





LE MICROBIOTE ORAL COMME ACTEUR MAJEUR DE NOTRE SANTÉ GÉNÉRALE

MATTHIEU MINTY

INSERM TOULOUSE - FRANCE





L'INTRODUCTION DES MICROORGANISMES

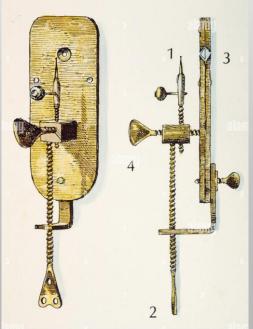
Le monde des microorganismes a été découvert au XVIIe siècle quand le Hollandais Antoine van Leeuwenhoek observe les microorganismes à l'aide de son microscope

Hollandais Antoine van Leeuwenhoek
17ème siècle

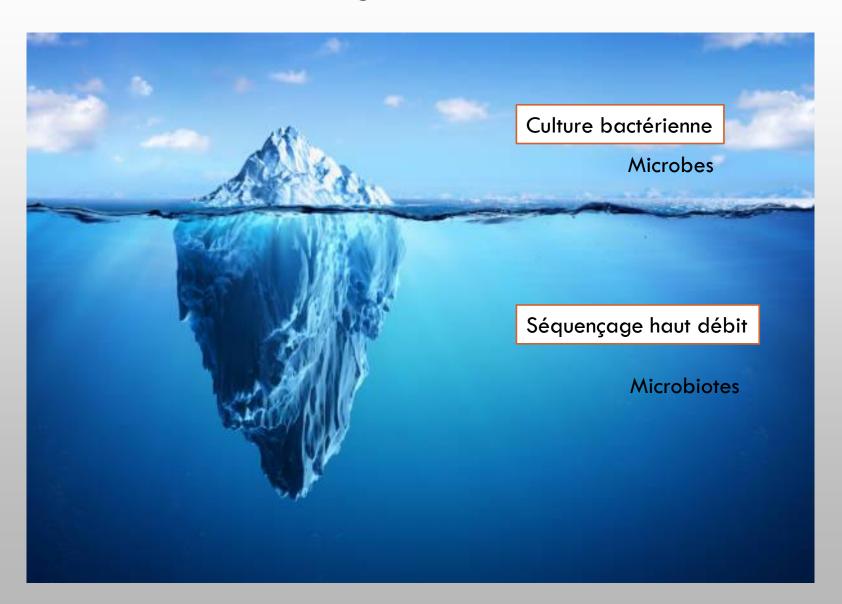
« La technologie modifie les prospectives scientifiques alors que l'obsevations induit des révolutions scientifiques ».

Karl Popper, 2002





CULTURE BACTÉRIENNE VS SÉQUENÇAGE HAUT DÉBIT



MAN VS. MICROBES: WHO'S HOSTING WHO?



« 4\ Pensanus in corpore samo »

« Una bandhechaina dana un paragiagin »

Nouvelle « Satire de Juvénal »



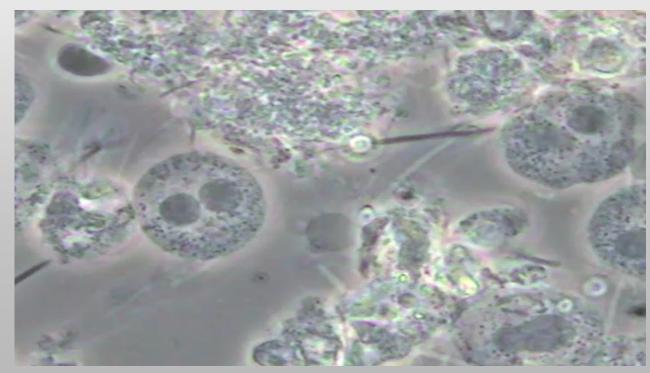
MICROBIOTE ORAL:

 $=2^{ième}$ microbiote du corps humain avec plus de 700 espèces bactériennes différentes.

Chaque individu abrite entre 200 à 400 de ces 700 espèces = Empreinte buccale

✓ Composition du microbiote oral:

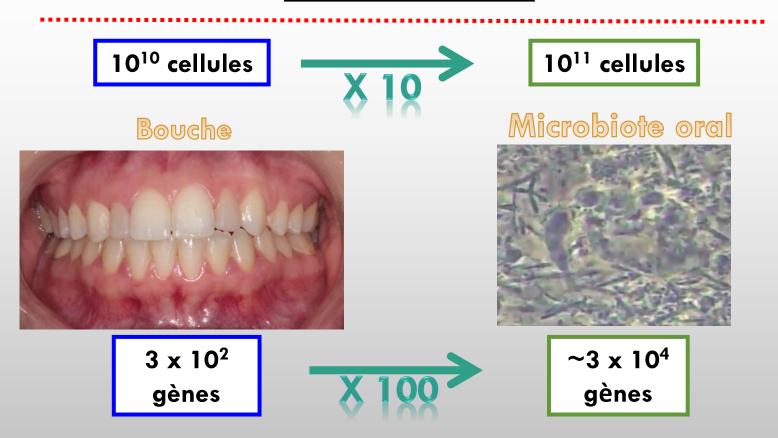
- 98% bactéries (10¹¹) (Majorité de gram +) Remarque : ++ Gram NÉGATIF → pathologies
- 2% virus/parasites/ levures/champignons (candida++)



Crédit photo : Dr TRIGALOU Antoine

CELLULES HUMAINES VS MICROBES : QUI EST L'HÔTE DE QUI?

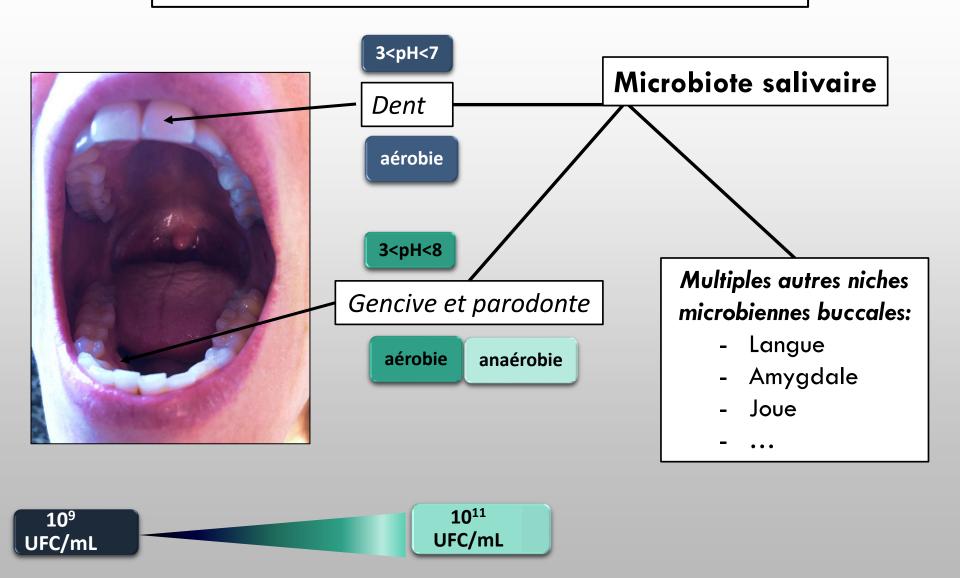
« SUPERORGANISME »



