HAL
open science

Influence du microbiote intestinal sur la régulation du comportement alimentaire

Lucie Deceuninck

To cite this version:

Lucie Deceuninck. Influence du microbiote intestinal sur la régulation du comportement alimentaire. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01926455

HAL Id: dumas-01926455

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01926455v1

Submitted on 19 Nov 2018

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

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

UNIVERSITE DE ROUEN

UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2018 N°

THESE

Présentée à l'Université de Rouen en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Influence du microbiote intestinal sur la régulation du comportement alimentaire

par

Lucie DECEUNINCK

Née le 09 décembre 1994 à Mont-Saint-Aignan

Thèse présentée et soutenue publiquement le 17 Mai 2018

devant le jury composé de

Président du jury :

Mme Martine Pestel-Caron : PUPH au CHU de Rouen

Membres du jury :

Mr Pierre Déchelotte : PUPH au CHU de Rouen

Mme Isabelle Leroux-Nicollet : PU à l'UFR Santé de Rouen

Mr Jean-Christophe Larant : Pharmacien titulaire à Vernon

« Oui ; mieux que la raison, l'estomac nous dirige. »

Jean-François Ancelot (1794-1854),
dramaturge et écrivain français.

Préambule

C'est au cours de ma 4ème année d'études en pharmacie que l'idée de réaliser un travail de thèse sur le microbiote et la nutrition m'est venue. Cette année là, nous devions choisir notre filière d'exercice pharmaceutique pour ensuite recevoir un enseignement spécifique à la filière. Ma franche envie de devenir le spécialiste du médicament directement accessible au grand public, sans restrictions et dès les soins de premiers recours, afin de veiller à sa sécurité sanitaire en collaboration avec les autres professionnels de santé, m'a amenée à choisir la filière officinale. L'unité d'enseignement consacrée à cette filière comprenait notamment des cours de nutrition avec l'intervention du docteur Vanessa Folope, médecin endocrinologue et nutritionniste au C.H.U. de Rouen. Dans son cours sur l'obésité, elle évoquait déjà l'hypothèse de son lien avec le microbiote intestinal en insistant sur le fait que beaucoup d'études étaient en cours à ce sujet et qu'elles apporteraient probablement l'émergence de nouvelles pistes thérapeutiques pour les maladies métaboliques et nutritionnelles. Curieuse de connaître les résultats de ces nouvelles études, de les comprendre et de les vulgariser, j'ai alors choisi d'axer ma thèse de fin d'études sur l'influence du microbiote intestinal sur la régulation du comportement alimentaire, et j'ai contacté le Pr Pierre Déchelotte et sollicité son encadrement pour cette thèse.

Au-delà de l'implication avérée du microbiote intestinal dans les pathologies digestives, l'identification récente de son métagénome a confirmé son importance dans la compréhension et le développement de certaines maladies chroniques et notamment, des troubles du comportement alimentaire. Certains mécanismes physiopathologiques de ces troubles pourraient en effet impliquer un déséquilibre entre les différentes familles bactériennes (ou dysbiose) chez les patients par rapport aux sujets sains, ou des modifications de productions de certaines molécules régulatrices produites par le microbiote. Devant ce constat physiopathologique, la modulation du microbiote intestinal ouvre le champ à une nouvelle génération prometteuse d'agents thérapeutiques. Cette perspective de traitement des troubles du comportement alimentaire consistant à restaurer un microbiote diversifié et sain à l'aide de pré- et/ou probiotiques était inimaginable il y a dix ans.

Dès aujourd'hui, à l'officine, le nombre de spécialités contenant des pré- ou probiotiques est en pleine expansion. Elles diffèrent par leur statut législatif, leur forme galénique, leur composition et leurs propriétés revendiquées, avec souvent un niveau de preuve par des études cliniques très limité. Il est donc de notre devoir de pharmacien de sensibiliser nos patients à faire la distinction entre médicaments et compléments alimentaires qui ne suivent pas les mêmes règlementations. Notamment, les compléments alimentaires ne sont pas soumis aux règles d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments, et ne peuvent donc pas prétendre prévenir ou guérir des maladies.

À ce jour, il n'existe aucune spécialité commercialisée validée pour le traitement des troubles du comportement alimentaire, mais certaines spécialités revendiquent des effets sur le poids sur des bases scientifiques indirectes ou discutables. Le pharmacien doit donc éclairer le choix du consommateur pour éviter les désillusions, tout en restant vigilant sur les nouveautés validées qui pourront apparaître au cours des prochaines années.

Aborder les troubles du comportement alimentaire et plus largement la régulation du poids sous l'angle du microbiote intestinal ne me semble en effet pas être un phénomène de mode mais bien une recherche solide et en pleine expansion, s'appuyant sur de nombreuses publications au cours de ces dernières années. Une recherche qui prépare une révolution thérapeutique pour demain, à laquelle j'ai souhaité m'intéresser pour m'y préparer dès aujourd'hui.

Remerciements

Je souhaiterais remercier en premier lieu mon directeur de thèse, le Pr Pierre Déchelotte, pour m'avoir permis de réaliser cette thèse. Vous m'avez accordé votre confiance et votre temps malgré votre importante sollicitation et vos nombreuses responsabilités. En outre, j'ai particulièrement apprécié de réaliser un trimestre de mon stage hospitalier au sein de votre service ; merci à toute l'équipe du service de nutrition du C.H.U de Rouen.

Je souhaiterais également remercier la présidente et co-directrice de cette thèse, le Pr Martine Pestel-Caron. J'ai aimé la qualité de votre enseignement tout au long de mon cursus et vous m'avez été d'une aide précieuse pour le dépôt de mon sujet de thèse et la rencontre du Pr Déchelotte.

Merci au Pr Isabelle Leroux-Nicollet de m'honorer de votre présence et de vos compétences au sein de ce jury. Sachez que j'ai beaucoup aimé étudier vos cours de physiologie.

Merci à Mr Jean-Christophe Larant, mon maitre de stage, pour votre grande sympathie et votre accompagnement en vue de l'obtention de mon diplôme. La pharmacie de Bizy restera un exemple pour ma carrière professionnelle.

Merci à Marie Galmiche préparant sa thèse de doctorat de sciences avec le Pr Déchelotte sur les TCA et participant à la mise en œuvre de la cohorte EDILS. Avec le sourire, elle m'a fourni tous les documents nécessaires à la compréhension cette étude de cohorte.

À mes chers amis et collègues de classe, depuis le week-end d'intégration champêtre, en passant par l'année d'échange à l'université Laval de Québec, merci pour ces éternels bons souvenirs. Vous avez rendu ces années encore plus belles. J'attends notre gala de clôture avec impatience !

À ma grande famille, un énorme merci pour votre soutien, votre aide, vos conseils et votre amour. Plus particulièrement, merci à vous mes parents de me permettre d'accomplir tous mes objectifs.

Et enfin, je remercie mon fiancé Eugène, loin des yeux mais près du cœur. L'aboutissement de cette thèse nous ouvre la voie pour nos beaux projets à venir.

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Liste des enseignants-chercheurs de l'UFR Santé de Rouen ……8-16
Liste des figures ……17
Glossaire ……18
Résumé ……19

1. **Introduction** ……20
2. **La régulation homéostasique du comportement alimentaire** ……20
   2.1. *Les centres de la régulation* ……20
   2.2. *Les signaux périphériques* ……21
   2.3. Facteurs exogènes ……21
3. **Le microbiote intestinal et le comportement alimentaire de son hôte** 21
   3.1. *Un écosystème un équilibre* ……21
   3.2. *Rôles* ……22
   3.3. *Dysbiose* ……23
   3.4. *Lien avec l'obésité et le comportement alimentaire* ……23
4. **Les mécanismes** ……25
   4.1. *Axe intestin-cerveau* ……25
   4.2. *Les voies dépendantes des composants bactériens* ……25
   4.3. *Les voies dépendantes des métabolites bactériens* ……26
   4.4. *La pression sélective* ……26
   4.5. *Immunité, production d'antigènes et d'auto-anticorps* ……27
   4.6. *Biotransformation et modulation de molécules* ……27
   4.7. *La « dysmétabolose » des acides biliaires* ……27
   4.8. *La perméabilité de la barrière intestinale* ……27
5. **Les perspectives** ……28
   5.1. *Biomarqueurs* ……28
   5.2. *Thérapeutique* ……28
6. **Conclusion** ……30

Références bibliographiques ……30-32
Annexes ……33-35
Serment de Galien ……36

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul **BESSOU**	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise **BEURET-BLANQUART** *(surnombre)*	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Pierre **CZERNICHOW**	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mme Danièle **DEHESDIN** *(surnombre)*	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel **GODIN** *(surnombre)*	HB	Néphrologie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Philippe **GRISE** *(surnombre)*	HCN	Urologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato - Vénéréologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Jean-François **MUIR**	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Me Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard **PROUST**	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Réanimation Médicale
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ**	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER**	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mr Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Physiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mme Rachel **MARION-LETELLIER**	UFR	Physiologie
Mr Thomas **MOUREZ**	HCN	Virologie
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Christine **RONDANINO**	UFR	Physiologie de la Reproduction
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**	UFR	Anglais
Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacologie
Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy **BELLIEN**	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER**	Statistiques
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mr Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie

Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla **GHARBI**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mr Jean-François **HOUIVET**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine **DAHYOT**	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane **ABDOUL-AZIZE**	Biochimie
Mme Hanane **GASMI**	Galénique
Mme Caroline **LAUGEL**	Chimie organique
Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacodynamie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle	*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*
CB - Centre Henri Becquerel	*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation	*SJ – Saint Julien Rouen*

Liste des figures

Fig. 1. Coupe sagittale de l'encéphale montrant les noyaux hypothalamiques impliqués dans la régulation du comportement alimentaire …… 20

Fig. 2. Schéma simplifié illustrant la régulation homéostasique de la prise alimentaire …… 21

Fig. 3. Interaction bidirectionnelle microbiote intestinal – cerveau …… 25

Fig. 4. Les rôles des AGCC dans le métabolisme de l'hôte …… 26

Fig. 5. Régulation du comportement alimentaire selon un modèle intégratif microbiote-hôte …… 27

Glossaire

AGCC = acide gras à chaîne courte

AGRP = *agouti related protein*

AI-2 = autoinducteur-2

ATP = adénosine triphosphate

BHE = barrière hémato-encéphalique

CART = *cocaine and amphetamine regulated transcript*

CCK = cholécystokinine

ClpB = *caseinolytic protease B*

CRH = *corticotropin-releasing hormone*

EDILS= *eating disorders inventory and longitudinal survey*

ERC = essais randomisés contrôlés

GLP-1 = *glucagon-like peptide 1*

Ig G / M / A = immunoglobines G / M / A

IGF = *insulin-like growth factor*

IMC = indice de masse corporelle

LPS = lipopolysaccharides

MSH = *melanocyte-stimulating hormone*

NPY = neuropeptide Y

NTS= noyau du tractus solitaire

OEA = oleoylethanolamide

PAM = peptides antimicrobiens

POMC = pro-opiomélanocortine

PP = peptide pancréatique

PYY = peptide tyrosine tyrosine

RCPG = récepteur couplé aux protéines G

SI = système immunitaire

SNC = système nerveux central

TC = tronc cérébral

TCA = troubles du comportement alimentaire

TMAO = oxyde de triméthylamine

TMF = transplantation microbiotique fécale

Revue générale

Influence du microbiote intestinal sur la régulation du comportement alimentaire.

