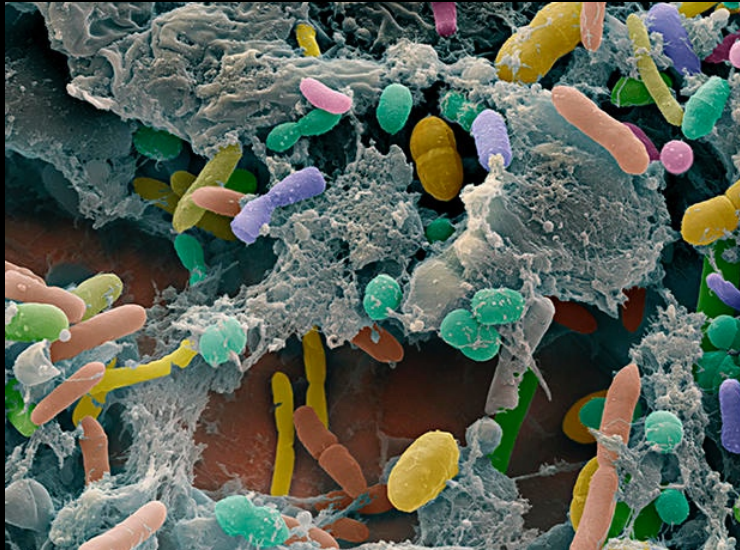


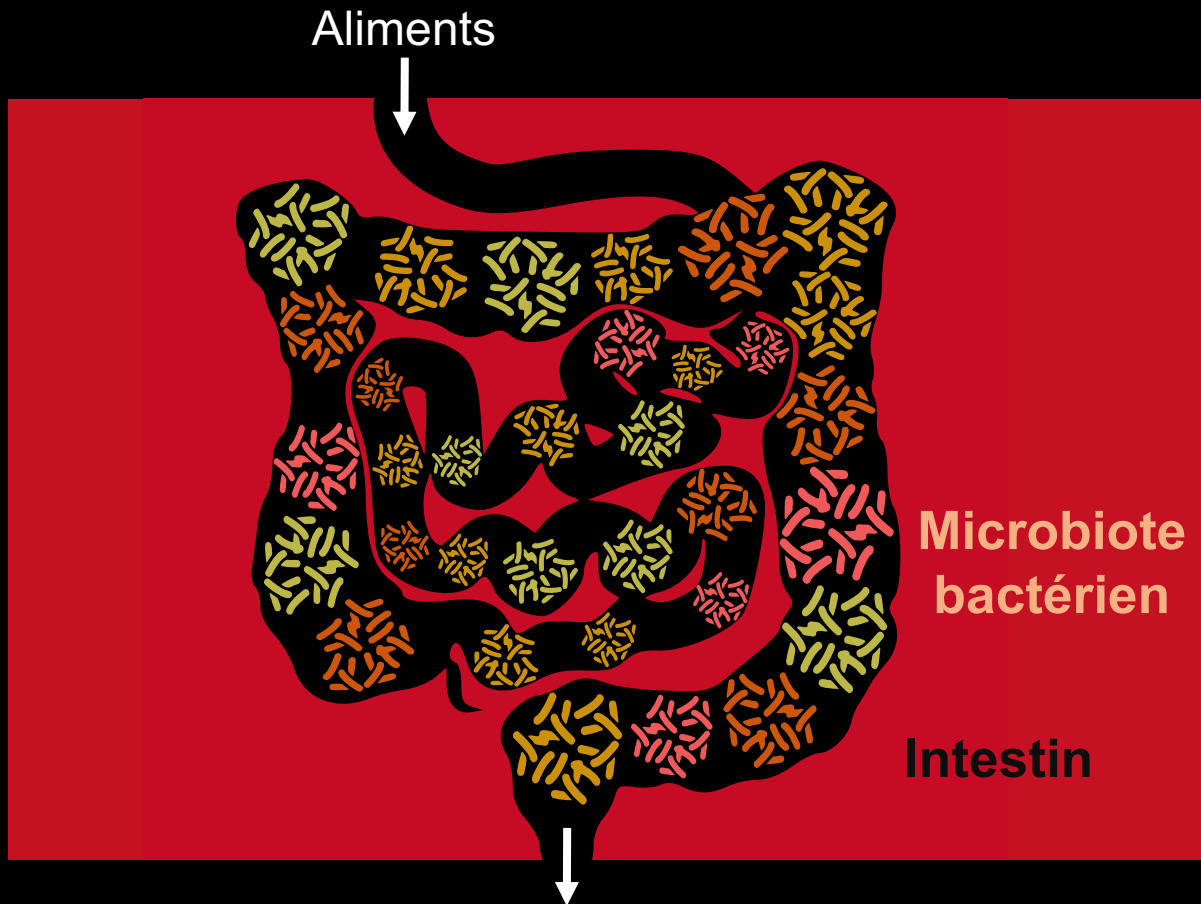
Projet de biostatistiques

Bactéries fibrolytiques et maladies non-infectieuses chez une population humaine industrialisée



L3 ENS – Biostatistiques – Février 2024
Benoît Perez-Lamarque, Pierre Veron,
Lucie Gaspard-Boulinc, Pierre Vincens

