

LE MICROBIOTE INTESTINAL : UN COMPARTIMENT BIOLOGIQUE À EXPLORER CHEZ LES ANIMAUX D'ÉLEVAGE

THE MICROBIOTA OF THE GASTRO-INTESTINAL TRACT: A BIOLOGICAL COMPARTMENT TO EXPLORE IN LIVESTOCK SPECIES

Claire ROGEL-GAILLARD

(Communication présentée le 28 novembre 2013)

RÉSUMÉ

L'élaboration de systèmes productifs et durables en élevage est une priorité. Dans ce contexte, il convient d'élargir le champ du phénotypage et d'identifier des leviers d'action. L'intestin héberge une communauté microbienne appelée microbiote intestinal. La muqueuse intestinale, à l'interface entre l'hôte et son microbiote, assure des fonctions vitales dans l'absorption des nutriments, dans l'équilibre immunitaire à la fois local et systémique, et dans la dynamique adaptative au cours de la vie. L'avènement de méthodes de séquençage à haut débit permet aujourd'hui de caractériser le microbiote intestinal avec une précision encore jamais atteinte, fournissant des données sur la portion bactérienne non cultivable. Chez les animaux d'élevage, le contexte scientifique et technologique est favorable pour mettre en place des projets qui croisent des informations individuelles liées au microbiote intestinal (diversité, écologie fonctionnelle) et à l'hôte (génétique, caractères zootechniques et cliniques, statut immunitaire), afin d'aborder de manière intégrée les nouveaux caractères à mesurer et améliorer.

Mots-clés : microbiote intestinal, phénotypage, animaux d'élevage, objectifs de sélection.

SUMMARY

In a perspective of safe, competitive and sustainable animal breeding systems, deepening animal phenotyping and defining new breeding goals are identified as major concerns. The intestine hosts a microbial ecosystem referred to as the gut microbiota. The gut epithelium, at the interface between the host and the microbiota, plays fundamental roles in nutrient absorption, local and systemic immune functions, as well as adaptive functions. The onset of high throughput sequencing methods have paved the way toward an unprecedented characterization of the microbiota by producing data on the non cultivable bacteria set. In livestock species, the scientific and technological context is in place to study the gut microbiota at both phylogenetic (bacteria diversity) and functional levels, and analyze the impact on shaping the host phenotype.

Key words: gut microbiota, phenotyping, livestock species, breeding goals.

INTRODUCTION

Chez les êtres vivants, notamment les animaux, des communautés de microbes vivent aux interfaces entre l'organisme et le milieu extérieur, comme aux interfaces entre certains organes et des milieux internes. Elles couvrent notamment toutes les surfaces muqueuses de l'hôte et résident en grande partie dans le tractus gastro-intestinal ou elles constituent le microbiote intestinal ou flore intestinale.

Le microbiote intestinal est un écosystème complexe qui contient de l'ordre de 10^{14} microorganismes (Ley *et al.*, 2006a) pour une masse d'environ 2 Kg chez l'homme. Il compte 10 fois plus de cellules que l'organisme humain et 150 fois plus de gènes que le génome humain. Composé essentiellement de bactéries, le microbiote intestinal comprend aussi des archées, des eucaryotes (protozoaires, champignons, levures) et des virus. C'est toutefois

(1) INRA, UMR1313 Génétique Animale et Biologie Intégrative, Domaine de Vilvert, 78350 Jouy-en-Josas
courriel : claire.rogel-gaillard@jouy.inra.fr

la composante bactérienne qui est la plus étudiée (Sekirov *et al.*, 2010). L'avènement des méthodes de séquençage à haut débit associé à des approches bioinformatiques performantes permet dorénavant de caractériser la fraction non cultivable des bactéries à une échelle sans précédent (Lepage *et al.*, 2013), et a conduit à la constitution du premier catalogue de gènes bactériens du microbiote intestinal chez l'homme (Qin *et al.*, 2010).

C'est dans ce contexte technologique de pointe que se développent les recherches actuelles sur le microbiote intestinal. Ainsi, des travaux en plein essor, menés pour la plupart chez l'homme, mettent en évidence de multiples interactions entre le microbiote intestinal et l'hôte, faisant ainsi émerger le microbiote comme un constituant fonctionnel vital de l'hôte, bien au-delà de son rôle essentiel dans la digestion et l'absorption des nutriments (Sommer et Bäckhed, 2013). Des recherches en biologie évolutive démontrent une coévolution entre l'espèce hôte et le microbiote (Ley *et al.*, 2006a), attribuant ainsi au microbiote intestinal un rôle significatif dans la capacité d'adaptation à l'environnement et dans la construction des phénotypes (Ottaviani *et al.*, 2011). Les résultats récents montrent de plus que les variations du microbiote intestinal influent sur la santé (Sekirov *et al.*, 2010), et que des déséquilibres de la composition de la flore sont associés à des désordres métaboliques comme l'obésité (Lyn *et al.*, 2006b), à des maladies comme le diabète de type 2 (Qin *et al.*, 2012) et à des pathologies inflammatoires de la muqueuse intestinale comme la maladie de Crohn (Stober, 2013). De par l'importance des fonctions assurées et le nombre croissant de rôles qui lui sont attribués, il est admis de considérer le microbiote intestinal comme un nouvel organe chez l'homme, comme proposé il y a plus de vingt ans (Bocci *et al.*, 1992).