Gut microbiota influence on feeding behavior's regulation.

Lucie Deceuninck[a], Pierre Déchelotte[b]

[a] *Thèse en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie, UFR Santé, Rouen, France*
[b] *PUPH, Département Médecine, Nutrition Inflammation et Dysfonctionnement de l'axe intestin-cerveau, UFR Santé, Rouen, France*

Résumé

Le microbiote intestinal, un organe fort longtemps méconnu, fait récemment l'objet de nombreuses recherches depuis l'avènement des nouvelles techniques moléculaires permettant son identification. Il est en étroite association mutualiste avec l'hôte et son implication dans la physiopathologie animale et humaine est beaucoup plus large qu'on ne l'imaginait.
Dans le domaine de la nutrition, les progrès considérables sur la connaissance des fonctions physiologiques du microbiote ont permis de faire évoluer la conception de la régulation homéostasique du comportement alimentaire vers un modèle intégratif incluant le microbiote intestinal comme un acteur à part entière. En conséquence, le déséquilibre de cet écosystème, ou dysbiose intestinale, est décrit dans la littérature comme un facteur déclenchant, aggravant et/ou perpétuant les troubles du comportement alimentaire. Ces derniers, de par leur prévalence toujours croissante en population générale et leurs nombreuses comorbidités, constituent un sévère problème de santé publique, nécessitant une meilleure compréhension physiopathologique et de nouveaux traitements à visée étiopathogénique. Plus largement, le microbiote intestinal représente un champ de recherche considérable, qui ouvre désormais la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques basées sur les interactions bidirectionnelles hôte-microbiote, allant de l'utilisation de pré-/probiotiques jusqu'à la transplantation de microbiote fécal, en passant par le développement et la validation de biomarqueurs plaçant le microbiote au cœur de la nutrition prédictive de demain.

Mots clés : Microbiote intestinal ; Dysbiose ; Dépense énergétique ; Nutrition ; Comportement alimentaire

Abstract

The intestinal microbiota, a long-neglected organ, has recently been the subject of extensive research since the advent of the new molecular techniques permitting its identification. He is in close mutual association with the host and his involvement in animal and human pathophysiology is much wider than imagined. In the field of nutrition, considerable progress on knowledge of microbiota's physiological functions have enabled the conception's evolution of homeostatic regulation of dietary behavior toward an integrative model including intestinal microbiota as a fully-fledged actor. Thus, the imbalance of this ecosystem, or intestinal's dysbiosis, is described in the literature as a triggering factor, aggravating and/or perpetuating the eating disorders. Because of their ever-increasing prevalence in the general population and their numerous comorbidities, the latter constitutes a serious public health issue, requiring a better physiopathological understanding and new etiopathogenic treatments. More generally, the gut microbiota represents a considerable field of research, which now paves the way for new treatment tracks based on bidirectional host-microbiota interactions, ranging from the use of pre- / probiotics to fecal microbiota transplantation, through the development and validation of biomarkers putting the microbiota at the heart of tomorrow's predictive nutrition.

Keyword : Intestinal Microbiota ; Dysbiosa ; Energy expenditure ; Nutrition ; Eating Behavior

1. Introduction

L'ensemble des conduites d'un individu vis-à-vis de sa consommation d'aliments est finement régulé de façon à assurer un apport adéquat d'énergie pour le bon fonctionnement de son organisme, et donc assurer une situation d'homéostasie énergétique. Mais dans certaines situations pathologiques, on oberve un dysfonctionnement de cette régulation qui mène aux Troubles du Comportement Alimentaires (TCA) et à l'obésité.

Les TCA touchent un nombre toujours croissant d'individus en France et dans le monde. Ils sont devenus un problème de santé publique majeur. Multifactoriels, leurs mécanismes en cause demeurent encore vagues et font l'objet de nombreuses recherches. Récemment, des études démontrent qu'à côté du système nerveux central, des hormones gastrointestinales et du système nerveux entérique, le microbiote intestinal joue un rôle dans la régulation du comportement alimentaire. La notion de « 2ème cerveau » appliquée au tube digestif s'étend donc maintenant en intégrant le microbiote, dans un axe microbiote-intestin-cerveau impliquée dans la physiopathologie du comportement alimentaire et donc dans ses dérèglements.

Quel est l'influence du microbiote intestinal sur la régulation de nos comportements alimentaires ? Quels en sont les mécanismes ? Quelles perspectives thérapeutiques peut-on alors concevoir ? Cette revue propose d'examiner les faits avérés reliant microbiote intestinal et régulation du comportement alimentaire, de les intégrer dans un modèle explicatif avant d'aborder les pistes thérapeutiques qui en découlent.

2. La régulation homéostasique du comportement alimentaire

Le comportement alimentaire a pour finalité de couvrir l'ensemble des besoins nutritionnels en apportant les composés biochimiques nécessaires au fonctionnement optimal de l'organisme et au maintien de l'homéostasie globale et énergétique. Sa régulation dépend d'un réseau complexe reliant des signaux périphériques à des structures centrales et intriquant des facteurs exogènes.

2.1. Les centres de régulation

La prise alimentaire est l'objet de systèmes de régulations inconscientes extrêmement précis dont l'hypothalamus du diencéphale est l'élément centralisateur et le système nerveux végétatif ou autonome, l'amplificateur [1].

L'hypothalamus est situé à la face ventrale de l'encéphale, sous le thalamus et au-dessus du tronc cérébral. Sa localisation circumventriculaire de part et d'autre du 3ème ventricule lui confère une moindre protection par la barrière hémato-encéphalique (BHE) et de ce fait, en fait un élément stratégique pour recevoir des signaux venant de la périphérie.

Plusieurs noyaux hypothalamiques constituent les centres de régulation majeurs du comportement alimentaire (Figure 1).

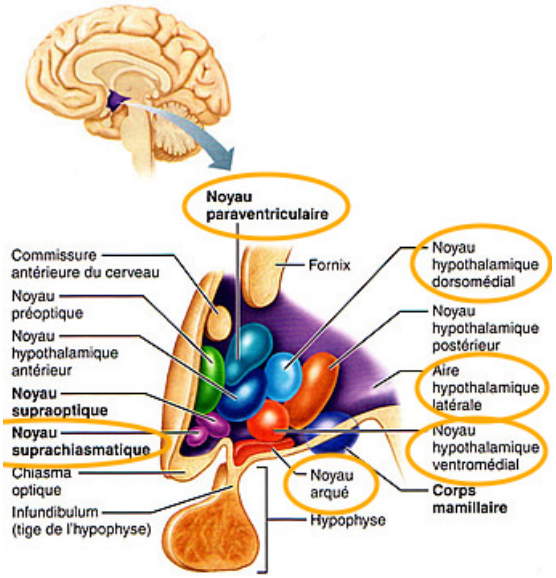

Fig. 1. Coupe sagittale de l'encéphale montrant les noyaux hypothalamiques impliqués dans la régulation du comportement alimentaire. Adapté de corpshumain.ca.

Plus particulièrement, le noyau arqué est un site fondamental pour la détection des signaux hormonaux et métaboliques circulants, en raison de sa situation anatomique particulière. Il constitue donc un véritable relai métabolique où coexistent à la fois des populations neuronales libérant des neuropeptides orexigènes: neuropeptide Y (NPY) & *agouti related protein* (AGRP) dans la région ventro-médiane et des populations neuronales des régions latérales libérant des neuropeptides anorexigènes: pro-opiomélanocortine (POMC) et *cocaine and amphetamine regulated transcript* (CART) [2]. Interviennent aussi le noyau suprachiasmatique participant à la coordination du rythme circadien entre la prise alimentaire et la dépense énergétique, le noyau dorso-médian et les noyaux paraventriculaires indispensables où sont relayés les signaux du noyau arqué et où est libérée la principale hormone de stress, l'hormone corticotrope (CRH). C'est également dans cette zone que sont situés les récepteurs à la mélanocortine de type 4 (MC4-R) dont le principal ligand satiétogène est l'alpha-mélanotropine (α-MSH), issue du clivage de la proopiomélanocortine.

Juste en dessous de l'hypothalamus, le tronc cérébral et son noyau du tractus solitaire (NTS) vont être un relai viscérosensitif [3]. En effet, ils reçoivent de façon directe les afférences vagales activées dans la sphère intestinale par différents stimuli mécaniques (distension) ou hormonaux contribuant à signaler la satiété. Le NTS intègre aussi les informations sur les propriétés organoleptiques des nutriments (gout et texture) collectés au sein de la cavité orale et acheminés par les nerfs crâniens. Les projections neuronales du NTS relayent ensuite l'information au noyau arqué.

Au-dessus de l'hypothalamus, le thalamus joue un rôle dans la perception hédonique qui influence aussi la prise alimentaire. En outre, les aires associatives du cortex ainsi que l'hippocampe et l'amygdale du système limbique sont impliqués dans le processus de conditionnement et d'apprentissage dont le rôle est loin d'être négligeable dans la régulation du comportement alimentaire.

2.2. Les signaux périphériques

Le système nerveux central reçoit des signaux afférents en provenance de la périphérie et notamment, du système digestif. Par exemple, la CCK est sécrétée lors de l'arrivée des lipides et des protéines dans la lumière duodénale et va signaler le rassasiement par voie vagale mais aussi par voie hormonale [4]. De même, le polypeptide intestinal tyrosine-tyrosine (PYY) sécrété par les cellules L de l'intestin grêle et du colon, proportionnellement à la charge calorique, possède une action anorexigène vagale et hypothalamique. Le peptide pancréatique (PP) structurellement comparable au PYY entraîne lui aussi une diminution de la prise alimentaire [5]. Les cellules L de l'intestin synthétisent également l'incrétine glucagon-like peptide 1 (GLP-1) qui favorise la sécrétion d'insuline anorexigène. La leptine sécrétée par le tissu adipeux inhibe la prise alimentaire et accroît la dépense énergétique. Seule la ghréline sécrétée par le fundus gastrique est orexigène et vient par voie sanguine activant les neurones à NPY/AGRP du noyau arqué, et antagonisant l'effet de la leptine [6].

À côté de ces signaux digestifs, le signal métabolique de la variation de la glycémie au cours du nycthémère et les signaux mécaniques transitoires de la mastication et la distension gastrique générés par des mécanorécepteurs, vont aussi participer à la régulation du comportement alimentaire.

Les signaux directement liés à la prise alimentaire (ex : la glycémie), non proportionnels à la masse adipeuse, vont être des signaux de régulation à court terme ; ils interviennent sur le volume et la durée de la prise alimentaire. Tandis que les signaux liés à l'adiposité (ex : la leptine) ont une action retardée par rapport à la prise alimentaire et vont être des signaux de régulation à long terme. La finalité de ces derniers va être de contrôler la balance énergétique pour maintenir un poids stable.

2.3. Facteurs exogènes

À ces voies centrales et périphériques de régulation du comportement alimentaire viennent s'ajouter des facteurs psychosociaux : la culture et les traditions, le savoir et les attitudes, l'hédonisme, l'humeur, le rythme alimentaire, les aspects économiques et enfin, des facteurs environnementaux : la présentation des mets, leur structure, la taille des portions et des contenants, l'ambiance, et surtout la disponibilité des aliments [7].

