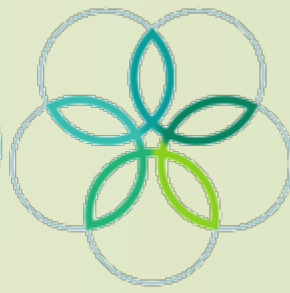


Olympiades  
Françaises de  
Biologie

INTERNATIONAL  
BIOLOGY  
OLYMPIAD e. V.

IBO



# Le microbiote

1

Réalisé par : Hélène Botella

Université Toulouse III - Paul Sabatier

Laboratoire: IPBS, Equipe Pathogénie moléculaire des mycobactéries

Document de préparation à la sélection française  
aux Olympiades Internationales de Biologie

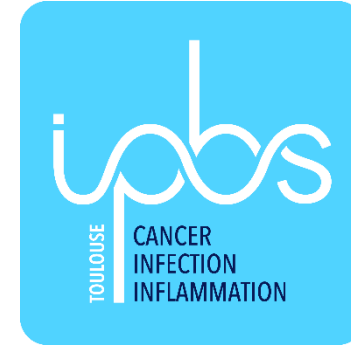




UNIVERSITÉ  
TOULOUSE III  
PAUL SABATIER



Université  
de Toulouse



# Microbiologie

## Le microbiote

Hélène Botella

[helene.botella@univ-tlse3.fr](mailto:helene.botella@univ-tlse3.fr)  
[helene.botella@ipbs.fr](mailto:helene.botella@ipbs.fr)

## Partie I

- Définitions
  - Microbiote/microbiome/holonbiote
- La symbiose
- La métagénomique et le séquençage de nouvelle génération

## Partie II

- Le microbiote humain
  - Le microbiote intestinal
  - Le développement du microbiote
  - Facteurs influençant le développement du microbiote
  - Rôle dans la nutrition et la santé

## **Le microbiote :**

- Ensemble des microorganismes vivant en association stable avec un hôte ou dans une niche écologique

## **Le microbiome :**

- Aire de vie (écosystème) du microbiote (J. Lederberg, 2001)
- Ensemble des gènes (génomés) d'un microbiote

## **L'holobionte :**

- Entité fonctionnelle formée par l'hôte et son microbiote

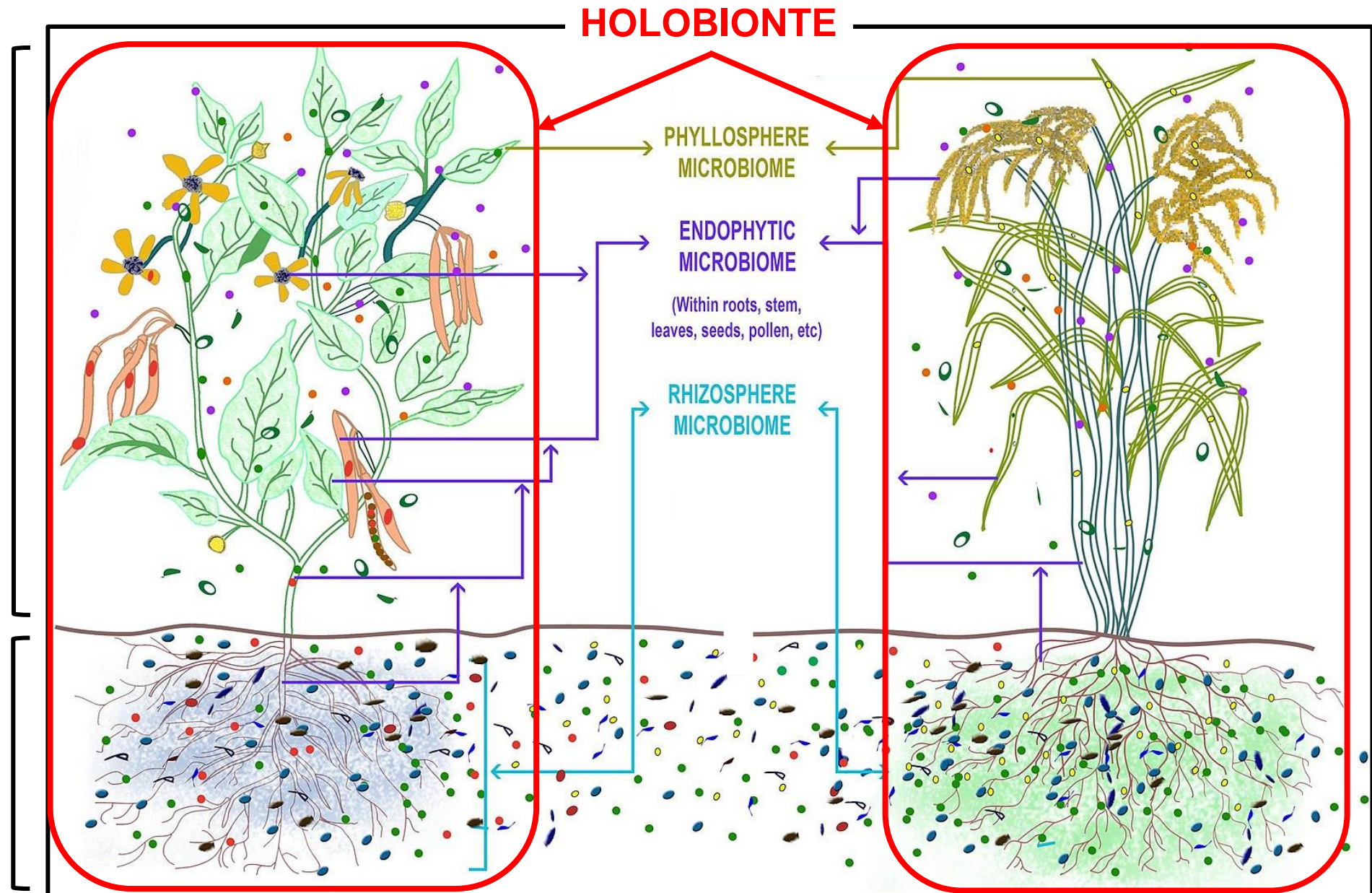
# Définitions

## L'holobionte :

Phyllosphère

Épiphyte: à la surface  
Endophyte: dans les feuilles

Rhizosphère



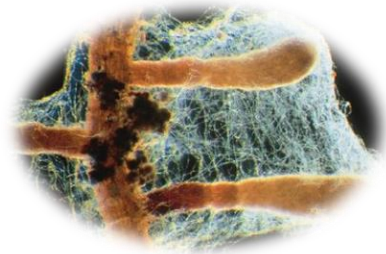


## La symbiose



1839-1900

- Albert Bernhard Frank  
→ *symbiotismus* en 1877



1831-1888

- Anton de Bary  
→ lichens en 1879



1885: mycorrhize: association entre des champignons et les racines des plantes

La **symbiose** est alors définie comme la vie en association stable de deux espèces  
→ notion d'interaction biologique  
→ cette définition inclue donc le *parasitisme*.

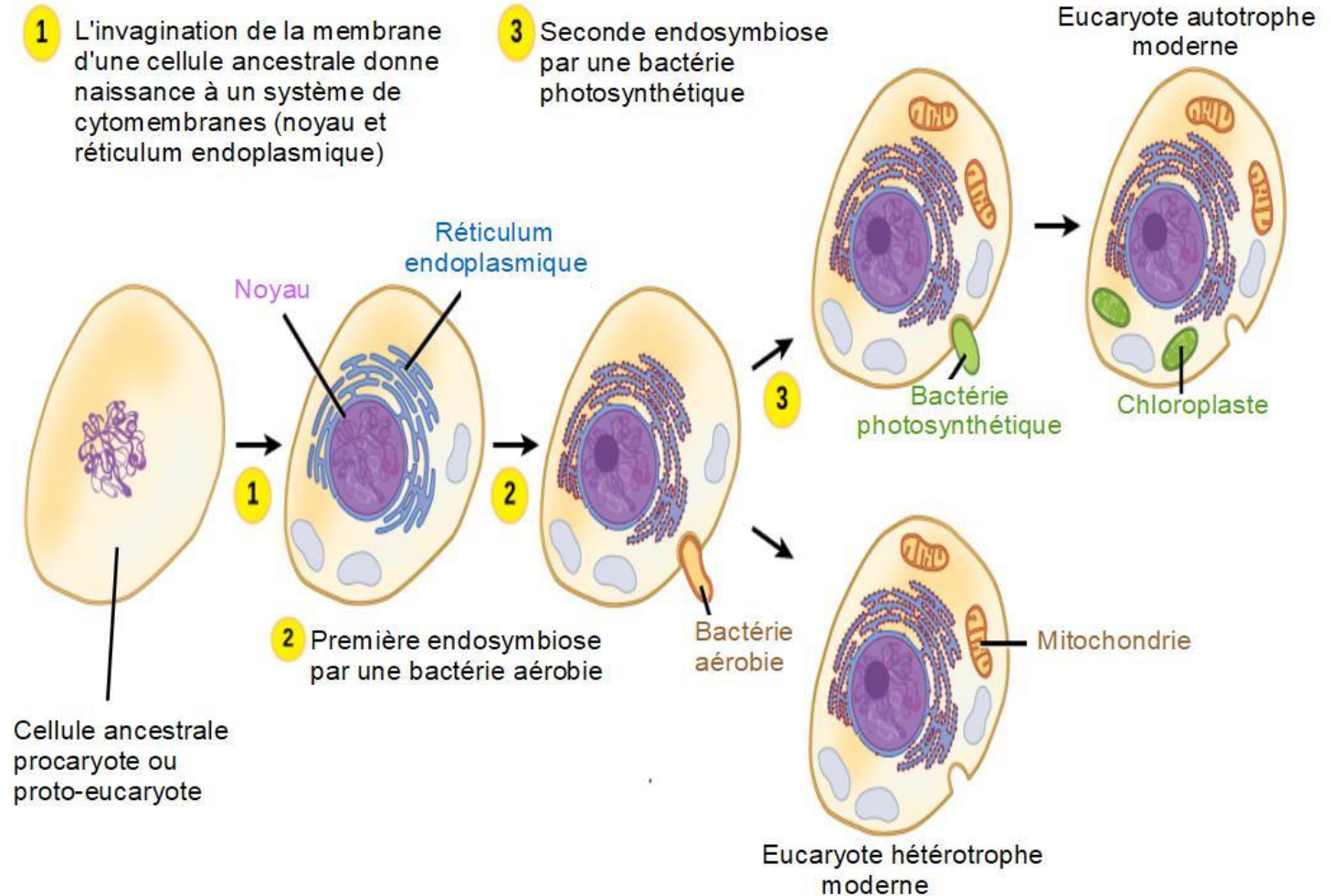
# Définitions



Lynn Margulis  
1938-2011

## Théorie des endosymbioses successives :

les cellules eucaryotes sont nées de l'union symbiotique entre des bactéries non nucléées



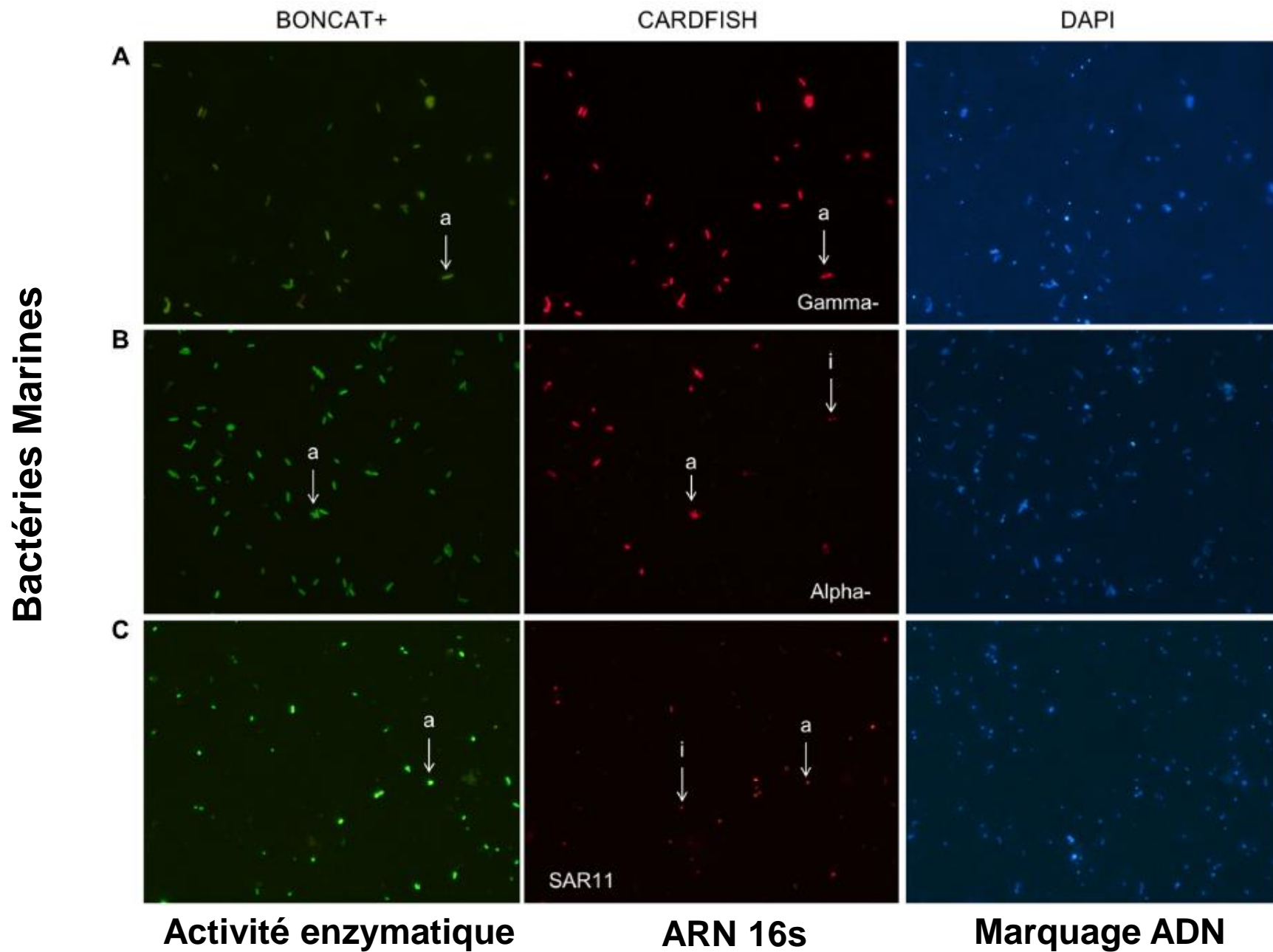
## La symbiose

3 types de symbiose :

- |            |   |  |
|------------|---|--|
| Microbiote | [ | <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Commensalisme</b><br/>Relation bénéfique pour l'un des organismes (micro-organisme)<br/>et neutre pour l'autre</li><li>• <b>Mutualisme</b><br/>Relation bénéfique pour les deux organismes associés</li></ul> |
| Dysbiose   | [ | <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Parasitisme</b><br/>Relation bénéfique pour l'un des organismes (micro-organisme)<br/>au dépend de l'autre organisme (hôte)</li></ul>   |



# Paradoxe : elles sont là



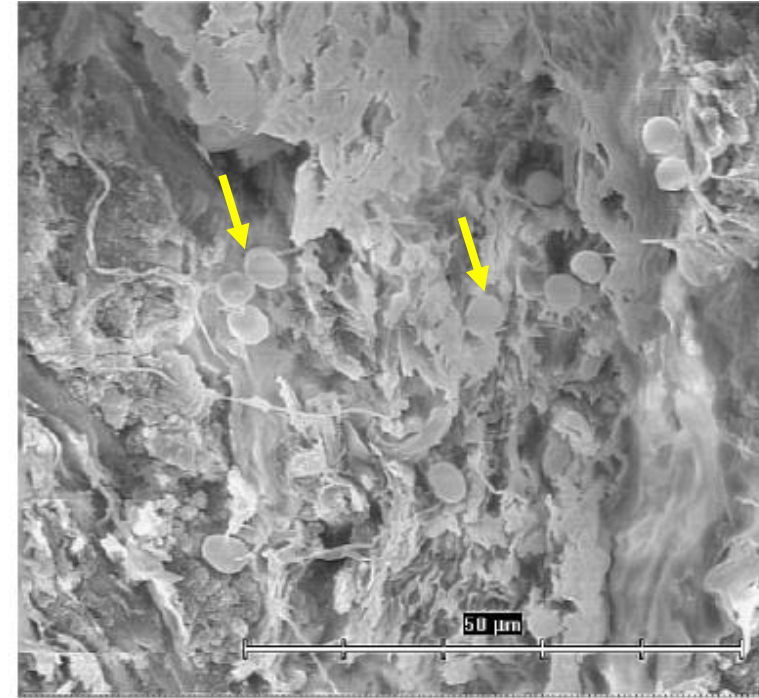
# Paradoxe : mais on ne peut pas les cultiver

## -Environnement aquatique :

- $10^4$ - $10^6$  x plus de cellules viables que cultivables

## - Sol

- 0,1 à 1% des bactéries sont cultivables sur milieux standards



SEM de l'intérieur de charbon

Vers de nouvelles approches pour étudier le microbiote indépendamment de la mise en culture :

## La métagénomique

= Etude des organismes (microorganismes) dans le contexte de leur communauté ou niche écologique par le biais du séquençage d'ADN

- Le terme **métagénome** apparaît pour la 1<sup>ère</sup> fois en 1998
  - Handelsman *et al.* 1998 in *Chemistry and Biology*
- Etude de tous les génomes de façon isolée dans un échantillon
- Culture-indépendant : permet d'étudier les micro-organismes non ou difficilement cultivables

# La métagénomique : histoire

- **Années 1970** : Développement de techniques moléculaires (séquençage ARNr 16S)
  - *1977: Carl Woese*
- **1977** : Développement du séquençage Sanger
  - *Frédéric Sanger et coll.*
- **1998**: Début de la métagénomique
  - *Jo Handelsman et coll.*
  - *Etude des génomes des microorganismes dans un échantillon environnemental*
- **Début années 2000** : Développement des techniques de séquençage à haut débit
  - *Rapidité de séquençage*
- **Milieu années 2000** : Développement de bases de données et d'outils informatiques
  - *Analyse des données de plus en plus volumineuses*
- **Aujourd'hui** : Amélioration constante des techniques de séquençage et des outils bio-informatiques

# La métagénomique : Principe

- Etude des génomes des communautés microbiennes dans les échantillons environnementaux sans besoin de cultiver les différentes espèces microbiennes
- 2 méthodes principales:
  - **Séquençage ciblé de certaines régions du génome**
    - marqueurs génétiques spécifiques (ARNr 16S)
    - suffisant pour identifier et caractériser les organismes
    - pas de résolution au niveau des souches
  - **Séquençage « Shotgun »**
    - séquençage « au hasard » de tout l'ADN de l'échantillon
    - analyse détaillée du matériel génétique de tous les organismes
    - détails sur la taxonomie et composition fonctionnelle de la communauté



