

COLLOQUE 2018

**Le microbiote intestinal et son hôte :  
entente ou mésentente ?**

---

**L'exploration structurale et fonctionnelle du microbiote  
en 2018**

**Un référentiel pour quoi faire ? Un outil diagnostique ?  
Une source de nouveaux médicaments ? Pour ou contre ?**

Docteur Hervé BLOTTIERE (Paris)  
Directeur de Recherche, PhD  
Institut Micalis, INRA, AgroParisTech, Université Paris-Saclay,  
&  
MetaGenoPolis, INRA, Université Paris-Saclay  
Domaine de Vilvert  
78352 Jouy en Josas cedex

---

[Les notes renvoient à la page des références.](#)

## INTRODUCTION

Depuis la « révolution microbiote », le microbiote intestinal humain est considéré comme un acteur essentiel dans le contrôle de fonctions physiologiques clés de l'hôte. Son rôle est capital, en particulier dans la fonction barrière de l'intestin et la maturation du système immunitaire. Les premiers travaux montrant une « dysbiose » du microbiote intestinal et permettant d'identifier des signatures de pathologies ont suscité un engouement du monde scientifique mais également des industriels.

Les travaux menés le plus souvent dans les modèles animaux ont ensuite démontré un rôle contributeur du microbiote dans diverses pathologies. Cette nouvelle science suggérait la découverte d'un nouveau moyen diagnostique, permettait de définir de nouvelles stratégies d'intervention ciblant le microbiote, et voyait même dans les micro-organismes une nouvelle source de médicaments (transplantation de microbiote, probiotiques de nouvelle génération ou métabolites bactériens ayant fonction de drogues).

Le débat est ouvert entre les sceptiques et les adeptes. Les sceptiques n'y voient qu'une « microbio-mania » transitoire, coûteuse (séquençage de nouvelle génération) et sans grand intérêt. Les adeptes, en revanche, y voient une rupture complète de paradigme invitant à revoir le monitoring de la santé, la prévention et la thérapeutique, notamment dans le contexte des maladies chroniques dont l'incidence n'a cessé d'augmenter, incontrôlée, durant les 60 dernières années.

## LE MICROBIOTE INTESTINAL : SON DEVELOPPEMENT

La vision de l'Homme et de sa constitution a considérablement changé depuis la re-découverte par la communauté scientifique de la part microbienne importante dans sa composition, avoisinant 50%.<sup>[1]</sup> Il est en outre maintenant largement admis qu'il existe un lien fort et symbiotique entre la dimension purement humaine de l'individu et sa dimension microbienne. Cette symbiose unique s'établit au moment de la naissance, se développe avec la maturation de l'immunité et en fonction de l'alimentation, et reste relativement stable tant que l'individu est en bonne santé (Figure 1).<sup>[2]</sup>

