

# Archaea, méthane et physiologie intestinale

Nicolas BENECH

Hôpital de la Croix-Rousse



# CRCL - Un test positif au méthane... dans un contexte de constipation



## Test au glucose (Recherche d'une pullulation microbienne)

Méthode d'analyse : Quintron Breath Tracker \*\*\*

### Signes cliniques

Transit irrégulier, tendance à la constipation

Dose administrée (g) 75

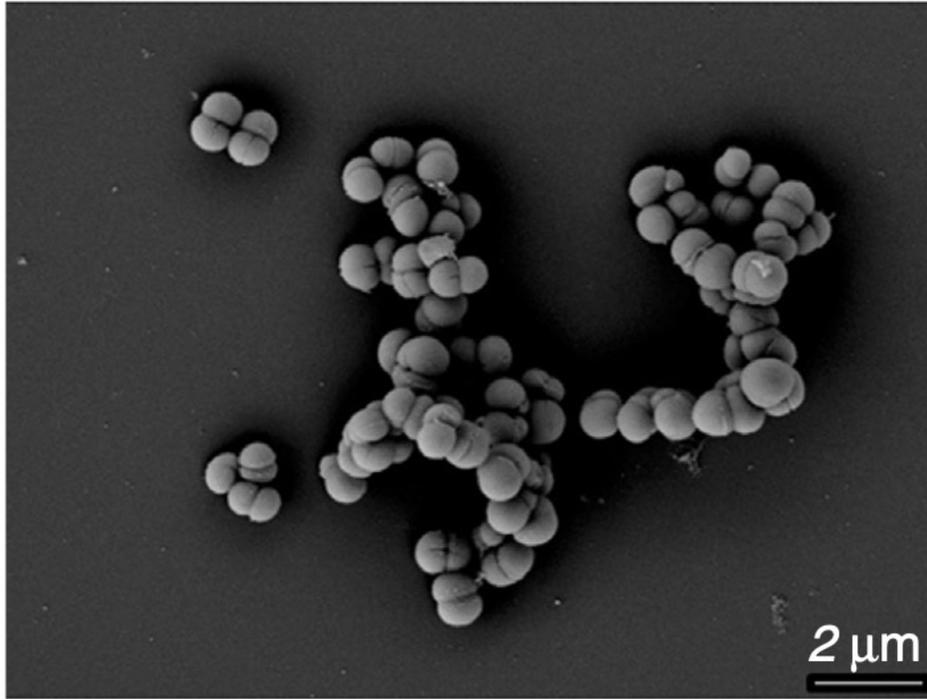
Air expiré - Echantillon N° : 023172846201 du 03/11/23 à 08:00

	Mesure d'hydrogène dans l'air expiré en ppm	Mesure du méthane dans l'air expiré en ppm
T -10 (min.)	2	26
T 00 (min.)	2	32
T 15 (min.)	3	60
T 30 (min.)	2	45
T 45 (min.)	2	45
T 60 (min.)	3	39
T 75 (min.)	2	40
T 90 (min.)	3	37
T 105 (min.)	2	29
T 120 (min.)	2	32
Valeurs basales en gaz	Conformes	Augmentées, signification clinique incertaine
Augmentation maximale en gaz par rapport à la valeurs basale (en ppm)	1	31

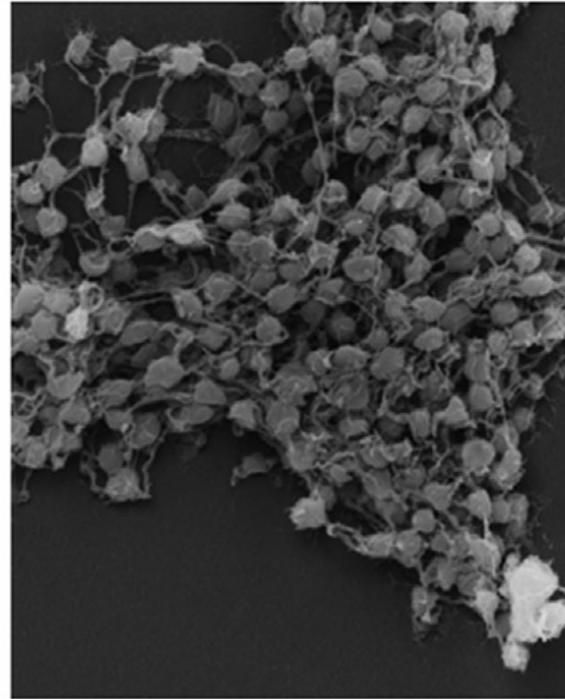
## D'où vient le méthane ?



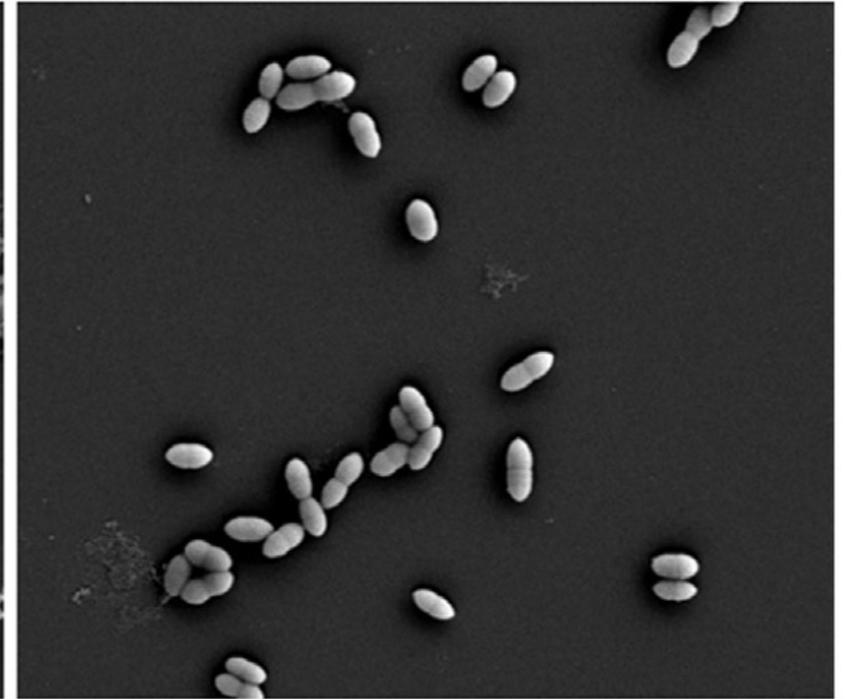
# CRCL - Les Archaea, seules productrices de méthane au niveau intestinal



