



HAL
open science

Le microbiote, médiateur des relations alimentation/physiologie tout au long de la vie.

Hugo Roumes, Hervé Blottiere

► **To cite this version:**

Hugo Roumes, Hervé Blottiere. Le microbiote, médiateur des relations alimentation/physiologie tout au long de la vie.. Innovations Agronomiques, 2018, 65, pp.113-124. 10.15454/1.5408043406638562E12 . hal-01899853

HAL Id: hal-01899853

<https://hal.science/hal-01899853>

Submitted on 19 Oct 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

Le microbiote, médiateur des relations alimentation/physiologie tout au long de la vie

Roume H.¹ et Blottière H.M.^{1,2}

¹ MetaGenoPolis, INRA, Université Paris-Saclay, Jouy-en-Josas, France

^{1,2} Institut Micalis, INRA, AgroParisTech, Université Paris-Saclay, Jouy-en-Josas, France

Correspondance : hugo.roume@inra.fr

Résumé

Pour environ 30 trillions de cellules dans notre corps, moins de la moitié sont humaines. Les 50% restants sont bactériennes ou fongiques. 96% des gènes uniques de notre corps sont bactériens. Ils sont différents selon nos zones corporelles ; ils sont également différents d'une personne à l'autre et contribuent à notre propre identité. Au moment de l'accouchement, le nouveau-né est exposé à une grande variété de facteurs qui façonnent son microbiote, tels que les facteurs maternels, l'environnement prénatal et le mode d'accouchement. Par la suite, les facteurs postnataux, tels que les traitements antibiotiques potentiels, la génétique de l'hôte, l'alimentation ou l'exposition environnementale, le mode de sevrage, modulent de façon importante le développement du microbiome intestinal et du système immunitaire du nourrisson. Après trois ans de vie, le microbiote infantile peut continuer à changer, mais à un rythme plus lent que chez les tout-petits. Tout au long de notre vie, notre microbiote va changer suivant les conditions rencontrées. Les changements les plus importants se produisent pendant l'adolescence, la grossesse, la vieillesse et après un grand changement de régime alimentaire ou de corpulence. Le microbiote des personnes âgées montre quelques spécificités en espèces bactériennes par rapport au sujet plus jeune et semble être en corrélation avec le régime alimentaire, la santé et le séjour de longue durée en institution médicalisée.

Mots-clés : Vieillesse, Facteurs maternels, Environnement postnatal, Alimentation, Système immunitaire

Abstract: The microbiota, mediator of food / physiology relations throughout life

To an estimated 30 trillion cells in our body, about a half is human. The other 50 % are bacterial or fungal cells. 96% of the unique genes in our body are bacterial. They are different among our body sites, they are also different from person to person and they contribute to our own identity. Upon delivery, the neonate is exposed to a wide variety of factor shaping his microbiota such as maternal factors, prenatal environment and delivery mode. Following this, postnatal factors, such as antibiotic treatments, host genetics, diet or environmental exposure and weaning further modulate the development of the infant's gut microbiome and immune system. After three years of life, the infant microbiota may continue to change but at a slower rate than in toddler time. Throughout our entire life, our microbiota is subject to changes at different points, with the biggest shifts occurring during adolescence, pregnancy, old age and after major diet changes or BMI but its capacity for resilience allows it to stabilize through time. Elderlies show some specificity as compared to younger subjects, and it seems to be correlated with diet, health and long-term residential care stay.

Keywords: Ageing, Maternal factors, Postnatal factors, Diet, Immune system

1. Introduction

Le microbiote représente l'ensemble des micro-organismes vivant dans un écosystème donné. Le microbiote humain peut être vu comme un organe jusqu'alors négligé (O'Hara et Shanahan, 2006). Il comprend pourtant 100 000 milliards de cellules microbiennes, soit autant que le reste de notre corps (Sender et al., 2016), mais surtout il a une activité métabolique considérable. Dans le microbiote intestinal d'un humain on peut en moyenne compter 600 000 gènes différents, soit 26 fois plus que dans nos cellules humaines, composées de seulement 23 000 gènes. Nous portons donc en nous un autre génome, un génome microbien, constitué du génome individuel de tous ces microorganismes vivant sur et à l'intérieur de notre corps, collectivement appelé microbiome. Suite à l'impact du décryptage du génome Humain sur la médecine, nous sommes à l'aube d'une autre révolution tout aussi excitante et rapide que la précédente. Plus on en apprend sur ce nouvel écosystème, plus il devient clair que nous sommes un super-organisme, c'est-à-dire un organisme composé de nombreux individus, qui, comme tout être vivant, vit en symbiose avec le monde microbien qui l'habite (Turnbaugh et al., 2006). Il ne nous est pas indispensable pour vivre mais son développement impacte notre système immunitaire, notre tractus gastro-intestinal, notre métabolisme et même notre cerveau. La communauté microbienne qui compose cet organe méconnu est altérée dans de nombreuses maladies, en particulier les maladies chroniques dont on voit la prévalence augmenter fortement dans nos sociétés industrialisées (Bach, 2002). Cela laisse supposer que cet « organe » jouerait un rôle particulier dans ces maladies. L'absence d'outils adéquats pour étudier sa composition est longtemps restée un frein à sa connaissance. Depuis 1888 et l'avènement des boîtes de Pétri, une façon traditionnelle de caractériser les communautés microbiennes était de cultiver et d'énumérer les espèces qu'elles contiennent. Malgré l'évolution des technologies de culture afin d'assurer l'anaérobiose, seulement une minorité d'entre elles pouvait être isolée, car pour la majorité le milieu ou les conditions adéquates pour leur permettre de croître restaient inconnus. La situation a récemment changé avec l'avènement de la biologie moléculaire et des technologies de séquençage de seconde puis de troisième génération dont la précision permet aujourd'hui la détection, la caractérisation et la quantification de la plupart des espèces composant ce nouvel « organe ».