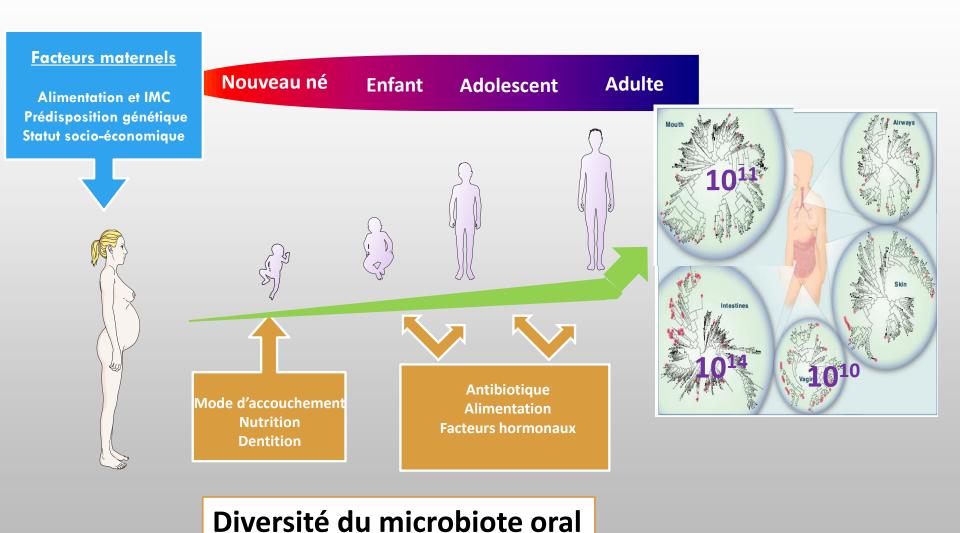
Quelques chiffres:

- 3,8 milliards d'années : C'est l'âge des bactéries sur Terre.
- > 100 milliards de bactéries vivraient dans la bouche
- 750 millions: C'est le nombre de bactéries dans 1 mL de salive.

Une bouche mais plusieurs environnements ...donc plusieurs microbiotes



✓ Acquisition du microbiote oral:



✓ Fonction du microbiote oral:

Régulation : Expression génique

- Certains gènes sont sous le contrôle de métafacteurs bactériens

Développement du système immunitaire

- Equilibre entre microbiote et système immunitaire

Fonction de barrière :

- contre des bactéries pathogènes
- contre tous les agents extérieurs pathogènes

Homéostasie

- Parodontale : équilibre inflammatoire
- Régulation de l'environnement interne du corps

Digestion & absorption des nutriments

- Physiologie intestinale (communication entre les deux microbiotes).
- Bifidobacterium dentium (dans les deux microbiotes).

Microbiote oral

Nouvelle fonction diagnostique?

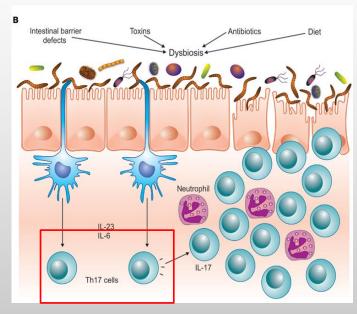
EUBIOSE VS DYSBIOSE

EXEMPLE : CONTRÔLE DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE PAR LE MICROBIOTE INTESTINAL

Normal microbiota Normal microbiota SFB B. fragilis S. typhimunum Dendritic cell IL-23 IL-25 TGFB Retinoic acid IL-12 Th17 cell FoxP3 Treg cell Th1 cell



DYSBIOSE





DYSBIOSE DU MICROBIOTE ORALE: AU NIVEAU LOCAL

Maladies inflammatoires bactériennes

LA MALADIE CARIEUSE

9/10 adultes auraient eu au moins une carie.

- Destruction des tissus dentaires durs
- Les principales bactéries sont:
 - Streptococcus mutans
 - Lactobacillus
- = impliquées dans la transformation du sucre en acide lactique.

LA MALADIE PARODONTALE

Plus de 50% des adultes en France.

- Destruction des tissus de soutien des dents
- Augmentation gram vs + :
 - anaérobies stricts: Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Fusobacterium nucleatum
 - ou aéro-anaérobie : Aggregatibacter actinomycetemcomitans (A.a), Eikenella corrodens..



FACTEURS DE DYSBIOSE MICROBIOTE ORAL:

Médicaments : Antibiotiques, antiseptiques

Alimentation

Régime riche en fibres (facteurs prébiotiques) **VS** Régime riche en sucre et en graisse : entrainant une sélection bactérienne



Stress

PNN et macrophages dans les tissus parodontaux donc perturbation immunitaire = perturbation de l'équilibre bactérien

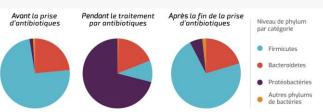


Tabac

- 6 fois plus de risque de développer une parodontite
- Diminution diversité bactérienne (Arrêt tabac
 profil bactérien proche profil d'obèse).

Modification de la flore orale en fonction du spectre choisi =

Pression de la sélection bactérienne



Hygiène buccal

plaque dentaire = charge bactérienne augmentée

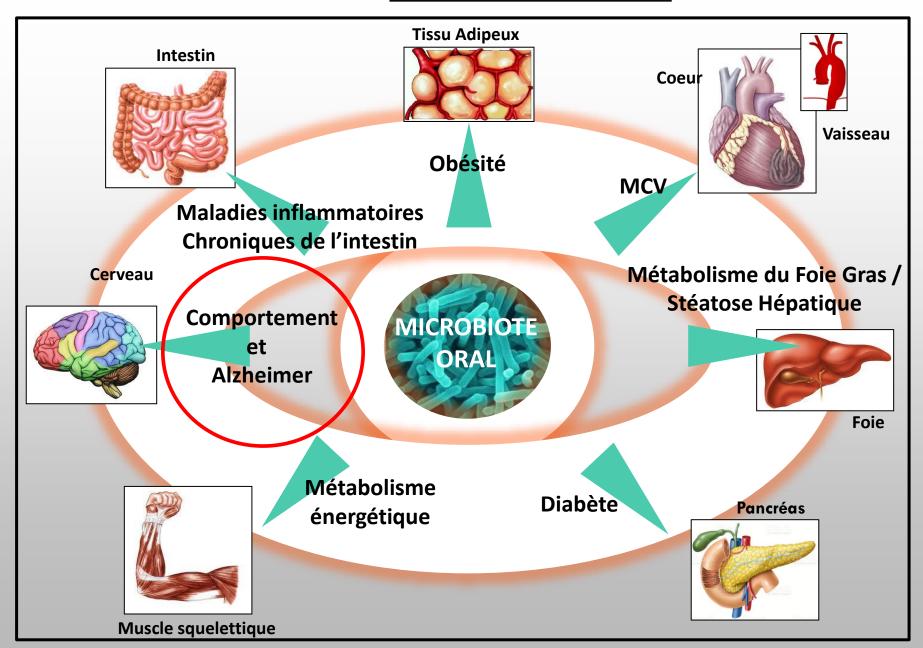
рΗ

- Une variation prolongée entraine une rupture de l'équilibre bactérien
- Des pré biotiques modifie pH buccal

Guogin Yu -2017 microbiome

Arrieta and Brett Finlay, Front Immunol, 2012

DYBIOSE DU MICROBIOTE ORAL: <u>AU NIVEAU SYSTEMIQUE</u>



ALZHEIMER

Meta-Analysis > J Alzheimers Dis. 2023;91(1):129-150. doi: 10.3233/JAD-220627.