*M. stadtmanae*

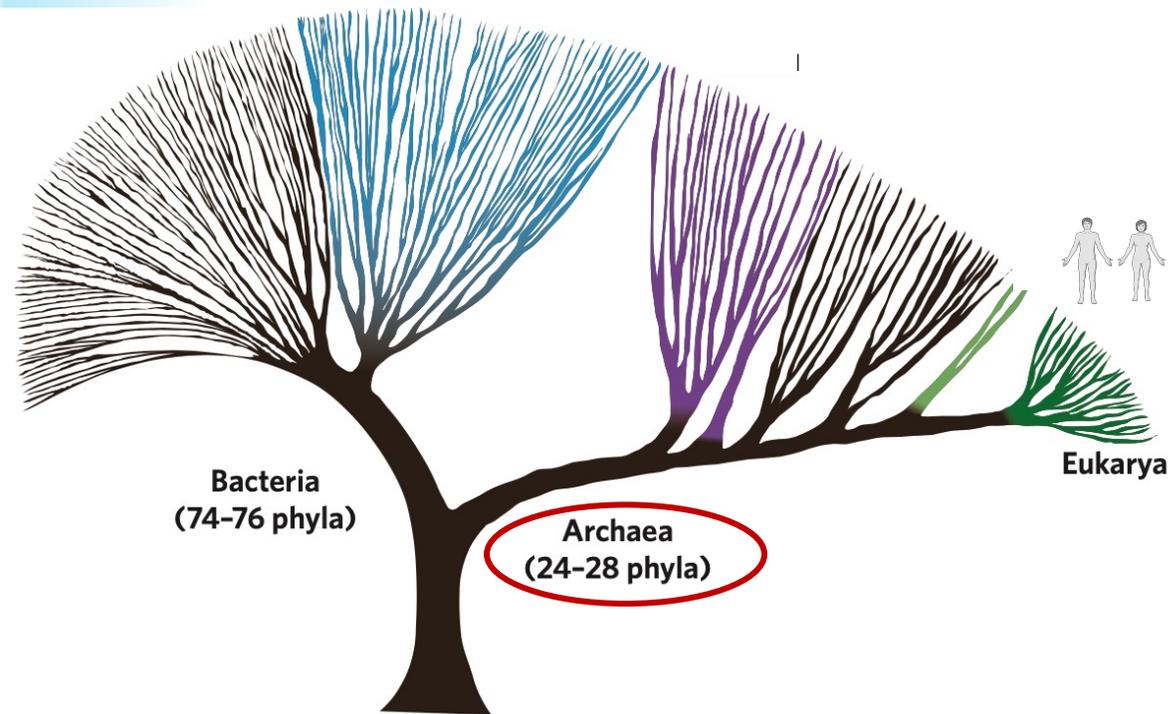


*M. luminyensis*



*M. smithii*

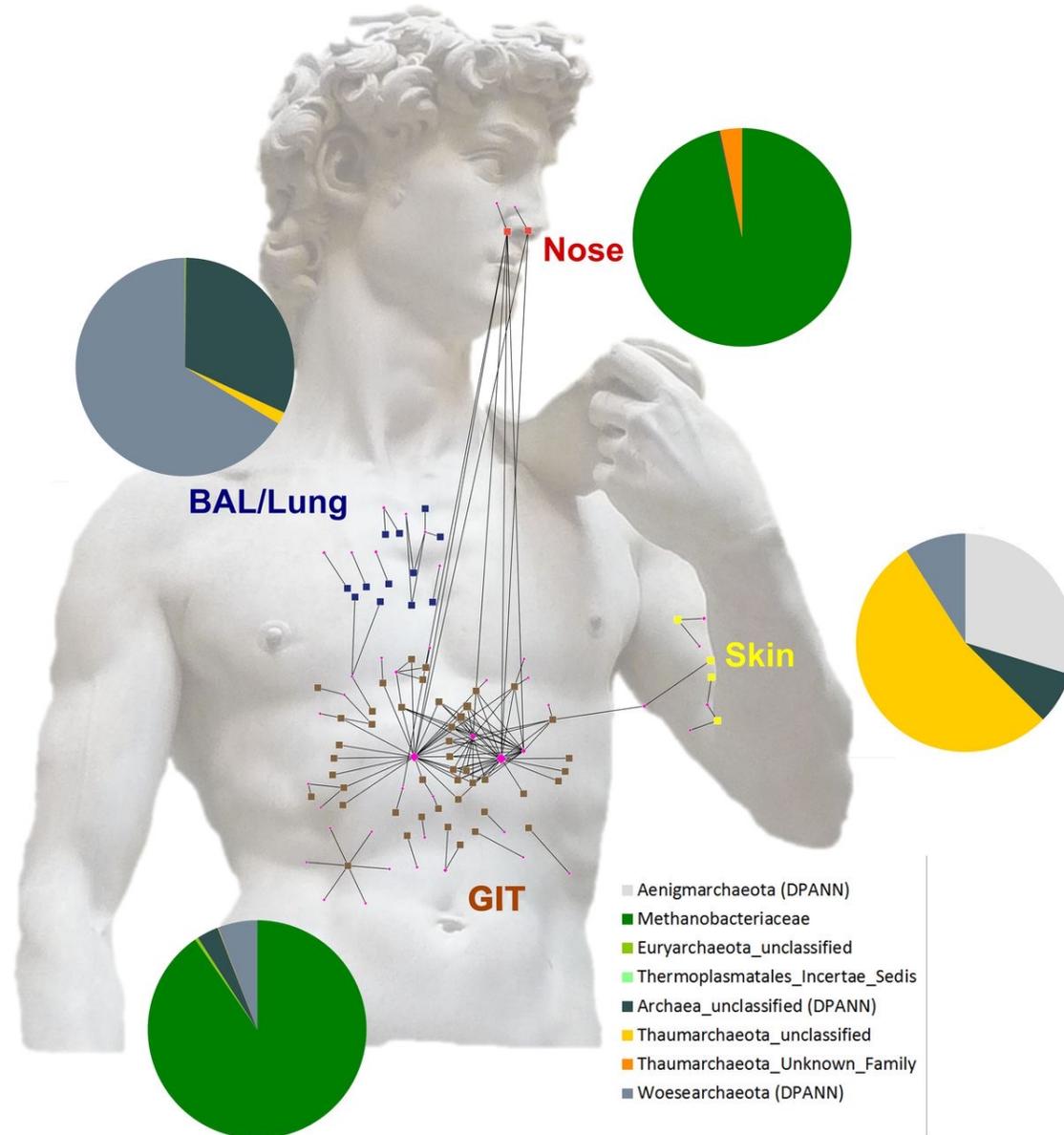
# CRCL - Place des Archaea dans le vivant : entre bactéries et eucaryotes



Anaérobies  
Non pathogènes

Caractéristiques	Bacteria	Archaea	Eukaryotes
Noyau	Non	Non	Oui
Type de Ribosome	70S	70S	80S
Histone	Non	Oui	Oui
Type de DNA-pol	Bactérienne	Eukaryote	Eukaryote
LPS / Peptidoglycan	Oui	Non (pour la plupart)	Non
Méthanogénèse	Non	Oui	Non