1.1 L'Homme et son microbiote : une relation d'interdépendance

De nombreux facteurs ont une influence sur le microbiote humain (Figure 1a)(Quigley 2017). Avant la naissance, le bébé est considéré stérile, même si une certaine controverse existe, certains auteurs suggérant la présence d'un microbiote placentaire. La colonisation dès la naissance sera intimement liée aux premiers événements de la vie. Le mode de naissance par voie vaginale ou après une césarienne impactera la diversité et le profil de colonisation du microbiote intestinal de l'enfant (Dominguez-Bello et al., 2010). Le mode d'alimentation des premiers mois de vie, allaitement au sein maternel ou à base de formules de lait infantile modulera la composition du microbiote intestinal de l'enfant (Koenig et al., 2011). De 1 à 3 ans, la composition et la quantité en macronutriments de l'alimentation (glucides, protéines, lipides) auront un effet très important sur la composition et le métabolisme du microbiote intestinal de l'enfant (Doré et Blottière, 2015). De façon indirecte, la zone géographique et les cultures alimentaires et culinaires du pays de naissance impactent de façon conséquente l'abondance de phyla bactériens les plus dominants dans le microbiote intestinal (Yatsunencko et al., 2012). D'autres facteurs sans lien direct avec l'alimentation tels que le vieillissement (Claesson et al., 2011), les maladies contractées tout au long de la vie ou d'autres facteurs plus en lien avec des habitudes de vie telles que la pratique d'une activité sportive ou d'une vie plus sédentaire (Clarke et al., 2014), la prise de médicament (Blaser, 2016), le stress, la consommation de tabac, affecteront la composition du microbiote intestinal.

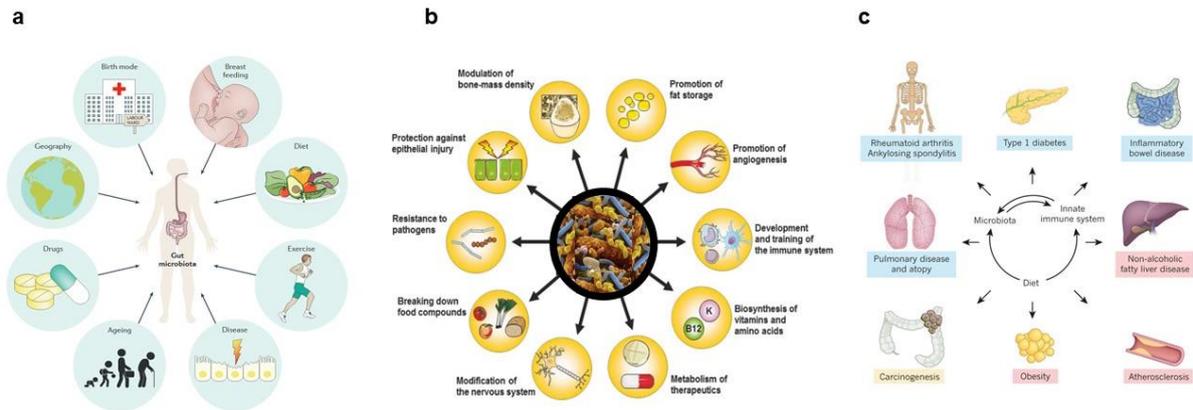


Figure 1 : L'homme entretient une relation d'interdépendance avec son microbiote intestinal. (a) Facteurs de notre vie qui influencent la composition en espèces et gènes microbiens du microbiote intestinal humain (Quigley, 2017). (b) Facteurs de notre métabolisme sur lesquels les espèces et gènes microbiens ont un impact (Laukens et al., 2015). (c) Implication du microbiome, du système immunitaire et de l'alimentation dans de nombreuses maladies multifactorielles (Thaiss et al., 2016).

En retour le microbiote intestinal nous apporte de nombreux bénéfices (Figure 1b) (Laukens et al., 2015). En plus de dégrader certains composés alimentaires indigestibles pour nous et de synthétiser des vitamines et autres nutriments essentiels à notre organisme, les bactéries présentes dans l'intestin jouent un rôle important dans le développement et la maturation du système immunitaire (Sonnenberg et Artis, 2012). Elles nous permettent de résister à la colonisation par des pathogènes (Kamada et al., 2013), nous protègent contre des lésions épithéliales (Rakoff-Nahoum et al., 2004), favorisent l'angiogenèse (Reinhardt et al., 2012) et le stockage des graisses (Bäckhed et al., 2004). Elles sont aussi capables de moduler la densité de la masse osseuse (Sjögren et al., 2012), modifier le fonctionnement du système nerveux (Hsiao et al., 2013) et de métaboliser certains agents thérapeutiques en composés actifs (Claus et al., 2011).

1.2 L'effet protecteur de notre microbiote intestinal

Il est connu depuis de nombreuses années que les souris axéniques sont plus susceptibles aux infections par des bactéries pathogènes que les souris conventionnelles. De plus le traitement avec des antibiotiques est associé avec l'accroissement de la colonisation par les pathogènes chez les souris et chez les humains (Buffie et Pamer, 2013). Ces observations indiquent que le microbiote commensal pourrait protéger son hôte des infections. Les mécanismes sous-jacents sont peu connus, mais plusieurs évidences semblent indiquer que deux mécanismes sont impliqués. Les bactéries intestinales confèrent une résistance indirecte (via une médiation immunologique) et directe contre les pathogènes entériques (effet barrière).

Les espèces bactériennes commensales et les produits microbiens qui en résultent protègent indirectement contre les infections en activant les réponses immunitaires qui, à leur tour, ciblent les bactéries pathogènes. Par exemple *Bacteroides thetaiotaomicron* accroît l'expression d'une lectine de type C appelée REGIII γ , qui est un peptide antimicrobien qui cible prioritairement les bactéries Gram-positive (Sonnenburg et al., 2006). Des produits microbiens tels que le lipopolysaccharide et la flagelline stimulent les récepteurs de type Toll 4 (TLR 4) des cellules stromales et TLR5 des cellules dendritiques, respectivement afin d'accroître l'expression épithéliale de REGIII γ , luttant ainsi contre la colonisation des bactéries Gram-positive telles que les Entérocoques résistants à la vancomycine (VRE) (Kinnebrew et al., 2010). Les bactéries filamenteuses segmentées (SFB) étroitement associées à l'épithélium intestinal accroissent la production d'IgA par les cellules B, la sécrétion de la protéine amyloïde A du

sérum (SAA) conduisant à la différenciation des lymphocytes T auxiliaires 17 (Th17), la production de cytokines pro-inflammatoires et la production épithéliale de peptides antimicrobiens (Ivanov et al., 2009). Ces processus confèrent un effet protecteur contre la colonisation intestinale par le pathogène *Citrobacter rodentium*, utilisé comme standard chez la souris pour l'étude des infections enteropathogène et enterohémorragique causées par *Escherichia coli*.