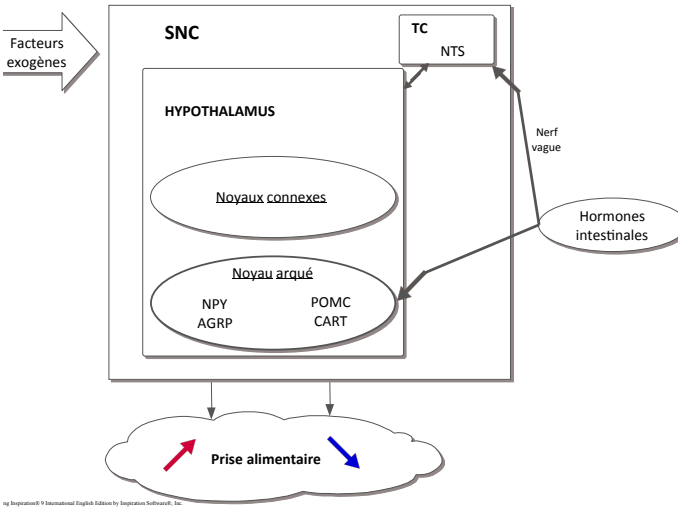

Fig. 2. Schéma simplifié illustrant la régulation homéostasique de la prise alimentaire.

3. Le microbiote intestinal et le comportement alimentaire de son hôte

La littérature actuelle complète ce modèle de régulation homéostasique du comportement alimentaire en ajoutant un nouvel acteur, le microbiote intestinal. En effet, en quelques années, les connaissances scientifiques sur le microbiote se sont considérablement développées, non seulement dans sa description que permettent désormais de nombreux outils moléculaires, mais aussi dans la compréhension de son implication dans les fonctions physiologiques.

3.1. Un écosystème en équilibre

Le microbiote intestinal désigne l'ensemble des micro-organismes colonisant le tractus digestif d'un individu, soit 100 000 milliards ou 10^{14} bactéries environ, dont le métagénome contient 100 à 1000 fois plus de gènes que le génome humain [8]. Bien que la composante bactérienne du microbiote soit la plus importante quantitativement et

la mieux caractérisée, il ne faut pas négliger la présence dans le microbiote de virus, champignons, phages et parasites dont l'étude n'est encore qu'émergente.

La colonisation bactérienne des nouveau-nés commence dès la rupture des membranes placentaires et même, selon des études récentes, in utero [9]. La petite enfance (allaitement, diversification alimentaire) joue alors un rôle majeur dans l'écologie intestinale qui va acquérir au fil du temps une grande biodiversité. Cette biodiversité est un facteur d'équilibre important pour le microbiote intestinal puisqu'elle lui confère deux propriétés majeures de résistance et de résilience. Cet écosystème est donc en mesure de récupérer un fonctionnement ou un développement normal après avoir subi un stress. Aussi, sa biodiversité lui permet une redondance des effets biologiques et donc une meilleure protection de l'hôte.

On peut classifier les bactéries retrouvées dans le tube digestif de l'homme en trois grands groupes «phylogénétiques»: *Firmicutes*, *Bacteroidetes* et *Actinobactéries* et en 6 genres bactériens : *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, qui rassemblent jusqu'à 90% des espèces bactériennes chez tous les individus. On note une forte homogénéité dans les activités globales du microbiote intestinal des individus sains. Ainsi, sa diversité taxonomique est bien supérieure à sa diversité fonctionnelle. Cette redondance des fonctions entre différentes espèces permet d'assurer le maintien des activités essentielles.

Le microbiote dominant de l'homme se compose d'espèces anaérobies strictes tandis que le sous-dominant comporte des espèces anaérobies facultatives (telles que *E.coli*) et le microbiote transitoire, de bactéries lactiques et levures. Certains travaux ont défini trois entérotypes selon la dominance d'un genre bactérien particulier : le genre *Bacteroides*, *Prevotella* et *Ruminococcus*, qui auraient des fonctions métaboliques différentes pour ce qui concerne l'extraction de l'énergie des macronutriments, la dégradation des mucines et la biosynthèse de différentes vitamines. Ils sont liés à des habitudes alimentaires à long terme : le genre Bacteroides est associé à un régime riche en graisses tandis que le genre Prevotella est retrouvé chez les individus ayant un régime riche en hydrate de carbone [27]. La pertinence clinique de ces entérotypes est toutefois discutée.

Le microbiote intestinal vit donc en symbiose avec son hôte et leurs interactions sont nécessaires pour soutenir et maintenir l'homéostasie intestinale. Il est désormais considéré comme un organe à part entière, relativement stable dans le temps et résilient aux événements extérieurs en situation physiologique. Toutefois, des modifications de composition sont observées en pathologie : perte de richesse, de diversité, déséquilibre entre phyla et/ou genres, déplétion spécifique de certaines espèces. Une recherche active se poursuit pour essayer d'associer des « signatures » en termes de microbiote à des phénotypes cliniques spécifiques.

3.2. Rôles

Longtemps négligée, l'importance de cet écosystème est désormais l'objet d'une recherche intense et les rôles attribués au microbiote intestinal sont de plus en plus documentés [10].

Tout d'abord, le microbiote intestinal est un organe métaboliquement très actif. Les espèces bactériennes sont capables de transformer les composés alimentaires en molécules plus petites appelées métabolites, assimilables par l'hôte et ayant des effets bénéfiques ou délétères pour sa physiologie et sa santé. Les métabolites peuvent avoir des effets au niveau de l'intestin, mais aussi au niveau systémique après absorption et transport vers d'autres organes. Cette dégradation par fermentation permet aux bactéries d'obtenir l'énergie nécessaire à leur croissance et au maintien de leur fonction cellulaire. Parmi les métabolites produits par le microbiote intestinal, citons les acides gras à chaîne courte (AGCC), des gaz (hydrogène, méthane) ou encore des vitamines (en particulier la vitamine K2, B12 et B8). Le microbiote est aussi impliqué dans la transformation des acides biliaires, d'hormones, de médicaments et même de carcinogènes apportés par l'alimentation.

En outre, le microbiote interagit avec les cellules humaines et peut modifier l'expression de certains gènes. En modulant l'immunité, il a un rôle clé dans le contrôle de l'activation et de la maturation des cellules immunitaires intestinales mais également systémiques. En retour, le système immunitaire peut contrôler le microbiote dans sa composition et sa diversité. Cette interaction aura également des répercussions sur la production de mucus, le renouvellement cellulaire et le transit intestinal. Le microbiote intestinal contribue à la fonction de barrière intestinale vis-à-vis des pathogènes : de façon directe, par compétition écologique entre le microbiote résident et les pathogènes pour les nutriments et les sites d'adhésion disponibles, mais aussi indirectement, en stimulant le système immunitaire muqueux et les cellules de l'hôte. Pour cela interviennent notamment la production intestinale de mucus et de peptides anti-microbiens (tels les défensines), la sécrétion d'immunoglobulines A (IgA) et le renforcement de la sélectivité de l'épithélium intestinal en agissant sur les jonctions serrées entre cellules épithéliales.

3.3. Dysbiose

Dans certaines situations pathologiques, la symbiose microbiote-hôte peut être rompue et engendre alors un déséquilibre associé à des conséquences néfastes pour l'hôte ; c'est la dysbiose [11]. Elle peut être caractérisée par un excès de micro-organismes potentiellement délétères appellés pathobiontes, un manque de micro-organismes bénéfiques, une restriction de la biodiversité, une réduction du nombre de gènes microbiens ou encore d'interactions du microbiote. Les facteurs de variation peuvent être endogènes : un déficit immunitaire, des infections ou maladies diverses, ou exogènes comme un changement brutal d'environnement ou d'alimentation et certains médicaments, en particulier les antibiotiques.

3.4. Lien avec l'obésité et le comportement alimentaire

Les interactions symbiotiques entre le microbiote et l'hôte offrent un bénéfice énergétique et nutritionnel pour chacun d'eux. Elles amènent à étudier plus particulièrement l'influence du microbiote intestinal sur la régulation du comportement alimentaire. Les plus récentes études démontrent alors le rôle de ce dernier dans le gain et la perte de poids, ainsi que dans l'extraction énergétique de l'alimentation via des modèles animaux mais aussi humains.

Des expériences pionnières ont comparé l'influence d'un régime hyper-lipidique sur des souris conventionnelles contre des souris « axéniques », élevées de manière stérile en isolateur dès leur naissance par césarienne afin qu'elles soient exemptes de microbiote. Malgré des apports alimentaires accrus, les souris axéniques ont une adiposité réduite et une dépense énergétique augmentée. Mais, après transfert de microbiote caecal de souris conventionnelles, les souris axéniques prennent rapidement du poids et en particulier de la masse grasse, sans changements nets d'apports alimentaires. Puis, des expériences de l'équipe de J.Gordon ont démontré que le microbiote pouvait conditionner le rendement énergétique et donc favoriser la prise de poids [12]. Des modifications significatives de la composition et de l'activité métabolique du microbiote intestinal menant à l'augmentation des capacités de stockage énergétique ont ainsi été associées à l'obésité. Par ailleurs, une dysbiose à la fois qualitative et quantitative a été rapportée au cours de l'obésité, avec une réduction du nombre de gènes bactériens, engendrant une plus faible diversité bactérienne. Plus spécifiquement, un rapport firmicutes/bacteroidetes de 100/1, témoignant d'un fort déficit en bacteroidetes (bifidobactéries), a été observé dans certaines études de patients obèses.

D'autres études ont montré qu'une colonisation du microbiote intestinal humain anormalement faible par les bifidobactéries à l'âge 6 mois était associée à un risque accru d'obésité à l'âge de 7 ans. Une augmentation des espèces méthanogènes, qui facilitent l'extraction de l'énergie à partir des polysaccharides non digérables, a également été rapportées. Enfin, d'autres études ont rapporté une diminution particulièrement importante de l'espèce *Akkermansia muciniphila*, une bactérie gram négatif anaérobie du phylum Verrucomicrobia [13] qui a un effet favorable sur l'insulinorésistance et le stockage lipidique adipocytaire.

D'autres associations entre le microbiote intestinal, l'IMC, et l'adiposité ont également pu être établies. Parmi celles-ci, la présence de l'espèce bactérienne *Escherichia coli* est inversement corrélée avec l'IMC et donc l'adiposité, aussi bien au cours de l'obésité que dans l'anorexie mentale ou la malnutrition.

Le microbiote intestinal pourrait donc contribuer au développement de l'obésité et des désordres métaboliques associés, et ceci même lorsque l'obésité est d'origine génétique. C'est ce qu'a révélé l'étude du microbiote intestinal d'enfants génétiquement obèses atteints du syndrome de Prader-Willi, et d'enfants dont l'obésité n'était pas d'origine génétique. Une dysbiose a été mise en évidence dans les deux groupes. Ensuite, l'ensemble de ces enfants a suivi un régime amaigrissant riche en fibres, aboutissant à une perte de poids et à des modifications du microbiote intestinal similaires dans les deux groupes. Et de façon remarquable, la transplantation chez la souris du microbiote prélevé chez un enfant génétiquement obèse avant intervention nutritionnelle a abouti à une inflammation et à une masse grasse plus importantes que le microbiote prélevé chez le même enfant après intervention [14].

Ainsi, les dernières études démontrent l'implication du microbiote intestinal dans le stockage énergétique et dans l'installation de complications métaboliques associées à l'excès de masse grasse. De façon intéressante, les perturbations métaboliques sont transmissibles par le microbiote intestinal d'un animal à l'autre et même de l'homme à l'animal et d'un homme à un autre.

