

# Impact du microbiote dans les pathologies cérébrales neurodéveloppementales et psychiatriques

Hélène Boudin  
INSERM U1235 - TENS  
The Enteric Nervous System in Gut and Brain Disorders  
Institut des Maladies de l'Appareil Digestif  
Nantes

# Des modifications du microbiote intestinal induisent des modifications de comportement

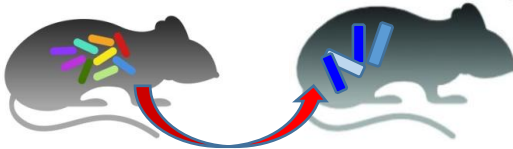
## Modèle animaux

Souris sans  
microbiote  
(germ-free)



Modification du microbiote → modifications de comportements souvent pertinents dans un contexte de pathologies neurodéveloppementales et psychiatriques

Transfert de  
microbiote



Microbiote altéré ou absent induit des changements sur:

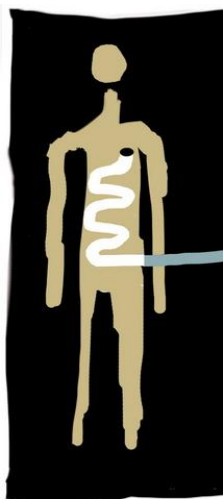
- l'activité d'exploration
- l'anxiété
- La dépression
- La mémoire
- Les interactions sociales

- Maladies neurodéveloppementales : trouble du spectre de l'autisme (enfant)
- Maladies psychiatriques: schizophrénie (jeune adulte)  
trouble bipolaire, dépression sévère (adulte)

Séquençage de l'ADN du microbiote très performant : analyse de selles issues de cohortes de patients

# La schizophrénie: une pathologie psychiatrique associée à une inflammation intestinale

- Prévalence 1%
- Symptômes: hallucination (symptôme positif)  
retrait social, apathie : indifférence à l'émotion, à la motivation(symptôme négatif)  
altération des capacités cognitives
- Origine: génétique/environnement/immunitaire
- Dysfonction cérébrale: anomalie dans la connectivité neuronale (synapses déficientes)
- Forte association avec inflammation intestinale (colite, enterite)

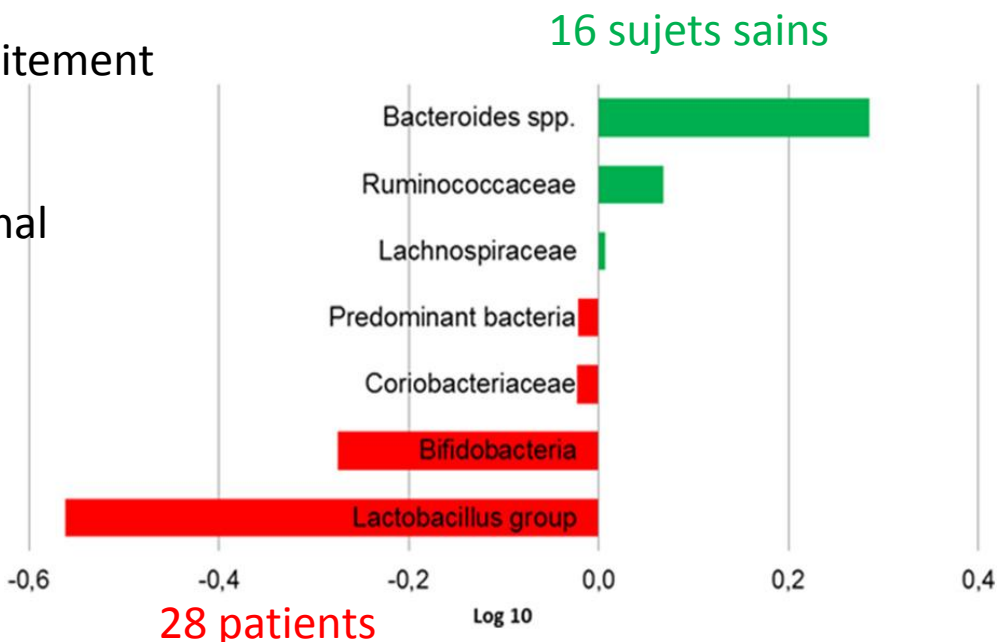


1er épisode psychotique (20j traitement avec antipsychotiques)

Analyse du microbiote intestinal

Selles de patients ou sujets sains

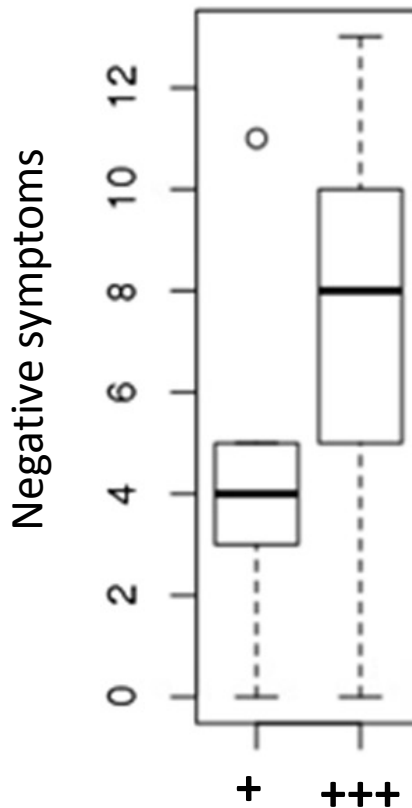
*Forte représentation des groupes Bifidobacteria et Lactobacillus chez ces patients*



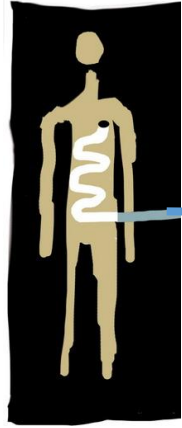
# Corrélation entre la sévérité des symptômes cliniques et une forte altération du profil de microbiote

Classification des patients en deux sous-groupes:

- **Forte** altération du profil de microbiote par rapport aux sujets sains
- **Faible** altération du profil de microbiote par rapport aux sujets sains