D'autres bactéries inhibent directement la colonisation intestinale de pathogènes en entrant en compétition pour des nutriments ou en induisant la production de substances inhibitrices. Par exemple *Bacteroides thetaiotaomicron* consomme les glucides utilisés par *Citrobacter rodentium*, ce qui contribue à l'exclusion compétitive du pathogène de la lumière intestinale (Kamada et al., 2012). *Bacteroides thuringiensis* sécrète une bactériocine ciblant directement des Bacilles et des Clostridia formant des spores, dont *Clostridium difficile* (Rea et al., 2011), via un mécanisme encore inconnu. Certaines souches de Bifidobacteria produisent des acides organiques et des peptides qui empêchent la croissance et l'adhésion d'*Escherichia coli* pathogènes (Gagnon et al., 2004).

Un traitement antibiotique ou d'autres facteurs environnementaux peuvent perturber la communauté microbienne commensale. Il en résulte une diminution de la résistance à la colonisation par les pathogènes qui autorise la croissance de pathobiontes (ensemble des microorganismes pathogènes) qui ont le potentiel de désaminer systématiquement et d'induire des chocs septiques et/ou des infections systématiques de l'organe. Mais la présence d'un pathogène n'est pas suffisante pour expliquer ce qui va, dans vos intestins, affecter votre santé.

1.3 Les déséquilibres du microbiote intestinal de l'homme en lien avec la santé

Au cours de la deuxième moitié du XX^{ième} siècle, l'incidence des maladies infectieuses a très largement diminué, grâce aux progrès de la médecine durant cette période. Au cours de cette même période, l'incidence des maladies chroniques à composante immunitaire a par contre fortement augmenté. Dans nos sociétés modernes, des maladies comme la sclérose en plaque, la maladie de Crohn ou encore le diabète de type 1 atteignent de plus en plus de personnes (Bach, 2002). Aujourd'hui, une personne sur quatre est affectée par ces maladies dans le monde et il n'y a, à ce jour, pas de prévention ou de remède efficace.

Il est de plus en plus évident que ces maladies sont liées à un déséquilibre de la symbiose microbiote-hôte. Les dysbioses intestinales sont associées avec la prévalence de nombreuses maladies chroniques humaines (Carding et al., 2015). Le microbiote intestinal peut être stratifié en bactéries pathogènes et bactéries bénéfiques appelées pathobiontes et symbiontes. Dans le cas d'un changement dans la composition du microbiote intestinal, la dysbiose intestinale peut entraîner une inflammation intestinale (Morgan et al., 2012) ou plusieurs autres maladies telles que les maladies auto-immunes (Levy et al., 2017). De nombreuses maladies chroniques sont influencées par l'altération du dialogue entre l'immunité innée, l'alimentation et le microbiome (Figure 1c) (Thaiss et al., 2016). C'est le cas pour des troubles métaboliques concernant le stockage des graisses par notre corps comme l'obésité (Turnbaugh et al., 2006), des dysfonctionnements au niveau du foie comme la stéatose hépatique non alcoolique (Abu-Shanab et Quigley, 2010) ou de nos artères comme l'athérosclérose (Koeth et al., 2013). Mais c'est également le cas de tumeurs néoplasiques concernant divers organes (Zackular et al., 2014), de désordres auto-immuns ou inflammatoires des poumons et l'atopie (Ji et al., 2014), des intestins (grêle et colon) avec des maladies inflammatoires de l'intestin telles que la maladie de Crohn (Sokol et al., 2008) ou la rectocolite hémorragique (Rooks et al., 2014), du pancréas avec les diabètes de type 1 (Wen et al., 2008) et 2 (Qin et al., 2012) et du squelette avec la polyarthrite rhumatoïde (Brusca et al., 2014). La modulation de la sévérité des troubles grâce à une intervention alimentaire et son influence sur le microbiote intestinal est un domaine de recherche très important.

Une question souvent posée est de savoir si l'altération du microbiote intestinal est la cause ou la conséquence de la maladie (Hanage, 2014). Cependant une meilleure question pourrait être de savoir si un microbiote intestinal altéré contribue à la maladie. Un changement dans la composition du microbiote intestinal a été observé chez des patients avec une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, bien que ce changement puisse être la cause ou la résultante d'une inflammation aberrante. Il est maintenant reconnu que les maladies inflammatoires de l'intestin ne sont pas causées par la présence d'un pathogène spécifique, mais par un déséquilibre du système immunitaire associé avec une dysbiose intestinale. Ce cas peut aussi être illustré par la cirrhose du foie. Les trois principales raisons de développer une cirrhose du foie sont une infection virale, la consommation excessive d'alcool et des désordres métaboliques dont l'obésité, menant tous au dysfonctionnement du foie. Il est improbable qu'une altération du microbiote intestinal joue un rôle majeur dans le déclenchement de la maladie. La résultante du dysfonctionnement du foie favorise probablement l'altération du microbiote intestinal. Dans ce cas, l'hypothèse sous-jacente est qu'un déficit dans la production de bile rend l'intestin permissif au microbe naturellement étranger à cet écosystème, comme les bactéries bucales. Dans ce cas, l'altération du microbiote serait une conséquence de la maladie. Cependant, le microbiote altéré pourrait en retour aggraver la maladie du fait d'un potentiel accru à produire des substances toxiques comme l'ammoniaque, un neurotransmetteur, l'acide gamma aminobutyrique (GABA) ou impacter le cycle du métabolisme du manganèse (Cash et al., 2010 ; Ehrlich, 2016).

