



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

CHAIRE DE MICROBIOLOGIE ET MALADIES INFECTIEUSES
Année académique 2019-2020

Philippe SANSONETTI

Ultima Verba...

Cours les mercredis de 16h à 17h30, suivis des séminaires
Amphithéâtre Maurice Halbwachs

11 décembre 2018

Cours : Microbes Sans Frontières, un agenda pour le 21^{ème} siècle
Séminaire : Peut-on anticiper le devenir d'une épidémie ?
Simon CAUCHEMEZ, *Institut Pasteur*

Microbes Sans Frontières: un agenda pour le 21^{ème} siècle

Philippe J Sansonetti
Leçon#2
11 décembre 2019



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—



INSTITUT PASTEUR

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Microbes Sans Frontières

Monde contemporain des maladies infectieuses = mosaïque complexe:

- « **Maladies infectieuses « classiques »** toujours présentes (inégalités socio-économiques, inéquité dans accès à prévention et soins)
- **Réémergence de maladies infectieuses contrôlées** (hésitation vaccinale, antibiorésistance, thérapeutiques plus agressives = immunosuppression)
- **Maladies infectieuses (nouvellement) émergentes** (marqueurs de l'anthropocène)
- **Epidémies post-modernes, non communicables (OMS)** reflétant (en partie) le déséquilibre croissant entre *Homo sapiens* et son microbiote altéré par des facteurs environnementaux caractéristiques du monde moderne

Microbes Sans Frontières

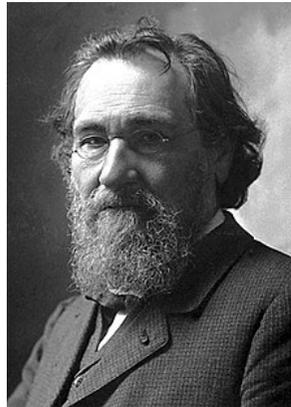
Passage du concept classique d'interaction hôte-pathogène vers concept plus large d'interaction hôte-microbes déterminant santé et maladie

Vision personnalisée de la relation hôte-microbes impliquant:
génétique de l'hôte, mode de vie, environnement
= émergence médecine de précision / médecine environnementale

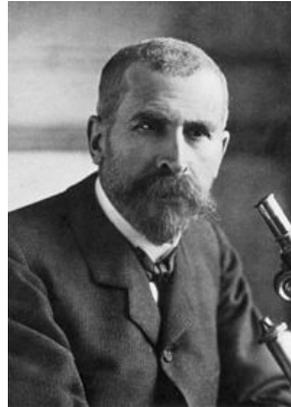
Si les pères fondateurs de la microbiologie, de l'immunologie de la vaccinologie et de l'infectiologie revenaient aujourd'hui...



Louis Pasteur



Elie Metchnikoff



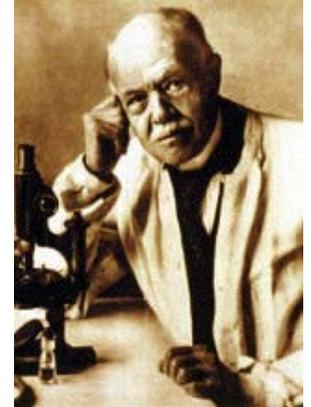
Emile Roux



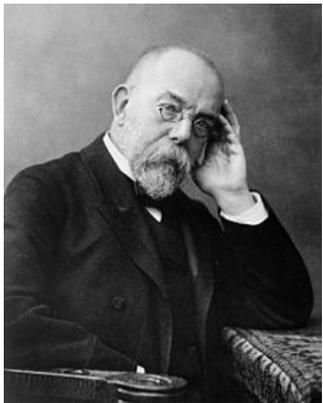
Jules Bordet



Alexandre Yersin



Charles Nicolle



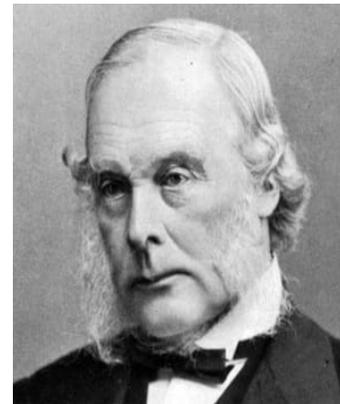
Robert Koch



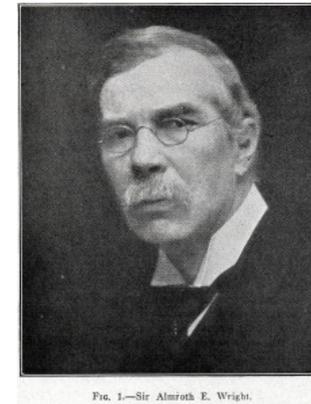
Emil von Behring



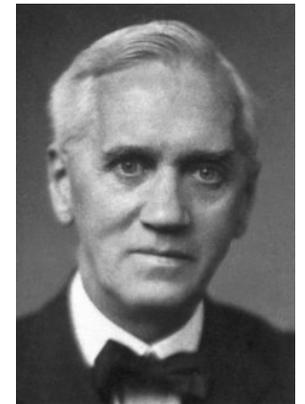
Paul Ehrlich



Joseph Lister

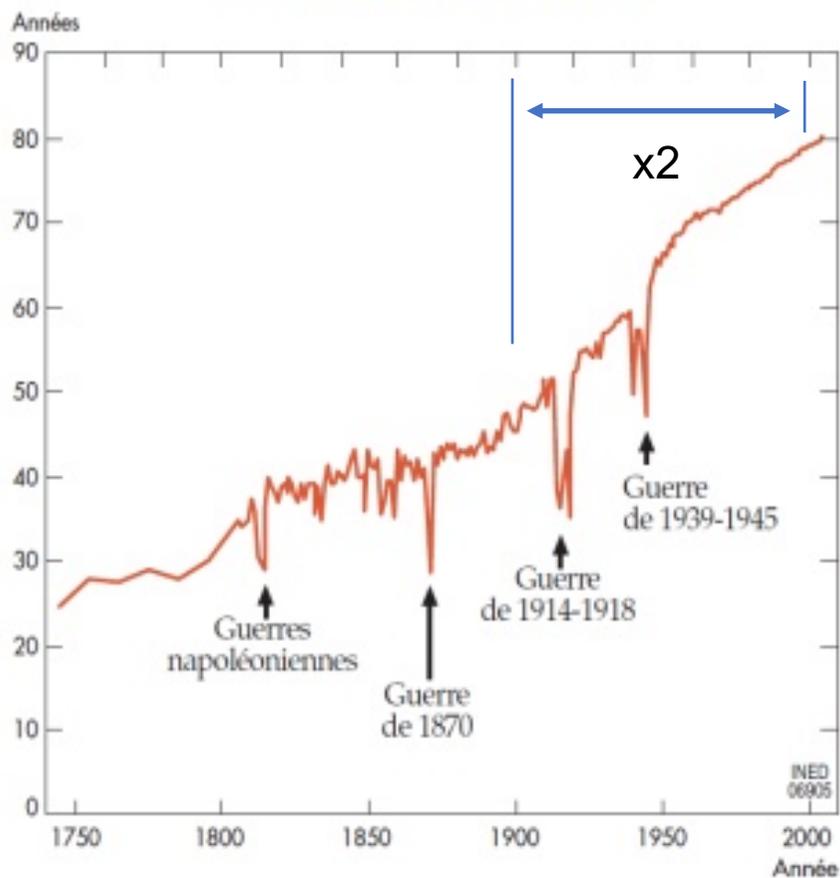


Almroth Wright



Alexander Fleming

Espérance de vie en France: 1740 - 2004



Sources : Blayo [4]; Vallin et Meslé [3]; Richet-Mastain et al. [1].

S'ils n'avaient qu'une chose à voir...

Incidence mortalité infantile = 1^{ère} année de vie (/1000 naissances) en France: 1901 – 2016



Si les pères fondateurs de la microbiologie, de l'immunologie de la vaccinologie et de l'infectiologie revenaient aujourd'hui...

Ils observeraient l'extraordinaire impact de leurs découvertes sur le bien-être de la société :

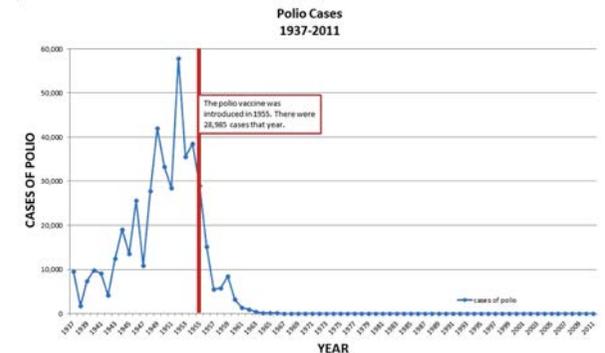
- Implémentation hygiène globale (égouts, sanitaires, eau potable, hygiène alimentaire)
- Succession de découvertes d'antibiotiques et de vaccins
- Développement phénoménal de la recherche académique et industrielle dans le diagnostic, la thérapeutique et les vaccins

Ils observeraient aussi l'impact croissant d'*Homo sapiens* sur les divers écosystèmes de la planète et son influence dans la survenue de nouvelles maladies infectieuses

Si les pères fondateurs de la microbiologie, de l'immunologie, de la vaccinologie et de l'infectiologie revenaient aujourd'hui...

Ils verraient la vaccination universelle comme une « success story »

- Eradication variole (1979)
- Elimination / éradication (?) en cours de la poliomyélite
- Contrôle des principales infections communicables de l'enfant



- Elimination dans de nombreux pays de diphtérie, tétanos, rage, formes sévères de tuberculose pédiatrique et leurs prolongements chez adulte, coqueluche, rougeole (?), oreillons, rubéole, hépatite B
- Elimination (éradication ?) possible des diarrhées à rotavirus et des infections à papillomavirus oncogènes (HPV-cancer du col cervical)
- Possible élimination d'un groupe d'infections bactériennes invasives mortelles:
- *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* b
- Partenariats publics-privés (PPP = Gouvernements, industrie du vaccin, ONGs, Fondations) – effort international sans précédent coordonné par OMS permet d'envisager **progressivement** objectifs similaires dans régions à bas revenus



Si les pères fondateurs de la microbiologie, de l'immunologie, de la vaccinologie et de l'infectiologie revenaient aujourd'hui...

Ils analyseraient les éléments du succès de la vaccination universelle =
paradigme santé publique au XX^{ème} siècle:

Même vaccin, même dosage, même nombre de doses pour tous

Pari sur bon rapport efficacité-risque = **acceptabilité**

Peu de préoccupation niveau réponse individuelle...

