



**HAL**  
open science

## Axe cerveau-intestin : lien entre le stress et le microbiote intestinal

Lou Malegue

► **To cite this version:**

Lou Malegue. Axe cerveau-intestin : lien entre le stress et le microbiote intestinal. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04627053

**HAL Id: dumas-04627053**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04627053v1>**

Submitted on 27 Jun 2024

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

# THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE  
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 26 JUIN 2024

PAR

Mme MALEGUE LOU

Né(e) le 2 avril 1996 à GASSIN (83)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

**AXE CERVEAU-INTESTIN : LIEN ENTRE LE STRESS ET  
LE MICROBIOTE INTESTINAL**

**JURY :**

Président : **Mr DESMARCHELIER Charles**

*Docteur en pharmacie service chimie analytique et qualité*

Membres : **Mme DESGROUAS Camille**

*Directrice de thèse*

*Docteur en pharmacie service chimie analytique et qualité*

**Mme BALANDRAUD Alizée**

*Docteur en pharmacie, biologiste et assistante hospitalo-universitaire*

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Flora GLATIGNY

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI  
Mme Muriel MASI

## ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN  
Mme Aurélie LEROYER  
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN  
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI  
Mme Véronique ROUX  
M. Fadi BITTAR  
Mme Isabelle PAGNIER  
Mme Sophie EDOUARD  
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO  
M. Aurélien DUMETRE  
Mme Magali CASANOVA  
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE  
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU  
Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

M. Jérôme JOUVE  
Mme Emmanuelle TONNEAU-PFLUG

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

Mme Sok Siya BUN

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTO GAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant  
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Mélanie FALZON, Pharmacie-Adjoint  
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire  
Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie  
Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint  
Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant  
Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier  
Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant  
Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier  
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

## REMERCIEMENTS

### **A mon jury,**

**Charles DESMARCHELIER**

*Président du jury, docteur en pharmacie service chimie analytique et qualité*

**Camille DESGROUAS**

*Directrice de thèse, docteur en pharmacie service chimie analytique et qualité*

Merci d'avoir pris le relais pour ma thèse quand je n'y croyais plus et merci des conseils et du temps que vous m'avez accordé.

**Alizée BALANDRAUD**

*Docteur en pharmacie, biologiste et assistante hospitalo-universitaire nommée à la fac de médecine*

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et merci pour ce magnifique karaoké à ton anniversaire.

### **Aux professionnels qui ont jalonné mon parcours,**

**Muriel DEMAEGDT**

*Directrice qualité et Pharmacien Responsable*

Je vous remercie de m'avoir initié au monde de l'industrie et au département qualité lors de mon premier stage professionnel au sein de Provepharm, merci pour vos conseils et votre bienveillance.

**Elisabeth MALBERNAT**

*Médecin généraliste*

Merci à mon médecin de s'être occupé de ma santé depuis ma naissance et impliqué dans mes études (même si je n'ai fait ni médecine ni l'internat...)

### **A ma famille,**

Merci à mes parents de m'avoir accompagné tout au long de mes études et d'avoir répondu à mes désirs d'émancipation et d'aventures. Vous avez cru en moi et vous avez su me dynamiser lorsque cela était nécessaire. Merci de m'avoir écouté et réconforté dans les moments difficiles. Merci de m'avoir permis de partir à l'autre bout du monde durant mes années études.

Merci à ma belle-famille pour le soutien et les conseils apportés durant cette dernière année. Merci pour tous les moments partagés lors de nos voyages, repas, et toutes les prochaines aventures qui nous attendent.

Merci à ma sœur qui m'a permis de réaliser mon rêve le 11 mai 2024, date qui a renforcé notre lien.

### **A ma moitié,**

Merci pour ton amour, ton soutien, ta patience, ton implication dans mes études et tes encouragements permanents. A nos quatre années de bonheur et aux futures.

**A mon tonton,**

Parti brutalement, tu as été si courageux dans cette terrible épreuve qu'est la maladie. Merci pour tous les souvenirs que tu nous laisses. On se retrouvera un jour.

**A l'officine,**

Merci à toute l'équipe de la pharmacie de la poste de m'avoir donné ma chance et de m'avoir formé, plus d'un an avec vous, le temps passe vite !

*L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.*

## Table des matières

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>8</b>
<b>ABBREVIATIONS .....</b>	<b>14</b>
<b>PARTIE 1 : LE STRESS</b>	
<b>I. DEFINITION.....</b>	<b>18</b>
<b>II. PHYSIOLOGIE.....</b>	<b>18</b>
1. LE CERVEAU .....	19
2. SANTE POSITIVE .....	19
3. LES HORMONES .....	20
4. L'AXE HPA.....	20
<b>III. HISTORIQUE.....</b>	<b>22</b>
1. INTRODUCTION DE L'HOMÉOSTASIE PAR CANNON.....	22
2. SELYE ET LE CONCEPT DE NON SPECIFICITE DE REPONSE .....	23
<b>IV. LE TERME D'ALLOSTASIE .....</b>	<b>23</b>
<b>V. LA CHARGE ALLOSTATIQUE .....</b>	<b>24</b>
<b>VI. REGULATION.....</b>	<b>25</b>
1. HOMEOSTATS (OU SYSTEMES HOMEOSTATIQUES).....	25
A. BOUCLE DE RETROACTION NEGATIVE .....	26
B. BOUCLE DE RETROACTION POSITIVE .....	26
2. LES MULTIPLES EFFECTEURS .....	27
A. ACTIVATION COMPENSATOIRE .....	27
B. SPECIFICITE DU FACTEUR DE STRESS.....	28
C. PARTAGE DES EFFECTEURS.....	30
<b>VII. LES DIFFERENTES FONCTIONS DU CORPS IMPACTEES PAR LE STRESS .....</b>	<b>31</b>
1. LA MEMOIRE.....	31
2. LES PROBLEMES GASTRO-INTESTINAUX.....	33
A. L'APPETIT .....	33
B. LA FONCTION GASTRO-INTESTINALE.....	35
<b>VIII. L'EFFET DU STRESS SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE.....</b>	<b>39</b>
1. ACTION DES GLUCOCORTICOIDES.....	40
2. INTERACTIONS CYTOKINES – AXE HPA .....	41

<b>3. EFFETS SECONDAIRES DES GLUCOCORTICOIDES .....</b>	<b>42</b>
 <b>PARTIE 2 : LE MICROBIOTE</b>	
<b><u>I. NOTION ET ROLE DU MICROBIOTE INTESTINAL.....</u></b>	<b>45</b>
<b><u>II. MISE EN PLACE DU MICROBIOTE INTESTINAL CHEZ L'ETRE HUMAIN .....</u></b>	<b>46</b>
1. A PARTIR DU GENOTYPE .....	46
2. INFLUENCE DE L'ENVIRONNEMENT .....	46
3. INTERET DU LAIT MATERNEL ET DES OLIGOSACCHARIDES SUR LE MICROBIOTE INTESTINAL .....	48
<b><u>III. COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINAL .....</u></b>	<b>49</b>
1. METHODE D'ANALYSE .....	49
2. BIOGEOGRAPHIE DU MICROBIOTE INTESTINAL.....	50
3. FACTEURS DE VARIATION DU MICROBIOTE INTESTINAL .....	51
A. FACTEURS EXTRINSEQUES .....	51
B. FACTEUR INTRINSEQUE .....	55
<b><u>IV. LES GRANDES FONCTIONS DE NOTRE MICROBIOTE INTESTINAL.....</u></b>	<b>58</b>
1. ROLE DE BARRIERE.....	58
A. ENTEROCYTES .....	59
B. CELLULES DE GOBELET .....	59
C. CELLULES DE PANETH .....	60
2. SYNTHESE DE FACTEURS VITAMINIQUES.....	61
3. FONCTIONS IMMUNOLOGIQUES .....	62
A. MECANISMES DE DEFENSES MEDIES PAR LES CELLULES EPITHELIALES INTESTINALES.....	63
B. L'IMPORTANCE DES CELLULES MICROFOLD - CELLULES M .....	63
C. LES IGA.....	64
D. MODULATION IMMUNITAIRE PAR LES METABOLITES.....	66
E. MODULATION IMMUNITAIRE PAR LES COMPOSANTS MICROBIENS.....	68
F. LE ROLE DES RECEPTEURS NOD .....	69
G. MECANISMES DE MORT CELLULAIRE .....	70
4. FONCTIONS METABOLIQUES .....	71
A. METABOLISME DES GLUCIDES .....	71
B. METABOLISME DES PROTEINES .....	71
C. METABOLISME DES LIPIDES .....	71
<b><u>V. MICROBIOTE INTESTINAL ET PATHOLOGIES .....</u></b>	<b>72</b>
1. LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN (MICI).....	72
A. PREDISPOSITION ET FACTEURS DE RISQUE .....	72
B. LA DYSBIOSE.....	73
C. ORIENTATIONS ET ENJEUX FUTURS .....	75
2. MALADIES ET TROUBLES ASSOCIES AUX ALTERATIONS DU MICROBIOME INTESTINAL HUMAIN (HORS MICI).....	76
A. ASTHME ET ALLERGIES.....	76
B. OBESITE .....	77

C.	CANCERS DIGESTIFS .....	77
D.	SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE (SII).....	78
E.	L'HYPERSENSIBILITE .....	79
F.	LIEN ENTRE LA DYSBIOSE INTESTINALE ET LA NEUROINFLAMMATION (OU L'ETUDE DES MALADIES INTESTIN-CERVEAU).....	80

## **PARTIE 3 : L'AXE CERVEAU-INTESTIN**

### **I. L'ETUDE DE L'AXE CRH-NLRP6-MICROBIOTE.....84**

### **II. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'AXE CERVEAU-INTESTIN .....87**

<b>1.</b>	<b>LES VOIES DE COMMUNICATION .....</b>	<b>87</b>
A.	LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME.....	88
B.	LE NERF VAGUE .....	88
C.	LE SYSTEME NERVEUX ENTERIQUE .....	89
D.	LA SIGNALISATION ENTERO-ENDOCRINIENNE.....	89
E.	LES NEUROTRANSMETTEURS .....	90
F.	LES AGCC .....	91
<b>2.</b>	<b>CONSEQUENCE CLINIQUE DU STRESS SUR L'AXE CERVEAU-INTESTIN.....</b>	<b>93</b>
A.	HELICOBACTER PYLORI ET LE RGO.....	94
B.	MODIFICATIONS DES NEUROPEPTIDES.....	94
<b>3.</b>	<b>LA BARRIERE INTESTINALE COMME CIBLE DU STRESS.....</b>	<b>95</b>
A.	LA PERMEABILITE INTESTINALE.....	95
B.	LA SECRETION DE MUCUS.....	96
C.	LES MECANISMES IMPLIQUES DANS LE DYSFONCTIONNEMENT DE LA BARRIERE INTESTINALE ...	96
<b>4.</b>	<b>LE SII COMME MANIFESTATION DU STRESS .....</b>	<b>98</b>
<b>5.</b>	<b>AUTRES FACTEURS INFLUENÇANT L'AXE CERVEAU-INTESTIN .....</b>	<b>100</b>
A.	L'ENVIRONNEMENT .....	100
B.	LES MEDICAMENTS .....	100
C.	L'AGE.....	100
D.	LE RYTHME CIRCADIEN .....	102

### **III. COMPORTEMENTS ET AXE MICROBIOTE INTESTIN CERVEAU .....105**

<b>1.</b>	<b>LA SOCIABILITE.....</b>	<b>105</b>
<b>2.</b>	<b>LA COGNITION .....</b>	<b>106</b>
<b>3.</b>	<b>L'APPORT ALIMENTAIRE.....</b>	<b>106</b>

### **IV. TRAITEMENTS .....107**

<b>1.</b>	<b>PREBIOTIQUES.....</b>	<b>107</b>
<b>2.</b>	<b>PROBIOTIQUES .....</b>	<b>108</b>
<b>3.</b>	<b>LA FMT OU GREFFE DE MICROBIOTE FECAL.....</b>	<b>109</b>

### **CONCLUSION.....110**

### **BIBLIOGRAPHIE.....112**

## ABBREVIATIONS

**2'-FL** : 2'-Fucosyllactose  
**5HT** : sérotonine  
**ACTH** : hormone adrénocorticotrope  
**AGCC** : acides gras à chaîne courte  
**AMPc** : adénosine monophosphate cyclique  
**ARN** : acide ribonucléique (ARNm: ARN messager/ARNr 16S: ARN ribosomique sous unité 16S)  
**ATC** : antidépresseurs tricycliques  
**AVP** : vasopressine  
**BHE** : barrière hématoencéphalique  
**RGO** : reflux gastro-œsophagien  
**BSH** : hydrolase des sels biliaires  
**CD** : cellules dendritiques  
**CEE** : cellules entéro-endocrines  
**CE** : cellules entérochromaffines  
**CMH II** : complexe majeur d'histocompatibilité II  
**CMM** : complexe moteur migrateur  
**CPA** : cellules présentatrice d'antigènes  
**CRFR1** : récepteur du CRF de type 1  
**CRH/CRF** : hormone corticotropine  
**CSI** : cellule souche intestinale  
**DAG** : diacylglycérol  
**FFAR3** : récepteurs d'acides gras libres 3  
**FMT** : greffe microbiote fécale  
**FOS** : fructo-oligosaccharide  
**FOXP3** : marqueur des lymphocytes T régulateurs  
**GABA** : neurotransmetteur acide γ-aminobutyrique  
**GALT** : tissu lymphoïde associé à l'intestin  
**GF** : sans microbiote  
**GI** : gastro-intestinal  
**GOS** : galacto-oligosaccharides  
**GR** : récepteur aux glucocorticoïdes  
**HCO3** : bicarbonate  
**HDAC** : histone désacétylase  
**HMO** : composants du lait maternel  
**HPA** : axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien  
**I-VTA** : zone tegmentale intraventriculaire  
**IEC** : cellules épithéliales intestinales  
**IP3** : triphosphate d'inositol  
**ISRS** : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine  
**LP** : lamina propria  
**LPS** : lipopolysaccharides  
**M** : cellules microfold  
**MC2-R** : récepteur de la mélanocortine de type 2  
**MICI** : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

**MR** : récepteurs minéralocorticoïdes  
**MUC2** : mucine  
**NF-κB** : facteur de transcription nucléaire-κB  
**NLR** : Récepteur nod-like  
**NMDA** : neurotransmetteur acide γ-aminobutyrique  
**Nod2** : gène d'oligomérisation de liaisons aux nucléotides  
**Nramp** : protéine associée à la résistance aux infections mycobactérienne  
**NSC** : noyau suprachiasmatique  
**NT** : neurotensine  
**PAM** : peptides anti microbien  
**Pamp** : signaux pathogéniques  
**PP** : plaque de payer  
**PRGC** : peptide relié au gène calcitonine  
**PRR** : récepteurs de reconnaissance  
**PSA** : polysaccharide A  
**PVN** : noyau paraventriculaire  
**RCPG** : récepteur couplé aux protéines G  
**Reg3γ** : protéine régénératrice 3-gamma  
**RELMβ** : résistine  
**ROS** : espèces réactives à l'oxygène  
**SIBO** : prolifération bactérienne de l'intestin grêle  
**SII** : syndrome de l'intestin irritable  
**SNA** : système nerveux autonome  
**SNC** : système nerveux central  
**SNE** : système nerveux entérique  
**SNS** : système nerveux sympathique  
**SRB** : bactérie réductrice de sulfate  
**TEMP** : température  
**THY** : thyroïde  
**TLR** : récepteur toll-like  
**Treg** : lymphocytes T régulateur  
**V1b** : récepteur de la vasopressine  
**WAS** : stress d'évitement de l'eau

# INTRODUCTION

---

Le lien entre le microbiote intestinal et le fonctionnement du cerveau est devenu un domaine d'intérêt croissant dans les sciences de la santé. Au fil des décennies, des recherches ont révélé que le microbiote intestinal, une communauté complexe de micro-organismes résidant dans l'intestin, exerce une influence significative sur divers aspects de la santé jouant un rôle fondamental dans un large éventail de processus physiologiques. Parallèlement, le stress, souvent considéré comme un mal moderne, exerce une influence profonde sur la santé mentale et physique.

L'interaction dynamique entre le stress et le microbiote intestinal a fait l'objet de nombreuses études au cours de ces dernières années, explorant les mécanismes et leurs implications dans la santé. Cette relation bidirectionnelle, connue sous le nom d'axe intestin-cerveau offre un terrain pour explorer les mécanismes sous-jacents impliqués dans la communication entre le système digestif et le système nerveux central.

Le microbiote et le cerveau communiquent entre eux via diverses voies, notamment le système immunitaire, le métabolisme du tryptophane, le nerf vague et le système nerveux entérique, impliquant des métabolites microbiens tels que les acides gras à chaîne courte, les acides aminés à chaîne ramifiée et les peptidoglycanes. De nombreux facteurs peuvent influencer la composition du microbiote au début de la vie, notamment l'infection, le mode d'accouchement, l'utilisation d'antibiotiques, la nature de l'apport nutritionnel, les facteurs de stress environnementaux et la génétique de l'hôte. À l'autre extrême de la vie, la diversité microbienne diminue avec le vieillissement. Le stress, en particulier, peut avoir un impact significatif sur l'axe microbiote-intestin-cerveau à toutes les étapes de la vie.

Dans cette thèse sera abordé le stress en évoquant les hormones impliquées, le principe d'homéostasie et son système de régulation. Des exemples de diverses fonctions du corps impactées par le stress et plus particulièrement le système immunitaire seront présentés. Une deuxième partie portera sur le microbiote intestinal, sa mise en place, son rôle ainsi que ses grandes fonctions et différentes pathologies en lien avec notre flore intestinale. La dernière partie portera sur ce lien complexe, en examinant les diverses interactions entre le stress et le microbiote intestinal, ainsi que leurs implications potentielles pour la prévention

et le traitement des maladies liées à la dysbiose intestinale et au stress chronique. Des études ayant mis en évidence le rôle du microbiote dans la modulation du comportement, de l'humeur, de la cognition et même du développement de troubles neurologiques et psychiatriques seront également présentées.

Enfin seront évoquées certaines interventions pharmacologiques, nutritionnelles et probiotiques qui pourraient être utilisées pour moduler le microbiote intestinal afin d'améliorer la santé cérébrale et le bien-être mental.

Alors, est ce que j'ai mal au ventre parce que je suis anxieux ou, au contraire, je suis anxieux car ça ne va pas bien dans mon ventre ?

# LE STRESS

---

## I. DEFINITION

Le mot stress vient du latin *stringere* qui signifie littéralement serrer, presser, mettre en tension. (1) Le « stress » est un terme couramment utilisé qui fait généralement référence à des expériences qui créent des sentiments d'anxiété et de frustration. Très rarement, des situations mettant la vie en danger (accidents, catastrophes naturelles, violence) provoquent une réponse typique de type "combat ou fuite".(2)

Au-delà de cette réponse face à un stress aigu, il existe des événements de la vie quotidienne qui produisent une forme de stress chronique et conduisent avec le temps à une usure du corps appelée charge allostatique. Être « stressé » peut nous rendre anxieux et/ou déprimé, nous faire perdre le sommeil, manger des aliments réconfortants et absorber plus de calories que ce dont notre corps a besoin, fumer ou boire de l'alcool de manière excessive. Être stressé peut également amener à négliger sa vie sociale, ses congés ou la pratique d'une activité physique régulière. (3)

La détresse se définit comme une sous classe du stress et dépend de plusieurs facteurs : l'intensité, le caractère, et la signification du facteur de stress tel que perçu par l'organisme et de la capacité de celui-ci à y faire face. (4)

## II. PHYSIOLOGIE

Le cerveau, organe central de la réponse au stress, constitue une cible principale pour réduire le fardeau du stress chronique, tel que défini par le concept de charge allostatique. Avoir une vision positive de la vie et une bonne estime de soi semblent avoir des conséquences positives à long terme sur la santé et une influence sur la charge allostatique. Les hormones associées au stress tels que la CRH, l'ACTH ou le cortisol, protègent l'organisme à court terme et favorisent l'allostase, terme définie par Sterling et Eyer comme « atteindre la stabilité grâce aux changements ».(3)

## 1. LE CERVEAU

Le cerveau est l'organe qui décide de ce qui est stressant et détermine les réponses comportementales et physiologiques, qu'elles soient favorables ou néfastes pour la santé. Cet organe change en cas de stress aigu et chronique en sécrétant des hormones et en modulant l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA). Il contrôle de nombreux systèmes du corps - métaboliques, cardiovasculaires, immunitaires – eux même impliqués dans les conséquences à court et à long terme du stress. (3)

Le cerveau est l'organe clé du stress, de l'allostase et de la charge allostatique, car il détermine ce qui est menaçant et donc stressant. Les régions cérébrales telles que l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal réagissent au stress aigu et chronique en subissant un remodelage structurel qui modifie les réponses comportementales et physiologiques (3).

Deux systèmes sont mobilisés sous l'effet du stress : le système nerveux sympathique (SNS) à action rapide et l'axe lent hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) qui libère la corticotropine (CRH) par l'hypothalamus et l'adrénocorticotropine (ACTH) par l'hypophyse pour conduire à la sécrétion de glucocorticoïdes. (5) Le cortisol, ou corticostérone chez les rongeurs, agit dans le cerveau en se liant à deux types de récepteurs, le récepteur des glucocorticoïdes (GR) et le récepteur minéralocorticoïde (MR). Ces récepteurs médient les effets des glucocorticoïdes dans le cerveau par le biais de mécanismes génomiques et non génomiques. (6)

## 2. SANTE POSITIVE

Avoir une vision positive et une bonne estime de soi semblent avoir des conséquences positives durables sur la santé. Le soutien social est également important car il exerce une influence positive pour réduire la charge allostatique. L'état affectif positif, évalué tout au long d'une journée de travail par un questionnaire sur le bonheur et des tests de stress mental s'est avéré être associé à une production de cortisol plus faible et à une variabilité de la fréquence cardiaque plus élevée (signe de santé cardiaque) chez les individus plus heureux, tendance retrouvée lors d'une évaluation d'une journée de loisir. Alors qu'une mauvaise estime de soi provoque des augmentations récurrentes de cortisol (exemple : lors d'une prise de parole en public les personnes ayant une bonne estime de soi sont capables de s'habituer, c'est à dire d'atténuer leur réponse au cortisol contrairement à ceux ayant une faible estime de soi). (7)

La solitude, situation régulièrement observée chez les personnes ayant une faible estime de soi, a été associée à des réponses plus importantes du cortisol au réveil ainsi qu'à des problèmes de sommeil.

Ce ne sont pas seulement les événements stressants traumatiques qui causent des ravages mais de nombreux événements de la vie quotidienne qui élèvent et maintiennent les activités des systèmes physiologiques et provoquent la privation de sommeil, la suralimentation et d'autres comportements préjudiciables à la santé, produisant le sentiment d'être "stressé". Au fil du temps, cela entraîne une usure du corps appelée charge allostatique, et reflète non seulement l'impact des expériences de vie, mais également des habitudes de vie individuelles (l'alimentation, l'exercice). (3)

### 3. LES HORMONES

En 1939, Cannon a officiellement proposé l'adrénaline (appelée épinéphrine aux États-Unis) comme principe actif de la glande surrénale et aussi comme neurotransmetteur du système nerveux sympathique, idée controversée jusqu'en 1946 lorsque Von Euler a correctement identifié la noradrénaline comme le principal neurotransmetteur sympathique chez les mammifères. (4)

Les hormones associées au stress et à la charge allostatique protègent le corps à court terme et favorisent l'adaptation par le processus connu sous le nom d'allostasie, mais à long terme la charge allostatique provoque des changements dans le corps qui peuvent entraîner des maladies (3). Les réponses du système nerveux sympathique comprennent la libération d'adrénaline et de noradrénaline - catécholamines - par la médullosurrénale, qui provoquent, par exemple, une augmentation de la fréquence cardiaque ou une amélioration du flux sanguin vers les muscles squelettiques et préparent ainsi l'organisme à une réponse "combat ou fuite". L'activation de l'axe HPA conduit, via des étapes intermédiaires, à la libération de glucocorticoïdes (principalement du cortisol chez l'homme) à partir du cortex surrénalien. (5)

### 4. L'AXE HPA

Plusieurs mécanismes sont mis en jeu pour contrôler l'activation de l'axe HPA et intégrer la réponse au stress : une boucle de rétroaction négative joue un rôle primordial pour réguler les glucocorticoïdes et une régulation hypothalamique représentée par un ensemble de

projections afférentes provenant du tronc cérébral, du mésencéphale et du système limbique (figure 1).

Le système nerveux central et les tissus périphériques sont les structures anatomiques qui interviennent dans la réponse au stress.

L'axe HPA est constitué du noyau paraventriculaire (PVN), de l'hypothalamus, du lobe antérieur de l'hypophyse et de la glande surrénale. Ces différentes parties interviennent dans la réponse au stress. Par ailleurs, les systèmes sympathique, parasympathique et adrénomédullaire ont également un rôle important dans la régulation des réponses au stress (8).

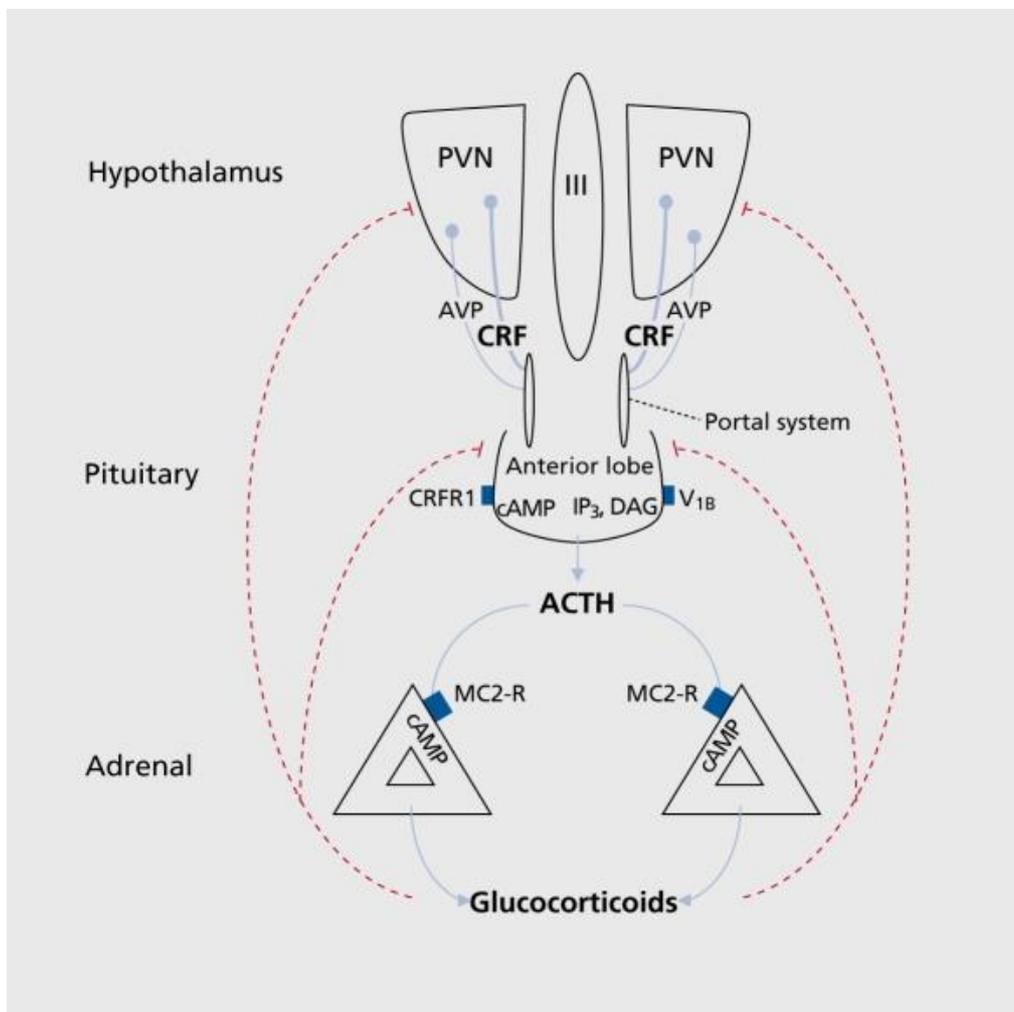


Figure 1 : Représentation schématique de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HPA) (8)

Le fonctionnement de l'axe HPA est le suivant : dans le noyau PVN de l'hypothalamus se trouvent des neurones hypophysiotropes qui synthétisent et sécrètent le facteur de libération de la corticotropine (CRH) et la vasopressine (AVP). En réponse au stress, le CRH est libéré et parvient à l'hypophyse antérieure. La liaison du CRH au récepteur du CRF de type 1 (CRFR1) sur les corticotropes hypophysaires active la voie de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) qui induit la libération d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) dans la circulation systémique ainsi que d'autres seconds messagers comme le triphosphate d'inositol (IP3) et le diacylglycérol (DAG). Lorsque l'AVP se fixe sur son récepteur V1b des effets synergiques à ceux du CRH sont induits ce qui entraîne la libération d'ACTH. L'ACTH circulante se lie au récepteur de la mélanocortine de type 2 (MC2-R), induit la stimulation des événements de la voie de l'AMPC dans les glandes surrénales où elle stimule la synthèse et la sécrétion de glucocorticoïdes dans la circulation systémique. (8)

Les glucocorticoïdes, par le phénomène de boucle de rétroaction négative, peuvent inhiber l'activation de l'axe HPA par le biais de récepteurs intracellulaires au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse et jouent donc un rôle important dans la régulation de l'ampleur et de la durée de l'activation de cet axe. La fonction physiologique des augmentations des niveaux de glucocorticoïdes induites par le stress est de protéger non pas contre la source du stress elle-même, mais contre les réactions de défense immédiates activées par le stress ; cette boucle de rétroaction négative permet aux glucocorticoïdes d'accomplir cette fonction en désactivant ces réactions de défense, les empêchant ainsi de dépasser et de menacer eux-mêmes l'homéostasie. (8,9)

### III. HISTORIQUE

#### 1. INTRODUCTION DE L'HOMÉOSTASIE PAR CANNON

Cannon a inventé le mot « homéostasie », faisant référence à un ensemble de plages de valeurs acceptables pour les variables internes telles que la glycémie, la saturation en oxygène et la température centrale. Cette stabilité nécessite que des capteurs reconnaissent les écarts entre les valeurs détectées et celles définies ainsi que des effecteurs qui réduisent ces écarts, c'est-à-dire des systèmes de rétroaction négative. Par exemple, lorsque la température

centrale d'un mammifère augmente, le système de thermorégulation provoque une transpiration et un détournement du flux sanguin des viscères vers la peau, ce qui augmente la perte de chaleur. Selon lui, une grande variété de menaces à l'homéostasie, telles que l'exposition au froid, la douleur traumatique, l'hypoglycémie induite par l'insuline ou la détresse émotionnelle provoquent l'activation de la médullosurrénale et du système nerveux sympathique entraînant un état de stress. (4)

## 2. SELYE ET LE CONCEPT DE NON SPECIFICITE DE REPONSE

Selye a popularisé le concept de stress. Sa définition du stress comme étant (ou un état résultant de) « la réponse non spécifique du corps à toute sollicitation à son égard » était si convaincante qu'elle a persisté et reste largement utilisée aujourd'hui. (4)

Selye a proposé plusieurs stades pour faire face à un facteur de stress qu'il a nommé le « syndrome général d'adaptation » : une première « réaction d'alarme », analogue à la réaction de « combat ou fuite » de Cannon, un stade d'adaptation associé à une résistance au facteur de stress, et un stade d'épuisement et de mort de l'organisme. Selon Selye, lorsque l'organisme est confronté à un stress, il réagit de manière similaire quel que soit le type de stress (physique, psychologique, émotionnel). Au cours de ses expériences en laboratoire et à la suite d'injections de formaline à des rats, Selye a pu montrer que les pathologies induites sont associées à l'activation de l'axe HPA. Chrousos et Gold ont modifié la doctrine de la non-spécificité de Selye, en proposant que différentes situations de stress entraînent des réponses biologiques spécifiques et distinctes en fonction de la nature et de l'intensité du stress. Contrairement à la théorie de Selye qui postule une réponse générale de l'organisme au stress, la doctrine de Chrousos et Gold met l'accent sur la diversité des réponses physiologiques et comportementales face à différentes formes de stress. (4)

## IV. LE TERME D'ALLOSTASIE

« L'allostasie », terme utilisé par Sterling et Eyer en 1988, fait référence aux niveaux d'activités requis pour que l'individu « maintienne la stabilité tout au long du changement » c'est-à-dire qu'il s'adapte. (4,10)

Plutôt que de maintenir une constance, les systèmes physiologiques du corps fluctuent pour répondre aux demandes des forces extérieures, un état appelé allostasie. (11)

Dans la définition de l'allostasie, le point de consigne pour maintenir un équilibre physiologique est constamment modifié, de sorte que ce qui est idéal pour les situations de base ne l'est pas nécessairement dans les situations stressantes.(6)

## V. LA CHARGE ALLOSTATIQUE

La « charge allostatique » fait référence aux effets de l'activation continue ou intermittente des effecteurs impliqués dans l'allostasie. Lorsque les défis environnementaux dépassent la capacité individuelle à y faire face, une surcharge allostatique s'ensuit comme une transition vers un état extrême où les systèmes de réponse au stress sont activés à plusieurs reprises et les facteurs tampons ne sont pas adéquats (4,10)

Les situations pouvant conduire au développement d'une charge/surcharge allostatique sont : l'exposition à des facteurs de stress fréquents (état de stress chronique) et une excitation physiologique répétée ; le manque d'adaptation à des facteurs de stress répétés ; l'incapacité à arrêter la réponse au stress après la fin d'un facteur de stress ; une réponse allostatique insuffisante pour faire face au facteur de stress. (12)

La réponse au stress aigu est adaptative (allostasie) alors que la réponse au stress chronique peut conduire à une dérégulation des médiateurs et exacerber la physiopathologie (charge ou surcharge allostatique). Ces concepts d'allostasie et de charge/surcharge allostatique incluent également les conséquences comportementales et physiologiques de la façon dont un individu réagit aux facteurs de stress chroniques, en termes d'alimentation, de sommeil, de consommation d'alcool, de tabagisme, d'activité physique et d'interactions sociales. Les modèles de comportement (parfois appelés « mode de vie ») constituent une grande partie de la surcharge allostatique.(13)

## VI. REGULATION

### 1. HOMEOSTATS (ou systèmes homéostatiques)

Le corps possède de nombreux comparateurs homéostatiques, appelés « homéostats ». Chaque homéostat compare une information fournie par un capteur à une consigne de réponse, déterminée par un régulateur ou un ensemble de mécanismes régulateurs. Un écart détecté suffisamment important entre les informations afférentes concernant le niveau de la variable surveillée et le point de consigne de cette variable suscite des activités modifiées des effecteurs dont les actions diminuent l'écart de la variable surveillée (*figure 2*). (4)

Un vaste éventail de systèmes homéostatiques détecte les perturbations des variables surveillées, par exemple les informations afférentes au cerveau sur la température cutanée et sanguine déterminent les activités des fibres nerveuses cholinergiques et noradrénergiques de la peau qui régulent la transpiration et le tonus vasomoteur. (4)

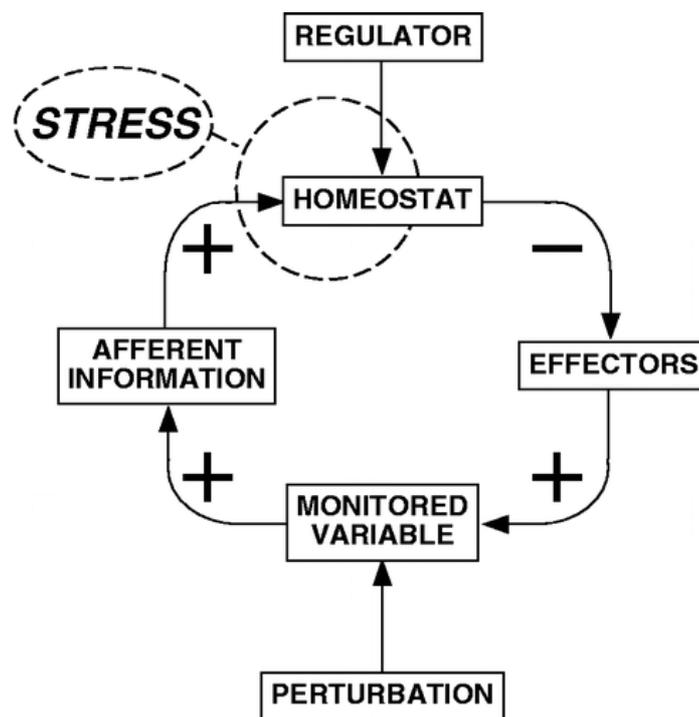


Figure 2 : Représentation du système de régulation du stress lors d'une modification des informations afférentes due à une perturbation provoquant une activité modifiée des effecteurs (4).



