

Le microbiote intestinal: une composante santé qui évolue avec l'âge

Cherbuy C. ¹, Thomas M. ¹, Langella P. ¹

¹ Equipe Probiôte, MICALIS, INRA, Domaine de Vilvert, 78352 Jouy-en-Josas Cedex

Correspondance : claire.cherbuy@jouy.inra.fr

Résumé

En quelques années l'étude du microbiote intestinal et de son incidence sur la santé humaine est devenue un domaine de recherche majeur. Cette vaste communauté microbienne, hébergée dans l'intestin, exerce de nombreuses fonctions biologiques et métaboliques et confère de nombreux avantages à l'hôte. Ces dernières années, des déséquilibres entre différentes populations bactériennes intestinales, ou dysbioses, ont été décrits dans diverses pathologies et désordres métaboliques chez l'homme, soulignant l'importance du microbiote intestinal vis-à-vis de la santé humaine. Plusieurs études constatent que la composition du microbiote intestinal est modifiée au cours du vieillissement. Très récemment il a été montré que ces changements du microbiote intestinal corrèlent avec plusieurs marqueurs « santé ». Ces données suggèrent que la manipulation du microbiote intestinal *via* l'alimentation puisse constituer une piste intéressante pour préserver la santé des sujets âgés.

Mots clé : Microbiote, intestin, santé, vieillissement.

Abstract: The intestinal microbiota: a factor involved in health that changes with aging.

In recent years the study of the intestinal microbiota and its impact on human health has become a major area of research. This vast microbial community, housed in the intestine, has many biological and metabolic functions and provides many benefits to the host. In recent years, imbalances between different intestinal bacterial populations, or dysbiosis, have been described in various diseases and metabolic disorders in humans, highlighting the importance of the intestinal microbiota on human health. Several studies have found that the composition of the intestinal microbiota is altered during ageing. Very recently it has been shown that these changes correlate with several "health" markers making attractive the ability to manipulate the intestinal microbiota to preserve the health of elderly.

Keywords: Microbiota, gut, health, aging.

Le tube digestif abrite une communauté complexe de micro-organismes appelée microbiote qui va résider à la surface des muqueuses intestinales tout au long de la vie. C'est dans les parties basses du tractus gastro-intestinal, l'iléon mais surtout le côlon, que ce microbiote est le plus dense, le nombre de micro-organismes qui le compose excédant largement celui des cellules de l'hôte. Ce large consortium microbien comprend des champignons, des archées, des virus mais ce sont les bactéries qui dominent, présentant une densité qui peut atteindre 100 milliards de cellules bactériennes dans le côlon.

1. Comment les apports technologiques ont-ils permis une meilleure compréhension du microbiote intestinal ?

Un des principaux moteurs ayant permis une meilleure compréhension du microbiote intestinal a été le développement d'outils moléculaires indépendants des techniques de culture. En effet une grande partie du microbiote intestinal échappe aux techniques de culture actuelles, en grande partie parce qu'il

est majoritairement composé de bactéries anaérobies strictes, voire de bactéries extrêmement sensibles à l'oxygène. Ainsi l'application généralisée d'approches génétiques et génomiques, telle que l'analyse du gène codant l'ARNr 16S¹ ou de l'ensemble des gènes codés par le microbiote (microbiome), a révélé une diversité que les méthodes traditionnelles de culture n'avaient pas appréhendée. Ces méthodes d'investigation se sont ensuite incrémentées avec l'avènement des approches de transcriptomique, protéomique, métabolomique permettant d'explorer le microbiote de son potentiel génique à son impact métabolique chez l'hôte. L'INRA a fortement contribué à une meilleure définition du microbiote puisque le premier décryptage de l'ensemble des génomes bactériens trouvés dans notre organisme a été réalisé par le consortium MetaHit, projet européen coordonné par l'Institut. 3 millions de gènes, soit 100 fois plus que le nombre de gènes dans le génome humain, ont été identifiés (Qin *et al.*, 2010).

C'est donc à la lumière de ces données que l'on a réellement saisi la diversité et la richesse des fonctions portées par le microbiote. Ainsi la perception même de notre physiologie a changé et il est maintenant généralement admis qu'une compréhension complète de la biologie humaine ne peut plus se limiter à la simple considération de notre propre physiologie mais doit intégrer cette composante microbienne (Neish, 2009).