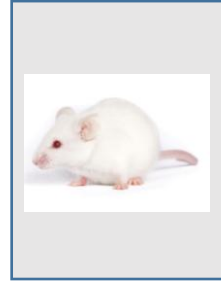


# Pertinence chez l'homme d'un lien causal entre microbiote et symptômes de la schizophrénie?



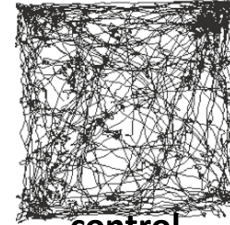
Selles de patients ou sujets contrôles

Transfert chez la souris par gavage



Analyses après 48h ou 2 semaines

## Comportement altéré



control

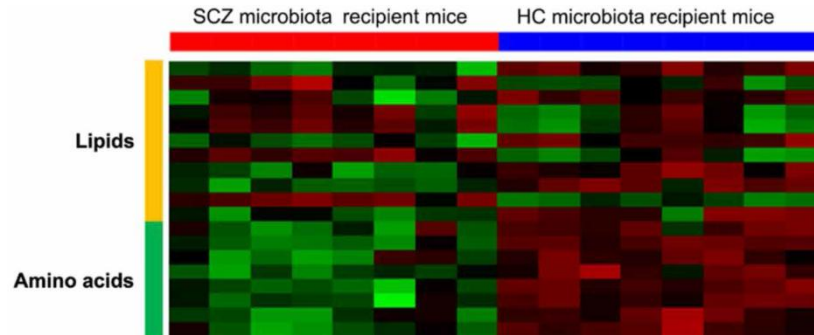
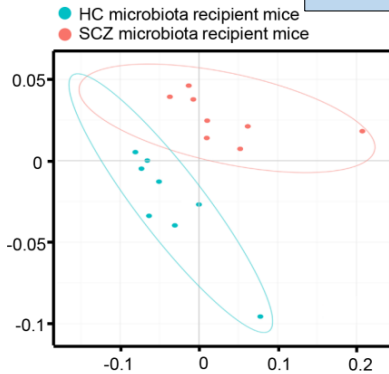


SCZ

Tracés du déplacement des souris dans un open field

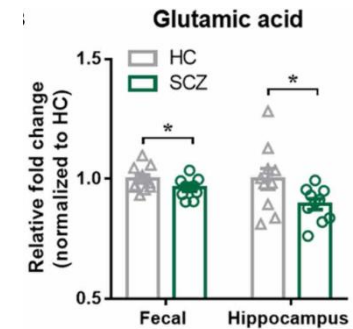
- ↗ activité locomotrice (open field)
- ↘ apprentissage et mémoire (Barnes)

## Analyses métagénomiques



Composition du microbiote et voies métaboliques associées distinctes entre les souris contrôles et SCZ

## Déficit en acide glutamique

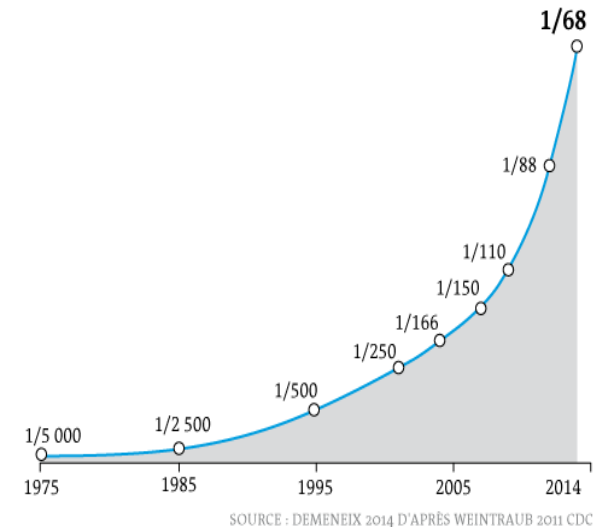


Zheng et al., Science Advances 2019;  
Zhu et al., Mol Psychiatry 2019

**Le transfert de microbiote intestinal de patients SCZ induit des anomalies de comportement et des modifications de voies métaboliques**

# Trouble du spectre de l'autisme (TSA): une pathologie neurodéveloppementale de l'axe microbiote-intestin-cerveau?

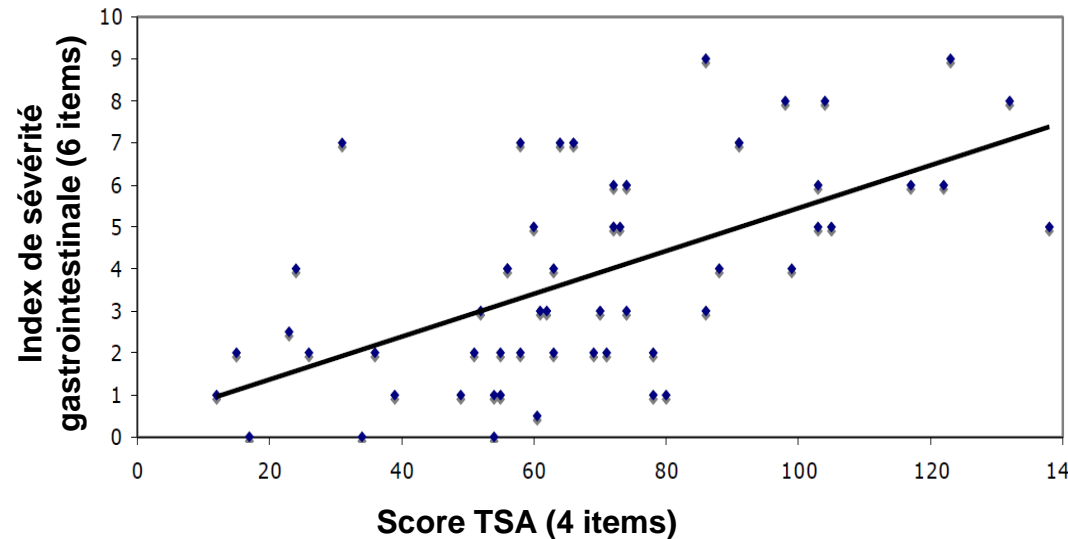
- Prévalence 1%
- Symptômes: difficulté d'interactions sociales  
problème de langage et de communication  
stéréotypie (comportement répétitif)
- Origine: génétique/environnement
- Dysfonction cérébrale: anomalie dans la connectivité neuronale (excès de synapses)
- Forte association avec des troubles gastrointestinaux



# Trouble du spectre de l'autisme (TSA): Forte association avec des troubles gastrointestinaux



- 20-90% des enfants avec TSA ont des troubles gastrointestinaux (diarrhée, constipation, ballonnement, douleur abdominale)



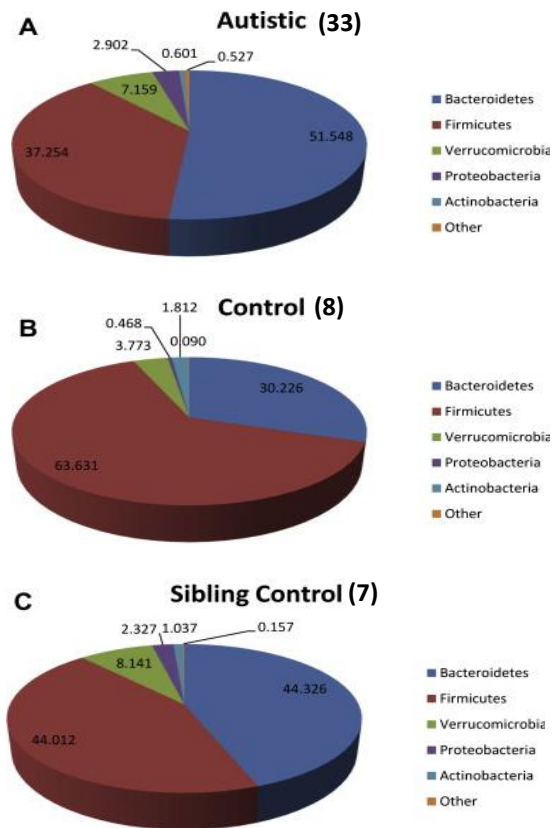
Corrélation sévérité du score TSA et troubles GI