Les effets bénéfiques d'une boucle de rétroaction positive sont divers : si le saignement doit être arrêté par une coagulation sanguine, l'accélération de la formation du caillot par sa propre initiation est un processus de rétroaction positive utile. (4)

Les médiateurs de stress (catécholamines, glucocorticoïdes) fonctionnent dans une boucle de rétroaction après l'activation de l'axe HPA et régulent, de manière positive ou négative, différentes structures cérébrales (hypothalamus, hypophyse) pour restaurer l'homéostasie. Lorsque la réponse au stress est inappropriée, une activité aberrante de l'axe HPA pourrait conduire à des états pathologiques (hypertension, diabète). (6)

## 2. LES MULTIPLES EFFECTEURS

Les systèmes homéostatiques physiologiques utilisent fréquemment plusieurs effecteurs pour régir les valeurs de la variable surveillée. Comme exemple l'insuline, le glucagon, l'adrénaline, le cortisol et l'hormone de croissance dans la régulation des taux de glucose dans le sang. La multiplicité des effecteurs étend les plages de contrôle des variables surveillées.

### a. Activation compensatoire

Avoir plusieurs effecteurs permet l'activation compensatoire d'effecteurs alternatifs. En effet la désactivation d'un effecteur active de manière compensatoire les autres, en supposant qu'il n'y a aucun changement dans les paramètres de l'homéostat. L'avantage est que lorsqu'un seul effecteur ne fonctionne pas, les autres sont activés de manière compensatoire, et l'activation compensatoire peut aider à maintenir les valeurs dans les plages de contrôle (4,10). Par exemple lors d'une thyroïdectomie, le système nerveux sympathique prend le relais de la thyroïde, clé de la régulation thermique, pour réguler la température corporelle (*figure 4*).

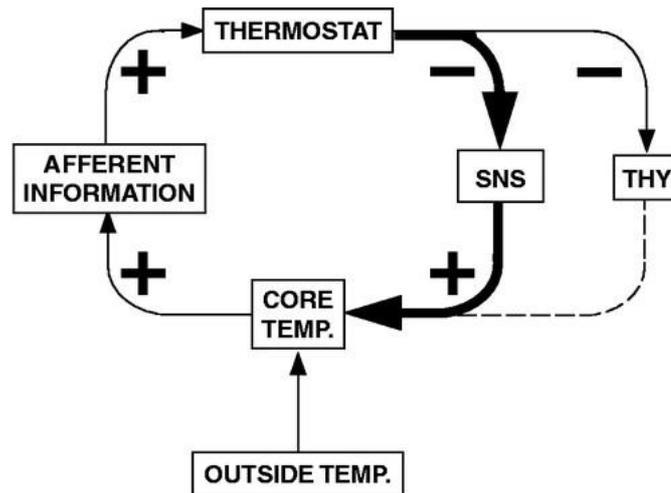


Figure 4 : Modèle d'activation compensatoire du système noradrénergique sympathique (SNS) par thyroïdectomie. THY : thyroïde ; TEMP : température. (4)

#### b. Spécificité du facteur de stress

Grâce aux nouvelles méthodes de dosage, il a été possible d'obtenir des niveaux plasmatiques d'adrénaline et de noradrénaline plus sensibles. Cela a permis de prouver, dans différentes situations, des réponses noradrénergiques par rapport à des réponses adrénériques.

De ce fait, une nouvelle notion apparaît : les niveaux de noradrénaline (reflétant l'activité sympathique (SNS)) jouent un rôle clé dans la distribution appropriée du volume sanguin et l'homéostasie de la pression artérielle comme pendant l'orthostasie ou encore l'exposition au froid. Tandis que les niveaux d'adrénaline (reflétant l'activité du système hormonal surrénomédullaire (AHS)) répondent aux menaces globales et métaboliques telles que l'hypoglycémie, l'asphyxie ou encore la détresse émotionnel (figure 5).

La noradrénaline a été associée à l'évasion, la fuite, alors que l'adrénaline a été associée à la peur passive et immobile (figure 5). (4)

Ces propos allant à l'encontre de la non-spécificité de Selye ont apporté un soutien à la notion de spécificité primitive des réponses au stress. En effet, les activités acceptables des systèmes effecteurs sont coordonnées dans des modèles relativement spécifiques. Pour exemple, l'exposition au froid augmente les niveaux plasmatiques de noradrénaline, avec peu ou pas d'augmentations des niveaux d'adrénaline plasmatiques, compatibles avec une activation neuronale sympathique et une activation HPA relativement faible. (4)

L'identification d'un facteur de stress conduit à l'activation de deux constituants majeurs du système de stress et à la libération de ses molécules médiatrices finales. L'axe sympathique-surréno-médullaire sécrète de l'adrénaline et de la noradrénaline et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) sécrète des glucocorticoïdes. Une fois que ces axes sont activés

en réponse à un facteur de stress donné, ils génèrent une réponse coordonnée qui démarre en quelques secondes et peut durer plusieurs jours, fournissant des réponses rapides permettant à la fois une stratégie appropriée, presque immédiate, et la restauration de l'homéostasie. (6)

	<b>HPA</b>	<b>AHS</b>	<b>SNS</b>
Cold Exposure, No Hypothermia	<b>0</b>	+	+++
Active Escape/Avoidance	+	+	++
Hemorrhage, No Hypotension	+	+	++
Surgery	+	+	++
Exercise	+	++	+++
Cold Exposure, Hypothermia	+	++	++++
Social Stress in Monkey	++	++	++
Laboratory Mental Challenge	++	++	+
Hemorrhagic Hypotension	+++	+++	+
Passive/Immobile Fear	++	+++	+
Public Performance	++	+++	+
Pain	++	+++	++
Exercise to Exhaustion	++	+++	++++
Glucoprivation	+++	++++	+
Fainting	++	++++	<b>0</b>
Immobilization in Rat	++++	++++	++++
Cardiac Arrest	+++	++++	++

Figure 5 : Les différentes intensités d'interaction de l'axe hormonal surrénoméduillaire (AHS) (en corrélation avec le système HPA), du système hypothalamo--hypophyso-surrénalien (HPA) et du système noradrénergique sympathique SNS, suite à l'exposition à différents facteurs de stress. (4)

c. Partage des effecteurs

Un autre point à prendre en compte est le partage des effecteurs : lorsque le SNS est activé en réponse au stress il mobilise plusieurs effecteurs tels que le cœur, les glandes surrénales et les vaisseaux sanguins pour augmenter la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la libération d'hormones comme l'adrénaline. Un autre exemple est celui du système digestif : ces effecteurs comprennent les muscles lisses de l'estomac et des intestins ainsi que les glandes qui sécrètent les enzymes digestives. Le stress peut entraîner une diminution de la motilité intestinale (comme nous le verrons dans une deuxième partie) et de la sécrétion d'enzymes digestives. (4)

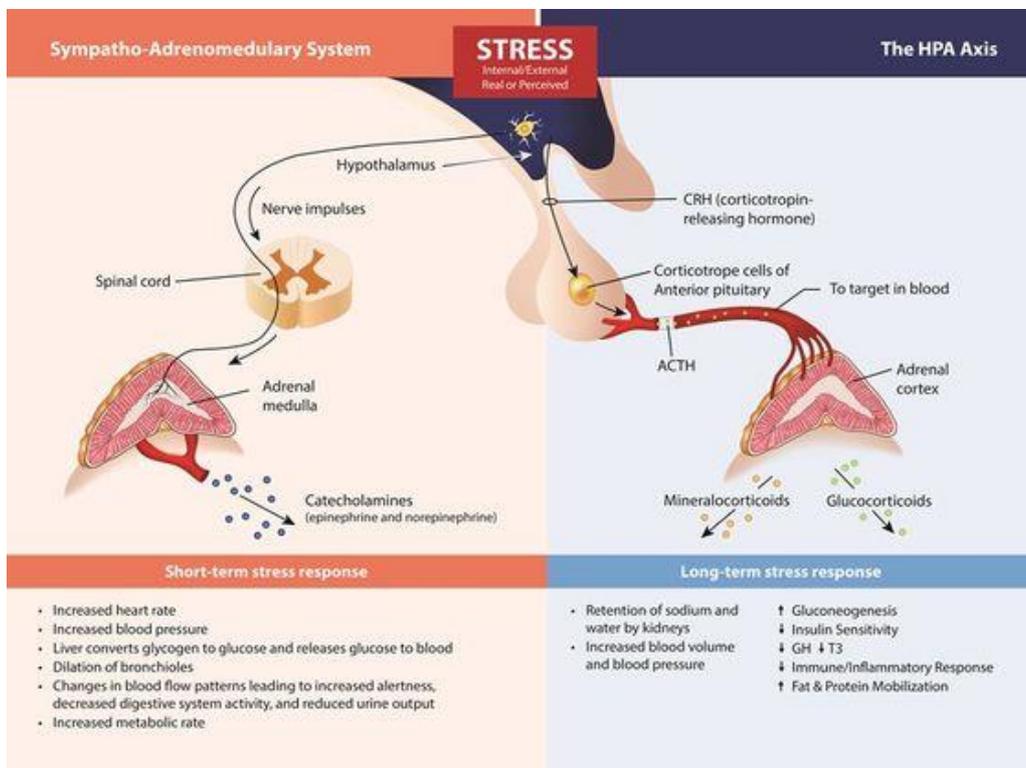


Figure 6 : les différents systèmes de réponse au stress à court et long terme (14)

Ainsi, les effecteurs sont des organes, des tissus ou des cellules qui exécutent les actions nécessaires pour répondre et restaurer l'homéostasie. Les réponses à un stress à court terme comprennent une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, ou encore une conversion du glycogène en glucose et libération de celui-ci dans le sang. Tandis que les réponses d'un stress qui perdure dans le temps comprennent la néoglucogénèse, la mobilisation des protéines et des graisses, ou encore une augmentation de la sensibilité de l'insuline (figure 6). (14)

## VII. LES DIFFERENTES FONCTIONS DU CORPS IMPACTEES PAR LE STRESS

Lorsque nous sommes exposés à des menaces potentielles, notre cerveau déclenche une série d'actions qui libèrent de nombreux transmetteurs, peptides et hormones dans tout notre corps, le tout visant à faire face à la situation stressante et à ramener notre organisme à l'équilibre (c'est-à-dire l'homéostasie). Le stress exerce de multiples effets sur la santé, les émotions et la cognition (5).

Il entraîne notamment de nombreux effets sur le système nerveux (SN) humain et peut provoquer, comme l'ont prouvé certaines études (15–17), des changements structurels et fonctionnels dans différentes parties du cerveau. La quantité et l'intensité des changements sont différentes en fonction du niveau de stress et de la durée du stress. (18)

### 1. LA MEMOIRE

C'est dans l'hippocampe que se trouve la fonction de la mémoire ainsi que la conversion de la mémoire à court terme en mémoire à long terme et c'est dans cette zone que se trouve la plus forte densité des récepteurs aux glucocorticoïdes. Le cortex préfrontal ventromédian humain (vmPFC)/cortex cingulaire antérieur est impliqué dans la récompense et l'émotion, mais aussi dans la mémoire. Le cortex orbitofrontal humain, connecté au vmPFC et au cortex cingulaire antérieur, fournit une voie vers l'hippocampe pour que la récompense et la valeur émotionnelle soient incorporées dans la mémoire épisodique (la mémoire d'événements particuliers à un endroit et à un moment donnés) et la mémoire sémantique (connaissances générales).(19)

Le stress peut provoquer des changements fonctionnels et structurels dans la partie de l'hippocampe du cerveau tels qu'une atrophie, des troubles de la neurogénèse, la réduction du nombre de branches dendritiques ainsi que des changements structurels dans les terminaisons synaptiques.(20–22)

Des troubles de la mémoire à la suite de l'atrophie de l'hippocampe sont provoqués par le stress et sont dus à des concentrations élevées de glucocorticoïdes qui affectent le métabolisme cellulaire des neurones.

Ainsi il existe une relation inverse entre le niveau de cortisol et la mémoire : après un stress prolongé, l'augmentation du niveau de cortisol plasmatique entraîne une réduction de la mémoire qui, inversement, s'améliore lorsque le taux de cortisol plasmatique diminue (18).

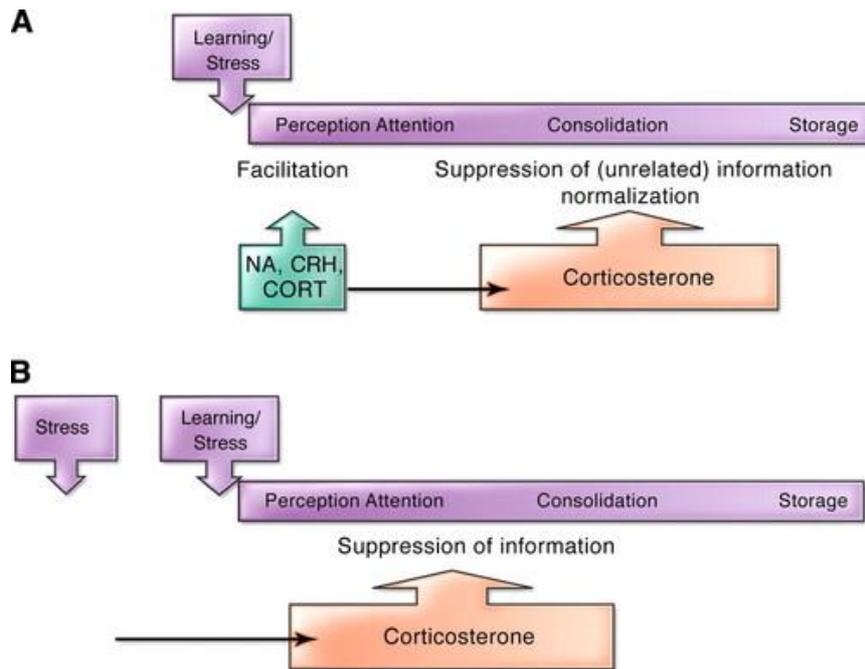


Figure 7 : les effets opposés du stress sur l'apprentissage dépendent du timing des événements (3)

Joels et al. proposent une théorie selon laquelle le stress ne ferait que faciliter les processus d'apprentissage et de mémoire : lorsque le stress est vécu dans le contexte et au moment de l'événement dont il faut se souvenir, et lorsque les hormones et les transmetteurs libérés en réponse au stress exercent leurs actions sur les mêmes circuits que ceux activés par la situation, c'est-à-dire lorsque s'opère une convergence dans le temps et dans l'espace (figure 7). Selon eux, le mécanisme d'action des hormones du stress, en particulier des corticostéroïdes, peut expliquer comment le stress, dans le contexte d'une expérience d'apprentissage, induit une attention ciblée et améliore la mémoire des informations pertinentes.(3)

Les effets opposés du stress sur l'apprentissage dépendent du timing des événements ; le stress dans le contexte d'une situation d'apprentissage entraîne la libération de noradrénaline, CRH et de cortisol, qui sont tous actifs dans le cerveau au moment où se déroulent les premières phases de l'apprentissage. À ce stade, les neurotransmetteurs et les hormones facilitent le processus en cours. Si un organisme a été exposé à un facteur de stress quelque temps avant que le processus d'apprentissage n'ait lieu, dans ces conditions, la corticostérone altère les processus d'apprentissage.(3)

## 2. LES PROBLEMES GASTRO-INTESTINAUX

### a. L'appétit

Dans une étude menée sur des rats, Zohreh Sadat Nasihatkon a étudié les effets de la mémantine (antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA)) de la zone tegmentale intraventriculaire (I-VTA) (zone cible des molécules libérées lors du stress), sur les taux de corticostérone plasmatique et les troubles de l'alimentation induite par le stress. L'apport en nourriture et le taux de corticostérone ont été enregistrés. Le traitement par la mémantine a augmenté la consommation alimentaire dans des conditions de stress et de non-stress. L'étude a été conçue pour répondre à la question de savoir si une modulation des récepteurs du glutamate NMDA au sein du VTA améliore ou non les taux plasmatiques de corticostérone et certains paramètres du comportement alimentaire induits par un stress. Dans le groupe ayant reçu la mémantine I-VTA plus un stress par électrochoc, il a été montré une augmentation de l'apport alimentaire (*figure 7*) et une diminution de la corticostérone plasmatique (*figure 8*). La mémantine I-VTA réduit donc les effets du stress sur la corticostérone (contrairement aux autres groupes) et augmente l'apport alimentaire (23).

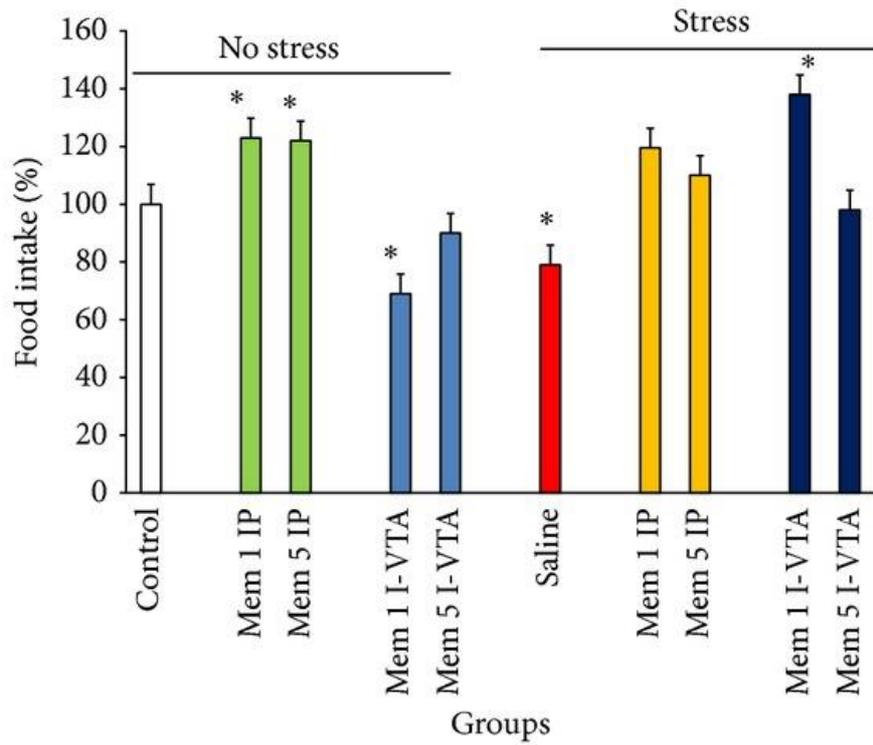


Figure 7 : Les effets du stress, de la mémantine et de la combinaison du stress et de la mémantine sur l'apport alimentaire chez le rat (23)

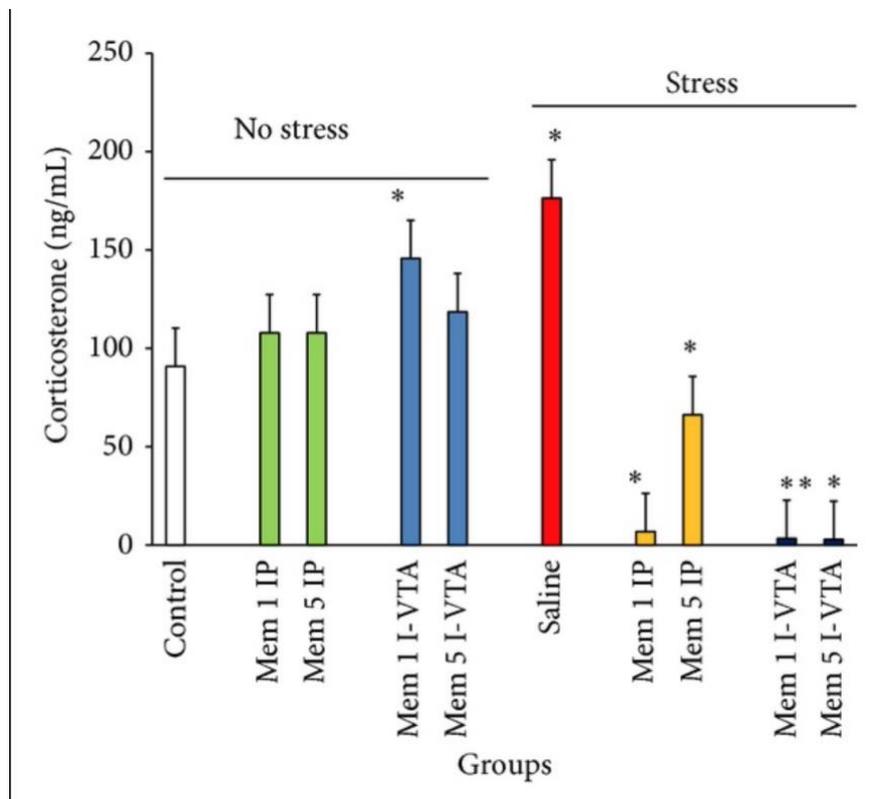


Figure 8 : Les effets du stress, de la mémantine et de la combinaison du stress et de la mémantine sur le taux plasmatique de corticostérone chez le rat (23)

## b. La fonction gastro-intestinale

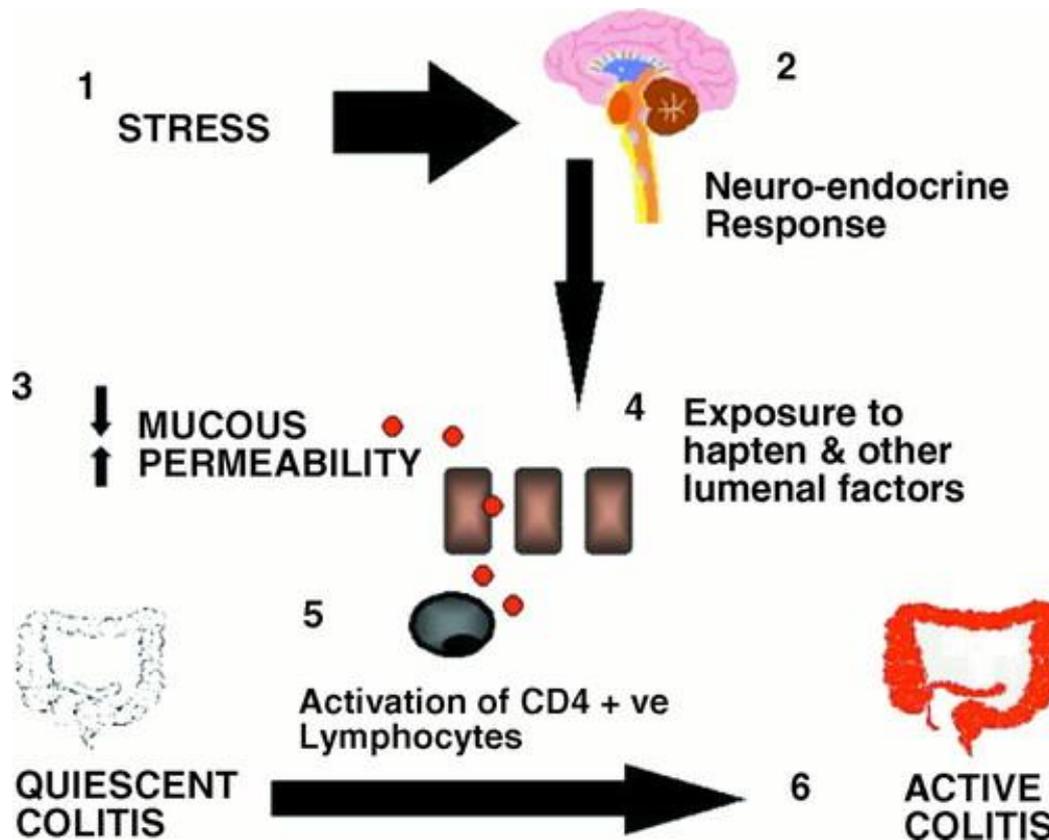
De nombreuses études ont montré que le stress affecte le processus d'absorption, la perméabilité intestinale, la sécrétion de mucus, l'inflammation gastro-intestinale et d'autres fonctions. Des études récentes ont identifié la gastro-entérite bactérienne comme le facteur de risque le plus important pour le développement du syndrome de l'intestin irritable (SII) identifié à ce jour.(24) Des données préliminaires suggèrent qu'il existe des signes d'activation immunitaire et d'augmentation de la perméabilité épithéliale chez ces patients atteints du SII lorsqu'ils sont examinés plusieurs mois après l'infection .(24) Fait intéressant, les événements stressants de la vie avant l'infection augmentent le risque de SII post-infectieux. Ainsi, il semble que le stress, les facteurs environnementaux tels que l'infection et peut-être une prédisposition génétiquement déterminée à l'inflammation, peuvent converger vers un développement du SII. (24)

Le stress peut-il induire une inflammation ou une activation immunitaire. ?

Une étude sur des rats a montré qu'un léger stress de contention ravivait le processus inflammatoire chez des rats guéris d'une colite à l'acide thionitrobenzoïque (TNB) 6 semaines auparavant. Cela s'est traduit par une augmentation de l'activité de la myéloperoxydase colique (enzyme halogénéodépendante active contre *E. coli* et *L. acidophilus* pour des pH acides).(24,25)

Une étude plus récente, sur des souris complètement rétablies d'une colite induite par l'haptène 8 semaines auparavant a montré qu'une combinaison de stress, associée à une dose très faible de l'haptène préalablement administré entraînait une inflammation manifeste avec une ulcération de la muqueuse. Dans cette étude, la réactivation induite par le stress de la colite pourrait être due à une population de lymphocytes enrichie en CD4 de la rate et des ganglions lymphatiques mésentériques dû à l'infection précédente.(26) L'étude a également trouvé une augmentation de la perméabilité du colon suite au stress suggérant que cela

pourrait jouer un rôle facilitateur en permettant l'entrée de l'antigène luminal (activant ainsi les cellules T pré sensibilisées) comme le montre la *Figure 9*.(24)



*Figure 9 : les conséquences du stress sur la réactivation de l'inflammation au niveau gastro-intestinal lorsque les cellules immunitaires appropriées sont présentes.(24)*

Afin de mieux comprendre quelles sont les hormones impliquées dans ce processus, une étude a été menée sur des rats LEWIS (LEW/N) qui présentent un défaut dans la production de CRH possédant ainsi un taux très réduit par rapport aux rats FISCHER (F344/N). Ces modèles de rats ont été choisis compte tenu de leur réactivité différente aux stimuli stressants. (27) Comme l'indique la *figure 10*, les rats LEW/N présentent des réponses plasmatiques en corticostérone beaucoup plus faible par rapport aux rats FISCHER lorsqu'ils sont confrontés à différents facteurs de stress. La réduction de la corticostérone circulante rend les organes, y compris le côlon, plus sensibles à un stimulus inflammatoire. Cette étude permet de montrer le lien entre l'altération de la réponse HPA et la sensibilité des organes périphériques au stress. (24)

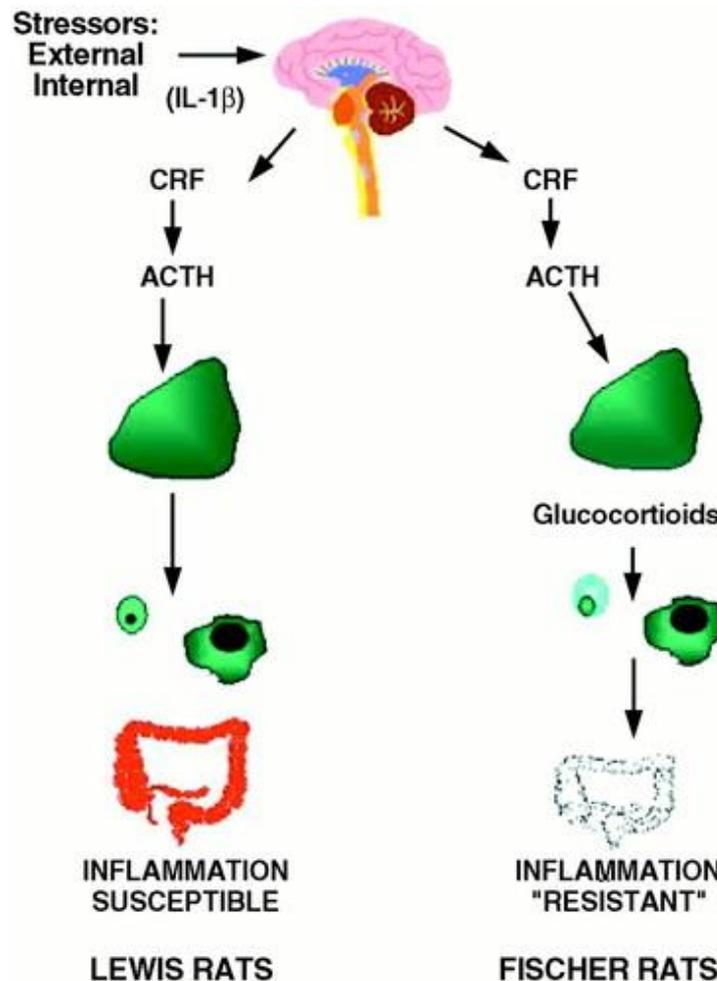


Figure 10 : La relation entre une réponse altérée au stress et la susceptibilité à l'inflammation intestinale. (24)

Les études menées sur les animaux ont prouvé que le stress est un puissant modulateur de la réponse inflammatoire en augmentant la perméabilité des cellules et le recrutement des lymphocytes T. (24)

Le stress affecte également le mouvement du tractus gastro-intestinal en empêchant la vidange de l'estomac et en accélérant la motilité du côlon. Dans le cas du SII, le stress augmente le mouvement (contractilité et motilité) du gros intestin. Des études antérieures ont révélé que la CRH, en se liant à ses récepteurs CRFR1, augmente le mouvement dans les sections terminales et diminue les mouvements dans les sections proximales du tractus gastro-intestinal en se liant à ses récepteurs CRFR2.(18,28) Il a également été suggéré que le stress, en particulier les types de stress mental et émotionnel, augmente la sensibilité viscérale et active les mastocytes de la muqueuse qui jouent un rôle crucial dans les effets

induits par le stress car ils provoquent la libération de neurotransmetteurs et d'autres facteurs chimiques qui affectent le fonctionnement du système gastro-intestinal. (18)

	<b>Aspects of stress effects on GI</b>	<b>Part, Area or receptors involved in</b>	<b>Detailed effects</b>
<b>Stress and GI system</b>	Appetite Modifying	Ventral tegmental area, Amygdala (NMDA Glutamate receptors)	Anorexia induction ( <i>Halataei et al., 2011</i> ), Reduces food and water intake ( <i>Ranjbaran et al., 2013</i> )
	GI Tract Movement	CRH-2 receptors in stomach, CRH-1 and 5HT-3 receptors in Colon	Prevents stomach emptying, accelerates the colon movement ( <i>Mönnikes et al., 2001</i> ), increases the movements of terminal parts and decreases the initial part of GI tract ( <i>Mönnikes et al., 2001</i> )
	Digestive functions	Parasympathetic system	Modifying absorption, intestinal permeability, mucus and stomach acid secretion and function of ion channels ( <i>Collins, 2001; Nabavizadeh et al., 2011</i> ), decreases the water reabsorption from lumen and induces sodium and chloride secretion into the lumen ( <i>Barclay and Turnberg, 1987</i> )
	GI system inflammation	T Lymphocytes activation, cytokines releasing	Increasing inflammation by substance P secretion ( <i>Collins, 2001</i> ), retrieving T Lymphocytes ( <i>Collins, 2001</i> ), reactivate silent previous colitis ( <i>Million et al., 1999</i> ), induces irritable bowel syndrome ( <i>Gonsalkorale et al., 2003</i> )

Figure 11 : les divers effets du stress sur les fonctions gastro-intestinales (18)

La stimulation du système nerveux central (SNC) par le stress a un effet direct sur le système nerveux spécifique au système gastro-intestinal (c'est-à-dire le système myentérique ou plexus) et provoque les changements mentionnés dans la *figure 11* dans le tractus gastro-intestinal. En fait, le stress a un effet direct sur l'axe cerveau-intestin. (18)

## VIII. L'EFFET DU STRESS SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE

Vers 200 après JC, Aelius Galenus (Galien de Pergame) a déclaré que les femmes mélancoliques (qui ont des niveaux élevés de stress et, par conséquent, une fonction immunitaire altérée) sont plus susceptibles d'avoir un cancer que les femmes qui étaient plus positives et exposées à moins de stress (29). Il s'agit peut-être du premier cas enregistré concernant la relation entre le système immunitaire et le stress. (18)

Au cours des dernières décennies, de nombreuses études ont analysé le rôle du stress sur la fonction du système immunitaire. Ces études ont montré que les médiateurs du stress peuvent passer à travers la barrière hémato-encéphalique et exercer leurs effets sur le système immunitaire. De nos jours, il est prouvé que le stress augmente la susceptibilité aux troubles inflammatoires, y compris ceux d'étiologie infectieuse (*figure 10*). Cependant, les preuves recueillies orientent vers une vision plus nuancée : le stress peut à la fois augmenter et diminuer les défenses de l'organisme en fonction d'une diversité de facteurs tels que la durée de la condition stressante, la réaction de l'individu à celle-ci ou encore sa perception. Diverses façons de s'adapter à la condition stressante peuvent avoir des répercussions très différentes sur l'immunité. (18)

La régulation neuro-endocrinienne des réponses inflammatoires et immunitaires se produit à plusieurs niveaux : systémique, par l'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes libérés via la stimulation de l'axe HPA ; régional, par la production locale de glucocorticoïdes dans les organes immunitaires tels que le thymus ; localement, au niveau des sites d'inflammation. (30)

Au cours de l'inflammation, une signalisation bidirectionnelle entre le système immunitaire et le SNC est mise en jeu, dans laquelle les cytokines de la périphérie peuvent initier la signalisation comme l'interleukine 1 (IL-1) stimulant le nerf vague et activant des régions du tronc cérébral. Une telle signalisation immunitaire du SNC provoque l'activation de l'axe HPA, avec la libération de la CRH par l'hypothalamus et l'ACTH par l'hypophyse qui, à son tour, à travers les effets généralement immunosuppresseurs des glucocorticoïdes libérés par les surrénales, inhibe l'inflammation. Ainsi, la suractivation chronique de l'axe HPA, comme cela se produit pendant le stress, peut aggraver des maladies infectieuses par les effets immunosuppresseurs des glucocorticoïdes. Notamment lorsque la boucle de rétroaction

négative de l'axe HPA est perturbée, l'hypothalamus n'est plus renseigné sur la quantité de glucocorticoïdes dans l'organisme et continue à en produire. A contrario, de faibles réponses de l'axe HPA sont associées à un risque accru de maladies inflammatoires auto-immunes.(30)

## 1. ACTION DES GLUCOCORTICOIDES

L'effet immunosuppresseur des glucocorticoïdes de par leur capacité à supprimer l'adhésion cellulaire, l'activation des macrophages, la présentation de l'antigène, l'activation des lymphocytes T, la prolifération, la différenciation et la fonction des cellules matures, et la fonction des cellules B dont la production d'anticorps, a été remis en question par Elenkov & Chrousos qui ont préféré le terme d'immunomodulateur pour des niveaux physiologiques de glucocorticoïdes (31). Ce schéma (*figure 12*) se définit par un déplacement de la production de cytokines principalement pro-inflammatoires (Th1) caractérisées par la production d'interleukine 2 (IL-2), d'interféron gamma (IFN) et de facteur de nécrose tumorale (TNF- $\alpha$ ) avec une réponse immunitaire principalement cellulaire vers un schéma anti-inflammatoire (Th2) caractérisé par la production d'interleukines 4 et 10 (IL-4, IL-10) associées à une réponse principalement humorale. (30)

