

LE MICROBIOTE INTESTINAL

Téléchargé sur Probionov.com



probionov

Treat Different

SOMMAIRE

I- Flore intestinale.....	1
II- Le microbiote intestinal	2
2.1 - Evaluation de la diversité microbienne (espèces) contenue dans un échantillon : notion de OTU	2
2.2- Influence des régimes alimentaires sur les entérotypes.....	7
III- Conclusion.....	11

LE MICROBIOTE INTESTINAL

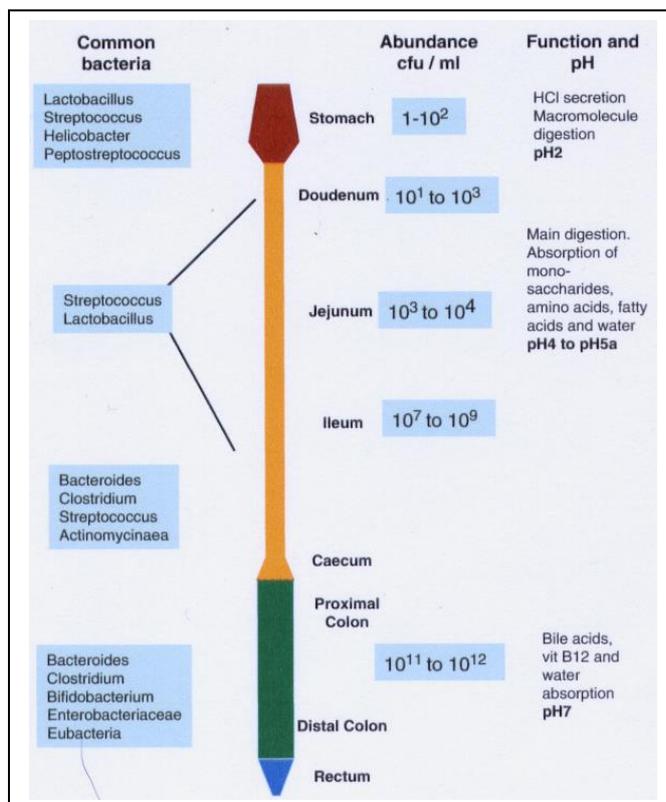
I- Flore intestinale

L'existence d'une flore associée au tractus intestinal est connue depuis plus d'un siècle. La prépondérance qualitative et quantitative de cette flore a pu être évaluée grâce au développement des méthodes de culture en anaérobiose et la mise au point de milieux spécifiques.

Son rôle physiologique et son implication dans les symptômes diarrhéiques sont connus suite à l'utilisation des antibiotiques. Progressivement s'est dégagée l'idée selon laquelle la flore forme un écosystème au sein de l'organisme qui l'héberge.

Les gastro-entérologues s'intéressent aux maladies du tube digestif c'est à dire celles des organes (œsophage, estomac, intestin grêle, gros intestin, rectum, anus) ainsi que celles des glandes digestives (foie, vésicule biliaire, pancréas). L'hépatologie (foie) et la proctologie (rectum et anus) sont les 2 principales spécialités. A l'heure actuelle, les diarrhées et les symptômes d'immunodépression sont encore considérés comme de simples effets secondaires des antibiotiques et une perturbation de la flore intestinale est sans importance car le nombre de microorganismes qui y habitent est très élevé.

Des études ont montré que la répartition de cette flore n'est pas homogène le long du tractus intestinal.



Représentation schématique du tractus intestinal montrant la répartition et l'abondance des bactéries (cfu/ml) au niveau deS différents segments

Les principales fonctions et les pH sont également indiqués (9).

Sur ce schéma, seules les fonctions de digestion ou d'absorption des nutriments et de synthèse de vitamines ont été décrites. Ainsi pendant très longtemps, on attribue à la flore intestinale, au mieux, le rôle de barrière aux pathogènes exogènes et son rôle sur la défense immunitaire a été surtout mis en évidence sur des modèles animaux. La notion de micro-écologie intestinale émerge de ces résultats.

