

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE: 2017

2017/TOU3/2085

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

DESCOINS Laura

**Microbiote et cerveau : corrélation avec les pathologies  
neurologiques et psychiatriques**

Le 17 novembre 2017

Directeur de thèse : GAIRIN Jean-Edouard

**JURY**

Président : GAIRIN Jean-Edouard  
1<sup>er</sup> assesseur : CAMPISTRON Gérard  
2<sup>e</sup> assesseur : ALQUIER Vincent

**PERSONNEL ENSEIGNANT  
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier  
au 17 février 2017**

**Professeurs Emérites**

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
Mme FOURASTÉ I.	Pharmacognosie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIÉ P.	Hématologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
M. HOUIN G.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SÉGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme GANDIA-MAILLY P. (*)	Pharmacologie	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme BON C.	Biophysique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
Mme SÉRONIE-VIVIEN S.	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. OLICHON A.	Biochimie
		PEM. PERE D.	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G.	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE A.	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C.	Physiologie
Mme FONTAN C.	Biophysique
Mme KELLER L.	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique

## Table des matières

Table des abréviations.....	7
Introduction générale.....	8
<b>I - Généralité sur l'environnement intestinal.....</b>	<b>10</b>
1. Microbiote intestinal.....	10
1.1 Présentation générale.....	10
1.1.1 Définition.....	10
1.1.2 Outil d'étude.....	10
1.1.3 Classification – sous groupe dominant.....	12
1.1.4 Constitution à la naissance.....	14
1.2 Fonction.....	15
1.2.1 Protection.....	15
1.2.1.1 Barrière.....	15
1.2.1.2 Défense.....	16
1.2.1.3 Compétition avec les pathogènes.....	16
1.2.2 Métabolique.....	16
1.2.2.1 Synthèse d'éléments indispensables.....	16
a) Synthèse de vitamines.....	16
b) Production de neurotransmetteurs.....	16
1.2.2.2 Métabolisme digestif.....	17
a) Métabolisme des glucides.....	17
b) Métabolisme des lipides.....	18
c) Métabolismes des protéines.....	18
d) Métabolisme des gaz.....	19
1.2.3 Immune.....	20
2. Système immunitaire intestinal.....	20
2.1 Les acteurs de l'immunité innée.....	21
2.1.1 Epithélium intestinal : barrière physique et chimique.....	21
2.1.2 Récepteurs de l'immunité innée.....	22
2.2 Immunité adaptative.....	23
2.2.1 Les sites inducteurs de la réponse immune adaptative.....	23

2.2.2 Les types cellulaires impliqués.....	24
2.2.3 Réponse adaptative B.....	25
2.2.4 Réponse adaptative T.....	26
2.3 Tolérance immune.....	28
3. Dysbiose.....	29
3.1 Définition.....	29
3.2 Causes.....	29
3.3 Conséquences.....	30
<b>II - Le ventre, notre deuxième cerveau.....</b>	<b>33</b>
1. Sensorimotricité digestive.....	34
1.1 Le système nerveux entérique.....	34
1.2 Aspects anatomiques du système nerveux autonome.....	36
1.2.1 Innervation motrice.....	36
1.2.1.1 Orthosympathique.....	36
1.2.1.2 Parasymphathique.....	37
1.2.2 Innervation sensitive.....	38
2. Communication cerveau-intestin.....	39
2.1 Communication bi-directionnelle : afférences et efférences.....	39
2.2 Intégration centrale des fonctions digestives et viscérales.....	39
2.2.1 Zones corticales concernées.....	39
2.2.2 Afférences digestives.....	40
2.2.3 Voies cérébrales impliquées dans l'intégration du message nociceptif viscéral.....	41
2.3 Lien fonction autonome et système nerveux central/émotions.....	41
2.3.1 Physiologie du stress.....	42
2.3.2 Stress chronique et anomalies des relations neuro-digestives.....	43
2.3.2.1 Pathologies impliquées dans les relations neuro-digestives.....	44
a) Les MICI.....	44
b) Le SII.....	45
2.3.2.2 Système CFRRergique et pathologies psychiatriques.....	45
2.3.3 Effets anti-inflammatoires du nerf vague.....	46

<b>III - Axe microbiote – intestin – cerveau.....</b>	<b>47</b>
1. Expériences sur modèle animal.....	47
1.1 Expériences sur souris axéniques.....	49
1.2 Expériences sur souris conventionnelles.....	49
2. Le syndrome de l'intestin irritable.....	50
2.1 Définition – tableau clinique.....	50
2.2 Causes.....	51
2.3 Processus physiopathologique et voies de communication.....	55
3. Corrélation dysbiose – pathologies affectant le SNC.....	58
3.1 Champs d'action du microbiote sur le cerveau.....	58
3.1.1 Microbiote et neurotransmetteurs.....	59
3.1.2 Approche métabolomique.....	59
3.2 Pathologies psychiatriques.....	60
3.2.1 Les troubles anxieux.....	60
3.2.2 Les troubles dépressifs.....	62
3.2.3 Mécanismes d'action du microbiote.....	63
3.2.3.1 Activation du SNE.....	64
3.2.3.2 Dépression et modulation du système immunitaire.....	66
3.2.3.3 Approche métabolomique.....	66
a) L'acide lactique.....	67
b) Les AGCC.....	67
c) L'indole.....	68
d) Le monoxyde d'azote.....	70
3.2.4 Perspectives thérapeutiques.....	70
3.2.4.1 Approche thérapeutique des probiotiques.....	70
3.2.4.2 Hypnose – méditation.....	72
3.3 Pathologies neurologiques.....	73
3.3.1 L'autisme.....	73
3.3.2 La maladie de Parkinson.....	74
3.3.3 La maladie d'Alzheimer.....	75
3.3.4 Rôle de l'alimentation.....	78
Conclusion générale.....	81
Etude bibliographique.....	82

## Table des abréviations

5-HT	: Sérotonine
AGCC	: Acide gras à chaînes courtes
BHE	: Barrière hématoencéphalique
CCK	: Cholécystokinine
CEE	: Cellule entéro-endocrines
CORT	: Corticostérone
DA	: Dopamine
GLP-1	: Glucagon-like peptide 1
HHS	: Hypothalamo-hypophysaire surrénalien
LGG®	: Lactobacillus rhamnosus®
MA	: Maladie d'Alzheimer
MICI	: Maladie inflammatoire chronique intestinale
MP	: Maladie de Parkinson
NA	: Noradrénaline
NO	: Monoxyde d'azote
NOS	: Nitric oxyde synthase
NPY	: Neuropeptide Y
RCPG	: Récepteur couplé aux protéines G
SI	: Système immunitaire
SII	: Syndrome de l'intestin irritable
SN	: Système nerveux
SNA	: Système nerveux autonome
SNC	: Système nerveux central
SNE	: Système nerveux entérique

## Introduction générale

Il est depuis longtemps reconnu que le microbiote intestinal, anciennement appelé flore intestinale, possède en tout point les caractéristiques d'un véritable « organe caché » au sein de notre ventre. En autonomie et ayant ses propres moyens de communication avec le reste de l'organisme, cet écosystème complexe pesant près de 2 kg abrite 100 fois plus de bactéries que nos propres cellules humaines. Nous vivons par ailleurs en symbiose avec nos micro-organismes, sans qui certaines de nos fonctions physiologiques essentielles ne pourraient être assurées. En effet, le rôle du microbiote est largement reconnu dans l'homéostasie gastro-intestinale, en assurant une partie de la digestion des aliments, en synthétisant des vitamines essentielles, ou bien en participant à la maturation du système immunitaire. Si le microbiote est protecteur, des altérations de ce dernier sont à l'origine de nombreuses maladies chroniques digestives, inflammatoires, ou métaboliques. Grâce à l'avènement de la métagénomique permettant de connaître l'ensemble des gènes microbiens, les chercheurs ont pu révéler que les flores microbiennes peuvent largement différer dans leur composition entre des personnes saines et des personnes atteintes de maladies telles que l'obésité, le diabète, l'asthme ou les allergies.

Récemment, de nouvelles avancées ont mis en lumière l'implication du microbiote dans des pathologies non digestives pouvant notamment affecter le fonctionnement cérébral comme l'anxiété et la dépression, ou bien des pathologies neurologiques telles que les troubles autistiques, la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson.

De plus, il est établi depuis longtemps que le cerveau peut avoir un impact sur notre intestin, en régulant les activités motrices, sensibles et sécrétoires du tube digestif. Près de 500 millions de neurones représentant le système nerveux entérique sont logés au sein de la paroi intestinale et communiquent avec le cerveau via le système nerveux autonome, notamment par le biais du nerf vague. Cette inter-connexion entre systèmes nerveux permet de comprendre l'influence de nos émotions sur notre ventre. Des expressions par ailleurs couramment utilisées illustrent bien cet intime lien : « la peur au ventre » « l'estomac noué » « une chose difficile à digérer ».

Parmi ces émotions, le stress est largement impliqué dans les pathologies digestives comme les maladies inflammatoires de l'intestin ou les troubles fonctionnels digestifs tel que le syndrome de l'intestin irritable. Toujours dans un concept de dialogue entre le cerveau et le ventre, le stress perturbe non seulement la motilité digestive mais il est responsable d'un déséquilibre de la composition microbienne retrouvé dans ces pathologies.

Parallèlement, la notion bilatérale de ce dialogue, à savoir que le microbiote peut en retour modifier le fonctionnement cérébral, est un concept bien plus récent. Les bactéries peuvent

donc intervenir dans notre système nerveux central pour influencer notre comportement et réguler nos réponses émotionnelles. Notre esprit, notre capacité à penser positivement serait sans cesse influencé par la chimie de notre corps et les messages envoyés au cerveau.

Les investigations des chercheurs dévoilent peu à peu les différents mécanismes par lesquels nos bactéries et notre cerveau sont amenés à communiquer. La voie du nerf vague est connue depuis longtemps, mais on sait désormais que certaines molécules produites par le microbiote comme les neurotransmetteurs peuvent interagir par la voie systémique et interférer avec nos émotions. Mieux comprendre ces mécanismes permettrait d'appréhender de nouvelles conceptions thérapeutiques ciblant le ventre et notre microbiote dans le traitement de pathologie affectant l'humeur comme les troubles dépressifs ou l'anxiété.

De plus, la similitude de nos deux cerveaux représentés par le SNC et le SNE est telle que l'on est venu à se demander si le ventre et la tête ne peuvent pas se partager les mêmes maladies. En effet, des caractéristiques histologiques et chimiques propres aux maladies de Parkinson et Alzheimer ont été retrouvées dans le tube digestif. Des différences de composition microbienne sont également observées au cours de ces maladies neurologiques, tout comme chez des enfants souffrant d'autisme. Une discipline récente est donc née au cours de ces dernières années : la neuro-gastroentérologie, à cheval entre la neurophysiologie et la gastroentérologie. Des chercheurs ont eu l'idée de regarder le ventre pour mieux soigner la tête. Ainsi, des gastro-entérologues sont désormais amenés à participer à l'étude du diagnostic précoce de maladies neurodégénératives par le biais des neurones intestinaux.

Enfin, le rôle de l'alimentation est non négligeable dans l'apparition et le développement des maladies affectant le SNC. Sachant qu'elle fait partie des facteurs influençant la composition du microbiote, une mauvaise alimentation altère notre biodiversité bactérienne. De fait, le microbiote déséquilibré peut envoyer des messages « toxiques » au cerveau et participer au processus d'inflammation neuronale à l'origine des troubles affectant le SNC.

L'étude de l'environnement intestinal prenant en compte l'interaction du microbiote avec le système immunitaire sera abordée en première partie. Dans un second temps, la communication bidirectionnelle entre le ventre et le cerveau sera détaillée sur le plan neuro-anatomique et physiologique. Enfin l'axe « microbiote- intestin-cerveau » sera développé en dernière partie afin de mieux comprendre comment le microbiote vient interagir dans ce dialogue bilatéral. Les pathologies illustrées permettront de détailler cet axe à l'échelle moléculaire et de mieux en comprendre les mécanismes.

## **I – Généralité sur l'environnement intestinal**

### **1. Microbiote**

#### **1.1 Présentation générale**

##### **1.1.1 Définition**

Le microbiote ou flore intestinale désigne l'ensemble des micro-organismes colonisant le tube digestif et vivant en harmonie avec l'hôte. Il est considéré comme un organe à part entière car il comporte pas moins de 100 000 milliards de bactéries, soit 100 fois plus que nos propres cellules eucaryotes humaines, et possède ses propres moyens de communication avec l'ensemble de l'organisme. [1]

Longtemps cantonné au rôle unique de digestion notamment par la fermentation des fibres, il est aujourd'hui reconnu qu'il constitue un véritable écosystème complexe avec une relation mutualiste étroite entre lui et son hôte. [2]

Principalement composé de bactéries, trois types de flore caractérisent le microbiote. [3]

Les bactéries symbiotiques : effet bénéfique sur la santé

Les bactéries commensales : n'exerçant aucun effet sur l'hôte

Les bactéries opportunistes : pouvant selon les conditions environnementales se multiplier et devenir pathogènes pour l'hôte.

##### **1.1.2 Outil d'étude**

Les bactéries du microbiote intestinale sont essentiellement anaérobies strictes c'est-à-dire qu'elles ne peuvent survivre dans un environnement composé d'oxygène, c'est pourquoi il était difficile autrefois de les étudier. A peine 30 % d'entre elles sont cultivables en milieu d'étude classique. [4]

Depuis l'avènement de la biologie moléculaire, le microbiote a pu être étudié dans sa globalité grâce à la métagénomique. Le séquençage du gène codant la petite sous-unité du ribosome bactérien (ARNr 16S) a révélé une diversité que les méthodes de cultures traditionnelles n'avaient pas appréhendé. Sont ensuite venues des méthodes d'investigations complémentaires comme les approches transcriptomiques, protéomiques, métabolomiques permettant d'explorer le potentiel génique du microbiote jusqu'à son impact métabolique sur l'hôte.

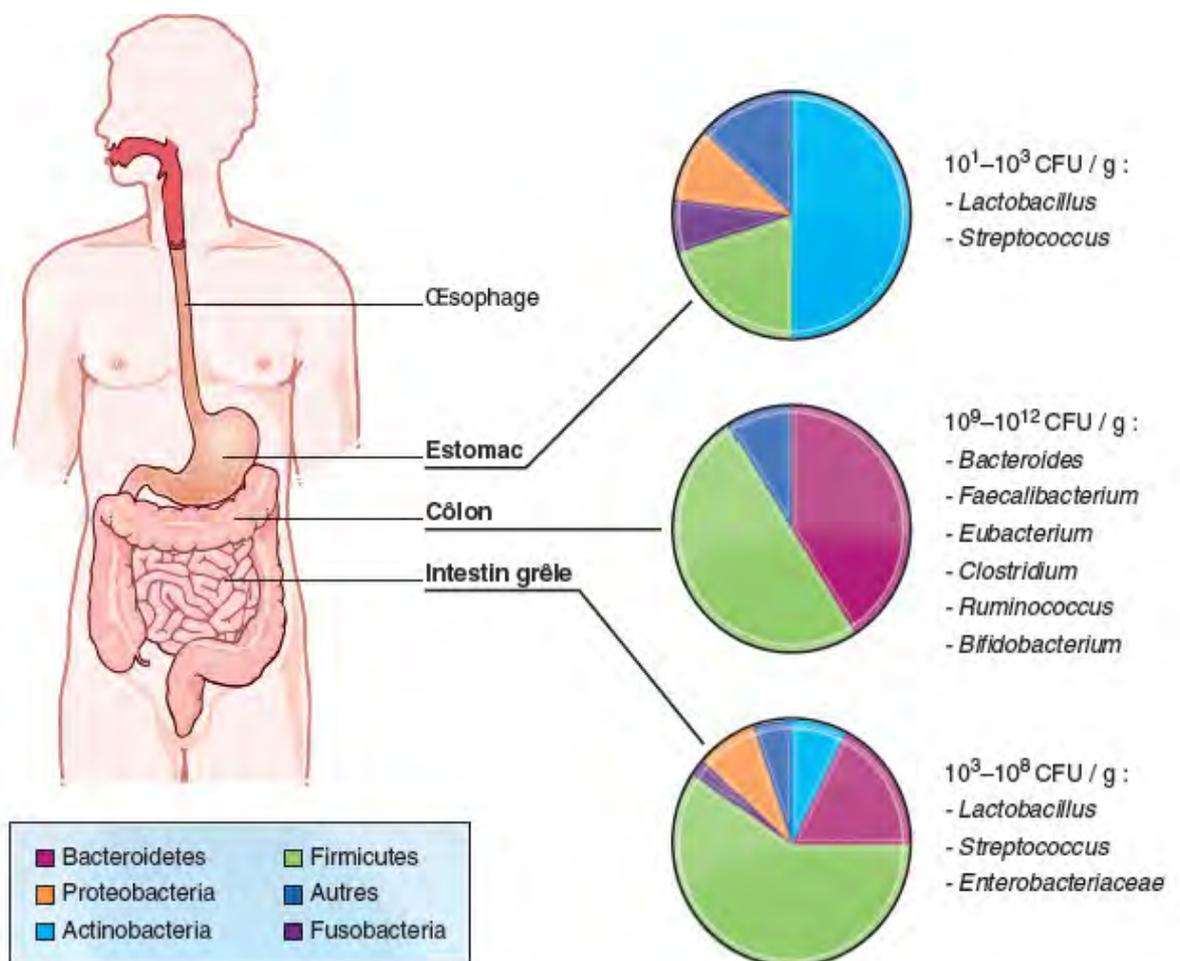
L'INRA (Institut National de la Recherche Agronomique) a notamment participé au premier décryptage de l'ensemble des génomes bactériens par le projet européen MetaHit: 3 millions de gènes ont ainsi été identifiés. [5]

Le génome bactérien comprend 150 fois plus de gènes que notre propre génome humain. De nombreuses espèces composent donc notre microbiote : un tiers sont communes à tous et les 2/3 restant sont propres à un individu.

La diversité bactérienne d'un individu à l'autre peut dépendre de plusieurs facteurs: [1]

- génétique
- géographique
- alimentaire
- âge

On peut donc parler d'une véritable « empreinte digitale bactérienne » concernant la spécificité du microbiote d'un sujet à l'autre.



[4] Le nombre de bactéries est croissant de la bouche au côlon

### 1.1.3 classification - sous groupe dominant

Au premier niveau de la classification, les bactéries appartiennent au règne des procaryotes.

[4] Vient ensuite le domaine *Bacteria* puis :

phylum → classe → ordre → famille → genre → espèce

Trois principaux phyla bactériens sont retrouvés dans la composition microbiotique puis deux un peu moins majoritaires.

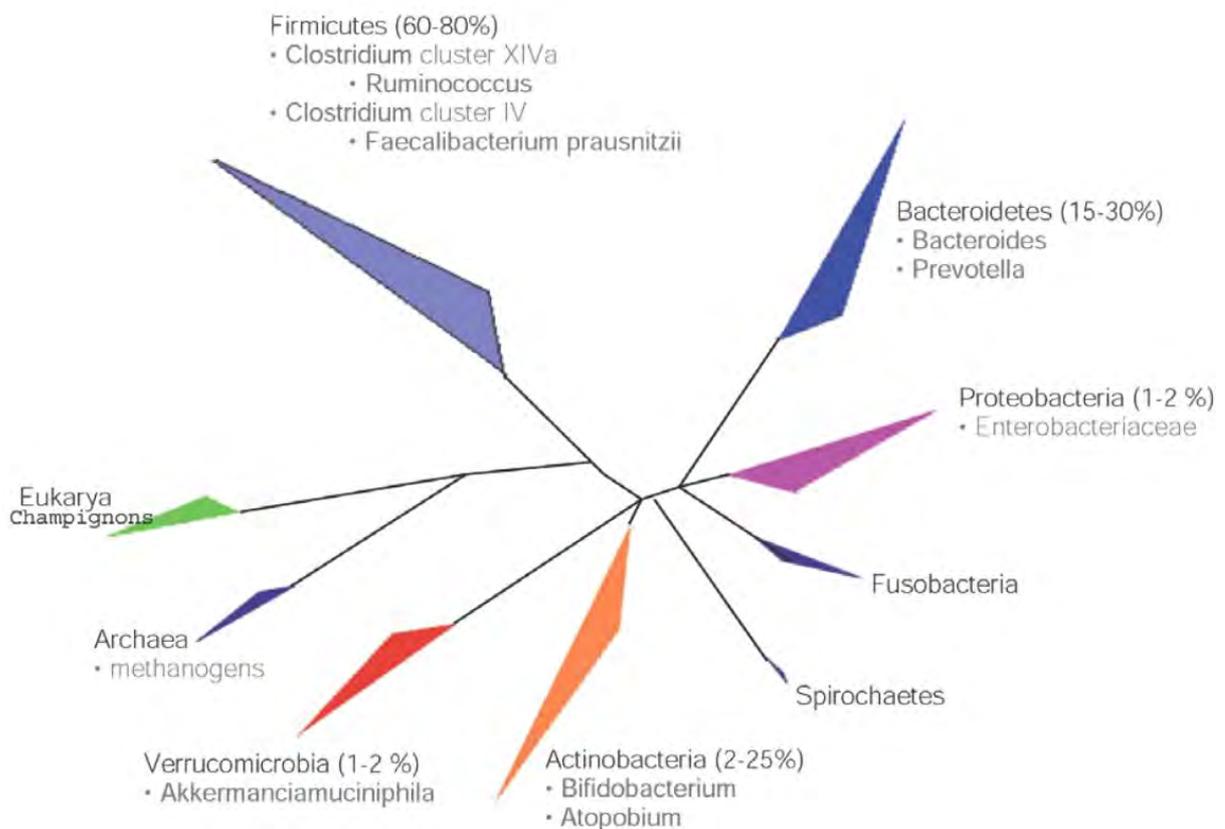
**firmicutes**

**bactéroidetes**

**actinobactéria**

proteobacteria

verrucomicrobia



[5] représentation schématique de la composition du microbiote intestinal

Environnement dominé principalement par des bactéries strictement anaérobies (99%), mais qui inclue aussi des virus, protozoaires, archaea et champignons (1%)

Phylum	Firmicutes	Bacteroidetes	Actinobacteria	
Espèces/genre	Groupe			
	<i>Clostridium</i> <i>coccoïdes</i> (cluster XIVa) → 14 – 31%	<i>Clostridium leptum</i> (cluster IV) → 16 – 22%	- <i>Bacteroides</i>  - <i>Prevotella</i>	- Bifidobactérie → 0,7 – 10%  - Enterobactérie → 0,4 – 1%
	- <i>Eubacterium</i>  - <i>Clostridium</i>  - <i>Ruminococcus</i>  - <i>Butyrovibrio</i>	- <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>  - <i>Ruminococcus albus</i>  - <i>Ruminococcus flavefaciens</i>	- <i>Porphyromonas</i>  → 9 – 42%	- Lactobacilles et <i>Streptococcus</i> → 2%

[4] Tableau récapitulatif des principaux phyla, genre et espèces bactériennes rencontrés dans le microbiote intestinal.

Le microbiote d'un individu lui est propre et il existe une interchangeabilité entre espèces sur le plan fonctionnel. La métagénomique a montré que les fonctions portées par les gènes du microbiote sont similaires d'une personne l'autre.

### Les entérotypes

L'entérotype permet de classer des individus selon la famille de bactéries représentant la plus grosse partie de la population microbienne. [6]

Nous avons trois principales familles bactériennes rattachées à un entérotype donné mis en évidence chez des asiatiques, américains et européens sans distinction d'âge ni de sexe :

- bacteroides
- prevotella
- ruminococcus

### Bacteroides

Le genre *Bacteroides* possède beaucoup d'enzymes permettant l'assimilation de glucides, il a en effet un pouvoir saccharolytique important et produit de l'énergie par fermentation de ces derniers. Il digère à peu près tout et fait prendre plus facilement de poids. Appréciant la viande et les acides gras saturés, il fréquente largement les intestins qui ont un régime carné.

[7]

Notre microbiote nous approvisionne également en vitamines, et *bacteroides* est responsable de la production de vitamine B8 ou biotine qui joue un rôle important au niveau du système

nerveux. Une carence en biotine provoque des états dépressifs, des somnolences, une fragilité aux infections, des troubles nerveux et une augmentation du taux de cholestérol. [6]

#### Prevotella

Ce genre fréquente davantage les intestins des végétariens et fait équipe avec d'autres bactéries : les désulfovibrionales. Il produit des composés soufrés ainsi que de la vitamine B1 ou thiamine qui nourrit et enveloppe les cellules nerveuses. Une carence en thiamine est responsable de tremblements musculaires et d'une perte de mémoire. [6]

#### Ruminococcus

Il se nourrit des parois cellulaires des végétaux et produit de l'hème. Une étude a montré que des souris dépourvues de germes intestinaux présentent un dysfonctionnement de la synthèse de l'hème. [6]

Cet entérotipe tout comme *Prevotella* possède des propriétés de dégradation des mucines, protéines rentrant dans la composition du mucus intestinal. [7]

### 1.1.4 constitution après la naissance

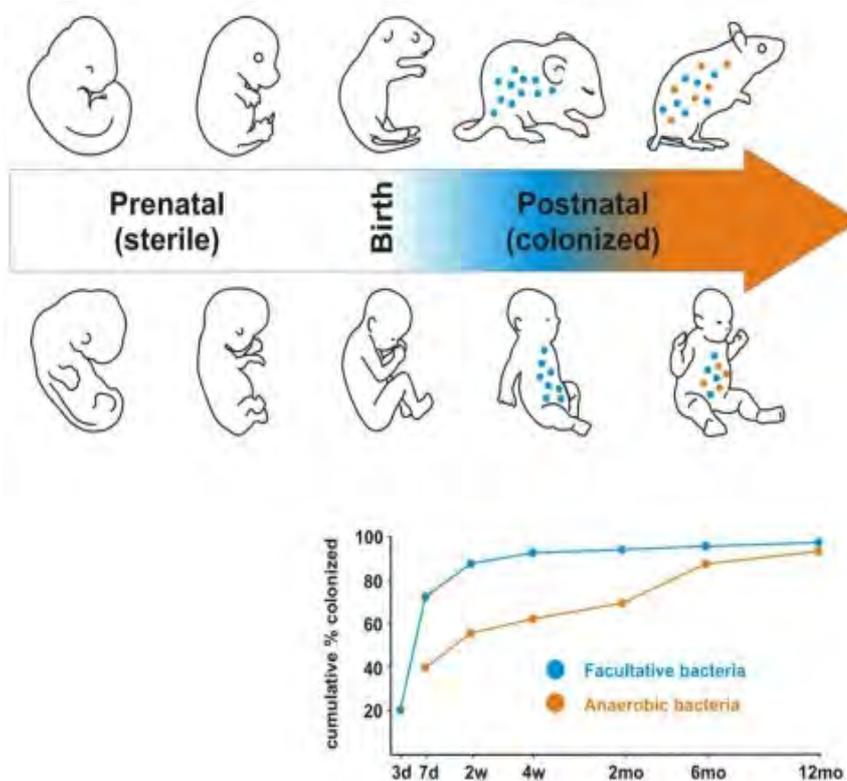
Le fœtus dans l'utérus de sa mère baigne dans un liquide amniotique stérile et c'est lors de l'accouchement que les premières colonisations bactériennes s'opèrent. La composition du microbiote est variable selon le mode d'accouchement. [8]

En effet, lors d'un accouchement par voie basse, ce seront d'abord les bactéries de la flore maternelle (vaginale, fécale et cutanée) qui viendront coloniser l'enfant (*Lactobacillus* et *Prevotella*). Si l'accouchement se fait par césarienne, se seront alors des bactéries de la salle d'accouchement, de la peau, qui seront les premières colonisatrices.

