

Microbiote et vieillissement

Martín R.¹, Langella P.¹, Chatel J.-M.,¹

¹ Institut Micalis, Equipe Probiotiques, Commensales et Inflammation, INRA, AgroParisTech, Université Paris-Saclay, F-78352 Jouy-en-Josas cedex

Correspondance : rebeca.martin-rosique@inra.fr

Résumé

La dégénérescence liée à l'âge donne lieu à un certain nombre de pathologies, dont beaucoup sont associées à des modifications de la composition du microbiote (dysbiose) et à un dérèglement du système immunitaire intestinal. La dysbiose typique chez les personnes âgées se caractérise par la réduction du nombre d'espèces bénéfiques et par une faible diversité microbienne. Le vieillissement est aussi caractérisé par une augmentation de la concentration de marqueurs inflammatoires dans la circulation sanguine, un phénomène appelé *inflammaging*, et par la diminution de l'immunité, communément appelé immunosénescence. Cette inflammation chronique de bas grade couplée à l'immunosénescence est susceptible d'être préjudiciable pour le fonctionnement normal de nombreux tissus périphériques.

De par son rôle fondamental dans la santé humaine, l'intestin est considéré comme un organe cible pour améliorer la qualité de vie des séniors. Dans ce contexte, même si jusqu'à présent le lien entre le microbiote intestinal et le processus de vieillissement n'est que partiellement compris, l'écosystème intestinal est une cible prometteuse pour des stratégies nutritionnelles susceptibles de contribuer à améliorer l'état de santé des personnes âgées.

Mots-clés : Microbiote, Vieillissement, Inflammation, *Inflammaging*, Senescence, Probiotiques, Prébiotiques.

Abstract : Microbiota and aging

Age-related degeneration gives rise to a number of pathologies, many of which are associated with changes in the composition of the microbiota (dysbiosis) and disruption of the immune system associated with the intestine. The typical dysbiosis in the elderly is characterized by the reduction of the number of beneficial species and generally by a low microbial biodiversity. Aging is also characterized by an increase in the concentration of inflammatory markers in the bloodstream, a phenomenon called "inflammaging" and the decrease in immunity, commonly known as immunosenescence. This low-grade chronic inflammation and immunosenescence is likely to be detrimental to the normal functioning of many peripheral tissues.

Due to its fundamental role in human health, the intestine is considered as a target organ to improve the quality of life of seniors. In this context, even though the link between the intestinal microbiota and the aging process is only partially understood so far, the intestinal ecosystem is a promising target for nutritional strategies that may contribute to improving the health condition of the elderly.

Keywords : Microbiota, aging, inflammation, *Inflammaging*, senescence, Probiotics, Prebiotics.

1. Introduction

Le vieillissement est l'ensemble de processus biologiques complexes qui dépendent du temps et qui produisent une détérioration généralisée graduelle de l'anatomie et des fonctions des organismes altérée (Lopez-Otin *et al.*, 2013). Il est caractérisé par une perte progressive de l'intégrité physiologique, entraînant une augmentation des risques de mortalité et de morbidité. Le vieillissement peut également être défini comme l'accumulation de modifications délétères survenant dans les molécules, les cellules, les tissus et les organes du corps avec l'âge, générée par des sources internes et externes (Ostan *et al.*, 2008). Les caractéristiques cellulaires et moléculaires du vieillissement ont été déterminées comme: instabilité génomique, usure des télomères, altérations épigénétiques, perte de l'homéostasie des protéines (protéostase), dérégulation de la détection des nutriments, dysfonctionnement mitochondrial, sénescence cellulaire, épuisement des cellules souches et communication intercellulaire altérée (Lopez-Otin *et al.*, 2013). Au niveau systémique, les caractéristiques principales du vieillissement sont l'immunosénescence, qui peut être définie comme le déclin de la fonctionnalité du système immunitaire adaptatif et inné, et un déséquilibre entre les réseaux inflammatoires et anti-inflammatoires qui entraîne une inflammation chronique de bas grade ou basale appelée *inflammaging* (Man *et al.*, 2015). Néanmoins, toutes ces caractéristiques liées au vieillissement sont interconnectées. En fait, les changements majeurs intervenant au cours de l'immunosénescence sont le résultat des changements moléculaires et cellulaires rapportés ci-dessus, ainsi que des phénomènes involutifs (tels que l'involution thymique) concomitants à une hyperstimulation de l'immunité innée et adaptative entraînant l'*inflammaging* (Ostan *et al.*, 2008). Cependant, on ne se sait pas si l'*inflammaging* est une cause ou plutôt un effet du processus de vieillissement. Ces interactions sont illustrées dans la Figure 1.

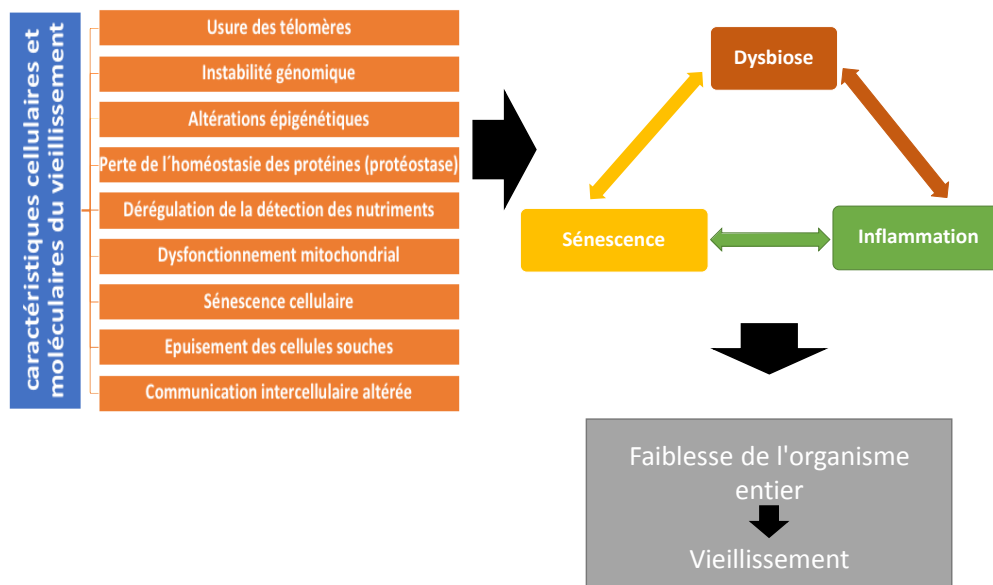


Figure 1 : L'acquisition de caractéristiques cellulaires et moléculaires du vieillissement mène à des symptômes tels que la sénescence, l'inflammation et la dysbiose qui, ensemble et en interconnexion, conduisent à la faiblesse de l'organisme entier caractéristique du vieillissement.

