



**Information importante
sur le microbiote intestinal
et l'autisme**

**INFORMATION RÉSERVÉE
AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ**

La microflore intestinale	3
Microbiote et stress	3
Le microbiote : Un organe endocrinien complexe	4
Table 1 – Hormones du microbiote intestinal.....	4
Microbiote et autisme.....	5
Mécanisme d'action	6

La microflore intestinale

Le nombre d'espèces présentes dans le microbiote intestinal varie grandement, mais il est généralement admis que le microbiote adulte se compose de plus de 500 espèces parmi plus de 1000 souches différentes. Les Bacteroidetes et les Firmicutes sont les deux phylotypes bactériens prédominants dans le microbiote humain, tandis que Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria et Verrucomicrobia sont cependant reconnu que le stress et l'activité associée de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien peuvent à leur tour influencer la composition du microbiote⁽³⁾ intestinal. Cette colonisation commence au moment de la naissance et en particulier, lors de l'accouchement qui expose l'enfant à un microbiote complexe, au départ essentiellement celui de la mère avant d'acquérir une complexité adulte déjà vers l'âge de 1 an.

Des perturbations du microbiote intestinal sont associées à certaines pathologies intestinales mais également à des pathologies extra-intestinales, comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, l'obésité, le syndrome métabolique, certaines pathologies cardiovasculaires et allergiques, mais également l'autisme et des troubles comportementaux.

Considérant l'influence fondamentale des bactéries intestinales sur la santé humaine, il ne faut pas s'étonner qu'un nombre croissant d'études se soient intéressées à l'impact du microbiote intestinal sur le cerveau et le comportement humain pour déchiffrer ce qui a été défini comme l'axe intestin-cerveau.

Ces fonctions de communication entre l'intestin et le cerveau semblent bien être bidirectionnelles^(1, 2) : d'un côté le microbiote influence le fonctionnement du système nerveux central et d'autre part, le système nerveux central influe sur la composition du microbiote de par ses effets sur le tract gastro-intestinal (*Figure 1*). Les mécanismes d'actions sont multiples et encore en cours d'étude (*voir encadré 1*).

Microbiote et stress

À l'heure actuelle, les recherches portent essentiellement sur l'impact de la flore intestinale sur le fonctionnement du système nerveux central et la perception du stress ; il est cependant reconnu que le stress et l'activité associée de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien peuvent à leur tour influencer la composition du microbiote⁽³⁾ intestinal.

Outre à modifier la composition du microbiote intestinal, il est important de noter que le stress chronique perturbe également la barrière intestinale, ce qui la rend plus perméable et fait augmenter les taux circulants des substances immuno-modulatrices d'origine bactérienne, tels que le lipopolysaccharide⁽⁴⁾. Ces effets peuvent être inversés par^(5,6,7,8) des agents probiotiques .