II- Le microbiote intestinal

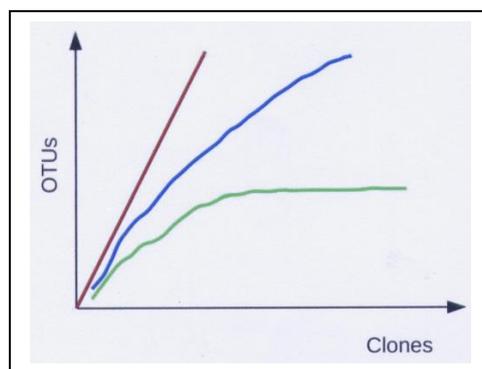
Si l'étude de la flore intestinale s'intéresse aux genres et espèces bactériennes cultivables qui peuplent le tube digestif, le microbiote intestinal s'intéresse, dans un premier temps, aux communautés complexes de microorganismes colonisant le tractus digestif. Le développement des techniques de séquençage des gènes à haut débit couplé à la bio-informatique a permis de mettre en évidence la présence de bactéries viables mais non cultivables.

L'analyse des séquences d'ARN 16S est une des méthodes les plus utilisées pour faire des études de phylogénie dans le but d'identifier et caractériser une espèce bactérienne ou une communauté de microorganismes dans un environnement déterminé. L'ARN 16S est conservé dans l'ensemble des organismes vivants. En comparant les séquences de cet ARN chez différentes espèces, il est possible d'évaluer leur parenté évolutive.

L'ARN 16S a été choisi comme index phylogénique et en particulier pour la phylogénie des procaryotes.

En bref, pour identifier l'espèce à laquelle appartient une séquence donnée, on détermine quelles sont les séquences contenues dans des banques de données qui sont les plus proches du point de vue phylogénique. Pour cela, on recherche tout d'abord l'ensemble des séquences les plus similaires. Puis ces séquences sont alignées en incluant celle pour laquelle on veut déterminer l'espèce et l'arbre phylogénique correspondant est construit.

2.1 - Evaluation de la diversité microbienne (espèces) contenue dans un échantillon : notion de OTU



Courbe de raréfaction :

- **Vert** : la plupart de toutes les espèces ont été échantillonnées.
- **Bleu** : cet habitat n'a pas été échantillonné de façon exhaustive.
- **Rouge** : l'habitat est riche en espèces mais seule une petite fraction a été échantillonnée.

OTU (Operational Taxonomic Unit) permet d'étudier la phylogénie des bactéries entre elles. La technique est basée sur le séquençage de 16S rDNA (procaryote) ou de 18S rDNA

(eucaryote) puis l'évaluation du seuil de similitude permettant d'incorporer le microbe inconnu dans tel ou tel OTU.

Le microbiote intestinal, des chiffres colossaux

100 000 milliards de bactéries

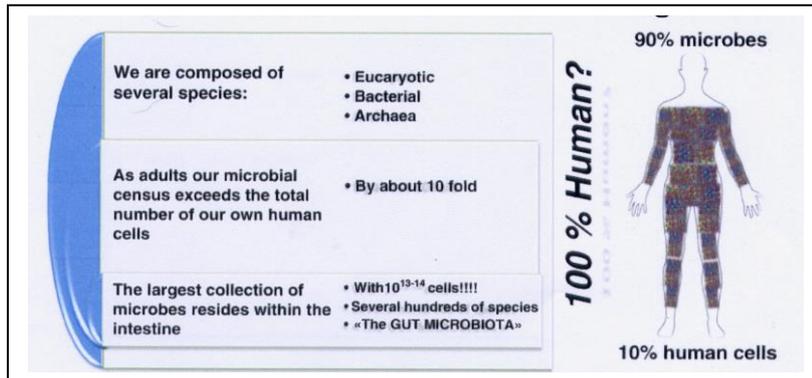
10 fois plus que le nombre de cellules de l'organisme

1 000 espèces différentes

1 à 2 kg

3,3 millions de gènes (150 fois plus de gènes que le génome humain)

Le petit monde dans l'intestin



Avec une densité de 10^{11} cellules/g colon, le microbiote intestinal est environ 10 fois supérieur aux cellules eucaryotes d'où le concept selon lequel l'Homme n'est pas 100% humain mais est constitué de 90% de microbes et 10% humain (2).

« The Human Microbiome Project » (HMP) des Etats-Unis et « The Meta-genomics of the Human Intestinal Tract » (MetaHIT) en Europe sont les 2 principales initiatives visant à caractériser les communautés microbiennes au niveau de différents sites du corps humain (flore cutanée, nasale, orale, urogénitale et intestinale) et établir une corrélation entre les modifications de la flore et la survenue de certaines maladies.

- Les premières études visent à déterminer la composition des communautés bactériennes intestinales à partir de biopsies intestinales de 3 personnes saines. Malgré un faible nombre de participants, les résultats ont montré que la flore intestinale humaine appartient principalement à deux embranchements (Phylum) : Firmicutes (surtout représentés par Clostridia) et Bacteroidetes, avec une petite proportion de Proteobacteria et Actinobacteria (5).

