

Modifications de la flore intestinale après chirurgie bariatrique : état des connaissances et mécanismes impliqués

Microbiota changes after bariatric surgery: state of the art and mechanisms

J Aron-Wisnewsky [1,2], J Doré [3], K Clement [1,2]

1. Institut de Cardiometabolisme et Nutrition (ICAN), Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département cœur et métabolisme, Paris, F-75013 France.

2. INSERM, U872, équipe 7 Nutriomique, Paris, F-75006 France; Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Centre de Recherche des Cordeliers, UMR S 872, Paris, F-75006 France.

3. INRA, U910, Unité d'Ecologie et de Physiologie du Système Digestif, F-78350 Jouy-en-Josas, France.

Mots clés

- ◆ Obésité
- ◆ Flore microbienne intestinale, chirurgie bariatrique

Résumé

Le microbiote intestinal est désormais reconnu comme un acteur de l'homéostasie du poids corporel et du développement de l'obésité. La chirurgie bariatrique uniquement indiquée pour l'obésité sévère est considérée actuellement comme le seul traitement permettant une perte de poids substantielle et durable ainsi que la réduction des comorbidités associées à l'obésité. La chirurgie bariatrique est aussi un modèle précieux pour l'étude des mécanismes complexes physiopathologiques de l'obésité et ses maladies cardio-métaboliques associées en particulier l'amélioration du diabète. Des données encore limitées en nombre rapportent, chez l'homme et les rongeurs, un changement radical dans la composition microbienne après une chirurgie bariatrique suggérant un effet important de la perte de poids. Toutefois, le bypass gastrique induit une myriade de modifications autre que la perte de masse grasse comme des changements hormonaux, inflammatoires et anatomiques de l'appareil digestif. Par conséquent, il apparaît essentiel dans les études futures de comparer les modèles de chirurgie bariatrique ainsi de prendre en compte toutes ces modifications induites par la chirurgie. Grâce à l'élaboration d'outils d'étude à grande échelle de la flore intestinale, de nouvelles connaissances vont être apportées sur la composition du microbiote intestinal et de ses relations avec les phénotypes d'obésité et des risques associés.

Keywords

- ◆ Obesity
- ◆ Gut microbiota bariatric surgery

Abstract

Gut microbiota is now acknowledged as an actor of body weight homeostasis and of obesity development. Bariatric surgery solely indicated for morbid obesity is considered as the only treatment enabling major and sustainable weight loss as well as reducing obesity-related comorbidities. Bariatric surgery is also a valuable model to study complex pathophysiological mechanisms of obesity and its related cardiometabolic diseases. Scarce data in both human and rodent models have observed a drastic change in microbiota composition after bariatric surgery suggesting an effect of weight loss. However, Roux-en-Y gastric bypass induces a myriad of modifications than fat mass loss and amongst them hormonal, inflammatory and anatomical changes of the digestive tract. Therefore, it appears essential in future studies to compare bariatric surgery models to take into account all these surgery induced modifications. Thanks to the development of large-scale screening tools, knowledge should be brought regarding the composition of gut microbiota and of its relationships with obesity phenotypes and related risks.

Le tube digestif est colonisé par des bactéries rapidement après la naissance (1, 2). Jusqu'à l'âge de 2 ans, la composition de la flore varie puis se stabilise (3). Si longtemps notre incapacité à cultiver la plupart des microorganismes du tube digestif a limité la connaissance de la composition et du rôle du microbiote intestinal, les progrès techniques récents (le séquençage des ARN 16S (4), la métabolomique et la métagénomique) ont permis des avancées majeures (5-7). Néanmoins, l'usage de ces techniques variées pourrait expliquer certaines des différences observées dans la littérature. De grands projets internationaux comme « the Human Microbiome Project », les consortiums Européens « MetaHit » ou le récent « Métacardis » (étude de la flore intestinale dans les

maladies cardiométaboliques) sont en cours et permettront de progresser dans la connaissance du microbiote, de ses effets sur la santé et de son rôle potentiel dans certaines pathologies du métabolisme et du cœur (8).

Nous devons actuellement faire face non seulement à une épidémie mondiale d'obésité, dont la sévérité est encore accrue dans les pays qui ont adopté une alimentation occidentale et un mode de vie sédentaire (9), mais aussi à la progression conjointe des pathologies qu'elle engendre dont le syndrome métabolique, le diabète de type 2, la stéatopathie non-alcoolique et les maladies cardiovasculaires (10). Les facteurs étiologiques à l'origine de l'obésité sont extrêmement multiples et complexes et comprennent entre autres le mode

Correspondance :

1. Institut de Cardiometabolisme et Nutrition (ICAN), Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département cœur et métabolisme, Paris, F-75013 France.

E-mail : karine.clement@psl.aphp.fr

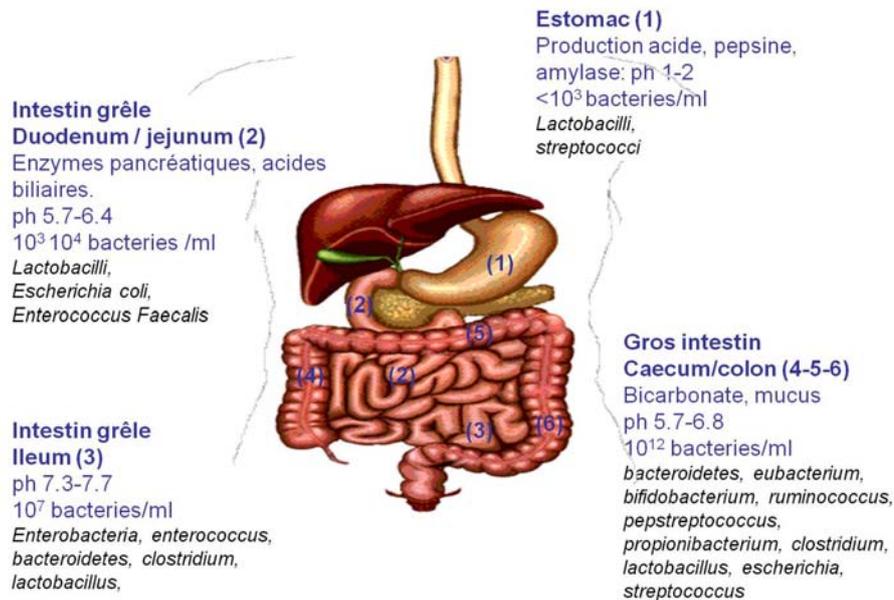


Figure 1 - Composition du microbiote intestinal le long d'un tube digestif « normal » en fonction des caractéristiques de la niche écologique il existe des différences d'espèces et de quantité bactérienne.