2. Comment le microbiote impacte-t-il la physiologie de l'hôte ?

L'être humain et son microbiote intestinal sont associés depuis des millions d'années. Cette longue co-évolution a conduit à la sélection de relations symbiotiques à travers lesquelles le microbiote contribue à de nombreux processus physiologiques chez l'hôte (Hooper et Macpherson, 2010). En retour l'hôte fournit une niche écologique, riche en éléments nutritifs dans laquelle les bactéries vont pouvoir persister et prospérer. En recrutant une communauté diversifiée de bactéries, les mammifères acquièrent des activités biochimiques et métaboliques permettant la dégradation d'une grande variété de polysaccharides végétaux et autres substances alimentaires. Au-delà de ces bienfaits métaboliques permettant une meilleure efficacité digestive, le microbiote intestinal porte également des activités de synthèse, en particulier celles de vitamines (Qin *et al.*, 2010). Enfin, le microbiote intestinal exerce un droit de «premier occupant» auprès des niches écologiques et peut produire la sécrétion de substances bactéricides limitant ainsi l'invasion par des bactéries pathogènes (Neish, 2009).

Cette coexistence qui doit être « pacifique » représente un défi majeur pour le système immunitaire intestinal de l'hôte puisqu'il est adapté pour protéger l'hôte contre les micro-organismes pathogènes tout en favorisant les communautés microbiennes commensales (Hooper et Macpherson, 2010). Ainsi l'architecture biologique particulière de la muqueuse gastro-intestinale lui permet de distinguer entre les agents pathogènes nuisibles et micro-organismes symbiotiques, générant une forte réponse inflammatoire vers les premiers et restant tolérante aux derniers.

3. Quelle est la composition du microbiote intestinal ?

Le microbiote intestinal est dominé par deux phyla bactériens, les Firmicutes et les Bacteroidetes, qui constituent près de 90 % de la population totale, les Firmicutes étant plus abondants que les Bacteroidetes (Qin *et al.*, 2010). Les autres phyla bactériens présents dans l'intestin humain sont les Actinobacteria, les Proteobacteria, les Verrucomicrobia, les Fusobacteria, les Cyanobacteria, les Spirochaetes. Le phylum des Firmicutes est majoritairement composé de bactéries appartenant aux Clostridia du groupe XIVa et du groupe IV tel que par exemple *Ruminococcus* et *Faecalibacterium*

¹ Le gène codant l'ARNr 16S présente des régions conservées, variables ou hypervariables permettant l'identification des bactéries du groupe à l'espèce bactérienne.

prausnitzii. Le phylum des Bacteroidetes est, quant à lui, représenté par plusieurs espèces de Bacteroides, y compris *B. thetaiotaomicron*, *B. fragilis*, *B. ovatus*, et *B. caccae*. Le phylum des Actinobacteria comprend les Bifidobactéries. Chez l'adulte, le microbiote intestinal est dominé par des espèces bactériennes anaérobies strictes voir d'espèces extrêmement sensibles à l'oxygène. Cependant des bactéries anaérobies facultatives comme des Enterobacteries sont trouvées mais en nombre relativement faible dans le microbiote adulte. L'écosystème intestinal d'un adulte sain est généralement composé de 1000 espèces moléculaires dont on estime que 60-70% restent incultivées à ce jour (Qin *et al.*, 2010). Cette structure de la communauté bactérienne est établie approximativement vers l'âge de 2 – 3 ans et elle reste stable tout au long de la vie adulte. Elle évolue ensuite avec le vieillissement. Une représentation schématique de la composition du microbiote intestinal est donnée en Figure 1.