Les résultats obtenus chez l'homme conduisent la communauté scientifique travaillant dans le domaine des productions animales à engager des recherches sur le microbiote du tube digestif, en tant que compartiment biologique d'intérêt majeur à prendre en compte dans la compréhension du façonnage des phénotypes. L'objectif de cette courte revue est de donner un aperçu de la composition et des fonctions du microbiote intestinal, de présenter les méthodologies récentes qui permettent sa caractérisation et de discuter les perspectives et applications chez les animaux d'élevage.

LE MICROBIOTE INTESTINAL : UN ÉCOSYSTEME COMPLEXE ET DYNAMIQUE QUI ASSURE DE MULTIPLES FONCTIONS

Les mammifères naissent avec un tube digestif stérile ensuite colonisé par des microorganismes juste après la naissance. Les premières bactéries colonisatrices sont des anaérobies facultatives comme les *Proteobacteria* qui ont vraisemblablement un rôle pour ajuster les conditions environnementales en baissant la concentration en oxygène, permettant la colonisation successive par des microorganismes anaérobies stricts comme les bactéries du genre *Bacteroides* et des phylums *Firmicutes* et *Actinobacteria* (Sommer et Bäckhed, 2013). Le microbiote intestinal se diversifie progressivement. Il commence à se stabiliser après la première année et préfigure la composition du microbiote adulte (Sekirov *et al.*, 2010). L'impact de la flore maternelle à la naissance est mis en évidence par une similarité significative entre la flore vaginale de la mère et la flore intestinale du nouveau né, les enfants nés par césarienne ayant un microbiote moins similaire à celui de leur mère que les enfants nés par voie basse (Sekirov *et al.*, 2010). Cependant, l'influence sur le long terme du microbiote de la mère sur le microbiote adulte est encore mal connue.

Le microbiote intestinal adulte est essentiellement composé de bactéries anaérobies strictes, avec deux phylums dominants qui sont les Firmicutes et les Bacteroidetes (Eckburg *et al.*, 2005; Qin *et al.*, 2010; Arumugam *et al.*, 2011), suivis ensuite par les *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* et *Cyanobacteria* (Sekirov *et al.*, 2010). Les bactéries ne sont pas réparties de manière homogène le long du tube digestif. Sur le plan quantitatif, leur nombre va croissant de la partie la plus proximale à la plus distale, avec de l'ordre de 10^1 par gramme dans l'estomac jusqu'à 10^{12} par gramme dans le colon (figure 1A), qui contient plus de 70% des bactéries du microbiome de l'hôte. Il existe également des variations le long de l'axe crypto-villositaire, avec une augmentation du nombre de bactéries depuis la surface épithéliale jusqu'à la lumière intestinale (figure 1B). Sur le plan de la diversité, la composition du microbiote intestinal montre des variations selon les deux axes précédents, mais il serait probablement prématuré d'étendre les informations connues chez l'homme (Sekirov *et al.*, 2010) à toutes les espèces.

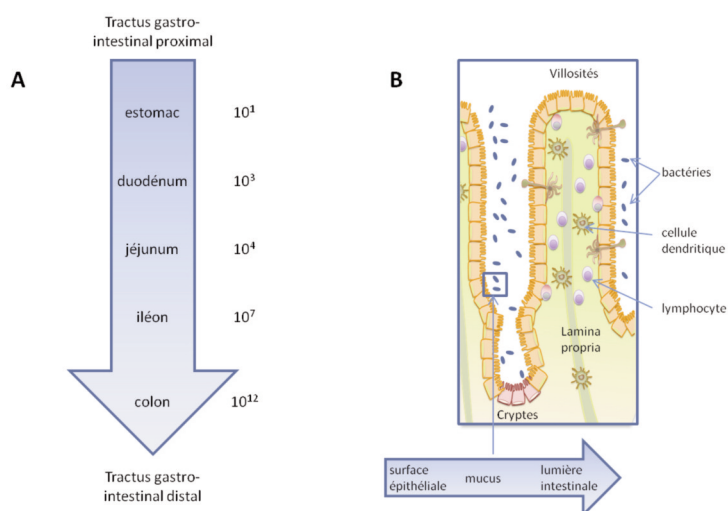


Figure 1 : Échelles spatiales des variations de la composition du microbiote intestinal.