L'immunosénescence est le résultat de l'adaptation du corps au challenge continu des infections bactériennes, fongiques, parasitaires et virales. C'est un processus dynamique. La stimulation antigénique chronique et le stress oxydatif sont les principaux acteurs dans ce scénario de remodelage tout au long de la vie. Par conséquent, nous pouvons considérer que le processus de vieillissement dépend des réponses anti-stress, qui agissent comme des mécanismes anti-vieillessement (Landete *et al.*, 2017). En outre, les altérations de la morphologie et des fonctions physiologiques modifient

l'environnement physique de l'intestin, ce qui affecte la composition du microbiote intestinal. Bien qu'il existe un consensus selon lequel les espèces dominantes qui composent le microbiote adulte restent inchangées chez les personnes âgées, il a été signalé des changements significatifs dans la proportion et la composition des différents taxons, conduisant à une diversité du microbiote réduite, ainsi qu'à une augmentation des entéropathogènes qui peuvent conduire (ou être liées) à l'*inflammaging* (Garcia-Pena *et al.*, 2017). Tout au long de la vie, le microbiote intestinal humain a un fort impact sur la physiologie humaine et, par conséquent, aussi sur l'état de santé des personnes âgées et des maladies liées à l'âge. L'objectif de cet article est de résumer les connaissances actuelles sur le rôle du microbiote dans le vieillissement et de faire le point sur les interventions nutritionnelles permettant de modifier sa composition et ainsi potentiellement de lutter contre les effets du vieillissement.

2. Microbiote et vieillissement

Le microbiote intestinal humain, c'est-à-dire les 10^{12} microorganismes qui habitent la partie distale de notre tractus gastro-intestinal, est un écosystème complexe qui joue un rôle clé dans plusieurs aspects de notre physiologie. Le micro-écosystème intestinal humain, conséquence directe du mutualisme entre l'hôte et son microbiote, est fondamental pour le maintien de l'homéostasie d'un individu sain. Ainsi, les bactéries fournissent à l'hôte des nutriments essentiels, permettent la métabolisation de composés autrement indigestes, fournissent une protection contre la colonisation par les pathogènes opportunistes et contribuent au développement de l'architecture intestinale et à la maturation du système immunitaire. En parallèle, l'hôte fournit aux bactéries des nutriments et un environnement stable. Les microorganismes indigènes et l'hôte se sont ensuite adaptés l'un à l'autre dans un cas particulier de microévolution pour maintenir les bénéfices que confèrent ces mutualismes (Martin *et al.*, 2014). Ces communautés microbiennes se sont révélées extrêmement plastiques, capables de s'adapter et de se reconfigurer en réponse à des changements de variables endogènes ou environnementales, telles que l'alimentation, le mode de vie et l'âge, tout en conservant une configuration mutualiste favorable à la santé. En ce qui concerne l'âge, le microbiote intestinal décrit une trajectoire particulière tout au long de la vie, changeant son profil phylogénétique et fonctionnel de l'enfance à l'âge adulte, répondant ainsi aux besoins physiologiques et immunologiques spécifiques liés à l'âge.

Les connaissances actuelles sur les changements liés à l'âge dans les compositions phylogénétiques du microbiote intestinal font état d'un accord général pour signaler une grande variabilité interindividuelle (Biagi *et al.*, 2010 ; Claesson *et al.*, 2011 ; Rea *et al.*, 2012). Le microbiote intestinal des personnes âgées se caractérisent par une biodiversité réduite (Mueller *et al.*, 2006 ; Biagi *et al.*, 2012 ; Sim *et al.*, 2012), une augmentation des pathobiontes tels que streptocoques, staphylocoques, entérocoques et entérobactéries et une diminution des bifidobactéries (Mueller *et al.*, 2006 ; Mariat *et al.*, 2009 ; Rajilic-Stojanovic *et al.*, 2009 ; Biagi *et al.*, 2010 ; Makivuokko *et al.*, 2010). Ces pathobiontes sont des bactéries anaérobies facultatives, présentes dans le microbiote intestinal sain en faible quantité, capables de se multiplier dans des conditions inflammatoires, entretenant l'inflammation elle-même (Pedron et Sansonetti, 2008). Cependant, la modification des phyla dominants du microbiote intestinal (*Firmicutes* et *Bacteroidetes*) dans le vieillissement est controversée. Par exemple, une diminution des membres du groupe *Clostridium* XIVa a été décrite chez des individus âgés japonais, finlandais et italiens, alors qu'une augmentation a été observée chez les individus âgés allemands (Hayashi *et al.*, 2003 ; Mueller *et al.*, 2006 ; Biagi *et al.*, 2010 ; Makivuokko *et al.*, 2010). De même, une diminution de *Faecalibacterium prausnitzii*, membre du *Clostridium* groupe IV, a été observée chez les italiens mais pas dans les autres populations (Mueller *et al.*, 2006, Biagi *et al.*, 2010, Claesson *et al.*, 2011). La comparaison des résultats entre les études n'est pas toujours possible, car des différences peuvent être trouvées dans la technique de caractérisation employée et le but de l'étude. De plus, chaque étude semble avoir sa propre définition de la « personne âgée » puisque les groupes de personnes recrutées pour chaque étude ont souvent un seuil d'âge différent (Biagi *et al.*, 2012).