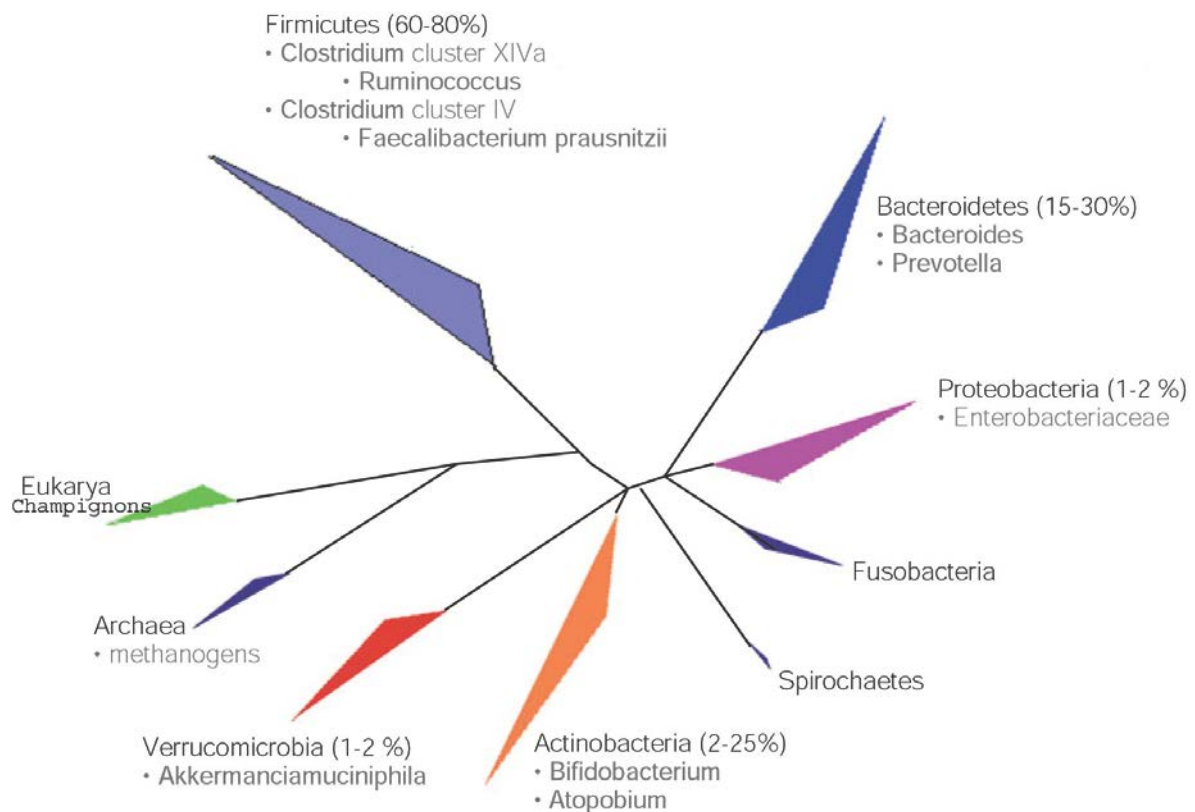


Figure 1 : Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des bactéries résidant dans le côlon montrant l'abondance relative des phyla majoritaires du microbiote intestinal humain. Entre parenthèse, la proportion des différents phyla dans le microbiote intestinal total est précisée. Les groupes, genres et espèces bactériennes qui peuvent être importants pour la santé humaine sont indiqués (Figure issue de Cheng *et al.*, 2013).

4. Des modifications de la composition du microbiote intestinal sont associées à des pathologies ou des désordres métaboliques

En dépit de la nature symbiotique de la relation hôte-microbiote, la forte charge microbienne sur la muqueuse intestinale représente sans aucun doute une menace persistante pour l'hôte. Pour faire face à ce risque, le système immunitaire gastro-intestinal a été forgé pour tolérer le microbiote intestinal en limitant les réactions inflammatoires (Hooper et Macpherson, 2010). Cependant, les modifications majeures de la structure du microbiote intestinal, telles que des modifications au niveau de l'ordre ou du

phylum bactérien affectent la fonctionnalité du microbiote. De cette dysbiose peut résulter une réponse immunitaire inappropriée de l'hôte. Ainsi il est maintenant suggéré que des pathologies liées à des troubles de l'immunité, ou des désordres métaboliques peuvent être déclenchés, ou tout du moins aggravés, par les bactéries que nous hébergeons. Ainsi, au cours des dernières années, plus de 25 pathologies ou troubles fonctionnels ont été associés de façon plus ou moins convaincante avec des modifications du microbiote intestinal. Le Tableau 1 résume les dix pathologies pour lesquelles il existe des preuves solides d'interactions microbiote–pathologies (Tableau issu de De Vos et De Vos, 2012).

D'autres situations pathologiques ont été associées à des déséquilibres du microbiote intestinal mais ces associations apparaissent plus anecdotiques ou pas encore suffisamment appuyées par des études. Ainsi des modifications du microbiote ont aussi été proposées dans la maladie d'Alzheimer, l'athérosclérose, le syndrome de fatigue chronique, la colique infantile, les maladies cardio-vasculaires, la dépression et l'anxiété, la fragilité, la sclérose en plaque, la maladie de Parkinson, la polyarthrite rhumatoïde.

Tableau 1 : Pathologies ou troubles fonctionnels associés à des dysbioses du microbiote intestinal.