Le microbiote intestinal humain



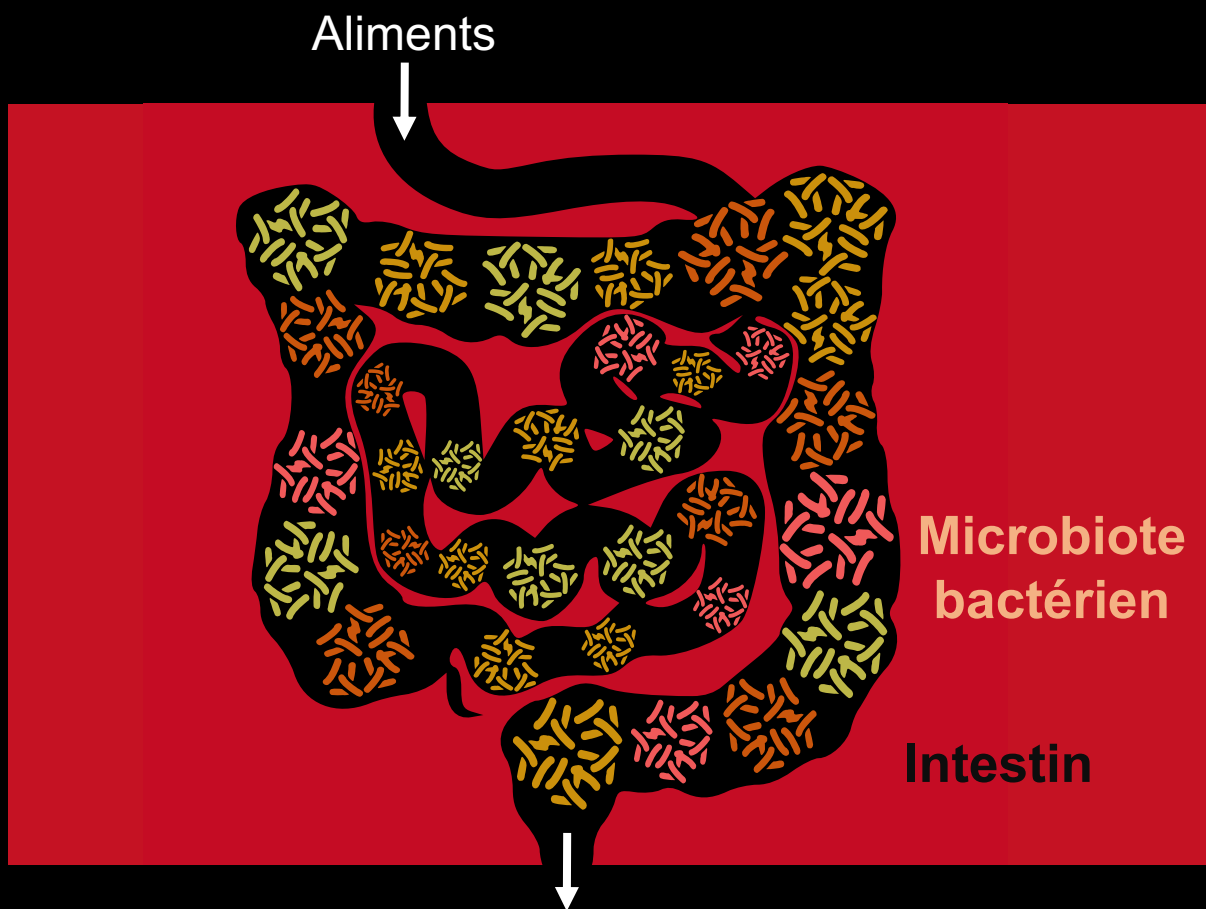
~1000 espèces, ~160 par individu,
~15 espèces ubiquistes

2 phyla principaux:

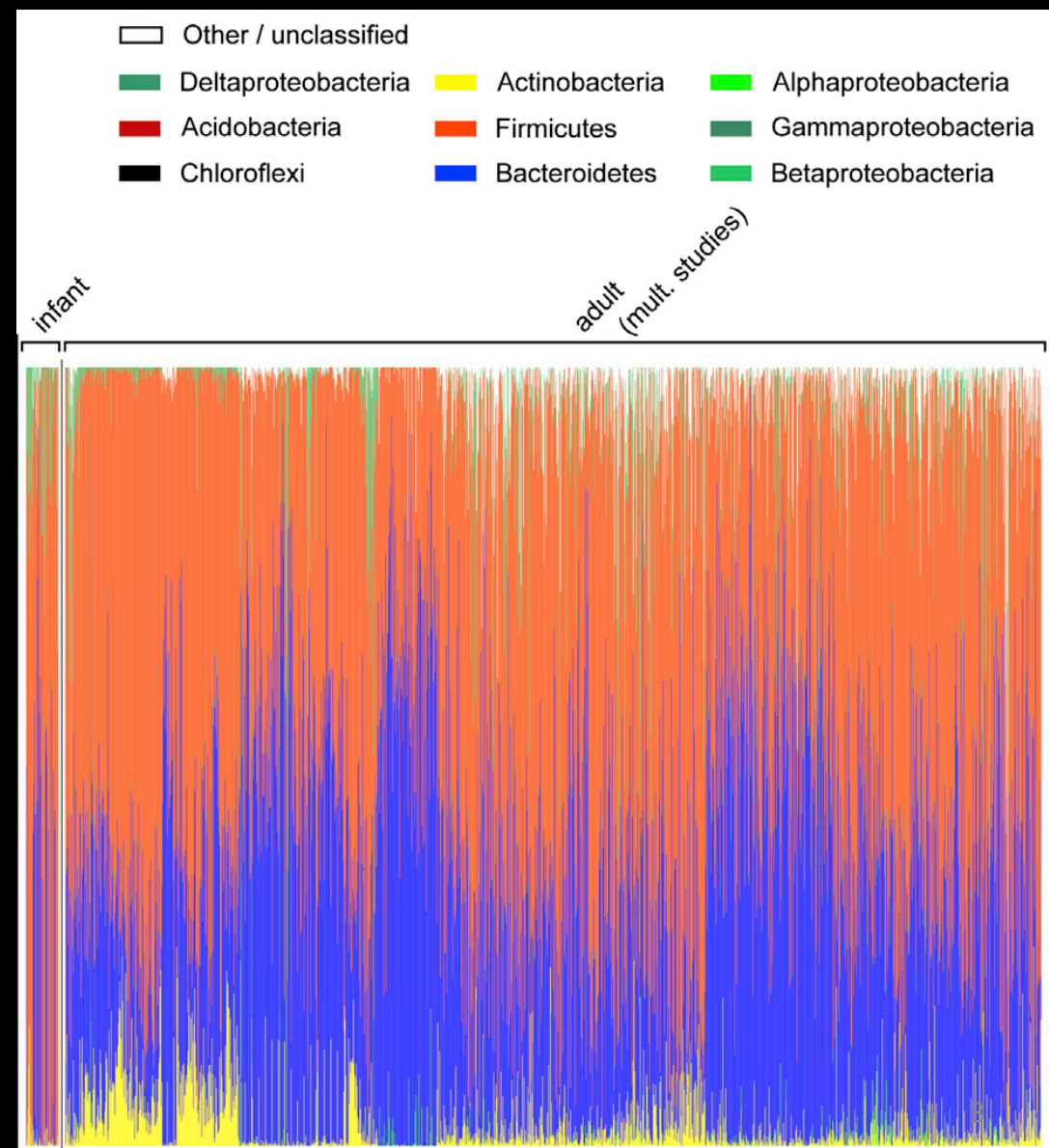
- Firmicutes: *Faecalibacterium prausnitzii*,
Lactobacillus, *Clostridium coccoides*,
Enterococcus, *Streptococcus*
 - Bacteroidetes: *Bacteroides*
thetaiotaomicron

Autres: Actinobacteria (*Bifidobacterium*),
Proteobacteria (*Escherichia coli*)