# La métagénomique : Méthode

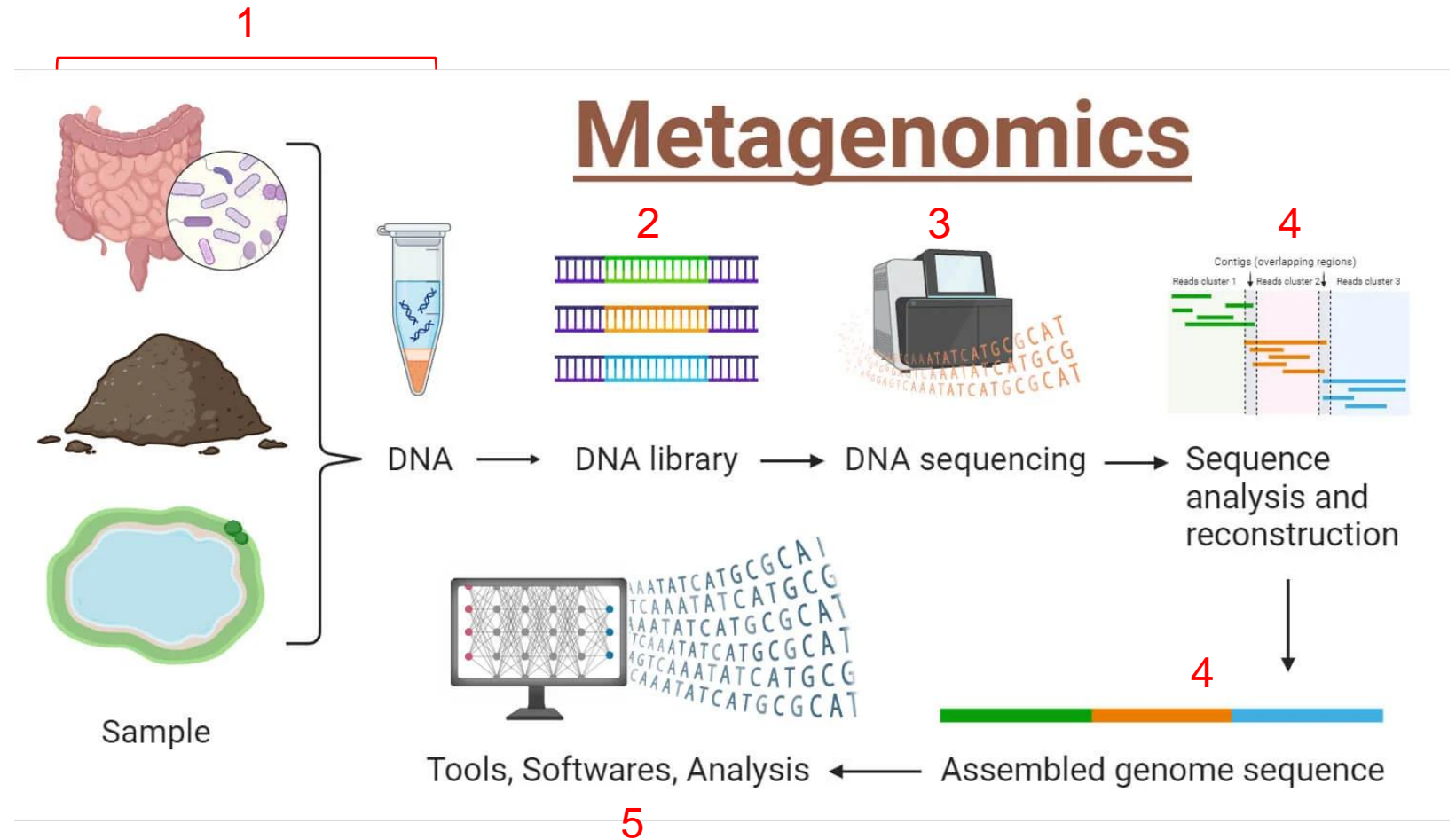
1. Collecte de l'échantillon et extraction de l'ADN

2. Construction de la librairie métagénomique

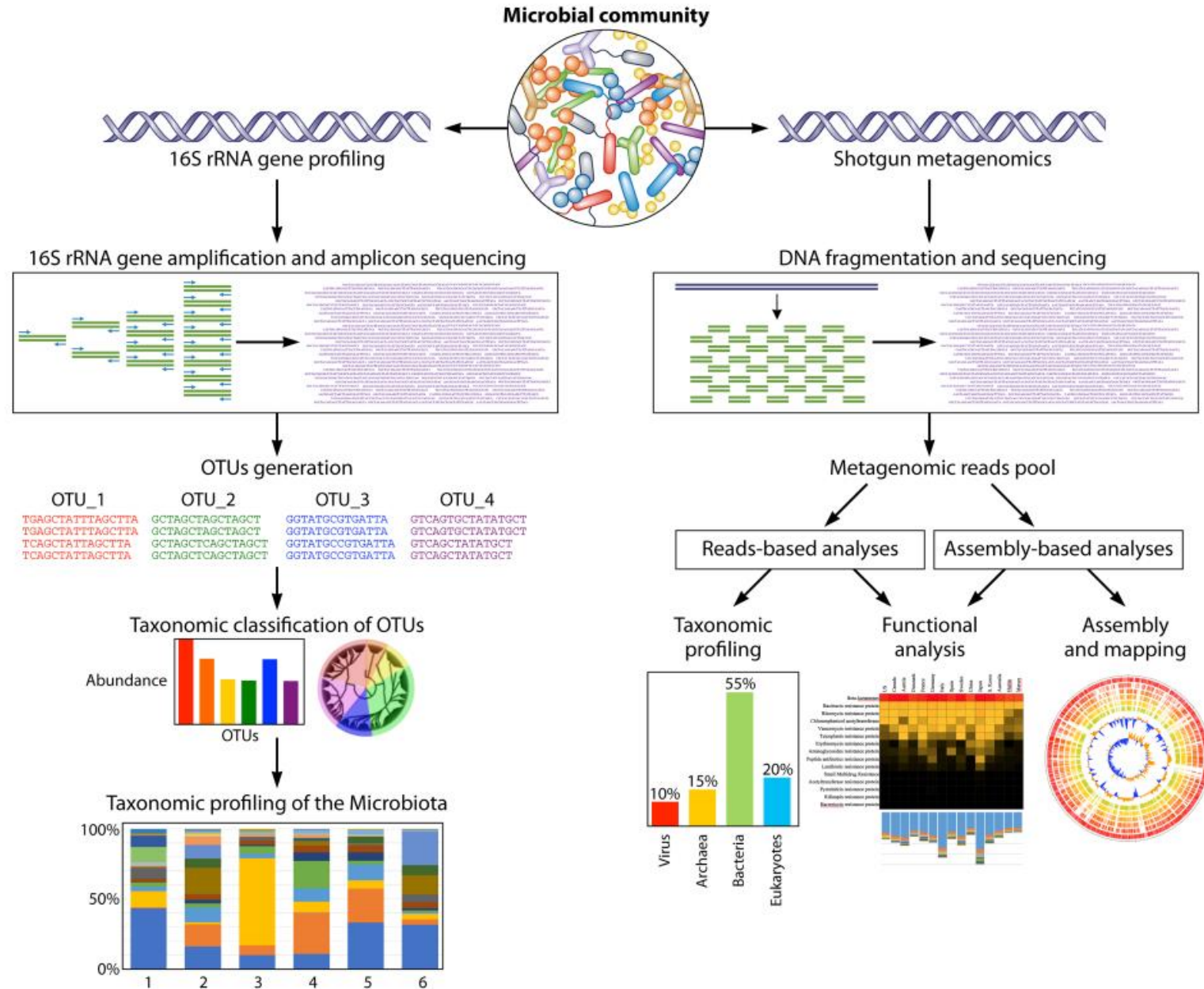
3. Séquençage

4. Assemblage des séquences

5. Identification des gènes et annotation, classification des espèces et abondance



# La métagénomique : Méthode



operational taxonomic units

# La métagénomique : Importance

- Méthodes de culture traditionnelles : isolement d'une espèce bactérienne pour l'étudier  
→ *limite la compréhension du comportement bactérien dans les communautés bactériennes*
- Etude des microorganismes directement dans leur habitat
- Permet d'identifier des espèces non cultivables
- Informations sur la composition, les fonctions, les interactions qui ont lieu dans la communauté microbienne

# Le séquençage de nouvelle génération

Etudes possibles grâce à l'utilisation de nouvelles techniques de séquençage de l'ADN :

- les **NGS (Next Génération sequencing)**  
= le séquençage de nouvelle génération...

Deux types de technologie :

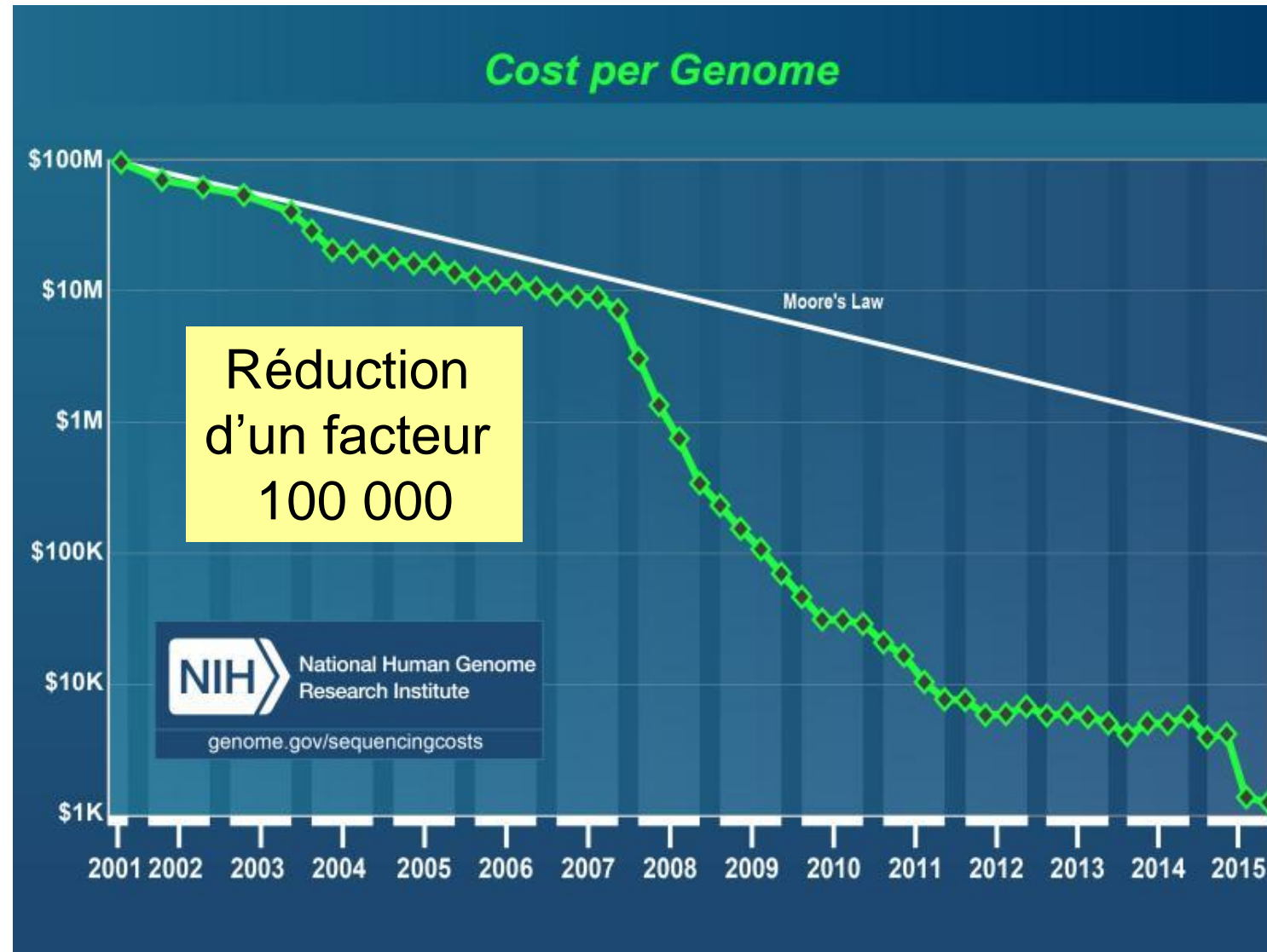
- « **Séquençage par amplification et synthèse d'ADN** »
  - 454 Roche
  - Illumina
- « **Single Molecule Real Time Sequencing** »
  - PacBio (Synthèse ADN)
  - Nanopore (passage ADN...)



Le Smidglon d'Oxford Nanopore, un séquenceur qui se branche sur un iPhone

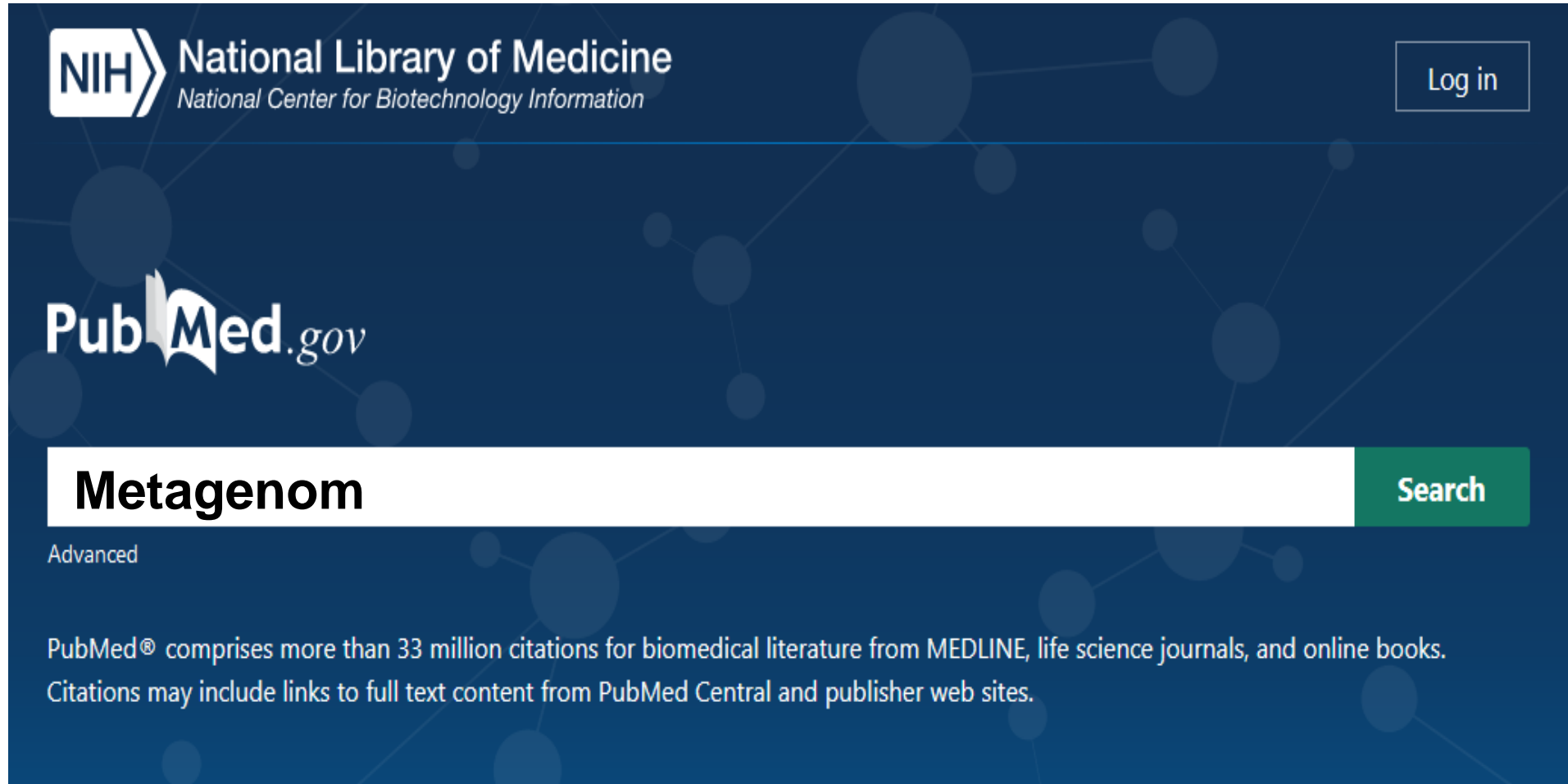
# Accessibilité

Le coût du séquençage diminue



Diminution du coût de séquençage pour un génome humain





The image shows a screenshot of the PubMed.gov website. At the top left is the NIH logo and the text "National Library of Medicine" and "National Center for Biotechnology Information". At the top right is a "Log in" button. Below the NIH logo is the "PubMed.gov" logo. A search bar contains the text "Metagenom" and a green "Search" button is to its right. Below the search bar, the word "Advanced" is written in a smaller font. At the bottom, there is a paragraph of text: "PubMed® comprises more than 33 million citations for biomedical literature from MEDLINE, life science journals, and online books. Citations may include links to full text content from PubMed Central and publisher web sites."