- perméabilité intestinale altérée
- composition altérée du microbiote intestinal

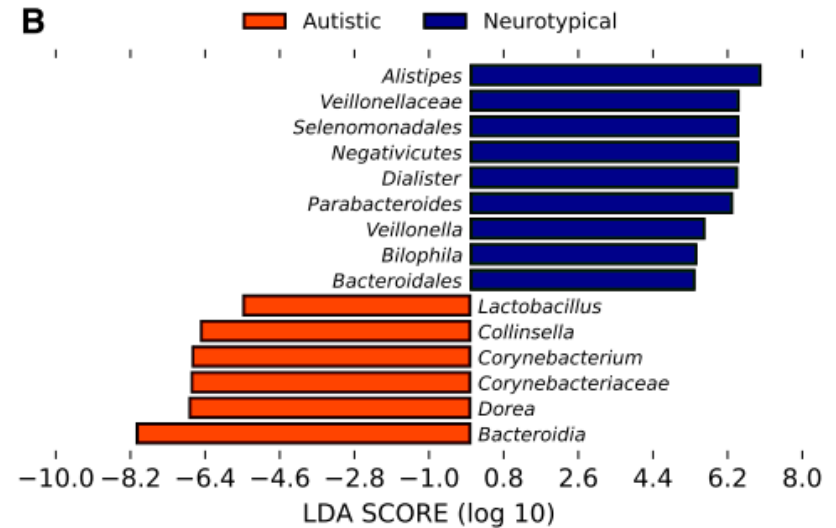
# Altération la composition du microbiote intestinal chez les patients TSA

- Perte en diversité

- ↗ Ratio Bacteroidetes/Firmicutes (phylum)

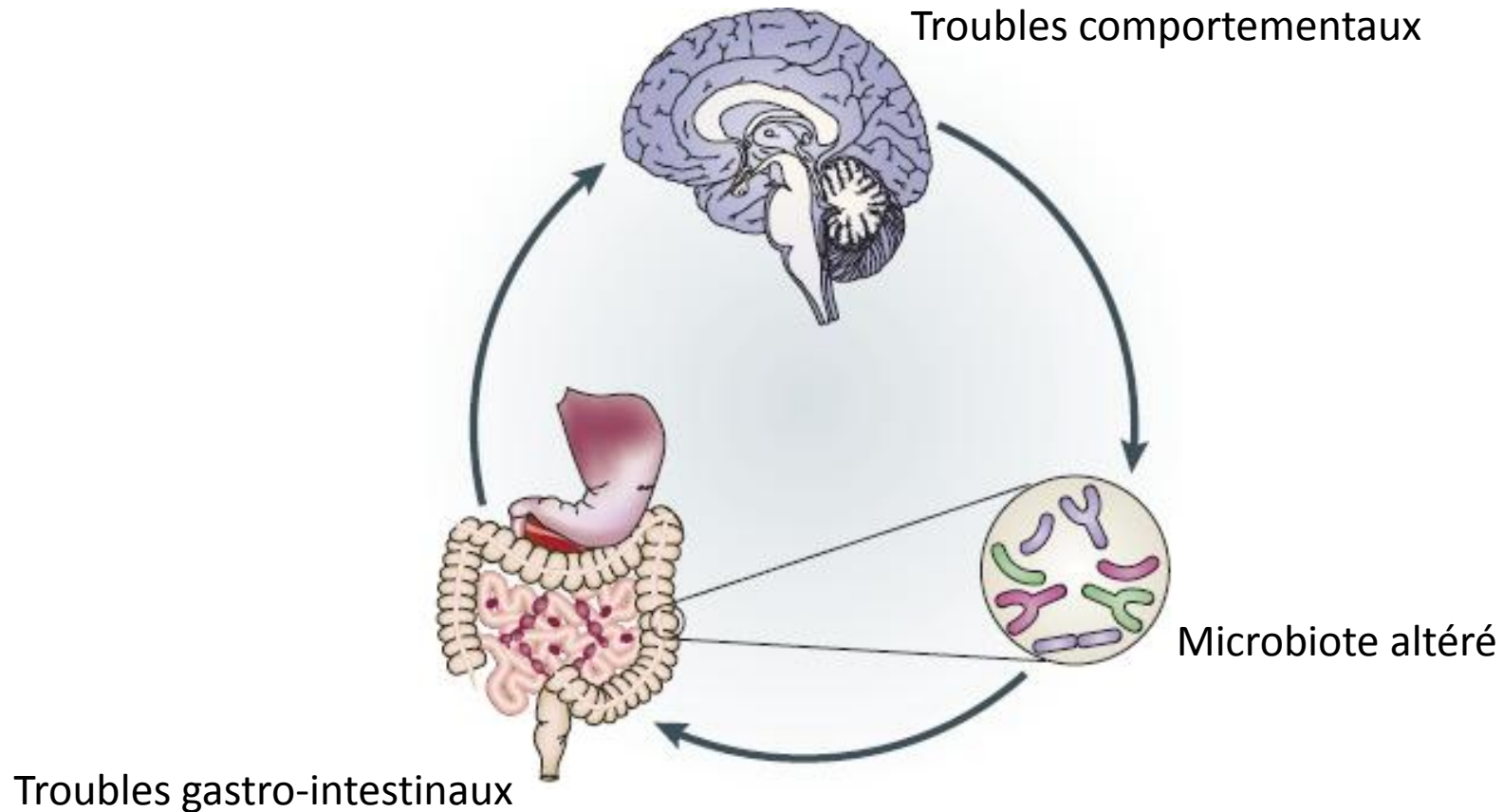


- Composition taxonomique (famille, genre)





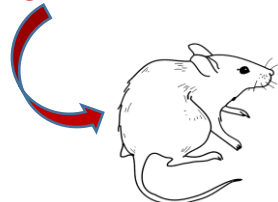
# Autisme: une pathologie de l'axe microbiote-intestin-cerveau?