Le microbiote intestinal humain

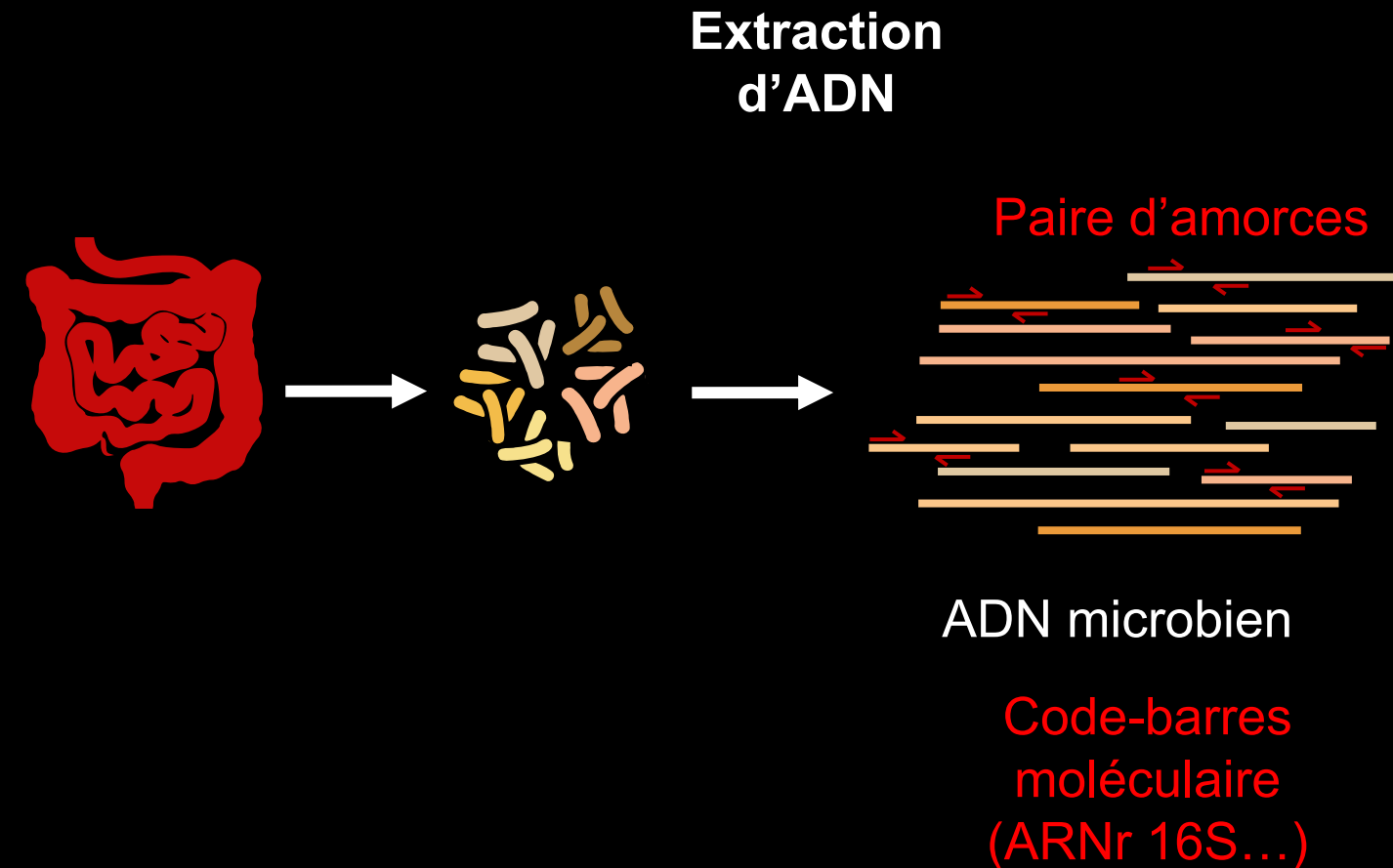


(Hacquard et al., 2015)

