HAL open science

Microbiome intestinal ancien et problématiques médicales contemporaines

Philippe Charlier, Anaïs Augias, Philippe Sansonetti, Céline Bon, Sean Kennedy, Laure Ségurel

▶ **To cite this version:**

Philippe Charlier, Anaïs Augias, Philippe Sansonetti, Céline Bon, Sean Kennedy, et al.. Microbiome intestinal ancien et problématiques médicales contemporaines : Fæces vivos docent. 2017, pp.984-990. 10.1051/medsci/20173311016 . pasteur-02552079

HAL Id: pasteur-02552079

https://pasteur.hal.science/pasteur-02552079

Submitted on 8 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

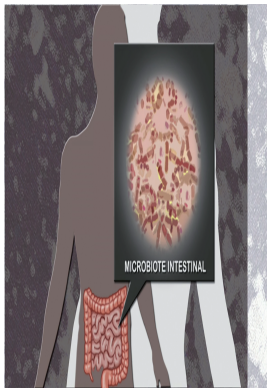
médecine/sciences 2017 ; 33 : 984-90

Fæces vivos docent

Microbiome intestinal ancien et problématiques médicales contemporaines

Philippe Charlier[1,2], Anaïs Augias[1], Philippe Sansonetti[3,4], Céline Bon[5], Sean Kennedy[6], Laure Segurel[5]

> La composition et la diversité du microbiote intestinal humain apparaissent de plus en plus comme un marqueur fiable de l'évolution de l'homme dans son environnement, mais aussi de la santé et de son altération (c'est le concept de dysbiose). Il peut donc être considéré comme un marqueur puissant de l'état d'une pathologie rencontrée chez un individu. Ainsi, rétrospectivement, la possibilité de caractériser le microbiote intestinal des individus offrirait une excellente occasion d'identifier les changements individuels et sociétaux auxquels les populations anciennes ont été exposées. Une vision globale et environnementale de l'évolution du microbiote intestinal est donc nécessaire afin de mettre en évidence le rôle potentiel des facteurs environnementaux ou des habitudes humaines possiblement impliquées dans ces modifications évolutives. Cependant, pour tirer le meilleur parti de sa contribution, l'archéo-microbiologie doit être aussi exhaustive que possible, englobant virus et parasites qui ont vraisemblablement joué un rôle majeur dans le développement du système immunitaire des mammifères. <



[1]Équipe d'anthropologie médicale et de médecine légale (Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines [UVSQ]), 2, avenue de la Source-de-la-Bièvre, 78180 Montigny-Le-Bretonneux, France.
[2]Hôpital Max Fourestier et Institut de la Précarité et de l'Exclusion Sociale, 403, avenue de la République, 92000 Nanterre, France.
[3]Collège de France, 11, place Marcelin Berthelot, 75005 Paris, France.
[4]Unité Inserm 786, Institut Pasteur, 25-28, rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France.
[5]UMR 7206 Éco-anthropologie et éthnobiologie. CNRS - Muséum National d'Histoire Naturelle - Univ Paris Diderot - Sorbonne Paris Cité, Paris, France.
[6]Département de génomes et génétique, Centre d'innovation et recherche technologique, Institut Pasteur, 25-28, rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France.
philippe.charlier@uvsq.fr

L'homme est désormais considéré comme un « super-organisme », un hybride procaryote-eucaryote. Il héberge en son sein et à sa surface, une vaste communauté d'espèces microbiennes qui peuplent ses surfaces muqueuses et cutanées, constituant ainsi le « microbiome humain », dont la co-évolution a renforcé une solide symbiose mutualiste. L'identification et la reconnaissance de l'ampleur des mécanismes moléculaires de ce mutualisme est un défi majeur. Le consensus qui a émergé récemment propose en effet que le maintien d'un équilibre adéquat, entre richesse et diversité du microbiome (c'est-à-dire l'homéostasie), soit synonyme de santé, alors qu'une altération de ces propriétés soit à l'origine de nouveaux états écologiques, appelés dysbioses, pouvant être associés à certaines pathologies. Par microbiome, nous entendons, dans cette revue, les communautés bactériennes mais aussi les levures (mycome), les parasites (parasitome), les eucaryotes, les virus, et les bactériophages (virome) (➜).

(➜) Voir le numéro thématique *Le microbiote, m/s* n° 11, novembre 2016

Des preuves, de plus en plus nombreuses, révèlent, en particulier, que le microbiote intestinal (qui décrit les espèces microbiennes hébergées) est une composante essentielle de la physiologie humaine (on parle d'hologénome et/ou de super-organisme). Le microbiote de l'intestin exerce un effet de barrière contre les intrusions bactériennes étrangères (allogènes ou pathogènes). Il participe également à un nombre de plus en plus reconnu de fonctions majeures comme la maturation du système immunitaire muqueux et systémique [1], la microcirculation, y compris la barrière hémato-encéphalique [2], les dernières phases de développement du cerveau [3], et les domaines essentiels de la nutrition et le métabolisme, comme la digestion des hydrates de carbone complexes des plantes [4], voire les domaines psychologiques [5]. Il convient malgré tout de préciser que certaines de ces fonctions ne font pas actuellement l'objet d'un consensus scientifique (son rôle en neurologie ou en psychologie) et nécessitent de plus amples investigations.

