

Titre : Impact de l'alimentation et de l'effet souche sur l'adaptation de *Escherichia coli* dans son environnement naturel: le tube digestif

Résumé: *Escherichia coli* est une bactérie commensale du tube digestif qui, dans certaines conditions dépendantes de la souche et de l'hôte, peut devenir un redoutable pathogène intestinal ou extra-intestinal responsable d'une morbi-mortalité significative. L'espèce *E. coli* possède une structure clonale au sein de laquelle on peut différencier des groupes phylogénétiques. De façon intéressante cette structure est partiellement prédictive de la virulence. En particulier, le groupe phylogénétique B2, est composé de souches souvent isolées de pathologies extra-intestinales mais qui sont aussi de bonnes commensales. En effet, de façon inquiétante, la prévalence de ce groupe augmente dans le tube digestif des individus des pays industrialisés. Cela suggère un potentiel couplage entre des facteurs œuvrant à l'échelle des populations humaines comme l'alimentation et le fond génétique de la souche bactérienne. Plusieurs expériences d'évolution *in vivo* de *E. coli* dans le tube digestif de souris ont déjà été menées et ont permis de montrer une forte adaptation notamment liée aux ressources énergétiques et au métabolisme de sucres. Ces études souffraient cependant de plusieurs limitations comme l'utilisation d'une souche de laboratoire, d'un milieu non naturel ou encore d'un seul régime alimentaire. L'objectif de ma thèse a donc été d'étudier les modes d'adaptation d'isolats naturels de *E. coli* dans le tube digestif. Cette étude a été effectuée à plusieurs niveaux: à la fois *in natura*, mais aussi *in vivo* en fonction du fond génétique des souches et de l'alimentation de l'hôte.

Dans un premier temps, nous avons eu l'opportunité de suivre l'adaptation *in natura* d'un isolat de *E. coli* ED1a dominant dans le tube digestif d'un individu vivant en région parisienne et sans problème de santé. Nous avons pu observer que *E. coli* ED1a, appartenant au groupe phylogénétique B2, évoluait de façon neutre dans le tube digestif. Le recours aux expérimentations *in vivo* sur modèle murin au long court (plus d'un an) s'est avéré nécessaire pour étudier l'impact de l'alimentation et du fond génétique de la souche dans l'adaptation de *E. coli* dans le tube digestif. Le propos de la première expérimentation était d'étudier l'adaptation d'un isolat naturel de *E. coli* 536 (appartenant au groupe phylogénétique B2 et initialement issu d'infection urinaire), dans un tube digestif de souris se rapprochant le plus possible des conditions naturelles (en utilisant le principe de transmission du microbiote digestif de la mère à la progéniture) et soumises à deux régimes alimentaires : standard ou riche en gras et en sucre. Nous avons pu mettre en évidence une activation constitutive de l'opéron lactose survenant lors de la période d'allaitement des progénitures pour ensuite évoluer de manière neutre quelque soit le régime alimentaire. Le propos de la deuxième expérimentation était d'étudier l'impact du fond génétique de la souche combinée à l'alimentation en étudiant l'évolution de deux isolats naturels de *E. coli* 536 et HS (appartenant au groupe phylogénétique A et issu d'une situation commensale chez un humain) dans le tube digestif de souris traitées à la streptomycine. Nous avons pu distinguer deux profils d'adaptation en fonction de la souche et de l'alimentation. Il semblerait que l'intensité de l'adaptation dépende préférentiellement de la souche et probablement de son fond génétique, et que les cibles de l'adaptation dépendent plutôt du régime alimentaire. Plus précisément, ces cibles semblent principalement être associées au métabolisme de sucres. Ces études constituent un progrès important dans la compréhension des pressions sélectives agissant sur *E. coli in vivo*.

Mots clefs :