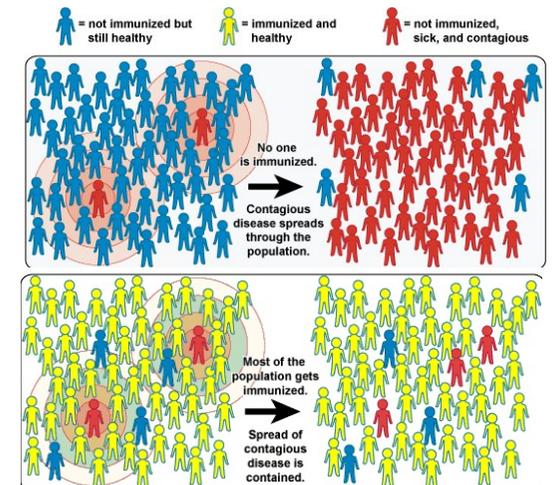
Car obtention couverture exhaustive population

- réduit massivement nombre de cas individuels

- induit **immunité de groupe** réduisant portage du

pathogène, bloquant sa circulation, protégeant la minorité de sujets non-vaccinés et permettant d'envisager élimination de la maladie (voire éradication)

= **Meilleure intervention en santé publique par rapport coût-efficacité**



Ils identifieraient tensions sur modèle santé publique du 20^{ème} siècle qu'ils ont inspiré

Population change: vieillissement (espérance de vie en France x 2 au 20^{ème} siècle, progresse, Population > 75 ans va augmenter de 4.2 M / 2000 à 8.3 M en 2030)

Personnes âgées = population **la plus sensible aux infections et répondant le moins aux vaccins**

Maladies changent: extension du spectre de maladies prises en charge et « agressivité » des thérapeutiques

= groupe croissant d'individus extrêmement vulnérables (médecine périnatale (« exprems »), réanimation, traitements anti-cancéreux / hémopathies malignes, transplantation = pathogènes nosocomiaux

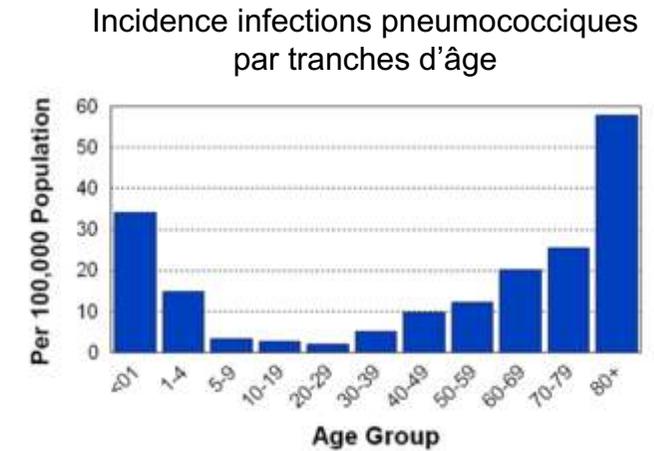
Microbes changent: menace de l'extension de la (multi)résistance aux antibiotiques = « superbugs »

Sociologie change: défiance croissante vis-à-vis politique et science =

défiance vaccinale = risque retour maladies infectieuses (rougeole > coqueluche > diphtérie)

Comportements humains, écologie, agriculture, élevage, climat changent = émergence soutenue nouvelles maladies infectieuses

Inégalités demeurent = persistance différences géographiques et économiques majeures dans accès soins et prévention vaccinale. Extension pauvreté / précarité dans pays riches

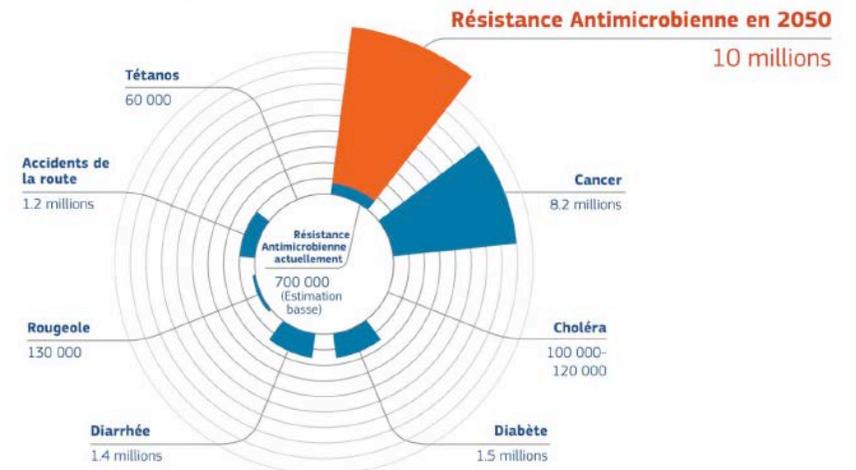


Ils reconnaîtraient fragilité des « magic bullets » d'Ehrlich = menaces sur les antibiotiques = antibiorésistance

Mortalité annuelle dans l'UE due aux infections par des bactéries multirésistantes
Essentiellement infections nosocomiales (ECDC/EMEA Working Group, 2009):
25 000 patients (USA > 23 000)



Nombre de morts attribuables à la RAM chaque année
(comparé à d'autres causes majeures de décès)



Source: *The Review on Antimicrobial Resistance*, Jim O'Neill, 2014

WHO Report (2017)

Ils plaideraient pour utilisation parcimonieuse antibiotiques

Antibiotiques aujourd'hui utilisés de manière indiscriminée dans et hors du contexte clinique et vétérinaire

- > 50% antibiotiques utilisés sur la planète = pas pour des motifs médicaux ou vétérinaires mais comme facteurs de croissance en élevage, pisciculture et agriculture

Élimination dans l'environnement sous forme largement non dégradée

- 1000 tonnes/an en France (UE interdit usage non médical/non vétérinaire)
- 15 000 tonnes/an aux USA
- Croissance rapide dans les pays émergents
- **> 300 000 tonnes/an sur l'ensemble de la planète ?** (Edition spéciale PNAS 2018)

Pression de sélection massive sur monde microbien **résistome** potentiel énorme (20 000 gènes)

Concerne homme, animaux, eaux et sol

« One World-One health » élargi à l'environnement

Antibiotiques passés du statut de « magic bullet » à celui de polluants environnementaux...

Impact = résistance + réduction globale diversité des microbiotes dans écosystèmes

Ils soutiendraient la recherche de nouveaux antibiotiques et d'approches alternatives / complémentaires

Recherche nouvelles cibles = nouveaux antibiotiques

Echec global criblage à haut débit de bibliothèques de molécules issues de synthèses industrie pharmaceutique

Retour à la nature...

Antibiotiques naturels = régulateurs homéostasie écosystèmes microbiens = meilleure source de nouveaux antibiotiques ?

Actinomycètes = bactéries telluriques = principaux producteurs antibiotiques naturels , mais > 90 % bactéries telluriques = non-cultivables !
« Dark matter » (Gerry Wright)

Explorer diversité microbienne tellurique et océanique

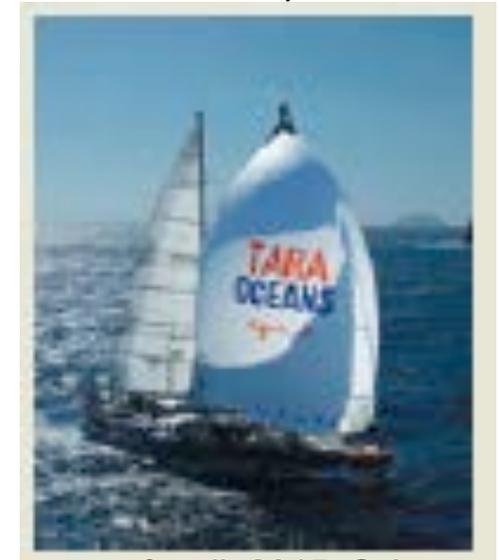
Choix rationnel et exploration de nouvelles niches écologiques
(Hughes & Fenical, 2010, Rahman & coll., 2010)

Ex. = **Tara Ocean** = multitude de taxa, gènes et familles protéines procaryotes inconnus dans plancton épi-et mésopélagiques

Développement nouvelles méthodes de culture = **culturomique**
(Lagier et al., 2015, Ling et al. 2015)



Actinomyces



Sunagawa & coll, 2015, Science
Buttigieg et al. 2018. Curr Opin Microbio

Ils soutiendraient la recherche de nouveaux antibiotiques et d'approches alternatives / complémentaires

Approches alternatives / complémentaires = poids croissant sur les vaccins qui protègent contre la résistance

Directement = Vaccin Pneumocoque

Indirectement = Vaccin rougeole

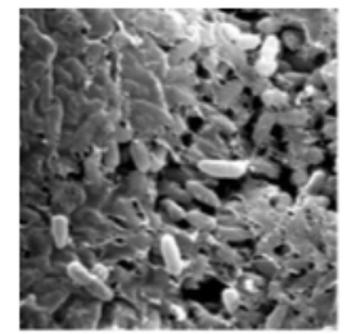
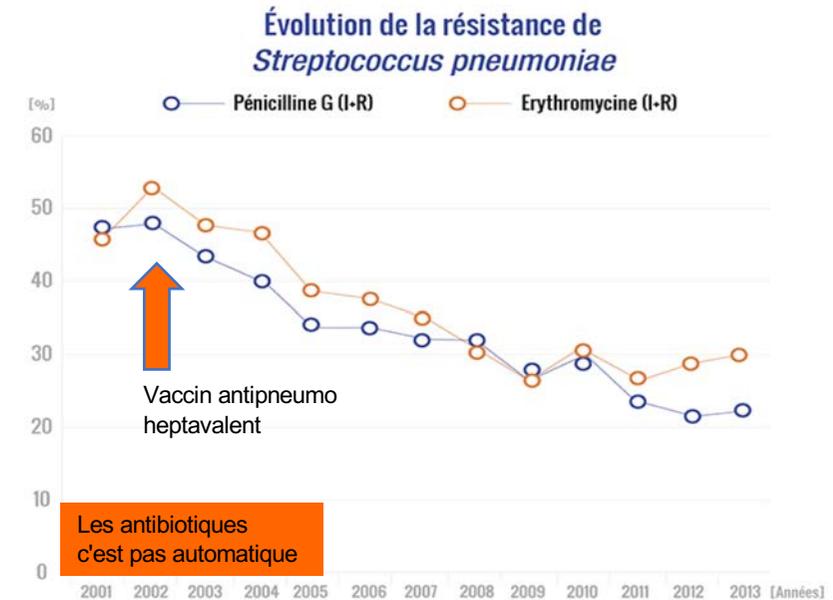
Vaccins contre pathogènes nosocomiaux

- *E. coli* (UPEC, STEC) (Gomes-Moriel et al. 2010. PNAS)
- *S. aureus* (SARM)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter* (François et al. 2017. Semin Respir Crit Care Med)

Sérothérapie revisitée: mAb anti-pathogènes nosocomiaux en biofilms (Raafat et al. 2019. Trends Microbiol)

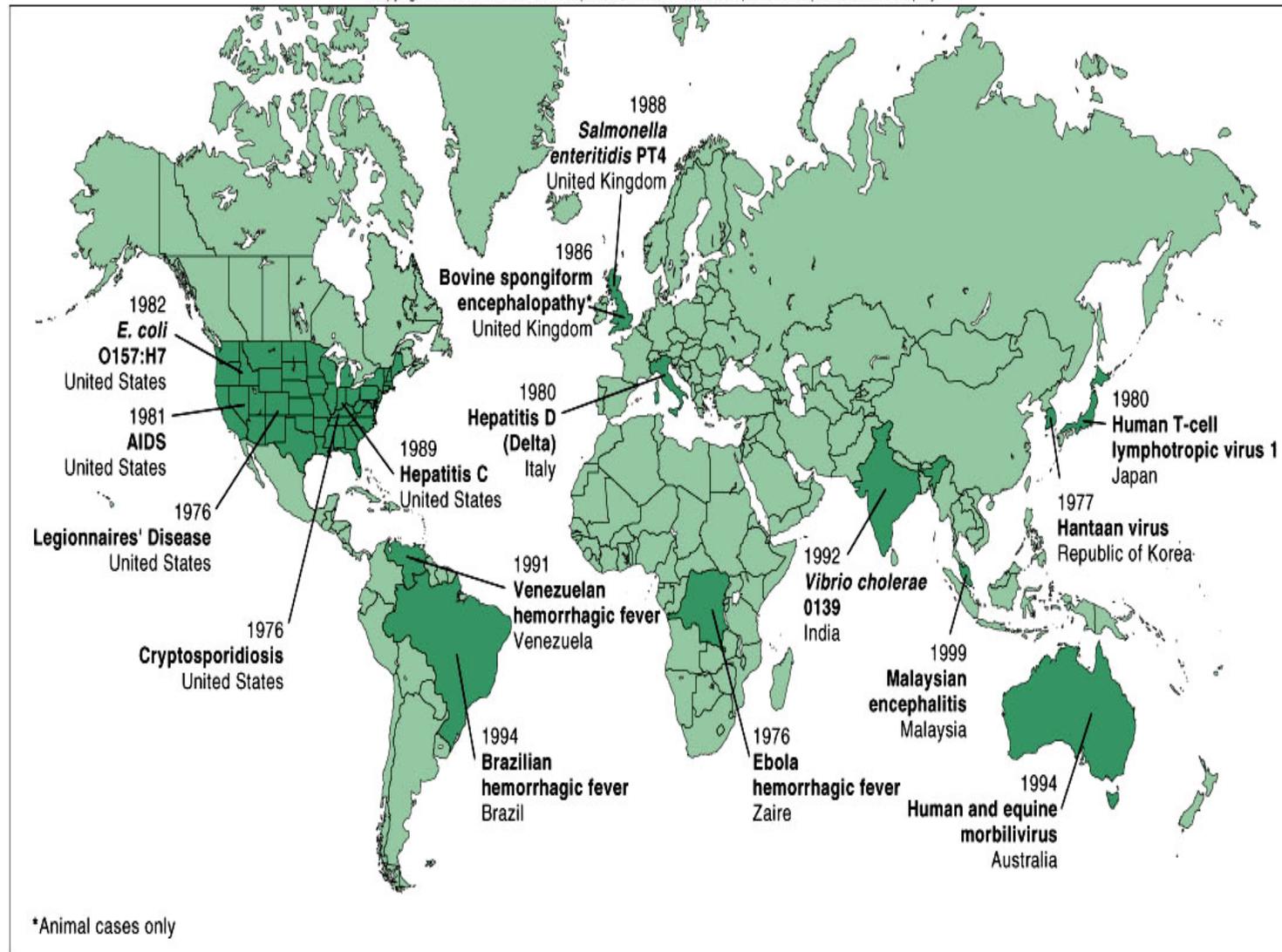
Phagothérapie (Dufour & Debarbieux, 2017. Med Sci)

