

demain, mais peut-être après-demain –, on réalisera un prélèvement de selles, puis une analyse des bactéries et de leur métabolome, afin d'obtenir un «profil de fonctionnalité» du microbiote d'un individu et de déterminer le meilleur traitement à base de bactéries ou d'aliments prébiotiques.

Anne-Judith Waligora : À l'avenir, il faudra aussi davantage s'intéresser à la nutrition de la femme enceinte. En effet, diverses études ont montré qu'une alimentation très grasse et très sucrée chez des souris gestantes engendre des troubles de la sociabilisation chez leurs souriceaux et même chez la descendance de ces derniers, en mettant en jeu le microbiote maternel; les auteurs de ces études ont corrigé ces troubles en donnant des *Lactobacillus* aux souriceaux juste nés, ou les ont prévenus en rectifiant l'alimentation de leur mère. Des études sont encore nécessaires, mais, dans l'avenir, des recommandations alimentaires pourraient donc s'ajouter à celles existant déjà pour lutter contre les infections par la listeria ou la toxoplasmose.

Marie-José Butel : De même si la mère doit prendre des antibiotiques pendant sa grossesse, surtout au dernier trimestre. Elle doit se traiter, évidemment, mais peut-être faut-il en parallèle corriger les perturbations du microbiote que cela engendre chez son nouveau-né en lui proposant des pré- ou probiotiques. Une étude récente a par exemple montré que la prise d'antibiotiques au dernier trimestre de la grossesse provoque une augmentation modérée du risque de maladie de Crohn pédiatrique.

D'où l'importance des 1000 jours dans le développement d'un enfant: ce ne sont pas les 1000 jours depuis la naissance de l'enfant jusqu'à ses 3 ans, mais bien les 1000 jours qui séparent sa conception de ses 2 ans. C'est une période critique, et la grossesse est déjà une phase importante où commence à se construire la santé de l'enfant.

Finalement, le microbiote n'est pas vraiment stable tout au long de la vie...

Marie-José Butel : Il varie, c'est vrai, notamment suite aux prises d'antibiotiques. Mais il est aussi «résilient», c'est-à-dire que sa composition en groupes bactériens reste apparemment semblable toute la vie après l'âge de 3 à 5 ans, avec cependant des modifications au cours de la vieillesse.

Anne-Judith Waligora : De ce point de vue, une accumulation de variations de composition microbienne provoque parfois une perte de «résilience». Si vous êtes en bonne santé et que vous devez prendre des antibiotiques pendant huit jours pour une angine alors que cela ne vous est pas arrivé depuis longtemps, ou si vous changez de régime alimentaire temporairement, votre microbiote aura le temps de se reconstituer. En revanche, pour certains sujets dont le microbiote est perturbé de façon récurrente, au bout d'un moment, la résilience se perd. D'où l'intérêt potentiel des pré- et probiotiques. De plus en plus de chercheurs travaillent sur des probiotiques de nouvelle génération, découverts dans le microbiote de sujets sains et souvent en proportion réduite dans celui de personnes malades. Un certain nombre de produits biothérapeutiques vivants sont en cours de développement et font l'objet de nombreuses recherches actuellement.

Quel peut être le bénéfice des transplantations fécales, qui consistent pour un individu malade à ingérer des gélules contenant des matières fécales d'un individu sain, afin de rééquilibrer sa flore intestinale ?

Marie-José Butel : Elles sont déjà pratiquées pour certaines pathologies où le microbiote est fortement perturbé. Par exemple, dans le cas des infections intestinales à *Clostridioides difficile*, une bactérie pathogène, quand les antibiotiques ne suffisent pas. Et de nombreuses études sont en cours pour déterminer les bienfaits de la transplantation fécale dans d'autres pathologies, comme l'obésité ou les maladies chroniques inflammatoires du tube digestif. Dans moins de dix ans, on obtiendra de nombreuses réponses par rapport à ces tentatives, avec, espérons-le, des résultats positifs sur les symptômes de plusieurs maladies, y compris mentales. Pour ce dernier volet, un nouveau terme est apparu: les «psychobiotiques». Autrement dit, des probiotiques (des bactéries) qui agissent sur des difficultés d'ordre psychologique. En premier lieu sur l'axe du stress et les voies de communication intestin-cerveau, pour améliorer les troubles de l'humeur comme le stress, l'anxiété et la dépression... ■