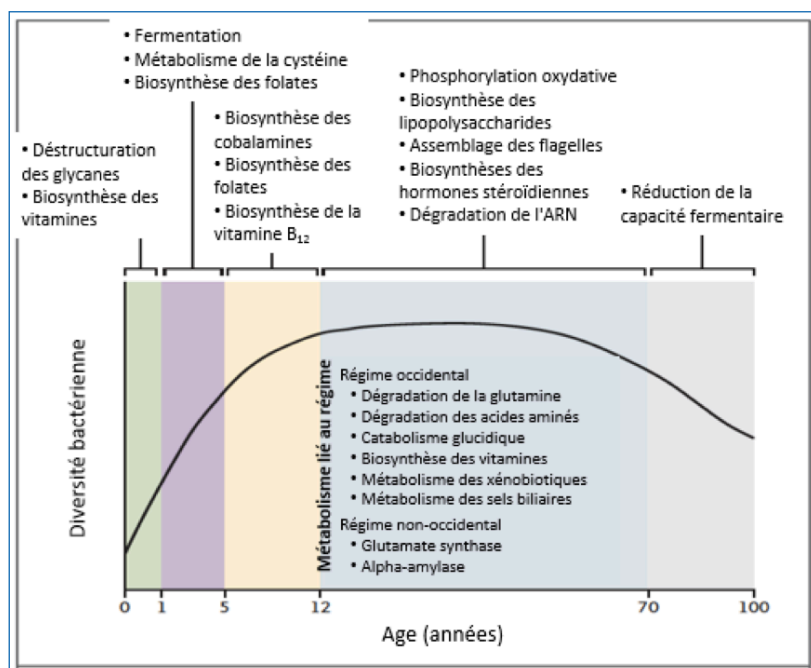


Figure 1.  
Développement du microbiote intestinal avec l'âge<sup>[2]</sup>

## COMMENT ETUDIER LE MICROBIOTE ? DE QUELS OUTILS DISPOSE-T-ON AUJOURD'HUI POUR L'APPRÉHENDER ?

### La culture bactérienne

En dépit du fait qu'elle permet d'isoler et d'apprécier une grande partie des éléments présents dans le microbiote, la culture bactérienne présente un certain nombre de difficultés dont la définition du milieu de culture approprié. En effet, la caractérisation de la composition du microbiote intestinal, longtemps limitée à la seule fraction cultivée, était effectuée par des méthodes de culture en anaérobiose, se heurtant ainsi au problème que la plupart des commensaux sont extrêmement sensibles à l'oxygène (*F. prausnitzii*). En outre, les moyens de culture traditionnels ne permettent pas une description exhaustive du microbiome et certaines bactéries étant récalcitrantes à la culture, nombre de leurs fonctions et phénotypes restent inconnus.<sup>[3]</sup> De nouveaux outils d'analyse des microbiotes « normaux » et pathologiques permettent néanmoins une meilleure approche phénotypique. Ainsi, la culturomique double le nombre d'espèces isolées au moins une fois dans l'intestin et permet la culture d'organismes correspondant à des séquences précédemment non attribuées.<sup>[4]</sup> Il en est de même pour la culture phénotypique ciblée.<sup>[5]</sup>

### La métagénomique et le séquençage

A l'heure actuelle, deux techniques sont classiquement utilisées. L'une qui s'intéresse à un gène unique qui code pour l'ARN ribosomal 16S, dont on amplifie une portion et qu'on séquence afin d'identifier la taxonomie « des habitants du 50% microbien ». La deuxième méthode, le « shotgun » (ou séquençage aléatoire global du métagénome), plus coûteuse et plus complexe, consiste à séquencer tout l'ADN des micro-organismes présents. Ces deux techniques nécessitent l'utilisation d'outils de bio-informatique performants.

La technologie du shotgun a notamment été adoptée dans le cadre du projet européen MetaHIT (METAgenomics of the Human Intestinal Tract).<sup>[6]</sup> Celui-ci avait pour objectif d'étudier le génome de l'ensemble des bactéries constituant la « flore » intestinale humaine en établissant des corrélations entre les gènes du microbiote et l'état de santé ou l'état pathologique de l'hôte. Ce séquençage permet d'avoir une information sur la richesse bactérienne, d'établir un catalogue des gènes de référence et d'identifier les fonctions de l'écosystème d'un individu. De nombreux travaux de recherche ont utilisé ces technologies de caractérisation métagénomique du microbiome. Certaines de ces études sont à l'origine d'avancées majeures dans la compréhension du microbiote intestinal (Tableau I).<sup>[7-23]</sup>

Tableau I. Les leçons des premières études métagénomiques du tractus intestinal. [7-23]

<b>Qin J, 2010</b>	Catalogue de 3,3 millions de gènes ; noyau commun de gènes fonctionnels et gènes rares
<b>Arumugam M, 2011</b>	3 entérotypes ; organisation écologique sélective
<b>Schloissnig S, 2013</b>	Stabilité au niveau du polymorphisme mononucléotidique (souches)
<b>Qin J, 2012</b>	Approche métagénomique de la dysbiose dans le diabète de type 2
<b>Le Chatelier E, 2013</b>	Approche métagénomique de la dysbiose dans l'obésité ; signatures diagnostiques
<b>Cotillard A, 2013</b>	Approche métagénomique de la dysbiose dans l'obésité ; importance de la prise en compte de la richesse en gènes dans la stratification
<b>Qin N, 2014</b>	Approche métagénomique de la dysbiose dans la cirrhose du foie
<b>Li J, 2014</b>	Catalogue de 10 millions de gènes ; noyau commun de gènes non modifié
<b>Nielsen HB, 2014</b>	Regroupement par co-abondance de gènes et espèces métagénomiques
<b>Xiao L, 2015</b>	Catalogue de gènes de souris ; corrélation avec l'environnement
<b>Shoaie S, 2015</b>	Nutrition et métabolome intestinal
<b>Forslund K, 2015</b>	Signature du traitement à la metformine dans le diabète de type 2
<b>Xiao L, 2016</b>	Catalogue de gènes de référence du microbiome intestinal porcin
<b>Plichta DR, 2016</b>	Métatranscriptomique, ségrégation de niches écologiques
<b>Pedersen HK, 2016</b>	Impact du microbiote sur la sensibilité à l'insuline
<b>Costea PI, 2017</b>	Procédures standard pour l'étude métagénomique des échantillons fécaux
<b>Routy B, 2018</b>	Microbiote et efficacité de l'immunothérapie anticancéreuse