Souvent, la meilleure façon d'observer des différences significatives est de se placer dans des conditions extrêmes. La longévité est un trait complexe dans lequel la génétique, l'environnement et le hasard concourent à déterminer la probabilité d'atteindre 100 ans ou plus (Biagi *et al.*, 2016). Les centenaires semblent être pourvus de mécanismes qui permettent d'optimiser l'équilibre entre les molécules pro et anti-inflammatoires, minimisant ainsi les effets de l'exposition à vie aux agressions environnementales et aux facteurs de stress (Ostan *et al.*, 2008). Biagi et ses collègues ont décrit chez les centenaires la diminution avec l'âge de l'abondance de familles bactériennes symbiotiques très fréquentes chez l'adulte, principalement les *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* et *Bacteroidaceae* (Biagi *et al.*, 2016). De plus, le vieillissement est caractérisé par une abondance croissante d'espèces sous-dominantes, un fait encore plus évident dans l'extrême longévité. Chez les super-centenaires (personnes âgées entre 105-109 ans), l'enrichissement de groupes associés à la santé tels que *Akkermansia*, *Bifidobacterium* et *Christensenellaceae* a été décrit (Biagi *et al.*, 2016). Ce fait ouvre la porte à l'hypothèse que ces taxons bactériens particuliers pourraient être impliqués dans l'établissement d'une nouvelle homéostasie adaptée à l'écosystème humain âgé, limitant les effets directs du vieillissement et contribuant ainsi à atteindre les limites extrêmes de la vie humaine.

3. Microbiote et barrière intestinale : importance dans l'immuno-sénescence et l'inflammaging

Déjà en 1907, Elie Metchnikoff proposait que la destruction tissulaire et la sénescence soient des conséquences de l'inflammation systémique chronique, due à l'augmentation de la perméabilité du côlon et à l'échappement des bactéries et de leurs produits (Metchnikoff, 1907). Il pensait que les produits bactériens activaient les phagocytes et que la réponse inflammatoire résultante provoquait la détérioration des tissus environnants (Thevaranjan *et al.*, 2017). La barrière intestinale est un site important pour les interactions de l'hôte avec l'environnement externe, principalement les aliments et les microorganismes (Man *et al.*, 2015). Elle se compose de plusieurs composants intégrés qui peuvent être divisés en : i) physique (cellules épithéliales, muqueuses) ; ii) immunologique (IgA sécrétoires, les cellules immunitaires associées) ; et iii) biochimiques (peptides antimicrobiens). En même temps, le microbiote fait également partie de cette barrière intestinale. En effet, elle remplit la fonction essentielle d'empêcher le passage de microorganismes et de substances nocives dans le corps, tout en permettant l'acquisition de nutriments alimentaires. Dans des conditions pathologiques, la perméabilité de la muqueuse épithéliale peut être compromise, ce qui permet le passage de toxines, d'antigènes et de bactéries de la lumière dans la circulation sanguine. En conséquence, les altérations de la perméabilité intestinale sont liées au développement de l'inflammation et à la dérégulation du système immunitaire qui entraîne l'apparition de plusieurs maladies (Figure 2). Cette situation est connue comme *leaky gut*. (Mu *et al.*, 2017).

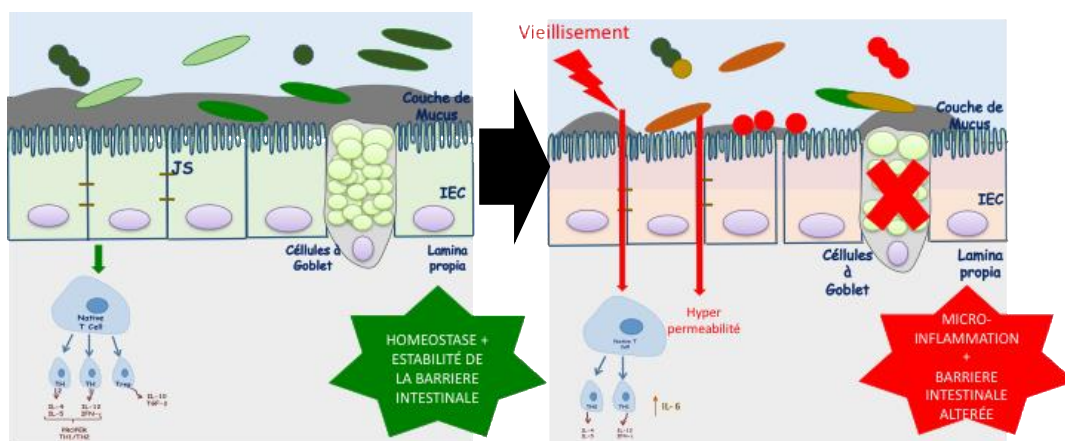


Figure 2 : Transformation de la barrière intestinale avec l'âge. JS : protéines de jonction serrée, IEC : cellules épithéliales intestinales.

Des études chez la drosophile démontrent que les changements dans la composition du microbiote liés à l'âge augmentent la perméabilité intestinale et entraînent l'inflammation et la mortalité (Rera *et al.*, 2012 ; Clark *et al.*, 2015). Chez l'humain, l'augmentation des pathobiontes pro-inflammatoires et la diminution des espèces immunorégulatrices appartenant aux clusters IV et XIXa de *Clostridium* sont supposées être impliquées dans la boucle pro-inflammatoire qui favorise et maintient les désordres inflammatoires (Biagi *et al.*, 2013). De plus, la carence nutritionnelle et la faiblesse tissulaire liée à l'âge ainsi que les lésions au sein de l'organisme contribuent également à déclencher une réponse inflammatoire en présence de bactéries symbiotiques normalement inoffensives (Guigoz *et al.*, 2008 ; Schiffrin *et al.*, 2010). En particulier, il a été récemment proposé que l'augmentation de l'abondance intestinale des entérobactéries et d'autres bactéries gram négatives associées à l'âge pourrait entraîner une augmentation du taux d'endotoxines pour la barrière intestinale affaiblie, aboutissant à une augmentation de la réponse inflammatoire (Schiffrin *et al.*, 2010).

