




Dialogue entre microbiote intestinal et cerveau : influence sur notre capacité à faire face au stress



Sylvie Rabot

Université Paris-Saclay, INRAE, AgroParisTech, Institut Micalis, Jouy-en-Josas

Sylvie.Rabot@inrae.fr

 0000-0002-4603-2038

> L'institut Micalis

Microbiologie de l'Alimentation au service de la Santé



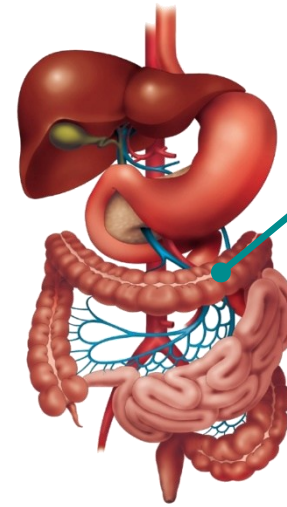
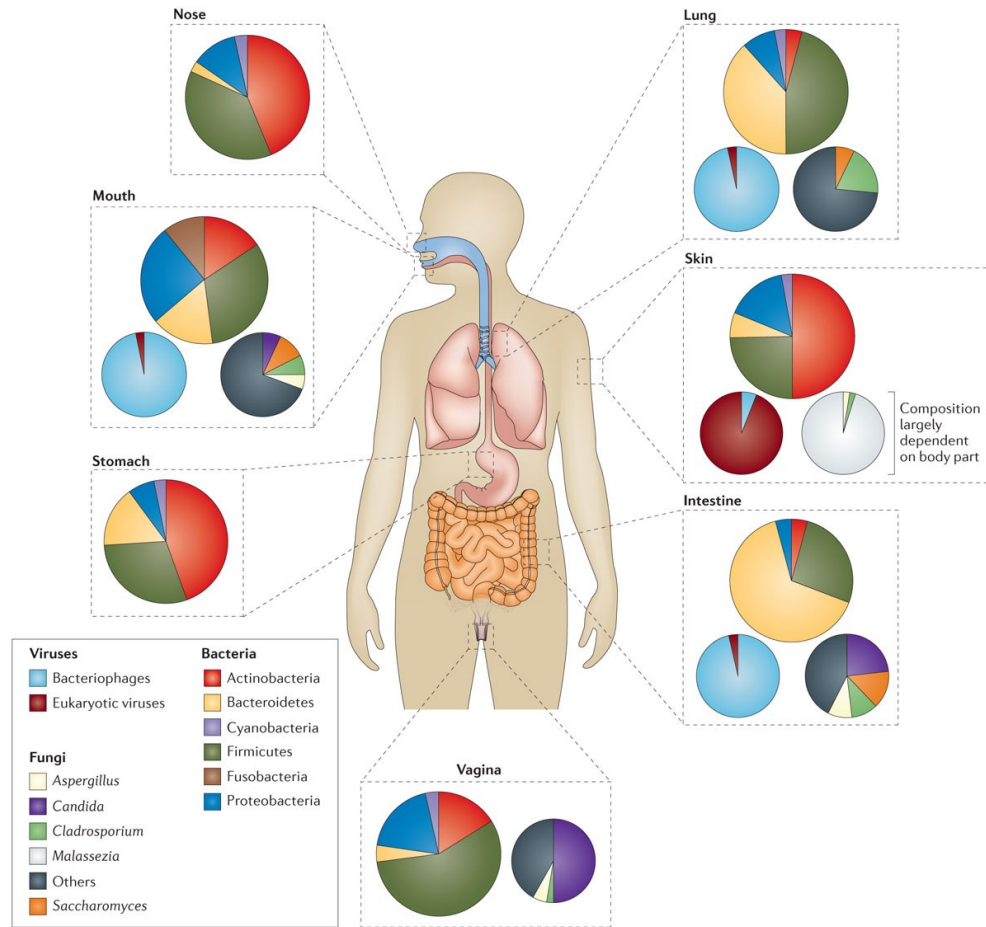
Centre de recherches INRAE « Île-de-France - Jouy-en-Josas - Antony »
Jouy-en-Josas





- ❑ Quelques faits essentiels sur le microbiote intestinal
- ❑ Effets du microbiote intestinal sur la réponse au stress chez l'animal de laboratoire
- ❑ L'axe microbiote - intestin - cerveau : comment cela marche ?
- ❑ Transposition à l'être humain ?

> Le microbiote intestinal : une population microbienne considérable



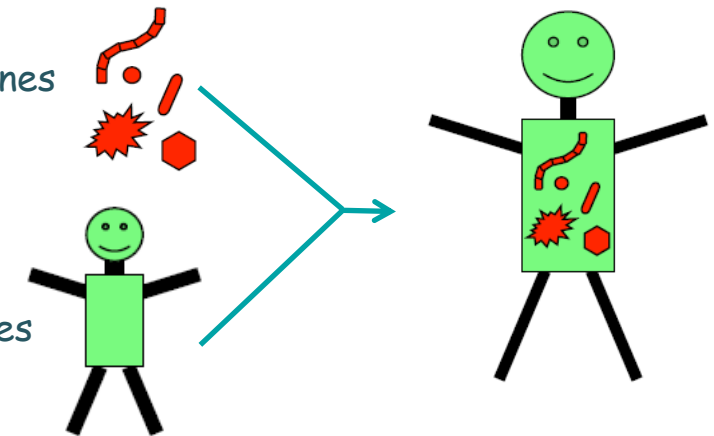
50 % de la biomasse fécale
Redox : -100 to -200 mV
pH : 5,7 to 6,9

Autant de cellules microbiennes
dans le tube digestif
que de cellules eucaryotes dans le corps



600 000 gènes

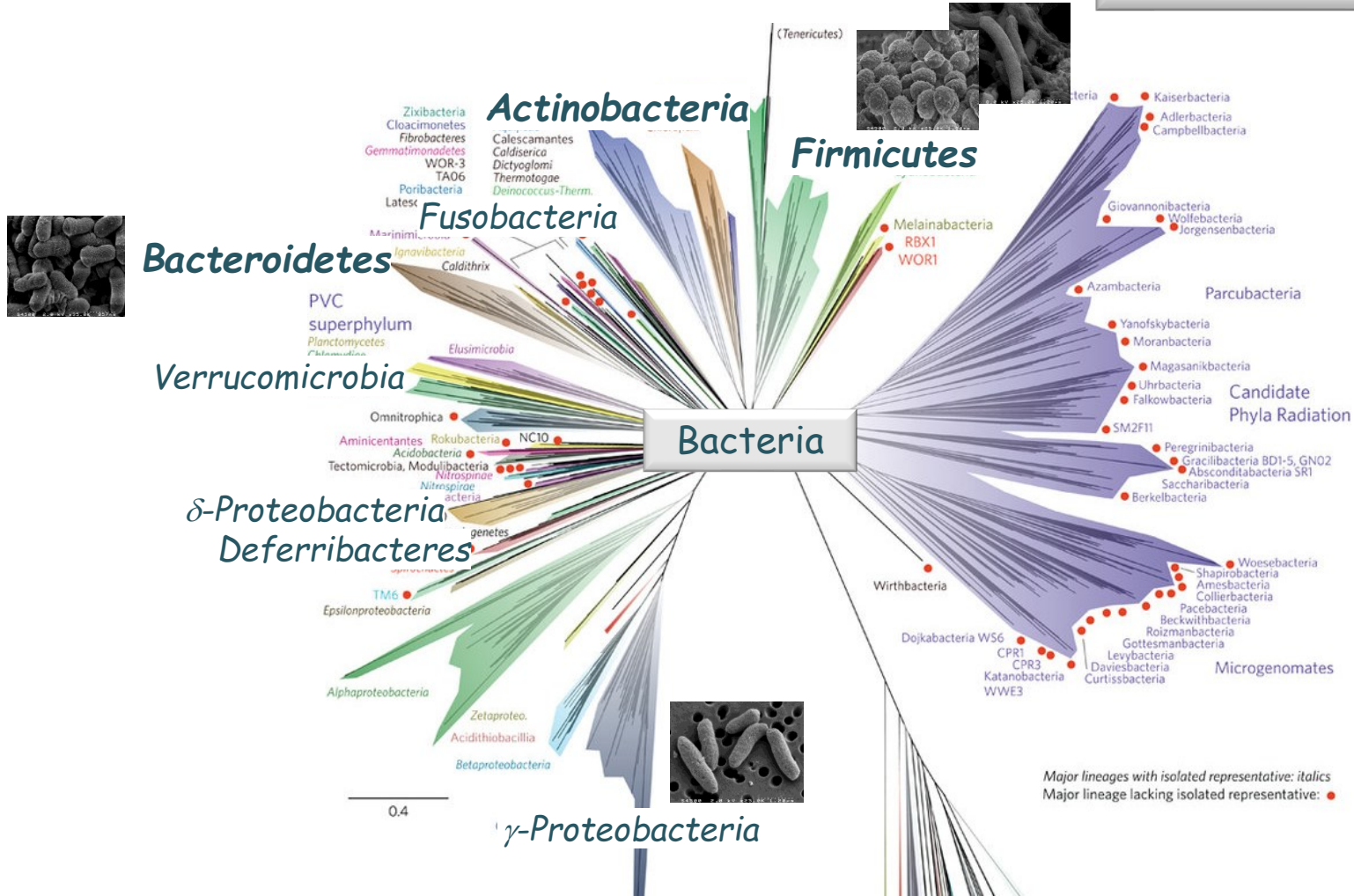
25 000 gènes



L'association hôte-microbiote : un superorganisme !

