



## 2<sup>ème</sup> Séminaire des Doctorants & Post-doctorants De la FHU

Mardi 16 janvier 2024

11h30 à 11h45

*Siège APHP - Hôpital Saint-Antoine, Paris*

Titre : Altération des interactions microbiome intestinal-immunité lors des premiers stades  
de la sclérose en plaques

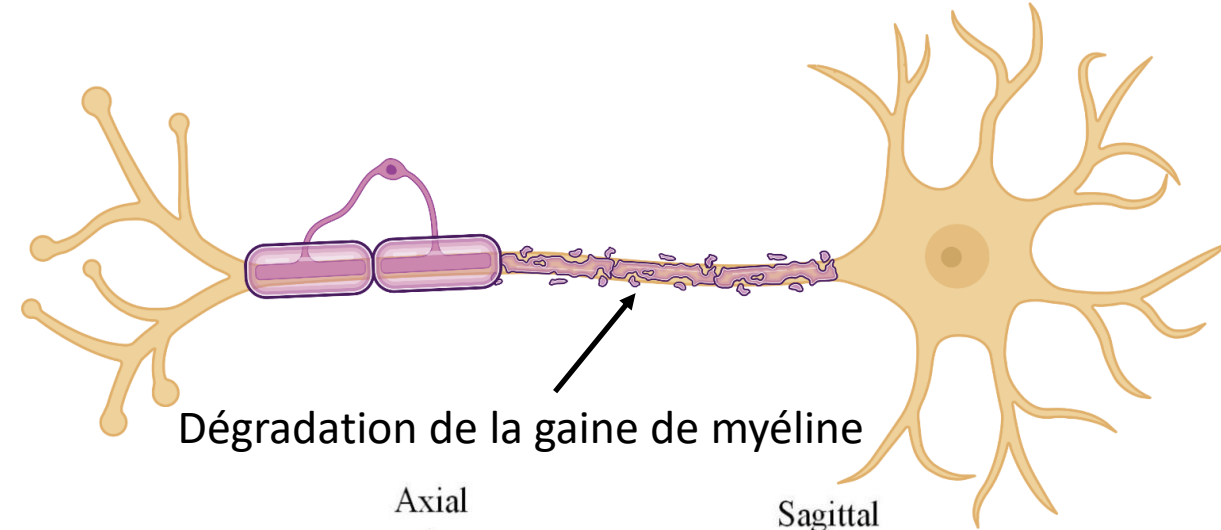
Intervenant : Simeon Nthuku

Equipe : INSERM U115 (Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses)

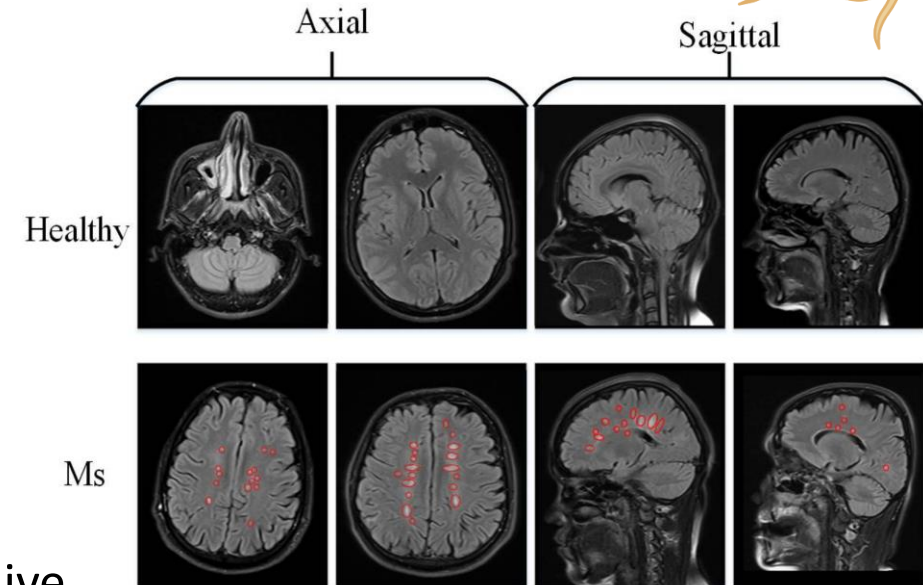
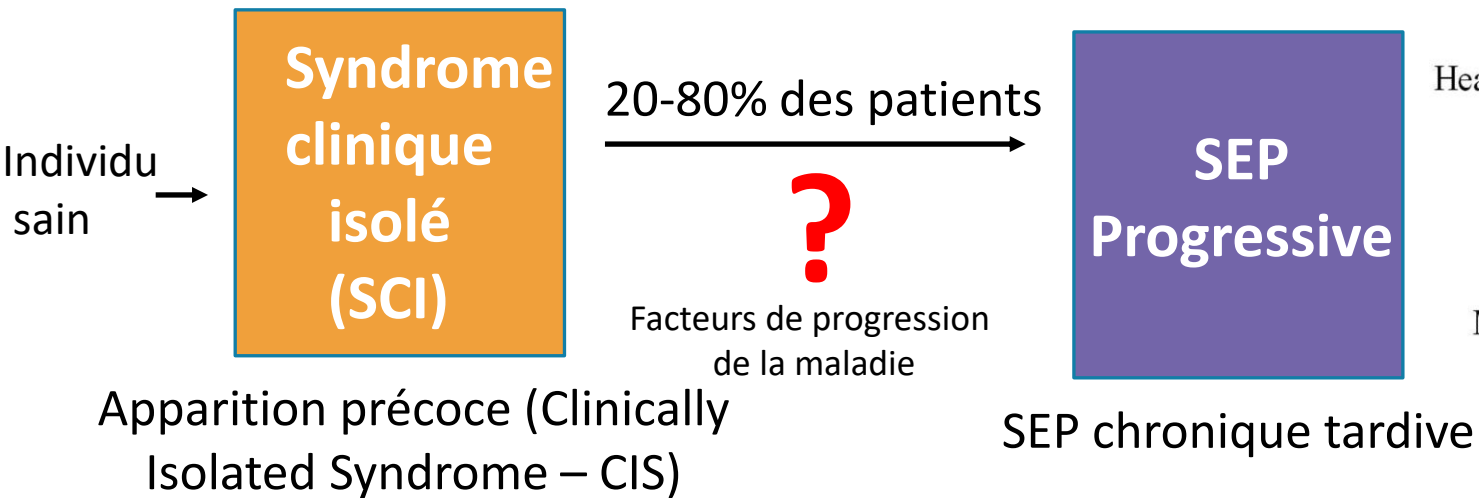
# La sclérose en plaques (SEP), une maladie neurologique hétérogène



- Maladie auto-immune hétérogène de **démyélinisation** du système nerveux central
- On estime qu'environ **2,8 millions** de personnes vivent avec la SEP dans le monde. (Walton *et al.*, 2020)