Le microbiote intestinal peut également prendre part à la communication entre l'intestin et le cerveau et influencer le fonctionnement cérébral à travers de multiples voies humorales et neuronales. Des molécules libérées par les bactéries ou constitutives de leur membrane peuvent via les voies sanguine et lymphatique, agir par le système immunitaire et stimuler la sécrétion de cytokines ou via le système endocrinien et en particulier les cellules entero-endocrines induire la sécrétion de neuropeptides ou encore en activant des terminaisons du système nerveux entérique. Les troubles psychiatriques et neurologiques susceptibles d'impliquer le microbiote intestinal sont nombreux. On peut citer entre autres des troubles du spectre autistique, de l'humeur (anxieux, bipolaires) ou des comportements alimentaires, mais également des maladies comme les maladies de Parkinson et d'Alzheimer, la schizophrénie et la sclérose en plaques (Marteau et Doré, 2017). L'axe entre l'intestin et le cerveau représente un changement de paradigme en sciences.

2. Des secrets révélés grâce aux progrès de la biologie moléculaire

2.1 Les limites de la microbiologie classique pour décrire les écosystèmes microbiens

C'est à Delft en 1676, qu'un drapier Hollandais du nom de Antoni van Leeuwenhoek, a pour la première fois observé et décrit des microorganismes grâce à son microscope rudimentaire (Figure 2). Moins d'un siècle plus tard, en 1762, Marcus Plenciz affirmait que « chaque maladie a son microorganisme ». Une centaine d'années aura suffi pour lui donner raison, puisqu'entre 1854 et 1894, les bactéries pathogènes responsables du choléra, de la lèpre, de la tuberculose et de la peste sont identifiées. Ces découvertes ont été facilitées par une avancée technologique apportée par Robert Koch qui grâce à ses milieux de culture agar a permis d'isoler et de mieux caractériser ces microorganismes. Il a encore fallu attendre 1985 pour que Staley et Konopka formulent leurs observations dans : « The great plate count anomaly ». En effet, ces deux scientifiques se sont rendu compte que le nombre de microorganismes observés au microscope surpassait largement le nombre de microorganismes que l'on était capable de dénombrer sur milieu agar. Ils ont alors stipulé que la plupart des microorganismes vus au microscope ne pouvaient proliférer dans les conditions du laboratoire, certains devant être non-viables et d'autres devant être viables mais non-cultivables. Il y avait plusieurs explications à cela, entre autre que la majorité des bactéries présentes dans le tractus gastro-intestinal sont anaérobies mais également que la plupart d'entre elles ont une forte dépendance l'une de l'autre pour croître. Les bactéries présentent,

entre elles, des dépendances directes basées sur les interactions métaboliques, telles que de l'alimentation croisée ou l'achèvement des voies métaboliques, lorsque les microorganismes s'engagent dans des échanges réciproques ou non réciproques de métabolites (Großkopf et Soyer, 2014). Les scientifiques ont alors réalisé que nous ne ciblions que « le haut de l'iceberg » et que les écosystèmes microbiens étaient bien plus variés et complexes que nous le pensions jusqu'alors.

2.2 Le séquençage de l'ADN au secours de la microbiologie

Quelques années auparavant, en 1977, l'ADN complet d'un premier microorganisme simple, un bactériophage, avait pu être séquencé par le Belge Walter Fier, grâce au développement de la première technologie de séquençage par Fred Sanger. Cette même année, le microbiologiste américain Carl Woses identifie génétiquement un troisième domaine du vivant, les archées, grâce au séquençage d'un gène à séquence variable situé sur l'ARN ribosomique (ARNr 16S). Il faudra encore attendre 1995 pour que le premier microorganisme soit séquencé, *Haemophilus influenzae* et 1999 pour que le microbiologiste français Joël Doré (chercheur à l'INRA) utilise le séquençage de l'ARNr 16S pour caractériser le microbiote humain. Cependant le microbiote intestinal est, par sa diversité en espèces microbiennes, un écosystème trop complexe pour pouvoir être caractérisé par la technologie de séquençage Sanger. L'étude détaillée de la composition en microorganismes du microbiote intestinal n'a été rendue possible, là encore, que grâce à une évolution des technologies de séquençage (Figure 2). En 2006, l'américain Jeffrey Gordon publia les deux premiers jeux de données de séquençage de l'ADN métagénomique isolés du microbiote intestinal, l'un chez l'Homme, nous décrivant pour la première fois comme un super-organisme tant la diversité en espèces microbiennes alors révélée était importante, l'autre chez la souris révélant une association possible entre notre microbiote intestinal et l'obésité. Quatre années après ces révélations majeures, profitant d'un coût de plus en plus attractif du séquençage de l'ADN, de nombreux grands projets internationaux dédiés à la caractérisation du microbiome humain tel que le « Human Microbiome Project » (HMP) ou du microbiote intestinal tel que MetaHit en Europe (projet coordonné par l'INRA) ou l'« American Gut Project » aux Etats-Unis ont commencé à produire d'importantes quantités de données génétiques, concernant de nombreux individus inclus dans des cohortes. Ces grands projets ont largement contribué à enrichir nos connaissances sur la composante génétique du microbiote intestinal humain.

