

COLLOQUE 2018

**Le microbiote intestinal et son hôte :
entente ou mésentente ?**

Rôle du microbiote intestinal dans les pathologies psychiatriques

Professeur Philippe DE TIMARY,

Service de psychiatrie adulte et Institut de Neurosciences, cliniques universitaires Saint Luc
et Université catholique de Louvain, avenue Hippocrate 10, B1200 Bruxelles

Docteur Sophie Leclercq, Institut de Neurosciences,

Université catholique de Louvain, avenue Hippocrate 10, B1200 Bruxelles

Professeur Peter Stärkel, Institut de Recherche Clinique,

Université catholique de Louvain, avenue Hippocrate 10, B1200 Bruxelles

Professeur Nathalie Delzenne, Louvain Drug Research institute,

Université catholique de Louvain, avenue Hippocrate 10, B1200 Bruxelles

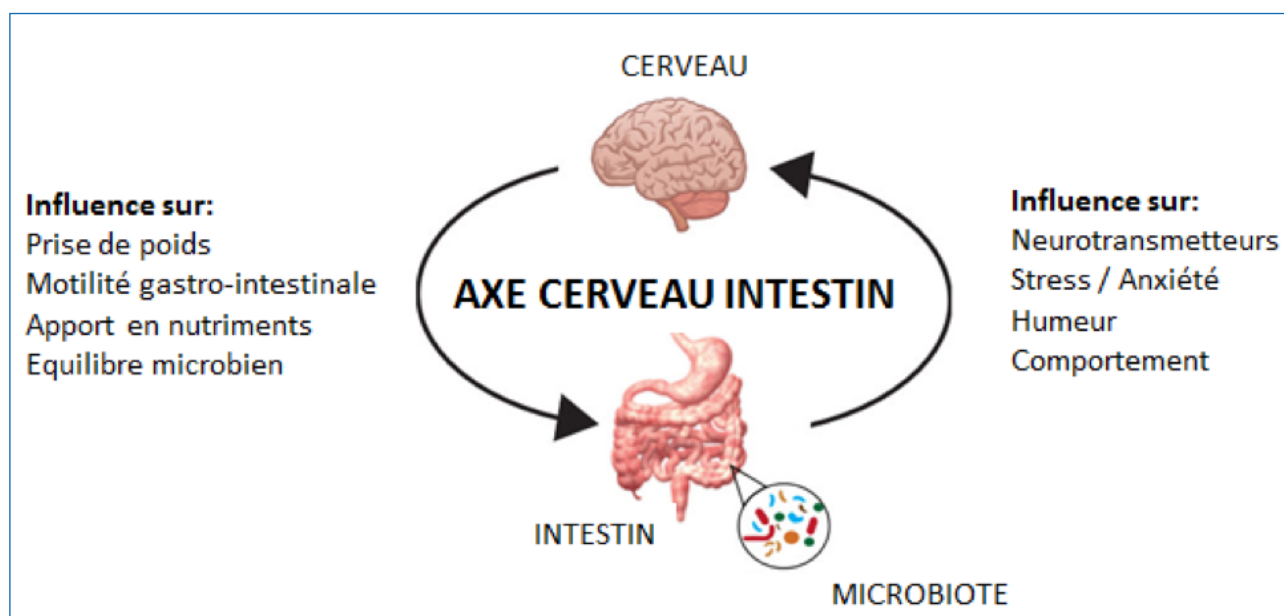
Les notes renvoient à la page des références.

INTRODUCTION

Il est de plus en plus admis qu'il existe un lien fort entre le microbiote intestinal et le développement des maladies psychiatriques, autour d'un axe intestin-cerveau.^[1,2] L'influence du cerveau sur l'intestin a ainsi été observée dans la prise de poids et l'apport en nutriments comme dans le maintien de l'équilibre microbien. A l'inverse, l'intestin a montré son influence sur les neurotransmetteurs, le stress, l'humeur et le comportement (Figure 1).^[3]

Quels arguments soutiennent ce lien entre le microbiote intestinal et les maladies psychiatriques, et dans quelles pathologies une interaction a-t-elle été observée ? Les troubles liés à l'usage de l'alcool, en particulier, en sont une parfaite illustration.

