

États des lieux des connaissances sur Microbiote et Immunité

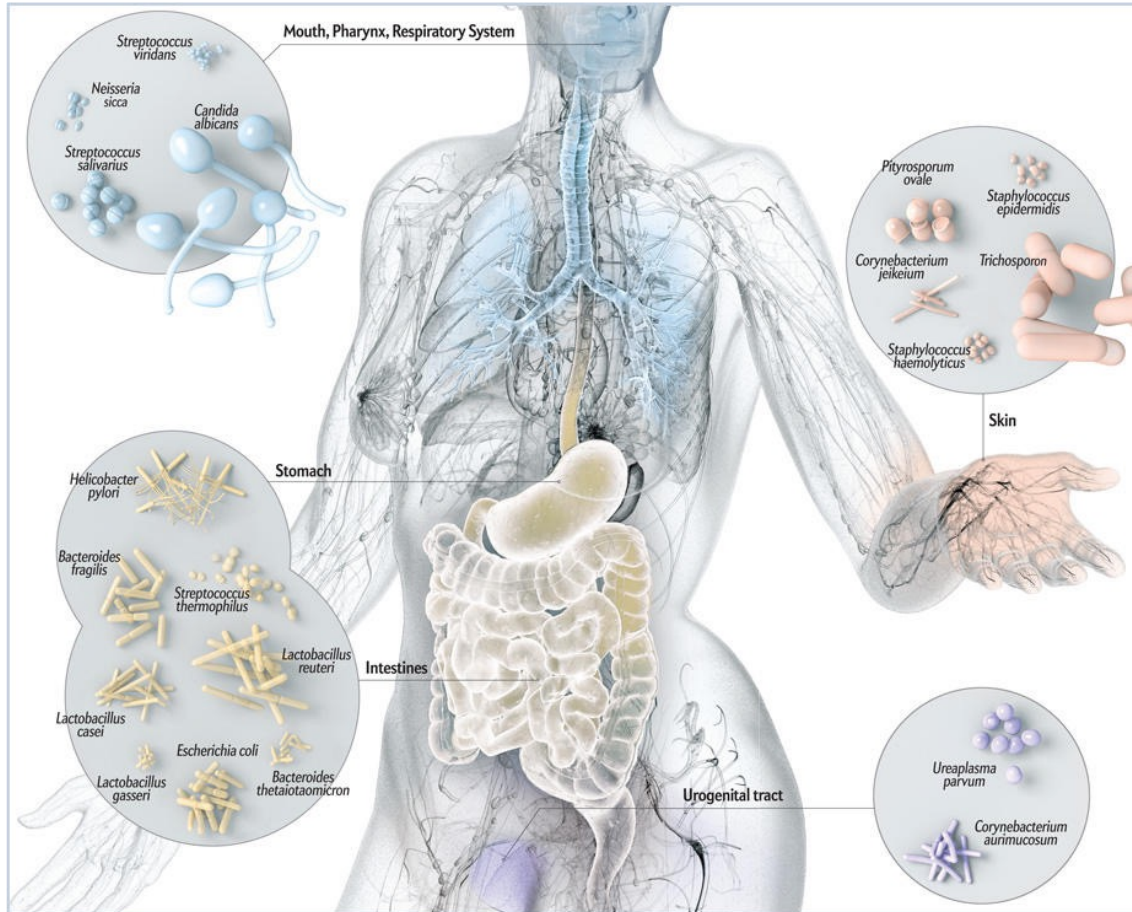


Hervé M. Blottière

UMR 1280 PhAN, INRAE, Université de Nantes,
«Physiopathologie des Adaptations Nutritionnelles »

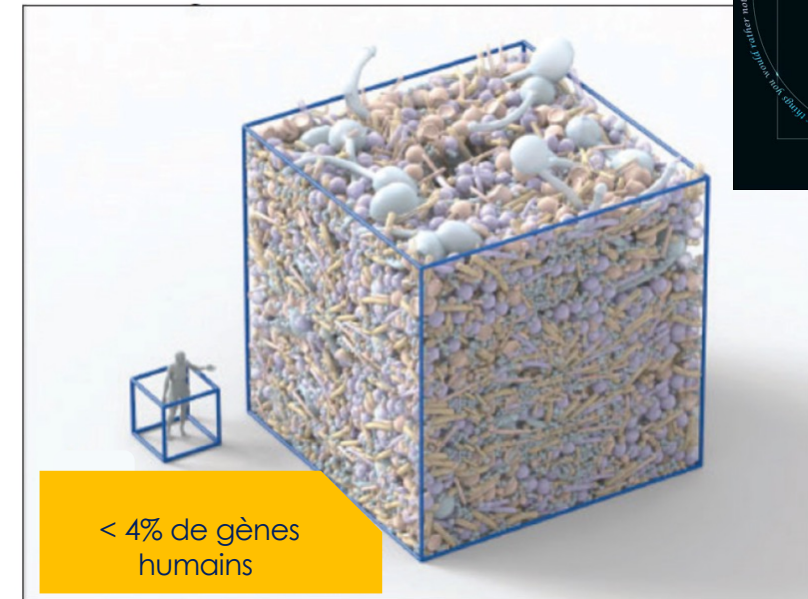
&
MetaGenoPolis, INRAE
University of Paris-Saclay
78350 Jouy en Josas

➤ L'écosystème humain : une symbiose homme-bactéries



23,000
gènes
humains

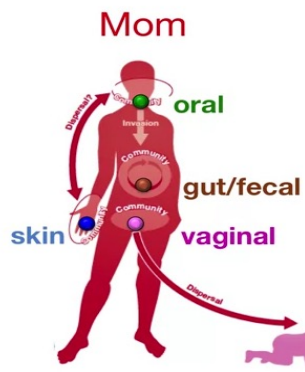
600,000
gènes microbiens*



la science du microbiote
change aujourd'hui le paysage



* par individu



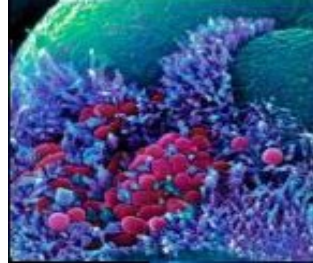
➤ Une relation symbiotique qui débute à la naissance

adapted from Gonzalez et al. 2011, EMBO reports

Maturation
immunitaire



Développement
du microbiote

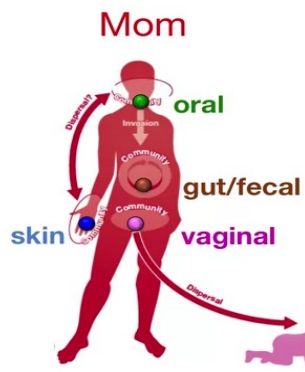


Symbiose
'unique':
Le microbiote
devient
une composante
du 'soi'

Maintien de la symbiose :
santé et bien-être

Rupture de l'équilibre
écologique:
Risque infectieux

Rupture de la tolérance :
Risque de maladies
immunes ou auto-
immunes



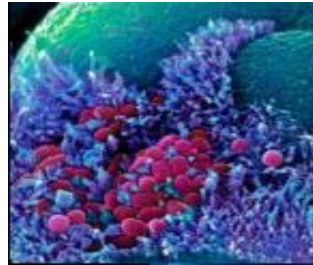
➤ Une relation symbiotique qui débute à la naissance

adapted from Gonzalez et al. 2011, EMBO reports

Maturation
immunitaire



Développement
du microbiote



Symbiose
'unique':
Le microbiote
devient
une composante
du 'soi'

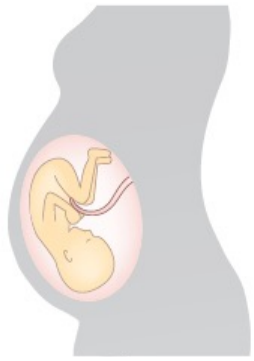
Maintien de la symbiose :
santé et bien-être

Rupture de l'équilibre
écologique:
Risque infectieux

Rupture de la tolérance :
Risque de maladies
immunes ou auto-
immunes

Prévention et Thérapeutique de
l'Homme symbiotique :
évaluation, monitoring et
traitements

➤ The microbiote fœtal/placentaire



Walter and Hornef *Microbiome* (2021) 9:5
<https://doi.org/10.1186/s40168-020-00979-7>

2021

Microbiome

COMMENTARY

Open Access

A philosophical perspective on the prenatal in utero microbiome debate

Jens Walter^{1*} and Mathias W. Hornef²



nature
microbiology

2021

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41564-021-00904-0>



Fetal meconium does not have a detectable microbiota before birth

Katherine M. Kennedy^{1,2}, Max J. Gerlach³, Thomas Adam⁴, Markus M. Heimesaat⁵, Laura Rossi^{2,6}, Michael G. Surette^{1,2,6}, Deborah M. Sloboda^{1,6,7,8} and Thorsten Braun^{1,3,8}