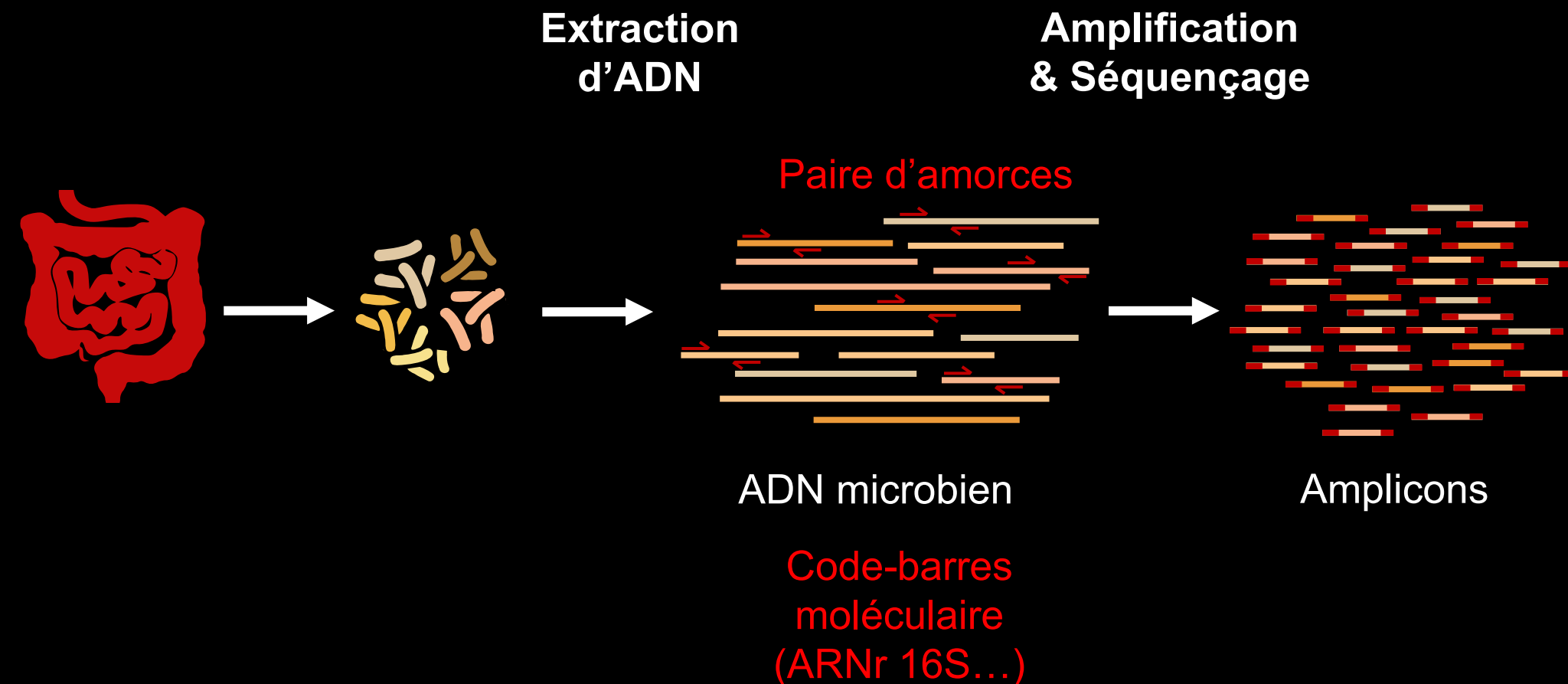


Caractériser la composition du microbiote

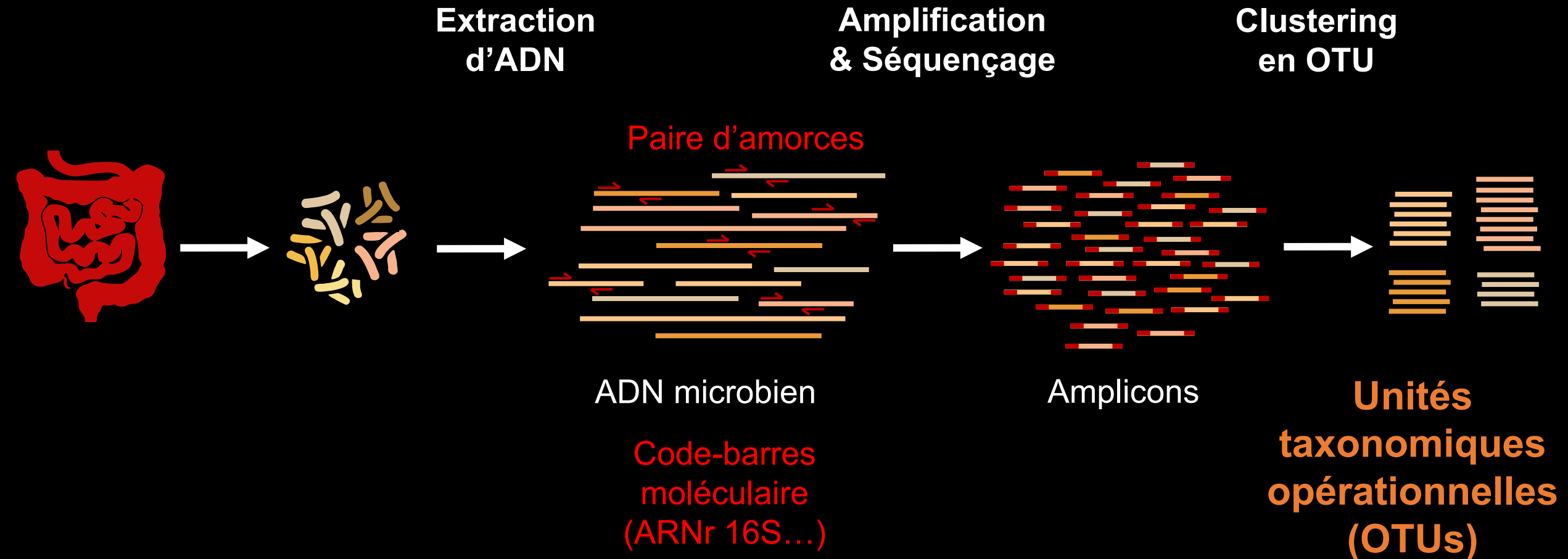
Caractériser la composition du microbiote



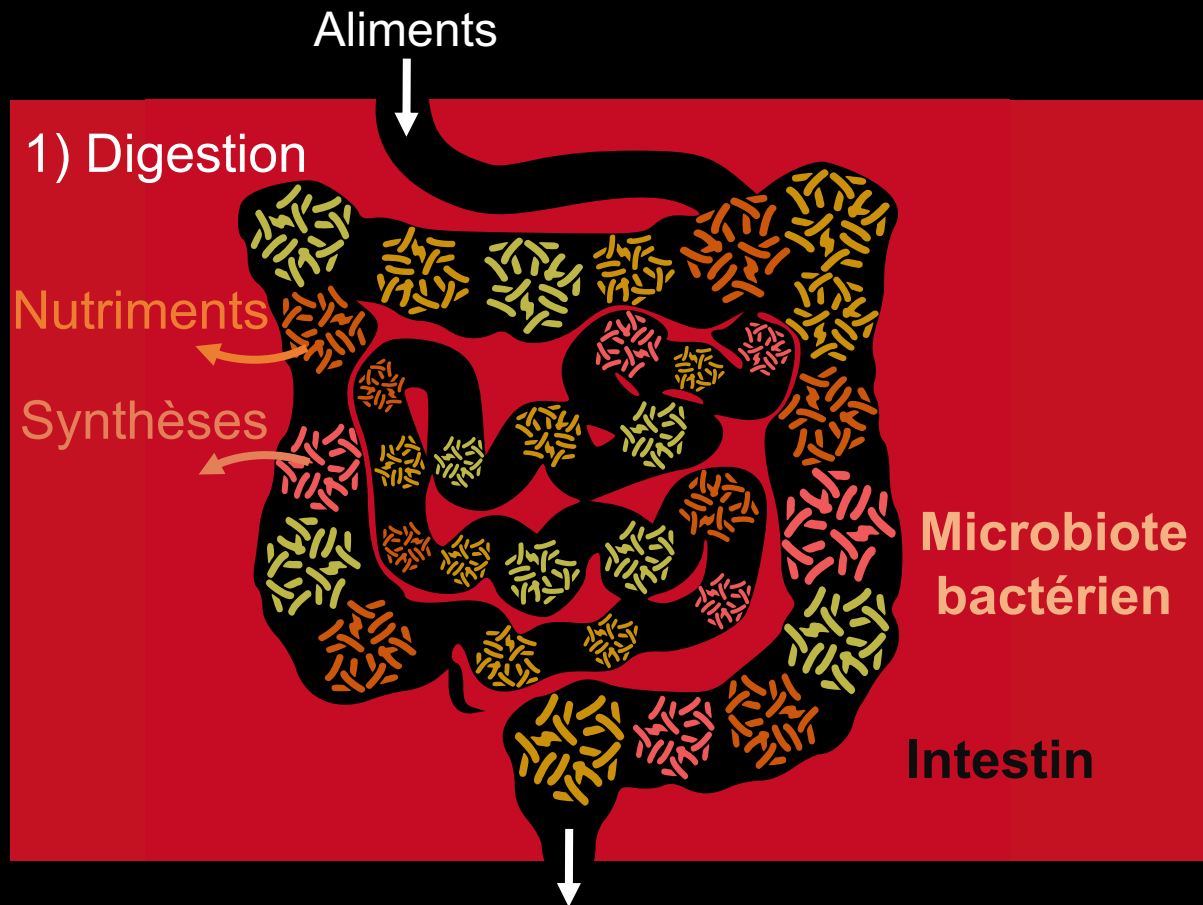
Caractériser la composition du microbiote