Figure 1. Interactions fonctionnelles entre le microbiote intestinal et le métabolisme de l'hôte. Caractéristiques du microbiote intestinal favorisant l'obésité et la résistance à l'insuline.^[3]



LE MICROBIOTE INTESTINAL DANS LE DEVELOPPEMENT DES MALADIES PSYCHIATRIQUES

Les maladies psychiatriques sont communément comprises comme étant l'effet d'une interrelation entre une série de facteurs biologiques, d'éléments psychologiques qui se manifestent chez l'individu y compris dans son histoire, et d'une rencontre avec la société. Le vécu précoce de l'individu, ainsi que la qualité des interactions sociales jouent un rôle capital dans le développement de la maladie psychiatrique. Ainsi les effets d'événements traumatiques précoces seront contredits par une bonne qualité de relation sociale ou au contraire aggravés par des facteurs tels que le rejet social ou la stigmatisation. Par ailleurs, les événements de la vie de l'individu, en particulier ceux de sa vie précoce, sont reconnus aujourd'hui comme un facteur crucial du développement du système immunitaire.^[4,5] En effet, celui-ci joue un rôle majeur dans le système nerveux central et la communication dans le cerveau.^[6]

C'est à la lumière de ces diverses interactions que s'appréhende le développement des maladies psychiatriques et que s'expliquent les effets du microbiote intestinal dans ce contexte.

LES ARGUMENTS

Les arguments en faveur d'un lien entre microbiote et maladies psychiatriques sont de plusieurs ordres. Ils sont essentiellement fondés sur les observations faites sur des modèles animaux (études de probiotiques ou de transplantation dans la souris axénique). Les études chez l'homme sont rares. Il est néanmoins possible d'articuler ces deux dimensions pour comprendre le rôle du microbiote dans ces maladies.

L'exposition précoce au stress

L'exposition au stress a une influence majeure sur l'expression du microbiote intestinal. L'exposition de la mère au stress, en influençant les modifications d'expression du microbiote vaginal, entraîne des modifications d'origine bactérienne de l'expression neuronale dans la descendance. Par ailleurs, il a été également montré que l'exposition au stress précocement dans la vie de l'animal induit de manière claire des anomalies d'ordre comportemental, associées à la fois à des modifications de l'activité de l'intestin et à des modifications de la composition du microbiote intestinal, lesquelles interfèrent dans ces processus.^[7,8]

L'exposition précoce à une antibiothérapie

De la même manière, certaines études ont montré que l'exposition précoce du microbiote à une antibiothérapie exerce des effets majeurs sur le comportement. Une étude récente a examiné dans des modèles murins l'effet d'une exposition précoce à des antibiotiques du même type que ceux ordinairement donnés aux jeunes enfants.^[9] Les auteurs rapportent que cette exposition a induit des modifications importantes de l'expression du caractère, avec des difficultés de socialisation des souris exposées aux antibiotiques, voire une forme d'hostilité et un comportement combatif vis-à-vis des souris témoins.^[9]