Pathologies	Observations les plus pertinentes et corrélations potentielles
Maladie de Crohn	Diminution de la diversité du microbiote Réduction de <i>F. prausnitzii</i>
Rectocolite hémorragique	Diminution de la diversité du microbiote Réduction de <i>A. muciniphila</i>
Syndrome de l'intestin irritable	Augmentation de <i>Dorea</i> et de <i>Ruminococcus</i>
Infection à <i>Clostridium difficile</i>	Forte diminution de la diversité du microbiote Présence de <i>C. difficile</i>
Cancer colorectal	Variation des <i>Bacteroides</i> Augmentation des Fusobacteria
Allergie / Atopie	Diversité altérée Signatures microbiennes spécifiques
Maladie cœliaque	Composition altérée particulièrement dans l'intestin grêle
Diabète de type 1	Signature microbienne particulière
Diabète de type 2	Signature microbienne particulière
Obésité	Rapport <i>Bacteroidetes/Firmicutes</i> spécifique

5. Le microbiote intestinal chez les personnes âgées

Les changements physiologiques liés à l'âge, la modification du mode de vie, le comportement nutritionnel, les fonctionnalités déclinantes du système immunitaire, les traitements médicamenteux affectent inévitablement l'écosystème intestinal au cours du vieillissement. Cependant malgré la proportion croissante de personnes âgées et l'allongement de la durée de la vie, les études portant sur les changements du microbiote intestinal durant le processus de vieillissement et leurs conséquences possibles sur l'état de santé sont encore limitées. En 2007, le consortium Irlandais ELDERMET

(ELDERly subjects METa genomics analysis)² s'est mis en place pour étudier le rôle du microbiote intestinal chez des sujets âgés. Ce programme est conduit par Paul O'Toole de l'Université de Cork et a bénéficié d'un financement de cinq millions d'euros par le gouvernement irlandais sur cinq ans. Les études ont porté sur plus d'une centaine de sujets, en utilisant des techniques moléculaires "haut de gamme" pour l'analyse du microbiote intestinal. Il s'agit de la plus grande étude du microbiote intestinal des personnes âgées disponible à ce jour.

La caractérisation du microbiote intestinal au cours du vieillissement est une tâche difficile. La variabilité interindividuelle est extrêmement importante chez les personnes âgées et est supérieure à celle observée chez des adultes plus jeunes (Claesson *et al.*, 2010). Par ailleurs il semble exister des différences frappantes liées au pays, même au sein de pays ayant le même niveau de vie ce qui suggère que les différentes habitudes alimentaires et les modes de vie impactent fortement le microbiote intestinal sur le long terme (Mueller *et al.*, 2006). De plus les tranches d'âge des personnes âgées étudiées sont plus ou moins larges en fonction des études. Ainsi certaines études portent sur des cohortes de sujets dont l'âge s'étale sur 30 ou 40 ans (Claesson *et al.*, 2010). Le seuil définissant les personnes âgées varie aussi en fonction des études, certaines débutant à 60 (Mueller *et al.*, 2006) ou 70 ans (Mariat *et al.*, 2009). Enfin les personnes âgées sont des groupes très hétérogènes en termes de santé, de lieu de vie, de traitements médicamenteux. Ainsi il apparaît essentiel de stratifier les populations de personnes âgées en fonction de leur âge ou de leur mode de vie comme l'on fait les études récentes en séparant les sujets âgés par tranche d'âge (Biagi *et al.*, 2010) ou de leur lieu de résidence (Claesson *et al.*, 2010). Cela souligne également l'importance de caractériser soigneusement plusieurs paramètres de santé des sujets impliqués dans les études.

6. Modifications liées à l'âge du microbiote dominant

Chez les personnes âgées plusieurs études ont rapporté une diminution des Clostridia du groupe XIVa qui est l'un des deux groupes majoritaires appartenant au phyla des Firmicutes. Cela a été décrit au Japon sur des personnes âgées de 74 à 94 ans (Hayashi *et al.*, 2003), sur des italiens âgés de plus de 60 ans (Mueller *et al.*, 2006) ou sur des Finlandais âgés de plus de 70 ans (Makivuokko *et al.*, 2010). Biagi *et al.*, (2010) ont rapporté les mêmes modifications chez des italiens centenaires. Cependant, cette réduction n'a pas été montrée chez des personnes âgées habitant en Allemagne (Mueller *et al.*, 2006) La proportion des Clostridia du groupe IV, autre groupe majeur des Firmicutes, est soit augmentée, soit diminuée, ou inaltérée en fonction des études (Zwielehner *et al.*, 2009 ; Biagi *et al.*, 2010 ; Claesson *et al.*, 2010). Plusieurs études ont constaté une réduction chez les personnes âgées de *F. prausnitzii*, qui appartient aux Clostridia du groupe IV et qui est une bactérie très étudiée car elle serait associée à des effets bénéfiques pour la santé (Miquel *et al.*, 2013). Cette diminution a été décrite sur une population d'italien (Mueller *et al.*, 2006), en particulier sur des centenaires (Biagi *et al.*, 2010). En revanche cette diminution de *F. prausnitzii* n'a pas été retrouvée sur les sujets français, allemand ou suédois recrutés dans l'étude de Mueller *et al.* (2006). Plus récemment, une étude menée dans le cadre du projet ELDERMET a mis en évidence une variabilité interindividuelle impressionnante de *Faecalibacterium* chez les personnes âgées étudiées puisque le pourcentage de *Faecalibacterium* peut varier de 16 % à moins de 1 à 2 % chez certains individus (Claesson *et al.*, 2010).