Vignette (Photo © Inserm-Sébastien Petiot).
Fæces vivos docent : les fèces enseignent les vivants.

m/s n° 11, vol. 33, novembre 2017
DOI : 10.1051/medsci/20173311016

Le microbiome (l'ensemble des gènes identifiables pour un microbiote donné reflétant la communauté microbienne par analyse de leur ADN) a été considéré comme un facteur majeur de l'évolution des eucaryotes multicellulaires complexes, y compris les mammifères. Diverses altérations environnementales, ou de modes de vie (changements climatiques et alimentaires, urbanisation, guerres, etc.), ont ainsi pu impacter le microbiote intestinal, avec des conséquences majeures sur le développement, la santé et, peut-être, le comportement. Deux changements alimentaires des plus importants dans l'évolution humaine, correspondent à l'adoption des régimes néolithiques, riches en hydrates de carbone (il y a environ 10 000 ans), et l'avènement, plus récent, de la farine industriellement traitée et du sucre (vers 850 après J.-C.). Une dernière révolution alimentaire (et même sanitaire, au sens global du terme, dépassant le simple cadre du tractus intestinal), qui a débuté avec la révolution industrielle, serait encore en cours...

L'importance des microbes commensaux pour la santé humaine est de plus en plus reconnue. Néanmoins, les impacts des changements touchant l'alimentation, la culture et les pratiques sur le microbiome demeurent pratiquement inconnus. L'un des exemples de cette évolution est l'hypothèse hygiéniste qui met en relation l'émergence rapide de maladies « post-modernes » comme les allergies ou l'atopie, les maladies intestinales inflammatoires, l'obésité et le diabète, avec une restriction globale de la diversité et de la richesse des espèces microbiennes auxquelles l'homme est exposé, en particulier au cours de ses deux premières années suivant la naissance, une période clé de maturation/achèvement du microbiome intestinal [6]. Une récente étude, menée chez l'enfant [7, 8], montre une baisse du taux de Bifidobactéries et de *Bacteroides fragilis* (des espèces importantes dans la mise en place du microbiome dans l'enfance) après antibiothérapie. Les phénomènes allergiques semblent, quant à eux, résulter d'un environnement trop aseptisé à l'origine d'une privation de stimulus immunologiques chez l'enfant.

Dans ce qui pourrait être comparé à une « croisade idéologique », Blaser soutient que la surexploitation des antibiotiques, ainsi que d'autres pratiques médicales et paramédicales modernes, dévasteraient notre écosystème intérieur [9]. Ces changements compositionnels microbiens, suggère-t-il, sous-tendent une gamme de « fléaux modernes », qui comprennent l'obésité et le diabète infantiles, l'asthme et le rhume des foins, les allergies alimentaires et la maladie cœliaque. L'auteur considère en réalité le corps humain non comme un organisme, mais plutôt comme un écosystème, « comme un récif corallien ou une jungle tropicale, une organisation complexe composée de formes de vie interagissant les unes avec les autres ». Ces formes de vie comprennent de nombreuses bactéries, des archées, des virus et des champignons - collectivement appelées le microbiome humain - sans lequel nous ne survivrions pas. À nouveau, des investigations scientifiques complémentaires apparaissent nécessaires pour compléter ce point de vue idéologique original.

Dans ce contexte, il semble important de se demander comment l'avènement des mesures d'hygiène moderne a pu contribuer à une modification significative du microbiome (sous la forme d'un appauvrissement ? ou d'un rééquilibrage d'espèces ?). Et donc, l'une des questions qui se pose est : quelle était la composition taxonomique microbienne et parasitaire de l'intestin humain avant l'ère moderne, c'est-à-dire avant la grande mise en œuvre de l'hygiène alimentaire (pasteurisation, réfrigération/congélation/surgélation, etc.) et de l'utilisation diffuse d'antibiotiques et de vaccins ? Plus globalement, quels ont été les modifications du microbiome humain (intestinal, mais aussi des autres sites anatomiques : cutané, urogénital, etc.) à chaque révolution sanitaire (néolithique, début du Moyen-Âge occidental, fin du XVIIIe siècle) ? L'utilisation d'antibiotiques et, auparavant, de métaux lourds (mercure, plomb, arsenic) comme traitements de certaines maladies infectieuses (notamment à tropisme sexuel ou cutané) pourrait avoir joué un rôle clé dans le processus d'évolution des microbiomes. Comment l'étude du microbiome ancien pourrait permettre d'inférer l'évolution fonctionnelle (facteurs de virulence, résistance aux antibiotiques) en réponse à ces changements ?