NIH National Library of Medicine  
National Center for Biotechnology Information

Log in

PubMed.gov

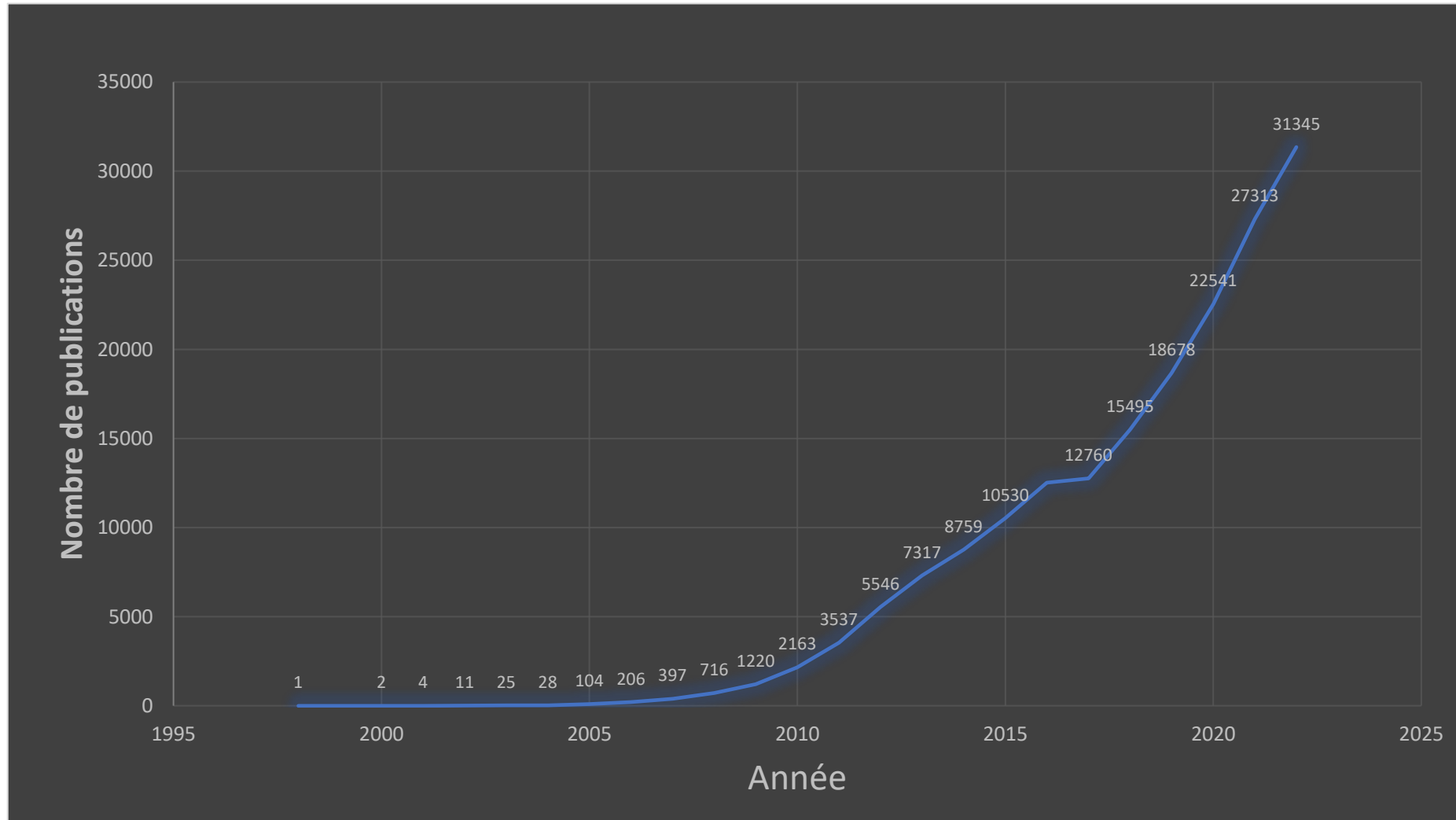
**Metagenom** Search

Advanced

PubMed® comprises more than 33 million citations for biomedical literature from MEDLINE, life science journals, and online books. Citations may include links to full text content from PubMed Central and publisher web sites.

# Essor de la métagénomique

Recherche sur la base Pubmed avec le terme « metagenom »



Trois grands types d'approches de métagénomique :

- Par amplicon → Diversité
- Par séquençage massif de fragments d'ADN  
Whole Metagenome Sequencing → Diversité, Fonctions
- Par clonage → criblage fonctionnel/biotechnologies





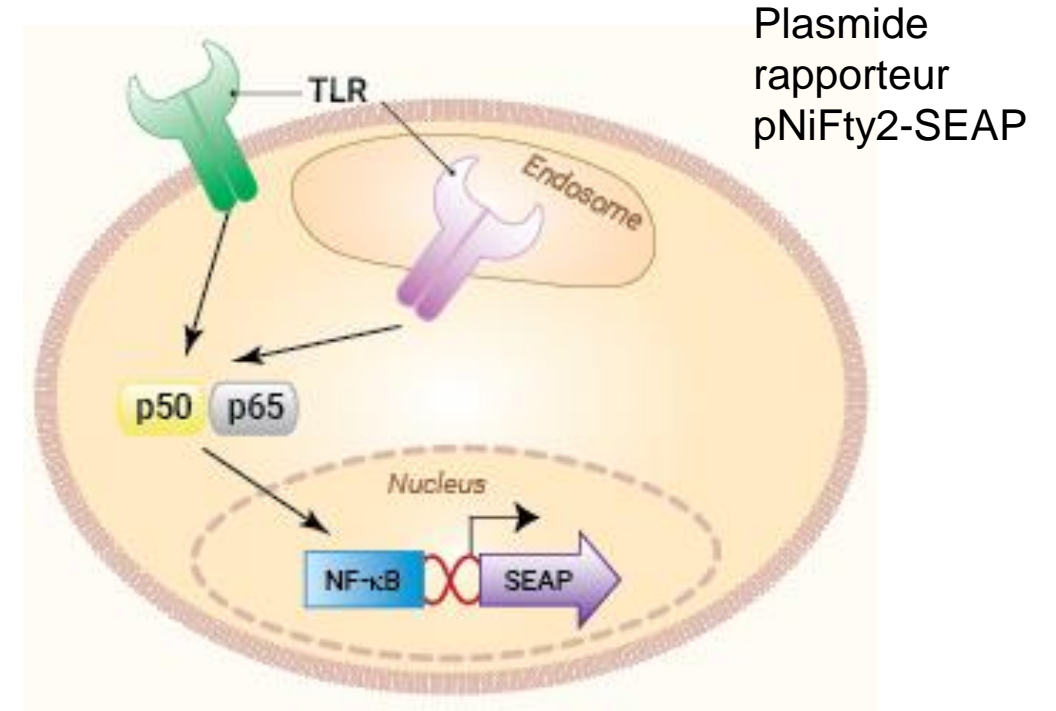
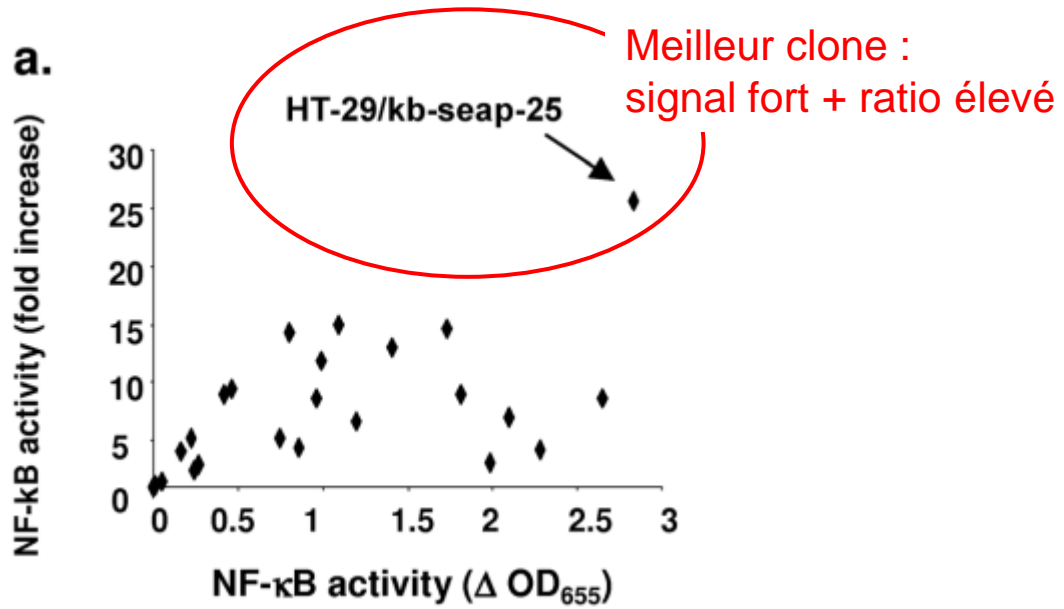
***Plateforme robotique de métagénomique fonctionnelle de MétaGénoPolis.*** Cette photographie montre trois robots utilisés par l'unité MétaGénoPolis (INRA) pour réaliser les criblages à haut débit nécessaires à la métagénomique fonctionnelle.



# La métagénomique fonctionnelle

## 5. Criblage à haut débit (gènes rapporteurs)

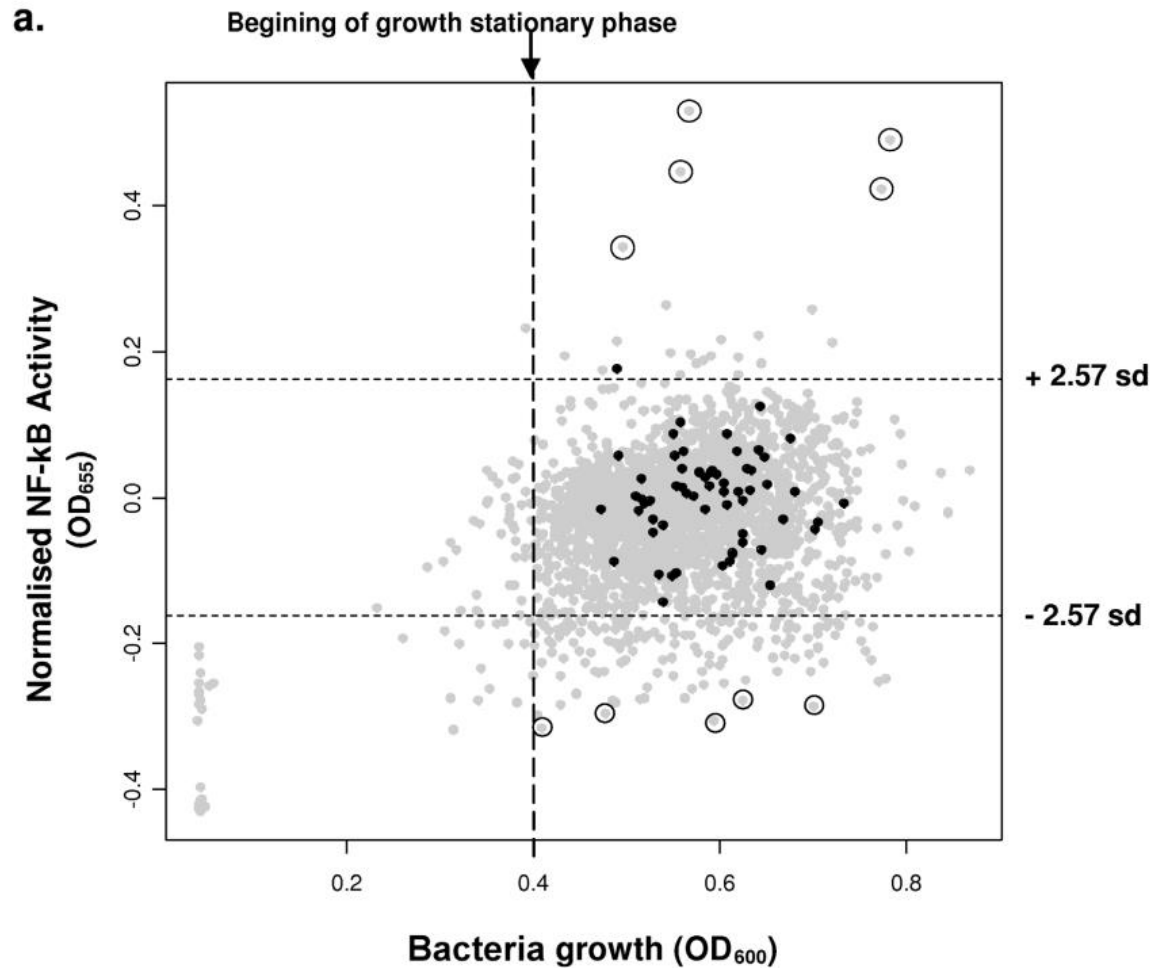
Développement du système rapporteur : cellules HT-29



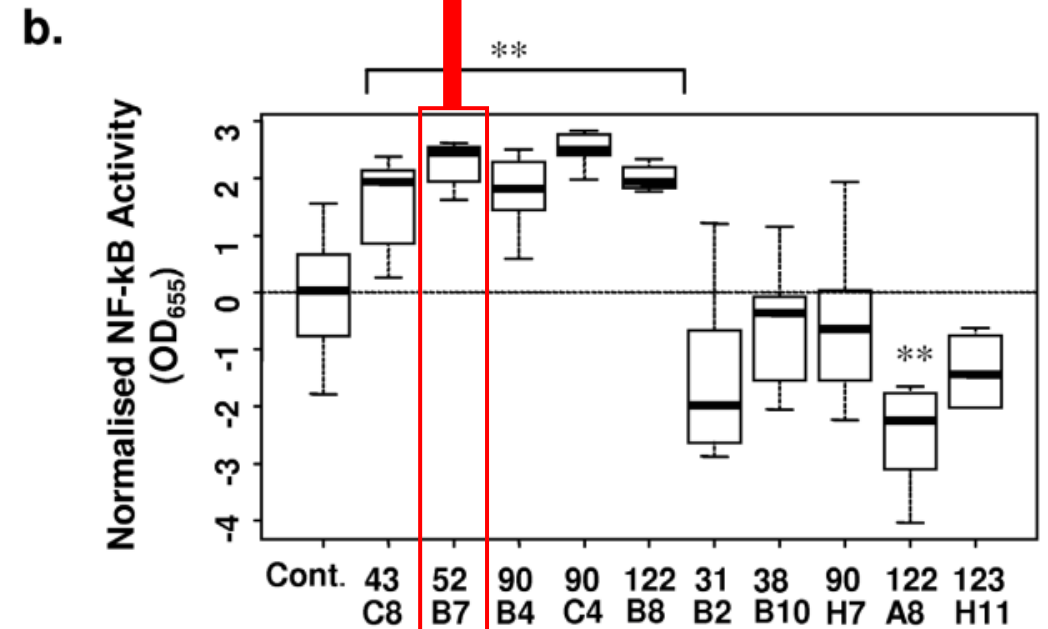
# La métagénomique fonctionnelle

## 5. Criblage à haut débit (gènes rapporteurs)

Criblage de la banque métagénomique :



- 52B7 : 43 gènes et 23 unités transcriptionnelles
- Alignements de séquences → probablement une bactérie du genre *Bacteroides*

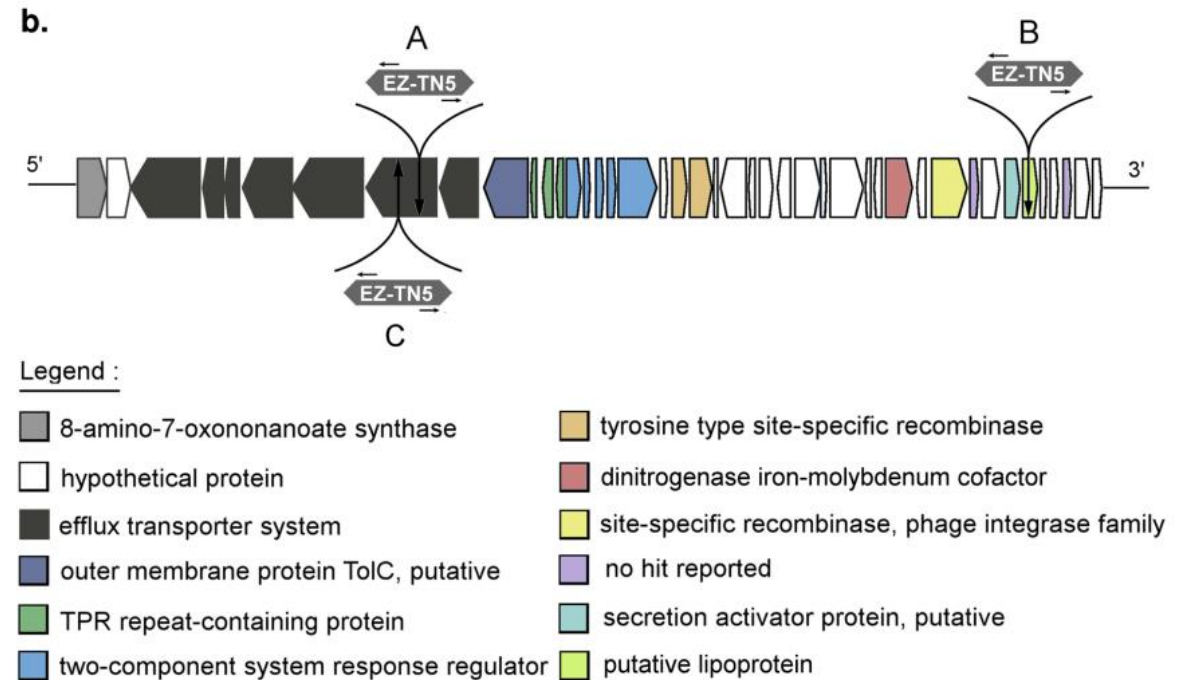
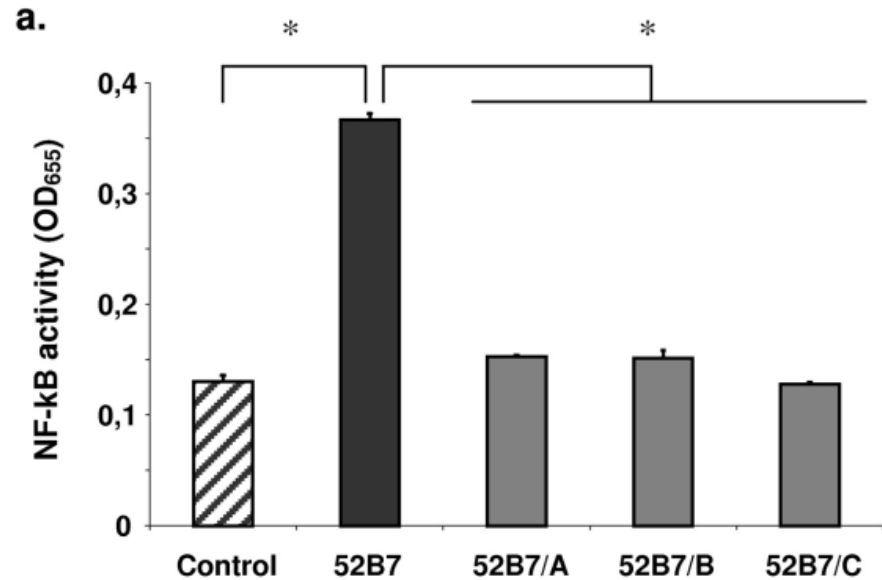


# La métagénomique fonctionnelle

## 5. Criblage à haut débit (gènes rapporteurs)

Insertion de transposons dans le locus:

- 192 mutants
- 3 ont perdu la stimulation de NF- $\kappa$ B



- 2 insertions dans un gène codant pour un ABC transporteur
- 1 insertion dans un gène codant pour une lipoprotéine probable

Trois grands types d'approches de métagénomique :

- Par amplicon → Diversité
- Par séquençage massif de fragments d'ADN  
Whole Metagenome Sequencing → Diversité, Fonctions
- Par clonage → criblage fonctionnel/biotechnologies

Deux nouvelles approches :