Les auteurs ont analysé 11831 séquences d'ADN bactérien et 1524 séquences d'ADN d'archées. Ils ont identifié 395 phylotypes bactériens par contre les 1524 séquences d'archées appartiennent tous à un même phylotype (*Methanobrevibacter smithii*).

Note : un phylotype est un classement d'organismes par la phylogénétique basée sur les degrés de similitude (par exemple 97 % de similitude génétique ou homologie pour classer les espèces). Les phylotypes sont utilisés en microbiologie depuis que les génomes des Procaryotes ne se prêtent plus à la classification par taxonomie linnéenne.

Sur les 395 phylotypes bactériens, 244 (62%) sont nouveaux et parmi eux 80% appartiennent à des espèces non cultivables.

- Le phylum Firmicutes

Le phylum Firmicutes est constitué de 301 phylotypes dont 191 sont nouveaux. La plupart (95%) des séquences de Firmicutes sont les membres de la classe Clostridia. Un nombre non négligeable de Firmicutes contiennent des bactéries productrices de butyrate dont toutes sont membres des clusters IV, XIVa et XVI de Clostridia. Les auteurs ont soupçonné une prédominance de ce groupe fonctionnel dans le maintien et la protection de l'épithélium colique chez les sujets sains.

- Le phylum Bacteroidetes

Une large variation entre les 65 phylotypes du phylum Bacteroidetes est constatée entre les 3 personnes saines. *B. thetaiotaomicron* est retrouvé chez tous les sujets et il est connu pour des fonctions bénéfiques comme l'absorption des nutriments, le maintien et la maturation de cellules épithéliales digestives.

- Autres phylums

Très peu de séquences d'ADN bactérien appartiennent aux phylums Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria et Verrucomicrobia.

La faible abondance des séquences du phylum Proteobacteria comprenant *Escherichia coli* n'est pas surprenant car les espèces facultatives ne représentent que 0,1% des bactéries contenues dans l'environnement anaérobie du colon.

3 séquences retrouvées chez seulement 2 personnes et représentées par AY916143 ont des clusters analogues à ceux non encore identifiés. Ces séquences appartiennent probablement à une nouvelle lignée issue de la ramification du phylum Cyanobacteria et des séquences de chloroplastes (5).

- Les archées

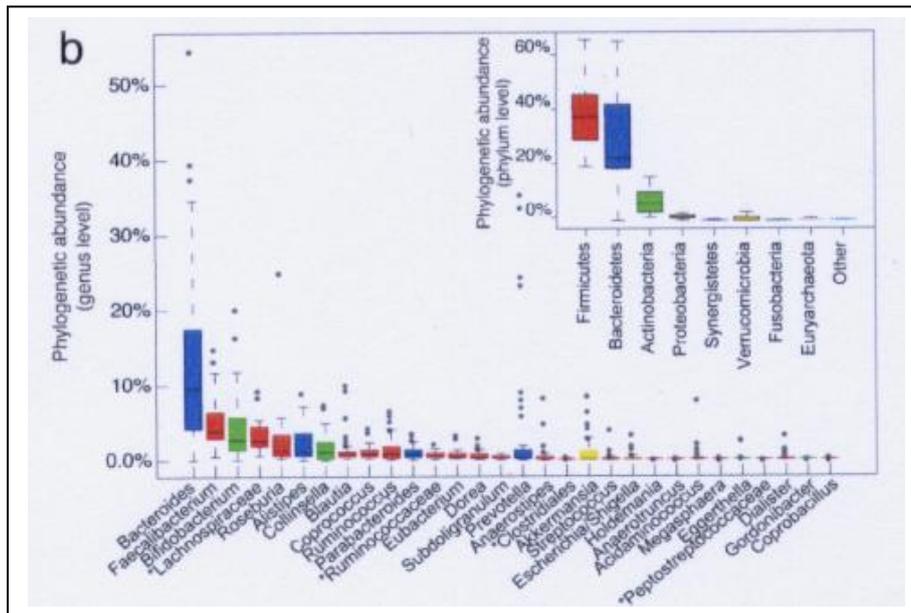
Methanobrevibacter smithii facilite la fermentation en réduisant l'acidité du tractus intestinal inférieur. Il a été donc suggéré que Archaea contribue à la santé grâce à sa prouesse métabolique (8).