A : Augmentation de la richesse bactérienne le long du tube digestif, exprimée en nombre de cellules par gramme ou millilitre (Ley *et al.*, 2006, adapté de Sekirov *et al.*, 2010).

B : Axe crypto-villositaire de la muqueuse intestinale : augmentation du nombre de bactéries depuis la surface épithéliale vers la lumière intestinale.

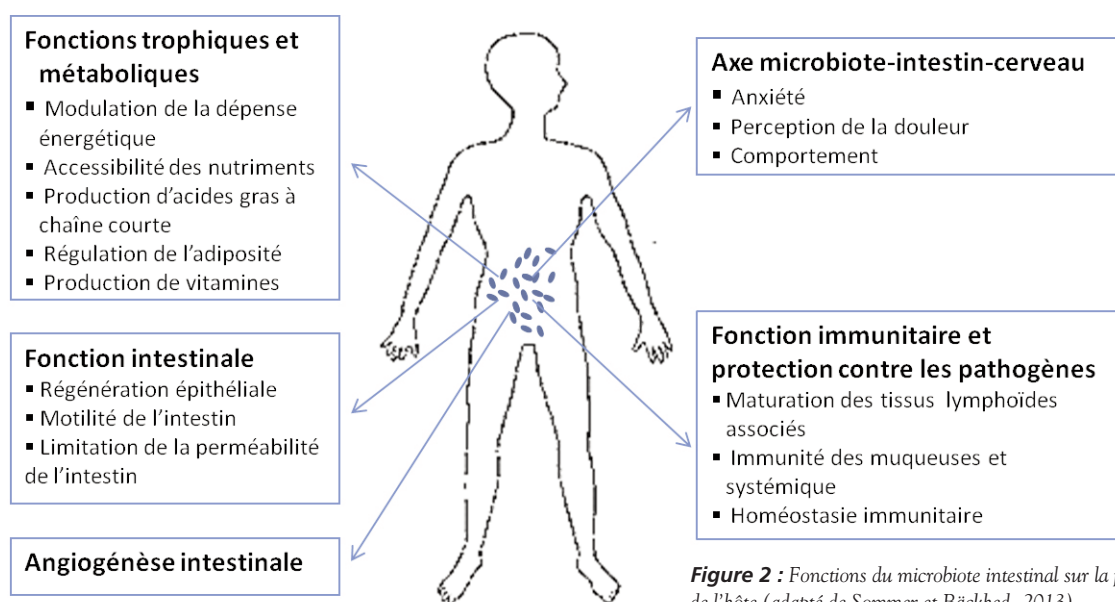


Figure 2 : Fonctions du microbiote intestinal sur la physiologie de l'hôte (adapté de Sommer et Bäckhed, 2013).

Le microbiote intestinal est impliqué dans des fonctions métaboliques, trophiques et protectrices (figure 2). Il participe à la digestion par la production d'enzymes et de vitamines n'existant pas (ou peu) chez l'hôte ; il contribue à extraire de l'énergie à partir des oligosides non digestibles et module la capacité d'absorption de l'épithélium digestif pour divers nutriments. Il a un rôle dans la régulation du renouvellement des cellules de la paroi intestinale. Il assure des fonctions protectrices, d'une part en limitant l'implantation de bactéries pathogènes par des mécanismes de résistance à la colonisation et, d'autre part, en stimulant et éduquant le système immunitaire (Sommer et Bäckhed, 2013). Les animaux axéniques sont des modèles déterminants pour comprendre le fonctionnement du microbiote et ses interactions avec l'hôte, et valider ainsi les fonctions qui lui sont attribuées (Smith *et al.*, 2007). Ainsi, les souris axéniques maintenues « germ free » ont un système immunitaire immature, présentent de nombreuses anomalies physiologiques et sont plus sensibles à certains pathogènes (Smith *et al.*, 2007; Arrieta et Finlay, 2012).

Des travaux récents ont mis en évidence des interactions bidirectionnelles entre le cerveau et le microbiote intestinal faisant ainsi émerger un axe microbiote-intestin-cerveau (Wang et Kasper, 2014). Des modifications de la composition du microbiote intestinal sont capables de modifier le comportement, via la production de métabolites et neurotransmetteurs produits par les bactéries, qui sont impliqués dans des troubles psychiatriques, comme l'autisme, la dépression, l'anxiété, le stress (Collins *et al.*, 2012 ; Wang et Kasper, 2014).