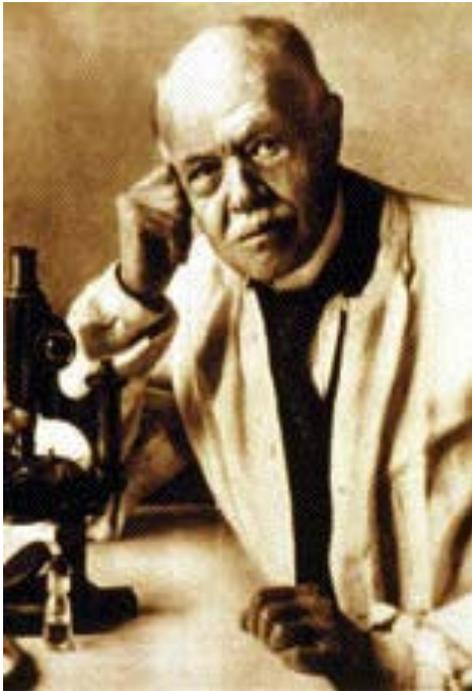
Agents dispersants biofilms (Fuqua et al. 2019. J Bacteriol)



Ils noteraient apparition soutenue maladies infectieuses émergentes

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.





Charles Nicolle, 1866-1936
Directeur de l'Institut Pasteur
de Tunis
Professeur au Collège de
France,
Chaire de Médecine et
Physiologie
Prix Nobel de Physiologie ou
Médecine, 1928

"Il y aura donc des maladies nouvelles. C'est un fait fatal. Un autre fait, aussi fatal, est que nous ne saurons jamais les dépister dès leur origine. Lorsque nous aurons notion de ces maladies, elles seront déjà toutes formées, adultes pourrait-on dire. Comment les reconnâtrons nous ces maladies nouvelles, comment soupçonnerons nous leur existence avant qu'elles n'aient revêtu leur costume de symptômes ?"

"La connaissance des maladies infectieuses enseigne aux hommes qu'ils sont frères et solidaires. Nous sommes frères parce que le même danger nous menace, solidaires parce que la contagion nous vient le plus souvent de nos semblables

**Charles Nicolle,
Le Destin des Maladies Infectieuses (1933)**

Quid des prévisions de Charles Nicolle ?

Totalement confirmées

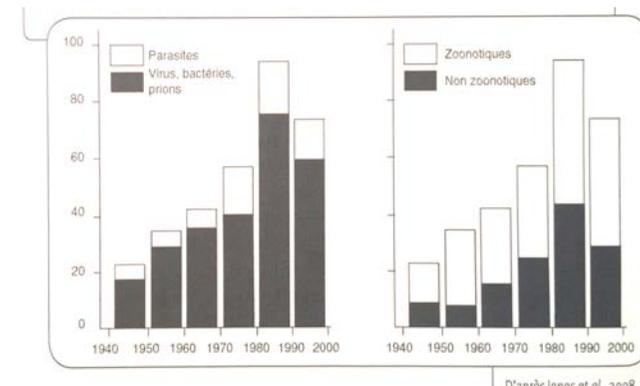
Jones KE et coll. 2008. Global trends in emerging infectious diseases. Nature

De 1940 à 2004: 335 maladies émergentes détectées

Croissance régulière des évènements jusqu'à un pic dans les années 80 (100), largement en rapport avec la survenue du SIDA

Risque d'émergences, particulièrement celles d'origine zoonotique, est maximum en zone intertropicale

Dominées par zoonoses (60,3 %), dont 71,8 % transmises à partir de la faune sauvage (VIH, Lassa, Marburg, Ebola, SRAS, MERS...)



Risques partagés d'émergence infectieuse

Pays industrialisés:

- Agriculture intensive, chaîne alimentaire industrielle, brèches traçabilité denrées
- Environnements complexes, à risque (hôpital)
- Changements écologiques / climatiques = déplacement systèmes vectoriels
Moustiques (réchauffement), tiques (extension/fragmentation massifs forestiers, prolifération cervidés)



Pays en développement:

- Concentrations populations = mégapoles dans conditions d'hygiène précaires, éducation défailante
- Pollution massive air urbain/domestique (microparticules = première cause pneumonies enfant)
- « Invasion » zones forestières, augmentant les risques de rencontre nouveaux vecteurs et animaux réservoirs porteurs d'agents infectieux
- Introduction (+/- maîtrisée) de la chaîne alimentaire industrielle, défi de la chaîne du froid
- Systèmes de santé précaires, gouvernance défailante

Augmentation de la population mondiale (6 mds-7 mds en 15 ans)

Augmentation des voyages: 3,3 milliards de passagers aériens an 2014 (2,1 milliards en 2006)



Emergence modèle prise en charge émergence

Modèle "émergent" pour le contrôle des maladies infectieuses émergentes = nécessité faire impasse – au moins au début – sur un vaccin

Implique combinaison:

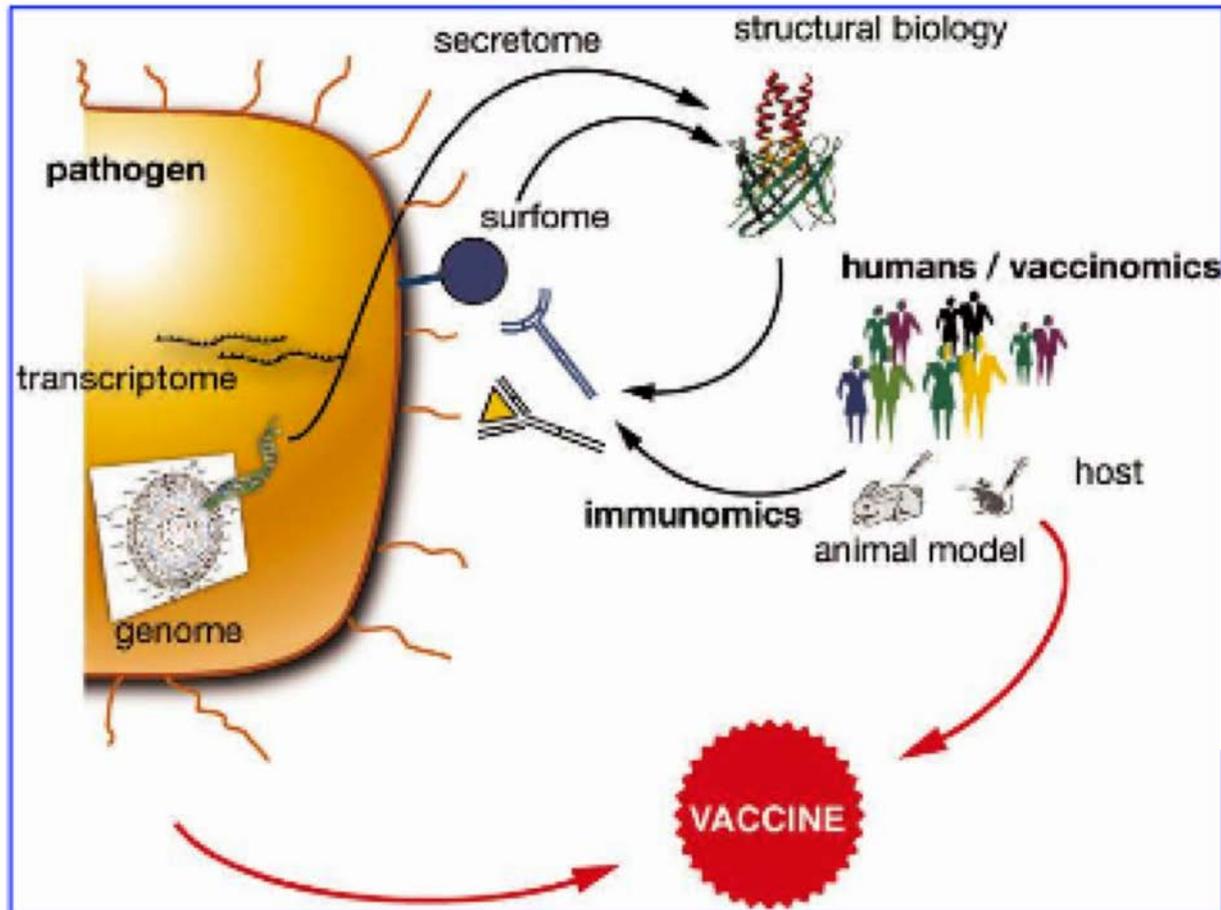
- Diagnostic précoce par outils adaptés et robustes au chevet du patient (POC)
- **Modélisation étapes précoces de l'épidémie**
- Mesures de base de santé publique, en particulier un isolement raisonné (importance introduction socio-anthropologie dans enquêtes) et efficace
- Dans certains cas des traitements - même moyennement efficaces - qui pourraient diminuer la charge virale, donc le niveau de transmission et casser la chaîne épidémique

Difficile en absence de vaccin (ex: VIH, VHC)

Défi de développer un vaccin dans un temps compatible avec nécessités de casser dynamique épidémie (recherche-développement + régulations)

Permettra cependant de prendre en compte éventuelle transition pandémique épidémie ou réémergence ultérieure (ex: Ebola)

Nouveaux paradigmes en vaccinologie



Efficient Methods To Isolate Human Monoclonal Antibodies from Memory B Cells and Plasma Cells