Pour déterminer si l'*inflammaging* est une cause ou une conséquence d'un microbiote intestinal altéré, un microbiote intestinal de souris conventionnelles jeunes ou âgées a été transmis à de jeunes animaux sans germes (Fransen *et al.*, 2017). Cette étude a montré que le transfert de microbiotes de souris âgées à des souris jeunes favorise l'*inflammaging* et que cet effet est associé à des niveaux plus faibles d'*Akkermansia* et à des taux plus élevés de bactéries TM7 et de protéobactéries (Fransen *et al.*, 2017). En outre, Thevaranjan et ses collègues ont constaté que, maintenues dans des conditions stériles donc sans microbiote, les souris ne présentent pas d'augmentation liée à l'âge des taux de cytokines pro-inflammatoires circulantes. Chez les souris conventionnelles, ils ont également montré que la perméabilité intestinale augmente avec l'âge chez les souris en raison de la dysbiose microbienne liée à l'âge et que les produits microbiens pénètrent dans le sang des souris âgées, où ils provoquent une inflammation systémique (Thevaranjan *et al.*, 2017).

Le microbiote joue également un rôle principal dans le maintien de la couche de mucus. Des expériences chez la souris ont montré que la réduction de l'épaisseur de la couche de mucus qui maintient une barrière physique entre l'hôte et les bactéries de la lumière intestinale induit par le vieillissement est associée à la pénétration bactérienne et au contact direct des bactéries avec l'épithélium (Elderman *et al.*, 2017). En outre, les changements dans le mucus et le microbiote chez les souris âgées ont été associés à une activation accrue du système immunitaire (Elderman *et al.*, 2017).

4. Le rôle du microbiote dans l'axe intestin-cerveau dans la personne âgée

L'avancement en âge est le facteur de risque le plus important pour le développement de troubles neurodégénératifs tels que la maladie d'Alzheimer (Hoffman *et al.*, 2017). Le déséquilibre bioénergétique au fil du temps a été considéré comme l'une des principales causes de ces troubles chroniques en raison du fait que l'apport énergétique au cerveau diminue avec l'âge (Wallace, 2011). Ce déséquilibre énergétique entraîne un état d'énergie cellulaire dysfonctionnel, une biosynthèse des nucléotides altérée ainsi qu'une neuroinflammation accompagnée d'une activité neuronale réduite et d'une activation gliale accrue (Boumezbeur *et al.*, 2010 ; Lynch *et al.*, 2010 ; Ivanisevic *et al.*, 2016 ; Ron-Harel *et al.*, 2016).

Il y a plus de 100 ans, le prix Nobel Elie Metchnikoff a émis l'hypothèse que les bactéries bénéfiques contenues dans les aliments fermentés pourraient influencer la santé et retarder le déclin cognitif en modifiant l'environnement intestinal. Aujourd'hui, il a été démontré en effet que les changements dans la composition microbienne jouent un rôle clé dans la modulation de la fonction de l'axe intestin-cerveau, influençant le cerveau et le comportement (Jeffery et O'Toole, 2013 ; Borre *et al.*, 2014). En particulier, des résultats récents montrent que le déséquilibre métabolique et les réponses inflammatoires peuvent provenir non seulement du cerveau en tant que tel, mais aussi du microbiote intestinal (Kau *et al.*, 2011). Les altérations du microbiote liées à l'âge ont été liées à l'affaiblissement de la barrière intestinale, permettant aux cytokines pro-inflammatoires de migrer vers le cerveau à partir du

flux sanguin ou du nerf vague (Braniste *et al.*, 2014 ; Al-Asmakh et Hedin, 2015). L'inflammation due au syndrome de *leaky gut* a également été identifiée comme responsable d'une augmentation des risques de nervosité et de dépression, ce qui peut modifier les performances d'apprentissage et de mémoire (Dinan et Cryan, 2013). Le syndrome du *leaky gut* entraîne également des anomalies neurovasculaires, qui se manifestent par une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique ce qui augmente le risque de développer des symptômes de démence et un débit sanguin cérébral réduit (Bell *et al.*, 2012 ; Braniste *et al.*, 2014).

5. Le rôle du microbiote dans l'axe intestin-muscle chez la personne âgée

La plupart des recherches existantes sur la relation entre le vieillissement et le microbiote intestinal ont été menées dans un contexte épidémiologique. Dans l'étude pionnière sur la cohorte ELDERMET¹, la richesse spécifique du microbiote fécal des sujets plus âgés a été trouvée inversement liée à la performance physique (Claesson *et al.*, 2012).

Jusqu'à présent, les études réalisées n'établissent aucune relation de cause à effet entre la dysbiose intestinale et la fragilité physique. Néanmoins, plusieurs hypothèses ont été formulées. Par exemple, la représentation réduite de *F. prausnitzii* chez les sujets fragiles soutient l'hypothèse d'une implication du microbiote intestinal dans l'apparition de la fragilité physique (Lopez-Siles *et al.*, 2017). De même, des études récentes ont démontré que certains indoles dérivés de microbes sont capables de prolonger la durée de vie dans des modèles animaux de vieillissement (Sonowal *et al.*, 2017). Plusieurs composés produits ou modifiés par le microbiote intestinal peuvent pénétrer la circulation systémique et influencer finalement les cellules musculaires squelettiques : folate, riboflavine, vitamine B12, glycine, bétaine, tryptophane, acides gras à chaîne courte et urolithines (Ticinesi *et al.*, 2017). Par exemple, le folate et la vitamine B12 augmentent l'anabolisme musculaire, ce qui entraîne une modification de la fonction musculaire, tandis que le tryptophane est l'un des substrats de l'anabolisme protéique musculaire (Kuo *et al.*, 2007 ; LeBlanc *et al.*, 2013 ; Lin *et al.*, 2017 ; Ticinesi *et al.*, 2017). Tous ces éléments soutiennent l'hypothèse que le microbiote intestinal est impliqué dans le phénotype du vieillissement et dans le début de la fragilité physique.

6. La modulation du microbiote intestinal comme nouvelle perspective pour le maintien de la santé et de la longévité : les interventions nutritionnelles.