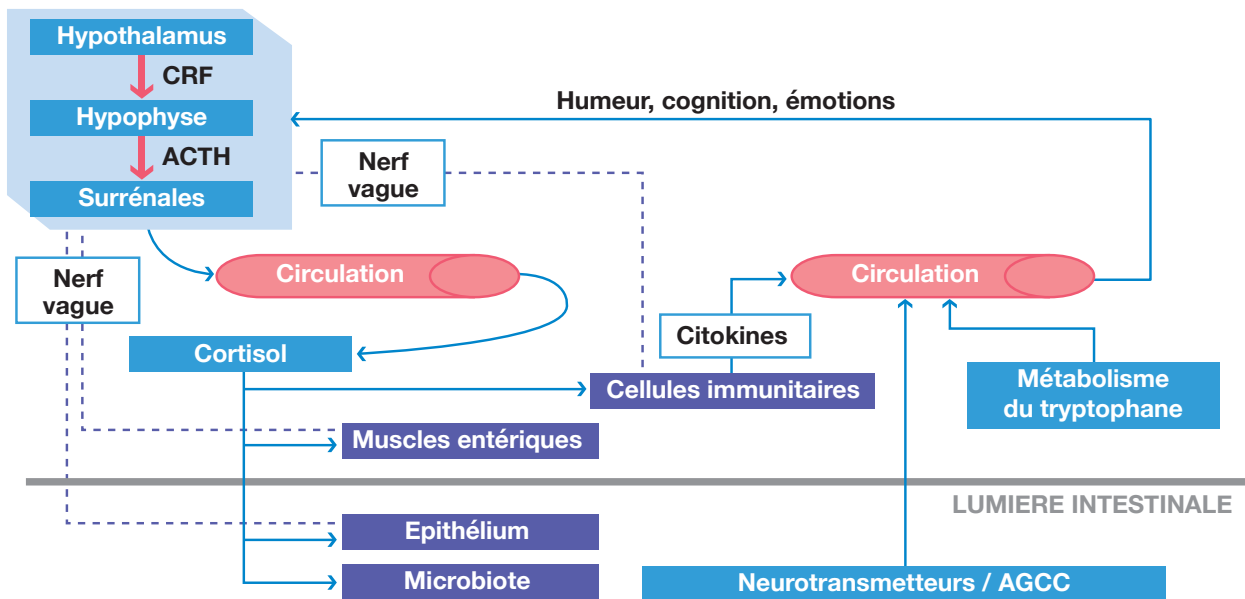


Figure 1 Voies impliquées dans la communication bidirectionnelle entre le microbiote intestinal et le cerveau. Les voies directes et indirectes potentielles à travers lesquelles le microbiote intestinal peut

moduler l'axe cerveau-intestin sont les suivantes: endocrinien (cortisol), immunitaire (cytokines) et neuronal (nerf vague et système nerveux sympathique entérique).

Le cerveau recrute ces mêmes mécanismes pour influencer la composition du microbiote intestinal, par exemple, dans des conditions de stress. L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien régule la sécrétion de cortisol, et le cortisol peut affecter les cellules immunitaires (y compris la sécrétion de cytokines) à la fois localement dans l'intestin et systémique. Le cortisol peut aussi modifier la perméabilité intestinale et la fonction de barrière, et modifier la composition du microbiote intestinal. Inversement, le microbiote intestinal et les agents probiotiques peuvent modifier les niveaux de cytokines circulantes, et influencer sur le fonctionnement du cerveau. Tant le nerf vague que la modulation des niveaux de tryptophane systémiques sont fortement impliqués dans la transmission de l'influence du microbiote intestinal au cerveau. En outre, les acides gras à chaîne courte (AGCC), qui sont des métaboliques produits par les bactéries intestinales agissant sur les fibres alimentaires, peuvent également moduler les activités du cerveau et le comportement du sujet. D'autres mécanismes sont décrits dans l'encadré 1.

Figure modifiée de Grenham, S., Clarke, G., Cryan, J. & Dinan, T. G. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front. Physiol.* 2, 94 (2011).

Le microbiome : Un organe endocrinien complexe

Contrairement à d'autres systèmes endocriniens, le microbiote intestinal a le potentiel de produire de très nombreux agents humoraux (Table 1). D'un point de vue morphologique et biochimique, c'est l'organe endocrinien le plus grand et le plus hétérogène chez l'homme. En fait, la complexité biochimique du microbiote intestinal dépasse même celle du cerveau, et la plupart des hormones produites par la microflore sont également neurotransmetteurs dans le système nerveux central (SNC). Par exemple l'acide γ -aminobutyrique (GABA), qui a la fonction d'inhiber certains réseaux du cerveau, est produite par plusieurs lactobacilles⁽⁹⁾, alors que les monoamines telles que la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine sont également produites par certaines souches de bactéries^(10,11) (Voir Table 1).

Cette capacité biochimique provient de l'immensité et de la diversité des cellules microbiennes dont le poids moyen chez un adulte est de 1 à 2 kg⁽¹²⁾. Le nombre des cellules bactériennes est beaucoup plus grand que le nombre total des cellules humaines. La complexité génomique de cet organe endocrinien chez l'adulte est d'environ 8 millions de gènes dans un petit nombre de phyla. Cependant, jusqu'à relativement récemment, la plupart de nos bactéries intestinales n'ont pas été facilement cultivables en laboratoire et notre connaissance du microbiote intestinal a été contrainte et limitée par les techniques de culture disponibles⁽¹³⁾. Une meilleure compréhension des principaux gènes du microbiote impliqués dans ses différentes fonctions est essentielle pour analyser et exploiter de manière profitable le rôle endocrinien du microbiote intestinal.

Classe	Exemples	Fonctions	Commentaire
Acides gras à courte chaîne	Acétate Butyrate Propionate	Source d'énergie Métabolisme Molécules de signal	Directement produit par les bactéries; effets épigénétiques et médiés par les récepteurs; Effets sur SNC liés aux comportements autistiques
Neurotransmetteurs	Sérotonine Dopamine Noradrénaline GABA	Humeur, émotion, cognition, récompense (SNC) Motilité/sécrétion	Peut être produit directement par les bactéries (voir table 2) ou régulé indirectement
Hormones hypothalamo-hypophysio-surréaliennes	Cortisol	Réponse au stress Métabolisme Anti-inflammatoire Cicatrisation plaies	Régulation indirecte; HPA endocrine anormalités important dans les troubles psychiatriques liés au stress
Hormones gastro-intestinales	Ghrelin Leptin Glucagon-like peptide-1 Peptide YY	Metabolism de l'hôte Régulation de l'appétit Motilité gastro-intestinale/sécrétion	Régulé indirectement; Possible médiation par AGCC via cellules entéroendocrines