Caractériser la composition du microbiote



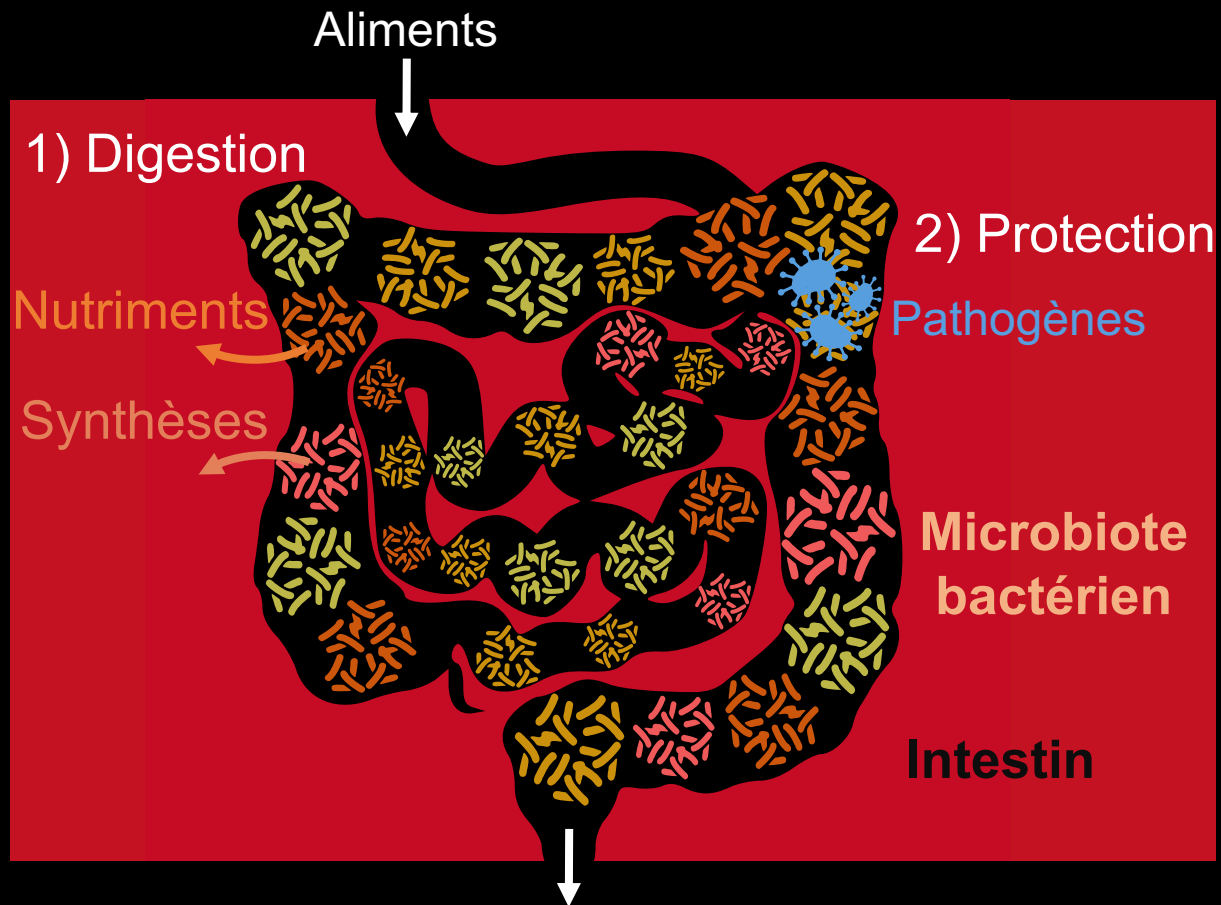
Le microbiote intestinal humain



Trois fonctions principales :

1) Nutrition

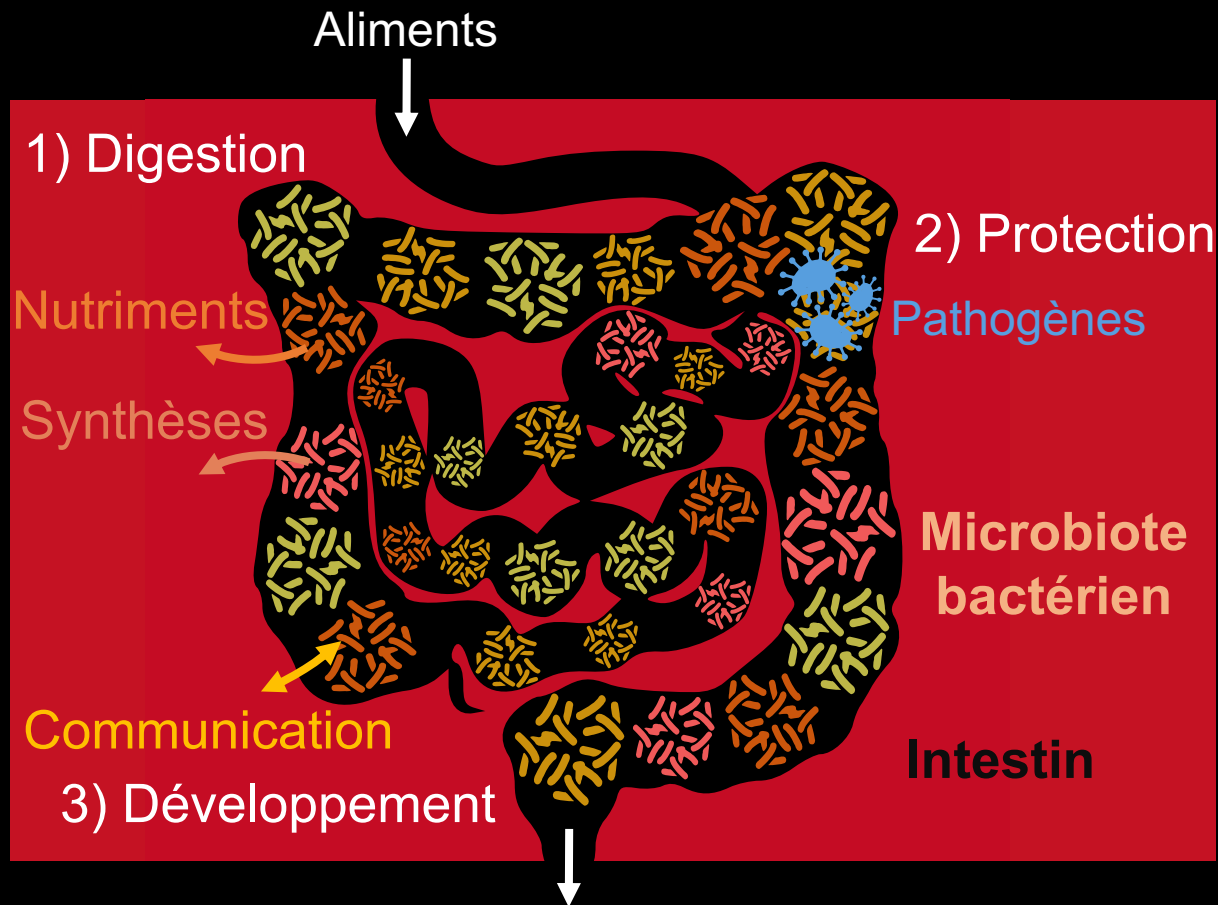
Le microbiote intestinal humain



Trois fonctions principales :

- 1) Nutrition
- 2) Protection

Le microbiote intestinal humain



Trois fonctions principales :