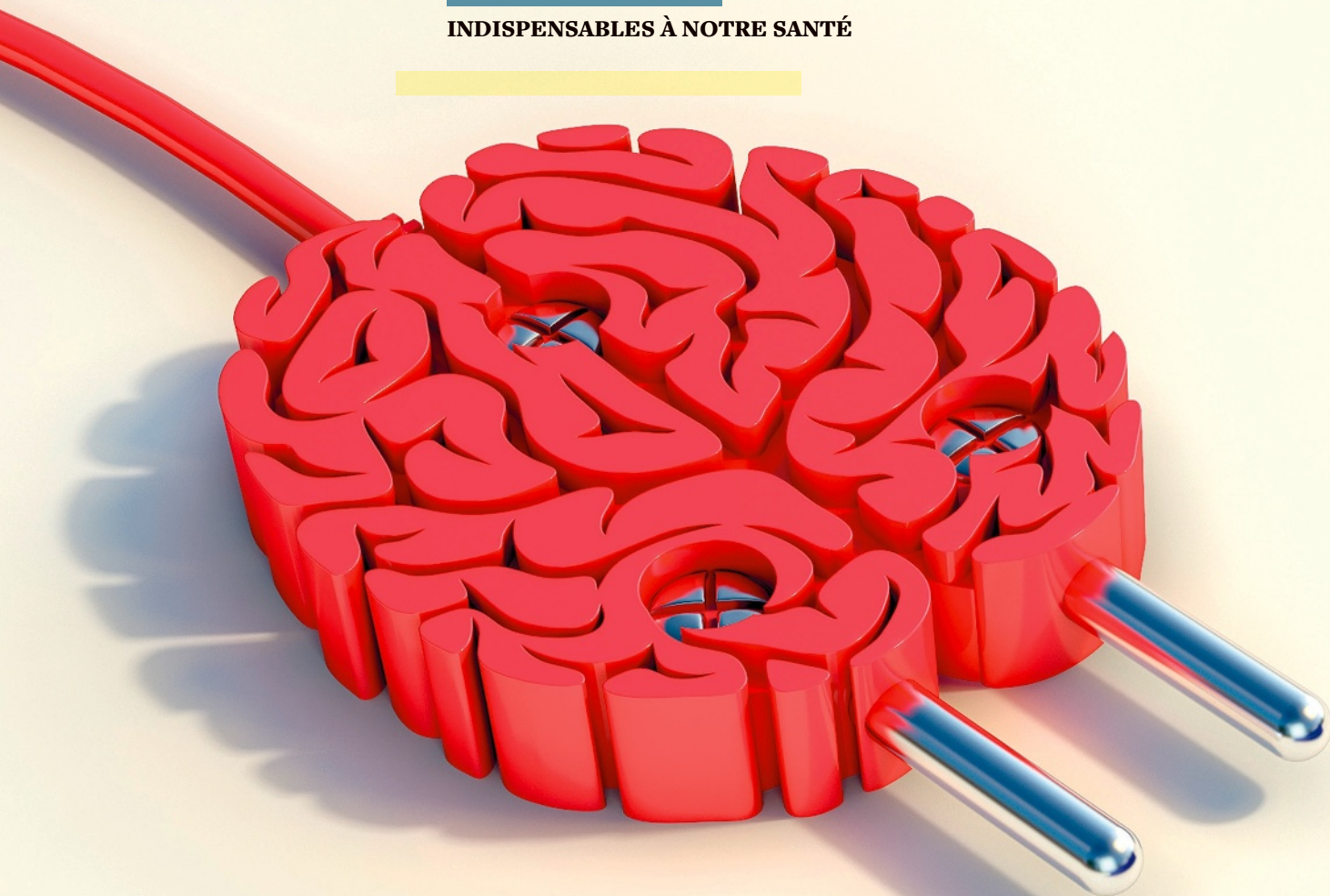
**PROPOS RECUEILLIS PAR
BÉNÉDICTE SALTHUN-LASSALLE**

