

RÉUNION ANNUELLE
DU GROUPE FRANÇAIS



DE NEURO-GASTROENTÉROLOGIE

26&27 JUIN
2025
VILLAGE BY CA
ROUEN



Impact des probiotiques traditionnels et de nouvelle génération sur le Syndrome de l'Intestin Irritable

Philippe Langella, PhD

Laboratoire des Interactions Microorganismes
commensaux et probiotiques avec l'hôte (ProbiHôte Lab)

[\(http://www.micalis.fr/Poles-et-Equipes/Pole-Ecosystemes/ProbiHote-Langella/\)](http://www.micalis.fr/Poles-et-Equipes/Pole-Ecosystemes/ProbiHote-Langella/)

UMR 1319 INRA-AgroParisTech

MICALIS Institute, INRAE

[\(http://www.micalis.fr/micalis/\)](http://www.micalis.fr/micalis/)

78352 Jouy en Josas

FRANCE



INRAE

AgroParisTech

**université
PARIS-SACLAY**



GFNG

Groupe Français de
Neuro-Gastroentérologie

Qui sont les Probiotiques ?



Probiotiques [définition ISAPP, 2014]

« Micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte »

Lactobacillus



L. acidophilus

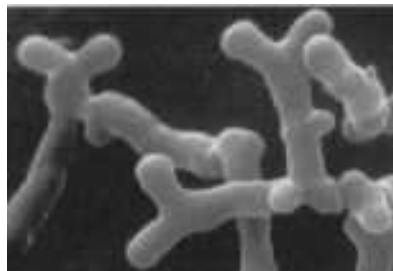
L. casei

L. johnsonii

L. rhamnosus

L. plantarum

Bifidobacterium



B. animalis

B. longum

B. bifidum

B. breve

B. lactis

Autres BL : *Streptococcus salivarius*, *Enterococcus faecalis*, *Ent. faecium*

Autres bactéries : *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Propionibacterium*

→ **Deux probiotiques vendus sous forme de médicaments : *Saccharomyces boulardii* (AMM, Ultralevure, Biocodex) et *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35 (AMM, Linea, Biose)**

Qui sont les Probiotiques ?

NON PATHOGENES

PROBIOTIQUES, une définition actuelle

« Micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte »

[définition ISAPP, Hill *et al*, 2014]

2000 -2025

~55 000 publications

~2 300 essais publiés

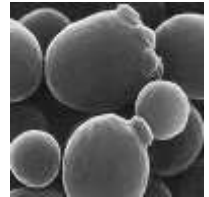
BACTERIE



Exemple de bactérie :

Lactobacillus rhamnosus GG

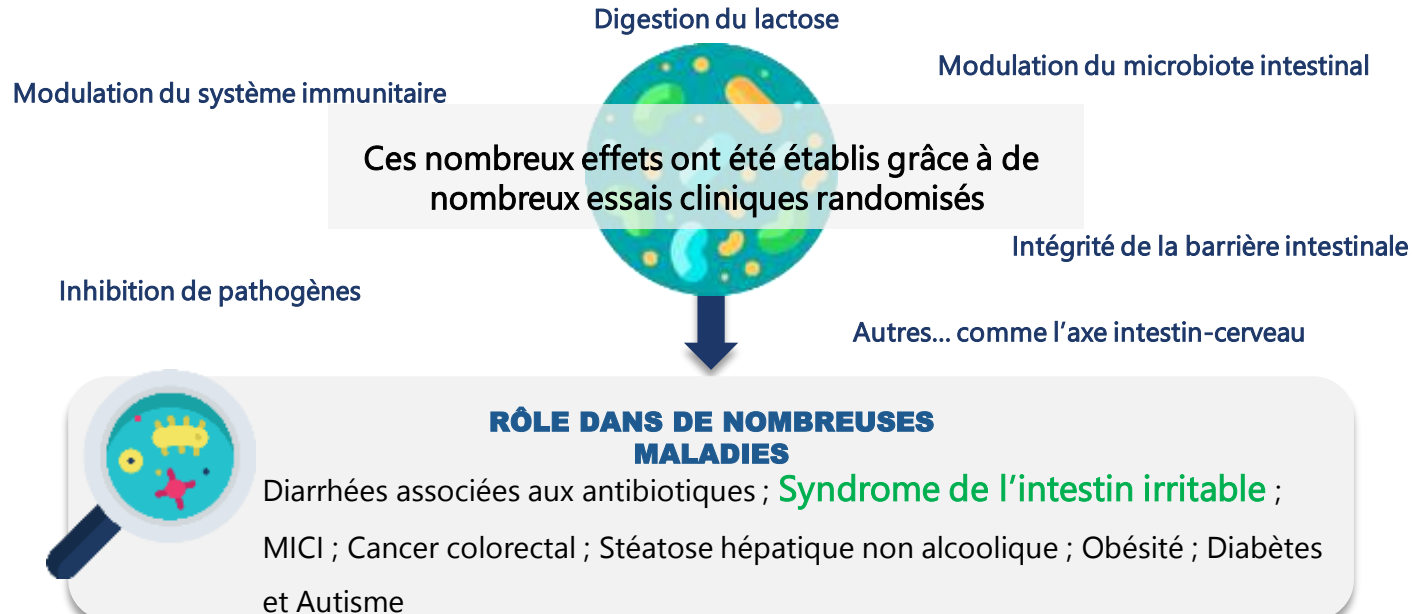
LEVURE



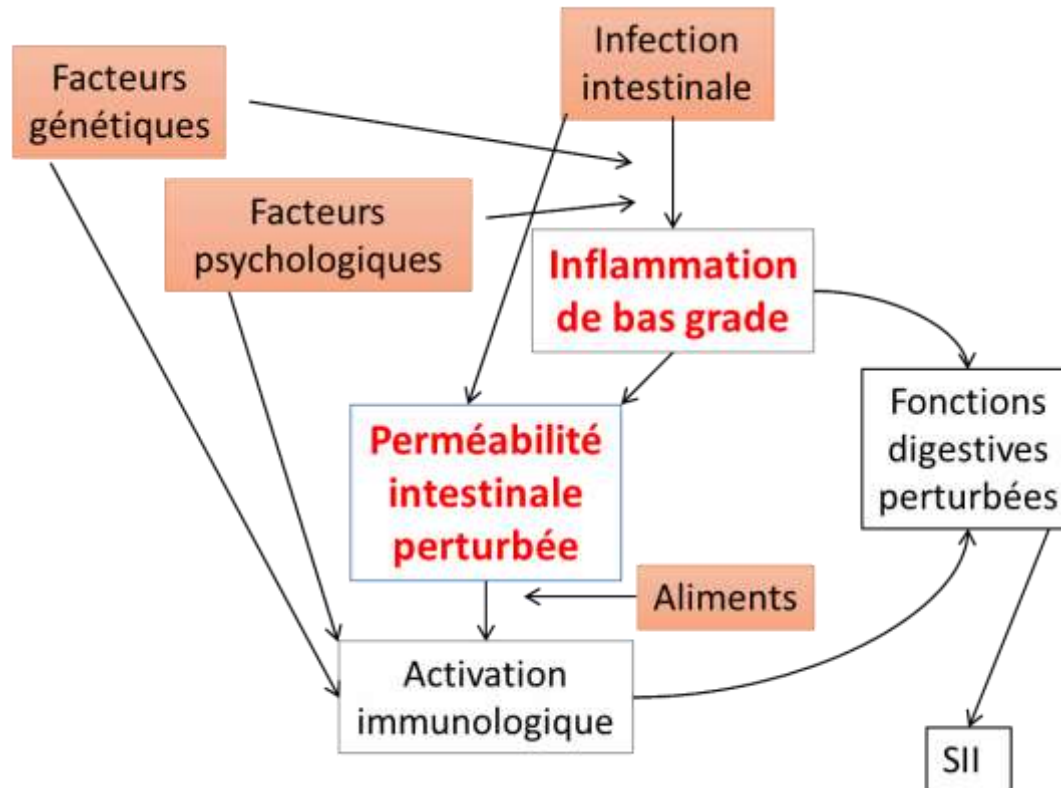
Exemple de levure :