La composition du microbiote varie également selon si le bébé est nourri par allaitement, ce qui permettra à la maman de lui transmettre à nouveau des bactéries contenues dans le lait maternel, ou s'il est nourri par lait infantile. En outre la flore intestinale varie en nombre et en diversité phylogénique en fonction de l'âge, de l'environnement, de la nutrition pour atteindre  $10^{14}$  germes dans l'intestin.

Les premiers micro-organismes colonisateurs conditionnent globalement le biotope.

D'abord bactérie anaérobie facultative puis bactérie anaérobie stricte, le microbiote adulte est stable sur le plan fonctionnel à l'âge de 2-4 ans.



[23] Développement du microbiote à la naissance

## 1.2 Fonction du microbiote

Il existe une relation de symbiose largement mutualiste entre la planète microbienne intestinale et son hôte, l'homme. L'homme fournit la niche au microbiote, les bactéries profitent d'un environnement stable en terme de pH, d'oxygène, de température et de nutriments. Le microbiote participe à de nombreuses fonctions physiologiques en retour. Considéré comme un « organe caché » nous allons voir le spectre de capacités digestives, métaboliques, de protection de l'organisme et de contrôle de l'immunité auquel nos bactéries intestinales participent.

### 1.2.1 Protection

#### 1.2.1.1 Barrière

La fonction barrière permet de protéger l'hôte des bactéries exogènes pathogènes et des bactéries endogènes opportunistes qui sont présentes en faible quantité dans l'intestin mais

qui peuvent être délétères si leur concentration augmente. Les bactéries sont capables de resserrer les jonctions entre les cellules épithéliales pour modifier la perméabilité de la barrière intestinale et augmenter ainsi son étanchéité afin de filtrer le passage des éléments dans la circulation sanguine. [8] Les bactéries peuvent produire des mucines MUC 2, notamment *Lactobacillus plantarum*, rentrant dans la composition du mucus, élément essentiel de protection et d'hydratation de la muqueuse intestinale.[3] Enfin, elles permettent le renouvellement cellulaire rapide de l'épithélium intestinal.

### 1.2.1.2 Défense

Les bactéries produisent des molécules anti-microbiennes (bactériocines, acide lactique) aux propriétés antibiotiques [8] et contribuent à ce que les cellules épithéliales fassent de même. [4] Par exemple, elles limitent l'invasion de *Salmonella typhimurium* en stimulant des TLR de cellules intestinales, ce qui va déclencher l'expression de protéines anti-microbiennes. [9]

### 1.2.1.3 Compétition avec les pathogènes

Les bactéries symbiotiques rentrent en compétition avec les pathogènes au niveau des sites d'adhérence épithéliaux, empêchant le point d'ancrage de ces dernières du fait de leur occupation préalable. Elles sont en compétition également en ce qui concerne les nutriments. [3]

## 1.2.2 Métabolique

### 1.2.2.1 Synthèse de molécules indispensables

#### a) Synthèse de vitamines

Les bactéries de la flore intestinale synthétisent une variété de vitamines essentielles comme la vitamine K, facteur de la coagulation sanguine, ainsi que les vitamines B1, B8, B9 (thiamine, biotine, acide folique) et B12 (cobalamine) jouant un rôle important au sein de nos cellules. [6]

#### b) Production de neurotransmetteurs

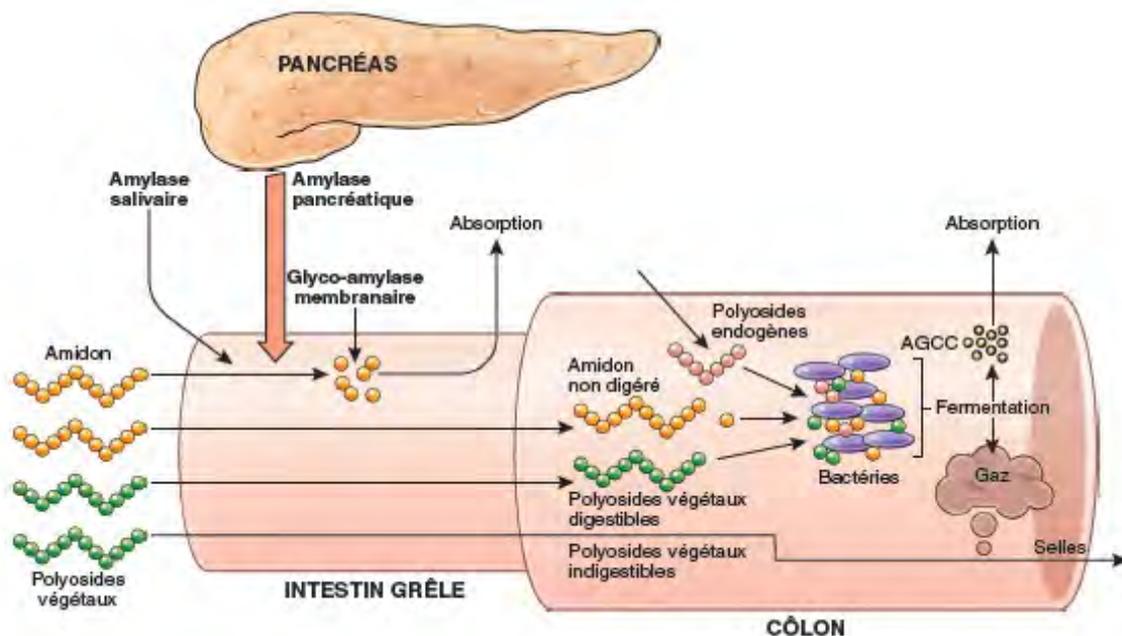
Elles synthétisent également des neurotransmetteurs tout comme nos cellules épithéliales, telles que la sérotonine qui est produite à 95% dans notre intestin, mais aussi du GABA, de la dopamine, de la noradrénaline [8,10], du glutamate et de l'acétylcholine. [24]

### 1.2.2.2 Métabolisme digestif

C'est un des premiers rôles qui a été reconnu pour nos bactéries intestinales. Elles participent à notre digestion en maximisant l'extraction de l'énergie alimentaire et en digérant des composés que nous sommes nous-mêmes incapables de digérer : le métabolisme de la microflore facilite la fermentation des substrats non-digestibles comme les fibres végétales. Leur fermentation est à l'origine d'une production de composés métabolites qui seront à leur tour bénéfiques en terme d'énergie pour nos cellules intestinales. C'est le cas des AGCC (acides gras à chaîne courte) dont nous allons faire l'objet dans le métabolisme des glucides. Nos bactéries sont aussi utiles pour le métabolisme des xénobiotiques car elles participent à des voies de détoxination. [4]

#### a) Métabolisme des glucides

La quantité de glucides ingérés par jour est comprise entre 10 et 60 grammes selon le régime alimentaire des individus. Les bactéries vont participer à la transformation des poly-osides en métabolites de fermentation. En première étape, l'hydrolyse des polymères glucidiques des fibres végétales en oses et oligosides (fragments de plus petite taille) est assurée par des bactéries fibrolytiques possédant des hydrolases dont nos propres cellules humaines sont dépourvues. La deuxième étape se fait par le biais de bactéries glycolytiques utilisant la glycolyse pour transformer les glucides en pyruvate qui sera lui-même transformé en produit final de fermentation : les acides gras à chaîne courte (acétate, propionate et butyrate). Ces AGCC sont une source d'énergie pour les colonocytes ainsi que l'ensemble de l'organisme, et stimulent les échanges d'eaux et de minéraux, en favorisant notamment l'absorption colique du sodium. Etant une source d'énergie cellulaire, ils permettent le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale en favorisant le renouvellement rapide de l'épithélium. Ils ont également des propriétés anti-inflammatoires en participant à l'immuno-modulation locale par la stimulation de lymphocytes T régulateurs. [4, 11]



[11] Digestion des glucides et formation d'AGCC

#### b) Métabolisme des lipides

Les acides gras non absorbés sont transformés par les bactéries du microbiote par hydrolyse, oxydation, réduction et hydroxylation. Le cholestérol est transformé en coprostanol non absorbable puis éliminé dans les fécès.

Les sels biliaires primaires sont des molécules amphiphiles transformées à partir du cholestérol dans le foie, pour permettre l'absorption intestinale de composés lipophiles ou de vitamines liposolubles (A,D,E,K). La plupart des sels biliaires sont donc réabsorbés dans l'iléon terminal par des transporteurs actifs et vont suivre le cycle entéro-hépatique. Seul 5% parviennent au côlon pour y être métabolisés par les bactéries microbiotiques en acides biliaires secondaires par des réactions de déconjugaison, oxydation, les rendant plus hydrophobes et favorisant ainsi leur absorption passive. Les acides choliques et chénodésoxycholiques sont respectivement transformés en acides désoxycholiques et lithocoliques, pouvant avoir des effets carcinogènes sur la muqueuse colique.

Les hormones stéroïdes et les xénobiotiques suivent la même voie de déconjugaison.[4, 11]

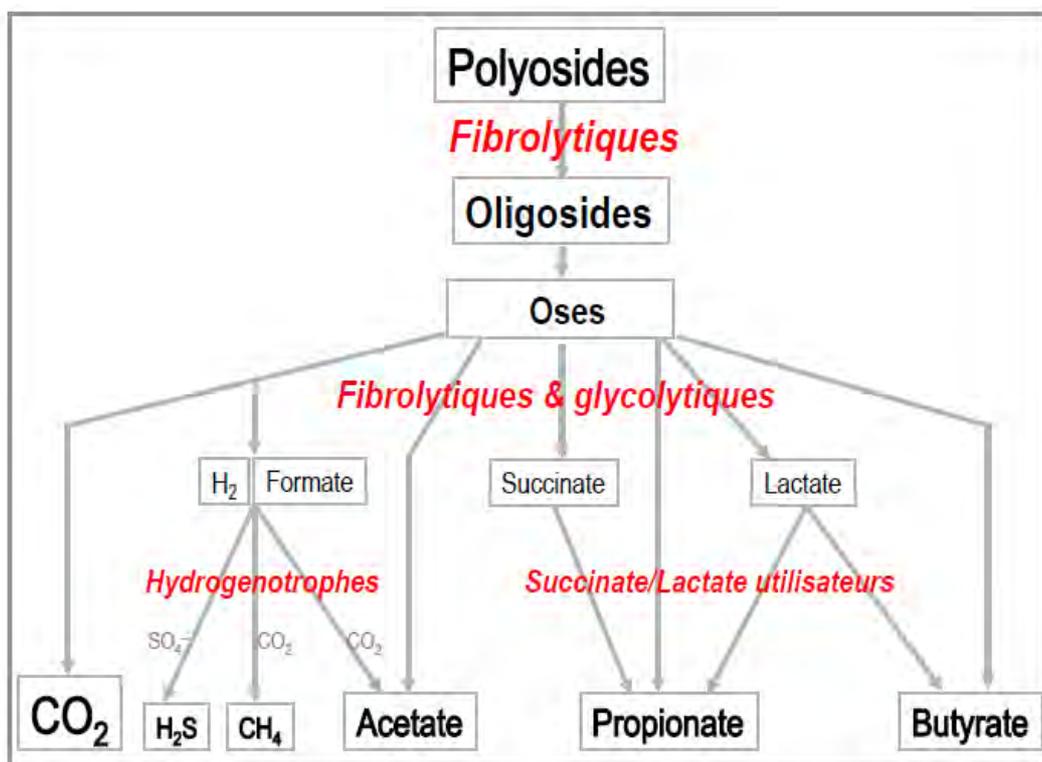
#### c) Métabolisme des protéines

Les bactéries ont besoin de protéines car elles représentent la source d'azote qui leur sont nécessaire. Elles hydrolysent les protéines en petits peptides par une activité protéasique. Ces peptides seront à leur tour métabolisés en acides aminés pour apporter de l'énergie aux

bactéries ne fermentant pas les glucides, ou pour être une source d'azote. La désamination qui métabolise les peptides en acides aminés aboutit à la formation d'AGCC et d'ammoniac. L'ammoniac constitue la source d'azote pour les bactéries qui peuvent à leur tour synthétiser des acides aminés et protéines, ou bien il peut passer dans la circulation portale et rejoindre le foie afin d'être transformé en urée et éliminé dans les urines. La voie de décarboxylation d'acides aminés aromatique (tyrosine, tryptophane) conduit à la formation de composés phénoliques et indoliques pouvant être potentiellement toxiques mais qui sont absorbés et détoxifiés par les cellules coliques pour être excrétés dans les urines. [4, 11]

#### d) Métabolisme des gaz

Lors de la fermentation bactérienne, de l'hydrogène est produit en grande quantité dans le côlon. Son excrétion se fait soit par voie pulmonaire, soit par émission de gaz rectaux. Mais la majorité de l'hydrogène est transformé par des bactéries coliques hydrogénotrophes. Les *archaea* méthanogènes peuvent produire du méthane, mais d'autres voies existent aussi : la sulfato-réduction utilisée par des bactéries sulfato-réductrices (dont *desulfovibrio*) forme des sulfures potentiellement délétères pour la muqueuse colique, et l'acétogénèse réductrice permet de synthétiser de l'acétate à partir d'hydrogène et de CO<sub>2</sub>. [4]



[39] Schéma général de la fermentation bactérienne

### 1.2.3 Immune

Le microbiote joue un rôle essentiel dans le développement et la maturation du système immunitaire.

Il module la réponse immunitaire de l'hôte afin de prévenir la colonisation par des agents pathogènes.

Il permet également l'induction de mécanismes immuno-modulateurs permettant de limiter la réponse inflammatoire chronique à l'égard des bactéries commensales. En effet, certaines espèces bactériennes aident le système immunitaire à être plus tolérant en augmentant la production de cellules immunes régulatrices. Cette absence de réponse inflammatoire traduit une relation complexe entre les bactéries, l'épithélium intestinal, et les cellules immunitaires intestinales. Nous allons donc en faire l'objet dans la deuxième partie de ce chapitre. [6]

## 2. Système immunitaire intestinal

Le système immunitaire a pour fonction de protéger l'organisme des agressions causées par des micro-organismes pouvant être pathogènes (bactéries, virus, champignons, parasites). Cette fonction est assurée par différents types cellulaires dont les leucocytes (globules blancs) et d'autres cellules du système immunitaire. Les leucocytes se regroupent en cellules de lignée lymphoïde et cellules de lignée myéloïde dont la production se fait au sein de la moëlle osseuse hématopoïétique. Ces cellules sont présentes dans tout l'organisme mais se concentrent plus particulièrement au niveau d'organes lymphoïdes primaires (moëlle osseuse, rate et thymus) et secondaires (amygdales, ganglions lymphatiques et tissus lymphoïdes associés aux muqueuses MALT). Le système immunitaire intestinal appartient au groupe des systèmes immunitaires muqueux. La majeure partie des cellules immunitaires du MALT, c'est à dire 80%, se trouve dans l'intestin: on l'appelle le GALT (gut-associated lymphoid tissues) qui est le tissu lymphoïde associé aux muqueuses de l'intestin. A la différence du système immunitaire systémique, il vise principalement en physiologie à une tolérance vis-à-vis de l'environnement. La muqueuse intestinale, représentée par 300 m<sup>2</sup> de surface, constitue une interface avec une communauté dense et diversifiée. Elle est au contact de centaine de milliard de bactéries depuis l'âge de la naissance et nous allons voir qu'un véritable équilibre s'opère entre tolérance immune et protection de l'organisme envers les micro-organismes pathogènes. En effet, les MALT sont continuellement stimulés par le microbiote afin de maintenir une tolérance vis-à-vis de cette flore mais également pour permettre une protection contre les pathogènes. En outre le système immunitaire muqueux contrôle la composition du microbiote intestinal et ce dernier contrôle en retour le système immunitaire. [12, 13]

Le système immunitaire intestinal comme le reste du système immunitaire fait intervenir deux systèmes qui vont de manière complémentaire assurer une homéostasie intestinale entre relation symbiotique et protection : le système immunitaire inné engendrant des réponses rapides et non spécifiques et le système immunitaire adaptatif qui engendre des réponses spécifiques à un agent et nécessite l'intervention de lymphocytes.

Les cellules immunitaires de l'intestin se répartissent entre site inducteur de la réponse immune représenté par les plaques de Peyer, les ganglions mésentériques et les follicules lymphoïdes isolés, et entre site effecteur représenté par l'épithélium intestinal et la lamina propria tapissée par un tissu lymphoïde diffus. [4]

## **2.1 Les acteurs de l'immunité innée**

### **2.1.1 Epithélium intestinal: barrière physique et chimique**

Epithélium intestinal : site effecteur de la réponse immunitaire innée

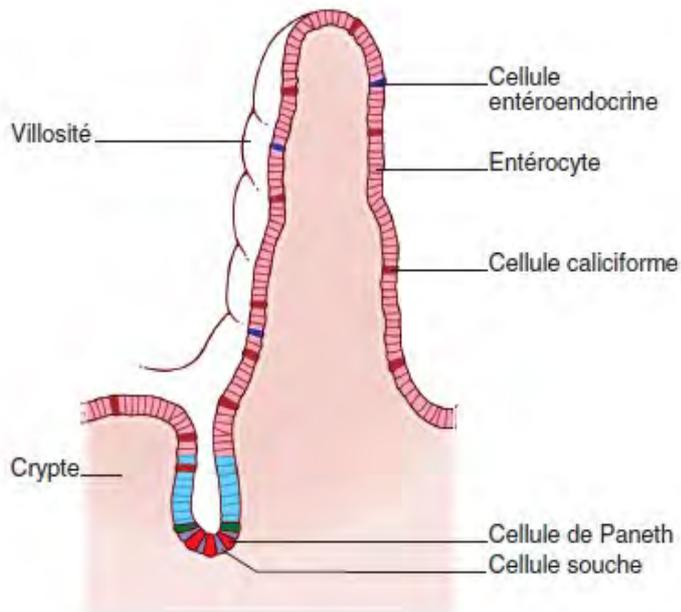
L'épithélium intestinal joue le rôle d'une barrière qui est à la fois physique et chimique.

La composante physique se traduit par la présence de jonctions serrées entre les cellules épithéliales, qui empêchent la diffusion de pathogènes, ainsi que par la fabrication d'une couche de mucus par les cellules caliciformes. Le mucus se compose de deux parties : la plus externe colonisée par les bactéries, alors que la plus interne n'en contient quasiment pas et forme une zone protégée au niveau de la surface épithéliale. Des souris dépourvues de MUC 2 sont incapables de maintenir cette zone exempte de bactéries et souffrent d'inflammation intestinale chronique [4].

La composante chimique se traduit par la synthèse de molécules anti-microbiennes par les entérocytes, appartenant à plusieurs familles protéiques (défensines, cathélicidines, lectines de type C) qui attaquent les parois cellulaires des bactéries pour les éliminer, ce qui explique l'absence de bactéries au niveau de la couche interne du mucus. En revanche, ces protéines n'atteignent pas la partie externe du fait de la viscosité du mucus.

Les cellules de Paneth représentent un type cellulaire spécifique localisé au fond des cryptes intestinales qui maintient un environnement stérile côté luminal afin de permettre une régénération permanente des entérocytes via les cellules souches résidant au fond de ces cryptes.

Les flores microbiennes saprophytes sont aussi considérées comme acteurs de l'immunité innée puisqu'elles peuvent sécréter des molécules anti-microbiennes, participent au renouvellement des cellules épithéliales et assurent l'intégrité et l'étanchéité de la barrière intestinale en produisant notamment des mucines MUC 2 rentrant dans la composition du mucus comme vu précédemment [9].

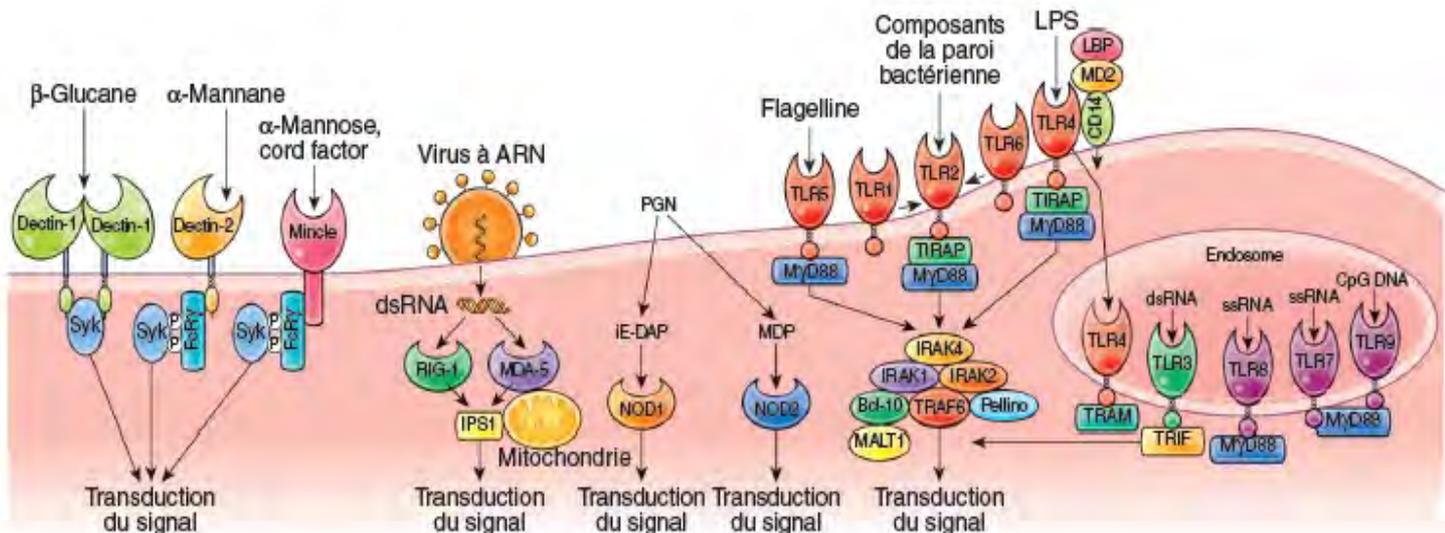


[4] Les types cellulaires de l'épithélium intestinal

### 2.1.2 Récepteurs de l'immunité innée

Si les micro-organismes résistent aux peptides anti-microbiens ou à la couche de mucus, ce sont leur motifs PAMP ( « *Pathogen-Associated Molecular Pattern* », motifs associés aux pathogènes) qui sont reconnus par des récepteurs de l'immunité innée : les PRR (*Pattern Recognition Receptor*). Parmi les PAMP, on retrouve des motifs moléculaires propres à des micro-organismes d'une classe microbienne comme le lipopolysaccharide (LPS) présent chez les bactéries à gram négatif ou la flagelline pour les bactéries flagellées, ils sont donc d'origine et de nature très variée. Mais ces structures sont aussi présentes chez les organismes non pathogènes et commensaux, c'est pourquoi le terme MAMP (« *Microbe-Associated Molecular Pattern* » formes moléculaires associées aux microbes) est aussi utilisé. Les PRR se retrouvent sur divers types cellulaires (cellules épithéliales, cellules dendritiques, macrophages). Ils peuvent également être solubles (sécrétés), membranaires (comme les TLR *Toll-like Receptor*) ou cytoplasmiques (NLR *Nod-like Receptor*). [4]

L'activation de ces PRR induit une cascade de signalisation cellulaire selon différentes voies, dont NFκB, qui active ou module la réponse immune. Des peptides anti-microbiens peuvent être produits par les cellules épithéliales, des cytokines pro-inflammatoires sont sécrétées et s'en suit souvent le recrutement de polynucléaires neutrophiles et macrophages. [4]



dsRNA : ARN double brin  
 ssRNA : ARN simple brin  
 CpG DNA : motif de génome microbien  
 PGN : peptidoglycane  
 MDP : muramyl dipeptide  
 iE-DAP : acide D-glutamyl-meso-diaminopimelique

[4] Les récepteurs de l'immunité innée et leurs PAMPs

## 2.2 Immunité adaptative

### 2.2.1 Les sites inducteurs de la réponse immunitaire adaptative

Les plaques de Peyer et les nodules solitaires constituent les sites inducteurs majeurs du GALT, qui forme lui-même les cellules du système immunitaire adaptatif.

L'absorption des antigènes se fait au niveau de ces plaques car elles sont plus perméables aux bactéries du fait de l'absence de bordure en brosse, de glycocalyx et d'enzymes hydrolytiques. Elles sont constituées d'un épithélium particulier où se localise un type cellulaire distinct : les cellules M. Ce sont des cellules épithéliales différenciées ayant un contact étroit avec les macrophages et les lymphocytes au niveau de la membrane basale. Elles captent les antigènes par endocytose et leur font traverser leur cytoplasmes sous forme de vésicules, puis les libèrent dans le micro-environnement immunocompétent pour aller informer et sélectionner les lymphocytes B et T via des cellules présentatrices d'antigènes (CPA).