Le microbiote intestinal est un écosystème dynamique qui capte les changements environnementaux (alimentation, pathogènes), afin de moduler efficacement les réponses métaboliques et immunitaires de l'hôte (Blottière *et al.*, 2013). Cette adaptation est possible car le microbiote est un écosystème qui varie dans sa composition et/ou son fonctionnement selon les conditions environnementales. Un état d'eubiose qualifie un équilibre entre bactéries symbiotes et pathobiontes. En revanche, une dys-

biose qualifie une rupture d'équilibre du microbiote intestinal, en lien avec des pathologies ou dysfonctionnements (Lepage *et al.*, 2013). L'équilibre du microbiote intestinal participe donc à l'homéostasie et à la santé de l'hôte. Ainsi, comprendre les raisons du maintien ou de la rupture de l'équilibre du microbiote intestinal d'un individu est une question primordiale pour identifier les moyens à mettre en œuvre pour créer ou restaurer un équilibre fonctionnel compatible avec la santé de l'hôte. De nombreuses associations sont identifiées entre des variations de la composition du microbiote et des pathologies ou dysfonctionnements. Il faut bien noter que ces associations ne renseignent encore que peu sur les causalités (Blaser *et al.*, 2013).

LE SÉQUENÇAGE D'ADN ET LES APPROCHES OMIQUES PERMETTENT UNE CARACTÉRISATION FINE DU MICROBIOTE INTESTINAL

L'avènement de méthodes de séquençage à haut débit permet aujourd'hui de caractériser le microbiote intestinal avec une précision nouvelle, fournissant des données, jusqu'à récemment encore inconnues, sur la portion non cultivable du microbiote (plus de 80% des bactéries anaérobies sont non cultivables). C'est la combinatoire entre l'identification et l'annotation des séquences, et leur fréquence, qui renseigne sur la composition fine du microbiote.

Des prélèvements non invasifs de selles sont réalisés pour extraction d'ADN et séquençage. Bien qu'il existe une hétérogénéité dans la répartition du microbiote le long du tube digestif (figure 1), il est admis que les prélèvements de selles sont représentatifs du microbiote intestinal d'un individu. Deux méthodes de séquençage sont utilisées : le séquençage des régions variables des gènes bactériens codant pour l'ARNr 16S (Eckburg *et al.*, 2005) ou le séquençage de l'ADN total (Qin *et al.*, 2010).

Pour le séquençage du gène de l'ARNr 16S, les fragments d'ADN à séquencer sont amplifiés par PCR avec des amorces spécifiques de la région variable du gène. Les séquences obtenues permettent d'identifier des unités taxonomiques opérationnelles (OTU) qui sont ensuite assignées à des phylums, classes, ordres, familles voire genres bactériens. Il existe toujours une fraction des OTU qui n'est pas classée, faute d'alignement suffisant avec des séquences connues.

Les approches de métagénomique sont basées sur le séquençage complet du contenu microbien et nécessitent des développements propres à l'espèce hôte d'intérêt, avec en particulier comme prérequis la constitution d'un catalogue de gènes de référence. Un tel catalogue est établi grâce au séquençage du microbiote provenant d'un nombre d'individus représentatifs de la variabilité de l'espèce considérée, suivi de l'annotation des gènes identifiés. Les approches de métagénomique quantitative sont ainsi basées sur le séquençage complet à grande profondeur du microbiote, suivi d'un alignement des séquences obtenues sur le catalogue de référence et d'une quantification de la fréquence des gènes. Le catalogue de gènes du microbiote intestinal a été caractérisé chez l'homme dans le cadre du projet européen MetaHit (Quin *et al.*, 2010). L'homme est donc la première et encore unique espèce animale pour laquelle un catalogue de gènes du microbiote a été constitué. Ce catalogue de référence comprend 3,3 millions de gènes microbiens non redondants, 99% d'entre eux étant bactériens. Il représente entre 1000 et 1150 espèces bactériennes, chaque individu en hébergeant au moins 160 (Qin *et al.*, 2010). Il a été identifié un noyau d'espèces bactériennes partagées par tous les individus, la variabilité individuelle du microbiote s'organisant donc en complément de ce noyau conservé. Trois entérotypes majeurs ont été mis en évidence (Arumugam *et al.*, 2011), permettant de stratifier la population humaine selon trois types de microbiotes où domine le genre *Bacteroides* (entérotype 1), *Prevotella* (entérotype 2), ou *Ruminococcus* (entérotype 3). Ces trois entérotypes définissent des écosystèmes qui peuvent utiliser des voies différentes pour produire de l'énergie à partir des substrats disponibles dans le colon et renforcer la biosynthèse de certaines vitamines, ayant par suite un impact sur la physiologie de l'hôte (Arumugam *et al.*, 2011).