L'hypothèse d'un appauvrissement global du microbiome (non seulement oral, mais aussi intestinal), et plus généralement la compréhension des dynamiques évolutives, doit donc être abordée en identifiant la composition taxonomique et fonctionnelle des anciens microbiomes de l'intestin humain, sur des restes humains conservés dans divers contextes historiques et géographiques.

Quel échantillon pour une étude archéo-microbiome de l'intestin ?

Les analyses du microbiome, qui examinent la relation entre les habitudes de vie/nourriture et la diversité microbienne intestinale, ont été réalisées sur des spécimens anciens (archéologiques) et actuels, afin de les comparer qualitativement et quantitativement. Le principal matériau utilisé consiste en des coprolithes (excréments minéralisés et fossilisés) et des matières stercorales (excréments) extraits de cadavres humains momifiés.

Le processus de momification naturelle est un processus rare et unique. Il peut conduire à la préservation d'une structure de communauté microbienne, différente du profil identifiable dans les coprolites, et qui n'a pas subi de momification naturelle (c'est-à-dire une minéralisation partielle dans un environnement extracorporel). En effet, dans un contexte archéologique, en raison du processus de désintégration des tissus mous, qui altèrent fortement le microbiome, les matières fécales minéralisées ou desséchées de l'intestin restent, avec le tartre dentaire, l'un des deux seuls microbiotes qui persistent dans les restes momifiés (qu'ils soient naturels ou artificiels) ou congelés [10].

Le processus de momification naturelle de l'intestin humain représente donc une occasion unique d'obtenir un profil taxonomique et fonctionnel des microbiomes anciens mais également, de comprendre l'écologie microbienne des matières fécales après leur émission. Selon le contexte *post-mortem* et archéologique/historique des échantillons qui sont étudiés, il faut tenir compte de la métagénomique des espèces bactériennes (ou séquençage du matériel génétique d'une communauté microbienne complète) impliquées dans le processus de décomposition et de putréfaction. En effet, la décomposition est un processus écologique dynamique. Il dépend de nombreux facteurs comme l'environnement, le climat et l'activité bactérienne, les insectes et les vertébrés, outre les propriétés intrinsèques inhérentes aux cadavres. Bien que largement attribuée au métabolisme microbien, l'implication des bactéries dans la décomposition humaine reste peu connue. Une étude récente fondée sur l'analyse de cadavres modernes, a montré un changement dans la structure de la communauté bactérienne pour tous les sites qui ont été examinés : lors du gonflement puis de la rupture pariétale cadavérique, jusqu'à ce que les tissus aient commencé à se déshydrater ou disparaître, les bactéries, associées aux mouches [46] (➜) comme les *Ignatzschineria* et *Wohlfahrtimonas*, étaient communes ; après la déshydratation et la squelettisation, les bactéries associées au sol, comme *Acinetobacter*, se sont révélées fréquentes, dans la plupart des sites corporels analysés [11, 12].

(➜) Voir la Synthèse de C. Aubernon *et al.*, *m/s* n° 8-9, août-septembre 2017, page 779

Les individus momifiés, associés aux dépôts stercoraux provenant de latrines délimitées, maçonnées et closes (présentant donc une contamination environnementale limitée), représenteraient les types d'échantillons les plus porteurs d'informations de l'évolution commune à une population, grâce à l'association des données agrégées anonymes d'individus (à partir des latrines) et de données individuelles qui, elles, sont clairement identifiées (sorte de « jalons » historiques : pathographie). La combinaison de ces deux types d'échantillons différents (approche globale et sujet isolé) se justifie par l'existence d'un état de santé, à cette époque, qui diffère selon la position sociale des individus (d'où l'importance des latrines pour un échantillon de la population générale, et des cas historiques bien documentés, pour les individus appartenant à l'élite).

Méthodologie archéo-biomédicale

La métagénomique est un outil qui permet de révéler l'existence de nouvelles entités bactériennes ou virales [47] (➜). Au cours de la dernière décennie, les efforts de séquençage métagénomique ont ainsi apporté une nouvelle vision des microbes qui peuplent notre planète et notre corps. Les premières « photographies » du microbiote bactérien, dans l'intestin humain, ont révélé une grande diversité inter-individuelle et de nombreux gènes inconnus. Les efforts de séquençage à grande échelle ont montré, plus récemment, qu'en réalité, de nombreux individus partagent une flore intestinale commune, indépendamment du fait que ces similarités soient considérées comme des entérotypes discrets ou comme des gradients [13, 14]. Les métagénomes viraux contiennent, eux, typiquement de nombreuses séquences inconnues. Ce type d'analyse peut ainsi conduire à l'identification d'espèces qui n'ont pas encore été identifiées, comme ce bactériophage, présent dans la majorité des métagénomes fécaux humains : crAssphage [15].