• ARUMUGAM M. et al. (1) ont séquencé le microbiome intestinal de 22 personnes européennes provenant de pays comme le Danemark, la France, L'Italie et l'Espagne puis ils ont établi la phylogénie des séquences en les comparant avec celles déjà contenues dans les banques de données de 13 japonais et 4 américains totalisant ainsi 39 individus.

Note: le microbiome est le génome des microorganismes commensaux, symbiotiques et pathogènes qui partagent un espace corporel.

Du fait que le microbiote de l'enfant est instable, celui de 4 enfants japonais ont été écarté de l'étude.

Les auteurs ont caractérisé les variations phylogéniques entre les échantillons provenant de 6 nationalités au niveau phylums et genres.

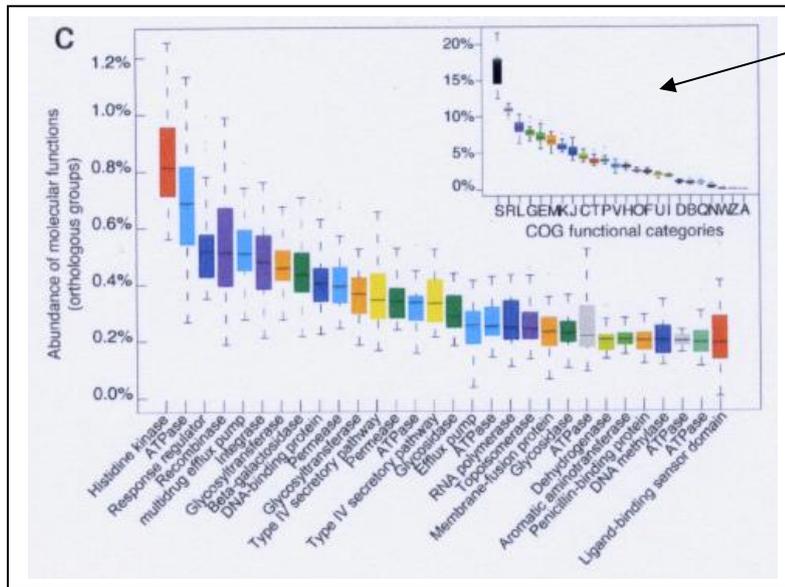


Variations en abondance de 30 genres bactériens prédominants ainsi que leur inclusion dans les phylums d'après les couleurs.

Les * représentent les genres non encore classifiés.

Les phylums Firmicutes, Bacteroidetes et Actinobacteria sont les plus abondants. Parmi les 3 phylums, Bacteroidetes est le plus abondant et comporte plusieurs genres qui sont aussi prédominants (couleur bleu).

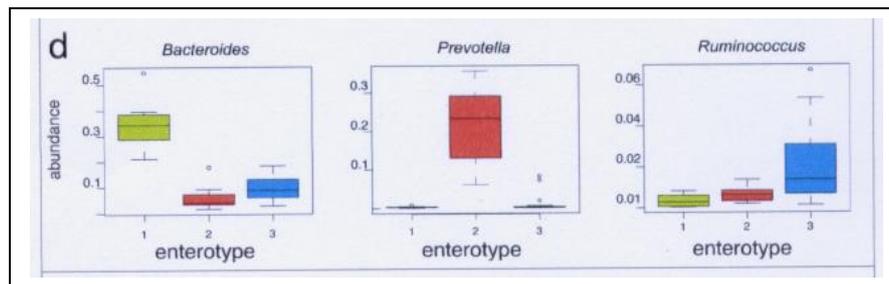
Les auteurs ont également identifié les fonctions par analyse des groupes de gènes orthologues.



Abondance de 24 catégories fonctionnelles

Le groupe bactérien ayant une activité enzymatique histidine kinase est le plus abondant.

A l'image des groupes sanguins, chaque individu héberge une composition bactérienne intestinale particulière nommée **entérotypes**.



- 3 entérotypes distincts caractérisés par une population bactérienne prédominante ont été identifiés : Bacteroïdes, Prevotella et Ruminococcus. Il apparaît que ces entérotypes sont indépendants de la géographie, du régime alimentaire à court terme ou de la couleur de la peau (noire, blanche ou jaune).

L'entérotype 1 est dominé par Bacteroïdes qui tire principalement son énergie à partir de la fermentation des sucres. Ce genre est riche en gènes codant pour la synthèse de la biotine.

