



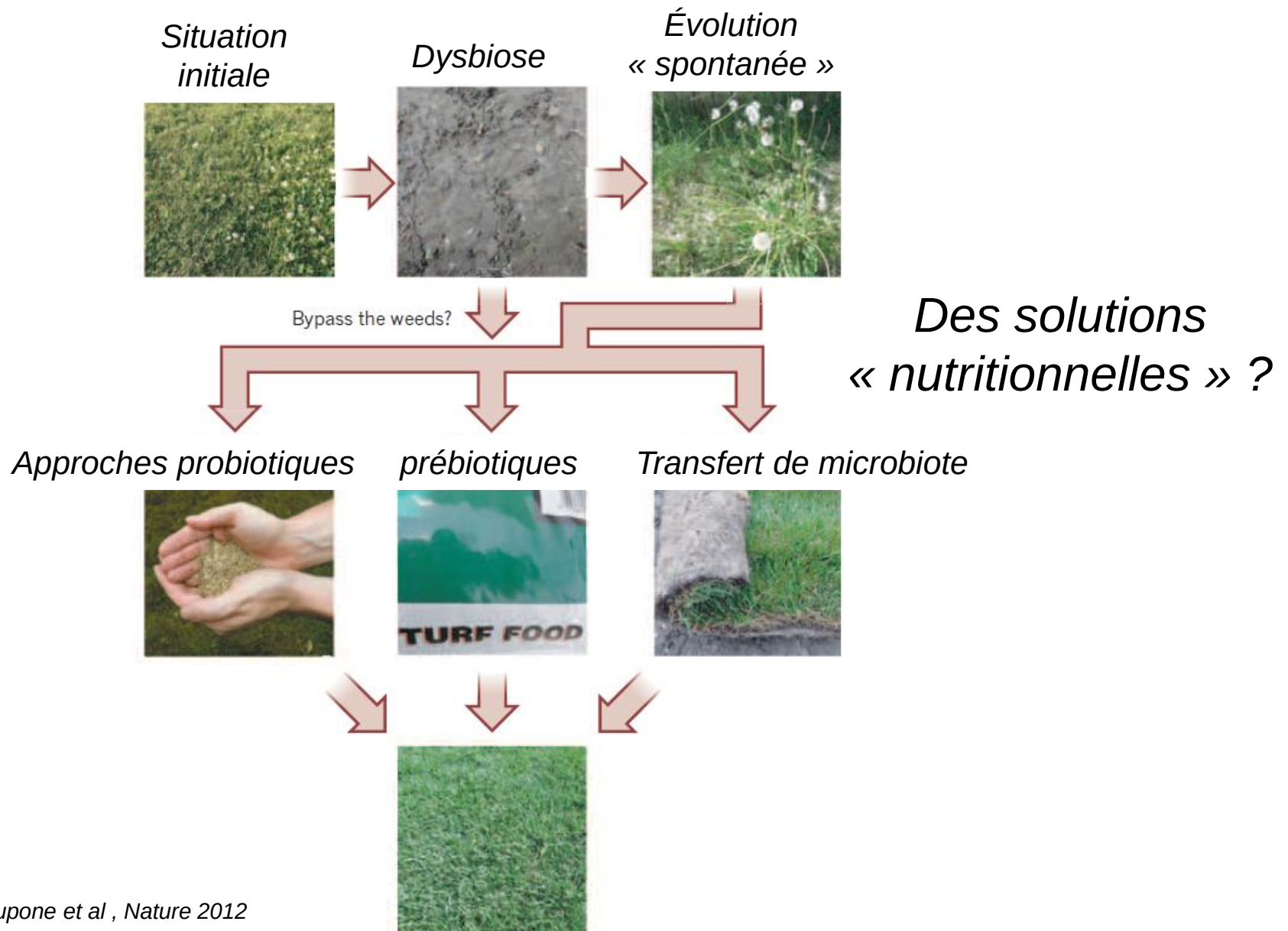
- *Place des fibres alimentaires prébiotiques comme « outils » thérapeutiques pour moduler la dysbiose en cas d'obésité et diabète : l'étude FOOD4GUT*
- *Dysbiose et pathologie : implications dans les addictions (dépendance à l'alcool) et la dénutrition (cachexie cancéreuse).*

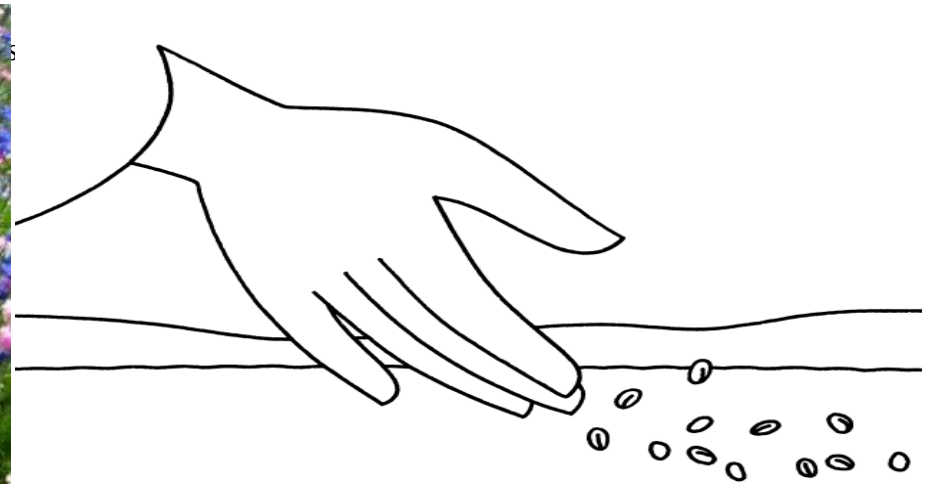
N.M. Delzenne

SSMG Décembre 2016

Traiter la dysbiose : innovation et créativité

Illustration dans le contexte de l'obésité et des pathologies associées





*Approche probiotique
(ex : Akkermansia)*



*Approche prébiotique
Nourrir son microbiote ...*



Composés non digestibles présents dans l'alimentation, reconnus ou susceptibles d'être reconnus comme fibres alimentaires

Glucides ou dérivés de glucides



Oligosaccharides résistants

- ✓ *fructo-oligosaccharides**
- ✓ *Isomaltooligosaccharides**
- ✓ *α-Galactosides**
- ...



Polysaccharides résistants

- ✓ Polysaccharides des parois végétales (cellulose, arabinoxylanes*, hémicelluloses, pectines*)
- ✓ *Hydrocolloïdes d'origine microbienne ou végétale (Carraghénanes, Alginates, Gommés,...)*
- ✓ *Amidons résistants**
- ✓ *Inuline**
- ✓ *Glucanes**
- ...

Dérivés non glucidiques

- ✓ Lignine
- ✓ (certains polyphénols*?)

