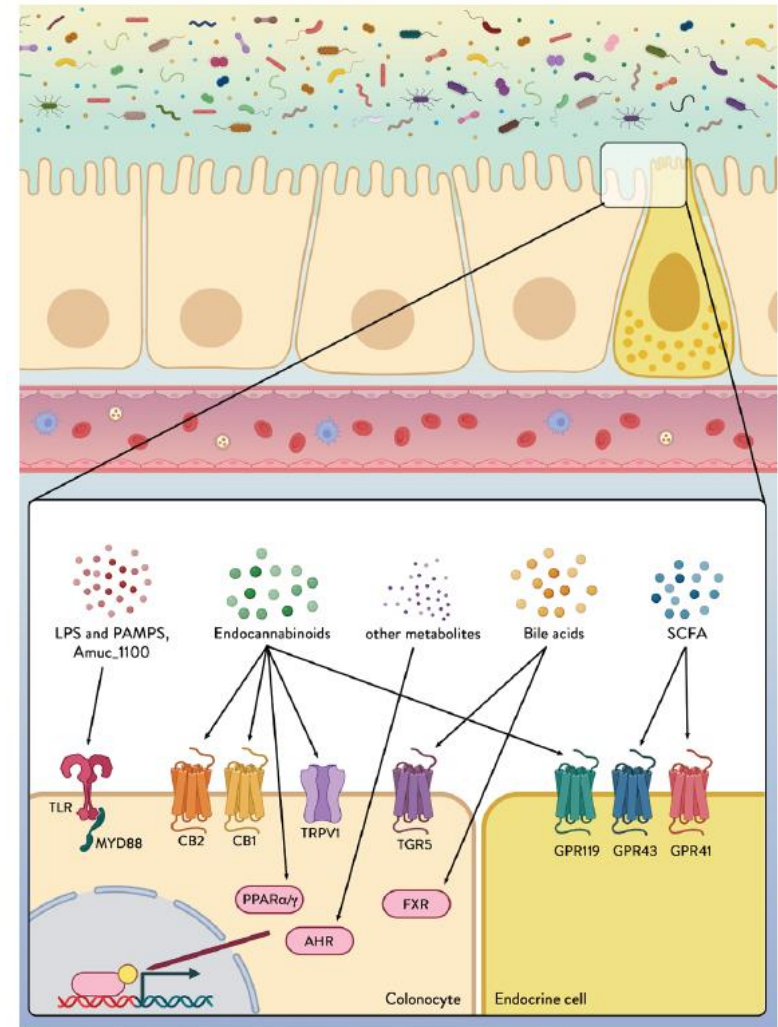
histamine, lactate, kynurenine et ses dérivés

> Vitamines:

K (facteurs II, VII, IX, X – coagulation), B3 (niacine), B12 (cobalamine), B8 (biotine), B2 (riboflavine)