Les ganglions mésentériques participent également à cette réponse immunitaire spécifique inductrice. [4]

## 2.2.2 Les types cellulaires impliqués

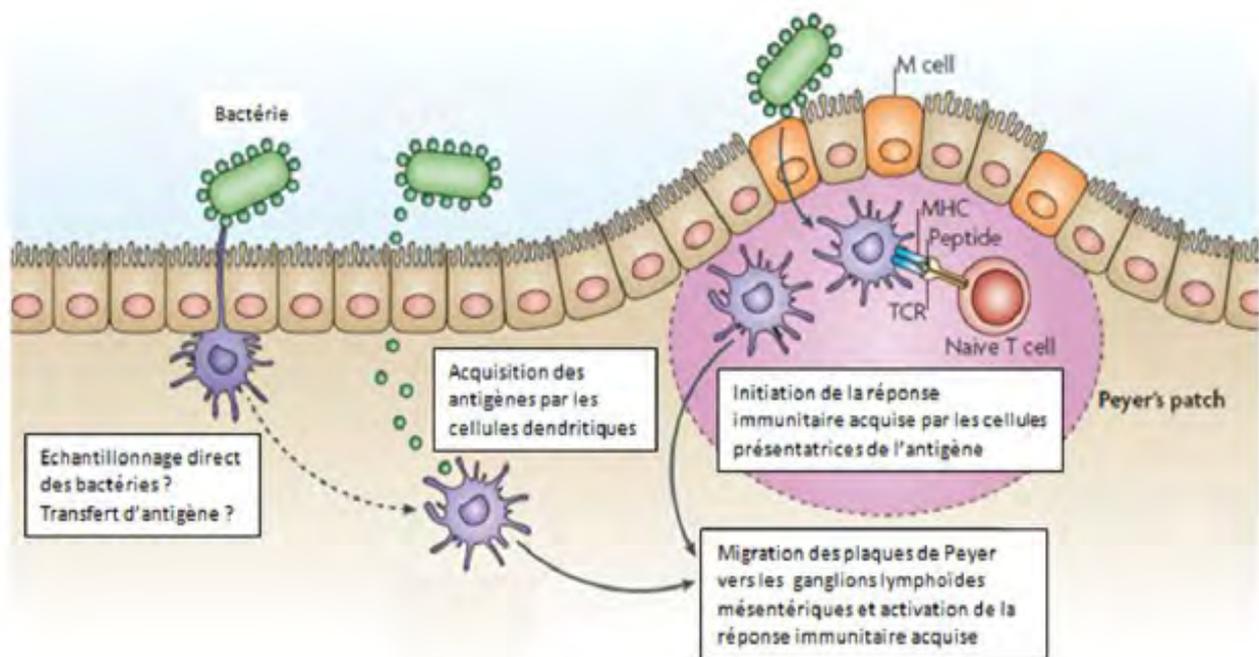
Les CPA vont présenter les antigènes aux lymphocytes B et T pour mettre en place une réponse immune adaptée. On retrouve parmi elles des lymphocytes B, des macrophages ou des cellules dendritiques. Ces cellules sont également très importantes pour la mise en place de la tolérance en présentant les antigènes commensaux afin d'activer l'homéostasie intestinale. [4]

Les antigènes de la lumière intestinale vont atteindre la lamina propria (site effecteur) par l'intermédiaire des CPA selon trois voies :

Par les cellules M localisées au niveau des plaques de Peyer et des nodules lymphoïdes, qui vont transmettre l'antigène aux cellules dendritiques sous-épithéliales pour activer les lymphocytes naïfs.

Par les cellules dendritiques de la lamina propria qui ont des prolongements étendus dans la lumière intestinale, elles migrent ensuite vers les ganglions mésentériques.

Par les cellules épithéliales : voie minoritaire, présentent ensuite les antigènes directement aux lymphocytes par une molécule du CMH II.

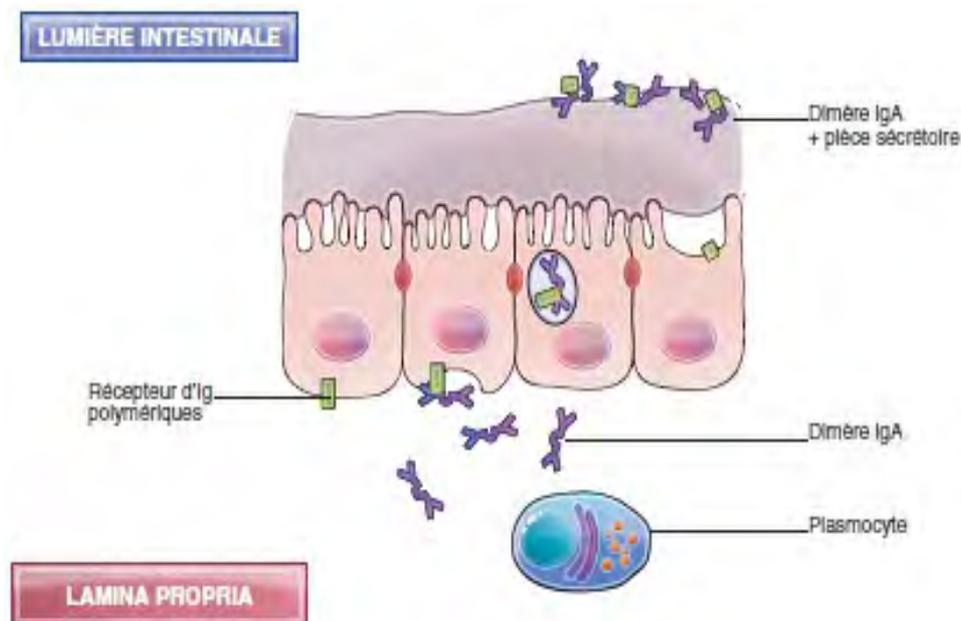


[24] Les sites inducteurs de la réponse immune

A la suite de la capture des antigènes, deux types de réponse adaptative peuvent s'opérer : la réponse adaptative B et la réponse adaptative T.

### 2.2.3 Réponse adaptative B

Suite à la capture d'un antigène, un lymphocyte B activé peut être produit par un nodule isolé, une plaque de Peyer, ou un ganglion mésentérique. Ce lymphocyte gagne la circulation lymphatique et va se déverser dans la circulation sanguine par le canal thoracique pour coloniser les territoires muqueux en gagnant la lamina propria. Il se différencie alors en plasmocyte et produit des immunoglobulines A (IgA) sécrétatoires spécifiques de l'antigène qui sont les effecteurs solubles de la réponse immune. Ce sont de volumineuses molécules résultant de la combinaison d'IgA dimérique liée par une pièce J synthétisée par le plasmocyte, et d'une pièce sécrétoire issue des cellules épithéliales. Leur association a lieu lors d'un phénomène appelé transcytose qui permet le passage de l'IgA du pôle basal au pôle apical de l'épithélium intestinal.



[4] La lamina propria: site effecteur de la réponse adaptative B

## 2.2.4 Réponse adaptative T

Les CPA présentent leurs antigènes aux lymphocytes T CD4+ et vont développer un phénotype pro ou anti-inflammatoire en fonction du contexte cytokinique. Parmi les cytokines pro-inflammatoires, on retrouve le TNF $\alpha$ , IL-8, IL-2, IL-6. Le TGF $\beta$  et l'IL-10 sont des cytokines anti-inflammatoires donc des signaux inducteurs de tolérance immunitaire. Il existe plusieurs types de lymphocytes CD4+ : les Th1, les Th2, les Th17 ou encore les T régulateurs.

Les Lymphocytes Th1 synthétisent de l'IL-2 et IFN $\gamma$ , impliqués dans la réponse inflammatoire aux infections bactériennes intracellulaires.

Les Th2 synthétisent l'IL-4 et sont impliqués dans les infections parasitaires. De plus, ils aident les lymphocytes B à se différencier en plasmocytes

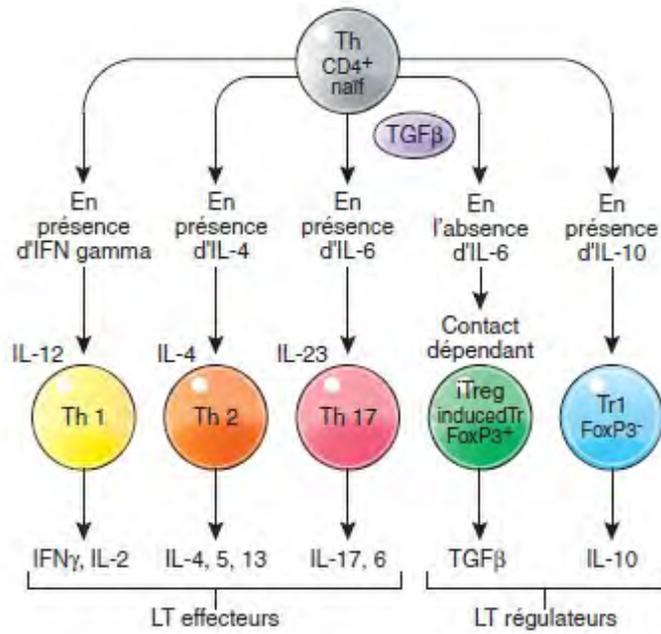
Les Th17 synthétisent de l'IL-17, l'IL-6 et des chémokines, sont impliqués dans les infections bactériennes extracellulaires et fongiques. Ils participent au recrutement de neutrophiles et à l'augmentation de l'inflammation.

Les Treg induits synthétisent de l'IL-10 et du TGF $\beta$  et empêchent l'activation des lymphocytes T naïfs. Ils maintiennent l'homéostasie intestinale en réduisant les réponses immunitaires innées et adaptatives inappropriées.

D'autres lymphocytes T régulateurs interviennent : les Tr1 et Th3 qui sécrètent aussi de l'IL-10 et du TGF $\beta$ , cytokines immunosuppressives.

On retrouve également des lymphocytes intra-épithéliaux IEL au contact direct des cellules épithéliales, répartis sur l'ensemble de la muqueuse intestinale qui expriment le phénotype CD8+. Ces IEL ont ainsi une activité cytotoxique en produisant des molécules antimicrobiennes et de l'IFN $\gamma$ , cytokine pro-inflammatoire. Ces cellules n'ont pas de récepteurs T spécifiques et donc pas de spécificité d'antigène, elles sont plus proches de l'immunité innée. Elles permettent de répondre rapidement à des signaux de danger et jouent un rôle important dans le maintien de l'homéostasie intestinale . [4]

Au contact de son microbiote depuis la naissance, le système immunitaire intestinal réprime sa fonction de défense mais doit cependant pouvoir détecter efficacement les micro-organismes pathogènes. Certaines espèces bactériennes aident le système immunitaire à être plus tolérant, en augmentant la production de cellules immunes régulatrices comme les Treg. [4]



[4] Les lymphocytes T effecteurs et régulateurs

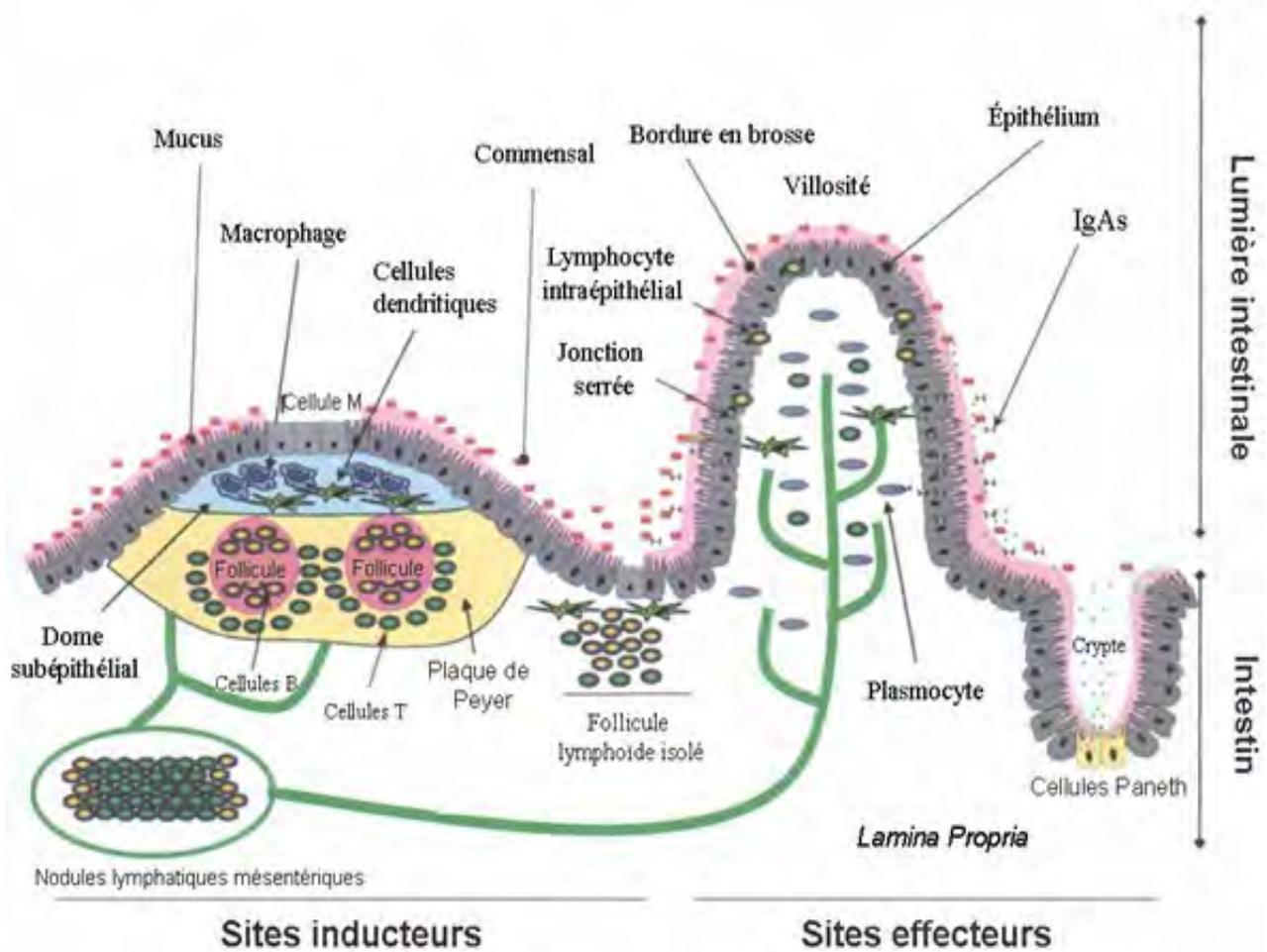


Schéma récapitulatif du système immunitaire intestinal et ses différents acteurs  
Collections mémoires et thèse électronique, chapitre 1. revue de littérature, Université Laval

## 2.3 Tolérance immune

Dès la naissance, l'homme abrite des mirco-organismes qu'il tolère. En effet les relations hôte-microbe sont de nature mutualiste et symbiotique depuis l'apparition des êtres multicellulaires. [2] Le terme de symbiose signifie l'association vivante d'espèces différentes et explique la co-évolution microbes-eucaryotes. Cette co-évolution a donc créé un paradoxe immunologique obligeant l'hôte à conjuguer tolérance envers ses symbiotes commensales et reconnaissance rapide des microbes pathogènes.

Certaines espèces bactériennes aident le système immunitaire à être plus tolérant, en augmentant la production de cellules immunes régulatrices comme les Treg. [4]

On observe un équilibre fin entre les lymphocytes Th17 et les Treg dans le maintien de l'homéostasie intestinale. [4]

La régulation de la réponse inflammatoire s'opère dans un premier temps avec les IgA sécrétoires qui sont destinées à neutraliser les antigènes pour les empêcher de gagner l'immunité systémique. Les cellules épithéliales détectent uniquement les bactéries présentes dans la zone protégée.

De plus la surexpression des TLR et NLR au niveau de l'épithélium diminue les réponses immunes mises en place contre les infections bactériennes. On observe un haut niveau d'expression de régulateurs limitant les voies de signalisation médiées par les TLR.

La flore commensale contrôle les effets via la signalisation TLR. L'exposition constante de bactéries commensales sur la surface intestinale permet de maintenir un état basal d'activation des voies de signalisation, qui assure une homéostasie donc une limitation des réponses inflammatoires chroniques.

Les espèces bactériennes du groupe *Bacteroides* peuvent induire l'expression de PPAR $\gamma$  diminuant la réponse déclenchée par les TLR via un rétrocontrôle négatif vis-à-vis des gènes NFKB.

Au niveau de la réponse immune adaptative, la nature des réponses générées par les cellules dendritiques varie en fonction des compartiments où elles rencontrent les antigènes. Elles permettent l'inactivation de lymphocytes T effecteurs ou de faibles niveaux de réponses contre les antigènes des bactéries commensales. En revanche, ces dernières peuvent devenir immunogènes en présence de signaux pro-inflammatoires (IL-1, TNF $\alpha$ ) au contact de pathogènes.

Des médiateurs anti-inflammatoires sont retrouvés tels que le TGF $\beta$  ou la prostaglandine E2. La reconnaissance d'antigènes commensaux provoque la production de cytokines non inflammatoires et la différenciation des Th2 et des cellules T régulatrices.

En revanche les pathogènes possèdent des facteurs de virulence tels que des toxines, des mucinases, des hémolysines, des facteurs d'adhésion. Ces facteurs sont reconnus et provoquent la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines.

L'activité immunitaire de la muqueuse intestinale est restreinte par la compartimentation luminale de la microflore. En effet la couche de mucus limitant le contact direct entre l'épithélium et la flore pourrait expliquer l'absence d'inflammation chronique de la muqueuse en condition physiologique. [9,13]

### **3. Dysbiose**

#### **3.1 Définition**

La dysbiose est une perturbation qualitative et quantitative de la composition du microbiote donnant lieu à un appauvrissement de la biodiversité. Un déséquilibre se crée entre les bactéries symbiotiques et les opportunistes au profit de ces dernières. [8] L'altération de la diversité bactérienne en générale est à l'origine de nombreux troubles dont il est question dans ce chapitre.

L'ensemble du microbiote participant à de nombreuses fonctions physiologiques, l'altération de ce dernier engendre des répercussions sur l'ensemble de ses fonctions.

#### **3.2 Causes**

Les causes de cette perturbation sont de natures diverses :

##### Alimentation

Le changement de régime alimentaire modifie la composition. Une alimentation déséquilibrée, trop salée, trop sucrée, trop grasse et trop pauvre en fibres peut conduire à un appauvrissement de la biodiversité bactérienne. [12]

##### Vieillesse

La dysbiose liée à l'âge est la conséquence de l'immunosénescence et de l'inflammaging. Le remodelage du système immunitaire modifie le contexte cytokinique au profil de cytokines pro-inflammatoires conduisant à un état inflammatoire de bas grade. Cet état inflammatoire est observé dans les maladies chroniques liées au vieillissement telles que Alzheimer, le diabète de type 2, l'ostéoporose. Le système immunitaire devient également moins tolérant aux

bactéries commensales ce qui crée une dysbiose au profit de bactéries pro-inflammatoires. [8]

### Stress

Nous verrons plus tard que par divers mécanismes, notamment par activation de l'axe corticotrope, un état inflammatoire de bas grade peut être généré par le stress induisant une perturbation au sein de la flore.

### Antibiotique

La prise d'antibiotiques perturbent également la flore intestinale.

## 3.3 Conséquences

La dysbiose peut être associée à diverses pathologies : [1]

- les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)

- les pathologies métaboliques comme l'obésité, le diabète de type 2 (DT2)

- les allergies

- le syndrome de l'intestin irritable

L'altération de la composition microbienne entraîne une modification de la perméabilité intestinale induisant une inflammation de bas grade du fait de la pénétration de molécules immunogènes dans la muqueuse. Le microbiote modifié génère un déséquilibre entre les lymphocytes Th17 et T régulateurs ce qui perturbe également l'homéostasie intestinale.

Ces états inflammatoires et cette baisse de diversité bactérienne sont retrouvés dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) ainsi que dans les pathologies métaboliques.

Nous verrons également l'implication de pathologies liées au stress comme l'anxiété, la dépression, et leur lien avec une inflammation chronique intestinale. L'impact du microbiote dans la communication entre le cerveau et l'intestin qui en résulte sera abordé en troisième partie. [7]

<b>Pathologies</b>	<b>Observations les plus pertinentes et corrélations potentielles</b>
Maladie de Crohn	Diminution de la diversité du microbiote Réduction de <i>F. prausnitzii</i>
Rectocolite hémorragique	Diminution de la diversité du microbiote Réduction de <i>A. muciniphila</i>
Syndrome de l'intestin irritable	Augmentation de <i>Dorea</i> et de <i>Ruminococcus</i>
Infection à <i>Clostridium difficile</i>	Forte diminution de la diversité du microbiote Présence de <i>C. difficile</i>
Cancer colorectal	Variation des <i>Bacteroides</i> Augmentation des <i>Fusobacteria</i>
Allergie / Atopie	Diversité altérée Signatures microbiennes spécifiques
Maladie cœliaque	Composition altérée particulièrement dans l'intestin grêle
Diabète de type 1	Signature microbienne particulière
Diabète de type 2	Signature microbienne particulière
Obésité	Rapport <i>Bacteroidetes/Firmicutes</i> spécifique

[5] Pathologies associées à des dysbioses du microbiote intestinal

#### Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)

Les MICI sont des pathologies digestives organiques regroupant la maladie de Crohn , la rectocolite hémorragique, et la maladie coeliaque. [14]

Elles sont caractérisées par une inflammation chronique ainsi qu'une altération de la muqueuse intestinale avec des lésions visibles par endoscopie. On retrouve ainsi un déséquilibre du système immunitaire et de la flore intestinale avec une augmentation du nombre de bactéries pathogènes.

La famille des enterobacteriaceae dont *Escherichia coli* (retrouvée chez plus de 50% des patients) survit davantage dans un milieu inflammatoire par rapport à d'autres espèces anaérobies. Des espèces bactériennes anti-inflammatoires produisant entre autres du butyrate voient leur nombre diminuer [7]. Ce sont notamment les espèces bactériennes du

phylum Firmicutes comme les Lactobacilles, *Faecalibacterium prausnitzii* ou encore des actinobactéries donc les bifidobactéries.

La réponse pro-inflammatoire est de type Th-17 et les sujets atteints de maladie de Crohn présentent une augmentation de l'apoptose des lymphocytes T reg. [3]

Cette maladie touche davantage les pays industrialisés, et on observe généralement un régime alimentaire industriel à base de graisses animales et de sucre dans les populations concernées.

Une alimentation riche en fruits, légumes, acides gras polyinsaturés jouerait un rôle de prévention dans la maladie de Crohn.

## Maladies métaboliques

### – Microbiote et obésité

On observe une flore déséquilibrée chez les individus obèses, avec la quasi absence d'une espèce bactérienne *Akkermansia muciniphila* impliquée dans le métabolisme des lipides.

Des études chez la souris ont montré que le transfert d'un microbiote d'une souris obèse à une souris axénique (dépourvue de microbiote) conduit à ce que cette dernière développe à son tour un phénotype obèse.

La flore intestinale est importante dans la santé métabolique de l'hôte. [12]

On retrouve chez les individus en surpoids une inflammation de bas grade qui contribue à constituer des réserves énergétiques de graisses dans le corps, par envoi de messages chimiques provenant des bactéries. [6]

### – Diabète de type 2 (DT2)

De ce surpoids chronique peut s'en suivre le développement d'un diabète de type 2 (ou diabète insulino-résistant).

Le microbiote intestinal « pathogène » peut entraîner une résistance à l'insuline et un DT 2 en causant une inflammation chronique de faible niveau. L'inflammation de bas grade fait partie du syndrome métabolique. [6]

### – Microbiote et allergie

Des études ont montré que le microbiote de nouveaux-nés qui vont développer des allergies présente des singularités [15] : une diversité bactérienne diminuée avec moins de lactobacilles, *bifidobacteria* et *bacteroidetes*, et plus d'entérocoques et de *clostridia*. D'autres études ont permis de démontrer que l'exposition aux antibiotiques en pré ou neo natal, qui

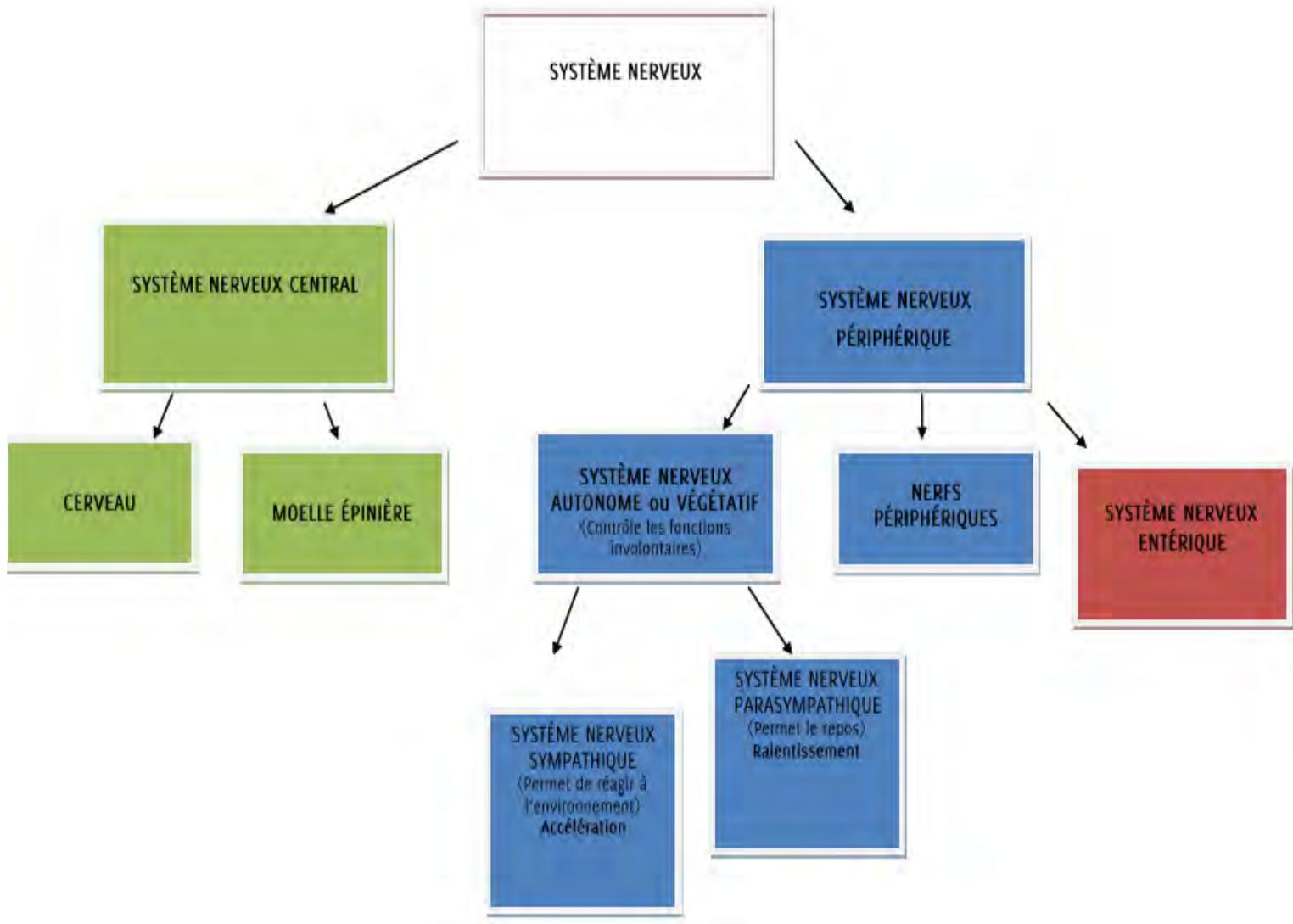
affectent la colonisation bactérienne et sa diversité, augmente le risque de développer un asthme allergique.