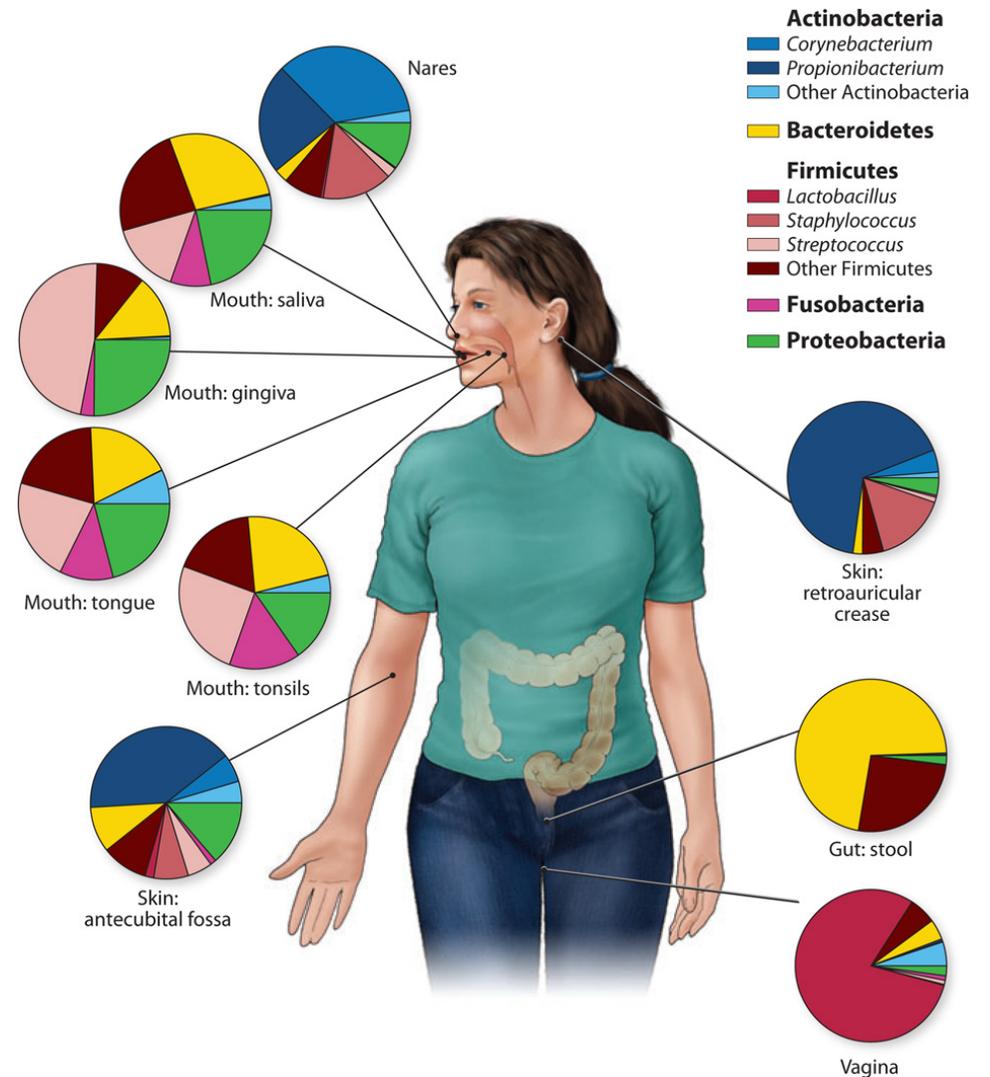
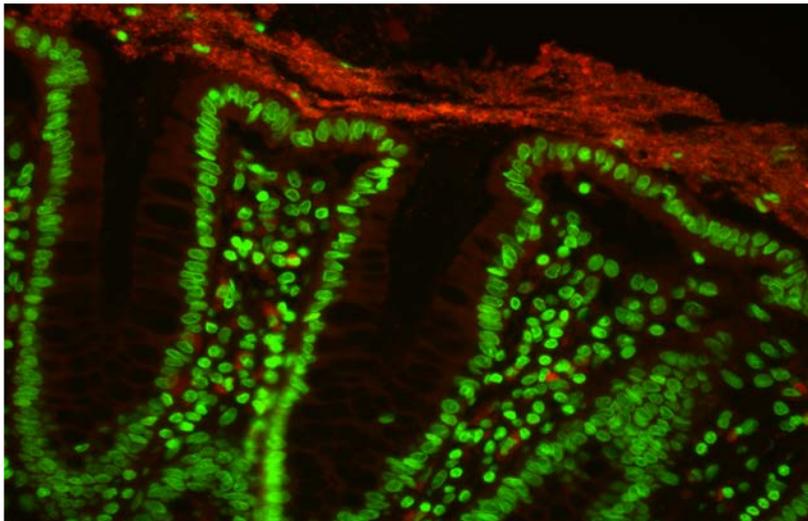
DAVIDE CORTI^{1,2} and ANTONIO LANZAVECCHIA²

¹Humabs BioMed SA, 6500 Bellinzona, Switzerland;
²Institute for Research in Biomedicine, 6500 Bellinzona, Switzerland

Le(s) microbiote(s) de l'organisme humain

Chacun des sites corporels correspond à une niche écologique spécialisée caractérisée par ses propres consortia microbiens, des dynamiques communautaires différentes et des interactions étroites avec les tissus

Séquençage de nouvelle génération (NGS) et bioinformatique ont propulsé le microbiote (en particulier intestinal) au rang de déterminant santé et maladie
Microbiote = senseur, intégrateur et effecteur influences environnementales



Le concept de microbiote et son rôle dans la santé et la maladie n'est pas récent... (1885)

Louis Pasteur

Oeuvres



Éditions
La Bibliothèque Digitale

Louis Pasteur
1822-1895

La vision de Louis Pasteur dépassa d'emblée la notion de pathogènes

"Souvent dans nos causeries du laboratoire, depuis bien des années, j'ai parlé aux jeunes savants qui m'entouraient de l'intérêt qu'il y aurait à nourrir un jeune animal, dès sa naissance, avec des matières nutritives pures. Par cette dernière expression, j'entends désigner des produits alimentaires qu'on priverait artificiellement et complètement des microbes communs. Sans vouloir rien affirmer, je ne cache pas que l'entreprendrais cette étude, si j'en avais le temps, **avec la pensée préconçue que la vie, dans ces conditions, deviendrait impossible.**"

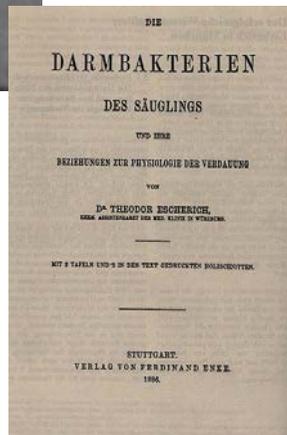
(Comptes Rendus de l'Académie des sciences, 1885)

Le concept de microbiote et son rôle dans la santé et la maladie n'est pas récent... (1885)



Theodor Escherich
1857-1911

"At a time when microbiologic research has gained us so many laurels by following the research methods of Koch into the regions of the etiology and pathology of infectious diseases, it would **appear to be a pointless and doubtful exercise to examine and disentangle the apparently randomly appearing bacteria in normal feces and the intestinal tract, a situation that seems controlled by a thousand coincidences.** If I have nevertheless devoted myself now for a year virtually exclusively to this special study, it was with the conviction that the accurate knowledge of these conditions is essential, for the understanding of not only the physiology of digestion, ... , but also the pathology and therapy of microbial intestinal diseases."



Escherich, T. 1885.

Die Darmbakterien des Neugeborenen und Säuglings.

Fortschr. Med. 3: 515-522, 547-447

Enterobacteria of infants and their relation to digestion physiology

Le concept de microbiote et son rôle dans la santé et la maladie n'est pas récent... (1907)



LE PROBLÈME DE LA VIEILLESSE ET L'ORTHOBIOSE



Une vieille femme
Photo extraite de l'album
personnel de Metchnikoff

Pendant la dernière période de son activité scientifique, Metchnikoff énonça doctrine du développement harmonieux de la vie humaine.

Si l'homme peut arriver à vivre dans des conditions normales et naturelles, c'est-à-dire réaliser ce que Metchnikoff appelle « l'orthobiose », en maintenant le corps à l'abri des maladies infectieuses et des intoxications, il pourra aller jusqu'au terme de sa vie naturelle.

Il cherche les causes des lésions qui caractérisent la sénescence dans l'organisme même, et ne tarde pas à incriminer la flore microbienne du gros intestin, foyer de putréfaction et de fermentations.

Il montre que les ferments lactiques sont antagonistes des microbes intestinaux

alimentaire à base de lait caillé, ou de yogourt, à la façon bulgare, préparé avec des cultures pures de certains bacilles lactiques. Par ses travaux sur le vieillissement, Metchnikoff a eu le mérite d'ouvrir la voie à l'étude scientifique de ce problème.



**Donnez la préférence aux Restaurants qui comprennent
le vin dans le prix du repas.**

MOYENNE
de la
VIE HUMAINE

59 ans
pour un
buteur d'eau

65 ans
pour un
BUVEUR
DE VIN



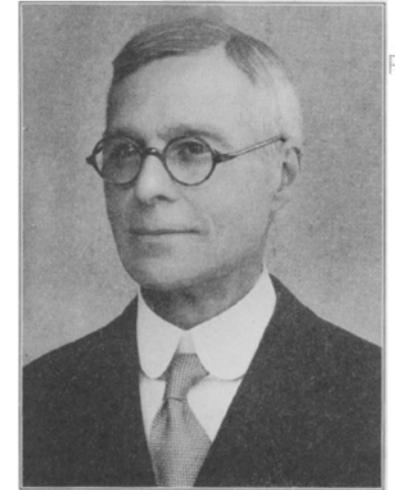
87 % des
centenaires sont
des buveurs de
vin.

Le Vin
c'est le lait
des vieillards

**“ Le Vin est la plus saine et la plus hygiénique
des boissons. ”** (Pasteur.)

pas récent... (1909)

"Having determined by experiment that a given diet (for example, simple protein) is associated with a definite type of bacterial activity, and that coincidentally certain of these indicators are present in the urine of the host, it becomes a relatively simple matter to isolate individual strains of this fecal flora which will reproduce, either alone or symbiotically with other strains, these same end-products."



Arthur I Kendall
Northwestern U.,
Chicago
1877-1959

SOME OBSERVATIONS ON THE STUDY OF THE INTESTINAL BACTERIA.

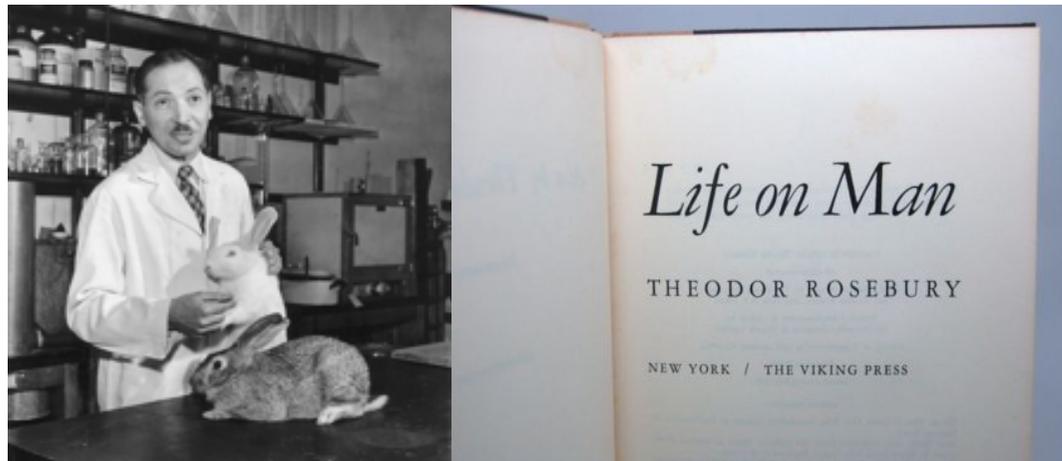
By ARTHUR I. KENDALL.

(From the Laboratory of Dr. C. A. Herter, New York.)

(Received for publication, September 14, 1909.)

The alimentary canal may be regarded from the point of view of bacterial processes within it, as a singularly perfect incubator;

Le concept de microbiote et son rôle dans la santé et la maladie n'est pas récent... (1962)



Theodor Rosebury, Washington University, Saint Louis, Missouri.
Starts writing in 1944, publication in 1962...

Rosebury T. 1962. Microorganisms indigenous to man. McGraw-Hill, New York, pp 1-135

Microbiote intestinal humain: diagnostic moléculaire par séquençage Des gènes codant ARN ribosomal 16S

"The great plate count anomaly"

Seulement 60-80% des espèces observées par microscopie dans l'intestin sont cultivables

Diagnostic moléculaire nécessaire pour « remplir le trou » = gènes (16S (Moore & Holdeman. 1974. Appl Microbiol; Hayashi et al. 2002. Microbiol Immunol)

Joël Doré

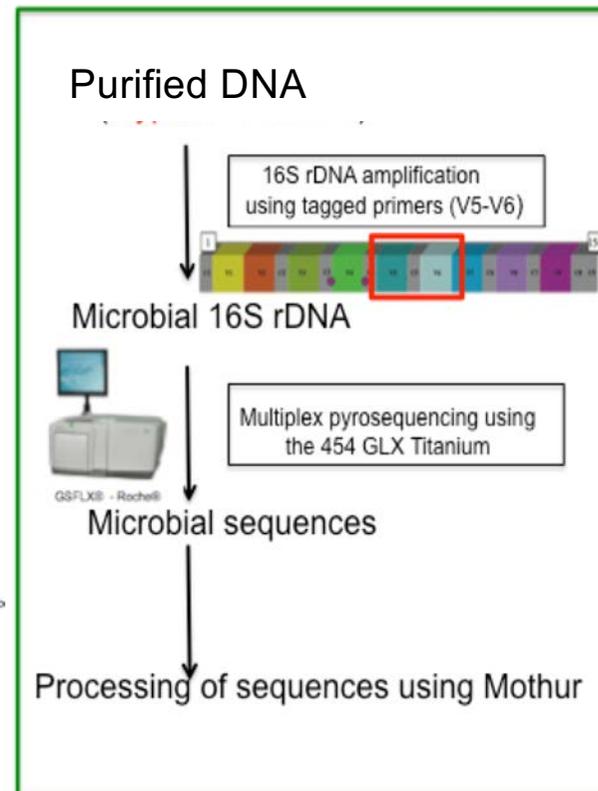


APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY, Nov. 1999, p. 4799-4807
0099-2240/99/\$04.00+0
Copyright © 1999, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 65, No