Les technologies actuelles permettent aussi de caractériser les gènes bactériens transcrits (méta-transcriptomique) et d'identifier les protéines (méta-protéomique) et métabolites produits (métabolomique). Un objectif ambitieux est d'intégrer l'ensemble de ces données, prenant en compte les communautés microbiennes, les réseaux de régulation, les assemblages protéiques et les réseaux

métaboliques, pour connaître la valeur prédictive des informations contenues dans le microbiote (Lepage *et al.*, 2013). L'ensemble de ces approches ouvre la voie vers une caractérisation fine et exhaustive du microbiote, afin d'identifier des marqueurs de prédisposition à des désordres métaboliques ou des pathologies, et orienter le contenu microbien selon les besoins. Des marqueurs de prédisposition à l'obésité ont été récemment identifiés dans le microbiote intestinal (le Chatelier *et al.*, 2013).

PERSPECTIVES APPORTÉES PAR LES ÉTUDES DU MICROBIOTE INTESTINAL FACE AUX ENJEUX EN ÉLEVAGE

L'élaboration de systèmes productifs et durables en élevage est une priorité pour la prochaine décennie. L'objectif de productivité vise le maintien voire l'amélioration des performances zootechniques déjà acquises (croissance, prolificité, qualité des produits,...). L'objectif de durabilité, dans un contexte environnemental de changement climatique et de limitation des ressources naturelles, et un contexte législatif et sanitaire qui limite l'usage d'intrants médicamenteux comme les antibiotiques, vise la santé, la robustesse, la réduction des impacts environnementaux et l'efficacité alimentaire des animaux. L'enjeu est donc, d'une part d'élargir le champ du phénotypage et, d'autre part, d'identifier des leviers (génétique, alimentation, pratiques d'élevage) pour améliorer les nouveaux caractères d'intérêt, tout en préservant les acquis. Afin de promouvoir des systèmes de production performants, respectueux de l'environnement et sains pour les consommateurs, améliorer la robustesse et la résistance aux maladies en élevage est identifié comme une nécessité. Dans ce contexte, et suite aux travaux récents chez l'homme qui mettent en évidence des fonctions multiples du microbiote intestinal en particulier sur le système immunitaire et la santé de l'hôte, le microbiote intestinal apparaît comme un domaine incontournable à étudier (figure 3).

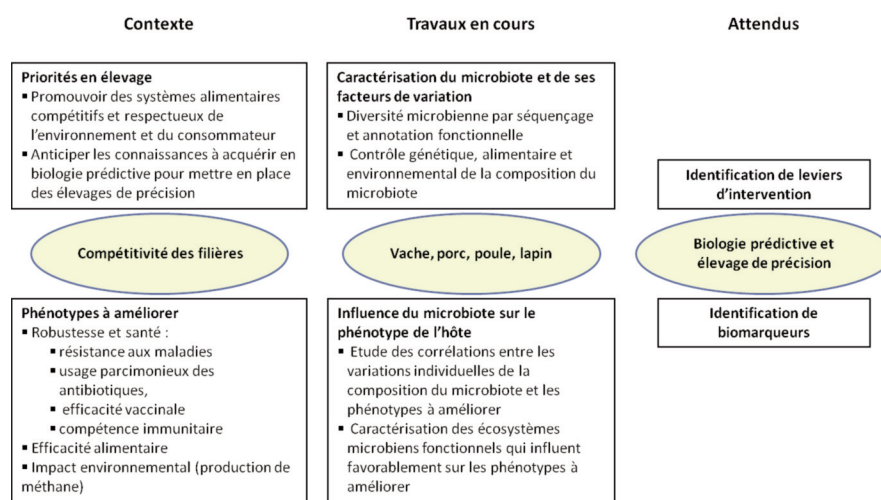


Figure 3 : Contexte de recherche appliquée dans lequel s'inscrivent les travaux en cours sur le microbiote du tube digestif chez les animaux d'élevage. Les programmes engagés ciblent actuellement les espèces vache, porc, poule et lapin mais des projets sur d'autres espèces sont en cours de maturation.