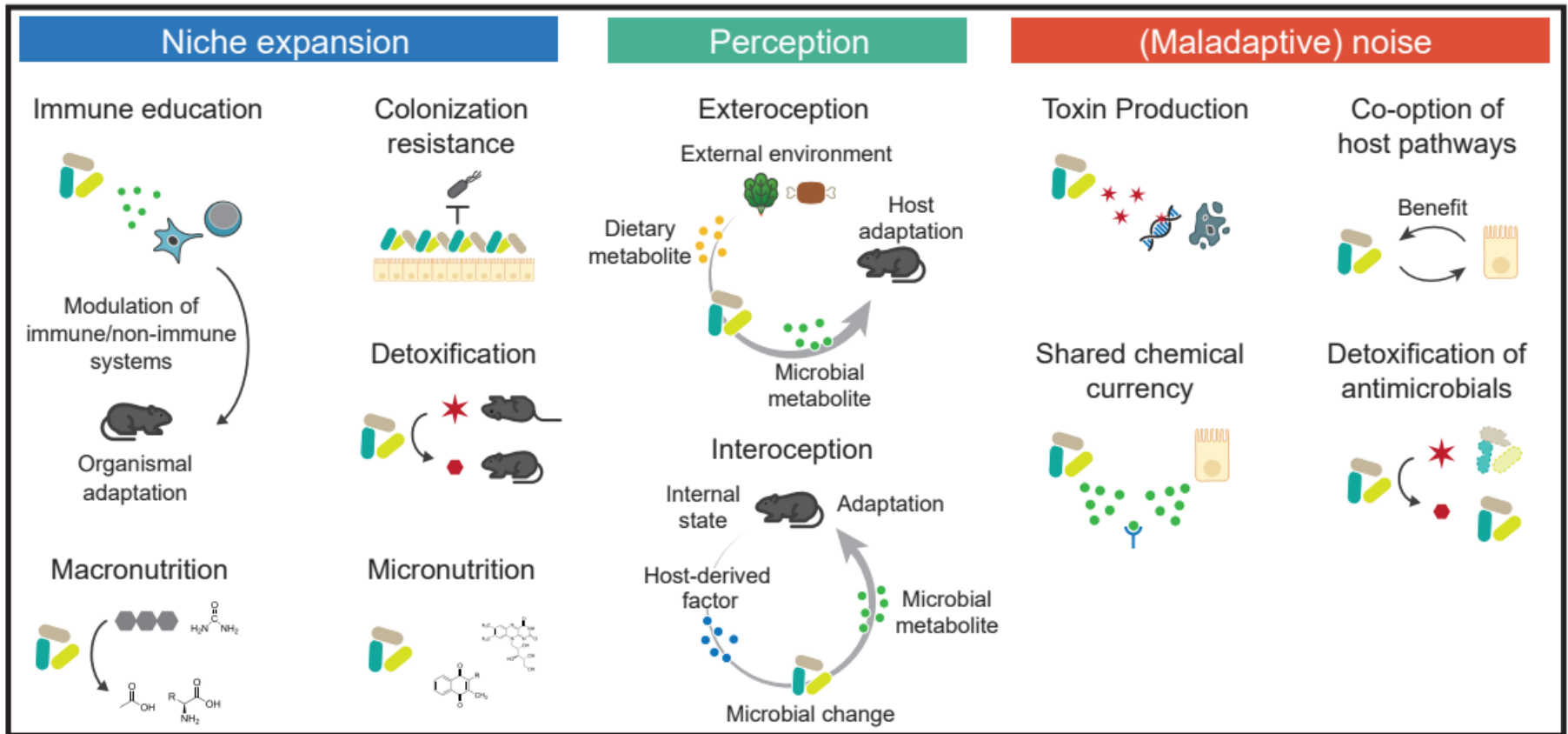
> Bactériocines :

effet sur la régulation des populations commensales et effet barrière vis à vis des bactéries pathogènes



Les métabolites du microbiote façonnent la physiologie de l'hôte

Cadre téléologique centré sur l'hôte pour classer les métabolites du microbiote



The study of « Meta-omics »

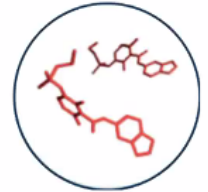
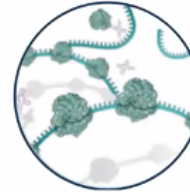
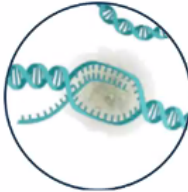
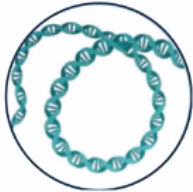


Metagenomics

Metatranscriptomics

Metaproteomics

Metabolomics



16S
sequencing

Shotgun
sequencing

RNA sequencing

Mass spectrometry (MS)

MS or Nuclear Magnetic Resonance
(NMR)



Who is here?