## Progression de la maladie

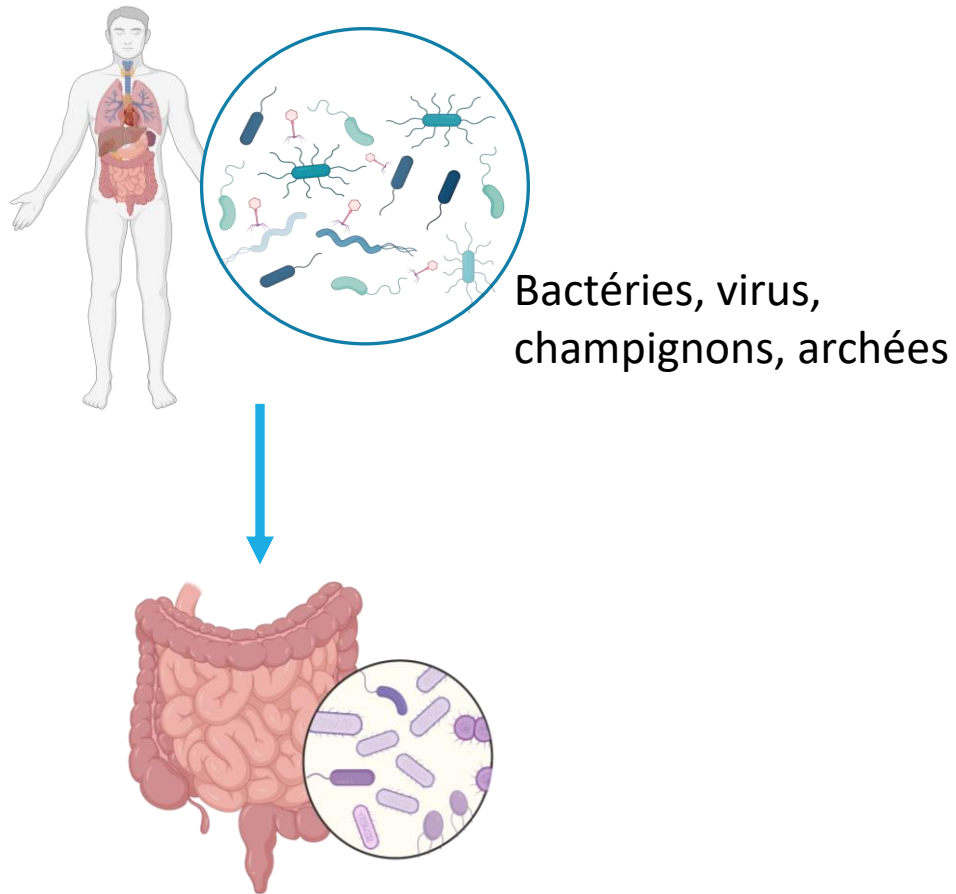


(Macin *et al.*, 2020)

# Le microbiome comme marqueur de la progression de la SEP

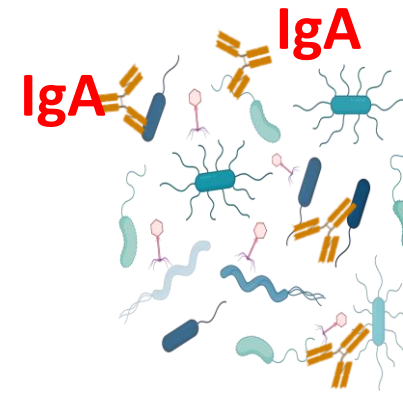


## a) Microbiome de la communauté entière

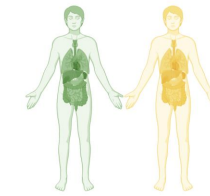


Dysbiose du microbiome intestinal dans l'évolution de la SEP (Cree *et al.*, 2016)

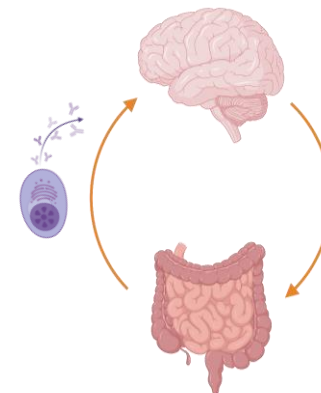
## b) Microbiome interagissant avec l'immunité



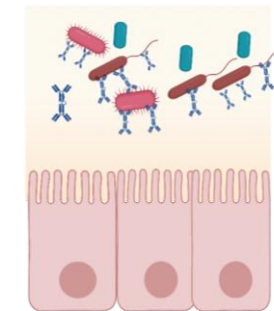
IgA cible des pathobiontes commensaux et maintient l'**homéostasie**



Contrôle vs CIS ?

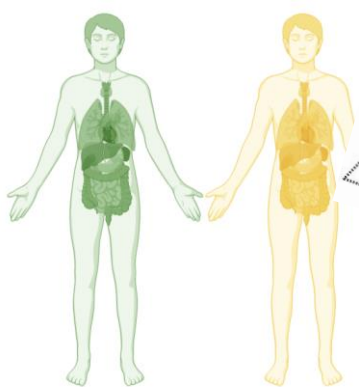


Migration des **cellules productrices d'IgA** vers le SNC dans la SEP (Pröbstel *et al.*, 2020)



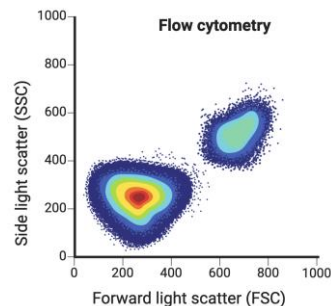
Diminution de l'**interaction des IgA** dans les formes graves de la SEP (Sterlin *et al.*, 2021)

# IgA-Seq : identification des bactéries liées à l'IgA

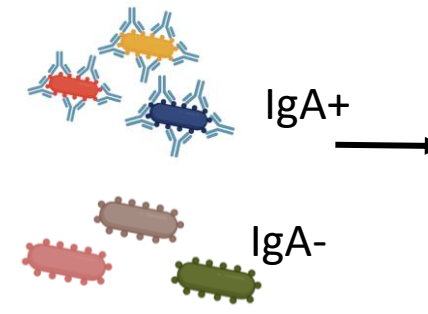


Contrôle  
(n=30)      CIS  
(n=28)

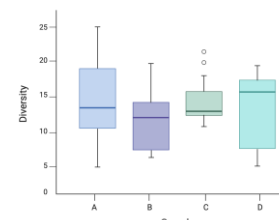
Microbiote intestinal



Tri cellulaire (FACS)



Séquençage shotgun de la population IgA+/-

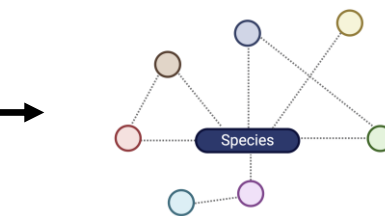


Analyse générale  
(Diversité et l'abondance)

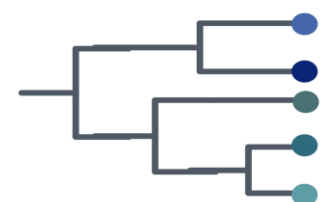


Données de séquençage

Assignation taxonomique  
(Metaphlan)