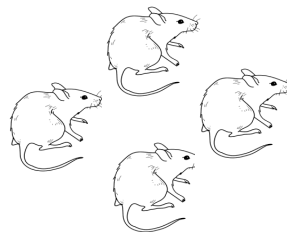
# Modèle animal de TSA: altération du comportement

activation immunitaire  
maternelle

Poly I:C



Souris gestante



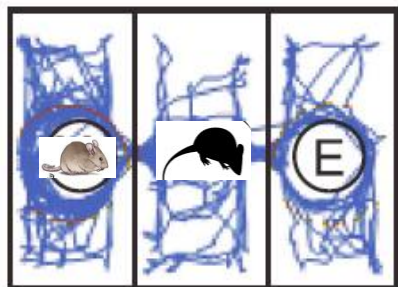
Etude sur la descendance

**Comportement altéré reproduisant des symptômes TSA:**

↳ interactions sociales

↗ comportement stéréotypé (mouvements répétitifs)

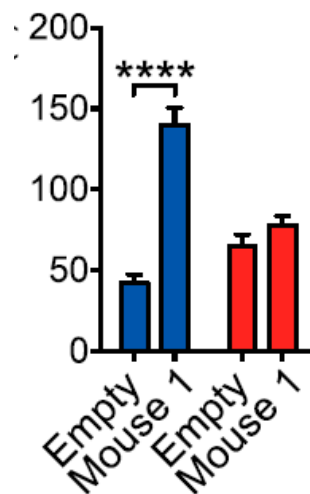
Interaction sociale:  
boîte à 3 compartiments



Souris contrôles



Souris modèle TSA



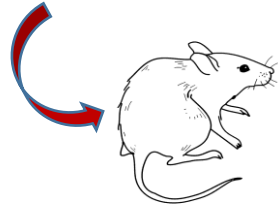
Stéréotypie:  
enfouissement de billes



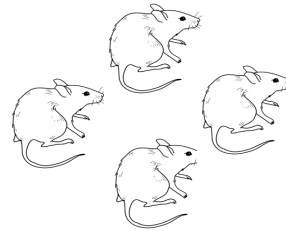
# Modèle animal de TSA: altération de la perméabilité intestinale et du microbiote

activation immunitaire  
maternelle

Poly I:C



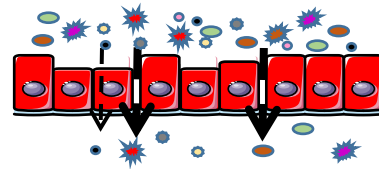
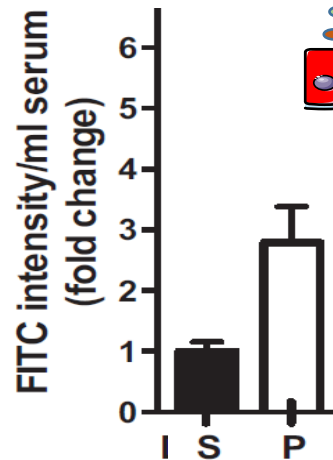
Souris gestante