Saccharomyces boulardii CNCM I-745

Principaux effets santé des probiotiques

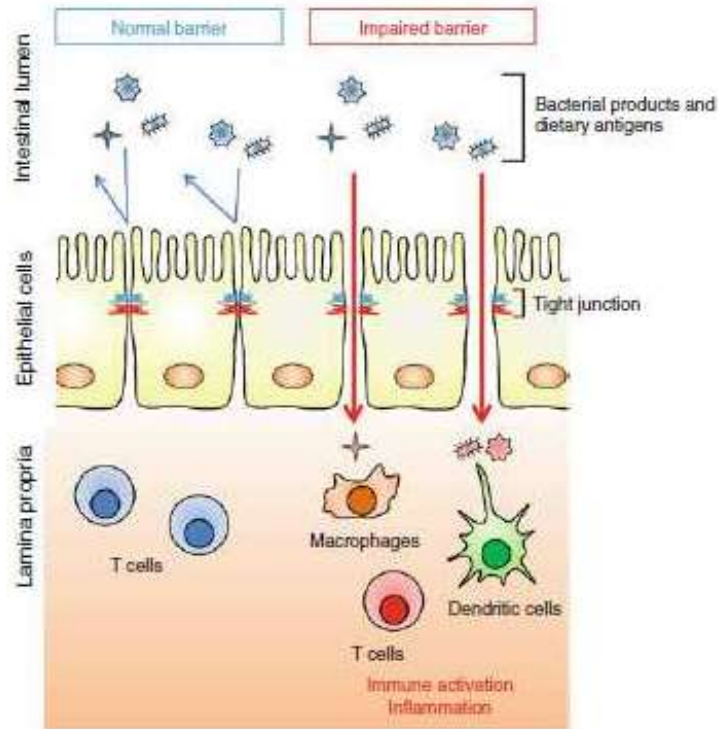


Inflammation et perméabilité intestinale dans le SII



Ohman and Simren, 2007

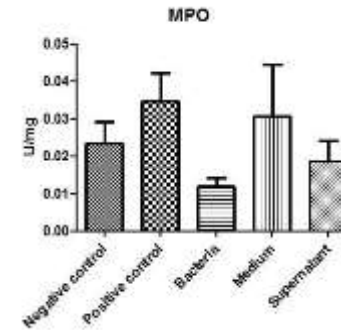
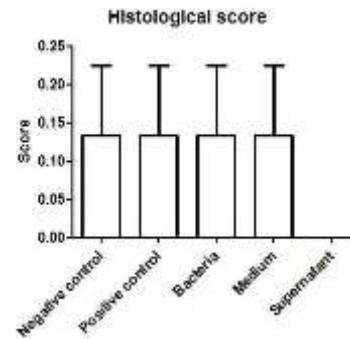
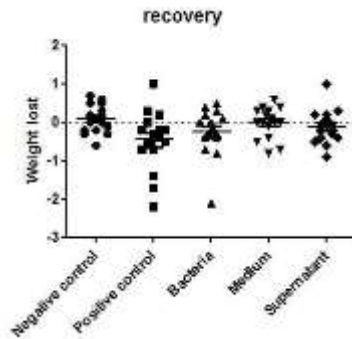
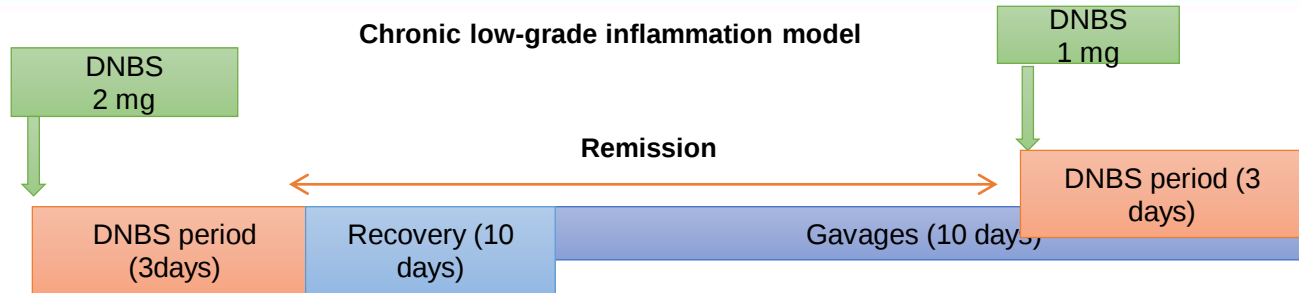
Les probiotiques peuvent restaurer la perméabilité intestinale augmentée chez les patients SII



Notre stratégie :

1. Développement d'un modèle d'inflammation de bas grade
2. Tester des bactéries probiotiques et commensales
3. Corréler les effets sur la perméabilité et les douleurs abdominales

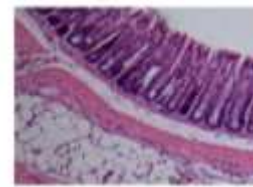
Notre modèle d'inflammation bas grade



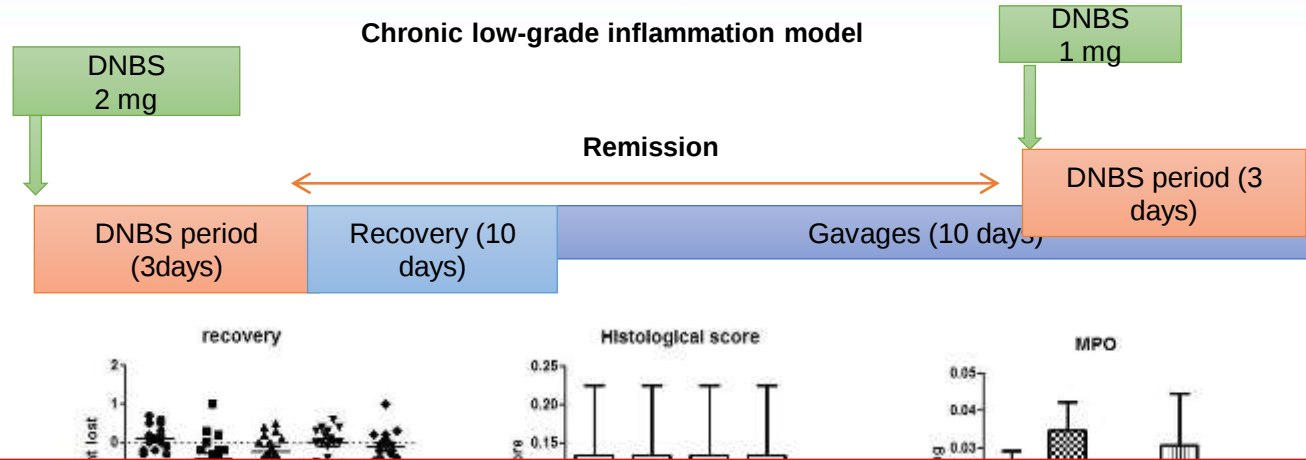
PBS



DNBS



Notre modèle d'inflammation bas grade

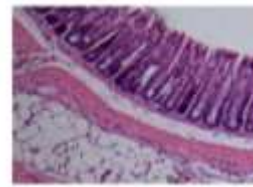


Aucune différence significative n'a été observée entre les souris traitées au DNBS et les souris non traitées indiquant l'absence attendue d'inflammation active dans le modèle.