L'entérotype 2 est dominé par Prevotella riche en gènes codant pour la synthèse de la thiamine. Ce genre tire son énergie à partir de la biodégradation des glycoprotéines de mucines.

L'entérotype 3 est dominé par Ruminococcus riche en gènes codant pour l'hème contrairement à ceux de l'entérotype Prevotella. Ruminococcus est capable également de dégrader les mucines.

Malgré des liens étroits entre les genres Prevotella et Bacteroïdes, ils s'excluent mutuellement chez les personnes en bonne santé (1).

2.2- Influence des régimes alimentaires sur les entérotypes

- Une étude avec un régime alimentaire contrôlé réalisée sur 10 personnes a montré qu'un changement dans la composition du microbiote était détectable dans les 24 heures qui suivent un régime riche en graisse/pauvre en fibres ou un régime pauvre en graisse/riche en fibres mais les entérotypes restaient stables durant les 10 jours d'étude. Cette étude a confirmé la présence de 2 entérotypes lors de l'analyse du microbiome de 98 sujets. Elle a montré que les entérotypes sont liés à des régimes alimentaires pris sur du long terme. L'entérotype **Bacteroïdes** est associé à un régime riche en protéines et en graisse animales tandis que l'entérotype **Prevotella** est associé à un régime riche en carbohydrates (12).

- Ces résultats ont été confirmés par une autre étude. De FILIPPO C. et al. (3) ont comparé le microbiote fécal des enfants européens à celui des enfants d'un village rural du Burkina Faso (BF) dont le régime alimentaire est riche en fibres et similaire à celui des premiers humains à la naissance de l'agriculture.

Le séquençage à haut débit d'ARNr 16S et des analyses biochimiques ont révélé que les enfants BF ont :

- un microbiote riche en Bacteroidetes et pauvre en Firmicutes par rapport aux enfants européens ($p < 0,01$).
- une abondance de bactéries appartenant aux genres **Prevotella** et **Xylanibacter** connus pour leur richesse en gènes associés à la dégradation de la cellulose et du xylane. Ces genres font défaut chez les enfants européens
- une sous-présentation d'entérobactéries (*Shigella* et *Escherichia*) versus enfants européens

Les auteurs ont conclu que le microbiote des enfants BF évolue pour s'adapter et tirer profit d'un régime alimentaire riche en fibres qui leur permettent, en outre, d'éviter les maladies inflammatoires et infectieuses du tube digestif (3).

2.3- Stabilité du microbiote intestinal

- Les communautés microbiennes de 3 personnes ont été étudiées sur une période d'un an. Les résultats ont révélé un noyau contenant de 33 à 44 OTU chez chaque sujet. Bien que le nombre d'OTU de ce noyau ne représente que 12% des OTU, il couvre plus de 75% de l'ensemble des séquences trouvées chez chaque personne.

Cette étude a montré que le microbiote fécal humain est dominé par environ 40 espèces qui représentent un noyau stable avec persistance d'une population se maintenant sur une durée d'un an (10).

- L'étude d'ARN 16S associée au séquençage du génome entier de 500 souches obtenues par culture a été utilisée pour caractériser la composition des souches contenues dans les fèces de 37 adultes américains sur une durée de 5 ans.

Les résultats publiés dans Science ont montré que 60% des souches demeurent stables durant cette période.

La stabilité du microbiote suit une loi de puissance qui, extrapolée, suggère que la plupart des souches sont résidentes depuis des décennies. Les souches communes sont partagées entre les membres d'une même famille mais pas entre les personnes non apparentées.

Les auteurs ont conclu que les premières souches colonisatrices acquises par nos parents ou frères et sœurs avaient la capacité d'exercer des effets physiologiques, métaboliques ou immunologiques durant toute notre vie.

L'étude du microbiote d'individus consommant un régime diététique liquide monotone pendant 32 semaines a indiqué que les changements dans la composition des souches étaient mieux prédits par un changement de poids que par des différences de souches dans l'intervalle de temps de prélèvement (6).

- La stabilité à long terme du microbiote intestinal a été également étudiée à l'aide du biopuce HITCHIP (Human Intestinal Tract Chip) contenant plus de 1000 phylotypes microbiens du tractus gastrointestinal. Le principe de la puce à ADN repose sur la propriété que possède l'ADN dénaturé de reformer spontanément sa double hélice lorsqu'il se trouve en face d'un brin complémentaire (réaction d'hybridation).