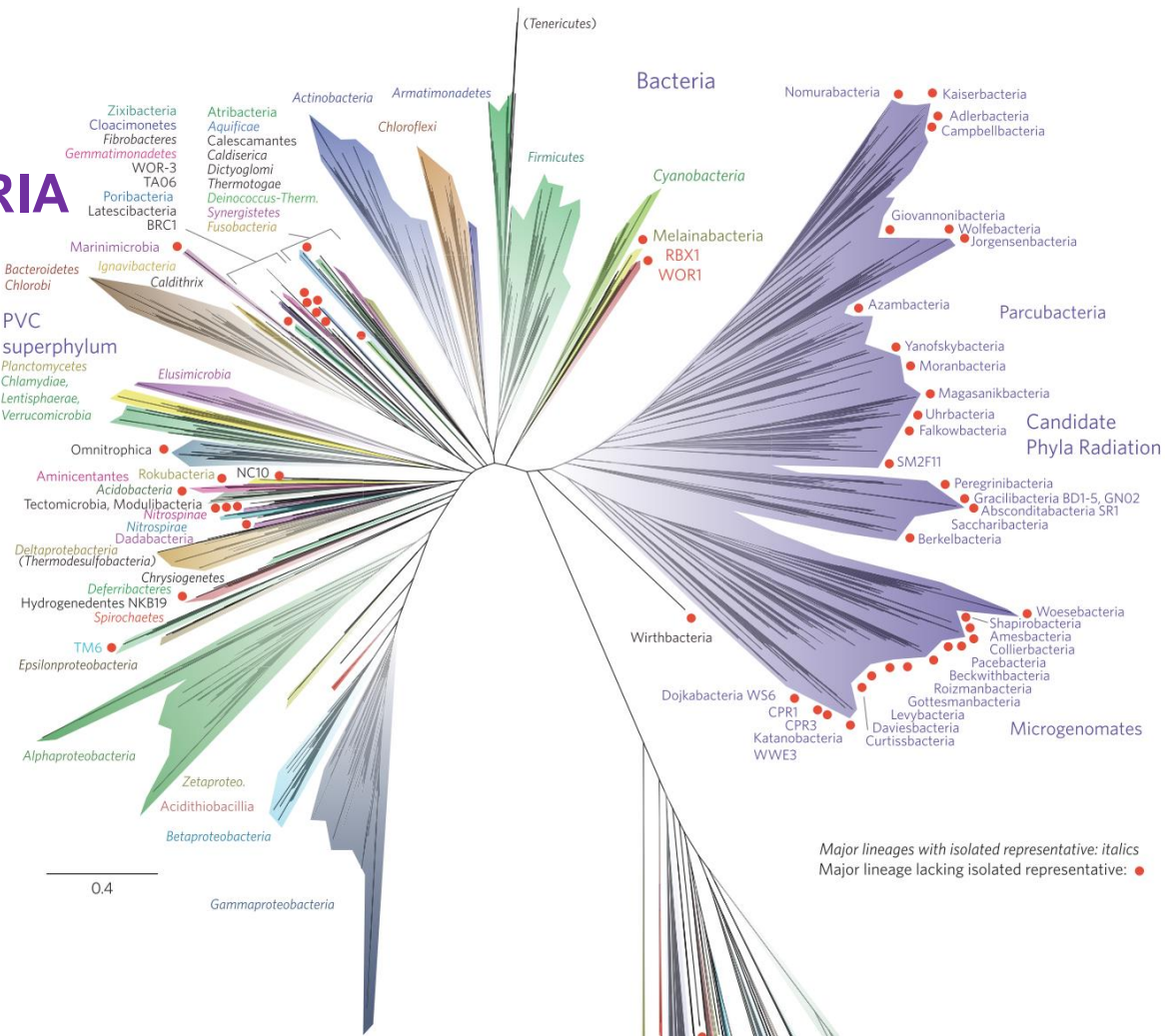
- Métatranscriptomique (ARNm)
- Métaprotéomique (protéines)

# Arbre du vivant et évolution

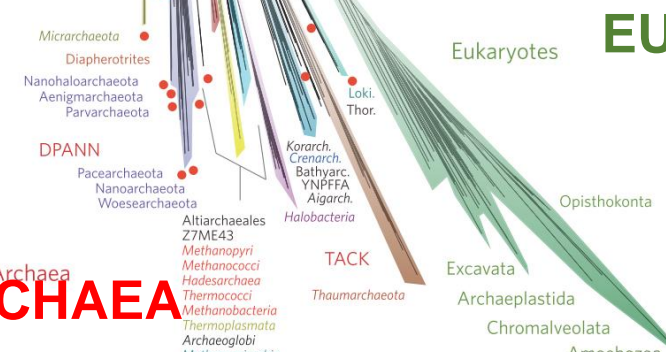
## Un arbre du vivant...

- 3083 génomes
- 1001 lignées sans représentant isolé
- 16 protéines ribosomales

## BACTERIA



## ARCHAEA



## EUKARYOTES



## Limites :


- Collecte et conservation des échantillons
- Qualité des métadonnées
- Variation dans le temps... reproductibilité
- Vivants/morts
- Contamination
- Profondeur des séquences (organismes rares)
- Assemblage
- Reconstruction des génomes (HGT)
- Biais des bases de données ( $\mu$ ) et des classes fonctionnelles



## Le microbiote humain




## NIH Human Microbiome Project



Characterization of the microbiomes of healthy human subjects at five major body sites, using 16S and metagenomic shotgun sequencing.

Enter HMP1



Characterization of microbiome and human host from three cohorts of microbiome-associated conditions, using multiple 'omics technologies.

Enter iHMP



Générer des ressources pour faciliter la caractérisation du microbiote humain  
Comprendre son impact sur la santé humaine et les maladies

# Le microbiote humain

## NIH Human Microbiome Project



Characterization of the microbiomes of healthy human subjects at five major body sites, using 16S and metagenomic shotgun sequencing.

Enter HMP1



Characterization of microbiome and human host from three cohorts of microbiome-associated conditions, using multiple 'omics technologies.

Enter iHMP

- **HMP1** :

- Phase initiale (2008)
- 300 personnes en bonne santé → 3055 génomes isolés et séquencés
- Caractérisation des communautés microbiennes (nez, bouche, peau, tractus gastro-intestinal , tractus urogénital)
- ARNr 16S → Existe-t-il un microbiote commun aux personnes en bonne santé ?
- Shotgun → fonctions et voies métaboliques présentes dans le microbiote humain

- **iHMP** : integrative human microbiome project

- 2<sup>de</sup> phase
- Etude longitudinale sur 3 cohortes

Grossesse et naissance prématurée

Changement microbiote ?  
Mise en place chez le nouveau-né ?

maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Changement microbiote ?

Diabète de type 2

Lien entre composition du microbiote et diabète de type 2 ?



## MetaHIT (METAGenomics of the Human Intestinal Tract)

- projet collaboratif européen (15 instituts dans 8 pays)
- financé par l'Union

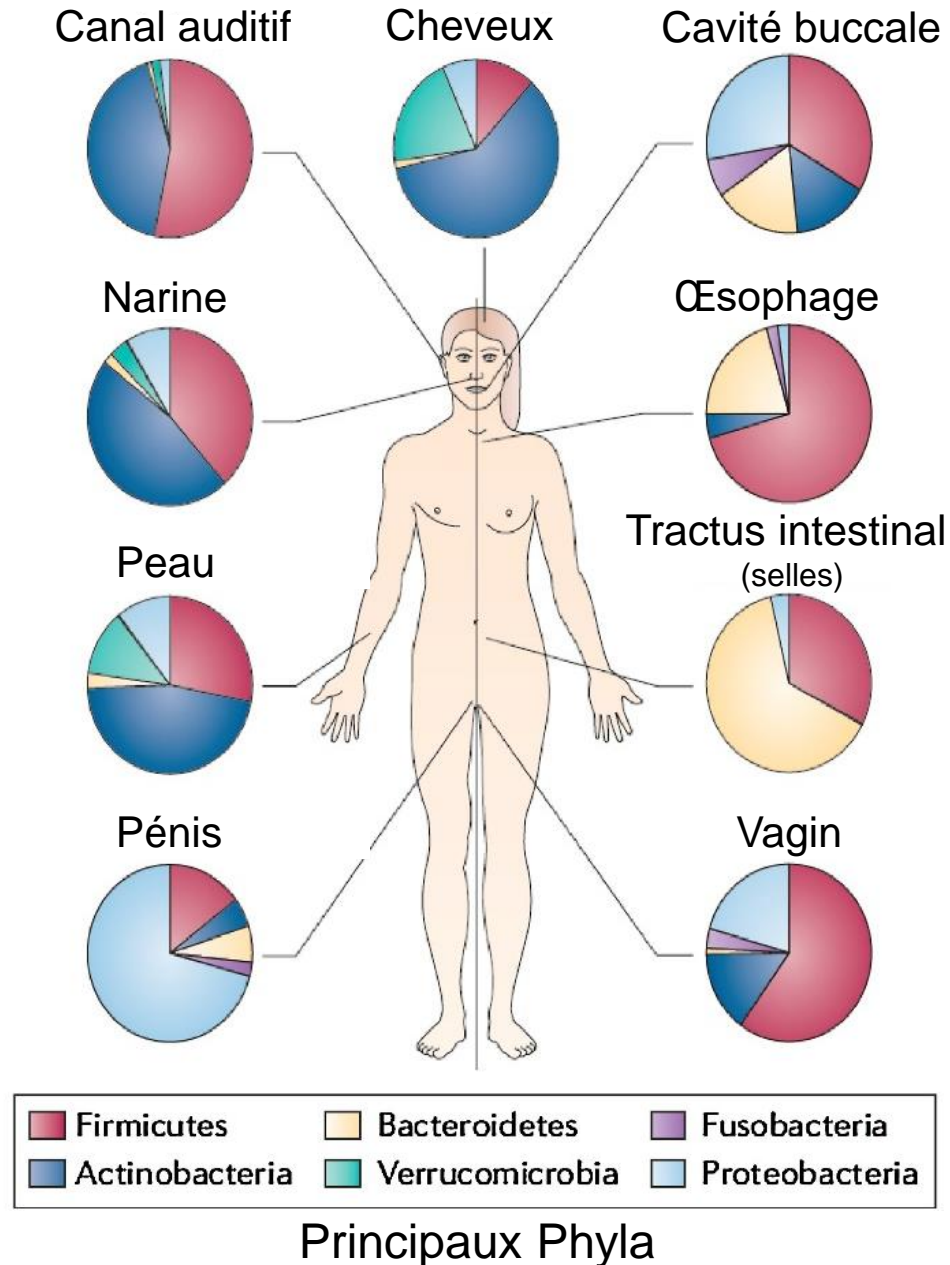
Essor des technologies de séquençage → explorer le potentiel génétique du microbiote humain et comprendre son impact sur la santé humaine.

### Objectifs :

- Etablir un catalogue de référence des gènes microbiens et des génomes présents dans les intestins chez l'homme.
- Développer des outils pour déterminer quels gènes et génomes sont présents dans chaque individu et leur fréquence.
- Réunir des cohortes d'individus, sains ou malades, pour comparer leurs microbiotes.
- Développer des outils informatiques pour stocker, organiser, et interpréter toutes les informations collectées dans le but d'établir des associations entre le microbiote intestinal et l'état de santé d'un individu.

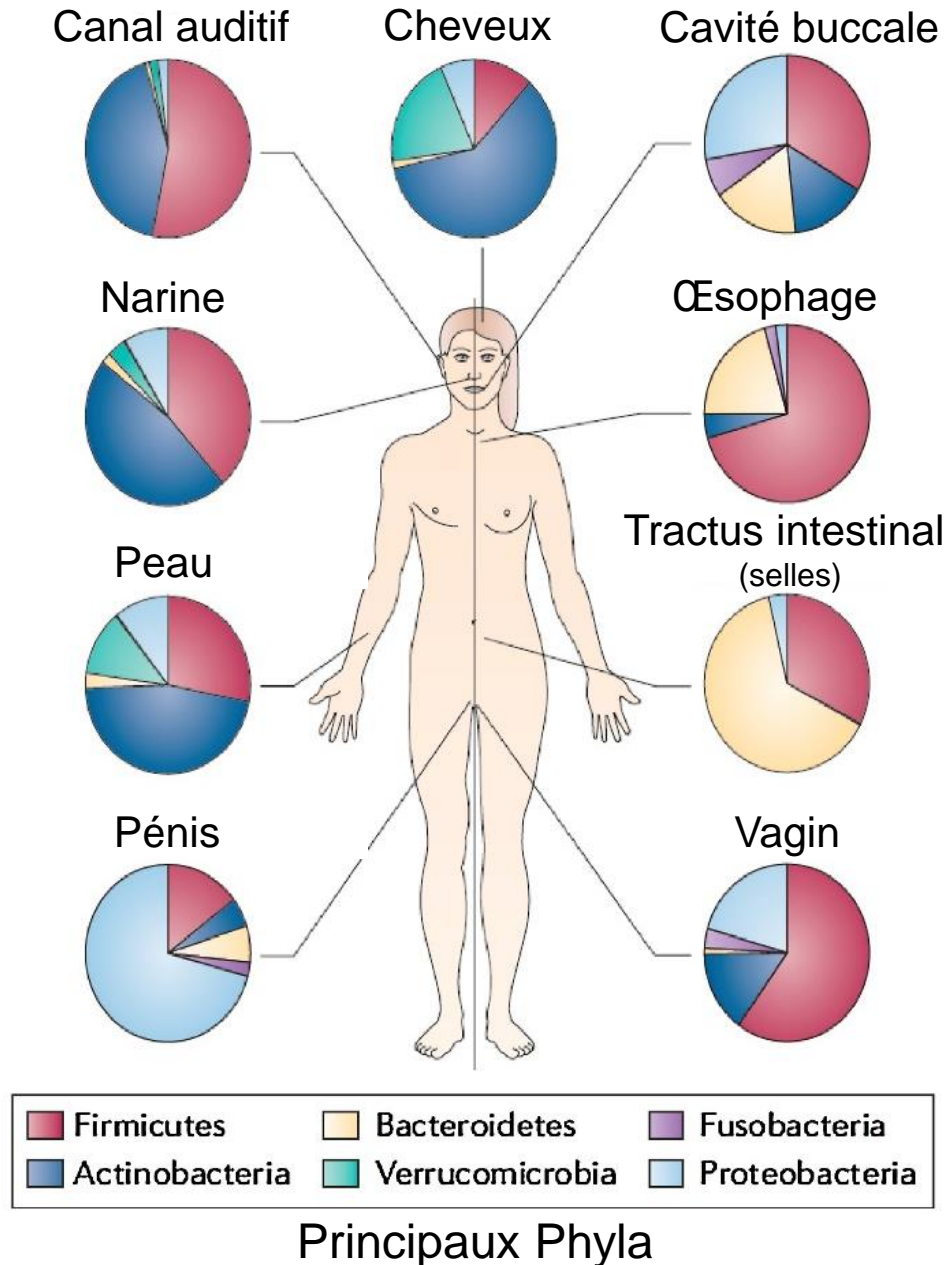


# Le microbiote humain



- En 2018 : plus de 2000 individus étudiés
  - Différents sites du corps
  - Chaque humain étudié possède un microbiote spécifique
  - Chaque site possède un microbiote spécifique
  - Il y a plus d'analogie entre microbiotes d'un site donné d'individus différents qu'entre différents sites d'un même individu
  - Chaque individu possède :
    - 500 à 1000 espèces bactéries
    - 50aine espèces de levure
- 23000 gènes humains / 600 000 gènes microbiens

# Le microbiote humain



Les études essaient de définir le microbiote des individus :

- Origine géographique
- Diète
- Individus sains/malades

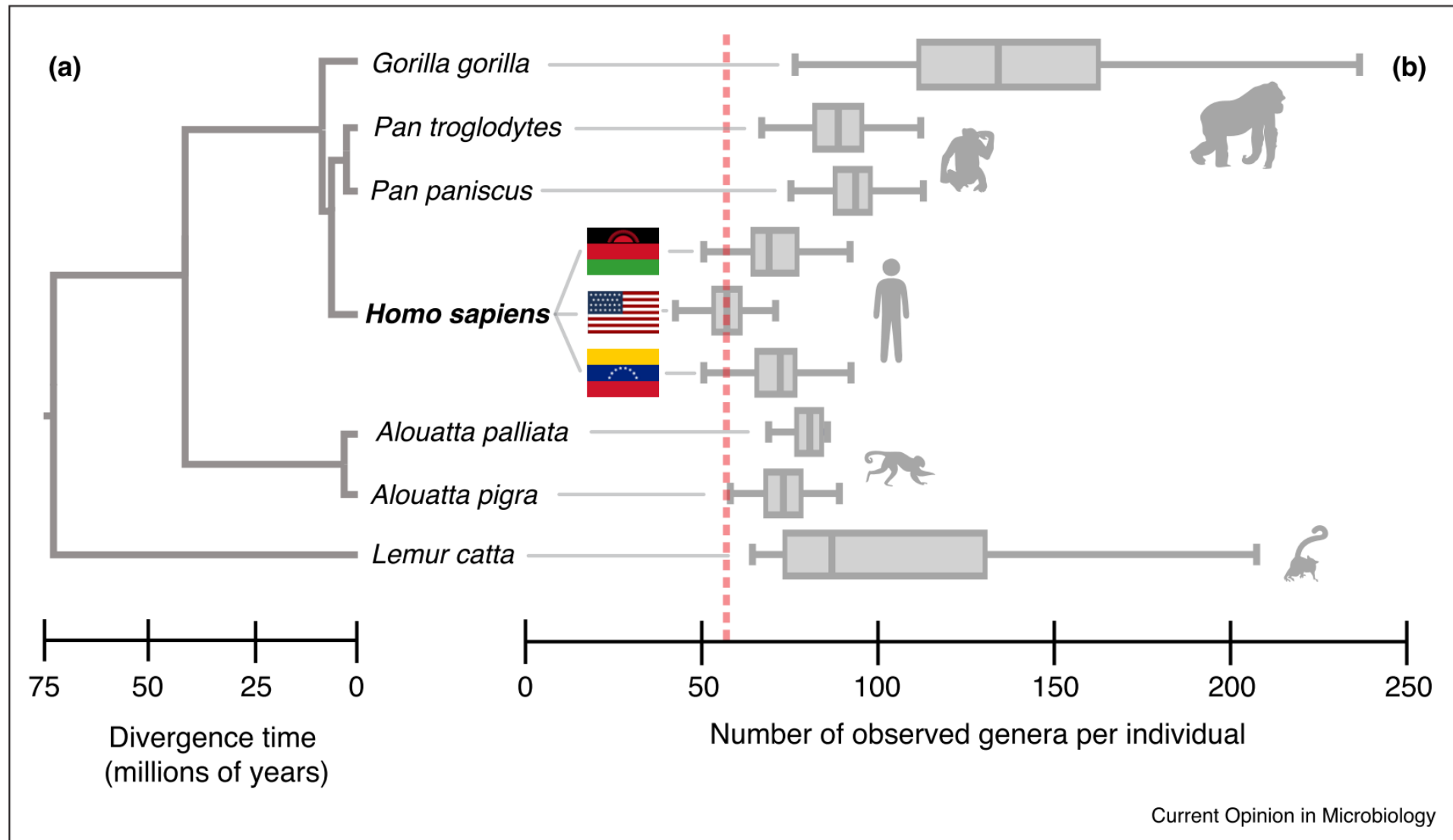
Chaque individu adulte a un microbiote de base (core) stable et une microbiote variable