flore varie le long du tube digestif en lien avec les variations majeures de la niche environnementale comme décrit sur la figure 1 (22). Ainsi, la production acide de l'estomac est mortelle pour la plupart des microbes et a sélectionné deux types de bactéries *Lactobacillus* and *Streptococcus* résistantes à ces bas niveaux de PH (23). Malgré la toxicité des sécrétions pancréatiques et des sels biliaires, le nombre de bactéries augmentent le long du tube digestif, atteignant 10^7

cellules/ml dans le jéjunum distal (24). Le gros intestin est composé d'une communauté bactérienne, principalement anaérobie, complexe et dense ayant établi des liens étroits avec les sels biliaires. En effet, les acides biliaires primaires sécrétés par le foie et stockés dans la vésicule participent au cycle entéro-hépatique. Après avoir subi une déconjugaison (25) grâce aux enzymes produites par les bactéries anaérobies du gros intestin, ils deviennent des acides biliaires secondaires (26) ayant une activité anti-microbienne concentration-dépendante. Ainsi, la quantité mais aussi la proportion de ces différents acides biliaires est capable d'influencer directement la composition de la flore tout au moins la quantité totale des bactériennes, mais sûrement aussi leur fonctionnalité.

Flore microbienne au cours de l'obésité

Rationnel

Des expériences initiales dans un modèle murin ont suggéré le rôle du microbiote dans la régulation pondérale. En effet, malgré des apports alimentaires accrus, des souris axéniques (sans flore) présentent une adiposité moindre que les souris témoins. Après transplantation de la flore microbienne de ces dernières, les souris axéniques prennent du poids, essentiellement de la masse grasse malgré des apports alimentaires moindres ainsi suggérant une efficacité énergétique apportée par la flore intestinale (12, 19, 27). Plusieurs mécanismes ont été évoqués. Tout d'abord, le microbiote est le seul à posséder des enzymes capable de digérer certains polysaccharides alimentaires (27-29), aboutissant à la formation d'acides gras à chaîne courtes (SCFA) (30) qui représentent une source énergétique pour les cellules épithéliales intestinales. D'autre part, le microbiote participe à la régulation de certains gènes impliqués dans le stockage des triglycérides dans le tissu adipeux (12). Ces résultats suggèreraient que la flore microbienne des obèses serait plus « efficace » pour extraire l'énergie de l'alimentation que celle des sujets minces favorisant un stockage accru chez l'obèse. Une étude chez l'homme a en effet retrouvé de manière parallèle des concentrations caecales de SCFA plus élevées et un pouvoir calorifique des selles inférieur chez l'obèse comparé à des patients de poids normal (30, 31).

de vie, les facteurs génétiques/épigénétiques, hormonaux et neuronaux. Des données préliminaires chez la souris suggèrent un autre facteur causal potentiel : la flore microbienne qui pourrait jouer un rôle non seulement dans le développement de l'obésité (11-13) mais aussi dans la physiopathologie des comorbidités associées (14-16). Ces huit dernières années, la littérature sur le sujet a fleuri et en particulier sur le rôle joué par la dysbiose intestinale dans la physiopathologie complexe de l'obésité et de ses complications dans les modèles murins tout au moins. Néanmoins chez l'homme, du fait du grand nombre de facteurs impliqués dans la modulation de la flore (17-18), il reste encore à démontrer si le microbiote intestinal est une cause ou une conséquence de l'obésité (19). La chirurgie bariatrique a démontré sa supériorité sur les interventions diététiques (20) puisqu'elle permet non seulement une perte de poids majeure qui se maintient dans le temps mais aussi une amélioration notable des facteurs de risques cardio-vasculaires. Néanmoins son indication est limitée aux formes d'obésité massive (Index de Masse Corporelle ou IMC > 40 kg/m² ou > 35 kg/m² en présence d'une comorbidité spécifique). Ce traitement chirurgical de l'obésité est actuellement considéré comme un modèle de recherche d'un grand intérêt pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent l'obésité et ses complications. En outre, il permet d'évaluer la cinétique des modifications de la flore microbienne ce qui pourrait permettre de dégager la contribution du microbiote et de ces changements dans la perte de poids ou dans l'amélioration des comorbidités. L'étude comparative de la flore au cours du temps dans plusieurs modèles de chirurgie bariatrique (purement restrictif ou restrictif et malabsorbants) pourraient permettre de s'affranchir de certains des facteurs confondants.

Cet article résume l'état des connaissances actuelles sur la composition du microbiote dans l'obésité, avant et après chirurgie bariatrique. Nous discuterons de l'impact que les changements induits dans ces interventions peuvent exercer sur la composition de la flore.