D'autres avancées concernent l'implication du microbiote intestinal dans la physiopathologie des troubles du comportement alimentaire (TCA). En particulier, plusieurs études ont porté sur le microbiote au cours de l'anorexie mentale. L'anorexie mentale se caractérise à une insuffisance chronique des apports alimentaires par rapport aux besoins, ce qui entraîne une dénutrition sévère, associée à une perception déformée et obsessionnelle de l'image corporelle et une peur de grossir.

Le microbiote est modifié au cours de cette dénutrition chronique. On observe une augmentation d'une espèce d'archées méthanogènes : *Methanobrevibacter smithii,* visant à optimiser la fermentation des résidus aliments et leur conversion en énergie utilisable [15]. On note aussi une augmentation de l'espèce *Escherichia coli* parallèlement à la chute de l'IMC et l'apparition de nouvelles espèces bactériennes chez les patientes souffrant d'anorexie mentale [16]. À l'inverse, on retrouve une diminution quantitative des bactéries anaérobies du genre *Clostridium*, du genre *Streptococcus et* de l'espèce *Lactobacillus plantarum.* Les acides acétique et propionique sont également retrouvés en moindre quantité [17]. Il n'est pas établi actuellement si la dysbiose intestinale précède la réduction de prise alimentaire ou lui est secondaire ; elle pourrait en tous cas être un facteur d'entretien de la dénutrition et également impliquée dans les troubles anxieux et dépressifs associés à l'anorexie.

D'autres études suggèrent un lien entre les facteurs déclenchant de l'anorexie mentale, comme les stress psychologiques et l'axe microbiote-intestin-cerveau, aboutissant à la modification du comportement alimentaire. Ainsi, un stress plus ou moins sévère augmente la perméabilité intestinale et la virulence du microbiote, ce qui peut favoriser la production et la pénétration de signaux d'origine bactérienne modifiant les comportements. Ainsi, la production accrue de certaines protéines bactériennes comme ClpB, protéines chaperonne produite par *E. Coli*, peut moduler les voies de la satiété de différentes façons : du fait de son mimétisme moléculaire avec le principal neuropeptide de la satiété (α-MSH), ClpB peut stimuler des récepteurs aux mélanocortines en périphérie (sur les cellules entéroendocrines intestinales, avec libération de GLP-1 et PYY) mais aussi au niveau du système nerveux central, en particulier de l'hypothalamus. En outre, ClpB induit une immunisation croisée avec α-MSH, et les immunoglobulines ainsi formées peuvent modifier la liaison hormone-récepteur de façon variable en fonction de leur taux et de leur affinité, ce qui pourrait modifier le comportement alimentaire de façon différentielle au cours de l'anorexie et de la boulimie. Par la suite, le déséquilibre nutritionnel et ses conséquences sur la barrière intestinale, le microbiote et l'immunité peuvent pérenniser le trouble [18]. En résumé, la restriction alimentaire a un profond impact sur le microbiote intestinal, entraînant une perte de diversité et une expansion d'espèces pouvant prospérer dans un environnement pauvre en nutriments. Cette dysbiose peut retentir à son tour sur le comportement alimentaire de l'hôte, perpétuant alors sa restriction alimentaire [19].

Les liens entre dénutrition et microbiote ont également été étudiés dans des situations de malnutrition extrême encore fréquemment observées dans le tiers-monde telles que le kwashiorkor (dénutrition hypoalbuminémique) et le marasme ; cette dernière forme est d'ailleurs assez proche de la situation métabolique de l'anorexie mentale. Normalement, l'installation progressive du microbiote au cours des deux premières années de vie est un facteur influençant l'état nutritionnel futur de l'enfant. Dans le kwashiorkor et le marasme, une immaturité persistante du microbiote intestinal est observée, ce qui soulève la question de la contribution de cette dysbiose chronique à la constitution ou en tous cas au maintien de la dénutrition. De façon assez spectaculaire, la transplantation fécale chez des souris axéniques du microbiote de jumeaux avec ou sans kwashiorkor a permis de reproduire une perte de poids chez les souris qui recevaient le microbiote du jumeau dénutri et pas chez celles recevant le microbiote du jumeau en bon état nutritionnel. De plus, des différences de microbiote intestinal ont été retrouvées lors de la phase de dénutrition mais aussi de renutrition. Ce microbiote de type kwashiorkor pourrait ainsi perturber différentes voies métaboliques et être un facteur causal du kwashiorkor [20]. D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires en cause. Par ailleurs, le type d'alimentation des jeunes enfants peut aussi conditionner la survenue ou la persistance d'une dysbiose, le lait de vache utilisé chez les enfants malnutris n'apportant pas les mêmes oligosaccharides à effet prébiotique que le lait maternel. D'autres études sur des modèles murins suggèrent aussi une implication du microbiote intestinal dans la régulation de la croissance par le biais de la voie de l'hormone de croissance - Insulin-like Growth Factor (IGF), et le potentiel thérapeutique de certains types de *Lactobacillus plantarum*. Bien sûr les effets bénéfiques de certaines bactéries sur la croissance des souris peuvent ne pas être transposables à l'Homme. Certaines espèces bactériennes semblent toutefois prometteuses comme *Ruminococcus gravus* et *Clostridium symbiosum* qui par leurs effets métaboliques améliorent la croissance et la production de masse maigre [21].

Au total, le microbiote intestinal joue donc un rôle physiologique important dans l'utilisation métabolique des résidus alimentaires non absorbés dans l'intestin grêle, ce qui a des conséquences sur la corpulence et la croissance. Par conséquence, la survenue d'une dysbiose peut, en fonction du profil observé, favoriser la restriction alimentaire ou au contraire l'adiposité.

4. Les mécanismes

Les études précédemment exposées ainsi que la capacité intrinsèque des bactéries à réguler leur croissance et à maintenir leur population à l'intérieur de l'intestin, suggèrent que ces dernières peuvent interférer avec les voies de la régulation de la balance énergétique de l'hôte. Un modèle intégratif de la régulation homéostasique du comportement alimentaire, incluant les besoins énergétiques de l'hôte mais aussi du microbiote intestinal, semble alors être plus vraisemblable. La connaissance et compréhension des mécanismes d'action est indispensable pour pouvoir envisager des thérapeutiques préventives et curatives à l'égard des troubles du comportement alimentaire.

4.1. Axe intestin-cerveau

Le microbiote intestinal vit une relation symbiontique avec l'hôte et co-évolue avec lui tout au long de la vie. Cela passe par une interaction « intestin-cerveau » rapide bidirectionnelle et multimodale [22]. Différentes voies sont empruntées : voie nerveuse, sanguine, paracrine, et font intervenir des éléments cellulaires appartenant à différents systèmes (épithélial, endocrine, nerveux, immunitaire).

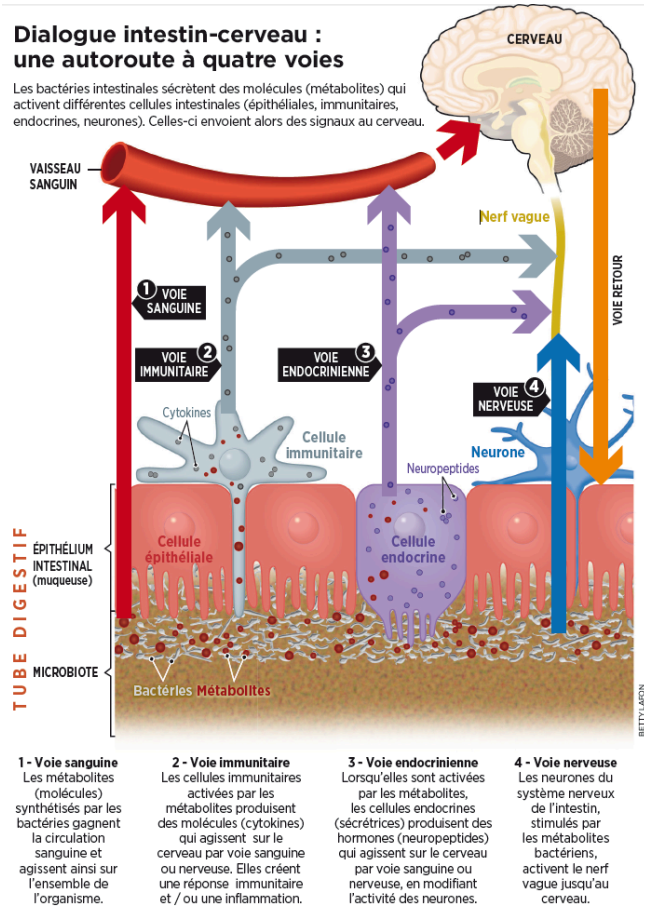

Fig. 3. Interactions bidirectionnelles entre le microbiote intestinal et le cerveau. Source : *Sciences et Avenir* n°835 (septembre 2016).

4.2. Les voies dépendantes des composants bactériens

Le rôle de composants bactériens (polysaccharides, peptidoglycanes et lipoprotéines) dans la signalisation des voies intervenant dans la régulation du comportement alimentaire et du poids a été mis en évidence par différentes études récentes. En particulier, une protéase B caséinolytique (ClpB) semble impliquée dans la régulation des voies de la satiété [23] et [24]. Cette protéine est produite par différentes entérobactéries, dont *E. coli*, en particulier pendant leur phase de croissance stationnaire. De façon intéressante, la conformation d'une partie de ClpB mime celle de l'α-MSH, neuropeptide de la famille des mélanocortines synthétisé dans les neurones à POMC du noyau arqué de l'hypothalamus qui est la voie terminale signalant la satiété. Chez la souris, l'administration de ClpB induit une réaction croisée avec l'α-MSH et la production d'anticorps reconnaissant les deux molécules et modulant l'activation des neurones anorexigéniques de façon variable selon le taux et l'affinité des anticorps. Ainsi, bien qu'on retrouve naturellement ClpB dans la circulation systémique humaine, sa concentration semble plus élevée chez les sujets présentant un trouble du comportement alimentaire et corrélée à leurs traits psychopathologiques [25] ; ces résultats préliminaires doivent toutefois être confirmés à plus large échelle. ClpB est donc le premier exemple d'un lien moléculaire entre le microbiote intestinal et le circuit hypothalamique neuropeptidergique selon le concept du mimétisme moléculaire. Les recherches se poursuivent pour identifier d'autres protéines bactériennes modulant les voies de la ghréline ou des hormones satiétogènes (GLP-1, PYY). En particulier, il existe chez les patients obèses des anticorps antighréline protégeant la ghréline de la dégradation et induisant un effet orexigène plus marqué [26] mais l'antigène bactérien possiblement à l'origine de ces anticorps anti-ghréline n'a pas encore été identifié.

À l'inverse, le LipoPolySaccharide (LPS) ou endotoxine des bactéries à gram négatif est capable, en atteignant la circulation systémique de l'hôte, d'engendrer une inflammation de bas grade et d'augmenter la sécrétion d'endocannabinoïdes tels que l'anandamide aux effets orexigènes [27], ce qui suggère son implication dans l'hyperphagie menant à l'obésité. L'effet du LPS sur le comportement alimentaire est toutefois variable en fonction de la dose car lors d'un choc septique une forte endotoxémie a des effets anorexigènes au niveau central [28].

4.3. Les voies dépendantes des métabolites bactériens

De nombreux composés issus du métabolisme des bactéries du microbiote intestinal peuvent aussi participer à la régulation du comportement alimentaire.