Diverses études démontrent la répercussion d'une dysbiose bactérienne dans les processus inflammatoires impliqués dans la réaction allergique. [15]

## **II - Le ventre, notre deuxième cerveau**

L'ensemble du système nerveux se compose du système nerveux central comprenant le cerveau et la moëlle épinière et du système nerveux périphérique(SNP). Le SNP comprend le système nerveux végétatif ou autonome (SNA) lui même divisé en système nerveux sympathique et parasympathique, et le système nerveux somatique. Le SNA fonctionne indépendamment de notre volonté, nous ne le contrôlons pas, à l'inverse du SN somatique qui dépend de notre contrôle.

Un troisième système appartenant au SNP possédant sa propre autonomie mais ayant néanmoins des liens étroits avec le SNA vient s'ajouter : le système nerveux entérique (SNE).



[30] Schéma général du système nerveux

## 1. Sensorimotricité digestive

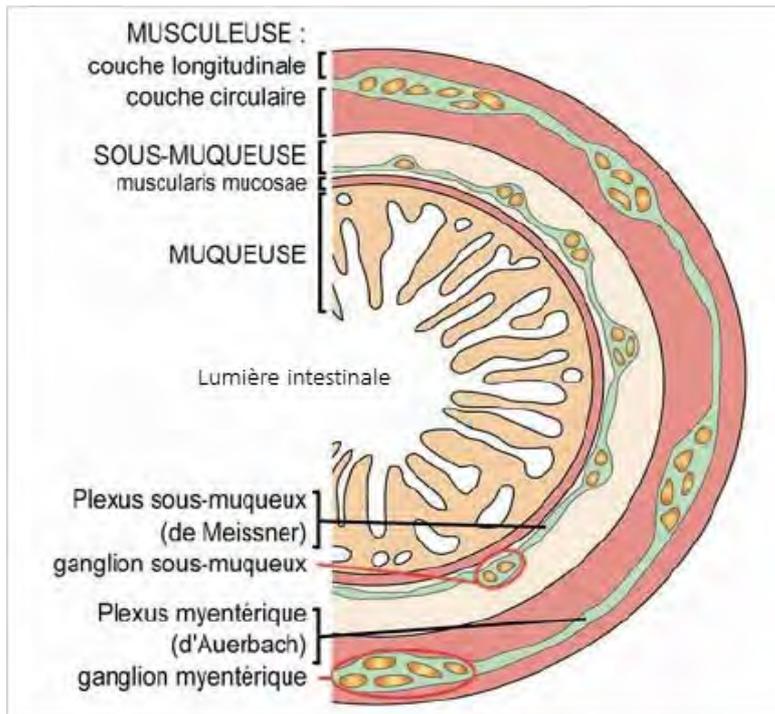
Les muscles lisses entourant les parois digestives sont innervés par le système nerveux végétatif mais également par un système nerveux intrinsèque qui constitue le système nerveux entérique. Le tube digestif communique avec le cerveau grâce à ce système nerveux complexe et sophistiqué.

### 1.1 Système nerveux entérique

Il est constitué de près de 500 millions de neurones localisés dans toute la paroi digestive. Les neurones sont sensitifs et moteurs, on retrouve également des inter-neurones. Les activités pouvant être générées, comme le contrôle des sécrétions et du péristaltisme sont

totallement indépendantes du système nerveux central ce qui en fait un véritable cerveau périphérique.

Le système nerveux entérique se divise en deux plexus : Myentérique (ou plexus d'Auerbach) et sous muqueux (ou plexus de Meissner). Ces plexus sont la résultante de connexions entre des ganglions contenant des corps cellulaires de neurones entériques et de cellules gliales, et des axones de neurones entériques et de fibres nerveuses du système nerveux végétatif. [16]



La paroi digestive comprend quatre tuniques qui sont, de l'intérieur vers l'extérieur : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculature et la séreuse. La muqueuse et la sous-muqueuse sont séparées par la *muscularis mucosae*, fine couche de cellules musculaires lisses, responsable des mouvements de la muqueuse. La musculature est composée d'une couche musculaire longitudinale externe et d'une couche musculaire circulaire interne.

[17] Système nerveux entérique: représentation schématique

Le plexus myentérique est localisé entre les deux couches musculaires et le plexus sous-muqueux est localisé entre la couche musculaire circulaire et la *muscularis mucosae*. Le nombre de plexus diminue du côlon au rectum. [16]

Deux types de neurones sont en contact direct avec les cellules musculaires lisses : des neurones cholinergiques et des neurones non adrénrgiques non cholinergiques (NANC). Les NANC libèrent trois principaux neurotransmetteurs : le monoxyde d'azote (NO), de l'ATP, et le vasoactive intestinal peptide (VIP). Les neurones cholinergiques et les neurones NANC sont les neurones post-ganglionnaires du système nerveux parasympathique. Les neurones intramuraux cholinergiques sont excitateurs pour le côlon et les neurones NANC intramuraux sont inhibiteurs. Il a été montré chez le chat que les neurones intramuraux cholinergiques contrôlent la libération de noradrénaline par le système sympathique. L'acétylcholine libérée

par les neurones intramuraux cholinergiques module la libération de noradrénaline en se fixant sur deux types de récepteurs : des récepteurs muscariniques qui inhibent la libération de noradrénaline et des récepteurs nicotiniques stimulant sa libération. [16]

Les neurones du SNE établissent des contacts étroits avec les cellules interstitielles de Cajal, elles-mêmes couplées électriquement avec les cellules musculaires lisses. Elles jouent un rôle fondamental dans la coordination de la motricité digestive et sont responsables d'une activité autorythmique du côlon. Elles possèdent des récepteurs pour différents neurotransmetteurs du SNE et sont donc impliquées dans la neuro-régulation de la motricité digestive.

Les neurones sensitifs intrinsèques constituent 20% des neurones du système nerveux entérique, localisés dans le plexus myentérique et dans le sous-muqueux. Ils sont capables de contrôler le péristaltisme de manière indépendante du système nerveux végétatif.

Le SNE est lié au SNA par des afférences et efférences sympathiques (issues du ganglions sympathique prévertébral) et parasympathiques (issues du noyau dorsal moteur du vague et du noyau parasympathique sacré). [17]

## **1.2 Aspects anatomiques du système nerveux autonome**

### **1.2.1 Innervation motrice**

#### **1.2.1.1 Orthosympathique**

Les neurones pré-ganglionnaires cholinergiques se situent entre les vertèbres T12 et L2, dont les axones cheminent dans les nerfs splanchniques (lombaires et thoraciques). Ils font synapse dans les ganglions pré-vertébraux (coeliaques, mésentériques supérieurs et inférieurs) avec des neurones post-ganglionnaires noradrénergiques.

Les neurones post-ganglionnaires qui suivent l'artère mésentérique supérieure sont destinés au côlon ascendant et au côlon transverse. Ceux qui longent l'artère mésentérique inférieure innervent la partie terminale du côlon transverse, du côlon descendant, du côlon sigmoïde et la partie proximale du rectum.

Les neurones noradrénergiques innervant la partie distale du rectum et le sphincter anal interne cheminent dans les nerfs hypogastriques. [14, 16]

### 1.2.1.2 Parasympathique

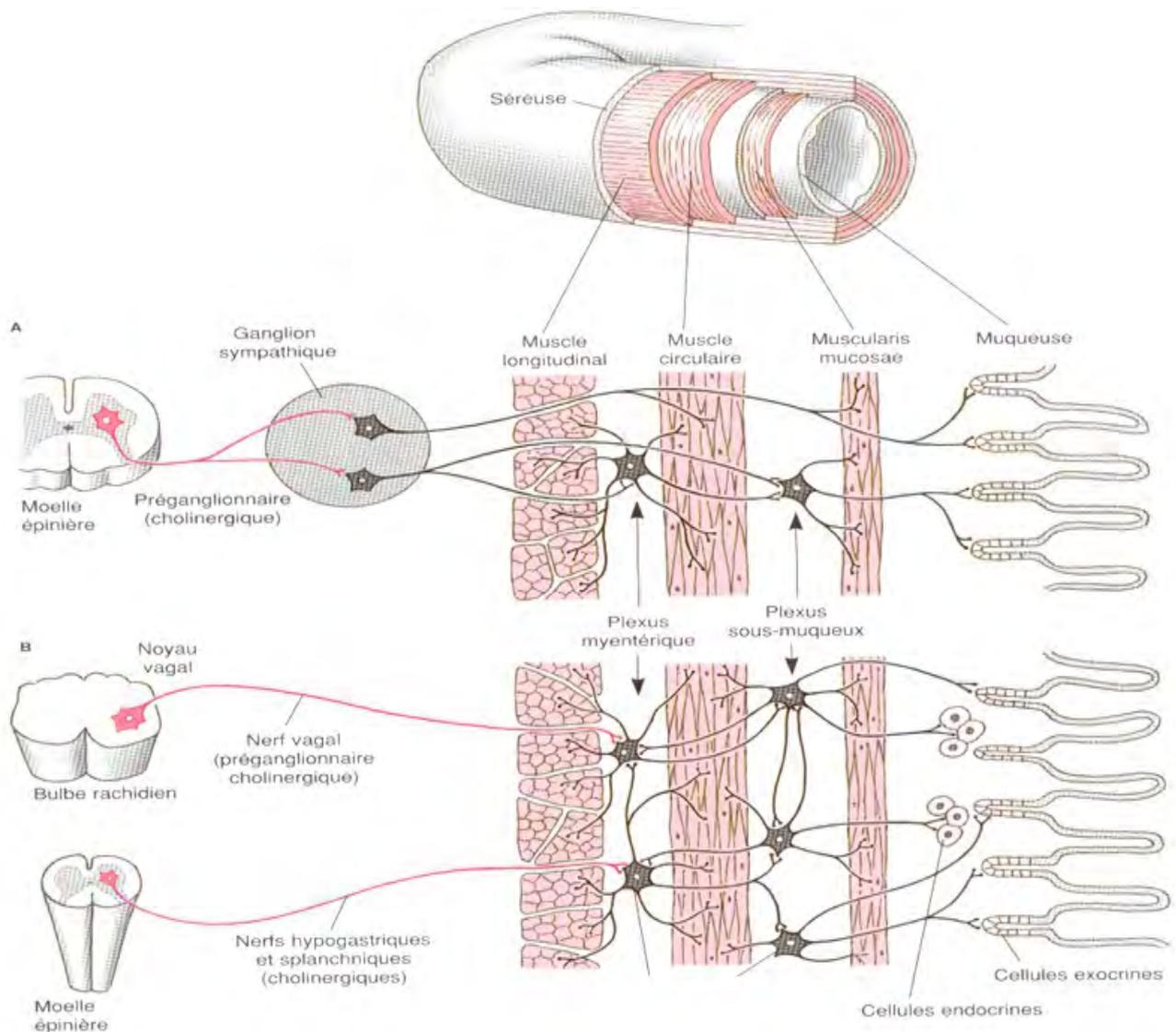
Le système nerveux parasympathique est subdivisé en parasympathique crânien et parasympathique sacré (ou pelvien).

Le système parasympathique crânien :

Les axones des neurones pré-ganglionnaires cholinergiques cheminent dans le nerf vague (X) et les corps cellulaires sont dans le noyau dorsal moteur du bulbe. Les neurones post-ganglionnaires sont entièrement localisés dans la paroi digestive et font partie intégrante du système nerveux entérique qui contient les neurones cholinergiques et les neurones NANC. L'amplitude d'innervation du vague est controversée, pour certains elle innerve tout le tractus digestif jusqu'au côlon ascendant, pour d'autres jusqu'au côlon transverse ou encore le côlon dans son ensemble jusqu'au rectum.

Le système parasympathique sacré :

Les axones des neurones pré-ganglionnaires partent des racines sacrées et cheminent dans les nerfs pelviens. Les neurones post-ganglionnaires sont également des neurones du système nerveux entérique. Ils innervent le côlon descendant, le rectum et le sphincter anal interne. [14, 16]



Le système nerveux autonome et le système nerveux entérique sont intimement liés au sein des différentes couches musculaires du tube digestif.  
 Physiologie des systèmes intégrés, sciences de la vie

### 1.2.2 Innervation sensitive

elle comprend :

- des neurones sensitifs intrinsèques localisés dans le système nerveux entérique.
- des neurones sensitifs véhiculant les informations du TD au SNC, dont les axones cheminent dans les nerfs splanchniques et hypogastriques pour le sympathique et dans les nerfs vague ou pelvien pour le parasympathique.

## 2. Communication cerveau – intestin

### 2.1 Communication bi-directionnelle : afférences et efférences.

Rappels anatomiques des fibres nerveuses

	Fibres efférentes	Fibres afférentes
SN somatique	Fibres motrices activant les muscles squelettiques	Fibres somatiques acheminant l'information de la somesthésie (=sensibilité générale du corps)
SN autonome	Fibres végétatives activant les glandes, les muscles lisses, et le muscle cardiaque (cf nerf vague)	Fibres viscérales acheminant l'information de la viscéroception

Les fibres afférentes reçoivent les stimulus via différents récepteurs sensoriels.

extéroception : récepteurs de la surface du corps (vue/ouïe)

proprioception : posture du corps dans l'espace (oreille interne, muscles, articulations)

Viscéroception : récepteurs sensoriels des viscères : muscles lisses, tube digestif

Le tube digestif, en plus de son innervation intrinsèque, communique avec le cerveau de manière bi-directionnelle via ces afférences et efférences.

Les voies de communication efférentes correspondent à l'innervation motrice et les voies de communication afférentes correspondent à l'innervation sensitive.

80% des fibres du nerf vague sont des fibres afférentes et 20% sont efférentes. Les afférences vagales sont sensibles aux nutriments contenus dans la lumière digestive, elles possèdent des chémorécepteurs, thermorécepteurs, osmorécepteurs et mécanorécepteurs. Le nerf vague a un rôle antinociceptif que nous aborderons par la suite.

Les afférences sympathiques véhiculent essentiellement les voies de la douleur viscérale digestive vers la moelle épinière. [18]

## 2.2 Intégration centrale des fonctions digestives et viscérales

### 2.2.1 Zones corticales concernées

Les signaux en provenance de l'intestin peuvent arriver dans différentes régions du cerveau et ont une capacité à les influencer. Le rôle de ces régions peut schématiquement se résumer comme s'en suit [6] :

Insula → le “moi”

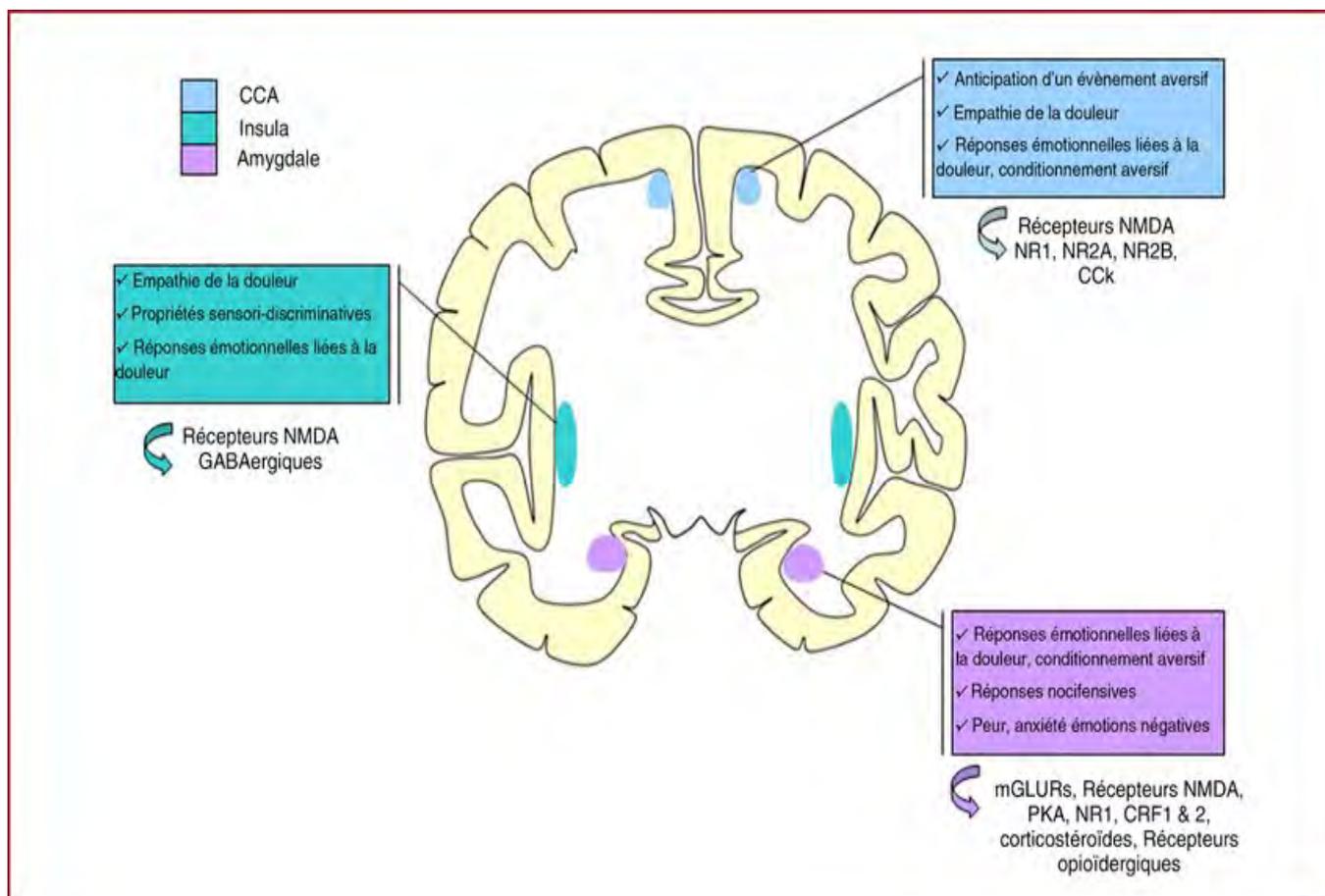
Système limbique → les émotions

Cortex préfrontal → la moralité

Complexe amygdalien → la peur

Hippocampe → la mémoire

Cortex cingulaire antérieur (CCA) → la motivation



Grégoire S. Structures et mécanismes cérébraux impliqués dans les aspects émotionnels et cognitifs de la douleur. Elsevier Masson, août 2010

### 2.2.2 Afférences digestives

L'intégration centrale des afférences digestives sympathiques est réalisée dans la moelle épinière au niveau de la zone thoraco-lombaire sacrée par le biais des nerfs splanchniques et pelviens qui acheminent les informations douloureuses.

La douleur viscérale digestive est ensuite véhiculée par les faisceaux spino-thalamique et spinoréticulaire vers le cortex en passant par le thalamus. Les zones corticales concernées par les afférences provenant de la moelle épinière sont l'insula (zone viscérale digestive spécifique), le cortex préfrontal et le cortex cingulaire antérieur.

Au niveau parasympathique, le nerf vague et le nerf glossopharyngien acheminent les informations de tout le tractus alimentaire vers le noyau du tractus solitaire (NTS). Cette zone se situe au dessus du noyau dorsal moteur du bulbe. Le NTS projette lui même les informations digestives sur des noyaux suprabulbaires tels que l'hypothalamus ou le noyau parabrachial, noyau sensitif important pouvant à son tour projeter l'information sur le système limbique et l'amygdale. [18]

### **2.2.3 Voies cérébrales impliquées dans l'intégration du message nociceptif viscéral**

Le noyau para ventriculaire de l'hypothalamus (NPV) ayant reçu les afférences du NTS peut moduler l'activité du système nerveux sympathique et parasympathique. Ce dernier est riche en CRF (*corticotropin-releasing factor*), neuromédiateur du stress impliqué dans la réponse de l'organisme au stress par l'axe corticotrope (ou axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien).

Les noyaux du système limbique comme l'amygdale envoient des projections sur le NPV et peuvent moduler son activité mais également celle du noyau moteur du nerf vague. Ces noyaux sont aussi riches en CRF et jouent un rôle central dans le traitement des émotions.

Les aires corticales comme le CCA intègrent des informations viscérales et jouent un rôle dans la régulation de l'humeur. [18]

## **2.3 Lien fonction autonome et système nerveux central/émotions**

La finalité de ces noyaux est donc de répondre à l'information périphérique et tout impact direct sur ces noyaux peut moduler le système digestif par l'action contrôlée sur le SNA. Le SNC et les émotions ont donc un impact sur la fonction autonome. C'est le cas des effets du stress dans les troubles digestifs mais aussi des troubles digestifs rencontrés chez des individus ayant des désordres psychiques comme l'anxiété ou la dépression.

Avoir "l'estomac noué", "la peur au ventre", "avoir du mal à digérer une expérience", beaucoup d'expressions traduisent le lien entre le cerveau et le tube digestif.

En réponse à une menace, le cortex préfrontal inhibe normalement l'amygdale, impliquée dans la réaction de peur, afin que notre organisme réagisse de manière appropriée au stress avant de retrouver son état d'équilibre. [18]

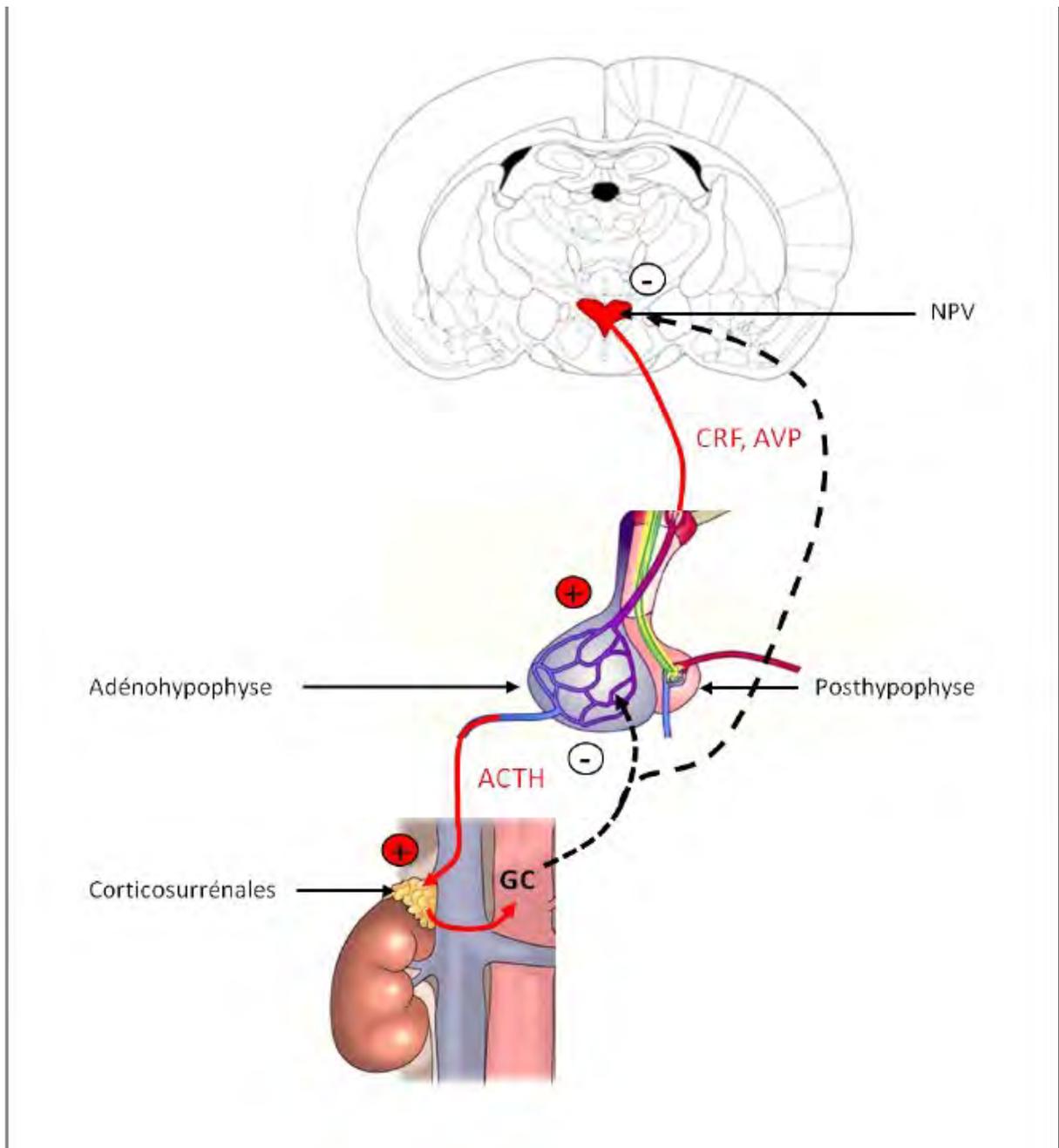
### 2.3.1 Physiologie du stress

Au cours d'une situation de stress, trois systèmes neurohormonaux interviennent.

