



VIEILLISSEMENT ET MICROBIOTE INTESTINAL

LE 02/11/2020
CHLOÉ VIGLIOTTI

DESCRIPTION DU SUJET

- Le microbiote intestinal
- Le vieillissement
- Questions biologiques
- Pistes de résolution

LE MICROBIOTE INTESTINAL

- Microbiote intestinal : ensemble des **micro-organismes** (bactéries, archées, virus, eukaryotes unicellulaires) contenus dans le système **gastro-intestinal**.

Constitué de **10^{14}** cellules microbiennes

- 3 types de données permettent d'analyser le microbiote intestinal :
 - Les données **16S** : séquençage d'un marqueur ciblé de l'ADN
 - Les données **métagénomiques** : séquençage de l'ADN du microbiote sans ciblage
 - Les données **métatranscriptomiques** : séquençage de l'ARN du microbiote



Katerina V.-A. Johnson & Kevin R. Foster. Why does the microbiome affect behaviour? *Nature Reviews Microbiology*, published online April 24, 2018; doi: 10.1038/s41579-018-0014-3

LE VIEILLISSEMENT

- Le vieillissement en bonne santé est une **préoccupation médicale actuelle** majeure dans la mesure où les populations occidentales sont vieillissantes.
- Définition d'**âge biologique** des organes : cela correspond plus exactement au temps estimé avant la mort de l'organe (et donc souvent, de l'individu).
- Le **vieillissement** est souvent associé à certaines pathologies (e.g. diabète de type 2, et maladies cardiométaboliques) conduisant à une **dysbiose intestinale** (déséquilibre dans la constitution du microbiote).
- Trouver des microbes associés au vieillissement, voire **définir un âge biologique du microbiote** permettrait d'avoir une information sur l'état de santé du patient.

QUESTION BIOLOGIQUE

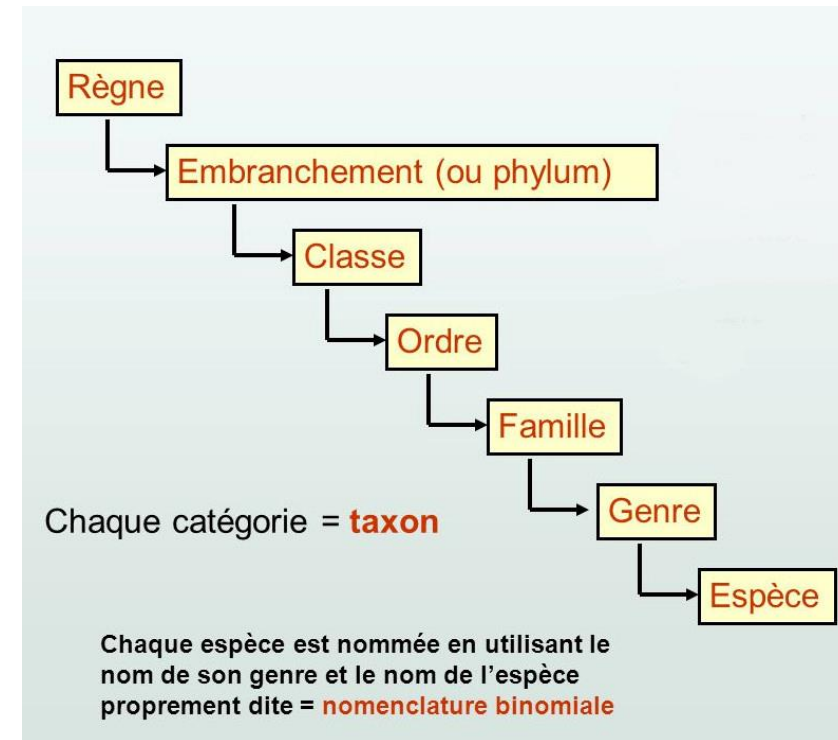
- Le microbiote intestinal évolue-t-il au cours de la vie de l'être humain ?
- Observe-t-on des différences en terme de diversité microbienne dans le microbiote à différents âges ?
- Peut-on identifier des différences d'abondance concernant certains microbes en fonction des différentes classes d'âge ?
- Peut-on définir un âge biologique du microbiote intestinal ?