PBS



DNBS



Evaluation de *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* CNCM-I2494 dans notre modèle d'inflammation bas grade

RÉUNION ANNUELLE
DU GROUPE FRANÇAIS
DE NEURO-GASTROENTÉROLOGIE
ROUEN 26 & 27 JUIN 2025

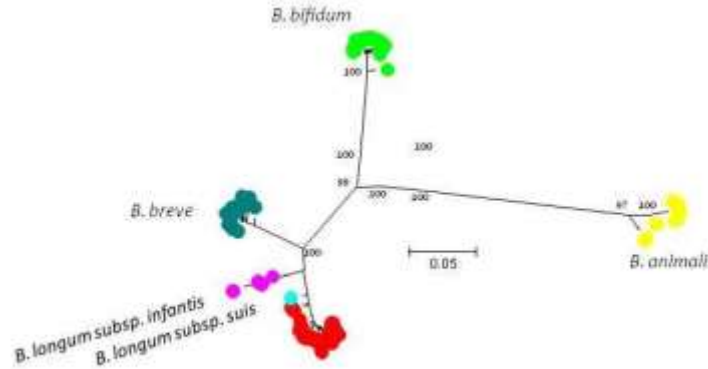


Bifidobactéries

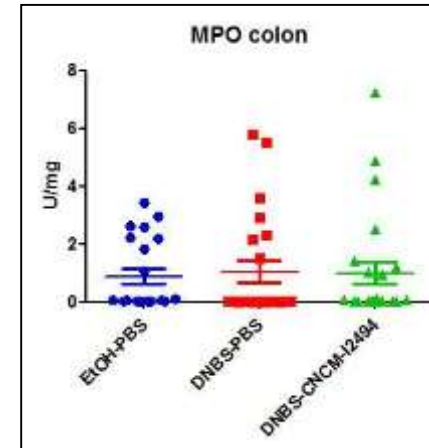
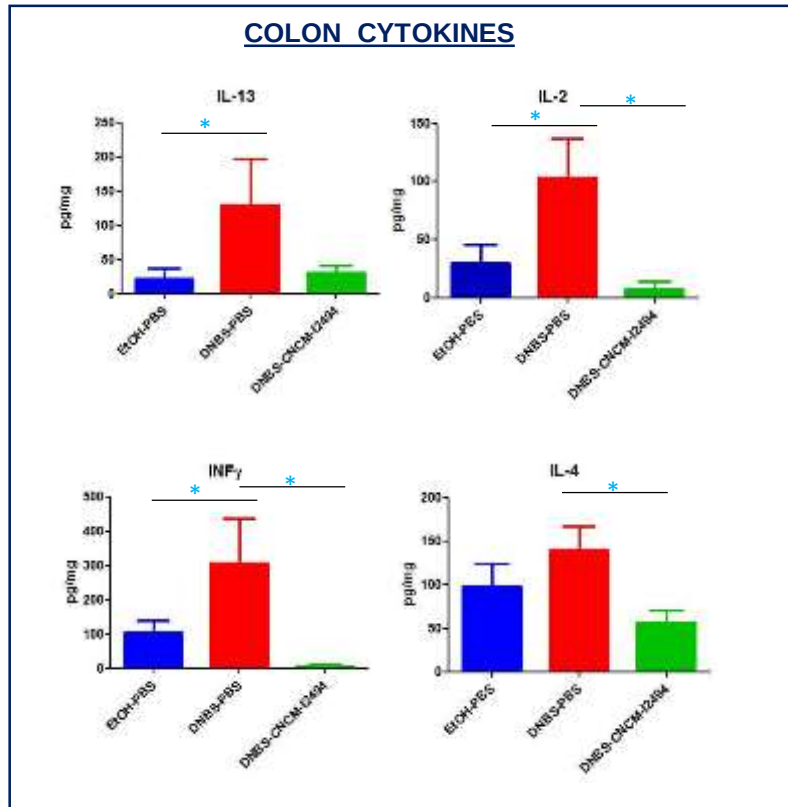
Naturellement
présente dans
le microbiote

Statut
GRAS

Microorganismes
bénéfiques



Effet de CNCM-I2494 sur l'inflammation bas grade

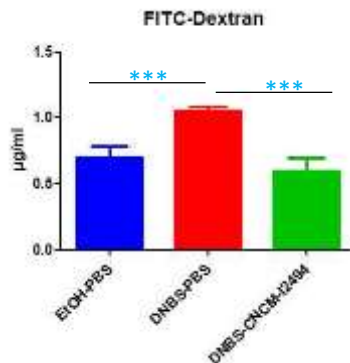


L'état inflammatoire local de bas grade observé est contrebalancé par le traitement CNCM-I2494