Direct Analysis of Genes Encoding 16S rRNA from Complex Communities Reveals Many Novel Molecular Species within the Human Gut

ANTONIA SUAU,^{1,2*} RÉGIS BONNET,² MALÈNE SUTREN,¹ JEAN-JACQUES GODON,³
GLENN R. GIBSON,² MATTHEW D. COLLINS,² AND JOEL DORÉ¹



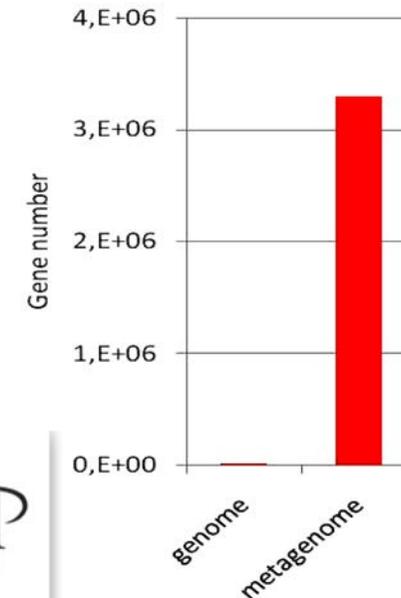
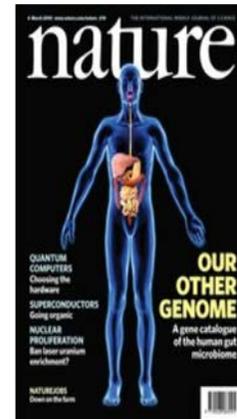
Woese et al. 1977.PNAS

De la séquence du génome humain à la séquence de son microbiote intestinal = métagénomique

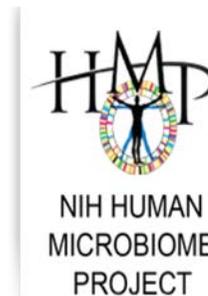
- Publication première séquence génome humain: International Human Genome Sequencing Consortium; Venter et al., 2001
- Besoin urgent "Human second genome project" (Relman & Falkow, 2001, Trends Microbiol)
- Publication premiers métagénomes microbiotes intestinaux humains: (MetaHit Consortium; Quin et al. 2010. Nature)



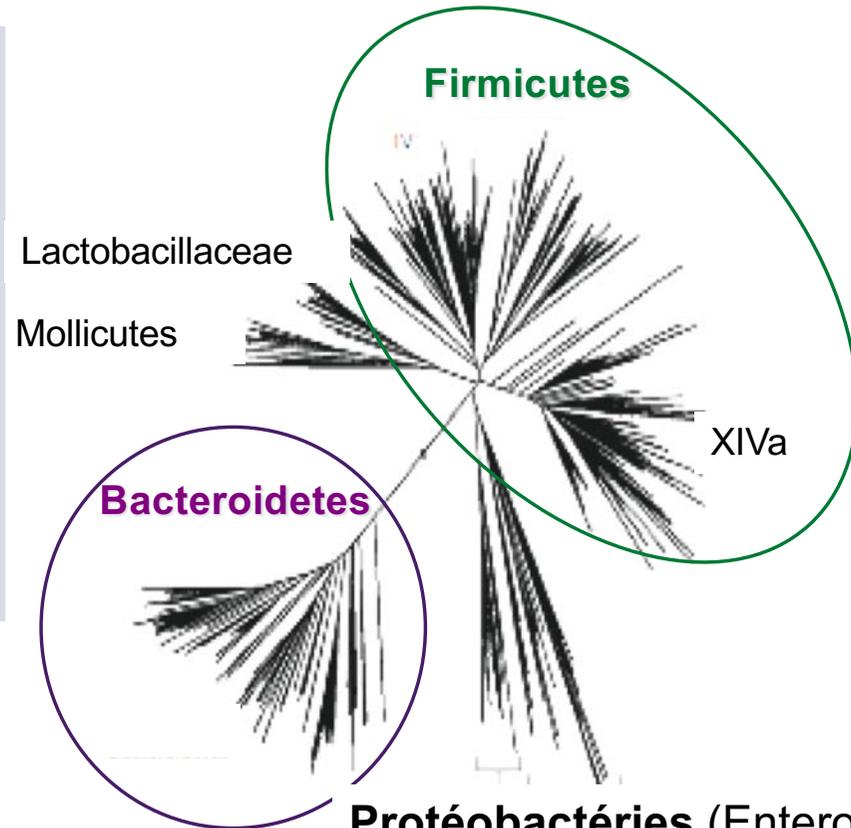
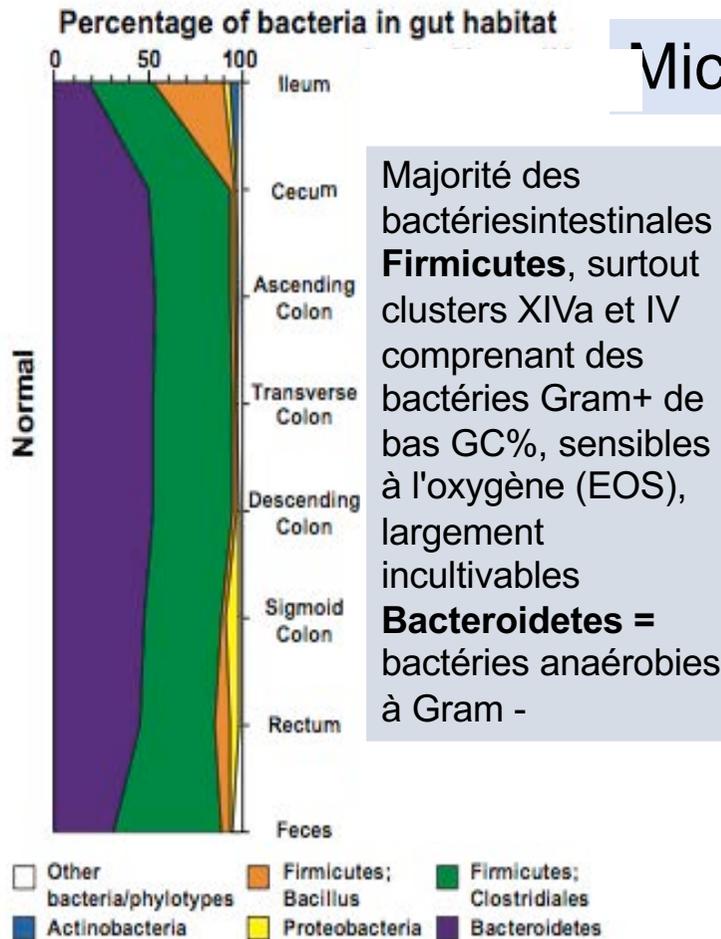
<http://www.metahit.eu>



Métagénome microbiote intestinal humain
Séquençage profond/haut débit 124 échantillons
Individus vivant en Europe (Danemark, Espagne)
Bioinformatique sur 5 milliards de courts «reads»
3.3 millions gènes identifiés = 150x "first genome"
A peu près 1000 espèces



Microbiote intestinal humain



- Microbiote résident = 1000 espèces, 10x nombre de cellules somatiques et germinales (10^{14})
- 300x gènes procaryotes/eucaryotes (Qin, 2010)
- Microbiote = activité métabolique égale à un organe supplémentaire comme le foie (Bocci, 1992).

Protéobactéries (Enterobactéries, *Desulfovibrio*, *Akkermansia*)

Actinobactéries (Bifidobactéries)

Archebactéries (*Methanobrevibacter*, *methanogenesis*)

Fonctions homéostatiques

Influences

Barrière contre les "intrus" (pathogènes)
Maturation et homéostasie du système immunitaire
Régénération épithéliale
Angiogénèse/maturation BHH
Signalisation neurologique
Fonctions endocrines intestinales
Densité osseuse
Bioénergétique
...

Biosynthèses

Vitamines (A, B1, Folates, B12, K)
Hormones stéroïdes
Neurotransmetteurs

Metabolisme

Réduction / fermentation de polysides complexes / branchés (exogènes / mucines)
Dégradation aa aromatiques (tryptophane, sels biliaires, xénobiotiques, médicaments)

Microbiote intestinal:
fonctions & dysfonctions

Dysbiose



Maladies en rapport avec le microbiote

Gastrointestinales/hépatiques
Métaboliques
Neuro-psychiatriques
Autoimmunes
Cancer
Cardiovasculaires
Respiratoires



Vue élargie de l'interface hôte-microbes à l'homéostasie (santé) et dans la maladie

Changement d'échelle/paradigme d'une interaction « une espèce pathogène - une cellule (tissus/organe) », à une interaction plus large: « une communauté bactérienne - un hôte à homéostasie ou en conditions pathologiques »

- En réponse à constitution **dysbiose** facilitant éventuellement la prolifération de **pathobiontes**
- En réponse à rupture barrière de colonisation microbiote par un pathogène (possiblement facilitée par fragilisation barrière)

Questions clés:

Définition de la dysbiose = signatures

De corrélation à causalité = lien dysbiose-pathologie

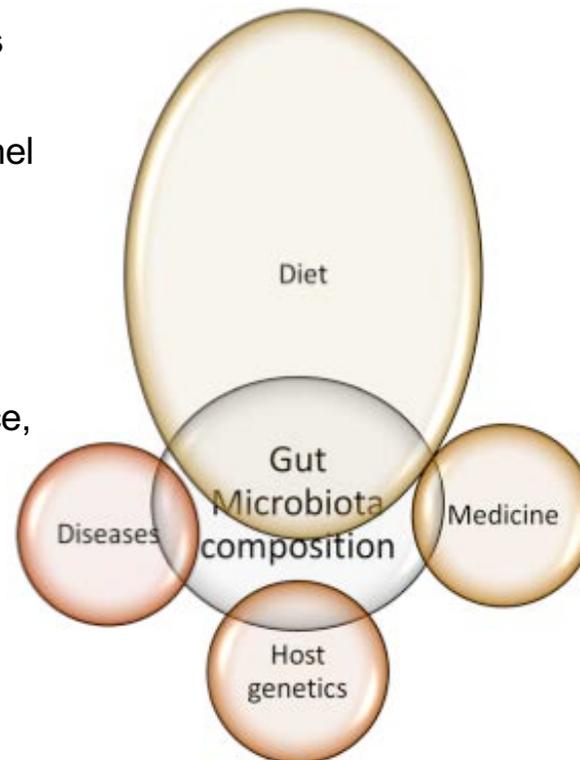
Facteurs influençant composition du microbiote = conditions de survenue dysbiose

**Nouveaux-nés,
nourissons/enfants
(établissement/maturation) = 2 ans**

Fetus stérile à naissance
Colonisation par la microbiote maternel
Intestinal/vaginal
= Enterobacteries (établissent
anaérobiose)
+ Lactobacillus, Actinobacteries
(Bifidobacterium)
Varie en fonction conditions naissance,
régime, environnement

Adultes (stabilité/résilience)

Vieillesse (instabilité)

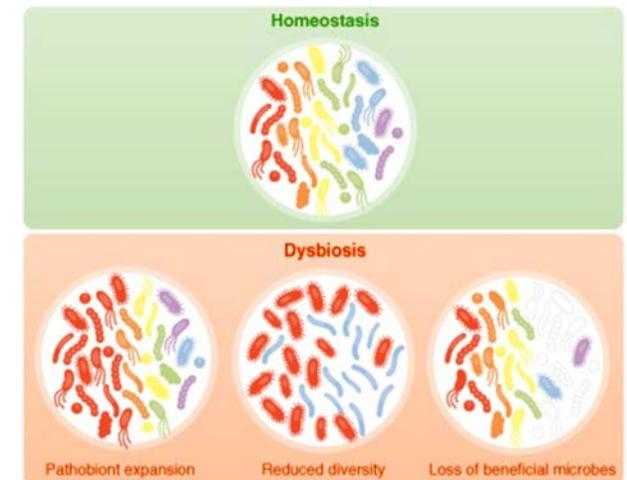


Définition(s) dysbiose

- **Réduction de diversité en taxa** (microbiologie classique/métataxonomique) et/ou réduction en diversité et richesse génique (métagénomique)
 - = Perte taxa bénéfiques
 - = Expansion pathobiontes, voire pathogènes
- **Recherche croissante signatures métabolomiques**

