



Le microbiote intestinal régule-t-il les comportements alimentaires?

Pr Amandine Everard

Chercheuse qualifiée FNRS, UCLouvain
Metabolism and Nutrition Research Group, Louvain Drug Research Institute, UCLouvain, Brussels
Walloon Excellence in Life Sciences and BIOTEchnology (WELBIO) department, WEL Research Institute (WELRI), Wavre

Le comportement alimentaire est finement régulé par l'axe de communication entre l'intestin et le cerveau afin de maintenir la balance énergétique entre les apports et les dépenses à l'équilibre. Le microbiote intestinal est un acteur clé de l'axe intestin-cerveau et peut moduler les sensations de faim et de satiété.

Nos comportements alimentaires sont aussi influencés par le plaisir procuré lors de l'ingestion de certains aliments, notamment les aliments riches en sucres et en graisses qui procurent une sensation de plaisir. Cette composante hédonique de la prise alimentaire est régulée par le système de la récompense. Le microbiote intestinal est également capable de moduler le plaisir alimentaire. Des études précliniques de transplantation de microbiote intestinal de souris obèses à des souris minces ont permis de démontrer le rôle causal du microbiote intestinal dans les dérégulations du plaisir alimentaire et de la motivation pour obtenir un aliment palatable au cours de l'obésité. De plus, l'expression de certains marqueurs impliqués dans les signalisations dopaminergique et opioïde – deux voies de signalisation du système de la récompense – est aussi modulée par le microbiote intestinal provenant de souris obèses.

Le microbiote intestinal dialogue avec le cerveau par voie nerveuse et via la circulation sanguine. Différents médiateurs sont impliqués dans ces interactions; premièrement, le microbiote produit des molécules dont des métabolites avec des effets pharmacologiques et, deuxièmement, certains constituants bactériens du microbiote intestinal peuvent également interagir avec l'hôte.

Une modulation de l'axe intestin-cerveau en utilisant des approches ciblées sur le microbiote intestinal sont suggérées comme de nouvelles pistes thérapeutiques intéressantes. Ceci pourrait mener à de potentielles applications cliniques visant à restaurer les altérations du comportement alimentaire notamment face à l'exposition constante à une alimentation très dense en calories.

Implication du système de la récompense dans le comportement alimentaire

Le comportement alimentaire et en particulier les sensations de faim et de satiété sont régulées en fonction des besoins énergétiques afin de maintenir la balance énergétique à l'équilibre (**Figure 1**). Cependant, le comportement alimentaire est aussi influencé par le plaisir induit par l'ingestion de certains aliments, notamment les aliments riches en sucres et en graisses, appelés aliments palatables, qui procurent une sensation de plaisir. En effet, à la fin d'un repas, certains individus vont être tentés par une douceur sucrée afin de ressentir le plaisir qui y est associé et ceci de manière indépendante d'un besoin énergétique.

La composante plaisir/hédonique liée à l'alimentation est régulée par le système de la récompense (**Figure 1**). Lors de l'ingestion d'aliments palatables avec une haute valeur hédonique, les voies de signalisation dopaminergique et opioïde sont activées au niveau du système de la récompense (1).

De manière importante, des dérégulations majeures du système dopaminergique ont été mises en évidence chez des patients obèses. En effet, les patients obèses présentent une diminution de la libération de la dopamine, une diminution des récepteurs à la dopamine et une augmentation du transporteur impliqué dans la recapture



Amandine Everard

de la dopamine, ce qui suggère un hypofonctionnement du système dopaminergique (2). Ces altérations moléculaires au niveau de la signalisation dopaminergique se traduisent par des altérations du plaisir alimentaire et de la motivation pour obtenir une récompense alimentaire au cours de l'obésité (3, 4). Lors de l'ingestion d'aliments palatables, les sujets obèses présentent une diminution de l'activité neuronale dans les zones associées au système de la récompense en comparaison à des sujets sains (5). Ceci peut paraître contre-intuitif dans un premier temps mais ces altérations sont apparentées à ce que l'on peut observer dans des phénomènes d'addiction. Les individus obèses devront augmenter la quantité d'aliments palatables à ingérer pour ressentir le même plaisir alimentaire, ce qui explique la surconsommation observée dans le cadre de l'obésité (6). Restaurer l'aspect hédonique de la consommation alimentaire représente donc une stratégie thérapeutique particulièrement intéressante dans le cadre de l'obésité.