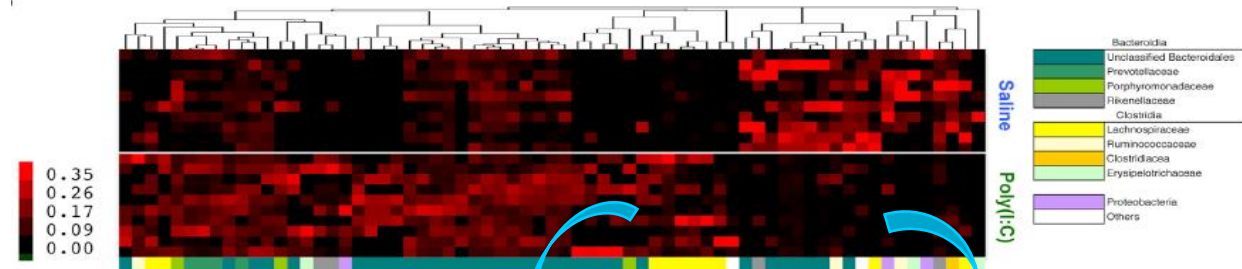
Etude sur la descendance

Analyses au niveau gastrointestinal

↗ perméabilité intestinale

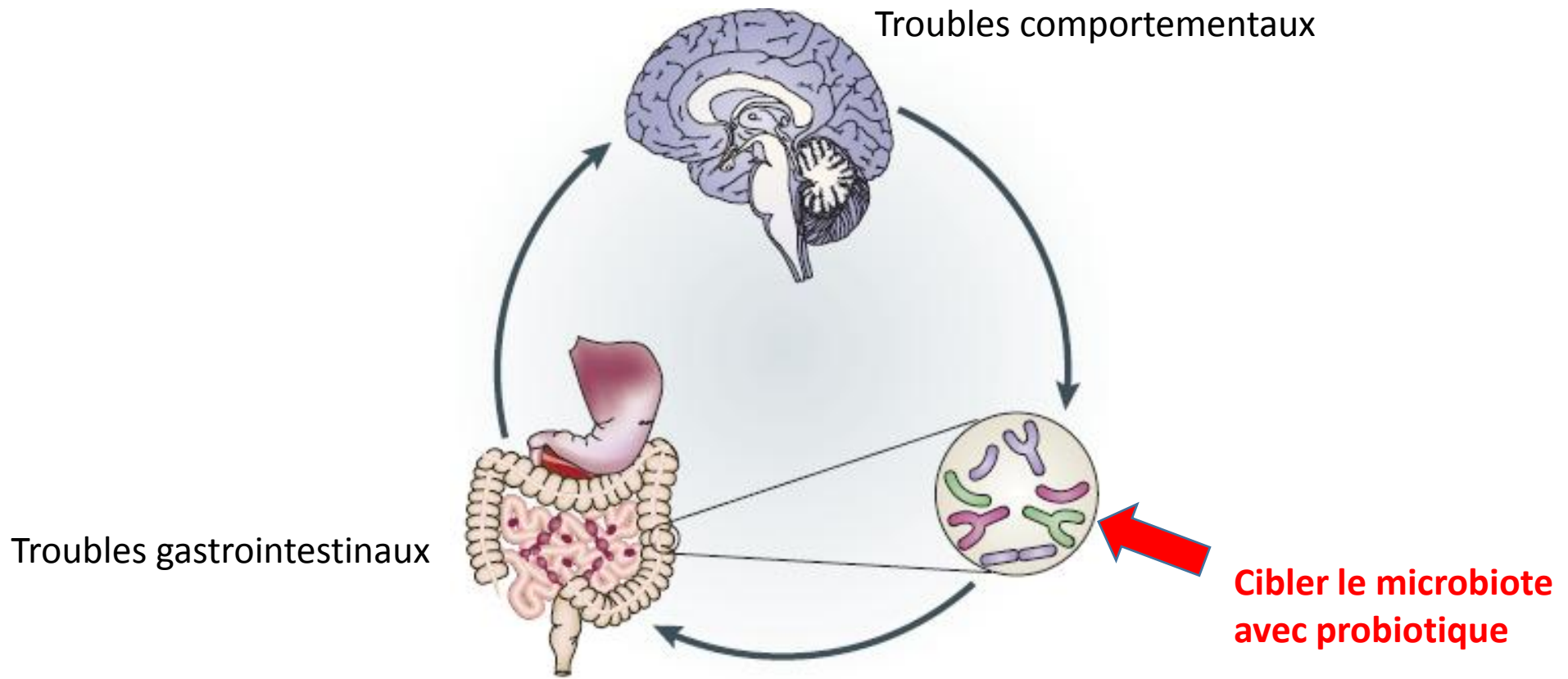


dysbiose intestinale

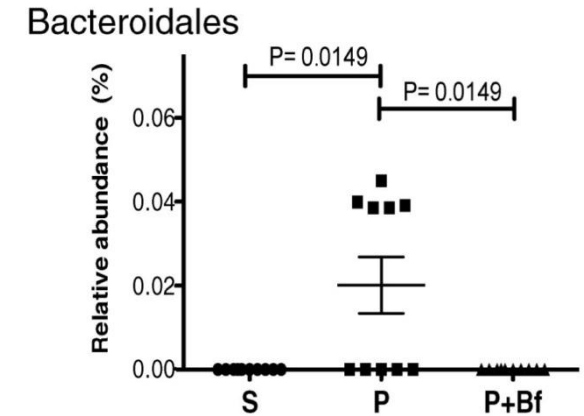
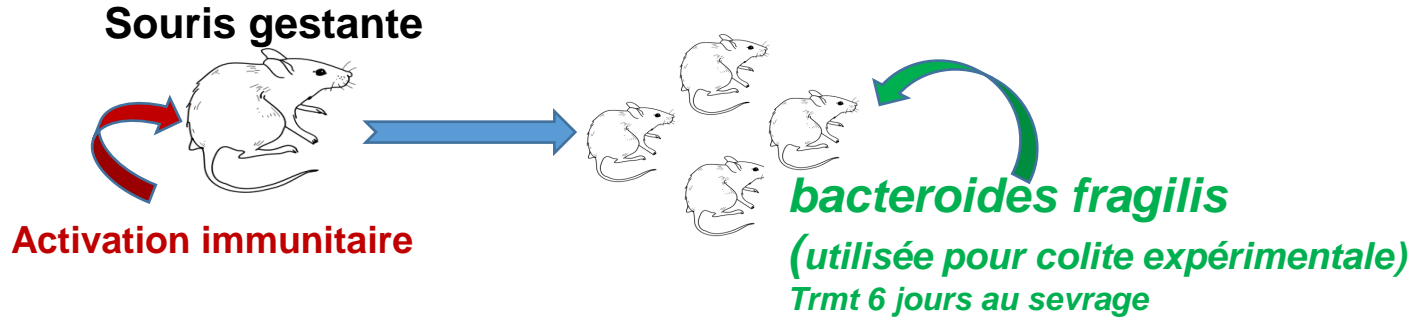


↗ Bacteroidia et  
Clostridia

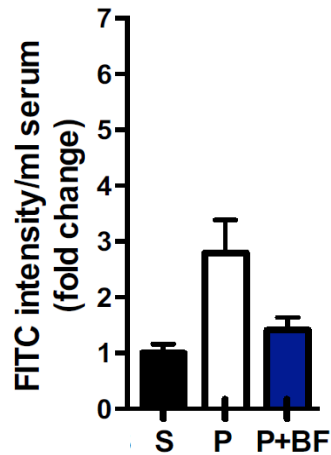
↘ Proteobacteria



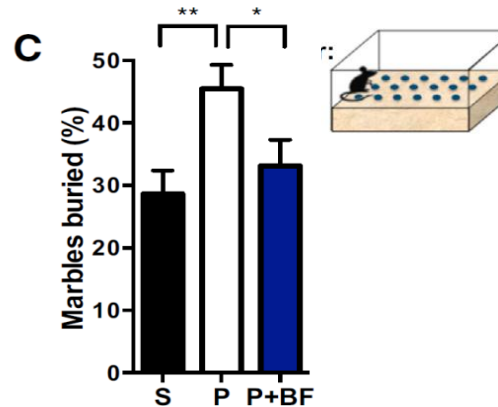
# Cibler le microbiote intestinal avec un probiotique restaure la perméabilité intestinale et diminue les stéréotypies



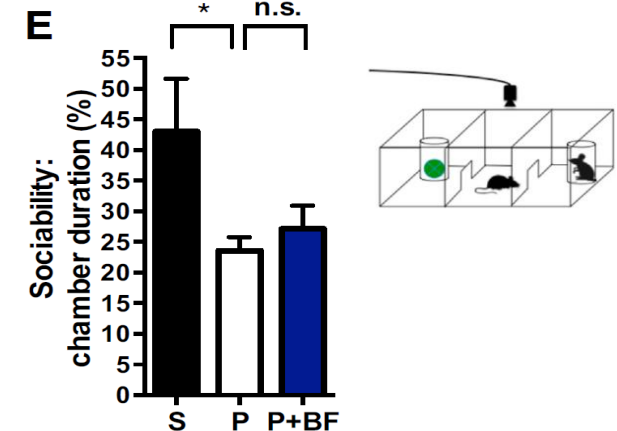
Rétablissement perméabilité intestinale



Normalisation du comportement stéréotypé

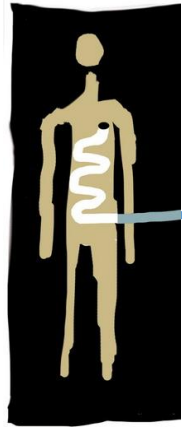


Pas d'effet sur interactions sociales



Dans un autre modèle animal de TSA, l'administration de *Lactobacillus reuteri* améliore le comportement social. Les différents comportements sont régulés par des voies moléculaires distinctes qui pourraient être sélectivement ciblées par différentes souches de bactéries.

# Pertinence chez l'homme d'un lien causal entre microbiote et symptômes TSA



Microbiote de patients ou sujets contrôles (n=5)

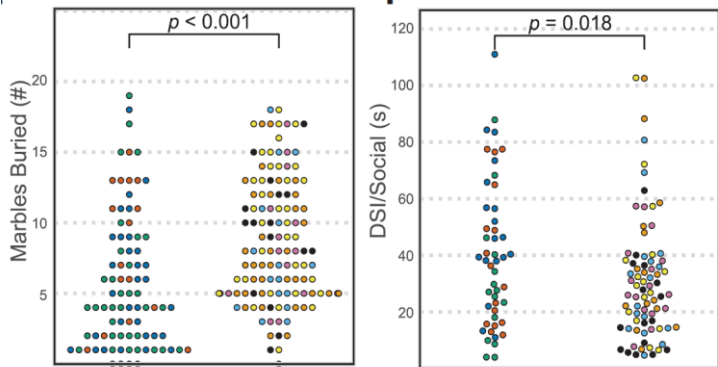
Transfert chez la souris par gavage



Etude sur la descendance

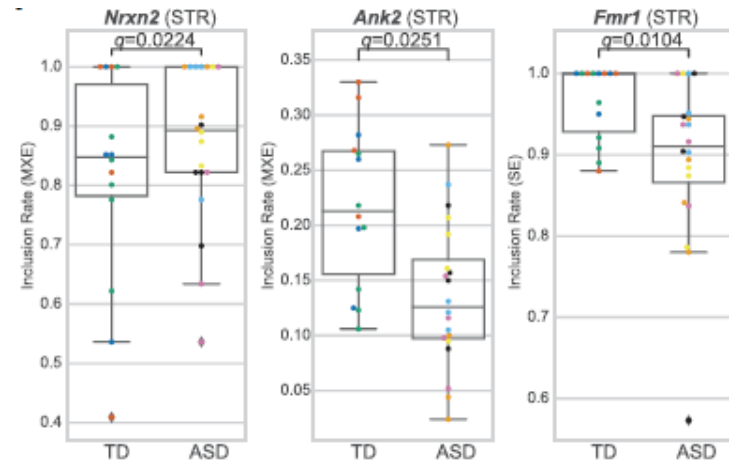
- Comportement ?
- Voie moléculaire altérée ?