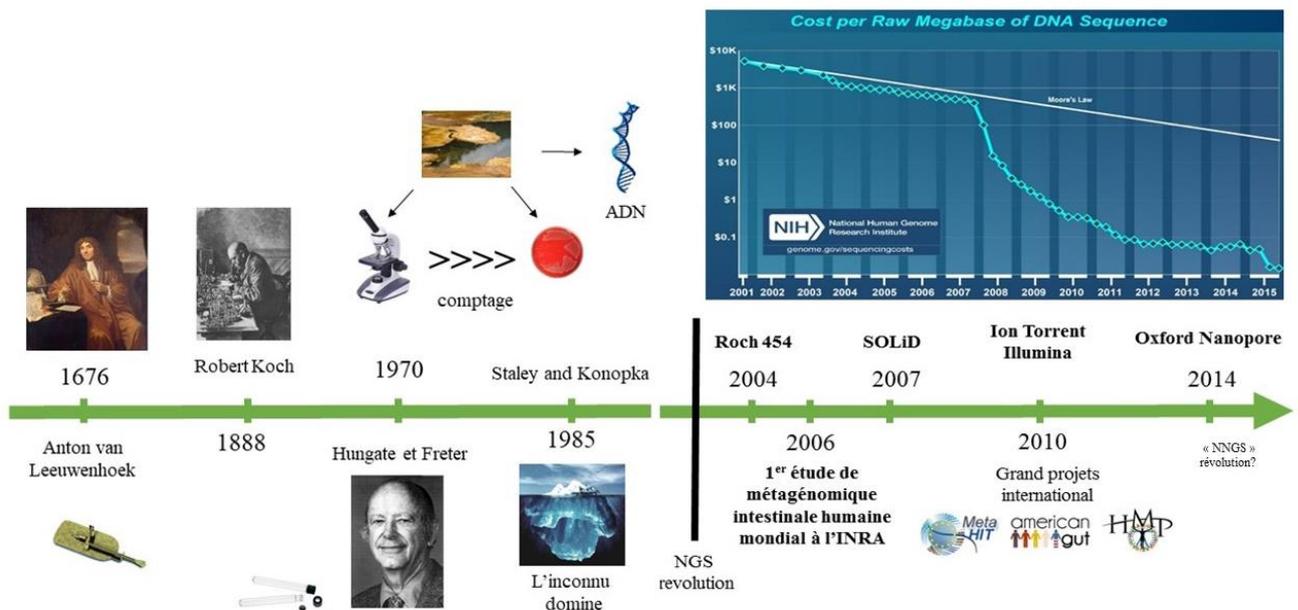


Figure 2 : Les progrès de la microbiologie et de la biologie moléculaire au service des découvertes.

2.3 MétaGénoPolis : un centre leader dédié à la caractérisation génétique du microbiote intestinal

MétaGénoPolis est un centre d'excellence en métagénomique intestinale humaine dédié aux besoins des communautés de recherche académiques, médicales, et industrielles. Son objectif est la caractérisation du microbiote intestinal et de ses interactions avec les cellules de l'hôte (humain ou animal) en relation avec l'alimentation, la médication et la santé. La collaboration avec les acteurs du monde industriel est la dynamique principale de MétaGénoPolis pour porter les découvertes les plus récentes vers des produits et services en lien avec la santé, pour identifier et décrypter ce qui constitue de potentielles applications industrielles, et pour aider à concevoir et conduire des projets de recherche vers de nouvelles applications. Ce centre rassemble ses savoirs faire autour de quatre plateformes pour collecter et analyser des milliers d'échantillons fécaux par an grâce à des outils permettant l'extraction de l'ADN, le séquençage de l'ADN à très haut débit ou l'analyse bioinformatique ainsi que du criblage fonctionnel. Le dispositif intègre également une plateforme de vigilance éthique, portée par l'Université Catholique de Lyon (UCly), pour définir les précautions et responsabilités encadrant le diagnostic et les actions thérapeutiques. MétaGénoPolis associe également à ses travaux de recherche l'institut hospitalo-universitaire de cardiométabolisme et nutrition (ICAN).



Figure 3 : L'étude du microbiote intestinal par la méthode de métagénomique quantitative à MétaGénoPolis.

Une des méthodes utilisées à MétaGénoPolis pour l'estimation du nombre de microorganismes et de gènes associés dans le microbiote intestinal est la métagénomique quantitative (Figure 3). Cette méthode a été développée au cours du projet MétaHit et repose sur les technologies de séquençage de dernière génération et les outils développés en bioinformatique et biostatistique pour traiter les données. L'utilisation d'un catalogue listant les gènes identifiés dans le microbiote intestinal d'un individu est essentiel à cette approche (Qin et al., 2010). Il est utilisé pour déterminer la présence et l'abondance de chaque gène dans chaque échantillon de l'étude, représentant le profil en gènes de chaque individu à un temps donné. La comparaison du microbiome (profil des gènes) de différents individus, par exemple un consommateur du produit alimentaire testé vs un consommateur du placebo, révèle les gènes et espèces associées qui les distinguent, par leur présence ou leur abondance (Nielsen et al., 2014). Les gènes et espèces les plus contrastants peuvent être en retour utilisés pour comprendre l'effet sur le microbiote intestinal de tel ou tel composé alimentaire. En huit ans d'existence, l'application de ses méthodologies standardisées (Costea et al., 2017) dans le domaine de la santé a permis à MétaGénoPolis, en collaboration avec d'autres entités de recherche internationale, de publier un total de dix-sept études scientifiques dans les revues les plus prestigieuses, telles que Nature et Science.

3. L'alimentation de l'homme contribue au développement de son microbiote intestinal tout au long de sa vie

3.1 L'impact de l'alimentation sur le microbiote de l'enfant

L'établissement du microbiote débute dès la naissance, la colonisation bactérienne commençant après la rupture des membranes placentaires et même peut-être, selon certaines études récentes, *in utero*. La colonisation par les bactéries d'origine vaginale et fécale de la mère a été clairement décrite, le microbiote fécal étant le déterminant essentiel (Korpela et al., 2018). Le mode d'accouchement, par césarienne ou par voie basse, apparaît ainsi comme un déterminant périnatal du profil microbien du nouveau-né (Dominguez-Bello et al., 2010). Au contact du microbiote vaginal, les premières bactéries à s'implanter sont les bactéries anaérobies facultatives type *Staphylocoques*, *Entérocoques* et *Entérobacteries*. Les genres bactériens anaérobies stricts, tels que le genre *Bifidobacterium*, *Bacteroides* et *Clostridium* ne s'implanteront que quelques jours plus tard. Chez les bébés nés par césarienne, on constate un retard de colonisation des bactéries du genre *Bifidobacterium* et *Bacteroides*, d'origine entérique, significatif entre 1 et 6 mois de vie (Jakobsson et al., 2014). Par la suite, différents facteurs postnataux influencent le profil microbien. Le type d'alimentation (Guaraldi et Salvatori, 2012), la prise d'antibiotique (Tanaka et al., 2009), l'âge gestationnel (Arboleya et al., 2012) et l'environnement (Fallani et al., 2010) apparaissent comme des déterminants majeurs de l'établissement du microbiote. Le profil microbien alors acquis permet la maturation des fonctions physiologiques en particulier immunitaires. Au cours de l'établissement du microbiote toutes les dysbioses peuvent avoir des conséquences physiopathologiques importantes pour la santé de l'enfant (Collado et al., 2012).