# CRCL - Des Archaea au sein de chacun de nos microbiotes



# CRCL - Les Archaea: présentes chez ~tous mais en abondance variable



Lyon 1

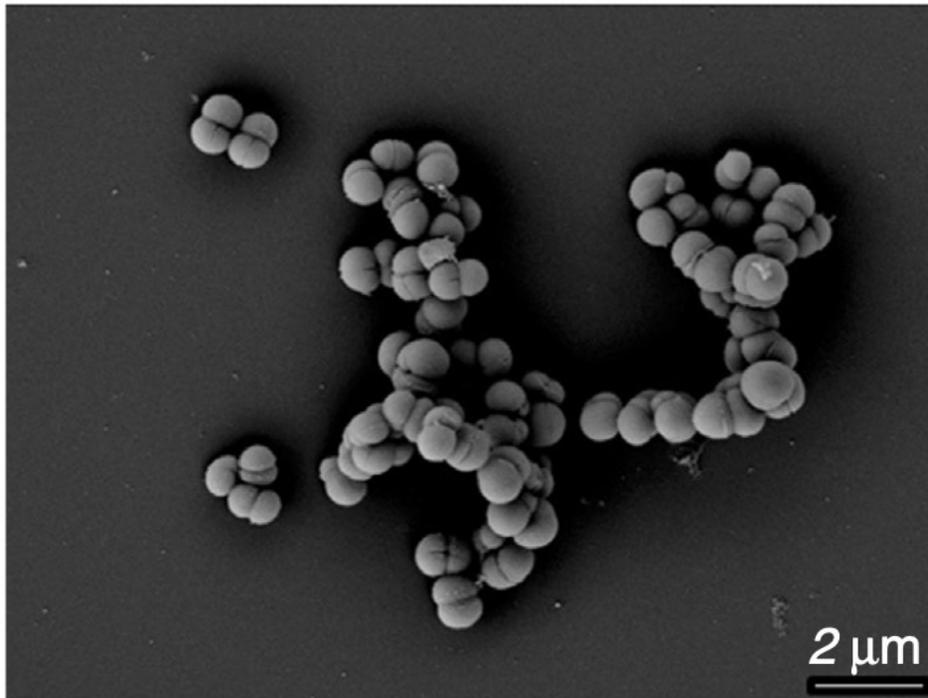


## Prévalence chez l'Homme

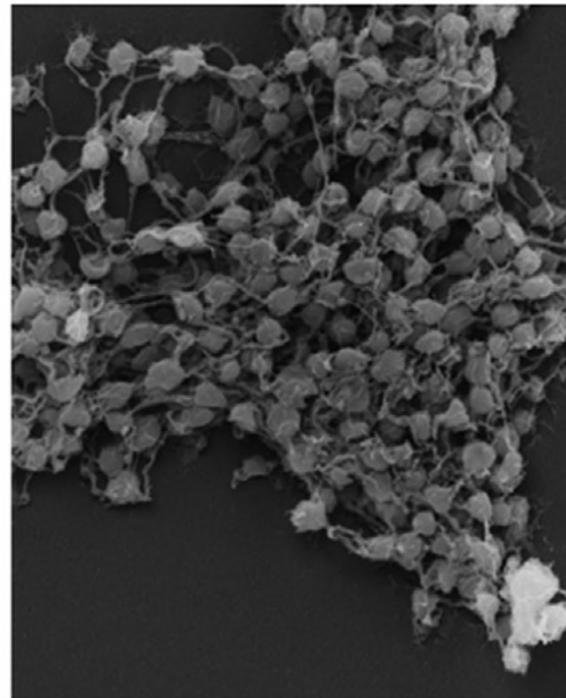
18.09%

< 7%

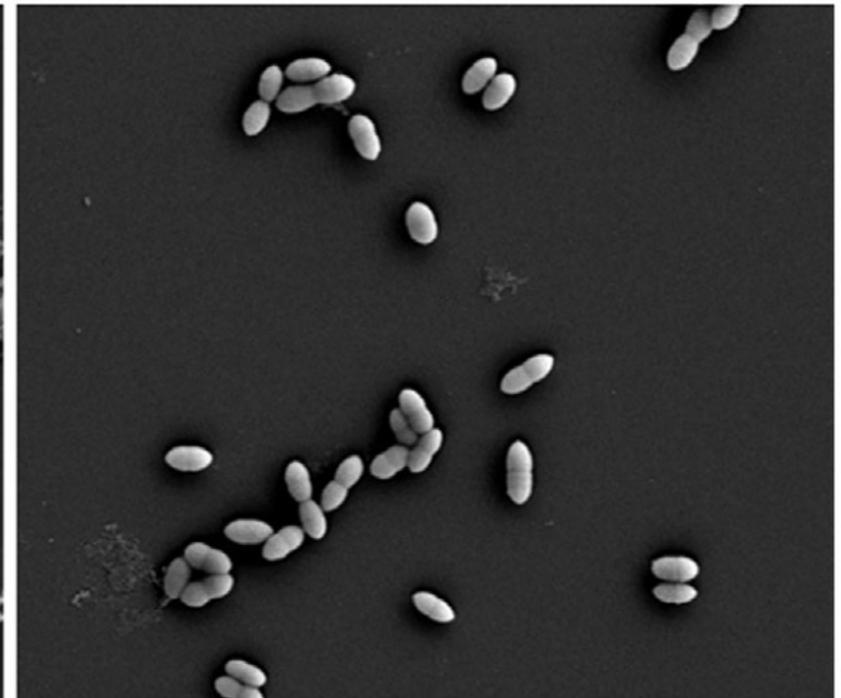
~90%



*M. stadtmanae*



*M. luminyensis*



*M. smithii*

## Abondance relative au sein du microbiote

0.028%

0.043 à 0.0145%

0.002 à 2%

# CRCL. L'abondance de *Methanobrevibacter smithii* est corrélée à la production de méthane

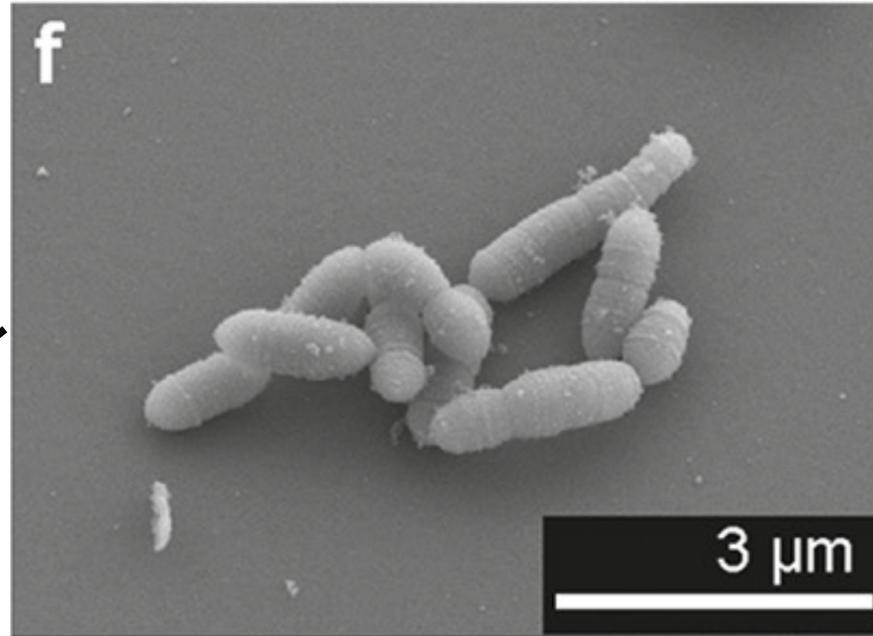


~20% des européens

80% des européens

## Patients Archaea +

- 2% de *M. smithii*
- **Producteurs de méthane  $\geq 5$ ppm**



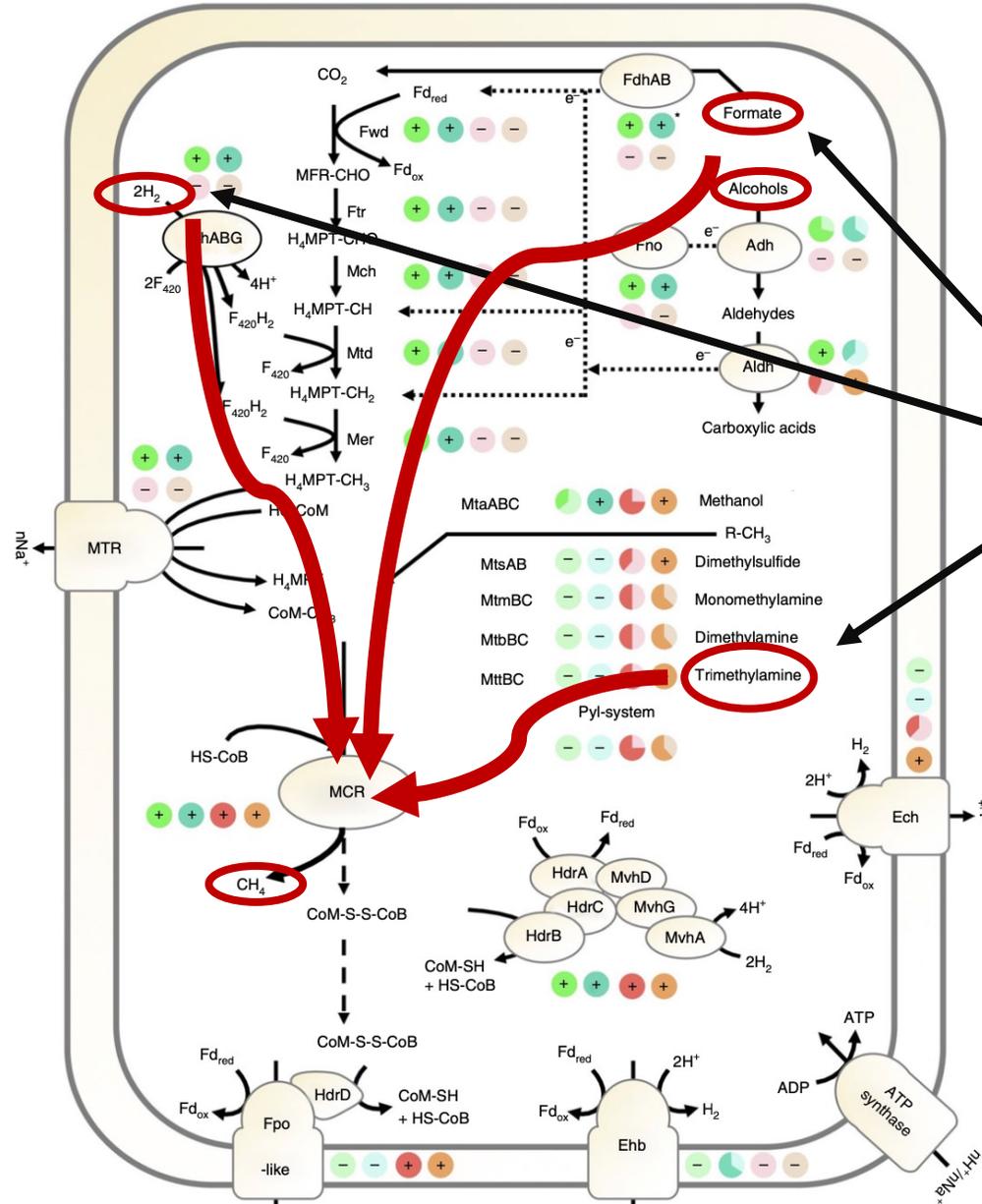
## Patients Archaea -

- 0.02% de *M. smithii*
- **Pas de production de méthane  $< 5$ ppm**

# CRCL - Métabolisme du méthane au sein des Archaea

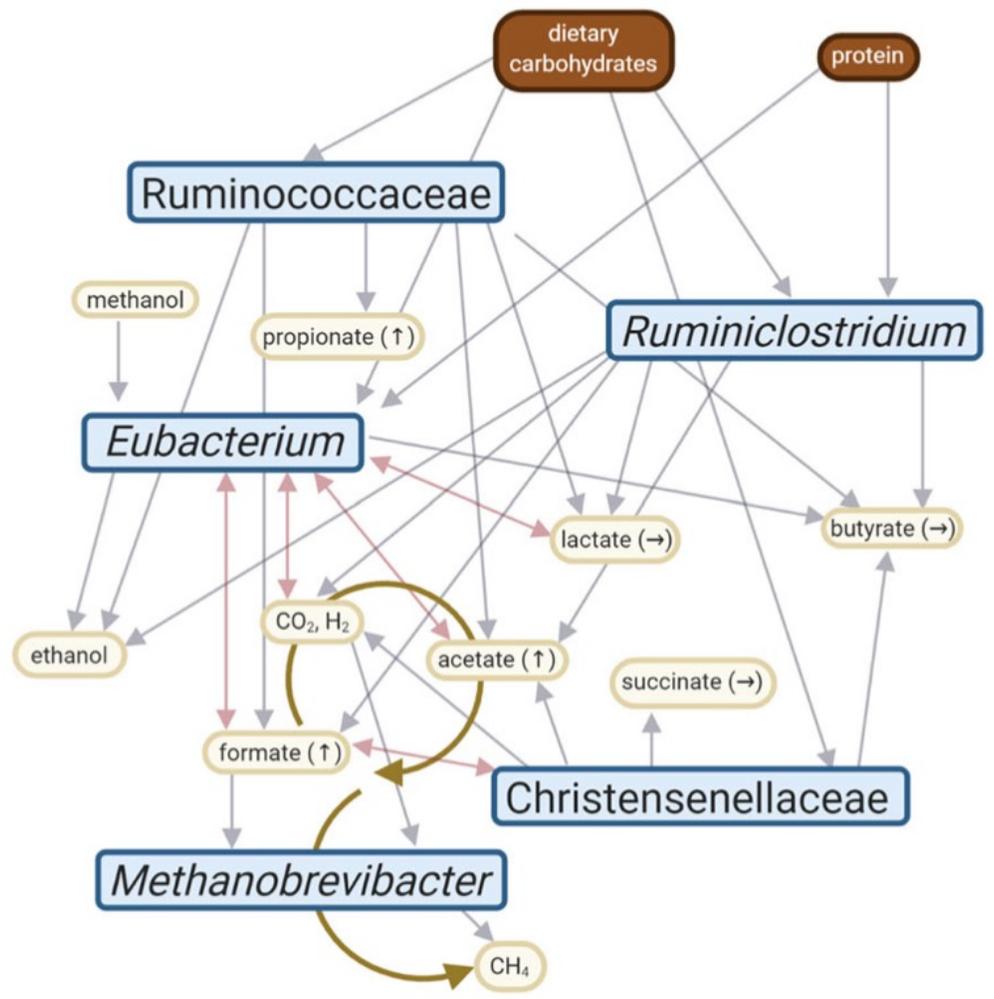
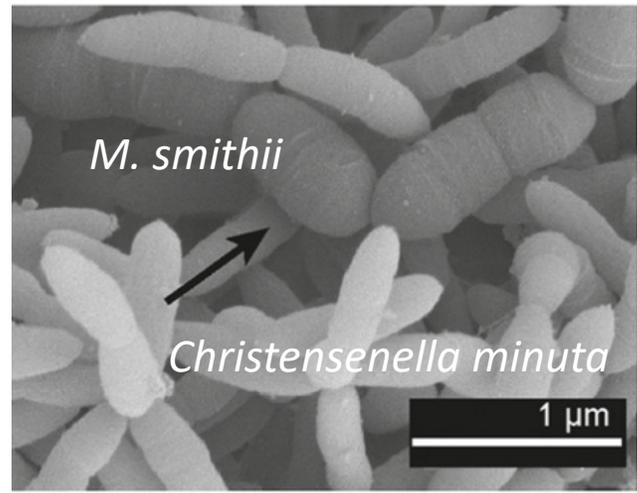
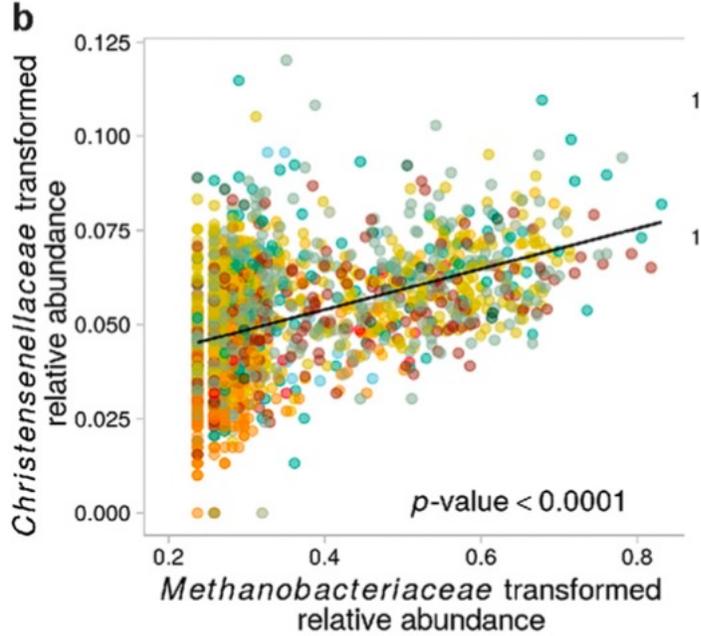


4



Produits du métabolisme bactérien

# Les Archaea interagissent étroitement avec les bactéries productrices d'Acides Gras à Chaîne Courte

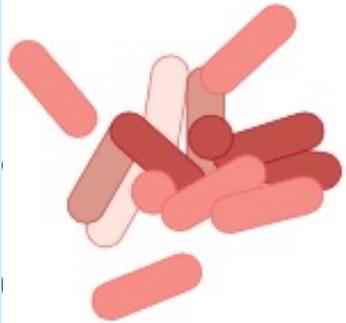


# CRCL - Les Archaea, un intermédiaire métabolique entre bactéries et hôte

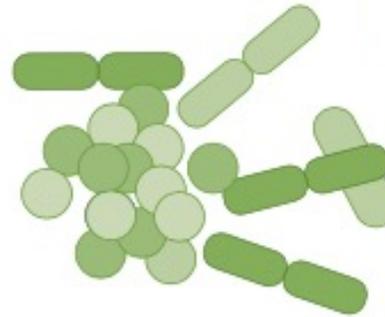


Substrats pour la  
méthanogenèse  
AGCC/ CO<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>

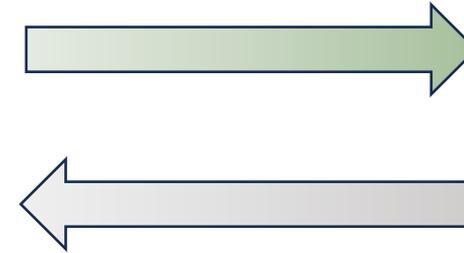
Dépletion du TMA  
Hydrolase des acides biliaires  
Formation de biofilm