Régulation de la prise alimentaire via l'axe intestin-cerveau

L'axe intestin-cerveau est un axe de communication bidirectionnel connectant le tractus gastro-intestinal au système nerveux central. Cette interaction est capitale afin de pouvoir informer le cerveau de l'état nutritionnel d'un individu (7).

Deux voies de communication sont impliquées dans les interactions entre l'intestin et le cerveau: la voie nerveuse et la voie sanguine.

Voie nerveuse

Les informations en provenance de l'intestin sont envoyées au tronc cérébral (dans le noyau du tractus solitaire) à partir de fibres nerveuses afférentes, principalement du nerf vague, afin de réguler la satiété. Les

Figure 1:

Régulation homéostatique et hédonique de la prise alimentaire (créé avec BioRender.com).

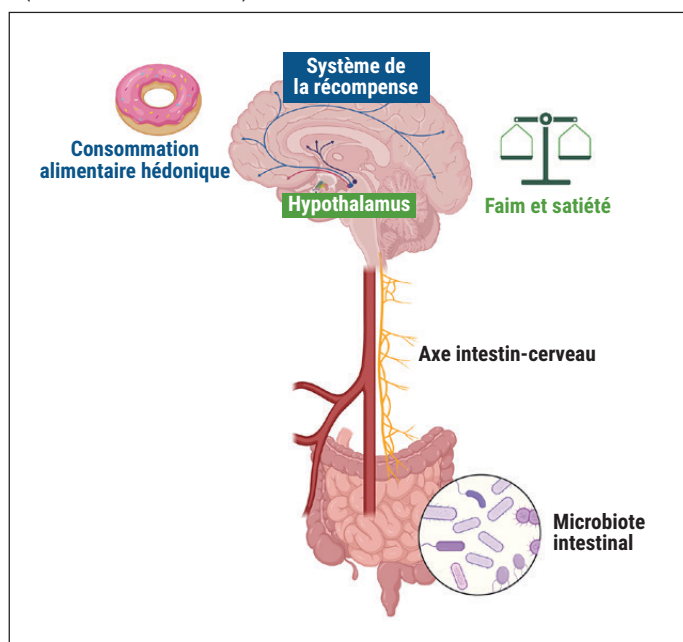
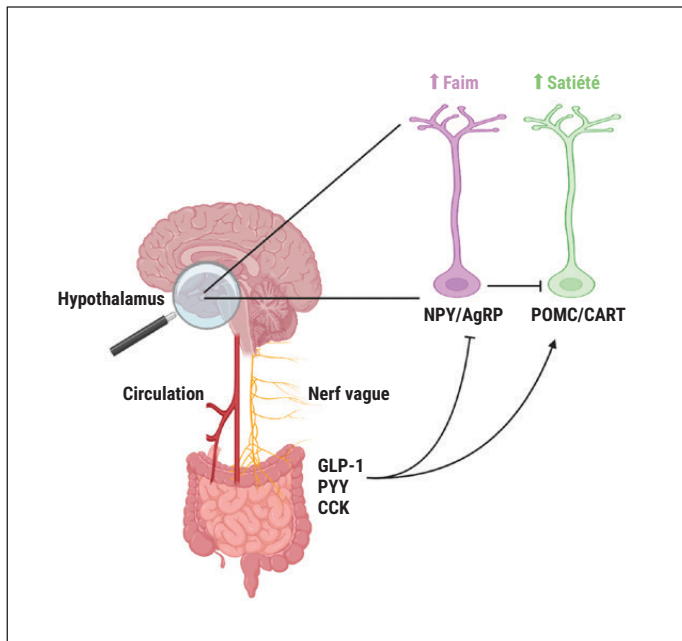


Figure 2:

Axe intestin-cerveau impliqué dans la consommation alimentaire (créé avec BioRender.com).



projections du noyau du tractus solitaire vont ensuite influencer l'activité neuronale de neurones anorexigènes et orexigènes de l'hypothalamus (8). Les neurones orexigènes co-expriment la protéine *Agouti-related protein* (AgRP) et le *neuropeptide Y* (NPY) alors que les neurones anorexigènes co-expriment le *proopiomélanocortine* (POMC) et le *Cocaine- and amphetamine-regulated transcript* (CART). Ces neuropeptides vont ensuite se lier à des récepteurs spécifiques notamment localisés au niveau du noyau paraventriculaire (PVN) qui va intégrer ces signaux et adapter les sensations de faim et de satiété (**Figure 2**).