Ainsi, aux concentrations physiologiques les glucocorticoïdes inhibent les cytokines Th1 et augmentent la production de cytokines Th2. (30)

Grâce à ce mécanisme, des niveaux accrus de glucocorticoïdes peuvent provoquer de manière systémique une suppression sélective de l'axe de l'immunité cellulaire Th1 et une évolution vers une immunité humorale médiée par Th2, plutôt qu'une immunosuppression généralisée. Au cours d'une réponse immunitaire et d'une inflammation, l'activation du système de stress, et donc l'augmentation des niveaux de glucocorticoïdes systémique par l'induction d'un déplacement Th2, peuvent en fait protéger l'organisme d'un « dépassement » systémique dû aux cytokines Th1/pro-inflammatoires susceptibles d'endommager les tissus. (32,33)

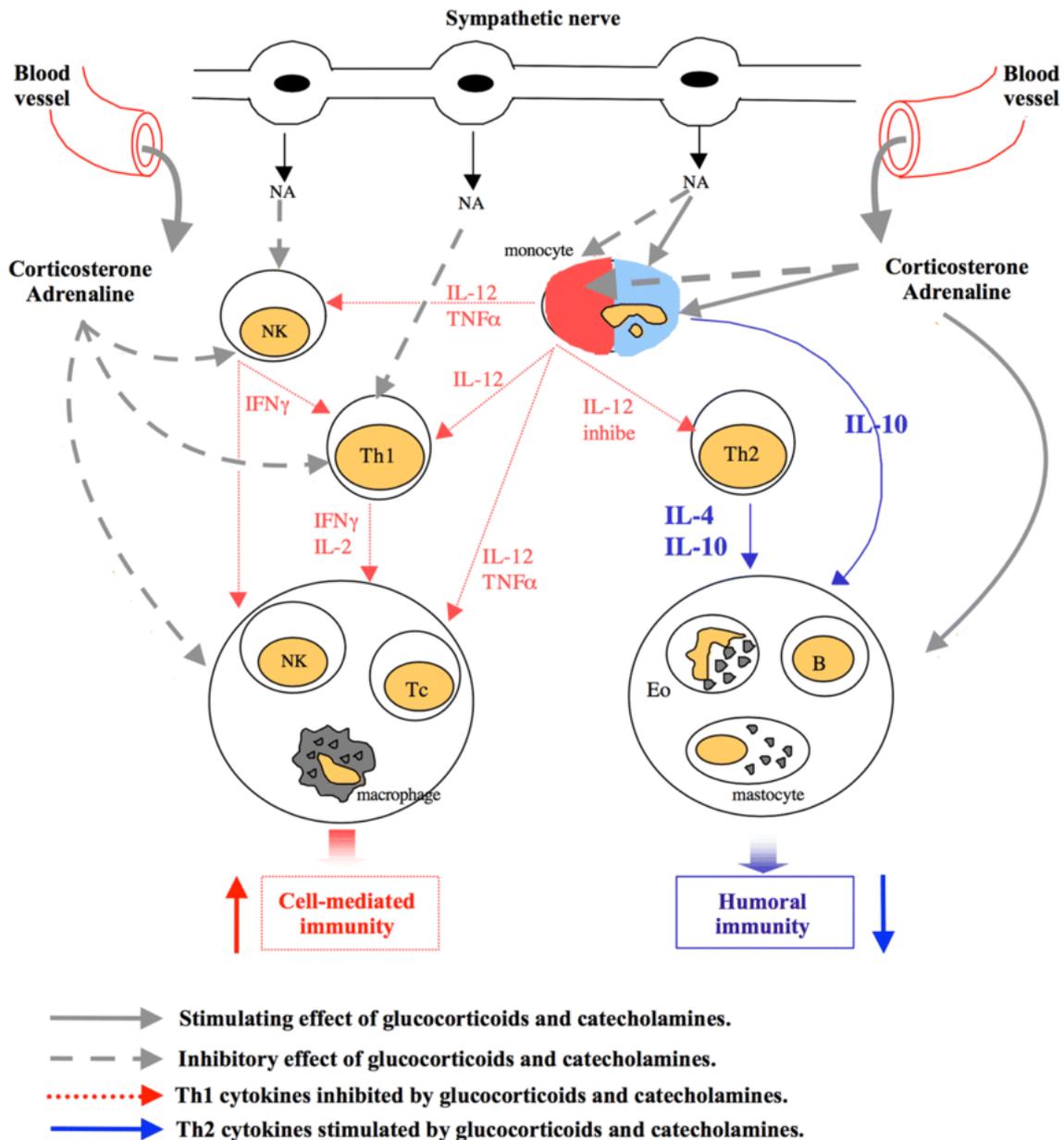


Figure 12 : Action des glucocorticoïdes et des catécholamines sur la balance Th1/Th2 (34)

## 2. INTERACTIONS CYTOKINES – AXE HPA

La communication entre la périphérie et le cerveau se fait via des voies neuronales et humorales. Les cytokines libérées par les monocytes et les lymphocytes sont l'un des moyens par lesquels le système immunitaire communique avec le SNC et influence ainsi le comportement. L'IL-1, l'IL-2, l'IL-6, l'IFN- $\gamma$  et le TNF- $\alpha$  influencent l'activation de l'axe HPA et sont, à leur tour, influencés par la sécrétion d'hormones glucocorticoïdes.(35)

L'axe HPA est stimulé par les cytokines lorsque le corps est soumis à un stress ou subit une infection. Notamment l'IL-6 et son récepteur exprimé dans les glandes surrénales. L'IL-6 peut réguler localement la stéroïdogénèse dans les glandes surrénales, agissant éventuellement comme un régulateur chronique de la réponse au stress. Le stress agit pour provoquer le processus inflammatoire. Les cellules inflammatoires répondent en sécrétant des cytokines inflammatoires, IL-1 et IL-6, qui agissent directement ou indirectement pour augmenter la production ou la libération d'hormones par l'axe HPA, ainsi que d'hormones hypophysaires, de cortisol et de catécholamines. Les glucocorticoïdes et les catécholamines, les principales hormones du stress, médient une réponse anti-inflammatoire en régulant négativement l'expression de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 et l'IL-6 (figure 13) .(35)

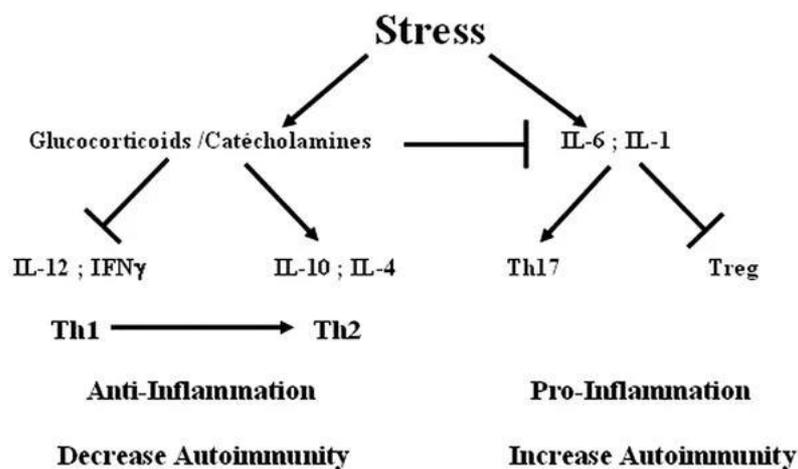


Figure 13 : Effets systémiques des hormones de stress sur la production de cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires.

### 3. EFFETS SECONDAIRES DES GLUCOCORTICOIDES

Cette sensibilité des cytokines aux changements physiologiques des niveaux de glucocorticoïdes suggère que dans des situations de stress chronique, il peut y avoir des effets profonds des hormones de stress sur les réponses immunitaires et la susceptibilité aux maladies qui en résulte. (35)

Lors d'infections virales pulmonaires pour lesquelles les dommages sont principalement produits par des infiltrats inflammatoires pulmonaires en réponse au virus, des glucocorticoïdes élevés et des réponses adrénérurgiques telles que celles qui se produisent pendant le stress suppriment les infiltrats de cellules mononucléaires dans les poumons et les

ganglions lymphatiques. Dans de telles situations, le blocage des réponses glucocorticoïdes et sympathiques reconstitue des infiltrats mononucléaires dans les ganglions lymphatiques et les poumons de souris infectées. Cependant, dans des situations telles que l'infection à mycobactérie tuberculeuse, le traitement aux glucocorticoïdes a accéléré la dégradation de l'ARNm Nram du facteur de résistance aux mycobactéries, contribuant ainsi à une sensibilité accrue à l'infection mycobactérienne. De tels effets des glucocorticoïdes pourraient expliquer l'exacerbation ou la propagation systémique d'une infection à mycobactérie lors d'un stress ou d'un traitement aux glucocorticoïdes. (30)

Chez les humains souffrant de stress sévère chronique, les élévations des glucocorticoïdes ont été associées à la suppression de divers aspects des réponses immunitaires et à une sensibilité accrue aux maladies infectieuses (sensibilité accrue aux infections virales, à une cicatrisation prolongée des plaies ou à une diminution de la production d'anticorps à la vaccination). A contrario, il a été constaté que l'incapacité des glucocorticoïdes à inhiber la production d'IL-1 et d'IL-6 contribue au développement de maladie caractérisés par des réponses inflammatoires excessives, notamment la polyarthrite rhumatoïde, l'asthme et les maladies inflammatoires de l'intestin, ainsi que la dépression, qui ont été associés à la résistance aux glucocorticoïdes. (35)

Au total, le stress peut avoir des effets à la fois bénéfiques et néfastes. Les effets bénéfiques du stress impliquent la préservation de l'homéostasie, nous sommes capables de surmonter des événements grâce à l'existence de réseaux assez complexes, qui intègrent le corps et le cerveau, afin d'améliorer les performances, de favoriser l'adaptation et finalement la survie. Lorsque différents réseaux cérébraux interprètent des signes comme une menace (réelle ou potentielle), une série de réponses s'ensuivent, augmentant les performances pour faire face à la situation et retenant ces informations pour mieux faire face à des situations similaires à l'avenir, caractérisant la réponse au stress. Cette réponse, au moyen de molécules médiatrices, favorise des altérations à court et à long terme de l'excitabilité cellulaire, ainsi que de la plasticité neuronale et synaptique conduisant à des changements transitoires et/ou permanents dans la physiologie et le comportement.

Les effets néfastes engendrent des modifications de nos fonctions métaboliques : au niveau du système gastro-intestinal en entraînant des troubles du mouvement du tractus gastro-

intestinal, en modifiant le taux et l'étendue des diverses sécrétions gastro-intestinales, en modifiant la perméabilité de la barrière intestinale. Au niveau du système immunitaire : en régulant à la baisse diverses parties de la réponse immunitaire cellulaire.(6,18)

# LE MICROBIOTE

---

« Toute maladie commence dans notre intestin »

Il y a plus de 2 000 ans, Hippocrate - le père de la médecine moderne - a suggéré que toutes les maladies commencent dans l'intestin.

## I. NOTION ET ROLE DU MICROBIOTE INTESTINAL

Le tractus gastro-intestinal (GI) humain abrite une population complexe et dynamique de micro-organismes, le microbiote intestinal, qui exercent une influence marquée sur l'hôte pendant l'homéostasie et la maladie. Cette flore est composée d'environ  $10^{14}$  bactéries avec lesquelles nous vivons en harmonie. (36)

Les bactéries intestinales jouent un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie immunitaire et métabolique et dans la protection contre les agents pathogènes. Le tractus gastro-intestinal humain représente l'une des plus grandes interfaces (250–400 m<sup>2</sup>) entre l'hôte, les facteurs environnementaux et les antigènes dans le corps humain. Au cours d'une vie moyenne, environ 60 tonnes de nourriture traversent le tractus gastro-intestinal humain, ainsi qu'une abondance de micro-organismes de l'environnement qui constituent une menace énorme pour l'intégrité intestinale. L'alimentation est considérée comme l'un des principaux moteurs de la formation du microbiote intestinal tout au long de la vie (*figure 14*). (36)

Grâce à cette coévolution, l'hôte a non seulement toléré, mais a également évolué pour nécessiter la colonisation par des microbes bénéfiques, appelés « commensaux ». Ce mode de survie « commensaliste » permet aux bactéries d'utiliser les produits issus du métabolisme des cellules humaines (ou animales) pour se développer. (36)

L'analyse du microbiote intestinal a permis d'identifier 4 phyla majoritaires dans le tractus intestinal : *Firmicutes* (64%), *Bactéroïdes* (23%), *Actinobacteria* (5%), et *Proteobacteria* (8%).

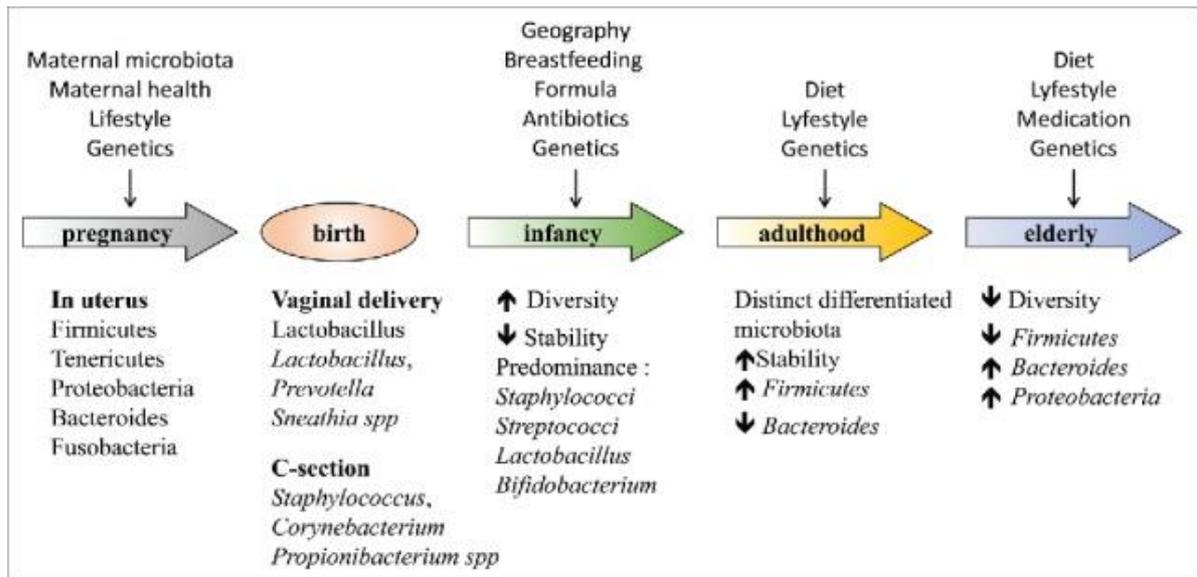


Figure 14 : les changements du microbiote tout au long de la vie (37)

## II. MISE EN PLACE DU MICROBIOTE INTESTINAL CHEZ L'ETRE HUMAIN

### 1. A PARTIR DU GENOTYPE

Le génotype à lui seul ne peut pas conditionner les modifications de la composition de notre microbiote intestinal, mais il déterminerait la susceptibilité de l'individu face à certaines familles de bactéries. Pour exemple, les personnes porteuses de mutation au niveau du gène d'oligomérisation de liaisons aux nucléotides (Nod2) ont un nombre accru de bactéries adhérentes aux muqueuses (dû à une diminution de l'élimination des organismes pathogènes intracellulaires) et une diminution de la transcription de la cytokine anti-inflammatoire interleukine IL-10. (38,39)

### 2. INFLUENCE DE L'ENVIRONNEMENT

L'idéologie du microbiote commençant à se développer dès la naissance a été remise en question depuis qu'un certain nombre d'études ont révélé la présence de microbes dans les tissus de l'utérus, notamment le placenta. Le fœtus n'est pas stérile, il est protégé par certaines bactéries qui viendraient de la bouche de la mère et de cette flore buccale

dépendrait la fertilité. Le placenta va protéger l'enfant qui va lui-même acquérir quelques bactéries in-utéro et être exposé après la naissance aux biofilms (correspondant à des amas microbiens) des personnes qui l'environnent. Dès la première semaine des traces de ce biofilm sont retrouvées et dès les 3 premiers mois un biofilm s'est déjà constitué, dépendant des personnes qui l'ont pris en charge (1<sup>ère</sup> étape jusqu'à 3 mois). A cela s'ajoute l'environnement avec un rôle très important des micro particules et ainsi un biote va se former et se stabiliser à partir d'environ 2 ans. De 2 ans jusqu'à 70 ans, sauf en cas d'antibiothérapie ou de maladies infectieuses digestives, il y a plus ou moins une conservation de cette empreinte qui a été acquise durant ces 2 premières années de vie. (40)

Cette colonisation suit une chronologie bien établie puisque, dans un premier temps, ce sont les bactéries anaérobies facultatives comme les entérobactéries et les streptocoques qui s'installent. S'en suit les bactéries appartenant aux genres *Staphylococcus*, *Enterococcus* et *Lactobacillus* : celles-ci vont puiser l'oxygène et permettent aux bactéries anaérobies strictes de s'installer, telles que *Bifidobactérium*, *Bactéroïdes* et *Clostridium*.(39)

Chez les enfants nés par césarienne, la flore de type anaérobie s'installe plus tardivement (1 à 6 mois) par rapport à un enfant né par voie basse. Dans une étude visant à déterminer les taux de colonisation des bifidobactéries et lactobacilles, les chercheurs ont montré que la complexité de la flore d'un nourrisson dix jours après une naissance par voie vaginale peut être atteinte un mois plus tard seulement dans le cas d'une naissance par césarienne, reflet de la charge élevée de lactobacilles dans la flore vaginale. (39)

En revanche, le microbiote des nourrissons nés par césarienne est appauvri et retardé dans la colonisation du genre *Bactéroïdes*, mais colonisé par des anaérobies strictes telles que les espèces de *Clostridium difficile*.(36)

Alors que le microbiote fécal de 72 % des nourrissons nés par voie basse ressemble à celui de leur mère, chez les bébés nés par césarienne, ce pourcentage est réduit à seulement 41%. (36)

Bien qu'à l'âge adulte la composition du microbiote intestinal soit relativement stable, elle reste sujette à des perturbations. Ainsi, les événements de la vie tels que la maladie, le traitement antibiotique et les changements de régime entraînent des changements chaotiques dans le microbiote. Le traitement antibiotique perturbe considérablement l'équilibre microbien à court et à long terme, y compris la diminution de la richesse et de la diversité de la communauté. (36)

### 3. INTERET DU LAIT MATERNEL ET DES OLIGOSACCHARIDES SUR LE MICROBIOTE INTESTINAL

La flore digestive va être également influencée par le mode d'alimentation du bébé. De récentes études ont prouvé l'effet protecteur de l'allaitement contre les infections gastro-intestinales dues aux constituants microbiens et immuns du lait maternel. En 2019, une étude a confirmé la présence d'environ 820 espèces dans le lait maternel. Les espèces de *Streptococcus* et *Staphylococcus* sont les plus courantes. Elles ont été suivies par *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Enterococcus* et des membres de la famille des *Enterobacteriaceae*. La *bifidobacterium* est le genre intestinal prédominant dans les deux modes d'alimentation. Parmi les constituants bioactifs du lait maternel, les oligosaccharides sont particulièrement importants. (39)

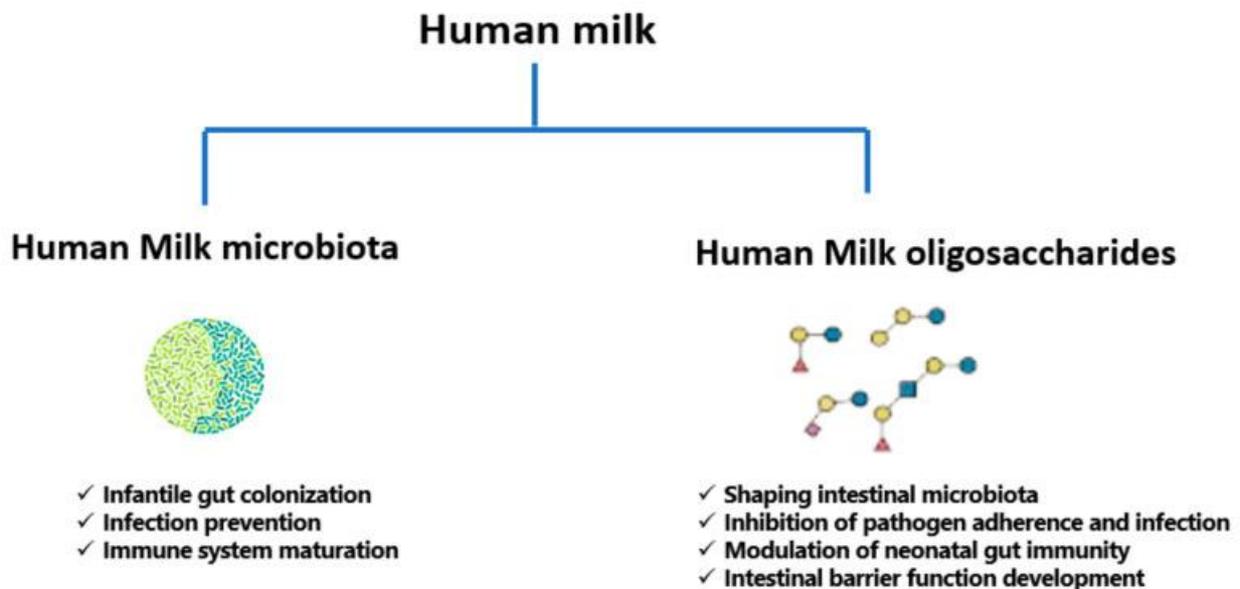


Figure 15 : intérêt du lait maternel sur la constitution du microbiote- HMO = Human Milk Oligosaccharides (41)

Ces oligosaccharides présentent divers avantages comme le développement du microbiote intestinal : ils servent de substrats pour les bifidobactéries et permettent ainsi leur croissance. Ils ont également un rôle de prévention des infections : étant similaires aux surfaces glucoconjuguées des cellules intestinales, ils sont également utilisés par les microbes comme des récepteurs leurres qui lient les agents pathogènes : 2'-FL (2'-Fucosyllactose – HMO fucosylé) inhibe la liaison de *Campylobacter jejuni* et *E.coli* à la muqueuse intestinale. Un autre rôle attribué aux oligosaccharides est celui d'immunomodulateur du fait qu'ils inhibent

l'adhésion des micro-organismes à la muqueuse intestinale. Ils peuvent moduler l'immunité néonatale en se liant aux récepteurs de surfaces des cellules épithéliales et des cellules immunitaire (*figure 15*). (41)

### III. COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINAL

#### 1. METHODE D'ANALYSE

Récemment, la capacité à étudier l'étendue du microbiote intestinal s'est considérablement améliorée grâce à l'arrivée d'approches indépendantes de la culture telles que les méthodes de séquençage à haut débit. Le gène bactérien de l'ARN ribosomique 16s, qui contient neuf régions très variables (V1-V9), est la cible des analyses car il permet de différencier les espèces. Chez l'homme, 386 des espèces identifiées sont strictement anaérobies et se trouvent donc généralement dans les régions muqueuses telles que la cavité buccale et le tractus gastro-intestinal. (36)

Des méthodes d'analyse sur des modèles *in vivo* et *in vitro* ont permis l'utilisation de milieux spécifiques pour mettre en culture des micro-organismes de manière rapide, et avec un faible coût, cependant 90% des bactéries sont non cultivables. L'avènement de la technologie basée sur le séquençage, en particulier le séquençage métagénomique basé sur l'ARNr 16S, a surmonté certains de ces défis et transformé la recherche sur le microbiome. La technologie avancée de séquençage basée sur l'ARNr 16S a contribué à établir le rôle essentiel du microbiome intestinal dans la santé humaine. Le Human Microbiome Project (HMB), une initiative des National Institutes of Health, et le projet MetaHIT, une initiative européenne, ont tous deux contribué à établir un cadre de base pour l'analyse du microbiome. Ces initiatives ont contribué à lancer plusieurs études visant à déterminer le rôle du microbiome intestinal dans la santé et les maladies humaines. (42)

Mais les méthodologies ont besoin d'être standardisées. Comme indiqué ci-dessus, aucune méthodologie n'est parfaite et toutes sont biaisées d'une manière ou d'une autre. Par exemple, des comparaisons des résultats du HMP avec le projet MetaHIT ont montré des différences marquées dans les profils de microbiomes et ont indiqué que le protocole du HMP était moins efficace pour extraire l'ADN des eucaryotes et des lignées bactériennes à Gram positif. (43)

## 2. BIOGEOGRAPHIE DU MICROBIOTE INTESTINAL

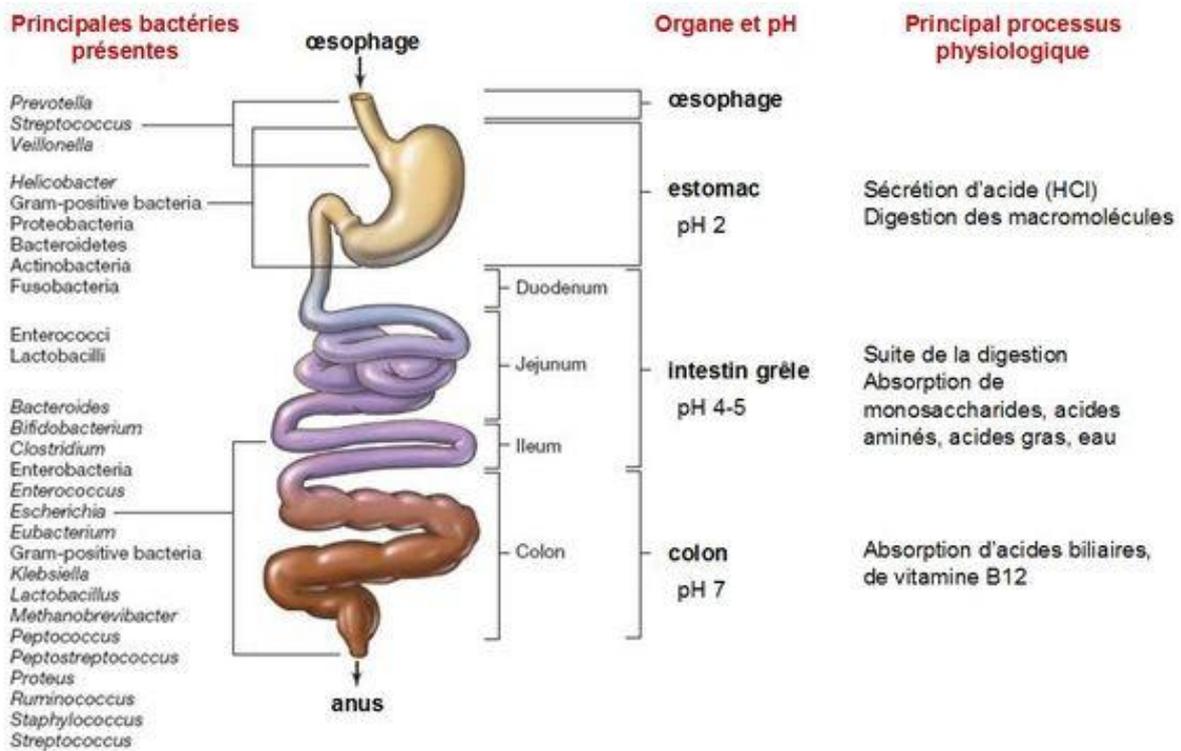


Figure 16 : la colonisation du tube digestif (44)

La composition du microbiote dans le tractus gastro-intestinal reflète les propriétés physiologiques d'une région donnée (figure 16) et est stratifiée à la fois sur un axe transversal c'est-à-dire s'étendant de la surface épithéliale jusqu'à la lumière, et longitudinal c'est-à-dire tout le long de l'intestin. La densité et la composition du microbiote sont affectées par des gradients chimiques, nutritionnels et immunologiques le long de l'intestin. Dans l'intestin grêle, il y a généralement des niveaux élevés d'acides, d'oxygène et d'antimicrobiens, et un temps de transit court : ces propriétés limitent la croissance bactérienne, de telle sorte que seules les anaérobies facultatives à croissance rapide et capables d'adhérer à l'épithélium puissent survivre. En revanche, le colon supporte une communauté dense et diversifiée de bactéries, principalement des anaérobies strictes capables d'utiliser des glucides complexes qui ne sont pas digérés dans l'intestin grêle, et de les métaboliser en acides gras à chaînes courtes (AGCC) et acides aminés. (36,45)

Dans une étude européenne, l'analyse d'échantillons fécaux humains a révélé la présence de trois entérotypes identifiables par des variations du niveau d'un des trois genres : *Bactéroïdes* (entérotipe 1), *Prevotella* (entérotipe 2) et *Ruminococcus* (entérotipe 3). (36)

### 3. FACTEURS DE VARIATION DU MICROBIOTE INTESTINAL

#### a. Facteurs extrinsèques

*L'alimentation : clé de la composition du microbiote intestinal*

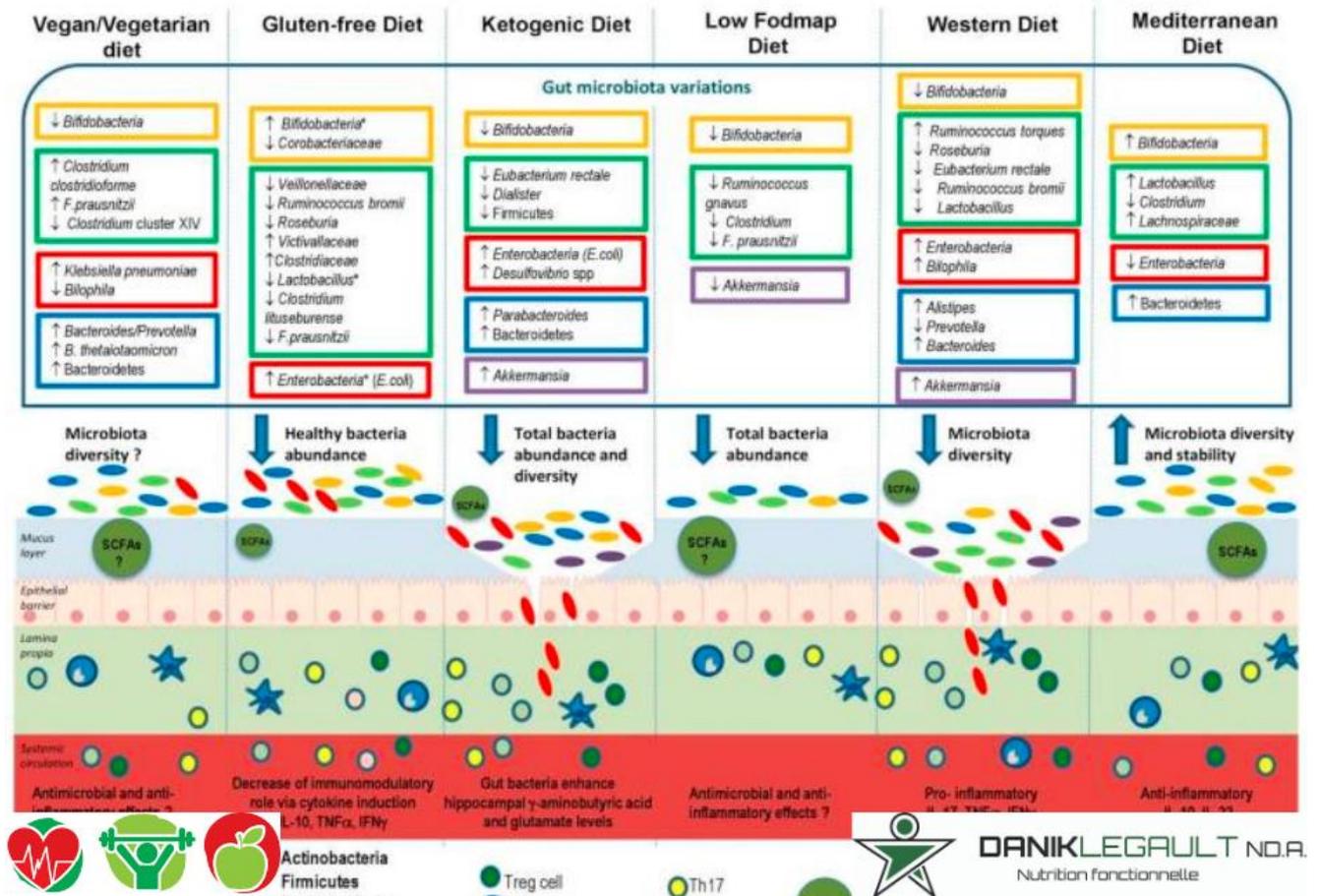


Figure 17 : Effets des différents types d'alimentation sur le microbiote intestinal, la couche de mucus et les cellules immunitaires (46)

Comme le montre la *figure 17* l'alimentation influence directement l'homéostasie de l'hôte. Les composants et les choix alimentaires peuvent moduler la composition du microbiote intestinal. Les glucides digestibles comme le glucose, le galactose et le fructose sont dégradés par des enzymes dans l'intestin grêle tandis que les glucides non digestibles, communément appelés fibres, sont résistants à la digestion de l'intestin grêle et arrive jusqu'au colon. Les polysaccharides, la lignine, les amidons résistants et les oligosaccharides non digestibles représentent les fibres alimentaires qui peuvent être fermentables ou non et solubles ou non dans l'eau. Les fibres fermentables (facilement fermentées par les bactéries) sont solubles dans l'eau comme la pectine, les galacto-oligosaccharides (GOS), les fructo-oligosaccharide

(FOS), alors que les fibres non fermentables comme la cellulose sont non solubles dans l'eau. (46)

Suite à la fermentation des fibres alimentaires, les bactéries produisent les AGCC (monosaccharides) composés de 60% d'acétate, 25% de propionate, 15% de butyrate, et des gaz. Ces AGCC ont des effets bénéfiques sur le maintien de l'homéostasie du colon, la protection des muqueuses et la diminution de l'inflammation. Les types et les quantités d'AGCC sont principalement déterminés par la composition du microbiote intestinal et par la quantité de glucides consommés. Par conséquent, les changements dans le type et la quantité de glucides non digérés dans l'alimentation humaine influencent les populations bactériennes détectées dans les fèces. (46)

L'ingestion de protéines, végétales ou animales, modulent la composition du microbiote intestinal : les bactéries anaérobies comme *Bactéroïdes* sont augmentées par une consommation de protéines animales mais diminuées par la consommation de protéines végétales. Inversement concernant le *Bifidobacterium* et le *Lactobacillus* qui sont augmentés par l'apport en protéines végétales et diminués par l'apport en protéines animales.(46)

Diverses études sur des animaux ont montré qu'un régime riche en graisses entraîne une dysbiose en altérant la barrière intestinale : la présence de bactéries réductrices de sulfates (SRB) dans ces régimes entraîne une augmentation de la concentration de sulfure ce qui dégrade les liaisons du réseau de polymères composant le mucus et entraîne une inflammation. (46)

A noter le rôle des acides biliaires primaires (*figure 18*), tel que le taurocholate, qui peuvent fournir des signaux de retour aux bactéries intestinales, favoriser la germination de spores et faciliter la récupération du microbiote après une dysbiose induite par des antibiotiques ou des toxines. (36)

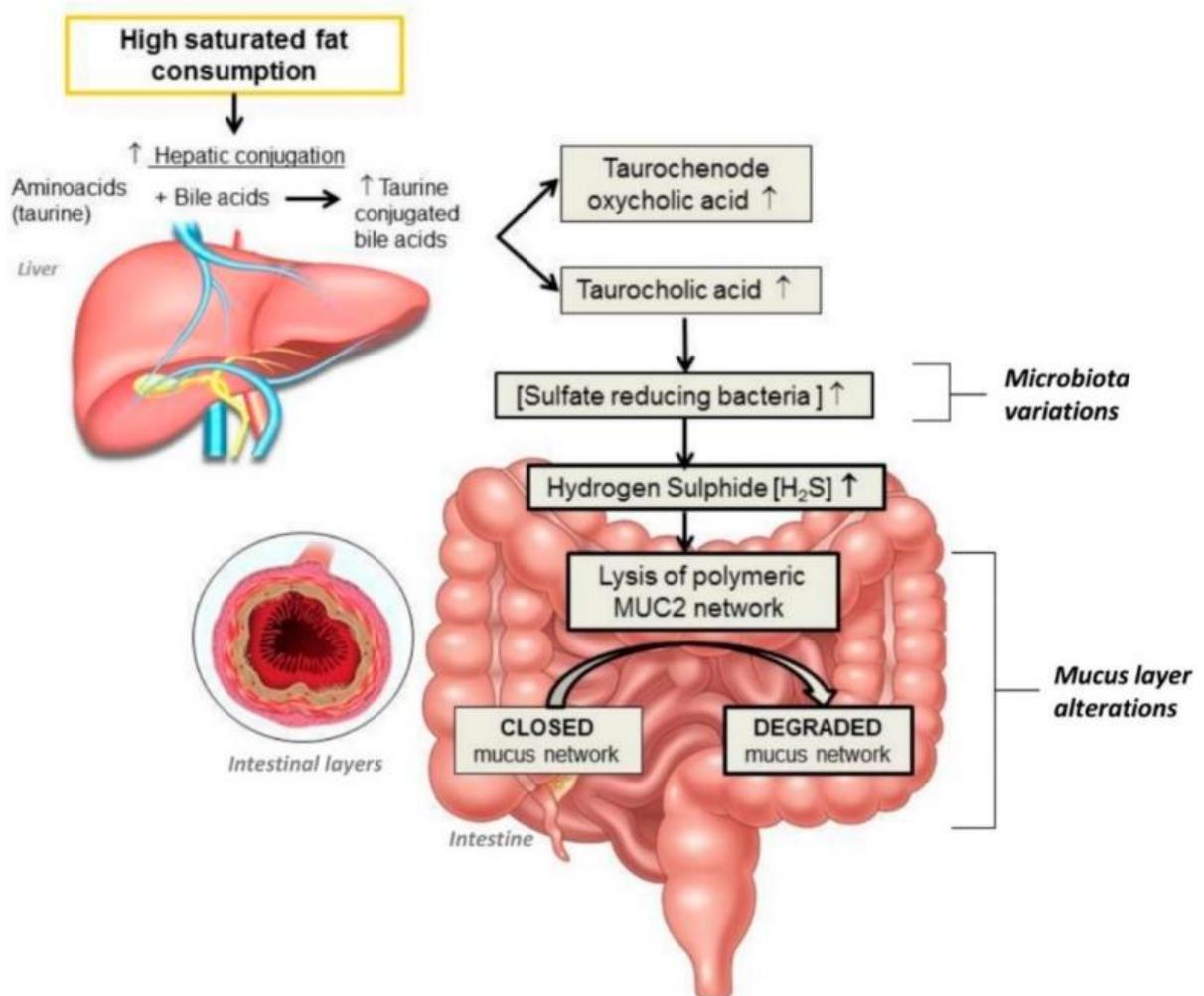


Figure 18 : impact d'un régime riche en graisse sur le microbiote intestinal et la barrière du mucus (46)

### Les médicaments

Certains antibiotiques modifient la flore intestinale de façon plus ou moins réversible. Une étude menée chez des enfants a montré que 3 mois après l'infection à *Salmonella*, des vomissements, douleurs abdominales et diarrhées ont été signalés par 9,5 % des personnes traitées par des antibiotiques, contre seulement 2,9 % de celles qui n'ont pas reçu d'antibiotiques. (47)

La prise d'antibiotique réduit considérablement la richesse et la diversité du microbiote intestinale entraînant ainsi une dysbiose. Les changements structurels de la flore intestinale ont été caractérisés par une diminution des bactéries bénéfiques et la croissance de bactéries nocives. D'autres effets sont la susceptibilité et la gravité de l'allergie alimentaire. Un effet

secondaire reconnu des antibiotiques est le développement de candidoses digestives sous céphalosporines. (48)

### Les probiotiques et les prébiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes viables qui exercent des effets positifs en maintenant l'homéostasie intestinale, par exemple : *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. reuteri*, les bifidobactéries et certaines souches de *L. casei* ou du groupe *L. acidophilus*.