Table 1 – Hormones du microbiote intestinal

Microbiote et autisme

Les troubles du spectre de l'autisme (TSA) sont des troubles neurologiques apparaissant dès l'enfance qui affectent principalement les relations sociales et la communication. Ces troubles se manifestent aussi par l'apparition de comportements atypiques et le développement d'intérêts restreints chez l'enfant qui en est atteint.

Les difficultés de comportement, de communication et d'interactions sociales sont les manifestations les plus communes aux troubles du spectre de l'autisme. Mais des symptômes gastro-intestinaux sont également fréquemment signalés, ce qui a conduit à suggérer que ces troubles gastro-intestinaux puissent être liés à une composition anormale de la flore intestinale et pourraient avoir un rôle dans les TSA.

Certaines études ont effectivement démontré que la composition du microbiote intestinal est altérée chez les enfants atteints de TSA⁽¹⁴⁻¹⁸⁾. Il faut cependant maintenir une grande prudence pour l'interprétation de ces données car l'utilisation fréquente d'antibiotiques et les régimes alimentaires particuliers chez ces patients influencent sans aucun doute la composition de leur microbiote. Une étude récente a révélé des modifications de la concentration fécale des acides gras à chaîne courte chez les enfants atteints de TSA⁽¹⁹⁾, et donc une altération dans la production de ces métabolites bactériens qui ont une neuro-activité reconnue. Cette altération pourrait être un mécanisme par lequel les bactéries modifient les fonctions cérébrales (voir encadré [Mécanismes d'action](#)).

Prises dans leur ensemble, ces données montrent que certaines souches probiotiques, en améliorant le microbiote intestinal, peuvent moduler différents aspects de la fonction cérébrale et du comportement.

La Formulation De Simone

La Formulation De Simone est un mélange probiotique à activité synergique contenant 8 souches différentes de bactéries lactiques et de bifidobactéries vivantes, et dosé à 450 milliards de bactéries par sachets et 112 milliards de bactéries par capsule.

La Formulation De Simone contient les souches suivantes : *Streptococcus thermophilus* DSM 24731, bifidobactéries (*B. breve* DSM 24732, *B. longum* DSM 24736, *B. infantis* DSM 24737) lactobacilli (*L. acidophilus* DSM 24735, *L. plantarum* DSM 24730, *L. paracasei* DSM 24733, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* DSM 24734)

Sans gluten, sans lactose, sans soja, ce complément alimentaire ne contient ni colorants artificiels, ni agents de conservation, ni édulcorants synthétiques.

La Formulation De Simone contient le mélange probiotique inventé par le Prof Claudio De Simone dont les effets favorables dans le domaine des maladies inflammatoires de l'intestin ont été démontrés. Ce probiotique qui a fait l'objet de plus de 170 publications internationales est recommandé par certaines associations de gastroentérologie.

Une synthèse des travaux élaborée par les Universités de Yale et de Harvard pour la réactualisation de la liste des pathologies digestives dont la prise en charge peut bénéficier de l'administration des probiotiques a été très récemment publiée dans le Journal of Clinical Gastroenterology⁽²⁰⁾.

Le produit inventé par le Prof De Simone est le probiotique le plus fréquemment cité, notamment pour la prise en charge de certaines pathologies inflammatoires du tube digestif (MICI). Les études ont prouvé son utilité pour prévenir la pochte, mais aussi pour le maintien en rémission de la pochte chronique, et de la rectocolite hémorragique^(21,22,23, 24,25).

L'utilité de la formulation du Prof De Simone pour la prise en charge de certaines formes de syndrome du colon irritable est également mentionnée. En outre, lors de ce séminaire, ont été également présentées pour la première fois des arguments en faveur de ce mélange probiotique pour la prise en charge de pathologies hépatiques, notamment de la stéatose hépatique non-alcoolique^(26,27) et l'encéphalopathie hépatique⁽²⁸⁾.