Effet de CNCM-I2494 sur l'hyper-perméabilité

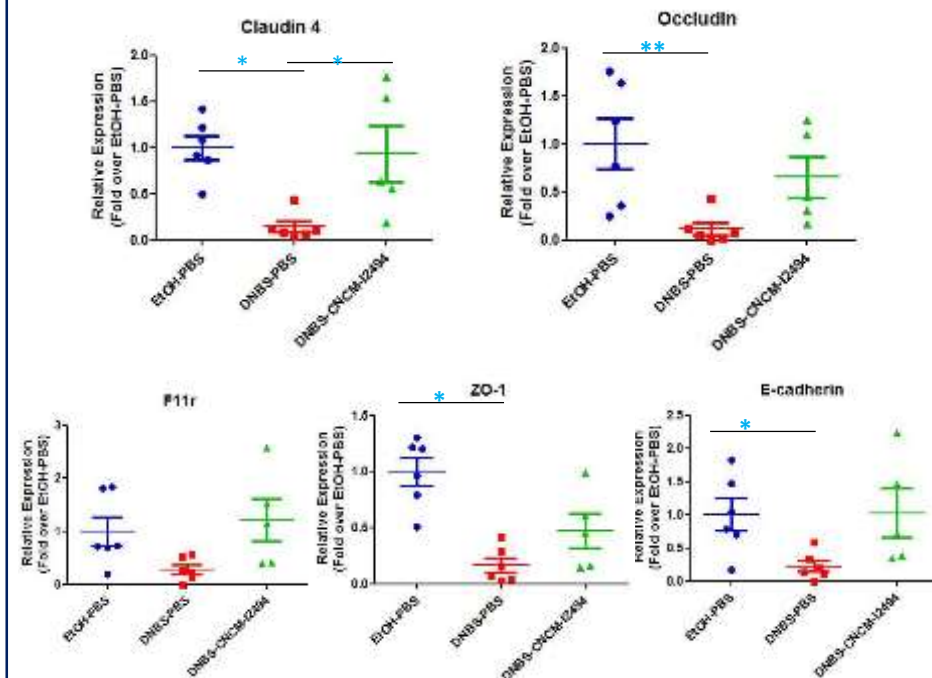


In vivo PERMEABILITY

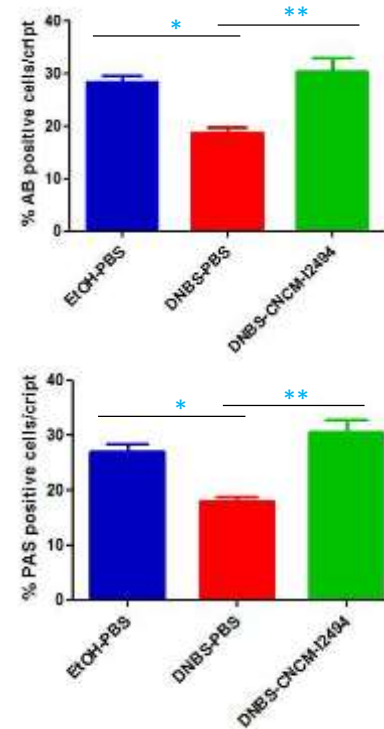
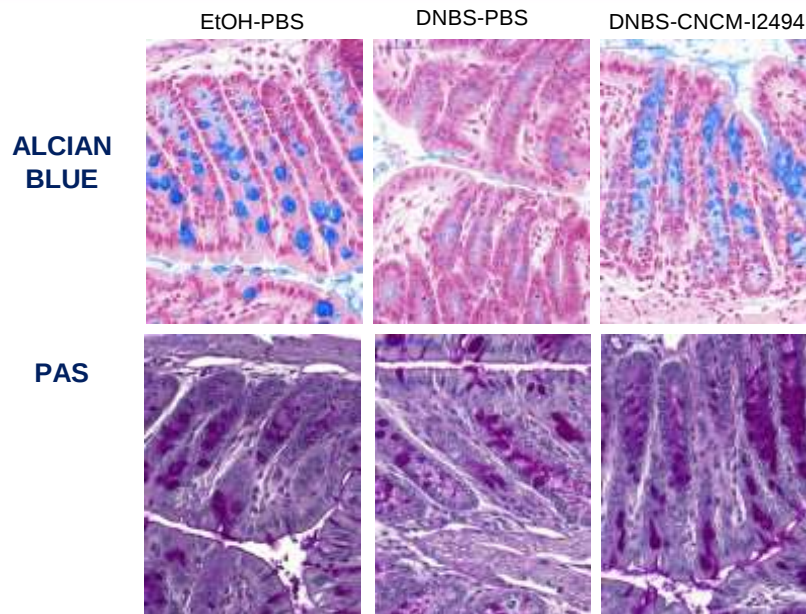


Le traitement CNCM-I2494 restaure les altérations de la perméabilité *in vivo* en modulant les niveaux des protéines de jonctions serrées.

TIGHT JUNCTION PROTEINS



Effet de CNCM-I2494 sur les cellules à mucus

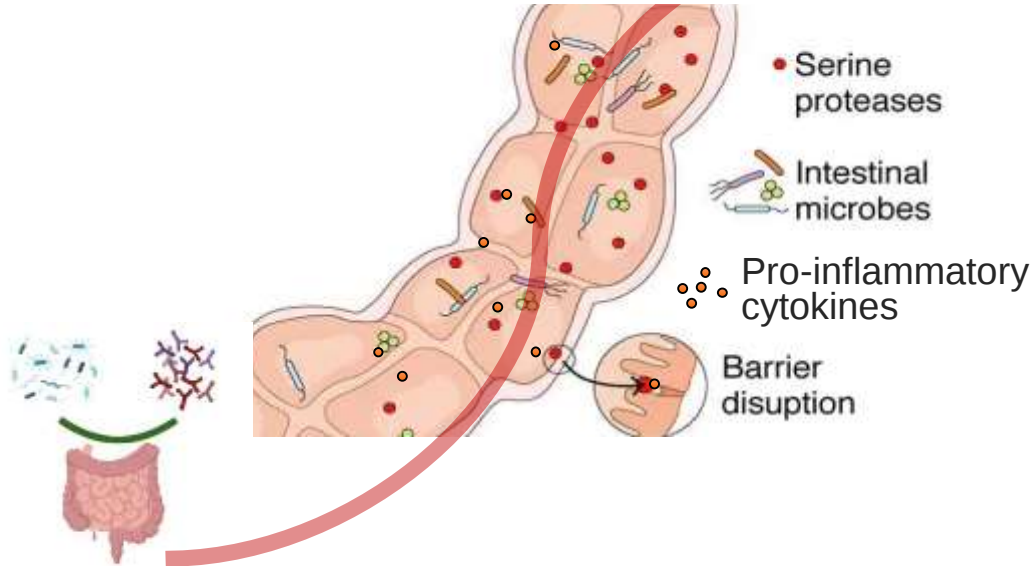


Le traitement CNCM-I2494 restaure également la perméabilité *in vivo* en restaurant les cellules à mucus