# Le microbiote humain

## Le microbiote du tractus intestinal - comparaison

Réduction du microbiote intestinal chez l'homme et en particulier chez les occidentaux



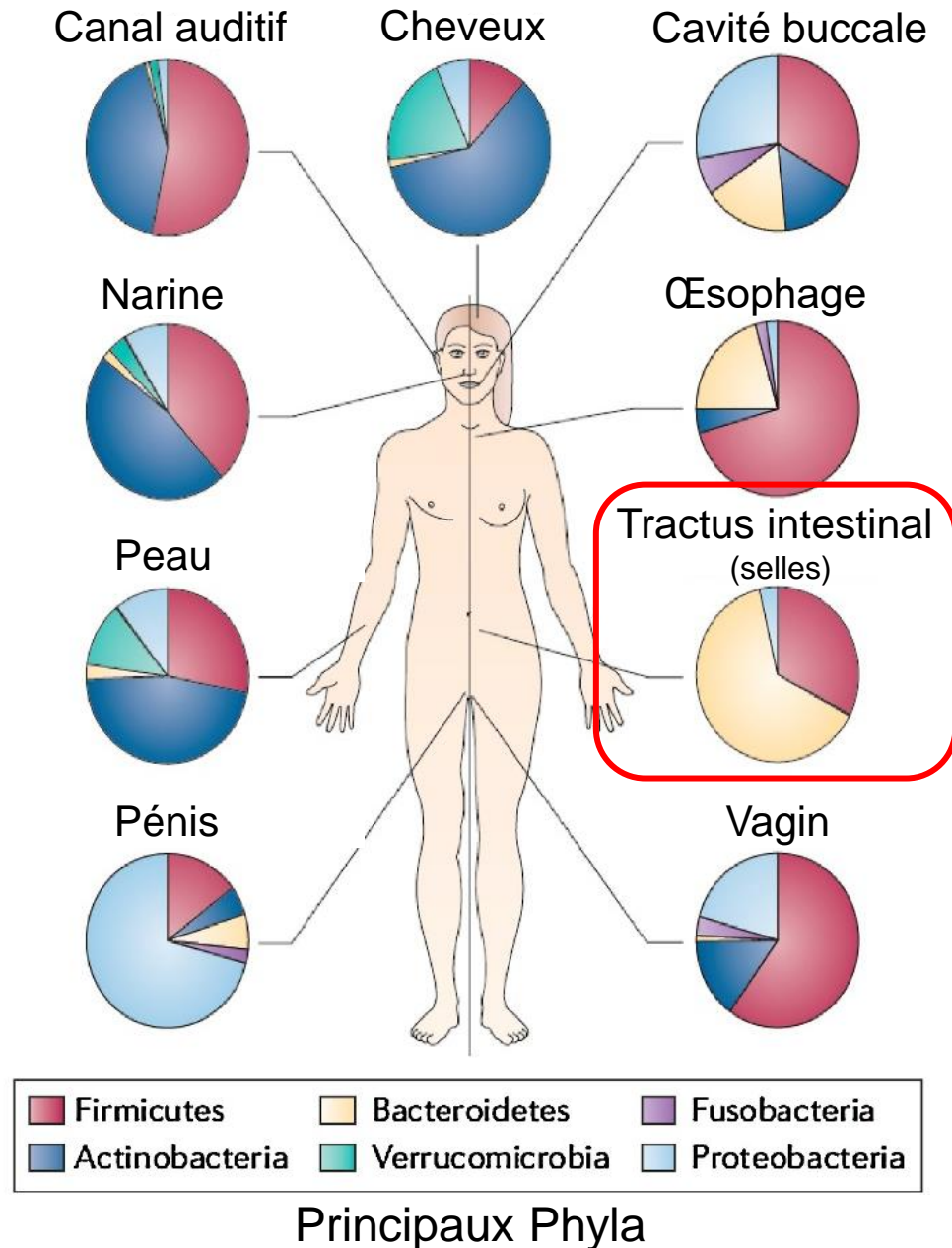
# Le microbiote humain

## Le microbiote du tractus intestinal

- Ecosystème microbien :
  - >  $10^{13}$  microorganismes
  - 9,9 millions de gènes microbiens
- *In utero* : espèces bactériennes identifiées dans la placenta, le liquide amniotique et le meconium
- Colonisation dès la naissance :
  - augmentation rapide de la biodiversité
  - changements successifs de composition
- Facteurs importants pour la composition :
  - mode d'acquisition
  - régime
  - antibiotiques
  - génétique
  - ...

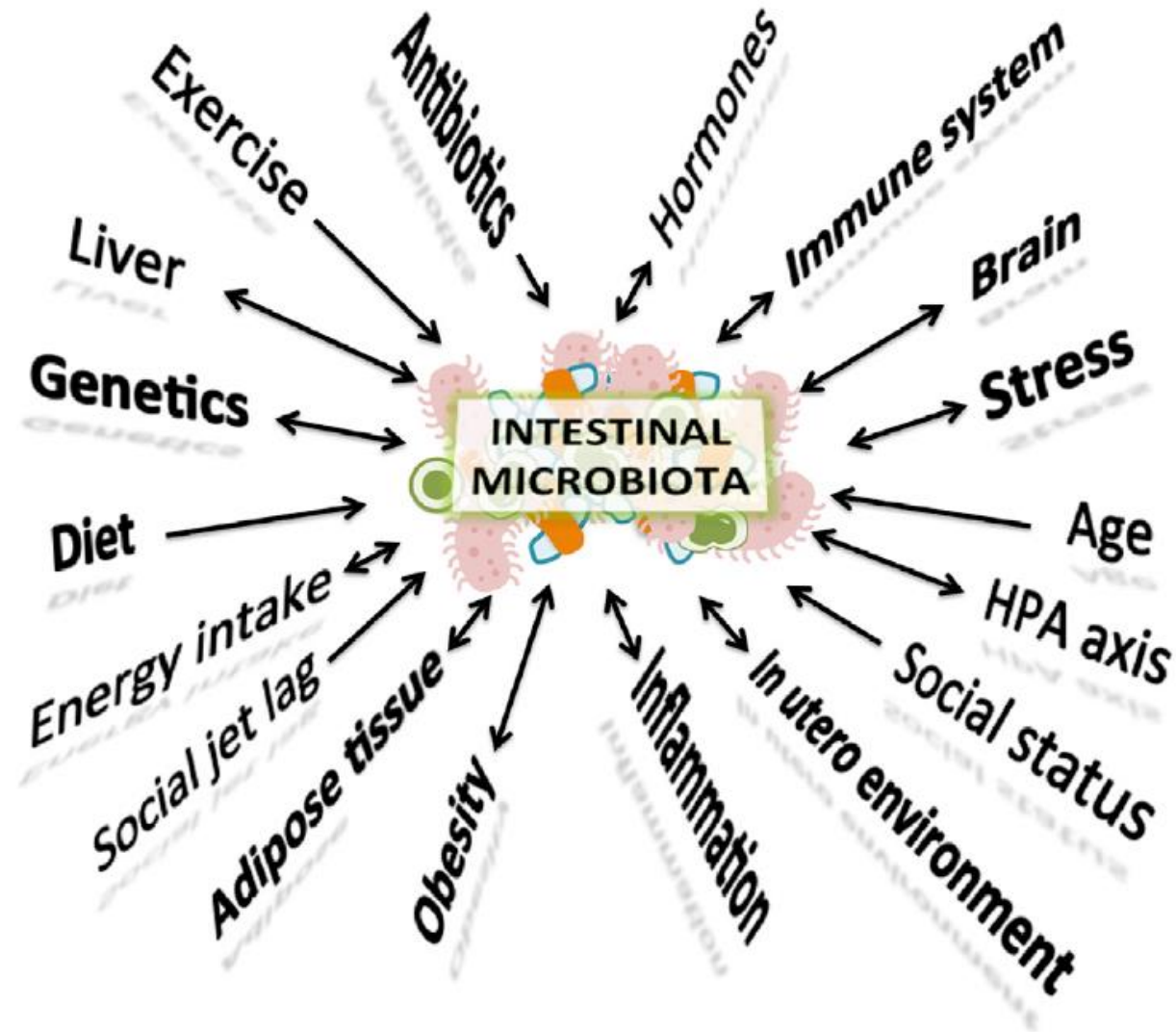


Influence sur les maladies gastro-intestinales et non gastro-intestinales



# Le microbiote humain

Le microbiote intestinal est influencé par des facteurs endogènes et exogènes



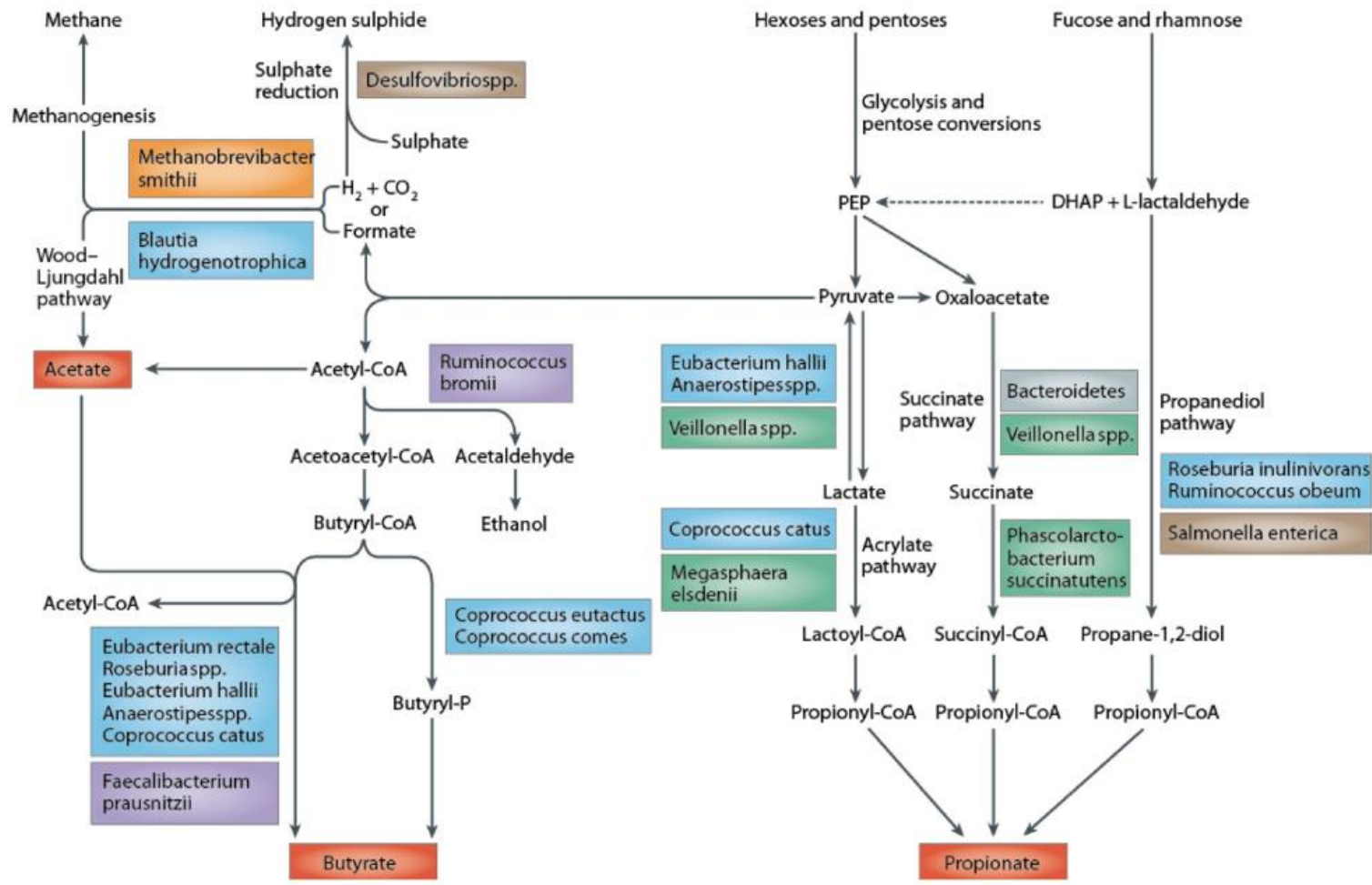
## Rôle dans la nutrition et la santé

- Communauté microbienne : interactions entre bactéries et avec l'hôte
- Rôles :
  - Stimulation de la croissance chez l'enfant (stimulation production d'hormones)
  - Maturation du système immunitaire (activation)
  - Modulation du métabolisme du glucose et des lipides
  - ... **Dysbiose → maladies chroniques avec inflammation**

- Rôle dans le métabolisme :
  - Substrats (sucres) partiellement digérés dans l'intestin sont une source de nutriments pour les bactéries
  - Leur fermentation produit des métabolites bénéfiques

# Le microbiote humain

## Rôle dans la nutrition et la santé



Produits de fermentation clés :

### Acides gras à chaînes courtes

- **Butyrate :**
  - Source d'énergie cellules épithéliales
  - Activité anticancéreuse
  - Active la néoglucogénèse
- **Propionate :**
  - Source d'énergie cellules épithéliales
  - Foie : rôle dans la néoglucogénèse
  - Satiété
- **Acétate :**
  - Le plus abondant
  - Métabolite essentiel pour d'autres bactéries
  - Métabolisme du cholestérol et lipogénèse dans les tissus périphériques

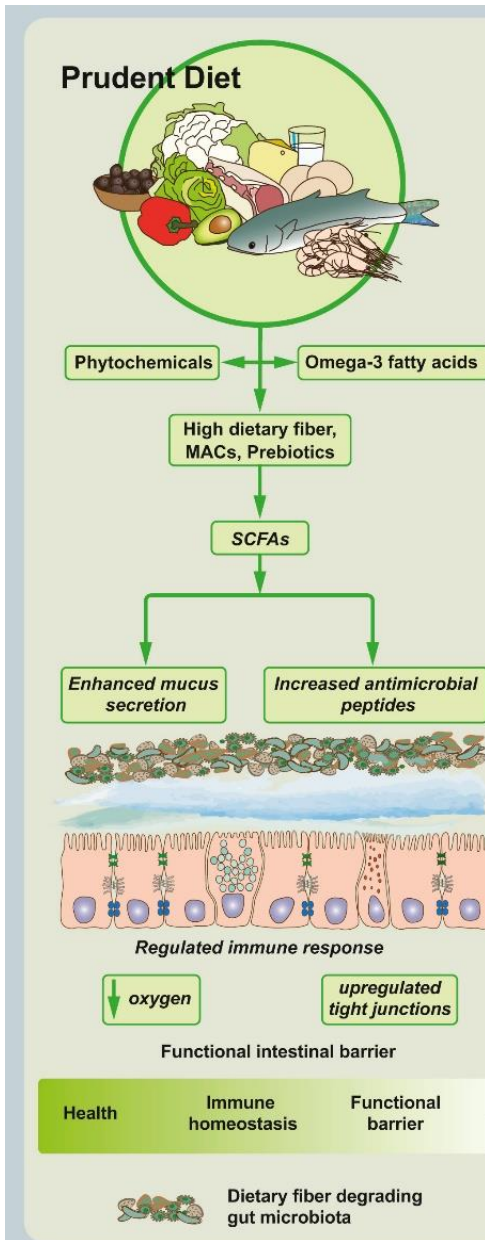
Fig. 1 Pathways of carbohydrate metabolism [156]



# Le microbiote humain

## Rôle dans la nutrition et la santé

Rowland *et al.*, 2018; Makki *et al.* 2018



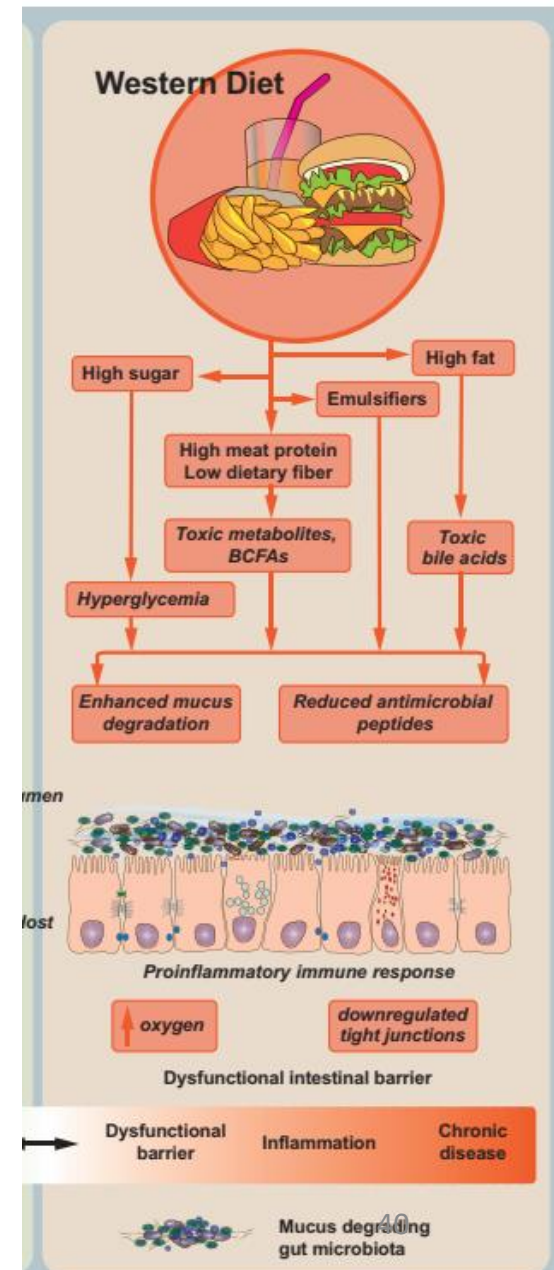
Régime riche en fibre → microbiote intestinal « sain » :

- plus grande diversité
- meilleures fonctions :

SCFAs → augmentent la sécrétion de mucus et la production de peptides antimicrobiens, réduisent la concentration en O<sub>2</sub>, augmentent les jonctions entre les cellules de l'intestin, maintiennent le système immunitaire.