## Comportement altéré



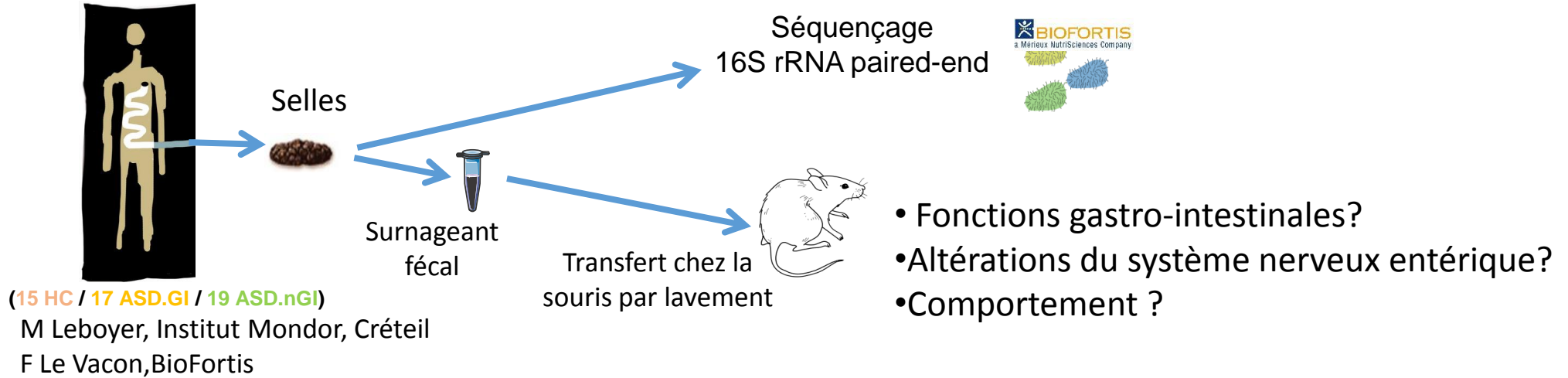
- ↗ activité stéréotypée (enfouissement de billes)
- ↘ interaction sociale

## Modification de l'expression de gènes dans le cerveau



Modulation de l'expression de gènes pertinents dans l'autisme

# Pertinence chez l'homme d'un lien causal entre microbiote et symptômes TSA

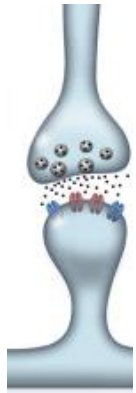


# Analogie du système nerveux entérique avec le système nerveux central: un réseau neuronal avec des connexions synaptiques