(➜) Voir la Synthèse de J. Weissenbach et A. Sghir, *m/s* n° 11, novembre 2016, page 937

Jusqu'à présent, la caractérisation du microbiote ancien oral (tartre dentaire) et intestinal (coprolithe) a été principalement réalisée par une approche méta-taxonomique reposant sur l'amplification ciblée d'une ou de plusieurs régions variables du gène 16S de l'ARN ribosomal (ARNr). Plus précisément, la région V3 de ce gène (qui correspond au segment 341 à 534 chez *Escherichia coli* – E. coli 341-534) a été suggérée comme un excellent candidat pour l'amplification d'ADN ancien et la reconstruction de la communauté microbienne. En effet, la dégradation de l'ADN ancien conduit à la fragmentation des génomes : un marqueur de petite taille aura donc une plus grande probabilité d'être identifié. Cependant, dans la pratique, cette approche méta-taxonomique produit souvent des données de fréquences taxonomiques qui sont fortement biaisées. Des méthodes de séquençage non ciblées (*shotgun metagenomics*) ont été utilisées dans quatre échantillons anciens de tartres dentaires précédemment analysés par séquençage d'amplicons, pour mieux comprendre ces profils microbiens biaisés [16]. En comparant les comptages taxonomiques microbiens à partir d'ensembles de données de séquençage d'amplicons (V3 U341F / 534R), il a pu être démontré que les polymorphismes de longueur étendue dans la région V3 étaient une cause significative (pour ne pas dire principale) d'amplification différentielle conduisant à un biais taxonomique dans les reconstructions de microbiomes anciens fondées sur les amplicons. Le biais systématique d'amplification confond donc les tentatives de reconstruire avec précision les profils taxonomiques des microbiomes à partir des données d'amplification de l'ARNr V3 16S, générées à l'aide d'amorces universelles. L'analyse *in silico* indique que d'autres régions hypervariables de l'ARNr 16S présenteront des défis similaires ; l'utilisation d'une approche métagénomique *shotgun*, dans les reconstructions de microbiomes anciens, devrait donc être une priorité [17]. Une étude récente réalisée sur des coprolithes, a démontré la puissance d'une approche fondée sur l'ADN global, y compris parasitaire, pour la représentation du mode de vie et les habitudes alimentaires des anciens insulaires des Caraïbes [18].

Une approche indirecte de reconstitution du microbiome consiste à étudier le virome ancien et à identifier

les cibles bactériennes de ces bactériophages. Le microbiote intestinal de trois momies andines précolombiennes a ainsi été récemment étudié et des séquences homologues, sur le plan viral (bactériophages), ont été identifiées : des séquences qui correspondent aux familles de virus *Siphoviridae*, *Myoviridae*, *Podoviridae* et *Microviridae*. Les hôtes bactériens putatifs prédits de ces phages correspondaient principalement aux Firmicutes et Proteobacteria, comprenant des *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Vibrio*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* et *Yersinia* [19]. Les catégories fonctionnelles prédites associées aux bactériophages ont montré une représentation des gènes de structure, de réplication, d'intégration et d'entrée, puis de lyse. Une telle étude suggère que la momification naturelle de l'intestin humain permet la conservation de l'ADN du bactériophage, ce qui représente une opportunité d'élucider le phageome ancien et d'émettre des hypothèses sur les mécanismes possibles de préservation.

Fæces vivos docent

Une étude récente du microbiote intestinal de deux momies andines précolombiennes [20], datant du x-xve siècle, a montré qu'il était principalement composé de *Clostridiales* ou de *Bacillales*, dont beaucoup sont des anaérobies facultatifs, probablement compatibles avec le processus de momification naturelle nécessitant de faibles niveaux d'oxygène. Les analyses métagénomiques ont révélé la présence d'autres groupes microbiens qui étaient corrélés positivement ou négativement à des profils métaboliques spécifiques. La présence de séquences similaires aux parasites *Trypanosoma cruzi* et *Leishmania donovani* pourrait suggérer que ces pathogènes étaient prévalents chez les individus précolombiens.

Ces investigations interdisciplinaires sont l'occasion d'explorer le « super organisme » qu'est le microbiome intestinal, mais elles permettent également d'appréhender les concepts de résistance aux antibiotiques. Microbiome intestinal et résistance aux antibiotiques semblent en effet liés, mais comment le prouver de façon pragmatique, au-delà de toute spéculation ? L'idée que l'hôte eucaryote puisse héberger une charge bactérienne aussi importante pourrait apparaître absurde étant donné le coût imposé à l'hôte. Pourtant, ce « super organisme » est observé chez presque tous les eucaryotes supérieurs. Il doit donc représenter un avantage évolutif majeur. Comment cette symbiose s'est développée et quelle est son interaction avec le système immunitaire sont donc deux questions majeures dans la compréhension du développement humain.

L'hôte humain n'ouvre pas sa surface intestinale comme une chambre d'hôtel bien organisée... Il est beaucoup moins « hospitalier ». On devrait s'attendre à ce que les « clients » bactériens n'aient de cesse de mener une concurrence vis-à-vis des cellules de l'hôte pour leur survie, dans une sorte de loi de la jungle. Il ne serait alors pas inattendu de découvrir des gènes de résistance aux antibiotiques produits par les cellules au sein du microbiome ancien... Une méta-analyse de la littérature semble montrer que la résistance aux antibiotiques est liée au fait que les antibiotiques sont des produits naturels, dont la production remonte probablement à des milliards d'années. Les enzymes bactériennes qui permettent de leur résister sont au moins aussi anciennes.