Les données concernant l'effet du vieillissement sur le phylum des Bacteroidetes sont aussi controversées. Une diminution des Bacteroidetes a été montrée chez des italiens de plus de 60 ans (Mueller *et al.*, 2006) ou des sujets âgés d'Europe du Nord (Rajilic-Stojanovic *et al.*, 2009). Au contraire plusieurs études portant sur des personnes âgées d'origine allemande, autrichienne ou finlandaise ont décrit une augmentation des Bacteroidetes dans ces populations (Mueller *et al.*, 2006 ; Zwielehner *et*

² Site Internet du programme ELDERMET: <http://www/eldermet.ucc.ie>

al., 2009 ; Makivuokko *et al.*, 2010). Les Bacteroidetes et les Firmicutes étant les phyla dominants dans l'intestin, le rapport entre ces deux groupes de bactéries est souvent considéré comme un paramètre informant sur l'état général du microbiote intestinal. Dans ce contexte, il a été rapporté que le rapport Firmicutes/Bacteroidetes était inférieur chez les personnes âgées par rapport à de jeunes adultes (Mariat *et al.*, 2009). Au contraire l'étude de Biagi *et al.* (2010) n'a pas trouvé de différences significatives concernant les rapports Firmicutes/Bacteroidetes entre centenaires, adultes jeunes ou plus âgés (Biagi *et al.*, 2010).

7. Modifications liées à l'âge du microbiote sous dominant

De manière consensuelle, les études indiquent une augmentation des bactéries anaérobies facultatives, telles que les entérobactéries, les entérocoques, et les streptocoques au cours du vieillissement (Woodmansey *et al.*, 2004 ; Mueller *et al.*, 2006 ; Makivuokko *et al.*, 2010 ; Mariat *et al.*, 2009 ; Rajilic-Stojanovic *et al.*, 2009). En revanche les données sur les Bifidobactéries restent controversées. En effet, certaines études ont rapporté que la population de Bifidobactéries diminue avec l'âge (Hopkins *et al.*, 2001 ; Woodmansey *et al.*, 2004 ; Mueller *et al.*, 2006), mais certaines études récentes ne semblent pas confirmer cette réduction (Rajilic-Stojanovic *et al.*, 2009): L'étude de Biagi *et al.* (2010) décrit une diminution significative de la population de Bifidobactéries uniquement chez des centenaires.

L'ensemble des modifications du microbiote intestinal lié au processus de vieillissement peut aussi être amplifié par la prise en charge ou les traitements des personnes âgées. Ainsi, les traitements antibiotiques ou médicamenteux, une hospitalisation et ou une infection par *Clostridium difficile*, par exemple, sont connus pour favoriser une augmentation des Entérobactéries, une diminution des Bifidobactéries ou des Clostridia du groupe XIVa ou de *F. prausnitzii* (Hopkins *et al.*, 2001; Bartosch *et al.*, 2004 ; Woodmansey *et al.*, 2004 ; van Tongeren *et al.*, 2005 ; Tiihonen *et al.*, 2008 ; Zwieler *et al.*, 2009).

8. Peut-on définir un âge seuil au-delà duquel le microbiote est affecté ?

L'âge seuil à partir duquel le microbiote intestinal commence à être touché par le processus de vieillissement reste difficile à définir. Dans ce sens, afin d'obtenir une meilleure résolution de l'effet de l'âge sur le microbiote, Biagi *et al.* (2010) ont réalisé une étude sur trois populations d'italiens séparées en gammes d'âge étroites: des adultes jeunes (âgés de 25-40 ans), des personnes âgées (de 63-76 ans) et des centenaires (âgés de 99 à 104 ans) ont été recrutés. Cette étude a souligné que le microbiote fécal des adultes jeunes et celui des personnes âgés de 63-76 ans étaient relativement similaires et que seul le microbiote intestinal provenant de personnes centenaires se démarquait nettement. Cette étude met en avant que les modifications de la composition du microbiote intestinal au cours du vieillissement se mettent en place de manière progressive et sur le long terme. Elle souligne aussi que, dans un premier temps, l'écosystème intestinal peut résister aux changements physiologiques et comportementaux qui accompagnent le processus de vieillissement.