Récemment, Thevaranjan et ses collègues ont observé que des souris déficientes en une cytokine pro-inflammatoire majeure, le TNF- α , sont protégées contre l'inflammation associée à l'âge. Dans cette étude, des changements de microbiote liés à l'âge n'ont pas été observés. En outre, les changements de microbiote associés à l'âge peuvent être inversés par un traitement anti-TNF- α . Ces deux faits suggèrent que le microbiote associé au vieillissement favorise l'inflammation et que l'inversion de la dysbiose liée à l'âge représente une stratégie potentielle pour réduire l'inflammation associée à l'âge et la morbidité qui l'accompagne (Thevaranjan *et al.*, 2017). De plus, une étude transversale effectuée en Chine a révélé que le microbiote des personnes âgées en bonne santé diffère peu de celui des jeunes en bonne santé de la même population, peut-être en raison d'un mode de vie sain et actif (Bian *et al.*, 2017). Par conséquent, en raison de l'importance du microbiote intestinal dans les processus de vieillissement, on peut supposer que l'entretien d'un microbiote intestinal sain pendant le vieillissement pourrait aider à retarder ou à prévenir l'*inflammation* et la sénescence.

Les interventions nutritionnelles visant à restaurer les propriétés physiques et immunologiques de la barrière intestinale via une modification du microbiote pourraient être bénéfiques pour les personnes

¹ ELDERMET est un projet basé à l'University College Cork, en Irlande, qui étudie l'association entre le microbiote intestinal, la nourriture et la santé chez les personnes âgées en Irlande. <http://eldermet.ucc.ie>

âgées (Nicoletti, 2015). Plusieurs études récentes ont montré que des bactéries commensales bénéfiques peuvent inverser le phénomène de *leaky gut* en améliorant notamment la production de protéines de jonction serrées. Réciproquement, les bactéries pathogènes qui peuvent faciliter un *leaky gut* et induire des symptômes auto-immuns peuvent être diminuées par l'utilisation d'antibiotiques spécifiques. Plusieurs espèces bactériennes intestinales sont connues pour être capables de réguler à la baisse la réponse pro-inflammatoire au niveau de l'épithélium intestinal (Sokol *et al.*, 2008 ; Biagi *et al.*, 2012). Parmi eux, on retrouve le genre *Faecalibacterium* (Miquel *et al.*, 2013). *F. prausnitzii* a été trouvée nettement diminuée chez les personnes âgées et les centenaires italiens (Biagi *et al.*, 2013). Et, même si ce résultat n'a pas été confirmé dans d'autres populations européennes, il est bien établi qu'une diminution de cet important agent anti-inflammatoire du microbiote intestinal est typique des personnes âgées frêles, hospitalisées et traitées avec des antibiotiques ou anti-inflammatoires (van Tongeren *et al.*, 2005 ; Tiihonen *et al.*, 2008 ; Biagi *et al.*, 2010). Dans l'ensemble, ces résultats soulignent le potentiel de *Faecalibacterium* pour contrer les effets du processus de vieillissement.

La preuve du déclin des bifidobactéries et d'autres bactéries favorables à la santé dans l'intestin des sujets vieillissants ouvre la possibilité d'inverser cette tendance par l'administration de probiotiques ou de prébiotiques. Un probiotique désigne un micro-organisme vivant qui lorsqu'il est administré en quantité suffisante, exerce un effet bénéfique pour la santé de l'hôte. Les principaux avantages reconnus des probiotiques chez les personnes âgées sont la prévention des maladies diarrhéiques, la protection contre les agents pathogènes, l'amélioration de la fonction de barrière intestinale, l'amélioration de la motilité gastro-intestinale et des troubles intestinaux inflammatoires, les effets immunomodulateurs et la prévention du cancer du côlon (Claus et Swann, 2013 ; Rescigno *et al.*, 2017). Quelques exemples de bactéries probiotiques utilisées contre les effets du vieillissement sont décrits dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Exemples de bactéries probiotiques testées chez les personnes âgées (liste non exhaustive)

Microorganisme	Effet	Reference
<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019	Augmentation des bactéries favorisant la santé chez les personnes âgées	(Ahmed <i>et al.</i> , 2007)
<i>B. longum</i> 46 et <i>B. longum</i> 2C		(Lahtinen <i>et al.</i> , 2009)
<i>B. animalis</i> subsp <i>lactis</i> LKM512	Production de métabolites anti-inflammatoires	(Matsumoto et Benno, 2006)
<i>B. longum</i> et <i>B. lactis</i> BB12	Augmentation de la fréquence de la défécation (anti constipation)	(Pitkala <i>et al.</i> , 2007)
<i>L. acidophilus</i> , <i>Pediococcus pentosaceus</i> et <i>B. longum</i>	Amélioration de la fréquence de la défécation, l'état et la quantité des selles (anti constipation)	(An <i>et al.</i> , 2010)
<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> et <i>Saccharomyces</i>	Résultats positifs dans l'utilisation prophylactique contre la diarrhée associée à <i>Clostridium difficile</i>	(McFarland, 2006)
<i>B. lactis</i> HN019	Effets bénéfiques sur le système immunitaire des personnes âgées	(Arunachalam <i>et al.</i> , 2000, Chiang <i>et al.</i> , 2000)
<i>L. rhamnosus</i> HN001		(Sheih <i>et al.</i> , 2001)
<i>L. casei</i> Shirota		(Takeda et Okumura, 2007)

Une autre façon de modifier le microbiote est d'utiliser des prébiotiques. Les prébiotiques ont la propriété d'augmenter la croissance et/ou l'activité des probiotiques ou de bactéries commensales. Les prébiotiques sont des molécules agissant comme substrats spécifiques pour les bactéries de l'hôte et favorisant ainsi leur croissance (Gibson et Roberfroid, 1995 ; Gibson *et al.*, 2004 ; Manning et Gibson,