Des résultats majeurs relatifs aux résistances aux antibiotiques ont récemment été révélés par plusieurs études. Le microbiome des excréments du côlon ascendant, transverse et descendant d'une momie andine précolombienne du xie siècle, a montré que les Firmicutes étaient le groupe bactérien le plus abondant, les *Clostridium spp.* représentant jusqu'à 96,2 % des espèces dans l'intestin momifié. Les auteurs ont identifié des séquences d'ADN homologues à *C. botulinum*, à *T. cruzi* et aux papillomavirus humains (HPV) [21]. De façon inattendue, des gènes putatifs de résistance aux antibiotiques comprenant des bêta-lactamases, des protéines de liaison à la pénicilline, une résistance à la fosfomycine, au chloramphénicol, aux aminoglycosides, aux macrolides, aux sulfamides, aux quinolones, à la tétracycline et à la vancomycine et des transporteurs multi-médicaments ont également été identifiés [22]. La présence de ces gènes putatifs de résistance pourrait suggérer que la résistance n'est donc pas nécessairement associée à une pression sélective résultant d'antibiothérapie, ou du contact avec des cultures européennes (cette hypothèse serait à tester sur des échantillons d'autres contextes chrono-culturels). Cependant, l'identification des agents pathogènes et des gènes de résistance aux antibiotiques dans les anciens spécimens humains, pourrait aider à comprendre l'évolution de ces pathogènes comme mode de traitement et de prévention des maladies causées par le déséquilibre dans la concentration des bactéries, des eucaryotes microbiens et des virus.

Une autre étude, réalisée sur le microbiome d'un individu conservé pendant 15 000 ans dans le pergélisol[1], a identifié un intégron *Pseudomonas aeruginosa* de type 1 de résistance aux antibiotiques ayant une structure génétique semblable à celle observée dans les souches nosocomiales isolées actuellement, qui ont été soumises à une pression sélective massive par l'emploi d'antibiotiques. Des pressions sélectives similaires auraient donc pu pré-exister avant la crise que nous connaissons à l'heure actuelle [23].

Une démarche comparative a été réalisée entre le microbiote intestinal des communautés péruviennes de chasseurs-cueilleurs et de cultures traditionnelles, et une communauté américaine urbaine industrialisée [24]. Des *Treponema spp.* ont été identifiés dans le microbiote intestinal des individus suivant un mode de vie traditionnel, alors qu'ils étaient absents dans les microbiotes des individus issus des sociétés urbaines

[1] Partie d'un cryosol gelée en permanence.

industrialisées. Récemment, Gomez et *al*. ont montré que les chasseurs-cueilleurs BaAka (pygmées) et les agriculteurs Bantous (Afrique centrale) qui coexistent, possèdent des microbiotes intestinaux qui sont distincts et reflèteraient des modalités de subsistance traditionnelles différentes [25]. Une comparaison avec des populations occidentales contemporaines suggèrerait que, au cours du processus de modernisation, le développement de l'agriculture et l'industrialisation auraient induit la perte de « microbes traditionnels » et l'augmentation des glucides et du métabolisme xénobiotique. Des études comparatives contemporaines (enfants et/ou adultes), d'individus issus de milieux urbains et ruraux, montrent en effet l'impact de l'industrialisation/urbanisation, de la génétique et de l'alimentation, sur la population bactérienne et fonctionnelle. La population retrouvée chez les résidents des métropoles des États-Unis est différente de celle des résidents du Bangladesh [26], et de celles des ruraux du Malawi et du Venezuela [27] ainsi que de Papouasie-Nouvelle-Guinée [28]. Le spectre bactérien diffère également entre les enfants européens et ceux du Burkina Faso [29], entre une communauté de chasseurs-cueilleurs de Tanzanie [30] et des italiens [31]. Cette diversité est confirmée par l'étude des populations isolées actuelles [32].

Concernant le microbiote buccal, une étude fondée sur l'analyse du tartre dentaire d'un faible échantillon statistique (n = 34), isolé de squelettes européens anciens, a montré que la transition du statut de chasseur-cueilleur vers celui d'agriculteur a déplacé la communauté microbienne orale vers une configuration associée à des maladies de type infectieuses. La composition du microbiote buccal est restée relativement constante entre le Néolithique et le Moyen-Âge. Les bactéries cariogènes (maintenant omniprésentes) deviendront dominantes ensuite, apparemment lors de la révolution industrielle. Le microbiote oral moderne est nettement moins diversifié que celui des populations historiques, ce qui pourrait contribuer à la chronicité des maladies orales (et autres pathologies associées) observée dans les modes de vie post-industriels [33].