*: composé significativement fermenté (ou métabolisé) par les bactéries du microbiote

***Nourrir son microbiote, c'est ingérer
des nutriments non digestibles fermentescibles
(nutriments cœliques)***

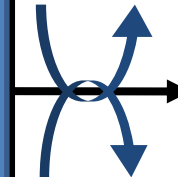


*Fermentation bactérienne
d'oligosaccharides
fructanes, arabinoxylanes
glucanes, amidons résistants*

Effet prébiotique



*Développement de
Bactéries « bénéfiques »
(Bifidobactéries, Akkermansia)*



*Gaz et
métabolites (butyrate)*



Effet santé

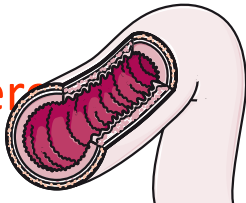
Les effets bénéfiques des prébiotiques « isolés » dans les modèles expérimentaux d'obésité



Effet

« Local »

S
y
s
t
é
m
i
q
u
e

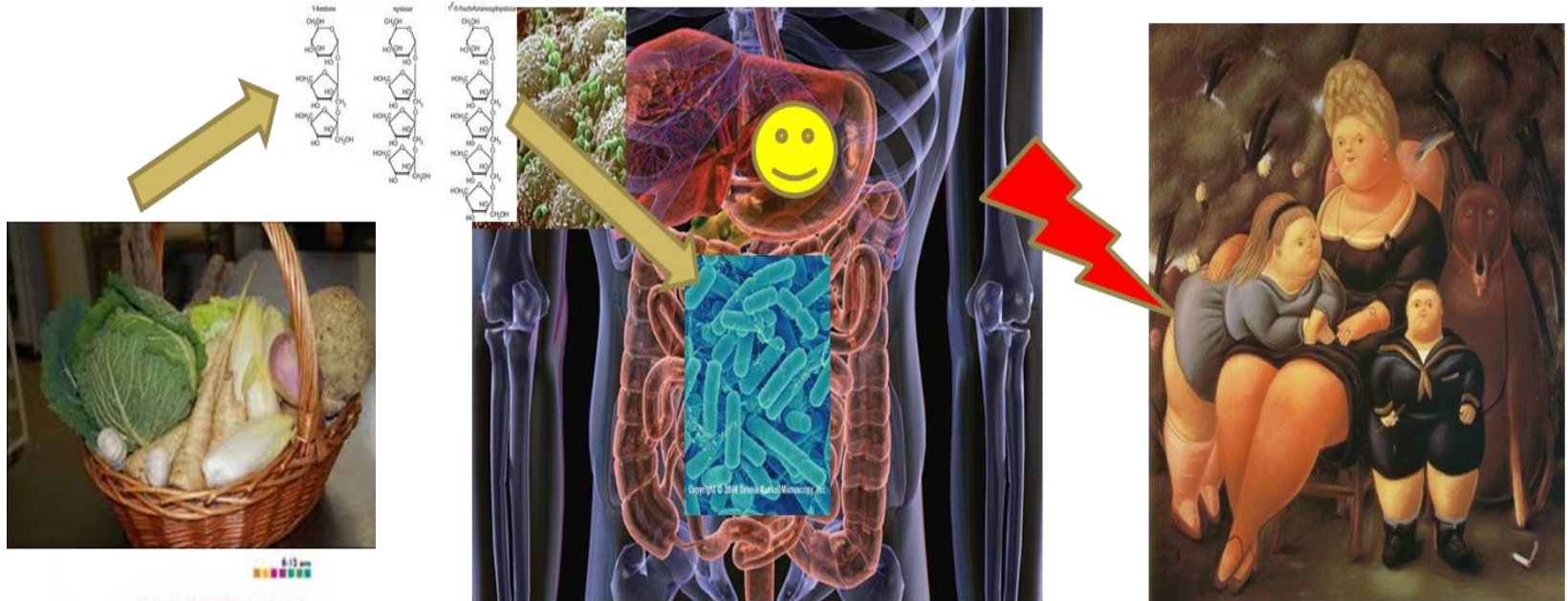
- amélioration de la **fonction barrière** 
- diminution de l' **endotoxémie** (LPS) et de l'inflammation 
- effet satiétogène  
- amélioration de la **stéatose hépatique** 
- diminution de l' **adiposité** 
- diminution de la **glycémie**  
- amélioration de la **fonction vasculaire** (E Catry, non publié)



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 2015.

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

*Partenariat multi-site,
Excellence (international)
Implication dans des
organismes*

**Clés
Parrainage par 8
organismes/PME**

UCL-IPSY

UCL-ELIA

ULB-Immunobio

ULg-ZT

UCL-MNUT

UCL-EDIN

**ULB-
ERASME**

PSYULB

**ULg-
LDNM**

Ulg-SEED



RÉGION WALLONNE

Les prébiotiques : quelle est leur place dans une alimentation saine et durable ?



- Les légumes anciens et « racines » sont particulièrement riches en Fructanes (Ulg-Gembloux, UCL) **bioingénieurs, pharmaciens**
- Les « circuits-courts » en Wallonie pourraient être des moteurs de changements alimentaires (UCL, Ulg) **juristes, bioingénieurs, sociologues**
- En étudiant mieux le comportement alimentaire, les préférences on pourrait avoir un impact sur les changements d'habitude (UCL, ULB) **psychologues, sociologues**
- En comprenant mieux comment les fructanes agissent sur l'organisme , on pourrait convaincre les personnes impliquées dans l'art de guérir de l'importance de l'innovation en nutrition (UCL, ULB, Liège) **médecins, biologistes, pharmaciens**
- En proposant des protocoles d'intervention chez des personnes obèses, on pourrait valoriser l'aspect santé de ce type d'aliments (UCL, ULB, (**médecins**))
- Valoriser les résultats, c'est établir un dialogue entre les chercheurs, les **producteurs**, les **industries**, les **organismes de santé publique**....

- 3 mois précédant une chirurgie bariatrique
- Inulin (Cosucra, 16 g/day) assorti d'une alimentation riche en fructanes (salsifis, oignons, poireaux...) vs placebo (maltodextrine, 16 g/day) and conseil diététiques « classiques » non ciblés
- simple aveugle
- suivi par un diététicien et par les psychologues (1x/month)
- évaluation du microbiote, anthropométrie, métabolomique urinaire, marqueurs d'inflammation, biopsies du tissu adipeux (lors de la chirurgie), questionnaire alimentaire, paramètres métaboliques....

Recrutement en cours (objectif : 150 patients sur les trois sites universitaires)

Plan de l'exposé

- Place des fibres alimentaires prébiotiques comme « outils » thérapeutiques pour moduler la dysbiose en cas d'obésité et diabète : l'étude FOOD4GUT
- **Dysbiose et pathologie : implications**
 - dans les addictions (dépendance à l'alcool)
 - la dénutrition (cachexie cancéreuse).

Le microbiote intestinal est altéré (dysbiose) dans la majorité des pathologies associées au déséquilibre alimentaire....

Intolérances, allergies

*Autisme, **dépression, addictions***

NASH, stéatose

Cancer

Dénutrition (âge)



Obésité

Diabète type 1, 2

***Pathologies
cardio-vasculaires***

Pathologies infectieuses

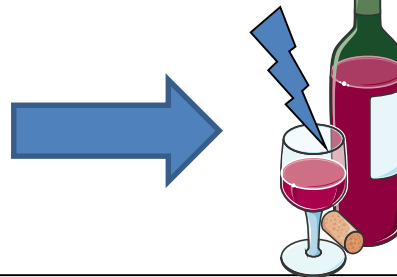
Pathologies/syndromes inflammatoires

Dysbiose et « malnutrition »

« Délétaire »

« Bénéfique »