Bacteriome



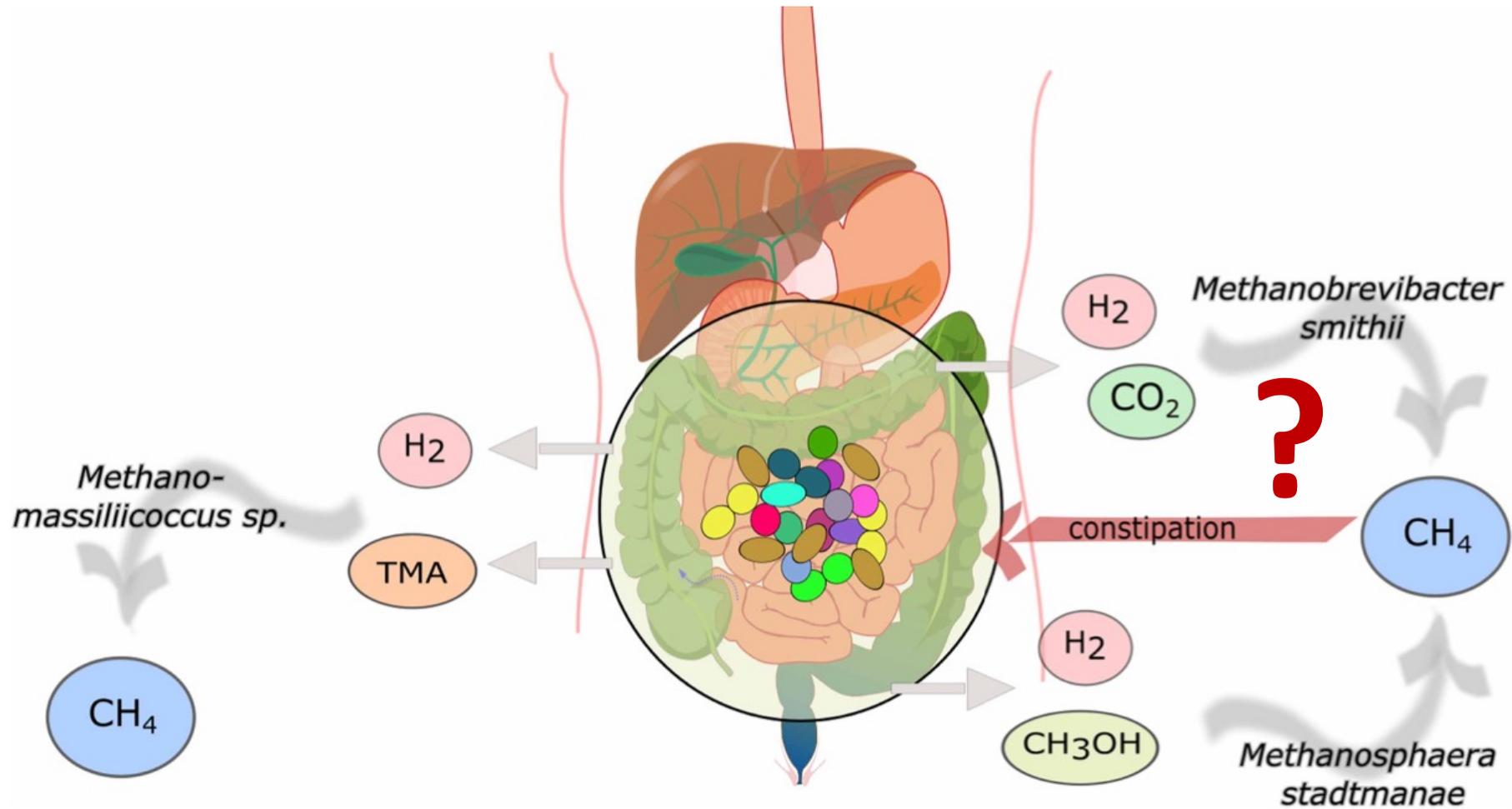
Archaeome



Consommation d'H<sub>2</sub>  
Création d'une niche écologique  
favorable

Création d'une niche écologique  
favorable

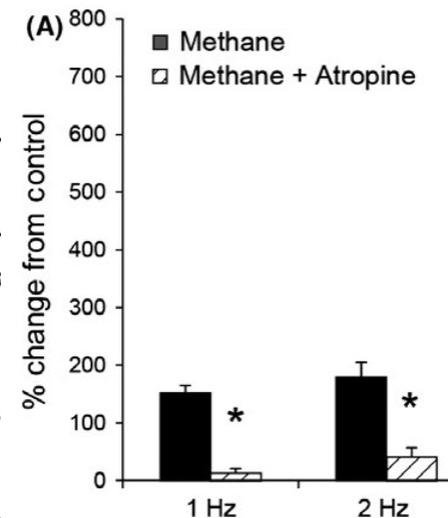
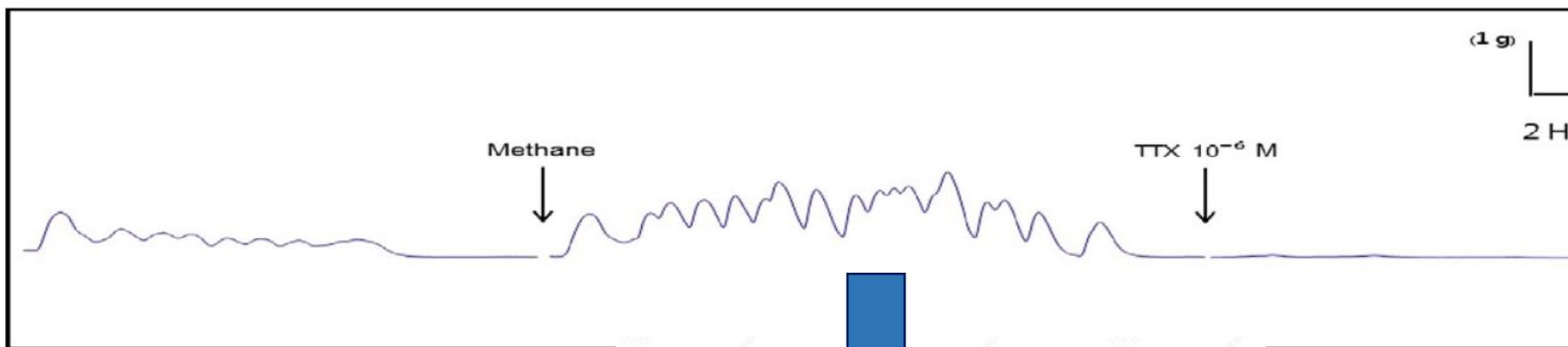
# CRCL - Quel rôle du CH<sub>4</sub> dans la physiologie intestinale ?



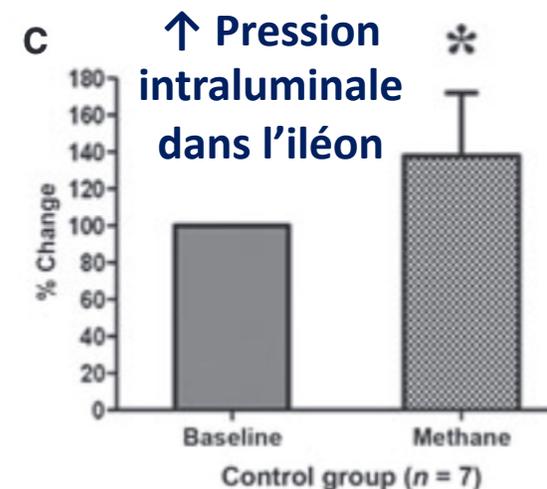
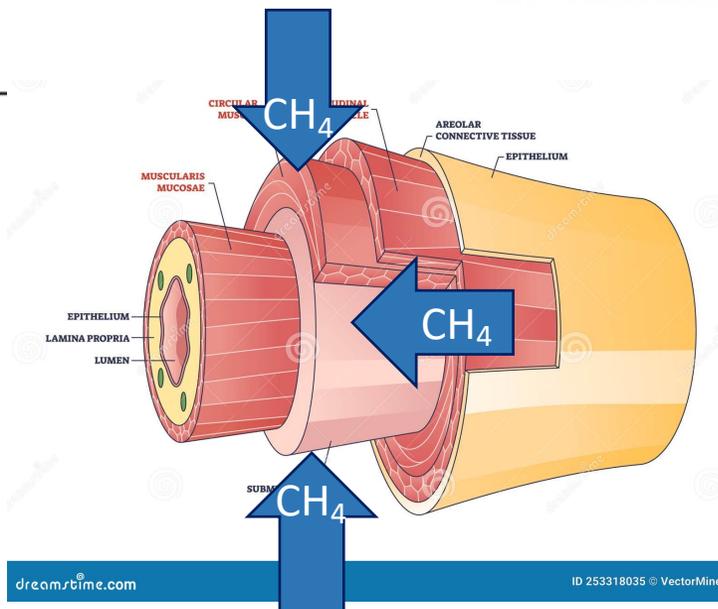
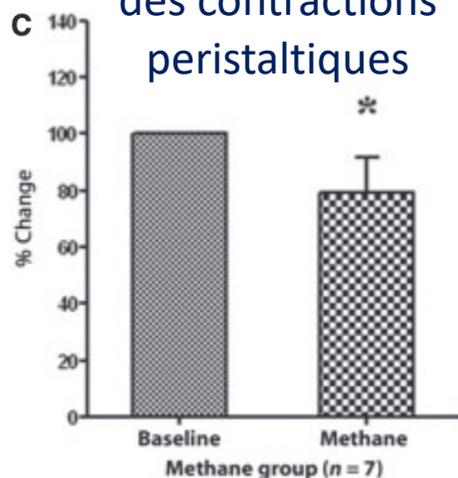
# CRCL - Effet du méthane sur la motricité digestive



- Augmentation de la contractilité des fibres de la couche musculaire lisse circulaire de l'iléon