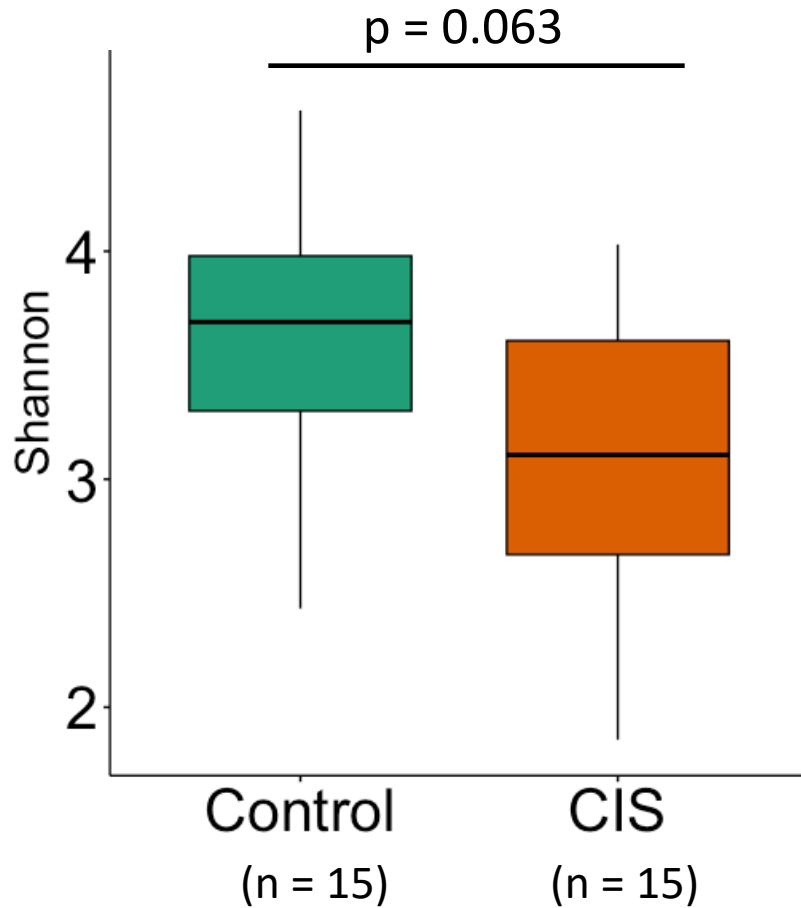
Analyse des interactions



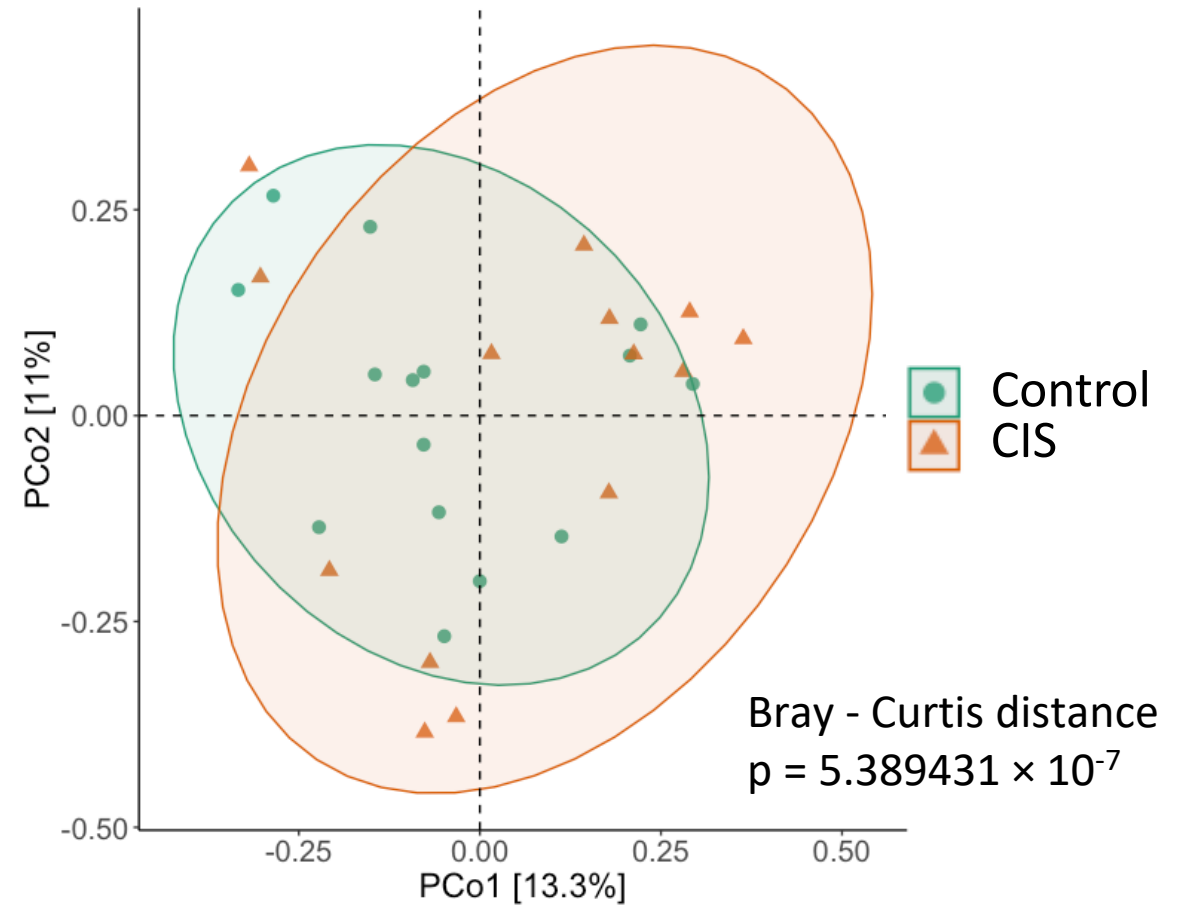
Caractérisation au niveau des souches



## Diversité Alpha (Shannon)



## Diversité Bêta (Bray-Curtis)

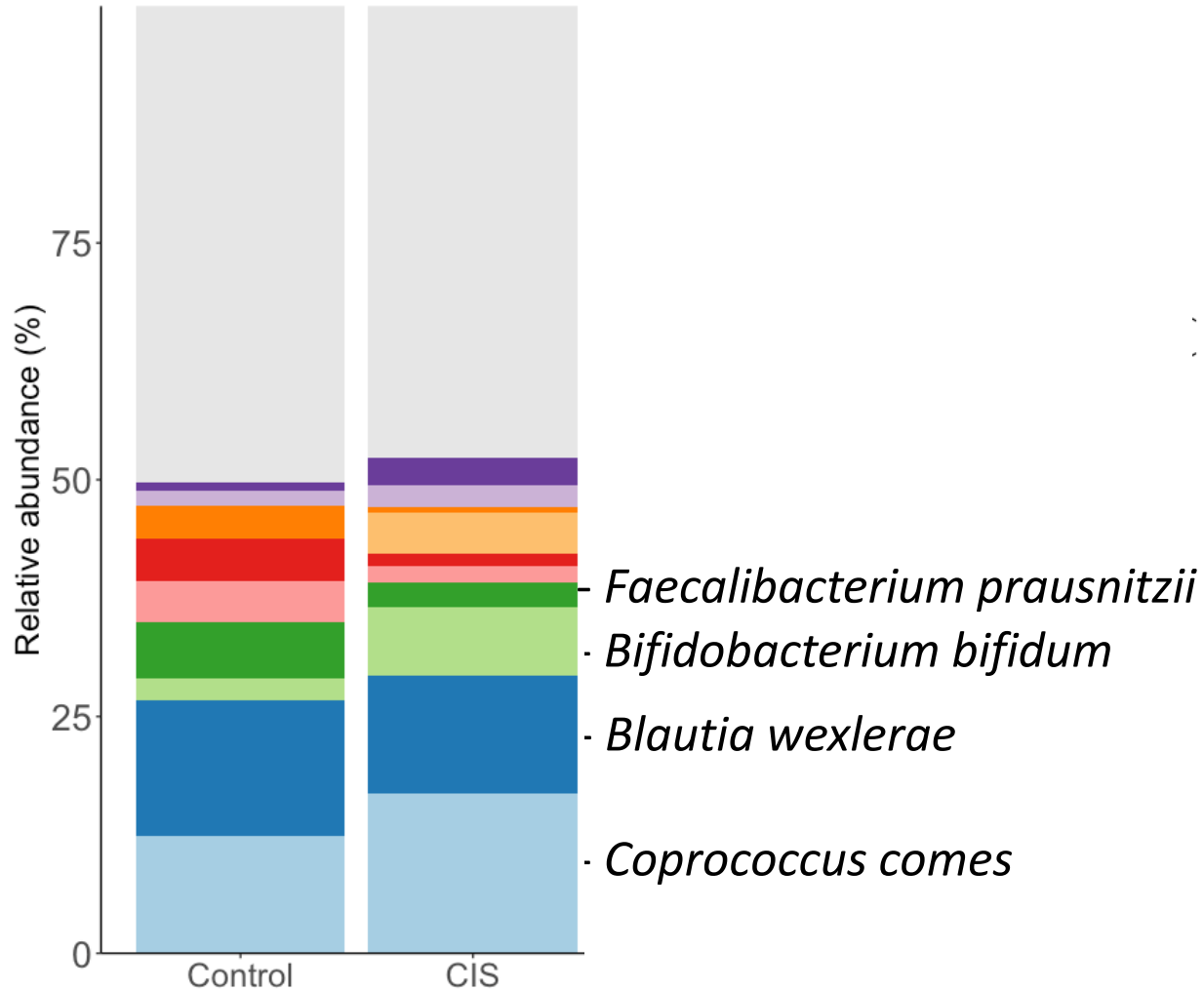


Il existe une différence au niveau de la composition bactérienne entre les deux groupes