Cognition, émotions et interactions sociales

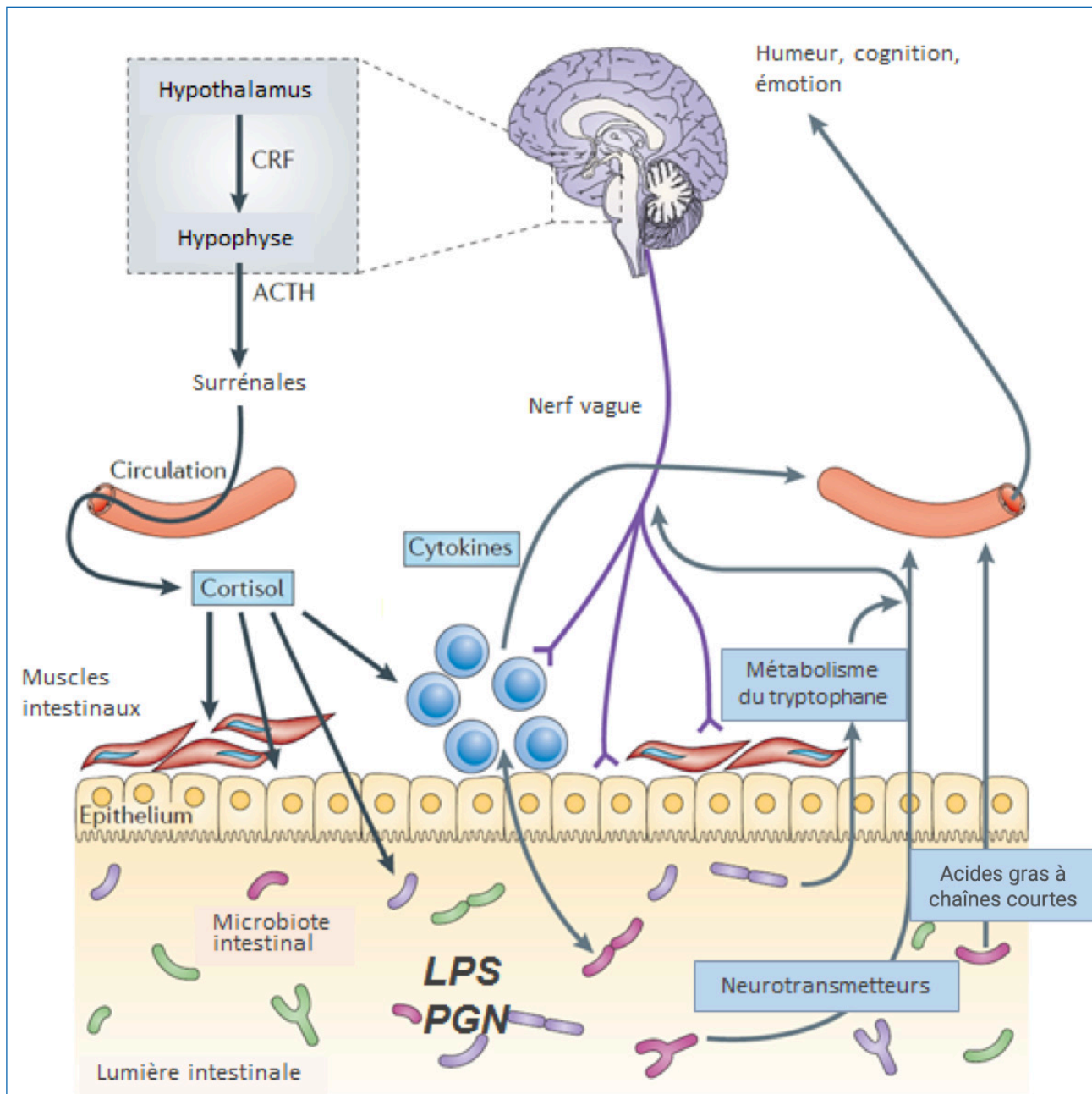
De nombreuses études ont également mis en évidence, chez l'homme comme chez l'animal, le rôle important du microbiote intestinal dans la cognition et dans l'expression des émotions ainsi que dans les interactions sociales. Ce phénomène est observé plus particulièrement dans les modèles animaux.^[10]

Interactions intestin-cerveau : quelles voies ?