Association Between Oral Bacteria and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

Sixin Liu 1, Stuart G Dashper 2, Rui Zhao 3

Affiliations + expand

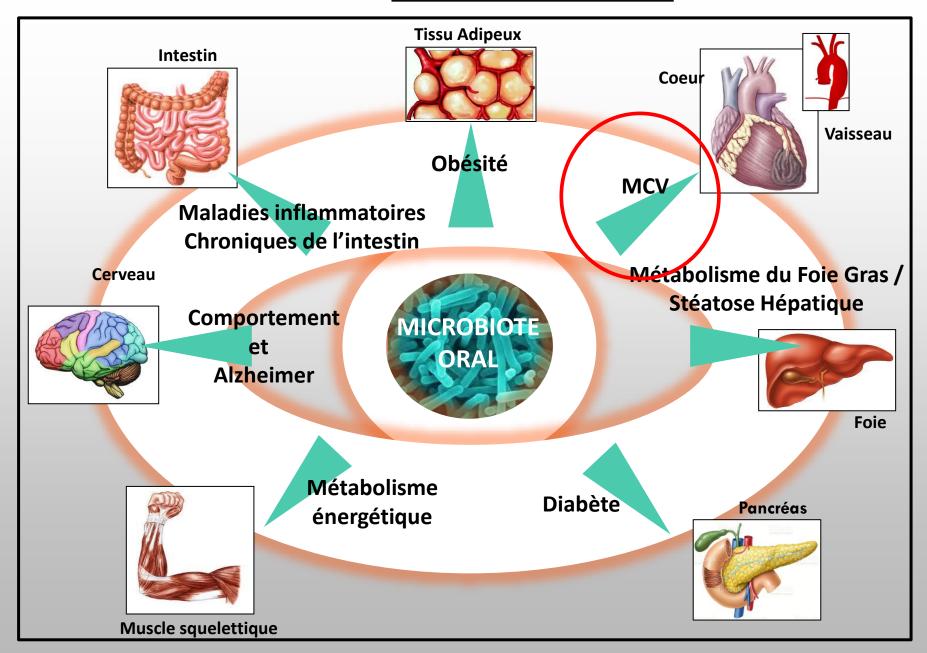
PMID: 36404545 DOI: 10.3233/JAD-220627

Résultats:

- Risque Alzheimer fois 10 avec présence Porphyromonas gingivalis
- Patient avec AD = plus faible alpha diversité que patients sains

<u>Explication</u>: Présence de la gingipaïne (enzyme sécrété par la bactérie) dans l'hipoccampe (responsable mémoire) = Protéine tau anormal et plaques amyloïdes

DYBIOSE DU MICROBIOTE ORAL: <u>AU NIVEAU SYSTEMIQUE</u>



ATHÉROSCLEROSE

> J Clin Periodontol. 2023 Aug 25. doi: 10.1111/jcpe.13864. Online ahead of print.

Oral Porphyromonas gingivalis infection affects intestinal microbiota and promotes atherosclerosis

Sowon Park 1 , Inyoung Kim 2 , Soo Jung Han 3 , Soyeon Kwon 2 , Eun-Ji Min 2 , Wonkyoung Cho 2 , Hong Koh 1 , Bon-Nyeo Koo 4 , Jung Seok Li 5 . 6 . Kyoung Yul Seo 3 , Jong-Won Ha 7 , Young Mi Park 2

Affiliations + expand

PMID: 37621247 DOI: 10.1111/jcpe.13864





Microorganisms. 2023 Jun; 11(6): 1479.

Published online 2023 Jun 1. doi: 10.3390/microorganisms11061479

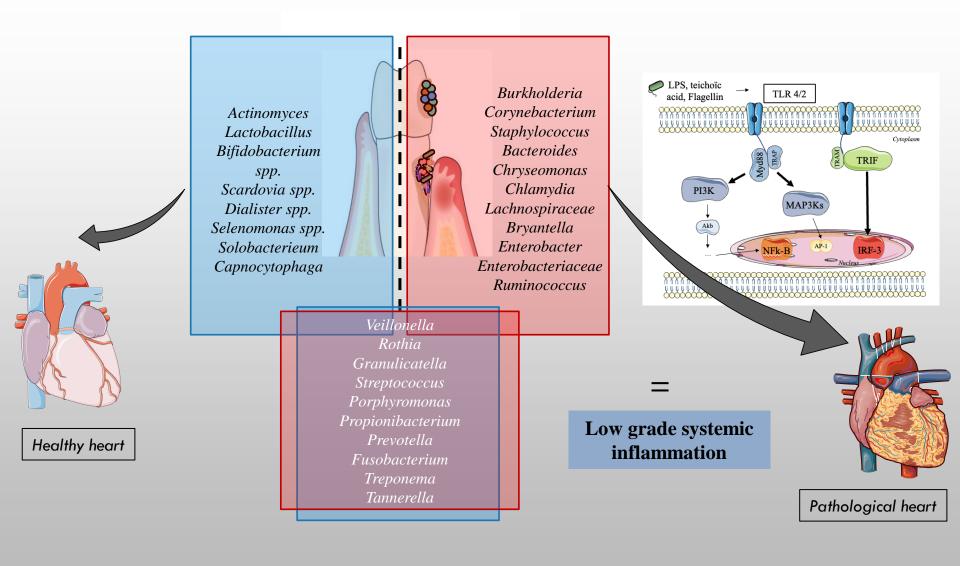
PMCID: PMC10302433

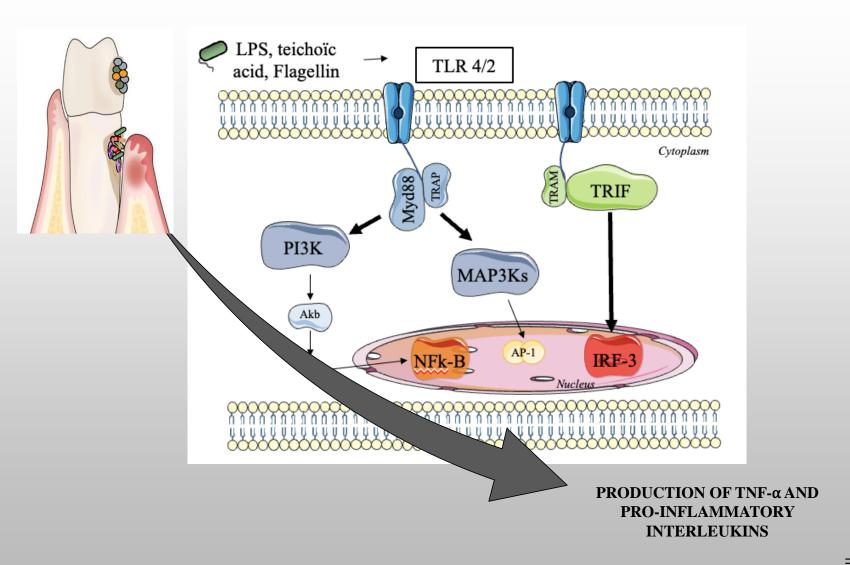
PMID: 37374981

Risk Factors and Immunoinflammatory Mechanisms Leading to Atherosclerosis: Focus on the Role of Oral Microbiota Dysbiosis

Riccardo Mattia Ricciardi, 1,2,† Alessia Cipollone, 1,2,† Damiano D'Ardes, 1,2,* Davide Di Giacomo, 1,2 Pamela Pignatelli, 3 Francesco Cipollone, 1,2 Maria Cristina Curia, 4,‡ Paolo Magni, 5,6,7,‡ and Marco Bucci 1,2,‡

L'infection orale par PG favorise l'athérosclérose et induit des changements métaboliques importants, notamment une réduction du HDL sérique et une expression hépatique réduite de SR-B1, ainsi que des modifications du microbiote intestinal.