Leiby et al. *Microbiome* (2018) 6:196
<https://doi.org/10.1186/s40168-018-0575-4>

2018

Microbiome

RESEARCH

Open Access

Lack of detection of a human placenta microbiome in samples from preterm and term deliveries

Jacob S. Leiby¹, Kevin McCormick¹, Scott Sherrill-Mix¹, Erik L. Clarke¹, Lyanna R. Kessler¹, Louis J. Taylor¹, Casey E. Hofstaedter², Aoife M. Roche¹, Lisa M. Mattei², Kyle Bittinger², Michal A. Elowitz³, Rita Leite³, Samuel Parry^{3*} and Frederic D. Bushman^{1*}



ARTICLE

2019

Corrected: Author Correction

<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1451-5>

Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens

Marcus C. de Goffau^{1,2,8}, Susanne Lager^{3,4,5,8}, Ulla Sovio^{3,4}, Francesca Gaccioli^{3,4}, Emma Cook³, Sharon J. Peacock^{1,6,7}, Julian Parkhill^{1,2*}, D. Stephen Charnock-Jones^{3,4,9} & Gordon C. S. Smith^{3,4,9*}

nature
medicine

2020

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0761-3>



Viable bacterial colonization is highly limited in the human intestine in utero

E. Rackaityte^{1,2}, J. Halkias^{3,4}, E. M. Fukui¹, V. F. Mendoza^{3,4}, C. Hayzelden⁵, E. D. Crawford^{1,6,7}, K. E. Fujimura^{1,9}, T. D. Burt^{1,8} and S. V. Lynch^{1,8}

Goffau et al. *Microbiome* (2021) 9:6
<https://doi.org/10.1186/s40168-020-00949-z>

2021

Microbiome

LETTER TO THE EDITOR

Open Access

Batch effects account for the main findings of an in utero human intestinal bacterial colonization study

Marcus C. de Goffau¹, D. Stephen Charnock-Jones^{2,3}, Gordon C. S. Smith^{2,3} and Julian Parkhill^{1*}



➤ The microbiote fœtal/placentaire



Walter and Hornef *Microbiome* (2021) 9:5
<https://doi.org/10.1186/s40168-020-00979-7>

COMMENTARY

A philosophical perspective on in utero microbiome

Jens Walter^{1*} and Mathias W. Hornef

nature
microbiology

Fetal meconium and microbiota before birth

Katherine M. Kennedy^{1,2}, Max J. G. Moran^{3,4}, Michael G. Surette^{1,2,6}, Deborah M. Spector^{5,6}

Leiby et al. *Microbiome* (2018) 6:196
<https://doi.org/10.1186/s40168-018-0575-4>

RESEARCH

Lack of detection of microbiome in samples from term deliveries

Jacob S. Leiby¹, Kevin McCormick¹, Scott Sherrill-Mix¹, Erik L. Clarke¹, Lyanna R. Kessler¹, Louis J. Taylor¹, Casey E. Hofstaedter², Aoife M. Roche¹, Lisa M. Mattei², Kyle Bittinger², Michal A. Elovitz³, Rita Leite³, Samuel Parry^{3*} and Frederic D. Bushman^{1*}

Perspective

Nature, 2023

Questioning the fetal microbiome illustrates pitfalls of low-biomass microbial studies

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05546-8>

Received: 11 June 2021

Accepted: 9 November 2022

Published online: 25 January 2023

Check for updates

Katherine M. Kennedy^{1,2,6,7}, Marcus C. de Goffau^{1,4,5,6,7}, María Elisa Pérez-Muñoz⁸, Marie-Claire Arrieta⁷, Fredrik Bäckhed^{9,10}, Peer Bork^{11,12,13,14}, Thorsten Braun¹⁵, Frederic D. Bushman¹⁶, Joel Dore¹⁷, Willem M. de Vos^{18,19}, Ashlee M. Earl²⁰, Jonathan A. Eisen^{21,22,23}, Michal A. Elovitz²⁴, Stephanie C. Ganai-Vonburg^{25,26}, Michael G. Gänzle⁶, Wendy S. Garrett^{27,28,29,30}, Lindsay J. Hall^{31,32,33}, Mathias W. Hornef³⁴, Curtis Huttenhower^{27,30,35}, Liza Konnikova²⁶, Sarah Lebeer²⁷, Andrew J. Macpherson²⁶, Ruth C. Massey^{36,37}, Alice Carolyn McHardy^{40,41,42}, Omry Koren⁴³, Trevor D. Lawley⁴, Ruth E. Ley⁴⁴, Liam O'Mahony^{30,39,45}, Paul W. O'Toole^{39,50}, Eric G. Pamer⁴⁶, Julian Parkhill⁴⁷, Jeroen Raes^{48,49}, Thomas Rattal⁵⁰, Anne Salonen¹⁶, Eran Segal⁵¹, Nicola Segata^{52,53}, Fergus Shanahan^{38,48}, Deborah M. Sloboda^{12,54,55}, Gordon C. S. Smith^{56,57}, Harry Sokol^{58,59,60}, Tim D. Spector⁶¹, Michael G. Surette^{12,62}, Gerald W. Tannock⁶³, Alan W. Walker⁶⁴, Moran Yassour^{65,66} & Jens Walter^{38,39,45}

Après 6 ans de débats parfois houleux :
retour au dogme d'Henri Tissier (1906)

colonization study

Marcus C. de Goffau¹, D. Stephen Chamock-Jones^{2,3}, Gordon C. S. Smith^{2,3} and Julian Parkhill^{1*}