Composition normale du microbiote

Le tube digestif humain est considéré comme un organe intérieur puisqu'il abrite plus de 10^{14} microorganismes dont la plupart n'ont pas encore été identifiés à ce jour (8) mais qui appartiennent pour 90 % à deux phylums prédominants : les *Bacteroidetes* et les *Firmicutes* (21). La composition de la

Composition

De nombreuses études réalisées dans des modèles murins (27, 32) et utilisant le séquençage de l'ARN 16S ont observé une augmentation des *Firmicutes* et une diminution des *Bacteroidetes* au cours de l'obésité indépendamment des apports alimentaires (33), résultat confirmé dans certaines études humaines de chaque individu sont partagés par la moitié des individus, suggérant à la fois une grande variabilité interindividuelle mais aussi la présence d'un génome bactérien commun (39). Ces résultats ont été ensuite confirmés chez des patients provenant de trois régions du monde différentes, avec la mise en évidence de 3 entérotypes, pouvant être rapproché des groupes sanguins (40), qui ne semblent pas impactés par la corpulence mais plutôt par les habitudes alimentaires. Chaque entérotype est caractérisé par la présence prédominante d'un genre bactérien *Bacteroides* (entérotype 1), *Prevotella* (entérotype 2) or *Ruminococcus* (entérotype 3) respectivement, chacun capable de digérer certains types de nutriments. D'ailleurs, il a été montré que les entérotypes semblaient liés aux habitudes alimentaires sur le long terme, avec des patients consommant habituellement des protéines animales et des graisses saturées pour l'entérotype 1, ou des aliments à base d'hydrate de carbone pour l'entérotype 2 (41). Si des changements aigus dans les apports alimentaires modifient la composition de la flore microbienne, ils n'impactent pas les entérotypes dans cette étude.

Diversité bactérienne

Enfin, une autre découverte est celle de la diversité bactérienne qui pourrait avoir un rôle plus important que la composition bactérienne (en *phyla* ou *taxa*) dans les liens avec les pathologies. Ainsi, des études chez la souris (18) et chez l'homme (6) ont montré que l'obésité était associée à une plus faible diversité bactérienne. Ceci a ensuite été confirmé dans des études de populations : les patients originaires de pays où la prévalence de l'obésité et de ses comorbidités est forte avaient en effet une diversité bactérienne réduite (42). De même, la comparaison de la flore d'enfants originaires d'Afrique noire à celle venant d'européen appariés sur l'âge et la corpulence a révélé un microbiote d'une plus grande diversité chez les premiers (43).

Chirurgie bariatrique : un modèle unique

Interventions nutritionnelles, programmes d'activité physique, prise en charge psychologique ou leurs associations n'ont pas démontré au cours du temps de très francs succès sur le maintien de la réduction pondérale à long terme (44, 45) ou sur la résolution des comorbidités associées (46). Les traitements médicaux quant à eux, ont des résultats modestes (47) et la grande majorité a été retirée du marché du fait de leurs effets secondaires graves. Dans ce contexte, la chirurgie bariatrique s'est développée pour les formes sévères d'obésités. Outre les résultats pondéraux excellents, elle a été associée à une réduction de la mortalité et à une amélioration significative de certaines comorbidités (48, 49). Plusieurs

types d'intervention sont disponibles soit purement restrictifs soit alliant restriction et un processus malabsorptif. Elles induisent de fait un certain nombre de modifications environnementales, systémiques et anatomiques qui peuvent chacune influencer la flore microbienne (50). Ainsi au cours de la chirurgie abdominale, les patients reçoivent un bolus d'antibio-prophylaxie per-opératoire dont la composition varie selon les équipes (51). Après l'intervention, les thérapeutes recommandent d'allonger le temps de mastication afin de favoriser la bonne tolérance et le confort alimentaire (52, 53), facilitant de ce fait les premières étapes de la digestion via l'augmentation de la vidange gastrique, la production salivaire et l'activité parasympathique.

- L'anneau gastrique ajustable (AGA) se traduit par une réduction de la taille de la poche responsable d'une diminution des portions alimentaires et d'un allongement du temps de transit gastrique ; ce qui entraîne parfois une préférence pour des aliments de texture mixée (54).
- La sleeve gastrectomie consiste en l'ablation chirurgicale du fundus à l'origine d'une poche gastrique réduite et d'une réduction de la sécrétion acide. Par ailleurs, une modification de la sécrétion des hormones digestives (à savoir une diminution de la production de ghreline et une augmentation du GLP-1 et du PYY, a aussi été montré (55-56).
- Enfin, le bypass Roux-en-Y (BPG) induit une diminution de la production acide et raccourci le temps de transit gastrique (57). Quelque soit la variante chirurgicale du BPG gastrique, celui-ci entraîne les modifications suivantes du tractus digestifs appelées « effet BRAVE » (58-60): modification de cycle biliaire, diminution de la taille de la poche gastrique, manipulation vagale et modification des hormones produites par le tube digestif et le tissu adipeux (61-63). Enfin, des modifications de gout et des choix alimentaires ont aussi été observé chez le rat mais aussi chez l'homme avec une réduction des apports lipidiques (64-65).

Composition du microbiote après la chirurgie bariatrique

A ce jour, il existe encore très peu d'études dans ce modèle de réduction pondérale. Ainsi Zhang et al. ont étudié par pyroséquençage la composition de la flore mais sur un très petit effectif (3 patients dans chaque groupe : poids normal, obèse avant et après chirurgie) (66). D'autre part, les patients avant et après chirurgie n'étaient ni identiques ni explorés aux mêmes temps post-opératoires. Notre laboratoire a quant à lui utilisé une approche plus ciblée par RT-qPCR mais sur un plus grand effectif de 30 patients obèses bien phénotypés avant, 3 et 6 mois après l'intervention (67), qui ont été comparés à des patients de poids normal. Les résultats montrent que les *Firmicutes* sont le *phyllum* dominant chez les patients de poids normal et chez les obèses avant chirurgie et diminuent drastiquement après la chirurgie. Ce sont néanmoins les différences fonctionnelles entre les obèses ou les patients de poids normaux (témoins ou après chirurgie) qui sont les plus intéressantes. En effet, il existe une spécificité bactérienne qui n'existe que chez les obèses : la présence de bactéries capables de favoriser le stockage de l'énergie dérivant de la dégradation de polysaccharides non digestibles (celles produisant (*Prevotellaceae*) ou consommant de l'hydrogène). D'autre part, la chirurgie est associée à une augmentation significative des *Gammaproteobacteria* (66). Dans notre laboratoire, nous avons observé que le ratio *Bacteroides/Prevotella* est inférieur chez l'obèse comparé aux témoins, augmente 3 mois après la chirurgie puis se stabilise. De manière vraiment intéressante et nouvelle, nous avons pu relier ces changements à certains paramètres cliniques et biologiques. Ainsi l'augmentation de ce ratio est corrélée à certains traits de corpulence (IMC, masse grasse et les taux de leptine) mais cette association est très liée aux apports ali-