2004). Les prébiotiques les plus courants sont l'inuline, les fructo-oligosaccharides (FOS) et les galacto-oligosaccharides (GOS). L'un des groupes de prébiotiques les plus étudiés dans le contexte du vieillissement est celui des phytoestrogènes tels que les lignanes et les isoflavones (Landete *et al.*, 2017). Ces phytoestrogènes sont des polyphénols présents dans les plantes ou des aliments dérivés de plantes telles que le soja, les céréales, les fruits, le chocolat et le thé (Landete *et al.*, 2017). La prise de ces composés peut protéger contre les maladies chroniques liées au vieillissement, comme les maladies cardiovasculaires et osseuses, divers cancers, les symptômes ménopausiques et la fonction cognitive (Lu *et al.*, 2001 ; Seeram *et al.*, 2007 ; Bandera *et al.*, 2011 ; Chan *et al.*, 2011 ; Girardi *et al.*, 2014 ; Poluzzi *et al.*, 2014 ; Landete *et al.*, 2016). Ces bienfaits pour la santé découlant de la consommation de phytoestrogènes peuvent être attribués aux métabolites bioactifs (equol, enterolignans et urolithines) produits par les bactéries intestinales et à la modulation de la population intestinale (Bialonska *et al.*, 2010 ; Bolca *et al.*, 2013). Ces produits métaboliques bactériens sont plus efficaces que leurs précurseurs et ont également des effets anti-inflammatoires, antiprolifératifs et apoptotiques (Milic *et al.*, 2005 ; Kasimsetty *et al.*, 2010 ; Landete *et al.*, 2017).

Conclusions

Le processus de vieillissement du microbiote intestinal humain implique une réduction substantielle de la biodiversité microbienne, conduisant à un microbiote de type âgé. L'implication de l'écosystème microbien intestinal dans les processus inflammatoires et dans l'immuno-sénescence suggère que des interventions à base de probiotiques et/ou de prébiotiques pourraient être à la base du développement de stratégies nutritionnelles personnalisées pour améliorer et préserver l'état de santé des personnes âgées.

Références bibliographiques

- Ahmed M., Prasad J., Gill H., Stevenson L., Gopal P., 2007. Impact of consumption of different levels of *Bifidobacterium lactis* HN019 on the intestinal microflora of elderly human subjects. *J Nutr Health Aging* 11: 26-31.
- Al-Asmakh M., Hedin L., 2015. Microbiota and the control of blood-tissue barriers. *Tissue Barriers* 3: e1039691.
- An H.M., Baek E.H., Jang S., Lee D.K., Kim M.J., Kim J.R., Lee K.O., Park J.G., Ha N.J., 2010. Efficacy of Lactic Acid Bacteria (LAB) supplement in management of constipation among nursing home residents. *Nutr J* 9: 5.
- Arunachalam K., Gill H.S., Chandra R.K., 2000. Enhancement of natural immune function by dietary consumption of *Bifidobacterium lactis* (HN019). *Eur J Clin Nutr* 54: 263-267.
- Bandera E.V., King M., Chandran U., Paddock L.E., Rodriguez-Rodriguez L., Olson S.H., 2011. Phytoestrogen consumption from foods and supplements and epithelial ovarian cancer risk: a population-based case control study. *BMC Womens Health* 11: 40.
- Bell R.D., Winkler E.A., Singh I., *et al.*, 2012. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A. *Nature* 485: 512-516.
- Biagi E., Candela M., Fairweather-Tait S., Franceschi C., Brigidi P., 2012. Aging of the human metaorganism: the microbial counterpart. *Age (Dordr)* 34: 247-267.
- Biagi E., Candela M., Turroni S., Garagnani P., Franceschi C., Brigidi P., 2013. Ageing and gut microbes: perspectives for health maintenance and longevity. *Pharmacol Res* 69: 11-20.
- Biagi E., Nylund L., Candela M., *et al.*, 2010. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One* 5: e10667.
- Biagi E., Franceschi C., Rampelli S., *et al.*, 2016. Gut Microbiota and Extreme Longevity. *Curr Biol* 26: 1480-1485.

- Bialonska D., Ramnani P., Kasimsetty S.G., Muntha K.R., Gibson G.R., Ferreira D., 2010. The influence of pomegranate by-product and punicalagins on selected groups of human intestinal microbiota. *Int J Food Microbiol* 140: 175-182.
- Bian G., Gloor G.B., Gong A., *et al.*, 2017. The Gut Microbiota of Healthy Aged Chinese Is Similar to That of the Healthy Young. *mSphere* 2.
- Bolca S., Van de Wiele T., Possemiers S., 2013. Gut metabotypes govern health effects of dietary polyphenols. *Curr Opin Biotechnol* 24: 220-225.
- Borre Y.E., O'Keeffe G.W., Clarke G., Stanton C., Dinan T.G., Cryan J.F., 2014. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med* 20: 509-518.
- Boumezbeur F., Mason G.F., de Graaf R.A., Behar K.L., Cline G.W., Shulman G.I., Rothman D.L., Petersen K.F., 2010. Altered brain mitochondrial metabolism in healthy aging as assessed by in vivo magnetic resonance spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab* 30: 211-221.
- Braniste V., Al-Asmakh M., Kowal C., *et al.*, 2014. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* 6: 263ra158.
- Chan Y.H., Lam T.H., Lau K.K., Yiu K.H., Siu C.W., Li S.W., Chan H., Tam S., Lau C.P., Tse H.F., 2011. Dietary intake of phytoestrogen is associated with increased circulating endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 18: 360-368.
- Chiang B.L., Sheih Y.H., Wang L.H., Liao C.K., Gill H.S., 2000. Enhancing immunity by dietary consumption of a probiotic lactic acid bacterium (*Bifidobacterium lactis* HN019): optimization and definition of cellular immune responses. *Eur J Clin Nutr* 54: 849-855.
- Claesson M.J., Cusack S., O'Sullivan O., *et al.*, 2011. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108 Suppl 1: 4586-4591.
- Claesson M.J., Jeffery I.B., Conde S., *et al.*, 2012. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 488: 178-184.
- Clark R.I., Salazar A., Yamada R., *et al.*, 2015. Distinct Shifts in Microbiota Composition during *Drosophila* Aging Impair Intestinal Function and Drive Mortality. *Cell Rep* 12: 1656-1667.
- Claus S.P., Swann J.R., 2013. Nutrismetabonomics: applications for nutritional sciences, with specific reference to gut microbial interactions. *Annu Rev Food Sci Technol* 4: 381-399.
- Dinan T.G., Cryan J.F., 2013. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol Motil* 25: 713-719.
- Elderman M., Sovran B., Hugenholtz F., *et al.*, 2017. The effect of age on the intestinal mucus thickness, microbiota composition and immunity in relation to sex in mice. *PLoS One* 12: e0184274.
- Fransen F., van Beek A.A., Borghuis T., *et al.*, 2017. Aged Gut Microbiota Contributes to Systemical Inflammation after Transfer to Germ-Free Mice. *Front Immunol* 8: 1385.
- Garcia-Pena C., Alvarez-Cisneros T., Quiroz-Baez R., Friedland R.P., 2017. Microbiota and Aging. A Review and Commentary. *Arch Med Res*.
- Gibson G.R., Roberfroid M.B., 1995. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 125: 1401-1412.
- Gibson G.R., Probert H.M., Loo J., Rastall R.A., Roberfroid M.B., 2004. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev* 17: 259-275.
- Girardi A., Piccinni C., Raschi E., Koci A., Vitamia B., Poluzzi E., De Ponti F., 2014. Use of phytoestrogens and effects perceived by postmenopausal women: result of a questionnaire-based survey. *BMC Complement Altern Med* 14: 262.
- Guigoz Y., Dore J., Schiffrin E.J., 2008. The inflammatory status of old age can be nurtured from the intestinal environment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 11: 13-20.
- Hayashi H., Sakamoto M., Kitahara M., Benno Y., 2003. Molecular analysis of fecal microbiota in elderly individuals using 16S rDNA library and T-RFLP. *Microbiol Immunol* 47: 557-570.