Le système nerveux autonome entre en jeu en activant le système nerveux sympathique qui va mobiliser les réserves d'énergie du corps et augmenter la fréquence cardiaque ainsi que la pression artérielle. Le parasympathique qui tend à ralentir la fréquence cardiaque, à détendre les muscles squelettiques et diminuer la pression artérielle est globalement inhibé. Toutefois le parasympathique sacré représenté par le nerf sacré est activé, il innerve notamment les muscles de la vessie et la partie terminale du tube digestif.

Le CRF est l'un des principaux neuromédiateurs du stress, impliqué dans la réponse de l'organisme à des situations d'urgence par l'intermédiaire d'un autre système : l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien ou axe corticotrope. Il est libéré entre autres par l'hypothalamus pour aller activer l'hypophyse qui sécrète à son tour une hormone : l'ACTH. Elle passe alors dans la circulation sanguine pour provoquer la libération de cortisol et d'adrénaline au niveau des glandes surrénales. Ces molécules impliquées dans la réponse au stress ont un effet anti-inflammatoire. Les glucocorticoïdes tels que le cortisol permettent de protéger le corps des dangers par une mobilisation de glucose et une activation des fonctions cardio-vasculaires pour mieux préparer le corps à l'activité physique. En surmontant une situation d'urgence, les molécules de stress conduisent à rétablir l'équilibre dans les noyaux riches en CRF (cortex préfrontal, amygdale, hippocampe) en inhibant la libération de ce dernier via un rétrocontrôle négatif.

Enfin une stimulation excessive du sympathique au cours d'un stress conduit à activer un troisième système, le système immunitaire. Les neurones du sympathique innervent les organes lymphoïdes où sont produites les cellules immunitaires, et des cytokines pro-inflammatoires sont rapidement libérées. En conditions de stress pathologique, un état inflammatoire est donc généré. [14]



[24] Organisation de l'axe corticotrope

### 2.3.2 Stress chronique et anomalies des relations neuro-digestives

En cas de stress trop intense, le système parasympathique vagal est inhibé au profit du sympathique et du parasympathique sacré. Le déséquilibre de la balance sympathovagale provoque une inflammation avec des troubles digestifs et une hypersensibilité viscérale.

Le CRF possède deux récepteurs CRF1 et CRF2 appartenant à la famille des récepteurs couplés à une protéine G (RCPG).

CRF1 prédomine au niveau central tandis que CRF2 se trouve en périphérie. [18]

Le stress chronique induit un ralentissement de la vidange gastrique et du transit de l'intestin grêle et augmente la perméabilité intestinale via la fixation du CRF sur le CRF2. Ainsi des substances potentiellement délétères peuvent pénétrer et favoriser toujours plus l'inflammation.

Via l'action sur les CRF1, le stress génère également une accélération du transit colique et une augmentation de la sécrétion colique provoquant des diarrhées. Cette physiopathologie est retrouvée dans le SII.

Le système CRFergique central et périphérique joue un rôle important dans les situations de stress chronique et il est décrit dans les pathologies organiques comme la maladie de Crohn ou les maladies digestives fonctionnelles comme le syndrome de l'intestin irritable (SII). Il existe au sein de ces maladies une anomalie de la balance sympatho-vagale avec une suractivation sympathique et une sous-activation vagale ainsi qu'une surexpression du système immunitaire.

Le stress et le CRF périphérique induisent une dégranulation des mastocytes du côlon. Ces derniers libèrent des médiateurs comme l'histamine, le tryptophane, la prostaglandine E2, ou des facteurs de croissance neuronaux qui vont stimuler les fibres sensibles afférentes par l'activation de canaux ioniques largement exprimés dans le côlon tel que le récepteur N-méthyl-D-aspartate [19]. Ce processus correspondant à la sensibilisation périphérique afférente vise à modifier la plasticité neuronale pour diminuer le seuil de perception à la douleur. Il est retrouvé dans les MICI et le SII.

### **2.3.2.1 Pathologies impliquées dans les relations neuro-digestives**

#### **a) Les MICI**

En condition d'inflammation chronique, on assiste à un phénomène d'adaptation des récepteurs du CRF qui se retrouvent moins exprimés dans l'hypothalamus. [14] L'inflammation n'est donc pas stoppée. Les catécholamines libérées par le sympathique vont moduler l'activité immunitaire en exarçant la réponse lymphocytaire de type Th1 ce qui amplifie la réponse inflammatoire. En outre, le déséquilibre de la balance sympatho-vagale laisse place à une hypersensibilité viscérale.

## b) Le SII

Le SII est une maladie fonctionnelle des intestins qui se caractérise par des douleurs abdominales accompagnées de troubles digestifs. Elle représente 25 à 30% des consultations en gastro-entérologie et affecte considérablement la qualité de vie des patients [10].

L'hypersensibilité viscérale, soit la diminution du seuil de perception à la douleur par le patient, et la modification de la plasticité neuronale retrouvées dans cette pathologie semblent être la conséquence d'un état inflammatoire dans lequel le stress chronique a un rôle prépondérant. Nous verrons par ailleurs l'influence du microbiote intestinal mise en jeu dans la pathologie.

L'hyperexcitabilité spinale nociceptive observée chez les individus SII s'opère à la suite de la sensibilisation périphérique afférente, par la libération de médiateurs dans la moelle épinière incluant des facteurs de croissance neuronaux (BDNF: *brain derived neurotrophic factor*). Des molécules sont impliquées dans l'activation de la microglie comme la substance P ou le glutamate. [19.23] Cette activation de la plasticité neuronale va jusqu'à perturber des aires du cortex cérébral.

### 2.3.2.2 Système CRFergique et domaine psychiatrique

Lorsque ces pathologies intestinales sont en période de rémission, il existe tout de même des troubles de l'humeur, de l'anxiété ou des dépressions. Ces difficultés sur le plan psychiatrique seraient elle-même liées à une intense activité CRFergique dans les régions limbiques du cerveau comme l'amygdale, l'hippocampe et le CCA modulant ainsi leur état. Un état hyper-CFRergique chez des individus est souvent corrélé à des traumatismes survenus tôt dans l'enfance comme la perte d'un être cher, une séparation, des abus émotionnels ou sexuels modifiant alors le système nerveux central et la plasticité neuronale du cerveau. Des études ont montré que ces événements dans l'enfance diminuent l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes par hyperméthylation de leur gènes, ce qui a pour conséquence de réduire le rétrocontrôle négatif de l'axe corticotrope. [19]

Ces modifications et cette hyperactivité CFRergique induite pourraient être une des causes dans le développement de pathologies psychiatriques en plus des pathologies fonctionnelles ou organiques digestives.

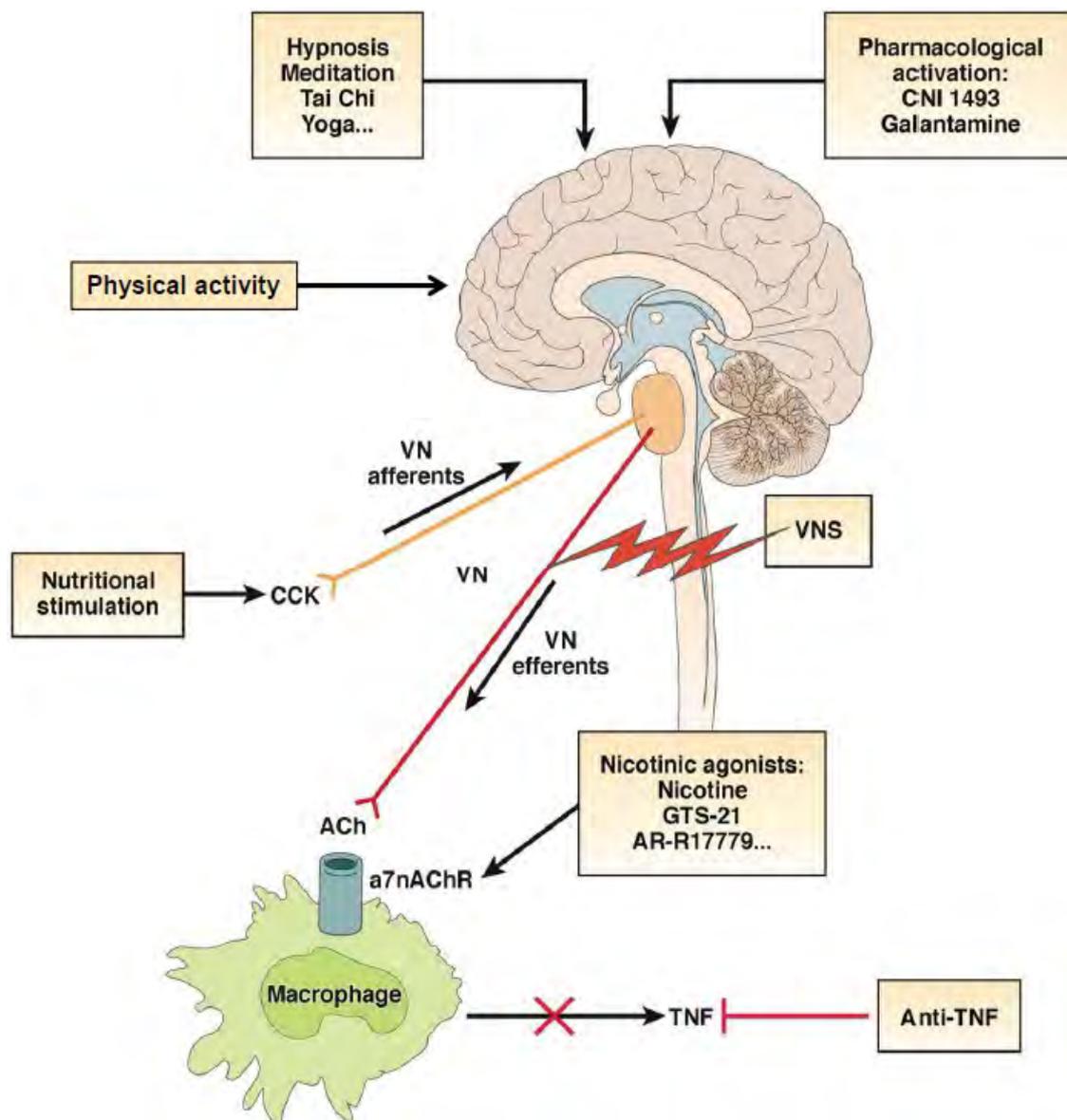
On sait également que des aires corticales peuvent être modifiées. Après avoir comparé deux populations de femmes SII avec ou non une hypersensibilité viscérale, une IRM a révélé une activation de l'insula (impliquée dans la sensation viscérale) et du CCA (attention,

humeur, émotion) plus importante chez les sujets présentant une hypersensibilité viscérale. [10] Ces régions sont donc activées par la douleur viscérale.

### 2.3.3 Effet anti-inflammatoire du nerf vague

Le nerf vague a un double effet anti-inflammatoire. Le premier par ses afférences au cerveau qui vont stimuler l'axe corticotrope, le second par ses efférences périphériques dans l'intestin. Les afférences vagales ont des récepteurs aux cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF $\alpha$ ) qui vont stimuler l'axe corticotrope via leurs projections sur le NTS puis sur le NPV. La libération finale de corticoïdes par ce système CRFergique a un rôle anti-inflammatoire. De plus, au niveau des viscères, le nerf vague sécrète de l'acétylcholine qui va se fixer sur des récepteurs nicotiques de type  $\alpha 7$  à la surface des macrophages. Cette fixation permet de réduire la libération des TNF $\alpha$ , très inflammatoires, par les macrophages. Cet effet anti-inflammatoire du nerf vague est par ailleurs mimé par la neurostimulation vagale (NSV) ou par des agonistes spécifiques  $\alpha 7$  nicotiques.

La NSV est approuvée par la FDA (*Food and drug administration*) pour traiter l'épilepsie ainsi que la dépression en dernière intention. Les fibres vagales afférentes sont stimulées à haute fréquence de 20-30Hz. Concernant les fibres efférentes, elles pourraient être stimulées à basse fréquence (5 Hz) pour traiter les pathologies digestives inflammatoires comme les MICI. L'expérimentation a en effet été faite avec succès chez l'animal pour traiter les inflammations périphériques digestives.[20]



[36] schéma général de la NSV et des effets anti-inflammatoires du nerf vague

### III - Axe microbiote – intestin – cerveau

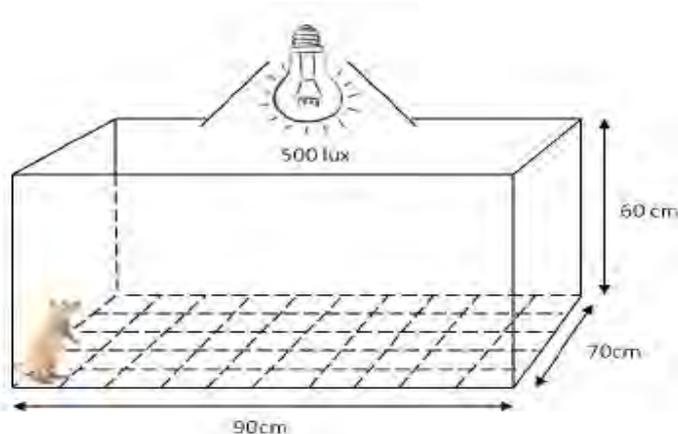
Comment le microbiote participe t-il au dialogue intestin – cerveau ?

#### 1. Expériences sur modèle animal [21]

Afin de mettre en évidence l'influence du microbiote sur la réponse au stress, des études ont été menées sur différentes lignées de souris axéniques (dépourvues de microbiote) et conventionnelles à l'aide de plusieurs tests comportementaux.

Dénomination du test	Principe du test
<b>Test clair et obscur</b>	«L'animal est placé dans le compartiment sombre d'une boîte. Ce compartiment communique avec un compartiment illuminé. Plus l'animal se rend dans le compartiment illuminé, moins il est considéré comme anxieux. Durée du test : 10 min
<b>Test de l'« open-field »</b>	«L'animal est placé dans un coin d'une enceinte rectangulaire, ouverte, fortement éclairée au centre. Dans son activité exploratoire de l'enceinte, plus l'animal passe par le centre, moins il est considéré comme anxieux. Durée du test : 6 min
<b>Test du labyrinthe en croix surélevé</b>	«L'animal est placé au centre d'une croix grecque comprenant 2 branches sombres protégées par des parois (bras fermés), et 2 branches éclairées, sans parois (bras ouverts). Le tout est placé à 70 cm du sol, accroissant le caractère anxiogène des bras ouverts. Dans son activité exploratoire du labyrinthe, plus l'animal se rend dans les bras ouverts, moins il est considéré comme anxieux. Durée du test : 5 min
<b>Test de « step-down »</b>	«L'animal est placé sur une plateforme située 5 cm au-dessus du sol. Le temps mis pour décider de descendre de la plateforme est mesuré. Plus ce temps, appelé temps de latence, est long, plus l'animal est considéré comme anxieux. Durée du test : 5 min

[21] Les différents test permettant d'évaluer les niveaux d'anxiété des souris.



[24] Test de l'open field

## 1.1 Expériences sur souris axéniques

Les animaux axéniques sont des modèles précieux pour démontrer le rôle du microbiote dans la physiologie de l'organisme.

Des études ont montré que l'absence de microbiote intestinal accroît la réactivité de l'axe corticotrope :

Des souris axéniques soumises à un stress d'immobilisation ont des taux plasmatiques de corticostérone deux fois supérieurs à ceux des souris conventionnelles. L'axe corticotrope est perturbé à plusieurs niveaux de régulation : le gène codant le CRF est surexprimé dans l'hypothalamus, et le gène codant pour le récepteur aux glucocorticoïdes est sous-exprimé dans l'hippocampe, donc le rétrocontrôle négatif de l'axe est inhibé.

L'établissement du microbiote chez la souris se fait à la naissance et participe à la maturation des aires cérébrales : si on instaure une colonisation microbienne à l'adolescence, l'hyperactivité de l'axe corticotrope est corrigée, mais pas à l'âge adulte.

Le microbiote a des effets régulateurs sur la réponse émotionnelle au stress. A l'inverse de ce qui est observé pour l'axe corticotrope, la recolonisation des souris axéniques à l'âge adulte leur permet de retrouver une réponse émotionnelle identique à celle des souris conventionnelles.

Le microbiote diminue l'intensité de la réponse au stress chez les lignées sensibles au stress (lignée BALB/c)

Il augmente l'intensité de la réponse chez les lignées peu sensibles au stress (lignée Swiss)

## 1.2 Expérience sur souris conventionnelles

Les résultats de travaux utilisant des modèles de souris conventionnelles à microbiote intestinal perturbé sont plus facilement transposables.

Des manipulations du microbiote par des traitements antibiotiques ou probiotiques modifient la réactivité de l'axe CRFergique et du comportement anxieux.

Un traitement oral par antibiotiques non absorbables (néomycine, bacitracine) pendant quatre semaines atténue le comportement anxieux des souris de la lignée BALB/c sensibles au stress, soumises au test d'anxiété clair et obscur et de step-down. La modification du comportement est liée à la perturbation du microbiote car le

phénotype anxieux propre à la lignée est rétabli après arrêt du traitement. Le même traitement appliqué à des souris axéniques n'a pas d'impact sur leur niveau d'anxiété. La consommation de probiotique *Lactobacillus rhamnosus* pendant un mois diminue l'anxiété et la concentration de corticostérone plasmatique.

Le potentiel anxiolytique des probiotiques a également été confirmé chez le rat avec des combinaisons de *Lactobacillus helveticus* et *Bifidobacterium longum*, atténuant respectivement la réponse CRFergique et la réponse émotionnelle à un stress aigu.

Une vagotomie sous-diaphragmatique (section du nerf vague) annule l'effet anxiolytique des probiotiques *Bifidobacterium longum* et *Lactobacillus rhamnosus*. Le nerf vague est donc directement impliqué dans la communication entre le cerveau et les bactéries intestinales. [21]

Ces expériences sur les rongeurs démontrent l'influence du microbiote dans la réponse émotionnelle au stress avec un impact sur la réponse CRFergique. Il constitue un élément actif dans le dialogue intestin-cerveau et des déséquilibres de ce dernier pourraient contribuer à la physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable et des troubles du comportement comme l'anxiété ou la dépression.

## 2. Le syndrome de l'intestin irritable

### 2.1 Définition – tableau clinique

Le syndrome de l'intestin irritable fait partie des maladies digestives fonctionnelles fréquentes dans les pays industrialisés ayant des origines multifactorielles [10]. Elle est dite fonctionnelle car on ne retrouve pas de causes organiques à l'origine des troubles ni de lésions visibles sous imagerie médicale. Cette maladie permet d'illustrer le dialogue du microbiote avec le cerveau en réponse au stress.

Elle se traduit par une hypersensibilité viscérale et une perturbation de la motricité digestive associée à des troubles digestifs (diarrhée, constipation ou les deux) qui impactent largement la qualité de vie des patients atteints. La diminution du seuil de perception à la douleur s'explique par une anomalie de la balance sympatho-vagale avec une dominance sympathique en condition de stress et un système parasympathique inhibé notamment par une dysfonction vagale. [22] On observe au cours de cette pathologie une altération de la composition et de l'activité métabolique du microbiote intestinal, une activation de l'immunité avec une inflammation chronique de bas grade, une augmentation de la perméabilité intestinale et un axe microbiote-intestin-cerveau perturbé. [3]

Nous allons voir à travers cette pathologie par quels mécanismes le microbiote est amené à communiquer avec le cerveau et en quoi le stress joue un rôle prépondérant dans les désordres de l'axe microbiote-intestin-cerveau.

## 2.2 Causes

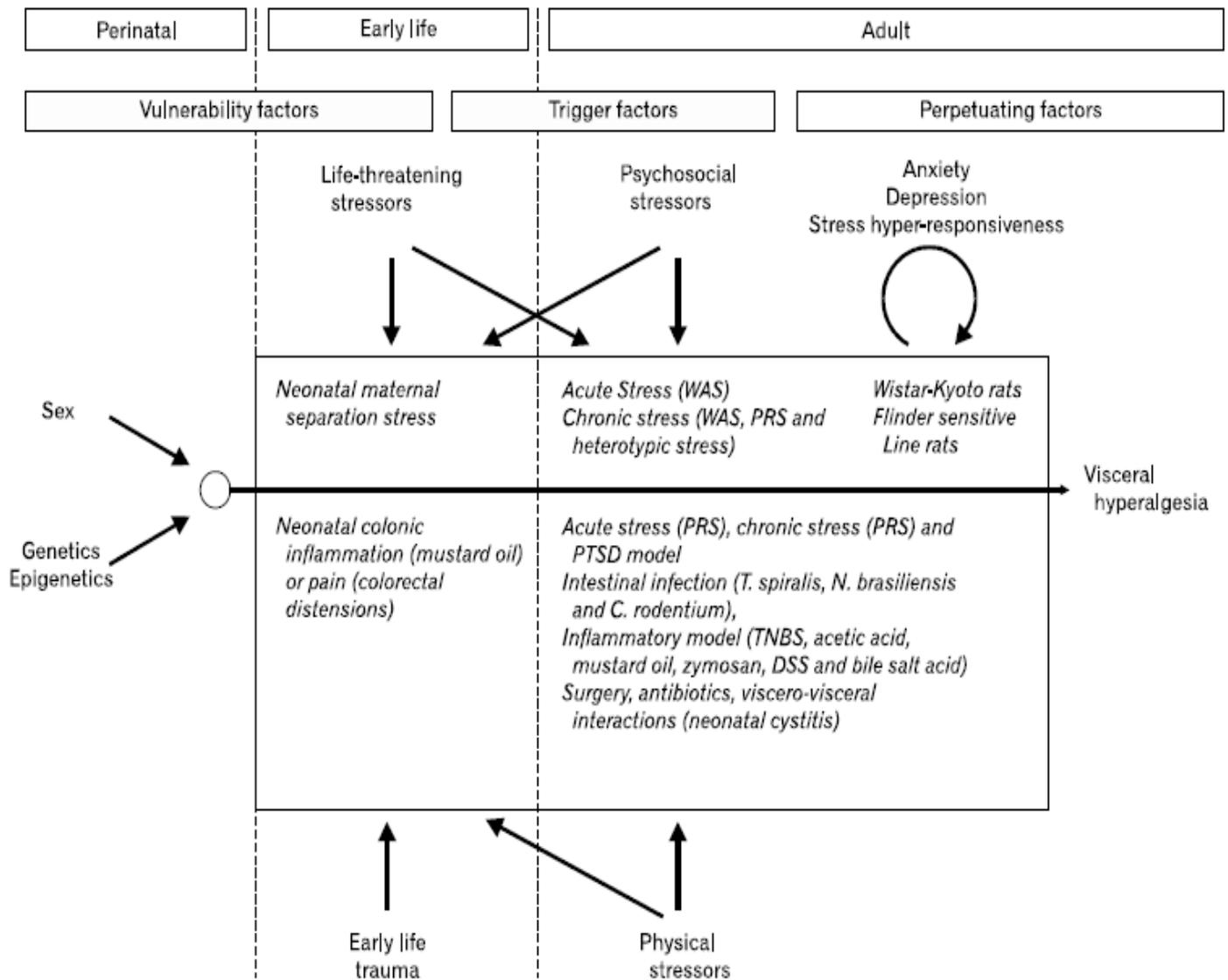
Les causes de cette pathologie sont multifactorielles et ont pour point commun d'aboutir à une dysbiose intestinale et une hypersensibilité viscérale.

Le premier facteur incriminé est le stress responsable de la suractivation de l'axe corticotrope et d'un déséquilibre de la balance sympatho-vagale comme vu précédemment. Mais on retrouve aussi des étiologies directement corrélées à une dysbiose telles qu'une infection intestinale de type gastro-entérite aiguë (SII post-infectieux), une rémission de pathologie inflammatoire intestinale (SII post-inflammatoire), la prise répétée d'antibiotiques ou autre médicaments, ou bien un changement de régime alimentaire affectant la biodiversité bactérienne.

Des modèles de stress expérimentaux ont été élaborés à l'aide de rongeurs afin de mettre en évidence la relation entre stress et douleur viscérale. [19]

Des facteurs de stress ont été regroupés sous deux catégories : ceux relatant du psychologique ou neurologique (extérieurs) et ceux relatant du physique ou systémique (intérieurs)

- Facteurs de stress extérieurs :
  - Facteurs de stress psycho-sociaux (*psychosocial stressors*)
  - Facteurs de stress menaçant la survie (*life-threatening stressors*)
- Facteurs de stress intérieurs :
  - Facteurs de stress physiques (*physical stressors*) : SII post-infectieux , SII post-inflammatoire, antibiotiques
  - Traumatismes dans l'enfance (*early life trauma*): inflammation colique néonatale



[19] modèles de stress expérimentaux ciblant différentes périodes de la vie des rongeurs afin d'évaluer l'impact des facteurs de stress sur la sensibilité viscérale, selon qu'ils soient des éléments de vulnérabilité, des éléments déclencheurs ou des éléments aggravants

Période périnatale : facteurs génétiques et épigénétiques

Il est de plus en plus rapporté dans la littérature une association entre polymorphisme génétique fonctionnel et SII notamment concernant les gènes du transporteur de la sérotonine (SII avec diarrhées) et les gènes des récepteurs adrénergiques (SII avec constipation).