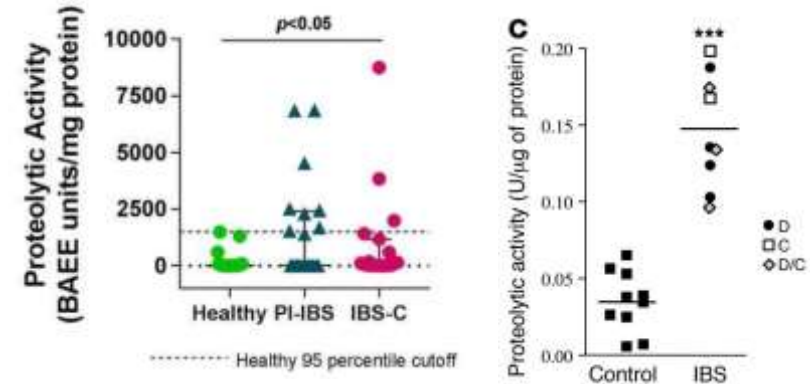
Dysbiose chez les patients SII



- Perméabilité intestinale
- Réponse pro-inflammatoire
- Activité protéolytique



↑ de l'activité protéolytique
chez des patients SII



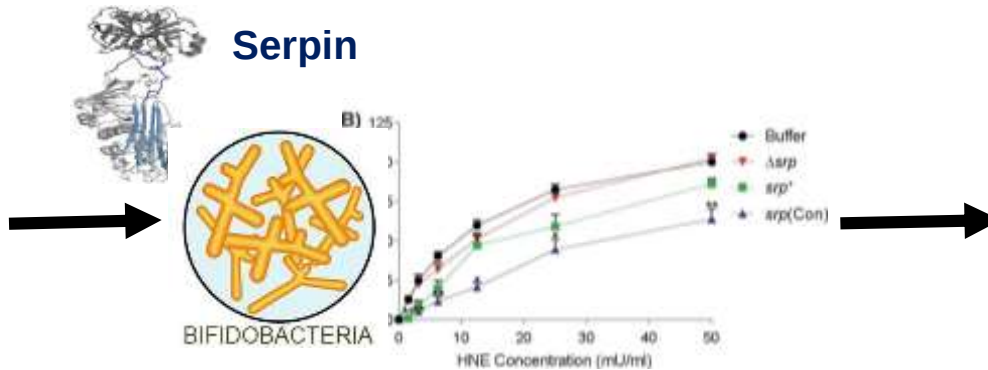
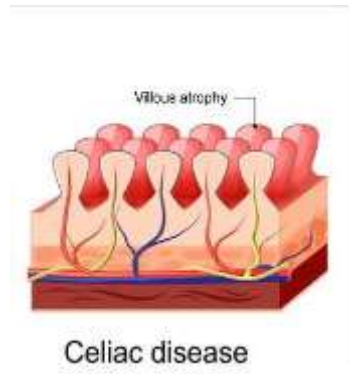
Shoko Edogawa et al. Gut 2020;69:62-73

L'antiprotéase serpine, possible traitement du SII ?

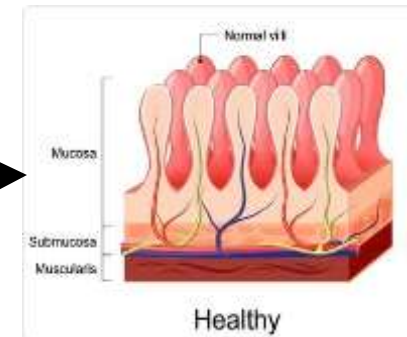


La souche de *Bifidobacterium longum* NCC 2705 serpine+ a montré des effets positifs dans un modèle d'intolérance au gluten.

anti-proteases ↓

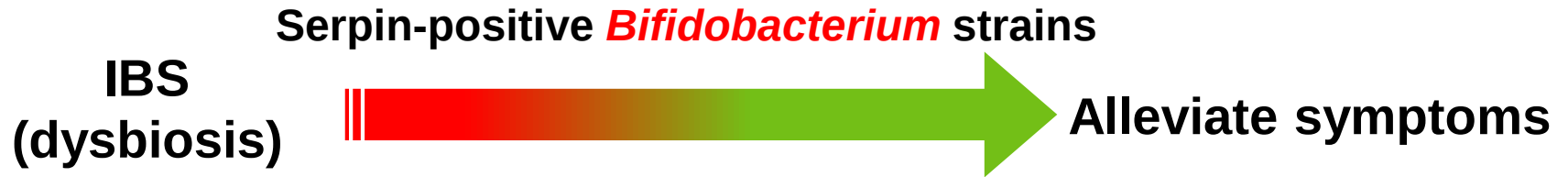


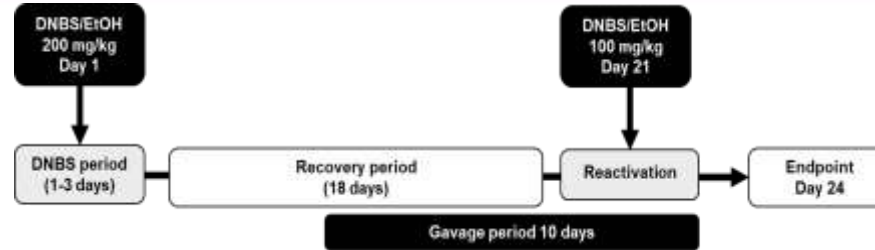
anti-proteases ↑



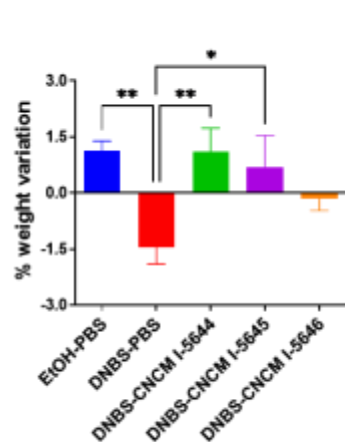


- ❖ Nous avons d'abord screené *in vitro* des souches de *Bifidobacterium* serpine+ afin de tester les souches sélectionnées dans des modèles *in vivo*