Author Correction

<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1451-5>

ome but

on J. Peacock^{1,6,7},

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0761-3>

Check for updates

imited

E. D. Crawford^{1,6,7},

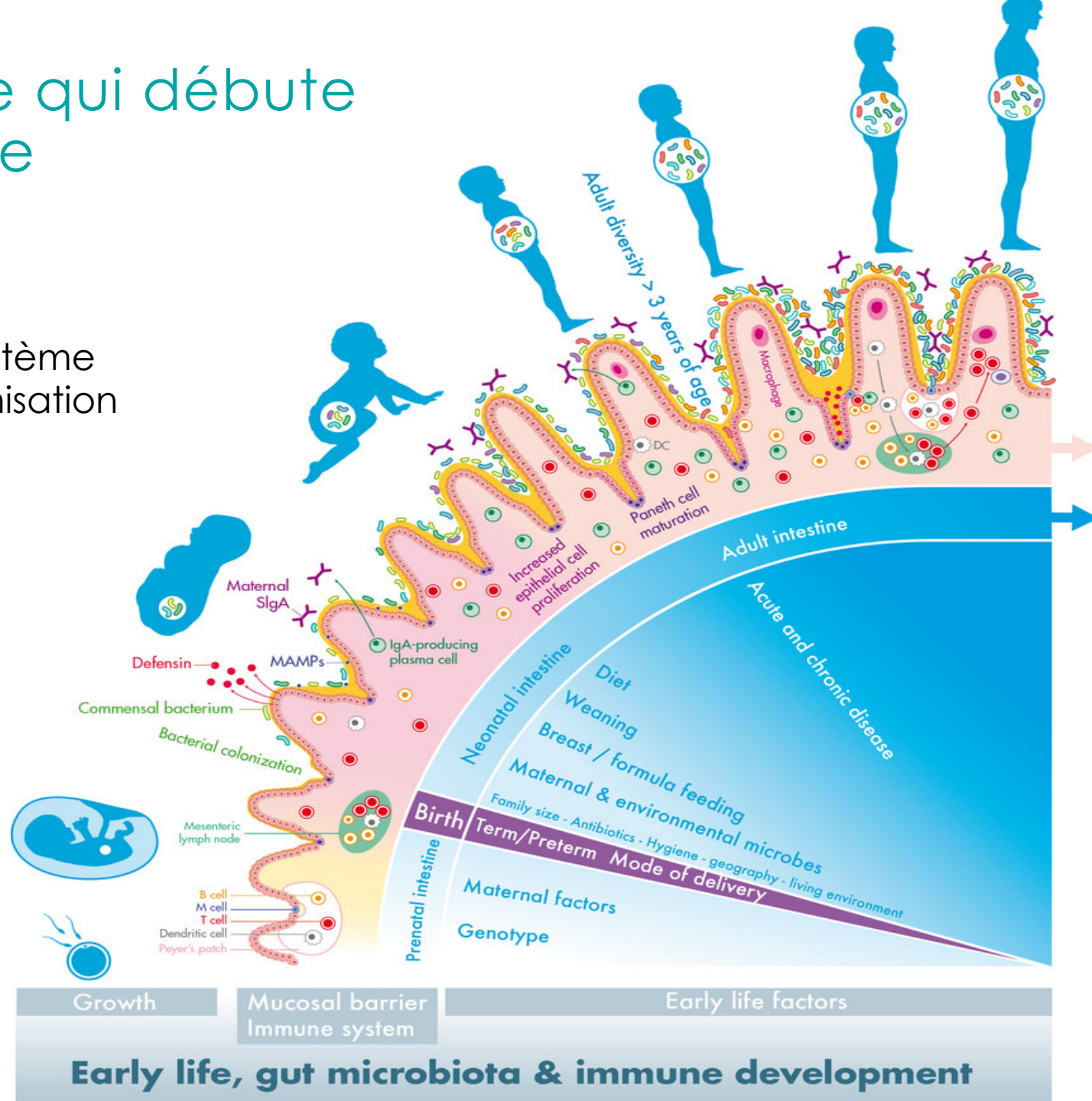
Microbiome

Open Access

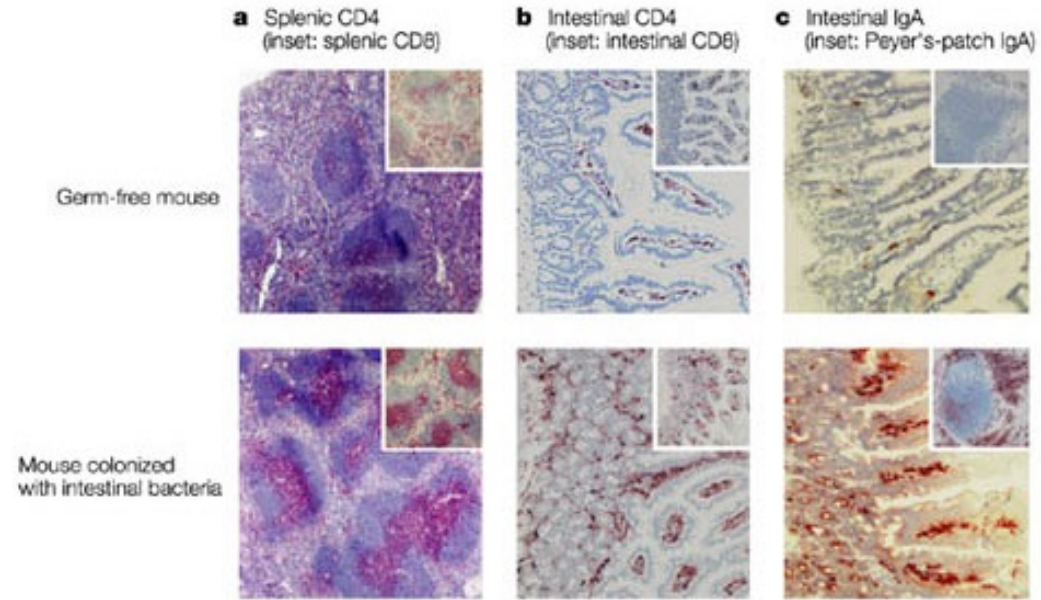
Check for updates

➤ Une relation symbiotique qui débute à la naissance

Le développement et la maturation du système immunitaire se fait en parallèle de la colonisation et de la complexification du microbiote et résultent d'une interaction réciproque



➤ Les modèles animaux axéniques illustrent l'importance du microbiote pour le système immunitaire



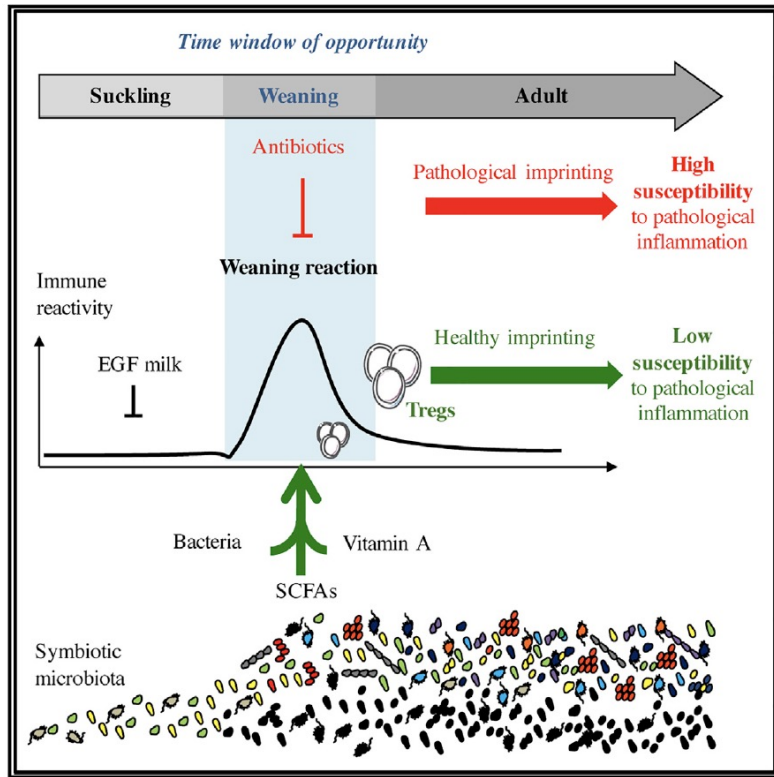
La colonisation par le microbiote induit l'activation et la migration des lymphocytes T et des plasmocytes sécréteurs d'IgA dans la muqueuse intestinale.

➤ Principales anomalies du système immunitaire décrites chez la souris axénique par rapport aux animaux conventionnels

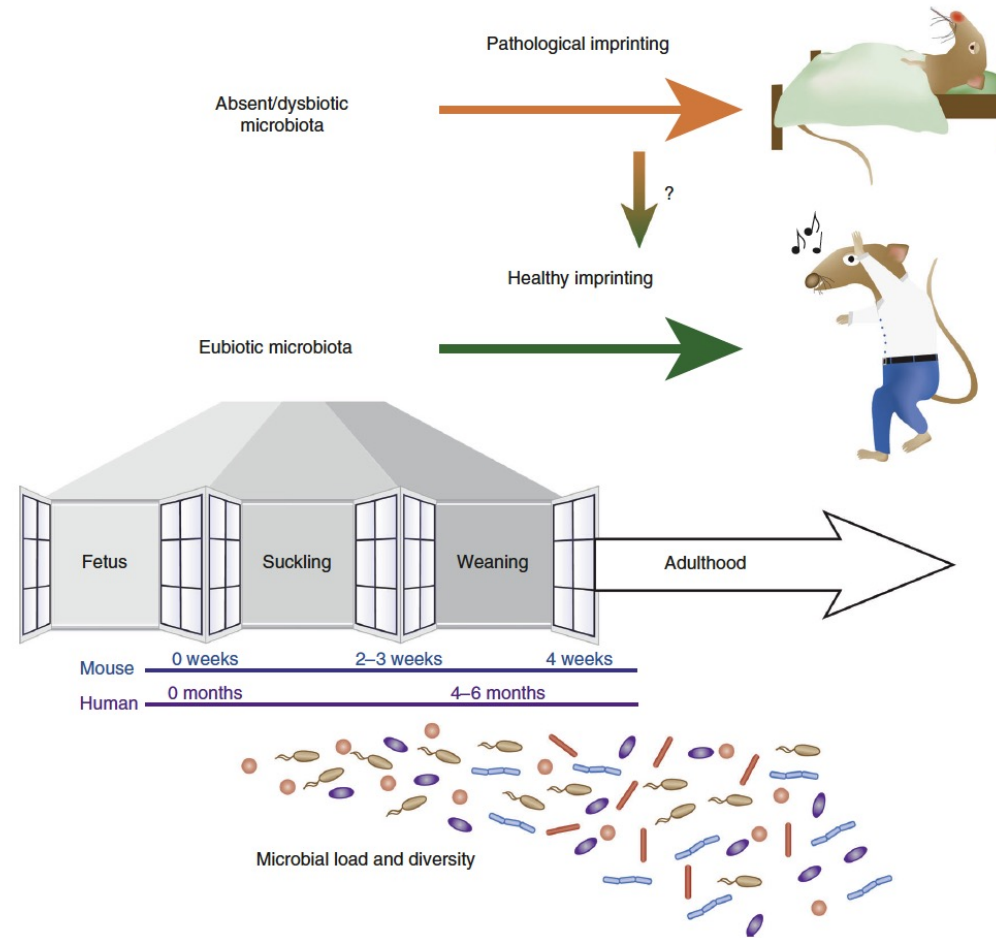
Défaut immunologique	Site	Phénotype chez la souris axénique
Développement de l'intestin grêle	Plaques de Peyer	Diminution du nombre et de la taille
	<i>Lamina propria</i>	Plus fine, moins de lymphocytes
	Centres germinatifs	Moins de plasmocytes
	Follicules lymphoïdes isolés	Plus petits
Développent des ganglions mésentériques	Centres germinatifs	Plus petits avec moins de plasmocytes
Lymphocytes T CD8+	Lymphocytes intra-épithéliaux	Moins nombreux et moins cytotoxiques
Lymphocytes T CD4+	<i>Lamina propria</i>	Réduction du nombre de cellules, diminution des Th17 dans l'intestin grêle mais pas dans le côlon
Cellules MAIT		Absentes
Lymphocytes T CD4+ et CD8+	Rate	Réduction du nombre de cellules, production de cytokines réduite
Lymphocytes T CD4+CD25+	Ganglions mésentériques	Diminution de l'expression de FoxP3 et capacités suppressives réduites
Expression des peptides antimicrobiens	Cellules de Paneth	Réduite
Production des IgA	Lymphocytes B	Réduite, moins d'Ig sériques également
IgG et IgM	Sérique	Taux fortement réduits
Niveau d'ATP	Intestin	Réduit
Expression du CMH de classe II		Réduite
Expression du TLR2, TLR4 et TLR9	Cellules épithéliales intestinales	
Niveau d'IL-25		Réduit