Il existe un sex ratio de 2:1 pour le SII suggérant un lien entre oestrogènes et mécanismes sérotoninergiques dans la modulation de l'hypersensibilité viscérale liée au stress.

## Enfance : Vulnérabilité et éléments déclencheurs

Des traumatismes survenus dans la petite enfance (perte d'un être cher, manque d'attention, abus émotionnels, physiques ou sexuels) améliorent la vulnérabilité des individus à développer des désordres affectifs à l'âge adulte et des réponses altérées de douleurs viscérales, ce qui induit un plus haut risque de développer un SII.

De plus, des blessures ou irritations du côlon pendant l'enfance augmentent aussi le risque de développer un SII à l'âge adulte.

Un modèle expérimental couramment utilisé pour mimer le stress dans l'enfance est la séparation maternelle chez les rongeurs : les jeunes rats sont séparés de leurs mères entre 2 et 3 heures par jour durant les deux premières semaines de vie. A l'âge adulte, ces mêmes rats présentent une hypersensibilité viscérale sous condition basale, qui est exacerbée par le WAS test (*Water avoidance stress*). [19]



Water Avoidance Stress

[34]

La séparation maternelle induit également une baisse significative de lactobacilles fécaux sur trois jours de séparation. Le stress prénatal a également montré une altération du microbiome chez une variété de singes en réduisant le nombre de *Bifidobacteria* et *Lactobacilli*. [23]

D'une manière générale, le stress durant l'enfance affecte le microbiome sur du long terme, comme a pu le montrer l'analyse de la sous-unité 16S d'ARNr chez des rats adultes ayant subi une séparation maternelle. Cette analyse révélait une altération significative du microbiome fécal comparé à d'autres individus n'ayant pas subi cette séparation. [23]

## Stress à l'âge adulte: éléments déclencheurs

Des facteurs de stress psychosociaux (stress aigu ou chronique) expérimentés par le WAS test ou le PRS test (*partial restraint test* : consiste à attacher les pattes arrières des rats pour empêcher leurs mouvements) déclenchent une hypersensibilité viscérale chez le rat et la souris.

Des expériences traumatiques (*life-threatening stressors*) telles qu'une guerre, un désastre environnemental ou un accident grave à l'âge adulte peuvent mener à des stress post-traumatiques (*PTSD: post traumatic stress disorders*). Ces événements sont mimés chez le rat par confrontation avec des prédateurs ou animaux agressifs, ce qui leur vaut une sensibilisation généralisée du comportement en exacerbant la peur. [19]



Restraint Stress

[34] Partial restraint test

Facteurs de stress intérieurs: IBS post-infectieux, post-inflammatoire ou antibiotiques

10% des patients SII voient leurs symptômes être la conséquence d'une infection intestinale, dominée préférentiellement par des infections bactériennes à *Campylobacter jejuni*, *Shigella*, *Salmonella* ou *Escherichia Coli*.

Le SII post-inflammatoire dans le cadre de rémission chez des patients atteints de rectocolite est mimé par l'injection d'agents chimiques irritants (acide acétique, huile de moutarde) dans les côlons des rongeurs. 24% des rongeurs développent une hyperalgésie viscérale 16 semaines après l'induction de l'inflammation, alors que l'on n'observe pas d'inflammation de la muqueuse colique des rats au microscope. La sévérité de l'inflammation détermine la possibilité de développer une hypersensibilité post-inflammatoire.

Pour les antibiotiques comme vu précédemment, ces derniers perturbent la microflore commensale des rongeurs qui devient la cause d'une hypersensibilité viscérale. [19]

Pour résumer le processus étiologique du SII, dans le sens des afférences, le SNC influence la douleur et l'accélération du transit colique via le stress qui est lui même responsable de l'apparition et l'évolution d'un SII.

Dans le sens des efférences, le stress induit une augmentation de la perméabilité intestinale, permettant aux bactéries et leurs antigènes de franchir la barrière. Elles activent alors la réponse immune et les sécrétions neuro-endocrines, qui vont en retour altérer la composition du microbiote, menant à amplifier la réponse de l'axe corticotrope via un retour d'information au SNC.[10,33]

## 2.3 Processus physiopathologique et voies de communication

Nous partons du principe qu'un stress (qu'il soit aigu, répété, survenue tôt dans l'enfance ou à l'âge adulte) est à l'origine d'un SII et aboutit à une dysbiose intestinale.

Comme vu précédemment, le stress pathologique va activer le SN sympathique et le SI avec libération de molécules inflammatoires dans le côlon. L'anomalie de la balance sympatho-vagale inhibe le parasympathique et conduit à une hypersensibilité viscérale périphérique qui va à son tour réveiller d'autres zones cérébrales pouvant affecter l'humeur ou le comportement. L'axe corticotrope est quand à lui suractivé et par le biais de ses récepteurs va induire un ralentissement de la vidange gastrique et une augmentation de la perméabilité intestinale. La réponse immunitaire inflammatoire générée altère la composition du microbiote.

La perturbation de la biodiversité microbienne va occasionner des effets négatifs sur son hôte. On observe une diminution du nombre de bactéries symbiotiques au profit d'opportunistes comme les entérobactéries ou les clostridies et une moindre diversité des populations. [3] La perméabilité intestinale modifiée conduit à une augmentation de perfusion de certaines endotoxines et composés délétères (LPS, flagelline). Des espèces bactériennes appartenant au genre *Clostridium* produisent des composés phénoliques, indoliques, de l'ammoniaque ou des AGCC comme le propionate qui participent au processus "d'auto-intoxication intestinale" [7]

Ces facteurs bactériens délétères et cette inflammation intestinale vont aller perturber des zones du cerveau et affecter le comportement des individus.

Ils communiquent avec le cerveau par différentes voies: [21]

### Voie sanguine

Voie possible uniquement pour les molécules libérées dans la lumière intestinale. Elles sont absorbées par les entérocytes ou utilisent les voies paracellulaires et sont excrétées dans la circulation sanguine pour aller franchir la barrière hématoencéphalique et modifier le fonctionnement du SNC.

### Voie nerveuse

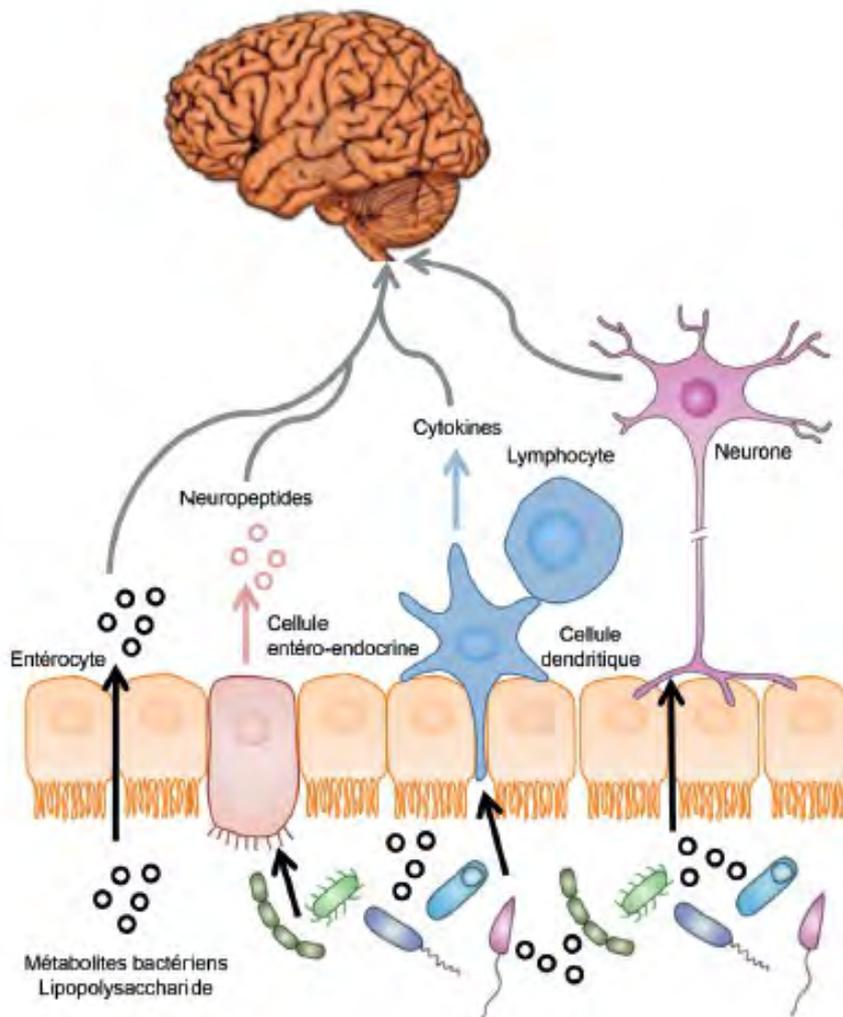
Les neurones du SNE et du SN parasympathique (nerf vague) sont stimulés par les signaux bactériens et vont intégrer les messages viscéraux dans les voies cérébrales que nous avons vu précédemment.

### Voie immune

Les cellules immunitaires sont stimulées par l'augmentation de la perméabilité intestinale et par la présence de facteurs bactériens délétères (ammoniaque, phénol, indole, sulfure) [7] . L'équilibre cytokinique va être modifié pour augmenter le nombre de cytokines pro-inflammatoires qui vont affecter le cerveau par la circulation systémique, ou bien par le contact avec le SNE ou les cellules endocrines intestinales.

### Voie endocrine

Les cellules endocrines du tube digestif sont stimulées par certaines molécules du système immunitaire et libèrent en réponse des neuropeptides pouvant agir localement sur les afférences du SNE ou gagner le SNC par la voie systémique. Parmi elles, les cellules entérochromaffines sécrètent de la sérotonine (5-HT) pouvant également moduler l'inflammation intestinale, et les cellules entéro-endocrines produisent de nombreux neuropeptides bioactifs (*glucagon-like peptide* GLP, peptide pancréatique PYY, cholécystokinine CCK...) [25]



[21] Les différentes voies de communication de l'axe cerveau-intestin

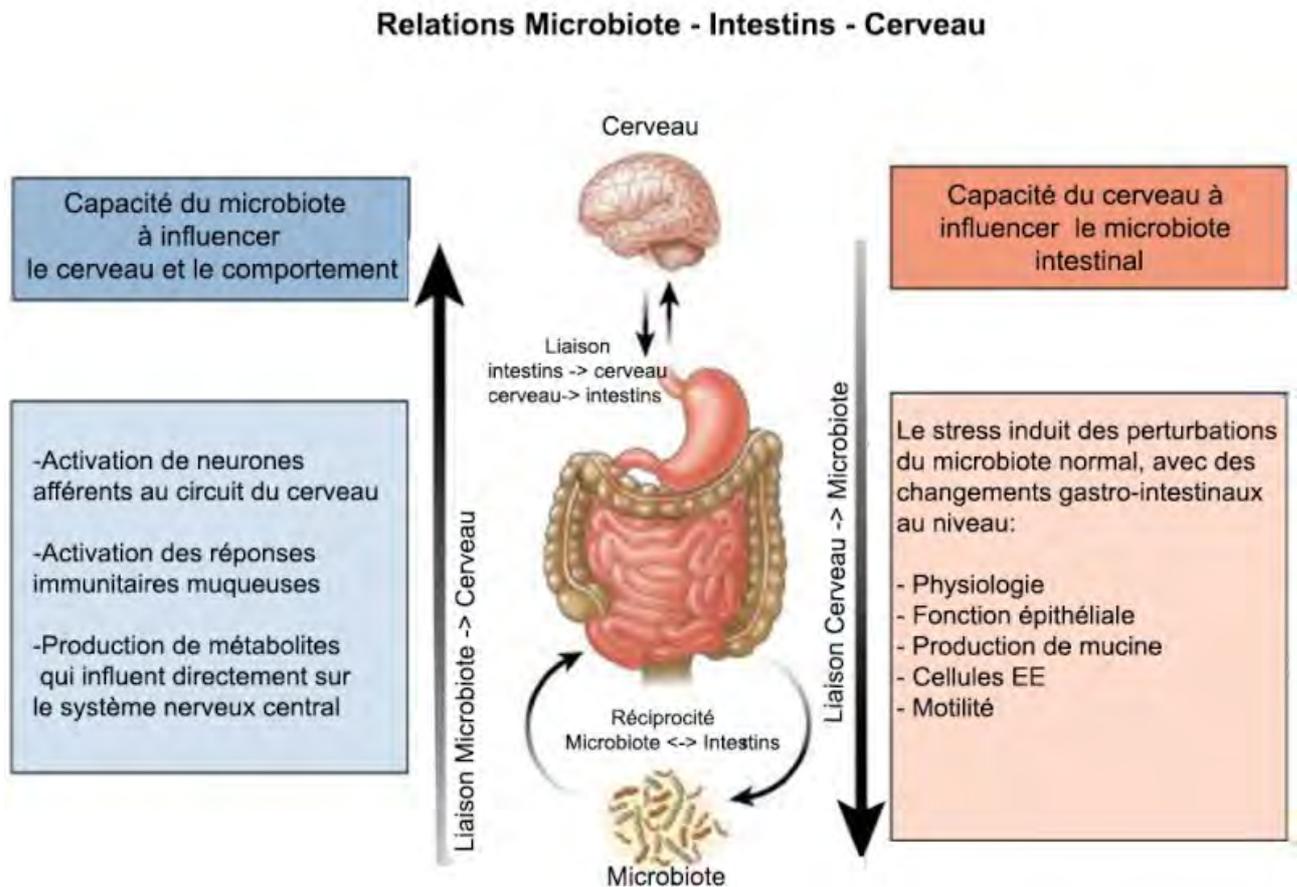
Le SII illustre bien l'impact du microbiote sur le cerveau en étudiant la réponse de l'organisme au stress. La dysbiose ainsi générée dans le SII affecte donc le cerveau. Nous avons vu qu'un excès de signalisation CRFergique dans le cerveau était susceptible de modifier certaines aires cérébrales, comme l'insula, l'amygdale et le CCA c'est à dire les zones appartenant au système cortico-limbique.

Par ailleurs, nous avons vu que l'activation de ces régions du cerveau est plus importante chez des individus SII présentant une hypersensibilité viscérale [10] Globalement tout le circuit cortico-limbique voit son activité être modifiée lors d'un SII douloureux ce qui explique l'apparition de troubles de l'humeur, du comportement, de la mémoire et des troubles cognitifs à long terme.

Ainsi, une comorbidité entre pathologies gastro-intestinales et pathologies affectant le SNC est largement rapportée.

Il existe notamment une forte corrélation entre le SII et les troubles psychiatriques. [19] 54 à 94% des patients SII rencontrent au moins un désordre psychiatrique tels que des troubles de l'humeur ou de l'anxiété.

Les individus SII présentent également plus de troubles cognitifs notamment concernant la mémoire de rappel [7].



[37]

### 3. Corrélation dysbiose – pathologies affectant le SNC

Le point de départ des troubles du SNC liés à une dysbiose du microbiote constitue une hypothèse de plus en plus convaincante. [21]

#### 3.1 Champ d'action du microbiote sur le cerveau

Nous allons étudier l'implication du microbiote sur les pathologies affectant le SNC par le biais de trois critères: la différence de composition microbienne chez les patients comparativement aux individus sains, l'approche métabolomique et l'efficacité de traitements probiotiques visant à modifier la flore intestinale sur ces pathologies. [24]

### 3.1.1 Microbiote et neurotransmetteurs

Les bactéries intestinales synthétisent des neurotransmetteurs identiques à ceux de l'hôte, capables d'influencer le cerveau par les différentes voies vu précédemment.

Neurotransmetteur	Genre microbien producteur	Effets physiologiques
GABA	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i>	Anxiolytique Myorelaxant
Noradrénaline	<i>Escherichia</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Saccharomyces</i>	Multiplés
Sérotonine/Tryptamine	<i>Candida</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Enterococcus</i>	Régulation de la voie vagale Péristaltisme
Dopamine	<i>Bacillus</i> , <i>Serratia</i>	Multiplés
Acétylcholine	<i>Lactobacillus</i>	Multiplés
Glutamate	<i>Corynebacterium glutamycum</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>lactococcus lactis</i>	Multiplés
Histamine	<i>Lactobacillus</i> , <i>Enterococcus</i>	Hypotension, allergies
Mélatonine	<i>Bifidobacterium</i>	Relaxation des muscles lisses

Les neuromédiateurs produits par les micro-organismes [7,24,25]

### 3.1.2 Approche métabolomique

En plus de produire des neurotransmetteurs, les bactéries du microbiote synthétisent des métabolites issus de la fermentation. Une diversité microbienne affectée peut concourir à une accumulation de ces métabolites potentiellement toxiques pour le fonctionnement cérébral. [24]

#### Exemple des amines bactériennes

Les amines bactériennes telles que l'histamine, la tyramine, la putrescine ou la cadavérine sont retrouvées dans les pathologies du SNC comme la maladie de Parkinson, l'épilepsie et la dépression. Une étude menée chez des patients souffrant d'hyper-agressivité a montré des concentrations fécales de ces amines maximales le jour de la crise. On observe également des concentrations augmentées en tyramine chez des patients schizophrènes pendant des crises d'hyperhostilité. [24]

## 3.2 Pathologies psychiatriques

Les patients SII ayant subi des expériences traumatisantes ont un plus haut risque de développer des désordres psychiatriques, par rapport aux patients SII sans traumatismes. [19] Au niveau cérébral, l'insula et le CCA sont marqués par une forte activité neuronale et les patients présentent une dysfonction autonome avec inhibition du parasympathique et suractivation du sympathique. Ces changements sont observés aussi bien dans les désordres psychiatriques que dans le SII. Souffrir d'irritabilité de l'intestin engendre donc des dysfonctionnements dans certaines zones émotionnelles du cerveau.

### 3.2.1 Les troubles anxieux [24]

Définition:

"L'inquiétude chronique, l'attaque d'angoisse, les équivalents physiques, les peurs illégitimes et sélectives que l'on appelle phobies, et les obsessions" (Freud, 1985)

Les troubles anxieux font partie des désordres psychiatriques les plus fréquemment rencontrés dans la population européenne (14%). La prévalence est plus élevée chez les femmes que chez les hommes à tous les stades de la vie. L'étiologie de ce trouble dépend de facteurs génétiques et environnementaux. Des traumatismes survenus tôt dans l'enfance sont un facteur de risque de développement d'anxiété généralisée ou de trouble panique à l'âge adulte.

Classification des troubles anxieux (DSM-IV, American Psychiatric Association)

- Attaque de Panique
- Agoraphobie
- Trouble panique avec/sans agoraphobie
- Anxiété généralisée
- Phobie sociale
- Trouble obsessionnel compulsif
- Etat de stress post-traumatique
- Etat de stress aigu
- Trouble anxieux induit par une substance
- Trouble anxieux non spécifié

Les mécanismes neurobiologiques impliqués dans l'étiologie des troubles anxieux sont divers et le microbiote peut moduler ces systèmes:

#### Diminution du tonus GABAergique

Ce qui explique l'efficacité des benzodiazépines, agonistes des récepteurs au GABA, dans le traitement des troubles anxieux

#### Hyperactivation de l'axe corticotrope

Retrouvé également dans l'étiologie du SII.

#### Systèmes monoaminergiques perturbés

Les taux plasmatiques et céphalorachidiens des monoamines (noradrénaline, dopamine, sérotonine) et leurs métabolites sont diminués chez les individus souffrant de troubles anxieux

#### Rôle des neuropeptides

Les neuropeptides sont co-localisés dans les terminaisons synaptiques avec des neuromédiateurs, leurs actions sont étroitement liées.

La cholécystokinine (CCK) et la substance P (neurokinine) ont des propriétés anxiogènes.

Le neuropeptide Y (NPY) possède lui des propriétés anxiolytiques.

#### Différence de composition microbienne

Une des preuves que la composition du microbiote peut influencer sur le comportement est illustrée par l'expérience de Bercik et Stephen Collins menée sur des souris de deux lignées différentes. Les souris de la lignée BALB/c sont plus craintives et prudentes que celles de la lignée NIH-SWISS qui sont plus téméraires et curieuses. L'inversion des microbiotes entre ces deux lignées inverse également leurs comportements. L'anxiété des souris BALB/c est atténuée [6,24]

Des espèces bactériennes pathogènes comme *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter rodentium* et *Trichuris muris* augmentent le comportement de type anxieux chez l'animal.

Une infection par *Campylobacter jejuni* ou *Citrobacter rodentium* fait apparaître un comportement anxieux exacerbé chez la souris. En mesurant l'activation neuronale par le marqueur c-Fos quelques heures après l'infection, on constate une activation des noyaux cérébraux du nerf vague ainsi que d'autres régions cérébrales impliquées dans le comportement d'anxiété. [24]

Par ailleurs, il existe une forte comorbidité des troubles anxieux avec les troubles de l'humeur notamment les troubles dépressifs.

### 3.2.2 Les troubles dépressifs

Les états dépressifs sont classés dans le chapitre des troubles de l'humeur . [26] C'est une pathologie fréquente avec une prévalence de 5% dans la population générale, qui touche deux fois plus les femmes que les hommes.

On retrouve parmi les troubles de l'humeur selon la DSM-IV-TR (association américaine de psychiatrie) les troubles unipolaires ou troubles dépressifs, les troubles bipolaires, ou les autres troubles de l'humeur non classés dans les deux premiers troubles.

Le diagnostic [26] des troubles dépressifs est établi par la présence d'un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs. Cet épisode comprend depuis au moins deux semaines:

- un changement par rapport au fonctionnement antérieur
- une altération du fonctionnement social
- une absence de cause telle que la prise de substances, un deuil ou une affection médicale

Il comporte au moins l'un des deux symptômes suivant:

- une humeur dépressive
- une anhédonie, c'est à dire une diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir

Ainsi qu'au moins quatre critères parmi les suivants:

- perte ou gain de poids significatif
- trouble du sommeil (insomnie ou hypersomnie)
- agitation ou ralentissement psychomoteur
- fatigue ou perte d'énergie
- idées noires: pensée récurrente de mort
- diminution de l'estime de soi
- trouble de la concentration

Les mécanismes neurobiologiques impliqués sont similaires à ceux des troubles anxieux: [24]

### Hyperactivation de l'axe corticotrope

Le rétrocontrôle négatif de cet axe par les glucocorticoïdes est perturbé. Chez les patients dépressifs on observe un taux élevé de cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6) qui peuvent activer directement l'axe corticotrope et engendrer un phénomène de résistance au glucocorticoïdes.

### Systèmes monoaminergiques perturbés

Une forte activité MAO-A (enzymes de dégradation des monoamines) est mesurée dans les régions cérébrales de patients dépressifs. De plus, les systèmes de recapture des monoamines sont perturbés d'où une efficacité de certains traitements anti-dépresseurs inhibant la recapture.

### Rôle des neuropeptides

Chez les patients dépressifs, le taux sérique de substance P est anormalement élevé, et le taux de NPY (neuropeptide anxiolytique) est anormalement bas dans le LCR.

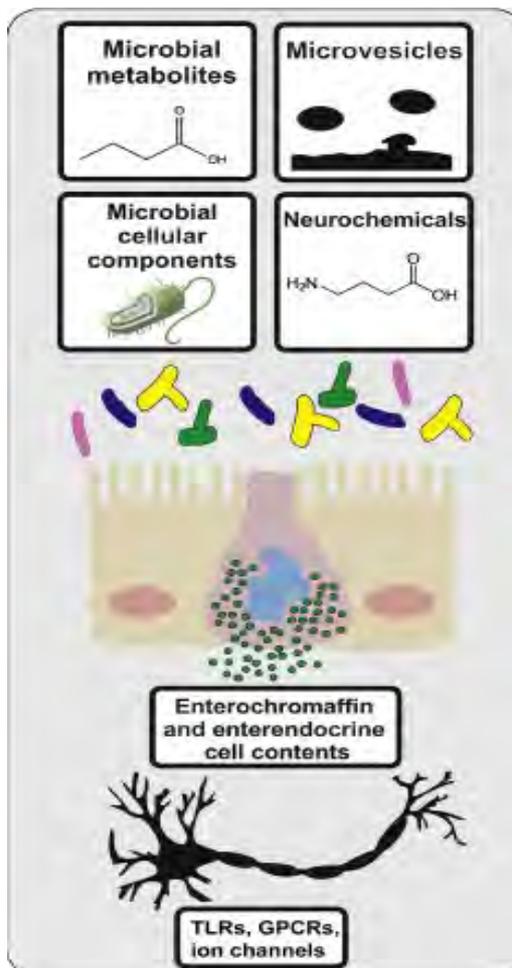
### Systèmes Glutamatergique et GABAergique altérés

Le glutamate et le GABA sont respectivement les principaux neuromédiateurs excitateurs et inhibiteurs intégrés dans un circuit homéostatique neuronal caractérisé par une extrême complexité. Ce système inclue également la glutamine, un acide aminé intermédiaire non neuroactif jouant un rôle clé dans le recyclage de ces neurotransmetteurs. Le glutamate est transformé en GABA par la glutamate-décarboxylase au sein des neurones.

Globalement, l'altération du circuit Glu/Gln/GABA dans le SNC est aussi bien retrouvée dans les troubles anxieux, que dans la dépression, les troubles bipolaires ou la schizophrénie. [25]

### **3.2.3 Mécanisme d'action du microbiote**

Le microbiote intestinal peut interagir sur la physiologie de l'hôte soit par l'action des molécules libérées dans la lumière intestinale comme les métabolites issus de la fermentation, soit par l'action des molécules le constituant. C'est le cas des molécules constitutives de la paroi bactérienne qui sont reconnues par le SNE, les cellules entéro-endocrines (CEE) et le système immunitaire intestinal. [24]



[27] Les différents mécanismes d'activation du SNE

### 3.2.3.1 Activation du SNE

80% des fibres du nerf vague sont afférentes et transmettent l'information de l'intestin au cerveau. C'est une voie d'action essentielle du microbiote sur le SNC. Des études mettant en évidence le rôle anxiolytique des probiotiques chez les animaux ont démontré que cet effet bénéfique dépend des voies afférentes du vague. En effet, l'effet des probiotiques ne fonctionne pas chez les animaux vagotomisés.