Dans un modèle expérimental de gros intestin, le mélange probiotique spécifique administré en concomitance avec un traitement antibiotique (clindamycine), s'est avéré avoir un effet bénéfique sur l'homéostasie métabolique intestinale en diminuant les métabolites toxiques et en protégeant la microflore endogène de sa destruction par l'antibiotique⁽²⁹⁾. Il a également été observé que l'administration de ce mélange probiotique dans un modèle murin de colite a favorisé la production locale d'acide linoléique conjugué (ALC), un métabolite immunorégulateur doté de puissants effets anti-inflammatoires⁽³⁰⁾. Ce mélange probiotique inventé par le Prof De Simone s'est avéré capable de réduire la perception de la douleur viscérale dans un modèle expérimental de colopathie fonctionnelle chez le rat (hypersensibilité viscérale entraînée par la privation maternelle néonatale) et capable de moduler l'expression au niveau du colon des gènes médiateurs de la douleur et de l'inflammation⁽³¹⁾.

Il est intéressant dans ce contexte de souligner que ce probiotique spécifique affecte la fonction neuronale par une réinitialisation de l'expression de certains gènes au niveau du système nerveux central et l'amélioration de la plasticité synaptique déficitaire lié à l'âge⁽³²⁾. Il est d'autre part connu que les maladies inflammatoires systémiques retiennent négativement sur la qualité de vie des malades, notamment par l'altération de certains comportements, comme le retrait social et l'immobilité. D'Mello et collaborateurs ont mis en évidence que parmi les mécanismes d'action à l'origine de cette inhibition comportementale, l'augmentation de la production périphérique des cytokines pro-inflammatoires, notamment du *tnf-α*, retient au niveau central sur la microglie ce qui entraîne un recrutement des monocytes dans les vaisseaux et le parenchyme cérébral. Or les mêmes chercheurs ont montré que l'administration de ce mélange probiotique spécifique peut améliorer les comportements anormaux associés aux maladies inflammatoires systémiques par une réduction de l'activation de la microglie et de l'infiltration des monocytes cérébraux⁽³³⁾.

Pour ces raisons, ce mélange probiotique est conseillé aux États-Unis par certains médecins DAN (Defeat Autism Now!) comme un des éléments de prise en charge de l'autisme. Un rapport de cas ci-joint a établi une première hypothèse de corrélation directe microbiote-TSA que des études randomisées en aveugle contre placebo actuellement en cours en Italie et aux États-Unis vont vérifier.

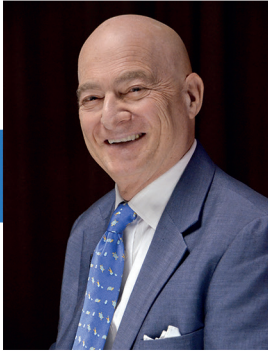
Mécanismes d'action	
Les mécanismes potentiels par lesquels la Formulation De Simone (DSF) peut affecter la fonction du Système Nerveux Central (SNC) sont :	
Modification de la composition microbienne	DSF peut affecter la composition du microbiote intestinal de multiples manières. Par exemple, les souches bactériennes présentes dans le produit sont capables de renforcer la barrière intestinale, de réduire l'inflammation et de stimuler les réponses immunitaires. Tous ces aspects peuvent avoir des effets sur la communication cerveau-intestin.
Activation immunitaire	DSF a des effets directs sur le système immunitaire. En effet, le système immunitaire collabore pour maintenir l'homéostasie à la face luminale de l'interface hôte-microbiote, ce qui est important pour un bon équilibre au niveau local et donc pour la santé générale. Le système immunitaire exerce également une communication bidirectionnelle avec le SNC ce qui en fait une cible de choix pour la transduction les effets des bactéries sur le SNC.
Métabolites microbiens	DSF peut moduler diverses réactions métaboliques de l'hôte, conduisant à la production de métabolites tels que les acides biliaires, la choline et acides gras à chaîne courte qui sont essentiels pour la santé de l'hôte. En effet les fibres alimentaires peuvent être digérées puis fermentées dans le côlon, par des micro-organismes du tube digestif, en acides gras à chaîne courte tels que le n-butyrate, le propionate et l'acétate, qui sont connus pour avoir des propriétés neuro-actives.
Neuro-métabolites microbiens	Les bactéries ont la capacité de générer de nombreux neurotransmetteurs et neuromodulateurs, comme illustré Table 2 .