MAIT : *mucosal-associated invariant T* ; Ig : immunoglobulines ; CMH : complexe d'histocompatibilité ; TLR : *Toll-like receptor* ; IL : interleukine ; Th17 : lymphocytes T helper de type 17.

➤ Importance de la période néonatale au sevrage

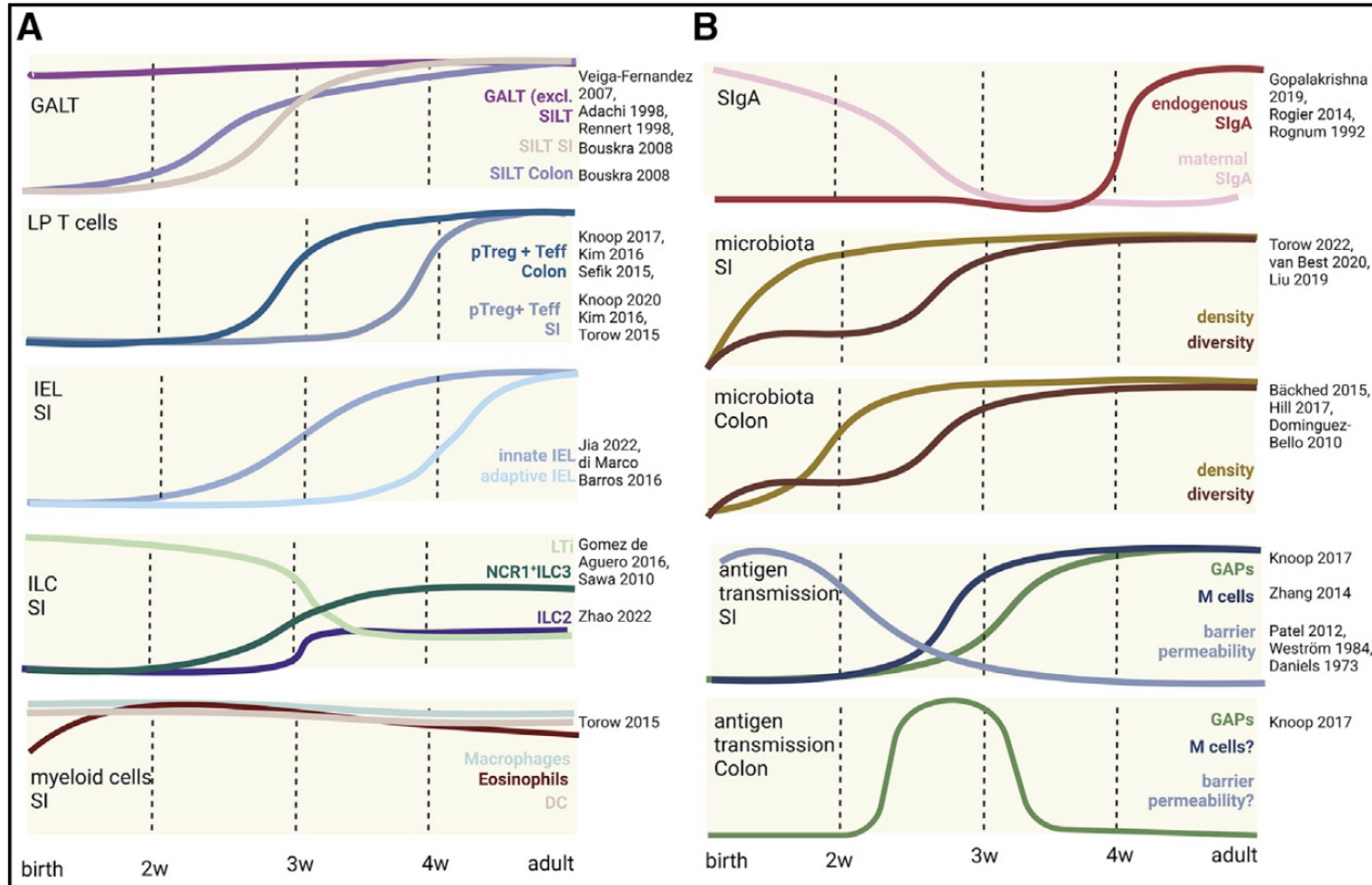


“the weaning reaction”



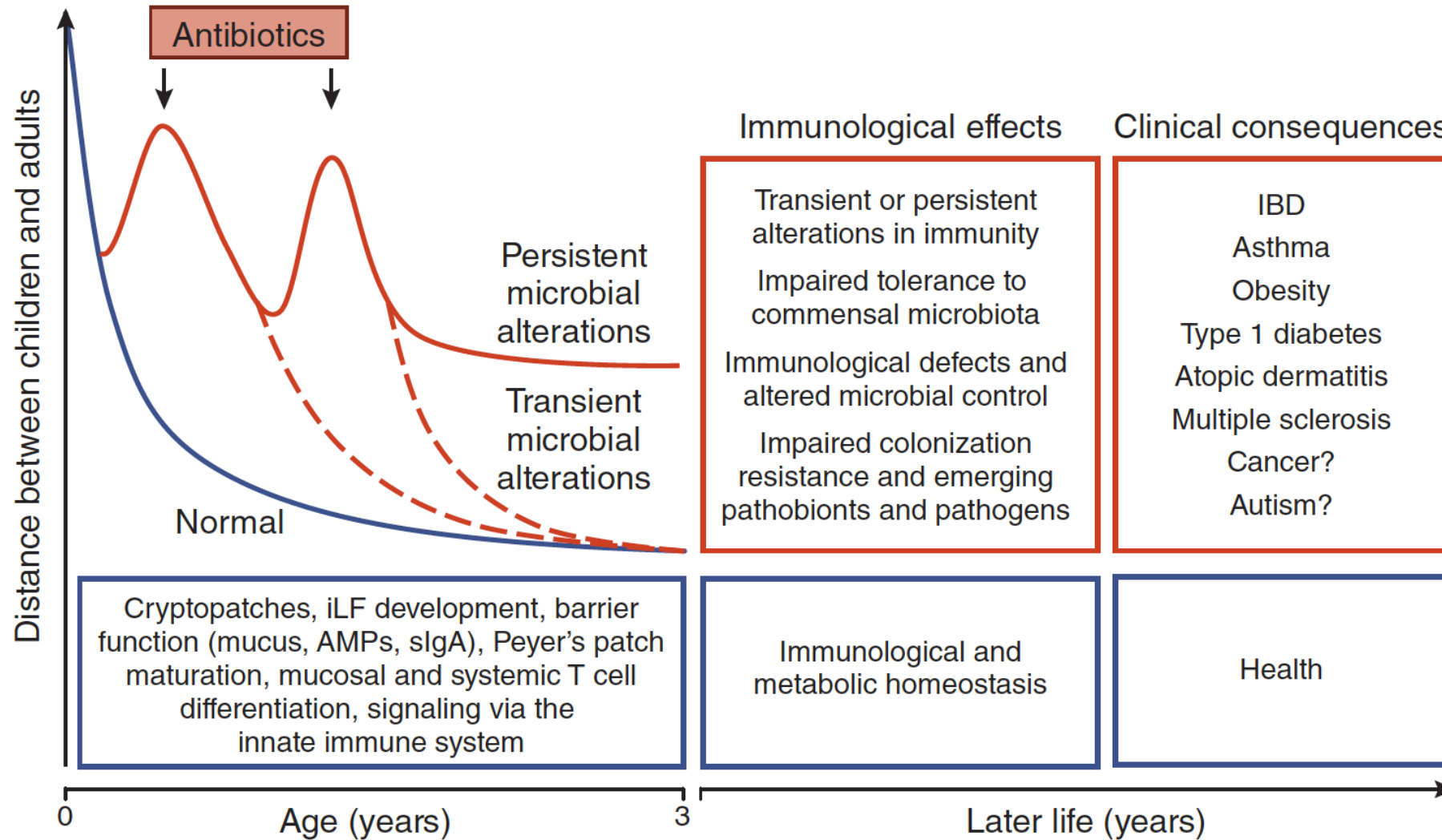
Un microbiote diversifié chez la mère et sa progéniture est nécessaire au développement d'un système immunitaire équilibré et prévenir les empreintes pathologiques.