=

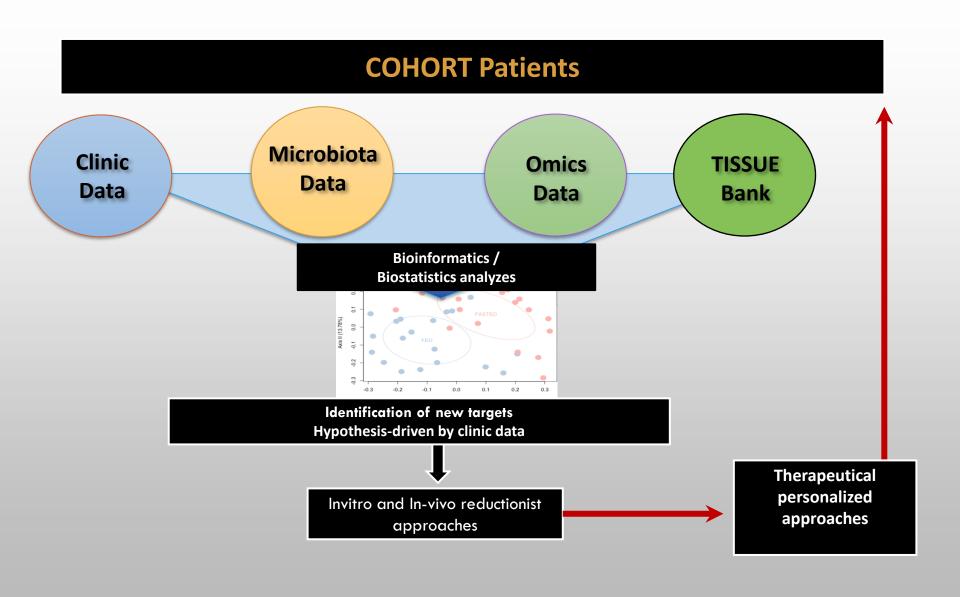
SCIENTIFIC VIEW

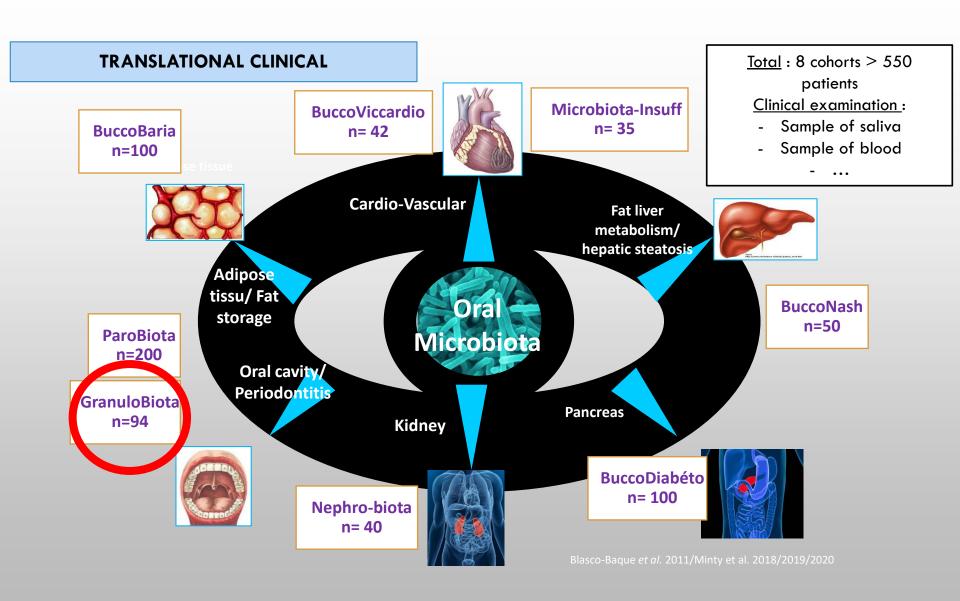
InCOMM (Intestine CliniOmics Microbiota et Metabolism)

<u>Team</u>: InCOMM: Translational Research Group:

« Understand the molecular mechanisms by which the human oral microbiota regulates cardio-metabolic diseases »







Etude du microbiote des lésions péri-apicales lors des chirurgies endodontiques : essai clinique multicentrique

Identifier les bactéries du microbiote des lésions péri-apicales associées à la sévérité des lésions

Septembre 2017

97 patients:

- PARIS
- TOULOUSE
- POITIERS

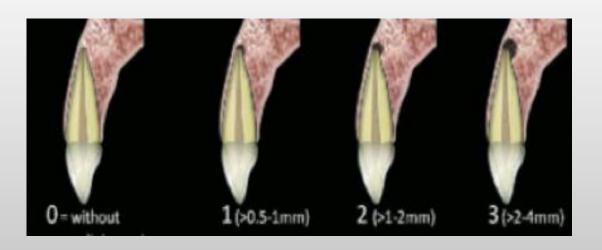
Critère d'inclusion:

Indication de Chirurgie Endodontique avec présence d'un granulome périapical

Juin 2018



SEVERITY OF THE LESION



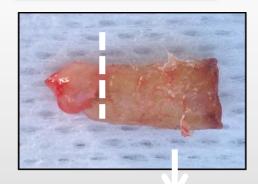




HIGH SEVERITY

Carlos Estrela, et al.

Sample

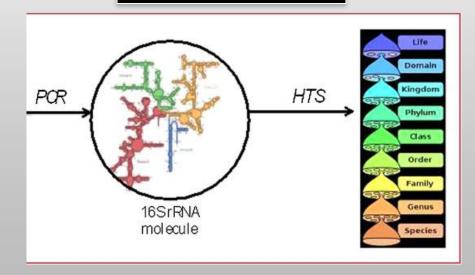


ANALYSIS OF THE ENDODONTIC TISSUE MICROBIOTA.

Taxonomic analysis

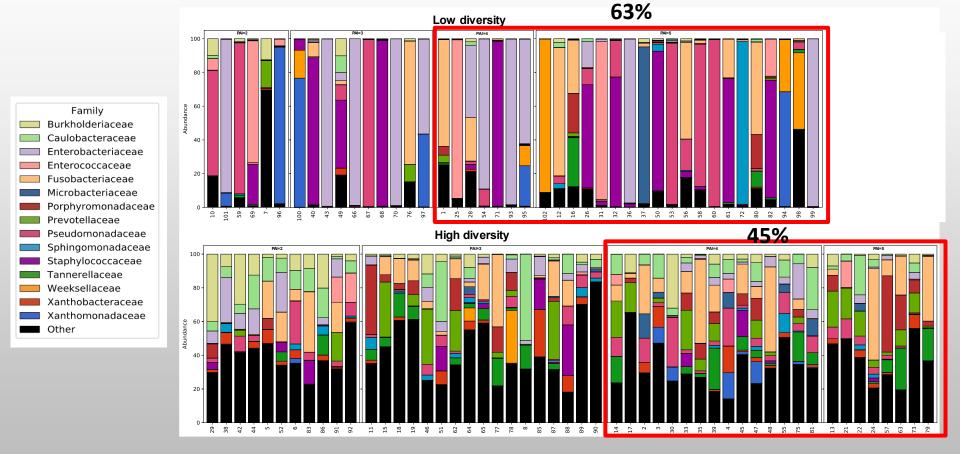
DNA



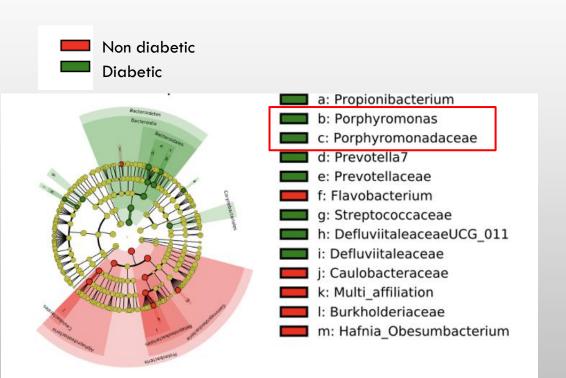


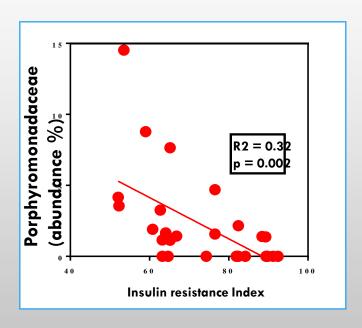
Bioinformatics / Biostatistics analyzes

The composition of the microbiota in the periapical lesion



Identification of new targets Hypothesis-driven by clinic data





Gut blasco 2018

→ Porphyromonas gingivalis : Bacterial candidate for T2D severity ?