Durant les premiers mois de vie de l'enfant, c'est le mode d'allaitement qui apparaît être un déterminant majeur de la diversification du microbiote intestinal (Koenig et al., 2011). L'allaitement maternel favorise l'établissement d'un microbiote intestinal dominé par *Bifidobacterium* (Guaraldi et Salvatori, 2012), considéré bénéfique pour le nouveau-né, contrairement aux nouveau-nés nourris avec une formule infantile. La diversité et les concentrations variables des oligosaccharides présents dans le lait maternel (Jost et al., 2015), ainsi que leurs propriétés antimicrobienne et immunostimulante sont les principaux facteurs expliquant la dominance de ce genre bactérien dans les intestins du nouveau-né. Les formules infantiles complémentées avec des oligosaccharides de synthèse et moins complexe que les oligosaccharides du lait humain ne leur confèrent pas les mêmes propriétés. L'existence d'un microbiote dans le lait maternel pourrait participer à l'établissement du microbiote intestinal du nouveau-né. Ainsi la complémentation de l'alimentation infantile par des probiotiques pourrait favoriser l'établissement d'un microbiote diversifié bénéfique en terme de santé pour l'enfant (Oozeer et al., 2013). Le sevrage apparaît être l'élément majeur du bouleversement de la composition du microbiote intestinal chez l'enfant (Koenig et al., 2011).

Le microbiote intestinal se diversifie au cours des premiers mois de vie. L'introduction d'une alimentation solide, aux alentours de la première année de vie de l'enfant, marque une étape importante pour la maturation de son microbiote intestinal vers un microbiote adulte (Bäckhed et al. 2015). Vers l'âge de 3 ans, le microbiote de l'enfant se stabilise, proche de celui de l'adulte mais pouvant garder une empreinte du profil microbien des premiers mois (Yatsunencko et al., 2012). Il existe néanmoins une spécificité importante du microbiote intestinal de l'enfant en fonction du type d'alimentation qu'il reçoit. Ainsi il a été montré qu'une alimentation peu calorique et riche en fibres favorise la présence du genre bactérien *Bacteroidetes* au détriment du genre *Firmicutes* rencontré en abondance chez des enfants nourris avec une alimentation riche en calories et pauvre en fibres (De Filippo et al., 2010). Ces différences dues aux modes d'alimentation variés, attribués à une tradition alimentaire et donc indirectement à une origine géographique et au lieu de résidence, se conservent tout au long de la vie.

3.2 Le microbiote à l'âge adulte

À l'âge adulte le microbiote dominant d'un individu subit peu de variations (Faith et al., 2013). Ce microbiote intestinal adulte n'est pas pour autant « normal », car d'importantes variations interindividuelles persistent (Qin et al., 2010). Ces différences s'expliquent par des facteurs maternels, postnataux et alimentaires comme évoqué précédemment mais également par des facteurs génétiques propres à l'individu, en plus faible mesure néanmoins (Rothschild et al., 2018). De grands projets internationaux de séquençage du microbiote intestinal d'individus sains d'âge et d'origine différentes inclus dans de larges cohortes ont permis de caractériser la composition en gènes microbiens et en espèces bactériennes du microbiote intestinal de l'adulte. Globalement parmi les centaines d'espèces bactériennes que nous abritons dans notre intestin, une soixantaine d'entre elles sont retrouvées chez plus de 90% des individus analysés, c'est le noyau ou « core » microbien (Qin et al., 2010). Ce noyau d'espèces conservées correspond à la communauté résidente dominante et serait responsable du fonctionnement hautement partagé entre individus. Ce microbiote intestinal dominant appartient à trois principaux phyla : *Firmicutes*, *Bacteroidetes* et *Actinobacteria*. Il existe également un noyau métagénomique de gènes largement partagé par les individus. Environ 50% des gènes microbiens d'un individu sont partagés par au moins 50% des individus. Cependant, les individus ne sont pas identiques en raison de l'existence de gènes rares partagés par moins de 20% des individus. Nous sommes tous assez similaires en terme de microbiote, mais pas identiques. Cette diversité participe à la stabilité du microbiote et au maintien des fonctions au cours de la vie malgré des perturbations éventuelles, ce qui permet la résilience du microbiote intestinal (Qin et al., 2010).

3.3 L'impact de l'alimentation sur le microbiote de la personne âgée

Des modifications du microbiote avec l'âge ont été décrites dans la littérature (Claesson et al., 2011 ; Odamaki et al., 2016), avec une plus grande variation interindividuelle, associée à une diminution de la biodiversité et de la stabilité. Ces facteurs sont typiques des changements physiologiques liés à l'âge, le choix alimentaire et la malnutrition, l'état de santé général (déclin des fonctions immunitaires normales), le mode de vie (communauté, hospitalisé ou en établissement de long séjour) et l'usage de nombreux médicaments dont des antibiotiques (Claesson et al., 2012). Une faible diversité du microbiote est associée à l'accroissement de la fragilité chez les personnes âgées. Dans les études publiées à ce jour, malgré qu'un changement taxonomique au niveau du phylum et/ou fonctionnel soit identifié chez les personnes âgées (>65 ans) comparé à des sujets plus jeunes, on note des discordances importantes en fonction du lieu de résidence, des habitudes alimentaires, des modes de vie et de l'environnement des sujets étudiés. Ces modifications peuvent néanmoins être associées, voir expliquées, par la malnutrition avec entre autre une consommation faible de fibres liée à des altérations du goût, de l'odorat, de la déglutition et/ou de la mastication. L'évolution du profil du microbiote chez la personne âgée est un facteur de risque d'évolution vers diverses pathologies dues à une certaine détérioration des fonctions du microbiote, de la fonction de barrière du microbiote et une sensibilité accrue aux infections par des bactéries pathogènes.