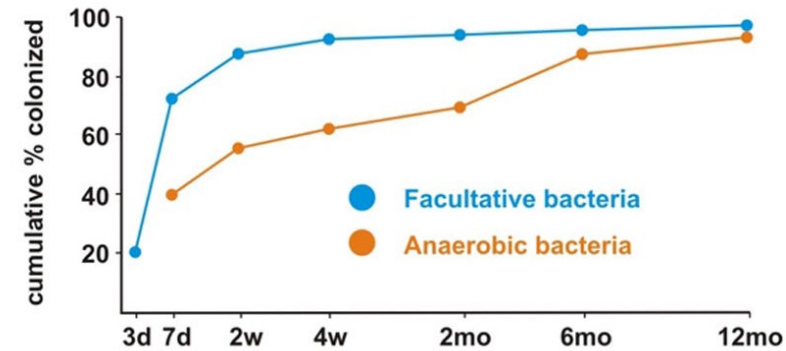
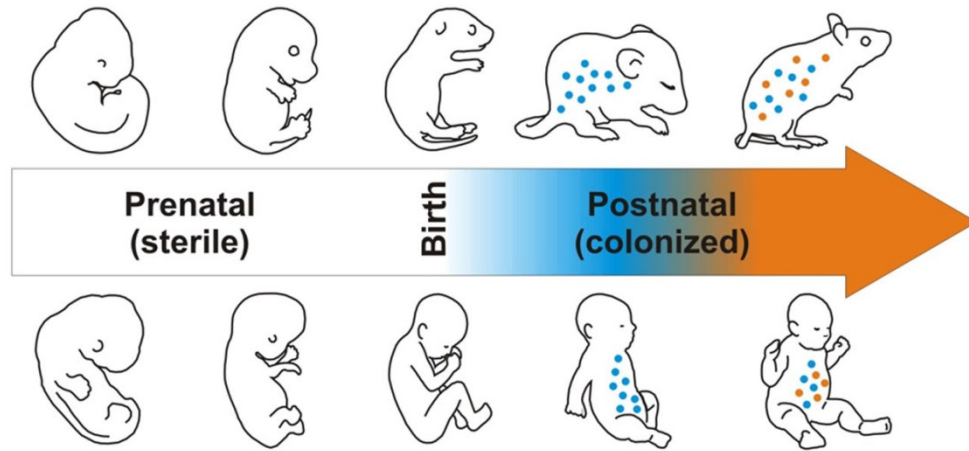
> ... adaptée à son environnement

Arbre de la vie basé sur les séquences génomiques :
domaine « Bacteria »



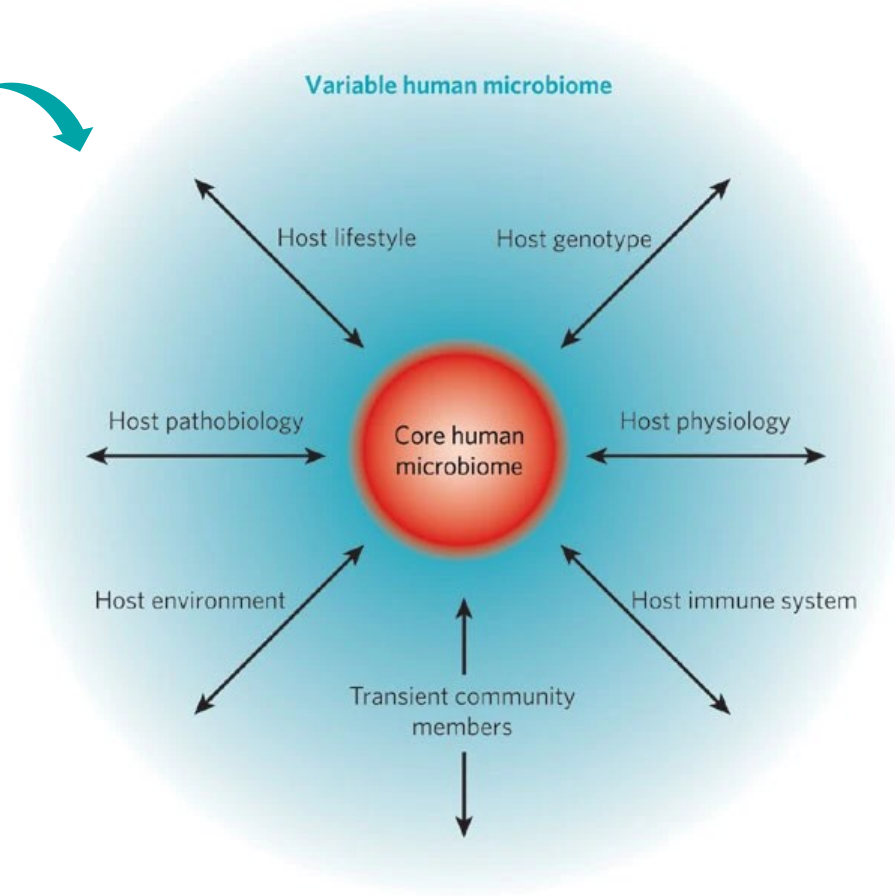
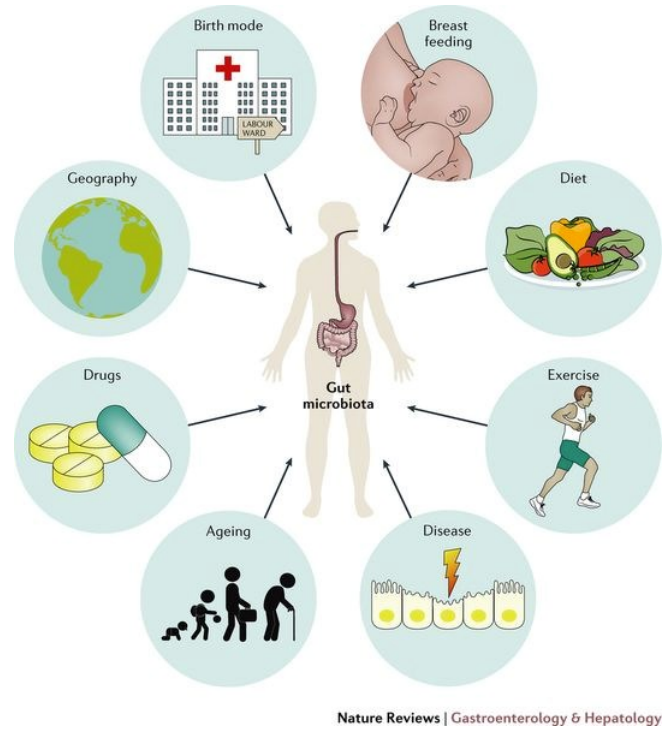
Quelques-uns seulement des ~ 100 phylums bactériens connus sont présents dans l'intestin.

> ... qui commence à s'installer dès la naissance.



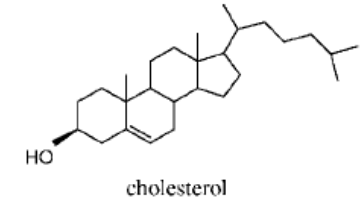
- Les premiers colonisateurs proviennent principalement des microbiotes vaginal, fécal et cutané de la mère.
- Un microbiote stable et complexe, semblable à celui des adultes, est atteint vers l'âge de 3 ans.

> Un microbiote commun et un microbiote spécifique ... car sous influence

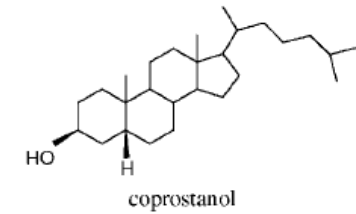


300 - 700 espèces bactériennes / individu

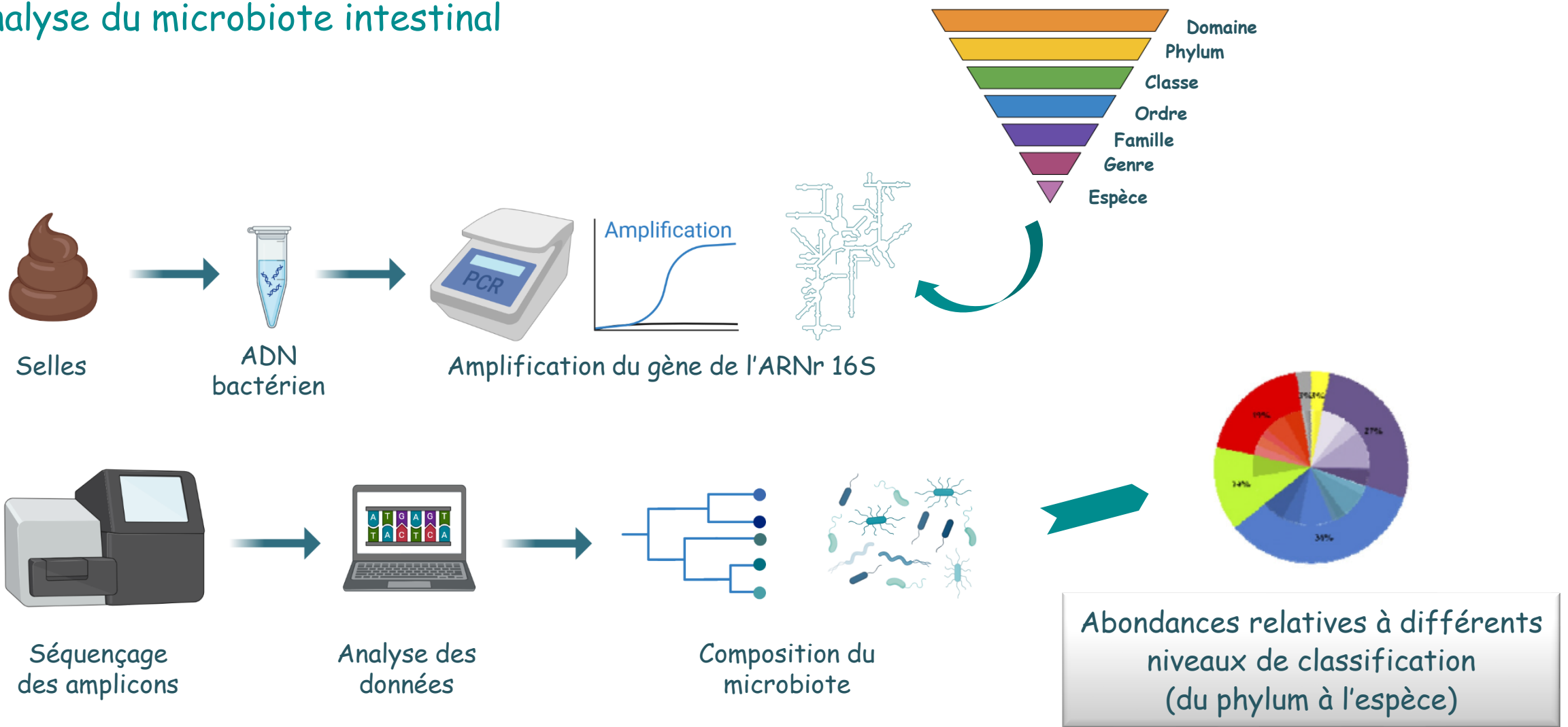
Métabolisme du cholestérol
par le microbiote intestinal :
variation dans la population états-unienne