➤ Cinétique du développement du système immunitaire de la muqueuse intestinale



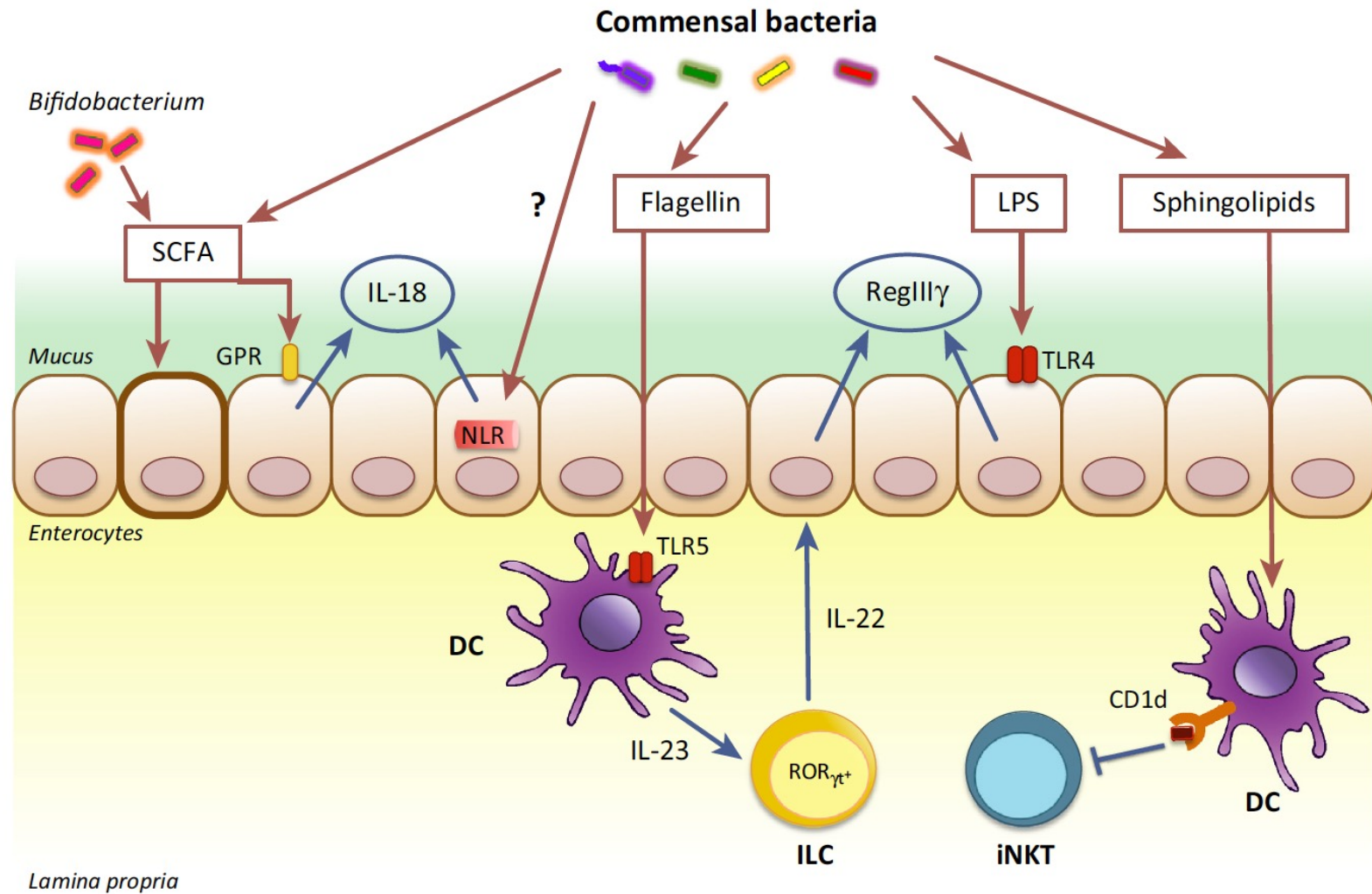
Goblet-cells associated passage

➤ Impact des médicaments (ATB, IPP, ...) sur la symbiose

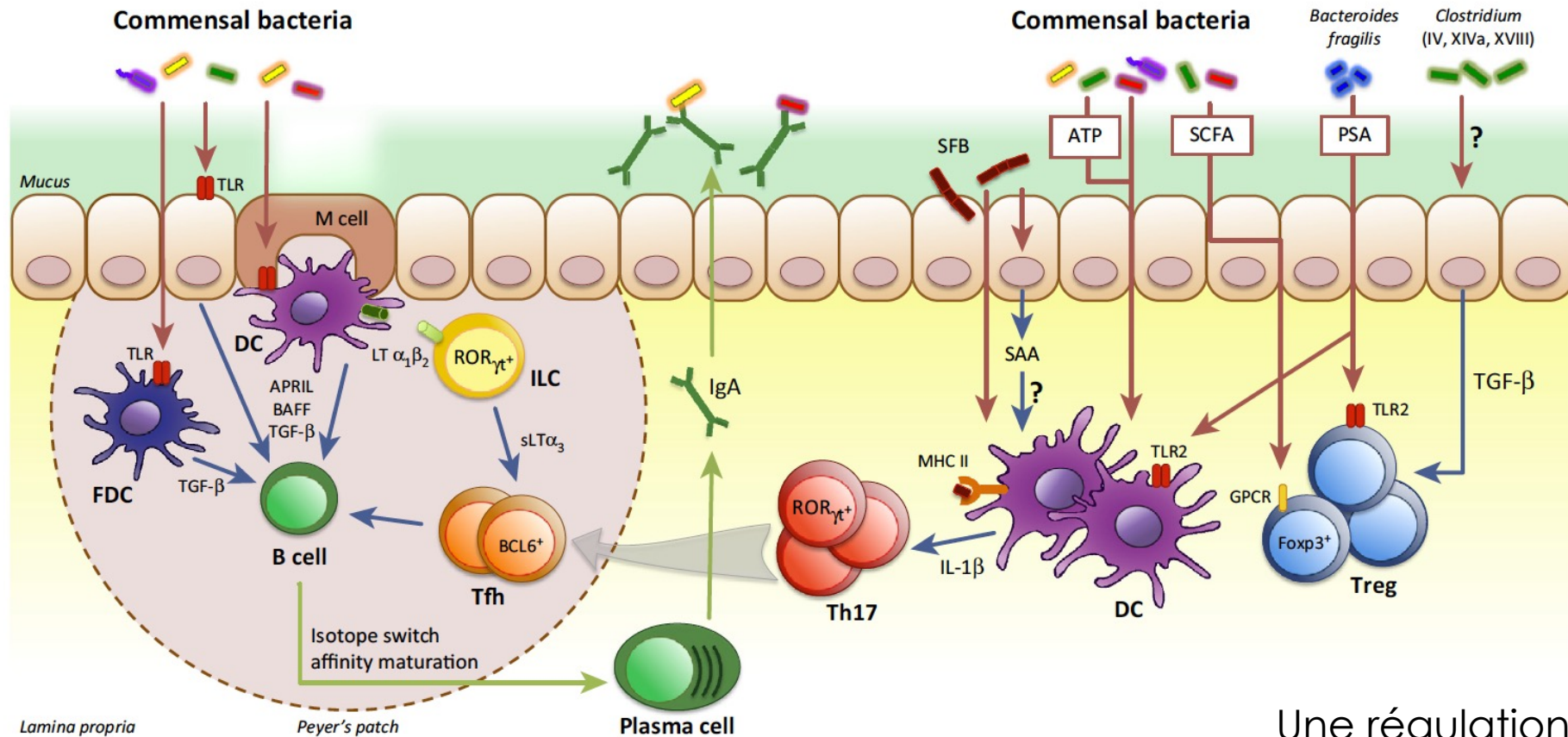


➤ Régulation de la réponse immunitaire innée par le microbiote

Une régulation réciproque



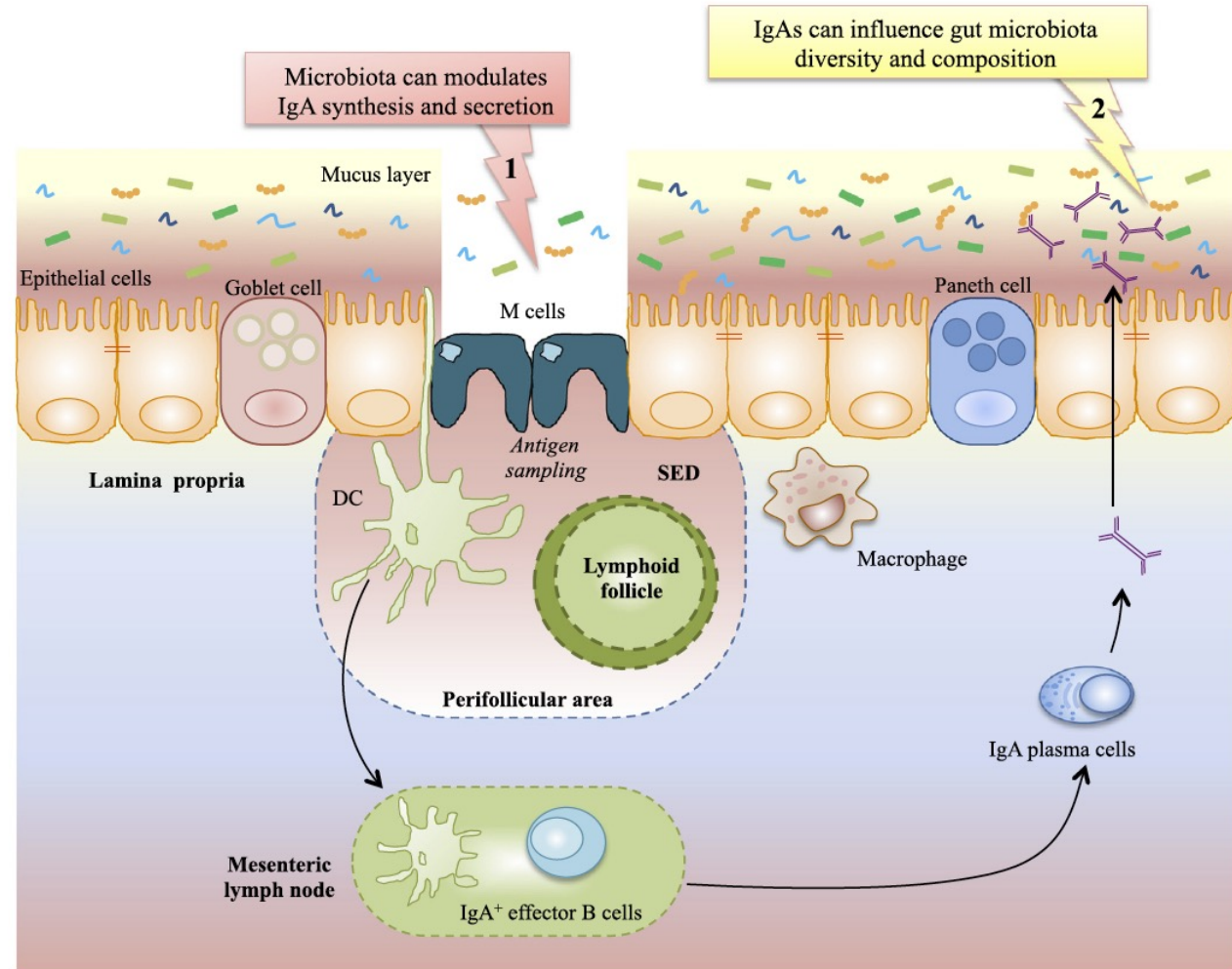