- Difficultés:

Toute dysbiose pas nécessairement pathogène
(état écologique alternatif = pas obligatoirement pathologique)
Grandes variations interindividuelles, difficulté définition "coeur bactérien/génique" assurant symbiose mutualiste
Métataxonomique insuffisante pour déduire propriétés biologiques/métaboliques défailtantes ou excessives
Localisation 3D/niches peu prises en compte



Pathobiontes: les microorganismes de la zone grise

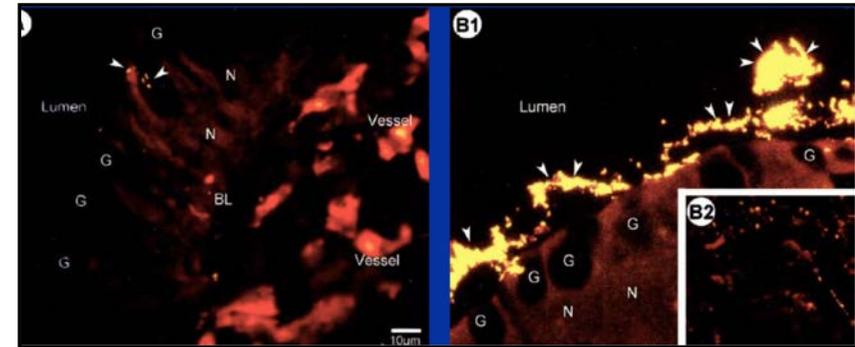
Croissance facilitée par la « dégradation » du microbiote

Pathobiontes résidents

- SFB: stimulation lymphocytes Th17 = maturation programmée immunité muqueuse (Gaboriau-Routhiau et al. Immunity. 2009; Ivanov et al. 2009. Cell; Schnupf et al. 2015. Nature)

FISH
sonde
entérobactéries

Swidsinski et al., 2002



Contrôle sain

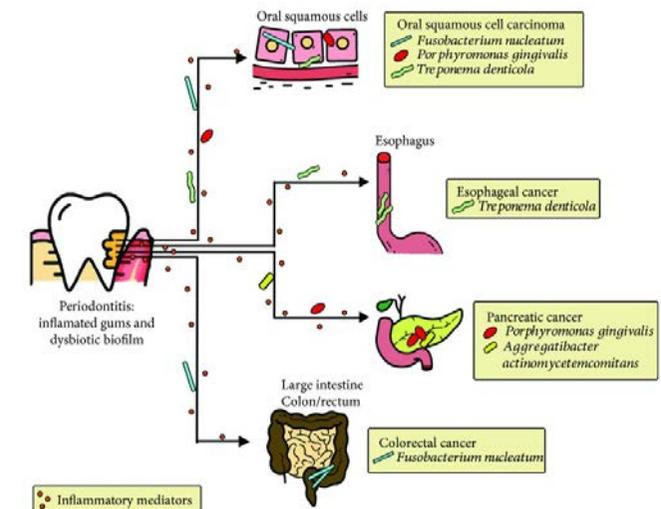
Maladie de Crohn

- Balance *Fecalibacterium prauznitzii* / *E. coli* (IBDs) (Sokol et al. 2009. PNAS)

Pathobiontes ectopiques = « Microbiote sans frontières »

Cancer colorectal = bactéries associées périodontites
Fusobacterium nucleatum, *Porphyromonas gingivalis*,
Parvimonas micra (Dinakaran et al. 2019. Front Microbiol;
Rubinstein et al. 2019. EMBO Rep)

Retard croissance /malnutrition enfant Afrique sub-saharienne = flore oro-pharyngée dans duodéno-jéjunum (Vonaesch et al. 2018. PNAS)



Hoare et al. 2019. Mediators Inflamm

Pathobiontes = Microbiotes sans frontières ?



AfriBiota

Stunted childhood growth is associated with decompartmentalization of the gastrointestinal tract and overgrowth of oropharyngeal taxa

Pascale Vonaesch^{a,b}, Evan Morien^{c,d,e}, Lova Andrianonimiadana^f, Hugues Sanke^g, Jean-Robert Mbecko^g, Kelsey E. Huus^h, Tanteliniaina Naharimananirinaⁱ, Bolmbaye Privat Gondjeⁱ, Synthia Nazita Nigatoloumⁱ, Sandrine Sonia Vondo^j, Kaleb Kandou^k, Rindra Randremanana^l, Maheniasy Rakotondrainipiana^l, Florent Mazel^{c,d,e}, Serge Ghislain Djorie^k, Jean-Chrysostome Gody^j, B. Brett Finlay^{h,1}, Pierre-Alain Rubbo^{g,1}, Laura Wegener Parfrey^{c,d,e,1}, Jean-Marc Collard^f, Philippe J. Sansonetti^{a,b,m,2}, and The AfriBiota Investigators³

^aUnité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, Institut Pasteur, 75015 Paris, France; ^bUnité INSERM 1202, 75015 Paris, France; ^cDepartment of Botany, University of British Columbia, Vancouver, BC V6T 1Z4, Canada; ^dDepartment of Zoology, University of British Columbia, Vancouver, BC V6T 1Z4, Canada; ^eBiodiversity Research Centre, University of British Columbia, Vancouver, BC V6T 1Z4, Canada; ^fUnité de Bactériologie Expérimentale, Institut Pasteur de Madagascar, BP 1274 Ambatofotsikely, Avaradoha, 101 Antananarivo, Madagascar; ^gLaboratoires d'Analyses Médicales, Institut Pasteur de Bangui, BP 923 Bangui, Central African Republic; ^hMichael Smith Laboratories, University of British Columbia, Vancouver, BC V6T 1Z4, Canada; ⁱCentre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona, BP 4150, 101 Antananarivo, Madagascar; ^jComplexe Pédiatrique de Bangui, Bangui, Central African Republic; ^kUnité d'Epidémiologie, Institut Pasteur de Bangui, BP 923 Bangui, Central African Republic; ^lUnité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, Institut Pasteur de Madagascar, BP 1274 Ambatofotsikely, Avaradoha, 101 Antananarivo, Madagascar; and ^mChaire de Microbiologie et de Maladies Infectieuses, Collège de France, 75231 Paris, France

Colorectal cancer specific conditions promote *Streptococcus gallolyticus* gut colonization

Laetitia Aymeric^{a,b,1}, Françoise Donnadieu^{a,b}, Céline Mulet^{a,b}, Laurence du Merle^{c,d}, Giulia Nigro^{a,b}, Azadeh Saffarian^{a,b}, Marion Bérard^e, Claire Poyart^{f,g}, Sylvie Robine^h, Béatrice Regnaultⁱ, Patrick Trieu-Cuot^{c,d}, Philippe J. Sansonetti^{a,b,j,2,3}, and Shaynoor Dramsi^{c,d,2,3}

^aUnité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, Institut Pasteur, 75015 Paris, France; ^bINSERM U1202, 75015 Paris, France; ^cUnité de Biologie des Bactéries Pathogènes à Gram-positif, Institut Pasteur, 75015 Paris, France; ^dCNRS Equipe de Recherche Labellisée 3526, 75015 Paris, France; ^eAnimalerie Centrale, Centre d'Innovation et Recherche Technologique, Institut Pasteur, 75015 Paris, France; ^fCentre National de Référence des Streptocoques, site Cochin, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 75014 Paris, France; ^gEquipe Barrières et Pathogènes, Institut Cochin, INSERM 1016, CNRS UMR 8104, 75014 Paris, France; ^hInstitut Thématique Multi-Organisme Biologie cellulaire, développement et évolution, Alliance pour les sciences de la vie et de la santé, 75013 Paris, France; ⁱPlateforme de Génotypage des Eucaryotes, Centre d'Innovation et Recherche Technologique (CITECH), Institut Pasteur, 75015 Paris, France; and ^jChaire de Microbiologie et Maladies Infectieuses, Collège de France, 75005 Paris, France



RESEARCH ARTICLE
Host-Microbe Biology



Crypt- and Mucosa-Associated Core Microbiotas in Humans and Their Alteration in Colon Cancer Patients

Azadeh Saffarian,^a Céline Mulet,^a Béatrice Regnault,^b Aurélien Amiot,^{c,d} Jeanne Tran-Van-Nhieu,^e Jacques Ravel,^{e,f} Iradj Sobhani,^{e,g} Philippe J. Sansonetti,^{a,g} and Thierry Pédron^a

RESEARCH ARTICLE

Colorectal cancer-associated microbiota contributes to oncogenic epigenetic signatures

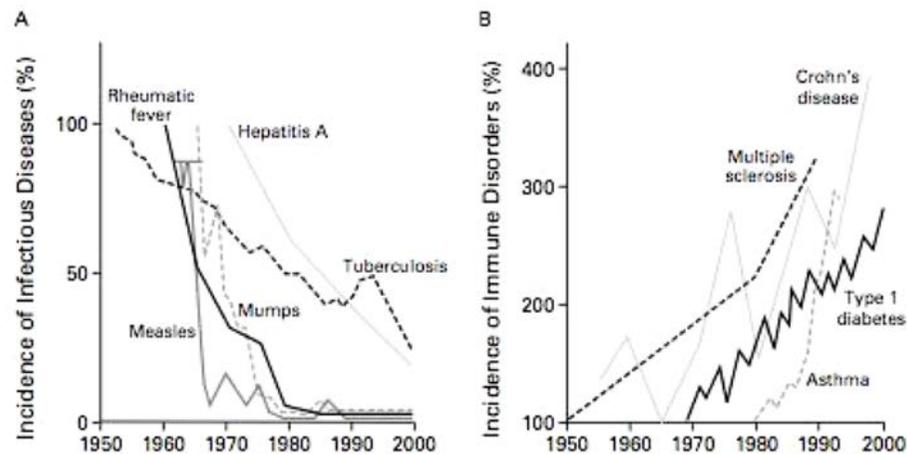
Iradj Sobhani, Emma Bergsten, Séverine Couffin, Aurélien Amiot, Biba Nebbad, Caroline Barau, Nicola de'Angelis, Sylvie Rabot, Florence Canoui-Poitrine, Denis Mestivier, Thierry Pédron, Khashayarsha Khazaie, and Philippe J. Sansonetti

PNAS November 26, 2019 116 (48) 24285-24295; first published November 11, 2019

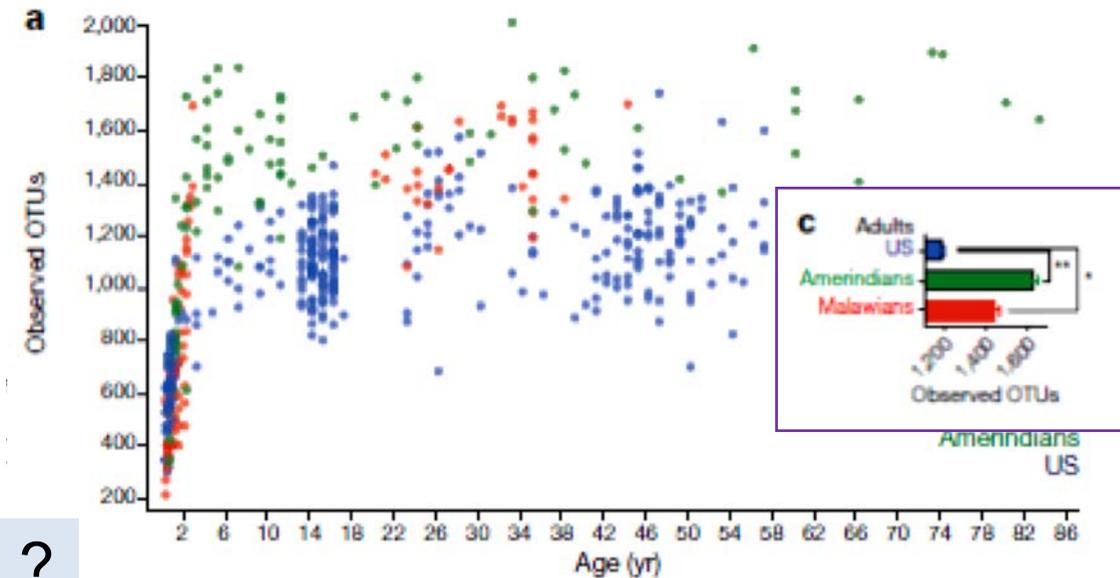
Hypothèse hygiéniste...