PISTES BIOLOGIQUES DE RECHERCHE

- Un individu en bonne santé présente une plus grande diversité microbienne. La **diversité** pourrait donc être un indicateur de l'âge biologique de l'individu.
- **Une plus grande abondance** des microbes associés à des pathologies du vieillissement pourrait également être observée (e.g. *ruminococcus*)
- **Une diminution de l'abondance** de microbes observée dans des pathologies associées au vieillissement pourrait également être observée (e.g. diminution de *lactobacillus*)

PRÉSENTATION DES DONNÉES

- 453 échantillons
- 2 tables d'abondance : une au niveau du **genre microbien**, une au niveau de l'**espèce microbienne**
- **102** genres microbiens
- **70** espèces micobiennes
- Abondance d'un microbe : nombre de séquences assignée à ce microbe
- Abondances relatives : La somme de toutes les abondances d'un individu = 1



PRÉSENTATION DES DONNÉES

- 453 échantillons de microbiome d'humains âgés de 0 à 104 ans
- Données relative à l'âge , et au sexe de l'individu

Nom de classe	Classe d'âge	Nombre d'échantillon
1	$0 < X < 20$	74
2	$20 < X < 30$	42
3	$30 < X < 40$	117
4	$40 < X < 50$	37
5	$50 < X < 60$	34
6	$60 < X < 70$	42
7	$70 < X < 80$	31
8	$80 < X < 90$	51
9	> 90	24

Classe d'âge	Femme	Homme
1	35	40
2	32	16
3	62	57
4	19	12
5	23	16
6	23	11
7	23	14
8	31	15
9	20	4

AXES MÉTHODOLOGIQUES DE L'ÉTUDE

- Analyse de **réseaux de co-occurrence** (théorie des graphes) permettant d'identifier des différences de diversité microbienne
- Méthodes de **classification supervisée** permettant d'identifier des microbes permettant de séparer les différentes classe d'âge.
- Méthodes de **classification non supervisée** permettant d'identifier des groupes de composition microbienne proche

AXES MÉTHODOLOGIQUES DE L'ÉTUDE

- Méthodes de **classification supervisée** : l'apprentissage permet-il d'identifier des microbes permettant de séparer les différentes classe d'âge ?

Peut-on constuire un modèle d'apprentissage permettant de prédire l'âge ? Si oui, sur quels microbes est basé le modèle ?

L'une des **difficultés majeures** du sujet réside dans le fait de prédire une **variable à 9 classes**.

➡ Réseau de neurones

- Méthodes de **classification non supervisée** : peut-on regrouper des individus ensembles en se basant sur leur composition taxinomique ? Ces groupes contiennent-ils des individus d'âge proche ?

➡ Clustering hiérarchique, kmeans,...

SYNTHÈSE

- Les données en entrée sont des tables d'abondance de microbes (au niveau du genre et/ou de l'espèce).
- A partir de ces données, il est possible d'utiliser des méthodes de classification supervisée pour prédire à quelle classe d'âge appartient un individu. Le but sera de relever quels sont les microbes contribuant le plus à cette classification. L'une des **difficultés majeures** du sujet réside dans le fait de prédire une **variable à 9 classes**.
- A partir de ces données, il est également possible d'utiliser des méthodes de **classification non supervisée** : peut-on regrouper des individus ensembles en se basant sur leur composition taxinomique ?
- La première étape sera **d'identifier quels sont les outils de classification et d'apprentissage** permettant de répondre à ces questions biologiques.
- La seconde étape sera de ne **conserver que les modèles les plus pertinents**, et d'**identifier les microbes** ayant le plus d'impact dans la prédiction de l'âge de l'hôte.
- Il sera possible de créer **un modèle par genre** (homme/femme)
- Il sera possible également de chercher à construire un **modèle d'âge biologique du microbiote**