1/3 faible \Downarrow 2/3 élevé

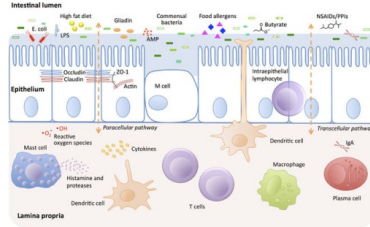


> Analyse du microbiote intestinal



> Les principaux effets du microbiote intestinal sur l'hôte

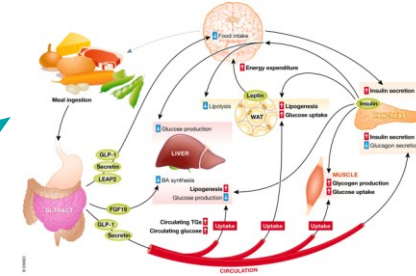
- Maturation de l'épithélium intestinal
- Maturation du système immunitaire



Symbiose



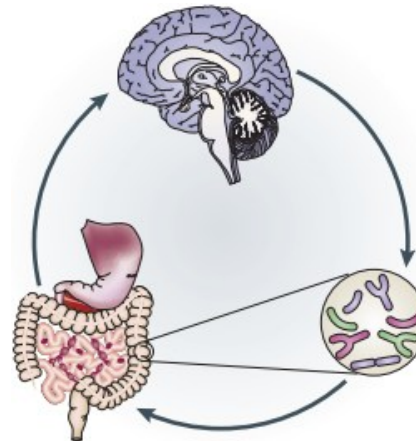
- Digestion des aliments
- Synthèse de vitamines
- Régulation du métabolisme énergétique



- Protection contre les pathogènes

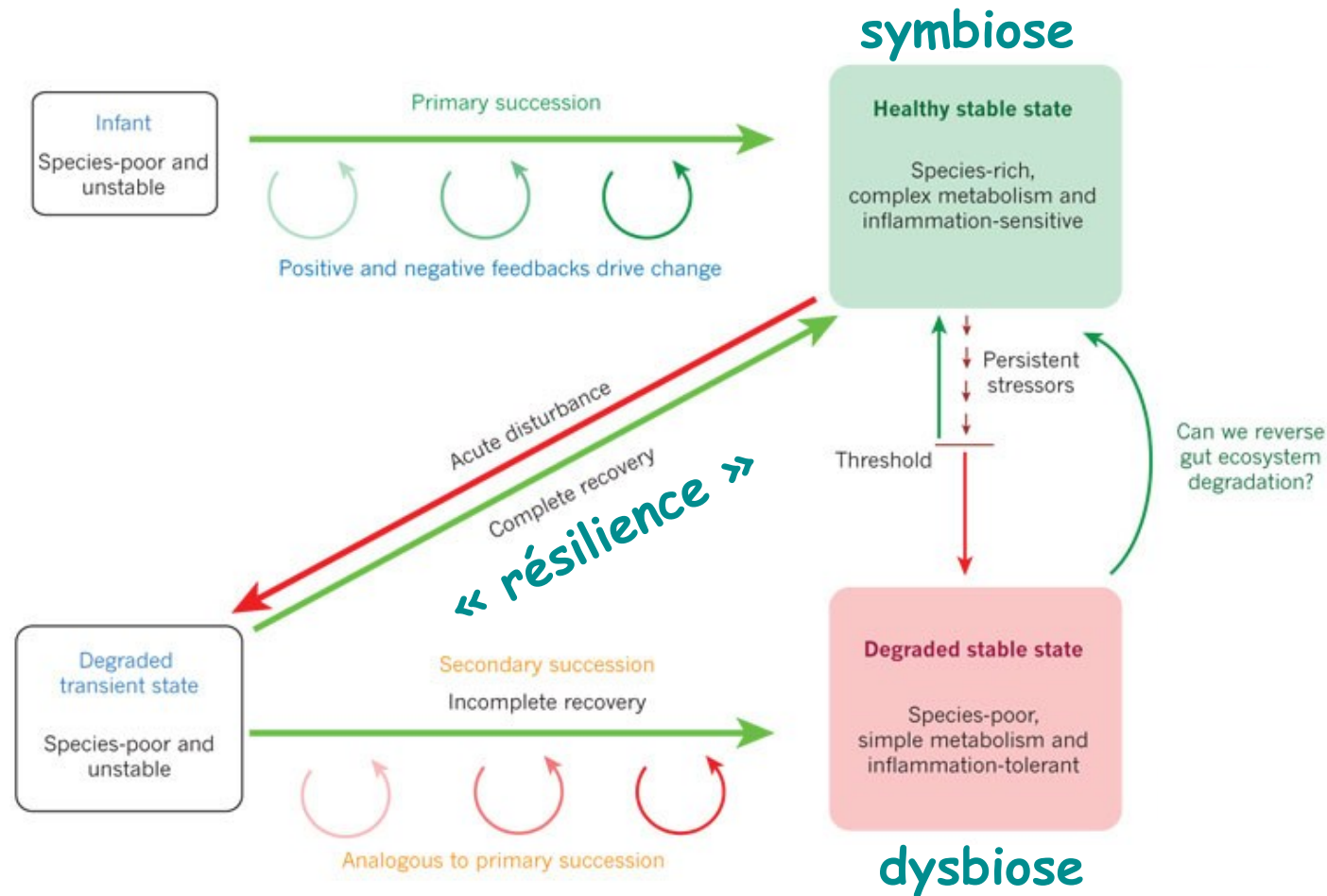


- Métabolisme des xénobiotiques (médicaments, etc.)



Effets sur le cerveau

> Symbiose, « résilience » et dysbiose





- ❑ Quelques faits essentiels sur le microbiote intestinal
- ❑ Effets du microbiote intestinal sur la réponse au stress chez l'animal de laboratoire
- ❑ L'axe microbiote - intestin - cerveau : comment cela marche ?
- ❑ Transposition à l'être humain ?

Le stress

- Terme introduit en médecine en 1936 par Hans Selye (endocrinologue, Univ. Montréal, Canada)
- Agression de l'organisme par un agent physique ou psychique entraînant un état de déséquilibre qui doit être compensé par un travail d'adaptation.

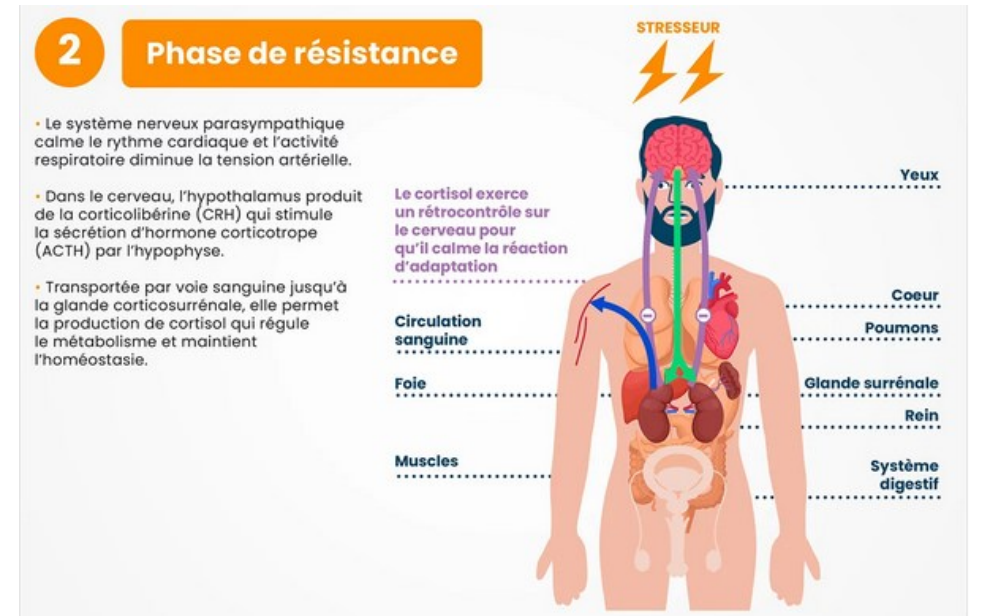
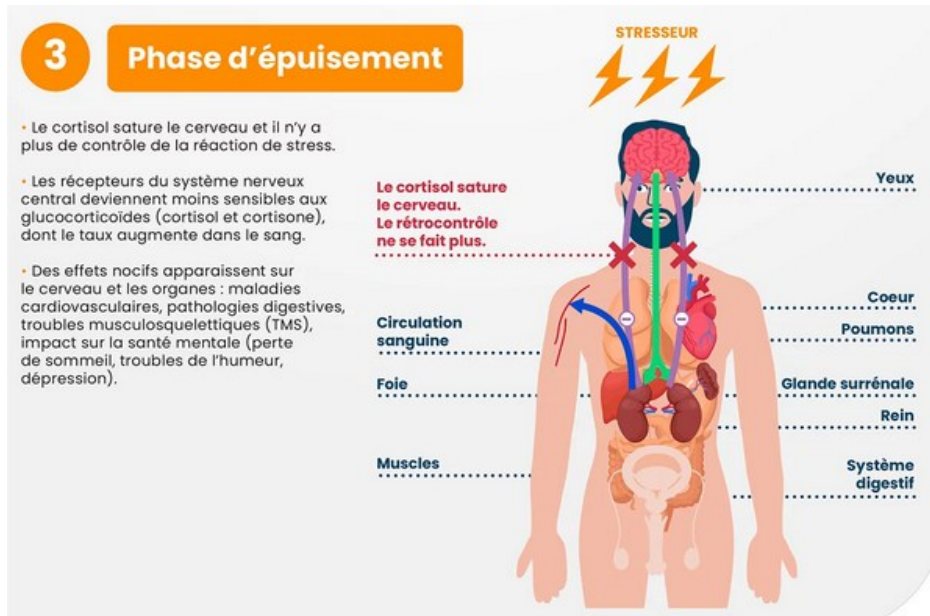
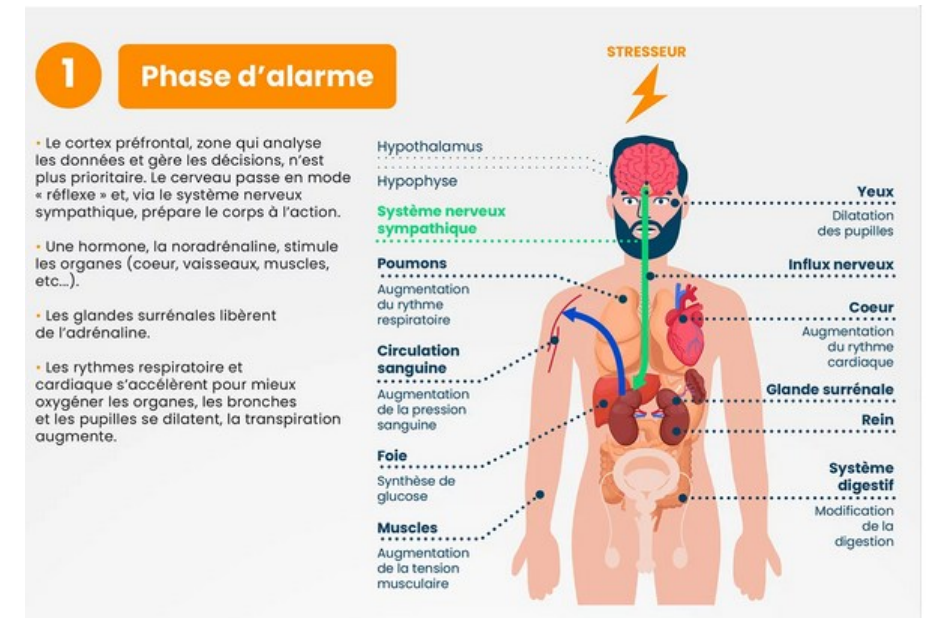
Ce terme peut qualifier