- Hoffman J.D., Parikh I., Green S.J., Chlipala G., Mohney R.P., Keaton M., Bauer B., Hartz A.M.S., Lin A.L., 2017. Age Drives Distortion of Brain Metabolic, Vascular and Cognitive Functions, and the Gut Microbiome. *Front Aging Neurosci* 9: 298.
- Ivanisevic J., Stauch K.L., Petrascheck M., *et al.*, 2016. Metabolic drift in the aging brain. *Aging (Albany NY)* 8: 1000-1020.
- Jeffery I.B., O'Toole P.W., 2013. Diet-microbiota interactions and their implications for healthy living. *Nutrients* 5: 234-252.
- Kasimsetty S.G., Bialonska D., Reddy M.K., Ma G., Khan S.I., Ferreira D., 2010. Colon cancer chemopreventive activities of pomegranate ellagitannins and urolithins. *J Agric Food Chem* 58: 2180-2187.
- Kau A.L., Ahern P.P., Griffin N.W., Goodman A.L., Gordon J.I., 2011. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 474: 327-336.
- Kuo H.K., Liao K.C., Leveille S.G., Bean J.F., Yen C.J., Chen J.H., Yu Y.H., Tai T.Y., 2007. Relationship of homocysteine levels to quadriceps strength, gait speed, and late-life disability in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 62: 434-439.
- Lahtinen S.J., Tammela L., Korpela J., Parhiala R., Ahokoski H., Mykkanen H., Salminen S.J., 2009. Probiotics modulate the Bifidobacterium microbiota of elderly nursing home residents. *Age (Dordr)* 31: 59-66.
- Landete J.M., Arques J., Medina M., Gaya P., de Las Rivas B., Munoz R., 2016. Bioactivation of Phytoestrogens: Intestinal Bacteria and Health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 56: 1826-1843.
- Landete J.M., Gaya P., Rodriguez E., Langa S., Peiroten A., Medina M., Arques J.L., 2017. Probiotic Bacteria for Healthier Aging: Immunomodulation and Metabolism of Phytoestrogens. *Biomed Res Int* 2017: 5939818.
- LeBlanc J.G., Milani C., de Giori G.S., Sesma F., van Sinderen D., Ventura M., 2013. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol* 24: 160-168.
- Lin R., Liu W., Piao M., Zhu H., 2017. A review of the relationship between the gut microbiota and amino acid metabolism. *Amino Acids* 49: 2083-2090.
- Lopez-Otin C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G., 2013. The hallmarks of aging. *Cell* 153: 1194-1217.
- Lopez-Siles M., Duncan S.H., Garcia-Gil L.J., Martinez-Medina M., 2017. Faecalibacterium prausnitzii: from microbiology to diagnostics and prognostics. *ISME J* 11: 841-852.
- Lu L.J., Tice J.A., Bellino F.L., 2001. Phytoestrogens and healthy aging: gaps in knowledge. A workshop report. *Menopause* 8: 157-170.
- Lynch A.M., Murphy K.J., Deighan B.F., O'Reilly J.A., Gun'ko Y.K., Cowley T.R., Gonzalez-Reyes R.E., Lynch M.A., 2010. The impact of glial activation in the aging brain. *Aging Dis* 1: 262-278.
- Makivuokko H., Tiihonen K., Tynkkynen S., Paulin L., Rautonen N., 2010. The effect of age and non-steroidal anti-inflammatory drugs on human intestinal microbiota composition. *Br J Nutr* 103: 227-234.
- Man A.L., Bertelli E., Rentini S., Regoli M., Briars G., Marini M., Watson A.J., Nicoletti C., 2015. Age-associated modifications of intestinal permeability and innate immunity in human small intestine. *Clin Sci (Lond)* 129: 515-527.
- Manning T.S., Gibson G.R., 2004. Microbial-gut interactions in health and disease. Prebiotics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 18: 287-298.
- Mariat D., Firmesse O., Levenez F., Guimaraes V., Sokol H., Dore J., Corthier G., Furet J.P., 2009. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol* 9: 123.
- Martin R., Miquel S., Ulmer J., Langella P., Bermudez-Humaran L.G., 2014. Gut ecosystem: how microbes help us. *Benef Microbes* 5: 219-233.
- Matsumoto M., Benno Y., 2006. Anti-inflammatory metabolite production in the gut from the consumption of probiotic yogurt containing Bifidobacterium animalis subsp. lactis LKM512. *Biosci Biotechnol Biochem* 70: 1287-1292.