In-vivo reductionist approaches



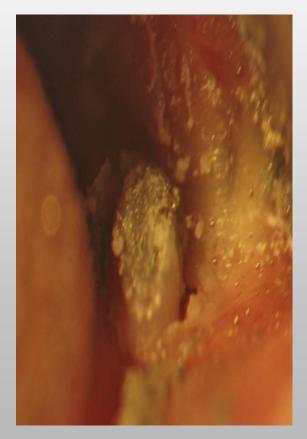
AIM OF THE STUDY

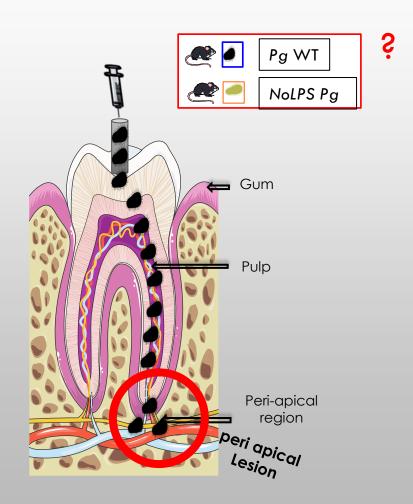
Define by which molecular mechanisms

Porphyromonas gingivalis aggravated insulin
resistance?

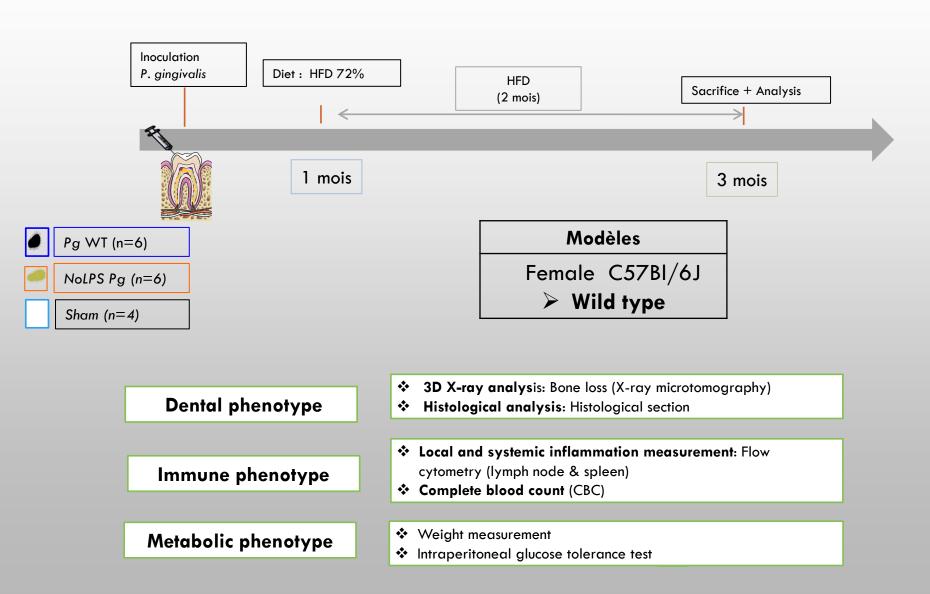
A MOUSE MODEL FOR "MONOCOLONIZED" PERIAPICAL DISEASES

→ Endodontic colonization of a sterile cavity by Porphyromonas gingivalis



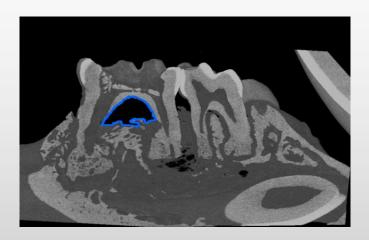


EXPERIMENTAL PROTOCOL

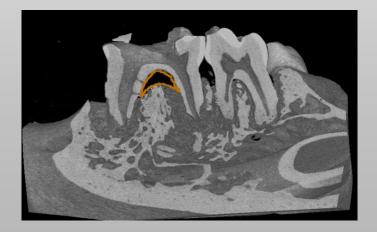


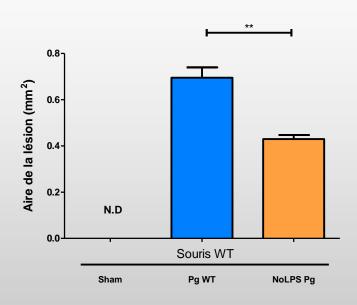
What is the role of Pg's LPS in the development of a periapical lesion induced by Porphyromonas gingivalis?