Mode de vie moderne = appauvrissement richesse / diversité microbiotes (hygiène eau / alimentation, usage incontrôlé des antibiotiques affectant les écosystèmes microbiens humains, animaux et environnementaux)

Conséquences = accroissement incidence maladies épidémiques post-modernes, non-communicables



Bach. 2002. New Engl J Med



Yatsunencko et al. Nature 2012

Démonstration du lien de causalité ?

Démonstration du lien de causalité

De descriptomique à expérimentomique...

1- Approches expérimentales dans des modèles cellulaires et animaux (souris, porcs, etc...) pour identifier et résoudre en éléments fonctionnels le dialogue microbes-cellules/tissus, mutualiste ou pathologique

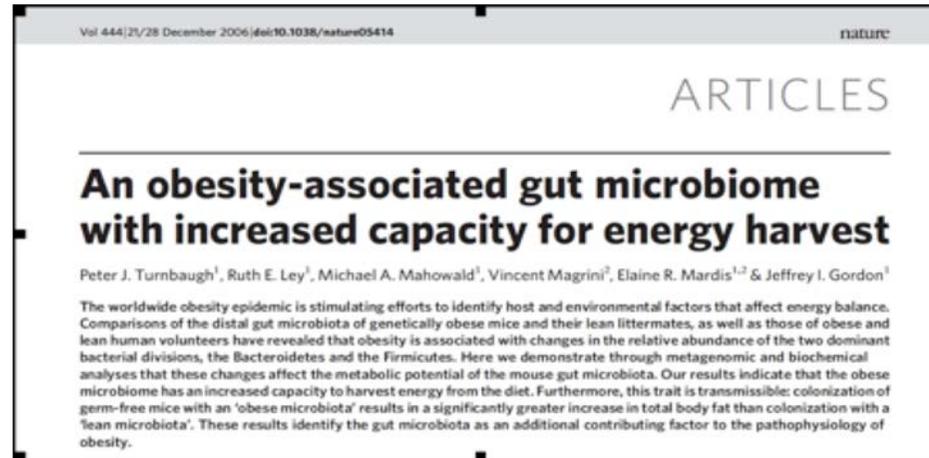
= "**microbiologie cellulaire**" **symbiose/dysbiose**

- Transfert microbiote fécal patient dans souris axéniques
- Reconstitution dysbiose (surtout évaluation pathobiotés dominants) dans modèles cellulaires et murins pertinents)

2- Etudes cliniques interventionnelles

3- Intégration études cliniques et expérimentales

Dysbiose & Obésité



Turnbaugh et al. 2006. Nature

La "collecte" excessive d'énergie par le microbiote au cours de l'obésité a été étudiée/démontrée chez des souris conventionnelles génétiquement obèses ob/ob qui présentent une augmentation de SCFAs dans leur caecum et une diminution de la quantité d'énergie dans leurs selles en comparaison de souris conventionnelles wild type.

L'analyse métagénomique du microbiote caecal a montré un enrichissement en gènes/fonctions en rapport avec la dégradation des polysides alimentaires chez les souris ob/ob

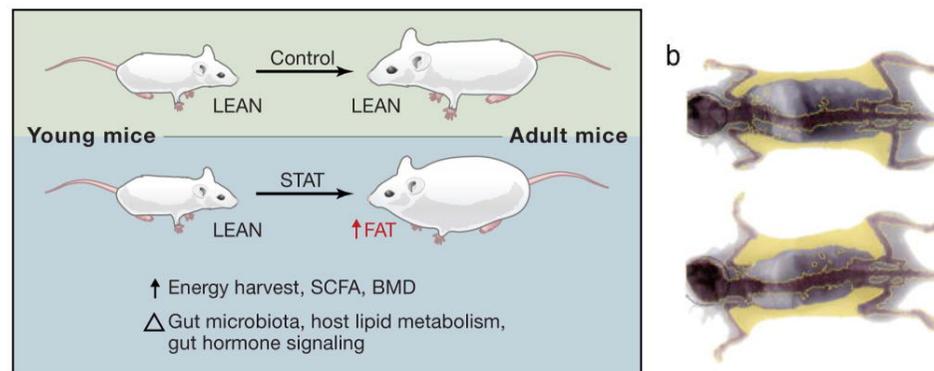


La rencontre avec le microbiote, un événement clé pour la santé future de l'enfant ?

- Des nourrissons exposés aux antibiotiques dans les premiers six mois de leur existence montrent une augmentation de 22 % du risque d'obésité à un âge plus avancé, possiblement car antibiothérapie élimine espèces bactériennes essentielles à l'équilibre nutritionnel (Cox et coll. 2014. Cell; Trasande L et coll. 2013. Int J Obes)
- Traitement antibiotique (Péni+Vanco ou Chlortétracycline) à doses subthérapeutiques (STAT) chez souris pendant 7 semaines .

Augmentation ratio
Firmicutes/Bacteroidetes
Augmentation masse
graisseuse
Augmentation hormones
métabolisme lipides

Cho E et al. 2013. Cell Metab



Lien de causalité: souris axéniques



Souris axéniques utilisées afin de phénotypier par transfert fécal les pathologies humaines corrélées à une dysbiose intestinale
Paramètres = symptômes cliniques (+/-), signes biologiques/histologiques (+)

Obésité: microbiotes de sujets obèses transplantés à souris axéniques (Ridaura et coll. 2013. Science)

Augmentation adiposité grossesse: microbiotes femmes enceintes (T3) transplantés (Koren et coll. 2012. Cell)

Malnutrition: microbiotes enfants malnutris (Blanton et coll. 2016. Science)

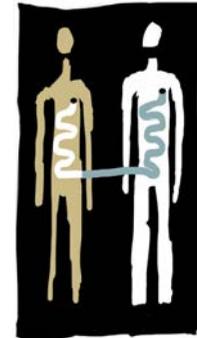
Asthme: microbiotes enfants à risque d'asthme transplantés à souriceaux nouveau-nés (Arrieta et coll. 2015. Sci Transl Med)

Lien de causalité: études cliniques interventionnelles

Peu de démonstrations lien de causalité dysbiose-maladie par interventions cliniques = **transfert fécal**

- ***Clostridium difficile* colite = miracle transfert fécal**

(Van Nood et al. 2013. N Engl J Med; Lo Vecchio & Cohen. 2014. Curr Opin Gastroenterol; Robles-Alonso & Guamer. 2013. Brit J Nutr)



- **Obésité/transfert fécal:** sensibilité à l'insuline partiellement restaurée, tendance vers profil métabolomique sérique sujet à jeun (Vrieze et coll. 2012. Gastroenterology) + nombreuses études en cours: obésité, NASH, Crohn

- **Kwashiorkor:** interventions nutritionnelles, amélioration partielle en rapport avec restauration partielle microbiote (Subramanian et coll. 2014. Nature)

- **Asthme enfant:** activation excessive lymphocytes CD4+ humains ex vivo par "jus fécal" microbiotes asthmes sévères (Fujimura et al. 2016. Nat Med)

Rupture barrière colonisation du microbiote par pathogènes

Vol 465 | 20 May 2010 | doi:10.1038/nature08970

nature

LETTERS

Modulation of *Shigella* virulence in response to available oxygen *in vivo*

Benoit Marteyn¹, Nicholas P. West^{1†}, Douglas F. Browning², Jeffery A. Cole³, Jonathan G. Shaw³, Fredrik Palm⁴, Joelle Mounier⁵, Marie-Christine Prévost⁶, Philippe Sansonetti^{1,5,7} & Christoph M. Tang¹

nature
microbiology

Article | Published: 05 August 2019

Shigella-mediated oxygen depletion is essential for intestinal mucosa colonization

Jean-Yves Tinevez, Ellen T. Arena, Mark Anderson, Giulia Nigro, Louise Injaral Antonin André, Mariana Ferrari, François-Xavier Campbell-Valois, Anne Devin Spencer L. Shorte, Philippe J. Sansonetti & Benoit S. Marteyn

Nature Microbiology 4, 2001–2009(2019) | Cite this article

Shigella sonnei Encodes a Functional T6SS Used for Interbacterial Competition and Niche Occupancy

Mark C. Anderson^{1,2}, Pascale Vonaesch^{1,2}, Azadeh Saffarian^{1,2}, Benoit S. Marteyn^{1,2,3} and Philippe J. Sansonetti^{1,2,4,5,*}

¹Institut Pasteur, Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, 75724 Paris, France

²Unité 1202, INSERM, U1202, 75015 Paris, France

³Institut Gustave Roussy, Laboratoire de Thérapie Cellulaire, 94800 Villejuif, France

⁴Collège de France, 75005 Paris, France

⁵Lead Contact

*Correspondence: philippe.sansonetti@pasteur.fr

Cell Host & Microbe
Article

Cell
PRESS

A Fluorescent Reporter Reveals On/Off Regulation of the *Shigella* Type III Secretion Apparatus during Entry and Cell-to-Cell Spread

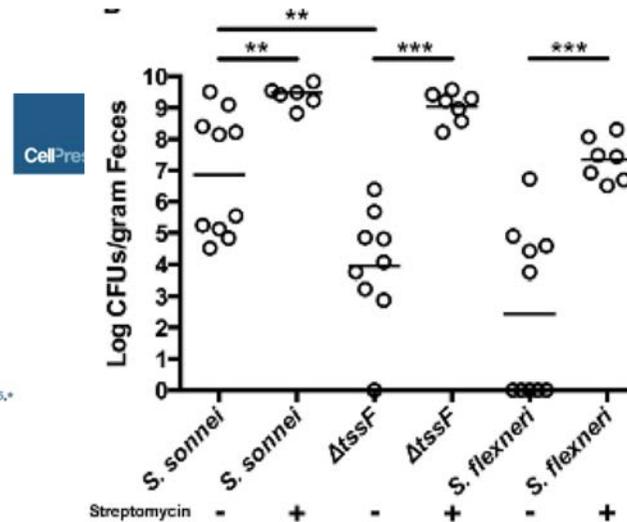
François-Xavier Campbell-Valois^{1,2,*}, Pamela Schnupp^{1,3}, Giulia Nigro^{1,4}, Martin Sachse⁵, Philippe J. Sansonetti^{1,3,4} and Claude Parrot^{1,6}
¹Institut Pasteur, Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, 75724 Paris, France
²INSERM, U786, 75015 Paris, France
³Institut Pasteur, Plateforme de Microscopie Ultrastructurale, 75724 Paris, France
⁴Collège de France, Chaire de Microbiologie et Maladies Infectieuses, 75005 Paris, France
*Correspondence: fcxv@pasteur.fr

Bioimage analysis of *Shigella* infection reveals targeting of colonic crypts

Ellen T. Arena^{a,b,1}, François-Xavier Campbell-Valois^{a,b,1}, Jean-Yves Tinevez^{c,1}, Giulia Nigro^{a,b,1}, Martin Sachse^d, Maryse Moya-Nilges^e, Katharina Nothelfer^{f,g}, Benoit Marteyn^{h,i}, Spencer L. Shorte^j, and Philippe J. Sansonetti^k

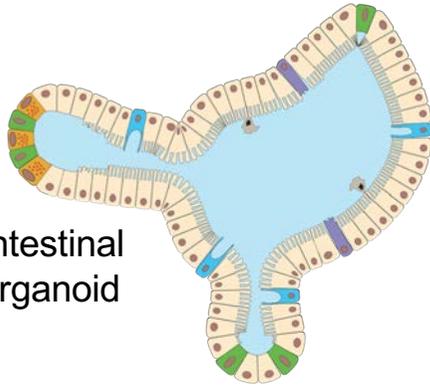
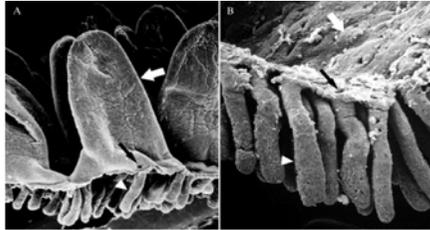
¹Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, Institut Pasteur, 75724 Paris, France; ²INSERM, U1202, 75015 Paris, France; ³Center for Innovation & Technological Research, Imagerie-Plateforme D'Imagerie Dynamique, Institut Pasteur, 75724 Paris, France; ⁴Center for Innovation & Technological Research, Ultrapote, Institut Pasteur, 75724 Paris, France; and ⁵Collège de France, 75005 Paris, France