Stratégies d'analyse

Les progrès technologiques pour la récupération de l'ADN et son séquençage ont considérablement élargi la portée des analyses génétiques de spécimens anciens : les enquêtes génomiques complètes sont désormais réalisables et deviennent rapidement standardisées. Cette tendance a des implications importantes pour la recherche sur les maladies infectieuses. Les données génomiques concernant les microbes anciens peuvent ainsi aider à comprendre les mécanismes d'évolution et d'adaptation de pathogènes responsables d'infections émergentes ou ré-émergentes, comme cela a récemment été montré avec le génome ancien reconstruit de *Yersinia pestis* (isolé de victimes de la peste noire qui a sévi à Londres en 1348-1350) [34, 45] (➜).

(➜) Voir la Nouvelle de Nicolas Rascovan *et al.*, *m/s* n° 8-9, août-septembre 2016, page 681

Les premiers résultats donnent un aperçu de la préservation des ADN et des ARN issus de virus, de bactéries, de champignons, de parasites, etc. La symbiose qui existe entre l'hôte et les microbes qu'il héberge a changé (progressivement ou par crises) au fur et à mesure de l'évolution humaine et, chez les humains modernes (*Homo sapiens*), dès les premières communautés sédentaires, avec les changements de comportements alimentaires (agriculture, élevage, domestication, stockage des denrées alimentaires, proximité homme-animal), l'explosion démographique et, plus récemment, le développement de l'hygiène.

Un problème actuel majeur est de savoir si la dysbiose que l'on observe au cours de certaines pathologies est une cause ou une conséquence de la maladie, en dépit de l'option d'un cercle vicieux dans lequel la dysbiose est causée par les conditions prévalant au début de la maladie, mais aggrave et accélère le processus pathologique.

À terme, des études portant sur la propagation/transmission de la résistance aux antibiotiques des bactéries (due aux modifications qualitatives et quantitatives des populations virales de phages), pourrait en partie résoudre des questions importantes posées par la médecine moderne, en identifiant les fondements phylogéniques de l'apparition et de la propagation des gènes de résistance aux antibiotiques dans l'ère *pré-antibiothérapie*. Cette démarche de compréhension de phénomènes actuels fondée sur des supports anciens permettrait de mieux comprendre l'évolution de notre écosystème et donc l'apparition de pathologies nouvelles qui semblent résulter non seulement du passé individuel et génétique, mais également d'un passé commun.

De nombreuses études sont en cours pour l'identification du microbiote intestinal présent sur des restes humains anciens, mais aucune étude diachronique, c'est-à-dire intégrant l'environnement socio-économique de l'individu, n'a été réalisée. Une telle vision de l'évolution du microbiote intestinal semble nécessaire pour intégrer le rôle des facteurs environnementaux ou des habitudes humaines, dans ce processus.

Parallèlement, on peut se demander dans quelle mesure les observations métagénomiques permettraient une vision objective et une quantification réelle des différentes espèces microbiennes ? Au-delà de la dégradation des acides nucléiques, la disparition de certaines espèces, et l'amplification d'autres, nécessiteront indéniablement des approches de pondération, filtration, soustraction en fonction des grands phylums éventuellement attendus.

Parce que dans certains cas, la dégradation de l'ADN ancien et/ou la contamination par des ADN modernes, par définition mieux conservés, peuvent entraver l'obtention de données [35], il apparaît nécessaire d'associer à ces études paléo-génétiques, des analyses protéomiques pour identifier une éventuelle réponse immunologique, signature d'agents infectieux, mais aussi de déterminer

l'ancienneté desdites infections, par exemple selon les concentrations d'immunoglobulines M et G [36, 37]. De la même façon, des observations de microscopies optiques et électroniques (à balayage) [38-40] permettraient également l'identification d'agents infectieux encore détectables morphologiquement et dont l'ADN ou l'ARN, ou les antigènes, auraient été dégradés. Des analyses permettraient également d'identifier d'éventuelles variations de niveaux de métaux lourds également associés à des perturbations du microbiome [41, 42].

Le microbiome est donc l'un des éléments d'un écosystème complexe. Toute modification de cet écosystème entraîne des changements, attribuables au microbiome, qui résultent du contact avec l'environnement (les autres êtres vivants, en particulier) et par le truchement de la nourriture et des boissons. Le rôle du sucre dans le changement du microbiome buccal, au XVIIIe siècle, est assez spectaculaire [43], mais bien d'autres éléments sont possiblement intervenus dans cette révolution biologique : l'introduction des premières vaccinations (variole), l'apparition et/ou l'augmentation de la consommation de nouveaux aliments (la pomme de terre, le café, le chocolat, la tomate, le maïs, etc.) ou de drogues (comme le tabac), au début de la révolution industrielle, conjointement aux modifications des méthodes de travail et de l'organisation de la vie quotidienne [44]. ◊

SUMMARY

Importance of intestinal paleomicrobiome study for contemporaneous medical problematics