Régime pauvre en fibre, riche en protéines et sucres :

- diversité réduite
  - fonctions diminuées
- inflammation chronique



\*SCFAs : Short Chains Fatty Acids    MACs : microbiota-accessible carbohydrates

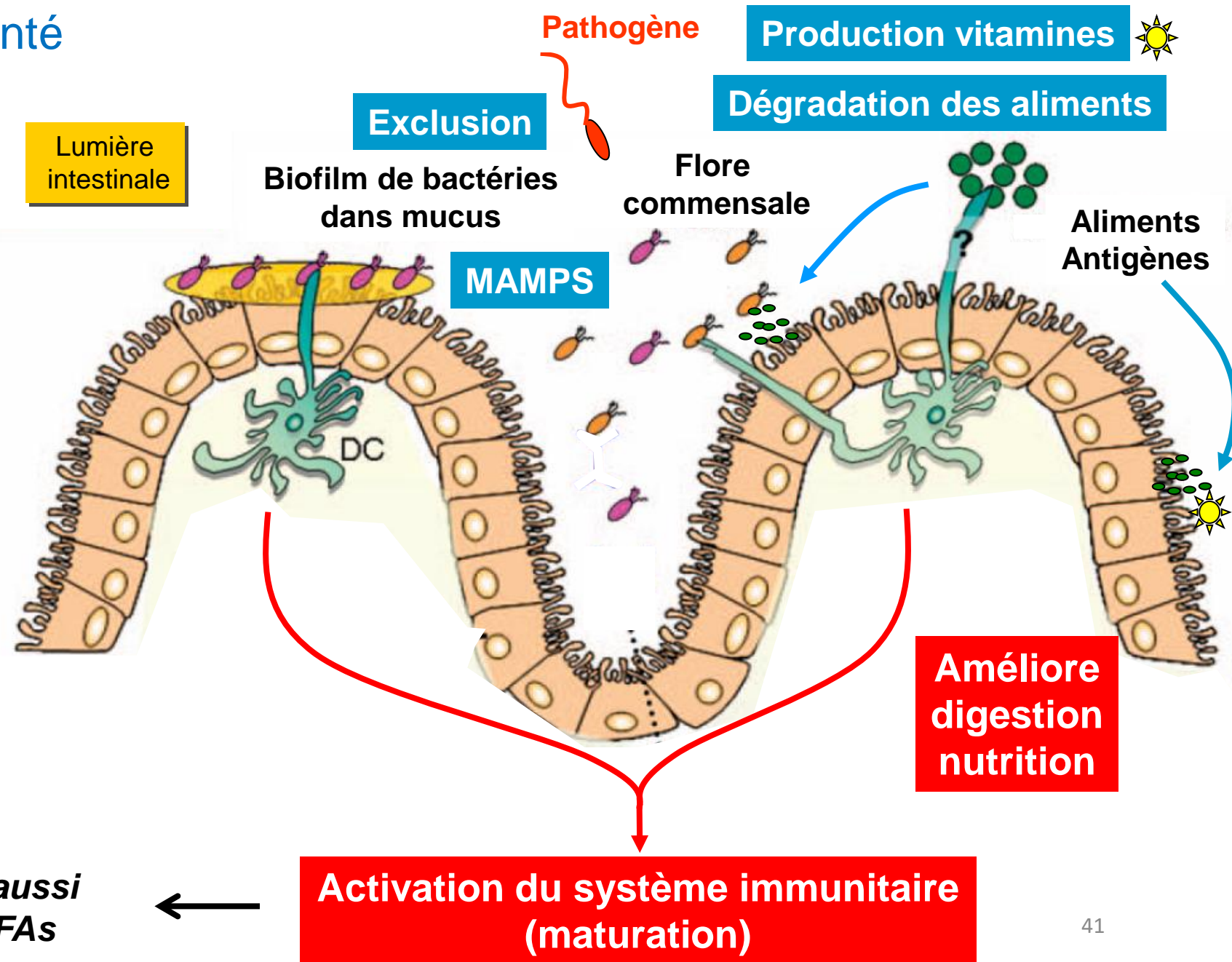


# Le microbiote humain

## Rôle dans la nutrition et la santé

***Bacteroides thetaiotaomicron*** : produit de l'acétate et du propionate → favorise la différenciation des cellules goblet et l'expression de gènes de production des mucines

***Faecalibacterium prausnitzii*** : consomme de l'acétate et produit du butyrate → prévient la surproduction de mucus, permet de maintenir un mucus sain



**Par les bactéries mais aussi directement par les SCFAs**

# Le microbiote humain

## Le microbiote du tractus intestinal

- **Intestin** : Equilibre entre 2 phyla Bacteroidetes/Firmicutes chez les personnes en bonne santé.

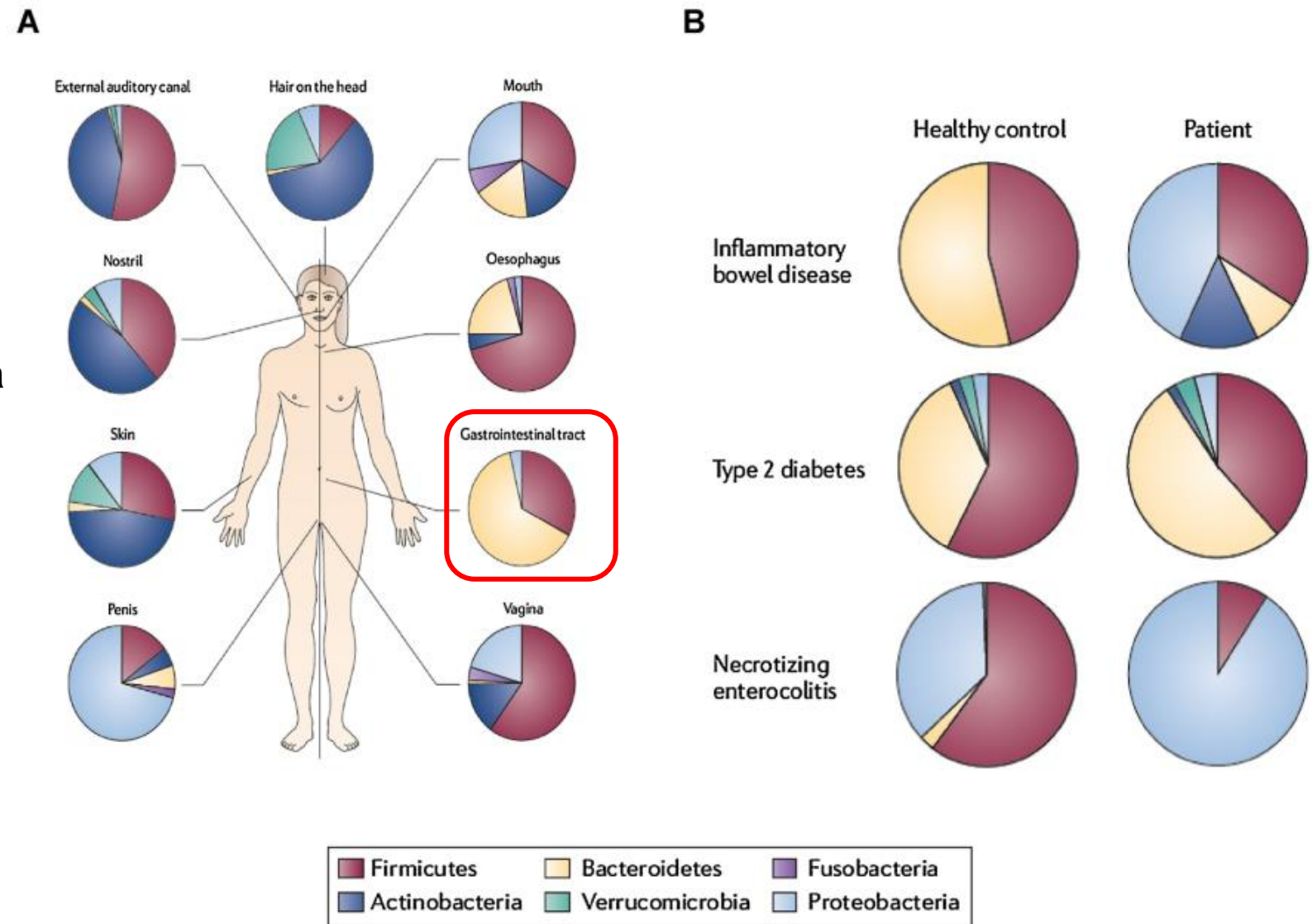


Fig. 1. (A) Different microbiomes in humans; (B) The intestinal microbiome in healthy individuals and patients [7].

## Le microbiote du tractus intestinal : rôle dans la nutrition et la santé

**Table 2**

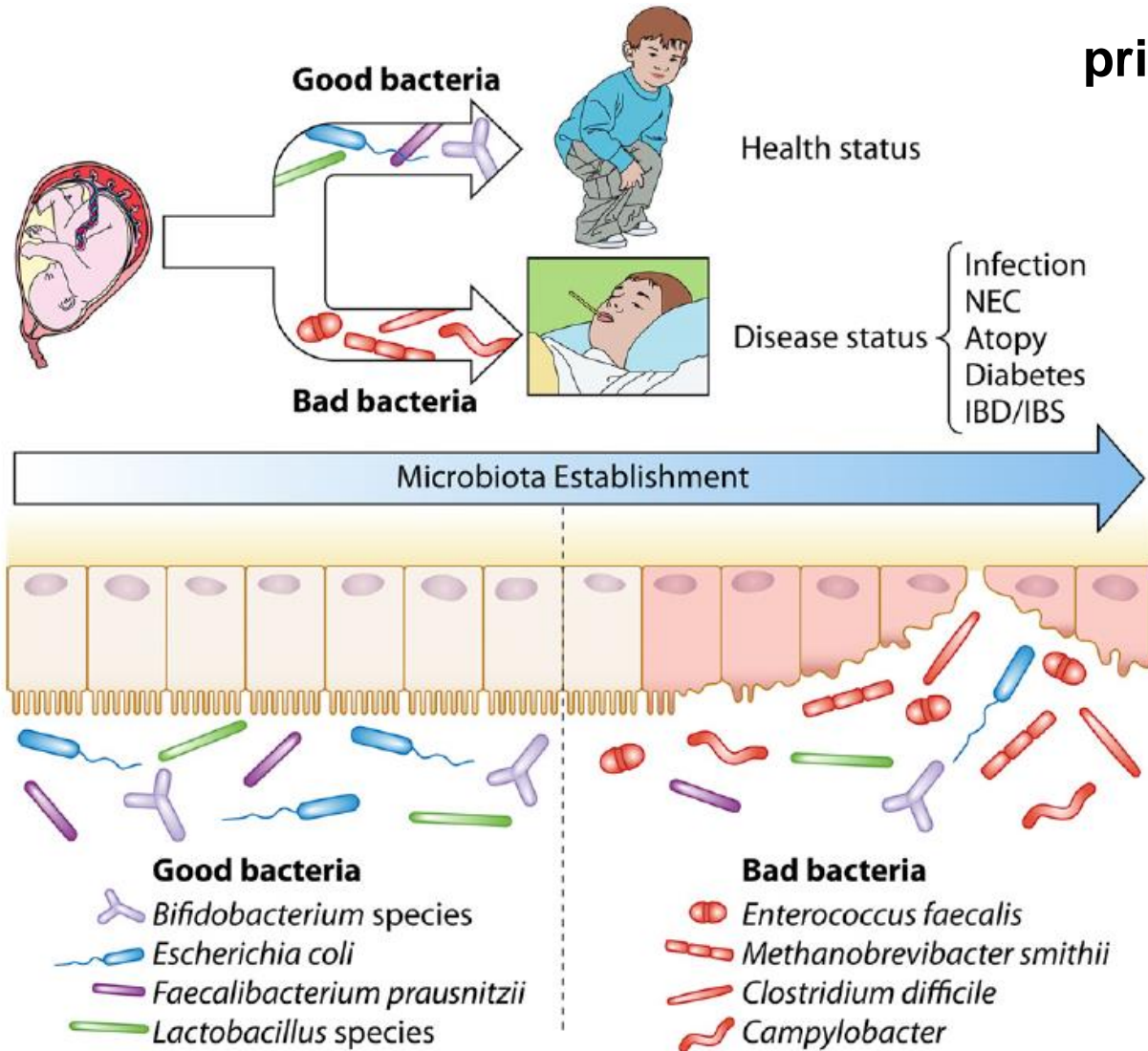
Disease associations with the intestinal microbial community (examples).

	References
Allergies/Allergy protection	[23,59,64–66]
Atherosclerosis/Thrombosis/Cardiovascular Diseases	[46–48,67–70]
Cancer	[40,71,72]
Diabetes mellitus	[42,73]
Immune-Mediated Inflammatory Diseases	
–Inflammatory bowel diseases	[26,27,30,31,74,75]
–Multiple sclerosis	[76,77]
–Rheumatoid arthritis	[78]
–Psoriasis	[79]
Kwashiorkor	[43,44]
Liver Diseases	[80,81]
Metabolic Syndrome/Obesity	[41,82–85]
Neurodevelopmental, Psychiatric and Neurodegenerative diseases	
–Autism	[49,86]
–Depression	[49,87]
–Alzheimer’s Disease, Parkinson’s Disease	[49,53,54,88,89]

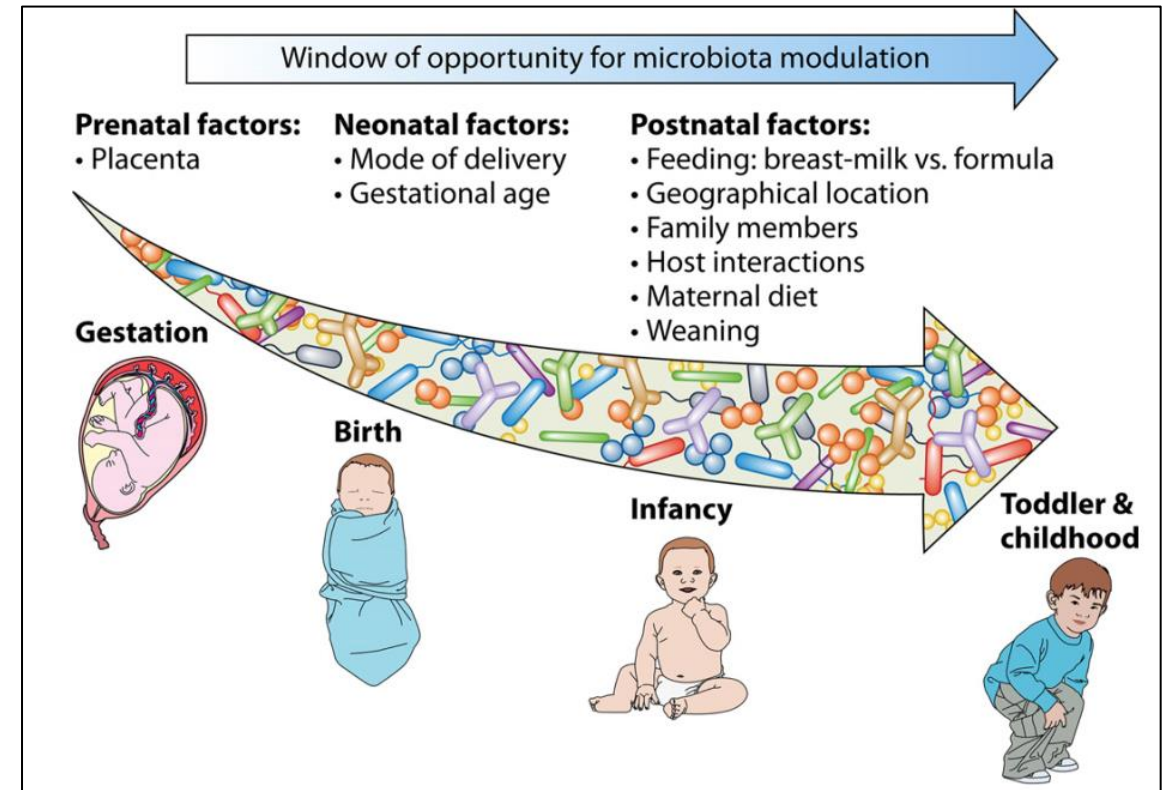


# Le microbiote humain

## Le microbiote du tractus intestinal



L'installation d'un « bon microbiote » est primordial pour un développement en bonne santé



# Le microbiote humain

## Mise en place du microbiote intestinal

### Période prénatale



#### In utero

##### Hypothèse stérilité

Présence de microbes ?

- Placenta
- Liquide amniotique
- meconium

Faible diversité  
↑ *Proteobacteria*

### Période postnatale



#### Période néonatale

##### Accouchement naturel

→ microbiote vaginal

- ↑ *Lactobacillus*
- ↑ *Prevotella*
- ↑ *Sneathia*

##### Accouchement césarienne

→ microbiote peau

- ↑ *Staphylococcus*
- ↑ *Corynebacterium*
- ↑ *Propionibacterium*

##### Allaitement au sein

- ↑ *Lactobacillus*
- ↑ *Bifidobacterium*
- ↑ *Staphylococcus*
- ↑ *Enterococcus*

##### Allaitement biberon

Altération 1<sup>er</sup> colonisateurs ?  
Inhibe croissance *Bacteroides*?



#### 1<sup>ers</sup> stades maturation

##### Sevrage

- ↑ *Bifidobacterium*
- ↑ *Prevotella*
- ↑ *Ruminococcus*
- ↑ *Bacteroides* (2 ans)

Maturation système immunitaire



#### Puberté

##### Maturation sexuelle

- Influence hormones sexuelles
- Populations microbiennes spécifiques du genre
- Etablissement de variations liées au genre



#### Age adulte

##### Stabilisation du microbiome

- Richesse
- Complexification
- Bacteroidetes*
- Firmicutes*

##### Grossesse

- Influence des hormones sexuelles
- ↑ *Proteobacteria*
- ↑ *Actinobacteria*

Diversité microbienne

# Le microbiote humain

## Le microbiote du tractus intestinal

- **Intestin** : Equilibre entre 2 phyla Bacteroidetes/Firmicutes chez les personnes en bonne santé.