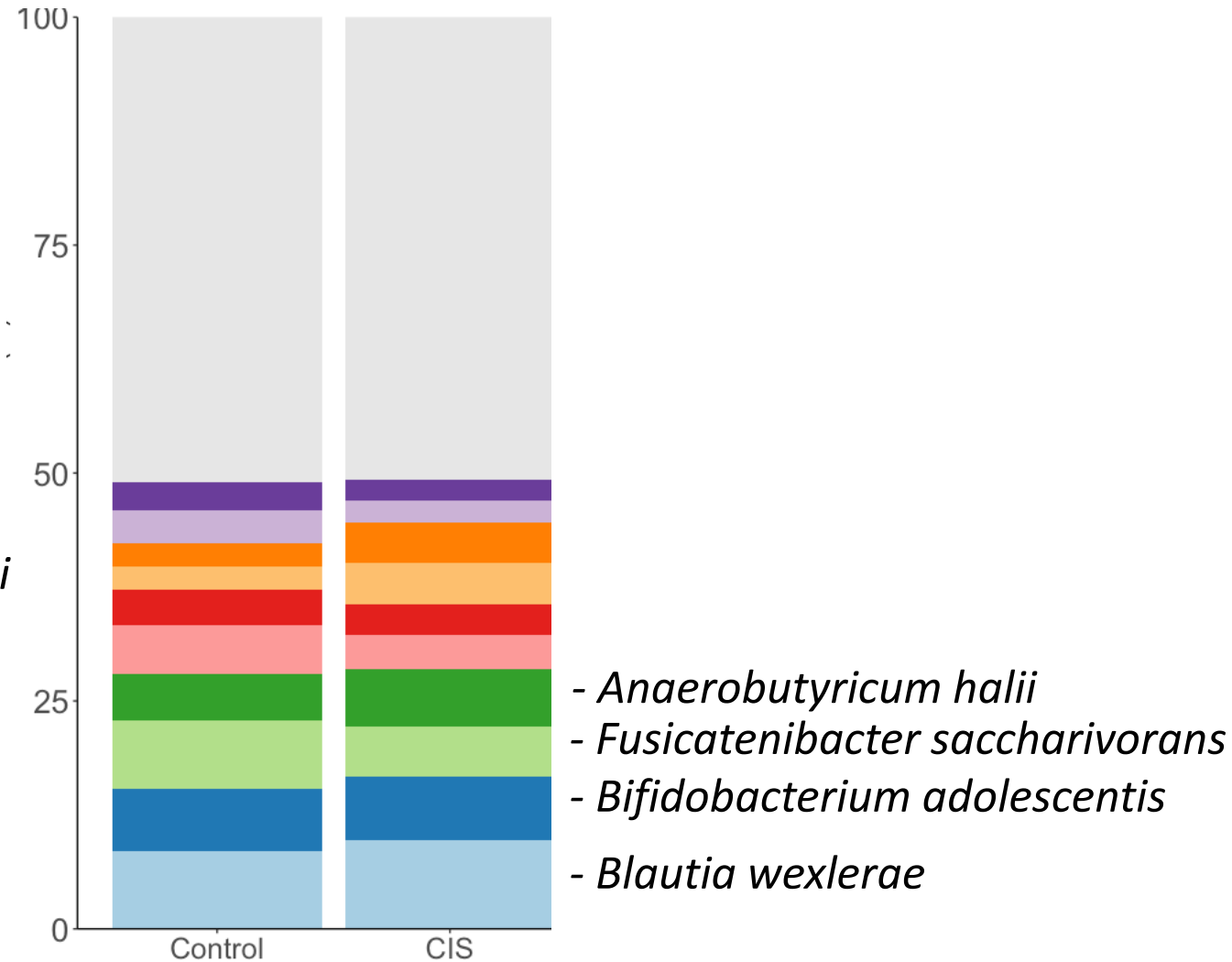
# Analyse générale du microbiome: Profils d'abondance bactérienne



## Bactéries liées à IgA+



## Bactéries non-liées à IgA+



Il existe une différence potentielle dans la composition et l'abondance des bactéries IgA+ entre control et CIS

# Peut-on déchiffrer la probabilité que les IgA se lient aux bactéries ?

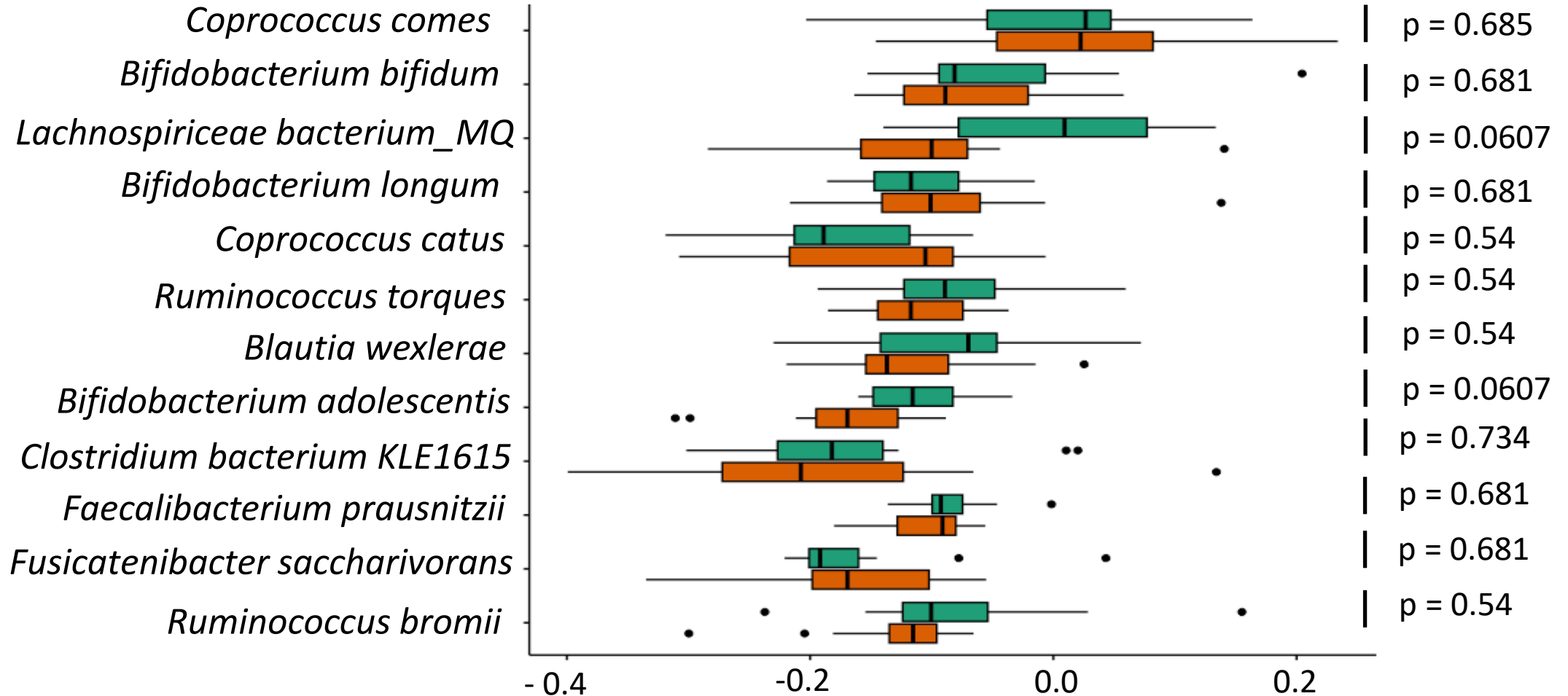


$$\text{ProbRatio}_{ij} = \log_2 \left( \frac{\left( \text{IgA}_{ij}^+ \text{FracSize}_j^{\text{IgA}^+} \right) + c}{\left( \text{IgA}_{ij}^- \text{FracSize}_j^{\text{IgA}^-} \right) + c} \right)$$