Dans ce contexte il serait particulièrement intéressant de mettre en place des études longitudinales pour mieux connaître l'évolution sur le long terme de la composition du microbiote intestinal chez les sujets âgés.

9. Microbiote intestinal et santé chez les personnes âgées

Le microbiote intestinal vit à proximité de la surface de la muqueuse de l'intestin. Cette forte charge microbienne sur la seule couche de cellules épithéliales représente sans aucun doute une menace persistante de l'invasion microbienne. Pour faire face à ce risque, le système immunitaire a évolué pour préserver la nature symbiotique de cette interaction (Hooper et Macpherson, 2010).

Chez les personnes âgées, la fonctionnalité du système immunitaire décline à la suite d'un processus connu sous le nom d'« immuno-sénescence » (Shanley *et al.*, 2009). Par ailleurs l'ensemble du vieillissement de l'organisme est également caractérisé par un état inflammatoire chronique de bas grade, appelé « inflamm-aging » (Franceschi, 2007 ; Franceschi *et al.*, 2007). Ainsi à la lumière des données accumulées ces dernières années il est légitime de s'interroger sur le rôle du microbiote intestinal dans ce processus. Certaines études suggèrent qu'une réponse immunitaire anormale envers certains membres du microbiote intestinal puisse être à l'origine ou aggraver le phénomène d'« inflamm-aging ». Cela pourrait impliquer une réduction de la tolérance mucosale au microbiote commensal ou des changements même au sein de la communauté bactérienne (Guigoz *et al.*, 2008). Il est également possible que l'excrétion bactérienne réduite, en raison du ralentissement du transit intestinal ou de la constipation, puisse conduire à une charge bactérienne excessive qu'il devient difficile de contrôler pour l'organisme. Il a aussi été proposé que l'augmentation des entérobactéries au cours du vieillissement puisse entraîner une augmentation d'endotoxines, à laquelle l'hôte, déjà affaibli, répond par stimulation accrue de la réponse inflammatoire (Schiffirin *et al.*, 2009).

Par ailleurs plusieurs études ont noté des corrélations entre modifications du microbiote intestinal et modifications de marqueurs inflammatoires. Ainsi Ouwehand *et al.*, (2008) ont corrélé le niveau de Bifidobactéries dans le microbiote intestinal des sujets âgés à celui de taux sériques de cytokines pro- ou anti-inflammatoires (TNF- α et interleukine-10). Récemment, Biagi *et al.*, (2010) ont constaté que l'augmentation des entérobactéries semblait être corrélée positivement à une augmentation de signaux pro-inflammatoires (Biagi *et al.*, 2010). Dans une autre étude le nombre d'Entérobactéries était plus abondante lorsque les personnes âgées présentaient un indice de fragilité important; l'indice de fragilité ayant été évalué sur la base d'un questionnaire « référence » tenant compte de la capacité de la personne à se mouvoir et de facteurs psychosociaux (van Tongeren *et al.*, 2005).

Bien que cela soit parfois controversé, il est fréquemment rapporté que *F. prausnitzii* diminue en particulier chez les personnes extrêmement âgées (Biagi *et al.*, 2010), fragiles, hospitalisées, ou traitées aux antibiotiques ou aux anti-inflammatoires (Bartosch *et al.*, 2004 ; van Tongeren *et al.*, 2005 ; Tiihonen *et al.*, 2008 ; Zwieler *et al.*, 2009). Par ailleurs, l'étude de Claesson *et al.* (2010) met en évidence chez les sujets âgés une forte variabilité interindividuelle de *Faecalibacterium* qui peut varier de 16 % à moins de 1 à 2 % chez certains individus. Il a été montré que *F. prausnitzii* possède des effets anti-inflammatoires (Sokol *et al.*, 2008) et plusieurs études suggèrent que l'abondance relative de *F. prausnitzii* peut servir d'indicateur ou de biomarqueur de la santé intestinale (Miquel *et al.*, 2013).