Les prébiotiques sont des ingrédients fermentés de manière sélective. Ce sont des oligosaccharides non digérables, tels que les FOS, les GOS, le lactulose et l'inuline. Ils favorisent la croissance des bactéries intestinales. Les combinaisons de prébiotiques et probiotiques sont appelées symbiotiques. (49)

### Hygiène et infections

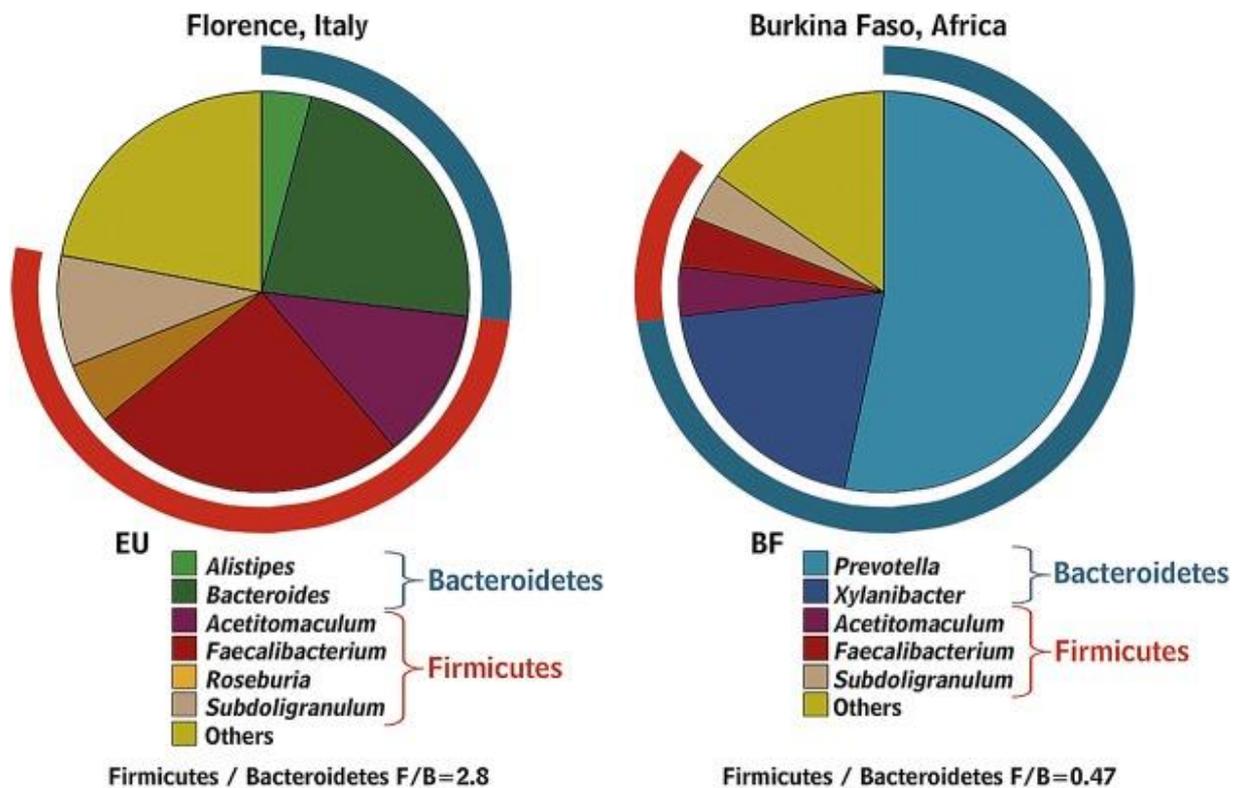


Figure 19 : comparaison de la composition du microbiote intestinal chez deux populations d'enfants : européens et africains. (50)

Dans une étude utilisant le séquençage de l'ADNr 16s à haut débit, le microbiote d'enfants africains vivant dans des zones rurales pauvres et restreint en hygiène a été comparé au microbiote d'enfants européens (*figure 19*). Sachant que le régime alimentaire dans le village rural africain est riche en fibres, les enfants ont présenté une population majeure significative des *Bactéroïdes*, avec les genres *Prevotella* et *Xylanibacter*, correspondant à leur taux nettement supérieur d'AGCC. La présence de ces genres est une conséquence de l'apport élevé en fibres maximisant l'extraction d'énergie métabolique à partir de polysaccharides végétaux ingérés. Les *Firmicutes* sont, par opposition, plus représentés lorsque le sujet est exposé à un environnement plus hygiénique. (50)

Des conditions d'hygiènes diminuées peuvent entraîner des infections à répétition et engendrer des dysbioses. Lorsque cela se produit, la composition du microbiote change : les bactéries anaérobies strictes diminuent et laissent place à une augmentation des bactéries aérobies.

#### b. Facteur intrinsèque

##### *Évolution avec l'âge*

L'évolution de l'état de santé et de l'alimentation avec l'âge est corrélée avec des changements dans le microbiote. Ainsi avec l'âge, la composition du microbiote intestinal se verra augmentée par les bactéries gram-négatives comme les *Bactéroïdes*, les *Protéobactéries* et d'autres agents pathogènes. Le lipopolysaccharide (LPS), composant essentiel de la paroi bactérienne des bactéries à gram-négatives, peut agir comme une endotoxine. Cette augmentation de bactéries sécrétant le LPS peut provoquer une inflammation de l'intestin. Un autre facteur qui pourrait contribuer à l'augmentation des maladies liées à l'intestin chez les personnes âgées et une diminution des concentrations intestinales en AGCC et en particulier l'acétate, le butyrate et le propionate.

Globalement, le vieillissement entraîne une réduction du nombre et de la diversité des bifidobactéries et une augmentation des bactéries de type anaérobie facultative, tout particulièrement les entérobactéries. (37)

L'épithélium intestinal est organisé en cryptes et villosités. Les cellules souches intestinales (CSI), localisées au niveau des cryptes intestinales au niveau de la base ou à +4 à partir de la

base comme le montre la *figure 20*, se divisent pour donner naissance à différents sous type de cellules de l'épithélium intestinal. Les CSI se divisent de manière asymétrique pour donner naissance à deux cellules filles, une CSI naissante et une CSI à division et maturation rapide qui occupe ce que l'on appelle le compartiment amplificateur de transit. Ainsi les CSI et leur descendance permettent à l'épithélium intestinal de se renouveler tous les 3 à 5 jours. Cependant avec le vieillissement, les CSI perdent leur capacité de prolifération et d'auto-renouvellement. (51)

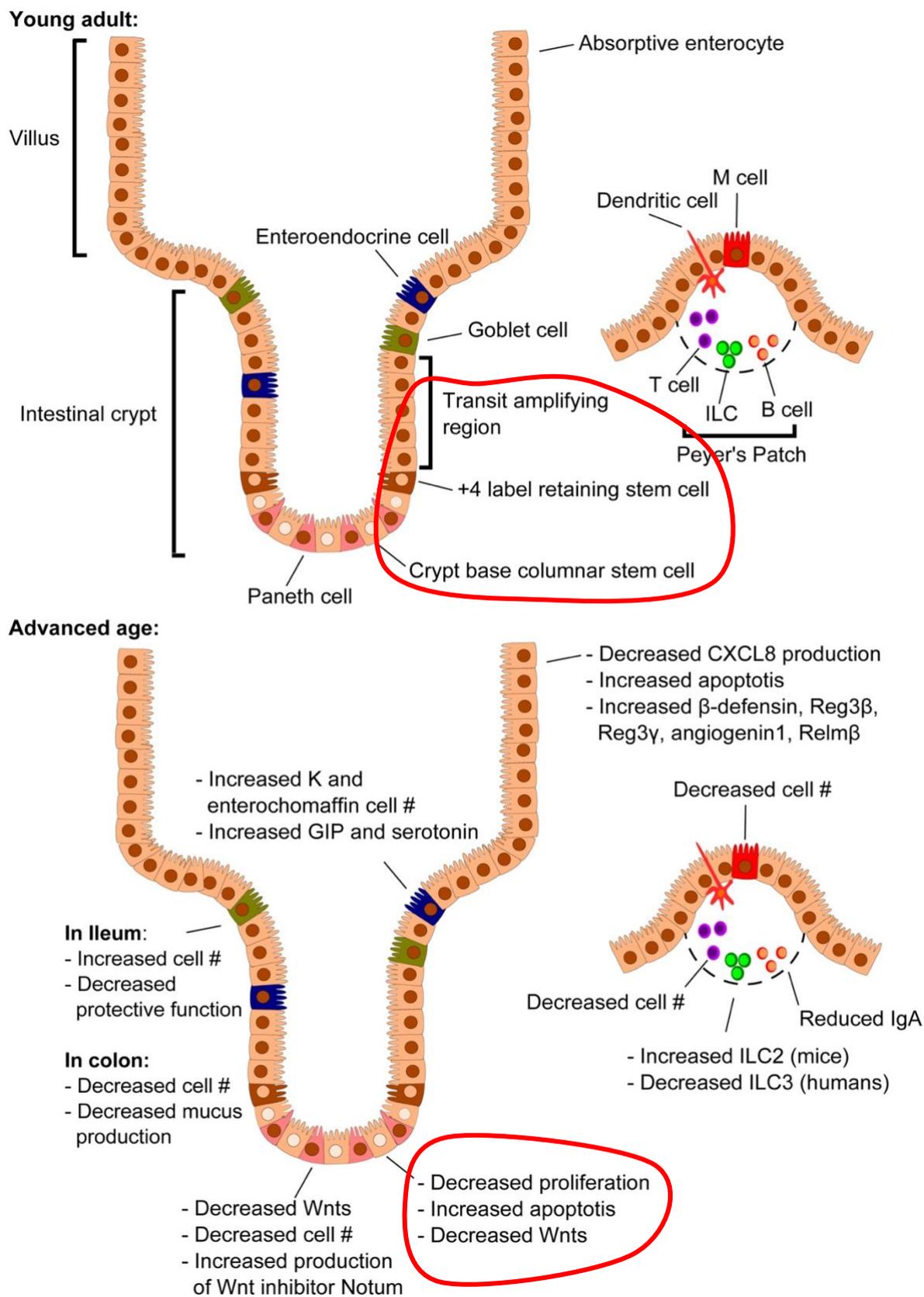


Figure 20 : Diminution de la prolifération et de l'auto-renouveau des CSI ainsi que des cellules immunitaires avec l'âge (51)

#### IV. LES GRANDES FONCTIONS DE NOTRE MICROBIOTE INTESTINAL

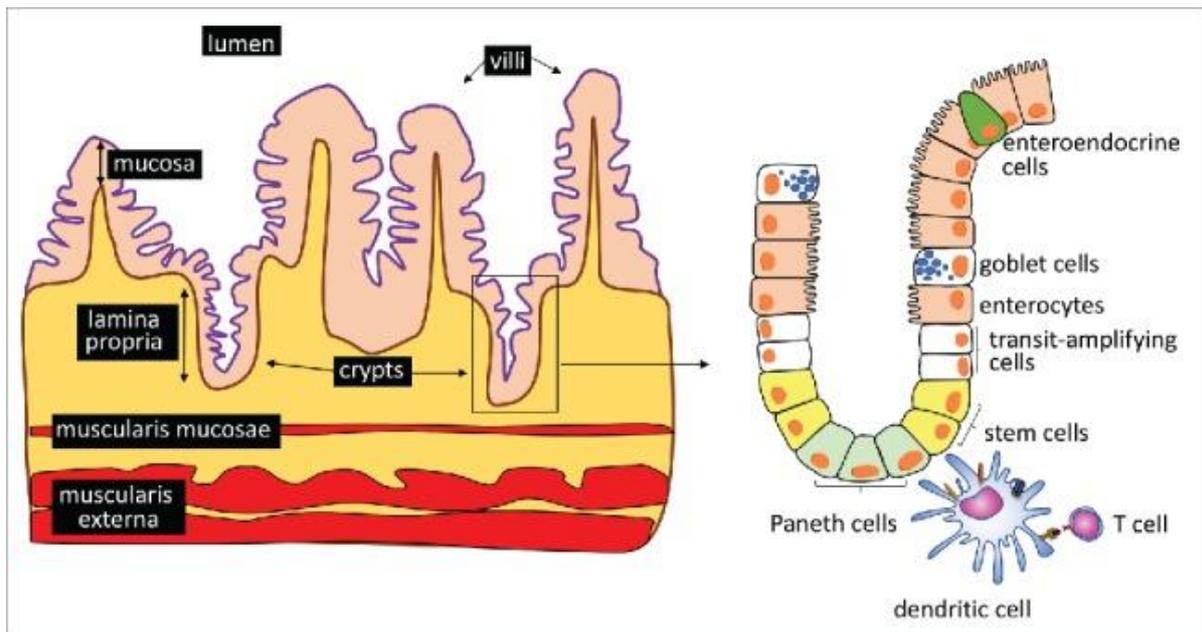


Figure 21 : structure de la barrière intestinale. (37)

##### 1. RÔLE DE BARRIÈRE

Pour se protéger des blessures et maintenir l'homéostasie, le tractus gastro-intestinal se constitue une solide barrière comprenant plusieurs composants intégrés, notamment des facteurs physiques : la couche de mucus couvrant la muqueuse intestinale, le glycocalyx sur les microvillis des cellules épithéliales intestinales absorbantes et les jonctions cellulaires reliant fermement les cellules épithéliales intestinales. Des facteurs biochimiques : des enzymes, des peptides antimicrobiens (PAM), et des facteurs immunologiques (IgA et cellules immunitaires associées à l'épithélium) (36) .

Pour éviter la violation de la barrière intestinale, la barrière physique formée par le mucus est essentielle pour séparer les bactéries de l'hôte. (37)

Les cellules épithéliales intestinales ont deux rôles principaux, la « ségrégation » et la « médiation », pour maintenir une relation saine entre le microbiote intestinal et l'immunité de l'hôte. (52)

La « ségrégation » est définie comme la séparation du microbiote intestinal et des cellules immunitaires hôtes. Pour éviter des conflits entre le microbiote intestinal et les cellules immunitaires, les cellules épithéliales intestinales (IEC) construisent deux types de barrières muqueuses, les barrières physiques et les barrières chimiques, pour ségréger spatialement le

microbiote intestinal dans la lumière intestinale et les cellules immunitaires dans la lamina propria.(52)

La « médiation » correspond aux signaux générés entre les microbes intestinaux et les cellules immunitaires hôtes. Les IEC réagissent aux microbes intestinaux ou à leurs métabolites et produisent des médiateurs, y compris les cytokines et les chimiokines, pour induire les réponses immunitaires des lymphocytes T dans les tissus lymphoïdes, contribuant aux réponses des immunoglobulines A (IgA). La prolifération des pathogènes sera régulée par les interleukines IL-17 et IL-22 produites par les lymphocytes T. (52)

#### a. Entérocytes

Les entérocytes composent la majorité des IEC. Ils expriment des récepteurs de reconnaissance (PRR), y compris les récepteurs Toll-like (TLR) et les protéines contenant le domaine d'oligomérisation de liaison nucléotidique NOD-like (NLR). Lorsque les récepteurs TLR sont activés ils entraînent la production de cytokines et de chimiokines qui activent les cellules immunitaires voisines, et également la production de médiateurs solubles qui exercent des effets antimicrobiens, y compris iNOS et  $\beta$ -défensine. Les entérocytes possèdent à leur surface des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH II qui codent pour un panel de glycoprotéines qui ont pour rôle la présentation de peptides antigéniques aux lymphocytes T pour l'initiation d'une réponse immunitaire adaptative, ce qui leur permet d'agir comme des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et de réguler la réponse immunitaire. (51,52)

#### b. Cellules de Gobelet

Cellules sécrétrices de mucus, les cellules de Gobelet (aussi appelées cellules calciformes) sont retrouvées dans l'intestin grêle et le gros intestin. Le mucus se caractérise comme un fluide visqueux, enrichi en mucine 2 (MUC2), glycoprotéines qui forment de grands polymères très denses. Ce sont les microbes intestinaux ou leurs métabolites (AGCC ou cytokines) qui permettent de réguler la sécrétion de mucus des cellules de Gobelet. La couche de mucus très épaisse dans le gros intestin est expliquée par la présence d'un très grand nombre de microbes luminaux (contrairement à l'intestin grêle) et se caractérise par la formation de deux couches

de mucus distinctes. La couche de mucus interne stratifié ancrée à l'épithélium intestinal, contenant du MUC2 polymérisé, empêche l'envahissement de l'épithélium intestinal par les micro-organismes, ce qui la rend exempte de bactéries intestinales contrairement à la couche externe (*figure 22*). Ces microbes situés dans la couche externe utilisent les polysaccharides de MUC2 comme source d'énergie. De ce fait, lors de l'absence de fibres alimentaires, qui est la principale source d'énergie des bactéries intestinales, les bactéries vont dégrader la mucine, ce qui entraîne une augmentation de la dégradation du mucus interne. Diverses molécules antimicrobiennes, y compris l'immunoglobuline A (IgA) et la famille des protéines de la défensine participent au mécanisme par lequel la couche de mucus sépare les bactéries intestinales des cellules épithéliales du gros intestin. (51)

#### c. Cellules de Paneth

De nombreux peptides antimicrobiens (PAM) permettent de renforcer la barrière physique par une barrière chimique. La protéine régénératrice 3-gamma (Reg3 $\gamma$ ), un de ces peptides, est produite dans les cellules de Paneth de la crypte intestinale et agit en se liant aux peptidoglycanes dans la paroi cellulaire des bactéries gram-positives et en perméabilisant leur membrane. Reg3 $\gamma$  aide à maintenir l'homéostasie du microbiome. Le niveau d'expression des molécules antimicrobiennes est très élevé dans l'intestin grêle, contrairement au gros intestin qui ne possède pas de cellules de Paneth (*figure 22*). (51,52)

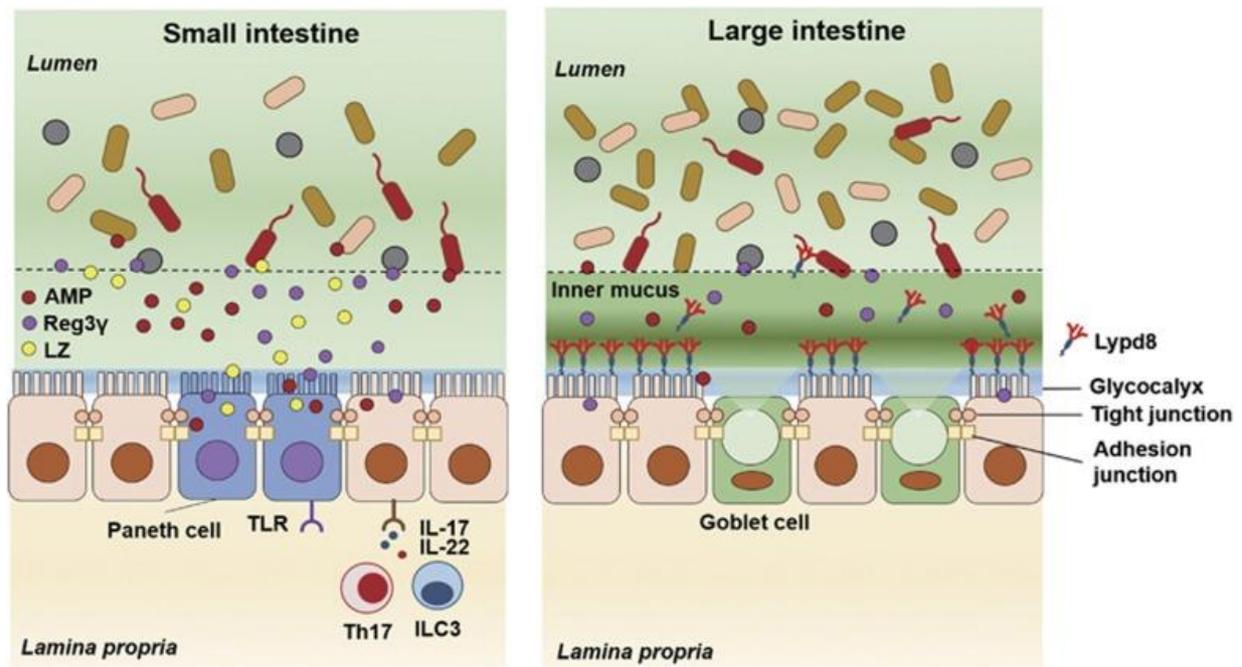


Figure 22 : représentation de la barrière muqueuse dans l'intestin (52)

Pour maintenir l'homéostasie, il est donc nécessaire de garder un équilibre entre les barrières muqueuses et les microbes intestinaux, afin d'éviter l'inflammation intestinale. Le dysfonctionnement des barrières muqueuses dû à la prédisposition génétique (diminution de la production de PAM et de mucine) ou la dysbiose induite par des facteurs environnementaux (régime riche en graisses, xénobiotiques) accélère l'inflammation intestinale dans les situations où la barrière muqueuse est perturbée. (52)

## 2. SYNTHÈSE DE FACTEURS VITAMINIQUES

Certaines bactéries permettent la synthèse de vitamines essentielles à l'organisme. Ces vitamines sont nécessaires à son bon fonctionnement et interviennent comme co-facteur dans de nombreuses synthèses métaboliques. Pour exemple, les bactéries lactiques sont des organismes clés dans la production de vitamine B12, qui ne peut être synthétisée ni par les animaux, ni par les plantes, ni par les champignons. Les bifidobactéries sont les principales productrices de folate, une vitamine impliquée dans les processus métaboliques vitaux de l'hôte, notamment la synthèse et la réparation de l'ADN.

Des études ont montré la synthèse de certaines vitamines par le microbiote intestinal :

- vitamine K : vitamine liposoluble qui intervient dans le processus de la coagulation sanguine et dans le métabolisme des os et d'autres tissus. La ménaquinone, ou vitamine K2 est produite par des bactéries dans le côlon ;
- cobalamine (B12) : vitamine hydrosoluble essentielle au fonctionnement normal du cerveau (participe à la synthèse des neurotransmetteurs), du système nerveux et à la formation du sang ;
- acide folique (B9) : vitamine hydrosoluble, précurseur métabolique d'une coenzyme le tétrahydrofolate impliquée notamment dans la synthèse des bases nucléiques constituant les acides nucléiques (ADN et ARN) du matériel génétique. Cette coenzyme intervient également dans la synthèse d'acides aminés tels que la méthionine, l'histidine et la sérine ;
- pyridoxine (B6) : vitamine hydrosoluble qui intervient dans le métabolisme des acides aminés et du glycogène ainsi que dans la synthèse de l'ADN et de l'hémoglobine ;
- biotine (B8) : vitamine hydrosoluble et coenzyme qui participe au métabolisme des acides gras, des glucides et des acides aminés, ainsi qu'à la biosynthèse des vitamines B9 et B12 ;
- riboflavine (B2) : vitamine hydrosoluble essentielles à la synthèse de co-facteurs aux flavoprotéines qui joue un rôle important dans la transformation des aliments simples (glucides, lipides et protéines) en énergie. (36,53)

### 3. FONCTIONS IMMUNOLOGIQUES

L'une des principales caractéristiques du système immunitaire intestinal est sa capacité à faire la distinction entre les bactéries pathogènes et les bactéries symbiotiques, et donc à protéger contre les infections tout en évitant les réponses inflammatoires préjudiciables et inutiles à l'égard du microbiote.

En général, on estime que le tractus gastro-intestinal peut abriter jusqu'à 70 % de la population de lymphocytes du corps, ce qui en fait le plus grand organe immunologique du corps. Sous l'épithélium, la lamina propria (LP) abrite des cellules dendritiques (CD) qui sont des CPA importantes, le tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT) qui comprend les plaques de Peyer (PP), les lymphocytes LP et les lymphocytes intraépithéliaux (LIE). Les PP, plus fréquentes dans l'iléon où la charge bactérienne est plus élevée, sont des sites d'induction

importants qui contiennent toutes les cellules immunocompétentes nécessaires pour induire des réponses spécifiques à l'antigène. Elles ont également un épithélium folliculaire spécialisé de cellules microfold (M), capable de transporter les antigènes de la lumière à la machinerie immunitaire sous-jacente (*figure 23*). Enfin, le système immunitaire adaptatif contribue à la défense de la barrière intestinale en sécrétant des facteurs effecteurs, tels que les immunoglobulines, dans la lumière intestinale pour lutter contre l'attachement des agents pathogènes et l'invasion du tissu muqueux. (37)

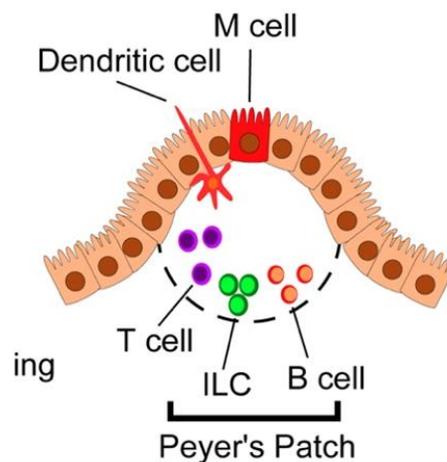


Figure 23 : représentation des plaques de Peyer et des cellules microfold

a. Mécanismes de défenses médiés par les cellules épithéliales intestinales

Les entérocytes produisent des enzymes comme la phosphatase alcaline intestinale et l'acyloxyacyl hydrolase, qui modifient le LPS des bactéries pour réduire ses effets inflammatoires. Comme vu précédemment les cellules de Paneth produisent des protéines antimicrobiennes telles que les défensines et les lectines, et les cellules de Gobelet produisent des mucines et une molécule de type résistine  $\beta$  (RELM $\beta$ ) qui augmente la susceptibilité à l'inflammation intestinale. (54)

b. L'importance des cellules Microfold - Cellules M

Les cellules M fournissent un portail efficace à travers lequel les antigènes luminaux intestinaux peuvent être délivrés aux tissus lymphoïdes de la muqueuse sous-jacente. Pour y parvenir, les cellules M, contrairement aux entérocytes, ont une capacité endocytaire et transcytotique élevée.

Les cellules M sont hautement spécialisées pour la phagocytose et la transcytose des macromolécules de la lumière intestinale des antigènes particuliers et des micro-organismes pathogènes ou commensaux à travers l'épithélium. Ces cellules se différencient dans les cryptes, sont dépourvues de microvillis et possèdent une poche basolatérale contenant des lymphocytes et des phagocytes (*figure 24*). L'échantillonnage de bactéries intestinales par les cellules M peut être important pour l'induction d'une immunité spécifique dans les plaques de Peyer. Cette fonction a le potentiel d'être à double tranchant en servant de point d'entrée pour les microbes ou leurs toxines.

Les données des études *in vitro* impliquent que les cellules M peuvent également faciliter le passage de l'entérotoxine A staphylococcique à travers l'épithélium intestinal. (55)

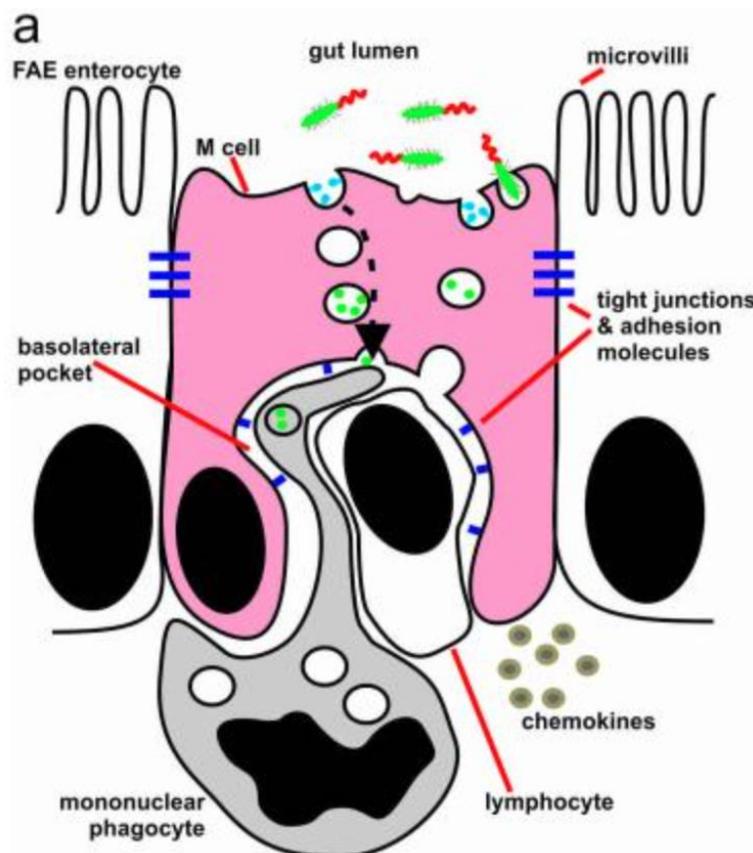


Figure 24 : caractéristiques morphologies d'une cellule M. (55)

### c. Les IgA

L'IgA, sécrétée par les plasmocytes et transportée par les cellules épithéliales intestinales dans la lumière, est plus abondante que la somme de tous les autres isotypes d'Ig combinés, et elle

joint l'effort avec les peptides bactéricides dans la couche de mucus pour former une ligne de défense passive qui séquestre la plupart des bactéries résidentes dans la lumière et réduit considérablement la charge microbienne de l'épithélium.

Ces CD chargés de bactéries induisent la différenciation des cellules B en plasmocytes IgA de manière dépendante ou indépendante des lymphocytes T, et ces cellules B rentrent ensuite dans les structures lymphoïdes de la lamina propria et sécrètent l'IgA dimérique qui est transcytosé à travers la couche de cellules épithéliales (figure 25).