Chez les animaux d'élevage, l'exploration approfondie du microbiote digestif par séquençage est un champ de recherche nouveau. Les recherches engagées visent la caractérisation du microbiote intestinal chez le porc et du microbiote du rumen chez la vache, avec des travaux émergents chez le lapin et le poulet. Le séquençage de la partie variable du gène de l'ARNr 16S est la méthode préférentiellement utilisée à l'heure actuelle car elle ne nécessite pas de pré-requis. Toutefois, étant donné les avancées majeures apportées par les approches de métagénomique quantitative chez l'homme, des travaux sont engagés à l'INRA dans le cadre du méta-programme méta-omique des écosystèmes microbiens (<http://www.mem.inra.fr/>), en collaboration avec le BGI (Beijing Genome Institute, Chine), pour constituer le catalogue de gènes du microbiote intestinal chez le porc (en partenariat également avec l'Université de Copenhague au Danemark), et du microbiote du rumen chez la vache. Il est anticipé que le catalogue des gènes du microbiote digestif sera prochainement constitué pour d'autres espèces d'élevage, comme le lapin et la poule.

Les questions posées visent une bonne compréhension des covariations entre la composition du microbiote digestif et les caractères de production et de santé, le bien-être étant maintenant pris en compte dans la définition de la santé. Les recherches en cours ont pour objectif d'analyser les relations entre le microbiote et la capacité immunitaire de l'hôte, d'étudier les interrelations entre la composition du microbiote et la capacité adaptative des animaux lors des périodes de transition comme le sevrage, les changements d'environnement ou d'alimentation. Alors qu'il est bien établi que l'environnement et l'alimentation jouent un rôle considéré comme déterminant dans la composition du microbiote, de plus en plus d'études menées chez les animaux mettent en évidence une part génétique non négligeable (Khachatryan *et al.*, 2008 ; Benson *et al.*, 2010), associée notamment à la réponse immunitaire innée (Mondot *et al.*, 2011). Ainsi, outre des analyses pour estimer les paramètres génétiques de la composition du microbiote (héritabilité, corrélations), les travaux en génétique permettront une caractérisation croisée des variations du génome de l'hôte et de son métagénome, ouvrant des perspectives remarquables pour des études d'association et l'identification de régions du génome et de polymorphismes qui influent sur les variations de la composition du microbiote. Ces travaux permettront de savoir s'il est envisageable d'orienter la composition du microbiote intestinal par sélection génétique. De plus, l'existence d'une communication entre cerveau et microbiote intestinal ouvre des perspectives en matière d'évaluation et de gestion du bien-être animal : le microbiote pourrait être à la fois un moyen de diagnostic du bien-être et un levier d'action pour modifier ce dernier. Chez les animaux d'élevage, la détermination du répertoire des gènes exprimés par le microbiote en relation avec le profil métabolique de l'hôte pourra également être pris en compte, permettant d'affiner la prédiction des performances individuelles (Lepage *et al.*, 2013).

Parmi les attendus des travaux sur le microbiote intestinal chez les animaux d'élevage, il est possible de citer les suivants (Calenge *et al.*, 2014) : une meilleure efficacité de production en fonction des paramètres fixes d'élevage (notamment géno-

types, âges) par une modulation raisonnée de l'alimentation ; une augmentation de la robustesse dès le jeune âge, en favorisant l'installation d'un microbiote associé à une bonne santé sans altérer la productivité ; une limitation de l'usage d'antibiotiques en les substituant par des prébiotiques ou probiotiques ; une bonne efficacité alimentaire avec des aliments fibreux qui entrent peu en compétition avec l'alimentation humaine ; l'identification et l'anticipation des périodes de fragilité des animaux *via* des indicateurs d'altération du microbiote intestinal ; une maîtrise de la sécurité sanitaire en évitant le développement de bactéries pathogènes pour l'homme (exemple des Salmonelles chez le porc et chez le poulet) et en réduisant les intrants médicamenteux dans la prophylaxie des pathologies digestives ; une réduction de la production de gaz à effet de serre comme le méthane (cas des ruminants). Nul ne connaît encore l'étendue des applications potentielles.

Si la caractérisation du microbiote intestinal est amenée à se développer en routine sur de grandes populations, il faudra développer des outils diagnostics performants et peu coûteux, à l'image des outils de génoypage qui renseignent sur la variabilité du génome de l'hôte (Boichard, 2014). De plus, identifier les moyens d'orienter de manière durable la flore intestinale tout au long de la carrière des animaux pour répondre aux objectifs en élevage est un enjeu qui nécessitera un travail collaboratif conséquent entre généticiens, zootechniciens, vétérinaires, immunologistes, physiologistes, microbiologistes et spécialistes de la formulation des aliments.