Dysbiose



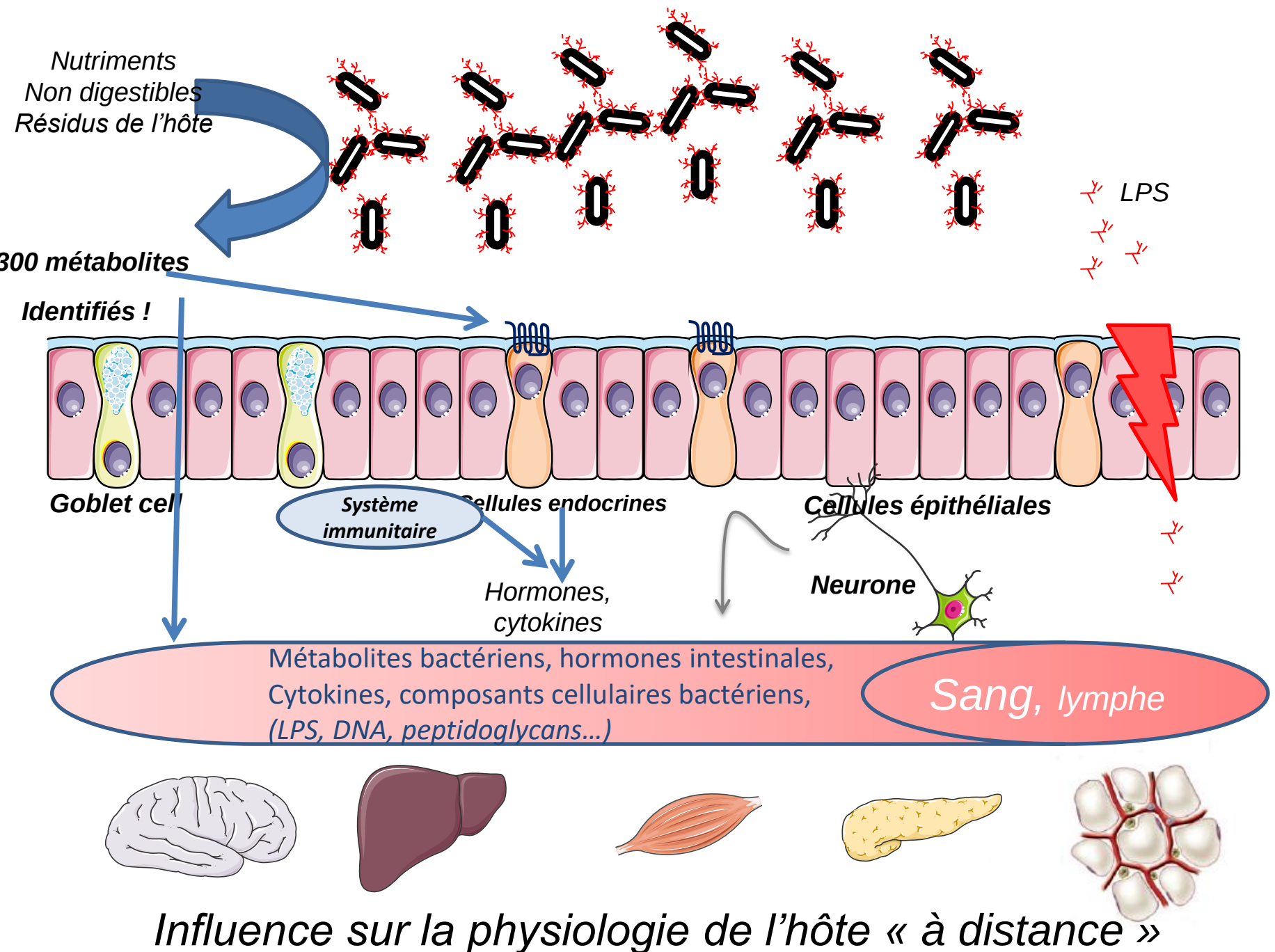
Perturbations métaboliques et comportementales, notamment associées à des changements de l'état inflammatoire (perméabilité)



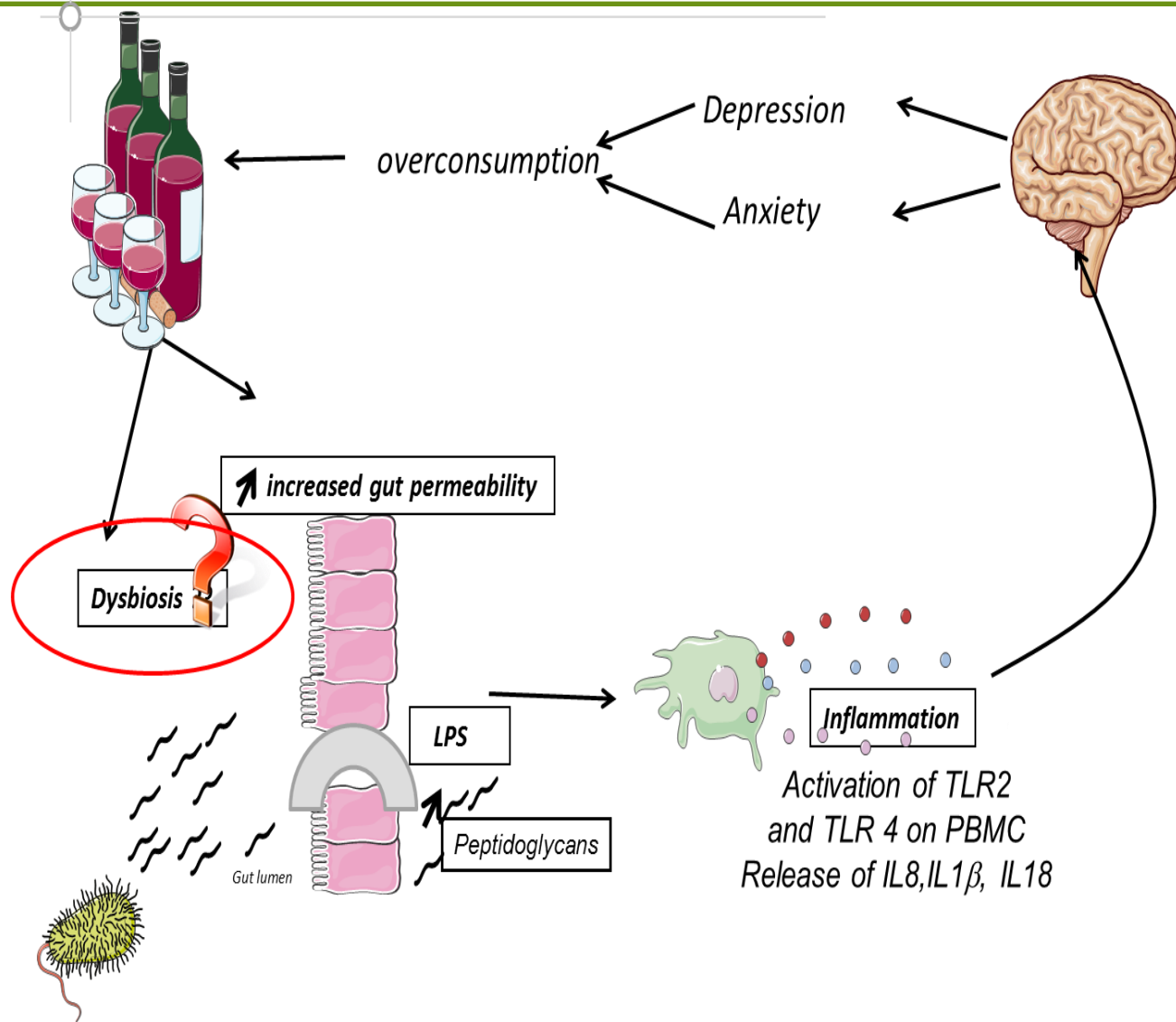
La dysbiose caractérise aussi des individus en état de **dénutrition** (enfants, personnes âgées, infections sévères, pathologies rénales...)



