



The microbiome – a major determinant of health?

Le microbiome – un déterminant majeur de la santé?

There is a lot of excitement about the microbiome (1), the name given to the collection of genes within a microbial community such as in the oral cavity, skin, tonsils, intestine, and genital tract. The excitement stems from increasing recognition of the critical role played by the microbiome in health and disease. Bear in mind that the microbiome contains about 150 times as many genes as the genes in the human genome. Early studies of microflora depended on culturing the bacteria but only a small percentage of bacteria are culturable. Researchers have circumvented this limitation by identifying the full complement of microbial genes in specific areas of the body. They do this by extracting then sequencing the DNA to detect marker genes for each microbe that is present. Data on relative abundance of the various organisms and on function of the genes are also being compiled. Developments in high-speed, low-cost DNA sequencing have allowed this field to advance rapidly and the dream is that we will understand how to maintain and restore health-promoting microbiomes.

The “good bacteria” produce vitamins, energy sources, and metabolites that include anti-inflammatory and antioxidant properties, and that regulate the barrier function of the intestine (2). Bacterial metabolites act not only in the intestine but also in tissues all over the body, following absorption into the circulation. Probiotics represent one attempt to make use of the desirable properties of the good bacteria.

It has long been known that the gut protects against pathogenic bacteria through its physical barrier and its immune function. However, the role of the gut microbiome extends far beyond these, and the rich diversity of the 500 to 1000 species in the human intestine is critical to maintaining health. When that diversity is compromised, as occurs following exposure to antibiotics, the effect of stress, or aging, diseases such as *Clostridium difficile* colitis can develop. *Clostridium difficile* is present in the normal intestinal flora but can cause devastating disease when the protective effect of the normal flora is removed,

Beaucoup d’enthousiasme entoure le microbiome (1), qui est le nom donné à la collection de gènes dans un milieu microbien, comme la cavité orale, la peau, les amygdales, les intestins et le tractus génital. Cet enthousiasme provient de la reconnaissance grandissante du rôle critique joué par le microbiome dans la santé et la maladie. Il faut se rappeler que le microbiome contient environ 150 fois plus de gènes que les gènes dans le génome humain. Les premières études de la microflore comptaient sur la culture des bactéries, mais seulement un faible pourcentage des bactéries peut être cultivé. Les chercheurs ont contourné cette limitation en identifiant l’éventail complet des gènes microbiens dans des régions spécifiques du corps. Ils réalisent ce travail en prélevant l’ADN, puis en faisant son séquençage pour détecter les gènes marqueurs de chaque microbe présent. Des données sur l’abondance relative des divers organismes et sur la fonction des gènes sont aussi compilées. Des progrès permettant le séquençage de l’ADN à haute vitesse et à faible coût ont permis à ce domaine d’avancer rapidement et le rêve vise à comprendre comment entretenir et restaurer les microbiomes qui favorisent la santé.

Les «bonnes bactéries» produisent des vitamines, des sources d’énergie et des métabolites qui comportent des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes et qui régulent la fonction barrière de l’intestin (2). Les métabolites bactériens agissent non seulement dans l’intestin mais aussi dans les tissus sur l’ensemble du corps, après l’absorption dans la circulation. Les probiotiques représentent une tentative d’utiliser les propriétés désirables des bonnes bactéries.

Nous savons depuis longtemps que l’intestin protège contre les bactéries pathogènes par sa barrière physique et sa fonction immunitaire. Cependant, le rôle du microbiome de l’intestin va bien au-delà de ces fonctions et la riche diversité des 500 à 1000 espèces dans l’intestin humain est essentielle au maintien d’une bonne santé. Lorsque la diversité est compromise, tel qu’il se produit après l’exposition aux antibiotiques et

Use of this article is limited to a single copy for personal study. Anyone interested in obtaining reprints should contact the CVMA office (hbroughton@cvma-acmv.org) for additional copies or permission to use this material elsewhere.

L’usage du présent article se limite à un seul exemplaire pour étude personnelle. Les personnes intéressées à se procurer des réimpressions devraient communiquer avec le bureau de l’ACMV (hbroughton@cvma-acmv.org) pour obtenir des exemplaires additionnels ou la permission d’utiliser cet article ailleurs.

often by antibiotics. The most effective treatment for recurrent *C. difficile* infection appears to be replacement of the missing microbial protectors by a fecal transplant, but a complex mixture of about 30 microorganisms cultivated in the laboratory may be as effective as the fecal transplant (3). Other enteric diseases caused by the gut microflora include ulcers and cancer caused by *Helicobacter pylori*, and inflammatory bowel disease. Also, bacteria in the colon are reported to be important in carcinogenesis of the colon through their ability to trigger macrophages to produce chromosome-breaking factors.

The gut microbiome is also important in educating the immune system to learn to differentiate between harmful and commensal microbes. It is therefore not surprising that the microbiome appears to play a role in immune-mediated diseases such as multiple sclerosis and asthma.

The gut-brain axis links the central and enteric nervous systems, providing a connection between what goes on in the intestine and emotional and cognitive centers in the brain. This involves signaling through neural, humoral, endocrine and immune pathways and is bidirectional, with messages going from brain to gut and gut to brain. The gut-brain axis appears to be involved in certain neurological diseases including some cases of autism (4). One clue was that gastrointestinal disorders are common in patients with autism and that the severity of gastrointestinal disease correlates with severity of autism. Furthermore, prospective studies in mice and rats clearly show that the gut flora can affect levels of neurohormones in the brain and can cause behavioral changes, and that metabolites of gut bacteria can cause architectural changes and inflammation in the brain of rats. Also, studies in humans have associated alterations in gut microflora with autism and preliminary studies have reported improvements in autistic children following manipulation of the gut flora with antimicrobials and probiotics (4).