CONCLUSION

Le phénotype d'un individu est schématiquement considéré comme la résultante d'effets liés à la génétique de l'hôte, à son environnement et aux interactions entre les deux. S'y ajoutent les effets liés aux mécanismes épigénétiques (Jammes, 2014). Les travaux récents sur le microbiote intestinal mettent en évidence la pertinence de prendre également en compte les effets de l'expression des gènes des microbiotes individuels pour caractériser les phénotypes. Chez les animaux d'élevage, le contexte scientifique et technologique est donc favorable pour mettre en place des projets qui croisent des informations individuelles liées au microbiote intestinal (diversité, écologie fonctionnelle) et à l'hôte (génétique, caractères zootechniques et cliniques, statut immunitaire, capacité de résilience), afin d'aborder de manière intégrée les nouveaux caractères à mesurer et d'identifier des moyens d'action pour les améliorer. De par ses rôles multiples dans la régulation de la physiologie de son hôte, une meilleure compréhension des fonctions du microbiote intestinal et une maîtrise de sa composition devraient contribuer significativement à une gestion intégrée de la santé animale. La mise en place d'élevages à la fois durables et responsables est un objectif partagé par les pays européens (Animal Task Force, 2013). De fait, une connaissance approfondie de l'expression des phénotypes à l'échelle des individus et des populations dans des systèmes d'élevage maîtrisés devient indispensable et il est très vraisemblable que les informations individuelles du microbiote intestinal seront des éléments à prendre en compte.