➤ Régulation de la réponse immunitaire adaptative par le microbiote



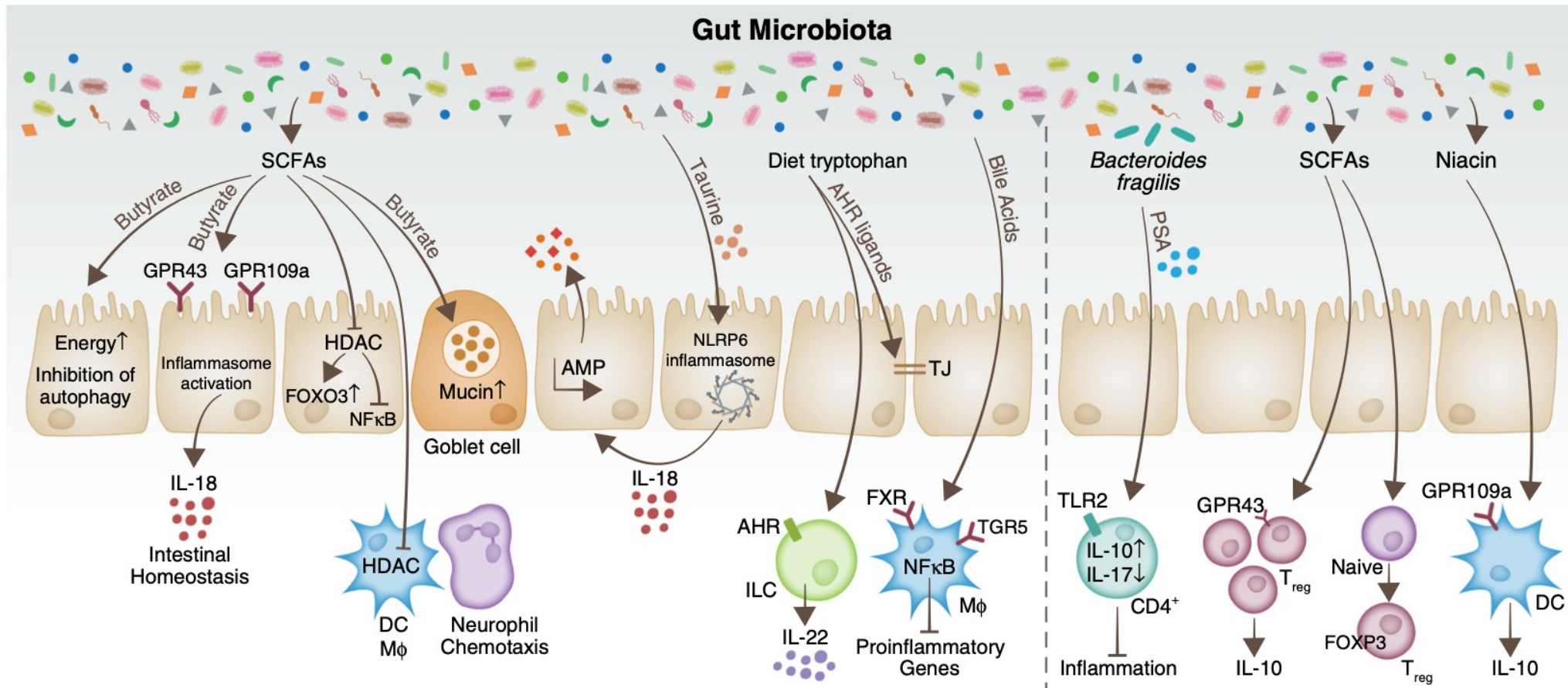
Une régulation réciproque

➤ Interaction entre les IgA et le microbiote dans l'intestin

Le microbiote contrôle la génération d'IgA dans l'intestin. Les IgA sécrétées peuvent ensuite réguler la composition, la diversité et l'expression génétique du microbiote.