En premier lieu, les Acides Gras à Chaines Courtes (AGCC) butyrate, propionate et acétate ont été les plus étudiés. Ils sont générés par le microbiote du colon lors de la fermentation des fibres alimentaires non digérées dans l'intestin grêle et sont capables de moduler les taux de peptides intestinaux impliqués dans l'homéostasie énergétique et glucidique, ainsi que dans la fonction barrière de l'intestin. Le butyrate et le propionate, par exemple, sont capables de limiter la prise de poids induite par un régime riche en graisses, et l'acétate est capable de réduire la consommation alimentaire. Ainsi, en se liant aux récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) qui reconnaissent et lient les AGCC, ils augmentent alors les taux de GLP-1 et du PYY. De plus, ils sont capables d'activer la néoglucogenèse intestinale qui induit la libération de glucose dans la veine porte qui va alors initier un relais entre l'intestin et le cerveau et ainsi jouer un rôle bénéfique sur l'homéostasie glucidique en régulant la glycémie et la sensibilité à l'insuline. Mais tandis, qu'une supplémentation en AGCC tend à diminuer la prise alimentaire et ses conséquences métaboliques, l'obésité et le syndrome métabolique semblent associés à une augmentation chronique des concentrations circulantes en AGCC [29]. À priori paradoxale, cette constatation demande en fait à différencier la production endogène d'AGCC à partir d'une alimentation trop abondante et/ou trop riche, de l'apport exogène sous forme concentrée. En effet, dans le cas de la production chronique excessive d'AGCC, leur effet de substrat énergétique l'emporte sur l'effet signal régulateur de la satiété qu'on peut observer en cas de supplémentation aigüe en AGCC (Figure 4).

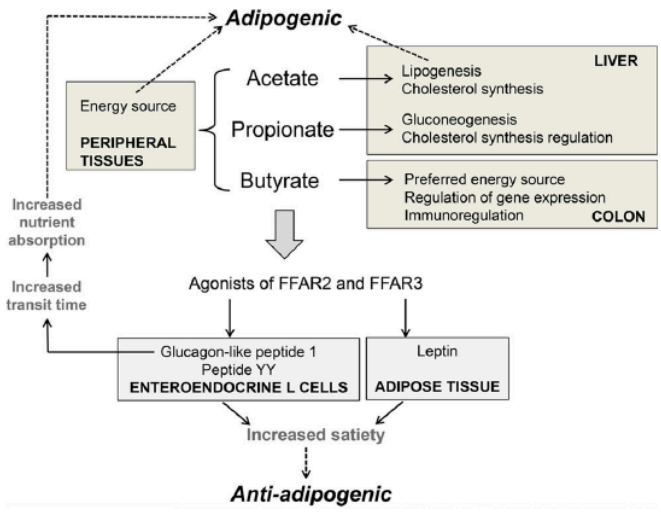

Fig. 4. Schéma simplifié illustrant les rôles des AGCC dans le métabolisme de l'hôte. Extrait de [34].

Un autre métabolite bactérien, l'indole, peut contribuer à la régulation du comportement alimentaire. L'indole est produite pendant la croissance bactérienne à partir du tryptophane et est impliquée dans la régulation du métabolisme du glucose en contribuant à la sécrétion de GLP-1 par les cellules entéro-endocrines, induisant *in fine* un effet satiétogène. À plus long terme toutefois, les indoles inhibent le métabolisme des mitochondries conduisant à une hyperpolarisation de la membrane cellulaire ce qui ralentit alors la libération de GLP-1 [30].

Quant à l'ATP, produit lors du métabolisme bactérien, c'est un substrat énergétique ubiquitaire, qui doit donc être intégré dans la balance énergétique globale de l'hôte. Toutefois, l'importance de cette production énergétique bactérienne dans l'accroissement du stockage énergétique lipidique au cours de l'obésité reste débattue.

Enfin, le microbiote est capable de produire de nombreux peptides, cytokines et neuromédiateurs (épinéphrine, glutamate, GABA) dont l'implication dans ce modèle intégratif de régulation du comportement alimentaire n'est pas encore complètement définie.

Il est à noter que la fermentation des glucides alimentaires génère majoritairement des métabolites potentiellement bénéfiques pour la santé alors que la fermentation des protéines ingérées en excès est associée à la production d'un certain nombre de composés potentiellement délétères pour l'hôte. Le régime alimentaire représente donc un facteur important, susceptible de moduler l'activité métabolique du microbiote intestinal et *in fine* certains comportements [31].

4.4. La pression sélective

De façon innée, les bactéries ont la capacité de réguler leur croissance afin de stabiliser leur population à l'intérieur de l'intestin et donc de stabiliser la composition du microbiote intestinal interagissant avec l'hôte. Cette régulation est sous la dépendance de deux facteurs : les nutriments disponibles et les autres espèces bactériennes présentes. Il s'agit là du mécanisme du « quorum sensing » impliquant des médiateurs sécrétés pour stimuler ou inhiber la croissance bactérienne. L'AutoInducteur-2 (AI-2) pourrait être un de ces médiateurs régulateurs de la dynamique des populations bactériennes [32]. Par ce biais, on peut penser que le renforcement spécifique de certaines populations bactériennes (par exemple par l'administration de probiotiques ou de certains prébiotiques) pourrait freiner le développement d'autres espèces et influencer le profil des métabolites bactériens.

4.5. Immunité, production d'antigènes et d'auto-anticorps

Le régime alimentaire suivi par l'hôte influence la composition de son microbiote et des antigènes microbiens, et par conséquence la maturation du système immunitaire et la production d'anticorps, qui ont un impact important sur la qualité de la barrière intestinale. Des antigènes bactériens spécifiques dans le microbiote intestinal sont ainsi, de plausibles facteurs régulant l'appétit à long-terme, sous des conditions normales et pathologiques, soit directement par leurs effets propres (voir plus haut) soit par l'induction d'anticorps.

En effet, plusieurs études ont montré l'existence d'immunoglobulines circulantes réagissant avec certains peptides intervenant dans la régulation du comportement alimentaire, en particulier la ghréline et l'α-MSH. Ces immunoglobulines sont présentes chez les individus sains et modifiées chez les patients atteints de troubles du comportement alimentaire, avec certaines corrélations entre les taux plasmatiques IgG et IgM reconnaissant α-MSH et des traits comportementaux. Ces immunoglobulines interviennent ainsi dans la modulation du signal anorexigène induit par l' α -MSH *via* le récepteur MC4R. Aussi, les immunoglobulines circulantes peuvent réduire la dégradation des peptides instables ; c'est le cas des IgG de la ghréline incriminées alors dans l'obésité [33]. Nous retrouvons là encore, une interaction bidirectionnelle entre le régime alimentaire de l'hôte et son microbiote intestinal : la composition de ce dernier est modifiable par le régime alimentaire de l'hôte et le microbiote intestinal peut influencer à son tour la nutrition de l'hôte.

4.6. Biotransformation et modulation de molécules présentes dans la lumière intestinale

Le microbiote intestinal est capable de s'auto-réguler grâce à ses capacités de biotransformation et d'utilisation métabolique des molécules présentes dans la lumière intestinale, qu'elles soient d'origine exogène (aliments et leurs résidus, microorganismes, xénobiotiques) ou endogène (sécrétions, cellules désquamées). En particulier, par la sécrétion de peptides antimicrobiens (PAM), le microbiote contrôle et module le contenu de la lumière intestinale. En outre, les acides biliaires primaires sécrétés par le foie et excrétés dans la lumière intestinale sont transformés par le microbiote en acides biliaires secondaires qui exercent une activité anti-microbienne concentration-dépendante. C'est le cas notamment de l'acide désoxycholique qui inhibe la croissance de l'espèce *C.difficile* [34]. Enfin, certaines molécules impliquées dans le « quorum sensing » évoqué plus haut contribuent à la communication interbactérienne et assurent un dialogue permanent entre les différentes espèces du microbiote et avec l'hôte, contribuant à l'homéostasie de l'écosystème.

4.7. La « dysmétabolose » des acides biliaires : déconjugaison et transformation des acides biliaires

Le microbiote intestinal, en intervenant dans le métabolisme des acides biliaires, contribue à la régulation du comportement alimentaire. Ainsi, des acides biliaires secondaires comme l'acide lithocholique et l'acide désoxycholique stimulent la sécrétion de GLP-1 et de PYY en agissant sur le récepteur TGR5 présent sur les cellules endocrines de l'intestin [35]. Ainsi, un trouble du métabolisme des acides biliaires ou « dysmétabolose » peut retentir sur le comportement alimentaire de l'hôte.

4.8. La perméabilité de la barrière intestinale

Physiologiquement, la muqueuse intestinale doit être suffisamment perméable pour permettre un faible niveau de translocation de substances exogènes ou de micro-organismes au niveau des jonctions serrées ou en transcellulaire. Toutefois, l'existence d'une inflammation de « bas grade » et a fortiori d'un sepsis entraîne une augmentation de la perméabilité intestinale et la translocation de produits bactériens, comme la protéine ClpB et des lipopolysaccharides (LPS). La plupart des études ont rapporté une augmentation de la perméabilité intestinale au cours de l'obésité [36] ; les données concernant la perméabilité intestinale au cours de la dénutrition et de l'anorexie sont moins claires.

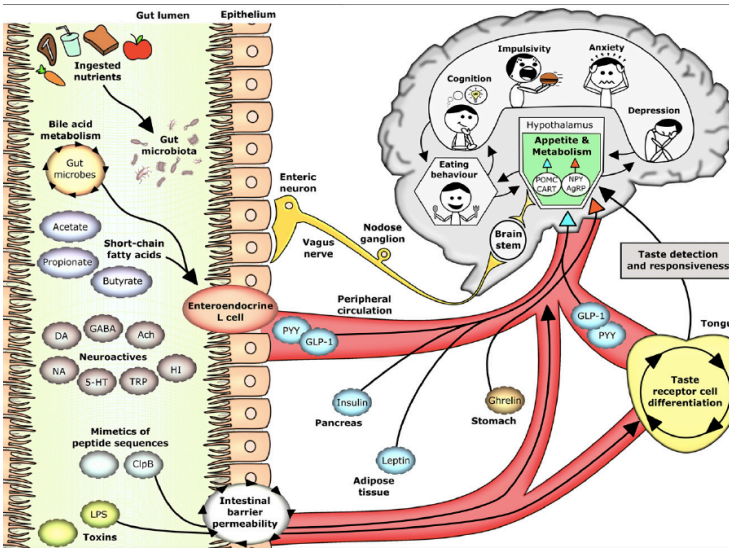

Fig. 5. Mécanismes de régulation du comportement alimentaire selon un modèle intégratif microbiote-hôte. Extrait de [29].

5. Les perspectives

L'analyse de la composition du microbiote intestinal offre de nombreuses perspectives pour l'identification de « signatures » ou biomarqueurs liés à une pathologie, ou prédictifs d'un risque de la développer. En outre, les voies de régulation impliquant le microbiote sont autant de cibles pour une intervention préventive ou thérapeutique visant à restaurer la symbiose microbiote-hôte. La caractérisation du microbiote intestinal ouvre donc des perspectives vers la personnalisation de la prise en charge nutritionnelle et plus largement médicale. La modulation peut se faire par l'administration de micro-organismes (probiotiques) ou de substrats pour le microbiote (prébiotiques) ou encore une combinaison des deux (synbiotique). Ces stratégies « nutritionnelles » sont préférées aux approches antibiotiques, qui posent des problèmes de spécificité d'action et de risque de développement de résistances. Le dernier recours peut être la transplantation de flore fécale, dont la seule indication validée à ce jour est la colite récidivante à *C. Difficile*.