↓ Vitesse de propagation des contractions peristaltiques

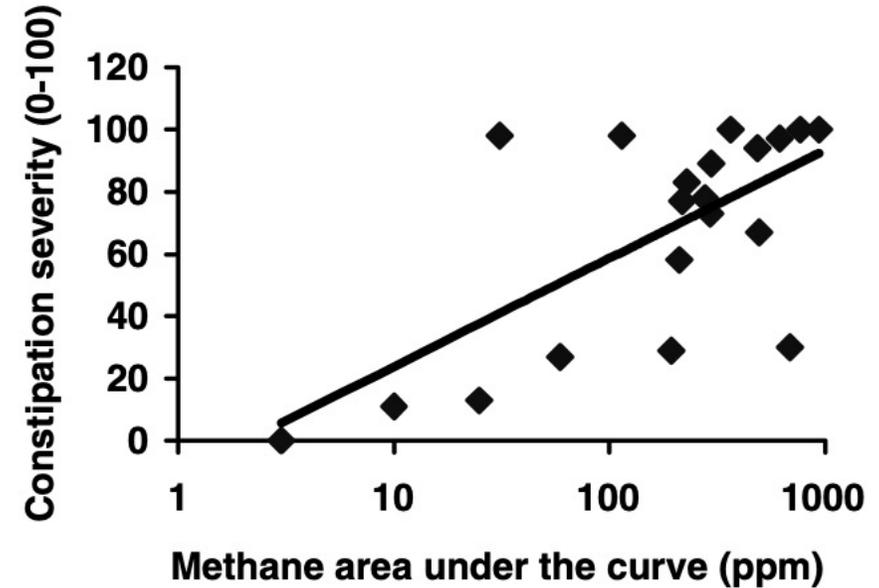
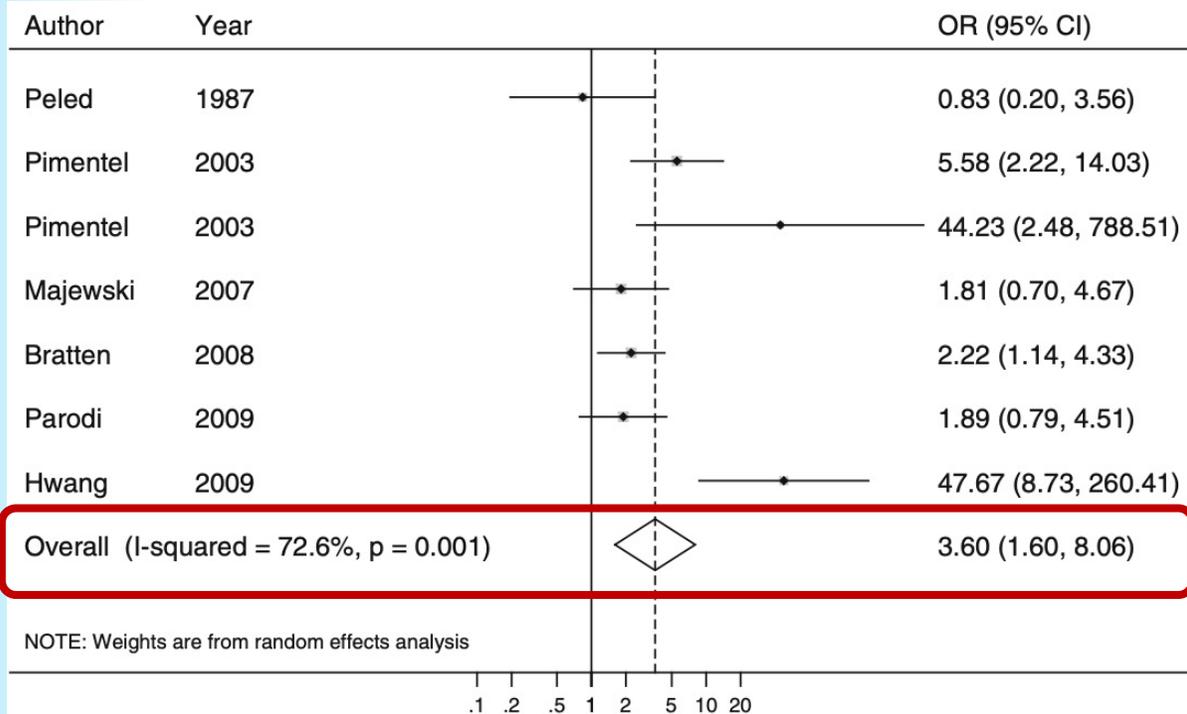


# CRCL - Association entre la production de méthane et le SII - C



## Meta-analysis

1277 sujets; 319 CH<sub>4</sub><sup>+</sup> vs 958 CH<sub>4</sub><sup>-</sup>



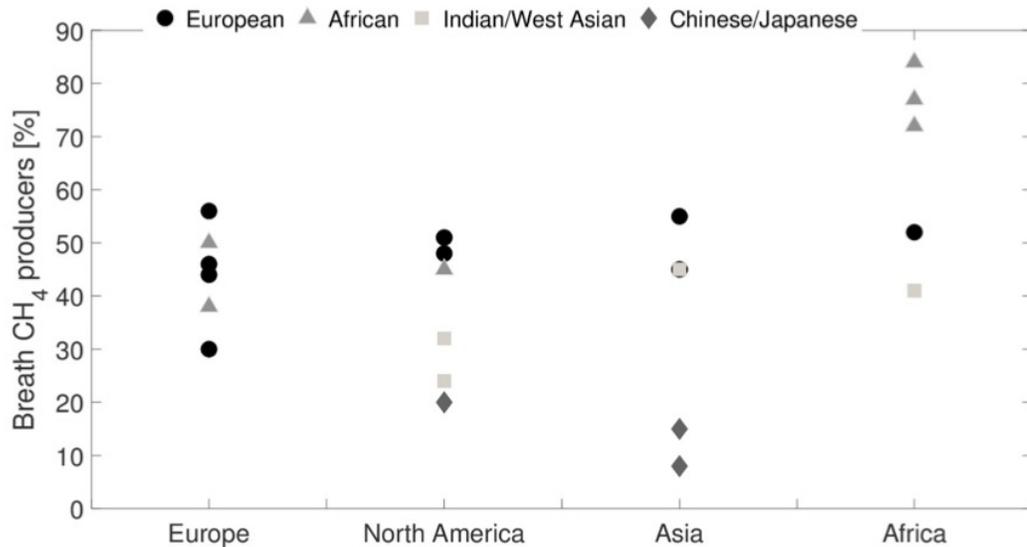
Home > Digestive Diseases and Sciences > Article

***Methanobrevibacter smithii* Is the Predominant Methanogen in Patients with Constipation-Predominant IBS and Methane on Breath**

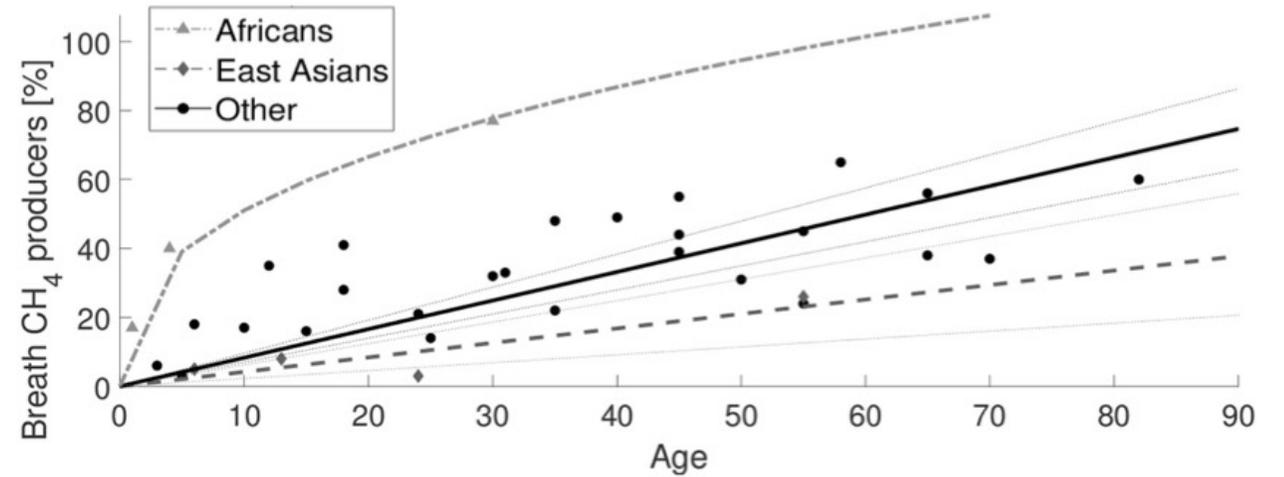
# CRCL - Facteurs épidémiologiques associés à la production de méthane