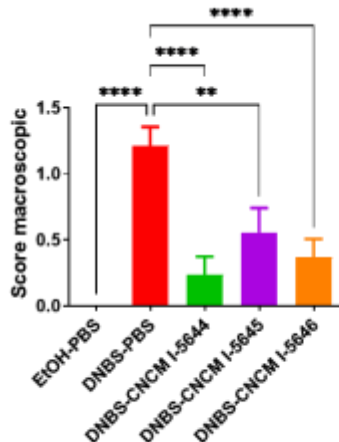




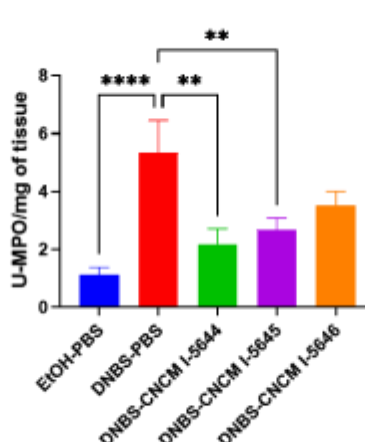
Body weight variation



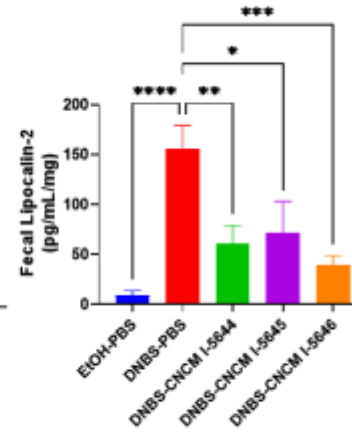
Macroscopic scores



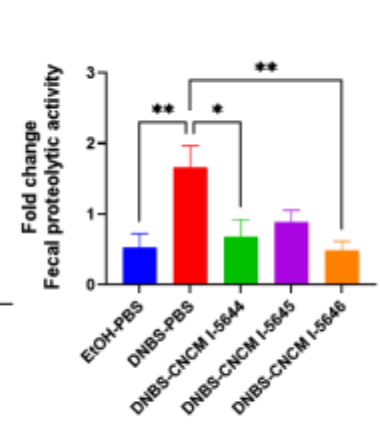
Myeloperoxidase



Fecal Lipocalin-2



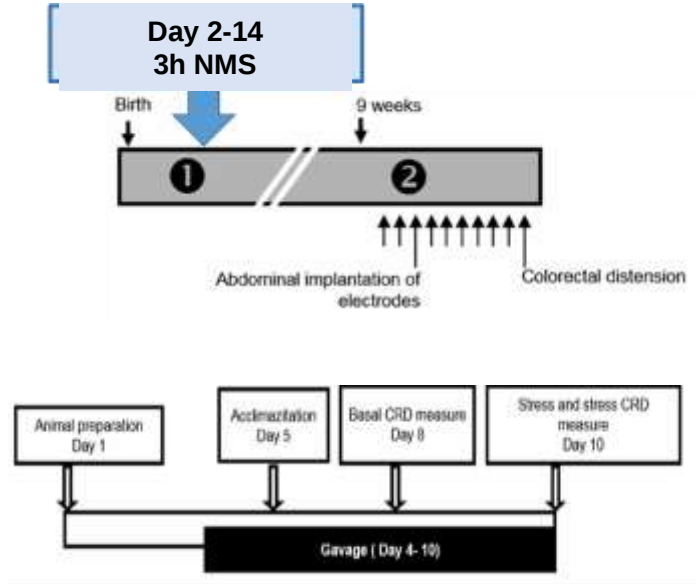
Proteolytic activity



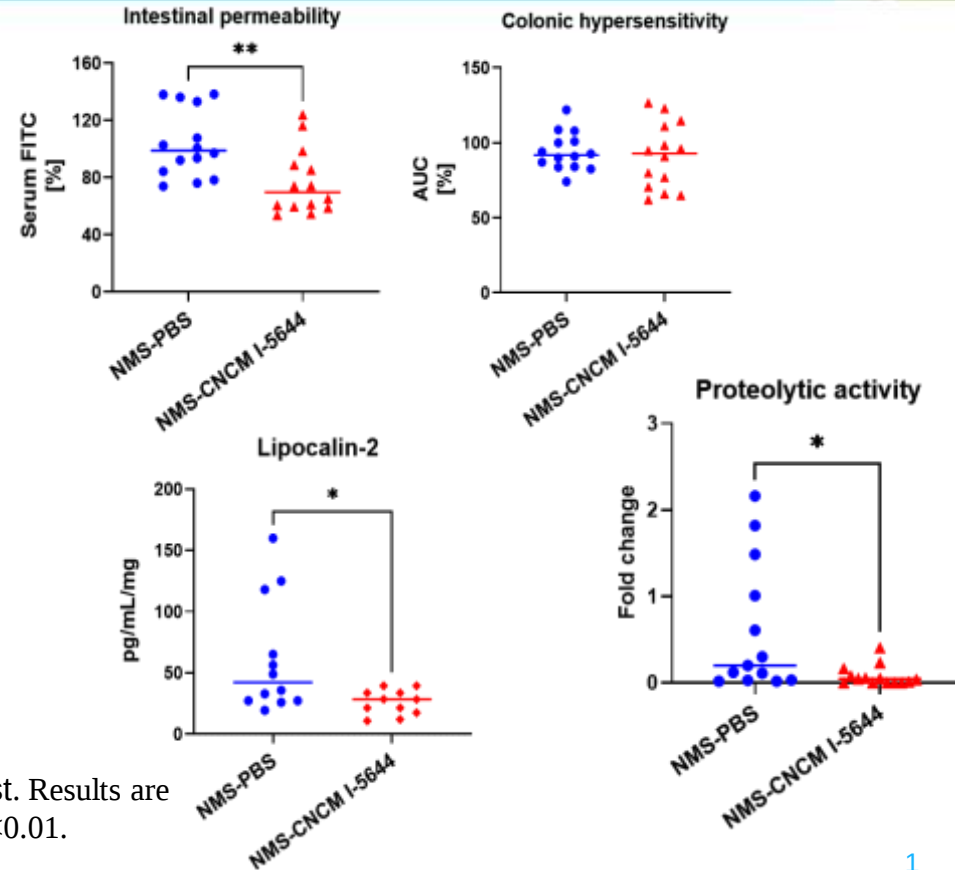
Impact de l'administration orale de la souche de *B. breve* CNCM I-5644 dans le modèle NMS



• Psychosocial factors



Schematic representation of NMS model



Comparisons were performed using Mann-Whitney U test. Results are presented as mean $\pm$ SEM (n=14). * p <0.05, ** p <0.01.

La souche de *B. breve* CNCM I-5644 restaure la perméabilité intestinale dans deux modèles de SII

RÉUNION ANNUELLE
DU GROUPE FRANÇAIS
DE NEURO-GASTROENTÉROLOGIE
ROUEN 26 & 27 JUIN 2025



scientific reports

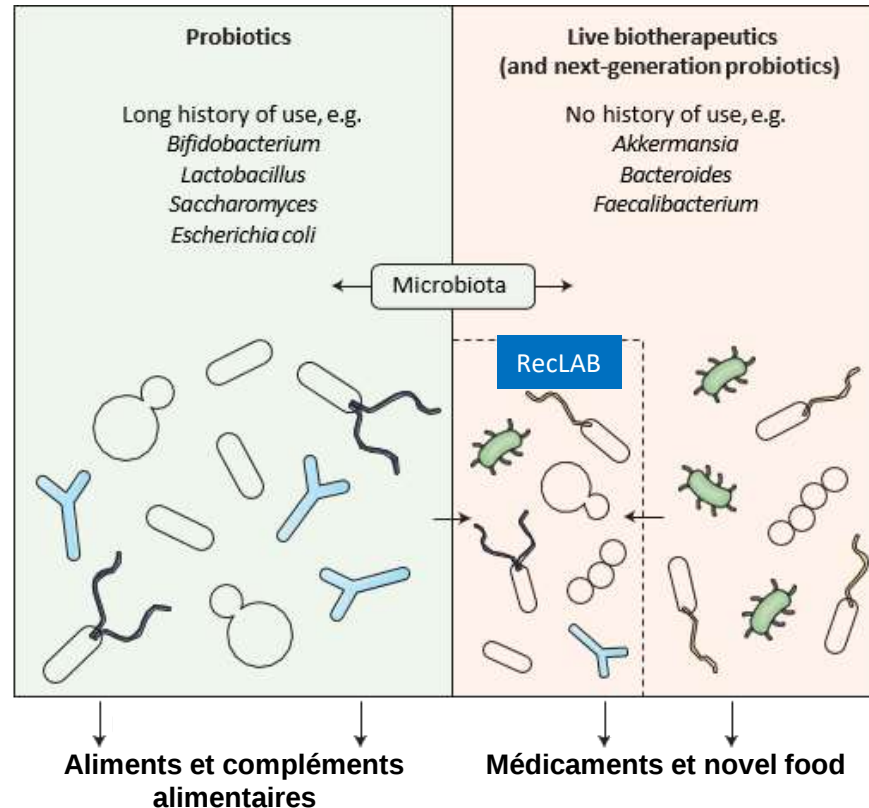
OPEN

Serpin-positive *Bifidobacterium breve* CNCM I-5644 improves intestinal permeability in two models of irritable bowel syndrome

Edgar Torres-Maravilla^{1,3}, Sophie Holowecz¹, Johanne Delannoy², Loïc Lenoir², Elsa Jacouton³, Sandie Gervason⁴, Maëva Meynier⁴, Anne-Sophie Boucard¹, Frédéric A. Carvalho⁴, Frédéric Barbut^{2,3}, Luis G. Bermúdez-Humarán¹, Philippe Langella^{2,3} & Anne-Judith Waligora-Dupriet^{2,3}