Le SNE peut être activé directement ou indirectement par les facteurs bactériens:

- Indirectement

→ Connexions neuro-endocrines: les CEE peuvent faciliter le contact synaptique entre le SNE et la lumière intestinale.

Il existe plus de 20 types différents de CEE, elles régulent des fonctions digestives à travers le SNE, communiquent avec le SI comme il a été dit plus haut, ainsi qu'avec le SNC par les afférences vagales. Elles ont des contacts pré-synaptiques faisant remonter les sensations intestinales au cerveau, et des contacts post-synaptiques pour moduler la réponse par les neurones efférents.

[25]

→ Connexion neuro-immunes: les lymphocytes environnants produisent des composés neuroactifs tels que l'histamine, la 5-HT, des prostaglandines ou des cytokines et activent les afférences vagales. De plus, il existe des récepteurs aux neuropeptides à la surface des mastocytes ce qui suggère une communication bi-directionnelle entre le SI et le SN. [25]

- Directement

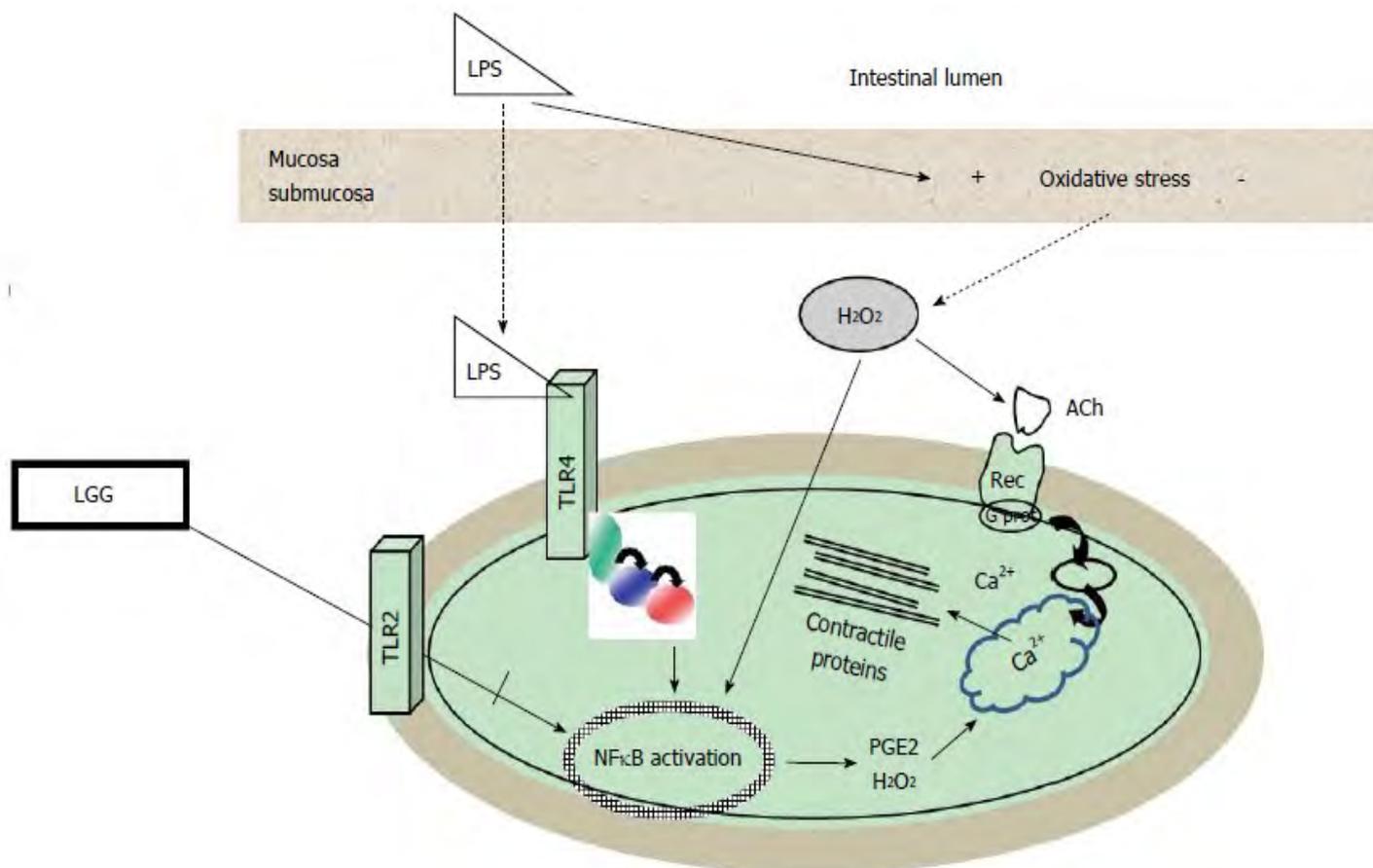
Les composants microbiens peuvent directement activer les TLR, représentant un mécanisme par lequel le microbiote communique avec l'hôte. Les ARN messagers codant pour les TLR ont été détectés dans les neurones du SNE, les cellules gliales et les muscles

lisses. Le LPS composant la paroi bactérienne peut être reconnu par des TLR présents sur la membrane des neurones afférents, plus particulièrement le TLR4. [27] Les TLR 3, 7 et 4 sont exprimés dans le plexus myentérique et le plexus sous-muqueux. Le LPS affecte la contractilité entérique des muscles lisses par un mécanisme complexe impliquant un stress oxydatif et la voie NFκB.

En revanche, l'activation du TLR2 par des bactéries à gram positif tels que le LGG prévient cette altération musculaire et restaure le niveau de cytokine anti-inflammatoire IL-10. [28]

Le polysaccharide A (PSA) constituant la paroi de *Bacteroides fragilis* est un autre ligand du TLR2 et régule également les fonctions immunes. En définitive, les TLR4 et TLR2 influencent ensemble les fonctions de l'intestin et du SNE. [27]

Les TLR sont aussi présents sur les parois des CEE ce qui constitue un autre mécanisme indirect d'activation du SNE.



[28] Les voies d'activation et d'inhibition de la contractilité entérique par les ligands microbiens

### Exemple d'espèces bactériennes et leurs effets

*Bifidobacterium longum* diminue l'excitabilité des neurones sensoriels entériques et atténue le comportement de type anxieux chez la souris.

*Lactobacillus reuteri* qui produit du GABA inhibe la perception de la douleur chez le rat dans le test de distension colrectale, car le GABA diminue l'hyperexcitabilité neuronale des ganglions de la racine dorsale.

Enfin, la concentration en dopamine et noradrénaline sous forme libre dépend du nombre d'espèces bactériennes possédant une activité  $\beta$ -glucuronidase. En effet, des souris axéniques ou colonisées par des souches d'*Escherichia Coli* invalidée pour le gène de la  $\beta$ -glucuronidase ont des taux de forme libre diminués et une augmentation de NA et DA sous forme conjuguée, non actives pharmacologiquement.[24]

### **3.2.3.2 Dépression et modulation du système immunitaire**

L'injection systémique de LPS chez l'animal augmente le taux de cytokines pro-inflammatoires dans le cerveau et mime les symptômes de la dépression : posture recroquevillée, peu d'intérêt pour l'environnement, diminution de l'activité locomotrice, réduction de la prise alimentaire, altérations cognitives.

Les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ) produites par le microbiote peuvent agir sur le cerveau par la voie nerveuse en activant les afférences du nerf vague, ou par voie systémique en franchissant la BHE par l'intermédiaire de transporteurs. Une fois arrivées au cerveau, la microglie est activée et produit à son tour des cytokines pro-inflammatoires impliquées dans le processus physiopathologique de la dépression. [24]

Le rôle des récepteurs au GABA a son importance avec le système immunitaire car ils sont retrouvés au niveau des cellules dendritiques, mastocytes et lymphocytes T et sont impliqués dans la régulation des processus immunologiques notamment par diminution de la libération de cytokines pro-inflammatoires. [25]

### **3.2.3.3 Approche métabolomique**

Un déséquilibre microbien peut concourir à l'accumulation de métabolites potentiellement toxiques pour le fonctionnement cérébral.

#### a) L'acide lactique

Produit majoritairement par les espèces *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. Il est capable de traverser la BHE. Des études chez le veau et le rat révèlent une corrélation entre les taux sanguins d'acide lactique et une atypie comportementale avec perturbation de la mémoire.

Effets neurotoxiques:

- trouble de l'élocution
- ataxie
- léthargie
- confusoin
- irritabilité
- somnolence

#### b) Les AGCC

Les AGCC ont un rôle essentiel dans la digestion, en apportant de l'énergie aux cellules intestinales et en activant la sécrétion de neuropeptides intestinaux. Ils sont produits par les bactéries après fermentation des fibres. Les principaux AGCC sont l'acétate, le propionate et le butyrate.

En ce qui concerne les mécanismes pharmacologiques, les AGCC sont reconnus par des RCPG et jouent également un rôle considérable dans la régulation de l'activité contractile de l'intestin.

Les récepteurs FFAR2, FFAR3, et GPR41 sont exprimés à la surface des CEE et cellules entérochromaffines. La liaison à GPR41 active notamment la sécrétion des neuropeptides digestifs (NPY, ghreline, gastrine, CCK...) par les CEE.

Le NPY, en plus d'avoir des propriétés anxiolytiques, représente un messager important dans la transduction du signal contractile et dans la sécrétion digestive.

Par ailleurs, le propionate active un récepteur permettant la libération de 5-HT et cette dernière va à son tour activer un récepteur 5-HT4 sur une terminaison nerveuse afférente, voie du réflexe entérique péristaltique. [25,28]

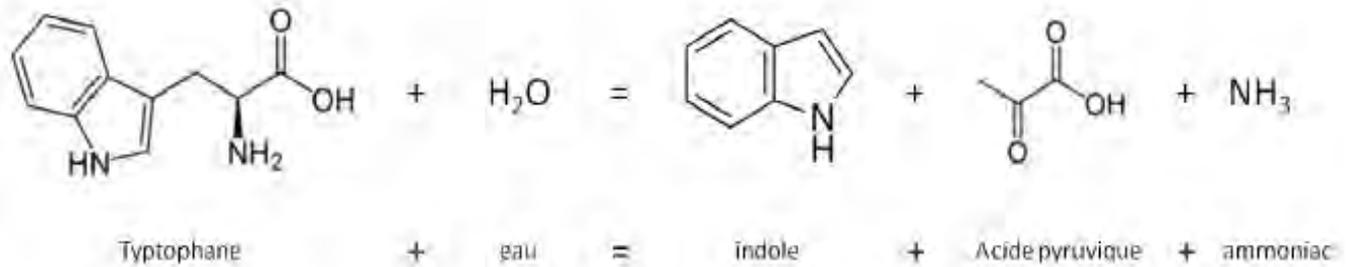
Les AGCC sont également capables d'influencer le processus de mémoire et d'apprentissage, et possèdent des propriétés anti-inflammatoires. [29]

Nous verrons ultérieurement les effets du propionate chez les enfants autistes.

L'acétate et le propionate ont été mesurés en grande quantité dans les fécès de patients atteints du SII. Leur forte concentration est corrélée à l'expression d'émotions négatives.

Le butyrate injecté en intra-péritonéal chez la souris entraîne une augmentation des comportements de type anxieux et dépressif. [24]

c) L'indole [24]



[24]

L'indole est un métabolite bactérien produit à partir du tryptophane. 85 espèces bactériennes sont capables de le produire dont essentiellement des Gram négatifs mais également quelques Gram positifs. Parmi ces espèces, on retrouve des commensales comme *Bacteroides* et *Escherichia* mais aussi des pathogènes comme les genres *Vibrio*, *Haemophilus*, *Pasteurella*, *Klebsiella*, *Shigella* et *Proteus*.

Si l'indole est produit chroniquement et en grande quantité, ce dernier peut favoriser des comportement de type anxieux et dépressif.

Cette molécule petite et hydrophobe passe aisément les membranes des cellules épithéliales et subit différentes réactions par les enzymes du métabolisme des xénobiotiques pour former des composés oxydés. Ces composés oxydés, dont l'isatine peuvent s'accumuler dans le cerveau et sont impliqués dans la physiopathologie des maladies du SNC par les propriétés neuroactives qu'ils possèdent.

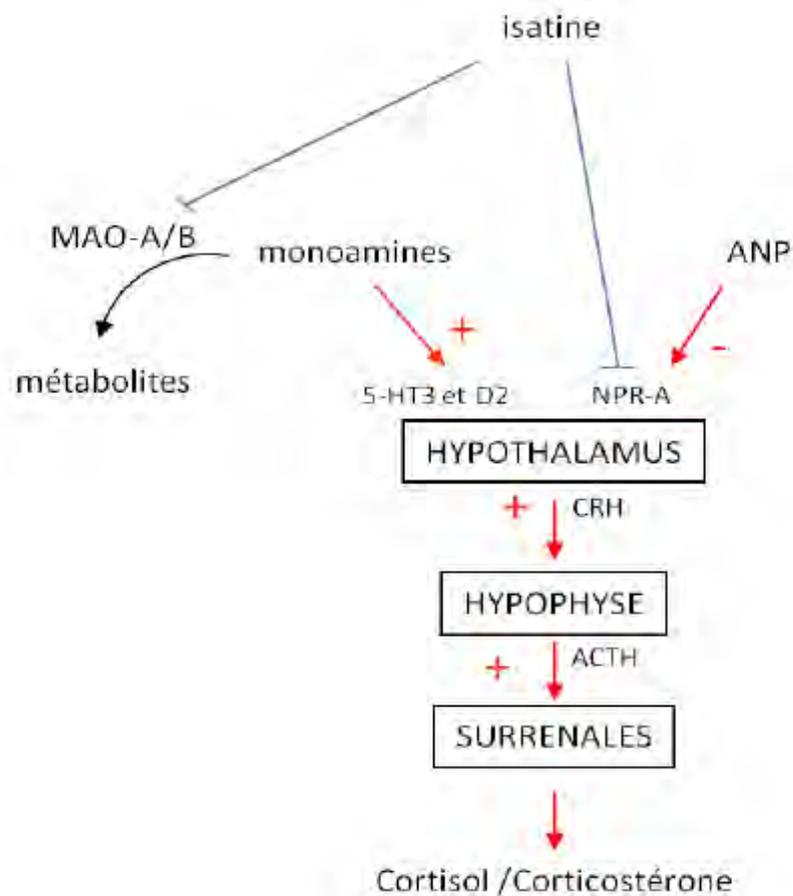
Propriétés neuroactives de l'isatine

Chez le rat l'isatine augmente à faible dose les comportement de type anxieux en exerçant une action sur les récepteurs monoaminergiques (récepteurs serotoninergiques et dopaminergiques). Elle augmente les concentrations de 5-HT et de DA dans le cerveau. Injectée en intra-péritonéal, elle atténue également les effets de l'ANP (peptide natriurétique

atrial) permettant la facilitation de l'apprentissage et de la mémoire, et ayant également un effet anxiogène.

L'augmentation du comportement de type anxieux est aussi observée chez une espèce macaque avec une augmentation de la concentration plasmatique de cortisol.

A forte dose l'isatine entraîne une réduction de l'activité locomotrice, une perturbation du sommeil, et une augmentation de l'immobilité dans le test de la nage forcée.



[24]

L'isatine stimule la production de cortisol ou corticostérone par deux voies d'action possibles:

1- par inhibition des monoamines oxydases MAO-A et MAO-B entraînant l'augmentation des monoamines qui stimulent à leur tour l'axe HHS.

2- par compétition avec l'ANP, pour les récepteurs de ce peptide NPR-A et NPR-C.

#### d) Le monoxyde d'azote

Des proportions aberrantes de monoxyde d'azote (NO) sont impliquées dans les désordres neurologiques comme la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer. Nous en reparlerons dans le chapitre détaillé sur Alzheimer.

### 3.2.4 Perspectives thérapeutiques

#### 3.2.4.1 Approche thérapeutique des probiotiques

Définition: Les probiotiques sont définis comme des organismes vivants pouvant produire un effet bénéfique sur la santé s'ils sont absorbés en quantité et en durée suffisante. La plupart des probiotiques utilisés dans les préparations commerciales sont des bactéries lactiques représentées par les Lactobacilles (*casei*, *reuteri*, *fermentum*, *plantarum*, *paracasei*, *salivarius*, *rhamnosus*), mais aussi des Bifidobactéries (*infantis*, *longum*, *bifidum*) ou des coques (*Streptococcus*, *Lactococcus*). Les probiotiques peuvent être également retrouvés dans l'alimentation (fruits et légumes, lait caillé, fromages, yaourts, choucroute, aliments fermentés). [7]

Espèces	Souches de probiotiques	Effets	Mécanismes
Souris BALB/c	<i>L.rhamnosus</i>	Diminution du comportement de type anxieux et dépressif	-modification du profil d'expression des récepteurs GABA-A et GABA-B dans certaines régions du cerveau: hippocampe, amygdale, locus coeruleus et cortex préfrontal [23]  - activation significative du nerf vagal [7]  - diminution de CORT plasmatique (27) [7]  - réduction de la perméabilité intestinale et diminution du stress oxydatif dans le côlon [7]

Rats Wistar	<i>L.helveticus R0052</i> <i>B.longum R0175</i>	Diminution de l'anxiété [7,24] prévention des troubles mnésiques induits par infection du microbiote [24]	- Restauration des jonctions serrées [29]  - Atténuation de l'axe corticotrope et des activités du SNA [29]
Rats Sprague-Dawley	<i>B.infantis 35624</i>	Améliore dépression	- Augmentation du tryptophane plasmatique, précurseur de sérotonine [23]  - Diminution du taux de cytokines pro-inflammatoires (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-6) [24]  - augmentation de l'activité neuronale du nerf vague [7]
rongeurs	<i>L. acidophilus</i>	Modification de la perception de la douleur viscérale [23,24]	- expression induite des récepteurs aux opioïdes $\mu$ (MOR1) et des récepteurs au cannabinoïdes (CB2) [24]

Tableau récapitulatif des effets de souches probiotiques chez la souris et le rat sur l'anxiété, la dépression et la douleur viscérale

Des effets psychologiques bénéfiques ont été démontrés par l'administration chez des volontaires sains d'une combinaison de *L.helveticus R0052* et de *B. longum R0175*. [23]

La consommation de *Lactobacillus casei* pendant deux mois par des patients souffrant de fatigue chronique améliore significativement l'anxiété et les symptômes dépressifs. [7]

Après IRM, on s'aperçoit que l'activité des structures cérébrales impliquées dans le contrôle des émotions est modifiée chez des sujets sains ayant consommé pendant 4 semaines un cocktail de probiotiques: *B. animalis subsp lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *L. leulgaricus*, *Lactococcus lactis subsp lactis*

### Concept de "psychobiotique"

Les probiotiques constituent une approche thérapeutique envisageable dans le champ de la psychiatrie. Beaucoup d'études ont montré qu'ils sont capables de moduler l'humeur et le comportement ainsi que de réduire l'anxiété ou les troubles dépressifs.

Une approche microbienne basée sur l'endocrinologie peut être pertinente pour aider à comprendre comment les probiotiques peuvent influencer la santé de l'hôte, et comment l'hôte sélectionne les populations commensales. [25]

De plus, le rapport bénéfice-risque de l'administration des probiotiques dans le traitement des troubles psychiatriques est en faveur de l'administration puisque cette prise ne s'accompagne pas d'effets indésirables notables selon un rapport de l'Institut Evidence-based Southern California Practice Center. [7]

#### 3.2.4.2 Hypnose – méditation

Dans les pratiques de méditation comme le yoga, le ventre est considéré comme le lieu de traitement et de stockage des émotions positives et négatives.

Des personnes ayant subi des lésions de la moelle épinière montrent une diminution des manifestations émotionnelles, comme si le non-acheminement de l'information via le nerf vague diminuait les émotions dans le cerveau.

Dans la méditation, l'émotion positive ou négative est le fruit de ce que nous percevons, nous ressentons au sein de notre corps. C'est la réaction physiologique qui produit l'émotion.

Pour le SII par exemple, c'est l'hypersensibilité viscérale qui produit des émotions négatives et des troubles de l'humeur. L'hypnose favorise les phénomènes d'ajustement à la douleur permettant aux patients d'atténuer leur état d'hypervigilance afin de moins percevoir la douleur. [38]

Un autre exemple intéressant est celui de la colère. Cette émotion crispe nos muscles, augmente la pression artérielle et le rythme cardiaque. Si on fait abstraction des modifications physiologiques associées à cette émotion, afin de détendre nos muscles, notre ventre et nos battements cardiaques, il est vraisemblable que nous ne soyons plus en colère.

Ces techniques se rapprochant de la méditation mettent en évidence les liens neurologiques entre le cerveau et les viscères, et peuvent être pertinentes dans le champ d'applications thérapeutiques des maladies fonctionnelles, comme des maladies du SNC. [30]

L'imagerie a montré les effets de l'hypnose sur des patients, modulant les activités cérébrales de l'insula, du CCA, du thalamus, du tronc cérébral et du cortex préfrontal. De véritables répercussions neuro-anatomiques et fonctionnelles sont mises en évidence par cette pratique thérapeutique. [38]

## 3.3 Pathologies neurologiques

### 3.3.1 L'autisme

L'autisme est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par la diminution des interactions sociales et de la communication, et l'apparition de comportements stéréotypés et répétitifs. Il s'accompagne généralement de troubles digestifs. [7]

#### Espèces bactériennes

En ayant comparé des microbiotes de sujets sains et d'enfants autistes, on s'aperçoit que les enfants autistes ont 10 fois plus de bactéries de type *Clostridium*, une diminution des *Firmicutes* et *Bifidobacterium* et une augmentation des *Bacteroidetes* et *Desulfovibrio*. [7]

Une diminution de l'espèce *Akkermansia muciniphila*, comme pour l'obésité, a également été mise en évidence. [24]

#### Approche métabolomique

AGCC: butyrate, acétate, propionate

Le propionate produit entre autres par les bactéries *Bacteroidetes* et *Desulfovibrio* est retrouvé en grande quantité dans les fèces d'enfants souffrant d'autisme [7]

Le propionate injecté dans le cerveau de rat mime les troubles rencontrés dans la pathologie: [7,24]

- une diminution des interactions sociales
- des stéréotypies
- des déficits cognitifs
- un défaut d'apprentissage et un intérêt restrictif envers un objet spécifique
- une neuroinflammation et un stress oxydatif cellulaire
- une modification des phospholipides sanguins et cérébraux
- une modification électro-encéphalographique

Ces troubles s'expliquent par un effet toxique du propionate sur le SNC notamment par acidification du pH intracellulaire, entraînant des perturbations de régulation du flux de calcium et de relargage de neurotransmetteurs. Une neuroinflammation et une activation immunitaire font aussi partie de l'étiologie de ces troubles.

Une expérience a permis d'identifier des espèces chimiques dans le métabolome sérique de souris témoins et souris "autistes". Parmi ces espèces, les chercheurs ont retrouvé des

métabolites d'origine bactérienne tels que l'indolepyruvate et le 4-éthylphénylesulfate, dont les concentrations étaient respectivement 1,5 et 40 fois plus élevées chez les souris "autistes". Le 4-éthylphénylesulfate injecté à des souris naïves de l'enfance à l'âge adulte a permis de reproduire des comportements anxieux comparables à celui des souris "autistes" sans autres anomalies comportementales, ce qui confirme bien l'effet spécifique sur l'anxiété. [21]

### Les antibiotiques

Les antibiotiques comme la vancomycine, active sur les espèces de type *Clostridium* sont connus pour améliorer la communication et le comportement d'enfants autistes. Mais leur champ d'application peut difficilement être étendu au traitement des troubles psychiatriques du fait d'un fort risque de sélection de bactéries résistantes.

Les antibiotiques ne sont pas recommandés en première intention dans le traitement d'une pathologie liée à une dysbiose intestinale. [7]

### **3.3.2 La maladie de Parkinson**

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative affectant les neurones de la voie dopaminergique nigro-striatale, voie responsable des mouvements et de la motricité volontaire. Elle se traduit cliniquement par une instabilité posturale avec des troubles de la marche et des mouvements.

Les neurones dopaminergiques affectés présentent des inclusions intraneurales, caractéristique histologique de la maladie, appelées corps de Lewy.

On a pu constater que la quasi-totalité des patients parkinsoniens voient les neurones de leur système nerveux entérique touchés par cette anomalie. En effet, des agrégats d'alpha-synucléine, agent responsable de la dégénérescence neuronale sont présents dans les plexus myentérique et sous-muqueux du SNE. [35]

L'hypothèse d'une atteinte précoce du SNE a donc été suggérée. Les lésions apparaîtraient dans le noyau dorsal du vague, avant d'atteindre la substance noire du SNC. [17] [38]

Des biopsies intestinales réalisées par des gastro-entérologues à l'hôpital de Nantes sur des patients parkinsoniens permettent d'analyser les neurones entériques. On retrouve des lésions typiques de la maladie, équivalentes à celles retrouvées dans le SNC. Il est donc possible de visualiser ce qu'il se passe dans le cerveau. La découverte des chercheurs suscite un espoir pour pratiquer ces biopsies en routine chez les personnes à risque. Sachant que les symptômes peuvent survenir jusqu'à 20 ans avant l'apparition des troubles moteurs, un diagnostic précoce permettrait de découvrir et soigner la maladie plus tôt. [38]

### Parkinson et troubles psychiatriques

Des désordres psychiatriques comme l'anxiété ou la dépression sont associés à la MP et peuvent se manifester 4 à 6 ans avant l'apparition des symptômes moteurs de la pathologie. Des altérations des transmissions dopaminergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques ont été décrites dans la maladie. [35]

### Parkinson et composition microbiotique

On retrouve des profils de microbiotes intestinaux différents entre patients parkinsoniens et sujets sains. La famille *Prevotellaceae* est moins abondante et la sous-représentation de cette dernière pourrait être reliée à une diminution de la biosynthèse de thiamine et de folates observée au cours de la maladie. On observe également des taux plus faibles de ghréline, neuropeptide digestif intervenant dans la régulation de la fonction dopaminergique nigrostriée.