- L'agent qui provoque la réaction (le stressueur)
- La réaction

Mécanisme de protection

- Ensemble de réactions de notre organisme à une situation menaçante ou nouvelle

Stress aigu et stress chronique



> Modèles animaux pour étudier l'axe microbiote - intestin - cerveau



Animaux axéniques

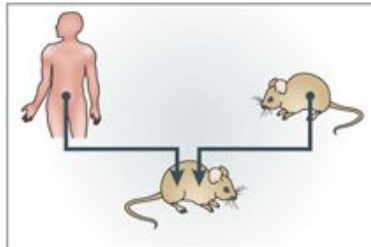


Lexique

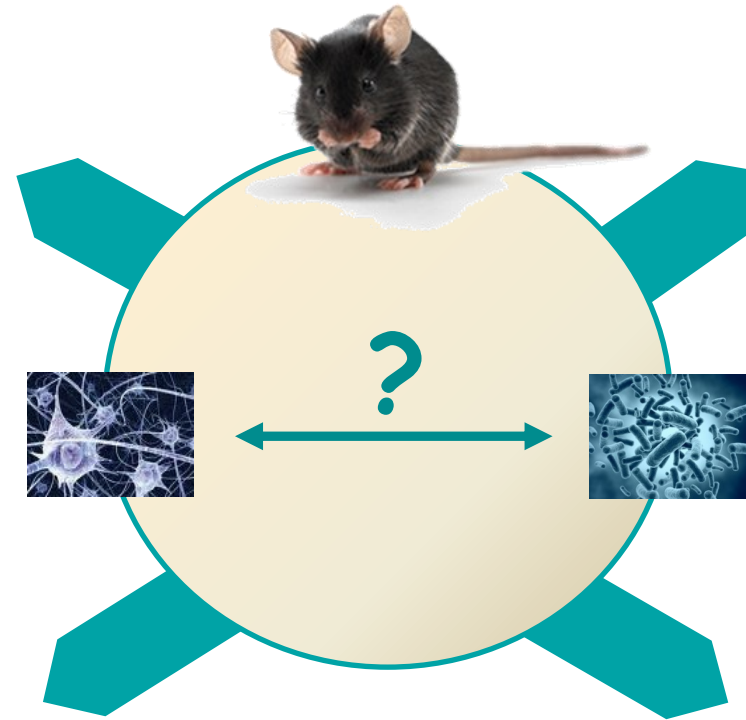
- axénique : dépourvu de microbiote (germ-free ou GF)
- conventionnel : avec son microbiote naturel
- SPF : avec son microbiote naturel, exempt de pathogène



Transfert fécal



Antibiotiques



Probiotiques

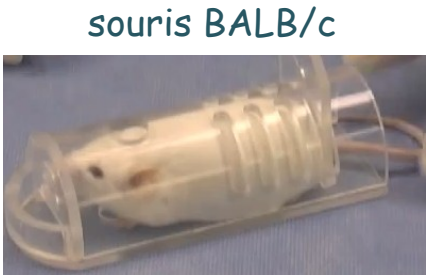
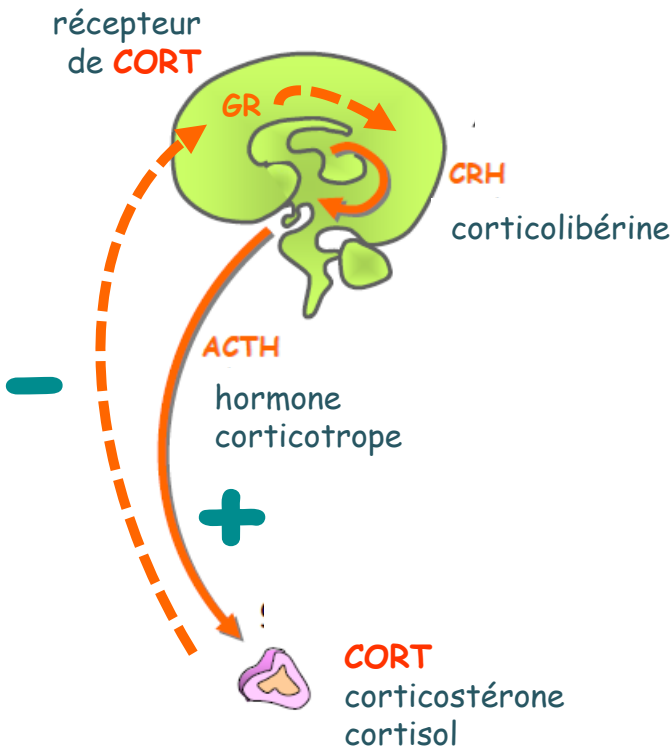


> Les souris axéniques ont un axe corticotrope hyper-réactif.

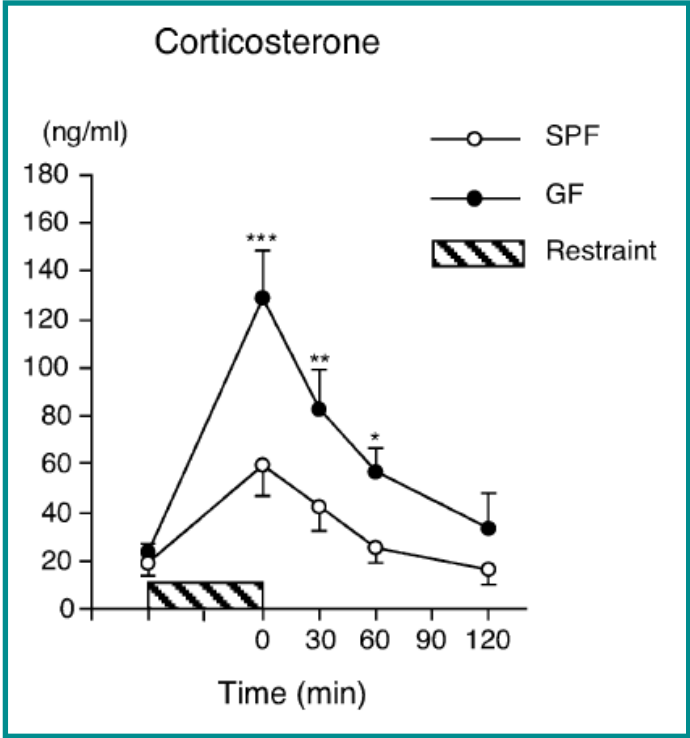
Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice

Nobuyuki Sudo^{1,2}, Yoichi Chida¹, Yuji Aiba^{3,4}, Junko Sonoda¹, Naomi Oyama¹, Xiao-Nian Yu¹, Chiharu Kubo¹ and Yasuhiro Koga³

J Physiol 558.1 (2004) pp 263–275



Stress de contention

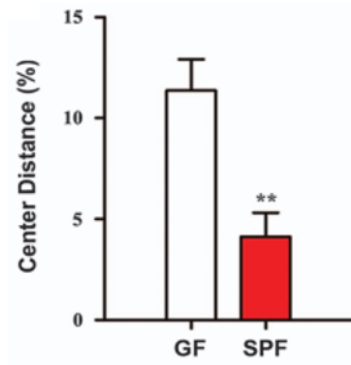
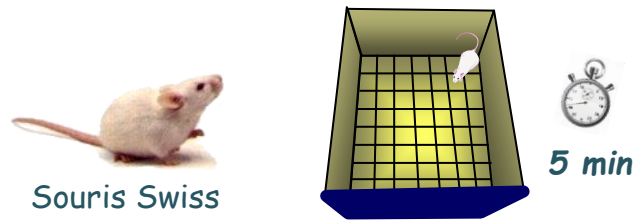


	SPF	GF
mRNA expression (qRT-PCR, relative to housekeeping gene)		
CRH hypothalamus	0.85 ± 0.13	1.36 ± 0.10*
GR cortex	1.82 ± 0.62	0.94 ± 0.69*

> Les souris axéniques ont une réponse émotionnelle au stress différente de celle des souris SPF.

Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism

P Zheng^{1,2,3,8}, B Zeng^{4,8}, C Zhou^{1,2,3,8}, M Liu^{1,2,3}, Z Fang^{1,2,3}, X Xu^{1,2,3}, L Zeng^{1,2,3}, J Chen^{1,2,3}, S Fan^{1,2,3}, X Du^{1,2,3}, X Zhang^{1,2,3}, D Yang⁵, Y Yang^{1,2,3}, H Meng⁶, W Li⁴, ND Melgiri^{1,2,3}, J Licinio^{7,9}, H Wei^{4,9} and P Xie^{1,2,3,9}
Molecular Psychiatry (2016), 1–11

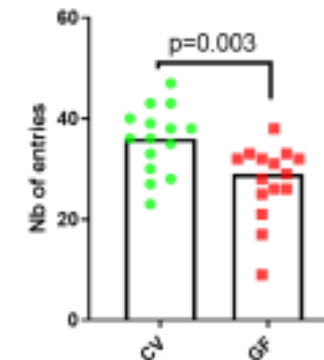
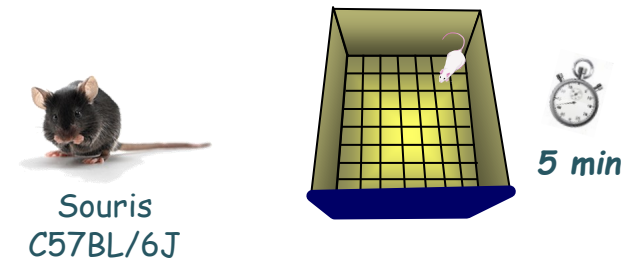


Les souris axéniques sont moins anxieuses

Microbiota influence on behavior: Integrative analysis of serotonin metabolism and behavioral profile in germ-free mice

Léa Roussin¹ | Elisa Gry¹ | Mira Macaron¹ | Sandy Ribes¹ |
Magali Monnoye¹ | Véronique Douard¹ | Laurent Naudon² | Sylvie Rabot¹

FASEB Journal



Les souris axéniques sont plus anxieuses

> Pourquoi des réponses émotionnelles différentes selon les expériences ?