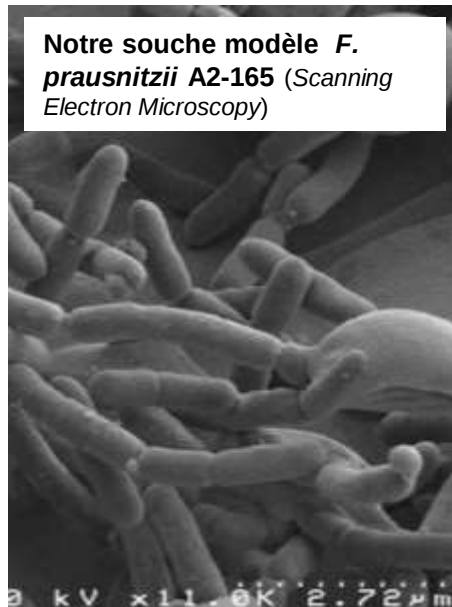
Probiotic supplementation can help to mitigate the pathogenesis of irritable bowel syndrome (IBS) by reinforcing the intestinal barrier, and reducing both inflammation and proteolytic activity. Here, a combination of in vitro tests was performed on 33 *Bifidobacterium* strains as probiotic candidates for IBS. In addition to the classical tests performed, the detection of the serine protease inhibitor (serpin) enzyme capable of decreasing the high proteolytic activity found in IBS patients was included. Three serpin-positive strains were selected: *Bifidobacterium breve* CNCM I-5644, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* CNCM I-5645 and *B. longum* CNCM I-5646 for their immunomodulation properties and protection of intestinal epithelial integrity in vitro. Furthermore, we found that *B. breve* CNCM I-5644 strain prevented intestinal hyperpermeability by upregulating Clingulin and Tight Junction Protein 1 mRNA levels and reducing pro-inflammatory markers. The ability of CNCM I-5644 strain to restore intestinal hyperpermeability (FITC-dextran) was shown in the murine model of low-grade inflammation induced by dinitrobenzene sulfonic acid (DNBS). This effect of this strain was corroborated in a second model of IBS, the neonatal maternal separation model in mice. Altogether, these data suggest that serpin-positive *B. breve* CNCM I-5644 may partially prevent disorders associated with increased barrier permeability such as IBS.

Probiotiques traditionnels et de nouvelle génération



(O'Toole *et al*, 2017,
Nature Reviews Microbiology)

Qui est *Faecalibacterium prausnitzii* ?



(Platform MIMA 2, INRA, T. Meylheuc)

- ✓ Bacilles GRAM +
- ✓ Membre du core phylogénétique et la plus abondante (3.5-5 % des bactéries commensales) et ubiquitaire
- ✓ Membre majeur du groupe des *Clostridium leptum* cluster IV
- ✓ Producteur de butyrate
- ✓ Extrêmement O₂ Sensible



Nos 26 articles sur *F. prausnitzii*:

Sokol *et al*, PNAS 2008
Wrzosek *et al*, BMC Biol 2013
Miquel *et al*, Curr Opi Micro 2013
Martin *et al*, IBD 2013
Sarrabayrouse *et al*, PloS Biol, 2013
Laval *et al*, Gut Microbes 2014
Martin *et al*, BMC Micro 2014
Rajca *et al*, IBD 2014
Miquel *et al*, mBio 2015
Quevrain *et al*, Gut 2015
Miquel *et al*, Scientific Rep 2016
Breyner *et al*, Frontiers Micro 2017
Martin *et al*, Frontiers Micro 2017
Benevides *et al*, Frontiers Micro 2017
Martin *et al*, Frontiers Micro, 2018
Cherbuy *et al*, Frontiers Micro, 2019
Lapiere *et al*, Gut Microbes 2020
Lenoir *et al*, Gut Microbes 2020
Maioli *et al*, Frontiers Micro, 2021
Auger *et al*, IJMS, 2022
Auger *et al*, PloS One, 2022
Touch *et al*, JCI Insight, 2022
Martin *et al*, FEMS Microbiol Rev, 2023
Chollet *et al*, Frontiers Immunol, 2024
Bredon *et al*, Oncoimmunology, 2024
McLellan *et al*, UEG Journal, 2025

Une publication pionnière



~3100 citations sur Web of Knowledge et 4500 citations sur Google Scholar
Une des 10 publications les plus citées dans le domaine du microbiote

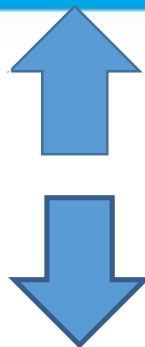
>> *F. prausnitzii*, modèle de probiotique de nouvelle génération
(plus de 2500 publications depuis 2008)



F. prausnitzii : un senseur de bonne santé intestinale ?

Dans les MICI :

Fecal flora



Bacteroides
Peptostreptococci
Coprococci
Clostridium
Escherichia coli
Bifidobacterium
Lactobacillus



Faecalibacterium prausnitzii

(Swidsinski *et al.*, 2002; Manichanh *et al.*, 2006; Seksik *et al.*, 2006; Sokol *et al.*, 2009; Varela *et al.*, 2013)

Dans d'autres maladies digestives :



F. prausnitzii

Cancer colorectal

(Balamurugan R. *et al.*, 2008
McLaughlin SD. *et al.*, 2010)

Syndrome de l'intestin irritable

(Rajilic-Stojanovic M. *et al.*, 2011)



METHODE

Modèle de séparation maternelle (NMS)



Hypersensibilité viscérale



Sylvie Miquel (Collaboration avec Frédéric Carvalho, UCA,
Clermont-Ferrand, France)

Protocole de séparation maternelle



1

① Physical maternal separation:

After birth (D2 to D14) (3h/day)



2

② Daily oral gavage:

9 weeks old: *F. prausnitzii* treatment (109 CFU)

←

←

←

←

←

←

←

←

←

←

←

←

←

←

←

←

Operation:

Abdominal implantation of electrodes



Colorectal distension:

Measurement of abdominal pain



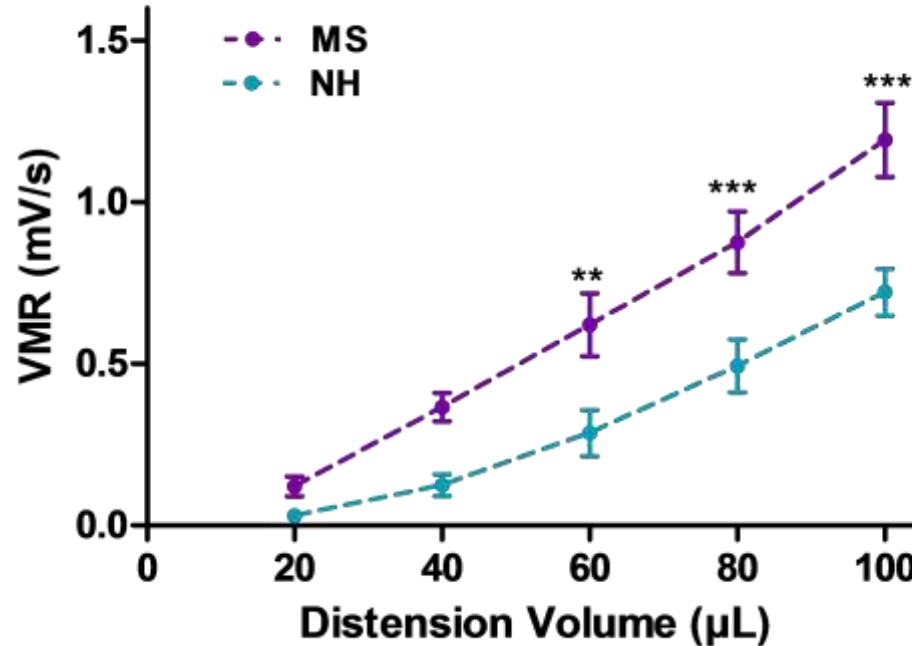
Deux groupes de souris :