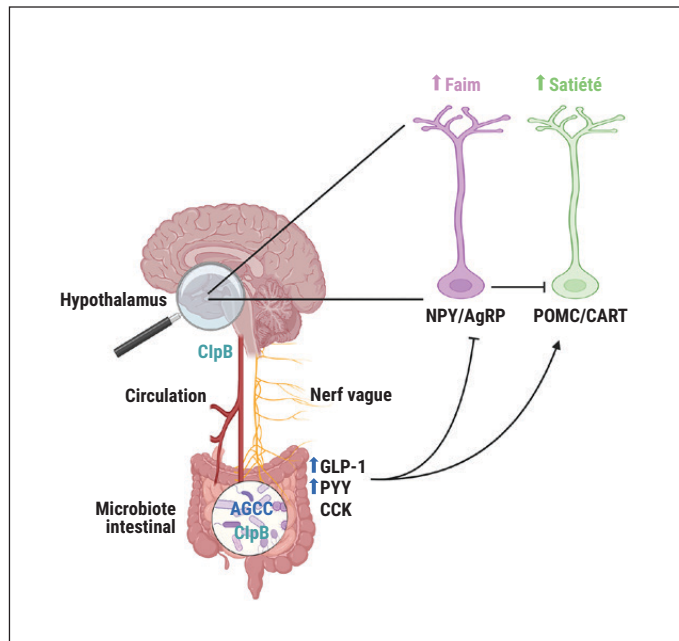
Voie sanguine

L'autre voie de communication entre l'intestin et le cerveau est médiée par la circulation sanguine et la sécrétion d'hormones. En effet, la sécrétion d'hormones par l'intestin permet de multiples interactions avec d'autres organes situés à distance de l'intestin et notamment avec le cerveau pour la régulation de la prise alimentaire. En période postprandiale, l'intestin sécrète des hormones anorexigéniques tels que la *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), *peptide YY* (PYY) et la *cholecystokinine* (CCK) (**Figure 2**). À l'inverse, la ghréline est sécrétée par l'estomac et est impliquée dans des effets orexigéniques. Ces hormones entéroendocrines vont pouvoir agir au niveau de l'hypothalamus et activer ou inhiber les neurones orexigéniques et anorexigéniques.

La composante hédonique ou plaisir liée à l'alimentation est également contrôlée par cet axe intestin-cerveau;

Figure 3:

Rôles du microbiote intestinal dans la régulation de la faim et satiété (créé avec BioRender.com).



le nerf vague et les hormones gastrointestinales sont aussi impliqués dans la régulation du système de la récompense associé à l'alimentation (9).

Le microbiote intestinal et la régulation de la sensation de faim et de satiété

Le microbiote intestinal comprend l'ensemble des microorganismes (bactéries, virus, archées, levures, champignons) qui colonisent les intestins. Le microbiote intestinal est actuellement reconnu comme un acteur majeur de l'axe intestin-cerveau impliqué dans la régulation de la prise alimentaire et du métabolisme énergétique (10). Certains constituants des bactéries du microbiote intestinal ainsi que certains métabolites sécrétés par le microbiote intestinal sont capables de diriger la prise alimentaire de l'hôte.

Parmi les métabolites bactériens les plus étudiés, on retrouve les acides gras à chaîne courte comme l'acétate et le propionate. De manière intéressante, certains acides gras à chaînes courtes (AGCC) sont capables de moduler le nombre de cellules produisant le GLP-1 ainsi que l'expression du précurseur du GLP-1, le proglucagon (**Figure 3**) (11). Ceci suggère donc le rôle de métabolites du microbiote intestinal dans le dialogue avec les cellules entéroendocrines et dans la sécrétion d'hormones entéroendocrines impliquées dans la régulation de la prise alimentaire.