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

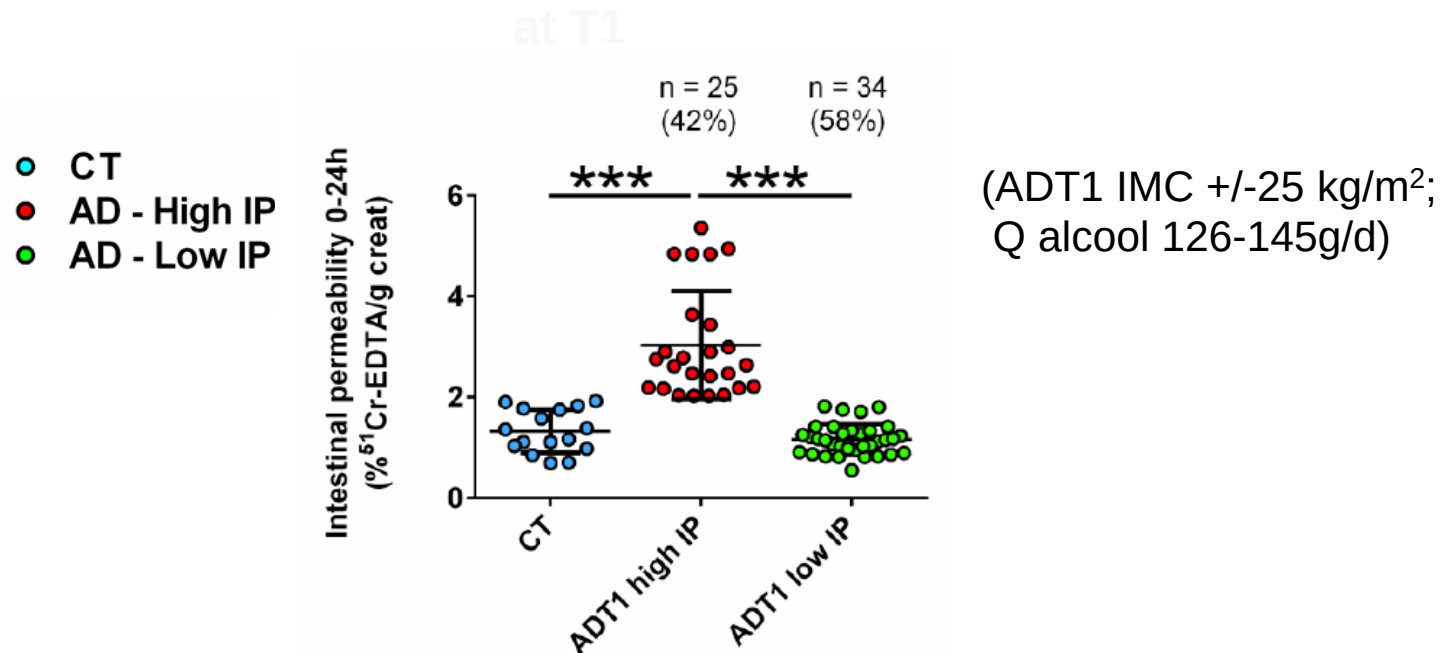


Axe intestin cerveau : un lien entre le microbiote intestinal et la dépendance à l'alcool ?



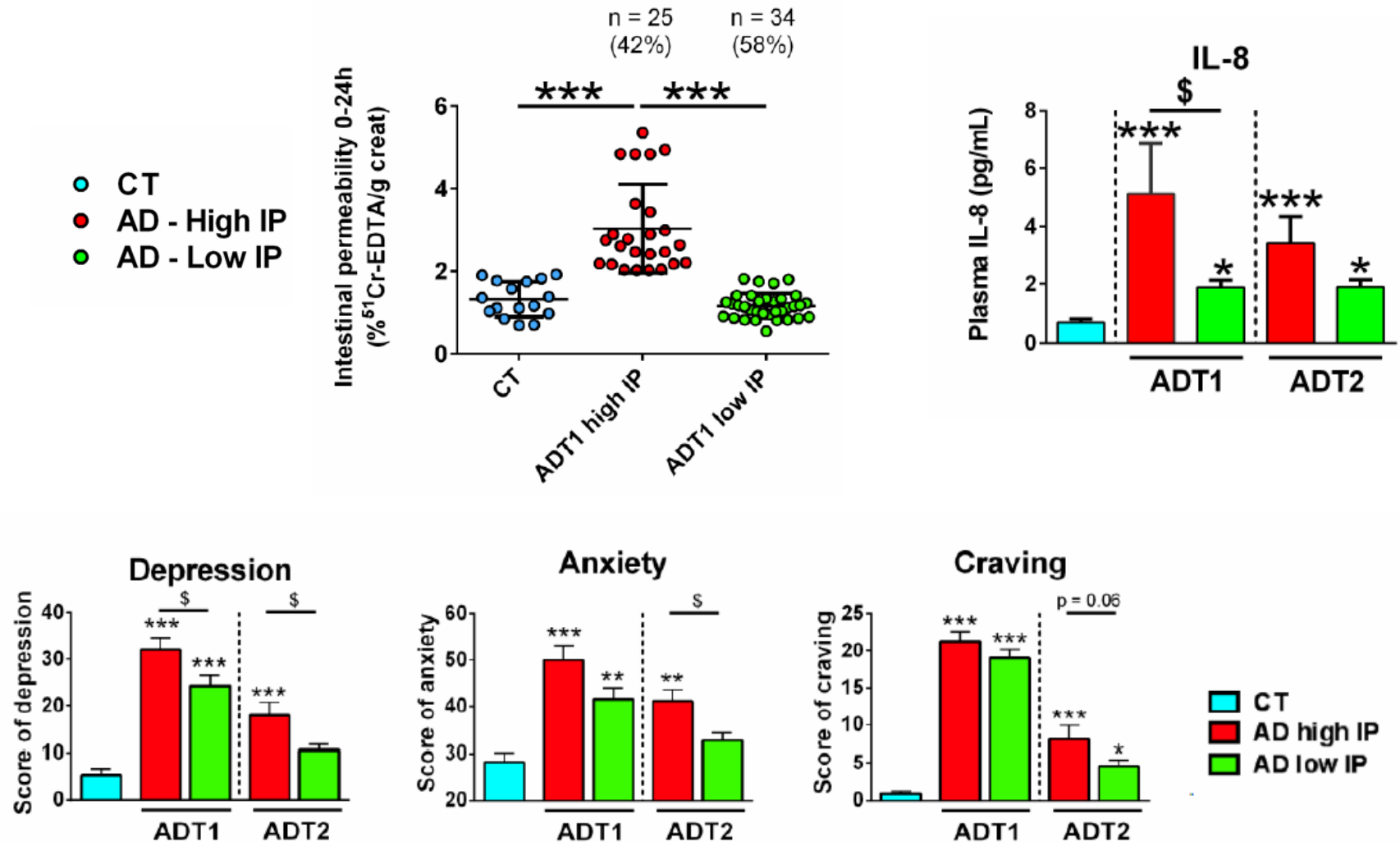
Leclercq et al, Biological Psychiatry 2014, Brain Behaviour and Immunity 2013