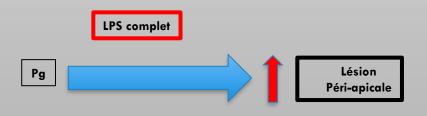
Pg WT



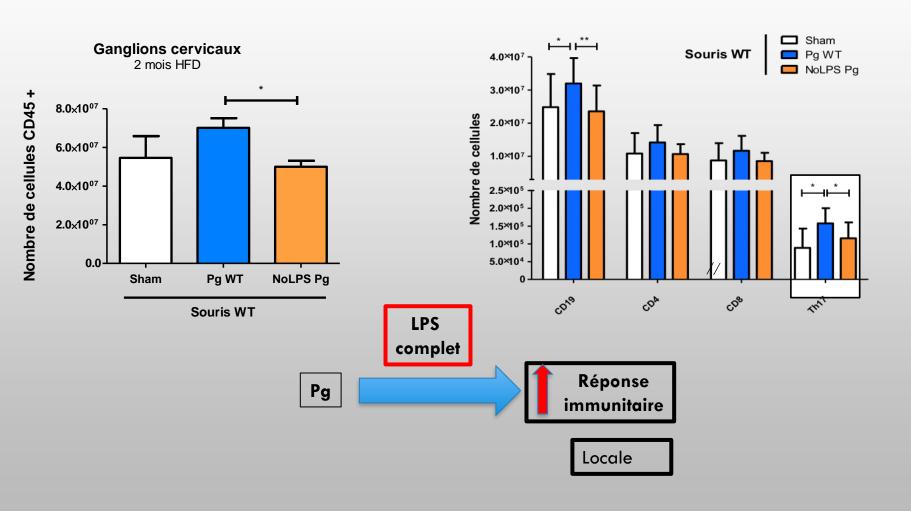
NoLPS Pg



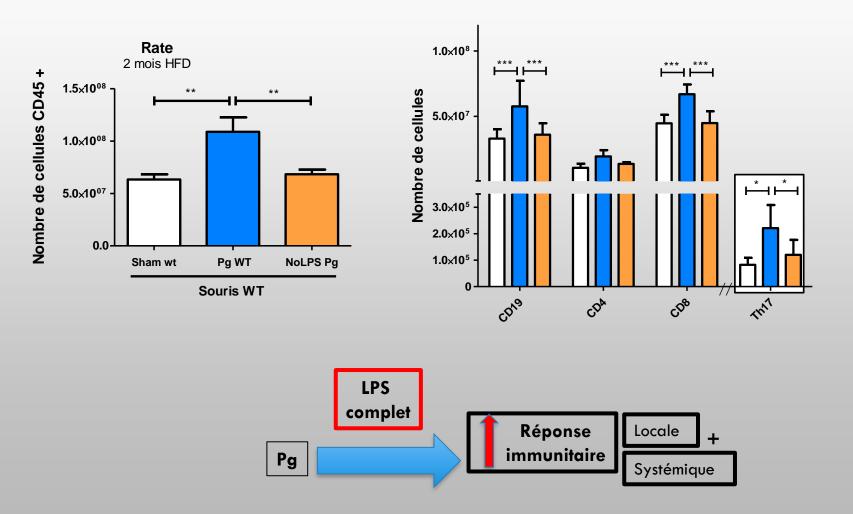




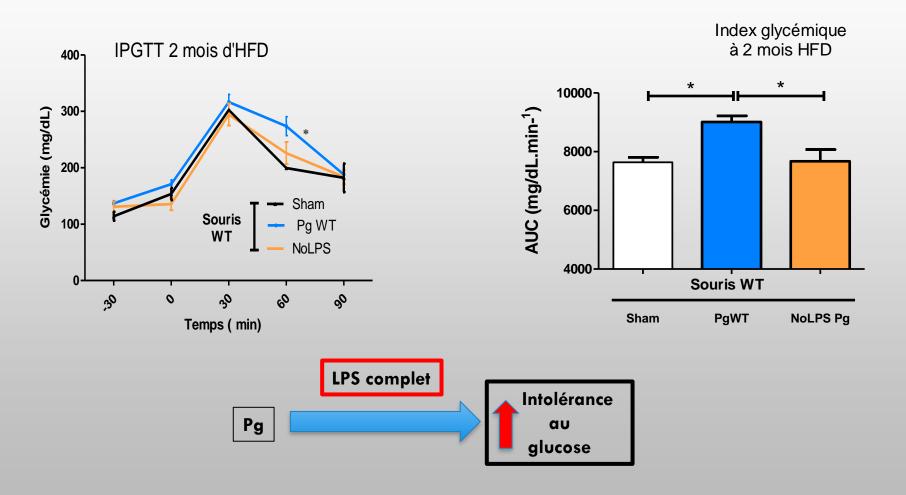
What is the role of LPS in the local immune disorders induced by Pg?



What is the role of LPS in the immune responses induced at the systemic level?

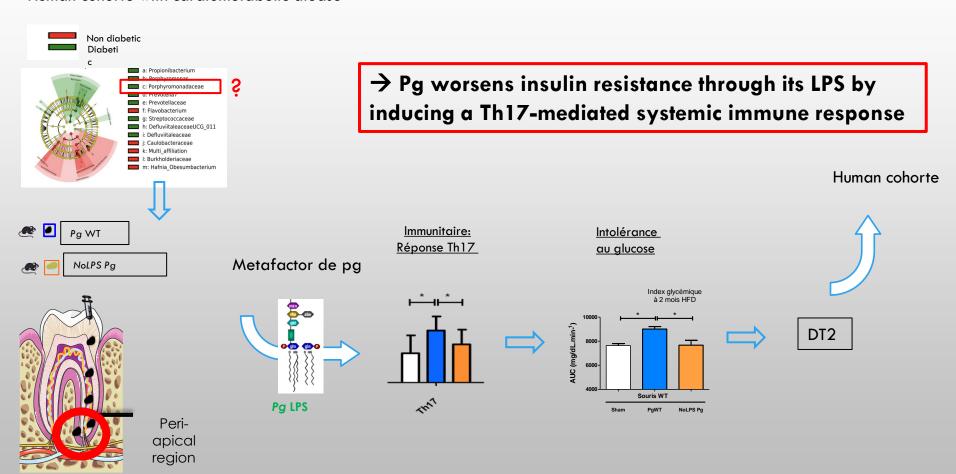


What is the role of LPS in the impairment of glucose tolerance induced by Pg?

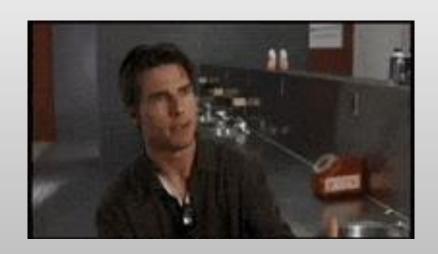


CONCLUSION

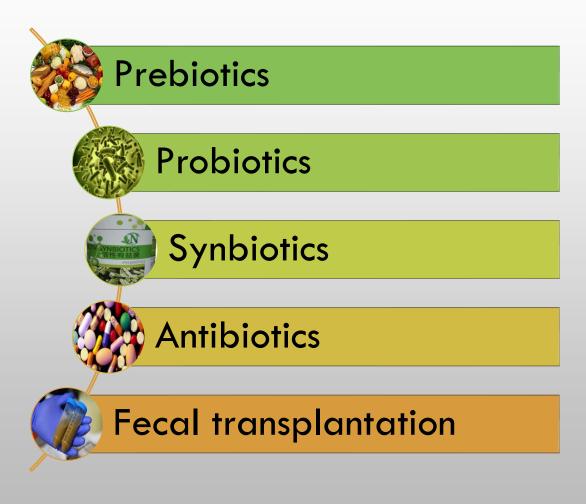
Human cohorte with cardiometabelic diease



ZOOM SUR LES MODULATEURS DU MICROBIOTE INTESTINAL



Strategies to Modify Gut Microbiota



LES PRÉBIOTIQUES

- Ce sont des éléments non digestibles par l'organisme dont la fermentation modifie la composition ou l'activité du microbiote intestinal.
- Le prébiotique peut être un aliment, un ingrédient ou un complément alimentaire. A titre d'exemple, les <u>fibres alimentaires</u> sont d'excellents prébiotiques. On les retrouve en grandes quantités dans les fruits, les légumes et les légumineuses.



Les prébiotiques sont déjà dans vos assiettes!

"Oignon, ail, poireau, asperge, blé, riz, avoine, banane, salsifis, racine de chicorée ou encore cœur d'artichaut fermentent dans le gros intestin pour assurer votre santé."

> Gut Microbes. 2023 Jan-Dec;15(1):2161271. doi: 10.1080/19490976.2022.2161271.

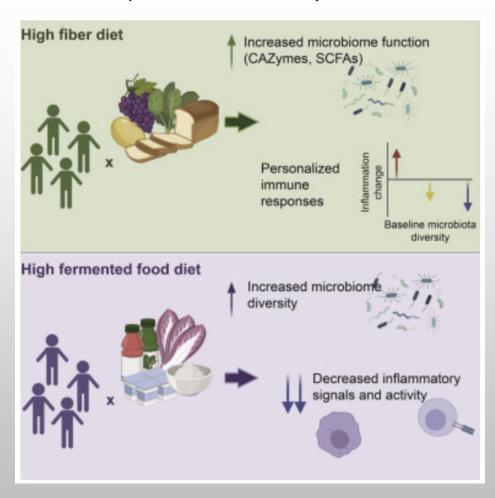
Host metabolic benefits of prebiotic exopolysaccharides produced by *Leuconostoc* mesenteroides

Junki Miyamoto 1 2 , Hidenori Shimizu 2 3 , Keiko Hisa 2 3 , Chiaki Matsuzaki 4 , Shinsuke Inuki 2 5 , Yuna Ando 6 , Akari Nishida 7 , Ayano Izumi 7 , Mayu Yamano 7 , Chihiro Ushiroda 1 8 , Junichiro Irie 2 9 , Takane Katayama 10 , Hiroaki Ohno 2 5 , Hiroshi Itoh 2 9 , Kenji Yamamoto 11 , Ikuo Kimura 1 2 6 7

UNE NOTE DE PLAISIR (OU PAS ..)