Jackson *et.al* 2021

Wilcox,  
bonferonni  
correction

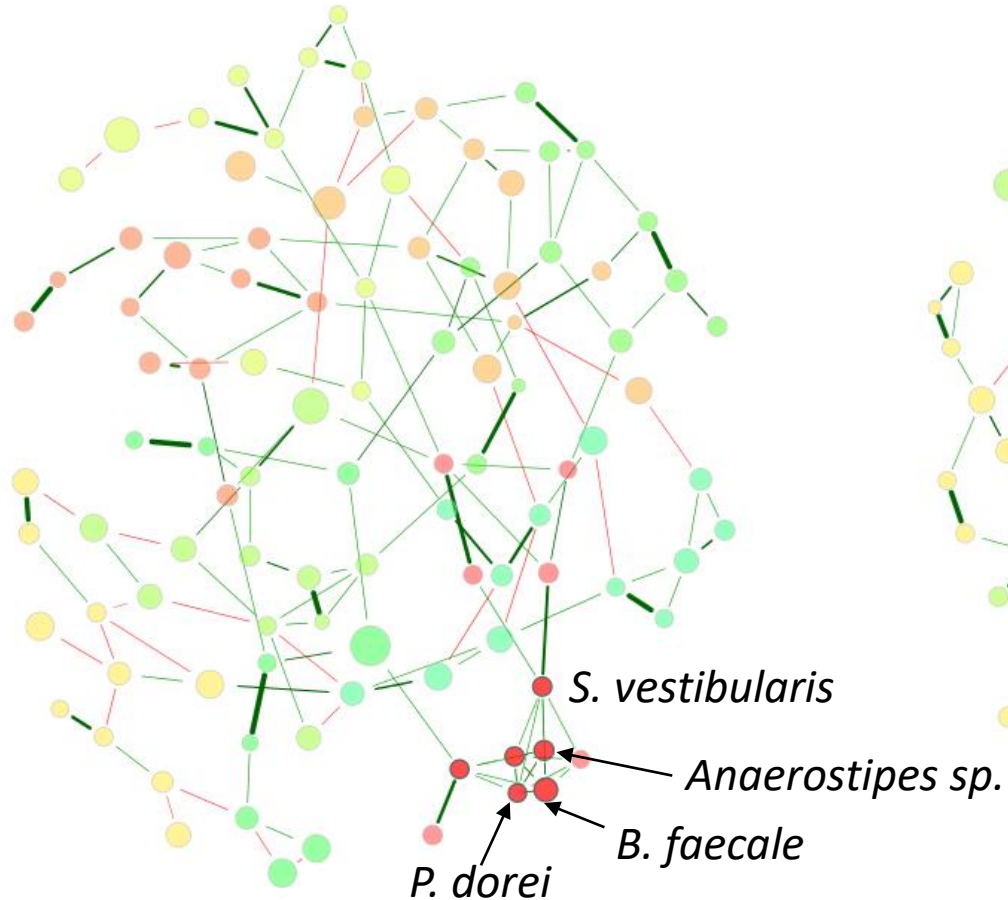
Control  
CIS



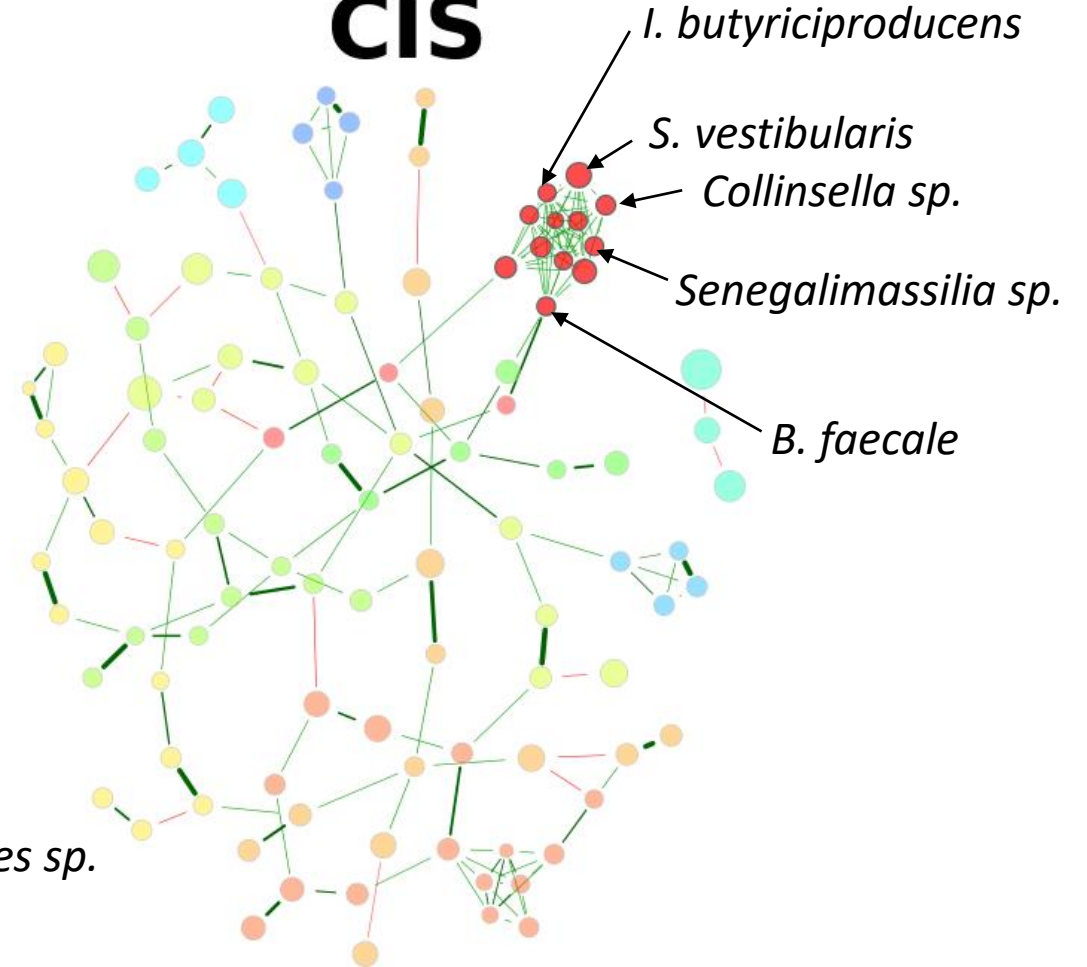
Les espèces ont des scores de probabilité de liaison aux IgA différents.