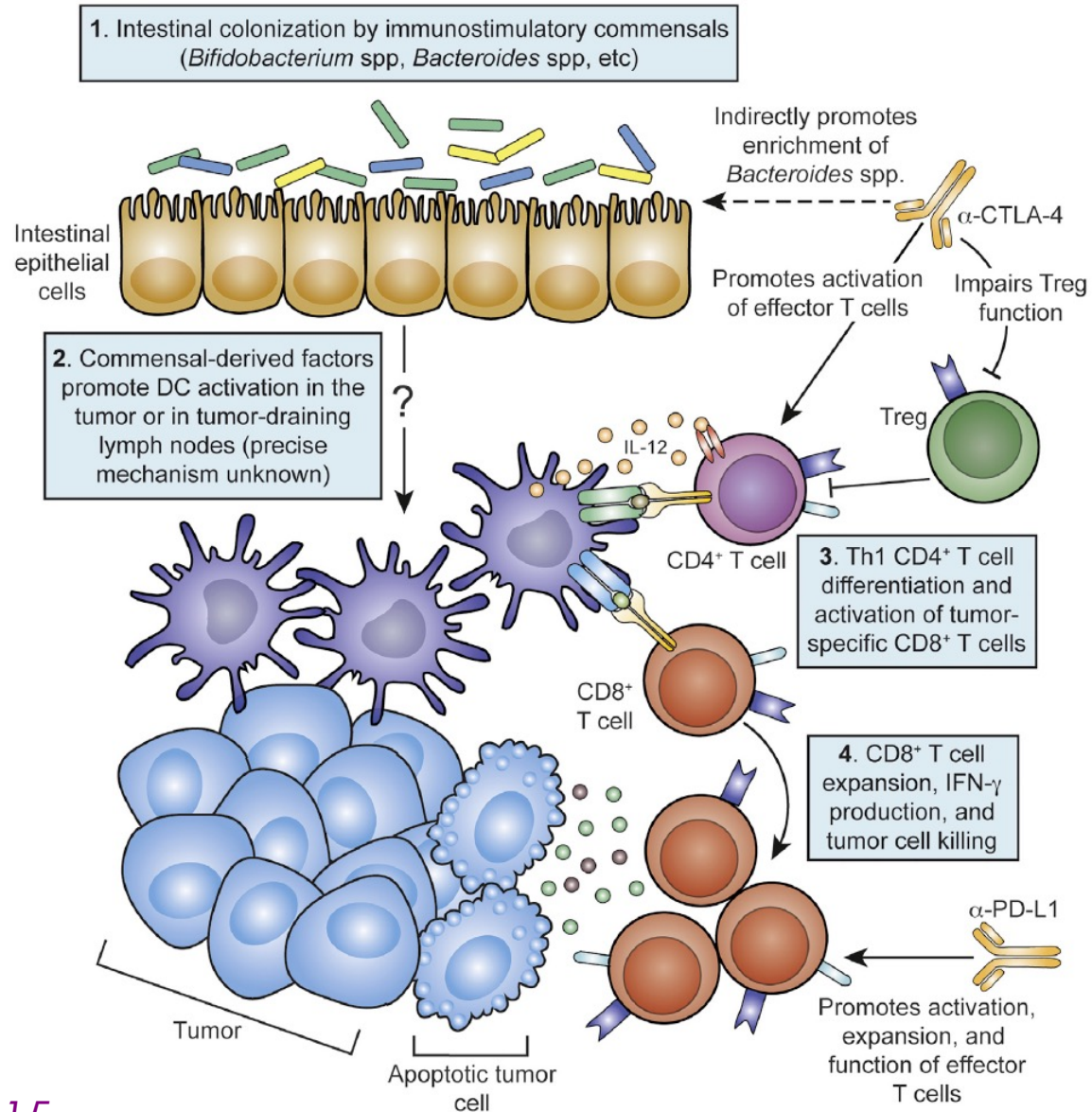
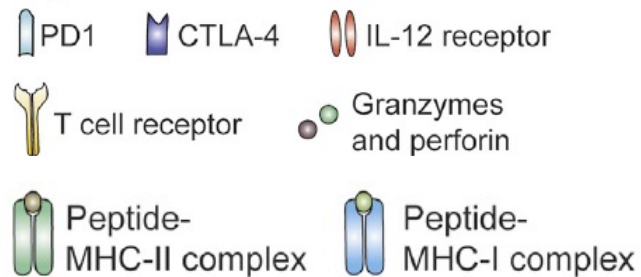
➤ Modulation de la signalisation immunitaire par les métabolites microbiens



Les métabolites produits ou modulés par le microbiote intestinal impactent sur la réponse immunitaire intestinale. Les effets sont soit directs sur les cellules immunitaires, soit relayés par l'épithélium intestinal.

➤ Microbiote intestinal et Immunité anti-tumorale

L'efficacité des immunothérapies des cancer avec les anti-CTLA-4 et anti-PD-L1 dépend du microbiote intestinal