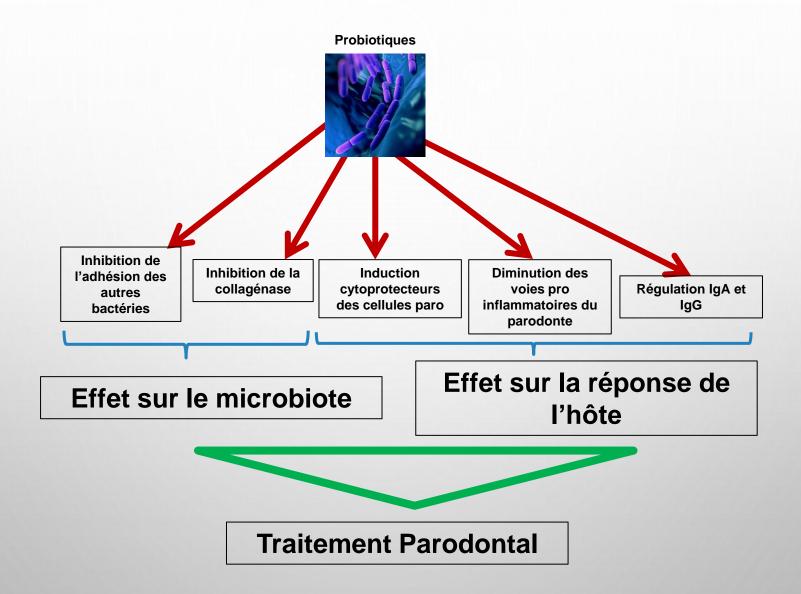






Le régime alimentaire à **haute fermentation** a régulièrement augmenté la diversité du microbiote et diminué les marqueurs inflammatoires.

MÉCANISMES D'ACTION PROBIOTIQUES CAVITÉ ORALE



QUELS PRODUITS SUR LE MARCHÉ?



Pastilles
L. paracasei/ VitC et D



Pastilles et gel L. brevis et L. plantarum



Lactobacillus reuteri

- ·Lactobacillus acidophilus
- ·Lactobacillus rhamnosus
- ·Lactobacillus salivarius
- ·Lactobacillus reuteri
- ·Bifidobacterium bifidum



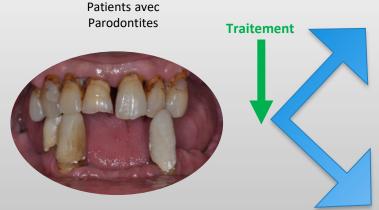
- L. Rhamnosus
- L. salivarius,
- L. reuteri
- B. longum



L. reuteri: anti-parodontite?

Associé au débridement radiculaire





L.Reuteri 3 semaines

Placebo

Suivi de 1 an:
Paramètres paro
Paramètres Inflammation

L. reuteri inhibiteurs sur certaines bactéries parodontales Gram-

A actinomycetemomitans,
Porphyromonas gingivalis, Fusobacterium nucleatum et
Tannerela forsythia

L. reuteri : anti-parodontite?



	L. reuteri		Placebo	
Parameter	Day 0	Day 360	Day 0	Day 360
PI	2.25 ± 0.25	0.76 ± 0.24	2.23 ± 0.24	1.43 ± 0.26
GI	2.15 ± 0.11	0.73 ± 0.28	2.11 ± 0.28	1.73 ± 0.31
BOP (%)	88.90 ± 7.66	11.60 ± 4.35	88.65 ± 4.11	19.00 ± 5.42
PD (mm)	5.85 ± 0.54	4.15 ± 0.44	5.57 ± 0.39	5.01 ± 0.40
PD ≥5 mm (sites)	6.35 ± 0.48	4.57 ± 0.31	6.42 ± 0.53	5.82 ± 0.51
Attachment gain (mm)		1.39 ± 0.0.26		0.43 ± 0.24
GCF volume (μL)	0.54 ± 0.22	0.50 ± 0.19	0.59 ± 0.36	0.55 ± 0.33
MMP-8 (ng/mL)	35.91 ± 5.97	31.51 ± 5.86	35.52 ± 5.80	32.19 ± 6.15
TIMP-I (ng/mL)	0.43 ± 0.03	0.41 ± 0.03	0.41 ± 0.03	0.40 ± 0.02

LES PROBIOTIQUES

= Micro-organismes vivants, les probiotiques exercent des effets positifs sur la santé s'ils sont ingérés en quantité suffisante. Au-delà de leurs effets nutritionnels traditionnels, ils apportent un complément de bactéries bénéfiques pour le microbiote intestinal



- Tolérance parfaite par l'organisme
- Capacité à résister à l'environnement de notre tractus digestif (acidité gastrique et sels biliaires notamment)
- Propriétés anti-microbiennes et immuno-stimulantes





LES PROBIOTIQUES INTÉRÊT ET IDÉES REÇUES

- **EFFETS PROUVÉS:**
- AMÉLIORATION DU TRANSIT INTESTINAL
- DIMINUTION FRÉQUENCES DES DIARRHÉES
- AMÉLIORATION DES COLOPATHIES.



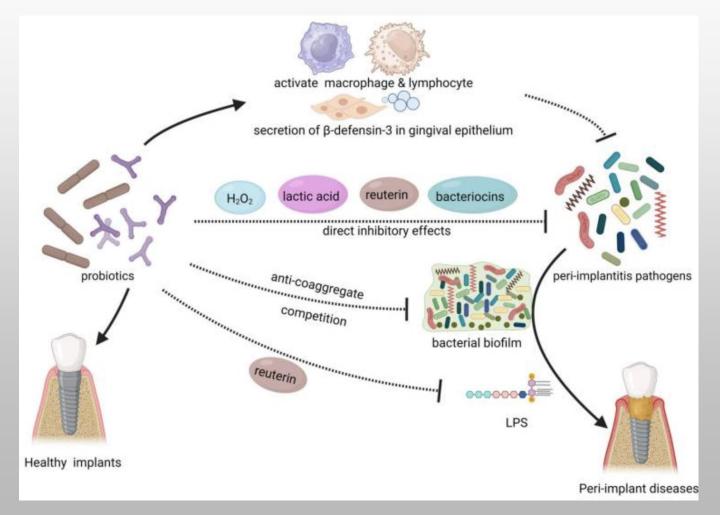
ATTENTION: LES YAOURTS EN CAS D'ANTIBIOTHÉRAPIE, UNE FAUSSE BONNE IDÉE:

Les yaourts contiennent en effet des probiotiques : lactobacillus bulgaricus et streptococcus thermophilus Cependant ces probiotiques ont surtout des propriétés sur la digestion du lactose.

NB : RECOMMANDATION PROBIOTIQUES MICRO-ENCAPSULÉ AFIN QUE LA TOTALITÉ DES MICRO-ORGANISMES PARVIENNENT VIVANT DANS L'INTESTIN.

Role of probiotics as bacteriotherapy in dentistry

Probiotics and Implants



Probiotics and Periodontitis

Probiotics for periodontal health-Current molecular findings.

Nguyen T, Brody H, Radaic A, Kapila Y.

Periodontol 2000. 2021 Oct;87(1):254-267. doi: 10.1111/prd.12382.

PMID: 34463979 Free PMC article. Review.



Int J Mol Sci. 2023 Jan; 24(2): 1084.

Published online 2023 Jan 6. doi: 10.3390/ijms24021084

PMCID: PMC9867370

PMID: <u>36674600</u>

A Reciprocal Link between Oral, Gut Microbiota during Periodontitis: The Potential Role of Probiotics in Reducing Dysbiosis-Induced Inflammation

Mattia Di Stefano, ¹ Simona Santonocito, ¹ Alessandro Polizzi, ¹ Antonino Lo Giudice, ¹ Alessandra Romano, ¹ Marco Mascitti, ⁴,

Review

> Nutrients. 2022 Feb 28;14(5):1036. doi: 10.3390/nu14051036.

The Clinical, Microbiological, and Immunological Effects of Probiotic Supplementation on Prevention and Treatment of Periodontal Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis

Zohre Gheisary ¹, Razi Mahmood ¹, Aparna Harri Shivanantham ¹, Juxin Liu ², Jessica R L Lieffers ³, Petros Papagerakis ⁴, Silvana Papagerakis ¹

ANTIBIOTIQUE VERSUS PROBIOTIQUE





Selon l'OMS, les probiotiques sont des « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrées en quantités adéquates confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte .

LES ANTIBIOTIQUES

ANTIBIOTICS AND OBESITY







ANTIBIOTIQUES + PROBIOTIQUES = SOLUTION ?

Probiotics for the prevention of **antibiotic**-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis.

Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E, Hespe C, Levett K.

BMJ Open. 2021 Aug 12;11(8):e043054. doi: 10.1136/bmjopen-2020-043054.

PMID: 34385227 Free PMC article.

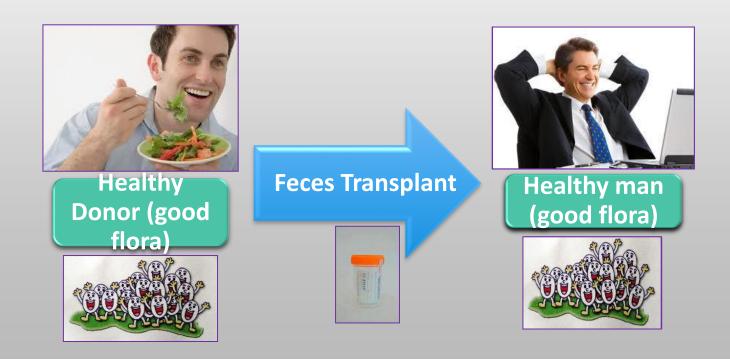
Un traitement antibiotique prolongé modifie le microbiote intestinal, en augmentant l'activité de ses enzymes, et en favorisant une absorption plus déséquilibrée et rapide des hydrates de carbone, ce qui peut provoquer l'obésité, des troubles alimentaires, voire du diabète.



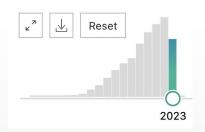
LA BACTÉRIOTHÉRAPIE FÉCALE



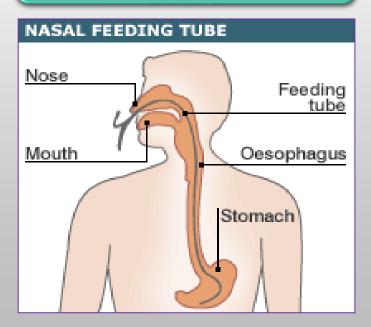
Origine: Médecine chinoise du IVe siècle



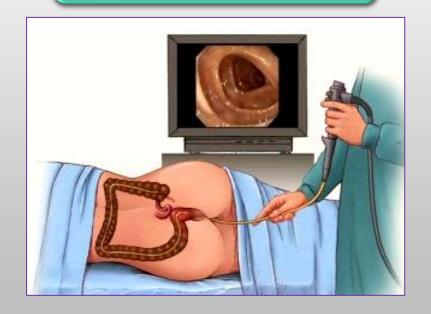
GUT MICROBIOTA: THE FECAL BACTERIOTHERAPY



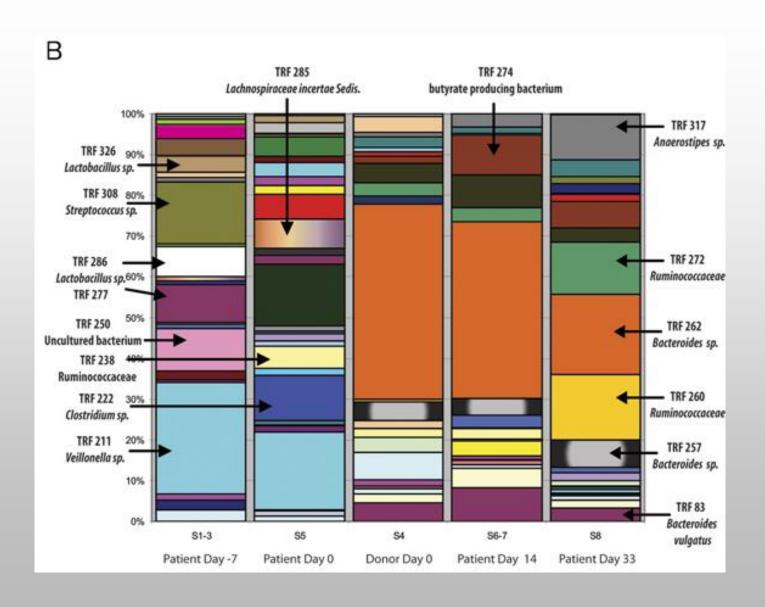
Naso-gastric tube



Colonoscopy



FECAL THERAPY-INDUCED GUT MICROBIOTA CHANGES



Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease.

Boicean A, Birlutiu V, Ichim C, Anderco P, Birsan S.

Biomedicines. 2023 Mar 27;11(4):1016. doi: 10.3390/biomedicines11041016.

PMID: 37189634 Free PMC article. Review.

Fecal Microbiota Transplantation as a Cancer Therapeutic.

Stoff R, Wolf Y, Boursi B.

Cancer J. 2023 Mar-Apr 01;29(2):102-108. doi: 10.1097/PPO.000000000000651.

PMID: 36957981 Review.

Fecal microbiota transplantation: Emerging applications in autoimmune diseases.

Yang R, Chen Z, Cai J.

J Autoimmun. 2023 Apr 26:103038. doi: 10.1016/j.jaut.2023.103038. Online ahead of print.

PMID: 37117118 Free article. Review.

The Role of **Fecal Microbiota Transplantation** in the Treatment of Neurodegenerative Diseases: A Review.

Matheson JT, Holsinger RMD.

Int J Mol Sci. 2023 Jan 5;24(2):1001. doi: 10.3390/ijms24021001.

PMID: 36674517 Free PMC article. Review.

Nouvelles Stratégies



La salive comme nouveau fluide biologique majeur : Potentiel diagnostique ++



 Identifier les candidats bactériens et immunitaires



Changer vers une médecine personnalisée : Etude du microbiote

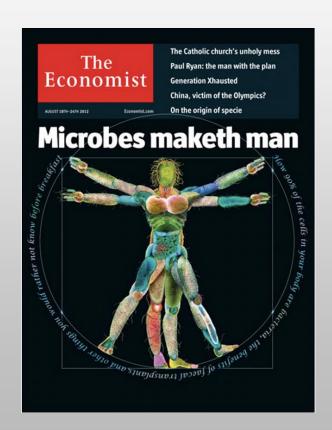
SALIVARY DIAGNOSTICS

« Oral fluid (saliva) is a perfect medium to be explored for health and disease surveillance »

- David T Wong -

CONCLUSIONS (1/2)

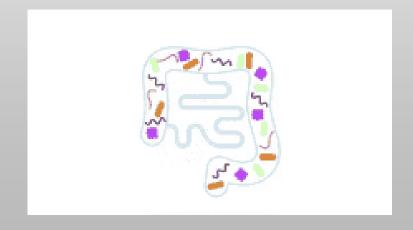
- Homme + microbes = « super organisme »
- Découverte « récente » du rôle du microbiote
 - Grâce aux avancées du séquençage
- Modulation héréditaire, environnementale et bien sur alimentaire du microbiote
- Un pas de plus vers une médecine personnalisée
- Le microbiote comme signature d'une maladie
 - Notion de « biomarqueurs »
 - Pertinence de l'analyse de fluide biologique nouveau?



CONCLUSIONS (2/2)

- Les microbiotes jouent des rôles dans divers processus physiologiques et pathologiques
 - La digestion
 - La réponse immunitaire,
 - Le diabète, la maladie de crohn, la dermatite, le parodontite,.....

- Comment peut-on moduler le microbiote ?
 - Ingestion de pre- et de pro-biotiques
 - Vaccination
 - Transplantation fécale
 - Approches pharmacologiques...



THANK YOU FOR YOUR ATTENTION



PROTEGEZ VOTRE MICROBIOTE C'EST VOUS PROTÉGEZ VOUS !!