Conclusion

Les microbiomes humains partagent un noyau métagénomique commun mais différent par les gènes, espèces, stratifiés par les enterotypes (écologie) et la richesse en gènes. La richesse en gène est un marqueur de santé notamment dans les maladies chroniques dont l'incidence augmente depuis les années 50. Le microbiote humain est stable et résilient tout au long de la vie, mais connaît des changements caractéristiques en début et fin de vie. Le microbiote est un modulateur des réponses à des actifs de promotion de la santé et la nutrition est un levier des approches personnalisées dans la prévention et en clinique.

Références bibliographiques

- Abu-Shanab A., Quigley E.M.M., 2010. The Role of the Gut Microbiota in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 7(12): 691–701. <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrgastro.2010.172>.
- Arboleya S., et al., 2012. Deep 16S RRNA Metagenomics and Quantitative PCR Analyses of the Premature Infant Fecal Microbiota. *Anaerobe* 18(3): 378–80.
- Bach J.-F., 2002. The Effect of Susceptibility to Autoimmune and Allergic Diseases. *New England journal of medicine* 347(12): 911–20. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra020100>.
- Bäckhed F., et al., 2004. The Gut Microbiota as an Environmental Factor That Regulates Fat Storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101(44): 15718–23.
- Bäckhed F., et al., 2015. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host and Microbe* 17(5): 690–703.
- Blaser M.J., 2016. Antibiotic Use and Its Consequences for the Normal Microbiome. *Science* 352(6285): 544–45.
- Brusca S.B., Abramson S.B., Scher J.U., 2014. Microbiome and Mucosal Inflammation as Extra-Articular Triggers for Rheumatoid Arthritis and Autoimmunity. *Current Opinion in Rheumatology* 26(1): 101–7.
- Buffie C.G., Pamer E.G., 2013. Microbiota-Mediated Colonization Resistance against Intestinal Pathogens. *Nature Reviews Immunology* 13(11): 790–801.
- Carding S., et al., 2015. Dysbiosis of the Gut Microbiota in Disease. *Microbial Ecology in Health & Disease* 26(0). <http://www.microbecolhealthdis.net/index.php/mehd/article/view/26191>.
- Cash W.J., et al., 2010. Current Concepts in the Assessment and Treatment of Hepatic Encephalopathy. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 103(1): 9–16.
- Claesson M.J., et al., 2011. Composition, Variability, and Temporal Stability of the Intestinal Microbiota of the Elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108(Supplement_1): 4586–91. <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1000097107>.
- Claesson M.J. et al., 2012. Gut Microbiota Composition Correlates with Diet and Health in the Elderly. *Nature* 488(7410): 178–84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22797518>.
- Clarke S.F., et al., 2014. Exercise and Associated Dietary Extremes Impact on Gut Microbial Diversity. *Gut* 63(12): 1913–20.
- Claus S.P., et al., 2011. Colonization-Induced Host-Gut Microbial Metabolic Interaction. *mBio* 2(2).
- Collado M.C., et al., 2012. Microbial Ecology and Host-Microbiota Interactions during Early Life Stages. *Gut Microbes* 3(4).
- Costea P.I., et al., 2017. Towards Standards for Human Fecal Sample Processing in Metagenomic Studies. *Nature Biotechnology* 35(11): 1069–76.
- Dominguez-Bello M.G., et al., 2010. Delivery Mode Shapes the Acquisition and Structure of the Initial Microbiota across Multiple Body Habitats in Newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107(26): 11971–75. <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1002601107>.
- Doré J., Blottière H., 2015. The Influence of Diet on the Gut Microbiota and Its Consequences for Health. *Current Opinion in Biotechnology* 32: 195–99.
- Ehrlich S.D., 2016. Le Microbiote Intestinal Humain Influe Sur La Santé et La Maladie. *Comptes Rendus - Biologies* 339(7–8): 319–23.
- Faith J.J., et al., 2013. The Long-Term Stability of the Human Gut Microbiota. *Science* 341(6141): 1237439–1237439. <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1237439>.
- Fallani M., et al., 2010. Intestinal Microbiota of 6-Week-Old Infants across Europe: Geographic Influence beyond Delivery Mode, Breast-Feeding, and Antibiotics. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 51(1): 77–84.
- De Filippo C., et al., 2010. Impact of Diet in Shaping Gut Microbiota Revealed by a Comparative Study in Children from Europe and Rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107(33): 14691–96.