L'étude réalisée sur 5 personnes non apparentées et en bonne santé sur une très longue durée a montré que la composition du microbiote :

- commençait à varier au bout de 10 à 12 ans concernant Bacteroides.
- était affectée à court terme par l'antibiothérapie car les prélèvements effectués immédiatement après la prise d'antibiotiques étaient dominés par le phylum Firmicutes. Les auteurs considéraient que lorsque les mêmes sondes s'hybridaient avec tous les prélèvements d'un même sujet, ils indiquaient la présence d'un noyau stable tandis que la détection d'un seul microorganisme dans un seul échantillon révélait que sa présence était accidentelle dans le microbiote
- variait en fonction des races et de régime alimentaire à long terme

Plusieurs genres bactériens anaérobies dont Bifidobacterium et un certain nombre de genres appartenant aux phylums Bacteroidetes et Firmicutes étaient relativement plus stables que le microbiote total. Bien que le microbiote intestinal d'une personne contienne des espèces qui restent stables durant des années, leur abondance relative peut varier considérablement ⇒ le profil des entérotypes peut donc varier au cours des prélèvements effectués sur une longue période.

Subject	Sample	Enterotype	Confidence
A	1998	1	0.88
	2002	1	0.65
	2006	1	0.87
	2008a	3	0.68
	2008b	3	0.76
	2008c	3	0.78
	2010a	3	0.88
	2010b	1	0.89
B	2002	3	0.90
	2006	2	0.86
	2008a	2	0.73
	2008b	3	0.90
	2008c	3	0.90
	2010	3	0.73
	2010	3	0.73
C	2002	1	0.86
	2006	1	0.89
	2008a	3	0.88
	2008b	1	0.87
	2008c	1	0.73
	2010	3	0.86
D	2002	1	0.89
	2006	3	0.90
	2008a	1	0.83
	2008b	3	0.80
	2008c	3	0.77
	2010	3	0.83
E	2002	3	0.90
	2006	1	0.90
	2008a	3	0.79
	2008b	1	0.69
	2008c	3	0.68
	2010	3	0.71

Variations d'entérotypes du microbiote

Ces résultats laissent à penser que le microbiote intestinal est constitué d'un noyau composé de colonisateurs permanents. Les variations dues à l'environnement se produisent tout au long de la vie et affectent principalement l'abondance mais pas la présence d'espèces microbiennes spécifiques ⇒ Ces variations quantitatives modifient le profil des entérotypes au cours de la vie (11).

• Le microbiote des nourrissons n'est pas stabilisé et évolue selon le régime laitier. FAN W. et al. ont comparé les microbiotes intestinaux des nourrissons nourris au sein (BF : Breast Feed), au biberon (FF : Formula Fed) ou mixte (MF : Mixed-Fed) de la province de Heibei (Chine) durant les 6 premiers mois de leur vie.

Des similitudes apparaissaient dans les 3 groupes comme par exemple une prédominance des phylums Firmicutes et Proteobacteria.

Des différences ont été également constatées :

- une diminution significative des phylums Bacteroidetes ($p < 0,001$) et Actinobacteria ($p < 0,05$) chez les nourrissons nourris au biberon (FF) par rapport aux 2 autres groupes.
- la famille Enterobacteriaceae était dominante dans les 3 groupes mais les nourrissons nourris au biberon en avaient davantage ($p < 0,05$) par rapport aux 2 autres groupes
- une faible abondance de la famille Bifidobacteriaceae (8,16%) dans les fèces des nourrissons nourris au sein (BF) cependant ce % était supérieur à celui des nourrissons nourris au biberon (FF) ou mixte (MF)
- le nombre de genres détectés (abondance $> 0,01\%$) était de 15, 16 et 13 respectivement pour les nourrissons BF, MF et FF (7)

• Une étude a été réalisée pour caractériser les compositions qualitative et quantitative du microbiote intestinal des centenaires ($n=14$) en bonne santé et de celui de jeunes adultes ($n=10$). Avec l'avancée en âge, l'équilibre de la flore intestinale pourrait être affecté par de profonds changements physiologiques.

Pour cela, les bactéries cultivables appartenant à la famille Enterobacteriaceae, aux genres Enterococcus, Staphylococcus, Lactobacillus, Bifidobacterium, Clostridium, Bacteroïdes et levures ont été énumérées. Lactobacillus et Bifidobacteria ont été caractérisés jusqu'au niveau espèce par pyroséquençage.