- Un effet de la sensibilité génétique des lignées de souris au stress ?

Lignées génétiquement
sensibles au stress

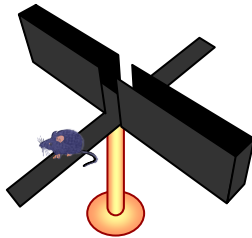


Interaction
Génétique - Microbiote ?



Lignées génétiquement
peu sensibles au stress

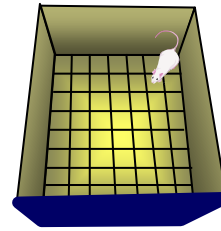
- Un effet des conditions expérimentales ?



Labyrinthe en croix
surélevé



Boîte clair-obscur



Open-field



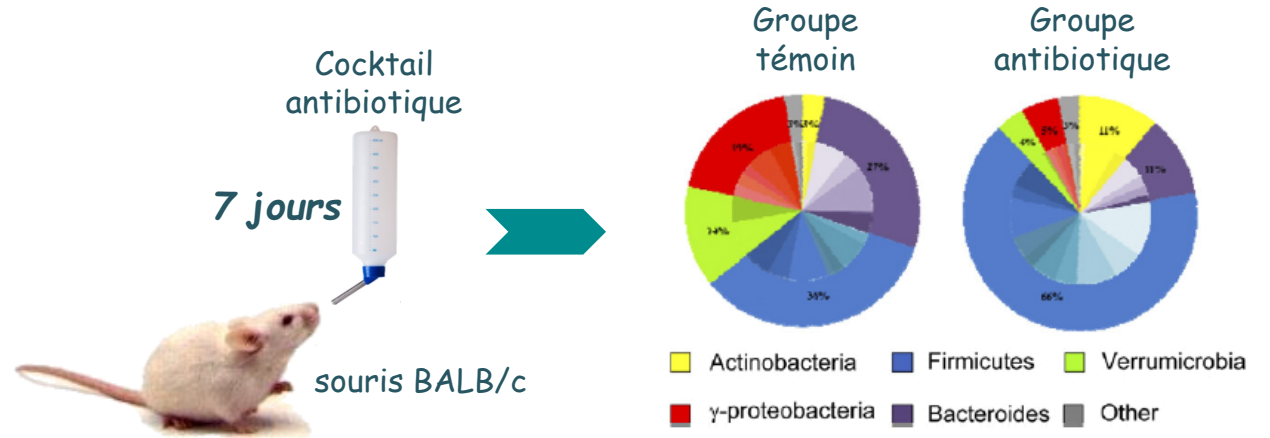
Plateforme

> Perturber le microbiote intestinal avec des antibiotiques modifie la réponse émotionnelle au stress.

The Intestinal Microbiota Affect Central Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Behavior in Mice

PREMYSL BERCIK,* EMMANUEL DENOUE,* JOSH COLLINS,* WENDY JACKSON,* JUN LU,* JENNIFER JURY,* YIKANG DENG,* PATRICIA BLENNERHASSETT,* JOSEPH MACRI,[‡] KATHY D. McCoy,* ELENA F. VERDU,* and STEPHEN M. COLLINS*

GASTROENTEROLOGY 2011;141:599–609

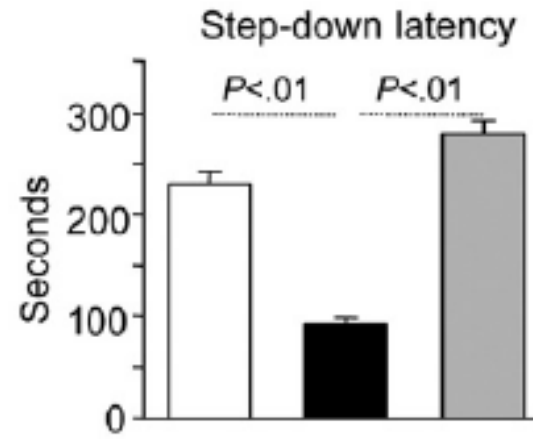


5 min



Plateforme

latence ?



- témoin
- antibiotiques
- 2 semaines après arrêt des antibiotiques

> Consommer un probiotique peut modifier les réponses neuro-endocrine et émotionnelle au stress.

Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve

Javier A. Bravo^{a,1}, Paul Forsythe^{b,c,1}, Marianne V. Chew^b, Emily Escaravage^b, Hélène M. Savignac^{a,d}, Timothy G. Dinan^{a,e}, John Bienenstock^{b,f,2}, and John F. Cryan^{a,d,g,2}

PNAS | September 20, 2011 | vol. 108 | no. 38



Lactobacillus
rhamnosus
(JB-1)

4 semaines



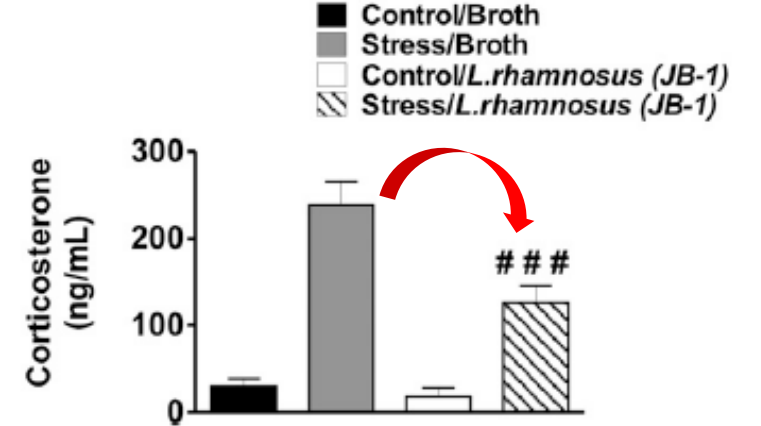
souris BALB/c



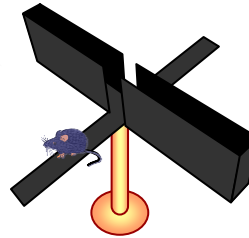
4 min



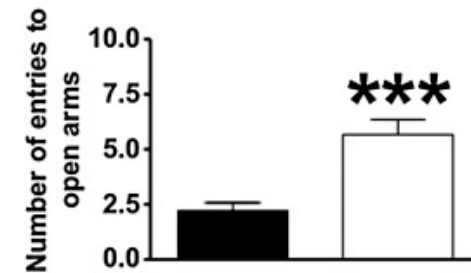
Nage forcée



5 min



Labyrinthe en croix surélevé



> Consommer un probiotique peut modifier les réponses neuro-endocrine et émotionnelle au stress.

ADMINISTRATION OF *LACTOBACILLUS HELVETICUS* NS8 IMPROVES BEHAVIORAL, COGNITIVE, AND BIOCHEMICAL ABERRATIONS CAUSED BY CHRONIC RESTRAINT STRESS

S. LIANG,^{a,b} T. WANG,^a X. HU,^a J. LUO,^c W. LI,^{a,b}
X. WU,^{a,b} Y. DUAN^a AND F. JIN^{a*}

Neuroscience 310 (2015) 561–577

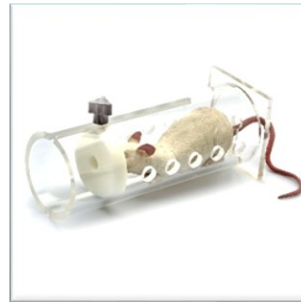


Lactobacillus helveticus
(NS-8)

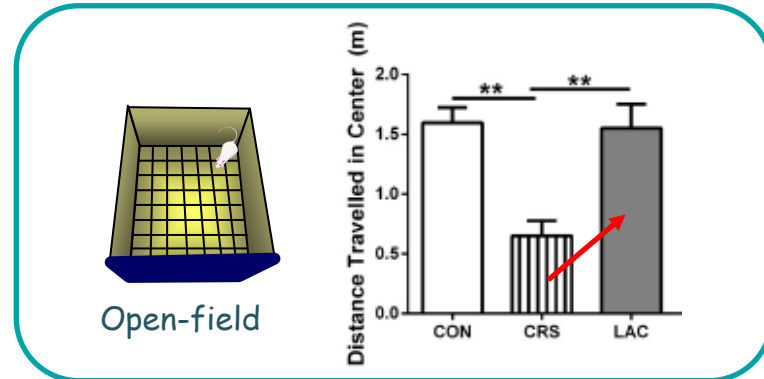
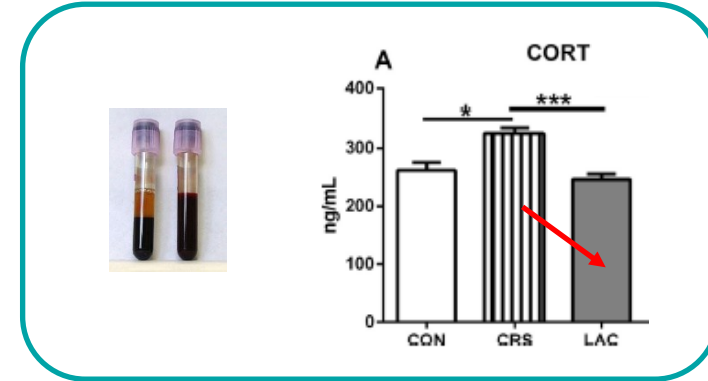


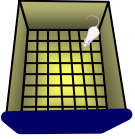
rats Sprague-Dawley

3 semaines



Stress chronique
(3 semaines)