## Mode/Lieu de vie

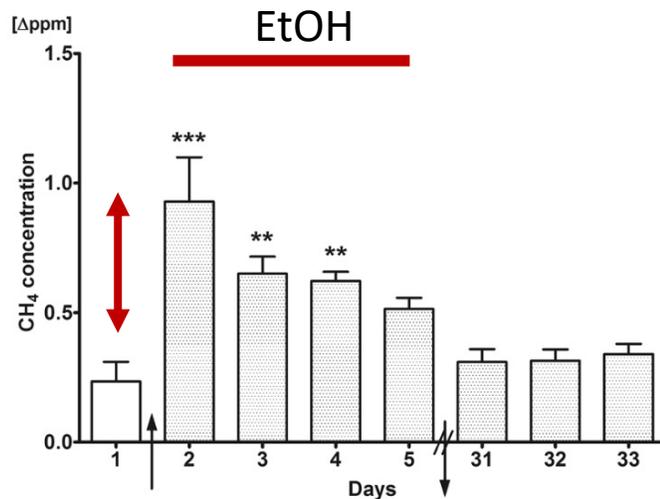


## Age

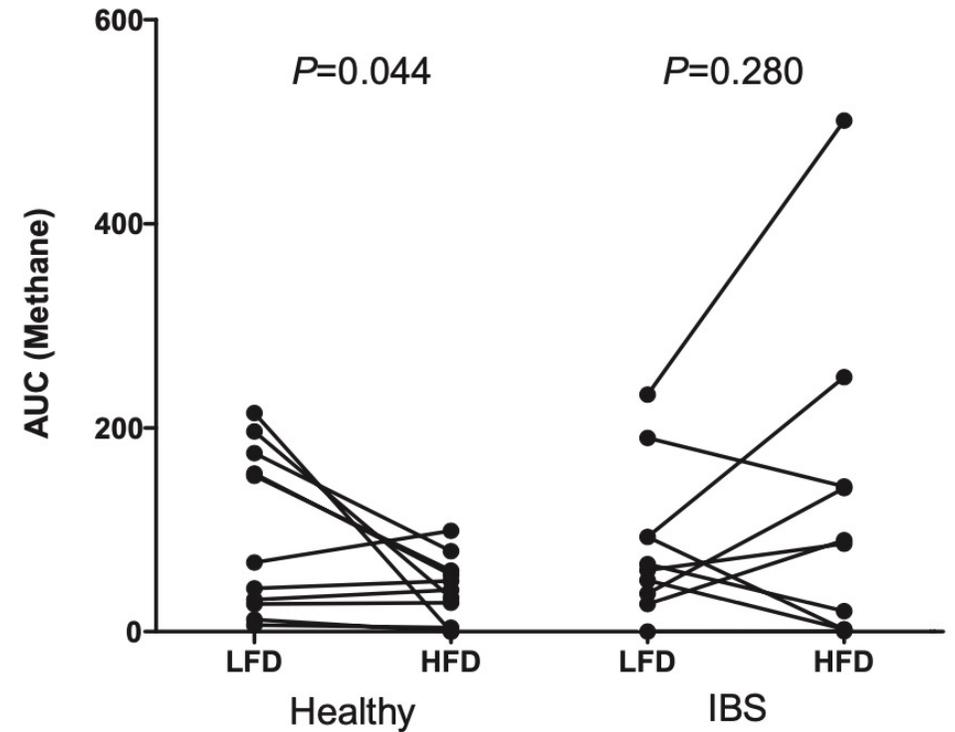


Sex Ratio F/M ~1.1 – 1.8

## La consommation d'OH



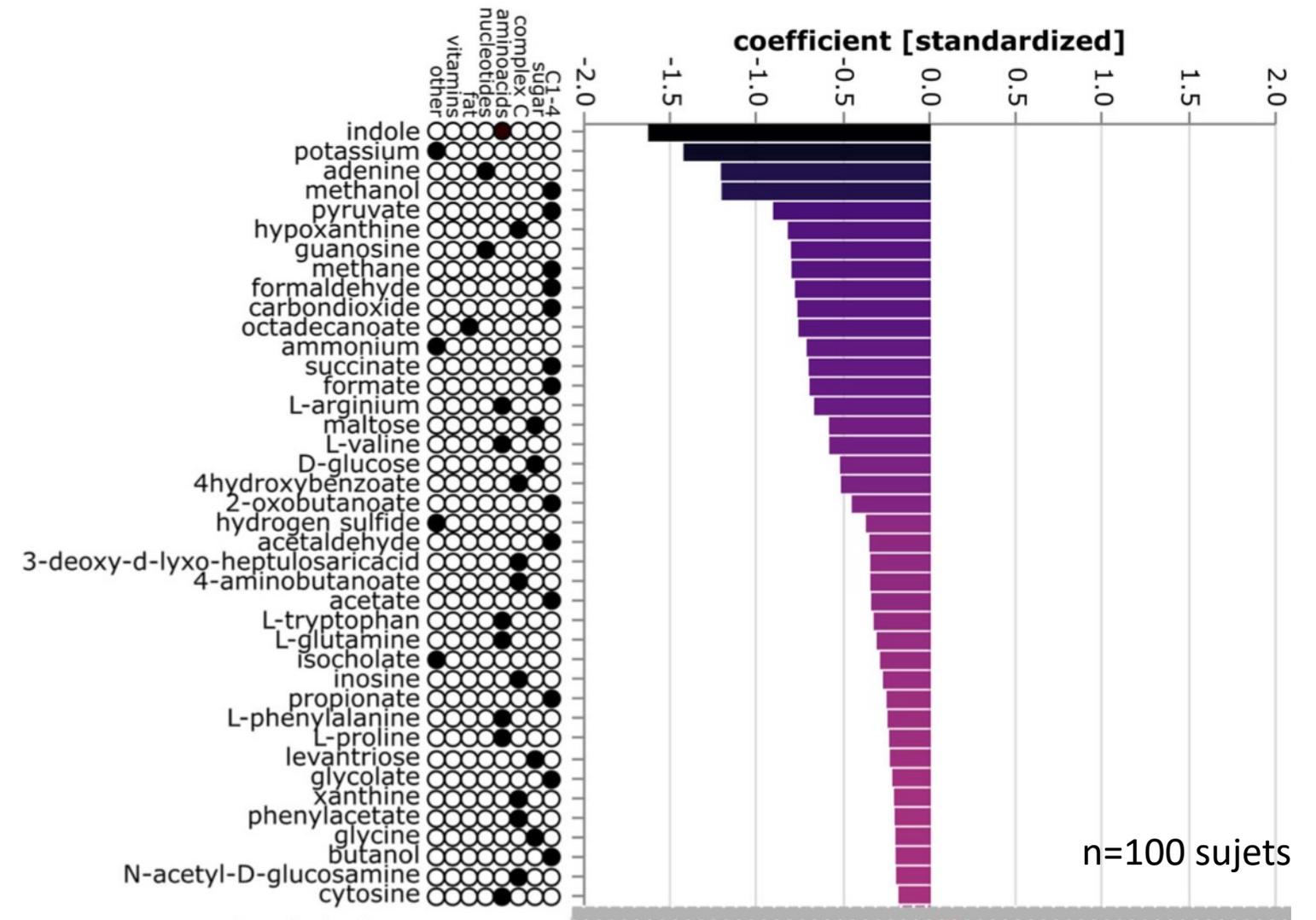
## La consommation de FODMAP ?



# La production d'AGCC est corrélée à l'émission de méthane chez l'Homme

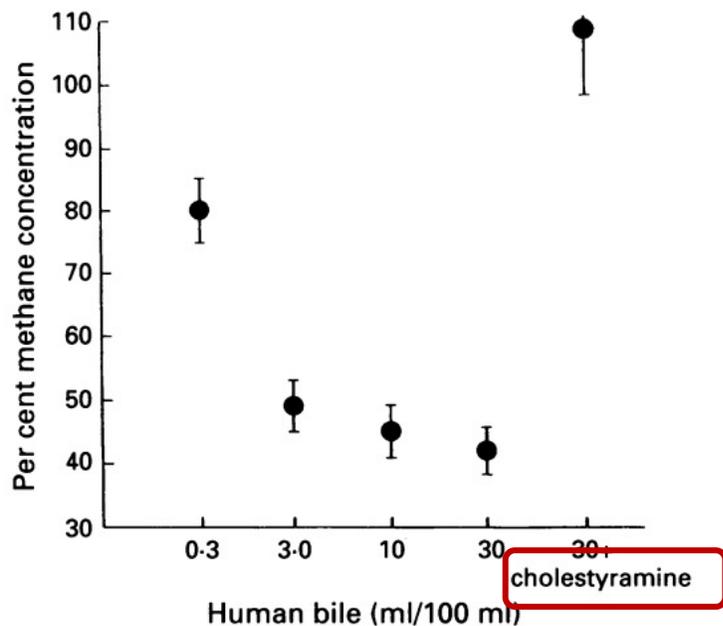


- Formate
  - Acetate
  - Propionate
- mais aussi...*
- Indole
  - methanol



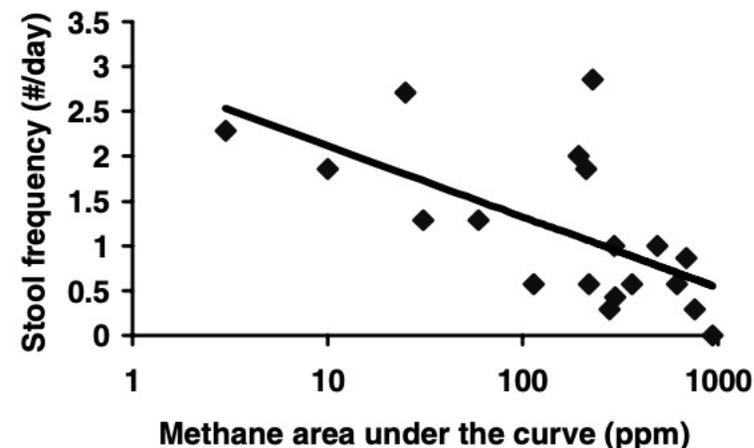


## Les acides biliaires



Effet de l'application de bile sur la production de CH<sub>4</sub> d'une culture fécale anaérobie;  
Florin & Woods, Gut, 1995

## La vitesse du transit

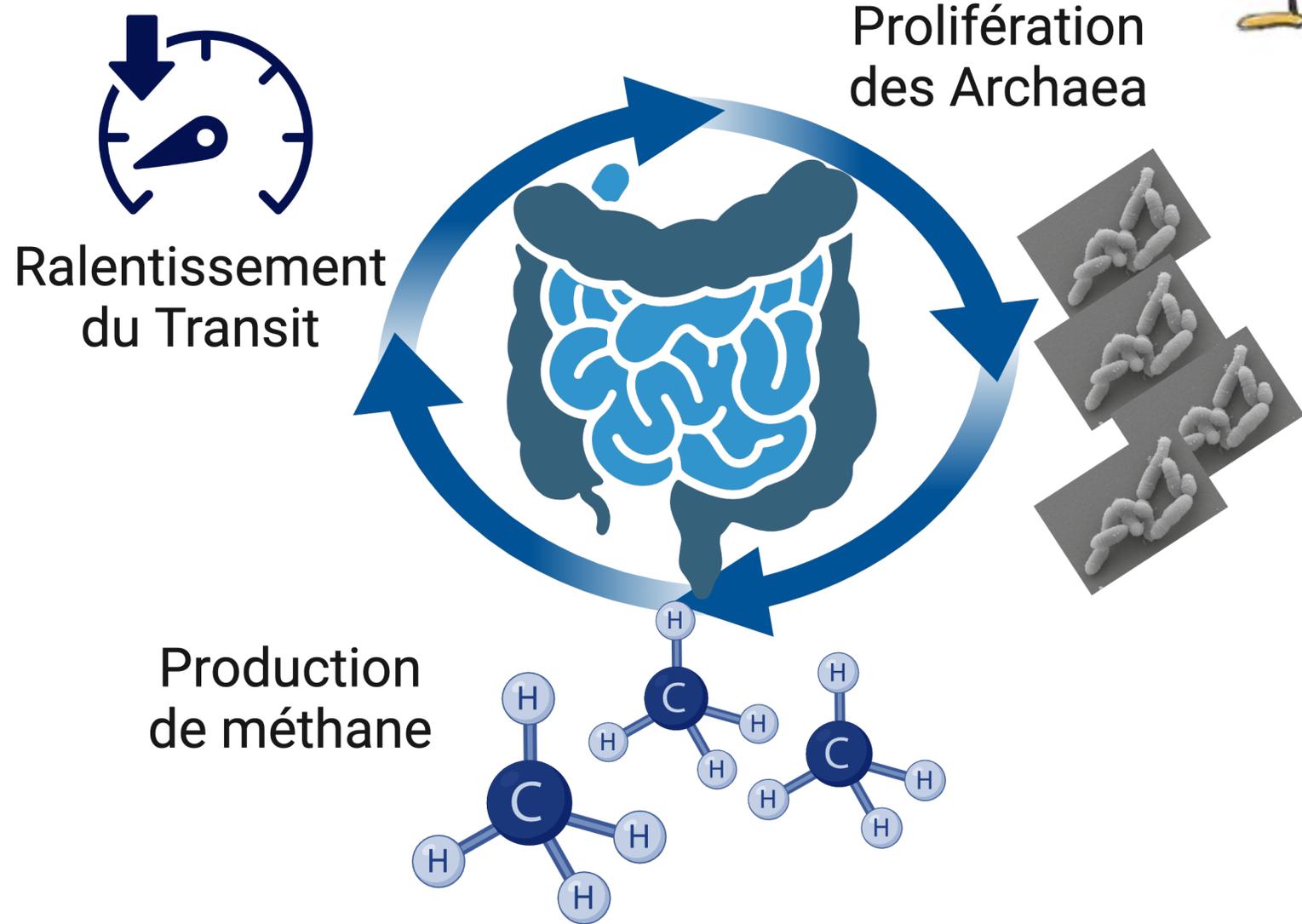
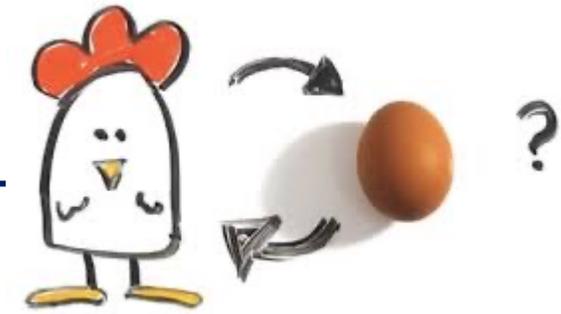


