

à Jouy-en-Josas, et ses collègues, ces fluctuations restent limitées dans le temps et, en général, notre flore retrouve assez rapidement sa composition originelle.

Mais connaître et maîtriser ces variations pour déterminer les ensembles de bactéries bénéfiques à notre santé est un objectif des travaux scientifiques actuels. D'ailleurs, les premiers résultats sur ce sujet ont révélé que c'est envisageable: l'utilisation de prébiotiques, comme des fibres que l'on peut digérer, ou de probiotiques, des bactéries de la flore, a permis de modifier des paramètres physiologiques, comme la concentration sanguine de cortisol (la principale hormone du stress) et de rétablir certains déséquilibres, comme l'hyperglycémie et la résistance à l'insuline, tous provoqués par des alimentations déséquilibrées.

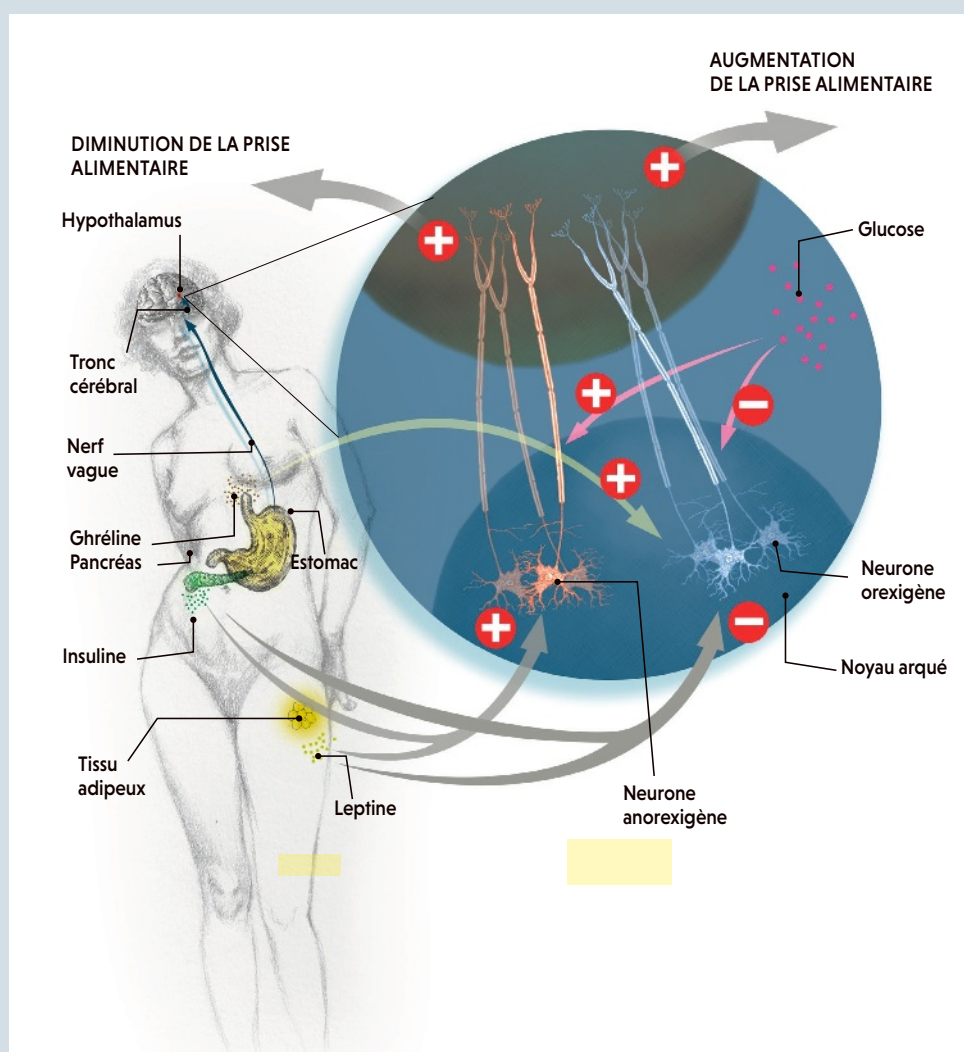
Ainsi, le fait de pouvoir connaître la composition du microbiote intestinal d'un individu a fait naître la notion de « nutrition