- McFarland L.V., 2006. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 101: 812-822.
- Metchnikoff E. Optimistic studies New York: Putman's Sons, 1908, 161-183.
- Milic D., Kop T., Juranic Z., Gasic M.J., Tinant B., Pocsfalvi G., Solaja B.A., 2005. Synthesis and antiproliferative activity of A-ring aromatised and conduritol-like steroidal compounds. *Steroids* 70: 922-932.
- Miquel S., Martin R., Rossi O., Bermudez-Humaran L.G., Chatel J.M., Sokol H., Thomas M., Wells J.M., Langella P., 2013. *Faecalibacterium prausnitzii* and human intestinal health. *Curr Opin Microbiol* 16: 255-261.
- Mu Q., Kirby J., Reilly C.M., Luo X.M., 2017. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol* 8: 598.
- Mueller S., Saunier K., Hanisch C., *et al.*, 2006. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study. *Appl Environ Microbiol* 72: 1027-1033.
- Nicoletti C., 2015. Age-associated changes of the intestinal epithelial barrier: local and systemic implications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 9: 1467-1469.
- Ostan R., Bucci L., Capri M., Salvioli S., Scurti M., Pini E., Monti D., Franceschi C., 2008. Immunosenescence and immunogenetics of human longevity. *Neuroimmunomodulation* 15: 224-240.
- Pedron T., Sansonetti P., 2008. Commensals, bacterial pathogens and intestinal inflammation: an intriguing menage a trois. *Cell Host Microbe* 3: 344-347.
- Pitkala K.H., Strandberg T.E., Finne Soveri U.H., Ouwehand A.C., Poussa T., Salminen S., 2007. Fermented cereal with specific bifidobacteria normalizes bowel movements in elderly nursing home residents. A randomized, controlled trial. *J Nutr Health Aging* 11: 305-311.
- Poluzzi E., Piccinni C., Raschi E., Rampa A., Recanatini M., De Ponti F., 2014. Phytoestrogens in postmenopause: the state of the art from a chemical, pharmacological and regulatory perspective. *Curr Med Chem* 21: 417-436.
- Rajilic-Stojanovic M., Heilig H.G., Molenaar D., Kajander K., Surakka A., Smidt H., de Vos W.M., 2009. Development and application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: analysis of universally conserved phylotypes in the abundant microbiota of young and elderly adults. *Environ Microbiol* 11: 1736-1751.
- Rea M.C., O'Sullivan O., Shanahan F., O'Toole P.W., Stanton C., Ross R.P., Hill C., 2012. *Clostridium difficile* carriage in elderly subjects and associated changes in the intestinal microbiota. *J Clin Microbiol* 50: 867-875.
- Rera M., Clark R.I., Walker D.W., 2012. Intestinal barrier dysfunction links metabolic and inflammatory markers of aging to death in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109: 21528-21533.
- Rescigno T., Micolucci L., Tecce M.F., Capasso A., 2017. Bioactive Nutrients and Nutrigenomics in Age-Related Diseases. *Molecules* 22.
- Ron-Harel N., Santos D., Ghergurovich J.M., *et al.*, 2016. Mitochondrial Biogenesis and Proteome Remodeling Promote One-Carbon Metabolism for T Cell Activation. *Cell Metab* 24: 104-117.
- Schiffrin E.J., Morley J.E., Donnet-Hughes A., Guigoz Y., 2010. The inflammatory status of the elderly: the intestinal contribution. *Mutat Res* 690: 50-56.
- Seeram N.P., Aronson W.J., Zhang Y., *et al.*, 2007. Pomegranate ellagitannin-derived metabolites inhibit prostate cancer growth and localize to the mouse prostate gland. *J Agric Food Chem* 55: 7732-7737.
- Sheih Y.H., Chiang B.L., Wang L.H., Liao C.K., Gill H.S., 2001. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN001. *J Am Coll Nutr* 20: 149-156.
- Sim K., Cox M.J., Wopereis H., Martin R., Knol J., Li M.S., Cookson W.O., Moffatt M.F., Kroll J.S., 2012. Improved detection of bifidobacteria with optimised 16S rRNA-gene based pyrosequencing. *PLoS One* 7: e32543.

Sokol H., Pigneur B., Watterlot L., *et al.*, 2008. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 16731-16736.

Sonowal R., Swimm A., Sahoo A., *et al.*, 2017. Indoles from commensal bacteria extend healthspan. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114: E7506-E7515.

Takeda K., Okumura K., 2007. Effects of a fermented milk drink containing Lactobacillus casei strain Shirota on the human NK-cell activity. *J Nutr* 137: 791S-793S.

Thevaranjan N., Puchta A., Schulz C., *et al.*, 2017. Age-Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction. *Cell Host Microbe* 21: 455-466 e454.

Ticinesi A., Lauretani F., Milani C., Nouvenne A., Tana C., Del Rio D., Maggio M., Ventura M., Meschi T., 2017. Aging Gut Microbiota at the Cross-Road between Nutrition, Physical Frailty, and Sarcopenia: Is There a Gut-Muscle Axis? *Nutrients* 9.

Tiihonen K., Tynkkynen S., Ouwehand A., Ahlroos T., Rautonen N., 2008. The effect of ageing with and without non-steroidal anti-inflammatory drugs on gastrointestinal microbiology and immunology. *Br J Nutr* 100: 130-137.

van Tongeren S.P., Slaets J.P., Harmsen H.J., Welling G.W., 2005. Fecal microbiota composition and frailty. *Appl Environ Microbiol* 71: 6438-6442.

Wallace D.C., 2011. Bioenergetic origins of complexity and disease. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 76: 1-16.

Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY-NC-ND 3.0).



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue « Innovations Agronomiques », la date de sa publication, et son URL ou DOI).