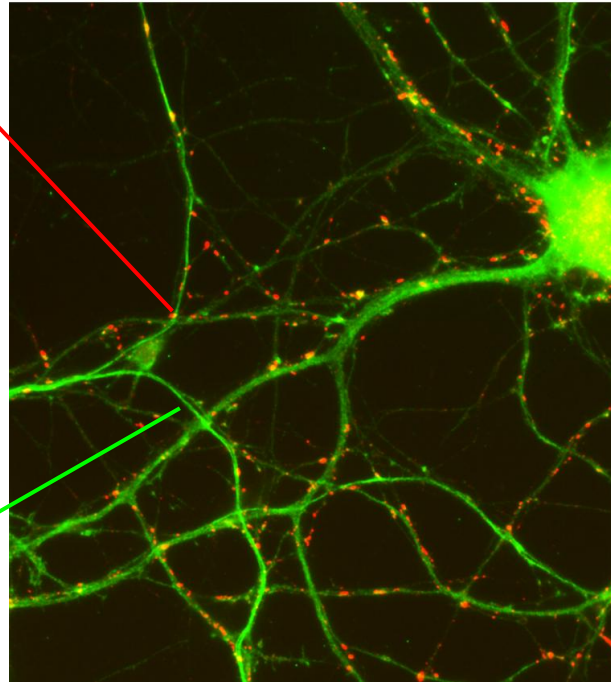
## Neurones du cerveau

## Neurones entériques

synapses

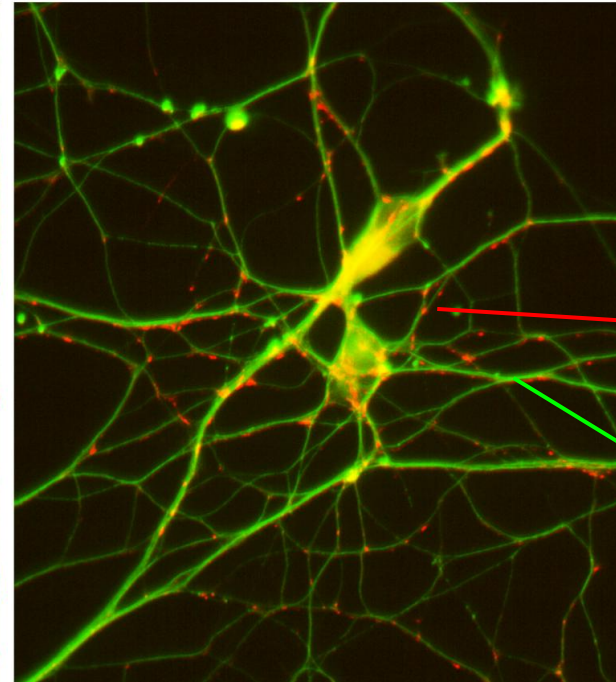


prolongements  
neuronaux



synapses

prolongements  
neuronaux



↓  
Réseau synaptique altéré dans le  
cerveau des personnes avec autisme

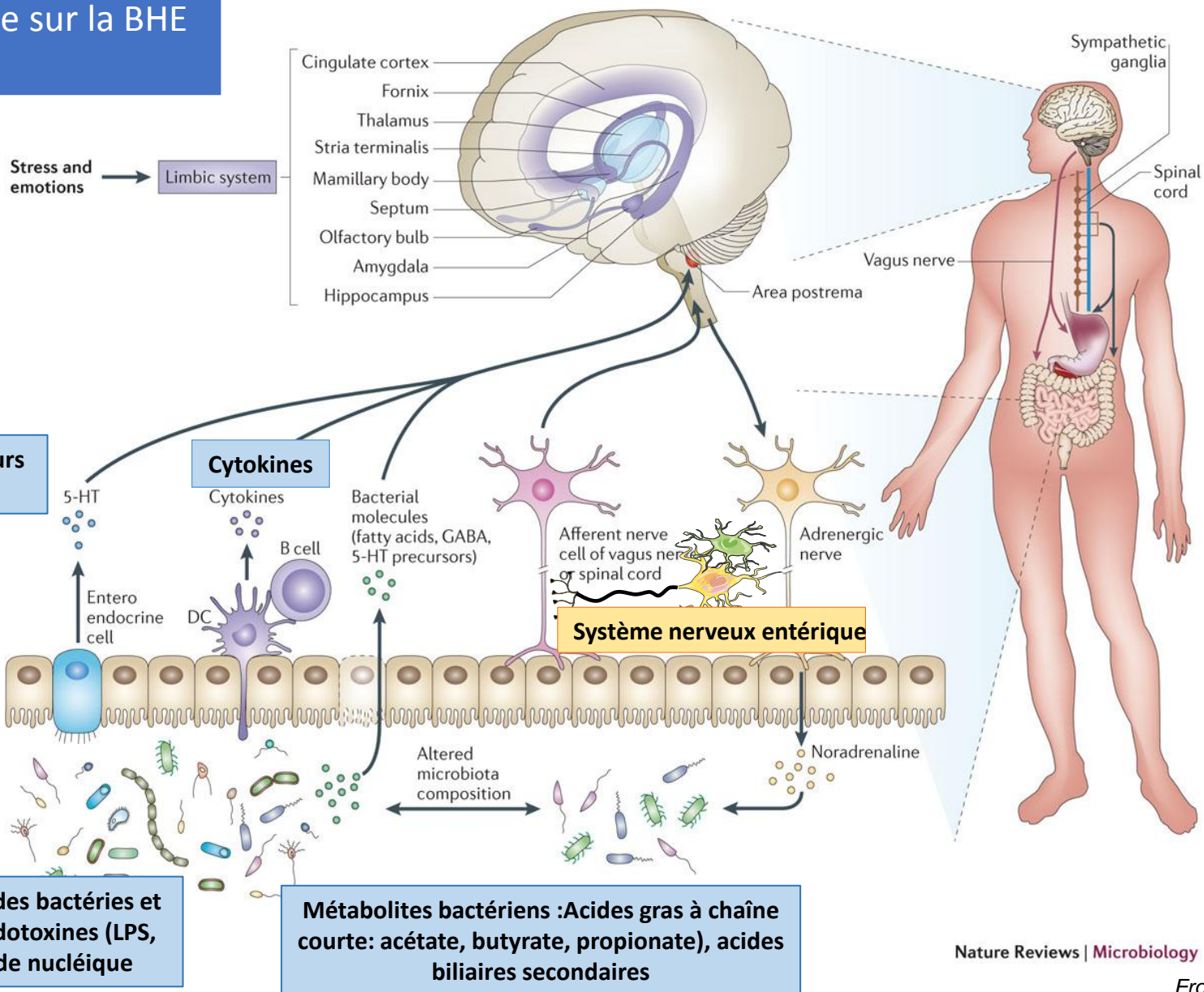
↓  
Molécule synaptique altérée par le  
microbiote de personnes avec autisme

**Altération conjointe du développement du SNE et du SNC dans l'autisme?**



# Mécanismes d'action possibles du microbiote sur la sphère digestive et le cerveau

Action à distance sur la BHE et le cerveau

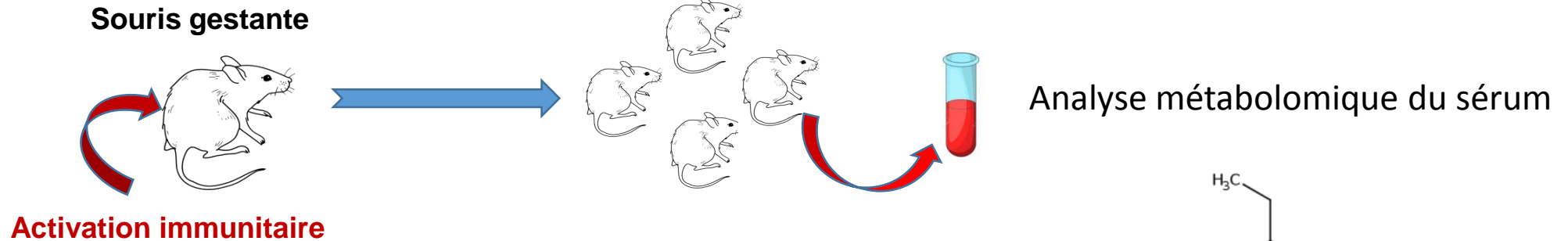


Action locale

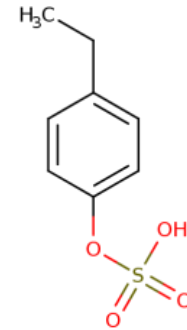
Composants cellulaires des bactéries et virus: lipoprotéines, endotoxines (LPS, peptidoglycane), acide nucléique

Métabolites bactériens :Acides gras à chaîne courte: acétate, butyrate, propionate), acides biliaires secondaires

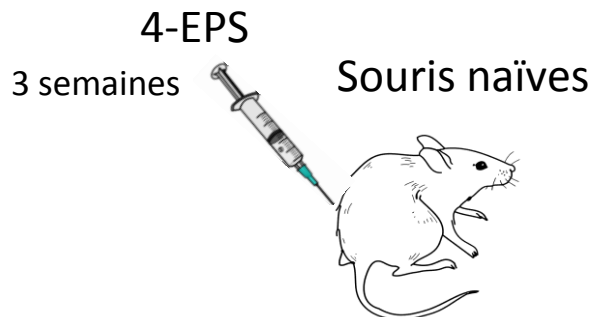
# Les métabolites bactériens peuvent modifier le comportement



↗ 4-ethylphenylsulfate (4EPS)

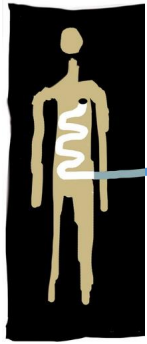


Métabolite produit par les bactéries (*Clostridium*) à partir de l'acide para-coumarique (tomate, ail, carotte)



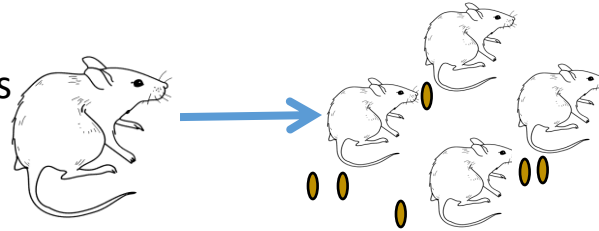
↗Anxiété  
Pas d'effet sur stéréotypies et interactions sociale