personnalisée »: existe-t-il un régime alimentaire idéal permettant à chacun d'avoir la meilleure santé possible? Voilà une question plus complexe qu'il n'y paraît. Une étude récente, menée par Hanqvist Hjorth, de l'université de Copenhague, et ses collègues, a mis en évidence cette complexité en évaluant l'effet de la consommation d'aliments riches en fibres végétales sur la prise de poids de volontaires ayant des entérotypes de type P ou B: bénéfique pour les premiers, elle s'est révélée inefficace chez les types B, à court et long terme.

TOPINAMBOURS, SALSIFIS, ARTICHAUTS...

Autre exemple de cette complexité: à l'université de Louvain, à Bruxelles, les équipes de Patrice Cani et de Nathalie Delzenne étudient les propriétés de l'inuline, une fibre digestible présente dans de nombreux légumes, comme le topinambour, le salsifis, le poireau ou ➤

à manger. De même, en 2014, Anthony Goldstone, de l'Imperial College à Londres, et ses collègues ont montré que l'injection intraveineuse de ghréline à des volontaires qui regardaient des photographies de nourriture appétissante provoquait une activation de l'aire tegmentale ventrale et une subite envie de manger. Tous ces peptides intestinaux ont donc la capacité de modifier la composante émotionnelle de la prise alimentaire, dans un sens ou dans l'autre. Par ailleurs, ces deux systèmes cérébraux associés à l'acte de manger, s'ils sont distincts, sont néanmoins connectés: l'état énergétique initial influe sur le degré de satisfaction éprouvé après un repas et sur le plaisir procuré par la nourriture. En effet, vous avez certainement déjà constaté qu'une personne à jeun apprécie davantage le fait de se restaurer qu'un sujet rassasié et, inversement, qu'un individu rassasié est moins tenté par la nourriture.



AVOIR FAIM OU ÊTRE RASSASIÉ : L'IMPORTANCE DU MICROBIOTE

Depuis plusieurs années, l'équipe de Sergueï Fetissov, de l'unité Inserm Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe intestin-cerveau, à l'université de Rouen, a montré que notre flore intestinale, près de deux kilogrammes de bactéries peuplant nos intestins, joue un rôle essentiel dans notre comportement alimentaire. La faim, la sensation d'être rassasié et la satiété sont des processus physiologiques finement régulés par le cerveau, qui échange, avec les intestins, l'estomac, le pancréas..., nombre de signaux nerveux (*via* le nerf vague en particulier) et hormonaux (*via* des peptides). Les neurones présents dans la paroi des intestins, ainsi que de nombreuses hormones, indiquent au centre cérébral de la faim, l'hypothalamus, si nos réserves de sucres et de graisses sont suffisantes ou non. Le sucre, la leptine (une hormone produite par le tissu adipeux quand les stocks de graisses augmentent) et l'insuline (libérée par le pancréas quand la concentration sanguine en sucre augmente), entre autres, diminuent l'envie de manger, et donc la prise alimentaire, en activant les neurones anorexigènes et en inhibant les neurones orexigènes de l'hypothalamus. À l'inverse, la ghréline, une hormone sécrétée par l'estomac lorsqu'il est vide, stimule la prise alimentaire.



En théorie, nous savons donc quand manger et quand nous arrêter. Et nous devrions tous avoir un poids « normal », nos apports énergétiques compensant exactement nos dépenses... En théorie seulement, car l'axe cerveau-intestins est dérégulé par de multiples facteurs liés à nos modes de vie, qui perturbent cet équilibre énergétique et engendrent obésité, anorexie et autres troubles de l'alimentation. Les scientifiques cherchent à mieux comprendre tous les mécanismes de notre comportement alimentaire pour combattre ces dysfonctionnements. Or les preuves du rôle de la flore dans les échanges cerveau-intestins s'accumulent. Ainsi, l'équipe de Sergueï Fetissov a travaillé sur la flore