5.1. Biomarqueurs

Ces « signatures de santé » passent par l'identification de biomarqueurs reflétant certaines caractéristiques du microbiote intestinal en question qui sont corrélées à un état pathologique ou un risque. Quelques exemples sont mentionnés sont ci-dessous. Il faut toutefois souligner le caractère préliminaire des études publiées et la nécessité d'études de confirmation à plus large échelle pour en faire des biomarqueurs fiables à l'échelon individuel.

Ainsi, les immunoglobines A (IgA) sont un marqueur de la maturation du système immunitaire intestinal ; leur suivi est donc un moyen indirect d'évaluer l'immaturité du microbiote intestinal, en lien avec une dénutrition au cours des deux premières années de vie de l'hôte [37].

L'OleoylEthanolAmide (OEA) est un composé lipidique, analogue de l'anandamide, monoinsaturé, synthétisé lors d'un régime riche en graisses lorsque l'acide oléique libre est absorbé par les entérocytes. Il est un médiateur de la satiété intervenant dans la signalisation périphérique pour la régulation hédonique du comportement alimentaire [22].

En ce qui concerne l'oxyde de triméthylamine (TMAO), ce métabolite provient d'apport en phosphatidylcholine, bétaïne et carnitine et est associé aux pathologies cardiométaboliques [38]. Quant au D-lactate et au LPS, ce sont des marqueurs de la perméabilité intestinale [36].

Dans le domaine des troubles du comportement alimentaire, les premières études publiées par l'équipe de Rouen ont indiqué des profils d'immunoglobulines anti-neuropeptides différents chez les patients atteints d'anorexie, de boulimie ou d'obésité par rapport aux contrôles. Certains profils biologiques semblaient corrélés à des profils cliniques, mais il s'agissait de petites séries de patients. Depuis avril 2015, la cohorte prospective EDILS (Eating Disorders Inventory and Longitudinal Survey) a été lancée au C.H.U. de Rouen conjointement par le Département de Nutrition Clinique (Pr P Déchelotte) et le Centre d'Investigation Clinique (responsable scientifique de l'étude : Dr Marie Pierre Tavolacci). Elle vise à étudier les troubles du comportement alimentaire, leurs déterminants et leurs facteurs pronostiques avec recueil d'une biocollection sanguine et fécale après consentement écrit. Cette recherche épidémiologique est proposée à tous les nouveaux patients adultes consultant pour la première fois pour un TCA avec un suivi de 3 ans. La caractérisation des TCAs de chaque patient s'effectue à l'aide de questionnaires standardisés. L'analyse de la collection d'échantillons de sérum et de selles des patients recueillis à différents temps permettra de préciser les profils d'immunoglobulines antineuropeptides, les concentrations de ClpB et le profil du microbiote. À début 2018, plus de 250 patients sont déjà inclus, dont près de 200 avec biocollection. À terme, cette étude devrait permettre d'identifier un ou plusieurs biomarqueurs, en lien avec le microbiote intestinal et les neuropeptides régulant la prise alimentaire, qui soient exploitables à visée pronostique ou thérapeutique.

Cf. Annexe 4 : exemple de questionnaire de l'étude EDILS à compléter par le médecin.

5.2. Thérapeutique

Selon les caractéristiques de la dysbiose intestinale et des modifications immunologiques observées au cours d'une pathologie, plusieurs approches thérapeutiques peuvent être envisagées.

Il est bien établi que la composition et la nature de l'alimentation peuvent avoir un effet très rapide sur la composition du microbiote. Il est donc théoriquement possible de modifier la biodiversité des bactéries présentes, de modifier la production d'énergie ou plus largement le métabolisme du microbiote et par conséquent celui de l'hôte et/ ou le comportement en agissant sur le microbiote. C'est par exemple ce que revendiquent certains aliments dits fonctionnels (comme les flocons d'avoine) avec le plus souvent un faible niveau de preuve [39].

Le marché des probiotiques connaît à l'heure actuelle une forte expansion avec un nombre croissant de références proposées aussi bien en pharmacie d'officine qu'en magasin « bio » ou encore sur internet. On définit les probiotiques comme des micro-organismes (le plus souvent bactéries, parfois levures) exogènes vivants qui,

ingérés en quantité suffisante, exercent un effet bénéfique sur la santé de l'hôte par action sur l'écosystème intestinal. Ces microorganismes peuvent être administrés sous forme naturelle ou après lyophilisation, ou encore sous forme d'extraits bactériens. Leurs mécanismes d'action sont multiples [39]: ils exercent des effets directs sur le chyme intestinal en contribuant à sa digestion/fermentation, modifiant le microbiote endogène ou agissant sur la muqueuse intestinale (entérocytes ou cellules immunocompétentes) et des effets indirects liés, par exemple, aux modifications de l'écosystème ou du système immunitaire local. Les effets sont souvent combinés et difficiles à distinguer.

La plupart des probiotiques commercialisés comme compléments alimentaires n'ont pas fait l'objet d'études cliniques et suggèrent des effets liés seulement à leur composition. Il existe toutefois un niveau de preuve suffisant pour des recommandations d'utilisation dans les domaines des troubles digestifs tels que la diarrhée post-antibiotiques, les gastro-entérites, les pouchites ou la rectocolite hémorragique. Certains essais randomisés contrôlés (ERC) en double aveugle positifs sont attendus dans le domaine des infections et de l'allergie. L'utilité de certains probiotiques en prévention ou en traitement de l'obésité ou de la résistance à l'insuline (par exemple *A. Mucuniphila*) est encore en cours d'étude. D'autres pathologies (rhumatologiques, neurologiques, psychiatriques) impliquant une dysbiose intestinale sont également des domaines candidat à des interventions par des probiotiques, sur la base de quelques résultats d'études préclinique. Il est important de souligner que les effets sont dépendants des souches utilisées, de la dose, et des modalités de fabrication et conservation ; les résultats obtenus avec une souche ou une combinaison ne peuvent donc être extrapolés à tous les probiotiques. De plus, la durée de résidence des probiotiques dans le tube digestif après arrêt de la prise est difficilement prévisible, ce qui suggère la nécessité d'une consommation régulière pour obtenir les effets escomptés. En tout état de cause, les risques encourus lors de la prise de probiotiques sont certainement très faibles, du moins en l'absence d'immunodépression sévère [40]. Les probiotiques peuvent être proposés dans des yaourts et laits fermentés (par exemple Activia®, Actimel®), sous forme de compléments alimentaires (par exemple Lactibiane®, Probiolog®) et dans des spécialités à statut de médicaments (Ultra-levure®, Lactéol®). Les souches bactériennes les plus utilisées sont des Lactobacilus, des Bifidobacterium, parfois Escherichia coli ou Enterococcus faecium et la levure la plus utilisée et documentée sur le plan clinique est Saccharomyces boulardii. En effet, plusieurs études contrôlées ont montré que Saccharomyces boulardii administré pendant ou après une antibiothérapie permet de réduire la dysbiose induite, de faciliter le retour à l'équilibre normal et de diminuer la survenue de diarrhée [41]. Autre exemple de probiotique illustré par une recherche active, *Akkermansia muciniphila* améliore les troubles métaboliques associés à l'obésité, en particulier l'insulinorésistance [42].

Cf. Annexes 1 et 3 : tableaux des principaux probiotiques et symbiotiques commercialisés en Europe.

Une autre approche de modulation du microbiote est basée sur l'utilisation de prébiotiques, substrats glucidiques non digestibles par l'homme (fibres) mais qui peuvent être métabolisés par le microbiote. Ils favorisent le développement intestinal d'espèces microbiennes supposées bénéfiques, notamment des bifidobactéries et des lactobacilles. Parmi ces prébiotiques, on peut citer les fructo-oligosaccharides, les galacto-oligosaccharides, le lactulose et l'inuline retrouvés dans les fruits et légumes (ail, asperge, oignon, chicorée…) et qui peuvent être aussi présentés sous forme de compléments alimentaires (par exemple Biofilm®, Ergyprotect Plus®). La littérature scientifique révèle leurs effets bénéfiques sur la satiété, la glycémie et l'insulinémie, sur la diminution de la circulation systémique de LPS pro-inflammatoire et sur l'amélioration de la sensibilité à la leptine des souris obèses [42]. Toutefois, la stimulation plus ou moins ciblée d'espèces bactériennes coliques expose à des effets secondaires liés au processus de fermentation et à la charge osmotique qui en résulte (ballonnements, diarrhée, flatulences), ce qui peut limiter la compliance dans la durée. L'impact bénéfique des prébiotiques administrés isolément sur les troubles digestifs fonctionnels n'est pas établi, et il a été proposé de les associer à des probiotiques sous forme de symbiotiques, mais les preuves d'efficacité clinique restent en attente.

Cf. Annexes 2 et 3 : tableaux des principaux prébiotiques et symbiotiques commercialisés en Europe.

Les antibiotiques peuvent aussi être employés pour traiter la dysbiose intestinale. Leurs effets sont généralement peu spécifiques de telle ou telle espèce bactérienne ce qui peut exposer à long terme à d'autres anomalies de la composition du microbiote intestinal. L'utilisation intensive des antibiotiques pour favoriser la croissance des animaux d'élevage (volailles par exemple) est actuellement remise en question en raison des risques écologiques induits à court terme (résistances) mais aussi à moyen terme, car les résidus d'antibiotiques dans la viande de consommation humaine exposent à une dysbiose chez le consommateur. Il faut toutefois souligner leur intérêt sur certains groupes de patients à risque : chez des enfants sévèrement malnutris du Malawi, l'administration d'antibiotiques *per os* pendant 1 semaine a permis une amélioration de l'état nutritionnel et une réduction de la mortalité [43].

De ce fait, depuis 1999, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande l'utilisation d'antibiotiques à large spectre dans la prise en charge des enfants souffrant de dénutrition, que des signes cliniques d'infection soient présents ou non.

Une façon plus radicale de modifier le microbiote consiste à recourir à la transplantation de microbiote fécal (TMF). Cette intervention consiste, après vidange colique et administration d'antibiotiques, à l'administration au receveur par les voies naturelles (basse par lavement ou au cours d'une coloscopie, ou voie haute par sonde naso-duodénale), d'une suspension de matières fécales provenant d'un donneur sain. Il en résulte l'installation d'un écosystème proche de celui du donneur, se substituant au microbiote dysbiotique du receveur malade [44]. Cette technique, utilisée de manière ancestrale en médecine chinoise, n'est actuellement indiquée dans les recommandations américaines et européennes que dans l'infection sévère et récidivante à *Clostridium difficile*, qui met en jeu le pronostic vital. Dans cette indication, la TMF est remarquablement efficace et bien tolérée ; les principaux effets secondaires décrits sont peu sévères et transitoires (inconfort abdominal, troubles du transit, borborygmes, douleur abdominale ou diarrhée modérées). La TMF pourrait être envisagée dans le traitement des troubles nutritionnels sévères. Ainsi, la transplantation de l'espèce bactérienne *Christensenella minuta* chez une souris sans flore (germ-free) entraîne une réduction de la prise de poids [17]. Différentes expériences de TMF chez le rongeur montrent que la transplantation du microbiote intestinal d'un donneur obèse (murin ou humain) chez une souris mince transfère le phénotype obèse. Inversement, la TMF à partir d'un patient souffrant de dénutrition sévère (kwashiorkor) transfère le phénotype de la malnutrition chez l'animal receveur. Les souches et/ou métabolites responsables de ce transfert de ce phénotype ne sont pas encore identifiés. La TMF soulève toutefois des problèmes pratiques et de sécurité : sélection des donneurs, risque de transmission d'agents infectieux, logistique complexe et réglementation pharmaceutique particulière.