Contributed by Philippe J. Sansonetti, May 13, 2015 (sent for review February 10, 2015; reviewed by Duncan J. Maskell, Virginia L. Miller, and Agneta Richter-Dahlborn)



Decryptage des signaux microbiens régulant la régénération épithéliale et le développement immunitaire

Small intestinal organoid



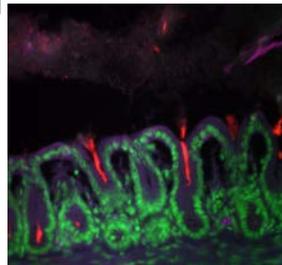
Intestinal organoid

CellPress

Cell Host & Microbe
Short Article

The Cytosolic Bacterial Peptidoglycan Sensor Nod2 Affords Stem Cell Protection and Links Microbes to Gut Epithelial Regeneration

Giulia Nigro,^{1,2} Raffaella Rossi,^{1,3} Pierre-Henri Commere,⁴ Philippe Jay,³ and Philippe J. Sansonetti^{1,2,5,*}
¹Institut Pasteur, Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, 75015 Paris, France
²INSERM U 786, Institut Pasteur, 75015 Paris, France
³Institut de Génétique Fonctionnelle, CNRS UMR 5203, Inserm U661, 34000 Montpellier, France
⁴Institut Pasteur, Imagopole, 75015 Paris, France
⁵Chaire de Microbiologie et Maladies Infectieuses, Collège de France, 75005 Paris, France
 *Correspondence: philippe.sansonetti@pasteur.fr
<http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2014.08.002>

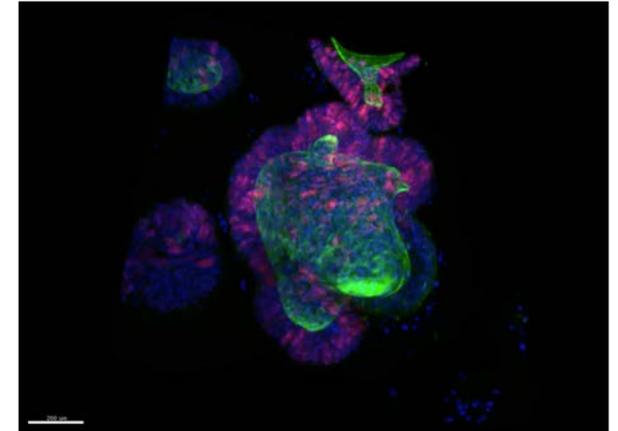


RESEARCH ARTICLE

A Crypt-Specific Core Microbiota Resides in the Mouse Colon

Thierry Pédrón,^{a,b} Céline Mulet,^{a,b} Catherine Dauga,^c Lionel Frangeul,^c Christian Chervaux,^d Gianfranco Grompone,^{d,e} and Philippe J. Sansonetti^{a,b,f}

^aUnité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, Institut Pasteur, Paris, France; ^bINSERM U 786, Institut Pasteur, Paris, France; ^cGroupe Bioinformatique pour l'Analyse de Séquences, Institut Pasteur, Paris, France; ^dDanone Research, Centre de Recherche Daniel Carasso, Palaiseau, France; ^eInstitut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay; ^fChaire de Microbiologie et Maladies Infectieuses, Collège de France, Paris, France



Innate immune receptor NOD2 mediates LGR5+ intestinal stem cells protection against ROS cytotoxicity via mitophagy stimulation

Antonin Levy^{a,c}, Aline Stedman^a, Eric Deutsch^{b,c}, Françoise Donnadieu^a, Philippe J. Sansonetti^{a,f}, Giulia Nigro^{a,*}

PNAS



Lipopolysaccharide from Crypt-Specific Core Microbiota Modulates the Colonic Epithelial Proliferation-to-Differentiation Balance

LETTER

doi:10.1038/nature14027

Growth and host interaction of mouse segmented filamentous bacteria *in vitro*

Pamela Schnupf^{1,2}, Valérie Gaboriau-Routhiau^{2,3,4}, Marine Gros^{4,5}, Robin Friedman¹, Maryse Moya-Nilges⁶, Giulia Nigro¹, Nadine Cerf-Bensussan^{2,4,*} & Philippe J. Sansonetti^{1,7,*}



SFB: *in vitro* growth/development

Microbiote intestinal, nutrition, métabolisme

PNAS

Functional genomics of *Lactobacillus casei* establishment in the gut

Hélène Licandro-Seraut^{a,b,c}, Héléne Scornec^a, Thierry Pédrón^{b,c}, Jean-François Cavin^a, and Philippe J. Sansonetti^{b,c,d,1}

^aUnité Mixte de Recherche A 02102 Procédés Alimentaires et Microbiologiques, AgroSup Dijon/Université de Bourgogne, 21000 Dijon, France; ^bUnité de Pathogénie Microbienne Moléculaire and ^cInstitut National de la Santé et de la Recherche Médicale U786, Institut Pasteur, 75724 Paris Cedex 15, France; and ^dChaire de Microbiologie et Maladies Infectieuses, Collège de France, 75005 Paris, France

Contributed by Philippe J. Sansonetti, June 25, 2014 (sent for review April 1, 2014)

Although the composition of the gut microbiota and its symbiotic *Lactobacillus* spp. pioneer initial gut colonization (18), and



PIMS PLUS



RESEARCH ARTICLE



Disentangling Host-Microbiota Regulation of Lipid Secretion by Enterocytes: Insights from Commensals *Lactobacillus paracasei* and *Escherichia coli*

Asmaa Tazi,^{a*} João Ricardo Araujo,^a Céline Mulet,^a Ellen T. Arena,^{a*} Giulia Nigro,^a Thierry Pédrón,^a Philippe J. Sansonetti^{a,b}

^aUnité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, INSERM Unité 1202, Institut Pasteur, Paris, France

^bCollège de France, Paris, France



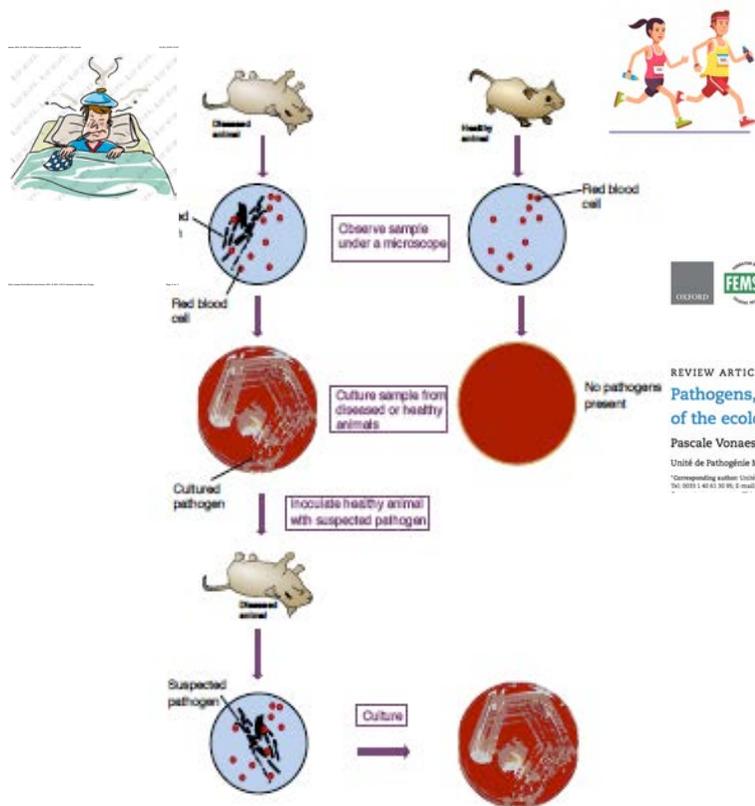
PNAS

High-fat diet modifies the PPAR- γ pathway leading to disruption of microbial and physiological ecosystem in murine small intestine

Julie Tomas^{a,b,c}, Céline Mulet^a, Azadeh Saffarian^a, Jean-Baptiste Cavin^d, Robert Ducroc^d, Béatrice Regnault^e, Chek Kun Tan^f, Kalina Duszka^f, Rémy Burcelin^{g,h}, Walter Wahli^{f,i}, Philippe J. Sansonetti^{a,i,1}, and Thierry Pédrón^a

^aUnité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, INSERM Unité U1202, Institut Pasteur, 75724 Paris Cedex 15, France; ^bInstitut National de la Recherche Agronomique, UMR 1319 MICALIS, F-78350 Jouy-en-Josas, France; ^cAgroParisTech, UMR 1319 MICALIS, F-78350 Jouy-en-Josas, France; ^dINSERM UMR 1149, Centre de Recherche sur l'inflammation, Unité de Formation et de Recherche de Médecine Paris Diderot, F-75018 Paris, France; ^ePlate-forme de Génotypage des Eucaryotes, Biomics Pole, Centre d'Innovation et Recherche Technologique, Institut Pasteur, Paris F-75015, France; ^fLee Kong Chian School of Medicine, Nanyang Technological University, Singapore; ^gInstitut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, INSERM U1048 F-31432 Toulouse, France; ^hUniversité Paul Sabatier, F-31432 Toulouse, France; ⁱCenter for Integrative Genomics, University of Lausanne, 1015 Lausanne, Switzerland; and ¹Chaire de Microbiologie et Maladies Infectieuses, Collège de France, 75005 Paris, France

Postulats de Koch revisités pour établir lien causalité dysbiose-maladie = de descriptomique à expérimentomique



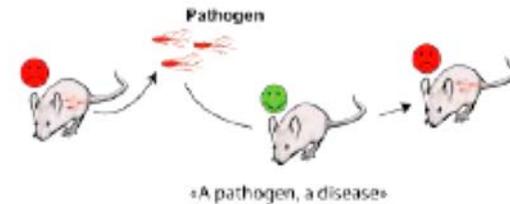
FEMS Microbiology Reviews, fgy003, 42, 2018, 275-292
doi:10.1093/fems/fmz003
Advance Access Publication Date: 9 January 2018
Review Article

REVIEW ARTICLE Pathogens, microbiome and the host: emergence of the ecological Koch's postulates

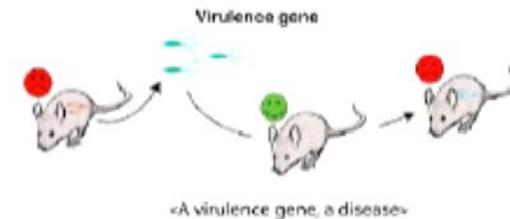
Pascale Vonaesch, Mark Anderson and Philippe J. Sansonetti*

Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, Institut Pasteur, 28 Rue du Dr. Roux, Paris 75015, France
*Corresponding author: Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, Institut Pasteur, 28 Rue du Dr. Roux, Paris 75015, France
Tel: 0033 1 45 73 30 76, E-mail: p.vonaesch@pasteur.fr

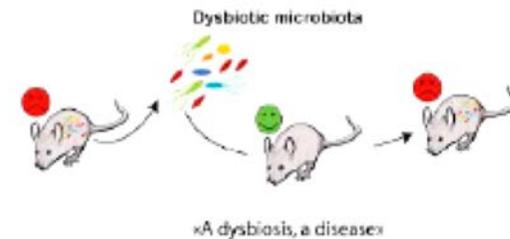
Koch's postulate



Molecular Koch's postulate



Ecological Koch's postulate



Koch R (1884) Die Aetiologie der Tuberkulose. Mitth aus dem. Kaiserl Gesundheitsamt 2:1-88

Vonaesch, et al.
2018. FEMS Microbiol Rev

Postulats de Koch revisités pour établir lien causalité dysbiose-maladie

Combinaisons taxa, ou signature géniques significativement corrélées à phénotype pathologique

Transfert flore sujet malade à animal gnotoxénique cause tout ou partie des symptômes de la maladie ou modification correspondante métabolome / réponse immunitaire

Variations qualitatives et quantitatives taxa/gènes retrouvées dans animal devenu malade après transfert

Déplétion taxa ou fonctions identifiés par interventions pertinentes (antibiotiques, expansion microorganismes bénéfiques par probiotiques, prébiotiques, transfert fécal, ou régime) améliore maladie ou certains paramètres biologiques clés

Transmissibilité pas obligatoirement requise car maladies en cause souvent résultat modification induite à échelle individuelle

Autenrieth IB et coll. 2017. J Mol Med
Neville et coll. 2017. Curr Opin Microbiol