L'IgA dimérique sécrétée se lie aux bactéries luminales, limitant l'attachement à la surface épithéliale intestinale et empêchant la pénétration des bactéries et de leurs composants dans l'épithélium intestinal. (56,57)

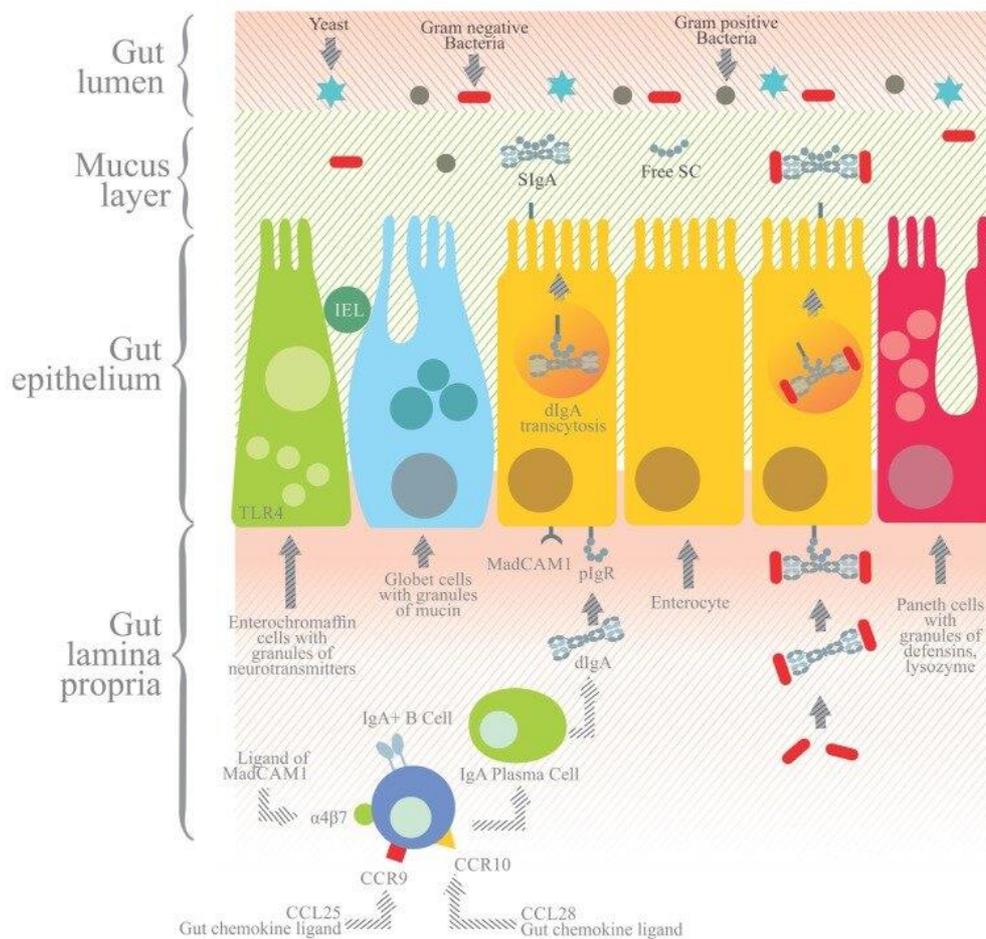


Figure 25 : représentation des IgA de la lamina propria jusqu'à leur action immunitaire dans la lumière intestinale. (57)

#### d. Modulation immunitaire par les métabolites

L'une des possibilités de régulation physiologique de l'hôte par le microbiote est la production d'un répertoire de métabolites extrêmement diversifiés qui résulte de la fermentation anaérobie des restes de nourriture dans le tube digestif. Les AGCC sont les principaux produits finaux de la fermentation bactérienne des fibres, non seulement ils représentent des sources d'énergie importantes pour le microbiote intestinal lui-même, mais aussi pour les IEC et ont diverses fonctions réglementaires dans la physiologie et l'immunité de l'hôte, étant en général considérés comme des métabolites bénéfiques aux propriétés anti-inflammatoires. Ces AGCC ont des effets sur le développement et le fonctionnement du système immunitaire de l'hôte. *In vitro*, chez les souris sans germe colonisées par *Bactéroïdes* il a été montré que les cellules de Gobelet ont augmenté leur transcription des gènes de mucine en réponse aux AGCC. De même, différents AGCC facilitent l'assemblage de jonctions serrées dans les IEC et la colonisation avec une souche de *Bifidobacterium longum* qui produit des niveaux élevés d'acétate confèrent une protection contre l'infection mortelle à *Escherichia coli*. Ceci suggère que les AGCC peuvent améliorer l'intégrité des IEC. (37)

Ils se lient aux récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), tels que GPR41, GPR43 et GPR109A, à la surface des cellules épithéliales et des cellules immunitaires. Le transport des AGCC dans les cellules hôtes entraînent leur métabolisme et/ou l'inhibition de l'activité de l'histone désacétylase (HDAC). Les effets des AGCC sont multiples et comprennent une fonction de barrière épithéliale améliorée et une tolérance immunitaire qui favorisent l'homéostasie intestinale par des mécanismes spécifiques : production accrue de mucus par les cellules de Gobelet ; inhibition du facteur nucléaire- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) ; activation des inflammasomes et production d'IL-18 ; sécrétion accrue d'IgA par les cellules B ; augmentation du nombre et de la fonction des cellules T régulatrices du côlon (T reg), y compris leur expression de la boîte forkhead P3 (FOXP3) et leur production de cytokines anti-inflammatoires (facteur de croissance transformant  $\beta$  (TGF $\beta$ ) et IL-10 (*figure 26*). L'inhibition des HDAC par les AGCC tend à promouvoir un phénotype cellulaire tolérogène et anti-inflammatoire qui est crucial pour le maintien de l'homéostasie immunitaire. Ces résultats identifient l'inhibition des HDAC induite par les AGCC comme un régulateur crucial de l'activité de NF- $\kappa$ B et des réponses immunitaires innées pro-inflammatoires (*figure 26*). (58)

Les AGCC influencent également les lymphocytes T régulateur (Treg) par l'inhibition des HDAC. L'inhibition de la HDAC9 entraîne l'augmentation de la protéine FOXP3 des cellules Treg. Ces Treg FOXP3+ sont un type particulier de cellules anti-inflammatoires : elles produisent des cytokines IL-10 et IL-35 (puissantes anti-inflammatoires) et permettent ainsi de favoriser l'homéostasie du colon. FOXP3 est un facteur de transcription considéré comme le «régulateur principal» des cellules Treg, et son absence se traduit par une maladie lymphoproliférative massive.(58)

En réponse aux AGCC, les cellules du gobelet épithélial intestinal induisent la production de mucine ce qui renforce la fonction de barrière.

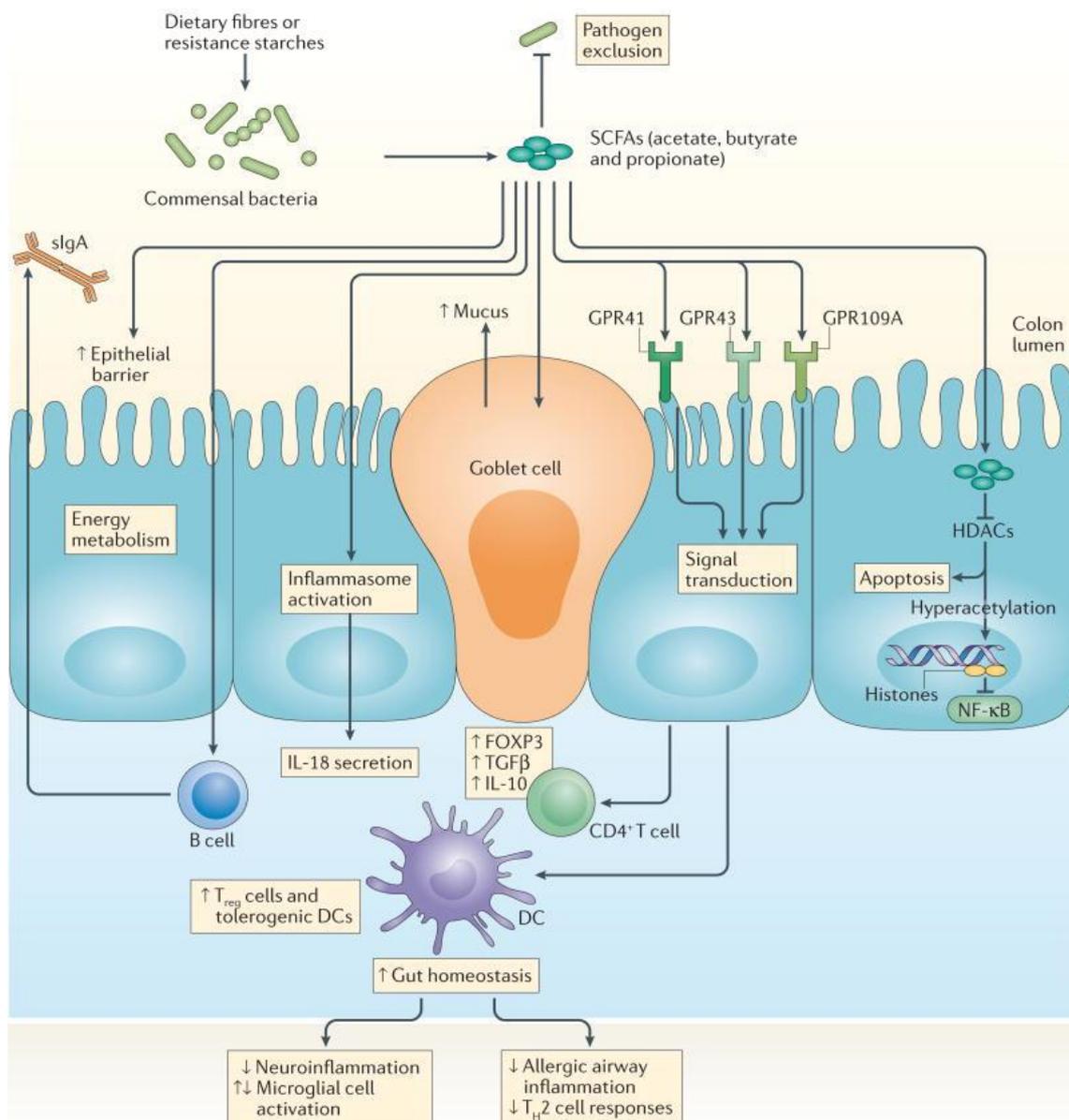


Figure 26 : AGCC , physiologie de l'hôte et immunité (58)

#### e. Modulation immunitaire par les composants microbiens

Les signaux pathogéniques, appelés PAMP (Pathogen Associated Molecular Pattern) sont exprimés par des micro-organismes pathogènes. Les cellules du système immunitaire exprimant les récepteurs de type PRR (Pattern recognition receptor) reconnaissent les PAMP, ce qui entraîne des cascades de signalisation et la production d'AMP, de cytokines et de chimiokines. Le polysaccharide A (PSA) est un PAMP du commensal anaérobie gram-négatif *Bactéroïdes fragilis* qui peut favoriser l'IL-10 produisant des cellules Treg Foxp3<sup>+</sup> par une interaction directe avec TLR2 sur les lymphocytes. Le PSA interagit également avec le TLR2 à la surface des cellules dendritiques de la lamina propria et est présenté aux cellules T CD4<sup>+</sup> naïves. Le facteur de croissance TGFβ induit l'expansion des cellules Treg FOXP3<sup>+</sup> anti-inflammatoires et la production IL-10, qui suppriment l'activité des cellules inflammatoires TH1 et TH17 (*figure 27*). (58)

f. Le rôle des récepteurs NOD

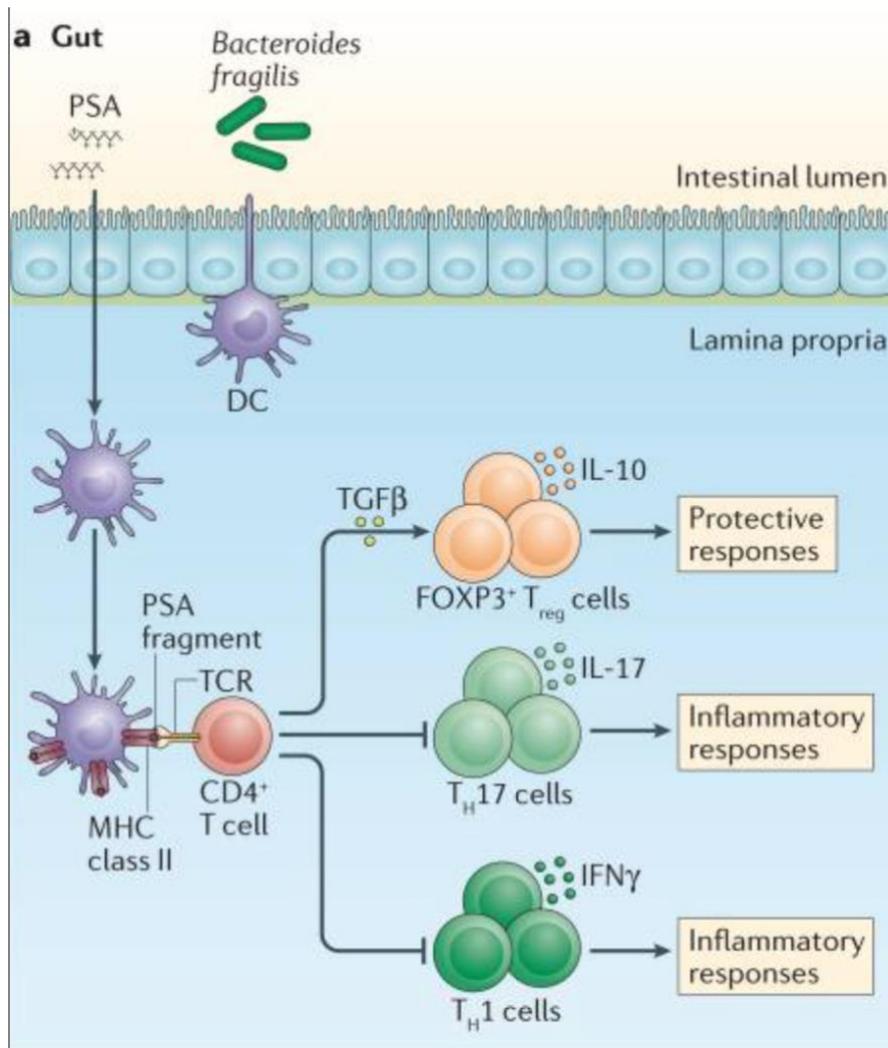


Figure 27 : Modulation immunitaire par les composants microbiens PSA (58)

Les récepteurs NOD font partie de la réponse immunitaire innée et agissent en reconnaissant les PAMP, plus précisément le peptidoglycane de la paroi bactérienne. Ce sont des PRR qui appartiennent à la famille des NLR. Ces récepteurs sont constitués des protéines Nod1 retrouvées dans toutes les cellules, et des protéines Nod2 présentes seulement dans les cellules de l'immunité, les macrophages et les cellules Paneth. La stimulation de Nod2 dans les CD et les macrophages entraîne l'activation de la voie NF-κB. La signalisation de Nod2 augmente les défenses intestinales par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, l'induction de protéines antimicrobiennes, la génération d'espèces réactives à l'oxygène (ROS), et la maturation des CPA qui ont la capacité d'activer les lymphocytes T. Il a été prouvé que les souris déficientes en Nod2 ont une susceptibilité accrue aux agents pathogènes

intestinaux tels que *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium* et *Helicobacter hepaticus*.

Nod2 participe également à la baisse des réponses inflammatoire grâce à sa capacité de s'autoréguler lors d'une stimulation bactérienne prolongée. (54)

g. Mécanismes de mort cellulaire

De nombreux éléments présents dans la lamina propria entraînent la mise à mort des microbes. C'est grâce à la production des ROS et d'espèces réactives à l'azote (RNS) que la phagocytose des macrophages est très efficace (figure 28). (54)

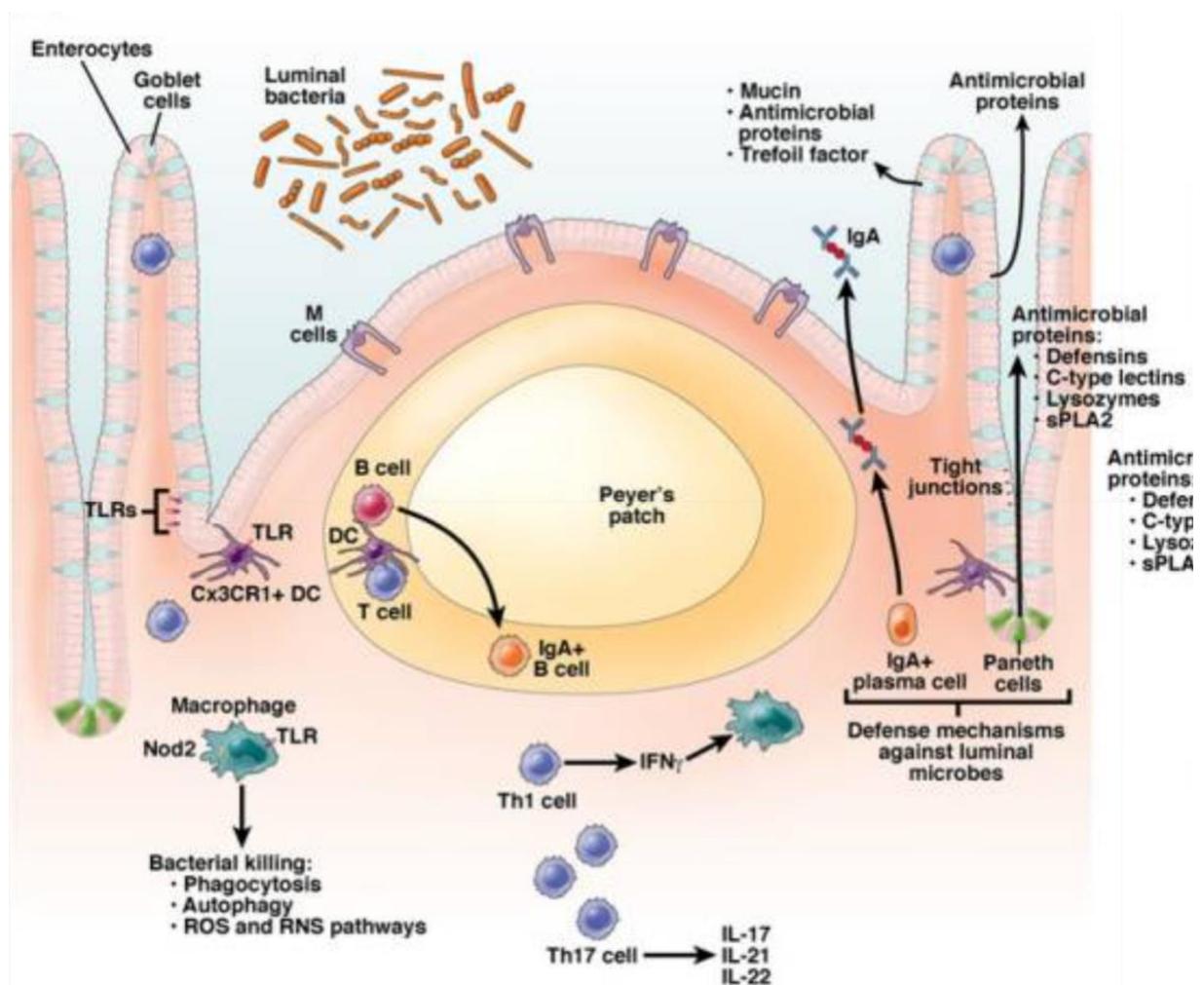


Figure 28 : Mécanismes de défense de l'hôte et de tolérance envers les microbes intestinaux (54)

#### 4. FONCTIONS METABOLIQUES

Les principales sources d'énergie de notre écosystème microbien sont les glucides et les fibres alimentaires non digérées par la partie supérieure du tractus digestif. Les processus de dégradation et fermentation de ces composés vont donner lieu à la production d'AGCC, de gaz ou d'ammoniac. Ainsi, ces produits vont permettre le maintien et la croissance des bactéries. (59)

##### a. Métabolisme des glucides

Les glucides fermentescibles sont représentés par l'amidon, les polyosides, les oligosides, les sucre-alcools et sont non assimilés par l'organisme. Un processus anaérobie complexe va être effectué par des groupes microbiens dans le colon. Les polyosides vont être transformés en métabolites : principalement des AGCC et des gaz. Ces AGCC ont un impact au niveau de la prise alimentaire (ils permettent la stimulation de la sécrétion des hormones anorexigènes synthétisées par l'intestin (GLP-1, PYY) et le tissu adipeux (leptine)), du système immunitaire (effets anti-inflammatoires par l'initiation de la différenciation des cellules immunitaires (cellules T régulatrices)) et sont une source d'énergie pour les cellules du colon (grâce au butyrate). (59)

##### b. Métabolisme des protéines

L'activité protéolytique de certaines bactéries va permettre de générer de nombreux métabolites potentiellement toxiques comme l'ammoniac ou encore une production accrue de sulfure d'hydrogène par les bactéries sulfato-réductrices (SRB) ce qui pourrait augmenter le risque de maladies inflammatoires de l'intestin. Les principales bactéries responsables de ce métabolisme sont les espèces appartenant aux *Bactéroïdes*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*. (46)

##### c. Métabolisme des lipides

Ce métabolisme, effectué par les lipases bactériennes, concerne principalement les acides gras inférieurs à 20 carbones. Les lipides sont dégradés en glycérol et en acide gras qui peuvent être utilisés comme source d'énergie pour les bactéries. Le cholestérol est également métabolisé par les bactéries en stérol ou acides biliaires ce qui peut avoir des implications pour la santé. Les SRB, présentes en plus grande quantité lorsqu'il y a beaucoup de lipides,

produise le sulfure d'hydrogène ce qui entraîne une dégradation du mucus et impacte ainsi la barrière intestinale (*figure 18*). (59,60)

## **V. MICROBIOTE INTESTINAL ET PATHOLOGIES**

### **1. LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN (MICI)**

#### **a. Prédisposition et facteurs de risque**

Les maladies inflammatoires de l'intestin sont apparues comme l'une des affections humaines les plus étudiées liées au microbiote intestinal. Elles regroupent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Des études d'association pangénomiques aux MICI ont permis de confirmer le lien entre de nombreux polymorphismes génétiques et ces MICI. Le gène *Nod2* codant pour un PRR qui reconnaît les PAMP est considéré comme un gène de prédisposition à la maladie de Crohn. (61)

Les changements dans l'alimentation, les traitements par antibiotiques et la colonisation intestinale ont probablement modifié les communautés microbiennes intestinales et ont contribué à l'augmentation de la prévalence des MICI au cours du siècle dernier. Les patients atteints de MICI ou de colite ulcéreuse ont moins de diversité dans la colonisation bactérienne. Les modifications du microbiote intestinal observées chez les patients atteints de MICI pourraient être des facteurs pathogènes primaires, des réponses secondaires à un environnement inflammatoire ou des altérations induites par des différences génétiques.(54)

Cependant, on retrouve de nombreuses limites dans les recherches actuelles notamment la culture de certains microbes qui est encore difficile. Les études sur le microbiome dans les MICI sont perturbées par les interventions thérapeutiques et les effets de l'inflammation. Le séquençage ciblé de l'ARNr 16s est souvent utilisé pour caractériser le microbiote intestinal au détriment de la métagénomique (consistant à fragmenter tous les ADNs présent dans un échantillon en 29 petit fragments et les séquencer avec un séquenceur haut débit). Ce séquençage ciblé permet d'apprécier les taxons bactériens au sein du microbiome, chaque région variable particulière correspondant à un taxon. La stratégie ciblée se limite à la caractérisation du niveau de genre et plus rarement de l'espèce, tandis que la stratégie globale

métagénomique va elle aller au niveau de l'espèce voir même de la souche. La composition du microbiote est nettement différente entre les échantillons fécaux et muqueux, mais la plupart des analyses des communautés du microbiome ont été basées sur des échantillons fécaux. (61)

### b. La dysbiose

La composition bactérienne intestinale altérée appelée dysbiose a été associée à la pathogénèse de nombreuses maladies inflammatoires et infections. (36)

Les patients atteints de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse ont moins de diversité dans leur colonisation parmi les membres du phyla *Firmicutes* et *Bactéroïdes* et ont une colonisation accrue de la muqueuse iléale par *Escherichia coli* adhérente et invasive. (54)

La dysbiose a également été associée à un déséquilibre entre les populations de cellules T-helpers à médiation inflammatoire (Th1, Th2 et Th17) et les cellules Treg anti-inflammatoires. Une surproduction prolongée de cytokines associées à Th1 et Th17 a été associée aux MICI : surproduction de Th1 pour la maladie de Crohn et de Th17 pour la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse et les troubles auto-immuns tels que le lupus, la sclérose en plaques, le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde. Tandis qu'une surproduction de cytokines Th2 est liée à l'asthme et aux troubles allergiques (*Figure 29*). (62)

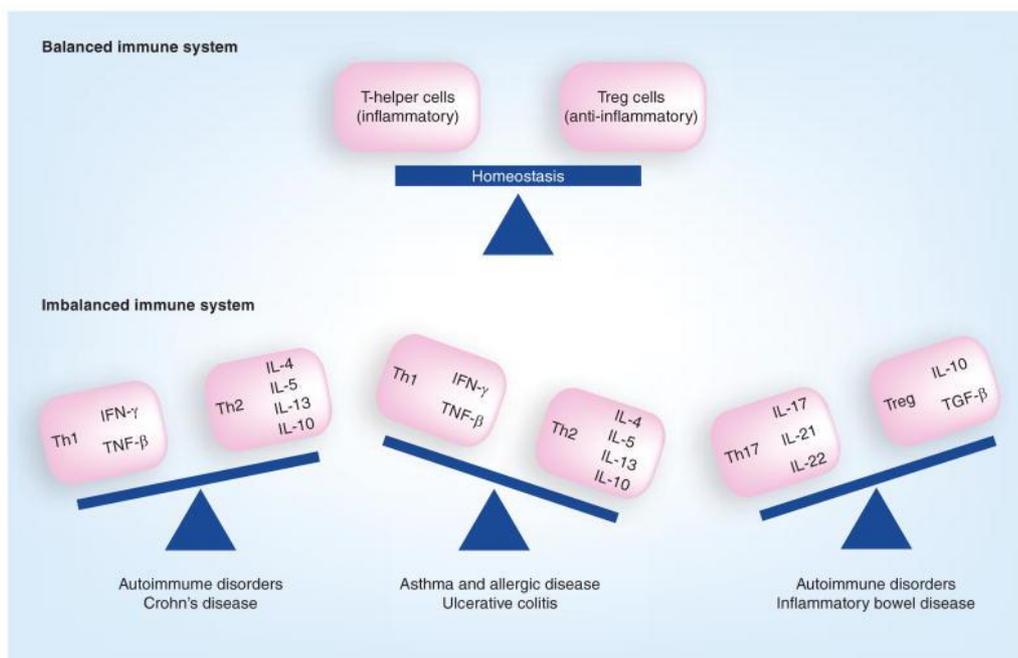


Figure 29 : Conséquences des déséquilibres du système immunitaire (62)

De telles réponses inflammatoires chroniques engendrent la mise en place d'un «cercle vicieux», perturbant le microbiote en éliminant les sous-ensembles de bactéries bénéfiques et en permettant aux colonisateurs opportunistes, généralement des agents pathogènes, de rivaliser et maintenir un état inflammatoire persistant. (62)

Les voies métaboliques sont également altérées lors d'une dysbiose : la circulation entéro-hépatique des acides biliaires dans l'intestin grêle et le gros intestin peut également être affectée par la communauté bactérienne. (63)

Les acides biliaires directement issus du catabolisme du cholestérol (acides biliaires primaires) sont conjugués à la glycine ou à la taurine dans le foie puis excrétés vers l'intestin grêle où ils sont déconjugués c'est-à-dire métabolisés par les bactéries en acides biliaires secondaires : cette déconjugaison des acides biliaires en sels biliaires est effectuée grâce à l'hydrolase des sels biliaires (BSH), enzyme microbienne. Ce métabolisme des sels biliaires est effectué par un large spectre de bactéries intestinales englobant les genres *Bactéroïdes*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* et *Escherichia*. (63)

Étant donné que les BSH des bactéries intestinales jouent un rôle clé dans la modification des acides biliaires, la dysbiose pourrait avoir un effet direct sur ce métabolisme. En effet, une analyse *in silico* a montré que l'abondance relative de BSH dans le microbiote intestinal était nettement réduite chez les patients atteints de MICI par rapport aux individus en bonne santé, et cette réduction était plus évidente pour les Firmicutes provenant de patients atteints de la maladie de Crohn. Conformément à ces résultats, les taux d'acides biliaires secondaires diminuent chez les patients atteints de MICI.(61)

Une modification de la composition, de la quantité et de la biodiversité du microbiote est largement observée et étudiée au cours des MICI. Néanmoins l'état des connaissances actuelles ne permet pas d'établir de corrélation entre la dysbiose et la MICI, trouble à multiples facettes dans lequel la génétique, le système immunitaire mais également des facteurs environnementaux interviennent (*figure 30*).

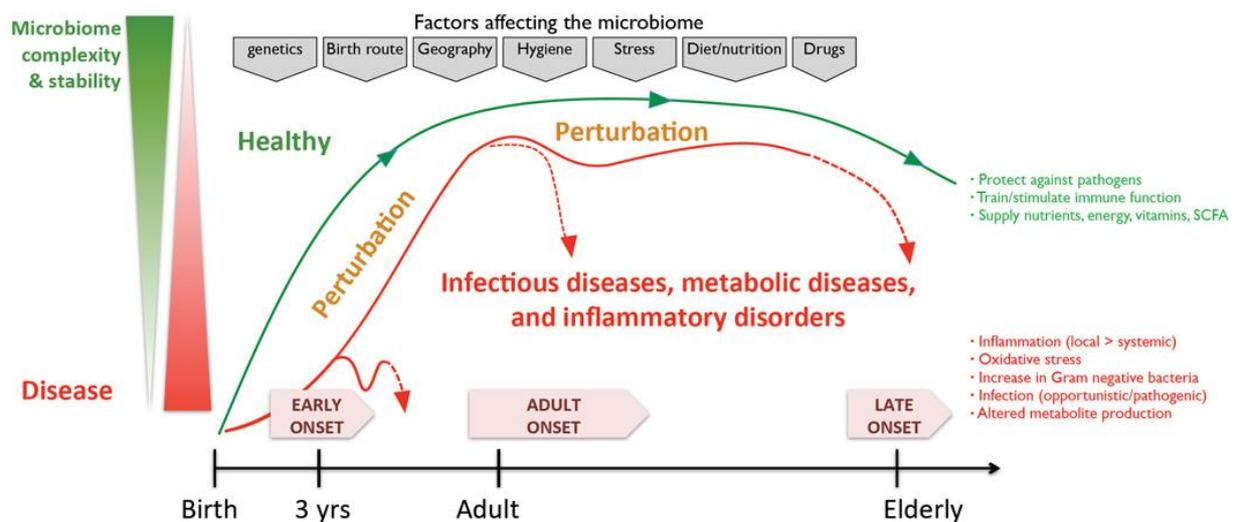


Figure 30 : Facteurs affectant la stabilité et la complexité du microbiome intestinal dans la santé et la maladie. (38)

### c. Orientations et enjeux futurs

Au lieu de troubler le microbiome existant en éliminant la diversité grâce aux antibiotiques, le repeuplement de l'habitat intestinal avec une communauté saine a gagné en popularité au cours des dernières années. Ce sera une nouvelle direction passionnante pour l'industrie pharmaceutique, élargissant l'attention au-delà des petites molécules et des produits biologiques traditionnels. La complexité et la composition qui seront utilisées pour repeupler la communauté intestinale seront très importantes. Le succès des probiotiques dans la gestion des MICI va des résultats mixtes à un potentiel considérable, et dépend des souches utilisées et du sous-type de maladie ciblée. En revanche, les preuves que la greffe de microbiote fécal (FMT) peut être très efficace pour reconstituer notre microbiote complexe ont reçu une attention considérable à la suite d'un essai clinique convaincant pour le traitement de l'infection récurrente de *C. difficile*. (38)

## 2. MALADIES ET TROUBLES ASSOCIES AUX ALTERATIONS DU MICROBIOME INTESTINAL HUMAIN (HORS MICI)

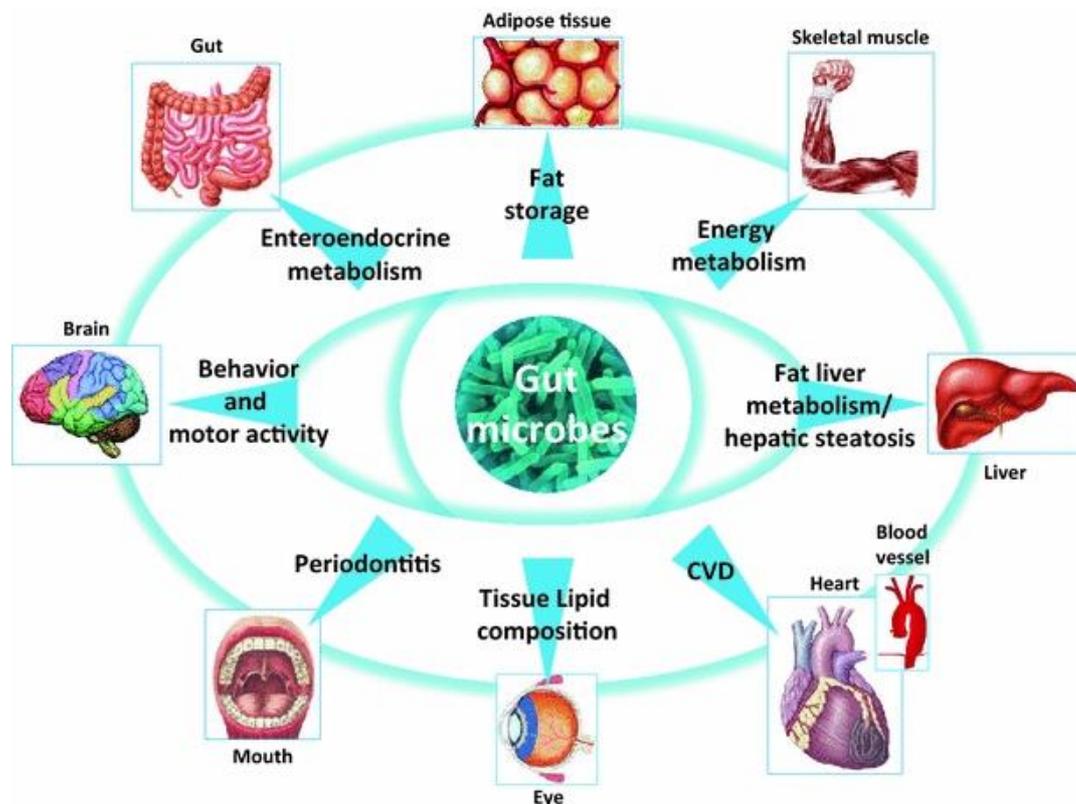


Figure 30 : les différentes parties du corps impactés par le microbiote intestinal (64)

### a. Asthme et allergies

Une étude cherchant à déterminer une corrélation entre le mode de naissance et les maladies allergiques a montré une augmentation de 20 % du développement de l'asthme et de l'allergie chez les enfants nés par césarienne par rapport à ceux nés par voie vaginale. L'accouchement vaginal entraîne une exposition au microbiome vaginal maternel, composé d'organismes commensaux que l'on trouve couramment dans le tractus gastro-intestinal. Ces nourrissons possèdent généralement des abondances plus élevées de certaines espèces de *Bifidobacterium* et de *Bactéroïdes*, qui ont été associées à des effets favorisant la santé, y compris la régulation à la baisse des réponses inflammatoires. En revanche, les nourrissons nés par césarienne présentent une communauté bactérienne gastro-intestinale retardée et déviante, dominée par *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* et *C. difficile* associée à un risque accru de développer une maladie allergique. Les expositions microbiennes pré- et postnatales semblent donc essentielles au développement immunitaire approprié. (62)

## b. Obésité

Des études menées sur des souris ont montré le rôle du microbiote intestinal dans la régulation du stockage d'énergie sous forme de triglycérides et la dépense énergétique due à l'oxydation des acides gras. Celles ayant reçues un régime riche en graisse ont présenté une augmentation significative des niveaux de LPS circulants et sont devenues obèses. Il a également été montré que l'obésité est associée à une altération de la composition microbienne intestinale chez l'homme et les souris. L'intestin des sujets humains obèses avait un nombre réduit de *Bactéroïdes* et un nombre accru de *Firmicutes* par rapport à celui de leurs homologues maigres. Les preuves actuelles soutiennent un rôle du microbiote intestinal dans la pathogenèse de l'obésité induite par l'alimentation qui peuvent être réversibles avec la manipulation d'un régime alimentaire et/ou du microbiote intestinal. (65)

Ce ratio *Firmicutes:Bactéroïdes* altéré dans l'obésité est une idée fautive, couramment utilisé mais erroné. Les affirmations proviennent principalement de recherches basées sur des rongeurs et de résultats d'études sur des humains isolés. Cependant, comme dans de nombreuses autres études faisant état de liens entre des profils spécifiques de microbiote et des maladies, la reproductibilité est médiocre. En effet, au moins trois méta-analyses ont montré que ces résultats sont incohérents entre les études réalisées sur des humains et qu'il n'existe, en fait, aucune signature taxonomique microbienne reproductible de l'obésité chez l'homme. (43)

## c. Cancers digestifs

Des études ont montré que la diversité bactérienne globale a augmenté pour les patients atteints de cancer du côlon par rapport aux témoins sains : une forte abondance de sous-groupes *Clostridium leptum* et *Clostridium coccoïdes* dans les communautés bactériennes gastro-intestinales des patients atteints du cancer du côlon a été retrouvée. (62) Le butyrate a été proposé pour réduire le risque de cancer du côlon car il a la capacité d'inhiber l'activité génotoxique des nitrosamides et du peroxyde d'hydrogène dans les cellules du colon et d'induire l'apoptose dans les lignées cellulaires tumorales du côlon humain. Le butyrate semble jouer un rôle majeur dans l'inflammation chronique de la muqueuse intestinale : il

diminue l'expression des cytokines pro-inflammatoires, du TNF- $\alpha$  et TNF- $\beta$ , de l'IL-6 et inhibe l'activation du facteur nucléaire NF- $\kappa$ B dans les cellules. (66)

d. Syndrome de l'intestin irritable (SII)

Historiquement, le SII était considéré comme un trouble psychosomatique avec l'accent mis sur les problèmes de comportement et dans lequel l'intestin était impliqué en tant qu'organe secondaire via l'axe cerveau-intestin.