- Gagnon M., Kheadr E.E., Le Blay G., Fliss I., 2004. In Vitro Inhibition of Escherichia Coli O157:H7 by Bifidobacterial Strains of Human Origin. *International Journal of Food Microbiology* 92(1): 69–78.
- Großkopf T., Soyer O.S., 2014. Synthetic Microbial Communities. *Current Opinion in Microbiology* 18(1): 72–77.
- Guaraldi F., Guglielmo S., 2012. Effect of Breast and Formula Feeding on Gut Microbiota Shaping in Newborns. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2.
- Hanage W.P., 2014. Microbiology: Microbiome Science Needs a Healthy Dose of Scepticism. *Nature* 512(7514): 247–48.
- Hsiao E.Y., et al., 2013. Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders. *Cell* 155(7): 1451–63.
- Ivanov I.I., et al., 2009. Induction of Intestinal Th17 Cells by Segmented Filamentous Bacteria. *Cell* 139(3): 485–98.
- Jakobsson H.E., et al., 2014. Decreased Gut Microbiota Diversity, Delayed Bacteroidetes Colonisation and Reduced Th1 Responses in Infants Delivered by Caesarean Section. *Gut* 63(4): 559–66.
- Ji Y., et al., 2014. Diet-Induced Alterations in Gut Microflora Contribute to Lethal Pulmonary Damage in TLR2/TLR4-Deficient Mice. *Cell Reports* 8(1): 137–49.
- Jost T., Lacroix C., Braegger C., Chassard C., 2015. Impact of Human Milk Bacteria and Oligosaccharides on Neonatal Gut Microbiota Establishment and Gut Health. *Nutrition Reviews* 73(7): 426–37.
- Kamada N., et al., 2012. Regulated Virulence Controls the Ability of a Pathogen to Compete with the Gut Microbiota. *Science* 336(6086): 1325–29.
- Kamada N., Chen G.Y., Inohara N., Núñez G., 2013. Control of Pathogens and Pathobionts by the Gut Microbiota. *Nature Immunology* 14(7): 685–90.
- Kinnebrew M.A., et al., 2010. Bacterial Flagellin Stimulates Toll-Like Receptor 5–Dependent Defense against Vancomycin-Resistant *Enterococcus* Infection. *The Journal of Infectious Diseases* 201(4): 534–43. <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/650203>.
- Koenig J.E., et al., 2011. Succession of Microbial Consortia in the Developing Infant Gut Microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108(Supplement_1): 4578–85. <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1000081107>.
- Koeth R.A., et al., 2013. Intestinal Microbiota Metabolism of L-Carnitine, a Nutrient in Red Meat, Promotes Atherosclerosis. *Nature Medicine* 19(5): 576–85.
- Korpela K., et al., 2018. Selective Maternal Seeding and Environment Shape the Human Gut Microbiome. *Genome research* 28(4): 561–68.
- Laukens D., et al., 2015. Heterogeneity of the Gut Microbiome in Mice: Guidelines for Optimizing Experimental Design. *FEMS Microbiology Reviews* 40(1): 117–32.
- Levy M., Kolodziejczyk A.A., Thaïss C.A., Elinav E., 2017. Dysbiosis and the Immune System. *Nature Reviews Immunology* 17(4): 219–32.
- Marteau P., Doré J., 2017. Le microbiote intestinal: un organe à part entière. Éd John Libbey Eurotext
- Morgan X.C., et al., 2012. Dysfunction of the Intestinal Microbiome in Inflammatory Bowel Disease and Treatment. *Genome Biology* 13(9): R79.
- Nielsen H.B., et al., 2014. Identification and Assembly of Genomes and Genetic Elements in Complex Metagenomic Samples without Using Reference Genomes. *Nature Biotechnology* 32(8): 822–28.
- O’Hara A.M., Shanahan F., 2006. The Gut Flora as a Forgotten Organ. *EMBO Reports* 7(7): 688–93.
- Odamaki T., et al., 2016. Age-Related Changes in Gut Microbiota Composition from Newborn to Centenarian: A Cross-Sectional Study. *BMC Microbiology* 16(1).
- Oozeer R., et al., 2013. Intestinal Microbiology in Early Life: Specific Prebiotics Can Have Similar Functionalities as Human-Milk Oligosaccharides. *American Journal of Clinical Nutrition* 98(2).
- Qin J., et al., 2010. A Human Gut Microbial Gene Catalogue Established by Metagenomic Sequencing. *Nature* 464(7285): 59–65.
- Qin J., et al., 2012. A Metagenome-Wide Association Study of Gut Microbiota in Type 2 Diabetes.

Nature 490(7418): 55–60. <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature11450>.

Quigley E.M.M., 2017. Gut Microbiome as a Clinical Tool in Gastrointestinal Disease Management: Are We There Yet? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 14: 315. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2017.29>.

Rakoff-Nahoum S., et al., 2004. Recognition of Commensal Microflora by Toll-like Receptors Is Required for Intestinal Homeostasis. *Cell* 118(2): 229–41.

Rea M.C., et al., 2011. Effect of Broad- and Narrow-Spectrum Antimicrobials on *Clostridium Difficile* and Microbial Diversity in a Model of the Distal Colon. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108(Supplement_1): 4639–44. <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1001224107>.

Reinhardt C., et al., 2012. Tissue Factor and PAR1 Promote Microbiota-Induced Intestinal Vascular Remodelling. *Nature* 483(7391): 627–31.

Rooks M.G., et al., 2014. Gut Microbiome Composition and Function in Experimental Colitis during Active Disease and Treatment-Induced Remission. *The ISME Journal* 8(7): 1403–17. <http://www.nature.com/doi/10.1038/ismej.2014.3>.

Rothschild D., et al., 2018. Environment Dominates over Host Genetics in Shaping Human Gut Microbiota. *Nature* 555(7695): 210–15.

Sender R., Fuchs S., Milo R., 2016. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell* 164(3): 337–40.

Sjögren K., et al., 2012. The Gut Microbiota Regulates Bone Mass in Mice. *Journal of Bone and Mineral Research* 27(6): 1357–67.

Sokol H., et al., 2008. *Faecalibacterium Prausnitzii* Is an Anti-Inflammatory Commensal Bacterium Identified by Gut Microbiota Analysis of Crohn Disease Patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105(43): 16731–36. <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0804812105>.

Sonnenberg G.F., Artis D., 2012. Innate Lymphoid Cell Interactions with Microbiota: Implications for Intestinal Health and Disease. *Immunity* 37(4): 601–10.

Sonnenburg J.L., Chen C.T.L., Gordon J.I., 2006. Genomic and Metabolic Studies of the Impact of Probiotics on a Model Gut Symbiont and Host. *PLoS Biology* 4(12): 2213–26.

Tanaka S., et al., 2009. Influence of Antibiotic Exposure in the Early Postnatal Period on the Development of Intestinal Microbiota. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 56(1): 80–87.

Thaiss C.A., Christoph A., et al., 2016. Persistent Microbiome Alterations Modulate the Rate of Post-Dieting Weight Regain. *Nature* 540(7634): 544–51.

Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I., 2006. An Obesity-Associated Gut Microbiome with Increased Capacity for Energy Harvest. *Nature* 444(7122): 1027–31.

Wen L., et al., 2008. Innate Immunity and Intestinal Microbiota in the Development of Type 1 Diabetes. *Nature* 455(7216): 1109–13.

Yatsunenko T., et al., 2012. Human Gut Microbiome Viewed across Age and Geography. *Nature* 486(7402): 222–27.

Zackular J.P., Rogers M.A., Ruffin M.T., Schloss P.D., 2014. The Human Gut Microbiome as a Screening Tool for Colorectal Cancer. *Cancer Prevention Research: 1940-6207.CAPR-14-0129*

Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY-NC-ND 3.0).



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue « Innovations Agronomiques », la date de sa publication, et son URL ou DOI).