Un autre exemple illustre bien le rôle du microbiote intestinal dans la régulation de la sensation de faim et satiété. En effet, certains composants bactériens sont capables

Figure 4:

Rôles du microbiote intestinal dans les dérégulations de la consommation alimentaire hédonique au cours de l'obésité (créé avec BioRender.com).

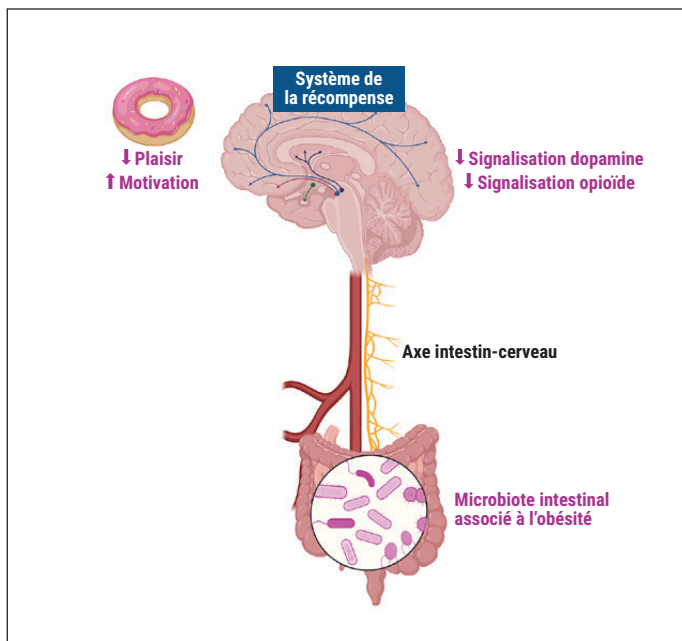
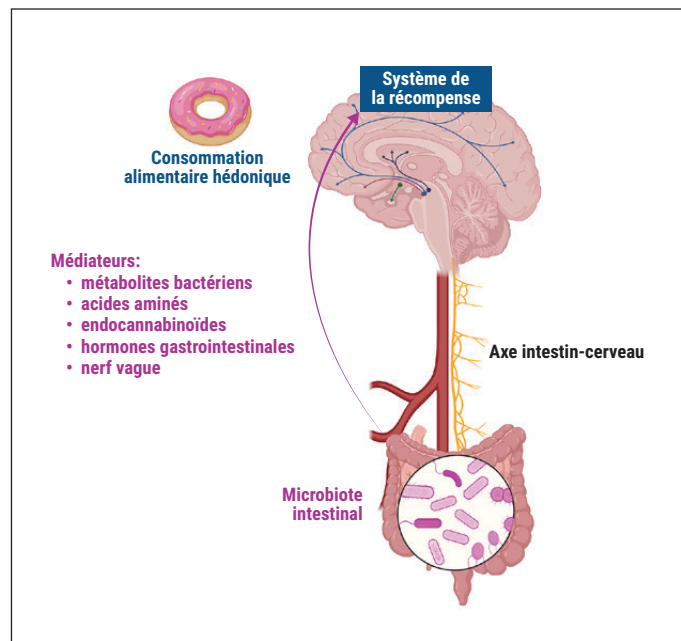


Figure 5:

Médiateurs des effets du microbiote intestinal sur la régulation hédonique de la consommation alimentaire (créé avec BioRender.com).



de passer à travers la barrière intestinale et d'entrer dans la circulation sanguine pour rejoindre le cerveau. C'est le cas d'une protéine chaperonne d'*Escherichia coli*, la protéine *caseinolytic peptidase B* (ClpB), qui peut atteindre le cerveau et interagir avec les neuropeptides anorexigéniques (Figure 3) (12).