## Control

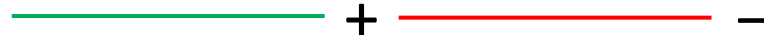


## CIS



(Nœuds colorés par groupe de regroupement)

Estimated correlation



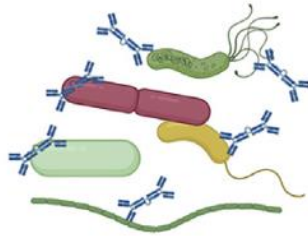
Augmentation du regroupement bactérien dans le réseau d'interaction du CIS



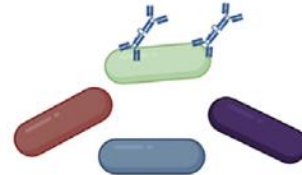
# Analyse au niveau des souches : amélioration de la résolution taxonomique



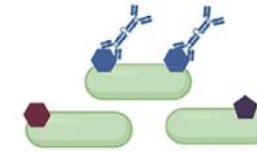
## Cross-species reactive



## Species-specific



## Strain specific



### Examples

- 1) mAb against Ova reacted against *Lactobacillus* and *Bacteroides* genera
- 2) mAbs from gut reacted to SFB and proteobacteria
- 3) Flagella cross-reactivity

- 1) Gut SIgA against *B. thetaiotamicron* after monocolonization

- 1) mAb against only 1 *B. theta* strain
- 2) SIgA against *B. fragilis*

### Examples of bound antigens

LPS, Peptidoglycan, flagella

Fructan, Pectin, other MACs, LPS O-antigen

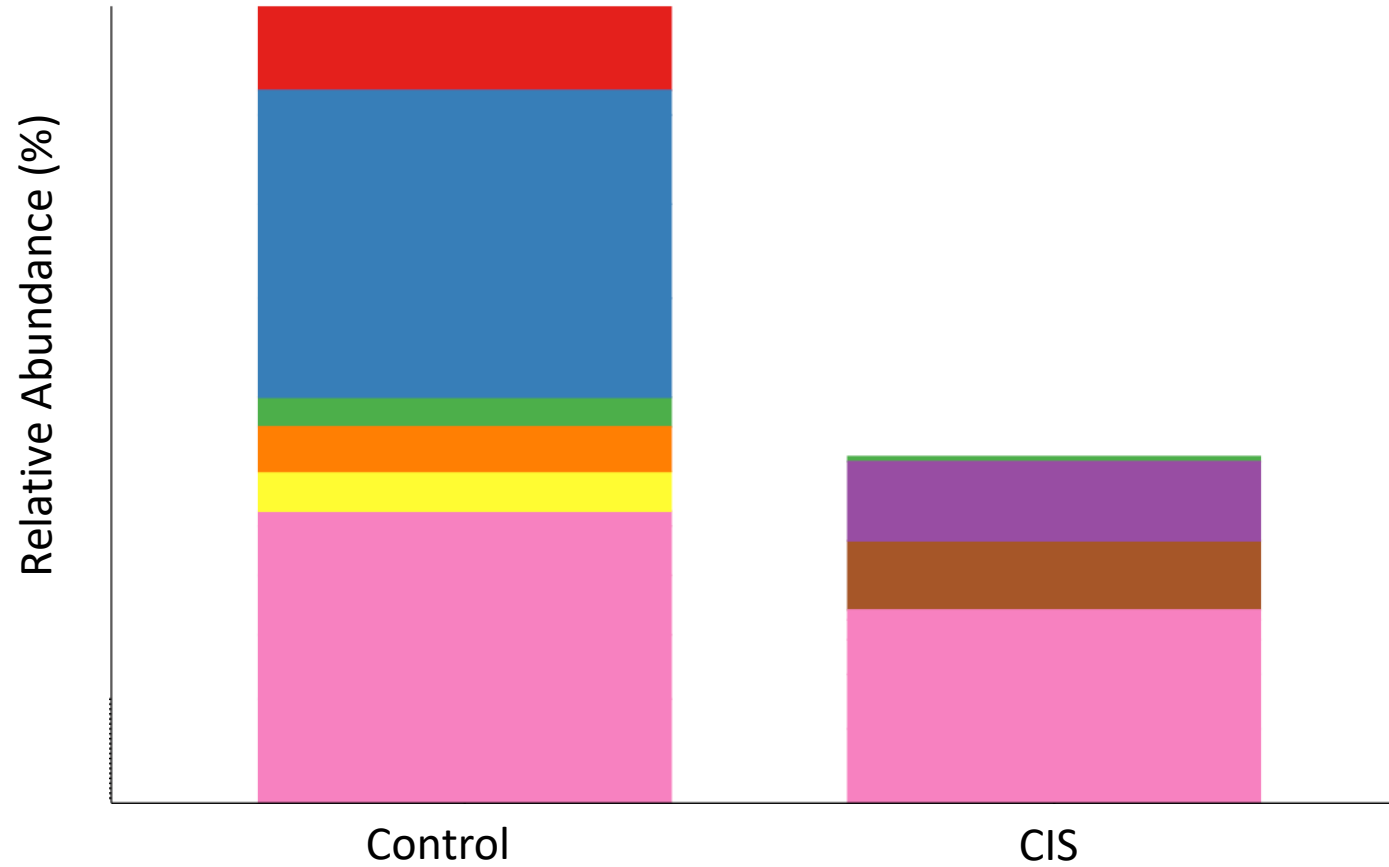
Capsular Polysaccharides

Weis et al. 2021

# Caractérisation au niveau de la souche de *Bifidobacterium adolescentis*



Abondance des souches de *B. adolescentis* présentes



Control

CIS



*B. adolescentis* 1001713B



*B. adolescentis* 6



*B. adolescentis* Km4



*B. adolescentis* P2P3

*B. adolescentis* 22L



*B. adolescentis* AF96-43M2TA



*B. adolescentis* LMG10734



*B. adolescentis* PRL2019

Possibilité d'une liaison des IgA aux bactéries spécifique à la souche dans les deux conditions.



- a) Il semble y avoir des différences potentielles dans la **diversité**, la **composition** et l'**interaction** des bactéries liées à l'IgA entre les individus sains et les patients atteints de CIS
- b) La probabilité qu'IgA se lie à des bactéries semble être **spécifique à l'espèce**.
- c) La présence de différentes souches de *B. adolescentis* chez les contrôles et CIS montre la possibilité que le ciblage des IgA soit **spécifique à la souche**.

# Remerciements



Inserm

ASSISTANCE  
PUBLIQUE



HÔPITAUX  
DE PARIS

## Etude et manipulation de la tolérance en immunopathologie

Guy Gorochov (Co-directeur de thèse)

Lejla Imamovic (Directeur de thèse)