BIBLIOGRAPHIE

- Animal Task Force. 2013. Research & innovation for a sustainable livestock sector in Europe. <http://www.animaltaskforce.eu/Portals/0/ATF/documents%20for%20scare/ATF%20white%20paper%20Research%20priorities%20for%20a%20sustainable%20livestock%20sector%20in%20Europe.pdf>
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D.R., Fernandes, G.R., Tap, J., Bruls, T., Batto, J.M., Bertalan, M., Borruel, N., Casellas, F., Fernandez, L., Gautier, L., Hansen, T., Hattori, M., Hayashi, T., Kleerebezem, M., Kurokawa, K., Leclerc, M., Levenez, F., Manichanh, C., Nielsen, H.B., Nielsen, T., Pons, N., Poulain, J., Qin, J., Sicheritz-Ponten, T., Tims, S., Torrents, D., Ugarte, E., Zoetendal, E.G., Wang, J., Guarner, F., Pedersen, O., de Vos, W.M., Brunak, S., Doré, J., MetaHIT Consortium, Antolín, M., Artiguenave, F., Blottiere, H.M., Almeida, M., Brechot, C., Cara, C., Chervaux, C., Cultrone, A., Delorme, C., Denariac, G., Dervyn, R., Foerstner, K.U., Friss, C., van de Guchte, M., Guedon, E., Haimet, F., Huber, W., van Hylckama-Vlieg, J., Jamet, A., Juste, C., Kaci, G., Knol, J., Lakhdari, O., Layec, S., Le Roux, K., Maguin, E., Mérieux, A., Melo Minardi, R., M'rini, C., Muller, J., Oozeer, R., Parkhill, J., Renault, P., Rescigno, M., Sanchez, N., Sunagawa, S., Torrejon, A., Turner, K., Vandemeulebrouck, G., Varela, E., Winogradsky, Y., Zeller, G., Weissenbach, J., Ehrlich, S.D., Bork, P. 2011. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473:174-80.
- Arrieta, M.C., Finlay, B.B. 2012. The commensal microbiota drives immune homeostasis. *Front Immunol* 3:33.
- Benson, A.K., Kelly, S.A., Legge, R., Ma, F., Low, S.J., Kim, J., Zhang, M., Oh, P.L., Nehrenberg, D., Hua, K., Kachman, S.D., Moriyama, E.N., Walter, J., Peterson, D.A., Pomp, D. 2010. Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:18933-8.
- Blaser, M., Bork, P., Fraser, C., Knight, R., Wang, J., 2013. The microbiome explored: recent insights and future challenges. *Nat Rev Microbiol*, 11, 213-217.
- Blottière, H.M., de Vos, W.M., Ehrlich, S.D., Dore J. 2013. Human intestinal metagenomics: state of the art and future. *Curr Opin Microbiol* 16:232-9.
- Bocci, V. 1992. The neglected organ: bacterial flora has a crucial immunostimulatory role. *Perspect Biol Med* 35:251-60.
- Boichard, D. 2014. Quel futur pour l'amélioration génétique chez les espèces domestiques ? *Bulletin Académie Vét. France* 167(2) : 103-108.
- Calenge, F., Martin, C., Le Floch, N., Phocas, F., Morgavi, D., Rogel-Gaillard, C., Quéré, P. Intégrer la caractérisation du microbiote digestif dans le phénotypage de l'animal de rente : vers un nouvel outil de maîtrise de la santé en élevage ? *Productions Animales*, sous presse.
- Collins, S.M., Surette, M., Bercik, P. 2012. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol* 10: 735-742
- Eckburg, P.B., Bik, E.M., Bernstein, C.N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S.R., Nelson, K.E., Relman, D.A. 2005. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 308:1635-8.
- Jammes, H. 2014. Épигénétique : une lecture du génome via des modifications stables / transitoires et transmissibles. *Bulletin Académie Vét. France* 167(2) : 109-118.
- Khachatryan, Z.A., Ktsoyan, Z.A., Manukyan, G.P., Kelly, D., Ghazaryan, K.A., Aminov, R.I. 2008. Predominant role of host genetics in controlling the composition of gut microbiota. *PLoS One* 3:e3064
- Le Chatelier, E., Nielsen, T., Qin, J., Prifti, E., Hildebrand, F., Falony, G., Almeida, M., Arumugam, M., Batto, J.M., Kennedy, S., Leonard, P., Li, J., Burgdorf, K., Grarup, N., Jørgensen, T., Brandslund, I., Nielsen, H.B., Juncker, A.S., Bertalan, M., Levenez, F., Pons, N., Rasmussen, S., Sunagawa, S., Tap, J., Tims, S., Zoetendal, E.G., Brunak, S., Clément, K., Doré, J., Kleerebezem, M., Kristiansen, K., Renault, P., Sicheritz-Ponten, T., de Vos, W.M., Zucker, J.D., Raes, J., Hansen, T., MetaHIT consortium, Bork, P., Wang, J., Ehrlich, S.D., Pedersen, O. 2013. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 500:541-6
- Lepage, P., Leclerc, M.C., Joossens, M., Mondot, S., Blottière, H.M., Raes, J., Ehrlich, D., Doré, J. 2013. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut* 62:146-58.
- Ley, R.E., Peterson, D.A., Gordon, J.I. 2006a. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 124:837-48.
- Ley, R.E., Turnbaugh, P.J., Klein, S., Gordon, J.I. 2006b. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 444:1022-3.
- Mondot, S., Barreau, F., Al Nabhani, Z., Dussaillant, M., Le Roux, K., Doré, J., Leclerc, M., Hugot, J.P., Lepage, P. Altered gut microbiota composition in immune-impaired Nod2-/- mice. *Gut* 61: 634-5
- Ottaviani, E., Ventura, N., Mandrioli, M., Candela, M., Franchini, A., Franceschi, C. 2011. Gut microbiota as a candidate for lifespan extension: an ecological/evolutionary perspective targeted on living organisms as metaorganisms. *Biogerontology* 12: 599-609.
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K.S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D.R., Li, J., Xu, J., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., Xie, Y., Tap, J., Lepage, P., Bertalan, M., Batto, J.M., Hansen, T., Le Paslier, D., Linneberg, A., Nielsen, H.B., Pelletier, E., Renault, P., Sicheritz-Ponten, T., Turner, K., Zhu, H., Yu, C., Jian, M., Zhou, Y., Li, Y., Zhang, X., Qin, N., Yang, H., Wang, J., Brunak, S., Dore, J., Guarner, F., Kristiansen, K., Pedersen, O., Parkhill, J., Weissenbach, J., Bork, P., Ehrlich, S.D. 2010. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464 : 59-65.
- Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., Liang, S., Zhang, W., Guan, Y., Shen, D., Peng, Y., Zhang, D., Jie, Z., Wu, W., Qin, Y., Xue, W., Li, J., Han, L., Lu, D., Wu, P., Dai, Y., Sun, X., Li, Z., Tang, A., Zhong, S., Li, X., Chen, W., Xu, R., Wang, M., Feng, Q., Gong, M., Yu, J., Zhang, Y., Zhang, M., Hansen, T., Sanchez, G., Raes, J., Falony, G., Okuda, S., Almeida, M., Le Chatelier, E., Renault, P., Pons, N., Batto, J.M., Zhang, Z., Chen, H., Yang, R., Zheng, W., Li, S., Yang, H., Wang, J., Ehrlich, S.D., Nielsen, R., Pedersen, O., Kristiansen, K., Wang, J. 2012. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 490:55-60.
- Sekirov, I., Russell, S.L., Antunes, L.C., Finlay, B.B. 2010. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 90:859-904.
- Smith, K., McCoy, K.D., Macpherson, A.J. 2007. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. *Semin Immunol* 19: 59-69.
- Sommer, F., Bäckhed, F. 2013. The gut microbiota-masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 11:227-38.
- Strober, W. 2013. Impact of the gut microbiome on mucosal inflammation. *Trends Immunol* 34:423-30.
- Wang, Y., Kasper, L.H. 2013. The role of microbiome in central nervous system disorders. 2014. *Brain Behav Immun*, sous presse.