Durant les années 1960 des études ont montré que jusqu'à 30% des personnes se remettant d'une gastro entérite aiguë ont déclenché les symptômes du SII. En effet, il a été prouvé qu'une infection transitoire aiguë peut induire un dysfonctionnement intestinal à long terme dû à un nombre accru de cellules inflammatoires dans le colon, altérer le positionnement des cellules immunitaires et des nerfs entériques. Les caractéristiques prédominantes dans le SII sont l'augmentation de la perméabilité intestinale, des changements qualitatifs et quantitatifs dans l'activité métabolique du microbiote intestinal, notamment le processus de fermentation. Des études basées sur l'ADNr 16s confirme qu'une sous partie des patients atteints de SII présente une dysbiose, notamment une réduction importante des espèces de *Lactobacillus*. (67)

La mise en place d'un régime alimentaire à base d'inuline de chicorée, de *Lactobacillus rhamnosus* et de *Bifidobacterium lactis* chez des rats a augmenté le nombre de bifidobactéries et réduit le nombre d'entérobactérie. Ce traitement par les synbiotiques a augmenté la fréquence de la phase III du complexe moteur migrant (CMM), et diminué de manière significative la durée de la phase II du CMM. L'enregistrement de l'activité myoélectrique intestinale a servi de preuve concernant l'influence du microbiote sur la motilité. Ainsi, il existe une interdépendance critique entre la composition et la stabilité du microbiote et la fonction motrice dans l'intestin.(67)

Certains troubles neurologiques attribués à une atteinte du cerveau secondaire à une dysbiose permettent d'établir un lien entre comorbidités psychiatrique et le SII (*figure 31*).

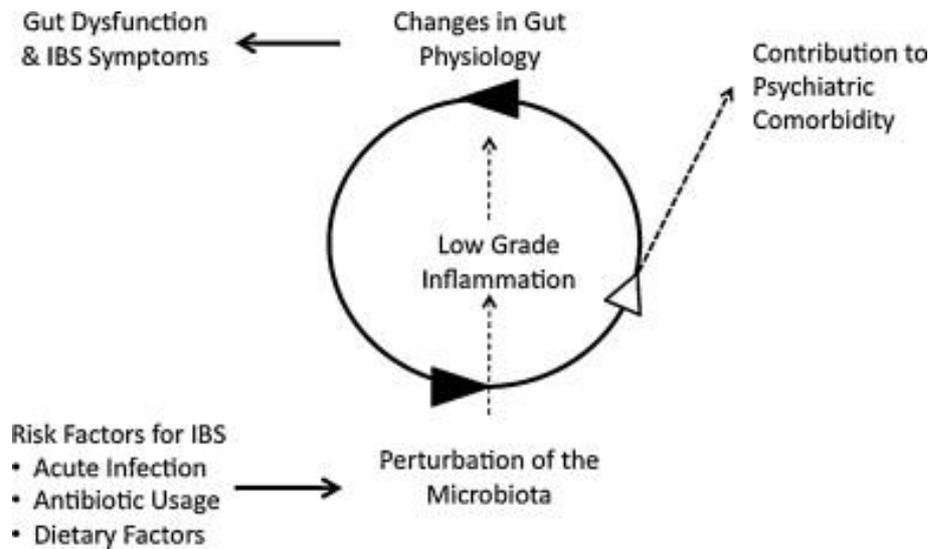


Figure 31 : représentation schématique du rôle du microbiote dans le SII. (67)

#### e. L'hypersensibilité

L'hypersensibilité souvent caractérisée par des critères physiques tels que des troubles fonctionnels intestinaux comprenant des douleurs très fortes, des alternances de diarrhées et de constipation ou encore des ballonnements et des reflux, peut amener à la dépression lorsque ces critères sont récurrents et s'accumulent. Les critères psychiques comprennent principalement l'anxiété, le perfectionnisme ou encore l'attention envers les autres. Il n'existe pas d'étude directe consacrée aux personnes hypersensibles et pour cause : elles sont difficiles à étiqueter. En revanche des analyses du microbiote de personnes souffrant de troubles fonctionnels intestinaux, c'est-à-dire qui ont « mal au ventre » sans présenter de lésion organique pouvant expliquer cette douleur, ont été réalisées. Elles ont révélé des dysbioses avec par exemple un excès de bactéries produisant de l'hydrogène et du méthane. Si elles sont bien nourries, les bactéries utilisant les fibres que nous ne digérons pas, vont croître et avec elle la production et la quantité de gaz aussi. Ces derniers entraînent alors une distension du colon à laquelle les hypersensibles seront encore plus sensibles que la moyenne. Les souriceaux devenus anxieux par une séparation précoce de leur mère les a rendus plus sensibles y compris à la distension de leur tube digestif. Ainsi une nouvelle alimentation dite riche en FODMAP pour « fermentables oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides et

polyols » a vu le jour. Les fibres étant à l'origine des fermentations entraînant les douleurs, la logique de cette alimentation est de supprimer les apports en fibres dont sont friandes les bactéries. Ce sont notamment les fruits et les légumes, anti-inflammatoires, et qui sont pourtant, sauf pour les hypersensibles, des aliments santé. Ainsi le but va être d'affamer les bactéries au lieu de les nourrir. (1)

f. Lien entre la dysbiose intestinale et la neuroinflammation (ou l'étude des maladies intestin-cerveau)

Certains ingrédients alimentaires tels que le fructose, la graisse et l'hème, ont été signalés comme altérant le microbiote intestinal et perturbant l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale chez la souris. Le fructose alimentaire perturbe également l'homéostasie énergétique de l'hippocampe, induit une neuroinflammation et des lésions neuronales. Depuis une dizaine d'années de nombreuses études ont montré l'intérêt des AGCC sur le microbiote intestinal et la neuroinflammation par leur capacité de moduler la maturation et la fonction des microglies dans le cerveau, suggérant les avantages potentiels des AGCC dérivés du microbiote intestinal dans la protection contre les processus neuro-inflammatoires. (68,69)

Une étude sur des souris (*figure 32*) a permis de corrélérer la dysbiose intestinale induite par le fructose et l'apparition de neuroinflammation de l'hippocampe : celles nourries avec un régime riche en fructose ont développé une hausse significative de l'IL-1 $\beta$ , du TNF- $\alpha$  et des niveaux d'ARNm de l'IL-6. Le nombre d'Iba-1<sup>+</sup> (protéine spécifique exprimée par les microglies, les cellules immunitaires du système nerveux central, utilisée comme marqueur pour identifier les microglies lors d'études sur le développement, la plasticité et les maladies du système nerveux central) a été considérablement augmenté dans l'hippocampe des souris. L'expression de l'Iba1<sup>+</sup> est également associée à l'activation des microglies en réponse à des lésions ou à des processus de neuroinflammation. Ces résultats confirment qu'un régime riche en fructose induit une réponse neuro-inflammatoire hippocampique. (68)

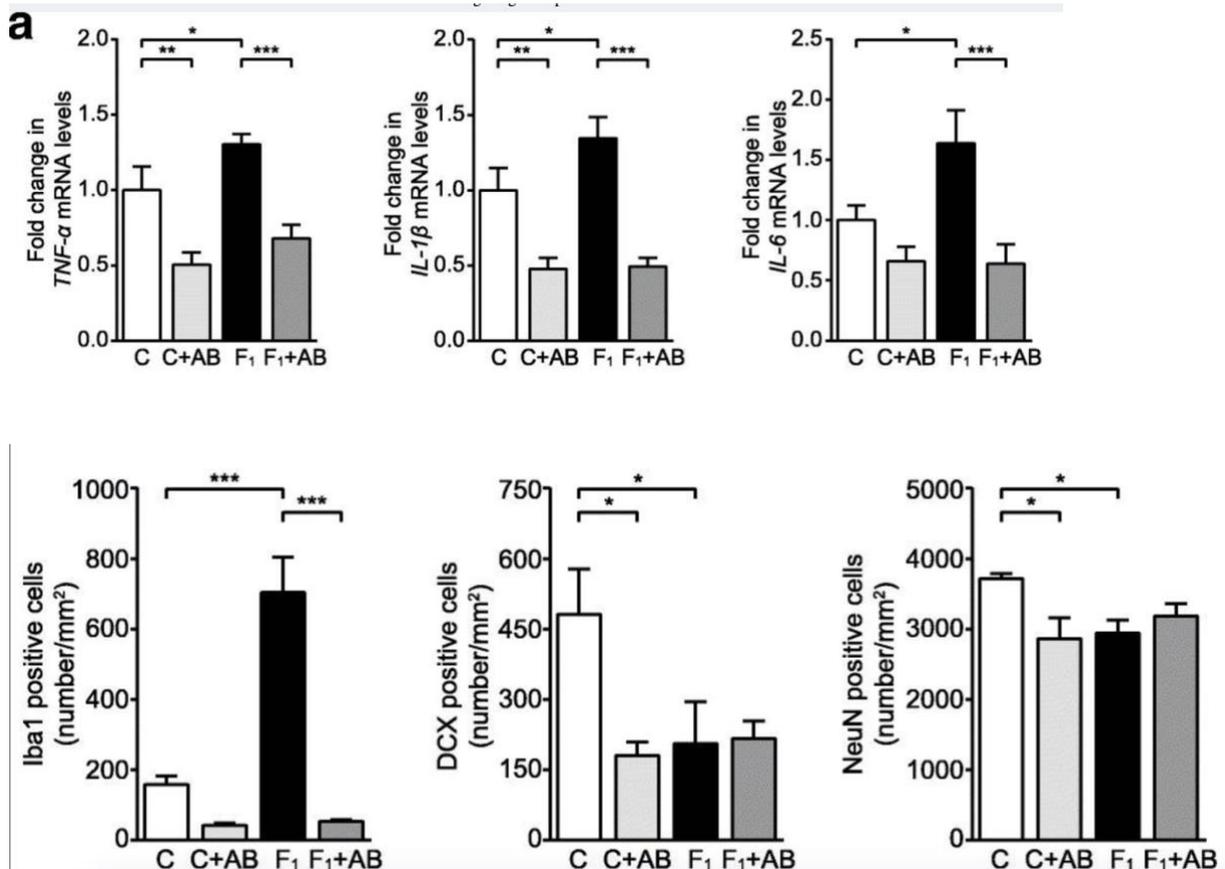


Figure 32 : Impact d'un régime au fructose et de la prise d'antibiotique chez des souris (68)

Certains de ces animaux ont en plus été traités par des antibiotiques à large spectre, ce qui a conduit à une diminution en quantité et qualité des microbes mais également une diminution de l'inflammation suite à une baisse significative des niveaux d'ARNm de l'IL-1 $\beta$ , du TNF- $\alpha$  et de l'IL-6 et de la protéine Iba-1+. (68)

L'épuisement du microbiote intestinal par des antibiotiques à large spectre a supprimé la réponse neuro-inflammatoire de l'hippocampe chez les souris nourries au fructose. (68)

Au niveau de la composition microbienne, l'abondance de *Bactéroïdes* a été considérablement diminuée et les protéobactéries ont été considérablement augmentées chez les souris nourries au fructose ainsi qu'une augmentation de taxons bactériens pathogènes tels que *Deferribacteraceae* et *Helicobacteraceae*. L'apport en fructose a permis d'enrichir la population de *Lachnospiraceae* et de *Ruminococcaceae* (productrices d'AGCC). Cependant, associés ou non à la prise d'antibiotique, les taux totaux d'AGCC, butyrate, propionate et acétate ont fortement diminué (figure 32).

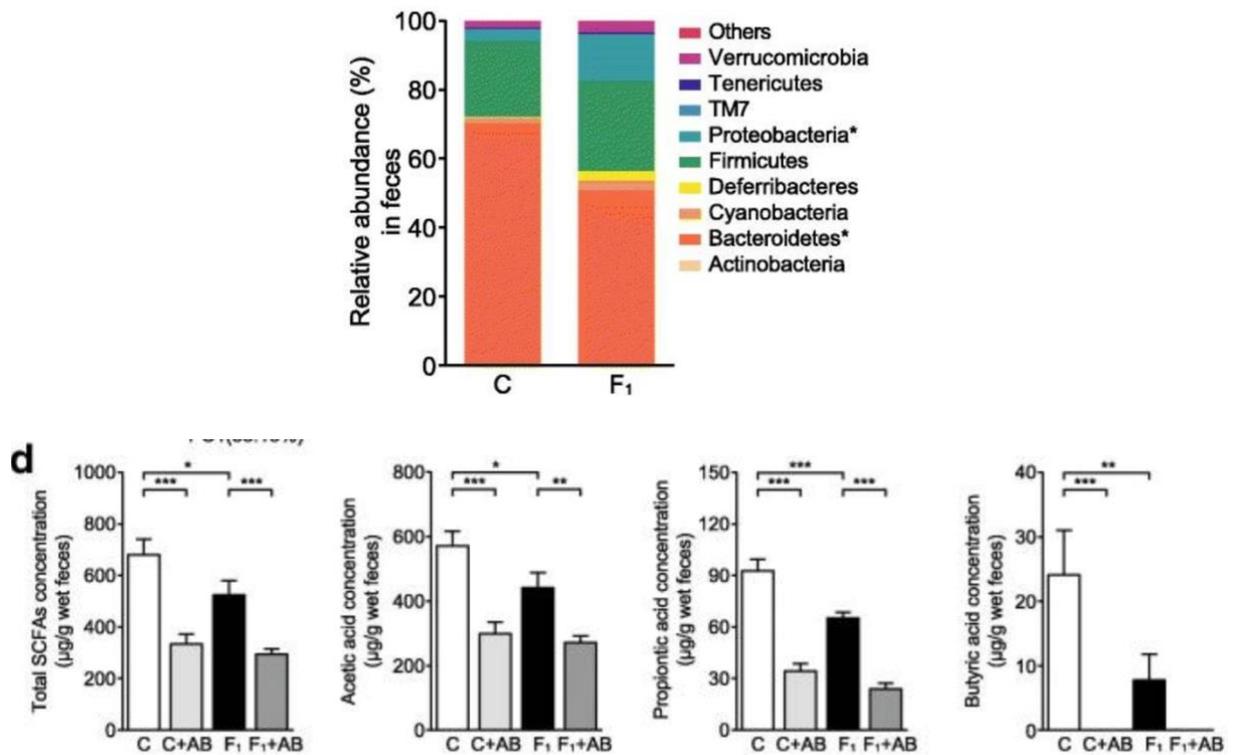


Figure 32 : impact du fructose sur la diversité bactérienne et le taux d'AGCC. (68)

La muqueuse intestinale est également la cible d'un régime riche en fructose : les microvillies sont plus courtes et clairsemées, les protéines Muc2 sont diminuées, une perte de la crypte et la présence d'œdèmes dans la lamina propria ont été observées. L'ajout d'antibiotiques a également diminué de manière significative l'expression des protéines Muc2 et occludines permettant la cohésion des jonctions serrées. (68)

Ainsi le régime riche en fructose induit une dysbiose intestinale, réduit les niveaux d'AGCC et provoque une altération de la barrière intestinale.

Les souris nourries avec un régime riche en fructose pendant 8 ou 12 semaines ont présenté une réponse neuro-inflammatoire de l'hippocampe. L'activation et la gliose des microglies et des astrocytes ont simultanément provoqué une réduction significative du nombre de neurones totaux. Les AGCC/le microbiote intestinal peuvent restaurer les microglies défectueuses et renforcer l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique chez les souris exemptes de germes. Les effets bénéfiques des AGCC sur la neuroinflammation de l'hippocampe et la perte neuronale chez les animaux nourris au fructose montrent en outre le rôle critique des microbes commensaux et/ou de leurs métabolites dans la modulation de la fonction neurologique.(68)

# L'AXE CERVEAU-INTESTIN

---

## I. L'ETUDE DE L'AXE CRH-NLRP6-MICROBIOTE

Le maintien d'un microbiote sain nécessite des récepteurs protéiques oligomérique tel que l'inflammasome NLRP6 capable d'activer une caspase inflammatoire, la caspase 1. L'implication du NLRP6 dans les troubles intestinaux a été étudiée par l'induction d'un stress d'évitement de l'eau (WAS) chez des souris. Les réponses gastro-intestinales au stress comprennent des altérations de la motilité, de l'hypersensibilité viscérale et de la perméabilité intestinale. (70)

Certains récepteurs contiennent le NLRP6 qui permet de réguler l'écologie microbienne intestinale. Une carence en inflammasome NLRP6 dans les cellules épithéliales du côlon de souris a entraîné une réduction des niveaux d'interleukine IL-18 et une altération du microbiote fécal. (70)

Lors d'un stress, une inflammation est produite et est associée à l'inhibition du NLRP6. Elle est évitée par un agoniste  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ), tandis que l'hormone du stress, la CRH, inhibe l'expression de NLRP6. Une étude sur des souris menée sur dix jours a montré l'effet du stress (WAS) sur les intestins : il en résulte une inflammation aigue du petit intestin caractérisée par un érythème et une augmentation des taux sériques du facteur de nécrose TNF- $\alpha$  (*figure 33*). (70)

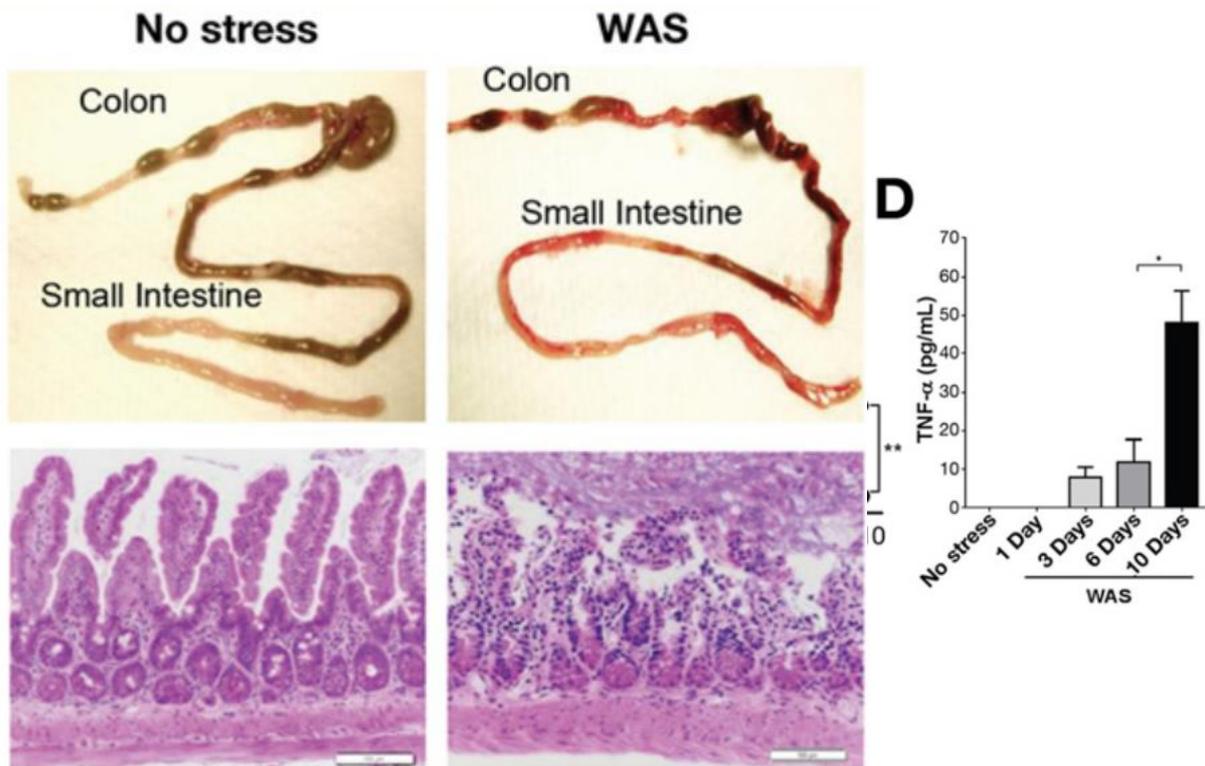


Figure 33 : Effet du stress chez des souris. (70)

La perturbation induite par le WAS inhibe l'expression du NLRP6 et d'autres protéines. Un agoniste du PPAR- $\gamma$  régulant le NLRP6, la rosiglitazone, a été administré et a permis d'augmenter l'expression du NLRP6 (figure 34). (70)

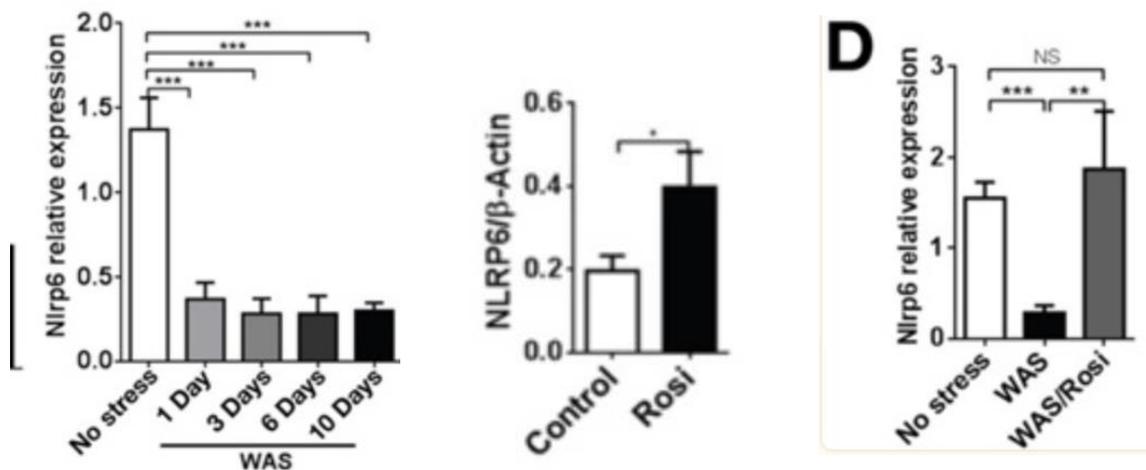


Figure 34 : Effet de l'administration de la rosiglitazone chez des souris perturbées par WAS. (70)

Le CRH, médiateur connu du stress, a également été étudié afin d'établir une corrélation avec la pathologie intestinale. Tout au long des dix jours, le taux sérique de CRH augmentait en

corrélation inverse avec les taux de NLRP6. Un changement dans la communauté bactérienne a également été recensé : une diminution des *bactéroïdes*, une augmentation des Firmicutes et des  $\gamma$ -protéobactérie. L'administration d'un probiotique (indiqué « Biof » sur la figure 35) contenant trois bactéries lactiques a inversé les altérations du microbiote fécal induites par le WAS.(70)

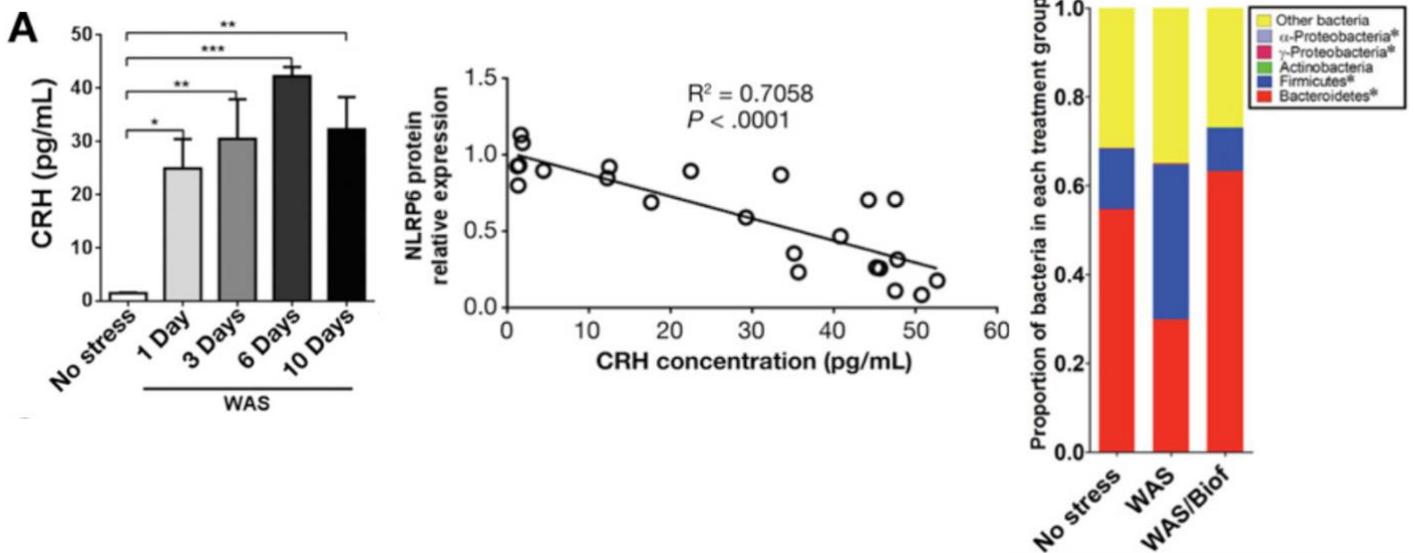


Figure 35 : effet de la CRH et des probiotiques. (70)

Cette étude a montré que le stress, par l'action pro-inflammatoire de la CRH, modifie le microbiote intestinal en entraînant une dysbiose et en perturbant l'homéostasie intestinal, et que le NLRP6 pourrait être envisagé comme cible pour de nouvelles thérapies. (70)

## II. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'AXE CERVEAU-INTESTIN

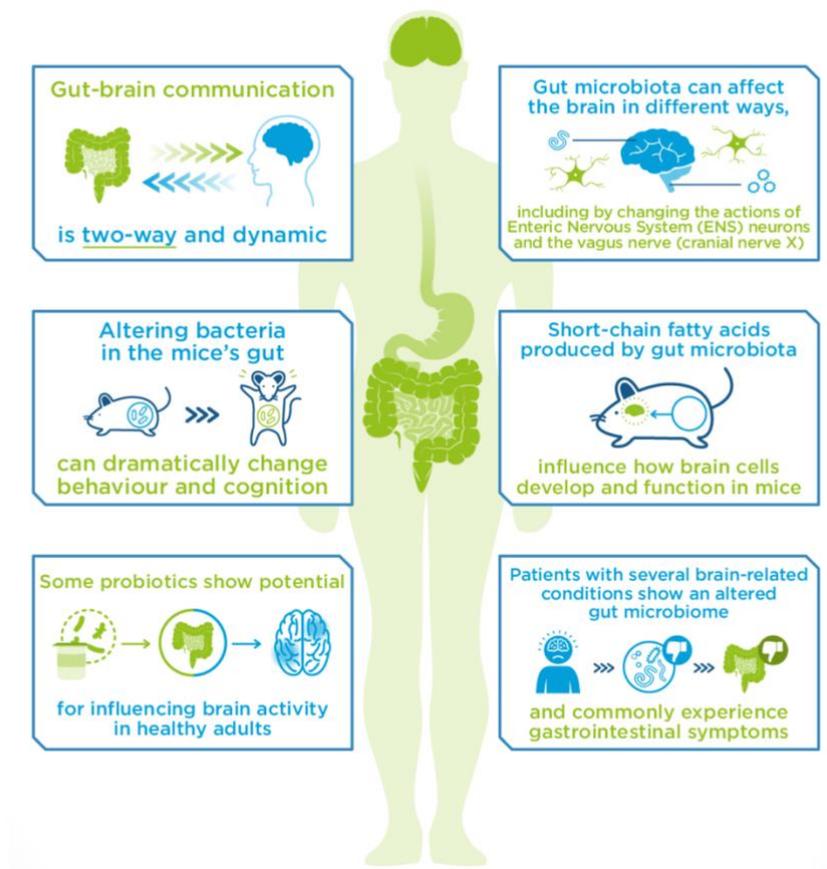


Figure 36 : l'axe cerveau intestin : une communication bidirectionnelle. (71)

### 1. LES VOIES DE COMMUNICATION

L'intestin et le cerveau communiquent bi-directionnellement par diverses voies directes et indirectes, y compris le nerf vague, les neuromodulateurs monoamines, le système immunitaire, le système endocrinien et les métabolites microbiens tels que les AGCC et les acides biliaires (figure 36). Au cours des dernières années, la percée majeure dans la compréhension des interactions entre le SNC et l'intestin a été la découverte du système nerveux entérique (SNE). Le SNE, également appelé "petit cerveau", joue un rôle crucial dans la régulation des fonctions physiologiques de l'intestin, notamment la sécrétion, la motilité et la libération de divers neuropeptides et hormones. Le cerveau communique avec l'intestin par de multiples voies parallèles, y compris le système nerveux autonome (SNA), l'axe HPA et d'autres connexions, appelées axe cerveau-intestin. (72)

#### a. Le système nerveux autonome

Le SNA est un réseau de relais neuronaux avec des neurones situés dans les systèmes nerveux central et périphérique. Il comprend les branches sympathique et parasympathique. Combiné à l'activité du SNE et à la modulation par le SNC, le SNA est responsable de l'homéostasie physiologique ainsi que de la réponse aux domaines endocrinien, moteur, autonome et comportemental. En combinaison avec l'axe HPA, le SNA comprend un réseau vaste et complexe de communication intégrée entre le cerveau et l'intestin. (73) Le SNA, en combinaison avec la signalisation neuronale et neuroendocrinienne, peut induire des changements modulés par le SNC dans l'intestin (effets descendants). Les fonctions gastro-intestinales clés vu précédemment sont toutes contrôlées par le SNA. Le SNA fournit à l'intestin la réponse neurologique la plus directe, entraînant des changements rapides dans la physiologie intestinale, par l'innervation de l'organe cible, comme avec la réponse à la douleur et au stress. Lorsque le SNA est actif, des interactions SNE-microbiote se produisent. Les systèmes sympathique et parasympathique peuvent influencer les circuits neurologiques du SNE entraînant des changements dans la motilité qui peuvent affecter le taux d'apport de pré et probiotiques à l'intestin grêle et au côlon, y compris les amidons résistants et les fibres alimentaires, et d'autres nutriments microbiens essentiels. Les métabolites neuromodulateurs dérivés du microbiote comprennent les précurseurs et les métabolites du tryptophane, la sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT), l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et les catécholamines. (73)

L'innervation sympathique de l'intestin implique des sous-classes de vasoconstricteurs postganglionnaires ainsi que des neurones supprimant la sécrétion et la motilité. Ainsi, la neurophysiologie altérée de l'innervation sympathique entraîne une altération du transit, de la motilité et de la sécrétion gastro-intestinale, principalement via une modification de la transmission cholinergique et des contractions du sphincter sur le muscle lisse. (73)

#### b. Le nerf vague

Ce nerf relie le cerveau à l'intestin grâce à ses fibres afférentes et efférentes. Selon leur emplacement et leur type, les afférences vagales sont parfaitement adaptées pour détecter l'étirement, la tension ou les molécules intestinales telles que les sous-produits bactériens, les hormones intestinales ou les neurotransmetteurs. La boucle réflexe anti-inflammatoire vagale

permet de moduler les niveaux circulants de cytokines pro-inflammatoires. Le stress inhibe l'activité du nerf vague, l'empêchant d'exercer son action anti-inflammatoire. Les réponses à la douleur dans les troubles fonctionnels intestinaux de l'axe intestin-cerveau tel que le SII sont associés à une activité parasymphatique altérée et donc une activité vagale qui s'effondre avec un état pro-inflammatoire. (73)

#### c. Le système nerveux entérique

Dans le contexte de la signalisation intestin-cerveau, le SNE communique avec le SNC via les neurones intestinaux vers les ganglions sympathiques avec des informations sensorielles qui suivent les voies afférentes spinale et vagale. Ces voies neurales intrinsèques et afférentes offrent des opportunités aux facteurs dérivés de la lumière intestinale et également aux métabolites microbiotiques, d'influencer non seulement la fonction intestinale mais aussi le SNC. (74) Le microbiote influence le SNE par l'activation des PRR, y compris les TLR. Le microbiote n'est pas le seul à pouvoir moduler le SNE, le stress peut également le moduler en induisant la libération d'acétylcholine. Le SNE répond également à des souches bactériennes spécifiques, ou à leurs composants tel que le butyrate, fournissant une preuve des mécanismes microbiens qui peuvent affecter la fonction du SNE. La barrière intestinale qui sépare la lumière intestinale de son système nerveux sous-jacent a été étudiée afin de montrer que les souches bactériennes et leurs métabolites influencent l'activité des nerfs entériques de façon différentes et par des mécanismes différents : *Bactéroïdes fragilis* par sa capsule polysaccharidique influence directement le SNE, *L. rhamnosus* utilise la voie des RCPG (via des effets spécifiques aux canaux ioniques). (71,75)

#### d. La signalisation entéro-endocrinienne

Les cellules entéro-endocrines (CEE) permettent d'établir des réponses métaboliques et comportementales dans le but de modifier le contenu luminal. Elles comprennent les cellules entéro-endocrines et les cellules entérochromaffines. (73)

Les cellules entéro-endocrines sécrètent des hormones anorexigènes impliquées dans la modulation de l'alimentation (GLP-A et peptide YY). Les récepteurs de ces hormones sont exprimés localement dans les neurones entériques de l'intestin et dans le SNC. La connexion entre les CEE et le SNE se fait grâce aux neuropodes, prolongement cytoplasmique basolatérale, permettant un contact synaptique (*figure 37*). (76) L'activation des CEE est

déclenchée presque exclusivement par des métabolites dérivés de bactéries comme les AGCC et les acides biliaires secondaires. (73)

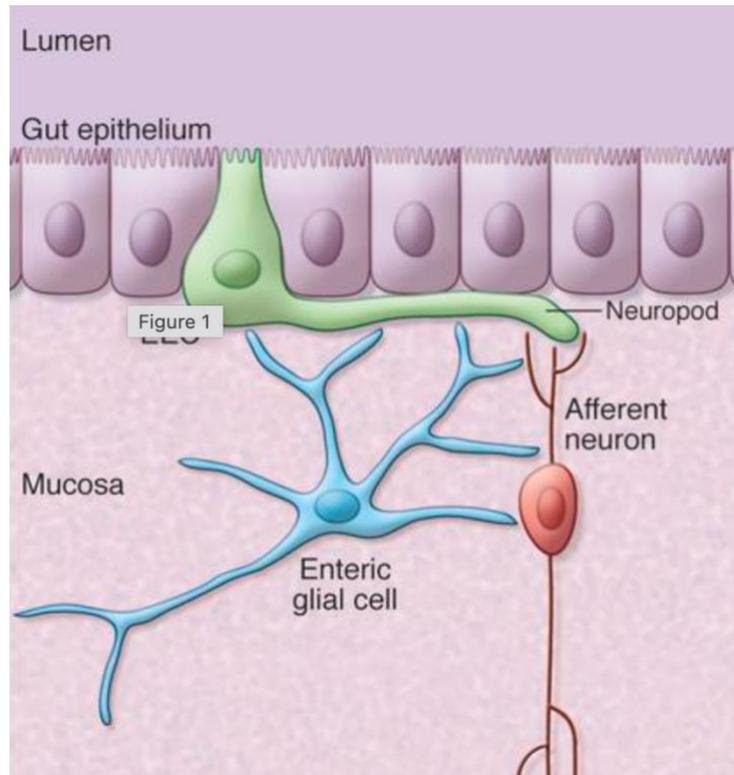


Figure 37 : représentation schématique du neuropode d'une cellule entéro-endocrine. (76)

Les cellules entérochromaffines (CE) produisent la majorité de la sérotonine (5-HT) dans le corps à partir du tryptophane alimentaire. La 5-HT active une famille diversifiée de récepteurs sur les fibres nerveuses afférentes dans le tractus gastro-intestinal et assure la médiation de nombreuses fonctions gastro-intestinales, notamment le péristaltisme intestinal, la sécrétion d'électrolytes, la perception de la douleur et les réponses inflammatoires. Contrairement aux CEE, les interactions entre le microbiote intestinal et les CE sont beaucoup moins comprises.(73)