Différentes voies ont été identifiées permettant la communication entre l'intestin et le cerveau ; elles expliquent les interactions intestin-cerveau (Figure 2).^[11] Les acteurs intervenant dans le processus sont :

- 1/ des molécules d'origine microbienne telles les acides gras à chaîne courte (maturation et fonction de la microglie), les ligands AhR (fonction des astrocytes), les MAMPs (LPS et PGN), qui stimulent les voies inflammatoires, les métabolites du tryptophane dont la synthèse dépend de l'activation des voies inflammatoires;
- 2/ des molécules neuroactives (biosynthèse intestinale de neurotransmetteurs, régulation de la signalisation des neurotransmetteurs) ;
- 3/ la signalisation neuronale (stimulation du nerf vague).

Fung et al^[12] ont récemment publié une revue des études portant sur l'axe intestin-cerveau chez l'homme et chez l'animal. L'ensemble des différentes voies identifiées comme expliquant la relation entre intestin et cerveau y est présenté, démontrant le rôle crucial du microbiote intestinal dans l'orchestration du développement et du comportement du cerveau.^[12] Les auteurs soulignent l'importance du système immunitaire en tant que régulateur de ces interactions.^[12]

Figure 2. Axe Cerveau / Intestin : les acteurs^[11]

CRF : corticolibérine ; ACTH: adrénocorticotrophine ; LPS : lipopolysaccharide ; PGN : peptidoglycane

QUELLES PATHOLOGIES ?

Les troubles du spectre autistique correspondent à la pathologie qui a fait l'objet du plus grand nombre d'expérimentations. Celles-ci ont mis en évidence un rôle important du microbiote intestinal dans ce contexte, avec un effet sur l'humeur et sur la capacité aux interactions sociales.

L'expression des symptômes anxieux a également été étudiée dans des modèles animaux. La souris axénique montre moins de sensibilité aux situations d'anxiété ainsi qu'une résistance aux apprentissages. En revanche, la transplantation du microbiote d'une souris porteuse d'un phénotype anxieux vers une souris dépourvue de ce phénotype, entraîne un transfert du comportement anxieux chez la souris transplantée.^[13]

Dans les troubles liés à un **stress post-traumatique**, il a été noté que dans l'enfance comme à l'âge adulte, l'exposition au stress entraîne des modifications importantes de la composition du microbiote intestinal, attestant du rôle de celui-ci dans le développement de cette symptomatologie.^[14]

Peu de travaux ont été réalisés dans la **schizophrénie**. Certaines études ont néanmoins montré l'effet de la bactérie *Toxoplasma gondii* sur l'expression de cette importante pathologie.^[15]

Des travaux de recherche dans la **dépression** ont montré le rôle du microbiote intestinal dans cette pathologie. Le rôle de l'inflammation, en particulier, a été identifié dans l'expression de l'humeur, avec l'apparition de ce qui a été désigné comme le « comportement de maladie » (« sickness behaviour »). Ce concept renvoie à l'apparition, chez une personne exposée à une série de facteurs immuns, d'une réaction inflammatoire au niveau cérébral. Celle-ci entraîne, au-delà des réactions habituelles de fièvre et d'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, une série de modifications comportementales qui miment fortement les comportements observés dans la dépression. Lorsque l'inflammation devient chronique, elle participe à la dépression.^[16]

PROBLEMATIQUES LIEES A LA CONSOMMATION D'ALCOOL

Les pathologies liées à l'abus d'alcool ont été étudiées dans trois essais menés chez l'homme pour évaluer les origines et le rôle de l'inflammation périphérique dans la maladie alcoolique et en identifier les voies de transmission.