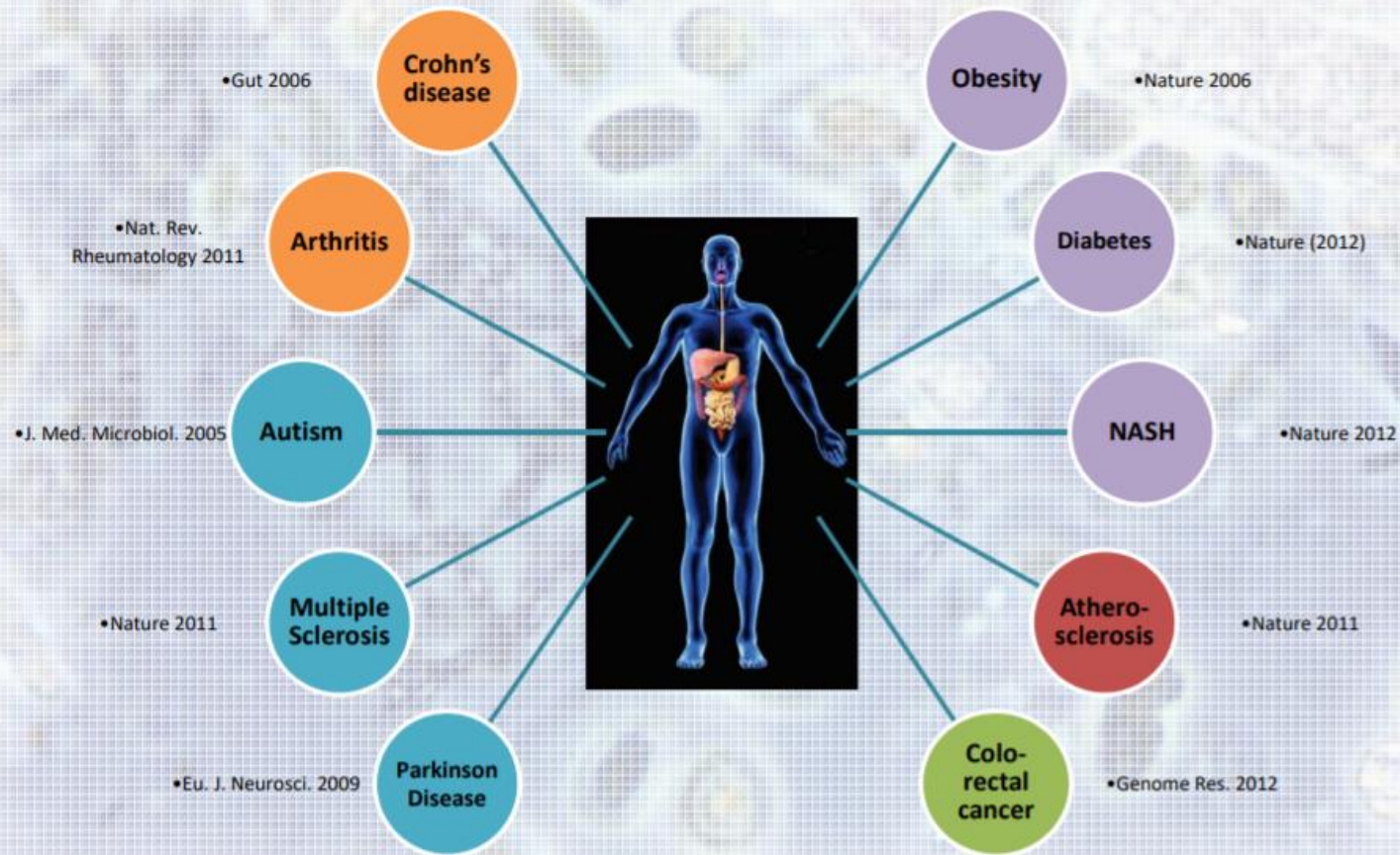
What can they do?

What are they doing?

What are the proteins
operating in the system?

What are the chemical fingerprints
that cellular processes leave behind?