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

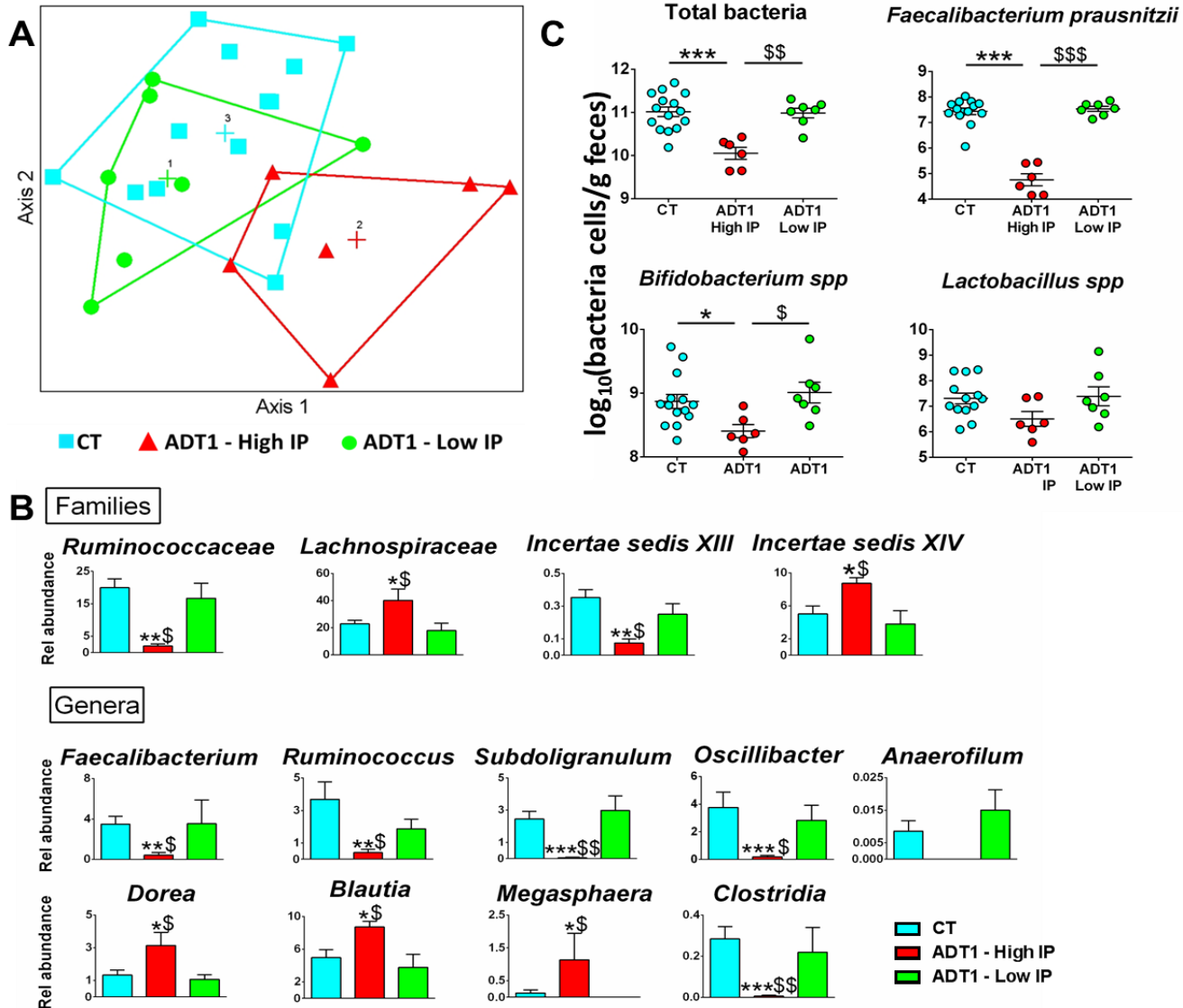


Les personnes qui ont une altération de la perméabilité intestinale élevée au départ restent plus « fragiles » psychologiquement que les autres (même après le sevrage)

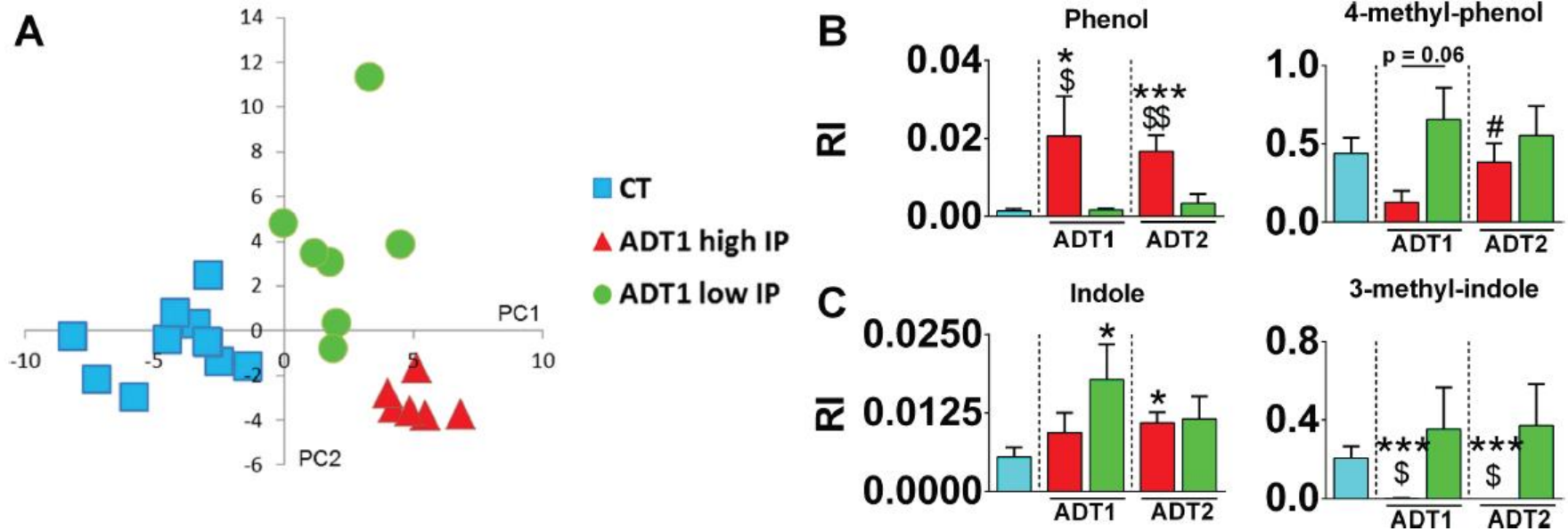
Conséquence de la perméabilité à T1 sur l'amélioration des fonctions cognitives et des paramètres inflammatoires à T2



La perméabilité intestinale corrèle avec une dysbiose



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 dans la dépendance à l'alcool : vers de nouvelles approches thérapeutiques ?

- *F. Prausnitzii, Bifidobactéries... , les bactéries impliquées dans le contrôle de l'inflammation*
 - *sont présentes en moindre proportion chez les personnes alcoolo-dépendantes et dépressives ,*
 - *peuvent être promues par l'ingestion de nutriments prébiotiques (fructanes, arabinoxylanes...)*

*Protocole programmé en 2017 (S. Leclercq, chargée de recherche FNRS) : intervention avec les prébiotiques durant la période de sevrage (test de la tolérance et acceptabilité ; endpoints : **inflammation, dépression**, composition du microbiote et de la fonction barrière de l'intestin)*

Dysbiose et « malnutrition »

« Délétaire »

« Bénéfique »

Dysbiose



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

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



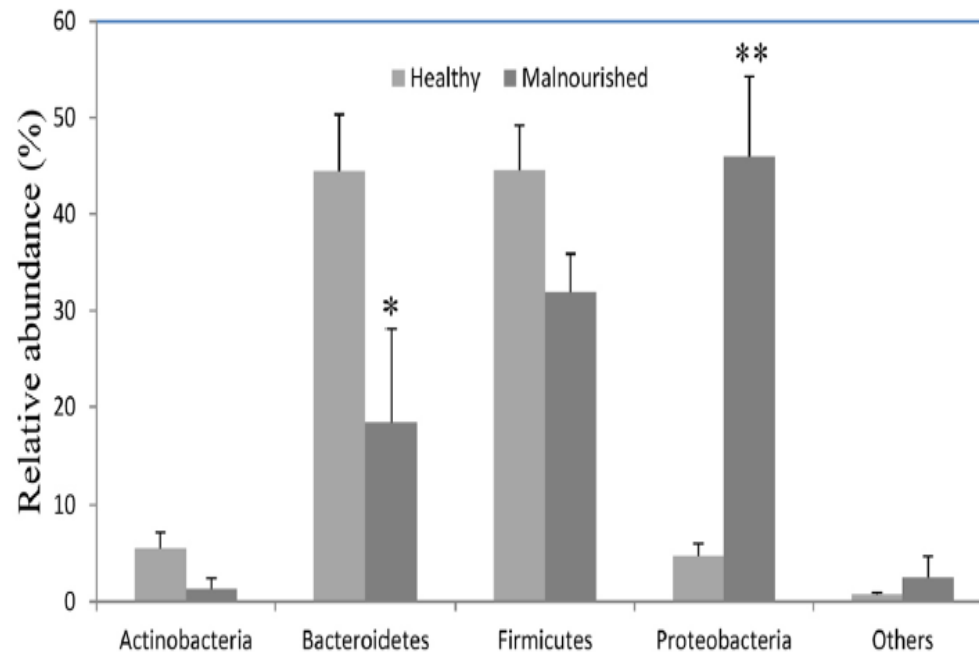
Plus de 45 revues et de 40 articles originaux rapportent la dysbiose associée à l'**obésité**, et aux pathologies associées (diabète, NASH...)