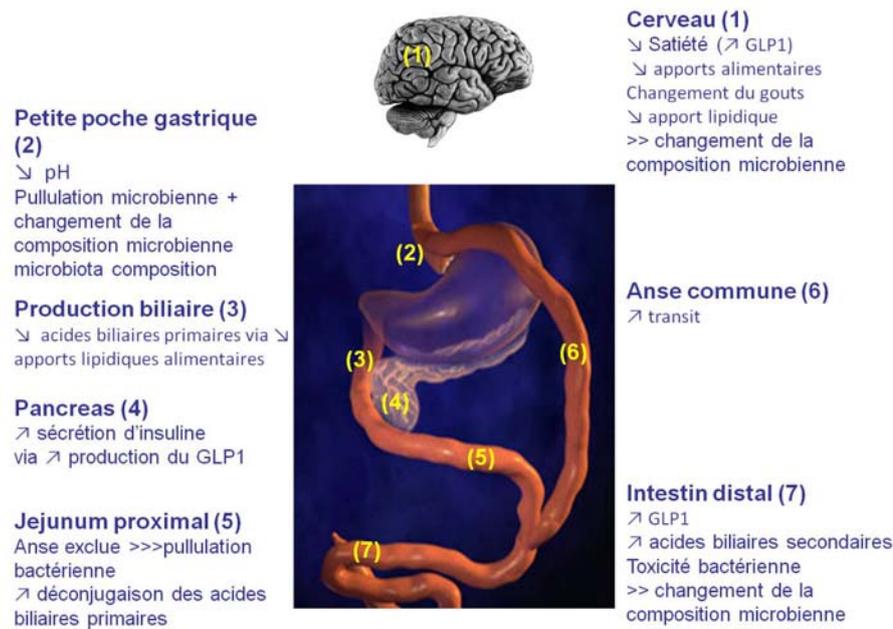


Figure 2 - Le bypass Roux-en-Y induit de nombreuses modifications environnementales, systémiques et anatomiques qui peuvent alors impacter la composition du microbiote intestinal (abréviations : GLP1, glucagon-like peptide-1).

contenu calorique est associée à une augmentation des *Firmicutes* et une diminution des *Bacteroidetes* chez les sujets minces et obèses (38) mais aussi chez la souris sous régime riche en lipides (73) ou sous régime caféteria (74). D'ailleurs, une étude chez des souris appariées sur le poids, sous régime riche en lipide ou conventionnel a montré que c'était plutôt l'apport lipidique plutôt que les variations pondérales qui étaient à l'origine des modifications du microbiote : à savoir une augmentation des *Firmicutes* (75). Inversement, la flore des souris soumises à une restriction calorique diminue le nombre de *Bacteroidetes*

mentaires. D'autre part, l'augmentation des *Faecalibacterium prausnitzii* après la chirurgie est très associée à la réduction de l'inflammation de bas grade indépendamment des apports caloriques. *Faecalibacterium prausnitzii* est abaissé chez les obèses diabétiques et augmentent après la chirurgie suggérant que les changements observés après chirurgie peuvent être dépendant de certaines caractéristiques pré opératoire en particulier les traits métaboliques (67). Dans ces deux études néanmoins, il est impossible de conclure si les changements bactériens observés sont dus aux changements alimentaires, digestifs ou aux modifications anatomiques du tractus digestif.

Des études chez l'animal, ont permis d'avancer un peu dans la compréhension des mécanismes. Ainsi, dans un modèle de bypass chez le rat où la flore a été étudiée par explorations métabolomiques et métagénomique, le taux de *Proteobacteria* était multiplié par un facteur 52 en même temps que les concentrations de *Firmicutes* and *Bacteroidetes* diminuaient après chirurgie (68). Ce dernier résultat diverge néanmoins de certaines études nutritionnelles (35, 67) ou post-chirurgie qui avaient plutôt observé une augmentation des *Bacteroidetes*. D'autres études fonctionnelles utilisant le même modèle, ont aussi été réalisées qui ont découvert une importante cytotoxicité des eaux fécales après chirurgie principalement du fait d'une augmentation fécale de la putrécine et autres monoamines provenant de la digestion de certains nutriments par les bactéries (69). Ce résultat est d'ailleurs concordant avec l'augmentation des *Gammaproteobacteria* (en particulier les *Enterobacter*) responsable de la production de monoamines et confirme les résultats précédemment obtenus (66).

Multiples mécanismes candidats à influencer la flore après la chirurgie bariatrique

L'ensemble des mécanismes et leur impact potentiel sur la flore sont résumés sur la figure 2.

Modifications alimentaires

La chirurgie bariatrique induit des modifications majeures dans les habitudes et les goûts alimentaires (70) avec un réduction calorique drastique. Des études d'intervention diététique ont d'ailleurs montré un effet majeur de l'alimentation sur la composition du microbiote (71-72). L'augmentation du

et augmentent celui des *Firmicutes* (35). Ces résultats suggèrent donc qu'il faut prendre en compte le facteur variations diététiques dans les modifications du microbiote observées après le BPG.