### Volontaires sains

	<i>Control</i>	<i>Loperamide</i>	<i>Cisapride</i>
Total anaerobes*	10.9 (0.1)	10.6 (0.1)	11.0 (0.1)
Methanogenic bacteria*	6.1 (1.5)	6.9 (1.6)††	5.4 (1.3)‡§
Sulphate reducing bacteria*	8.1 (0.2)	7.4 (0.3)‡	8.6 (0.1)††
Acetogenic bacteria*	7.2 (0.9)	6.9 (0.7)	7.4 (1.1)

Chatterjee et al, Am J Gastro, 2007; El Oufir et al, Gut, 1996

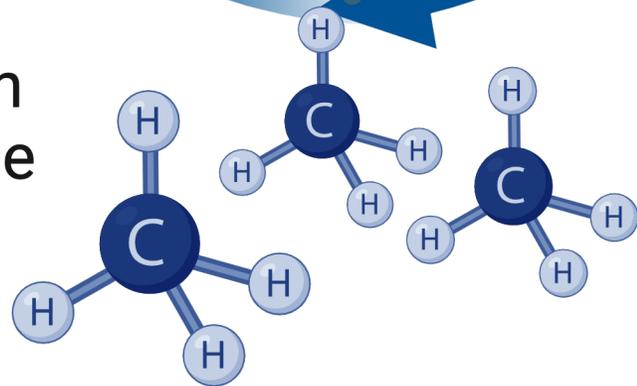
# CRCL - Cercle vicieux amplifiant la constipation



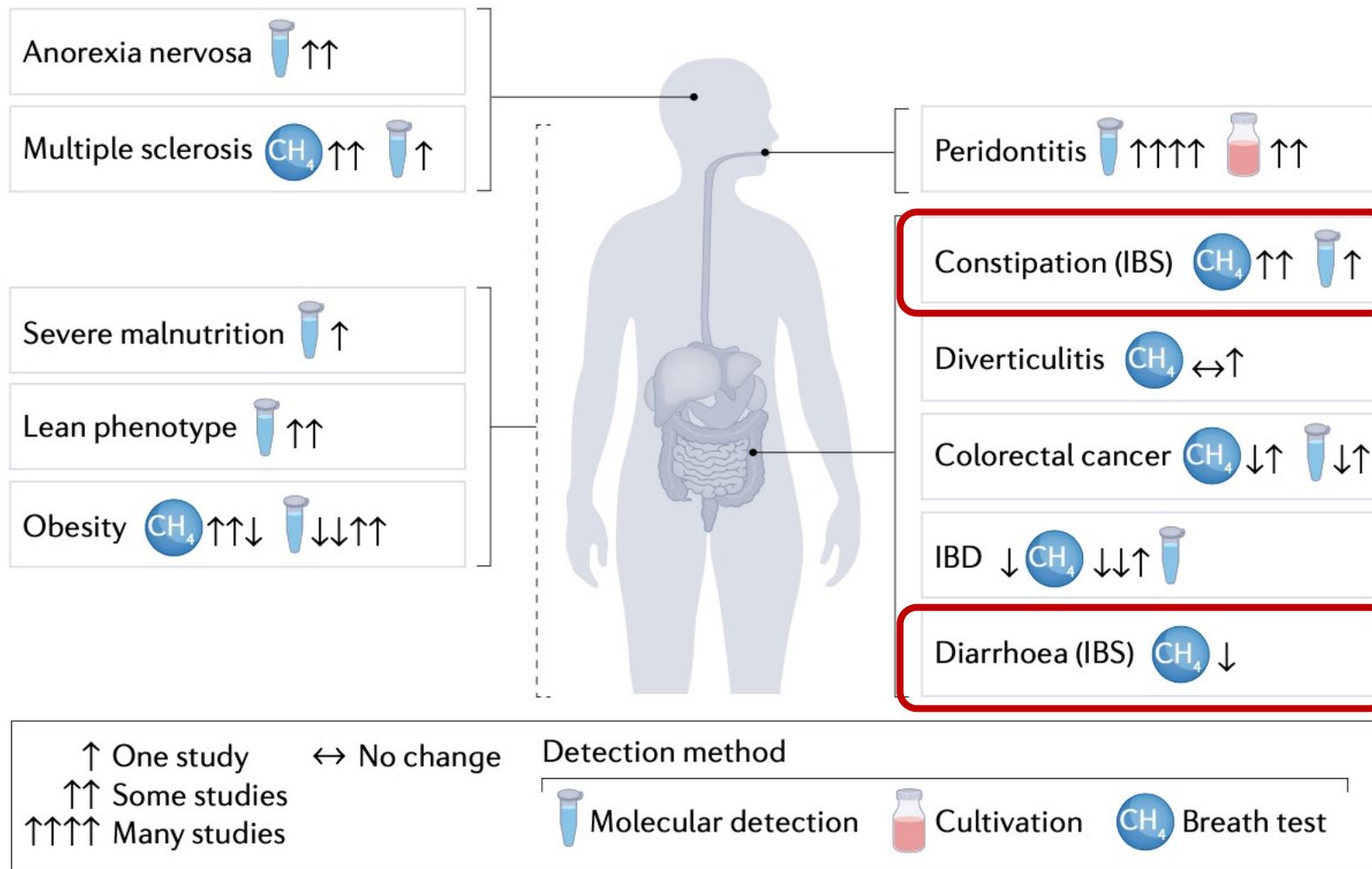
Ralentissement du Transit

Prolifération des Archaea

Production de méthane



# CRCL - Rôle des Archaea en pathologie humaine



- Des niveaux d'associations variables
- Un rôle dans la physiopathologie souvent incertain

**Test au glucose (Recherche d'une pullulation microbienne)**

Méthode d'analyse : Quintron Breath Tracker \*\*\*

**Signes cliniques**

Transit irrégulier, tendance à la constipation

Dose administrée (g) 75

Air expiré - Echantillon N° : 023172846201 du 03/11/23 à 08:00

	Mesure d'hydrogène dans l'air expiré en ppm	Mesure du méthane dans l'air expiré en ppm
T -10 (min.)	2	26
T 00 (min.)	2	32
T 15 (min.)	3	60
T 30 (min.)	2	45
T 45 (min.)	2	45
T 60 (min.)	3	39
T 75 (min.)	2	40
T 90 (min.)	3	37
T 105 (min.)	2	29
T 120 (min.)	2	32
Valeurs basales en gaz	Conformes	Augmentées, signification clinique incertaine
Augmentation maximale en gaz par rapport à la valeurs basale (en ppm)	1	31



# Quelles implications en thérapeutique ?

## • Traitement antibiotique ?

*Mb. smithii*  
ATCC 35061<sup>T</sup>

**RESISTANT**

Amphotericin B	$\geq 100$
Ampicillin	$\geq 100$
Streptomycin	$\geq 100$
Gentamicin	$\geq 100$
Rifampicin	$\geq 100$
Ofloxacin	$\geq 100$
Tetracycline	$\geq 100$
Vancomycin	$\geq 50$

**SENSIBLE**

Metronidazole	$\leq 1$
Ornidazole	$\leq 1$
Bacitracin	$\leq 4$
Chloramphenicol	$\leq 25$
Squalamine	$\leq 1$

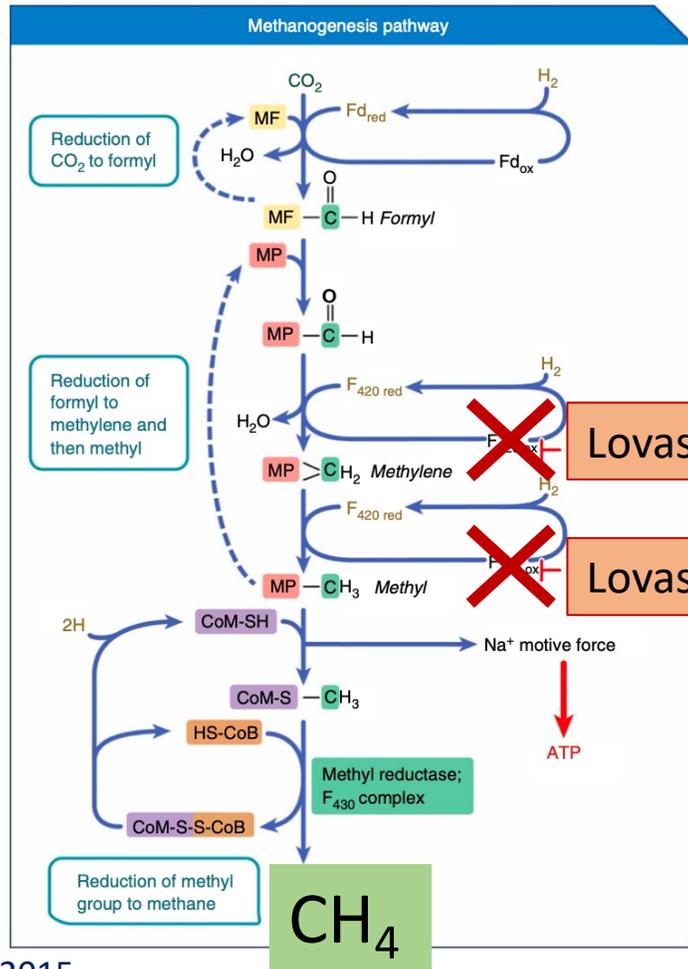


Mais potentiellement effets possibles des autres antibiotiques *via* la modification du réseau bactérien associé aux Archaea

# CRCL - Approches médicamenteuses – Statines ?



- Inhibition de la méthanogénèse en ciblant l'HMG-CoA-reductase des Archaea



350

COMPLETED

**A Study of the Effect of SYN-010 on Subjects With IBS-C**

ClinicalTrials.gov ID NCT02495623

Sponsor Theriva Biologics, Inc.