Parallèlement, la proportion d'entérobactéries est plus importante chez les patients parkinsoniens et est associée aux troubles de la posture et de la marche chez ceux ayant des tremblements prédominants. [31]

Les patients parkinsoniens ont un taux de cytokines pro-inflammatoires ainsi que des marqueurs gliaux plus élevés dans les biopsies digestives. Ces données se rapprochent notamment de la présence d'une neuro-inflammation dans le SNC avec une réaction gliale dans la substance noire et le striatum. [17]

Une perméabilité de la barrière intestinale induite par la diminution de biodiversité bactérienne majeure l'exposition aux agents responsables de la dégénérescence neuronale comme l'alpha-synucléine.

Chez les patients parkinsoniens, le taux urinaire d'isatine, composé oxydé de l'indole bactérien concorde avec le stade de gravité de la maladie. De plus les patients traités voient ce taux diminuer de manière significative. [24]

### **3.3.3 La maladie d'Alzheimer**

La maladie d'Alzheimer (MA) est une démence neurodégénérative liée à l'âge qui touche en premier lieu les fonctions cognitives et se répercute sur le comportement et l'adaptation sociale des patients. L'extension des lésions cérébrales cause d'autres troubles qui réduisent progressivement l'autonomie de la personne.

Elle survient en moyenne autour de 65 ans et concerne actuellement environ 350 000 personnes en France. Sa prévalence (5 % de plus de 65 ans, 20 % des plus de 80 ans) et la

charge économique et sociale qu'elle fait peser sur la société en fait un problème majeur de santé publique dans tous les pays industrialisés.

La maladie d'Alzheimer se caractérise par la présence dans le cortex cérébral de lésions neuropathologiques particulières: un agrégat de protéines bêta-amyloïde formant des plaques séniles ou plaques amyloïdes au niveau des neurones, ainsi qu'une dégénérescence neurofibrillaire résultant de l'accumulation de protéines Tau altérées.

Le dysfonctionnement de la protéine Tau provient d'un excès de phosphorylation (addition d'un groupe phosphate à une protéine ou à une petite molécule) conduisant à l'agrégation des protéines. [32]

#### Effet du vieillissement [5]

Au cours du vieillissement, la fonctionnalité du système immunitaire décline à la suite d'un processus d'immuno-sénescence. L'organisme entier est caractérisé par un état inflammatoire chronique de bas grade nommé inflammaging. Une réponse immunitaire anormale peut ainsi réduire la tolérance mucoale au microbiote commensal. En raison du ralentissement du transit intestinal et ou de la constipation touchant généralement les personnes âgées, il est possible qu'une charge bactérienne excessive puisse s'accumuler et favoriser cet état inflammatoire.

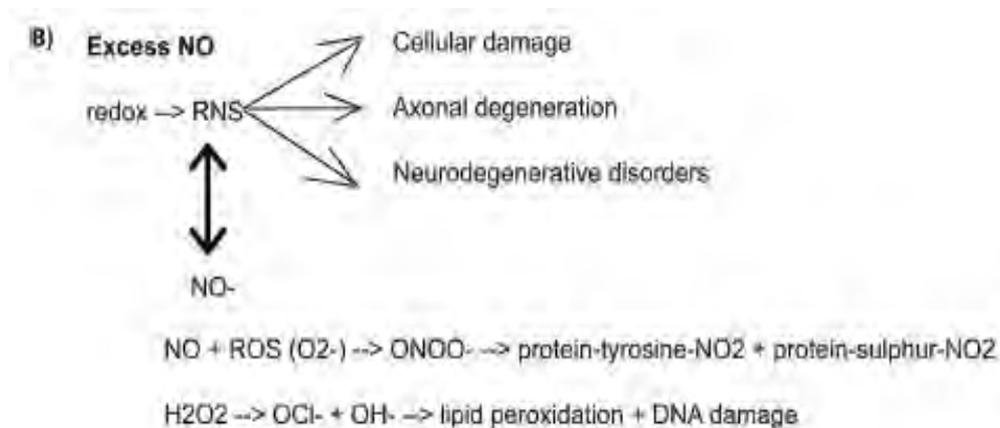
De plus l'augmentation des entérobactéries lors du vieillissement entraîne une accumulation d'endotoxines avec libération de signaux pro-inflammatoires.

On observe également une raréfaction de l'espèce *Faecalibacterium prausnitzii* chez les personnes extrêmement âgées, fragiles, hospitalisées ou traitées par des antibiotiques. *F. prausnitzii* possède des propriétés anti-inflammatoires et son abondance relative pourrait servir d'indicateur de santé intestinale.

#### Le monoxyde d'azote et Alzheimer [33]

Le NO est le principal neurotransmetteur des neurones NANC dans le SNE. Les producteurs de NO dans le tractus digestif comprennent les cellules du tissu intestinal (mastocytes, leucocytes, épithélium, muscles lisses) et les bactéries commensales. Les lactobacilles et bifidobactéries transforment par réduction le nitrate NO<sub>3</sub><sup>-</sup> en nitrite NO<sub>2</sub><sup>-</sup> puis en NO. L'enzyme nécessaire à sa formation est la "nitric oxide synthase" NOS, il en existe trois gènes distincts: neuronal (nNOs), endothelial (eNOS) et inductible (iNOS). Les enzymes

nNOS et eNOS sont nécessaires au bon développement du système nerveux ainsi qu'à la plasticité neuronale. La iNOS en revanche est faiblement exprimée dans le SNC en conditions physiologique mais voit sa concentration s'élever en conditions inflammatoires notamment dans la microglie et les astrocytes, entraînant un effet neurotoxique de la part du NO. En effet, le radical NO• peut engendrer un stress oxydant et un stress nitrosant, par l'intermédiaire du peroxy-nitrite (réactions d'oxydation, de nitration et de nitrosylation oxydative) et du trioxide diazoté (réaction de nitrosation), respectivement. Les espèces réactives de l'azote conduisent à une dégradation axonale et des désordres neurodégénératifs. La nitrotyrosination de la protéine Tau induit son changement de conformation et des dommages sur l'ADN sont également observés.



[33]

### Activation de la microglie

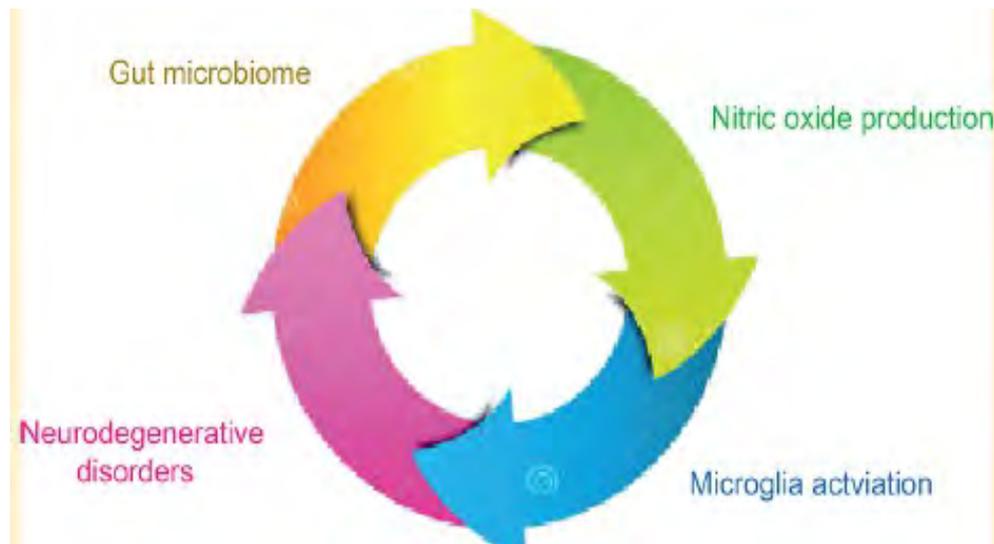
La microglie représente 10% des cellules du système nerveux. Elle se compose essentiellement de macrophages et constitue le système immunitaire du cerveau. Lors du vieillissement, en conditions neuro-dégénératives, la microglie entre dans un état pro-inflammatoire et produit abondamment des médiateurs neurotoxiques comme la iNOS, des cytokines, prostaglandines et des radicaux libres.

Il a récemment été établi que le microbiote a un rôle essentiel dans la maturation et l'activation de la microglie.

Les bactéries commensales sécrètent le précurseur du peptide amyloïdes (PPA) dans l'intestin. L'amyloïde bactérienne formée active la microglie. Lorsque les plaques amyloïdes sont produites en excès et atteignent un certain seuil, elles se propagent et mettent en jeu les fonctions du SNC.

Les espèces bactériennes *E. coli*, *Salmonella typhinurium*, *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium tuberculosis* et *Staphylococcus aureus* font partie des souches qui expriment et sécrètent le PPA et sont davantage présentes dans l'intestin de personnes âgées.

La dissémination des plaques amyloïdes de l'intestin au cerveau est plus visible lors du vieillissement, du fait que la barrière intestinale et la BHE soient davantage perméables aux petites molécules. [33]



[33]

### 3.3.4 Rôle de l'alimentation

Le rôle de l'alimentation est primordial dans le maintien de l'intégrité microbienne. Des différences significatives existent entre des individus consommant un régime alimentaire occidental et ceux dont le régime alimentaire est oriental.

Certains entérotypes formés correspondent au régime alimentaire à long terme: les espèces de type *Bacteroides* sont associées à un régime riche en protéines et graisses tandis que les espèces de type *Prevotella* sont associées à un régime riche en sucres [7]

Une étude a montré que l'adhérence à un régime occidental (riche en graisses, pauvre en fibres) pendant un mois est associée à une augmentation de 71% d'endotoxines plasmatiques; parallèlement l'observance d'un régime "prudent" (pauvre en graisses et riche en fibres) pendant un mois diminue le taux d'endotoxines plasmatiques de 38% chez l'adulte sain. [7]

Des expériences sur les animaux ont montré que des souris nourries avec un régime contenant 50% de viande de bœuf maigre ont une grande diversité microbienne, avec augmentation de l'activité physique, de la mémoire et un comportement moins anxieux. [29]

En outre, une corrélation entre le régime nutritionnel et le développement de maladies neurodégénératives telles que Parkinson et Alzheimer a été clairement mise en évidence. Par conséquent, le maintien d'un équilibre microbien intestinal par l'alimentation pourrait être bénéfique chez ces patients. [35]

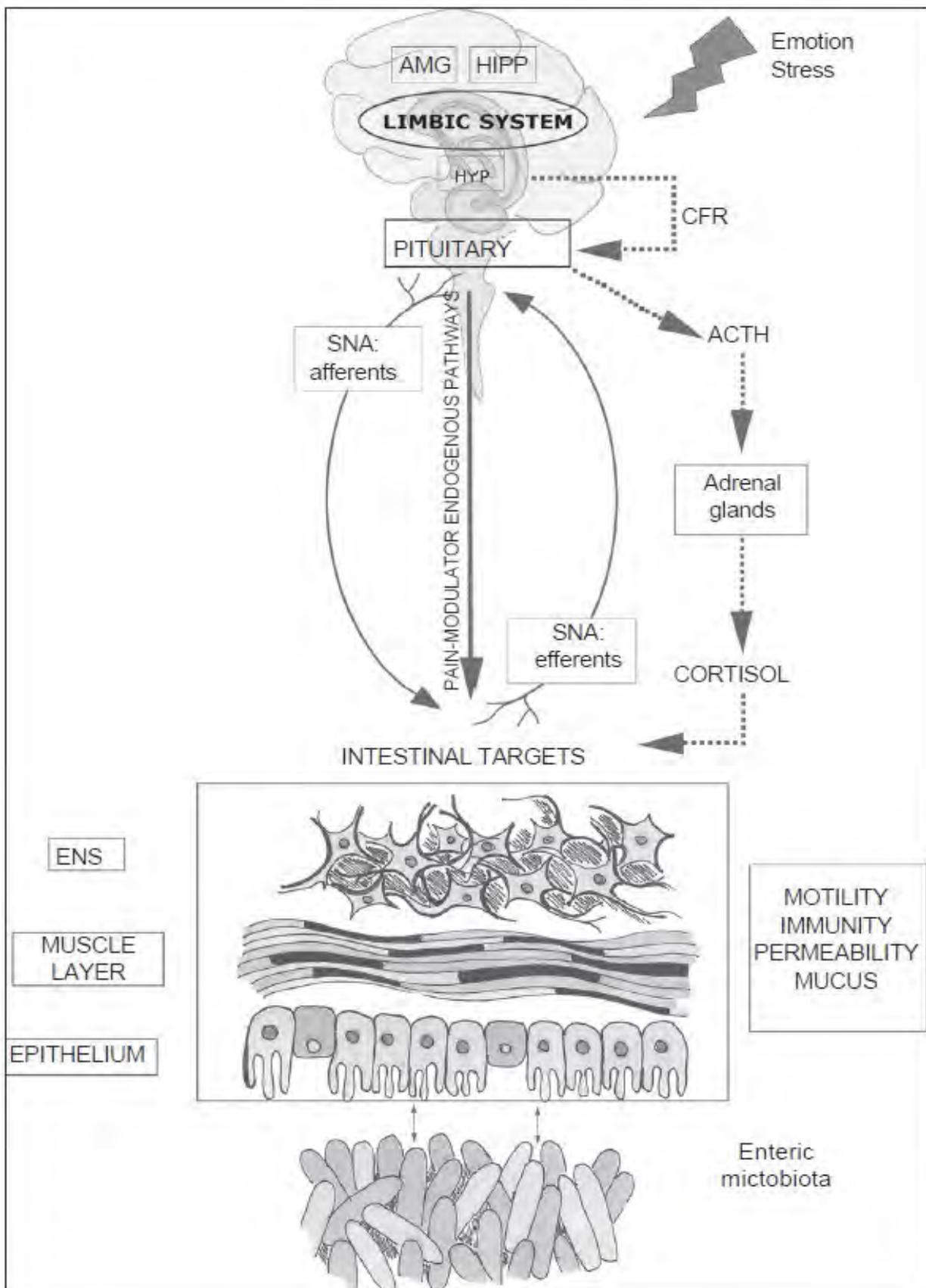
Le glutamate et le GABA sont retrouvés dans l'alimentation: le glutamate fait partie des acides aminés les plus abondants dans les protéines alimentaires, le GABA est relativement abondant dans les légumes, les épinards, l'orge et les pousses de haricots.

Lors d'une étude menée sur des centaines de personnes, une supplémentation de nourriture en GABA a montré ses effets bénéfiques dans l'amélioration de la qualité du sommeil et la réduction de l'anxiété. [25]

L'apport d'antioxydant par l'alimentation peut réduire les espèces réactives de l'oxygène et les espèces réactives de l'azote. Les antioxydants alimentaires tels que le thé vert, le cacao, le café, le curcuma ont été associés à une croissance de Lactobacilles et Bifidobactéries. La consommation à long terme de miel diminue les effets du LPS et favorise également ces mêmes espèces bactériennes, ce qui contribue à diminuer les comportements anxieux et le déclin cognitif. [7]

Les oligoéléments comme le zinc et le magnésium ont aussi un rôle essentiel puisque leurs carences sont associées aux troubles dépressifs et à des modifications de la flore microbienne.

Les prébiotiques sont des fibres non digestibles qui stimulent la croissance et l'activité des bactéries intestinales. Ils sont fermentés dans le côlon et transformés en AGCC. La combinaison de prébiotiques avec des probiotiques comme le *LGG* consommés pendant 12 semaines permet de réduire le nombre d'espèces pathogènes et d'augmenter la croissance de lactobacilles et bifidobactéries. [7]



[29] résumé du dialogue cerveau-intestin et ses différents acteurs

## Conclusion générale

Nous vivons en symbiose avec des micro-organismes qui existent en nous et en dehors de nous. Nous baignons dans un écosystème qui nous colonise et fait partie intégrante de nous-mêmes. Depuis peu, la vision des scientifiques sur notre corps a changé. Le concept de séparation du soi et de l'extérieur est dépassé, car aux vues des découvertes incessantes, la vie est le fruit d'une continuité biologique passionnante. Notre réalité est faite de connexions entre organisme, de messages chimiques et biologiques dont la complexité nous dépasse.

L'idée de cette thèse était de sortir du champs neurophysiologique pure dans le cadre des pathologies affectant le SNC, afin de recenser et synthétiser les dernières découvertes concernant le dialogue entre nos bactéries et nous-mêmes. L'approfondissement des connaissances dans les mécanismes impliqués permettrait d'envisager des thérapies ciblées afin de traiter notamment les maladies psychiatriques, ou encore afin d'appréhender le développement des maladies neurodégénératives telles que la MP et la MA. Malgré tout, il existe déjà des thérapeutiques axées sur le ventre afin de prendre en charge des troubles de l'humeur ou des douleurs viscérales comme l'hypnose ou la méditation. L'usage des probiotiques est davantage controversé car les souches commercialisées ne représentent qu'une infime partie de notre composition microbienne, et elles doivent être absorbées en quantité et en durée suffisante. Néanmoins, ils contribuent à soulager nombre de symptômes et ont démontré leurs effets bénéfiques sur la physiologie du stress et sur l'axe corticotrope. Preuve qu'une action pharmacologique s'opère, mais dont les effets peuvent être synergiques si on utilise des combinaisons de souches.

Enfin, l'alimentation est le premier facteur à prendre en compte pour garantir la bonne santé des individus. La quantité de probiotiques, acides aminés, fibres et antioxydants que nous ingérons et qui sont nécessaires à nos fonctions organiques dépend du type de régime alimentaire que nous avons. S'assurer une bonne alimentation tout au long de la vie et plus particulièrement aux âges extrêmes (petite enfance et vieillissement) constitue un facteur essentiel pour garantir la bonne santé des individus sur le plan physique comme sur le plan psychique.

## Etude bibliographique

- [1] Chos D. Les échos de la micronutrition, numéro 44, Microbiote intestinal, la santé du futur... I.E.D.M – Institut Européen de Diététique et Micronutrition, octobre 2006
- [2] Male D. Immunology, an illustrated outline, 4<sup>th</sup> edition. Elsevier Science limited 2004.
- [3] Gailhard A. et Balard P. La nutrition cellulaire active. Laboratoire Nutergia, janvier 2015
- [4] CDU-HGE. Les fondamentaux de la pathologie digestive, chapitre 13, microbiote et immunité intestinale. Elsevier Masson, octobre 2014
- [5] Cherbuy C. Le microbiote intestinal : une composante santé qui évolue avec l'âge. INRA, innovations agronomiques, 2013
- [6] Enders G. Le charme discret de l'intestin, tout sur un organe mal aimé. Actes sud, avril 2015
- [7] Fond G, et al. Le rôle potentiel du microbiote intestinal dans les troubles psychiatriques majeurs : mécanismes, données fondamentales, comorbidités gastro-intestinales et options thérapeutiques. Presse Med, 2015
- [8] Langella P, Bouix C. Le microbiote intestinal, un organe à part entière. Le quotidien du pharmacien, novembre 2016
- [9] Poligné J. La capacité du système immunitaire intestinal à tolérer les bactéries commensales et à les « utiliser » pour être plus réactif face aux pathogènes. Université de Rennes 1, 2011
- [10] Duboc H, et al. Le syndrome de l'intestin irritable : nouvelles pistes physiopathologiques et conséquences pratiques. Rev Med Interne, 2016
- [11] CDU-HGE. Les fondamentaux de la pathologie digestive, chapitre 12, Digestion. Elsevier Masson, octobre 2014

- [12] Sansonetti P. Le « microbiome », face cachée de la planète « microbe-homme ». Collège de France, décembre 2013
- [13] Kolopp-Sarda N. Système immunitaire muqueux et microbiote intestinale : Histoire d'une symbiose
- [14] Bonaz B. Le ventre : miroir de nos angoisses. Cerveau & Pyscho, avril 2016
- [15] Tsicopoulos A. Microbiote et allergie. INSERM U1019, CNRS 8204, Institut Pasteur de Lille, Université de Lille Nord France
- [16] Abysique A, Vitton V et Bouvier M. Physiologie de la sensorimotricité colique et anorectale. EMC – Gastro-entérologie, octobre 2014
- [17] Clairembault T. Le système nerveux entérique : une fenêtre sur l'atteinte du système nerveux central dans la maladie de Parkinson. Elsevier Masson, 2013
- [18] Bonaz B. Communication entre cerveau et intestin. Rev Med Interne, 2010
- [19] Larauche M, Mulak A et Taché Y. Stress-related alterations of visceral sensation : animals models for irritable bowel syndrome study. JNM (J Neurogastroenterol Motil), vol 17, July 2011
- [20] Picq C. Relations neurodigestives et stimulation vagale basse-fréquence chez le rat anesthésié: implications du système nerveux central et du système immunitaire. Sciences agricoles. Université de Grenoble, 2012
- [21] Rabot S. Axe intestin-cerveau : comment le microbiote intestinal influence la réponse au stress. Bull. Académie vétérinaire de France, 2015.
- [22] Pellissier S, Dantzer C, Canini F, Mathieu N, Bonaz B. Psychological adjustment and autonomic disturbances in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. Elsevier Science Direct, December 2008
- [23] Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan T. Brain-gut-microbe communication in health and disease. Frontiers in physiology, December 2011

- [24] Jaglin M. Axe intestin-cerveau : effets de la production d'indole par le microbiote intestinal sur le système nerveux central. Université Paris Sud, décembre 2013
- [25] Mazzoli R et Pessione E. The neuro-endocrinal rôle of microbial glutamate and GABA signaling. *Frontiers in microbiology*, November 2016
- [26] Ferreri F, Agbokou C, Nuss P et Peretti CS. Clinique des états dépressifs. Elsevier Masson SAS, 2006
- [27] Hyland N and Cryan JF. Microbe-host interactions : influence of the gut microbiota on the enteric nervous system. *Developmental Biology*, Elsevier, June 2016
- [28] Guarino M, Cicala M, Putignani L and Severi C. Gastrointestinal neuromuscular apparatus : an underestimated target of gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*, December 2016
- [29] Carabotti M ; Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis : interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology*, 2015
- [30] Simonetto I. Le système nerveux entérique ou deuxième cerveau . Le ventre, 2011
- [31] Bruley des Varannes S. Maladie de Parkinson : des différences marquées de profils de microbiote intestinal. *La revue des microbiotes*
- [32] Buée L, Delacourte A. La maladie d'Alzheimer, une tauopathies parmi d'autres ? *Medecine/sciences*, juin-juillet 2002
- [33] Tse J. Gut microbiota, nitric oxide, and microglia as prerequisites for neurodegenerative disorders. ACS Publications, 2017
- [34] Zhao Y, Cui C, Yu X, Xin J, Lu F, Gao J, Zhu B. Electroacupuncture ameliorates abnormal defaecation and regulates corticotrophin-releasing factor in a rat model of stress. *Institute of acupuncture and moxibustion*, 2016
- [35] Felice V, Quigley E, Sullivan A, O'Keeffe G, O'Mahony S. Microbiota-gut-brain signalling in Parkinson's disease: Implications for non-motor symptoms. Elsevier Ltd, 2016

[36] Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. *The journal of physiology*, 2016

[37] Hayaert A. Le microbiote intestinal influence la chimie de votre cerveau, votre humeur, et vos comportements. Unisophro Tourcoing, janvier 2014

[38] Faugère T. Le ventre, notre deuxième cerveau. Arte, 2013

[39] Mosoni P. Dégradation des fibres alimentaires par la microbiote colique de l'Homme. INRA, *Innovations agronomiques* 36, 2014

---

## **RÉSUMÉ**

L'homme vit dans une relation largement mutualiste avec son microbiote. Il lui fournit la niche écologique dont il a besoin en terme de nutriments, de pH, et le microbiote assure en retour des fonctions physiologiques essentielles à notre organisme : digestion des aliments, métabolisme des xénobiotiques, production de vitamines essentielles et maturation du système immunitaire.

La dysbiose de notre flore microbienne est à l'origine de nombreuses pathologies digestives, métaboliques, inflammatoires, mais est aussi en lien avec les maladies du système nerveux central. En effet, le microbiote intestinal participe au dialogue intestin-cerveau. Une communication bilatérale d'une grande complexité existe grâce à différentes voies de communication : nerveuse, systémique, endocrine et immunitaire. Si le cerveau peut impacter notre motilité digestive et influencer notre composition microbienne, le microbiote peut aussi réguler les réponses neuroendocrines et émotionnelles au stress.

Les messagers chimiques envoyés par cet écosystème peuvent moduler le fonctionnement de nos neurones. Ainsi l'axe microbiote-intestin-cerveau permet de mieux comprendre l'origine de maladies neurologiques comme Alzheimer, Parkinson ou l'autisme, ainsi que de maladies psychiatriques comme l'anxiété ou la dépression.

---

### **Microbiota and brain : correlation with neurological and psychiatric pathologies**

Mankind lives in a largely mutualist relationship with his microbiota. It provides him with the ecological niche he needs in terms of nutrients and pH, and in return, microbiota ensures essential physiological functions to our organism: food digestion, metabolism of xenobiotics, production of essential vitamins and immune system maturation. Gut microbiota dysbiosis is behind a lot of digestive, metabolic, inflammatory pathologies, but is also linked with central nervous system diseases. Indeed, the gut microbiota participates to the gut-brain relation. An extremely complex bilateral communication exists thanks to the different pathways: nervous, systemic, endocrinal and immune. If the brain can affect our digest motility and influence our microbial composition, microbiota can also regulate the neuroendocrine and emotional responses to stress.

The chemical messages sent by this ecosystem may modulate the neuronal network. Thus, the microbiota-gut-brain- axis allows to understand better the origin of neurological diseases such as Alzheimer, Parkinson or autism, and psychiatric diseases like anxiety and depression.

---

### **DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie**

---

**MOTS-CLÉS** : Microbiote intestinal – Système immunitaire intestinal – Axe cerveau-intestin – Axe corticotrope – Stress – Syndrome de l'intestin irritable – Maladies inflammatoires digestives – Anxiété – Dépression – Maladie d'Alzheimer – Maladie de Parkinson – Autisme

---

### **INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :**

Université Toulouse III Paul Sabatier  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
35, chemin des Maraîchers  
31062 TOULOUSE cedex 9

**Directeur de thèse: GAIRIN Jean-Edouard**