BIBLIOGRAPHIE

V. SAURMAN ET AL., Autism spectrum disorder as a brain-gut-microbiome axis disorder, *Dig. Dis. Sci.*, vol. 65, pp. 818-828, 2020.

R. EL KHATIB ET AL., Could gut modulation through probiotic supplementation be beneficial in autism spectrum disorder?, *IntechOpen*, 2019.

M.-J. BUTEL ET AL., The developing gut microbiota and its consequences for health, *J. Dev. Orig. Health Dis.*, vol. 9, pp. 590-597, 2018.



Le maître de la faim

Envie d'un deuxième dessert ?

Ou, à l'inverse, perte d'appétit chronique ?

C'est peut-être votre microbiote qui vous joue des tours.

En émettant divers messages reconnus par le cerveau, il modifie vos sensations de satiété ou de faim.

Peut-on le remettre dans le droit chemin ?



L'ESSENTIEL

● Le microbiote intestinal régule notre comportement alimentaire en modifiant les échanges entre le cerveau et l'intestin.

● La quantité et la qualité des aliments que nous ingérons pourraient modifier notre flore et provoquer des dérèglements de l'appétit, de la satiété,

voire des troubles alimentaires, comme l'anorexie.

● Une nutrition personnalisée, pour avoir une bonne flore et une bonne santé, est-elle envisageable? Les premières études suggèrent que certains aliments, comme les artichauts, seraient bénéfiques.

L'AUTRICE



CHRISTINE HEBERDEN est chargée de recherche Inrae à l'institut Micalis (Inrae, AgroParisTech, université Paris-Saclay), à Jouy-en-Josas.

« L

e Créateur, en obligeant l'homme à manger pour vivre, l'y invite par appétit et l'en récompense par le plaisir. » Par cet aphorisme, le gastronome français Jean Anthelme Brillat-Savarin (1755-1826) assemble avec élégance les deux facettes de toute consommation alimentaire: le besoin énergétique et le plaisir. En effet, manger est un acte complexe qui répond à différentes sollicitations de l'organisme et se situe à la croisée du biologique et du psychologique.

QUAND L'APPÉTIT VA, TOUT VA

Des mécanismes subtils, émanant d'un faisceau de messagers et de communications interorganes, notamment entre l'intestin et le cerveau, régulent finement notre faim et notre satiété. Et depuis quelques années, les chercheurs ont découvert un acteur supplémentaire de la régulation du comportement alimentaire: le microbiote intestinal. ➤

> Or l'alimentation est aussi liée à diverses pathologies: l'épidémie mondiale d'obésité, les troubles alimentaires comme l'anorexie et la boulimie, l'addiction à la nourriture, les carences graves... Sans oublier les effets néfastes de la malbouffe, les aliments transformés ou trop gras et trop sucrés. Le microbiote intervient-il dans ces problématiques? Si on est en surpoids ou que l'on mange «mal», notre flore est-elle perturbée et en cause dans le dérèglement de la prise alimentaire? Comment peut-on retrouver l'«équilibre»? Est-il possible d'adapter son alimentation afin d'avoir une «bonne» flore intestinale? Et donc, par un mécanisme de cercle vertueux, de retrouver un comportement alimentaire plus adapté?