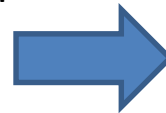
Dysbiose associée à la dénutrition (Kwashiorkor)



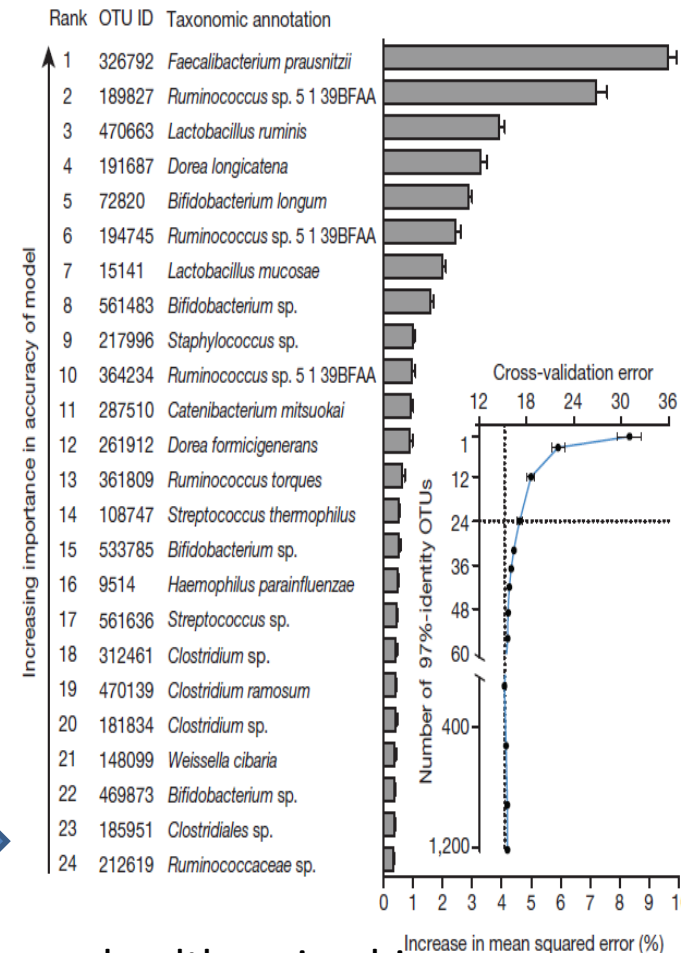
Monira *et al* Frontiers in Microbiology 2011



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



Subramanian *et al* Nature 2014

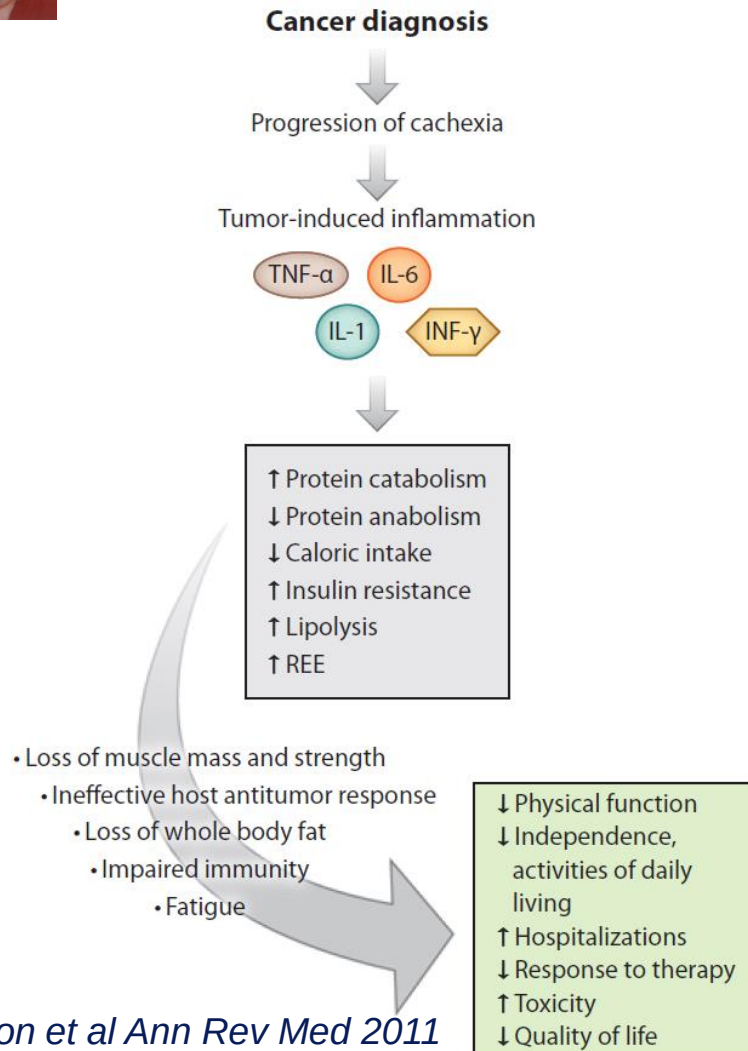


« healthy microbiome »

A role for gut microbiota in cancer-related malnutrition ?

