

### Diapositive 1 : Vue d'ensemble

Cette présentation portera sur l'interaction des phages présents dans l'intestin et l'impact qu'elle aura sur la santé humaine.

### Diapositive 2 : Introduction

1.

Les microbes présents à l'intérieur et en surface de notre corps jouent un rôle important dans notre santé et notre bien-être.

Ces microorganismes fournissent plusieurs fonctions essentielles:

Allant de l'aide à la digestion des aliments jusqu'au conditionnement de notre système immunitaire et à la protection contre les agents pathogènes envahissants.

2.

La collection de microorganismes poussant et vivant sur la peau humaine, dans l'intestin, le sang ou les voies respiratoires humaines s'appelle le microbiote.

Ce microbiote est également composé de virus bactériens, les bactériophages.

3.

Lorsque nous parlons de population totale de virus ou de pseudo-particules virales, associée à la communauté microbienne, nous appelons cela le virome.

Si nous prenons en compte la prédominance bactérienne dans le microbiote intestinal, il est clair que le virome intestinal est dominé par des virus procaryotes. La taille exacte du virome de mammifère n'est pas connue.

### Diapositive 3 : Accès et analyse du virome intestinal humain

1.

Afin d'étudier la composition du virome intestinal, les méthodes basées sur la culture, la microscopie haute résolution et l'analyse métagénomique sont principalement utilisées.

2.

Les techniques basées sur la culture impliquent l'isolement de phages provenant de l'environnement à l'aide d'un hôte bactérien spécifique.

Malheureusement, cette méthode est limitée par l'incapacité de cultiver plus de 99% des espèces bactériennes présentes dans l'environnement, ici, l'intestin.

3.

La microscopie à haute résolution se concentre principalement sur l'absence ou la présence de la particule virale ou sa morphologie. Elle ne donne cependant aucune information sur la spécificité d'hôte ou sur le nombre de phages différents présents. La technique principale utilisée ici est la microscopie électronique, qui donne des informations claires sur la morphologie du phage.

4.

L'analyse métagénomique utilise le séquençage à haut débit et les méthodes bioinformatiques associées pour obtenir une vue en profondeur de la structure et du fonctionnement de ces communautés virales.

La première étape de cette méthode est l'isolement de pseudo-particules virales. Nous parlons de pseudo-particules virales, car nous connaissons leur existence uniquement grâce à leurs données génomiques, nous n'avons cependant aucune information biologique car nous ne savons pas quel hôte bactérien ils utilisent pour s'amplifier.

En utilisant une approche bioinformatique qui suppose que les séquences qui se trouvent à plusieurs reprises dans différents métagénomes sont les plus susceptibles de faire partie du même génome, l'existence d'un phage de 92 kb hautement abondant chez de multiples individus, appelé « Crassphage », a été révélée.

Cette méthode bioinformatique s'appelle la méthode d'assemblage croisé (« cross-assembly »).

#### Diapositive 4 : Effet des phages intestinaux sur la santé humaine

1.

L'une des zones les plus densément peuplées du corps humain est le tractus gastro-intestinal, qui fournit une surface hétérogène pour la vie microbienne.

On estime que l'intestin humain contient entre 30 et 400 trillions de microorganismes.

Le nombre de bactéries varie considérablement sur toute la longueur du tractus gastro-intestinal.

Là où il y a des bactéries, il y a des virus. Et le virome intestinal humain est étroitement lié aux habitudes alimentaires et au milieu environnant.

2.

Le virome intestinal est largement dominé par des bactéries lysogènes.

Des études ont montré que les individus qui partagent des habitudes alimentaires similaires possèdent des populations virales similaires au sein de leur virome intestinal. Les aliments peuvent donc être considérés comme un réservoir commun de virus ou comme un outil qui exerce une pression sélective.

#### Diapositive 5: Effet des phages intestinaux sur la santé humaine

1.

L'intestin humain contient une couche muqueuse. Cette couche comporte deux fonctions.

La première fonction de cette couche muqueuse est de former une barrière protectrice grâce à laquelle l'envahissement des cellules humaines par les bactéries pathogènes est entravé.

La deuxième fonction de cette couche est de constituer un habitat pour les bactéries commensales et les phages résidents.

Ces phages résidents forment une défense antimicrobienne non-hôte dérivée, en lysant activement leurs bactéries cibles.

#### Diapositive 6 : Interaction des phages avec le système immunitaire humain

1.

Outre la régulation du microbiome bactérien, le virome peut également interagir directement avec le système immunitaire humain.

Il a été montré que les phages peuvent s'accumuler dans les tissus cancéreux et même inhiber la croissance tumorale. La liaison des phages aux cellules cancéreuses a été démontrée dans des études in vitro et in vivo.

En outre, il a été démontré que les phages peuvent se lier à la membrane plasmique des lymphocytes. Cette interaction se produit à travers une protéine sur la membrane plasmique, appelée bêta-trois intégrine, avec une protéine de phage contenant trois acides aminés, ou un motif tripeptidique, Lysine-Glycine-Acide Aspartique.

2.

L'administration orale de phages chez les animaux a montré que ces phages peuvent pénétrer dans le sang, ce qui indique qu'il existe un mécanisme grâce auquel le phage peut passer de l'intestin vers le sang.

Une fois que les phages entrent dans le sang, ils peuvent induire des réponses immunitaires innées et adaptées.

Ces interactions avec les systèmes immunitaires ne sont pas nécessairement négatives pour l'hôte mammifère.

#### Diapositive 7 : Interaction des phages avec le système immunitaire humain

1.

D'une part, les phages fonctionnent avec le système immunitaire des mammifères afin d'éliminer complètement l'infection bactérienne, dans un processus appelé synergie neutrophile-phage.

Les neutrophiles sont des cellules qui composent une partie du système immunitaire inné et jouent un rôle crucial dans l'élimination des agents pathogènes.

2.

D'autre part, les phages peuvent réduire ou échapper à la réponse immunitaire innée. Ceci est une propriété essentielle des phages leur permettant d'être présent dans le sang sans induire de réponse immunitaire ou être rapidement éliminé.

3.

Parce que les phages sont composés d'ADN ou d'ARN empaquetés avec une couche de protéines, ils peuvent facilement induire la production d'anticorps dans le sang.

Ces anticorps inactivent le phage, ce qui ne permet plus au phage d'infecter son hôte bactérien.

4.

Etant donné que les phages n'induisent pas de réponse inflammatoire mais conduisent à la production d'anticorps, le phage phi X 174 a été utilisé pour diagnostiquer et surveiller les déficiences immunitaires.