#### e. Les neurotransmetteurs

De nombreuses molécules neuro-actives dérivées de l'hôte et des microbes sont également des molécules de signalisation importantes dans les interactions hôte-microbiote intestinale. (73)

	Lien avec le SN	Lien avec le microbiote
<b>CATECHOLAMINES</b> Adrénaline Noradrénaline	Réponse de combat ou fuite induite par le stress	Croissance bactérienne, induction de gènes de virulence bactérienne (comme <i>E. coli</i> ou <i>C. jejuni</i> ), effet chimiotactique sur les bactéries
<b>GABA</b>	Inhibition du SN	<i>Escherichia spp.</i> et <i>Lactobacillus spp.</i> peuvent synthétiser le GABA
<b>HISTAMINE</b>	Modulation de l'éveil, fonctions immunitaires	Les mastocytes et les cellules gastriques de type entérochromaffines présentent dans la muqueuse gastro-intestinale synthétise l'histamine. L'histamine d'origine microbienne interagit avec le SN grâce aux afférences vagales
<b>SEROTONINE TRYPTOPHANE</b>	Modulation du comportement de l'hôte	Impact sur la mobilité GI, produit à partir du tryptophane via l'enzyme tryptophane hydroxylase (TPH) par les CE. <i>Clostridium perfringens</i> module la production intestinale de 5-HT via la TPH1 elle-même modulée par les AGCC (73)

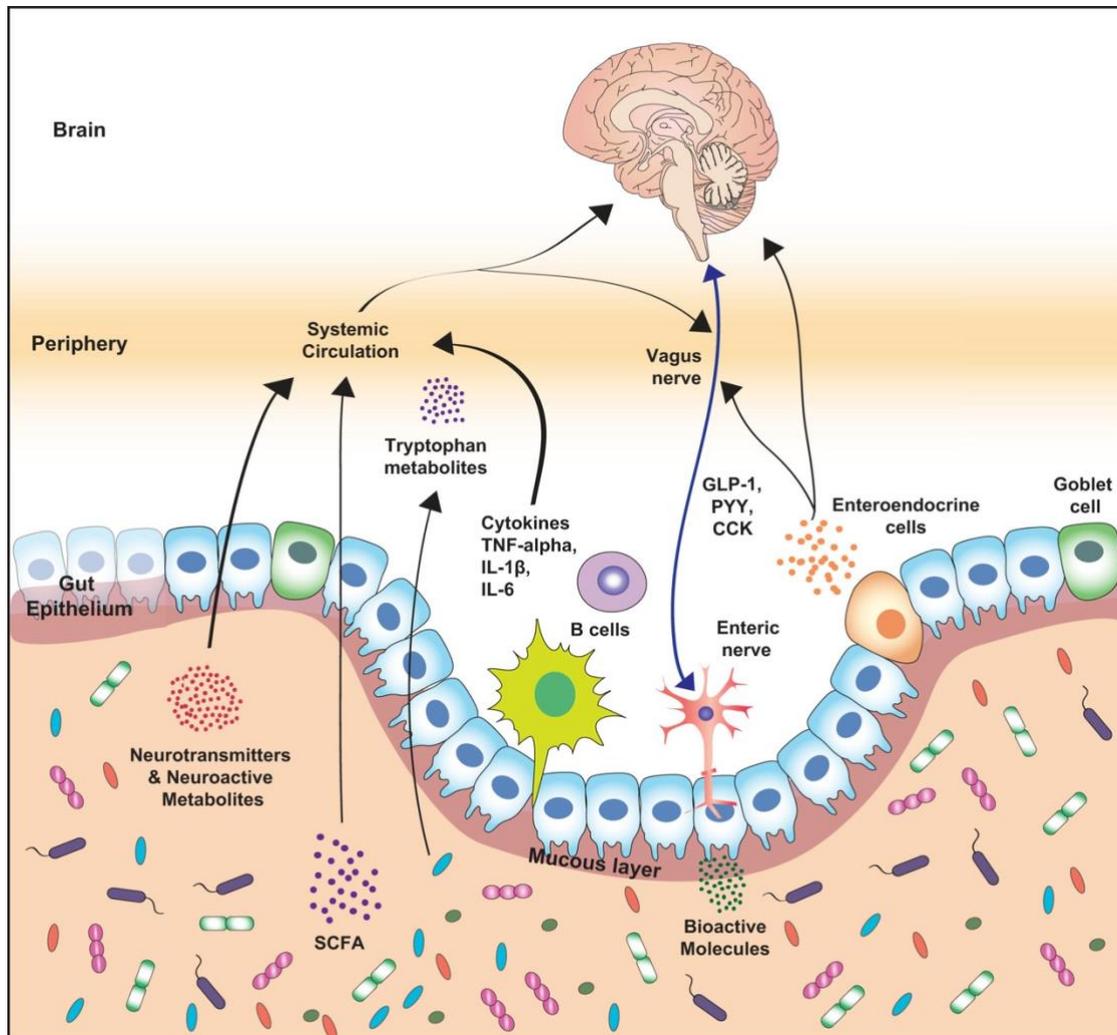
Une variété de bactéries, dont beaucoup se trouvent dans le tractus gastro-intestinal humain, sont reconnues pour produire des catécholamines dont la structure chimique est identique à celles produites par l'hôte.(73)

#### f. Les AGCC

Les AGCC peuvent activer les RCPG, dont les récepteurs d'acides gras libres 3 (FFAR3, également appelé GPR41) exprimés dans le côlon, les cellules immunitaires et le cœur. FFAR3 est également exprimé dans le système nerveux périphérique et la barrière hémato encéphalique (BHE). L'activation de FFAR3 sur le nerf vague innervant la veine porte entraîne une activité neuronale accrue. (73)

Ainsi la communication bidirectionnelle le long de l'axe intestin-cerveau est un aspect fondamental de la synergie entre le microbiote et l'hôte. Le microbiote et le cerveau communiquent entre eux via diverses voies, notamment le système immunitaire, le

métabolisme du tryptophane, le nerf vague et le SNE, impliquant des métabolites microbiens tels que les AGCC, les acides aminés et les peptidoglycane (*figure 38*).



*Figure 38 : les différentes voies de communication bidirectionnelles connues entre le microbiote intestinal et le cerveau, y compris le métabolisme hépatique et de la vésicule biliaire, les réponses immunomodulatrices, l'innervation neuronale. (73)*

## 2. CONSEQUENCE CLINIQUE DU STRESS SUR L'AXE CERVEAU-INTESTIN

Au cours des dernières années, l'influence des facteurs de stress psychosociaux et environnementaux sur la pathogénèse des maladies gastro-intestinales a fait l'objet d'une prise de conscience accrue.(77)

L'altération des interactions cerveau-intestin dû au stress entraîne le développement de nombreux troubles gastro-intestinaux dont les maladies inflammatoires de l'intestin, le syndrome du côlon irritable ou encore des ulcères gastro-duodéal. En effet, le stress peut affecter diverses fonctions physiologiques du tractus GI comme la motilité, les sécrétions, la perméabilité de la muqueuse, le flux sanguin muqueux ou encore la fonction barrière. (78)

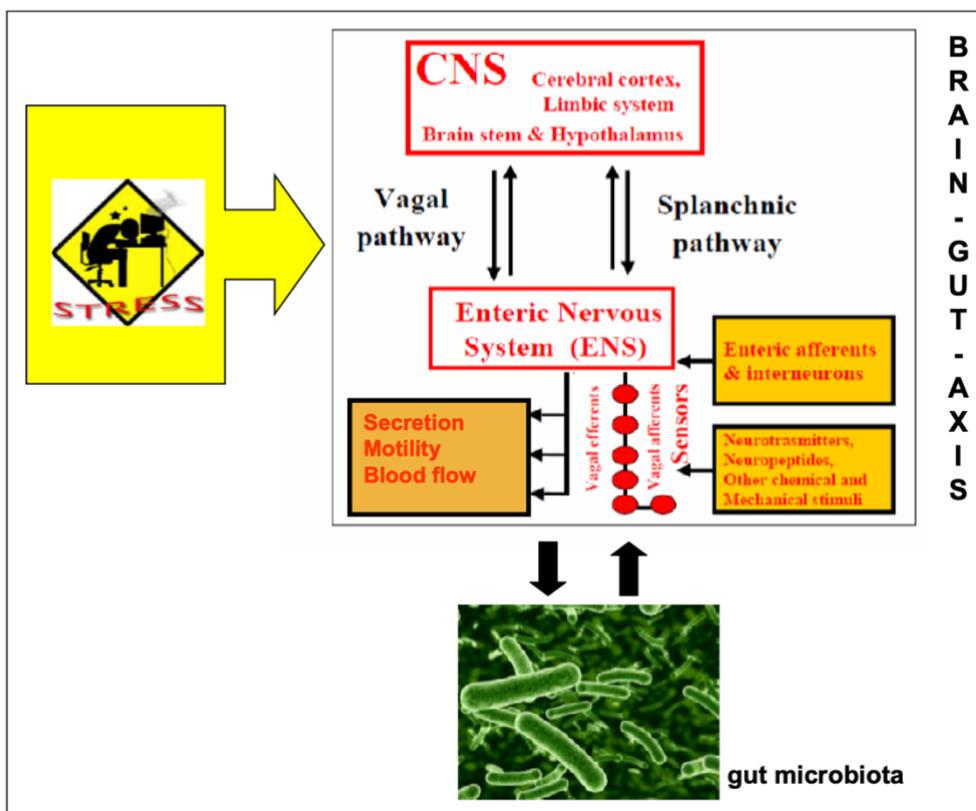


Figure 39 : impact du stress sur l'axe cerveau-intestin-microbiote.(72)

Comme vu précédemment, la libération de CRF dans l'hypothalamus est la première étape de l'activation de l'HPA impliqué dans la réponse au stress. L'hypophyse répond au CRF en libérant l'hormone ACTH pour stimuler la sécrétion par les glandes surrénales du cortisol, l'hormone du stress. Cela représente le principal système de réponse endocrinienne au stress.

Le CRF a des effets puissants sur l'intestin via la modulation de l'inflammation, l'augmentation de la perméabilité intestinale, la contribution à l'hypersensibilité viscérale (augmentation de la perception de la douleur) et la modulation de la motilité intestinale (*figure 39*).<sup>(78)</sup> Les patients atteints du syndrome du côlon irritable présentent des réponses exagérées d'ACTH et de cortisol à la perfusion de CRF ainsi qu'un microbiote altéré. <sup>(73)</sup>

#### a. *Helicobacter pylori* et le RGO

La conséquence du dérèglement de l'axe cerveau-intestin peut entraîner le développement de différentes maladies du tractus gastro-intestinal, notamment le reflux gastro-œsophagien, l'ulcère peptique, la maladie du côlon irritable, la maladie inflammatoire de l'intestin et les allergies alimentaires. Le reflux gastro-œsophagien (RGO) représente l'une des manifestations les plus importantes de l'exposition au stress du tractus gastro-intestinal. Le stress psychosocial chronique induit une augmentation de *Helicobacter pylori* dans la muqueuse gastrique, concomitante à une augmentation des taux sériques de corticostérone chez la souris. Il a été montré que le stress provoque l'aggravation des symptômes du RGO dû à l'inhibition du sphincter inférieur de l'œsophage et une augmentation de la sensibilité à l'acide (perception accrue du reflux d'acide). Le stress peut diminuer les défenses gastriques et duodénales contre les dommages induits par une attaque causée par l'acide et la pepsine. <sup>(72)</sup> L'exposition au stress peut donc contribuer aux RGO et les facteurs causals possibles comprennent : des altérations de la sécrétion d'acide gastrique, la réduction du flux sanguin muqueux, une réduction de la sécrétion de HCO<sub>3</sub> (bicarbonate ayant un effet tampon), une rétrodiffusion acide, des altérations de la motilité gastrique. <sup>(72)</sup>

#### b. Modifications des neuropeptides

Le stress peut profondément affecter l'axe cerveau intestin via la modulation d'un certain nombre de neuropeptides importants comme le peptide relié au gène calcitonine (PRGC) impliqués dans la protection de la muqueuse gastrique, les modifications de la sécrétion gastrique, la régénération de la muqueuse gastrique et les modifications du flux sanguin muqueux (*figure 40*).<sup>(72)</sup>

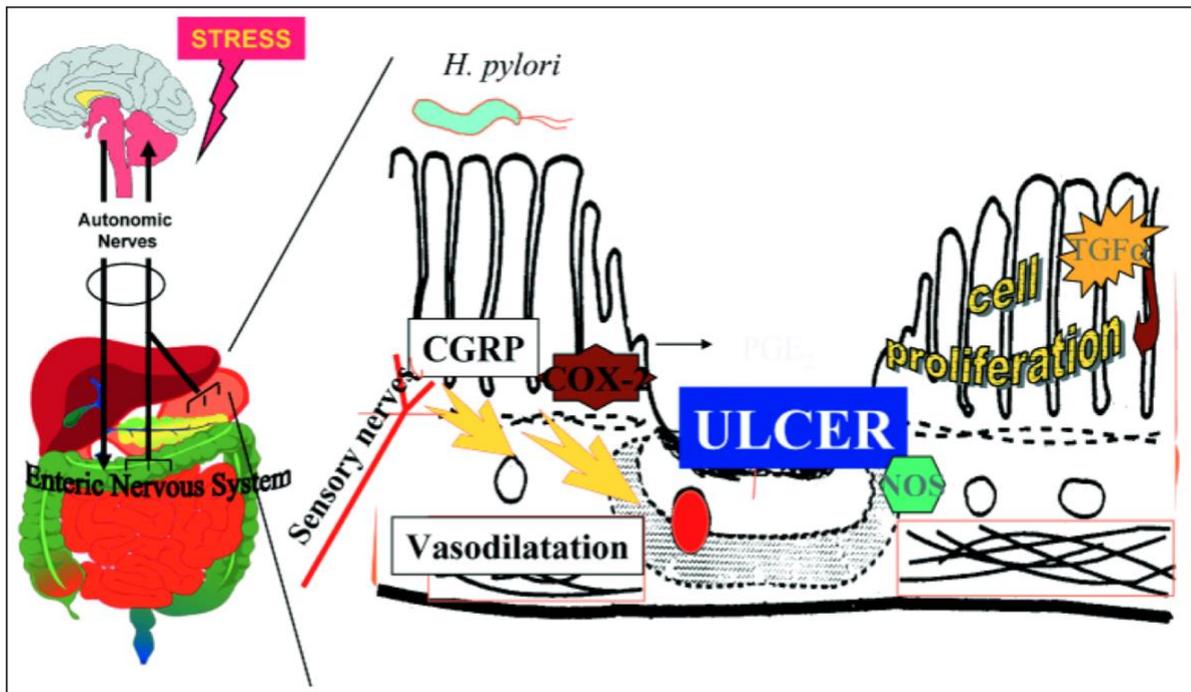


Figure 40 : Effet de la perturbation de l'axe cerveau-intestin sur la cicatrisation de l'ulcère. (72)

### 3. LA BARRIÈRE INTESTINALE COMME CIBLE DU STRESS

La barrière intestinale est une barrière physique mais également physiologique, enzymatique et immunologique, autant d'aspects sous contrôle neuro-hormonal et potentiellement sous l'influence du stress. Des études menées sur des souris ont révélé qu'une période de stress réduisait l'absorption d'eau (augmentation de la sécrétion dans le jéjunum) et augmente la sécrétion de Na<sup>+</sup> et Cl<sup>-</sup> en parallèle à la libération luminaire des médiateurs mastocytaires tryptase et histamine. L'atropine ayant inhibés ces effets liés au stress permet de confirmer la médiation du SNS prouvant l'implication de voie de signalisation entre le système nerveux central et les mastocytes de la muqueuse intestinale pendant le stress. Différents stress aigus infligés à des souris (immobilisation dans l'eau ou dans le froid) ont permis de montrer l'induction de changement dans la barrière intestinale. (79)

#### a. La perméabilité intestinale

Suite à un stress aigu, les souris ont développé une perméabilité accrue de leur barrière intestinale montrée par le passage de macromolécules (des peroxydases mesurées en

évaluant leur activité enzymatique au microscope électronique). Ce défaut de la barrière intestinale n'a pas été observé chez souris ayant reçu une forte dose d'antagoniste aux récepteurs des glucocorticoïdes.(79)

#### b. La sécrétion de mucus

Des évaluations histologiques chez des souris ont montré qu'un stress d'immobilisation a provoqué une augmentation significative de la libération de mucine chez des souris normales mais pas chez des souris déficientes en mastocytes, ce qui suggère que les mastocytes régulent la libération de mucine colique en réponse au stress. Cette libération rapide de mucine pendant un stress aigu augmenterait les propriétés de barrière et fournirait un degré de protection contre l'invasion d'un épithélium poreux. Cependant, sur le long terme, l'épuisement des cellules de gobelet de l'épithélium intestinal peut être délétère due à la capacité réduite de faire face à une nouvelle menace. (79)

#### c. Les mécanismes impliqués dans le dysfonctionnement de la barrière intestinale

##### *L'acétylcholine*

Les résultats précédents montrent l'importance des mécanismes cholinergiques qui induisent la sécrétion d'ions Na<sup>+</sup> et Cl<sup>-</sup> suite à un stress, augmentent la perméabilité paracellulaire (entre les cellules) et l'absorption transcellulaire (à travers les cellules) de certaines molécules tels que des antigènes protéiques, les antigènes alimentaires, les toxines ou encore des produits microbiens (l'étude ayant utilisé une protéine modèle, la peroxydase de raifort HRP) (80) via les récepteurs muscariniques situés dans le tractus gastro-intestinal. Cette sécrétion dans le jéjunum étant inhibé par l'administration d'atropine suggère un mécanisme nerveux parasympathique cholinergique. (79)

##### *Les mastocytes*

Les études sur la muqueuse intestinale ont révélé une activation des mastocytes muqueux en combinaison avec divers signes de perturbations de la barrière intestinale. Lors d'un stress la libération luminale des médiateurs mastocytaires, tryptase et histamine, est parallèle à l'augmentation de la sécrétion d'eau alors que l'inhibition des mastocytes par des stabilisateurs pharmacologiques (ici Iodoxamide et doxatrazole) n'entraîne aucune perturbation de la barrière intestinale. Ces résultats fournissent des preuves directes que le

dysfonctionnement de la barrière intestinale après un stress dépend des mastocytes et soulignent davantage l'importance des mastocytes dans la régulation de la physiologie intestinale ainsi que la capacité du SNC à moduler l'activité des mastocytes intestinaux (figure 41).(79)

#### La CRH

L'injection périphérique de CRH imite les changements induits par le stress dans la fonction colique concernant la libération de mucine, la sécrétion et la perméabilité des ions. Ces effets sont associés à l'activation des mastocytes. Certaines cellules inflammatoires présentes dans la muqueuse produisent de la CRH et pourraient être impliquées dans les voies conduisant au dysfonctionnement de la barrière muqueuse (figure 41). (79)

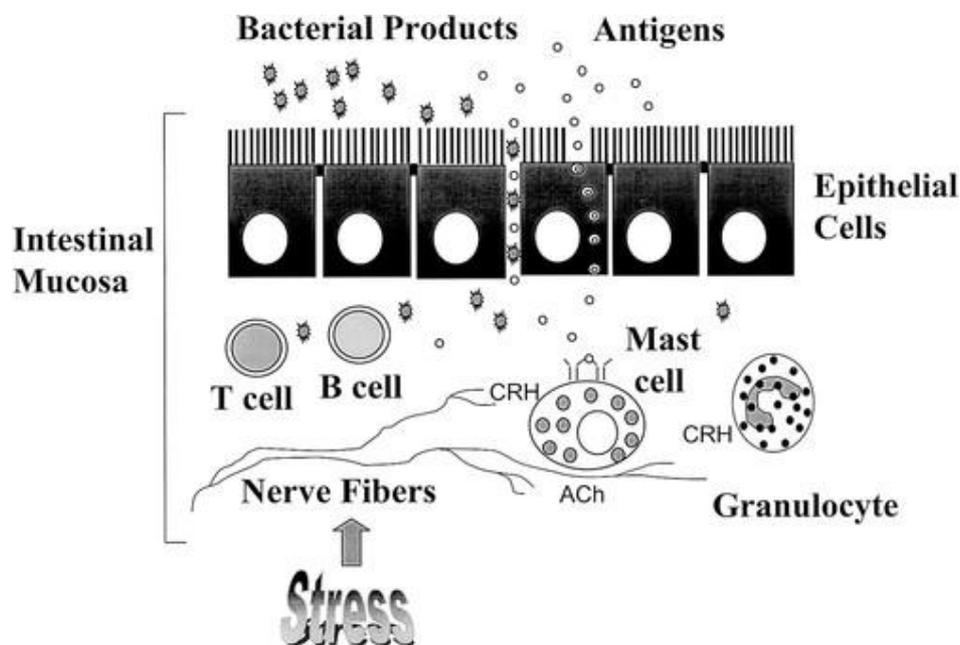


Figure 41 : l'activation des nerfs muqueux libèrent la CRH et activent les mastocytes.(79)

Des études suggèrent que la neurotensine (NT), peptide exprimé à la fois dans le cerveau et dans le tube digestif, est un candidat pour transmettre les effets induits par la CRH. Les effets de la NT sur le tractus gastro intestinal sont : la stimulation des sécrétions de l'intestin, l'inhibition de la motilité intestinale et gastrique et la stimulation de l'activité motrice colique. L'étude d'un antagoniste de la neurotensine, le SR 48692, a permis de montrer l'effet de la NT sur le stress en inhibant les réponses du côlon au stress d'immobilisation chez les rats. (81)

#### 4. LE SII COMME MANIFESTATION DU STRESS

L'une des maladies les plus importantes du tractus gastro-intestinal liées à l'exposition au stress de l'intestin est le SII qui représente un trouble gastro-intestinal courant mais hétérogène avec une prévalence mondiale comprise entre 10 et 20 %. Le SII se caractérise par des périodes de poussées et des périodes de rémission. Les symptômes les plus courants sont la diarrhée, la constipation, les douleurs abdominales et les ballonnements.(72)

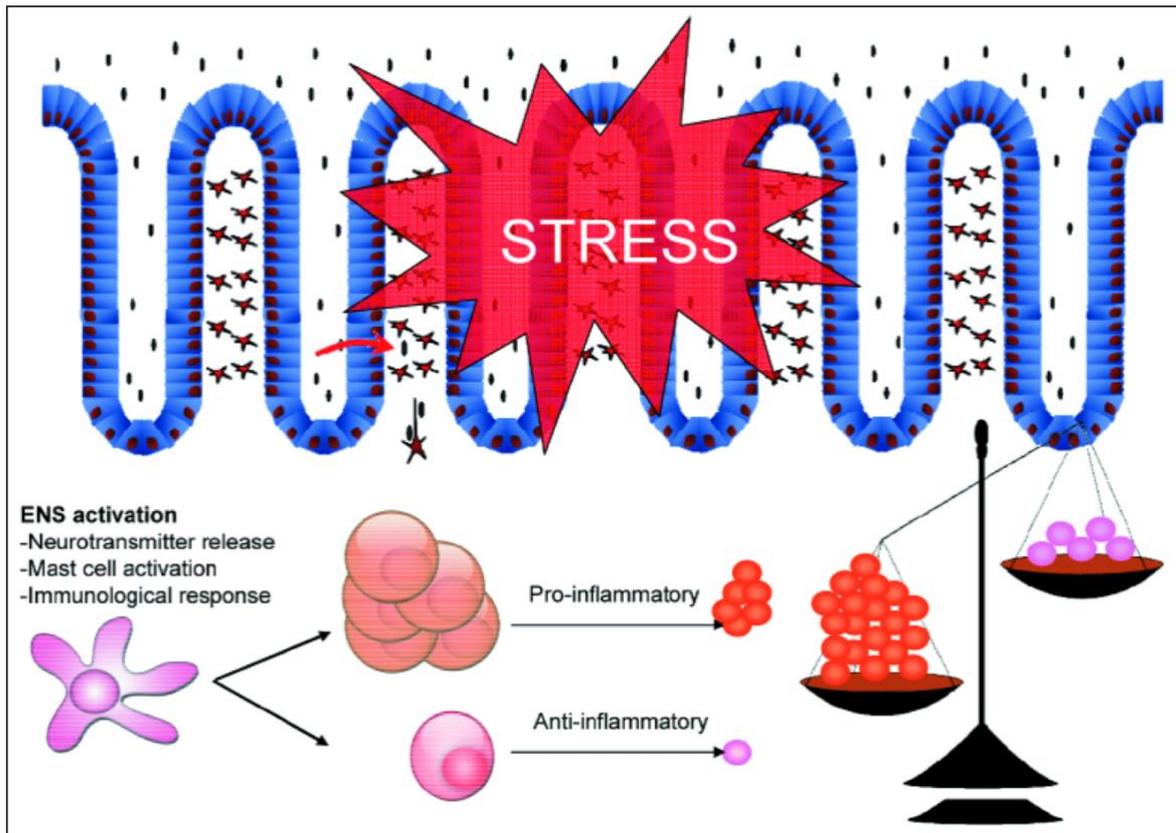


Figure 42 : l'exposition au stress conduit à l'exacerbation de la maladie inflammatoire de l'intestin. (72)

Le mécanisme exact responsable de ce phénomène n'est pas encore entièrement élucidé, mais le stress entraîne une évolution vers une expression accrue des cytokines pro-inflammatoires dans la muqueuse intestinale (figure 42). (72)

Les principaux facteurs déclencheurs comprennent les facteurs psychosociaux et l'exposition de l'intestin aux infections ou la surutilisation d'antibiotiques entraînant des altérations de la flore intestinale. Il existe des preuves solides du rôle putatif du microbiote intestinal dans la perturbation de l'axe cerveau-intestin dans le SII. La définition du SII est basée sur les critères de Rome IV qui caractérisent le SII si : douleurs ou gênes abdominales chroniques au moins un jour par semaine au cours des 3 derniers mois, associées à  $\geq 2$  des éléments suivants :

- la défécation ;
- changement de la fréquence des selles ;
- changement de la forme des selles (apparence) ;

La pathogenèse du SII est multifactorielle et chez les patients atteints une dérégulation profonde de l'axe cerveau-intestin a lieu. Le SII est classé en différents sous-types en fonction des symptômes prédominants : SII-D (diarrhées), SII-C (constipations), SII-M (mixte) et SII-I (inclassable). (71,82)

Les axes inflammatoire, immunitaire et HPA interagissent les uns avec les autres dans la maladie du SII. Les réponses périphériques aux facteurs de stress environnementaux ou à l'inflammation intestinale sont intégrées dans le système nerveux central, déclenchant l'axe HPA. L'axe HPA coordonne la libération de glucocorticoïdes par les glandes surrénales et entraîne un dysfonctionnement gastro-intestinal. L'activation des cellules immunitaires intestinales peut perturber la fonction de barrière épithéliale, modifiant ainsi la perméabilité de la muqueuse et pouvant conduire à une inflammation intestinale (*figure 43*). (83)

En résumé, le SII est un complexe multifactoriel de changements de signalisation immunologiques, du microbiote et de l'axe intestin-cerveau.

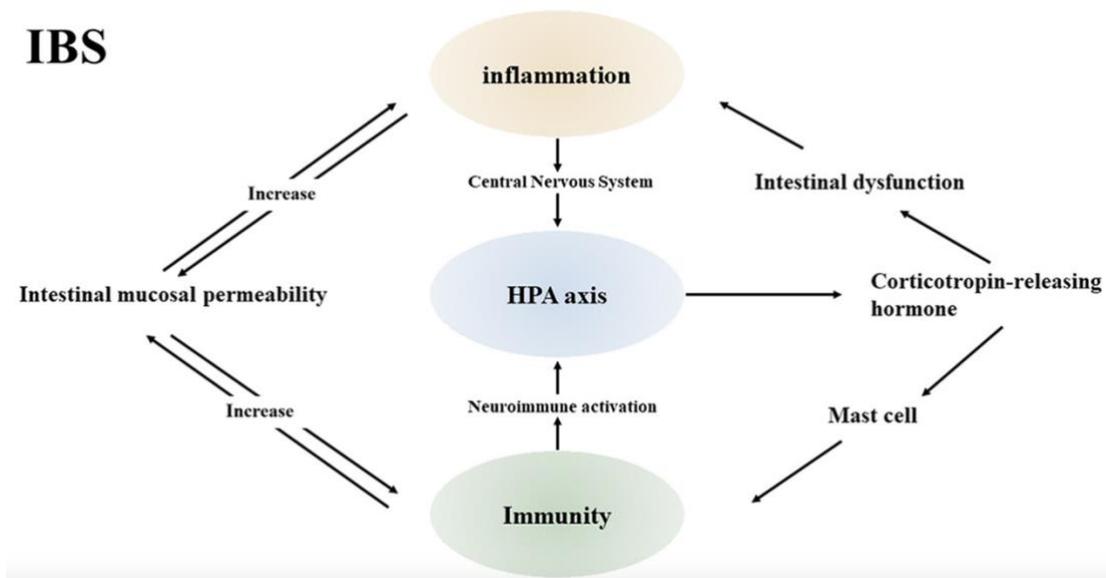


Figure 43 : Inflammation, immunité et axe HPA dans le SCI. (83)

## 5. AUTRES FACTEURS INFLUENÇANT L'AXE CERVEAU-INTESTIN

### a. L'environnement

Hautement cancérigènes, les métaux lourds sont de puissants toxiques pour un organisme. L'exposition aux métaux peut modifier la composition du microbiote intestinal chez les animaux et les humains mais également perturber le système immunitaire, endommager les structures d'acide nucléique et provoquer un stress oxydatif. La présence de métaux lourds entraîne des perturbations de la composition du microbiote intestinal avec des augmentations des niveaux de Lactobacillaceae et d'Erysipelotrichaceae et une diminution des niveaux de Lachnospiraceae. De faibles niveaux de Lachnospiraceae ont été associés à la dépression humaine faisant allusion à une voie microbiote-intestin-cerveau pour l'impact sur la santé mentale de l'exposition à divers polluants environnementaux. (73)

### b. Les médicaments

A ce jour, les antibiotiques sont reconnus comme la classe de médicaments affectant le plus notre microbiote intestinal. Cependant de nouvelles catégories de médicaments altérant le microbiote apparaissent comme les laxatifs, les statines ou encore les inhibiteurs de la pompe à proton. La diversité microbienne est également affectée par la polymédication : une corrélation inverse entre le nombre de médicaments utilisés et la diversité du microbiote existe. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ont une activité antimicrobienne contre les bactéries gram-positives telles que *Staphylococcus* et *Enterococcus*. Une autre classe d'antidépresseurs, les antidépresseurs tricycliques (ATC), empêche la croissance d'agents pathogènes intestinaux tels que *E. coli* et *Yersinia enterocolitica*. (73)

### c. L'âge

Tout au long de la vie des variations du microbiote sont observées. Il a été émis l'hypothèse que ces périodes de transformation du microbiote peuvent être assimilées à des périodes sensibles, au cours desquelles le microbiote est non seulement sensible aux influences extérieures mais également très influencé par la santé globale de l'hôte. Une période sensible est définie comme une fenêtre temporelle de développement pendant laquelle le cerveau est plus sensible/vulnérable aux apports environnementaux. Il est donc fortement envisagé que

les périodes sensibles du microbiote concordent avec des périodes sensibles du système immunitaire ou encore de l'axe HPA. (73)

L'alimentation et l'activité physique, deux facteurs qui diminuent généralement plus tard dans la vie, peuvent affecter considérablement le bien-être, les performances cognitives et le microbiote à tout stade de la vie, et plus particulièrement chez les individus âgés (figure 44). (84)

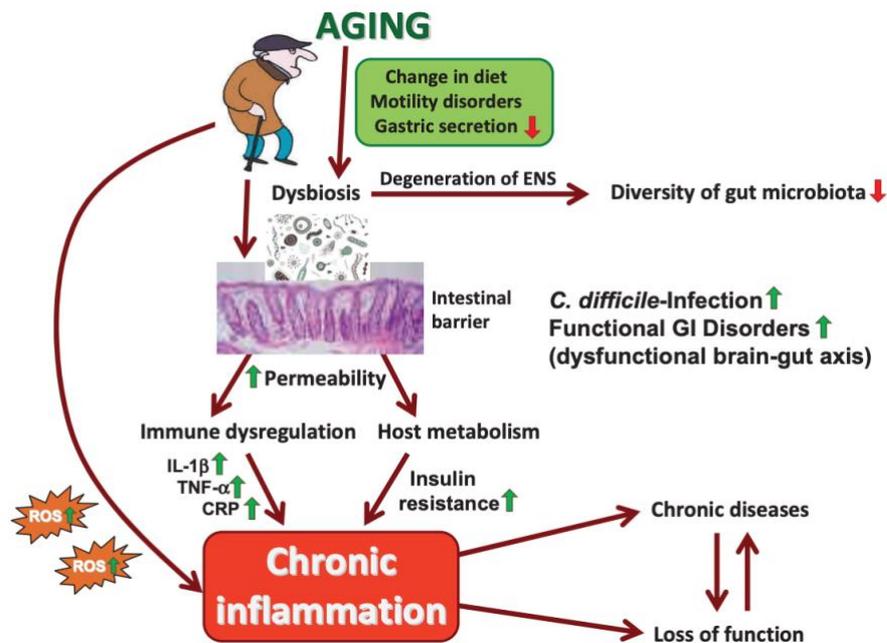


Figure 44 : Impact du vieillissement sur le microbiote intestinal. (84)

### Perte de l'homéostasie avec l'âge

Le vieillissement entraîne une altération de nombreuses fonctions homéostatiques qui induisent des changements génétiques et cellulaires notamment un stress oxydatif accru, un dysfonctionnement mitochondrial, une diminution des facteurs de croissance, un déséquilibre des neurotransmetteurs ou encore une activité altérée de l'axe du stress. Des modifications de la physiologie intestinale sont également rencontrées, notamment l'hypochlorhydrie, des troubles de la motilité gastrique et des modifications dégénératives du SNE, entraînant des effets dramatiques sur la composition et la fonction du microbiome intestinal (figure 44).(74)

### *Diversité taxonomique réduite avec l'âge*

Des taxons microbiens spécifiques sont également associés à une fragilité réduite chez les populations âgées, notamment *Bactéroïdes*, *Clostridium* et *Faecalibacterium prausnitzii*, l'une des nombreuses bactéries productrices de butyrate aux propriétés anti-inflammatoires. En revanche, la famille bactérienne Porphyromonadaceae a été associée à un déclin des troubles cognitifs et affectifs.(73) Cela correspond aux résultats d'une étude préclinique montrant que les souris âgées ont une abondance relative plus élevée de Porphyromonadaceae et que les niveaux de cette famille sont en corrélation avec un comportement anxieux accru. (85)

### *Inflammation augmentée avec l'âge*

Des compositions modifiées du microbiote intestinal chez les personnes âgées tendent vers un état pro-inflammatoire accru et un déclin de l'immunité adaptative (*figure 44*) (73). La microglie, actrice clé du système immunitaire du cerveau, évolue avec l'âge vers un état réactif et déséquilibré favorisant un dysfonctionnement cognitif, notamment une altération de la plasticité cérébrale et une neurodégénérescence. Des études récentes ont montré que l'administration de métabolites clés tels que les AGCC restaure la fonction microgliale. (69)

#### d. Le rythme circadien

### *Effet du rythme circadien sur le microbiote intestinal*

Communément appelé « horloge interne », le rythme circadien désigne le rythme biologique de l'organisme et suit un cycle de 24h. Il s'appuie sur les indices environnementaux : la lumière, les repas, l'exercice, l'infection ou encore l'environnement. C'est au niveau de l'hypothalamus, dans le noyau suprachiasmatique (NSC) que se trouve l'horloge circadienne. La plupart des tissus du corps humain expriment les mêmes gènes et protéines du rythme circadien que le NSC et possèdent des horloges biologiques autonomes liées à la régulation diurne des fonctions physiologiques. Un grand nombre de genres et d'espèces de bactéries intestinales, ainsi que la communauté microbienne dans son ensemble, présentent un comportement oscillatoire en réponse à la fois à l'heure de la journée et l'heure du repas. Une étude sur des souris ayant subies une altération de leur gène circadien a entraîné une éradication complète des oscillations diurnes chez les *Bactéroïdes* et les *Firmicutes*. Il en résulte un microbiote intestinal moins diversifié. Ces dérégulations et déficiences des gènes

de l'horloge biologique (*CLOCK*, *BMAL1*, *PER1/2*) provoquent des perturbations négatives du microbiote intestinal (figure 45).(86)