- 1) Nutrition
- 2) Protection
- 3) Développement

Rôle dans le développement immunitaire : l'hypothèse hygiéniste

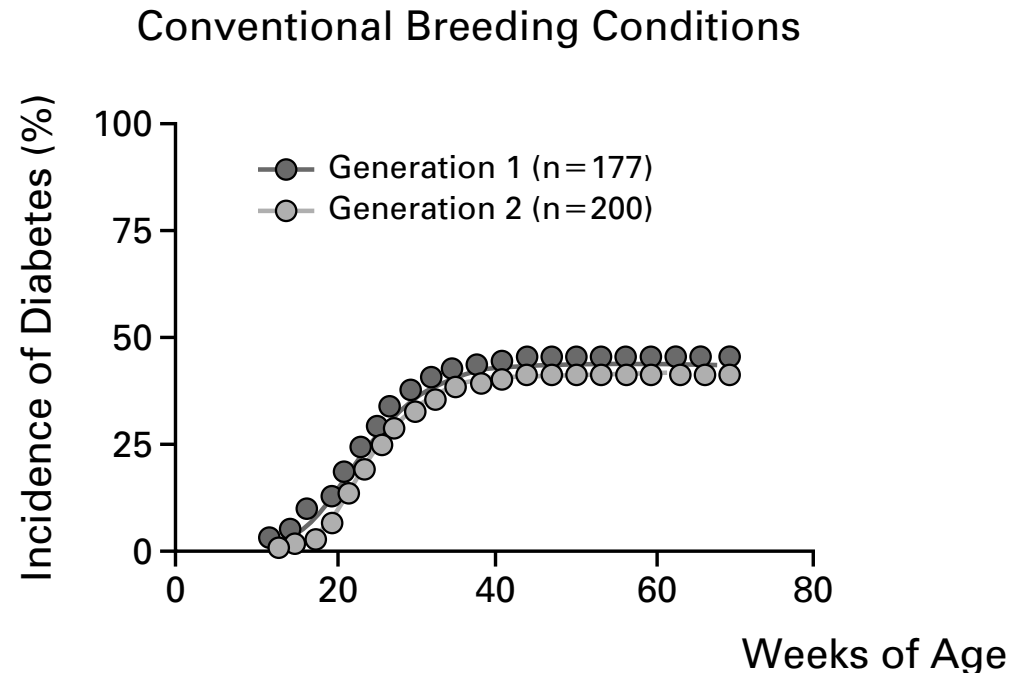


Figure 4. Effect of Infections on the Incidence of Diabetes in Female Nonobese Diabetic Mice.

The incidence of diabetes, which is normally stable in successive generations bred in a conventional environment (generation 1 and generation 2), increases immediately after breeding conditions are changed to a specific pathogen-free environment through the use of cesarean delivery and isolated living conditions (generation 3 and generation 4).

Rôle dans le développement immunitaire : l'hypothèse hygiéniste

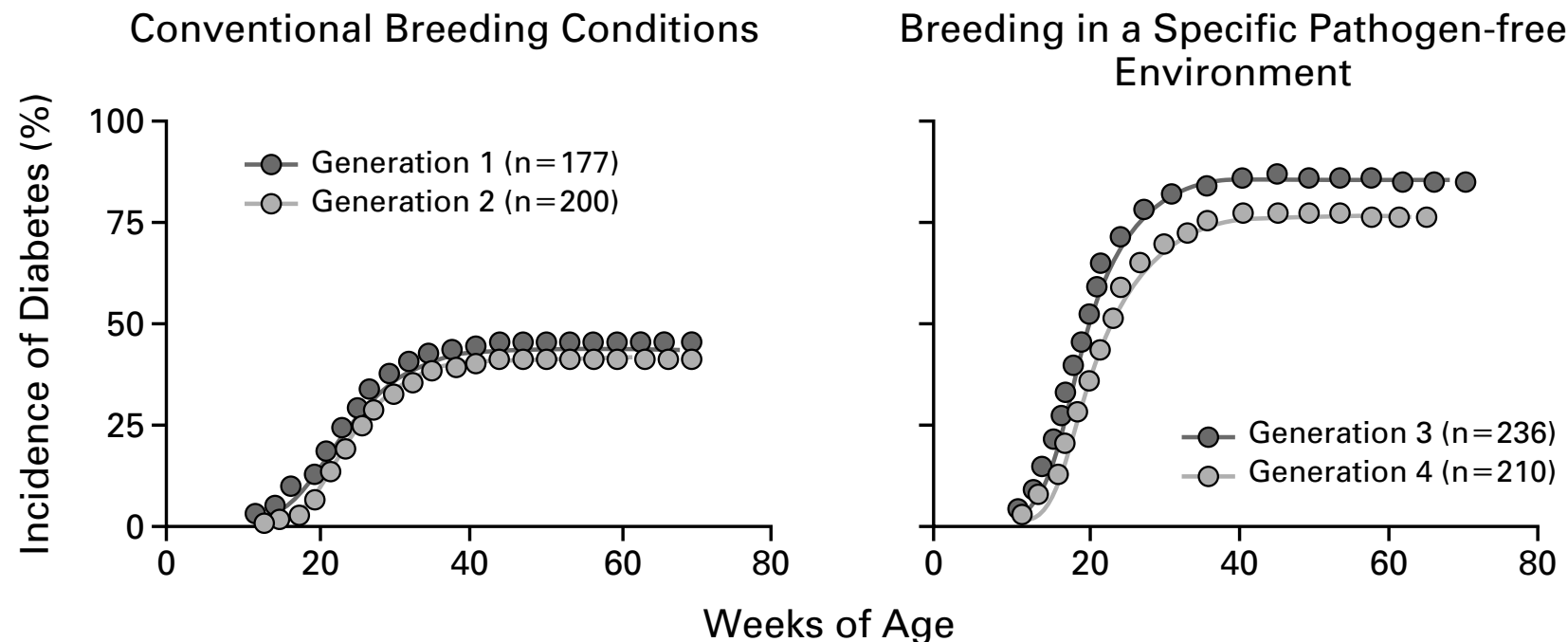


Figure 4. Effect of Infections on the Incidence of Diabetes in Female Nonobese Diabetic Mice.

The incidence of diabetes, which is normally stable in successive generations bred in a conventional environment (generation 1 and generation 2), increases immediately after breeding conditions are changed to a specific pathogen-free environment through the use of cesarean delivery and isolated living conditions (generation 3 and generation 4).