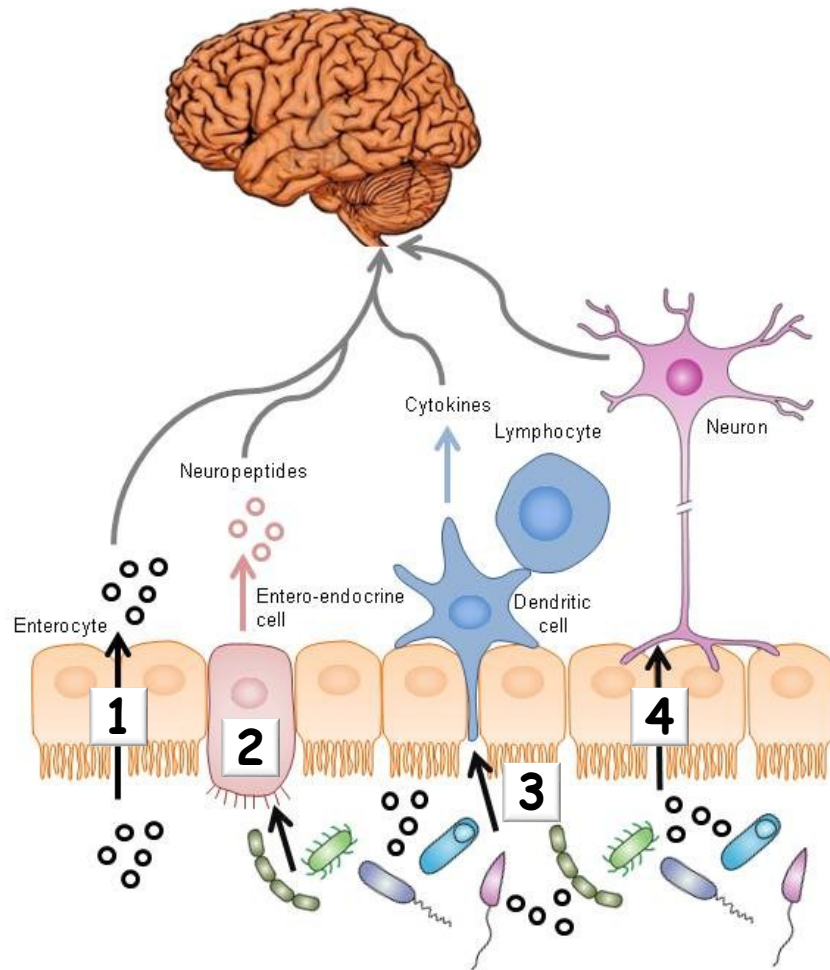
-
- A 3D pie chart showing the distribution of responses for the statement 'The company has a good reputation'. The chart is divided into five segments: 31% (blue), 24% (green), 17% (red), 23% (orange), and 5% (light blue).
- | Response | Percentage |
|-------------------|------------|
| Strongly agree | 31% |
| Agree | 24% |
| Disagree | 17% |
| Strongly disagree | 23% |
| Don't know | 5% |

- ❑ Manipuler le microbiote intestinal (antibiotiques, probiotiques) modifie la réactivité de l'axe corticotrope et la réponse émotionnelle au stress (comportement de type anxieux).



- ❑ Quelques faits essentiels sur le microbiote intestinal
- ❑ Effets du microbiote intestinal sur la réponse au stress chez l'animal de laboratoire
- ❑ **L'axe microbiote - intestin - cerveau : comment cela marche ?**
- ❑ Transposition à l'être humain ?

> Les acteurs de l'axe microbiote - intestin - cerveau

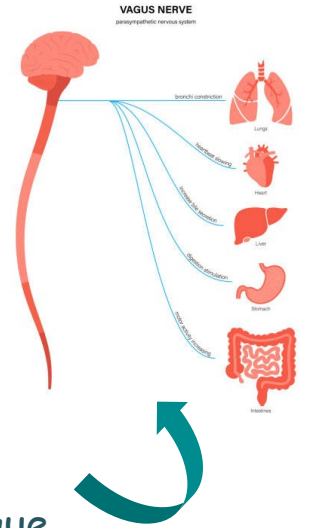


Voies de communication

1. Voie sanguine
2. Cellules entéro-endocrines
3. Système immunitaire
4. Système nerveux entérique et nerf vague

Signaux bactériens

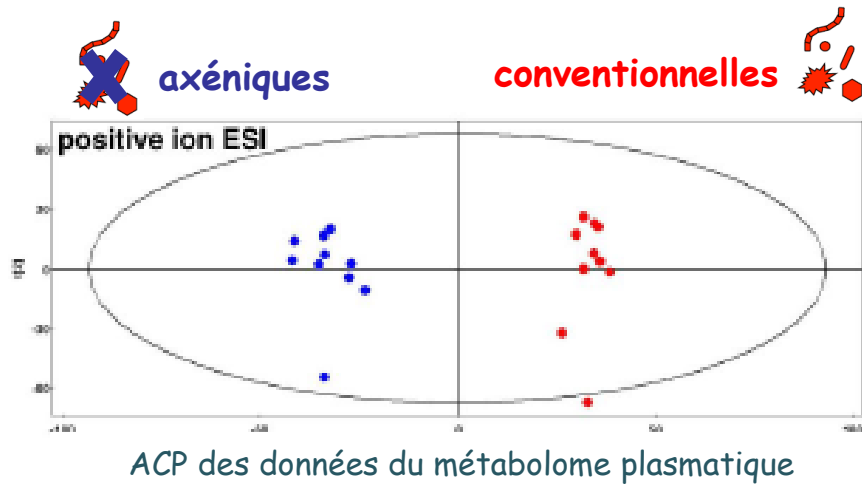
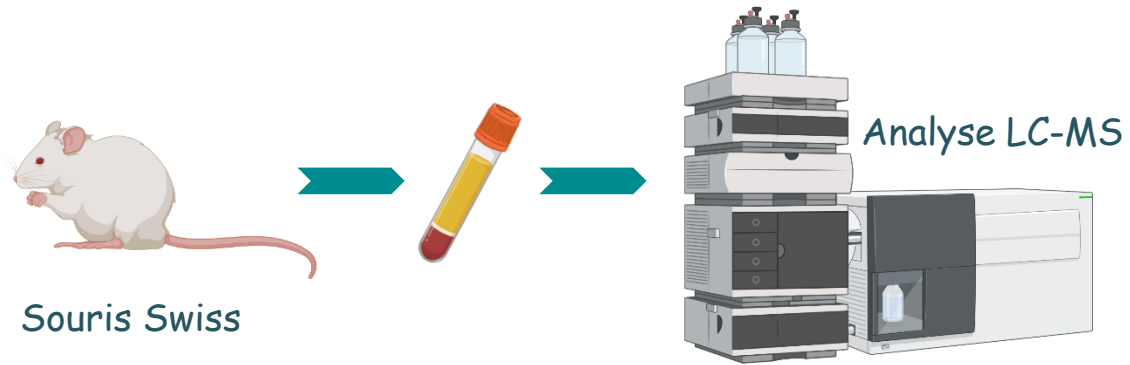
- Composants de la cellule (ex : LPS, peptidoglycane)
- Métabolites



Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites

William R. Wikoff^a, Andrew T. Anfora^b, Jun Liu^b, Peter G. Schultz^{b,1}, Scott A. Lesley^b, Eric C. Peters^b, and Gary Siuzdak^{a,1}

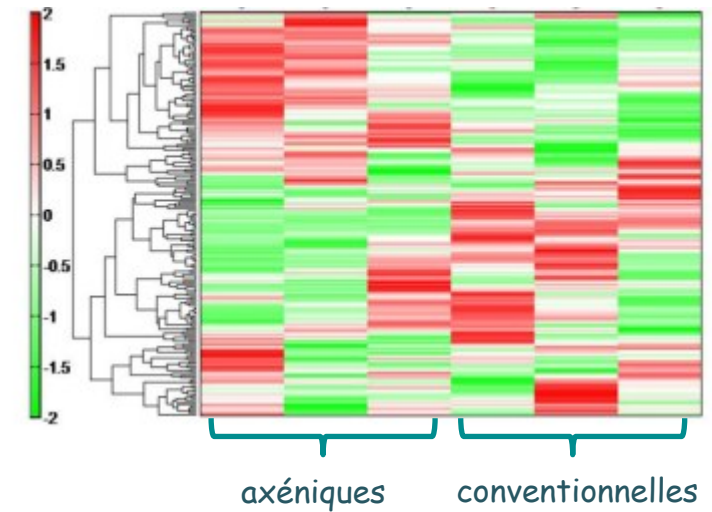
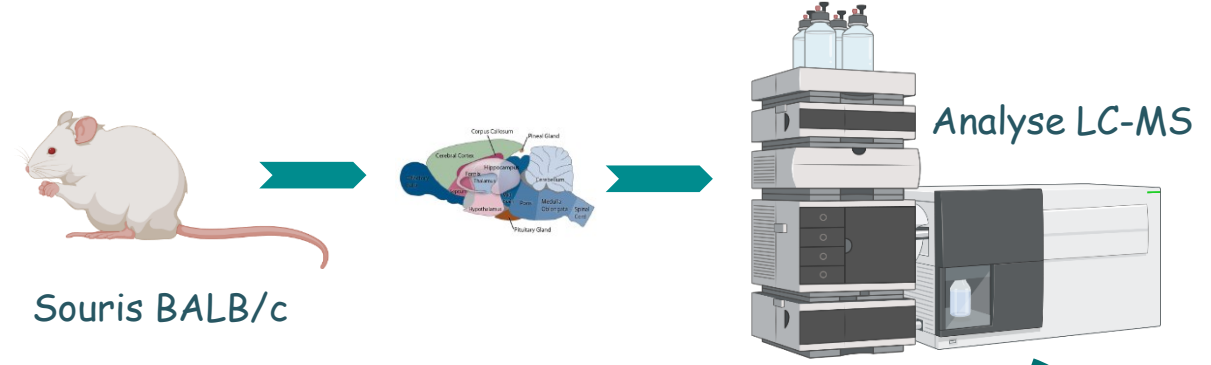
3698–3703 | PNAS | March 10, 2009 | vol. 106 | no. 10



Cerebral low-molecular metabolites influenced by intestinal microbiota: a pilot study

Mitsuharu Matsumoto^{1*}, Ryoko Kibe², Takushi Ooga³, Yuji Aiba⁴, Emiko Sawaki¹, Yasuhiro Koga⁴ and Yoshimi Benno²

frontiers in
SYSTEMS NEUROSCIENCE



> Effet anxiolytique d'un probiotique médié par le nerf vague

Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve

Javier A. Bravo^{a,1}, Paul Forsythe^{b,c,1}, Marianne V. Chew^b, Emily Escaravage^b, H  lene M. Savignac^{a,d}, Timothy G. Dinan^{a,e}, John Bienenstock^{b,f,2}, and John F. Cryan^{a,d,g,2}

PNAS | September 20, 2011 | vol. 108 | no. 38

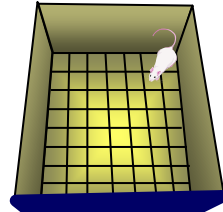


Lactobacillus
rhamnosus
(JB-1)