Encadre 1

Quelques exemples de souches bactériennes qui produisent des neurotransmetteurs	
Sérotonine	<i>Lactococcus lactis</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>
GABA	<i>L. brevis</i> , <i>B. adolescentis</i> , <i>B. dentium</i> , <i>B. infantis</i> , <i>L. rhamnosus</i>
Acétylcholine	<i>L. plantarum</i>
Histamine	<i>L. lactis</i> , <i>L. plantarum</i>

Table 2

- (1) Mayer, E. A. *Nature Rev. Neurosci.* 12, 453–466 (2011).
- (2) Grenham, S., Clarke, G., Cryan, J. & Dinan, T. G. *Front. Physiol.* 2, 94 (2011)
- (3) Tannock, G. W. & Savage, D. C. *Infect. Immun.* 9, 591–598 (1974).
- (4) Soderholm, J. D. & Perdue, M. H. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 280, G7–G13 (2001).
- (5) Zareie, M. *et al. Gut* 55, 1553–1560 (2006).
- (6) Ait-Belgnaoui, A. *et al. Psychoneuroendocrinology* 25 April 2012(doi:10.1016/j.psyneuen.2012.03.02).
- (7) Dai C., Guandalini S., Zhao D.-H., Jiang. *Molecular and cellular Biochemistry* 362:43-53 (2012)
- (8) Madsen K, Cornish A, Soper P, Mc Kaigney C, Jijon H, Yachimec C, Doyle J, Jewell L, De Simone C,. *Gastroenterology* 121:580-591 (2001)
- (9) Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. *J Appl Microbiol.* 2012;113:411–417.
- (10) Lyte M. *Bio Essays.* 2011;33:574–581.
- (11) Lyte M. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003726.
- (12) Forsythe P, Kunze WA. *Cell Mol Life Sci.*2013;70:55–69.
- (13) Fraher MH, O'Toole PW,. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012; 9:312–322.
- (14) Williams, B. L., Hornig, M., Parekh, T. & Lipkin, W. I. *MBio* 3, e00261–e00211 (2012).
- (15) Finegold, S. M. *et al. Anaerobe* 16, 444–453 (2010).
- (16) Finegold, S. M. *et al. Clin. Infect. Dis.* 35, S6–S16 (2002).
- (17) Parracho, H. M., Bingham, M. O., Gibson,. *J. Med. Microbiol.* 54, 987–991 (2005).
- (18) Adams, J. B., Johansen, L. J., Powell, L. D., Quig, D. & Rubin, R. A. *BMC Gastroenterol.* 11, 22 (2011).
- (19) Wang, L. *et al. Dig. Dis. Sci.* 57, 2096–2102 (2012).
- (20) Floch MH, Walker WA, *et al. J Clin Gastroenterol.* 2015; 49: S69-73. (Nov-Dec 2015).
- (21) Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, *et al. Gastroenterology.* 2000;119:305–309.
- (22) Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, *et al. Gastroenterology.* 2003;124:1202–1209.
- (23) Mimura T, Rizzello F, Helwig U, *et al.* 2004;53:108–114.
- (24) Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, De Simone C, Sartor RB. *Am J Gastroenterol.*2005, 100:1539-1546.
- (25) Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. *Am J Gastroenterol.* 2009, 104: 437-43.
- (26) Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, Terracciano F, D'Auria MV, De Simone C, Del Vecchio Blanco C. *J Clin Gastroenterol.* 2005; 39:540-543.
- (27) Alisi A, Bedogni G, Baviera G, Giorgio V, Porro E, Paris C, Giammaria P, Reali L, Anania F, Nobili V. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39: 1276–1285.
- (28) Dhiman RK, Rana B, Agrawal S, Garg A, Chopra M, Thumburu KK, Khattri A, Malhotra S, Duseja A, Chawla YK. *Gastroenterology.* 2014; 147: 1327-1337.
- (29) Rehman A. *et al. BMC Microbiology* 12:47 (2012)
- (30) Bassaganya-Riera J., Viladomiu M., *et al. Plos One* 7(2): e31238 (2012)
- (31) Distrutti E., Cipriani S., Mencarelli A., Renga B., Fiorucci S. *Plos One* 8(5) : e63893, May (2013)
- (32) Distrutti E., O'Reilly J., McDonald C., Cipriani S., Renga B., Lynch M, Fiorucci S. *PLoS One.* Sep 9;9(9) e106503 (2014)
- (33) D'Mello C., Ronaghan N., *et al. The Journal of Neuroscience,* 29 July 2015, 35(30): 10821-10830 (2015)



Membre de l'American College of Gastroenterology, Claudio De Simone est Professeur de Maladies infectieuses en retraite de l'université de l'Aquila (Italie), spécialisé en maladies de l'Appareil digestif, Allergologie et Immunologie clinique. Son intérêt pour le microbiote humain remonte à plus de 25 ans quand la compréhension de l'importance du rôle de la flore intestinale en était à ses balbutiements.

La Lettre des probiotiques

Visitez La Lettre des Probiotiques, le blog du Prof. Claudio De Simone, pionnier du microbiote intestinal, inventeur du mélange probiotique (450 milliards de bactéries, 8 souches différentes)

www.probiotixx.info