Enfin, le concept de « post-biotiques » émerge petit à petit. Il désigne les métabolites du microbiote intestinal aux effets bénéfiques potentiels, tels que les produits de dégradation des prébiotiques par les probiotiques ou les composants actifs provenant des souches. L'inventaire de ce « métabolome » bactérien n'en est encore qu'à ses débuts mais représente un « réservoir » de composés bioactifs à haut potentiel.

6. Conclusion

Le microbiote intestinal est un nouvel acteur de la physiologie et de la physiopathologie, sans doute impliqué dans de nombreuses pathologies. En particulier, il semble impliqué dans la régulation du comportement alimentaire et du métabolisme de l'hôte. Bien que son influence sur l'homéostasie énergétique soit complexe et multifactorielle, différentes cibles impliquées dans l'immunité ou différents métabolites bactériens semblent particulièrement intéressants. La poursuite des recherches sur les voies de régulation impactées par les nombreuses molécules issues du microbiote devrait permettre dans un proche avenir d'identifier de nouvelles cibles d'intervention thérapeutiques graduées sur le microbiote.

Une meilleure connaissance de la dysbiose liée à différentes pathologies ouvre la perspective d'identifier des biomarqueurs ayant une valeur diagnostique ou pronostique, et de développer des tests diagnostiques personnalisés et prédictifs de la réponse thérapeutique. Ainsi, les progrès rapides de la recherche devraient placer prochainement le microbiote intestinal au cœur de la médecine prédictive de demain.

Déclaration de liens d'intérêts
Lucie Deceuninck déclare ne pas avoir de lien d'intérêts. Pierre Déchelotte est actionnaire de TargEDys SA.

Références bibliographiques

[1] Avignon A, Bouteloup C, Coëffier M, Couet C, Déchelotte P, Delarue J et al. *Nutrition*. Elsevier Masson, 2014.

[2] Schlienger JL. *Nutrition clinique pratique.* 2ème éd. Elsevier Masson, 2014.

[3] Berthoud HR. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002 ; 26(4):393-428.

[4] Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008 ; 18(2):158-68.

[5] Murphy KG, Dhillo WS, Bloom SR. Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis. *Endocr Rev*. 2006 ; 27(7):719-27.

[6] Cegla J, Tan TM, Bloom SR. Gut-brain cross-talk in appetite regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 ; 13(5):588-93.

[7] Wansink B. Environmental factors that increase the food intake and consumption volume of unknowing consumers. *Annu Rev Nutr*. 2004 ; 24:455-79.

[8] Rambaud JC, Buts JP, Corthier Gérard et Flourié B. *Flore microbienne intestinale : Physiologie et pathologie digestives*. John Libbey Eurotext, 2004.

[9] Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014 ; 6(237):237ra65.

[10] Landman C, Quévrain E. Gut microbiota: Description, role and pathophysiologic implications. *Rev Med Interne*. 2016 ; 37(6):418-23.

[11] Marteau P. *Le microbiote intestinal en 20 questions*. John Libbey Eurotext, 2012.

[12] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006 ; 444(7122):1027-31.

[13] Walsh CJ, Guinane CM, O'Toole PW, Cotter PD. Beneficial modulation of the gut microbiota. *FEBS Lett*. 2014 ; 588(22):4120-30.

[14] Zhao L. Dietary modulation of gut microbiota contributes to alleviation of both genetic and simple obesity in children. 5th Better Foods for Better Health. *Fondation Mérieux*. 2016.

[15] Glenny EM, Bulik-Sullivan EC, Tang Q, Bulik CM, Carroll IM. Eating Disorders and the Intestinal Microbiota: Mechanisms of Energy Homeostasis and Behavioral Influence. *Curr Psychiatry Rep*. 2017 ; 19(8):51.

[16] Kleiman SC, Watson HJ, Bulik-Sullivan EC, Huh EY, Tarantino LM, Bulik CM, et al. The Intestinal Microbiota in Acute Anorexia Nervosa and During Renourishment: Relationship to Depression, Anxiety, and Eating Disorder Psychopathology. *Psychosom Med*. 2015 ; 77(9):969-81.

[17] Morita C, Tsuji H, Hata T, Gondo M, Takakura S, Kawai K, et al. Gut Dysbiosis in Patients with Anorexia Nervosa. *PLoS One*. 2015 ; 10(12):e0145274.

[18] Gorwood P, Blanchet-Collet C, Chartrel N, Duclos J, Dechelotte P, Fetissov S, et al. New Insights in Anorexia Nervosa. *Front Neurosci*. 2016 ; 10:256.

[19] Carr J, Kleiman SC, Bulik CM, Bulik-Sullivan EC, Carroll IM. Can attention to the intestinal microbiota improve understanding and treatment of anorexia nervosa? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 ; 10(5):565-9.

[20] Smith MI, Yatsunenko T, Manary MJ, et al. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for Kwashiorkor. *Science.* 2013 ; 339(6119):548-54.

[21] Chu DM, Aagaard KM. Microbiome: Eating for trillions. *Nature*. 2016 ; 532(7599):316-7.

[22] Gaetani S, Romano A, Provensi G, Ricca V, Lutz T, Passani MB. Eating disorders: from bench to bedside and back. *J Neurochem*. 2016 ; 139(5):691-699.

[23] Tennoune N, Chan P, Breton J, Pestel-Caron M, Déchelotte P, Fetissov SO et al. Bacterial ClpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide α-MSH, at the origin of eating disorders. *Transl Psychiatry*. 2014 ; 4:e458.

[24] Breton J, Tennoune N, Pestel-Caron M, Chan P, Déchelotte P, Fetissov SO et al. Gut Commensal E. coli Proteins Activate Host Satiety Pathways following Nutrient-Induced Bacterial Growth. *Cell Metab*. 2016 ; 23(2):324-34.

[25] Breton J, Legrand R, Akkermann K, Järv A, Harro J, Déchelotte P, et al. Elevated plasma concentrations of bacterial ClpB protein in patients with eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2016 ; 49(8):805-8.

[26] Takagi K, Legrand R, Asakawa A, Coëffier M, Déchelotte P, Fetissov SO et al. Anti-ghrelin immunoglobulins modulate ghrelin stability and its orexigenic effect in obese mice and humans. *Nat Commun*. 2013 ; 4:2685.

[27] Delzenne NM, Neyrinck AM, and Cani PD. Implication du microbiote intestinal dans l'obésité et les pathologies associées: quelles perspectives thérapeutiques et nutritionnelles ?. *Obésité.* 2012 ; 7:234-239.

[28] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007 ; 56(7):1761-72.

[29] Van de Wouw M, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-Gut-Brain Axis : Modulator of Host Metabolism and Appetite. *J Nutr*. 2017 ; 147(5):727-745.

[30] Fetissov SO. Role of the gut microbiota in host appetite control: bacterial growth to animal feeding behaviour. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 ; 13(1):11-25.

[31] Bernalier-Donadille A. Fermentative metabolism by the human gut microbiota. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010 ; 34 : 16-23.

[32] Thompson JA, Oliveira RA, Xavier KB. Chemical conversations in the gut microbiota. *Gut Microbes*. 2016 ; 7(2):163-70.

[33] Inui A, Chen CY, Meguid M. Microbiome, peptide autoantibodies, and eating disorders: a missing link between gut and brain. *Nutrition*. 2015 ; 31(3):544-5.

[34] Sorg JA, Sonenshein AL. Bile salts and glycine as cogerminants for Clostridium difficile spores. *J Bacteriol.* 2008 ; 190:2505-12.

[35] Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G, et al. TGR5- mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab*. 2009 ; 10:167–77.

[36] Genton L, Cani PD, Schrenzel J. Alterations of gut barrier and gut microbiota in food restriction, food deprivation and protein-energy wasting. *Clin Nutr.* 2015 ; 34(3):341-9.

[37] Kau AL, Planer JD, Liu J, et al. Functional characterization of IgA-targeted bacterial taxa from undernourished Malawian children that produce diet-dependent enteropathy. *Sci Transl Med*. 2015 ; 7:276ra24.

[38] Omer E, Atassi H. The Microbiome That Shapes Us: Can It Cause Obesity? *Curr Gastroenterol Rep*. 2017 ; 19(12):59.

[39] Marteau P et Joël Doré. *Le microbiote intestinal : Un organe à part entière*. John Libbey Eurotext, 2017 ; 30:281-289.

[40] Marteau P, Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003 ; 17(5):725-40.

[41] Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis : Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 ; 42:793-801.

[42] He M, Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics. *Cell Biosci.* 2017 ; 25(7):54.

[43] Trehan I, Goldbach HS, LaGrone LN, Meuli GJ, Wang RJ, Maleta KM, et al. Antibiotics as part of the management of severe acute malnutrition. *Malawi Med J*. 2016 ; 28(3):123-130.

[44] Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, Laine L, Rubin D, Atreja A, et al. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. *Gastroenterology*. 2015 ; 149(1):223-37.

Annexe 1 – Principaux produits probiotiques commercialisés en Europe

Statut législatif	Nom de marque (forme)	Composition	Propriétés
Médicaments	Ultralevure® (gélules ou sachets)	*Saccharomyces boulardii*	Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée
	Carbolevure® (gélules)	*Saccharomyces cerevisiae* déshydratée Charbon activé	Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales
	Lacteol® (gélules ou sachets)	*Lactobacillus fermentum* *Lactobacillus delbrueckii*	Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée
Compléments alimentaires	Alflorex® (gélules)	*Bifidobacterium infantis*	Favorise l'équilibre intestinal
	Biogaia® (gouttes ou cp à croquer)	*Lactobacillus reuteri*	Favorise l'équilibre intestinal
	Bion® 3 (comprimés)	*Bifidobacterium infantis* *Bifidobacterium longum* *Lactobacillus gasseri* Vitamines et minéraux	Favorise le maintien ou le retour à un état de forme optimal
	Bion Transit® (gélules)	*Lactobacillus plantarum*	Effet bénéfique sur l'inconfort abdominal et les ballonnements
	Culturelle® (gélules)	*Lactobacillus rhamnosus*	Aide à réduire les troubles digestifs
	Enterogermina® (suspension orale en unidoses)	*Bacillus clausii* (mélange de spores provenant de 3 souches poly-antibiorésistantes)	Favorise l'équilibre et la restauration de la flore intestinale
	Lactibiane référence® (gélules ou sachets)	*Bifidobacterium longum* *Lactobacillus helveticus* *Lactobacillus lactis* *Streptococcus thermophilus*	Améliore les troubles gastro-intestinaux et contribue à renforcer la flore intestinale
	Mutaflor® (gélules)	*Escherichia coli*	Empêche les rechutes des recto-colites hémorragiques en phase de rémission
	VSL#3® (gélules ou sachets)	*Bifidobacterium breve, infantis & longum* *Lactobacillus acidophilus & plantarum* *Lactobacillus paracasei & bulgaricus* *Streptococcus thermophilus*	Améliore les troubles gastro-intestinaux dans les cas de colite ulcéreuse, pouchite et syndrome du colon irritable
	Probiolog® (gélules)	*Bifidobacterium lactis* *Lactobacillus acidophilus*	Soulage l'inconfort intestinal et rééquilibre la flore
Aliments	Actimel® (bouteille-dose)	*Lactobacillus casei & bulgaricus* *Streptococcus thermophilus* Vitamine B6 et D	Contribue au fonctionnement normal du système immunitaire
	Activia® (yaourts)	*Bifidobacterium animalis lactis* *Lactobacillus vulgaris* *Streptococcus thermophilus*	Contribue au bien-être