Dans la première étude, conduite dans une population de patients alcoolo-dépendants, on mettait en évidence l'existence d'une augmentation de la perméabilité intestinale. Celle-ci était associée à une augmentation du LPS plasmatique et à une activation des cytokines inflammatoires qui étaient corrélées aux manifestations symptomatiques de l'alcoolo-dépendance : dépression, anxiété et « craving » ou état de manque.^[17]

La deuxième étude mesurait, chez des patients en début et en fin de sevrage d'alcool, l'activité inflammatoire à partir des PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cells ou cellules sanguines mononucléées périphériques).^[18] Cette analyse aboutissait à un tableau complexe montrant :

- 1/ que la voie des LPS et celle des peptidoglycanes étaient activées chez les patients alcoolo-dépendants,
- 2/ que la voie des LPS récupérait rapidement au cours du sevrage à l'inverse de celle des peptidoglycanes qui restait activée même en fin de sevrage, indiquant l'existence d'un facteur de récupération.^[18] En termes d'implication clinique, ce résultat montre que la persistance de l'inflammation est un indice qui permet de prédire la persistance des manifestations psychopathologiques de l'alcoolo-dépendance. Le meilleur prédicteur de l'état de manque pour l'alcool était l'IL8, une chemokine sécrétée par les cellules mononucléées du sang.^[18]

La troisième étude comparait deux populations de patients alcoolo-dépendants, l'une présentant une perméabilité intestinale augmentée et l'autre une perméabilité intestinale normale.^[19] Les auteurs observaient qu'à l'augmentation de la perméabilité intestinale correspondait une modification importante d'une série de familles et de genres bactériens. Cette modification était liée à une dysbiose importante dans cette sous-population, et à des scores plus élevés de dépression, d'anxiété et d'état de manque en fin de sevrage, facteurs pouvant être des facteurs psychologiques importants de rechute de l'alcoolisme.^[19] Ces résultats confirment l'existence d'un axe intestin-cerveau dans la dépendance à l'alcool, impliquant le microbiote intestinal dans la barrière intestinale et les troubles du comportement. Ils suggèrent que le microbiote pourrait constituer une cible dans la gestion de la dépendance à l'alcool.

Une autre étude sur modèles animaux était également réalisée dans ce contexte. Elle a utilisé des souris axéniques et des souris normales « humanisées » (traitées avec des antibiotiques puis transplantées avec le microbiote fécal de patients alcooliques porteurs ou non d'une maladie alcoolique du foie). L'objectif était d'identifier le rôle causal du microbiote intestinal dans la maladie alcoolique.^[20] Ces travaux ont permis la découverte d'une dysbiose spécifique associée à la sévérité de la maladie alcoolique hépatique : les souris porteuses du microbiote d'un patient sévèrement atteint développaient une inflammation hépatique plus grave

que celles ayant reçu le microbiote d'un sujet non porteur de maladie hépatique. En outre, il était observé que chez des souris conventionnelles humanisées avec le microbiote d'un patient atteint de maladie alcoolique hépatique sévère, un deuxième transfert de microbiote issu d'un patient sans maladie du foie améliorait les lésions hépatiques induites par l'alcool. La susceptibilité individuelle à l'alcool-dépendance et à la maladie alcoolique du foie apparaît donc très fortement liée au microbiote intestinal, suggérant la possibilité de prévenir et de gérer cette pathologie en agissant sur le microbiote.^[20]

COMMENTAIRES, CONCLUSIONS

Dans le contexte des maladies psychiatriques chez l'homme, une supplémentation en prébiotiques (fibres alimentaires qui peuvent modifier la composition du microbiote intestinal de manière positive pour la santé), apparaît de nature à améliorer la composition et l'activité du microbiote intestinal. Elle permettrait donc d'agir sur la barrière intestinale, en limitant sa perméabilité et en améliorant ainsi la symptomatologie. Elle pourrait également avoir une action sur le système immunitaire, en réduisant l'inflammation et en neutralisant le LPS. De ces effets bénéfiques, il peut être attendu, notamment dans les pathologies liées à la consommation d'alcool, une prévention de la rechute, problème majeur dans la gestion de ces maladies.