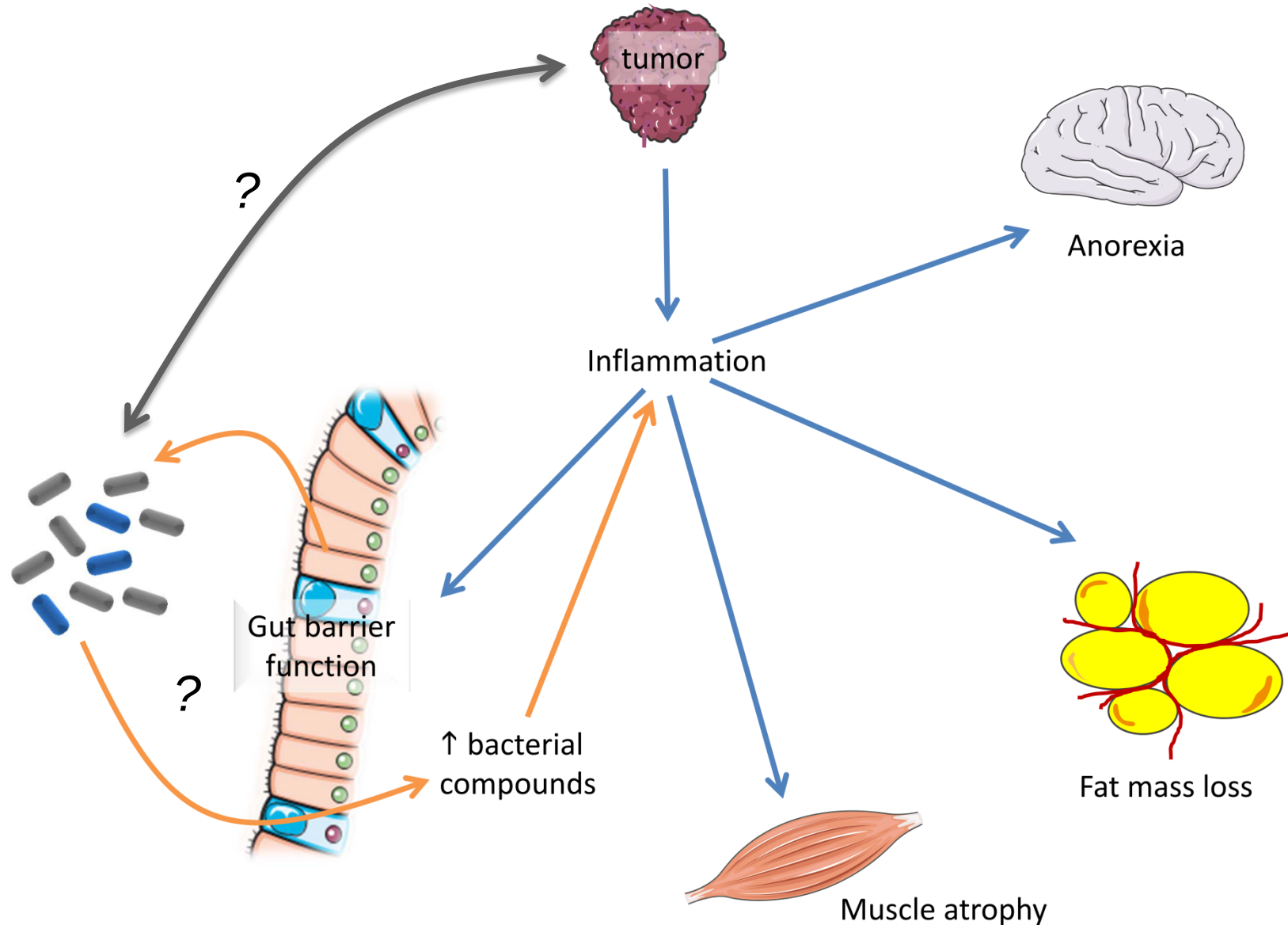


Laure Bindels

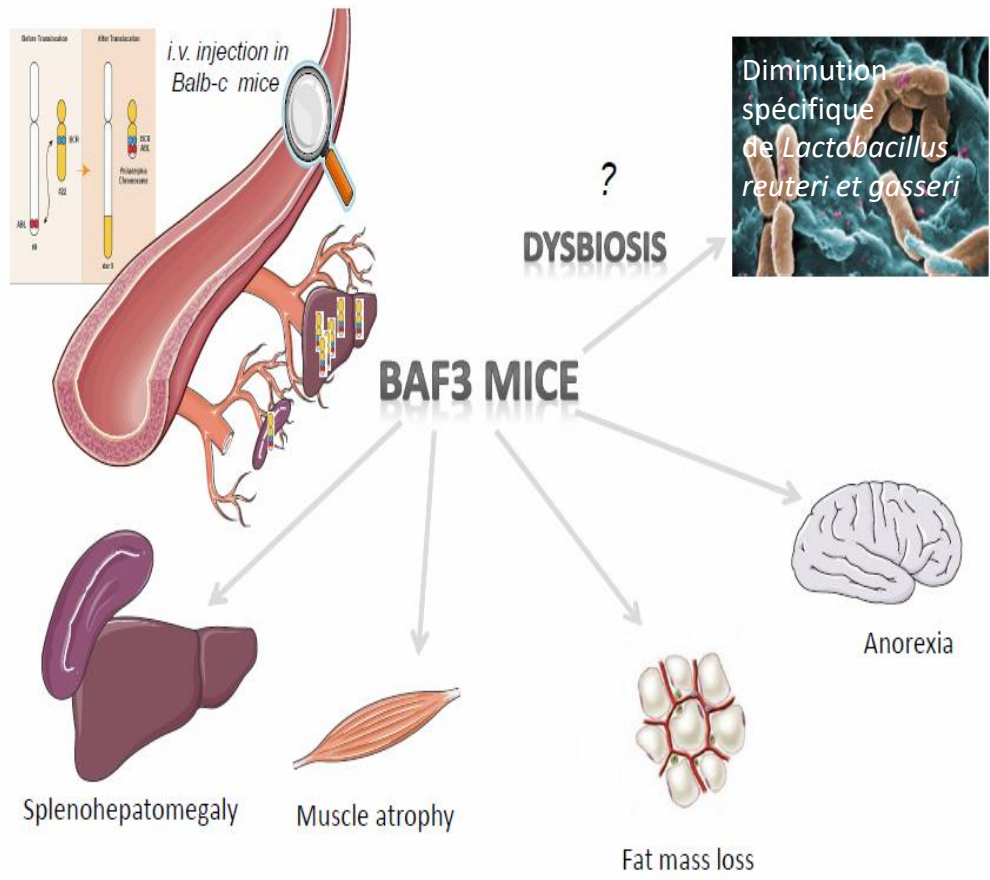


- Cancer cachexia : loss of muscle and fat mass, with consequence on lifespan and quality of life.
- Not only due to radio-chemio-therapy, or appetite loss; also linked to inflammation.
- Frequent ; 50- 80 % cancer patients; associated with colon cancer and acute non-lymphocytic leukemia and chronic myeloid leukemia

A link between gut microbial dysbiosis and cancer cachexia ?

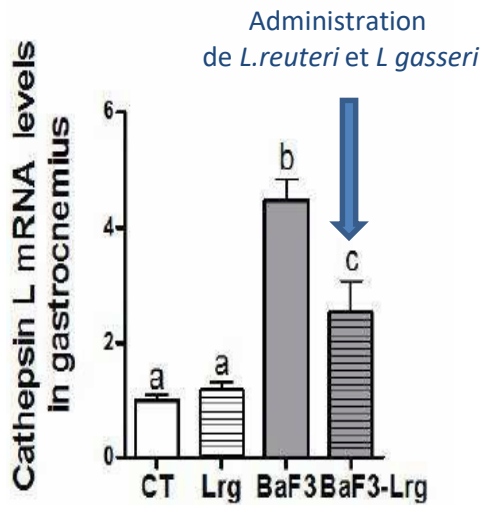
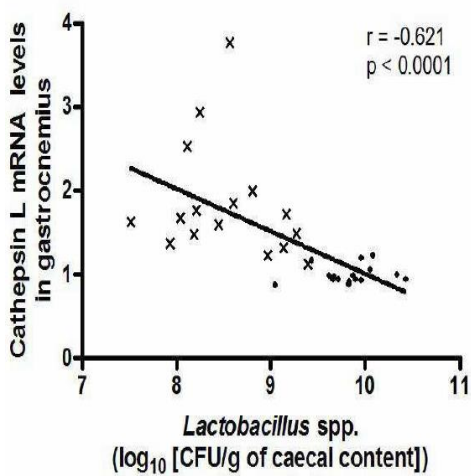


Dysbiose associée à la dénutrition (cachexie cancéreuse)



Bindels et al Br J Nutr 2013, Plos One 2012

Corrélation inverse des Lactobacilles avec les marqueurs d'atrophie musculaire



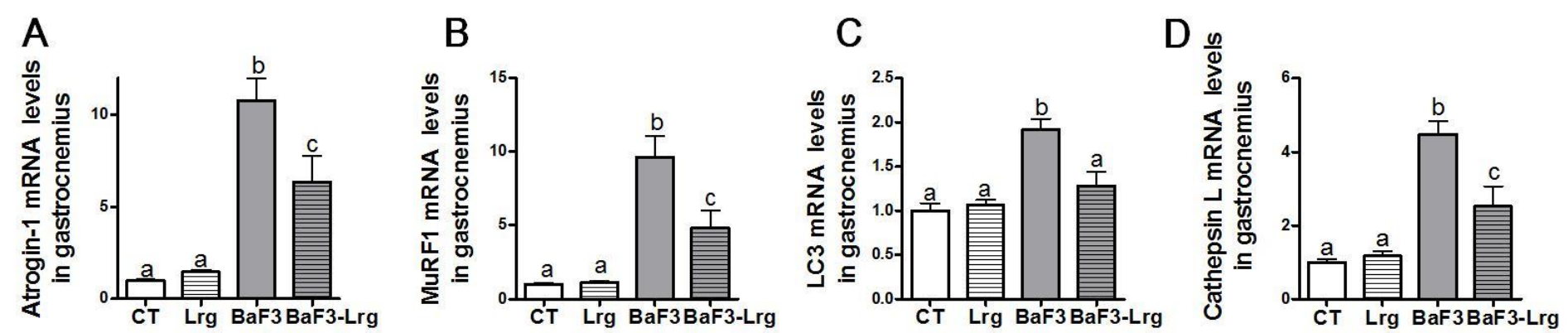
Can prebiotics and probiotics improve therapeutic outcomes for undernourished individuals?