Annexe 2 – Principaux produits prébiotiques commercialisés en Europe

Statut législatif	Nom de marque (forme)	Composition	Propriétés
Médicaments	Duphalac® (sachets ou solution buvable)	Lactulose = fructose-galactose	Traitement symptomatique de la constipation Encéphalopathie hépatique
	Importal® (sachets)	Lactitol = sorbitol-galactose	Traitement symptomatique de la constipation Encéphalopathie hépatique
Compléments alimentaires	Biofilm® (sachets)	Inuline Fructo-Oligo-Saccharides de chicorée	Favorise le bien être digestif, améliore le confort intestinal et optimise le renforcement de la flore intestinale
	Transitbiane® (sticks à diluer)	Fibres d'avoine Fructo-Oligo-Saccharides de chicorée Poudre de jus de pruneau	Favorise le transit intestinal
	Perméaline® (sticks à diluer)	Inuline de chicorée et dextrine de maïs Glutamine, Zinc, Vit A, Thé vert	Contribue au fonctionnement normal du système immunitaire
	Ergyprotect Plus® (sachets)	Fibres et oligosaccharides de pomme Sarrasin fermenté Inuline de chicorée L-glutamine Extraits de camomille et de vigne Curcumine Vitamine B2	Améliore les inconforts digestifs, en particuliers intestinaux ; en cas d'alimentation pauvre en fibres ou déséquiibrée
Aliment fonctionnel	Prébiosoft® (gélules ou poudre)	Fibres d'acacia de culture biologique	Favorise le transit intestinal

Annexe 3 – Principaux produits symbiotiques (probiotiques et prébiotiques) commercialisés en Europe

Statut législatif	Nom de marque (forme)	Composition	Propriétés
Compléments alimentaires	Léro Flore® (gélules)	Fructo-Oligo-Saccharides *Bifidobacterium longum* *Lactobacillus helveticus*	Maintient une flore intestinale en bonne santé ou restaure l'équilibre intestinal
	Maflor® (gélules)	Inuline de chicorée *Bifidobacterium animalis, longum, breve* *Lactobacillus acidophilus & paracasei* *Lactobacillus plantarum & rhamnosus*	Aide à équilibrer la flore intestinale
	Greenfidus® (sachets)	Inuline issue de végétaux de culture bio *Bifidobacterium bifidum* *Lactobacillus acidophilus & rhamnosus* *Saccharomyces cerevisiae*	Aide à maintenir un bon équilibre de la flore intestinale
	Biotic P7® (gélules)	Fructo-Oligo-Saccharides *Bifidobacterium animalis, longum, breve* *L. plantarum, helveticus, rhamnosus* *Streptococcus thermophilus*	Aide à maintenir un bon équilibre de la flore intestinale
Aliment	Nutribén® 2 (poudre pour préparation lactée infantile)	Galacto-Oligo-Saccharides *Bifidobacterium longum* *Streptococcus thermophilus*	Favorise les fonctions intestinales, régule le transit, réduit le risque d'infections gastro-intestinales et renforce les défenses naturelles du bébé

EDILS- Diagnostic DSM V- Juin 2016

Merci de compléter à chaque visite du patient inclus dans EDILS et laisser la fiche dans le dossier

Médecin : **Numéro EDILS……** **Nom ……** **Prénom…….** **Taille……**

	Date	Poids (kg)	Restriction alimentaire (1)	Anorexie Typique (2)			Anorexie Atypique (3)	Boulimie Typique (4)	Boulimie Atypique (5)	Manœuvre de purge (6)	Hyperphagie Boulimique (7)	Hyperphagie Boulimique Atypique (8)	Night Eating Syndrome(9)	Mérycisme (10)	Autres (11)	Rémission Partielle/ Totale	
				Type		Sévérité		Sévérité			Sévérité						
M0				R	M	1 2 3 4		1 2 3 4			1 2 3 4					P	T
M3				R	M	1 2 3 4		1 2 3 4			1 2 3 4					P	T
M6				R	M	1 2 3 4		1 2 3 4			1 2 3 4					P	T
M9				R	M	1 2 3 4		1 2 3 4			1 2 3 4					P	T
M12				R	M	1 2 3 4		1 2 3 4			1 2 3 4					P	T
M18				R	M	1 2 3 4		1 2 3 4			1 2 3 4					P	T
M24				R	M	1 2 3 4		1 2 3 4			1 2 3 4					P	T
M30				R	M	1 2 3 4		1 2 3 4			1 2 3 4					P	T
M36				R	M	1 2 3 4		1 2 3 4			1 2 3 4					P	T

Note : Diagnostic à cocher sauf en cas de grade de sévérité où celui-ci sera à entourer.

1-Restriction alimentaire :
Perte de poids significative
ET/OU Carence nutritionnelle significative
ET/OU Dépendance à une nutrition entérale ou des compléments alimentaires
ET/OU Interférence nette avec le fonctionnement psychosocial.
La restriction ne s'explique pas par un manque de nourriture à disposition ou à des pratiques culturelle.

2-Anorexie mentale Typique :
Réduction des apports énergétiques en dessous des besoins, aboutissant à un IMC < 18,5
Peur intense de devenir gros, ou comportement persistent qui interfère avec la prise de poids.
Trouble de la perception du poids ou de l'image du corps, influence exagérée du poids sur l'estime de soi, ou absence de reconnaissance de la sévérité du problème pondéral.

1- *Type restrictif* : Au cours des 3 derniers mois, l'individu n'a pas eu de crises récurrentes de frénésie alimentaire ou de comportement de purge ➔ la perte de poids se fait principalement par un régime amaigrissant, le jeûne, et / ou l'exercice excessif.
2- *Type mixte* : Au cours des trois derniers mois, la personne a eu des crises récurrentes d'hyperphagie boulimique ou des comportements de purge.

Sévérité : 1=Faible: BMI>17 ; 2=Modérée: BMI=16-16.99 ; 3=Sévère: BMI=15-15.99 ; 4= Extrême: BMI < 15

3-Anorexie Atypique : Tous les critères de l'anorexie nerveuse, sauf la perte de poids significative (BMI > 18.5)

4-Boulimie Mentale Typique :

1- Sentiment de manque de contrôle sur l'alimentation pendant épisodes de binge eating
2- Tachyphagie > 1 fois par semaine
3- Comportements compensateurs inappropriés récurrents afin de prévenir d'un gain de poids (vomissement, laxatif, diurétiques…) > 1 fois par semaine
4- Estime de soi exagérément influencée par le poids ou la forme du corps

Sévérité : 1= Faible : 1-3 épisodes de comportements compensateurs par semaine ; 2=Modérée : 4-7 épisodes ; 3=Sévère : 8-13 épisodes ; 4=Extrême : 14 épisodes

5-Boulimie Atypique: Tous les critères de la boulimie sauf que les épisodes de binge eating et les comportements compensateurs sont moins fréquents: moins d'une fois par semaine et/ou moins de 3 mois.

6-Manœuvre de purge :
Comportements de purge récurrents pour influence le poids ou la forme du corps mais en l'absence de comportements de binge eating

7-Hyperphagie Boulimique :
Tachyphagie
Sentiment de manque de contrôle sur l'alimentation pendant épisodes de binge eating
Consommation d'aliment jusqu'au mal-être/ Sentiment de gêne/dégout
Episodes de binge-eating au moins 1 fois par semaine pendant 3 mois
Frénésie alimentaire non associée à des comportements compensateurs
Sévérité : 1= Faible : 1-3 épisodes de binge eating par semaine ; 2=Modérée : 4-7 épisodes ; 3=Sévère : 8-13 épisodes ; 4=Extrême : 14 épisodes

8-Hyperphagie Boulimique Atypique : Tous les critères de l'hyperphagie boulimique sauf que les épisodes de binge eating sont moins d'une fois par semaine et/ou moins de 3 mois.

9-Night Eating Disorder : Alimentation le soir après le repas ou la nuit

10-Mérycisme : Régurgitations répétées de nourriture pendant une période d'au moins 1 mois (remâchée, re-ingérée, ou crachée)
11-Autres : Autres troubles du comportement alimentaire ne correspondant pas aux autres

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

DECEUNINCK Lucie

Influence du microbiote intestinal sur la régulation du comportement alimentaire.

Th. D. Pharm., Rouen, 2018, 36 p.

RESUME

Le microbiote intestinal, un organe fort longtemps méconnu, fait récemment l'objet de nombreuses recherches depuis l'avènement des nouvelles techniques moléculaires permettant son identification. Il est en étroite association mutualiste avec l'hôte et son implication dans la physiopathologie animale et humaine est beaucoup plus large qu'on ne l'imaginait.
Dans le domaine de la nutrition, les progrès considérables sur la connaissance des fonctions physiologiques du microbiote ont permis de faire évoluer la conception de la régulation homéostasique du comportement alimentaire vers un modèle intégratif incluant le microbiote intestinal comme un acteur à part entière. En conséquence, le déséquilibre de cet écosystème, ou dysbiose intestinale, est décrit dans la littérature comme un facteur déclenchant, aggravant et/ou perpétuant les troubles du comportement alimentaire. Ces derniers, de par leur prévalence toujours croissante en population générale et leurs nombreuses comorbidités, constituent un sévère problème de santé publique, nécessitant une meilleure compréhension physiopathologique et de nouveaux traitements à visée étiopathogénique. Plus largement, le microbiote intestinal représente un champ de recherche considérable, qui ouvre désormais la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques basées sur les interactions bidirectionnelles hôte-microbiote, allant de l'utilisation de pré-/probiotiques jusqu'à la transplantation de microbiote fécal, en passant par le développement et la validation de biomarqueurs plaçant le microbiote au cœur de la nutrition prédictive de demain.

ABSTRACT

The intestinal microbiota, a long-neglected organ, has recently been the subject of extensive research since the advent of the new molecular techniques permitting its identification. He is in close mutual association with the host and his involvement in animal and human pathophysiology is much wider than imagined. In the field of nutrition, considerable progress on knowledge of microbiota's physiological functions have enabled the conception's evolution of homeostatic regulation of dietary behavior toward an integrative model including intestinal microbiota as a fully-fledged actor. Thus, the imbalance of this ecosystem, or intestinal's dysbiosis, is described in the literature as a triggering factor, aggravating and/or perpetuating the eating disorders. Because of their ever-increasing prevalence in the general population and their numerous comorbidities, the latter constitutes a serious public health issue, requiring a better physiopathological understanding and new etiopathogenic treatments. More generally, the gut microbiota represents a considerable field of research, which now paves the way for new treatment tracks based on bidirectional host-microbiota interactions, ranging from the use of pre- / probiotics to fecal microbiota transplantation, through the development and validation of biomarkers putting the microbiota at the heart of tomorrow's predictive nutrition.

MOTS CLES :

Microbiote intestinal – Dysbiose – Dépense énergétique – Nutrition – Comportement alimentaire

---

JURY

Président : *Mme Martine Pestel-Caron* : PUPH au CHU de Rouen

Membres : *Mr Pierre Déchelotte* : PUPH au CHU de Rouen

Mme Isabelle Leroux-Nicollet : PU à l'UFR Santé de Rouen

Mr Jean-Christophe Larant : Pharmacien titulaire à Vernon