Ces outils sont devenus plus accessibles depuis que des aides gouvernementales ont permis de les développer et de les mettre à la disposition des partenaires académiques ou industriels via la création de MetaGenoPolis. Cette mise à disposition passe par des plateformes conçues pour promouvoir l'investigation quantitative et fonctionnelle du microbiome et introduire l'approche du microbiote dans la gestion de la santé humaine.<sup>[24]</sup>

### La standardisation des procédures

La caractérisation du microbiote intestinal nécessite l'application de procédures dans lesquelles des consignes, notamment d'hygiène et de manipulation, sont à respecter rigoureusement. La standardisation maximale de ces procédures, cruciale, est garante d'une absence de biais ou de perte d'information.<sup>[22,25]</sup>

## Les catalogues

Le premier catalogue publié des gènes du microbiote intestinal humain contenait assez peu d'informations après le séquençage du microbiome de 124 individus espagnols et danois, ayant néanmoins donné lieu à un catalogue d'environ 3 millions de gènes.<sup>[7]</sup> Par la suite, un catalogue plus exhaustif de près de 10 millions de gènes issus de 1 267 individus était publié en 2014.<sup>[26]</sup> Ces études ont représenté une avancée notable dans la connaissance du microbiote intestinal humain, montrant notamment l'existence de gènes communs et de gènes rares.

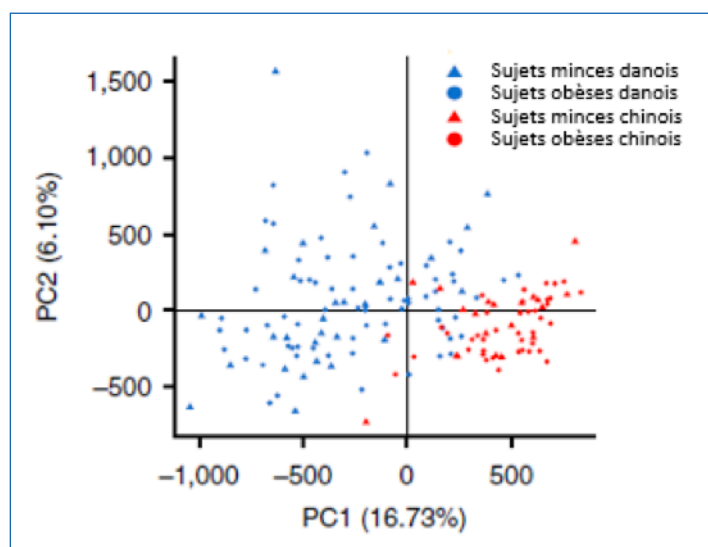
Quelle est l'utilité de ces informations et en quoi la connaissance du microbiote peut servir la gestion de la santé ? Le microbiote peut-il être un outil de stratification, une aide au diagnostic ou un prédicteur de réponse ? Si de nombreuses questions se posent quant à la prise en compte du microbiote et son utilisation dans la prise en charge des pathologies, il est aujourd'hui admis qu'il peut servir à faire le constat d'un état de symbiose ou de dysbiose.

## COMMENT DEFINIR LA SYMBIOSE ?

Par opposition avec la dysbiose - modification plus ou moins transitoire de la composition du microbiote intestinal en fonction de conditions extérieures (régime alimentaire, infections virales ou bactériennes, prise d'antibiotiques) - qui pourrait signer un état pathologique, la symbiose ou eubiose désigne un état d'équilibre de l'écosystème microbien. Cette dimension n'est cependant pas simple à appréhender et les données sont encore parcellaires.