intestinale de rats. Elle a cultivé les bactéries *Escherichia coli* de leur flore (une bactérie banale dans la flore humaine) et les a nourries avec des nutriments. Vingt minutes après le début de leur « repas », les bactéries sont multipliées et ont produit des protéines différentes de celles qu'elles sécrétaient avant. Or 20 minutes est aussi le délai nécessaire à une personne – ou un rat – pour commencer à ressentir une sensation de satiété pendant un repas. En outre, des rats et des souris affamés auxquels les chercheurs ont injecté ces protéines de bactéries « rassasiées » ont moins mangé que d'habitude quand on leur a présenté leur repas. À l'inverse, les protéines produites

par des bactéries « affamées » favorisaient la prise alimentaire des rongeurs. Restait à identifier les protéines impliquées. Les chercheurs ont trouvé une plus grande quantité de protéine ClpB dans les bactéries « rassasiées ». Ressemblant beaucoup à une hormone de la satiété, elle stimulerait chez le rongeur la production intestinale d'autres hormones favorisant la satiété (GLP1, PYY), ainsi que la sécrétion d'insuline. Sergueï Fetissov et ses collègues ont montré qu'elle active directement les neurones anorexigènes de l'hypothalamus des rats et qu'elle circule dans le sang des rongeurs plusieurs heures après un repas. Elle a donc probablement un effet à plus long terme sur la satiété. Voilà donc une protéine de la flore intestinale qui intervient sur notre équilibre alimentaire en modulant directement l'activité du centre cérébral de la faim. Il y en a certainement d'autres à découvrir. Cela relance l'intérêt pour les probiotiques (des bactéries à consommer) et les prébiotiques (des substances favorisant la prolifération de la flore). Mais des années de recherche seront encore nécessaires pour mettre au point le « cocktail biotique » qui rétablira notre équilibre alimentaire et améliorera notre santé.

**BÉNÉDICTE
SALTHUN-LASSALLE,**
journaliste à *Cerveau & Psycho*

> l'artichaut. Chez des volontaires sains, un régime qui fait la part belle à ces légumes augmente significativement la sensation de satiété, diminue l'envie de manger et améliore le confort intestinal. Chez les sujets obèses, les chercheurs ont obtenu des résultats plus contrastés : certaines personnes répondaient favorablement à une supplémentation en inuline, avec une diminution de l'indice de masse corporelle (ou IMC, soit le poids divisé par le carré de la taille, une valeur supérieure à 30 étant synonyme d'obésité), alors que d'autres ne montraient aucune amélioration.

Comment expliquer cette différence ? En examinant la composition initiale du microbiote des participants... Ainsi, les chercheurs ont montré que plus les bactéries *Akkermansia*, *Butyrivococcus* ou *Bilophila* étaient abondantes, plus les diminutions de la masse grasseuse et du poids étaient marquées avec ce régime.

Dès lors, même si les études précliniques semblent indiquer que certains aliments sont « favorables », comme le régime méditerranéen ou un régime riche en oméga-3 (des acides gras des poissons ou des noix en tout genre) ou encore en fibres végétales, il semble que les caractéristiques microbiennes de chaque personne jouent un rôle prépondérant dans sa réponse à la supplémentation. D'autres études sont donc encore nécessaires pour arriver à déterminer une nutrition personnalisée.

Ce que nous savons en revanche très bien, c'est qu'il existe aussi des récepteurs des peptides gastriques dans le circuit cérébral de la récompense. De sorte qu'il est fort probable que le microbiote influence aussi notre alimentation « émotionnelle » et joue donc un rôle dans la survenue des troubles du comportement alimentaire, lorsque des habitudes d'alimentation « extrêmes » s'instaurent, engendrant des répercussions physiques et psychologiques néfastes chez les individus qui les manifestent. Les plus répandus sont l'anorexie et l'hyperphagie boulimique ; la première touche plus souvent les femmes, alors que la seconde est représentée de la même façon chez les deux sexes. Les premiers signes de ces pathologies apparaissent la plupart du temps durant l'adolescence ou chez les jeunes adultes et la survenue de ces troubles est liée au stress.