MS: Maternal Separated = souris stressées

NH: Non-Handled = souris non stressées



Distension colorectale



VMR = Viscero-Motricity Response

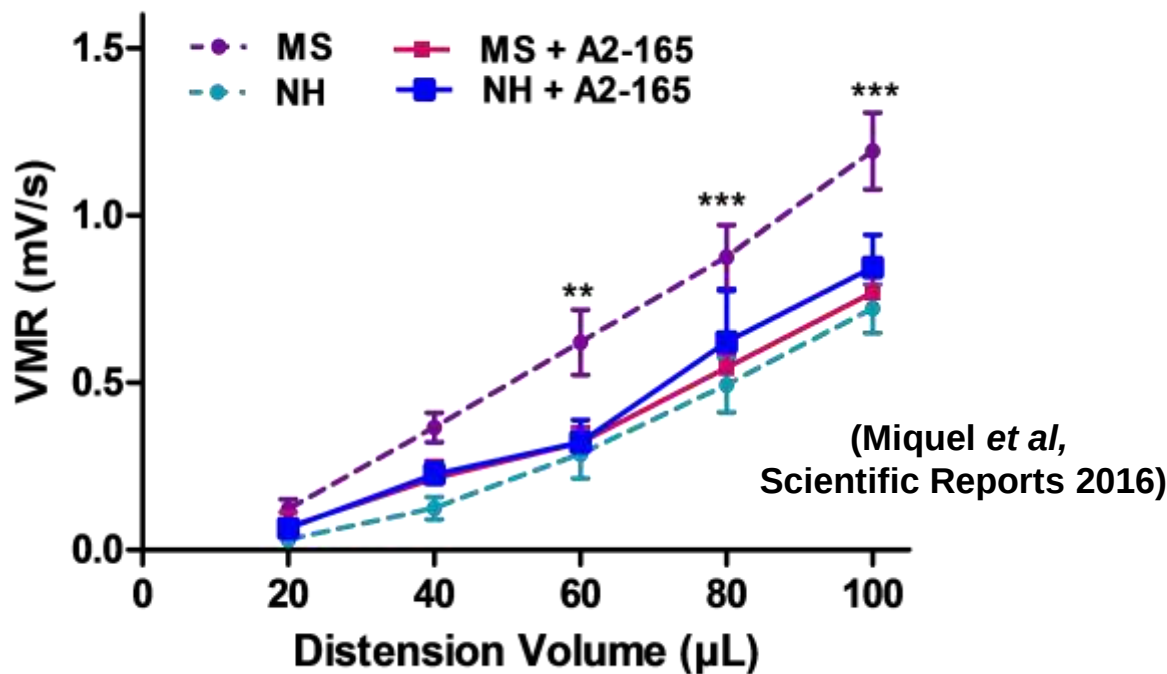
** $p < 0,01$ *** $p < 0.001$
(Kruskal-Wallis test)

Impact de *F. prausnitzii* sur la distension colorectale ?

RÉUNION ANNUELLE
DU GROUPE FRANÇAIS
DE NEURO-GASTROENTÉROLOGIE
ROUEN 26 & 27 JUIN 2025



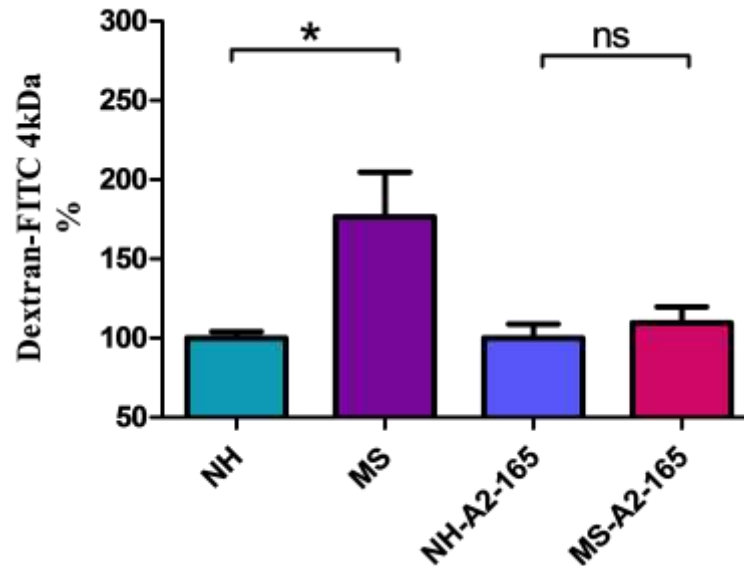
Distension colorectale



La souche de *F. prausnitzii* A2-165 possède des effets anti-nociceptifs (breveté en 2014).



Dextran-FITC challenge



(Miquel *et al*,
Scientific Reports 2016)

***F. prausnitzii* restaure la perméabilité intestinale augmentée suite au stress de séparation maternelle.**



Nous possédons un pipeline constitué de tests *in vitro* et de modèles murins qui nous permet de sélectionner et d'évaluer les potentiels effets bénéfiques de souches de probiotiques traditionnels comme nous l'avons fait avec les souche de bifidobactéries CNCM I-2494 et CNCM I-5644 serpine+

Nous avons pu montrer les effets de notre souche de *F. prausnitzii* ouvrant la voie à l'utilisation de bactéries commensales chez des patients SII

L'efficacité de ces souches doit être mesurée dans des essais humains

Conclusions

- ❑ These data suggest that serpin-positive *B. breve* CNCM I-5644 in particular, may be effective in preventing disorders associated with increased barrier permeability such as IBS.
- ❑ This work also demonstrates the importance of selecting the proper *in vitro* experiments, such as readouts used in this study.
- ❑ It could be interesting to evaluate the synergistic interaction of *B. breve* CNCM I-5644 with other probiotic strains to improve colonic hypersensitivity as well as the serpin activities of CNCM I-5644 strain.



R. Xavier



Lab Langella
Harry Sokol
Luis Bermudez



Inserm, U538
Philippe Seksik
Bénédicte Pigneur
Elodie Quévrain



Jean-Marc Chatel
Muriel Thomas
Rebeca Martin
Sylvie Miquel

Benjamin Hadida
Pauline Ruffié



Chantal Bridonneau
Florian Chain
Christophe Michon



Elena VERDU
Jane NATIVIDAD



Et nos animaleries à flore conventionnelle
et à flore contrôlée (ANAXEM)



**Merci de votre attention et
merci à tous les membres
de ProbiHôte !!**



philippe.langella@inrae.fr

1. Sous-titre



- Contenu

1. Sous-titre



- Contenu

1. Sous-titre



- Contenu

1. Sous-titre



- Contenu

1. Sous-titre



- Contenu

1. Sous-titre



- Contenu

1. Sous-titre



- Contenu

1. Sous-titre



- Contenu