Several other conditions appear to have a connection with the gut microbiome. These include Parkinson's disease, obesity, and diabetes.

Investigation of microbiomes and their roles in health and disease is challenging because of the complexity of interactions among microflora components and of interactions with the host, variation from one person to another, and the fact that the microbiome is affected by factors such as diet, sanitation, vaccination, and antimicrobials (1,2). A consistent theme that has emerged is that loss of diversity of the microbiome leads to a wide range of untoward effects, possibly including impairment in brain maturation.

Follow the microbiome story. It is likely to lead to new understanding of how the body works and to new approaches to therapy in animals and humans.

Carlton Gyles

References

1. The human microbiome. Available from: <http://learn.genetics.utah.edu/content/microbiome/> Last accessed April 20, 2015.
2. Khanna S, Tosh PK. A Clinician's Primer on the Role of the Microbiome in Human Health and Disease. Available from: [http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(13\)00886-0/pdf](http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(13)00886-0/pdf) Last accessed April 20, 2015.

au stress ainsi qu'en raison du vieillissement, des maladies comme la colite à *Clostridium difficile*, peuvent se développer. *Clostridium difficile* est présente dans la flore intestinale normale, mais elle peut causer une maladie dévastatrice lorsque l'effet protecteur de la flore normale est supprimé, souvent par les antibiotiques. Le traitement le plus efficace pour une infection à *C. difficile* à répétition semble être le remplacement des protecteurs microbiens par une transplantation fécale, mais un mélange complexe d'environ 30 microorganismes cultivés en laboratoire peut être aussi efficace qu'une transplantation fécale (3). Les autres maladies entériques causées par la microflore intestinale incluent les ulcères et le cancer causés par *Helicobacter pylori* et la maladie inflammatoire chronique de l'intestin. De plus, on signale que les bactéries du côlon sont importantes dans la carcinogénèse du côlon par leur capacité à activer des macrophages qui produisent des facteurs de décomposition des chromosomes.

Le microbiome de l'intestin est aussi important pour éduquer le système immunitaire à apprendre à différencier entre les microbes néfastes et commensaux. Il n'est donc pas surprenant que le microbiome semble jouer un rôle dans les maladies à médiation immunitaire, comme la sclérose en plaques et l'asthme.

L'axe intestin-cerveau relie les systèmes nerveux central et entérique, offrant ainsi un lien entre ce qui se produit dans l'intestin et les centres émotifs et cognitifs du cerveau. Cela comporte l'envoi d'un signal bidirectionnel par les voies neurales, humorales, endocriniennes et immunitaires, où les messages vont du cerveau à l'intestin et de l'intestin au cerveau. L'axe intestin-cerveau semble impliqué dans certaines maladies neurologiques, y compris certains cas d'autisme (4). Un indice signalé est le fait que les troubles gastro-intestinaux sont fréquents chez les patients atteints d'autisme et qu'il y a une corrélation entre la gravité de la maladie gastro-intestinale et la gravité de l'autisme. De plus, des études prospectives chez les souris et les rats montrent clairement que la flore intestinale peut affecter le niveau des neurohormones dans le cerveau et causer des changements comportementaux et que les métabolites des bactéries intestinales peuvent causer des changements architecturaux et l'inflammation du cerveau des rats. De plus, des études chez les humains ont associé les altérations de la microflore de l'intestin à l'autisme et des études préliminaires ont signalé des améliorations chez les enfants autistiques après des manipulations de la flore intestinale avec des antimicrobiens et des probiotiques (4).

Plusieurs autres affections semblent avoir un lien avec le microbiome intestinal. Elles comprennent notamment la maladie de Parkinson, l'obésité et le diabète.

Une enquête sur les microbiomes et leurs rôles dans la santé et la maladie est difficile en raison de la complexité des interactions entre les composants de la microflore et avec l'hôte, des variations d'une personne à l'autre et du fait que le microbiome est affecté par des facteurs comme l'alimentation, l'hygiène, la vaccination et les antimicrobiens (1,2). Un thème qui revient constamment est le fait que la perte de diversité du microbiome mène à un vaste éventail d'effets néfastes, peut-être même une à déficience de la maturation du cerveau.

3. Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ, et al. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut. *Microbiome* 2013 Jan 9;1(1):3. doi: 10.1186/2049-2618-1-3.

4. Rosenfeld CS. Microbiome disturbances and autism spectrum disorders. *Drug Metab Dispos* 2015 Apr 7. pii: dmd.115.063826. ■

Suivez l'histoire du microbiome. Elle nous mènera probablement à une nouvelle compréhension du fonctionnement du corps et à de nouvelles approches pour les thérapies chez les animaux et les humains.

Carlton Gyles

Renvois

1. *The human microbiome*. Disponible au : <http://learn.genetics.utah.edu/content/microbiome/> Dernière consultation le 20 avril 2015.
2. KHANNA, S. et P.K. TOSH. *A Clinician's Primer on the Role of the Microbiome in Human Health and Disease*. Disponible au : [http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(13\)00886-0/pdf](http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(13)00886-0/pdf) Dernière consultation le 20 avril 2015.
3. PETROF, E.O., G.B. GLOOR, S.J. VANNER et al. «Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut», *Microbiome*, 2013, vol. 1, n° 1, p. 3. doi: 10.1186/2049-2618-1-3.
4. ROSENFELD, C.S. «Microbiome disturbances and autism spectrum disorders», *Drug Metab Dispos*, 2015, 7 avril. pii: dmd.115.063826. ■