Or le stress modifie la prise alimentaire, en jouant non seulement sur les quantités

ingérées, mais aussi en modifiant la nature du régime : à la suite d'un épisode stressant, on a plutôt tendance à préférer des aliments gras et sucrés. Peut-être parce que le stress a le pouvoir physiologique d'augmenter la synthèse de ghréline et de peptide NPY, qui, rappelons-le, stimulent la prise alimentaire, mais engendrent aussi, en retour, une diminution du stress.

DES TROUBLES ALIMENTAIRES LIÉS AUX DYSBIOSES

L'origine des troubles alimentaires est complexe et ne peut se réduire à une seule cause, mais la participation du microbiote intestinal doit être évoquée. Par exemple, on sait que l'apparition de la boulimie suit souvent une prise d'antibiotiques (provoquant une dysbiose), et que les patients souffrant d'anorexie présentent en général une dysbiose, se manifestant par une forte réduction de la diversité microbienne et une

surreprésentation de certaines espèces. Or cette diminution se traduit par une baisse de la diversité des messages bactériens transmis au cerveau, qui, probablement, contribue à aggraver les déséquilibres microbiens et métaboliques.

Ainsi, en 2016, Jonathan Breton, de l'Inserm à Rouen, et ses collègues ont montré que les patients souffrant de

troubles alimentaires, notamment d'anorexie, ont des taux sanguins de ClpB beaucoup plus élevés que les sujets en bonne santé. Or ce peptide bactérien stimule les neurones anorexigènes du noyau arqué. D'où une diminution de la prise alimentaire.

Toutefois, ce ne sont que des travaux préliminaires et la recherche dans ce domaine n'en est qu'à ses balbutiements. L'espoir est de déterminer et de modifier la composition de la flore intestinale grâce à une nutrition personnalisée, pour améliorer notre bien-être mental et trouver de nouvelles thérapies contre les troubles alimentaires et mentaux. Quelques souches de bactéries, qui se sont déjà montrées prometteuses chez les animaux, sont en train d'être testées chez l'homme : certaines pourraient venir en aide, d'ici peu, à de nombreux patients pour maîtriser leur appétit ou réduire leur masse grasseuse. La composition de l'alimentation est aussi un outil efficace et une piste à explorer, à condition que les caractéristiques du microbiote intestinal des sujets le permettent... ■

LE MICROBIOTE JOUE UN RÔLE DANS LA SURVENUE DE L'ANOREXIE ET DE LA BOULIMIE

BIBLIOGRAPHIE

M. VAN DE GUCHTE ET AL., Humans as holobionts: Implications for prevention and therapy, *Microbiome*, vol. 6, art. 81, 2018.

K. HOWICK ET AL., From belly to brain: Targeting the ghrelin receptor in appetite and food intake regulation, *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 18, E273, 2017.

S. O. FETISSOV, Role of the gut microbiota in host appetite control: Bacterial growth to animal feeding behavior, *Nature Rev. Endocrinol.*, vol. 13, pp. 11-21, 2017.

A. P. GOLDSTONE ET AL., Ghrelin mimics fasting to enhance human hedonic, orbitofrontal cortex, and hippocampal responses to food, *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 99, pp. 1319-1330, 2014.

E. SCHÉLE ET AL., The gut microbiota reduces leptin sensitivity and the expression of the obesity-suppressing neuropeptides proglucagon (Gcg) and brain-derived neurotrophic factor (Bdnf) in the central nervous system, *Endocrinol.*, vol. 154, pp. 3643-3651, 2013.

E. VALASSI ET AL., Neuroendocrine control of food intake, *Nutr. Met. Cardiovasc. Dis.*, vol. 18, pp. 158-168, 2008.

J. BRETON ET AL., Gut commensal *E. coli* proteins activates host satiety pathways following nutrient-induced bacterial growth, *Cell Metabolism*, vol. 23, pp. 324-334, 2016.