Information provided by Theriva Biologics, Inc. (Responsible Party)

Last Update Posted 2018-11-27

Publications About Study Results

No publications available

rosuvastatin  
Atorvastatin  
Atorvastatin

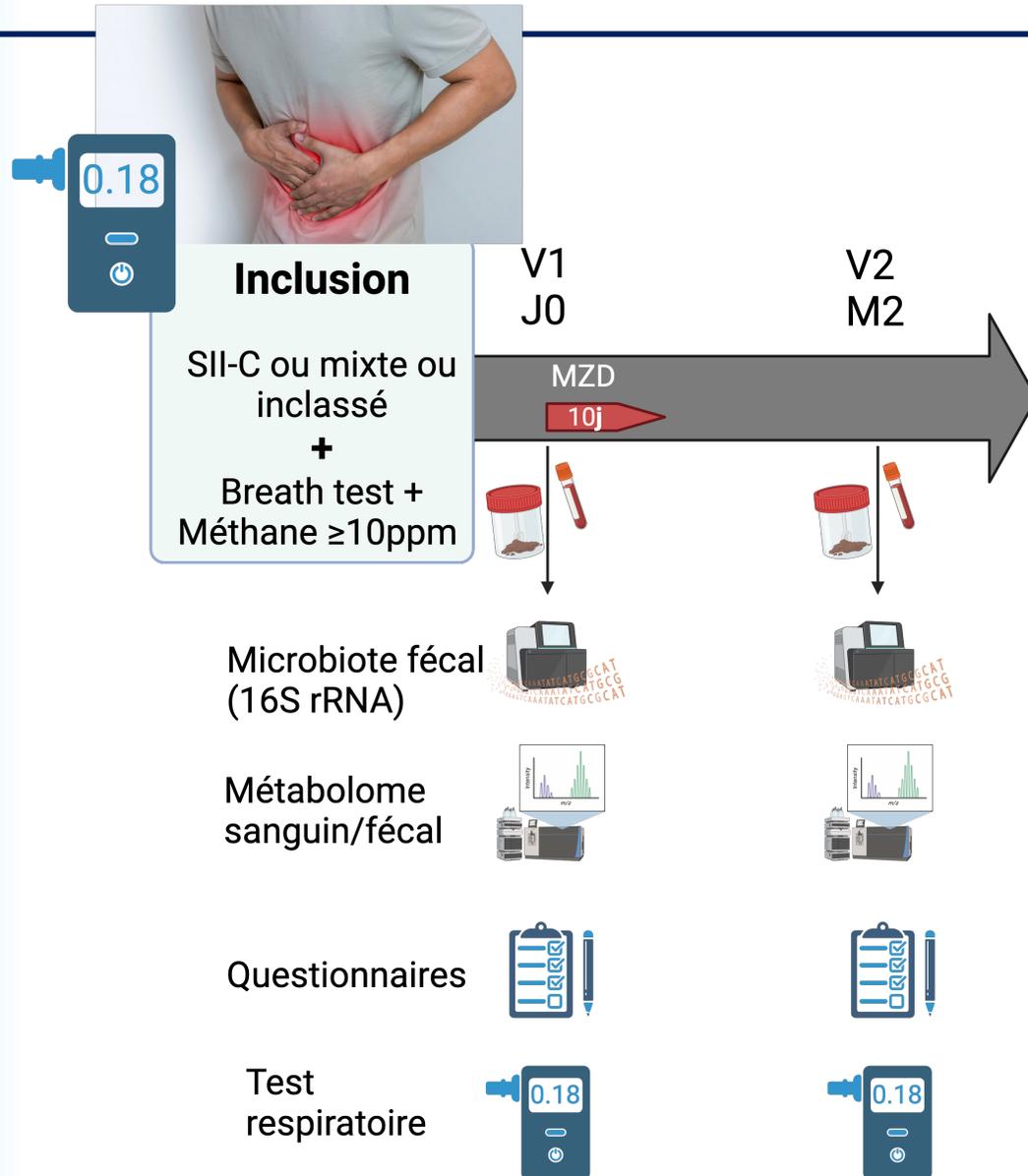
# CRCL - Facteurs HD associés à la prolifération des Archaea



- Arrêt de l'alcool
- **Exclusion des régimes à l'origine de la production de certains AGCC ?**
  - Régime pauvre en fibres ?
- **Régime riche en B12 ?**
- **La prolifération des Archaea, un facteur d'échec des régimes riche en fibres dans la constipation ?**



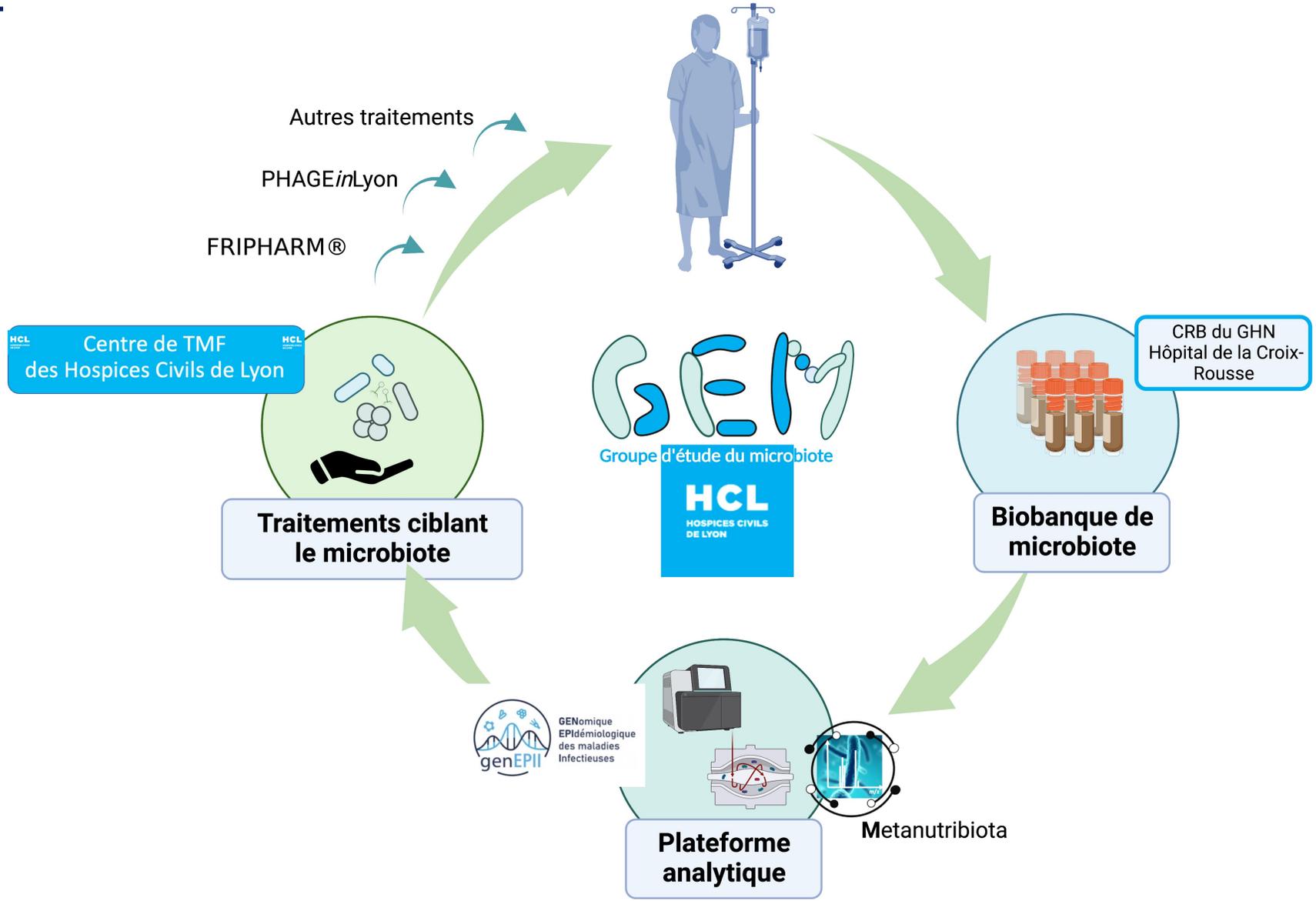
# CRCL - Que fait la recherche ? Etude METHANOBIOTE (F. MION)



- **Etude observationnelle**
- Chez les patients SII- C/mixte méthano-producteurs traités par MZD – 10j
- **Corrélation** signature métabolomique/ microbiote avec l'efficacité du traitement/ régimes



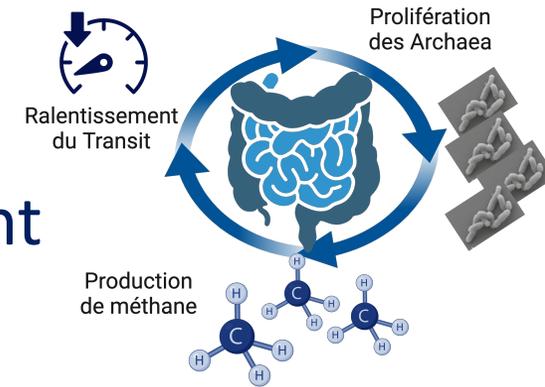
# CRCL. Le GEM des HCL: une plateforme de soin et de recherche intégrée sur le microbiote



# CRCL - Conclusion



- Le méthane est produit par les Archaea
- Un transit ralenti favorise la prolifération des Archaea dont la production de méthane va amplifier la constipation
- Les Archaea sont dépendantes de réseaux métaboliques bactériens
- Le métronidazole est le seul antibiotique disponible directement actif sur les Archaea
- De nombreux facteurs hygiéno-diététiques peuvent moduler la production de méthane en dehors d'un traitement antibiotique :
- Leurs places restent à définir dans la stratégie thérapeutique



# CRCL. MERCI !!!



## Projet ONCO-NUTRIBIOTA

De nouveaux aliments pour les patients avec un cancer basés sur l'étude du microbiote

+ d'informations



Institut national de la santé et de la recherche médicale

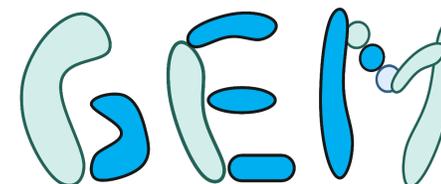
## PHRC-I AURA



[nicolas.benech@chu-lyon.fr](mailto:nicolas.benech@chu-lyon.fr)  
DrBenechNicolas



GENomique  
EPIdémologique  
des maladies  
Infectieuses



Groupe d'étude du microbiote



Metanutribiota

Florence ADER  
Maud ALLIGIER  
Nicolas BENECH  
Emilie BLOND  
Thomas BRIOT  
Hugo BRUGALIERES  
Corinne BROCHIER  
Cyrielle CAUSSY  
Karim CHIKH  
Charlotte CUERQ  
Tristan FERRY  
Asmaà FRITAH-LAFONT



Sophie JARRAUD  
Laetitia KOPPE  
François LEULIER  
Massimo LEVRERO  
Laura MECHTOUFF  
Marie-Caroline MICHALSKI  
Julie-Anne NAZARE  
Elsa PFLIMLIN  
Valérie SAUVINET  
Eleonore VASSEL  
Fabienne VENET  
Hubert VIDAL