Dans l'étude de Li et al<sup>[14]</sup> ayant établi le catalogue comportant 10 millions de gènes, il a été effectué une analyse en composantes principales d'un ensemble d'échantillons issus de sujets obèses ou non, danois et chinois. Cette analyse a révélé des signatures microbiennes intestinales spécifiques à chacun des deux pays, montrant le paramètre « pays » comme plus discriminant que le paramètre « obésité » (Figure 2).<sup>[14]</sup> Ce résultat, qui montre que le microbiote dans l'obésité n'est pas le même selon que le sujet est chinois ou danois, suggère que l'importance des paramètres définissant l'état d'eubiose ou de dysbiose pourrait varier selon l'ethnie et le contexte géographique.

Figure 2. Séquençage métagénomique par « shotgun » de 60 sujets chinois et 100 sujets danois. Signature spécifique à chaque pays quant au métabolisme des nutriments et des xénobiotiques. *D'après Li et al<sup>[14]</sup>*



Une étude de Falony et al<sup>[26]</sup> conduite sur une population belge flamande, a montré que le premier élément de variation du microbiote intestinal des individus étudiés était le traitement médicamenteux (10%), suivi des paramètres sanguins, de la motricité intestinale (transit), du régime alimentaire, de l'état de santé, des caractéristiques anthropométriques et du mode de vie. Ainsi, dans le diabète de type 2, la metformine serait un facteur potentiellement confondant, avec un impact sur le microbiote plus marqué que le diabète lui-même. Ces résultats indiquent que définir un état de dysbiose ou d'eubiose chez un individu nécessite la prise en compte d'une série de paramètres identifiés dans ces études comme des éléments de variation du microbiome.

Une étude récente de He et al<sup>[27]</sup> menée dans une population chinoise ethniquement homogène a constaté que les facteurs les plus discriminants au niveau du microbiote étaient d'abord la région et le lieu de vie, suivis de la profession, de l'éducation et de l'âge. Les paramètres anthropométriques, le sexe, l'obésité, l'existence d'un syndrome métabolique, la consommation d'alcool, le statut tabagique, entre autres facteurs, montraient une influence moindre. Les auteurs concluent que la variabilité régionale constitue une limite à l'application diagnostique des gènes de référence du microbiome intestinal sain et des gènes liés à des conditions pathologiques.<sup>[27]</sup>

Une équipe hollandaise a étudié une population géographiquement homogène (tous les sujets vivaient à Amsterdam, Pays-bas) mais ethniquement hétérogène par l'origine ethno-géographique.<sup>[28]</sup> Cette origine différente est apparue comme l'un des déterminants majeurs qui séparaient trois groupes définis chacun par un entérotype : *Prevotella* (Marocains, Turcs, Ghanéens), *Bacteroides* (Surinamiens d'Afrique et d'Asie du Sud), et *Clostridiales* (Hollandais). En dépit du fait qu'ils avaient partagé le même environnement pendant une longue période, les sujets de l'étude présentaient des profils de microbiote intestinal spécifiques à leur lieu de naissance. Cette empreinte géographique reflétait probablement la composition qu'ils avaient acquise avant la migration (94% étaient arrivés aux Pays-Bas à l'âge adulte).<sup>[28]</sup>

A l'inverse, dans une étude américaine portant sur 550 sujets thaïs vivant en Thaïlande ou immigrés aux USA, l'analyse du microbiote par séquençage 16S et par shotgun montrait que la migration d'un pays non-occidental vers les États-Unis s'associait à une perte progressive de la diversité, à une transition d'un microbiote dominé par les *Prevotella* à un microbiote dominé par les *Bacteroides* et des fonctions du microbiome intestinal initial au profit d'un microbiote beaucoup plus proche du microbiote standard américain.<sup>[29]</sup> Cette modification augmentant avec la durée de résidence aux États-Unis, se compliquait d'obésité et se marquait au fil des générations.<sup>[29]</sup>

Ces différentes expériences indiquant, pour certaines, l'empreinte forte de l'ethnie ou du pays de naissance ou au contraire, pour d'autres, la perte de cette empreinte et son remplacement par celle du contexte géographique « actuel », soulignent la difficulté à définir symbiose et dysbiose.