Le microbiote intestinal et la régulation de la prise alimentaire hédonique

Le microbiote intestinal joue aussi un rôle clé dans la régulation du système dopaminergique au niveau du système de la récompense. En effet, les souris axéniques (dépourvues de microbiote intestinal) présentent des modifications dans la signalisation dopaminergique (13, 14). Ces études pionnières ont ouvert un nouveau champ de recherche concernant l'implication du microbiote intestinal dans différentes pathologies associées au système dopaminergique comme la maladie de Parkinson mais aussi les addictions et les dérégulations du plaisir alimentaire associés à l'obésité.

Ces modifications dans la signalisation dopaminergique sont associées à des effets sur l'aspect hédonique associé à la consommation alimentaire. Une augmentation de la préférence pour des aliments palatables (qui procurent du plaisir) est observée chez des souris sans microbiote intestinal ou dont le microbiote intestinal est déplété à l'aide d'antibiotiques à large spectre (4, 15, 16).

Notre laboratoire a récemment mis en évidence le rôle causal du microbiote intestinal dans les altérations

du plaisir alimentaire observé au cours de l'obésité. Nous avons démontré que des souris minces transplantées avec le microbiote intestinal prélevé chez des souris obèses présentent les mêmes altérations du plaisir alimentaire que les souris obèses (Figure 4) (4). De plus, ce transfert de microbiote intestinal de souris obèses à des souris minces était suffisant pour induire une motivation excessive des animaux pour obtenir une récompense de type alimentaire (Figure 4) (17). Ces effets ont pu être associés à une diminution de l'expression de plusieurs récepteurs du système dopaminergique ainsi qu'à une diminution de l'expression de plusieurs marqueurs du système opioïde, suggérant un hypofonctionnement du système comparable à l'hypofonctionnement observé au cours de l'obésité (Figure 4) (4, 17).

D'un point de vue mécanistique, plusieurs médiateurs (Figure 5) sont proposés dans cet axe de communication entre le microbiote intestinal et le cerveau: certains métabolites bactériens, des acides aminés (le tryptophane), des lipides bioactifs (endocannabinoïdes), les hormones gastro-intestinales et le nerf vague (18).

Perspectives thérapeutiques

Étant donné les effets du microbiote intestinal dans la régulation du système de la récompense dans le cadre de l'alimentation, des modulations du microbiote intestinal semblent être des perspectives thérapeutiques intéressantes dans le traitement de pathologies des troubles de l'alimentation.

Tableau 1:
Modulations du microbiote intestinal.

Prébiotiques	Substrats sélectivement utilisés par les microorganismes de l'hôte, conférant des effets bénéfiques pour l'hôte (19)
Probiotiques	Micro-organismes vivants qui lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates confèrent des effets bénéfiques pour l'hôte (20)

De manière intéressante, certaines études précliniques visant à moduler le microbiote intestinal soutiennent cette hypothèse:

- L'administration d'une bactérie intestinale bénéfique, *Bifidobacterium infantis*, est capable de moduler la transmission dopaminergique dans le système de la récompense (21). Cependant, ses effets sur le comportement alimentaire restent à être investigués.
- La supplémentation avec une autre bifidobactérie, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, reverse les altérations de préférence alimentaire associées à l'obésité (22).
- Nous avons également récemment démontré les effets bénéfiques d'une autre bactérie, *Akkermansia muciniphila*, pour restaurer, chez l'animal de laboratoire, les dérégulations de la motivation pour obtenir une récompense alimentaire dans le cadre de l'obésité (23).
- L'administration de *Bacteroides uniformis* à des animaux de laboratoire réduit les comportements de type compulsif, lors desquels de grandes quantités de nourriture sont ingérées dans un court laps de temps (24).
- Les prébiotiques de type inuline sont également associés à des effets bénéfiques sur les altérations de préférences alimentaires au cours de l'obésité (25).