Perte de poids

Inversement, d'autres études incriminent la perte de poids dans les variations du microbiote plutôt que les changements alimentaires. Ainsi une étude chez la souris a comparé l'effet de deux régimes (l'un riche et l'autre pauvre en hydrate de carbone) sur la flore. Il s'avère que les changements de microbiote sont survenus chez les souris dont la corpulence avait changé (35). Ceci a aussi été confirmé dans une étude nutritionnelle chez l'homme, où les modifications du microbiote ont été observées chez les patients qui ont perdu beaucoup de poids (20, 76).

Entéro-hormones

Après le BPG, les taux de GLP1 augmentent drastiquement (63, 77-78). Il a été proposé que cela aurait effet d'induire la satiété, réduire les apports caloriques et augmenter la production d'insuline par les cellules B pancréatiques (79-80). Ces changements hormonaux pourraient par eux-mêmes ou via les différentes actions du GLP1 contribuer à la modification du microbiote. D'autre part, il n'est pas exclu que ce soit les changements du microbiote après chirurgie qui module la production du GLP1, mais aussi des autres entéro-hormones telles que le PYY.

pH

La sécrétion acide basale et après stimulation est quasiment nulle dans la petite poche gastrique après le BPG (81), responsable d'une augmentation significative du pH (82). Le BPG a même été proposé comme traitement chirurgical du reflux œso-gastrique (83-84). Des études de cultures bactériennes ont confirmé la présence de certaines bactéries à des faibles niveaux de pH. Néanmoins, l'abaissement du pH non seulement sélectionne certaines bactéries résistantes (85), mais modifie aussi l'écologie bactérienne, sans jouer sur le nombre total des bactéries. Inversement lorsque le pH s'élève, certaines espèces prolifèrent (85-87) avec un effet dose-

dépendant en fonction du temps passé au dessus de pH = 4 (88, 89). Les études cliniques chez des patients sous inhibiteur de la pompe à protons ou opérés de BPG confirment ces résultats (82). L'ensemble de ces données suggèrent que les changements anatomiques après le BPG sont responsables de modifications de pH qui elle-même influence la composition de la flore bactérienne au moins au niveau gastrique mais probablement aussi dans les parties plus distales de l'intestin. En effet, il a été montré que les modifications de pH dans le colon influent sur le microbiote qui y réside ainsi sur que la production de SCFA (90).

La diversion du cycle entéro-hépatique

Comme nous l'avons souligné plus haut, le BPG est à l'origine d'une modification drastique du cycle entéro-hépatique (fig. 3). Après le BPG, le temps de transit est accéléré. D'autre part, il existe une asynergie entre les aliments et les acides biliaires puisque les premiers passent dans l'anse commune alors que les seconds empruntent l'anse exclue. Enfin, une pullulation microbienne est fréquemment retrouvée dans l'anse exclue, sélectionnant certaines bactéries capables de procéder à la déconjugaison des acides biliaires. Ceci a été confirmé non seulement dans des études chez le rat opéré de BPG, où des acides biliaires secondaires ont été authentifiés dans l'anse exclue et dans l'intestin proximal (91) alors qu'ils sont habituellement retrouvés dans le colon (92), mais aussi chez l'homme où les patients opérés de BPG ont des taux circulants d'acides biliaires secondaires plus élevés que les témoins non opérés (93). Inversement des souris axéniques ont quant à elle des taux plus élevés d'acides biliaires primaires (94). D'autres données confirment le rôle des acides biliaires sur la composition du microbiote. En effet l'ajout d'acides biliaires aux apports alimentaires de rats induit des modifications substantielles de la flore avec une augmentation des *Firmicutes* et une diminution des *Bacteroidetes* (94). De plus, une étude chez l'homme retrouve que l'association d'une augmentation des acides biliaires primaires et une diminution des acides biliaires secondaires, est associée à une dysbiose bactérienne intestinale. Les éléments sus-cités suggèrent qu'après le BPG il existe une augmentation des acides biliaires primaires dans l'anse exclue et des acides biliaires secondaires en distalité (95) pouvant donc influencer l'écologie bactérienne dans le colon.

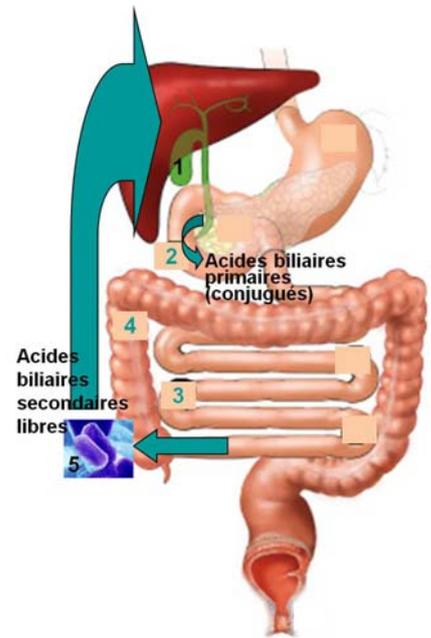
Antibiothérapie

Les interventions de chirurgie bariatrique nécessitent l'utilisation d'antibiotiques dans plusieurs situations. Ainsi, en préopératoire, la HAS recommande de dépister et traiter une éventuelle infection par *helicobacter pylori*. Or il a récemment été démontré que le traitement antibiotique de cette infection pouvait induire des modifications aiguës de la flore bactérienne qui pouvaient persister à 4 ans chez certains patients (96). En per-opératoire les patients reçoivent un bolus à visée d'antibioprophylaxie. Enfin en post-opératoire, il existe une grande fréquence des complications infectieuses (97). Les effets des antibiotiques sur la flore ont été largement étudiés dans des modèles murins pour s'affranchir de facteurs confondants (98). Ainsi les antibiotiques favorisent l'expansion de certains groupes taxonomiques et réduisent en même temps la diversité bactérienne globale (99) à court terme (100). De plus, chaque antibiotique exerce un effet propre et reproductible sur les bactéries. La capacité de la flore à revenir à l'état basal dépend de la molécule utilisée, mais le temps nécessaire peut parfois être très long (101). D'autre part, ils

Figure 3 - Lien entre microbiote et cycle des acides biliaires.