Dans le contexte des maladies psychiatriques chez l'homme, une supplémentation en prébiotiques apparaît de nature à améliorer la composition et l'activité du microbiote intestinal. Ces fibres alimentaires peuvent en effet positivement modifier la composition du microbiote intestinal, faisant de celui-ci un contributeur de bonne santé. Les prébiotiques favoriseraient donc une action du microbiote sur la barrière intestinale, en limitant sa perméabilité et en améliorant la symptomatologie, et, sur le système immunitaire, en réduisant l'inflammation et en neutralisant le LPS. De ces effets bénéfiques, il peut être attendu, notamment dans les pathologies liées à la consommation d'alcool, une prévention de la rechute, problème majeur dans la gestion de ces maladies.

RÉFÉRENCES (Les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur PubMed)

1. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2009;6:306-314.
2. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. Ann Gastroenterol 2015; 28(2): 203-209.
3. incrediblehealthcenter.com
4. Renz H, Holt PG, Inouye M, et al. An exposome perspective: early-life events and immune development in a changing world. J Allergy Clin Immunol 2017;140:24-40.
5. Jonker I, Rosmalen JGM, Schoevers RA. Childhood life events, immune activation and the development of mood and anxiety disorders: the TRAILS study. Transl Psychiatry 2017; 7(5): e1112.
6. Kioussis D, Pachnis V. Immune and nervous systems: more than just a superficial similarity ? Immunity 2009; 31(5):705-10.
7. Gareau MG, Jury J, Perdue MH. Neonatal maternal separation of rat pups results in abnormal cholinergic regulation of epithelial permeability. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2007; 293(1): G198-203.
8. Gareau MG, Jury J, MacQueen G, Sherman PM, Perdue MH. Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation. Gut 2007; 56(11):1522-8.
9. Leclercq S, Mian FM, Stanis AM, Bindels LB, Cambier E, Ben-Amram H, Koren O, Forsythe P, Bienenstock J. Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior. Nat Commun. 2017; 8: 15062.
10. Sarkar A, Harty S, Lehto SM, Moeller AH, Dinan TG, Dunbar RIM, Cryan JF, Burnet PWJ. The microbiome in psychology and cognitive neuroscience. Trends Cogn Sci. 2018 Jul;22(7):611-636.
11. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. Nat Rev Neurosci 2012; 13(10):701-12.
12. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. Nature Neuroscience 2017 ; 20:145-155.

13. [Neufeld KM et al. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil* \(2011\) 23, 255–e119.](#)
 14. [Leclercq S et al. Posttraumatic stress disorder: does the gut Microbiome hold the key? *Can J Psychiatry*. 2016 Apr;61\(4\):204-13](#)
 15. [Cuomo A et al., The Microbiome: a new target for research and treatment of schizophrenia and its resistant presentations? A systematic literature search and review. *Front Pharmacol*. 2018 Oct 15;9:1040.](#)
 16. [Dantzer R, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008 Jan;9\(1\):46-56. Review.](#)
 17. [Leclercq S, Cani PD, Neyrinck AM, Stärkel P, Jamar F, Mikolajczak M, Delzenne NM, de Timary P. Role of intestinal permeability and inflammation in the biological and behavioral control of alcohol-dependent subjects. *Brain Behav Immun* 2012; 26\(6\):911-8.](#)
 18. [Leclercq S, De Saeger C, Delzenne N, de Timary P, Stärkel P. Role of inflammatory pathways, blood mononuclear cells, and gut-derived bacterial products in alcohol dependence. *Biol Psychiatry* 2014; 76\(9\):725-33](#)
 19. [Leclercq S, Matamoros S, Cani PD, Neyrinck AM, Jamar F, Stärkel P, Windey K, Tremaroli V, Bäckhed F, Verbeke K, de Timary P, Delzenne NM. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111\(42\): E4485-93.](#)
 20. [Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, Boschat L, Bruneau A, Ferrere G, Puchois V, Martin JC, Lepage P, Le Roy T, Lefèvre L, Langelier B, Cailleux F, González-Castro AM, Rabot S, Gaudin F, Agostini H, Prévot S, Berrebi D, Ciocan D, Jousse C, Naveau S, Gérard P, Perlemuter G. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut* 2016; 65\(5\):830-9.](#)
-