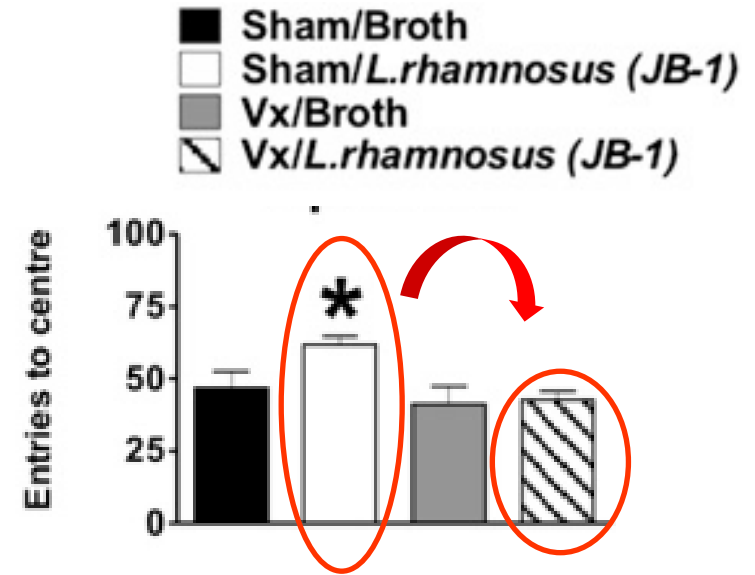
4 semaines



souris BALB/c



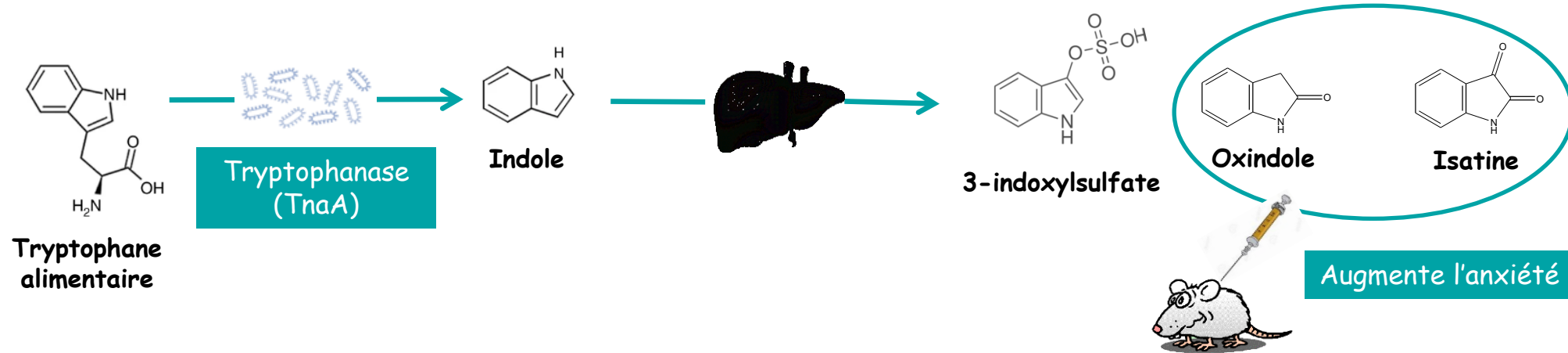
Open-field



Vagotomie sous-diaphragmatique (Vx)

- Le probiotique modifie l'expression des récepteurs $GABA_{B1b}$ dans différentes régions cérébrales.
- Ces récepteurs jouent un rôle important dans les troubles anxieux et de l'humeur.
- La vagotomie annule les modifications induites par le probiotique.

> Effet anxiogène d'un métabolite produit par le microbiote intestinal



Indole, a Signaling Molecule Produced by the Gut Microbiota, Negatively Impacts Emotional Behaviors in Rats

Mathilde Jaglin^{1†}, Moez Rhimi¹, Catherine Philippe¹, Nicolas Pons², Aurélia Bruneau¹,
Bénédicte Goustard^{1†}, Valérie Daugé³, Emmanuelle Maguin^{1‡}, Laurent Naudon^{3*} and
Sylvie Rabot^{1*}



The gut microbiota metabolite indole increases emotional responses and adrenal medulla activity in chronically stressed male mice

Hayatte-Dounia Mir^a, Alexandre Milman^b, Magali Monnoye^a, Véronique Douard^a,
Catherine Philippe^a, Agnès Aubert^c, Nathalie Castanon^c, Sylvie Vancassel^c,
Nathalie C. Guérineau^b, Laurent Naudon^{d,*,1}, Sylvie Rabot^{a,1,*}

Psychoneuroendocrinology 119 (2020) 104750

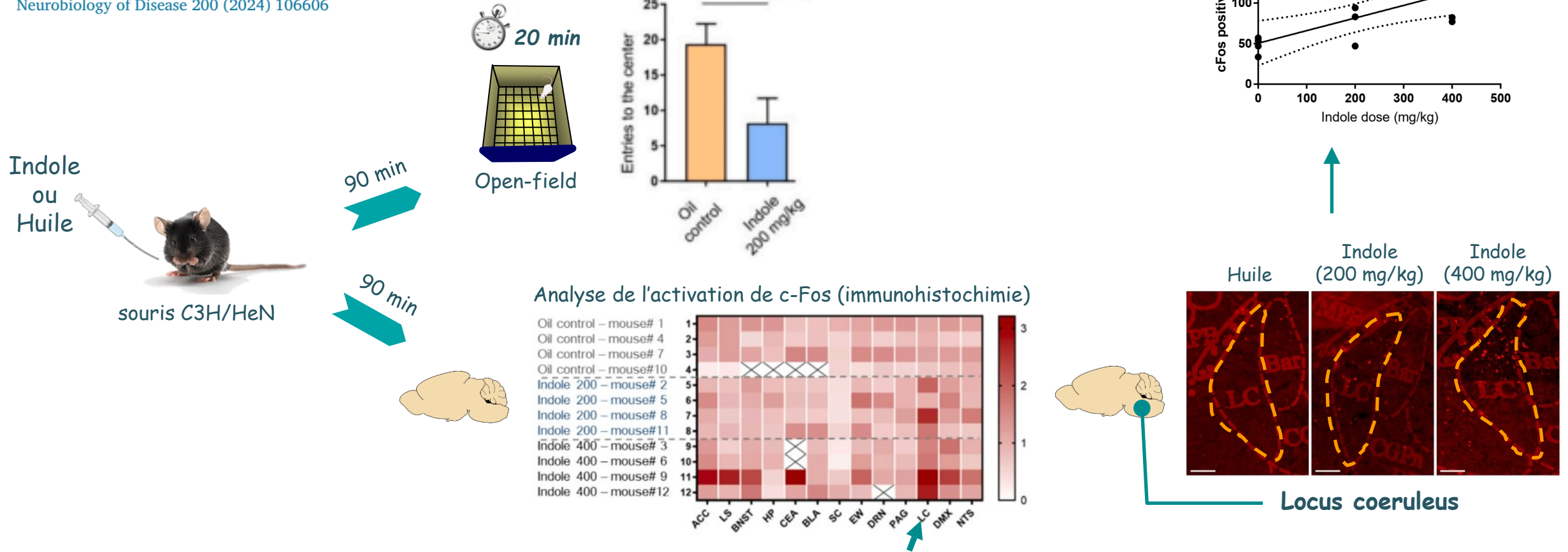
Une production accrue d'indole par le microbiote intestinal conduit chez le rat et la souris à des comportements de type anxieux et dépressif et augmente la vulnérabilité au stress chronique.

> Effet anxiogène d'un métabolite produit par le microbiote intestinal

Indole induces anxiety-like behaviour in mice mediated by brainstem locus coeruleus activation

Hayatte-Dounia Mir^{a,1}, Qingning Yang^{b,1}, Elise Maximin^a, Quentin Montardy^{b,2}, Shuqin Ji^b, Qi Cheng^b, Xiaochun Shan^b, Liping Wang^b, Laurent Naudon^c, Sylvie Rabot^{a,3,*}, Lei Li^{b,3,*}

Neurobiology of Disease 200 (2024) 106606

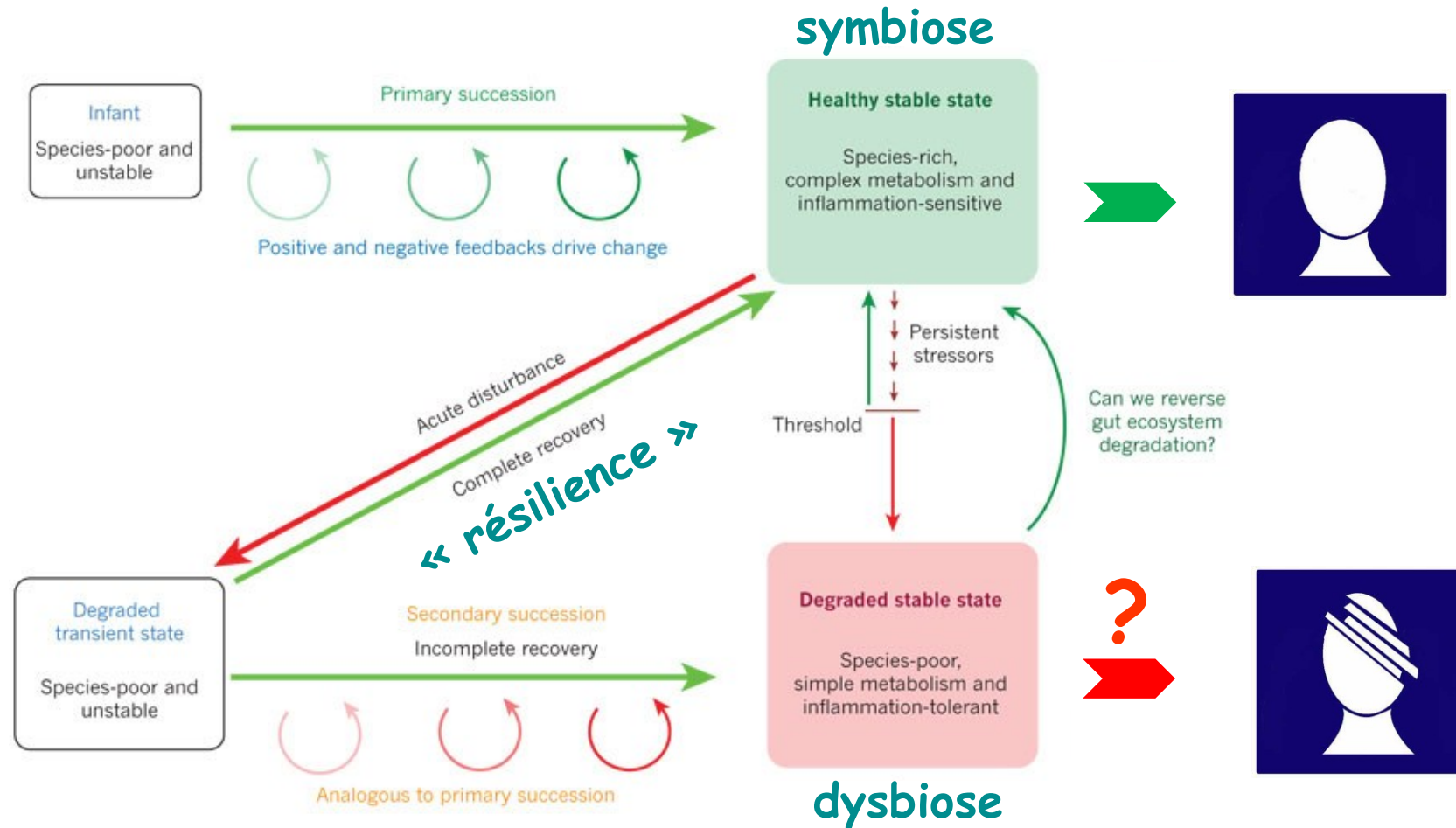


- L'indole active le locus coeruleus de manière dose-dépendante.
- Or, on sait que la stimulation du locus coeruleus provoque un état d'anxiété.