Cycle Enterohepatique:

Acides biliaires sont produits dans la vésicule (1); puis sécrète dans le duodenum (2) et circule dans l'ileum (3). Ils subissent une déconjugation dans le gros intestin (4) au contact du microbiote (5). Enfin, ils subissent une absorption passive pour retourner au foie par la circulation portale (6).



agissent sur une région digestive donnée, qui diffère selon les molécules, pouvant donc potentiellement être responsable d'une dysbiose bactérienne (102). Enfin, chez l'homme, une étude a montré une augmentation des *Bacteroidetes* et une diminution des *Firmicutes* chez les patients ayant pris des antibiotiques (103).

Conclusion

De nombreuses données suggèrent actuellement le rôle du microbiote dans le développement de l'obésité et ses complications. Si des données préliminaires ont observé des changements du microbiote après la chirurgie, ces résultats nécessitent d'être confirmés sur de plus larges cohortes et dans différents modèles chirurgicaux. Néanmoins, il apparaît évident qu'il sera nécessaire dans le futur de prendre en compte l'effet des différentes modifications hormonales, diététiques et anatomiques induites par la chirurgie avant de conclure au rôle de la réduction pondérale dans les variations du microbiote observées. Une manière de répondre à cette question serait de comparer l'évolution du microbiote dans deux modèles de chirurgie différents. Enfin l'utilisation des nouveaux outils et leurs associations (métagénomiques, métabolomique...) permettra encore d'élargir le champ des connaissances et d'approfondir la connaissance des mécanismes physiopathologiques liant le microbiote à l'obésité et ses complications.

Remerciements

Les auteurs remercient tous les supports européens (Metahit, Metacardis) et nationaux (Agence National de la Recherche ANR MicrObes, IHU-ICAN, PHRC Microbaria, LU/SFN, Danone Research, Fondation Cœur et Artère) pour leur soutien à la recherche dans le domaine du microbiote.

Questions en séance

Pierre Godeau

A côté de l'action des antibiotiques modifiant la flore intestinale, connaît-on ce que fait la chimiothérapie sur le biotope intestinal ? Est-ce que les anti-diarrhéiques oraux entraînent une diarrhée ont un impact sur le microbiote ?

Réponse

Il y a un dialogue permanent entre la flore intestinale, l'épithélium intestinal et la biologie de l'hôte en particulier avec le système immunitaire et hormonale. Les chimiothérapies cancéreuses ont des actions multiples mais elles peuvent affecter ces différentes composantes et les dialogues flore-hôte. Un travail récent publié dans PlosOne en 2011 (Zwiehler J et al.) chez des patients avec chimiothérapie associée ou non à des antibiotiques a montré des modifications des grands équilibres bactériens et en particulier des clostridium. Ce déséquilibre de la flore favorise la colonisation par des pathogènes. Les diarrhées ont des effets significatifs sur la flore bactérienne. On exclut les sujets atteints de diarrhée dans les études du métagénome.

P Malvy

Qu'est-ce que l'exercice physique conseillé au diabétique a une action sur la flore intestinale ?

Réponse

L'exercice physique est en-effet conseillé pour la réduction des risques métaboliques et l'insulino-résistance. Les souris sans flore sont curieusement plus actives que les souris avec une flore normale. A ma connaissance, il n'existe pas encore d'étude clinique spécifique sur l'impact de l'activité physique en soit sur la modification de la flore chez des patients diabétiques.

J Baulieux

Pensez-vous qu'à terme, on puisse espérer que, un jour, l'analyse du microbiote du diabétique, permettra de déterminer des groupes de patients, qui seraient accessibles à tel ou tel type de traitement du diabète ?

Réponse

C'est une des approches évoquée en médecine personnalisée, l'idée est que l'étude de la flore intestinale permettrait de contribuer à redéfinir des phénotypes dans les maladies complexes et hétérogènes comme le diabète et l'obésité. On sait que ces patients sont très diverses, développent ou non des complications et répondent de façon variable au traitement. Un des enjeux futurs est en effet de savoir si les approches haut débit comme l'étude du métagénome bactérien ou du métabolome sera utile pour reclassifier ces pathologies et aider à prédire les réponses thérapeutiques. Plusieurs projets Européens dont le programme Metacardis coordonné par l'INSERM abordent cette problématique en utilisant des approches bioinformatiques sophistiquées.

Laferrere

Est-ce que une alimentation peu diversifiée pourrait expliquer l'appauvrissement de la flore intestinale ?

Réponse

Probablement oui. On sait depuis plusieurs années que la consommation de fibres influence la composition de la flore intestinale. Des données non encore publiées montrent que des sujets obèses peuvent être classés en fonction d'une flore riche ou pauvre, et des associations avec les profils alimentaires ont été réalisées.