De manière plus globale, les données de l'étude ELDERMET ont révélé que la composition du microbiote intestinal chez les sujets âgés est corrélée à leur lieu de résidence (à domicile, hospitalisés ou en maison médicalisée en court ou long séjour) et à leur alimentation (Claesson *et al.*, 2012). Ainsi les personnes en maison médicalisée « long séjour » ont une alimentation riche en graisse et pauvre en fibres alimentaires alors que les personnes résidant à domicile tendent à avoir un régime plus équilibré, riche en fibres alimentaires et pauvre en graisse. Cette étude montre que le microbiote intestinal est distinct entre ces deux populations de personnes âgées qui ont un régime différent. De manière intéressante, les différences de composition du microbiote intestinal corrélaient avec un certain nombre de marqueurs cliniques tels que la dépression gériatrique, la tension artérielle, ou le statut inflammatoire.

Ainsi ces données récentes suggèrent une relation entre microbiote intestinal, état de santé et régime alimentaire chez la personne âgée. Elles suggèrent que la modulation du microbiote par un ajustement de l'alimentation puisse être une piste intéressante pour promouvoir un vieillissement en bonne santé.

10. Peut-on améliorer la santé des personnes âgées à l'aide du microbiote intestinal ?

Améliorer le niveau de santé chez les personnes âgées et retarder les effets délétères liés au processus du vieillissement sont des défis majeurs dans les prochaines années. A la lumière des données accumulées récemment, et bien qu'il soit toujours difficile d'établir une relation de cause à effet entre dysbioses et survenue de situation pathologique chez l'homme, il apparaît maintenant évident que le microbiote intestinal est une des composantes clé de notre santé. L'ensemble des études portant sur l'analyse du microbiote intestinal au cours du vieillissement indique clairement que le microbiote intestinal évolue avec le grand âge sous l'influence de différents facteurs. Ainsi dans ce contexte la possibilité de manipuler le microbiote intestinal pour préserver la santé des sujets âgés apparaît une perspective séduisante et peut ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques ou préventives prometteuses. Le développement d'aliments fonctionnels conçus spécifiquement pour les personnes âgées pourrait aider à prévenir ou traiter le déclin fonctionnel du microbiote intestinal, et restaurer l'homéostasie entre microbiote et l'intestin. Ainsi les probiotiques³ ou les prébiotiques⁴ sont utilisés de longue date pour tenter de restaurer une balance normale de l'écosystème intestinal. Ces domaines font encore l'objet d'intenses recherches en particulier pour obtenir des probiotiques adaptés à notre écosystème intestinal permettant de mieux préserver la santé.

Références bibliographiques

- Bartosch S., Fite A., Macfarlane G.T., McMurdo M.E.T., 2004. Characterization of bacterial communities in feces from healthy elderly volunteers and hospitalized elderly patients by using real-time PCR and effects of antibiotic treatment on the fecal microbiota. *Appl Environ Microbiol* 70, 3575-3581.
- Biagi E., Nylund L., Candela M., Bucci L., Ostan R., Nikkila J., Monti D., Satokari R., Franceschi C., Brigidi P., de Vos W.M., 2010. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One* 5:e10667.
- Cheng J., Palva A.M., de Vos W.M., Satokari R., 2013. Contribution of the intestinal microbiota to human health: from birth to 100 years of age. *Curr Top Microbiol Immunol* 358, 323-346.
- Claesson M.J., Cusack S., O'Sullivan O., Greene-Diniz R., de Weerd H., Flannery E., Marchesi J.R., Falush D., Dinan T., Fitzgerald G., Stanton C., van Sinderen D., O'Connor M., Harnedy N., O'Connor K., Henry C., O'Mahony D., Fitzgerald A.P., Shanahan F., Twomey C., Hill C., Ross R.P., O'Toole P.W., 2010. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 4586-4591.
- Claesson M.J., Jeffery I.B., Conde S., Power S.E., O'Connor E.M., Cusack S., Harris H.M., Coakley M., Lakshminarayanan B., O'Sullivan O., Fitzgerald G.F., Deane J., O'Connor M., Harnedy N., O'Connor K., O'Mahony D., van Sinderen D., Wallace M., Brennan L., Stanton C., Marchesi J.R., Fitzgerald A.P., Shanahan F., Hill C., Ross R.P., O'Toole P.W., 2012. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 488, 178-84.
- De Vos W.M., De Vos E.A., 2012. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutr Rev* 70, S45-56.
- Franceschi C., 2007. Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? *Nutr Rev* 65, S173-6.

³ Les probiotiques sont définis comme des micro-organismes vivants qui fournissent un avantage pour la santé de l'hôte lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante (FAO/OMS, 2001).

⁴ Les prébiotiques sont habituellement des oligosaccharides, agissant comme substrats spécifiques pour stimuler la croissance de certaines populations endogènes de l'hôte potentiellement bénéfique comme par exemple les Bifidobactéries.