Dysbiose et maladies



Inflammatory diseases



Neurological disorders



Metabolic diseases



Cardiovascular diseases



Cancer

Le microbiome : pathologies et santé

The human superorganism

Human cells + microbial cells
Genome + Microbiome

FIXED

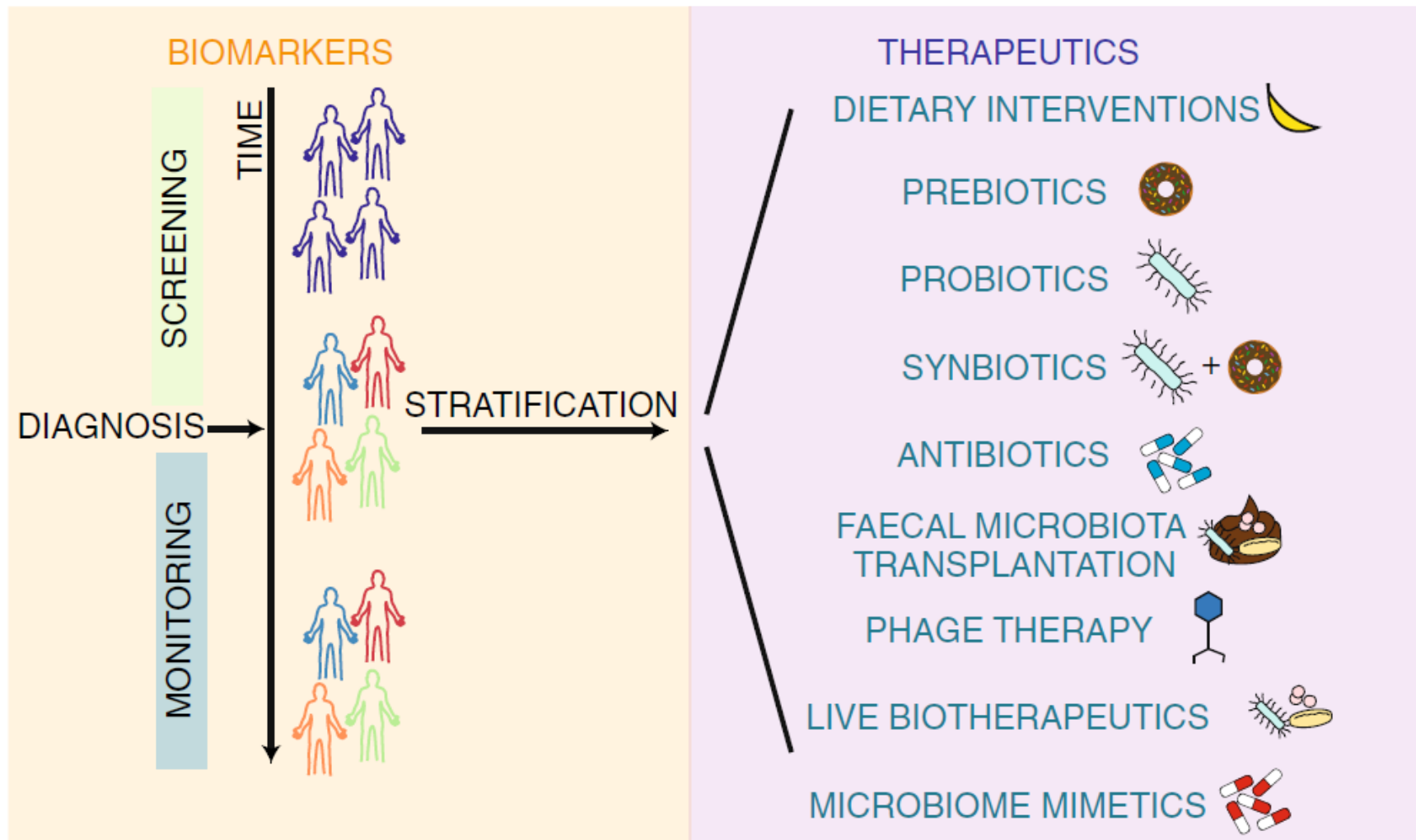
MUTABLE

The microbiome represents
both a target and a source of
therapeutic or prophylactic
interventions to restore or
protect health



- Acne
- Antibiotic-associated diarrhoea
- Arthritis
- Asthma/allergies
- Atherosclerosis
- Autism
- Autoimmune diseases
- Cancer
- Dental caries
- Depression and anxiety
- Diabetes
- Eczema
- Gastric ulcers
- Infections
- Inflammatory bowel diseases
- Malnutrition
- Metabolic syndrome
- Necrotizing enterocolitis
- Obesity
- Parkinson's disease
- Psoriasis
- Vaginosis