Human gut microbiome composition and diversity increasingly appear as a reliable marker of human evolution within his environment, and of health and its alteration (concept of dysbiosis); as a matter of fact, it can be considered as a strong marker of the disease status of individuals. Thus, in retrospect, the capacity to profile the gut microbiome would offer a great opportunity to identify individual and societal changes to which ancient populations were exposed. A global and diachronic view of the gut microbiome evolution is necessary in order to highlight the potential role of environmental factors or human habits in this process. However, to make the most of its contribution, archaeomicrobiology should aim at being as exhaustive as possible, encompassing parasites which have likely played a major role in the development of the mammalian immune system, and viruses. ◊

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Rescigno M. Intestinal microbiota and its effects on the immune system. *Cell Microbiol* 2014 ; 16 : 1004-13.
2. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, *et al*. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Science Transl Med* 2014 ; 6 : 266.
3. Al-Asmakh M, Anuar F, Zadjali F, *et al*. Gut microbial communities modulating brain development and function. *Gut Microbes* 2012 ; 3 : 366-73.
4. Janssen AW, Kersten S. The role of the gut microbiota in metabolic health. *FASEB J* 2015 ; 29 : 3111-23.
5. Schnorr SL, Bachner HA. Integrative therapies in anxiety treatment with special emphasis on the gut microbiome. *Yale J Biol Med* 2016 ; 89 : 397-422.
6. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 911-20.
7. Grosdemange A. *Impact du microbiote intestinal sur le système immunitaire de l'enfant*. Thèse. Université de Lorraine, Faculté de pharmacie, 2014.
8. Penders J, Thijs C, Vink C, *et al*. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006 ; 118 : 511-21.
9. Blaser MJ. *Missing microbes. How the overuse of antibiotics is fueling our modern plagues*. New York : Henry Holt and Company, 2014 : 273.
10. Warinner C, Speller C, Collins MJ, Lewis CM Jr. Ancient human microbiomes. *J Hum Evol* 2015 ; 79 : 125-36.
11. Hyde ER, Haarmann DP, Petrosino JF *et al*. Initial insights into bacterial succession during human decomposition. *Int J Legal Med* 2014 ; 129 : 661-71.
12. Hyde ER, Haarmann DP, Lynne AM *et al*. The living dead: bacterial community structure of a cadaver at the onset and end of the bloat stage of decomposition. *PLoS One* 2013 ; 8 : e77733.
13. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, *et al*. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011 ; 473 : 174-80.
14. Qin J, Li R, Raes J, *et al*. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010 ; 464 : 59-65.
15. Dutilh BE, Cassman N, McNair K, *et al*. A highly abundant bacteriophage discovered in the unknown sequences of human faecal metagenomes. *Nat Comm* 2014 ; 5 : 4498.
16. Ziesemer KA, Mann AE, Sankaranarayanan K, *et al*. Intrinsic challenges in ancient microbiome reconstruction using 16s rRNA gene amplification. *Sci Rep* 2015 ; 5 : 16498.
17. Weyrich LS, Duchene S, Soubrier J, *et al.* Neanderthal behaviour, diet, and disease inferred from ancient DNA in dental calculus. *Nature* 2017 : 544 : 357-61.
18. Cano RJ, Rivera-Perez J, Toranzos GA, *et al.* Paleomicrobiology: revealing fecal microbiomes of ancient indigenous cultures. *PLoS One* 2014 ; 9 : e106833.
19. Santiago-Rodriguez TM, Fornaciari G, Luciani S *et al.* Natural mummification of the human gut preserves bacteriophage DNA. *FEMS Microbiol Lett* 2016 ; 363 : fnv219.
20. Santiago-Rodriguez TM, Fornaciari G, Luciani S, *et al.* Taxonomic and predicted metabolic profiles of the human gut micro biome in pre-Columbian mummies. *FEMS Microbiol Ecol* 2016 ; 92 : fiw182.
21. Benmoussa N, Charpentier C, Mariaggi AA, *et al.* HPV 16 in squamous cell carcinoma of 19th century tonsils. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 : 477-8.
22. Santiago-Rodriguez TM, Fornaciari G, Luciani S, *et al.* Gut microbiome of an 11th century AD pre-Columbian Andean mummy. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0138135.
23. Perry JA, Wright GD. The antibiotic resistance mobilome: searching for the link between environment and clinic. *Front Microbiol* 2013 ; 4: 138.
24. Obregon-Tito A, Tito RY, Metcalf J, *et al.* Subsistence strategies in traditional societies distinguish gut microbiomes. *Nat Commun* 2015 ; 6 : 6505.
25. Gomez A, Petrzelkova KJ, Burns MB, *et al.* Gut microbiome of coexisting baAka Pygmies and Bantu reflects gradients of traditional subsistence patterns. *Cell Rep* 2016 ; 14 : 2142-53.
26. Lin A, Bik EM, Costello EK, *et al.* Distinct distal gut microbiome diversity and composition in healthy children from Bangladesh and the United States. *PLoS One* 2013 ; 8 : e53838.
27. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, *et al.* Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012 ; 486 : 222-7.
28. Martinez I, Stegen JC, Maldonado-Gómez MX, *et al.* The gut microbiota of rural papua new guineans: composition, diversity patterns, and ecological processes. *Cell Rep* 2015 ; 11 : 527-38.
29. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, *et al.* 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 : 14691-6.
30. Rampelli S, Schnorr SL, Consolandi C, *et al.* Metagenome sequencing of the Hadza hunter-gatherer gut microbiota. *Curr Biol* 2015 ; 25 : 1682-93.
31. Schnorr SL, Candela M, Rampelli S, *et al.* Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commum* 2014 ; 5 : 3654.
32. Clemente JC, Pehrsson EC, Blaser MJ, *et al.* The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sci Adv* 2015 ; 1 : pii: e1500183.
33. Adler CJ, Dobney K, Weyrich LS, *et al.* Sequencing ancient calcified dental plaque shows changes in oral microbiota with dietary shifts of the Neolithic and industrial revolutions. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 450-5.
34. Parkhill J, Wren BW, Thomson NR, *et al.* Genome sequence of *Yersinia pestis*, the causative agent of plague. *Nature* 2001 ; 413 : 523-7.
35. Cooper A, Poinar HN. Ancient DNA: do it right or not at all. *Science* 2000 ; 289 : 1139.