ENTRE BESOIN ET SATISFACTION

Dans notre cerveau, la double nature de l'acte d'alimentation – apport énergétique et plaisir – est assurée par deux systèmes distincts, mais connectés. Le premier gère les besoins en énergie de notre organisme, qui sont décodés dans l'hypothalamus et dans le tronc cérébral. L'hypothalamus, structure complexe située au centre du cerveau, se compose de plusieurs noyaux ayant des fonctions différentes. L'un d'eux, le noyau arqué, est composé d'un mélange de deux populations neuronales, les uns stimulant l'appétit (les neurones orexigènes NPY/AgRP, activés notamment par les peptides NPY et AgRP, nous y reviendrons), les autres le diminuant (les neurones anorexigènes POMC/CART). Ces deux types de cellules neuronales reçoivent et émettent des signaux de nature opposée et les projettent sur des structures distinctes, principalement l'hypothalamus latéral (LH) pour les orexigènes et le noyau paraventriculaire (PVN) pour les anorexigènes. Ces noyaux dits «de deuxième ordre» relaient les messages de faim ou de satiété et les transmettent au cortex préfrontal ou au tronc cérébral.

Or les neurones du noyau arqué possèdent des récepteurs pour les signaux émanant du tube digestif, par exemple si l'estomac est vide et qu'on éprouve le besoin de manger. Soit ces signaux circulent entre l'intestin et le cerveau *via* la circulation sanguine, soit ils sont transmis par le nerf vague, dont les terminaisons se situent dans un noyau particulier du tronc cérébral, le noyau du tractus solitaire. Puis, une partie des informations concernant notre équilibre énergétique intégrée dans le tronc cérébral est retransmise au tube digestif, et participe au contrôle de la motricité digestive. C'est ainsi que le cerveau et l'intestin interagissent pour répondre à nos besoins énergétiques.

Mais s'alimenter, ce n'est pas seulement survivre; bien souvent, nous mangeons parce que nous sommes stressés, ou au contraire parce que l'on se trouve en bonne compagnie,

ou encore simplement par pur plaisir sensuel. De sorte que les émotions négatives ou positives, et même la culture, influent sur nos décisions de consommer ou non des aliments, parfois même à l'encontre de nos besoins physiologiques.

De fait, le second réseau cérébral qui régule ces envies est le système de la récompense, en particulier le noyau accumbens et l'aire tegmentale ventrale (voir la figure page ci-contre). Cette dernière reçoit des stimuli d'autres régions cérébrales, et transmet des messages au noyau accumbens, en sécrétant un neurotransmetteur associé au plaisir et à la motivation, la dopamine.

Ainsi, ces deux systèmes cérébraux interagissent avec l'intestin pour réguler nos sensations de faim et de satiété, ainsi que nos petites envies. Mais quels sont les messages? Premier organe au contact des aliments, le tube digestif est l'émetteur initial de ces messages, à savoir une trentaine de petites molécules, des peptides, élaborés par des cellules spécialisées (voir l'encadré page 98). Où et comment le microbiote intestinal intervient-il dans cet équilibre délicat? Certains spécialistes du domaine n'hésitent plus à considérer la flore comme un organe à part entière, organe ayant la spécificité d'être au contact de tous les autres dans l'organisme; il est donc un partenaire indissociable de l'axe intestin-cerveau.

NOS ÉMOTIONS INFLUENT SUR NOS DÉCISIONS DE CONSOMMER OU NON DES ALIMENTS, PARFOIS À L'ENCONTRE DE NOS BESOINS PHYSIOLOGIQUES

CHACUN SA FLORE !

Schématiquement, quatre grandes catégories (ou phylum) de bactéries constituent le microbiote – Bactéroïdètes, Firmicutes, Protéobactéries, Actinobactéries –, chaque personne présentant environ 1000 espèces distinctes. Grâce aux techniques de séquençage du génome bactérien, on a établi la composition précise de la flore humaine et ainsi mis en évidence l'existence de trois groupes ou «entérotypes» (à l'instar des groupes sanguins), selon lesquels chaque individu est défini: le type P comporte majoritairement des bactéries *Prevotella*, le B des *Bacteroides*, et le troisième, des *Ruminococcus*, les deux premiers étant prépondérants dans le monde occidental.

Or les personnes de types P et B ne présentent pas les mêmes capacités digestives,