Delphine Sterlin

Alicia Moreno

Christophe Parizot

Martin Larsen

## Financement



anr



## Hôpital Ophtalmologique Adolphe de Rothschild

Elisabeth Maillart

Olivier Gout

Catherine Lubetzki

Romain Deschamps



Fondation Ophtalmologique  
Adolphe de Rothschild

## Ressources informatiques

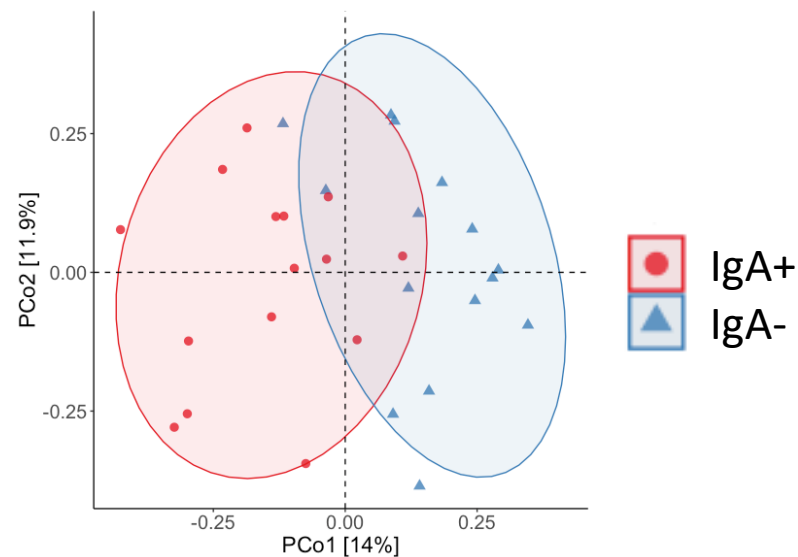
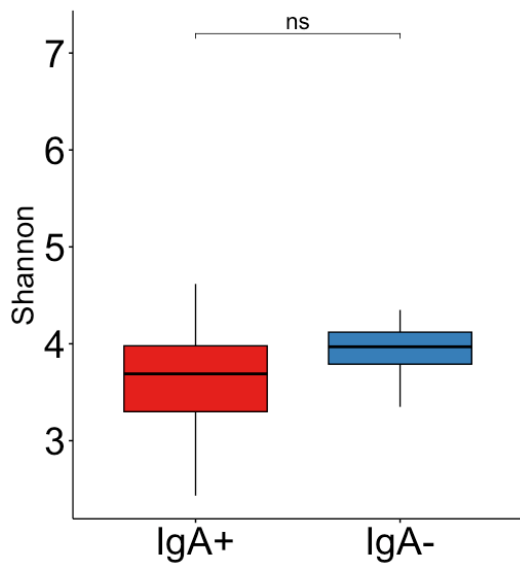


## **Diapositives supplémentaires**

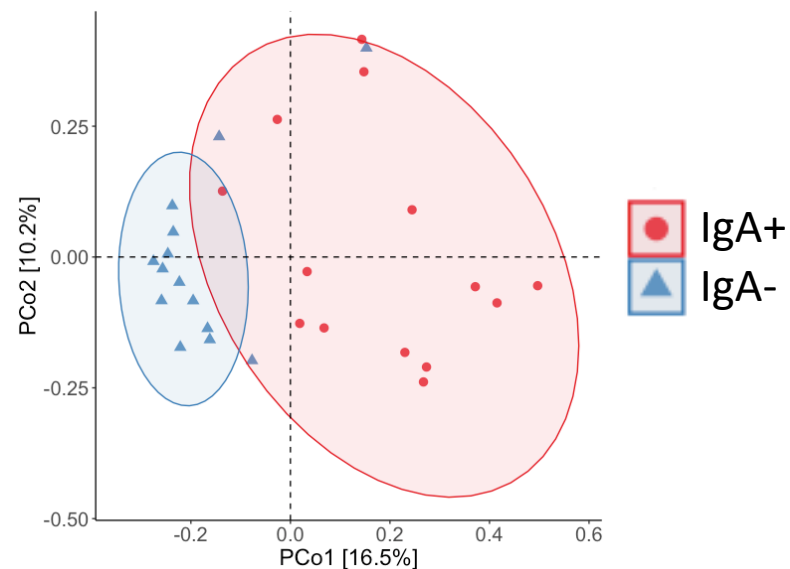
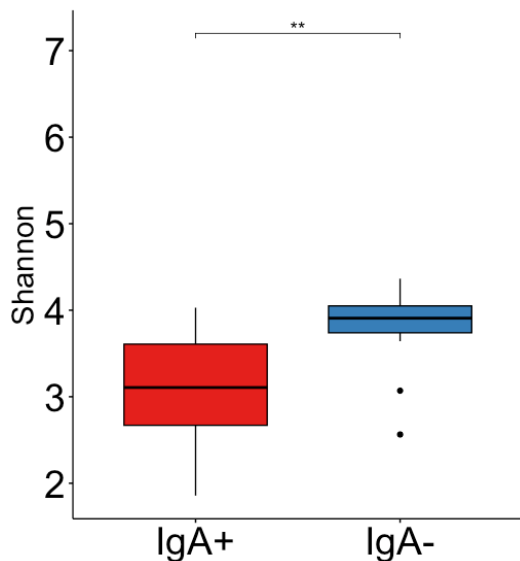
# Analyse générale du microbiome: Comparaison des bactéries IgA+ et IgA-