### La richesse en gènes

La richesse du microbiome constitue une autre dimension identifiée comme particulièrement importante pour cette approche. Dans des populations européennes qui présentent une répartition bimodale entre individus pauvres et individus riches en gènes on a également identifié un lien avec l'entérotype et un lien avec l'état de santé, la pauvreté en gènes s'associant à un état de santé altéré.<sup>[11,12]</sup> Cette affirmation est quelque peu controversée par une étude chinoise qui, chez des diabétiques soumis à un régime très riche en fibres, a pu montrer à la fois une amélioration des paramètres du diabète et une réduction de la richesse en gènes.<sup>[30]</sup>

La richesse en gènes est un facteur d'influence relativement constant dans diverses maladies. C'est le cas de la maladie de Crohn qui est marquée par une perte de richesse, en particulier la perte en *Faecalibacterium*, durant la maladie mais également pendant la phase de rémission.<sup>[31]</sup>

Face à la difficulté de définir la symbiose et à l'abondance d'informations générées par les travaux sur le microbiote, qui montrent de grandes différences entre populations, et permettent un certain nombre d'affirmations mais montrant aussi parfois des contradictions et des limites, la question reste posée de la pertinence d'intégrer dès maintenant l'approche du microbiote dans la prise en charge des maladies, pour la stratification, comme aide au diagnostic ou comme prédicteur de réponse.

## LE MICROBIOTE, UN OUTIL DIAGNOSTIQUE ? UN FACTEUR DE STRATIFICATION ?

Il demeure que des perturbations du microbiote ont été décrites dans certaines maladies : maladie de Crohn, recto-colite ulcéraire, syndrome de l'intestin irritable, cancer colorectal, obésité, diabète, pathologies hépatiques, rénales et cardiovasculaires, autisme et dépression, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, ...<sup>[32]</sup>

Répondant à l'interrogation sur l'intérêt potentiel du microbiote comme outil de stratification et prédicteur de réponse, plusieurs études montrent clairement qu'il est possible de savoir par l'analyse du microbiote si le patient va être répondeur ou non-répondeur à un traitement. Ainsi, dans une cohorte française de patients obèses, il était possible de prédire, à l'examen du microbiote, si le patient allait répondre au régime ou s'il ne serait pas répondeur.<sup>[33]</sup> De même, Routy et al<sup>[23]</sup> rapportent, dans leur étude, que l'analyse du métagénome d'échantillons fécaux a permis de prédire la réponse à l'immunothérapie avec anticorps anti-PD1 chez des patients cancéreux.

A la question de savoir à quel point le microbiote nous informe et peut servir au diagnostic, l'étude de Qin et al<sup>[13]</sup> notamment, apporte des éléments de réponse. Cette étude a identifié dans la cirrhose hépatique des espèces permettant de diagnostiquer assez efficacement la présence ou l'absence d'une cirrhose. L'analyse du microbiote dans cette étude apporte, en outre, des informations fonctionnelles grâce à l'étude des différences entre le microbiote des individus malades et celui des volontaires sains. Néanmoins, à la lumière des conclusions de l'étude de He et al<sup>[27]</sup> sur la variabilité régionale donnée comme limite à l'utilisation diagnostique du microbiome, on peut se demander si l'outil diagnostique performant développé dans l'étude de Qin et al<sup>[13]</sup> peut montrer les mêmes performances dans un autre contexte géographique.

En dépit de ces interrogations sur la validité du microbiote comme outil diagnostique, il a déjà été mis sur le marché des kits permettant à chacun d'entreprendre le bilan de son propre microbiote intestinal pour « diagnostiquer », « encourager », « choisir son régime » ou « mieux se connaître », ou encore comme screening de pathologies diverses ... De même, certaines sociétés proposent, en réponse à l'analyse du microbiote de leurs clients, des régimes adaptés et des conseils sur l'alimentation.

## LE MICROBIOTE, UN TRAITEMENT EN SOI ? SOURCE DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS OU DE NOUVELLES CIBLES ?