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

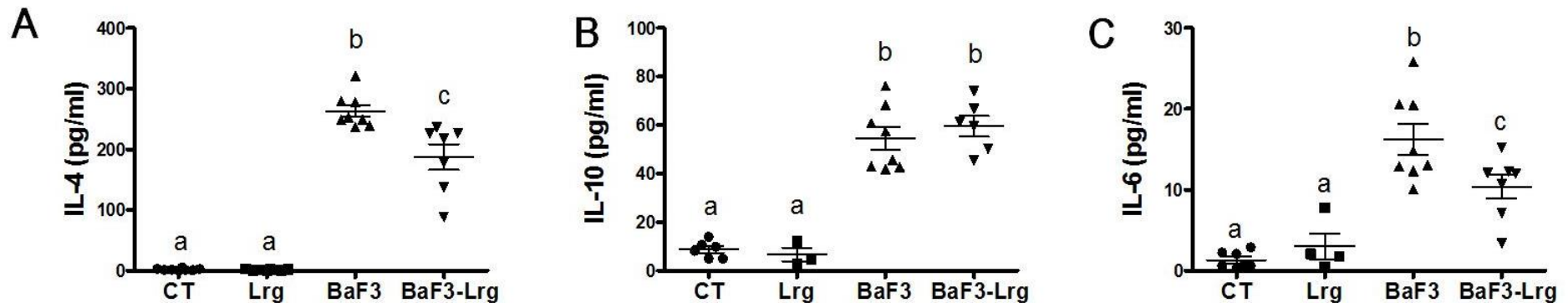


improves muscle atrophy

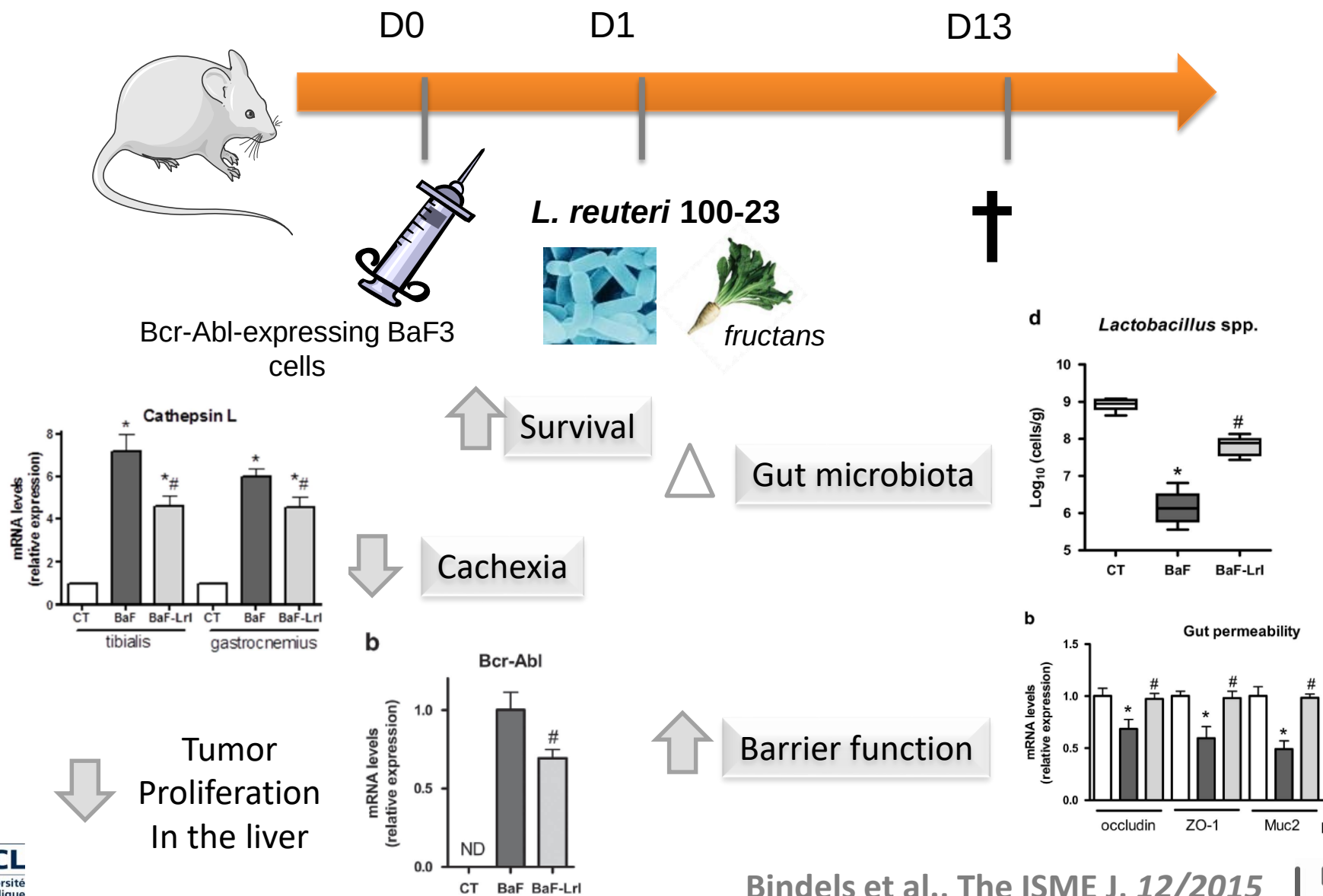
« Probiotic approach » *Lactobacillus reuteri* 100-23 +
Lactobacillus gasseri 311476 5×10^8 cfu
 (BaF3 -Lrg group)



modulates systemic inflammation



Modulation of gut microbiota by probiotic and prebiotic controls cancer cachexia in a model of leukemia





Perspective : étude chez le patients cancéreux cachectique...

- In models of cancer cachexia, common bacterial changes are observed (increase in *Enterobacteriaceae*, *Parabacteroides goldsteinii* , decrease in *Lactobacilli*, in richness and evenness, those changes being independent on food intake.
- Disturbances of the gut barrier function (incl. immunity) , which could participate to the systemic inflammation and thereby influence host health.
- Experimental studies support the interest of probiotic and prebiotic approaches in this context.
- Future projects : focus on dysbiosis and inflammation in **patients** presenting acute myeloïd leukemia – association with cachexia

MicroAML

Belgian Registration
Number: B403201317128

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 (prébiotique)..



Thanks to our collaborators : Guiot, G. Muccioli, JP Thissen, Ph.de Timary, Y. Larondelle, JB Demoulin (UCL) , K. Verbeke (KUL), T VanDeWiele (Ugent), L. De Vuyst (VUB) Abroad : F. Backhed (Göteborg, Sweden), J. Walter (Canada), A Ramer-Tait (US), D. Langin (Toulouse, F), S. Claus (Reading, UK), K. Scott (Aberdeen, UK), W. DeVos (Wageningen, Netherlands), B. Pot (Lille, F)....