Augmentation des maladies non infectieuses

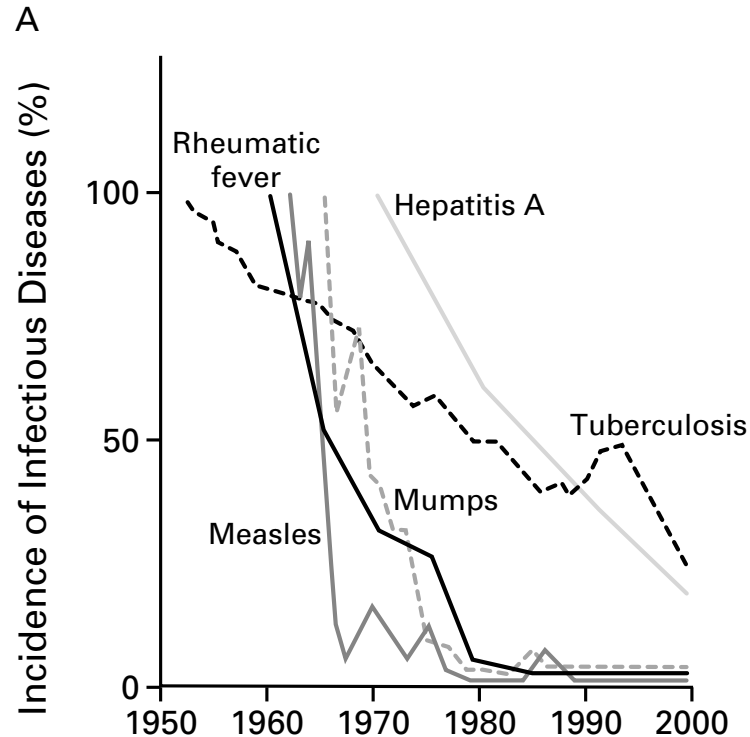
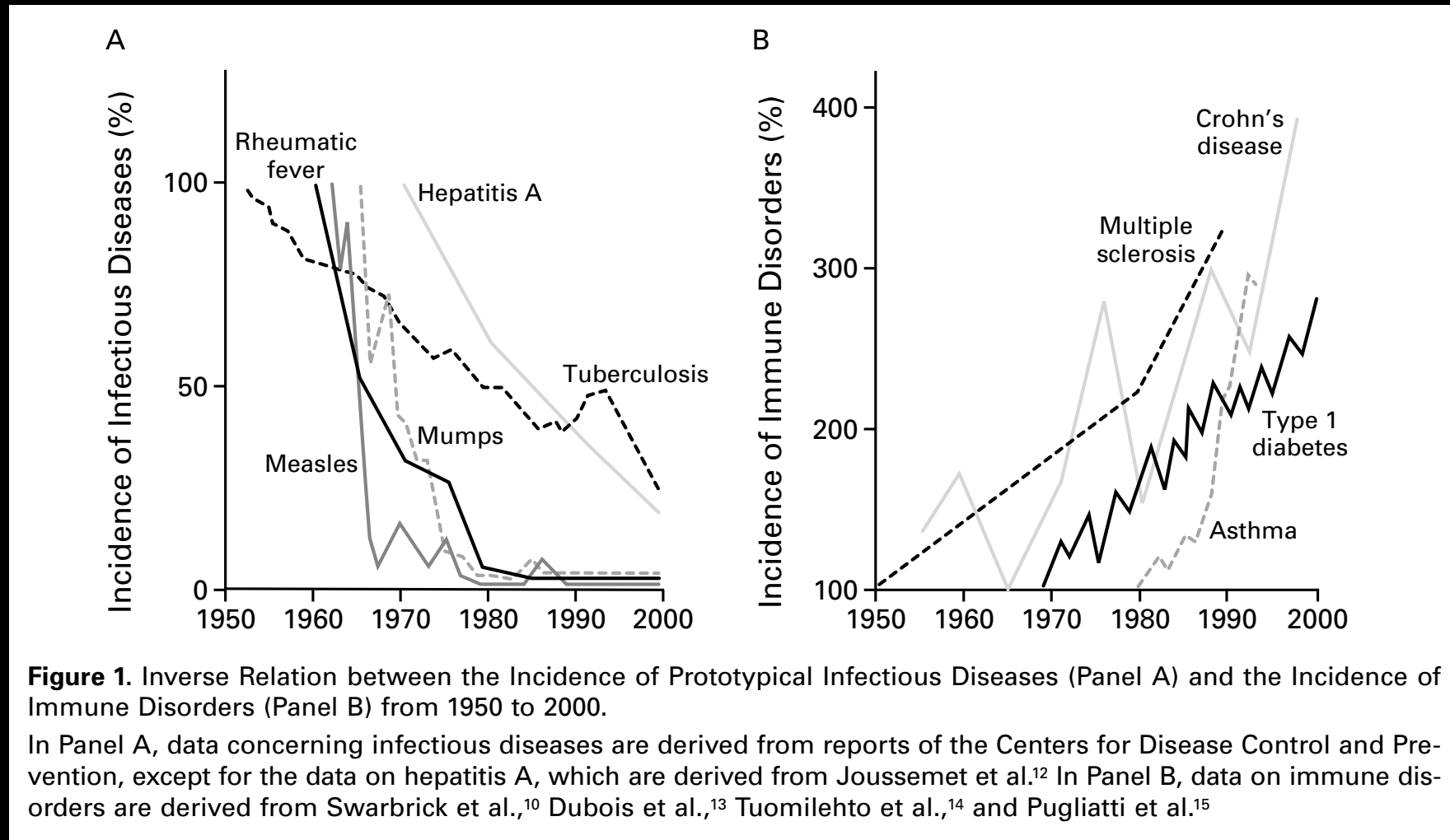