Un certain nombre d'essais présentent le microbiote<sup>[34-36]</sup> comme un outil thérapeutique intéressant. Deux études sur la transplantation de microbiote dans l'infection à *Clostridium difficile* ont observé de forts taux de réponse chez les patients transplantés.<sup>[34,35]</sup> Les auteurs d'une étude hollandaise rapportent également que le transfert de microbiote de patients minces à des patients souffrant d'un syndrome métabolique a amélioré la sensibilité à l'insuline chez les receveurs, cet effet était cependant transitoire.<sup>[36]</sup> La transplantation de microbiote n'a cependant pas montré de résultats probants dans d'autres pathologies et cette modalité reste à l'étude. Plusieurs sociétés s'intéressent aux possibilités qu'offre la transplantation de microbiote après l'identification de bactéries intéressantes qui pourraient potentiellement être utilisées comme médicaments.

Le microbiote est susceptible d'être source de nouveaux médicaments. Ainsi, divers travaux sur le butyrate montrent des effets de cet acide gras à chaîne courte comparables à ceux d'un médicament.<sup>[37-39]</sup>

Il permet également de définir de nouvelles cibles comme le montre le développement actuel d'un médicament oral (et non systémique) à petites molécules, conçu pour bloquer l'adhésine FimH des entérobactéries surabondantes chez les patients atteints de la maladie de Crohn.

Une plateforme de métagénomique fonctionnelle française a été constituée dans l'objectif d'identifier des éléments microbiens intéressants, susceptibles de donner de nouvelles molécules avec des effets thérapeutiques potentiels. Le recours à des technologies performantes d'échantillonnage, d'extraction d'ADN, de clonage, de construction de banques métagénomiques et de séquençage, a abouti à des résultats encourageants.<sup>[32]</sup> Usant de cette même technologie, une équipe américaine a récemment découvert un composé bactérien ligand d'un récepteur chez l'homme montrant l'intérêt de cette approche pour identifier des molécules à potentiel thérapeutique dans le microbiote intestinal.<sup>[40]</sup>

Le microbiote peut également être une cible de modulation : une alimentation particulière, un régime riche en prébiotiques peut ainsi avoir un impact sur certaines maladies. En ce qui concerne les probiotiques, si leur intérêt dans certaines applications thérapeutiques a été démontré, leur impact sur le microbiote et leur efficacité dans certaines conditions pathologiques doit être documenté par des études cliniques.

## COMMENTAIRES, CONCLUSIONS

En dépit de l'abondance d'informations dont nous disposons sur le microbiote intestinal, des connaissances supplémentaires sont encore nécessaires. Au-delà d'un certain phénomène de mode autour de ce thème, la recherche scientifique doit demeurer très active dans ce domaine largement prometteur.

---

## RÉFÉRENCES (Les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur PubMed)

1. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell* 2016; 164:337-340.
2. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 2016; 375(24):2369-2379.
3. Walker A W, Duncan S H, Louis P, Flint H J. Phylogeny, culturing, and metagenomics of the human gut microbiota. *Trends Microbiol* 2014; 22:267-274.
4. Lagier JC, Khelaifia S, Alou MT, Ndongo S, Dione N, Hugon P, et al. Culture of previously uncultured members of the human gut microbiota by culturomics. *Nat Microbiol* 2016; 1:16203.
5. Browne HP, Forster SC, Anonye BO, Kumar N, Neville BA, Stares MD, Goulding D, Lawley TD. Culturing of 'unculturable' human microbiota reveals novel taxa and extensive sporulation. *Nature* 2016; 533:543-546.
6. [www.metahit.eu](http://www.metahit.eu)
7. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464(7285):59-65.
8. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473(7346):174-80.
9. Schloissnig S, Arumugam M, Sunagawa S, Mitreva M, Tap J, Zhu A, et al. Genomic variation landscape of the human gut microbiome. *Nature* 2013; 493(7430):45-50.
10. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490(7418):55-60.
11. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500(7464):541-6.
12. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* 2013; 500(7464):585-8.
13. Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014; 513(7516):59-64.
14. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nature Biotechnology* 2014; 32:834-841.
15. Nielsen HB, Almeida M, et al. Identification and assembly of genomes and genetic elements in complex metagenomic samples without using reference genomes. *Nature Biotech* 2014; 32:822-828.
16. Xiao L, Feng Q, et al. A catalog of the mouse gut metagenome. *Nature Biotech* 2015; 33:1103-1108.