Références

- Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006;118(2):511-21.
- Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5(7):e177.
- Marchesi JR. Human distal gut microbiome. *Environ Microbiol* 2011;13(12):3088-102.
- Shendure J, Ji H. Next-generation DNA sequencing. *Nat Biotechnol* 2008;26(10):1135-45.
- DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc* 2008;83(4):460-9.
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457(7228):480-4.
- Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012;148(6):1258-70.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature* 2007;449(7164):804-10.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 2010;303(3):235-41.
- Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000;404(6778):635-43.
- Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(3):979-84.
- Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005;307(5717):1915-20.
- Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(44):1571-8.
- Serino M, Luche E, Gres S, Baylac A, Berge M, Cenac C, et al. Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota. *Gut* 2012;61(4):543-53.
- Cani PD, Delzenne NM, Amar J, Burcelin R. Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding. *Pathol Biol (Paris)* 2008;56(5):305-9.
- Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012;482(7384):179-85.
- Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, Keilbaugh SA, Hamady M, Chen YY, et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology* 2009;137(5):1716-24 e1-2.
- Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008;3(4):213-2.
- Astrup A, Dyerberg J, Selleck M, Stender S. Nutrition transition and its relationship to the development of obesity and related chronic diseases. *Obes Rev* 2008;9 Suppl 1:48-52.
- Santacruz A, Marcos A, Warnberg J, Marti A, Martin-Matillas M, Campoy C, et al. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17(10):1906-15.
- Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest* 2011;121(6):2126-32.
- Prakash S, Tomaro-Duchesneau C, Saha S, Cantor A. The gut microbiota and human health with an emphasis on the use of microencapsulated bacterial cells. *J Biomed Biotechnol* 2011;981214.
- Dicksved J, Lindberg M, Rosenquist M, Enroth H, Jansson JK, Engstrand L. Molecular characterization of the stomach microbiota in patients with gastric cancer and in controls. *J Med Microbiol* 2009;58(Pt 4):509-16.
- Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003;361(9356):512.
- Midtved T. Microbial bile acid transformation. *Am J Clin Nutr* 1974;27(11):1341-7.
- Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res* 2006;47(2):241-59.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444(7122):1027-31.
- Sonnenburg JL, Xu J, Leip DD, Chen CH, Westover BP, Weatherford J, et al. Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science*. 2005 Mar 25;307(5717):1955-9.
- Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006;312(5778):1355-9.
- Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev* 2001;81(3):1031-64.
- Schwartz A, Taras D, Schafer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010 Jan;18(1):190-5.
- Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(31):11070-5.
- Clarke S, Murphy E, Nilaweera K, Ross P, Shanahan F, O'Toole PW, et al. The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: New insights. *Gut Microbes* 2012;3(3):186-202.

34. Armougom F, Henry M, Vialettes B, Raccach D, Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and Methanogens in anorexic patients. *PLoS One* 2009;4(9):e7125.
35. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444(7122):1022-3.
36. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol* 2007;73(4):1073-8.
37. Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(11):1720-4.
38. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 2011;94(1):58-65.
39. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464(7285):59-65.
40. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473(7346):174-80.
41. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* ;334(6052):105-8.
42. Yatsunenko TRF, Manary M, Trehan I, et al. Human gut microbiome viewed across age and demography. *Nature* 2012;486:222-7.
43. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, 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 U S A* 2010;107(33):14691-6.
44. Dyson PA. The therapeutics of lifestyle management on obesity. *Diabetes Obes Metab*;12(11):941-6.
45. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr* 2005;82(1 Suppl):222S-5S.
46. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351(26):2683-93.
47. Ioannides-Demos LL, Piccenna L, McNeil JJ. Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. *J Obes* 2011;2011:179674.
48. Dixon JB, Straznicky NE, Lambert EA, Schlaich MP, Lambert GW. Surgical approaches to the treatment of obesity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*;8(8):429-37.
49. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, Sjostrom CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA*;307(1):56-65.
50. Sandoval D. Bariatric surgeries: beyond restriction and malabsorption. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35 Suppl 3:S45-9.
51. Chopra T, Zhao JJ, Alangaden G, Wood MH, Kaye KS. Preventing surgical site infections after bariatric surgery: value of perioperative antibiotic regimens. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*2010;10(3):317-28.
52. Favretti F, O'Brien PE, Dixon JB. Patient management after LAP-BAND placement. *Am J Surg* 2002;184(6B):38S-41S.
53. Godlewski AE, Veyrune JL, Nicolas E, Ciangura CA, Chaussain CC, Czernichow S, et al. Effect of dental status on changes in mastication in patients with obesity following bariatric surgery. *PLoS One*.6(7):e22324.
54. Brunault P, Jacobi D, Leger J, Bourbao-Tournois C, Hutten N, Camus V, et al. Observations regarding 'quality of life' and 'comfort with food' after bariatric surgery: comparison between laparoscopic adjustable gastric banding and sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2011;21(8):1225-31.
55. Peterli R, Steinert RE, Woelnerhanssen B, Peters T, Christoffel-Courtin C, Gass M, et al. Metabolic and Hormonal Changes After Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy: a Randomized, Prospective Trial. *Obes Surg* 2012;22(5):740-8.
56. Basso N, Capoccia D, Rizzello M, Abbatini F, Mariani P, Maglio C, et al. First-phase insulin secretion, insulin sensitivity, ghrelin, GLP-1, and PYY changes 72 h after sleeve gastrectomy in obese diabetic patients: the gastric hypothesis. *Surg Endosc* 2011;25(11):3540-50.
57. El Oufir L, Flourie B, Bruley des Varannes S, Barry JL, Cloarec D, Bornet F, et al. Relations between transit time, fermentation products, and hydrogen consuming flora in healthy humans. *Gut* 1996;38(6):870-7.
58. Beckman LM, Beckman TR, Earthman CP. Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass procedure: a review. *J Am Diet Assoc* 2010;110(4):571-84.
59. Ashrafian H, Athanasiou T, Li JV, Bueter M, Ahmed K, Nagpal K, et al. Diabetes resolution and hyperinsulinaemia after metabolic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Rev* 2011;12(5):e257-72.
60. Ashrafian H, Bueter M, Ahmed K, Suliman A, Bloom SR, Darzi A, et al. Metabolic surgery: an evolution through bariatric animal models. *Obes Rev* 2010;11(12):907-20.
61. Laferrere B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(7):2479-85.
62. Reed MA, Pories WJ, Chapman W, Pender J, Bowden R, Barakat H, et al. Roux-en-Y gastric bypass corrects hyperinsulinemia implications for the remission of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(8):2525-31.
63. Laferrere B, Heshka S, Wang K, Khan Y, McGinty J, Teixeira J, et al. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(7):1709-16.
64. Shin AC, Zheng H, Pistell PJ, Berthoud HR. Roux-en-Y gastric bypass surgery changes food reward in rats. *Int J Obes (Lond)* 2011;35(5):642-51.
65. le Roux CW, Bueter M, Theis N, Werling M, Ashrafian H, Lowenstein C, et al. Gastric bypass reduces fat intake and preference. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. Oct;301(4):R1057-66.
66. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(7):2365-70.
67. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes* 2010;59(12):3049-57.
68. Li Q, Chen L, Yang Z, Ye Z, Huang Y, He M, et al. Metabolic effects of bariatric surgery in type 2 diabetic patients with body mass index < 35 kg/m². *Diabetes Obes Metab* 2012;14(3):262-70.
69. Li JV, Reshat R, Wu Q, Ashrafian H, Bueter M, le Roux CW, et al. Experimental bariatric surgery in rats generates a cytotoxic chemical environment in the gut contents. *Front Microbiol* 2011;2:183.
70. Miras AD, le Roux CW. Bariatric surgery and taste: novel mechanisms of weight loss. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Mar;26(2):140-5.
71. Clarke SF, Murphy EF, Nilaweera K, Ross PR, Shanahan F, O'Toole PW, et al. The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: new insights. *Gut Microbes*. 2012;3(3):186-202.
72. Harris K, Kassis A, Major G, Chou CJ. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *J Obes* 2012;2012:879151.
73. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56(7):1761-72.
74. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med* 2009;1(6):6-14.
75. Ravussin Y, Koren O, Spor A, LeDuc C, Gutman R, Stombaugh J, et al. Responses of gut microbiota to diet composition and weight loss in lean and obese mice. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20(4):738-47.
76. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, Warnberg J, Garagorri M, Moreno LA, et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2009;33(7):758-67.
77. le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V, et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg* 2006;243(1):108-14.
78. le Roux CW, Welbourn R, Werling M, Osborne A, Kokkinos A, Laurenus A, et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg* 2007;246(5):780-5.
79. Asmar M. New physiological effects of the incretin hormones GLP-1 and GIP. *Dan Med Bull*. 2011 Feb;58(2):B4248.
80. Vella A, Rizza RA. Extraprostatic effects of GIP and GLP-1. *Horm Metab Res* 2004;36(11-12):830-6.
81. Smith CD, Herkes SB, Behrns KE, Fairbanks VF, Kelly KA, Sarr MG. Gastric acid secretion and vitamin B12 absorption after vertical Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg* 1993;218