- Franceschi C., Capri M., Monti D., Giunta S., Olivieri F., Sevini F., Panourgia M.P., Invidia L., Celani L., Scurti M., Cevenini E., Castellani G.C., Salvioli S., 2007. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev* 128, 92-105.
- Guigoz Y., Dore J., Schiffrin E.J., 2008. The inflammatory status of old age can be nurtured from the intestinal environment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 11, 13-20.
- Hayashi H., Sakamoto M., Kitahara M., Benno Y., 2003. Molecular analysis of fecal microbiota in elderly individuals using 16S rDNA library and T-RFLP. *Microbiol Immunol* 47, 557-570.
- Hooper L.V., Macpherson A.J., 2010. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol* 10, 159-169.
- Hopkins M.J., Sharp R., Macfarlane G.T., 2001. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles. *Gut* 48, 198-205.
- Mariat D., Firmesse O., Levenez F., Guimarões V., Sokol H., Doré J., Corthier G., Furet J.P., 2009. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol* 9, 123-126.
- Makivuokko H., Tiihonen K., Tynkkynen S., Paulin L., Rautonen N., 2010. The effect of age and non-steroidal anti-inflammatory drugs on human intestinal microbiota composition. *Br J Nutr* 103, 227-234.
- Miquel S., Martin R., Rossi O., Bermudez-Humaran L.G., Chatel J.M., Sokol H., Thomas M., Wells J.M., Langella P., 2013. *Faecalibacterium prausnitzii* and human intestinal health. *Curr Opin Microbiol* 16, 255-261.
- Mueller S., Saunier K., Hanisch C., Norin E., Alm L., Midtvedt T., Cresci A., Silvi S., Orpianesi C., Verdenelli M.C., Clavel T., Koebnick C., Zunft H.J., Doré J., Blaut M., 2006. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study. *Appl Environ Microbiol* 72, 1027-1033.
- Neish A.S., 2009. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 136, 65-80.
- Ouwehand A.C., Bergsma N., Parhiala R., Lahtinen S., Gueimonde M., Finne-Soveri H., Strandberg T., Pitkala K., Salminen S., 2008. *Bifidobacterium* microbiota and parameters of immune function in elderly subjects. *FEMS Immunol Med Microbiol* 53, 18-25.
- Qin J., Li R., Raes J., *et al.* 2010. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464, 59-65.
- Rajilic-Stojanovic M., Heilig H.G., Molenaar D., Kajander K., Surakka A., Smidt H., de Vos W.M., 2009. Development and application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: analysis of universally conserved phylotypes in the abundant microbiota of young and elderly adults. *Environ Microbiol* 11, 1736-1751.
- Schiffrin E.J., Morley J.E., Donnet-Hughes A., Guigoz Y., 2009. The inflammatory status of the elderly: the intestinal contribution. *Mutat Res* 690, 50-56.
- Shanley D.P., Aw D., Manley N.R., Palmer D.B., 2009. An evolutionary perspective on the mechanisms of immunosenescence. *Trends Immunol* 30, 374-381.
- Sokol H., Pigneur B., Watterlot L., Lakhdari O., Bermudez-Humaran L.G., Gratadoux J.J., Blugeon S., Bridonneau C., Furet J.P., Corthier G., Grangette C., Vasquez N., Pochart P., Trugnan G., Thomas G., Blottière H.M., Doré J., Marteau P., Seksik P., Langella P., 2008. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 16731-16736.
- Tiihonen K., Tynkkynen S., Ouwehand A., Ahlroos T., Rautonen N., 2008. The effect of ageing with and without non-steroidal anti-inflammatory drugs on gastrointestinal microbiology and immunology. *Br J Nutr* 100, 130-137.
- vanTongeren S.P., Slaets J.P., Harmsen H.J., Welling G.W., 2005. Fecal microbiota composition and frailty. *Appl Environ Microbiol* 71, 6438-6442.

Woodmansey E.J., McMurdo M.E., Macfarlane G.T, Macfarlane S., 2004. Comparison of compositions and metabolic activities of fecal microbiotas in young adults and in antibiotic-treated and non-antibiotic-treated elderly subjects. *Appl Environ Microbiol* 70, 6113-6122.

Zwiehner J., Liszt K., Handschur M., Lassl C., Lapin A., Haslberger A.G., .2009. Combined PCR-DGGE fingerprinting and quantitative-PCR indicates shifts in fecal population sizes and diversity of *Bacteroides*, bifidobacteria and *Clostridium* cluster IV in institutionalized elderly. *Exp Gerontol* 44, 440-446.