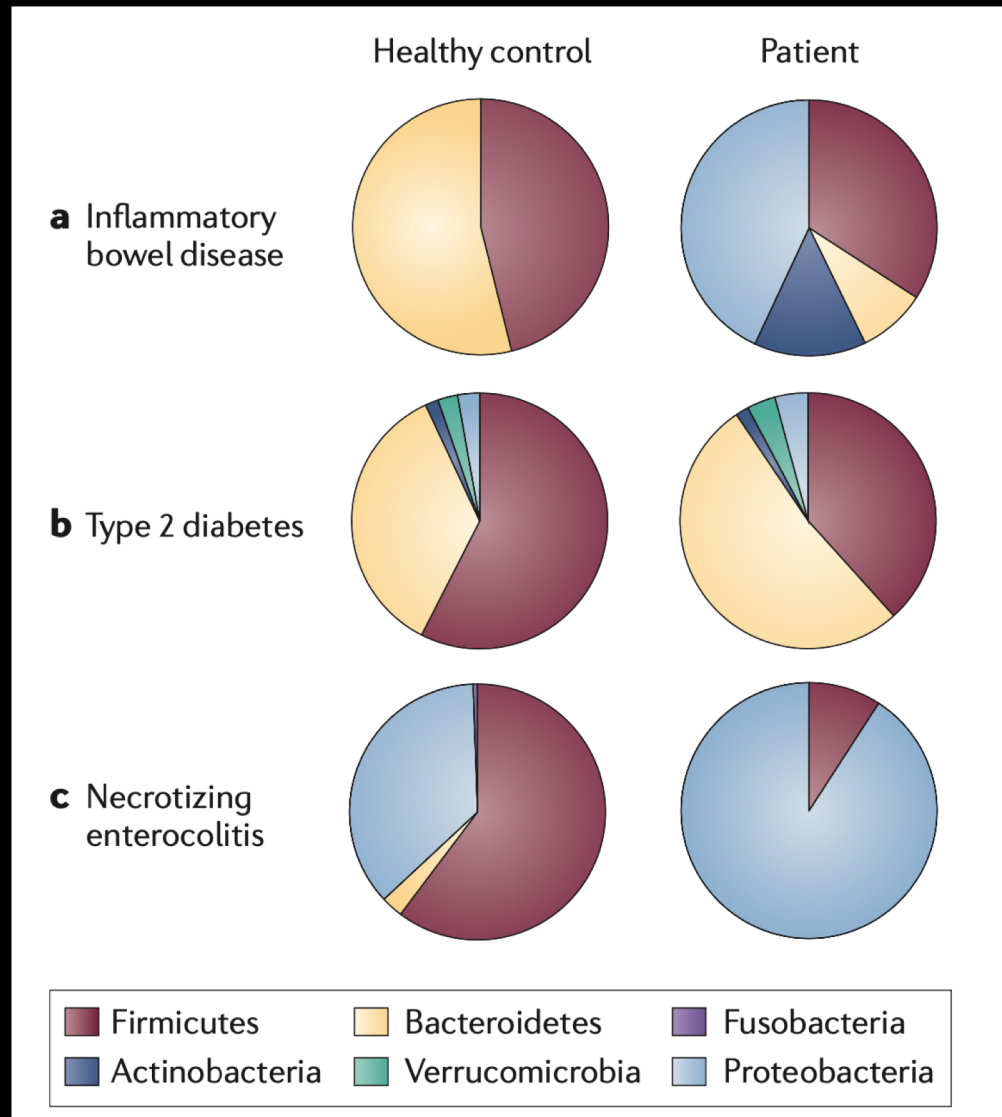
Figure 1. Inverse Relation between the Incidence of Prototypical Infectious Diseases (Panel A) and the Incidence of Immune Disorders (Panel B) from 1950 to 2000.

In Panel A, data concerning infectious diseases are derived from reports of the Centers for Disease Control and Prevention, except for the data on hepatitis A, which are derived from Joussemet et al.¹² In Panel B, data on immune disorders are derived from Swarbrick et al.,¹⁰ Dubois et al.,¹³ Tuomilehto et al.,¹⁴ and Pugliatti et al.¹⁵

Augmentation des maladies non infectieuses



Maladies non infectieuses et dysbioses



Dysbiose : perturbation du microbiome

2 caractéristiques principales :

→ perméabilité intestinale et inflammation élevés

→ perte de diversité et/ou de certaines bactéries bénéfiques, dont des bactéries fibrolytiques

Maladies non infectieuses et dysbioses

Associations avec des nombreuses maladies:
maladies du métabolisme (diabète, obésité...),
syndrome de l'intestin irritable, maladies
inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn,
colite ulcéreuse...)

Maladies non infectieuses et dysbioses

Associations avec des nombreuses maladies:
maladies du métabolisme (diabète, obésité...),
syndrome de l'intestin irritable, maladies
inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn,
colite ulcéreuse...)

... mais association ne veut pas dire causalité !
(systèmes complexes, causes multifactorielles,
expériences difficiles...)

American Gut Project



(McDonald et al., 2018)



Le microbiote français
Le French Gut
<https://lefrenchgut.fr>

American Gut Project



(McDonald et al., 2018)

>10,000 individus

Métadonnées : âge, sexe, poids,
habitudes alimentaires, prise
d'antibiotiques, maladies éventuelles



Le microbiote français
Le French Gut
<https://lefrenchgut.fr>

American Gut Project



(McDonald et al., 2018)

>10,000 individus

Métadonnées : âge, sexe, poids, habitudes alimentaires, prise d'antibiotiques, maladies éventuelles

Données à disposition : Abondances (relatives) de 8 genres bactériens fibrolytiques



Le microbiote français
Le French Gut
<https://lefrenchgut.fr>

Objectif



(McDonald et al., 2018)

Identifier d'éventuelles
associations entre
bactéries fibrolytiques et
maladies non-infectieuses

La démarche statistique (test d'hypothèse)

La démarche statistique (test d'hypothèse)

Étape 1 : Observations : Décrire les données observées à l'issue de l'échantillonnage et définir les variables aléatoires.
(prévalence ou abondance ?)

La démarche statistique (test d'hypothèse)

Étape 1 : Observations : Décrire les données observées à l'issue de l'échantillonnage et définir les variables aléatoires.

Étape 2 : Hypothèses : Énoncer les hypothèses vérifiées par l'échantillonnage (indépendance, normalité, taille de l'échantillon...) Déduire quel type de test statistique usuel réaliser.

La démarche statistique (test d'hypothèse)

Étape 1 : Observations : Décrire les données observées à l'issue de l'échantillonnage et définir les variables aléatoires.

Étape 2 : Hypothèses : Énoncer les hypothèses vérifiées par l'échantillonnage (indépendance, normalité, taille de l'échantillon...) Déduire quel type de test statistique usuel réaliser.

Étape 3 : Hypothèse nulle : Formuler l'hypothèse nulle H_0 à tester.

La démarche statistique (test d'hypothèse)

Étape 1 : Observations : Décrire les données observées à l'issue de l'échantillonnage et définir les variables aléatoires.

Étape 2 : Hypothèses : Énoncer les hypothèses vérifiées par l'échantillonnage (indépendance, normalité, taille de l'échantillon...) Déduire quel type de test statistique usuel réaliser.

Étape 3 : Hypothèse nulle : Formuler l'hypothèse nulle H_0 à tester.

Étape 4 : Test statistique : Déterminer la p-value associée au test et la comparer au risque de première espèce α . Conclure sur le rejet ou non de H_0 .

Pistes de réflexion

- Association versus causalité
→ adapter les conclusions

Pistes de réflexion

- Association versus causalité
→ adapter les conclusions
- Test multiples
→ éviter les faux positifs

Pistes de réflexion

- Association versus causalité
→ adapter les conclusions
- Test multiples
→ éviter les faux positifs
- Non indépendance des observations
→ contrôler pour les effets confondants

Présenter des résultats statistiques

Présenter des résultats statistiques

À ne pas faire :

Il y a une variation significative de l'abondance bactérienne avec l'âge ($p=0.025676$).

Présenter des résultats statistiques

À ne pas faire :

Il y a une variation significative de l'abondance bactérienne avec l'âge ($p=0.025676$).

À faire :

- préciser la tendance (si possible)
- indiquer le test réalisé
- renseigner la statistique du test (et le degré de liberté)

Présenter des résultats statistiques

À ne pas faire :

Il y a une variation significative de l'abondance bactérienne avec l'âge ($p=0.025676$).

À faire :

- préciser la tendance (si possible)
- indiquer le test réalisé
- renseigner la statistique du test (et le degré de liberté)

L'abondance bactérienne augmente avec l'âge (régression linéaire : $t_{df=98}=4.2$, $p=0.03$).