17. Shoaie S, Ghaffari P, Kovatcheva-Datchary P, Mardinoglu A, Sen P, Pujos-Guillot E, et al. Quantifying diet-induced metabolic changes of the human gut microbiome. Cell Metab 2015; 22(2):320-31.
18. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. Nature 2015; 528(7581):262-266.
19. Xiao L, Estellé J, Kiilerich P, Ramayo-Caldas Y, Xia Z, Feng Q, et al. A reference gene catalogue of the pig gut microbiome. Nat Microbiol 2016; 16161.
20. Plichta DR, Juncker AS, Bertalan M, Rettedal E, Gautier L, Varela E, et al. Transcriptional interactions suggest niche segregation among microorganisms in the human gut. Nat Microbiol 2016; 1(11):16152.
21. Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, Hyötyläinen T, Nielsen T, Jensen BA, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. Nature 2016; 535(7612):376-81.
22. Costea PI, Zeller G, Sunagawa S, Pelletier E, Alberti A, Levenez F, et al. Towards standards for human fecal sample processing in metagenomic studies. Nat Biotech 2017; 35:1069-1076.
23. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CP, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. Science 2018; 359(6371):91-97.
24. <https://www.universite-paris-saclay.fr/fr/recherche/laboratoire/metagenopolis-mgp>
25. <http://www.microbiome-standards.org/#SOPS>
26. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. Science 2016; 352(6285):560-564.
27. He Y, Wu W, Zheng HM, Li P, McDonald D, Sheng HF, et al. Regional variation limits applications of healthy gut microbiome reference ranges and disease models. Nat Med 2018; 24(10):1532-1535.
28. Deschasaux M, Bouter KE, Prodan A, Levin E, Groen AK, Herrema H, et al. Depicting the composition of gut microbiota in a population with varied ethnic origins but shared geography. Nat Med 2018; 24(10):1526-1531.
29. Vangay P, Johnson AJ, Ward TL, Al-Ghalith GA, Shields-Cutler RR, Hillmann BM, et al. US immigration westernizes the human gut microbiome. Cell 2018; 175(4):962-972.
30. Zhao L, Zhang F, Ding X, Wu G, Lam YY, Wang X, Fu H, Xue X, Lu C, Ma J, Yu L, Xu C, Ren Z, Xu Y, Xu S, Shen H, Zhu X, Shi Y, Shen Q, Dong W, Liu R, Ling Y, Zeng Y, Wang X, Zhang Q, Wang J, Wang L, Wu Y, Zeng B, Wei H, Zhang M, Peng Y, Zhang C. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. Science 2018; 359: 1151–1156.
31. Pascal V, Pozuelo M, Borrueal N, Casellas F, Campos D, Santiago A, et al. A microbial signature for Crohn's disease. Gut 2017; 66(5):813-822.
32. Blottière HM, Doré J. Impact des nouveaux outils de métagénomique sur notre connaissance du microbiote intestinal et de son rôle en santé humaine. Enjeux diagnostiques et thérapeutiques. Med Sci (Paris) 2016; 32:944-951.
33. Verger EO, Armstrong P, Nielsen T, Chakaroun R, Aron-Wisnewsky J, Gøbel RJ, Schütz T, Delaere F, Gausseres N, Clément K, Holmes BA; MetaCardis Consortium. Dietary assessment in the MetaCardis study: development and relative validity of an online food frequency questionnaire. J Acad Nutr Diet 2017; 117(6):878-888.
34. van Nood E, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med 2013; 368(22):2145.
35. Kao D, Roach B, Silva M, Beck P, Rioux K, Kaplan GG, et al. Effect of oral capsule- vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent Clostridium difficile infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 318(20):1985-1993.
36. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. Gastroenterology 2012; 143(4):913-6.e7.
37. Segain JP, Raingeard de la Blétière D, Bourreille A, Leray V, Gervois N, Rosales C, et al. Butyrate inhibits inflammatory responses through NFkappaB inhibition: implications for Crohn's disease. Gut 2000; 47(3):397-403.
38. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. Nature 2013; 504(7480):446-50.
39. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. Immunity 2014; 40(1):128-39.
40. Cohen LJ, Esterhazy D, Kim SH, Lemetre C, Aguilar RR, Gordon EA, et al. Commensal bacteria make GPCR ligands that mimic human signalling molecules. Nature 2017; 549(7670):48-53.