	Centenarians (Age, 100-104 y)	Adults (Age, 24-57 y)	
Total aerobes	7.7 \pm 0.8	8.2 \pm 1.2	NS
Total anaerobes	8.3 \pm 0.6	9.1 \pm 0.2	$P < 0.05$
Enterobacteriaceae	4.2 \pm 1.7	6.6 \pm 1.4	$P < 0.05$
Enterococci	6.3 \pm 1.8	6.9 \pm 1.4	NS
Staphylococci	3.6 \pm 1.2	4.9 \pm 1.2	NS
Lactobacilli	4.8 \pm 2.3	5.4 \pm 1.2	NS
Bifidobacteria	6.7 \pm 1.4	8.3 \pm 0.7	$P < 0.05$
Bacteroides	5.9 \pm 1.3	7.7 \pm 0.8	$P < 0.05$
Clostridia	4.1 \pm 2.3	2.0 \pm 0.0*	$P < 0.05$
Yeasts	2.5 \pm 0.9	2.0 \pm 0.0*	NS

*Counts lower than the detection limit (10^2 CFU/g) have been considered as 90 CFU/g.
NS indicates not statistically significant.

Une réduction en quantité du nombre total de bactéries anaérobies, d'Enterobacteriaceae, de Bifidobacteria et de Bacteroïdes et une augmentation de Clostridium sensu-stricto ont été observées chez les centenaires ($p < 0,05$) par contre le nombre d'espèces de Lactobacillus et Bifidobacterium était analogue entre les 2 groupes.

TABLE 2. Species Belonging to *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* Genera Isolated from Centenarians and Younger Adults

Species	Recovery (No. Subjects and Range of Counts)	
	Centenarians	Adults
	(Age, 100-104 y)	(Age, 24-57 y)
<i>Lactobacillus reuteri</i>	3 (10 ⁵ -10 ⁷)	0
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	2 (10 ⁶ -10 ⁷)	0
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	2 (10 ³ -10 ⁴)	0
<i>Lactobacillus sakei</i>	2 (10 ⁵)	2 (10 ⁵ -10 ⁶)
<i>Lactobacillus casei</i>	1 (10 ⁴)	2 (10 ⁴ -10 ⁵)
<i>Lactobacillus fermentum</i>	0	1 (10 ³)
<i>Lactobacillus plantarum</i>	0	2 (10 ⁴ -10 ⁵)
<i>Lactobacillus paralimentarius</i>	0	1 (10 ⁴)
<i>Lactobacillus gasseri</i>	0	2 (10 ³ -10 ⁴)
<i>Bifidobacterium longum</i>	14 (10 ³ -10 ⁸)	3 (10 ⁸)
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	2 (10 ⁴ -10 ⁸)	6 (10 ⁷ -10 ⁸)
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	1 (10 ⁵)	4 (10 ⁷)
<i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i>	0	4 (10 ⁷)
<i>Bifidobacterium catenulatum</i>	0	2 (10 ⁷ -10 ⁸)
Not identified bifidobacteria	9 (10 ³ -10 ⁶)	3 (10 ⁵ -10 ⁷)

Le nombre d'espèces de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* était analogue entre les 2 groupes par contre la composition des sous-populations de *Lactobacillus* était très différente entre les 2 groupes :

- les 3 espèces *L. reuteri*, *L. johnsonii* et *L. rhamnosus* n'étaient retrouvées que chez les centenaires
- les 4 espèces *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. paralimentarius* et *L. gasseri* n'étaient présentes que chez les jeunes adultes

Seules 2 espèces *L. sakei* et *L. casei* étaient communes aux 2 groupes.

B. pseudocatenulatum et *B. catenulatum* n'étaient présentes que chez les jeunes adultes tandis que *B. adolescentis* et *B. bifidum* ont été retrouvés dans les 2 groupes.

La présence de *Bifidobacterium longum* semblait être une caractéristique particulière des centenaires et il est intéressant de noter qu'une seule souche de *B. longum* a été isolée chez chaque centenaire ⇒ Le microbiote intestinal des centenaires a des caractéristiques particulières qui le différencient de celui des jeunes adultes.

Les 14 souches de *B. longum* isolées des centenaires ont été déposées dans une banque allemande de souches (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen Collection) (4)

III- Conclusion

Dans ce premier document sur le microbiote intestinal qui abrite des milliards de bactéries, je me suis focalisé sur sa composition chez des individus sains et en bonne santé. Contrairement aux groupes sanguins qui restent immuables au cours de la vie, les 3 entérotypes du microbiote caractérisés par les genres *Bacteroides*, *Prevotella* et *Ruminococcus* pourraient évoluer par contre le noyau central constitué de colonisateurs permanents évolue peu.