# Les métabolites bactériens peuvent modifier le fonctionnement cérébral et le comportement



Microbiote de patients autistes ou sujets contrôles

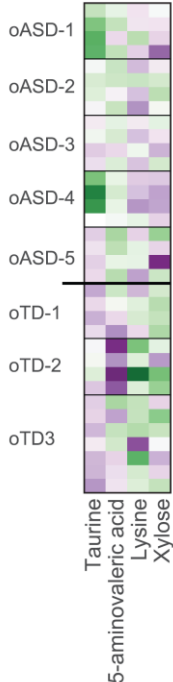
Transfert chez la souris par gavage



## Etude sur la descendance

- analyses métagénomiques et métabolomiques des selles des souris

### Identification de métabolites bactériens



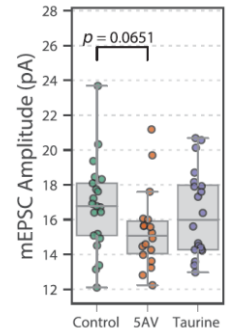
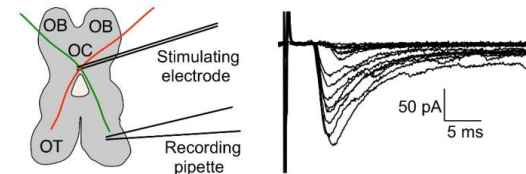
Concentration moins élevée dans les selles de souris « autistes » :

- **taurine**: produit par *Bilophila* à partir du taurocholate
- **5-aminovaleic acid**: produit à partir de la proline par *Clostridia*

Fonction potentielle sur cerveau: agoniste des récepteurs aux neurotransmetteurs inhibiteurs (GABA/Glycine)

### Fonction des métabolites bactériens sur le cerveau

- ✓ Effets sur l'activité électrique des neurones

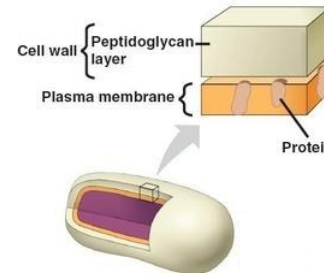


- ✓ Effets sur le comportement de souris « modèle autisme »: moins de stéréotypie et interaction sociale améliorée

# Des composants cellulaires bactériens peuvent modifier le comportement

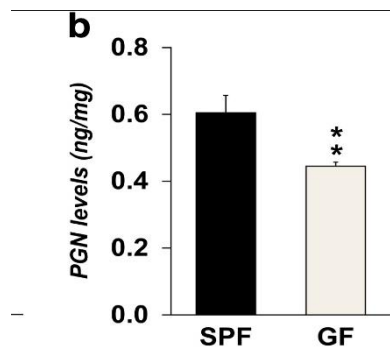
- **Peptidoglycanes**

- constituants de la paroi bactérienne

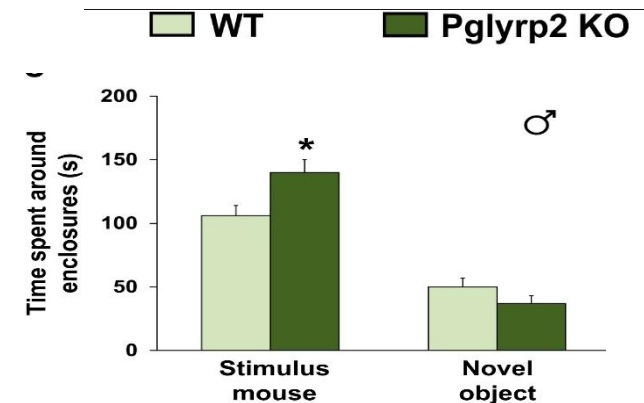
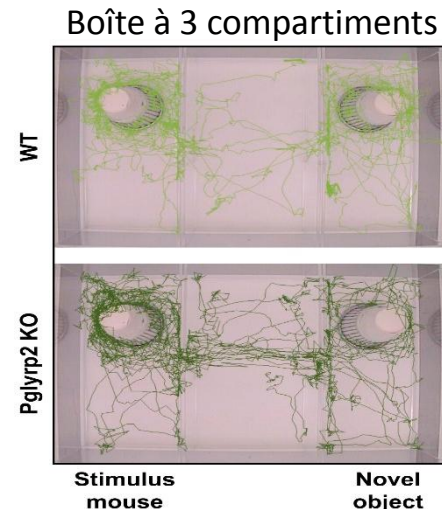


- activité biologique par liaison à des récepteurs de type pattern-recognition receptors (PRR): membranaires (peptidoglycan-recognition protein) ou intracellulaires (Nod), exprimés dans le cerveau

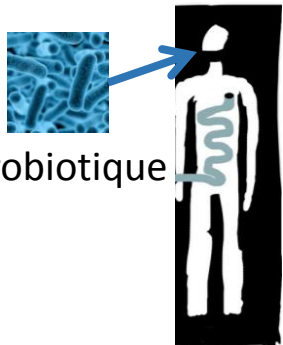
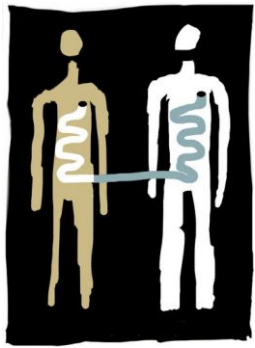
- Les peptidoglycanes produits par le microbiote sont détectés dans le cerveau



- Interactions sociales modulées par les peptidoglycanes



# Le microbiote intestinal: nouvelle cible thérapeutique dans l'autisme?



Cohorte	Traitement	Résultat
enfants avec autisme 7-16 ans (18 TSA, 20 controls)  (pas de groupe placebo)	Microbiote isolé à partir de sujets sains 2 mois, chaque jour	<b>Amélioration des symptômes gastrointestinaux</b>  Même 2 ans après la fin du traitement
enfants avec autisme 5- 9 ans (n=30)  (pas de groupe contrôle)	<i>Bifidobacteria et Lactobacillus</i> 3 mois, chaque jour	<b>Amélioration du comportement social et communication</b>

! Peu de patients, prudence

Besoin d'études à plus grande échelle, avec groupes contrôles appropriés

# CONCLUSION

- Pathologies cérébrales neurodéveloppementales ou psychiatrique sont associées à des altérations du microbiote intestinal
- Le microbiote intestinal est porteur d'un caractère pathogénique: transfert de certains symptômes de la maladie par le transfert de microbiote. Rôle du microbiote dans la physiopathologie?
- L'emploi de probiotique, en modifiant le profil du microbiote intestinal, permettrait d'améliorer certains symptômes par une action sélective ou simultanée sur les différents composants de l'axe intestin-cerveau
- Une voie d'action du microbiote semble impliquer des métabolites/composants bactériens, mais les mécanismes restent encore largement inconnus