En conclusion, le microbiote intestinal semble être impliqué dans les altérations du système de la récompense au cours de l'obésité et plusieurs études précliniques supportent l'intérêt d'utiliser des stratégies thérapeutiques visant le microbiote intestinal afin de restaurer la motivation et le plaisir alimentaire. Le développement de ces nouvelles approches thérapeutiques pourrait apporter des outils supplémentaires pour faire face aux altérations du comportement alimentaire et notamment les comportements alimentaires compulsifs. ■

Références

1. Garcia-Cabrero R, Carbia C, KJ OR, Schellekens H, Cryan JF. Microbiota-gut-brain axis as a regulator of reward processes. J Neurochem 2020.
2. Decarie-Spain LH, C.; Fulton, S. Dopamine signalling adaptations by prolonged high-fat feeding. Current Opinion in Behavioral Sciences 2016;9:136-43.
3. Davis JF, Tracy AL, Schurdak JD, et al. Exposure to elevated levels of dietary fat attenuates psychostimulant reward and mesolimbic dopamine turnover in the rat. Behav Neurosci 2008;122:1257-63.

4. de Wouters d'Oplinter A, Rastelli M, Van Hul M, Delzenne NM, Cani PD, Everard A. Gut microbes participate in food preference alterations during obesity. Gut Microbes 2021;13:1959242.
5. Stice E, Spoor S, Bohon C, Small DM. Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by TaqIA A1 allele. Science 2008;322:449-52.
6. Kenny PJ. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. Neuron 2011;69:664-79.
7. Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. Nat Rev Neurosci 2014;15:367-78.
8. Berthoud HR, Blackshaw LA, Brookes SJ, Grundy D. Neuroanatomy of extrinsic afferents supplying the gastrointestinal tract. Neurogastroenterol Motil 2004;16 Suppl 1:28-33.
9. Han W, Tellez LA, Perkins MH, et al. A Neural Circuit for Gut-Induced Reward. Cell 2018;175:665-78 e23.
10. Cani PD, Van Hul M, Lefort C, Depommier C, Rastelli M, Everard A. Microbial regulation of organismal energy homeostasis. Nat Metab 2019;1:34-46.
11. Wichmann A, Allahyar A, Greiner TU, et al. Microbial modulation of energy availability in the colon regulates intestinal transit. Cell Host Microbe 2013;14:582-90.
12. Tennoune N, Chan P, Breton J, et al. Bacterial ClpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide alpha-MSH, at the origin of eating disorders. Transl Psychiatry 2014;4:e458.
13. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108:3047-52.
14. Crumeyrolle-Arias M, Jaglin M, Bruneau A, et al. Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. Psychoneuroendocrinology 2014;42:207-17.
15. Duca FA, Swartz TD, Sakar Y, Covasa M. Increased oral detection, but decreased intestinal signaling for fats in mice lacking gut microbiota. PLoS One 2012;7:e39748.
16. Swartz TD, Duca FA, de Wouters T, Sakar Y, Covasa M. Up-regulation of intestinal type 1 taste receptor 3 and sodium glucose luminal transporter-1 expression and increased sucrose intake in mice lacking gut microbiota. Br J Nutr 2012;107:621-30.
17. de Wouters d'Oplinter A, Verce M, Huwart SJP, et al. Obese-associated gut microbes and derived phenolic metabolite as mediators of excessive motivation for food reward. Microbiome 2023;11:94.
18. de Wouters d'Oplinter A, Huwart SJP, Cani PD, Everard A. Gut microbes and food reward: From the gut to the brain. Front Neurosci 2022;16:947240.
19. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017;14:491-502.
20. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014;11:506-14.
21. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacterium infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. J Psychiatr Res 2008;43:164-74.
22. Agusti A, Moya-Perez A, Campillo I, et al. *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT 7765 Ameliorates Neuroendocrine Alterations Associated with an Exaggerated Stress Response and Anhedonia in Obese Mice. Mol Neurobiol 2018;55:5337-52.
23. Huwart SJP, de Wouters d'Oplinter A, Rastelli M, et al. Food Reward Alterations during Obesity Are Associated with Inflammation in the Striatum in Mice: Beneficial Effects of *Akkermansia muciniphila*. Cells 2022;11.
24. Agusti A, Campillo I, Balzano T, et al. *Bacteroides uniformis* CECT 7771 Modulates the Brain Reward Response to Reduce Binge Eating and Anxiety-Like Behavior in Rat. Mol Neurobiol 2021;58:4959-79.
25. Bernard A, Ancel D, Neyrinck AM, et al. A Preventive Prebiotic Supplementation Improves the Sweet Taste Perception in Diet-Induced Obese Mice. Nutrients 2019;11.