**Control**



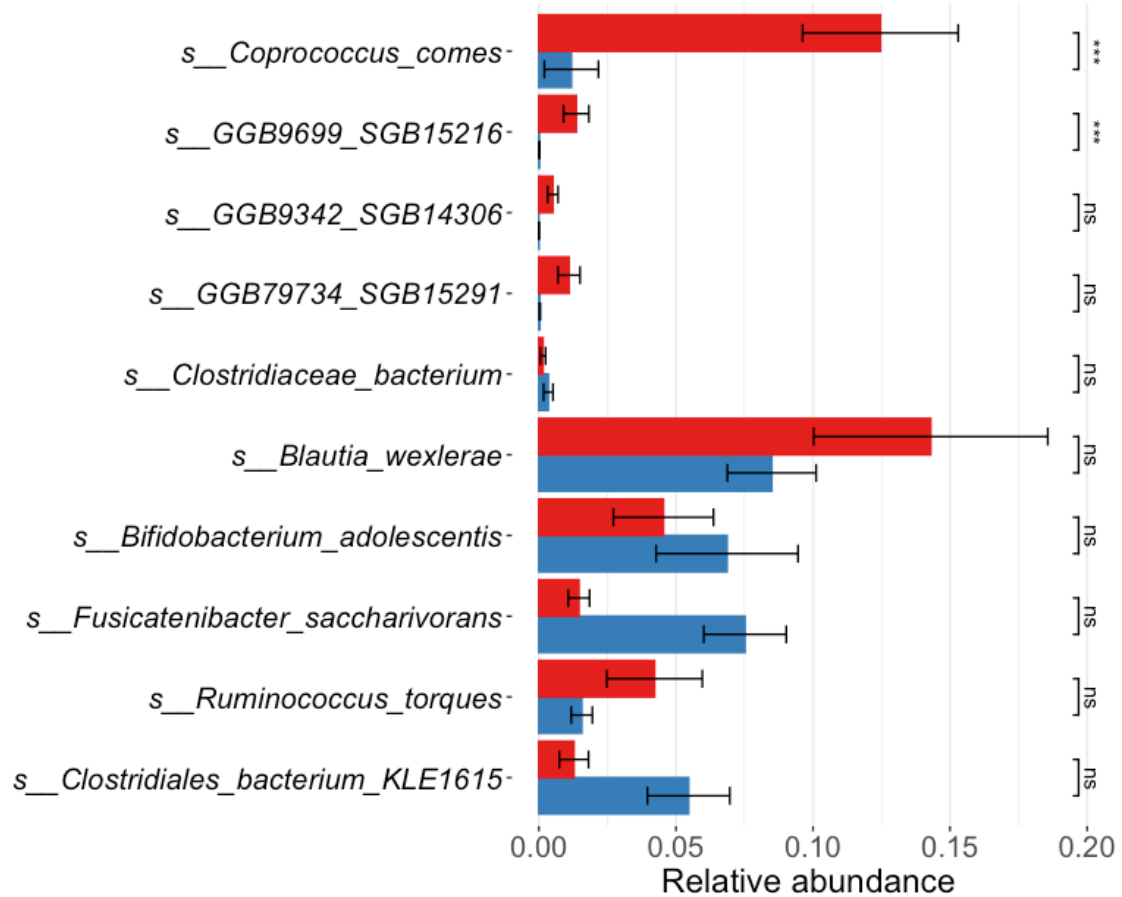
**CIS**



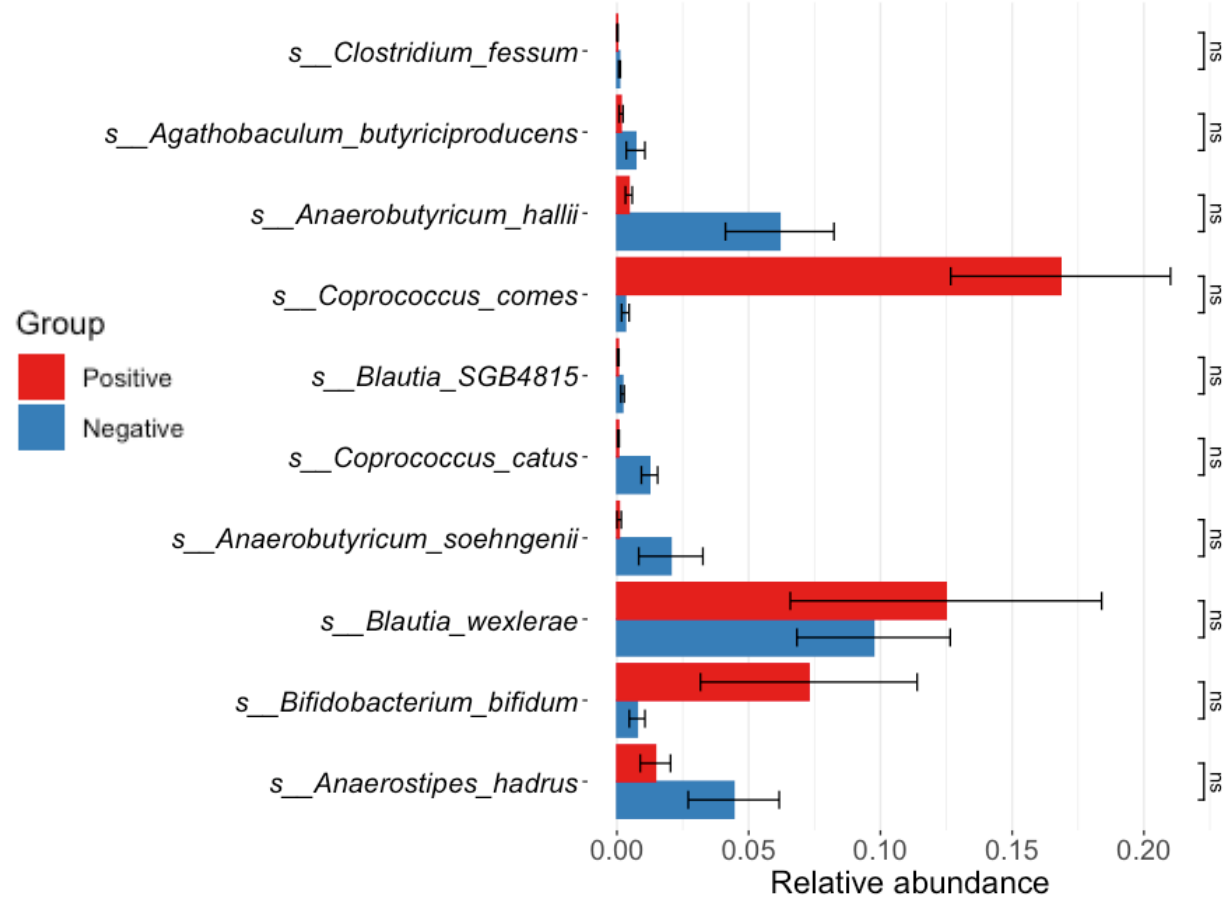
**Variation accrue entre IgA+ et IgA- dans l'état SCI par rapport au contrôle**



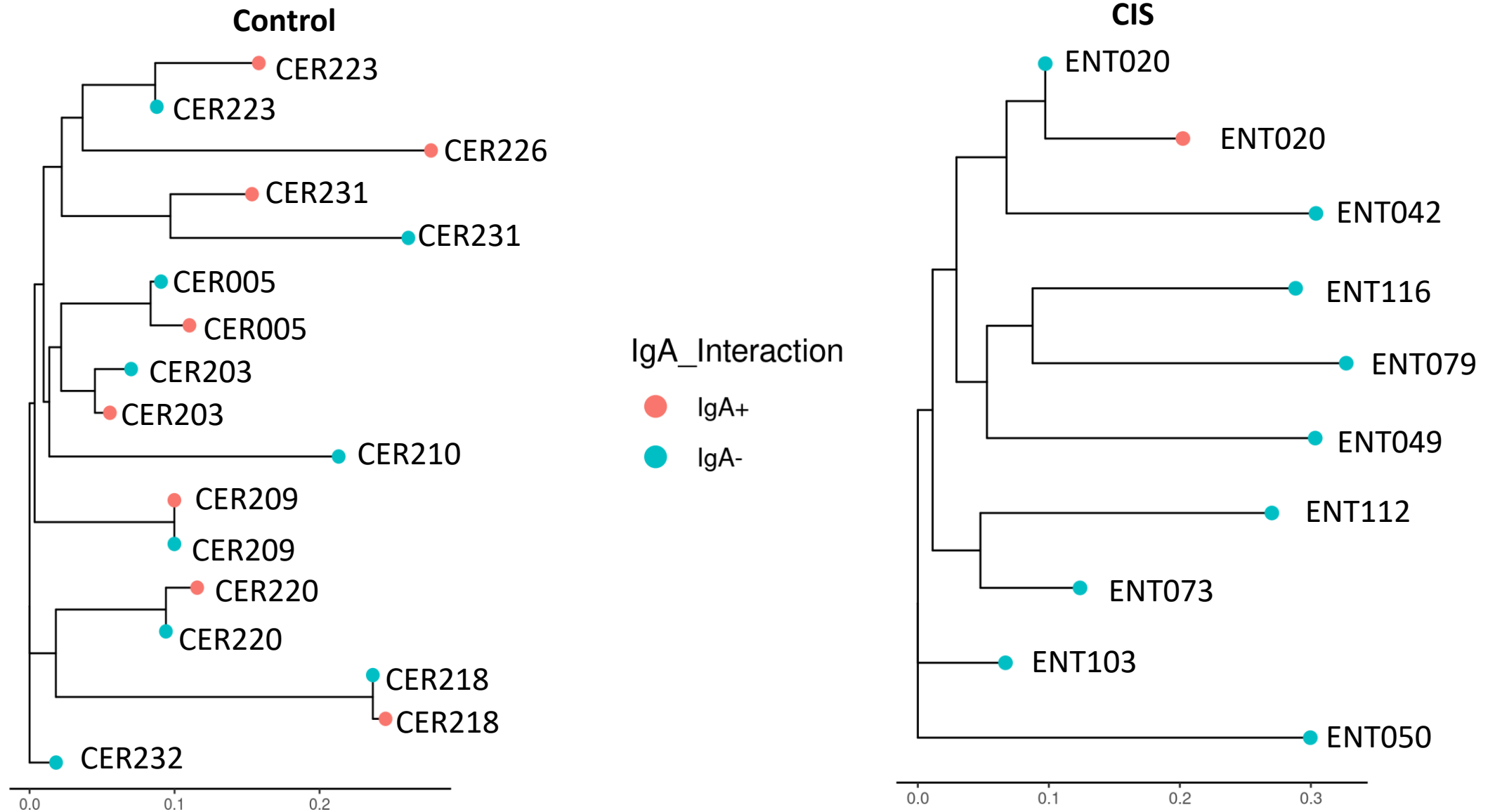
## Control



## CIS



# Exploration du partage des souches dominantes de *Bifidobacterium adolescentis*



La souche dominante est davantage partagée entre les échantillons de contrôle