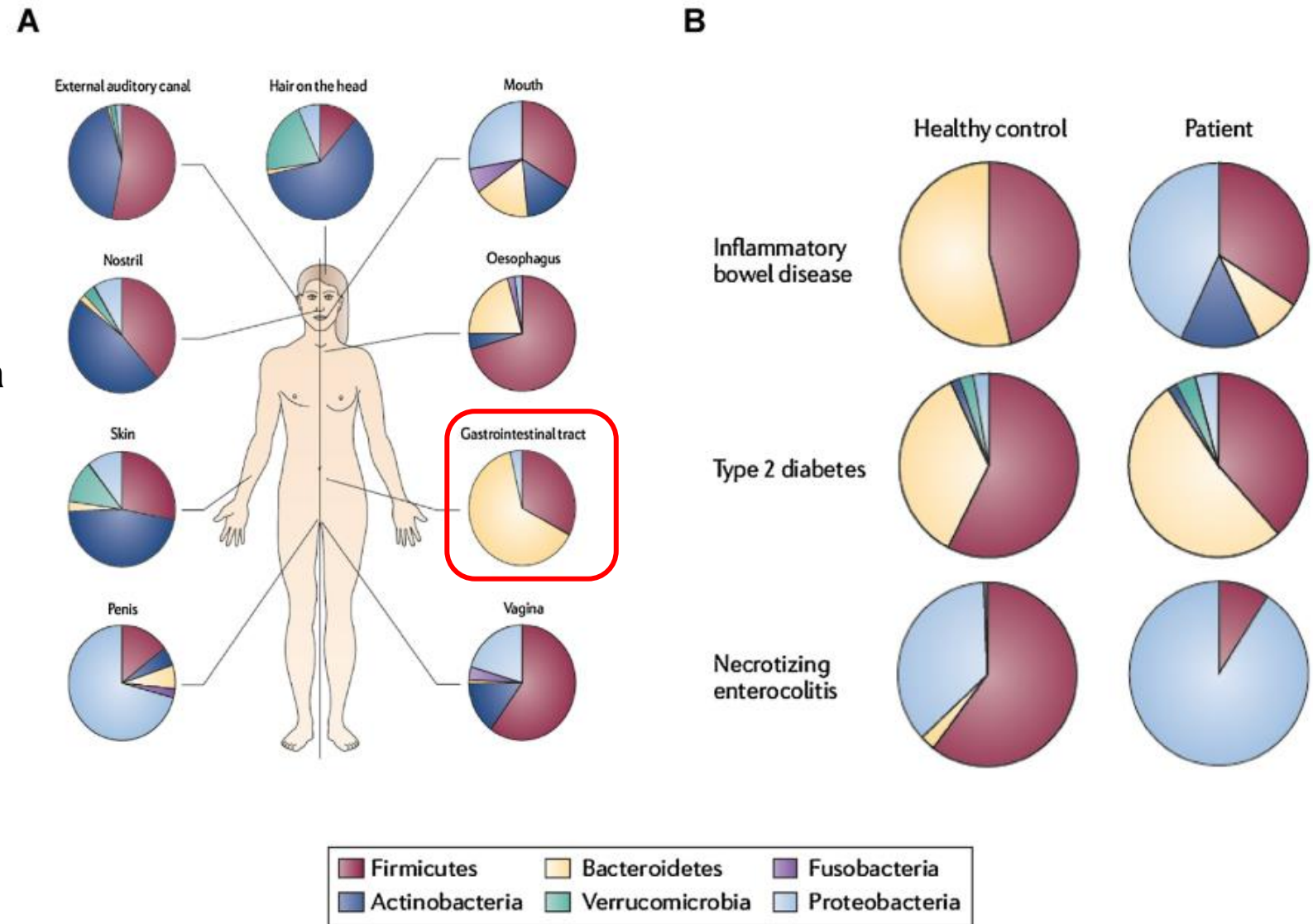


Fig. 1. (A) Different microbiomes in humans; (B) The intestinal microbiome in healthy individuals and patients [7].

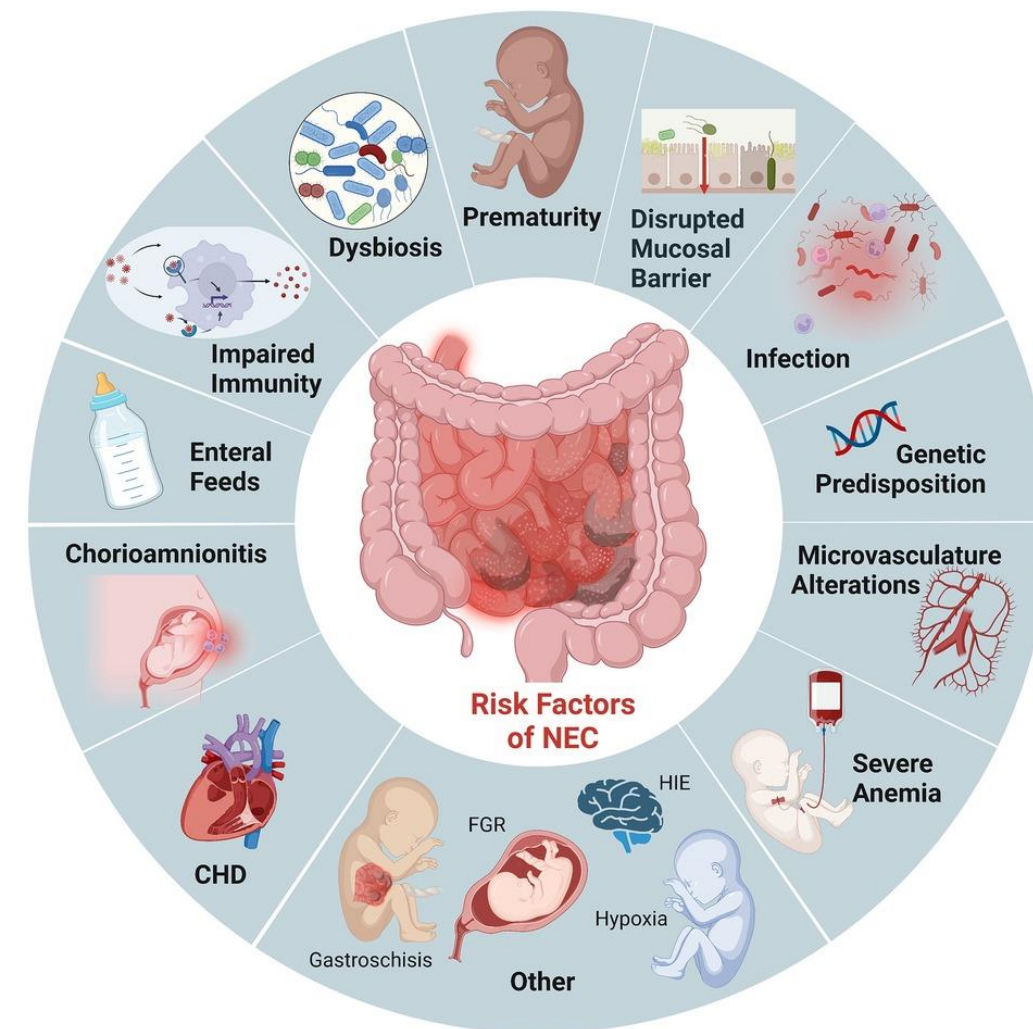


# Le microbiote humain

## Le microbiote du tractus intestinal

### Entérocolite nécrosante

- Affecte principalement les nouveau-nés (prématurés)
- Maladie inflammatoire de la muqueuse du tractus gastro-intestinal
- Inflammation de l'intestin → invasion bactérienne
  - Dommages cellulaires
  - Mort cellulaire
  - Nécrose du colon et de l'intestin————→ Péritonite, choc septique, mort
- Prématurés : 2 à 5 %
  - Tractus gastrointestinal immature
  - Capacités d'absorption et de digestion limitées
  - Dysbiose du microbiote intestinal
  - Mobilité gastrique diminuée
- **Prévention : Lait maternel + probiotiques**



## Le microbiote du tractus intestinal

### Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

- Rectocolite hémorragique : inflammation de la couche muqueuse du colon
- Maladie de Crohn : inflammation de toutes les couches de l'intestin
  
- Des changements du microbiote intestinal spécifiques aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ont été identifiés
  - Marqueurs de prédisposition, sévérité et réponse aux traitements
  
- Rôle des parasites



- Augmentation des maladies chroniques de l'intestin
- Diminution de l'exposition aux parasites intestinaux

# Le microbiote humain

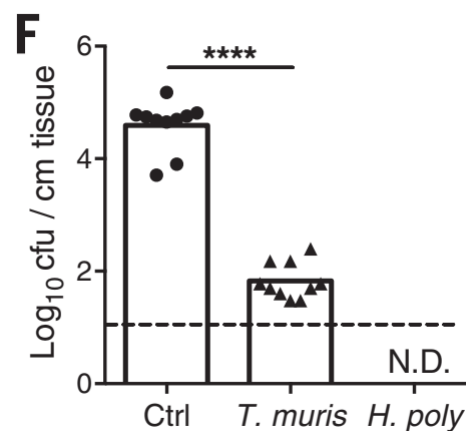
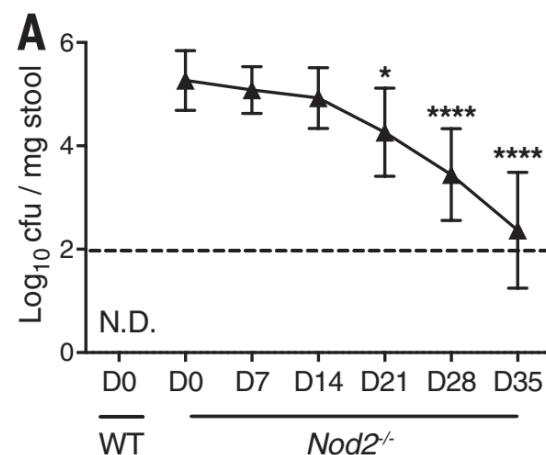
## Le microbiote du tractus intestinal

### Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

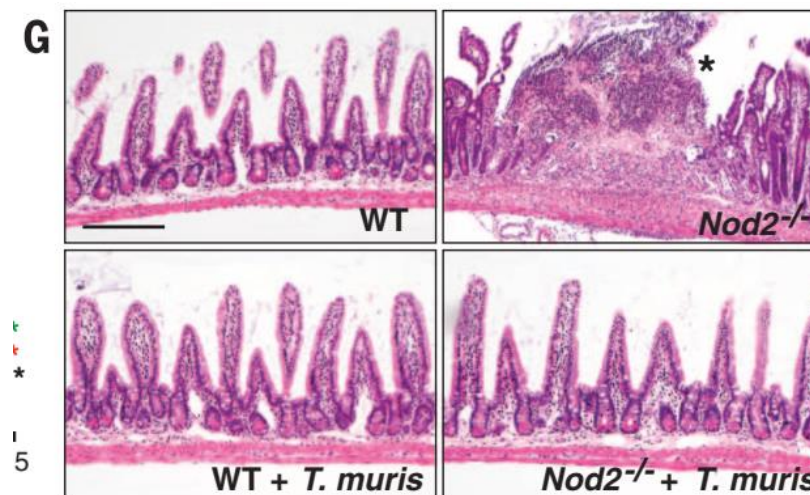
#### Rôle des parasites

- Souris *nod2*<sup>-/-</sup> : colonisation anormale par *Bacteroides vulgatus* due à un défaut de la couche muqueuse

Infection par *Trichuris muris* :



↑  
*Heligmosomoides polygyrus*



Le parasite inhibe la colonisation par *B. vulgatus* et favorise l'établissement d'un environnement protecteur, riche en clostridiales.

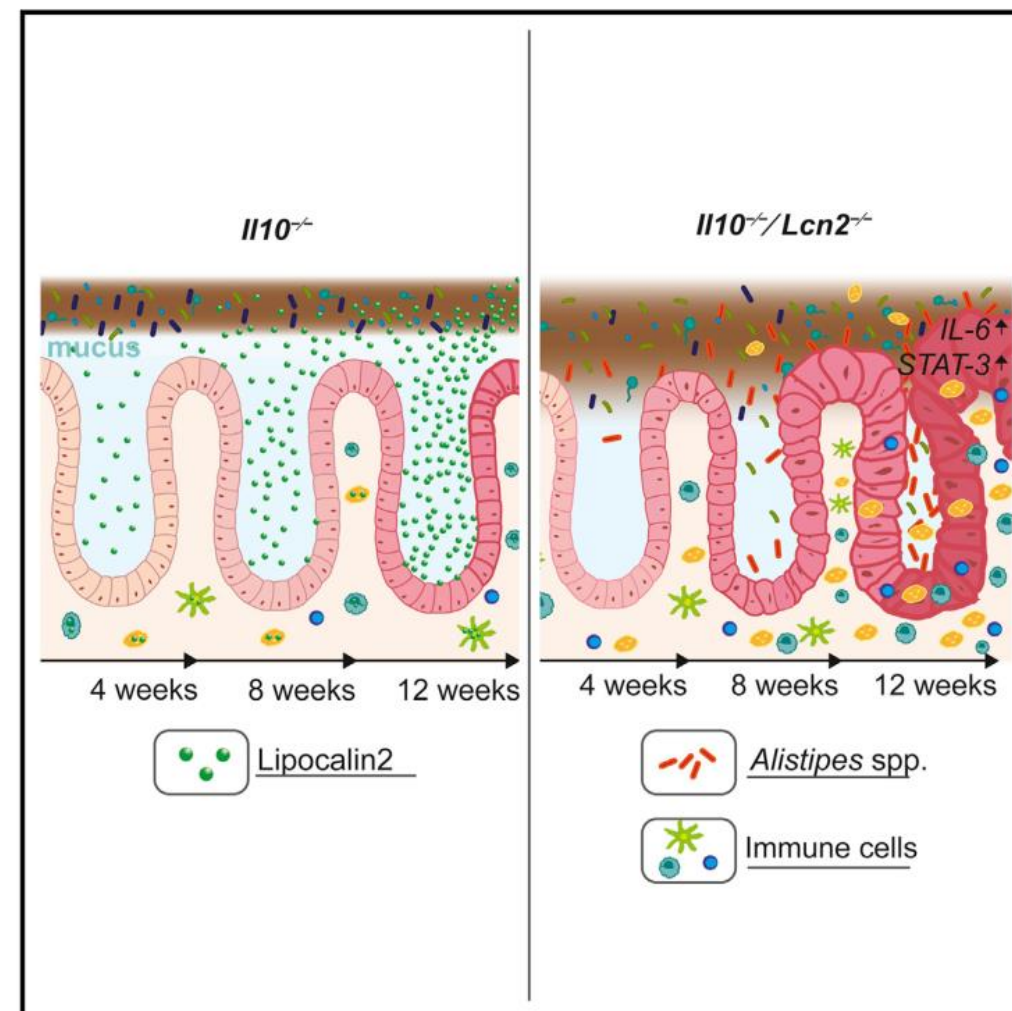
# Le microbiote humain

## Le microbiote du tractus intestinal

### Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

#### *Rôle de la lipocalin-2*

- Lipocalin-2 : peptide antimicrobien
  - Concentration augmentée dans mucus et selles des patients IBD
  - Produite par les cellules épithéliales
- 
- Souris IL10<sup>-/-</sup> :
    - inflammation
  - Souris IL10<sup>-/-</sup> et Lcn2<sup>-/-</sup> :
    - altération de la composition du microbiote (*Alistipes* spp.; pathogène opportuniste)
    - inflammation et tumeurs
  - Souris IL10<sup>-/-</sup> :
    - inflammation → induction de la production de Lcn-2
- Contrôle la composition microbienne → réduction de l'inflammation, contrôle de la tumorigénèse

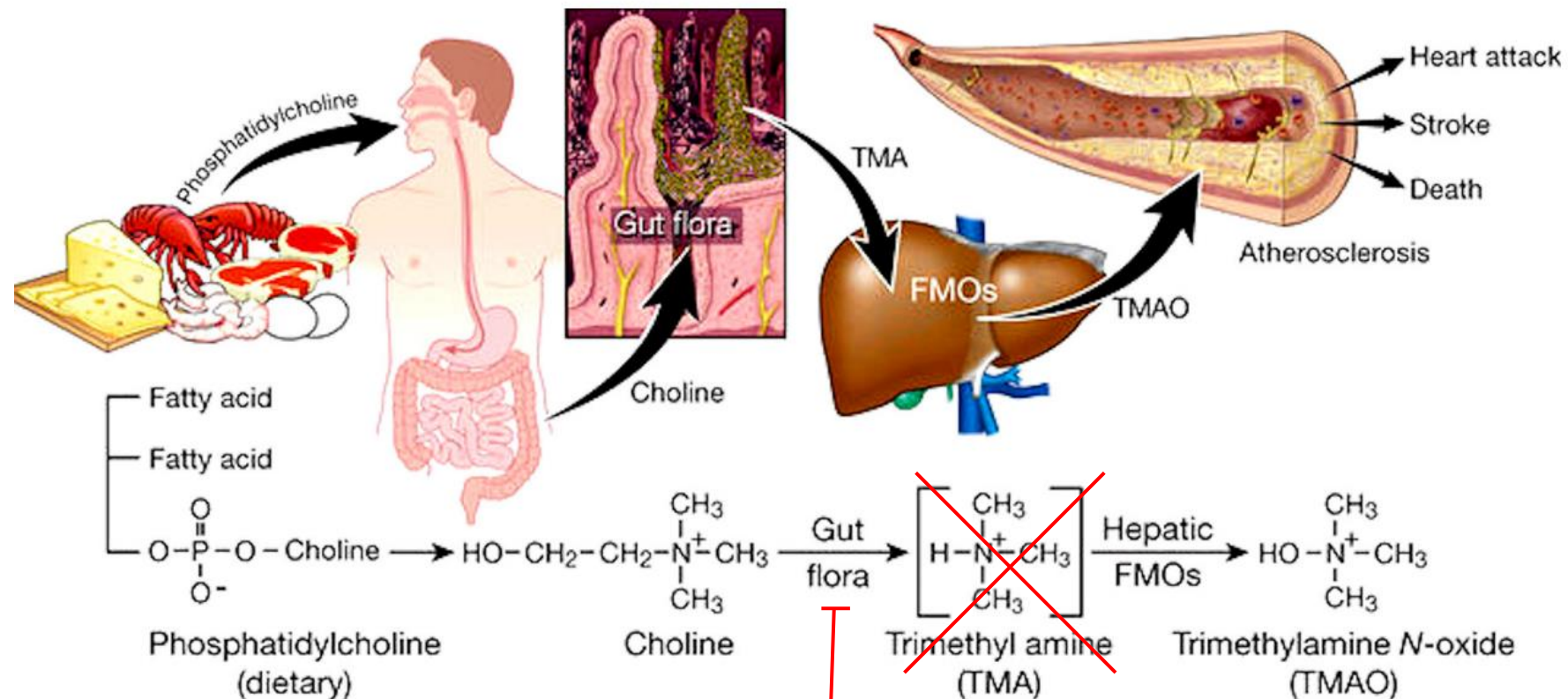




# Le microbiote humain

## Le microbiote du tractus intestinal

### Athérosclérose et risque de thrombose



**DMB**

Analogue de la choline  
Inhibe la TMA lyase

# Le microbiote humain

## Le microbiote du tractus intestinal

### Maladies neurologiques

- Rôle critique du microbiote intestinal :
  - Modulation de la maturation et des fonctions des cellules immunitaires dans le système nerveux central
  - Activation des cellules immunitaires périphériques impliquées dans la neuroinflammation, les atteintes cérébrales, la neurogénèse...
- Souris « germ-free »: changement de comportement et neuropathies liées à l'autisme, la dépression, les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson

## Parkinson

- Plaques dans le cerveau et l'intestin contenant la protéine neurotoxique  $\alpha$ -synuclein (AS)
- Les patients ont souvent une mobilité gastrique réduite et la concentration d'AS est élevée dans l'intestin
- Le microbiote des patients atteints de la maladie de Parkinson est significativement différent des individus sains



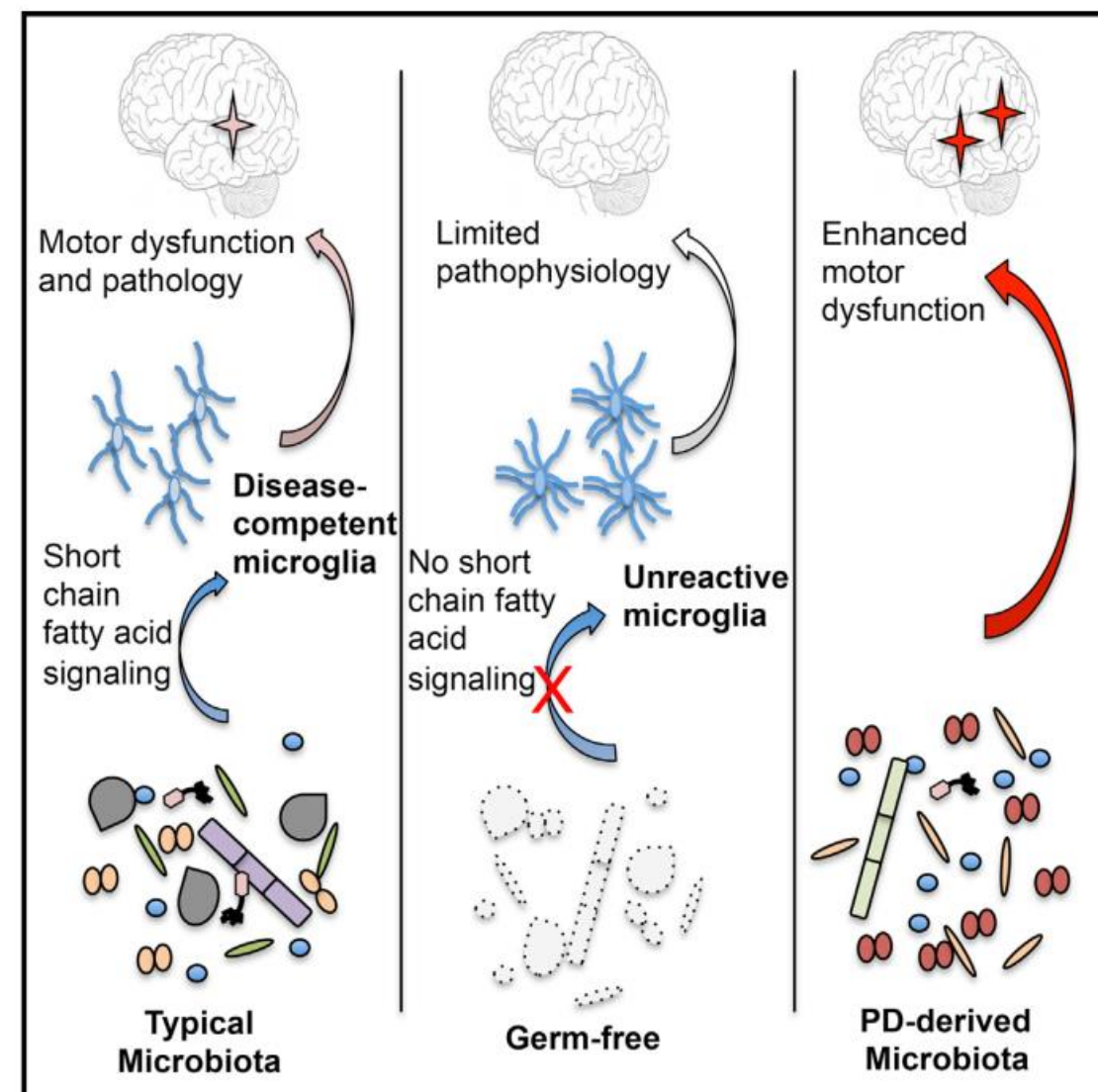
# **Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease**

# Le microbiote humain

## Le microbiote du tractus intestinal

### Maladie de Parkinson

- Modèle animal :
  - souris surexprimant AS → déficits neurologiques ressemblant à ceux de la maladie de Parkinson
  - Germ-free → développent moins de plaques et pas de déficit neurologiques
  - Traitement antibiotique des souris colonisées → amélioration des déficits
  - Transplantation fécale depuis des patients aux souris germ-free → déficits neurologiques



## Le microbiote du tractus intestinal

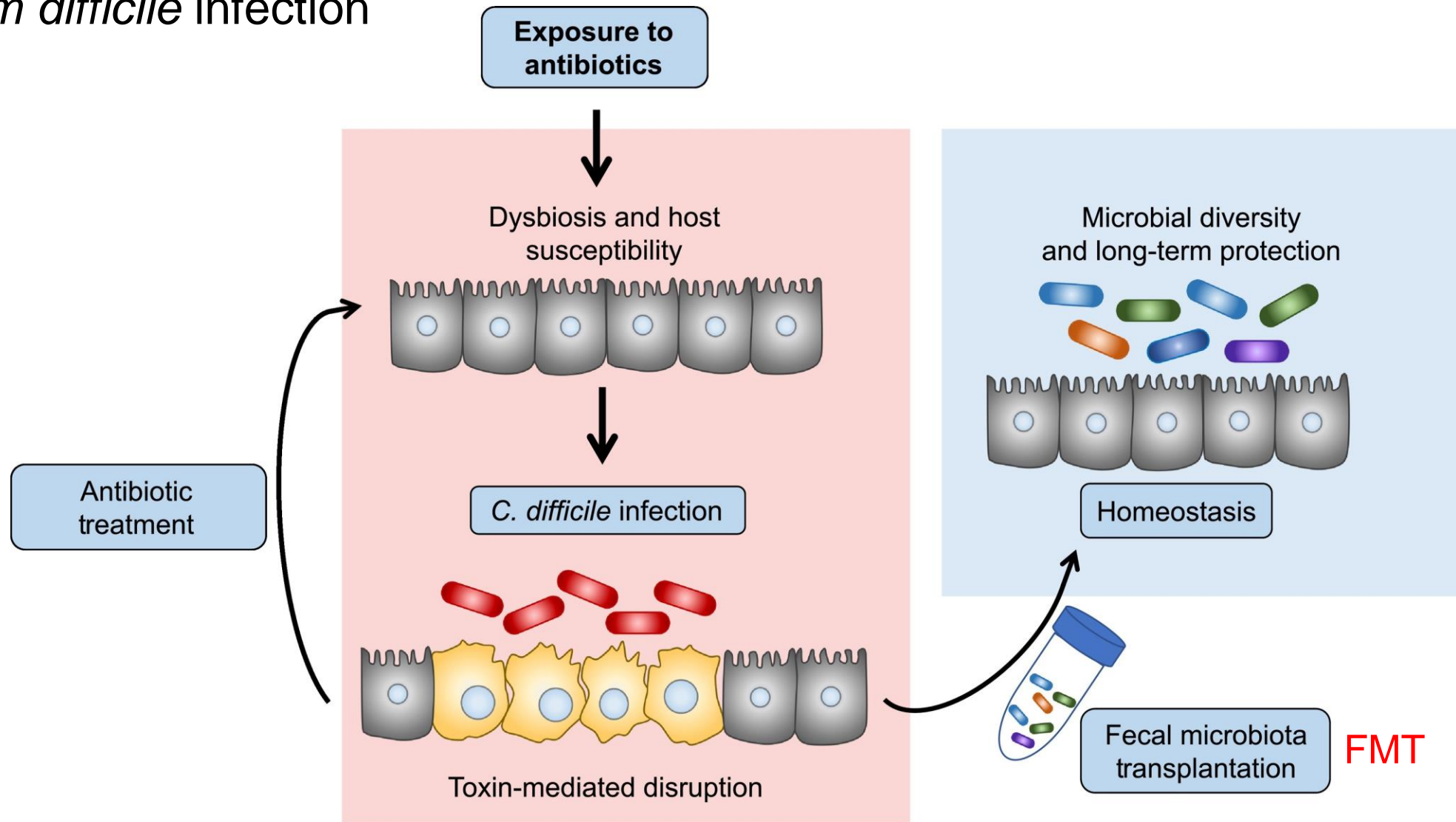
### *Clostridium difficile*

- *Clostridium difficile* :
  - Gram +, anaérobie, sporulante
  - pathogène opportuniste
  - Colonise le colon → inflammation et diarrhées (toxines) → mort des cellules épithéliales et destruction de la barrière épithéliale
- Infection à *Clostridium difficile* :
  - Récurrence liée à une dysbiose du microbiome
    - Traitement antibiotique répété
    - Croissance de bactéries résistantes
  - Cause principale de diarrhées acquises à l'hôpital et associées aux traitements antibiotiques
- Patients *Clostridium difficile* infections (CDI) :
  - Baisse de diversité du microbiote intestinal et augmentation des gènes de résistance aux antibiotiques
  - Fecal microbiota transplant (FMT) : restaure la diversité, réduit le nombre de genes de resistance aux antibiotiques, resolution de la maladie

# Le microbiote humain

## Le microbiote du tractus intestinal

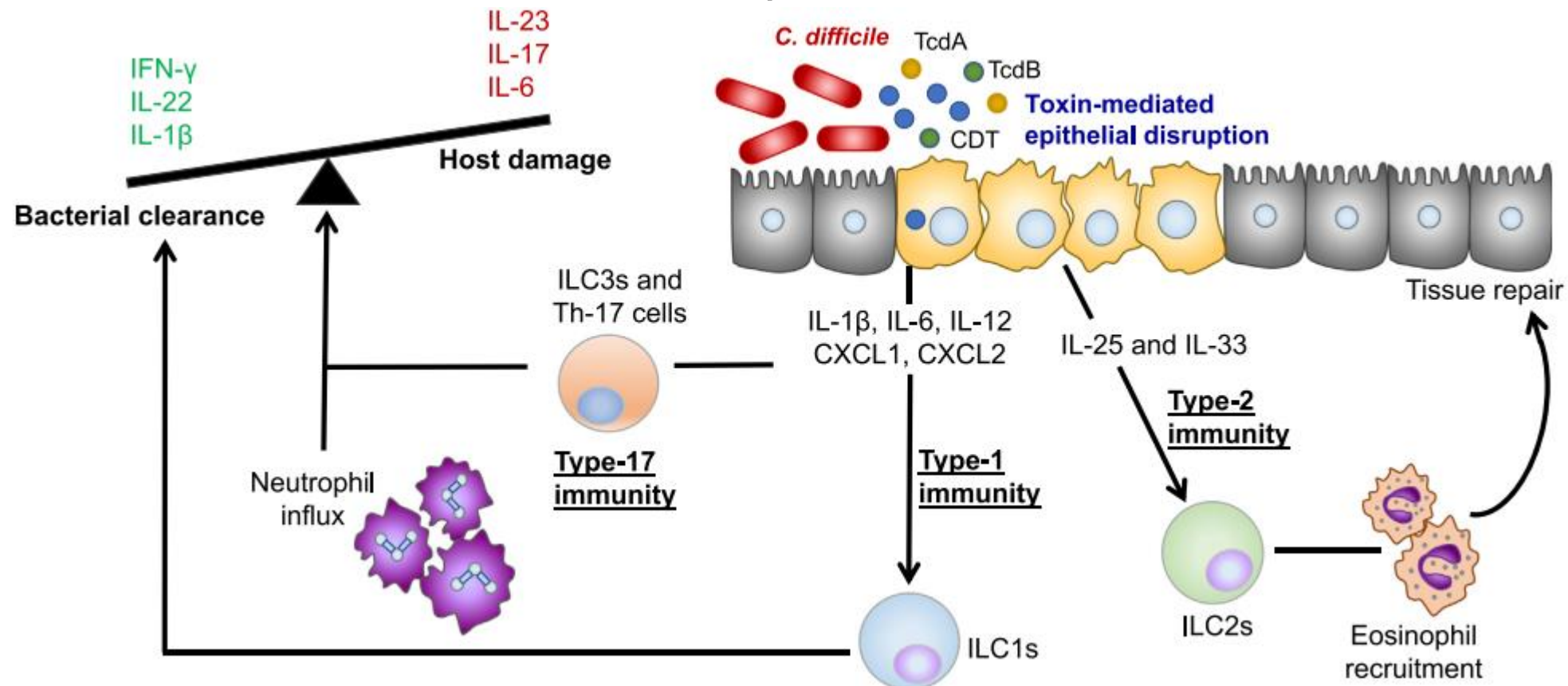
### *Clostridium difficile* infection CDI



# Le microbiote humain

## Le microbiote du tractus intestinal

### *Clostridium difficile* infection – rôle de la réponse immunitaire



- Immunité type 1 : protective, régulée par le microbiote (ex: *Bacteroides*)
- Immunité type 2 : protective, maintenue par le microbiote
- Immunité type 17 : défavorable si trop d'inflammation, certaines bactéries inhibent la production d'IL-17



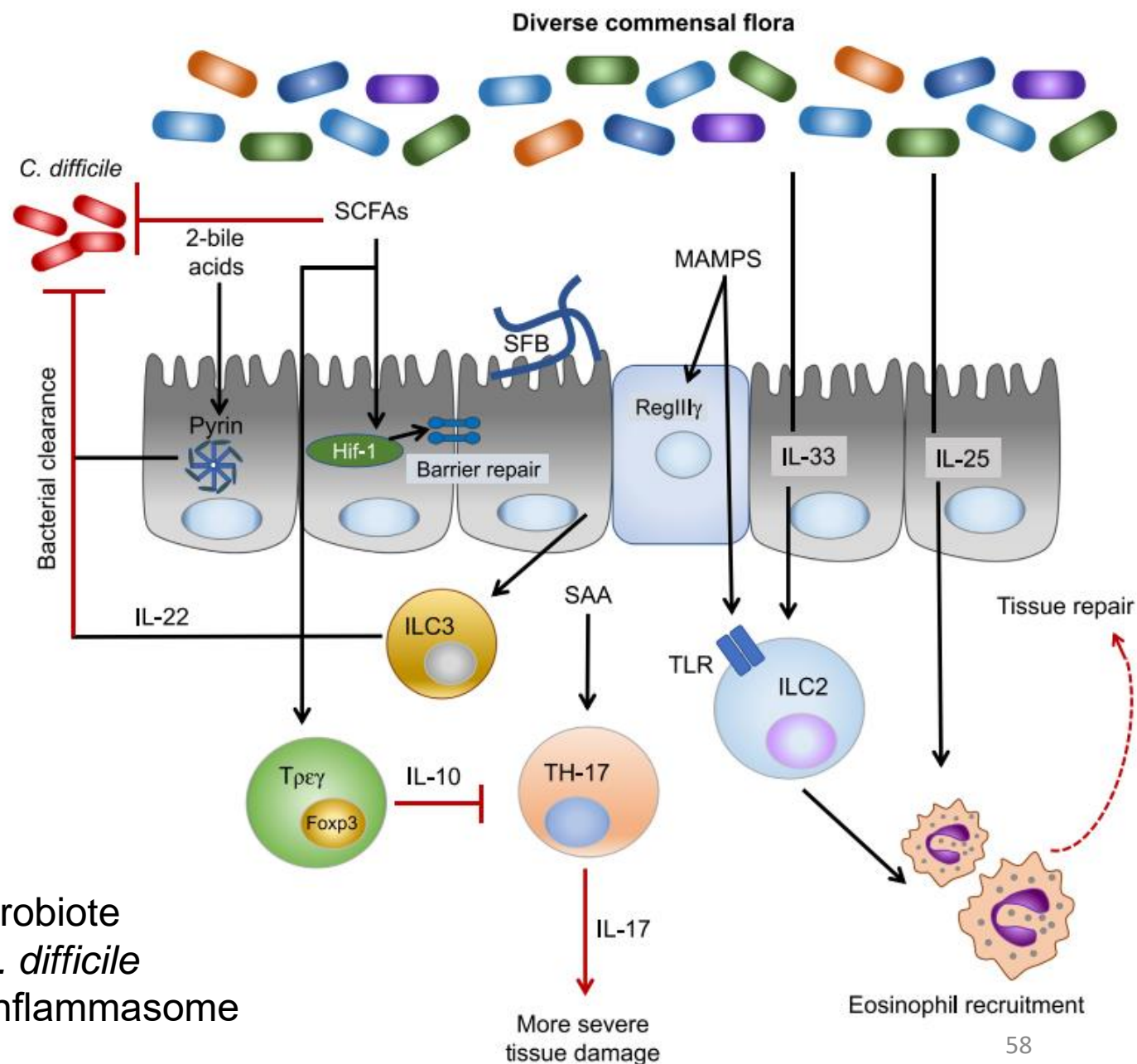
# Le microbiote humain

## Le microbiote du tractus intestinal

### *Clostridium difficile* infection

#### – rôle du microbiote

- SCFAs :
  - Réparation des tissus (butyrate)
  - Activation des Treg (propionate et butyrate)
- MAMPs :
  - Activation TLRs à la surface des ILC2
- MACs :
  - Croissance des bactéries du microbiote → fermentation et production de SCFAs
- Acides biliaires :
  - Produits par le foie et métabolisés par microbiote
  - Certains métabolites sont inhibiteurs de *C. difficile*
  - Certains métabolites interagissent avec l'inflammasome



# Microbiome-directed interventions

## Untargeted



Exercises



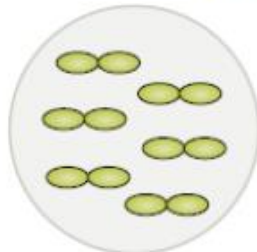
Individualized nutrition



Faecal microbiota transplantation



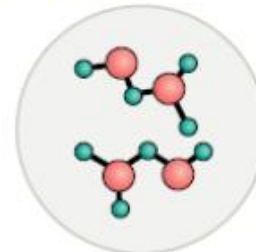
Prebiotics



Probiotics



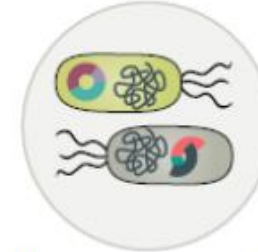
Synbiotics



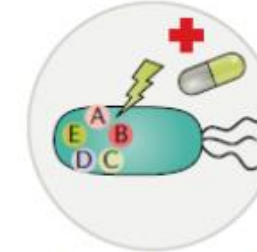
Postbiotics

General improvement in microbial composition and functions

## Targeted



Bio-engineered commensals



Drugs targeting selected microbial metabolism



Phage therapy



CRISPR-Cas9-based therapy

Specific modification in metabolism-related gut microbiota