RÉFÉRENCES

36. Solozzo C, Fitzhugh WW, Rolando C, Tokarski C. Identification of protein remains in archaeological potsherds by proteomics. *Anal Chem* 2008 ; 80 : 4590-7.
37. Wiktorowicz CJ, Arnold B, Wiktorowiczet JE, *et al.* Hemorrhagic fever virus, human blood, and tissues in Iron Ages mortuary vessels. *J Archaeol Sci* 2017 ; 78 : 29-39.
38. Charlier P, Huynh-Charlier I, Munoz O, *et al*. The microscopic (optical and SEM) examination of dental calculus deposits (DCD). Potential interest in forensic anthropology of a bio-archaeological method. *Leg Med (Tokyo)* 2010 ; 12 : 163-71.
39. Charlier P, Abadie I, Cavard D, Brun L. Ancient calculus egg. *Br Dent J* 2013 : 489-90.
40. Charlier P, Bouchet F, Weil R, Bonnet B. Schistosomiasis in the mummified viscera of Saint-Louis (1270 AD). *Forensic Sci Med Pathol* 2015 ; 12 : 113-4.
41. Jin Y, Wu S, Zeng Z, Fu Z. Effects of environmental pollutants on gut microbiota. *Environ Pollut* 2017 ; 222 : 1-9.
42. Lange K, Buerger M, Stallmach A, Bruns T. Effects of antibiotics on gut microbiota. *Dig Dis Sci* 2016 ; 34 : 260-8.
43. Müller A, Hussein K. Meta-analysis of teeth from European populations before and after the 18th century reveals a shift towards increased prevalence of caries and tooth loss. *Arch Oral Biol* 2017 ; 73 : 7-15.
44. Charlier P. Human oral microbiome crisis at the end of 18th c.? J Brief Ideas 2017 ; 26 Mar. http://beta.briefideas.org/ideas/3e688fbc491d6d2db77b4035c5ad5b2c
45. Rascovan N, Drancourt M, Desnues C. Des génomes anciens de *Yersinia pestis* pour comprendre l'origine et la dissémination des épidémies de peste historiques. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 681-3.
46. Aubernon C, Hédouin V, Charabidzé D. Les larves de diptères nécrophages en entomologie médico-légale : une histoire de température. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 779-83.
47. Weissenbach J, Sghir A. Microbiotes et métagénoique. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 937-43.

TIRÉS À PART
P. Charlier

amps

Créée en 2009, l'Association Médecine/Pharmacie Sciences (AMPS) a pour objectif principal de rassembler les étudiant(e)s des double cursus médecine-sciences et pharmacie-sciences de France

L'AMPS encourage les approches multidisciplinaires et permet aux étudiants des différentes facultés, ayant des compétences différentes, d'échanger leurs idées et d'interagir entre eux, via un groupe virtuel (sur les réseaux sociaux) performant, des dîners doubles cursus mensuels et un congrès annuel.

Nous comptons parmi nos membres des étudiants en master, des doctorants, des internes et des cliniciens. Cette formidable diversité permet de mettre en commun les différentes expertises scientifiques et cliniques. Elle permet également aux plus jeunes de bénéficier des conseils précieux de leurs aînés. La *newsletter*, envoyée à tous les membres chaque mois, est un outil que chacun utilise au mieux.

http://www.amps-asso.fr

Groupe facebook : AMPS (Association Médecine Pharmacie Sciences)
Sur Twitter : @AssoAMPS

m/s médecine/sciences

Tarifs d'abonnement *m/s* - 2017

Abonnez-vous à *médecine/sciences*

> Grâce à *m/s*, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 1010 dans ce numéro de *m/s*