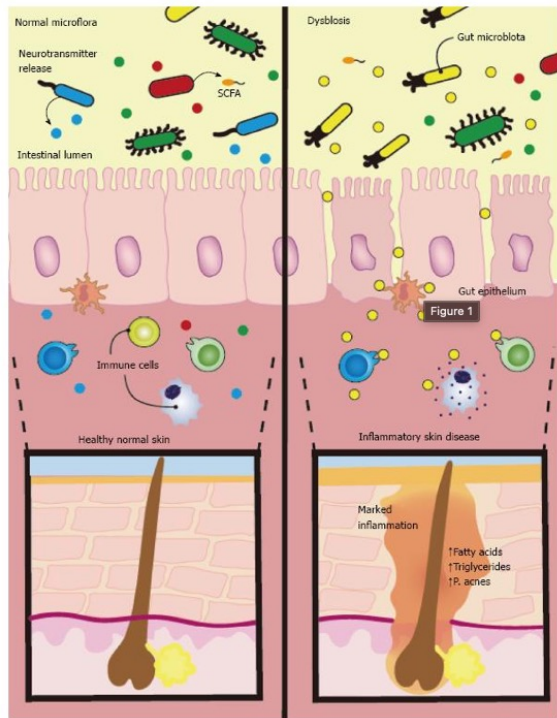


➤ Microbiote intestinal et Immunité – un impact à distance

Axe Intestin-Peau

Homéostasie

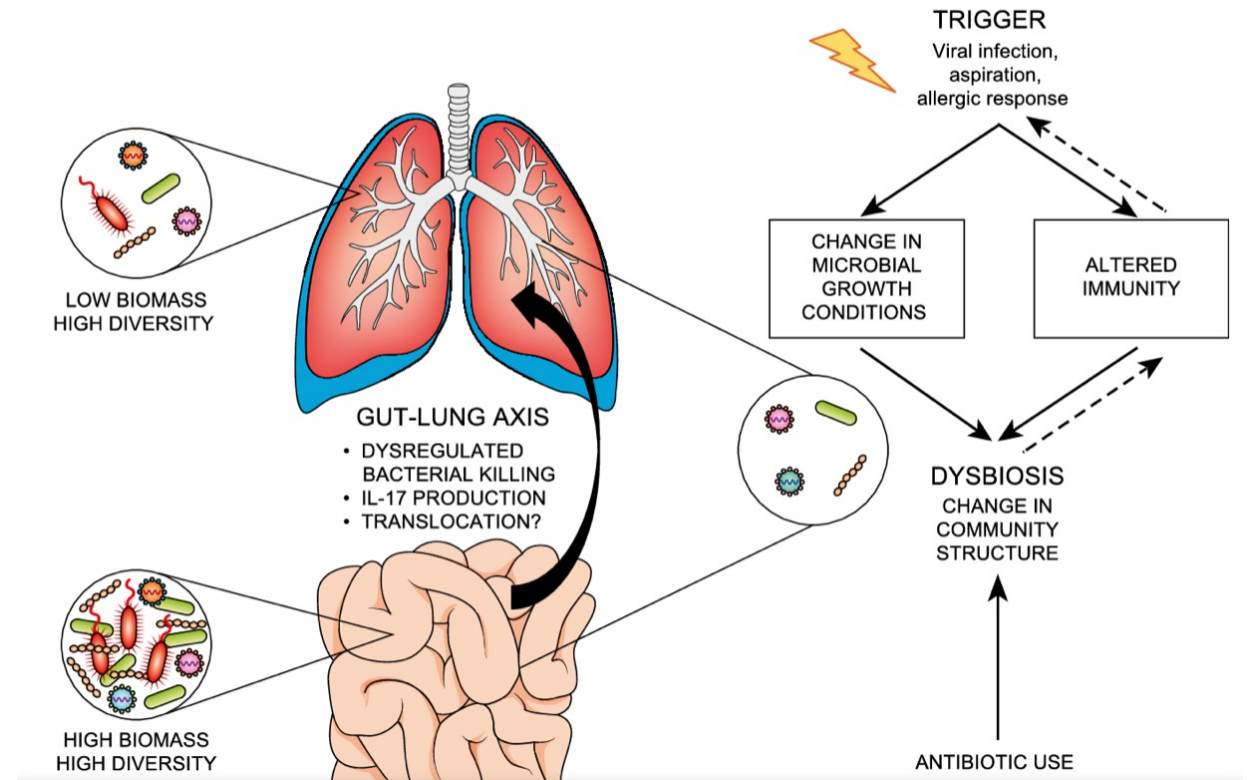
Désordres dermatologiques



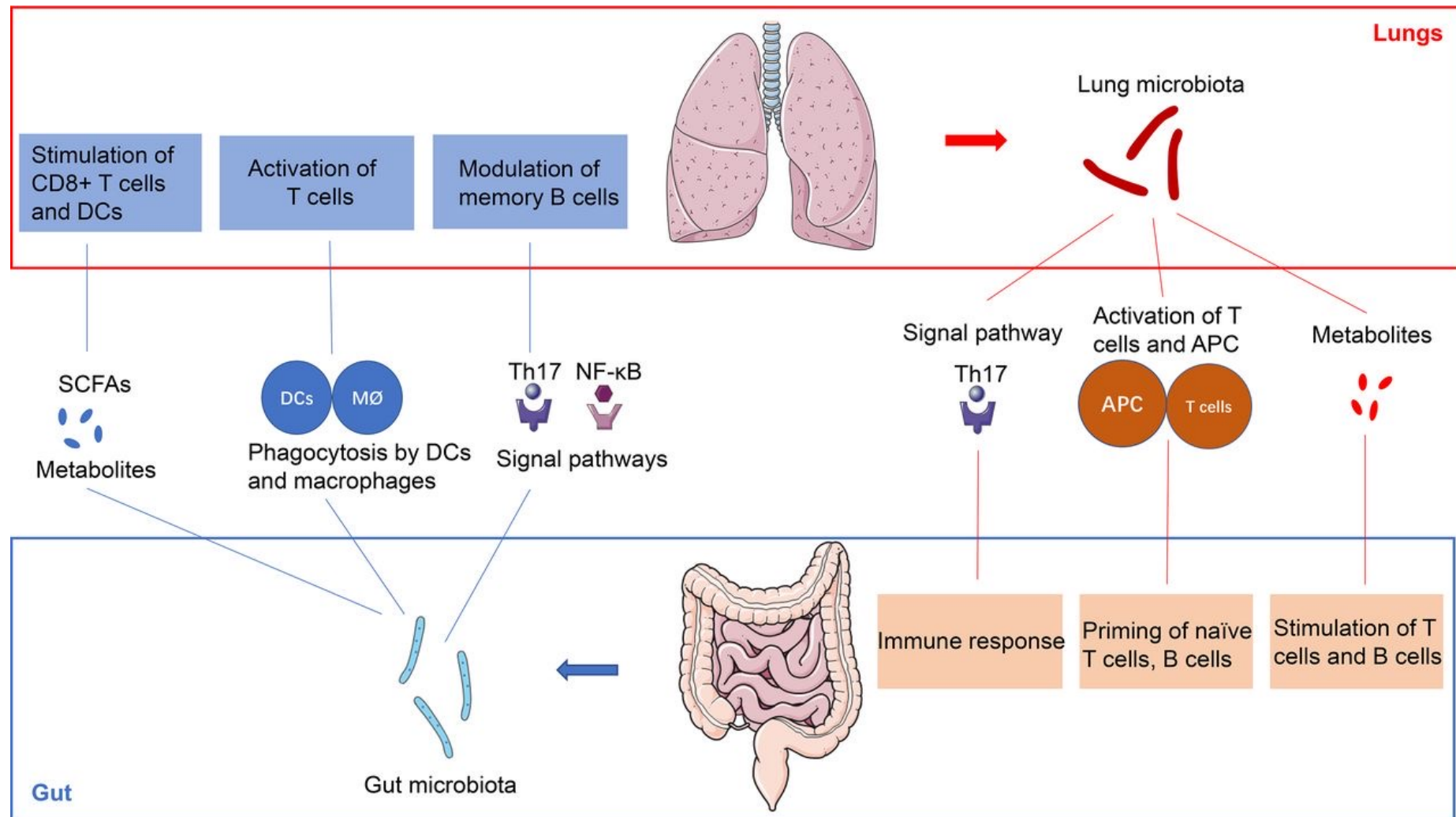
Axe Intestin-Poumon

Homéostasie

Affections pulmonaires



➤ Axe Intestin-Poumon : une interaction réciproque



➤ Le microbiote intestinal : importance en vaccination

nature communications



Article

<https://doi.org/10.1038/s41467-022-34155-2>

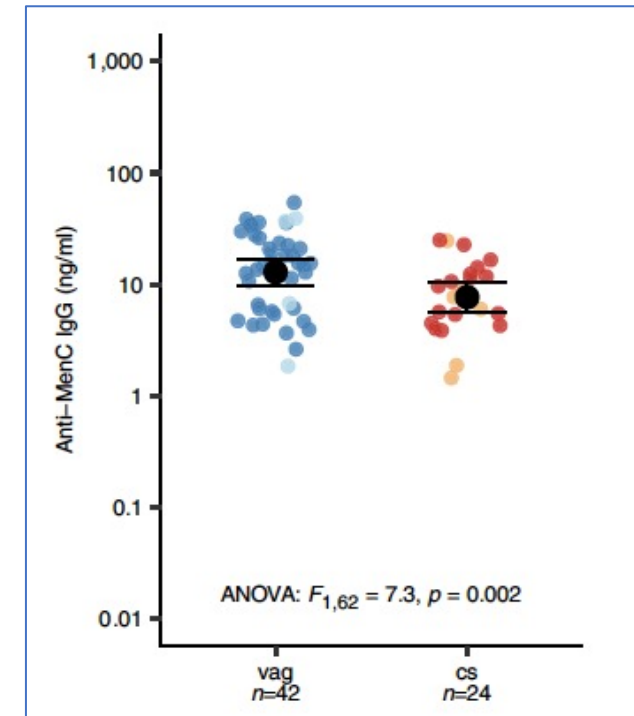
Mode of delivery modulates the intestinal microbiota and impacts the response to vaccination

Received: 11 August 2021

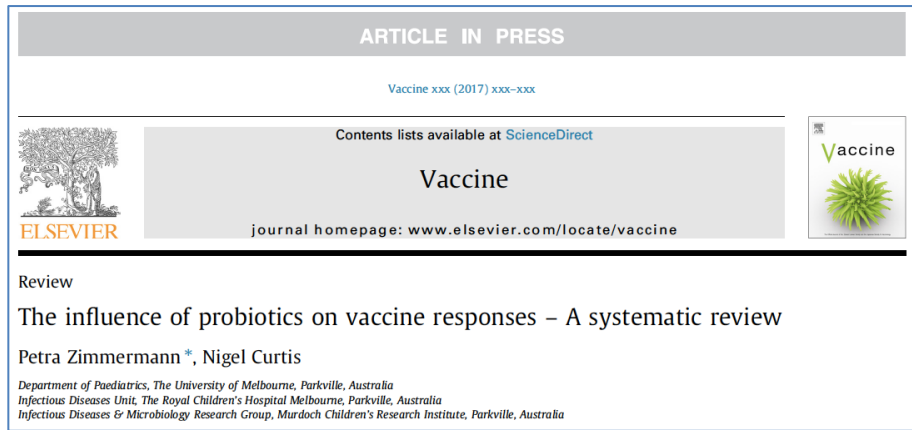
Accepted: 14 October 2022

Published online: 15 November 2022

Emma M. de Koff^{1,2,6}, Debbie van Baarle^{3,7}, Marlies A. van Houten^{1,4},
Marta Reyman^{2,8}, Guy A. M. Berbers³, Femke van den Ham³,
Mei Ling J. N. Chu^{2,3}, Elisabeth A. M. Sanders^{2,3}, Debby Bogaert^{2,3,5,9} ✉ &
Susana Fuentes^{3,9}



➤ Probiotiques et réponse vaccinale



Probiotiques et réponse vaccinale chez le nouveau-né	2/4 +
Probiotiques et réponse vaccinale chez l'enfant	2/5 +
Probiotiques administrés pendant la grossesse et la réponse vaccinale chez l'enfants	0/1 +
Probiotiques et réponse vaccinale chez l'adulte	9/16 +
Variations liées au dosage et aux espèces/souches	

➤ Conclusion

- ✓ L'écosystème intestinal résulte d'une coévolution entre le microbiote qui le colonise et le système immunitaire, en particulier dans sa composante adaptative.
- ✓ Les récepteurs de l'immunité innée jouent un rôle important dans la régulation de la composition du microbiote et le maintien de l'homéostasie intestinale entre l'hôte et son microbiote.
- ✓ L'influence des bactéries commensales sur la réponse immunitaire adaptative représente le principal impact du microbiote sur son hôte.
- ✓ Les études révèlent que la contribution du microbiote intestinal au maintien d'un système immunitaire fonctionnel va bien au-delà de la muqueuse intestinale.