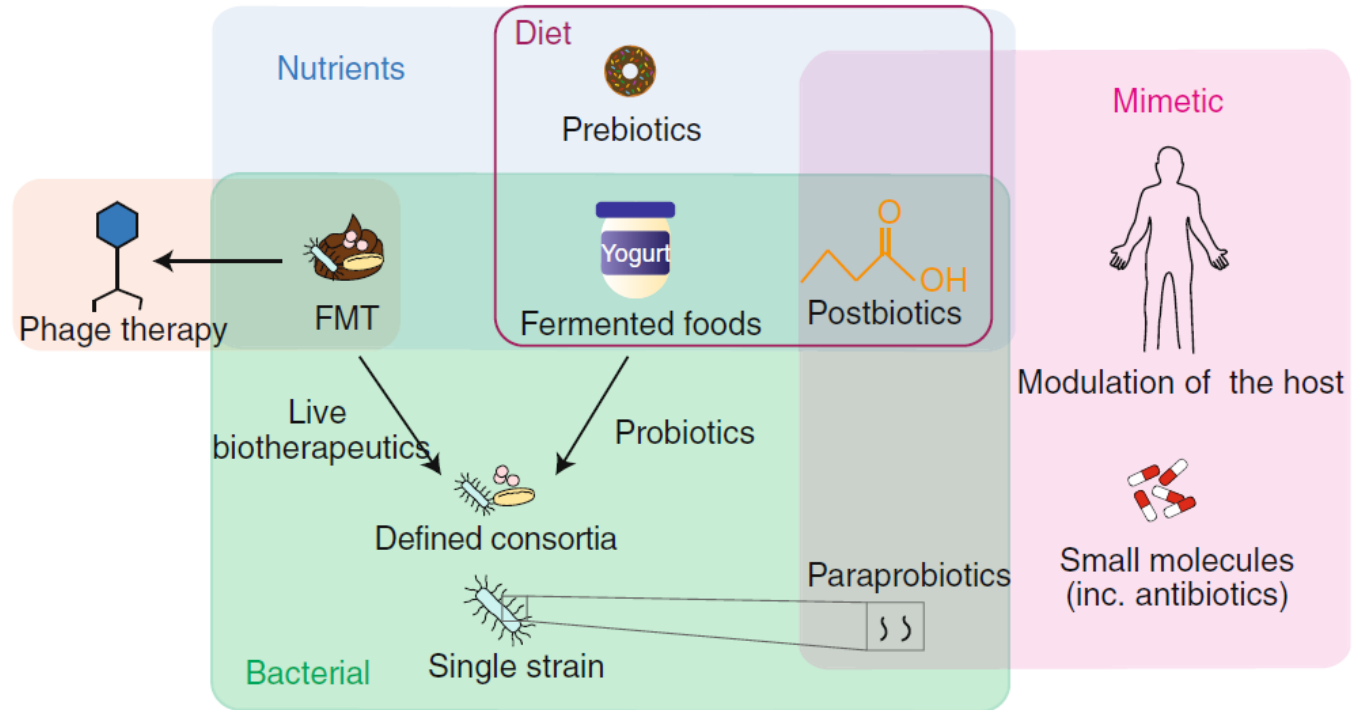
Nouvelles possibilités thérapeutiques / préventives personnalisées



Options préventives / thérapeutiques

Ex. Produits fermentés :

- Choucroute
- Kimchi
- Kéfir
- Kombucha
- Miso
- Yahourts



Ex. Probiotiques traditionnels :

- Bifidobacterium sp
- Lactobacillus sp
- Streptococcus sp
- Saccharomyces sp

Ex. Prébiotiques (compléments alimentaires, formules infantiles, symbiotiques) :

- Lactulose
- Oligosaccharides pectiques
- Galacto-oligosaccharides, fructo-oligosaccharides
- Polydextroses
- Inuline

Projet Le French Gut

- Projet de recherche ambitieux et unique en France rassemblant différents partenaires publics et privés pour approfondir les connaissances sur le microbiote et son lien avec la santé et l'alimentation et ouvrir la voie à des diagnostics et thérapies innovantes
- Cartographier et comprendre l'hétérogénéité des microbiotes intestinaux sains français, les facteurs qui les impactent, ainsi que leurs déviations dans les maladies chroniques.
- **D'ici 2029, les selles de 100 000 volontaires ainsi que les données nutritionnelles et cliniques associées seront recueillies.**



Pour devenir volontaire :



Extension Le French Gut Kids



L'extension Le French Gut Kids a pour ambition de **recueillir les échantillons fécaux de 10 000 enfants de 3 à 17 ans d'ici 2029**, aussi bien en bonne santé que malades, dans toutes les régions de France hexagonale.

- **Le but ?** Caractériser la diversité du microbiote intestinal des jeunes en France, étudier l'impact du quotidien (alimentation, mode de vie et environnement familial), comprendre la transmission verticale des bactéries (de parent à enfant) et explorer les liens avec certaines pathologies fréquentes chez l'enfant comme l'asthme, les allergies et les maladies intestinales.
- Le projet a aussi à cœur de sensibiliser les enfants à l'importance du microbiote pour la santé et le rôle de l'alimentation pour en prendre soin.