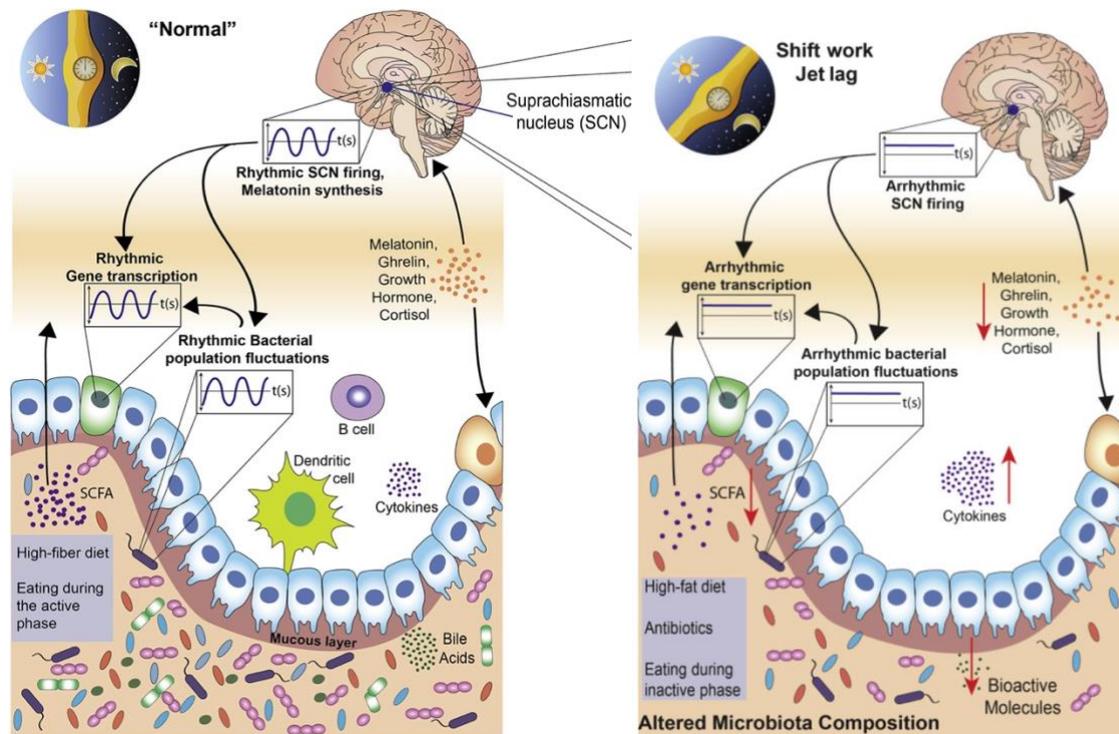


Figure 45 : représentation des rythmes circadiens normaux et altérés et du microbiote intestinal. (86)

Environ 5 à 10 % des gènes exprimés dans le tissu périphérique sont régulés par des oscillations circadiennes. Des études récentes identifient également le microbiote comme modulé par, et modulateur des horloges centrales et périphériques. Un grand nombre de genres et d'espèces bactériennes intestinales présentent un comportement oscillatoire qui peut être affecté lorsque le rythme circadien est dérégulé (restriction alimentaire, phase lumière/obscur affectée). (86)

#### *Effet du microbiote intestinal sur le rythme circadien*

Un traitement par des antibiotiques, ampicilline et vancomycine, a entraîné une altération de l'horloge biologique des souris pour lesquelles l'ARNm des différents gènes circadiens a été modifié (diminution de leur transcription). Cependant des rapports contradictoires d'autres études sur le traitement par antibiotique suggère que la transcription étaient indépendantes de ces derniers. Des disparités méthodologiques entre les études sont ainsi à prendre en

compte (différents antibiotiques utilisés, sur différentes durées, conservation des échantillons). (86)

Les différents AGCC dérivés du microbiote intestinal ont eux aussi révélé un effet sur les rythmes circadiens. L'alimentation et le microbiote s'influencent mutuellement : le microbiote est nécessaire à la rythmicité des polyamines, et l'absence de polyamines dans l'alimentation conduit à un schéma rythmique d'expression circadienne des gènes qui rappelle un microbiote appauvri (86). Des souris ont été nourries avec un régime pauvre en polyamines pendant 4 semaines suivies de l'analyse de leurs métabolites dans le tissu hépatique qui a montré une suppression des oscillations circadiennes homéostatiques des acides aminés et des polyamines sériques. Les gènes oscillant chez les souris nourries avec un régime pauvre en polyamines ont montré la plus grande concordance avec ceux mesurés chez les souris traitées aux antibiotiques. L'élimination des polyamines de l'alimentation entraîne un profil d'expression qui ressemble à celui observé chez les souris traitées aux antibiotiques. Ces résultats suggèrent que l'alimentation et le microbiote intestinal sont des contributeurs centraux au maintien des rythmes circadien de certaines molécules et acides aminés.(86,87)

#### *Nœuds d'interaction*

L'axe microbiote-intestin-cerveau et le rythme circadien interagissent entre eux via plusieurs nœuds d'interaction, notamment le système endocrinien, et semblent fonctionner en synergie. Le NSC contrôle de nombreuses glandes endocrines qui permettent à l'axe microbiote-intestin-cerveau et aux rythmes circadiens d'interagir entre eux grâce à la sécrétion d'hormones et aux mécanismes de rétroaction. Innervé par le NSC, le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus sécrète le CRH qui stimule la libération d'ACTH par l'hypophyse antérieure. Le CRH et l'ACTH sont des hormones clés de l'axe HPA qui oscillent sous le contrôle de l'horloge circadienne, elle-même affectée par des modifications du microbiote intestinal. Les glucocorticoïdes sécrétés par les glandes surrénales agissent par rétroaction négative sur l'axe HPA lors du stress et permettent le lien entre les rythmes circadiens, le système endocrinien et le microbiote intestinal. Connus pour leurs propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires, de nombreux effets secondaires sont provoqués par les glucocorticoïdes notamment une perturbation de la rythmicité circadienne à la fois dans le NSC et la périphérie. (86)

Ainsi, une privation de sommeil engendrée par le stress, un changement de régime alimentaire modifiant le microbiote et entraînant une dysbiose, ou encore une infection peuvent entraîner une modification des rythmes circadiens et inversement. (86)

### III. COMPORTEMENTS ET AXE MICROBIOTE INTESTIN CERVEAU

L'axe microbiote-intestin-cerveau module et est modulé par de nombreux facteurs, notamment le comportement social et cognitif ou encore l'apport alimentaire.

#### 1. LA SOCIABILITE

L'influence du microbiote sur le comportement social à travers le règne animal a pu être montré suite à une comparaison de la sociabilité de souris conventionnelles et de souris « germ-free » ou GF (sans microbiote). Ces dernières ont présenté une incapacité à faire la distinction entre un nouveau congénère et un congénère familier ce qui représente un déficit cognitif dans l'identification de la nouveauté sociale. Ces résultats de déficits sociaux en l'absence de microbiote ont été corroborés par des études d'administration d'antibiotiques chez les rongeurs. Cette administration, entraînant une réduction de la diversité microbienne intestinale, est associée à des déficits du comportement social. La protéine de reconnaissance du peptidoglycane 2 a également été étudiée : son inactivation chez les souris a entraîné une augmentation de leur niveau d'interaction social avec leur congénère, ce qui suggère que les composants bactériens, tel que le peptidoglycane, sont capables de passer de l'intestin au cerveau et influence les circuits du comportement social. (73)

Le microbiote pouvant influencer le comportement social, l'alimentation ainsi que l'administration d'antibiotiques ou encore de probiotiques modulant le microbiote peuvent également affecter la sociabilité. Pour exemple des expérimentations avec un régime riche en acides gras polyinsaturés (AGPI) ont entraîné des effets pro-sociaux via la modulation des niveaux membranaires d'acides gras dans le cerveau, il a également été montré qu'il affecte positivement la composition du microbiote. (73)

## 2. LA COGNITION

Un Trail Making Test (test sur papier nécessitant de relier des points entre eux) a été réalisé afin d'étudier la composition du microbiote intestinal des sujets obèses et non obèses. Les résultats étaient liés à des scores de vitesse, d'attention et de flexibilité cognitive couplé à des altérations de l'activité neuronale dans le thalamus, l'hypothalamus et l'amygdale, suggérant que l'obésité affecte la composition du microbiote et par conséquent, les performances cognitives. (73)

Les probiotiques ont également été utilisés chez l'homme, montrant leurs effets bénéfiques sur les performances cognitives chez les individus en bonne et mauvaise santé. Le traitement par les souches de *Lactobacillus* chez des sujets âgés en bonne santé a induit une amélioration des performances aux tests cognitifs par rapport à un groupe placebo. (88) Chez des femmes en bonne santé, la consommation d'un produit laitier fermenté additionné d'un probiotique a modulé l'activité de régions cérébrales impliquées dans les performances cognitives lors d'un test d'attention émotionnelle. (73)

## 3. L'APPORT ALIMENTAIRE

Ce que nous mangeons et le moment où nous le mangeons est probablement affecté par la composition et fonction de notre microbiote, où un ensemble d'hormones orexigènes (ghréline, NPY) et anorexigènes (GLP-1, PYY, CCK et CRF) jouent un rôle crucial. Cependant, une étude intéressante sur la drosophile souligne le rôle clé du microbiote dans l'alimentation. Lorsque les mouches GF ont reçu de *Acetobacter pomorum* et *Lactobacillus spp.*, cela a modifié leur préférence alimentaire. Divers mécanismes par lesquels le microbiote peut affecter le comportement alimentaire ont été suggérés. Les microbes intestinaux peuvent produire des séquences protéiques de 5 acides aminés qui partagent un arrangement identique à divers peptides régulateurs de l'appétit chez l'hôte et qui pourraient déclencher la production d'immunoglobulines. Ces immunoglobulines peuvent inhiber la dégradation de ces hormones, ce qui a été rapporté pour l'hormone orexigène : la ghréline. En tant que telles, les séquences peptidiques dérivées des microbes intestinaux constituent une voie par laquelle le microbiote intestinal peut influencer les comportements alimentaires de l'hôte.

Il existe des études approfondies documentant une relation étroite entre les habitudes alimentaires et les facteurs de risque de maladies neurodégénératives. Par exemple, la

consommation élevée de graisses saturées exacerbe la neurodégénérescence dans la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson en augmentant le stress oxydatif et la peroxydation lipidique. D'autres études ont montré qu'une consommation accrue de graisses saturées induit une réponse inflammatoire par laquelle des cellules immunitaires périphériques sont recrutées dans le système nerveux central, ce qui peut expliquer l'exacerbation des symptômes des maladies mentionnées précédemment. (89)

La manipulation alimentaire a été recherchée comme thérapie pour modifier les symptômes de ces maladies. Un thème sous-jacent à une telle intervention basée sur l'alimentation est que les nutriments et les substrats métaboliques peuvent exercer des effets bénéfiques sur la neuroinflammation et la fonction neuronale, ainsi qu'améliorer l'homéostasie métabolique dysfonctionnelle couramment rapportée dans ces maladies. (89)

## IV. TRAITEMENTS

### 1. PREBIOTIQUES

Les prébiotiques sont des ingrédients fermentés de manière sélective qui permettent des changements spécifiques à la fois dans la composition et/ou dans l'activité de la microflore gastro-intestinale, conférant des avantages pour le bien-être et la santé de l'hôte. Ce sont des oligosaccharides non digestibles, tels que les FOS, les GOS, le lactulose et l'inuline, et ils ont le potentiel de stimuler la croissance de bactéries intestinales sélectives et bénéfiques. En raison de leur composition, ils ne peuvent pas être adsorbés jusqu'à ce qu'ils atteignent le côlon, où ils peuvent être fermentés par une microflore spécifique en AGCC et en lactate. Ces prébiotiques augmentent le niveau de Bifidobacterium dans le tractus intestinal, bénéficiant à l'axe microbien-intestin-cerveau. Dans les études animales et humaines, il a été rapporté que les prébiotiques améliorent les profils inflammatoires et atténuent la détresse psychologique. Les études cliniques sur les effets des prébiotiques sur le comportement sont très limitées. Dans une étude récente, des volontaires sains ont consommé du Bimuno®-galactooligosaccharides (B-GOS), du FOS ou un placebo pendant trois semaines. La réponse du cortisol a été mesurée au réveil pour évaluer les niveaux de stress et des tests neuropsychologiques ont été effectués pour évaluer la vigilance attentionnelle et les

processus émotionnels. Les sujets qui ont ingéré du B-GOS avaient des niveaux de cortisol au réveil significativement plus faibles et une plus grande vigilance attentionnelle. (90)

À la lumière des effets bénéfiques des pré- et des probiotiques, une nouvelle stratégie combinant les deux approches est maintenant en hausse et définie comme « synbiotique ». (64)

## 2. PROBIOTIQUES

Les probiotiques contiennent des organismes vivants, dont des quantités suffisantes atteignent l'intestin à l'état actif, exerçant ainsi des effets positifs sur la santé. Ils comprennent principalement des bactéries productrices d'acide lactique et des levures qui atteignent l'intestin, sans causer de dommages à l'hôte. Leurs mécanismes d'action ne sont toujours pas clairs mais il semblerait qu'ils modulent la perméabilité membranaire et le système immunitaire de la muqueuse, éloignant les agents pathogènes de la surface de la muqueuse intestinale. *Le lactobacillus* et les bifidobactéries produisent des substances nocives pour les bactéries Gram-positives et Gram-négatives, et ils sont en concurrence avec les agents pathogènes tels que les *Bactéroïdes*, *Clostridium*, *Staphylococcus* et *Enterobacter* pour l'adhésion cellulaire. (91)

Des preuves récentes ont clairement montré qu'une souche spécifique, le *B. longum*, est capable de réduire l'inflammation de l'intestin en produisant une grande quantité d'acétate à partir de la fermentation des fibres alimentaires. L'acétate interagit avec le système immunitaire entérique pour favoriser la synthèse des lymphocytes T régulateurs. D'autres mécanismes pourraient impliquer la production de molécules bactériennes tel que le polysaccharide A de *Bactéroïdes fragilis* qui est nécessaire pour supprimer la production d'interleukine-17 pro-inflammatoire par les cellules immunitaires intestinales. (64)

Des études précliniques ont montré que la souche *L. farciminis* a empêché l'hyper activation de l'axe HPA en réponse à un stress aigu, probablement en raison de la prévention d'une perméabilité intestinale excessive. Un probiotique à deux souches, *L. helveticus* et *B. longum*, a considérablement amélioré les mesures de la réactivité de l'axe HPA. Il a été administré à la fois à des rats et à des humains et a eu un effet de type anxiolytique chez les rats et a réduit

les taux de cortisol urinaire 24h après l'administration chez les humains, suggérant une normalisation de la réponse de l'axe HPA aux facteurs de stress. (73) Selon deux études menées par Messaoudi *et al.*, cette dernière formulation de probiotiques a amélioré à la fois l'anxiété et la dépression. (90) *Faecalibacterium prausnitzii* est une souche également prometteuse et a récemment montré un phénotype de type anxiolytique et antidépresseur chez le rat, probablement via l'augmentation des niveaux d'AGCC caecal et d'IL-10 plasmatique tout en réduisant les niveaux de corticostérone et d'IL-6. (92)

À ce jour, des études ont montré que les effets des probiotiques varient considérablement selon la ou les souches de probiotiques administrées. Les souris obèses d'origine alimentaire traitées avec *L. curvatus* et *L. plantarum* ont montré une perte de poids marquée et une régulation négative des gènes induisant l'inflammation (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  et MCP) dans les tissus adipeux et hépatiques. (90)

Les études futures devraient se concentrer sur la transposition de ces études animales aux études humaines en étudiant davantage les troubles humains du comportement social tels que la schizophrénie et le trouble d'anxiété sociale. Bien que toutes les interventions utilisant des probiotiques soient prometteuses dans les études précliniques, elles ne se sont pas traduites avec succès dans des études chez l'humain. Il existe suffisamment de preuves pour justifier une enquête plus approfondie sur les probiotiques potentiels en tant que stratégie thérapeutique pour atténuer les effets néfastes du stress. (73)

### 3. LA FMT OU GREFFE DE MICROBIOTE FECAL

L'année 1958 a marqué la première utilisation documentée de la FMT pour le traitement de la colite pseudomembraneuse chez l'homme. Depuis, la procédure FMT est devenue plus connue pour son taux de réussite remarquable dans le traitement de l'infection réfractaire à *Clostridium difficile*, et est peut-être appelée à devenir une des thérapies de demain. Des études ont montré que divers phénotypes comportementaux peuvent être transférés par la FMT, y compris un comportement anxieux et des aspects de la symptomatologie dépressive, suggérant que le microbiote intestinal est un élément clé de la régulation de l'anxiété et de la dépression. (73) Bien que cette technique ait un potentiel immense les mêmes questions continuent de se poser : qui sera le donneur ? n'y a-t-il pas un risque de recevoir autre chose

que des bactéries ? combien de fois la greffe doit-elle être réitérée ? par le même donneur ?  
(1)

Il fut un temps où l'autisme était attribué à de seuls facteurs psychologiques. Or comme toutes les maladies, ses origines sont plurifactorielles et on sait aujourd'hui que les personnes touchées par cette maladie souffrent d'une dysbiose d'autant plus importante que leurs troubles du comportement sont sévères : les populations bactériennes possèdent moins de bactéries de la famille des *Prevotella*. En 2017, une transplantation fécale avec des selles de personnes non autistes a été effectuée sur 18 enfants souffrant de troubles autistiques. Dix semaines après la greffe, 16 d'entre eux ont vu leurs manifestations intestinales atténuées de plus de 50% et au niveau comportemental, le score CARS qui évalue les symptômes de l'autisme avait diminué de 22%. (1)

## CONCLUSION

L'étude du lien entre le microbiote et le stress a révélé une connexion profonde entre l'équilibre intestinal et la réponse physiologique au stress. Le stress est une condition omniprésente qui touche tout le monde. Selon une définition donnée par Selye (93), le stress est défini comme une menace aiguë pour l'homéostasie d'un organisme. Il entraîne des réponses adaptatives qui servent à défendre la stabilité du système interne et assurer la survie de l'organisme. Le tractus gastro-intestinal et le système immunitaire sont particulièrement sensibles aux différents facteurs de stress. Au cours des dernières années, l'influence des facteurs de stress psychosociaux et environnementaux sur la pathogenèse des maladies gastro-intestinales a reçu un intérêt croissant. Le stress peut affecter différents facteurs physiologiques et fonctions du tractus gastro-intestinal, y compris la sécrétion gastrique, la motilité intestinale, la perméabilité de la muqueuse, la fonction barrière et la sensibilité viscérale. Une interaction importante entre le stress et le microbiote intestinal a été montrée, notamment les bactéries peuvent réagir directement aux signaux de l'hôte liés au stress. Des travaux ont montré que les catécholamines, adrénaline et noradrénaline libérées rapidement par le SNS suite à un stress aigu, peuvent altérer la croissance, la motilité et la virulence des agents pathogènes et bactéries commensales. Cette communication bidirectionnelle a fait l'objet d'importantes recherches durant la dernière décennie. Il y a un

effort croissant pour disséquer les mécanismes de cette communication à tous les niveaux de cet axe cerveau-intestin. Il est désormais largement admis que le microbiote intestinal est d'une importance cruciale pour le développement approprié et le maintien de la fonction cérébrale. L'effet régulateur du microbiote intestinal sur la fonction cognitive est fortement lié à ses métabolites, tels que les neurotransmetteurs et divers AGCC. Par exemple, le 5-HT a été impliqué dans la régulation des émotions, la cognition sociale et l'interaction sociale. De plus, l'acétate, le propionate et le butyrate pourraient restaurer les déficits morphologiques de la microglie chez les souris sans germes, ce qui a un effet neuroprotecteur potentiel pour les dommages physiologiques et comportementaux induits par le stress chronique chez la souris.

Compte tenu du rôle de l'alimentation dans la modulation du microbiote, nous pouvons nous questionner sur un axe alimentation-microbiote-intestin-cerveau comme médiateur de la santé et de la maladie tout au long de la vie.

Une grande partie des travaux antérieurs concernant la communication intestin-cerveau se sont concentrés sur la fonction digestive et la satiété mais des recherches récentes ont mis l'accent sur les effets cognitifs et psychologiques. Grâce à ces recherches, nous comprenons maintenant certaines des conséquences physiopathologiques d'un réseau intestin-cerveau réciproquement altéré, notamment des troubles inflammatoires intestinaux exacerbés, des réponses au stress aigu et chronique, ainsi que des états comportementaux altérés.

Les études menées pour identifier et examiner l'axe microbiote-intestin-cerveau ont utilisé des interventions différentes, mais complémentaires, sur le microbiote, y compris les rongeurs GF, la déplétion induite par les antibiotiques, la supplémentation en prébiotiques/probiotiques, des infections gastro-intestinales et la transplantation de microbiote fécal.

En conséquence, l'axe intestin-cerveau présente une cible attrayante pour le développement de nouvelles thérapies pour une liste sans cesse croissante de troubles liés à la santé mentale et à la fonction cognitive, l'obésité et troubles gastro-intestinaux tels que les maladies inflammatoires de l'intestin et le SII.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Pr Gabriel Perlemuter. De l'intestin au cerveau.
2. Le Figaro Santé [Internet]. 2016 [cité 19 mars 2024]. Stress : généralités : informations et actualités. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/stress/stress-generalites/quest-ce-que-stress>
3. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev.* juill 2007;87(3):873-904.
4. Goldstein DS, Kopin IJ. Evolution of concepts of stress. *Stress Amst Neth.* juin 2007;10(2):109-20.
5. Schwabe L, Joëls M, Roozendaal B, Wolf OT, Oitzl MS. Stress effects on memory: An update and integration. *Neurosci Biobehav Rev.* 1 août 2012;36(7):1740-9.
6. Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, Garcia-Cairasco N, de Lima Umeoka EH. A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. *Front Behav Neurosci.* 3 juill 2018;12:127.
7. Steptoe A, Wardle J, Marmot M. Positive affect and health-related neuroendocrine, cardiovascular, and inflammatory processes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 3 mai 2005;102(18):6508-12.
8. Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006;8(4):383-95.
9. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev.* févr 2000;21(1):55-89.
10. Goldstein DS, McEwen B. Allostasis, homeostats, and the nature of stress. *Stress Amst Neth.* févr 2002;5(1):55-8.
11. McEwen BS, Stellar E. Stress and the Individual: Mechanisms Leading to Disease. *Arch Intern Med.* 27 sept 1993;153(18):2093-101.
12. Guidi J, Lucente M, Sonino N, Fava GA. Allostatic Load and Its Impact on Health: A Systematic Review. *Psychother Psychosom.* 28 déc 2020;90(1):11-27.
13. McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol.* 7 avr 2008;583(2-3):174-85.
14. À propos de l'anxiété [Internet]. 2018 [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: <https://pmhealthnp.com/anxiety/>
15. Kim JJ, Song EY, Kim JJ, Song EY, Kosten TA. Stress effects in the hippocampus: Synaptic plasticity and memory. *Stress.* 1 janv 2006;9(1):1-11.
16. Brandeis R, Brandys Y, Yehuda S. The Use of the Morris Water Maze in the Study of Memory and Learning. *Int J Neurosci.* 1 janv 1989;48(1-2):29-69.
17. Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flügge G, Fuchs E. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 17 mars 1998;95(6):3168-71.
18. Yaribeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J.* 21 juill 2017;16:1057-72.
19. Rolls ET. The hippocampus, ventromedial prefrontal cortex, and episodic and semantic memory. *Prog Neurobiol.* 1 oct 2022;217:102334.
20. Lupien SJ, Lepage M. Stress, memory, and the hippocampus: can't live with it, can't live without it. *Behav Brain Res.* 14 déc 2001;127(1-2):137-58.
21. Woolley CS, Gould E, McEwen BS. Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res.* 29 oct 1990;531(1-2):225-31.

22. Sapolsky R, Uno H, Rebert C, Finch C. Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci.* 1 sept 1990;10(9):2897-902.
23. Nasihatkon ZS, Khosravi M, Bourbour Z, Sahraei H, Ranjbaran M, Hassantash SM, et al. Inhibitory Effect of NMDA Receptors in the Ventral Tegmental Area on Hormonal and Eating Behavior Responses to Stress in Rats. *Behav Neurol.* 2014;2014:294149.
24. Collins SM. IV. Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanisms and clinical relevance. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* mars 2001;280(3):G315-8.
25. Collins SM, McHugh K, Jacobson K, Khan I, Riddell R, Murase K, et al. Previous inflammation alters the response of the rat colon to stress. *Gastroenterology.* déc 1996;111(6):1509-15.
26. Qiu BS, Vallance BA, Blennerhassett PA, Collins SM. The role of CD4+ lymphocytes in the susceptibility of mice to stress-induced reactivation of experimental colitis. *Nat Med.* oct 1999;5(10):1178-82.
27. Cadoni C. Fischer 344 and Lewis Rat Strains as a Model of Genetic Vulnerability to Drug Addiction. *Front Neurosci.* 9 févr 2016;10:13.
28. Bhatia V, Tandon RK. Stress and the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(3):332-9.
29. Reiche EMV, Nunes SOV, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol.* oct 2004;5(10):617-25.
30. Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease. *J Endocrinol.* 1 juin 2001;169(3):429-35.
31. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends Endocrinol Metab.* 1 nov 1999;10(9):359-68.
32. Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann N Y Acad Sci.* juin 2004;1024:138-46.
33. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress System – Organization, Physiology and Immunoregulation. *Neuroimmunomodulation.* 22 août 2007;13(5-6):257-67.
34. Nessaibia I, Fouache A, Lobaccaro JMA, Tahraoui A, Trousson A, Souidi M. Stress as an immunomodulator: liver X receptors maybe the answer. *Inflammopharmacology.* févr 2019;27(1):15-25.
35. Sredni-Kenigsbuch D. Stress, Immunology, and Cytokines. In: Yehuda S, Mostofsky DI, éditeurs. *Iron Deficiency and Overload: From Basic Biology to Clinical Medicine* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2010 [cité 26 mars 2024]. p. 207-20. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-1-59745-462-9\\_12](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-462-9_12)
36. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 1 juin 2017;474(11):1823-36.
37. Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers.* 28 sept 2017;5(4):e1373208.
38. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The Microbiome in Inflammatory Bowel Diseases: Current Status and the Future Ahead. *Gastroenterology.* mai 2014;146(6):1489-99.
39. Cibik R, Marcille F, Corthier G, Dore J. La flore intestinale : mise en place, description et influence du mode d'alimentation. *Arch Pédiatrie.* 1 juin 2004;11(6):573-5.
40. Bruno Donatini. Le point sur notre microbiote et notre éco-système intestinal.
41. Moubareck CA. Human Milk Microbiota and Oligosaccharides: A Glimpse into Benefits, Diversity, and Correlations. *Nutrients.* 29 mars 2021;13(4):1123.
42. Shahi SK, Zarei K, Guseva NV, Mangalam AK. Microbiota Analysis Using Two-step PCR and Next-generation 16S rRNA Gene Sequencing. *J Vis Exp JoVE.* 15 oct 2019;(152):10.3791/59980.
43. Mythes et idées fausses sur le microbiome humain | Microbiologie naturelle [Internet]. [cité 12 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41564-023-01426-7>

44. Research AVLC. Les bactéries du tube digestif [Internet]. v.l.c. research - OPHYS. 2018 [cité 29 mars 2024]. Disponible sur: <https://blogglophys.wordpress.com/2018/09/14/les-bacteries-du-tube-digestif/>
45. Macpherson AJ, McCoy KD. Stratification and compartmentalisation of immunoglobulin responses to commensal intestinal microbes. *Semin Immunol.* 30 nov 2013;25(5):358-63.
46. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scaldaferri F, Pulcini G, et al. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients.* 7 oct 2019;11(10):2393.
47. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BMR, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut.* 1 janv 2013;62(1):159-76.
48. Zhang Q, Cheng L, Wang J, Hao M, Che H. Antibiotic-Induced Gut Microbiota Dysbiosis Damages the Intestinal Barrier, Increasing Food Allergy in Adult Mice. *Nutrients.* 23 sept 2021;13(10):3315.
49. de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2008;111:1-66.
50. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poulet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 17 août 2010;107(33):14691-6.
51. Walrath T, Dyamenahalli KU, Hulsebus HJ, McCullough RL, Idrovo JP, Boe DM, et al. Age-Related Changes in Intestinal Immunity and the Microbiome. *J Leukoc Biol.* juin 2021;109(6):1045-61.
52. Okumura R, Takeda K. Roles of intestinal epithelial cells in the maintenance of gut homeostasis. *Exp Mol Med.* mai 2017;49(5):e338.
53. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr.* 2018;57(1):1.
54. Abraham C, Medzhitov R. Interactions Between the Host Innate Immune System and Microbes in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* mai 2011;140(6):1729-37.
55. Mabbott NA, Donaldson DS, Ohno H, Williams IR, Mahajan A. Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. *Mucosal Immunol.* juill 2013;6(4):666-77.
56. Feng T, Elson CO. Adaptive Immunity in the Host-Microbiota Dialogue. *Mucosal Immunol.* janv 2011;4(1):15-21.
57. Campos-Rodríguez R, Godínez-Victoria M, Abarca-Rojano E, Pacheco-Yépez J, Reyna-Garfias H, Barbosa-Cabrera RE, et al. Stress modulates intestinal secretory immunoglobulin A. *Front Integr Neurosci.* 2 déc 2013;7:86.
58. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol.* 27 mai 2016;16(6):341-52.
59. Niarquin A. Le microbiote intestinal: fonctions physiologiques, interactions avec les probiotiques et nouvelles avancées thérapeutiques.
60. Schmiel DH, Miller VL. Bacterial phospholipases and pathogenesis. *Microbes Infect.* 1 nov 1999;1(13):1103-12.
61. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* oct 2017;14(10):573-84.
62. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther.* avr 2010;8(4):435-54.
63. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res.* 1 févr 2006;47(2):241-59.
64. Burcelin R, Serino M, Chabo C, Blasco-Baque V, Amar J. Gut microbiota and

- diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol.* 2011;48(4):257-73.
65. Ly NP, Litonjua A, Gold DR, Celedón JC. Gut Microbiota, Probiotics, and Vitamin D: Interrelated Exposures Influencing Allergy, Asthma, and Obesity? *J Allergy Clin Immunol.* mai 2011;127(5):1087-94.
  66. Blaut M, Clavel T. Diversité métabolique du microbiote intestinal : implications pour la santé et la maladie 1 , 2. *J Nutr.* 1 mars 2007;137(3):751S-755S.
  67. Collins SM, Denou E, Verdu EF, Bercik P. The putative role of the intestinal microbiota in the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis.* 1 déc 2009;41(12):850-3.
  68. Li JM, Yu R, Zhang LP, Wen SY, Wang SJ, Zhang XY, et al. Dietary fructose-induced gut dysbiosis promotes mouse hippocampal neuroinflammation: a benefit of short-chain fatty acids. *Microbiome.* 29 juin 2019;7:98.
  69. Erny D, de Angelis ALH, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci.* juill 2015;18(7):965-77.
  70. Sun Y, Zhang M, Chen CC, Gilliland M, Sun X, El-Zaatari M, et al. Stress-Induced Corticotropin-Releasing Hormone-Mediated NLRP6 Inflammasome Inhibition and Transmissible Enteritis in Mice. *Gastroenterology.* juin 2013;144(7):1478-1487.e8.
  71. Team GE. Gut Microbiota for Health. 2016 [cité 18 avr 2024]. Gut-brain axis. Disponible sur: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/gut-brain-axis/>
  72. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. STRESS AND THE GUT: PATHOPHYSIOLOGY, CLINICAL CONSEQUENCES, DIAGNOSTIC APPROACH AND TREATMENT OPTIONS.
  73. L'axe microbiote-intestin-cerveau [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/physrev.00018.2018>
  74. L'axe microbiote-intestin-cerveau [Internet]. [cité 29 avr 2024]. Disponible sur: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/physrev.00018.2018>
  75. Kunze WA, Mao YK, Wang B, Huizinga JD, Ma X, Forsythe P, et al. *Lactobacillus reuteri* enhances excitability of colonic AH neurons by inhibiting calcium-dependent potassium channel opening. *J Cell Mol Med.* 2009;13(8b):2261-70.
  76. Bohórquez DV, Liddle RA. The gut connectome: making sense of what you eat [Internet]. American Society for Clinical Investigation; 2015 [cité 22 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.jci.org/articles/view/81121/figure/1>
  77. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc.* déc 2011;62(6):591-9.
  78. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc.* déc 2011;62(6):591-9.
  79. II. Stress et fonction barrière intestinale [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/ajpgi.2001.280.1.G7>
  80. Kiliaan AJ, Saunders PR, Bijlsma PB, Berin MC, Taminiau JA, Groot JA, et al. Stress stimulates transepithelial macromolecular uptake in rat jejunum. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* nov 1998;275(5):G1037-44.
  81. Castagliuolo I, Leeman SE, Bartolak-Suki E, Nikulasson S, Qiu B, Carraway RE, et al. A neurotensin antagonist, SR 48692, inhibits colonic responses to immobilization stress in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 29 oct 1996;93(22):12611-5.
  82. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil.* avr 2017;23(2):151-63.
  83. Yuan Y, Wang X, Huang S, Wang H, Shen G. Low-level inflammation, immunity, and brain-gut axis in IBS: unraveling the complex relationships. *Gut Microbes.* 18 déc

2023;15(2):2263209.

84. Konturek PC, Haziri D, Brzozowski T, Hess T, Heyman S, Kwiecien S, et al. Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc.* août 2015;66(4):483-91.
85. Scott KA, Ida M, Peterson VL, Prenderville JA, Moloney GM, Izumo T, et al. Revisiting Metchnikoff: Age-related alterations in microbiota-gut-brain axis in the mouse. *Brain Behav Immun.* 1 oct 2017;65:20-32.
86. When Rhythms Meet the Blues: Circadian Interactions with the Microbiota-Gut-Brain Axis: Cell Metabolism [Internet]. [cité 25 avr 2024]. Disponible sur: [https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131\(20\)30067-X?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS155041312030067X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(20)30067-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS155041312030067X%3Fshowall%3Dtrue)
87. Thaiss CA, Levy M, Korem T, Dohnalová L, Shapiro H, Jaitin DA, et al. Microbiota Diurnal Rhythmicity Programs Host Transcriptome Oscillations. *Cell.* 1 déc 2016;167(6):1495-1510.e12.
88. Chung YC, Jin HM, Cui Y, Kim DS, Jung JM, Park JI, et al. Le lait fermenté de *Lactobacillus helveticus* IDCC3801 améliore le fonctionnement cognitif lors des tests de fatigue cognitive chez les personnes âgées en bonne santé. *J Funct Foods.* 1 sept 2014;10:465-74.
89. Carolina Guberta, , Geraldine Konga, , Thibault Renoira, , Anthony J. Hannan. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. 2020;
90. Kim YK, Shin C. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatric Disorders: Patho-physiological Mechanisms and Novel Treatments. *Curr Neuropharmacol.* juin 2018;16(5):559-73.
91. Scaldaferrri F, Gerardi V, Lopetuso LR, Del Zompo F, Mangiola F, Boškoski I, et al. Gut Microbial Flora, Prebiotics, and Probiotics in IBD: Their Current Usage and Utility. *BioMed Res Int.* 7 août 2013;2013:e435268.
92. Petschow B, Doré J, Hibberd P, Dinan T, Reid G, Blaser M, et al. Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation. *Ann N Y Acad Sci.* déc 2013;1306(1):1-17.
93. Jackson M. Evaluating the Role of Hans Selye in the Modern History of Stress. In: *Stress, Shock, and Adaptation in the Twentieth Century* [Internet]. University of Rochester Press; 2014 [cité 30 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349158/>

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ 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 respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*