- (1):91-6.
82. Ishida RK, Faintuch J, Paula AM, Risttore CA, Silva SN, Gomes ES, et al. Microbial flora of the stomach after gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg* 2007;17(6):752-8.
 83. Prachand VN, Alverdy JC. Gastroesophageal reflux disease and severe obesity: Fundoplication or bariatric surgery? *World J Gastroenterol* 2010;16(30):3757-61.
 84. Frezza EE, Ikramuddin S, Gourash W, Rakitt T, Kingston A, Luke-tich J, et al. Symptomatic improvement in gastroesophageal reflux disease (GERD) following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc* 2002;16(7):1027-31.
 85. O'May GA, Reynolds N, Macfarlane GT. Effect of pH on an in vitro model of gastric microbiota in enteral nutrition patients. *Appl Environ Microbiol* 2005;71(8):4777-83.
 86. Williams C. Occurrence and significance of gastric colonization during acid-inhibitory therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15(3):511-21.
 87. O'May GA, Reynolds N, Smith AR, Kennedy A, Macfarlane GT. Effect of pH and antibiotics on microbial overgrowth in the stomachs and duodena of patients undergoing percutaneous endoscopic gastrostomy feeding. *J Clin Microbiol* 2005;43(7):3059-65.
 88. Theisen J, Nehra D, Citron D, Johansson J, Hagen JA, Crookes PF, et al. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. *J Gastrointest Surg* 2000;4(1):50-4.
 89. Fried M, Siegrist H, Frei R, Froehlich F, Duroux P, Thorens J, et al. Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole. *Gut* 1994;35(1):23-6.
 90. Walker AW, Duncan SH, McWilliam Leitch EC, Child MW, Flint HJ. pH and peptide supply can radically alter bacterial populations and short-chain fatty acid ratios within microbial communities from the human colon. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71(7):3692-700.
 91. Midtvedt T, Norman A, Nygaard K. Bile acid transforming microorganisms in rats with an intestinal blind segment. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1969;77(1):162-6.
 92. Swann JR, Want EJ, Geier FM, Spagou K, Wilson ID, Sidaway JE, et al. Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108 Suppl 1:4523-30.
 93. Patti ME, Houten SM, Bianco AC, Bernier R, Larsen PR, Holst JJ, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17(9):1671-7.
 94. Islam KB, Fukiya S, Hagio M, Fujii N, Ishizuka S, Ooka T, et al. Bile acid is a host factor that regulates the composition of the cecal microbiota in rats. *Gastroenterology* 2011;141(5):1773-8.
 95. Binder HJ, Filburn B, Floch M. Bile acid inhibition of intestinal anaerobic organisms. *Am J Clin Nutr* 1975;28(2):119-25.
 96. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjolund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One* 2010;5(3):e9836.
 97. Dorman RB, Miller CJ, Leslie DB, Serrot FJ, Slusarek B, Buchwald H, et al. Risk for hospital readmission following bariatric surgery. *PLoS One*.7(3):e32506.
 98. Cotter PD, Stanton C, Ross RP, Hill C. The impact of antibiotics on the gut microbiota as revealed by high throughput DNA sequencing. *Discov Med* 2012;13(70):193-9.
 99. Antonopoulos DA, Huse SM, Morrison HG, Schmidt TM, Sogin ML, Young VB. Reproducible community dynamics of the gastrointestinal microbiota following antibiotic perturbation. *Infect Immun* 2009;77(6):2367-75.
 100. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108 Suppl 1:4554-61.
 101. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol* 2008;6(11):e280.
 102. Ubeda C, Taur Y, Jenq RR, Equinda MJ, Son T, Samstein M, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest* 2010;120(12):4332-41.
 103. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108 Suppl 1:4586-91.