La composition du microbiote est dictée par un régime alimentaire à long terme et un changement ponctuel de régime ne pourrait affecter que l'abondance de certains genres ou espèces. En effet, nous sommes colonisés dès la naissance par la flore maternelle qui fournit les " premiers blocs de construction " essentiels au développement de notre microbiote. La colonisation progressive de nos intestins et du reste de la peau est assurée par les contacts cutanés et l'allaitement. Une fois que le microbiote intestinal s'installe et se stabilise vers l'âge de 2-3 ans, ces bactéries jouent un rôle crucial dans la nutrition et la santé. En effet, elles ont un rôle fondamental dans la synthèse des vitamines et participent à la dégradation des produits non digestibles pour la production d'énergie. Ce partenariat entre l'intestin et sa flore n'est pas toujours harmonieux et des études ont montré l'influence du microbiote intestinal sur les maladies.

Le microbiote intestinal doit être considéré comme un organe à part entière car il participe au maintien de notre santé aussi bien physique que morale.

Le 12 novembre 2013

P. NGUYEN VAN

Références bibliographiques

- 1- ARUMUGAM M., RAES J., PELLETIER E. et al.
Enterotypes of the human gut microbiome.
Nature, 2011, 473 (7346), 174-180.
Doi: 10.1038/nature09944

- 2- CANI P.D. & DELZENNE N.M.
The gut microbiome as therapeutic target.
Pharmacology & Therapeutics, 2011, 130, 202-212.

- 3- De FILIPPO C., CAVALIERI D., Di PAOLA M., RAMAZZOTTI M., POULLET J.B., MASSART S., COLLINI S., PIERACCINI G. & LIONETTI P.
Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2010, 107, 14691-14696.

- 4- DRAGO L., TOSCANO M., RODIGHIERO V., De VECCHI E. & MOGNA G.
Cultivable and pyrosequenced microflora in centenarians and young subjects.
J. Clin. Gastroenterol., 2012, Oct. 46, Suppl. S81-S84.
Doi: 10.1097/MCG.0b013e3182693982

- 5- ECKBURG P.B., BIK E.M., BERNSTEIN C.N., PURDOM E., DETHLEFSEN L., SARGENT M., GILL S.R., NELSON K.E. & RELMAN D.A.
Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora.
Science, 2005, 308 (5728), 1635-1638.

- 6- FAITH J.J., GURUGE J.L., CHARBONNEAU M., SUBRAMANIAN S., SEEDORF H., GOODMAN A.L., CLEMENTE J.C., KNIGHT R., HEATH A.C., LEIBEL R.L., ROSENBAUM M. & GORDON J.I.
The long-term stability of the human gut microbiota.
Science, 2013, 341 (6141):1237439.
Doi: 10.1126/science.1237439

- 7- FAN W., HUO G., LI X., YANG L. & DUAN C.
Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in infants during the six months of life.
J. Microbiol. Biotechnol., 2013, Oct 30 [Epub ahead of print].

- 8- HORZ H.P. & CONRADS G.
The discussion goes on: what is the role of Euryarchaeota in humans?
Archea, 2010, 967271.

- 9- KORECKA A. & ARULAMPALAM V.
The gut microbiome: scourge, sentinel or spectator?
Journal of oral Microbiology, 2012, 4, 9367-9380.
Doi: 10.3402/jom.v4i0.9367

- 10- MARTINEZ I., MULLER C.E. & WALTZER J.

Long-term temporal analysis of the human fecal microbiote revealed by a stable core of dominant bacterial species.

PLoS ONE, 2013, 8 (7), e69621.

Doi: 10.1371/journal.pone.0069621

11- RAJILIC-STAJANOVIC M., HEILIG H.G., TIM S., ZOETENDAL E.G. & De VOS W.M.

Long term monitoring of the human intestinal microbiota composition.

Environ. Microbiol., 2013, 15 (4), 1146-1159.

12- WU G.D., CHEN J., HOFFMAN C., BITTINGER K., CHEN Y.Y., KEILBAUGH S.A., BEWTRA M., KNIGHTS D., WALTERS W.A., KNIGHT R., SINHA R., GILROY E., GUPTA K., BALDASSANO R., NESSEL L., LI H., BUSHMAN F.D. & LEWIS J.D.

Linking long-term dietary patterns with gut microbial entérotypes.

Science, 2011, 334 (6052), 105-108.

Doi: 10.1126/science.1208344