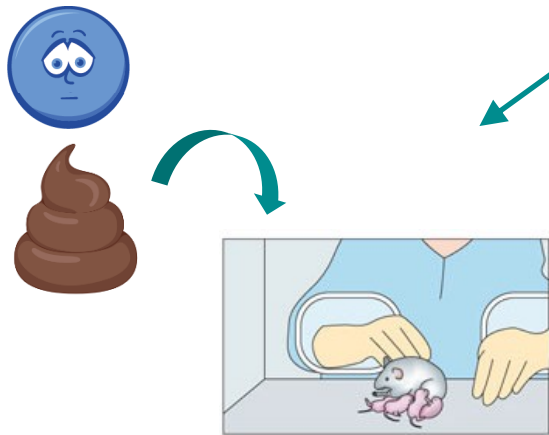
- ❑ Quelques faits essentiels sur le microbiote intestinal
- ❑ Effets du microbiote intestinal sur la réponse au stress chez l'animal de laboratoire
- ❑ L'axe microbiote - intestin - cerveau : comment cela marche ?
- ❑ Transposition à l'être humain ?

> Transition de la symbiose à la dysbiose : quel impact sur le cerveau et le comportement chez l'être humain ?





Comparer le microbiote intestinal de personnes anxieuses /dépressives et de personnes en bonne santé



Expériences de transfert fécal vers des rongeurs de laboratoire

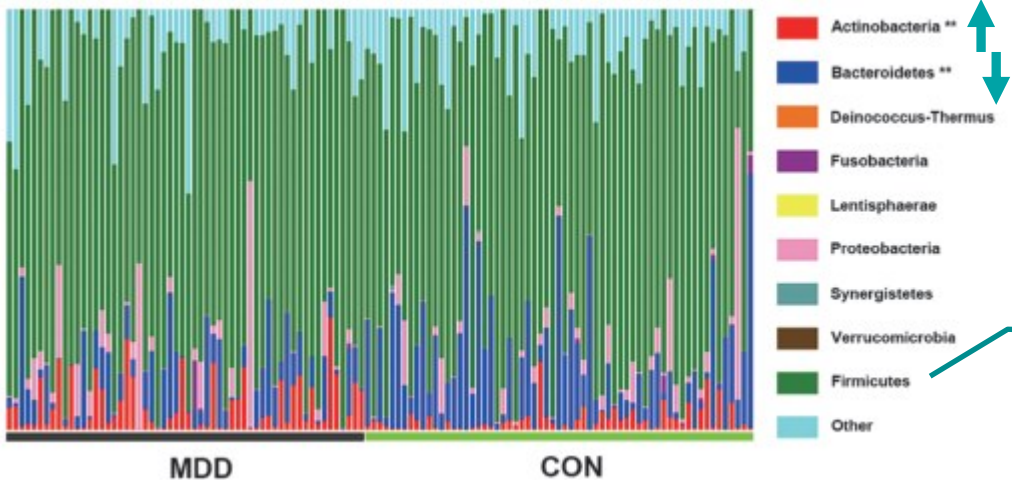
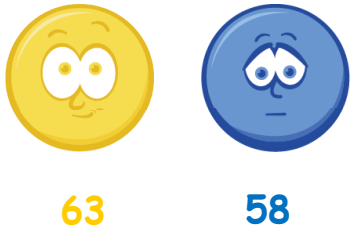


Essais de modifications du microbiote intestinal

Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism

P Zheng^{1,2,3,8}, B Zeng^{4,8}, C Zhou^{1,2,3,8}, M Liu^{1,2,3}, Z Fang^{1,2,3}, X Xu^{1,2,3}, L Zeng^{1,2,3}, J Chen^{1,2,3}, S Fan^{1,2,3}, X Du^{1,2,3}, X Zhang^{1,2,3}, D Yang⁵, Y Yang^{1,2,3}, H Meng⁶, W Li⁴, ND Melgiri^{1,2,3}, J Licinio^{7,9}, H Wei^{4,9} and P Xie^{1,2,3,9}

Molecular Psychiatry (2016), 1–11

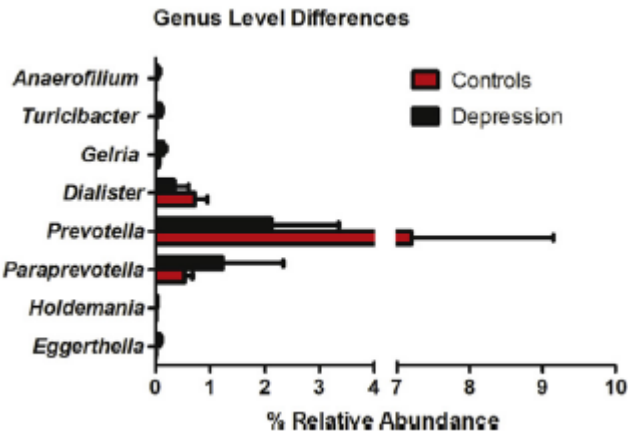
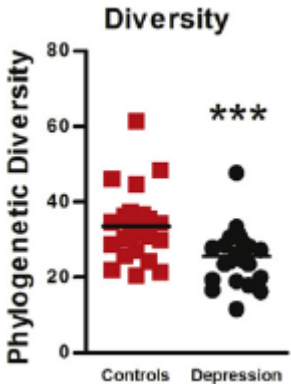
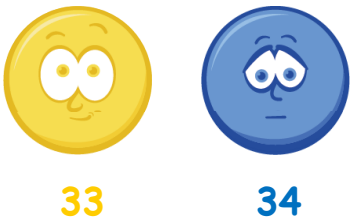


Espèces discriminantes dans le phylum des Firmicutes

Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat

John R. Kelly^{a,b}, Yuliya Borre^a, Ciaran O' Brien^{a,c}, Elaine Patterson^{a,c}, Sahar El Aidy^{a,d}, Jennifer Deane^c, Paul J. Kennedy^a, Sasja Beers^a, Karen Scott^a, Gerard Moloney^a, Alan E. Hoban^a, Lucinda Scott^b, Patrick Fitzgerald^a, Paul Ross^c, Catherine Stanton^c, Gerard Clarke^{a,b}, John F. Cryan^{a,e}, Timothy G. Dinan^{a,b,*}

Journal of Psychiatric Research 82 (2016) 109–118



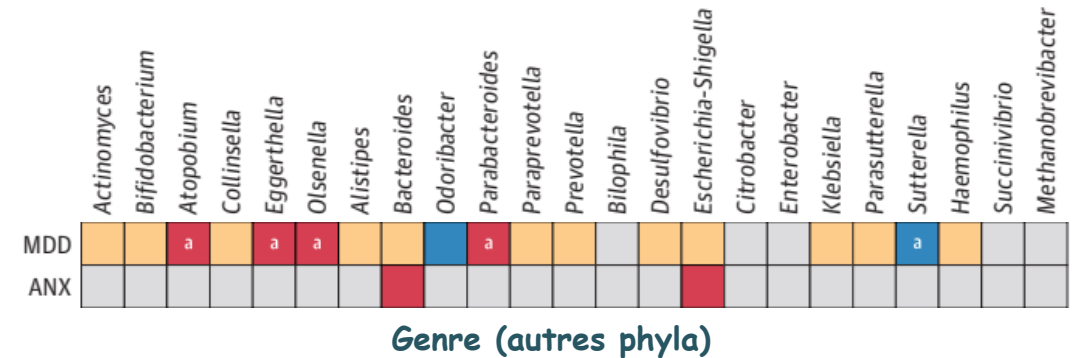
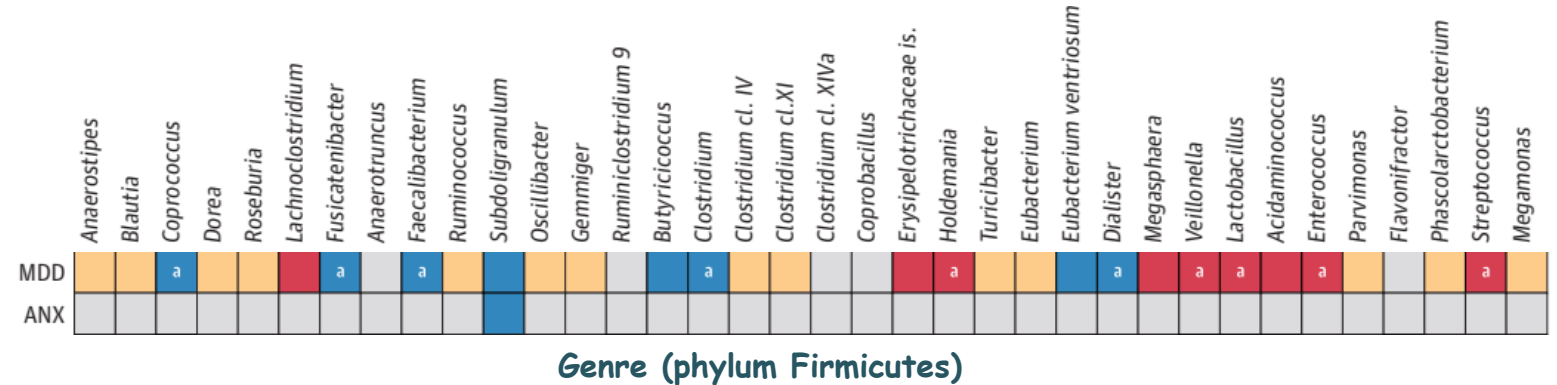
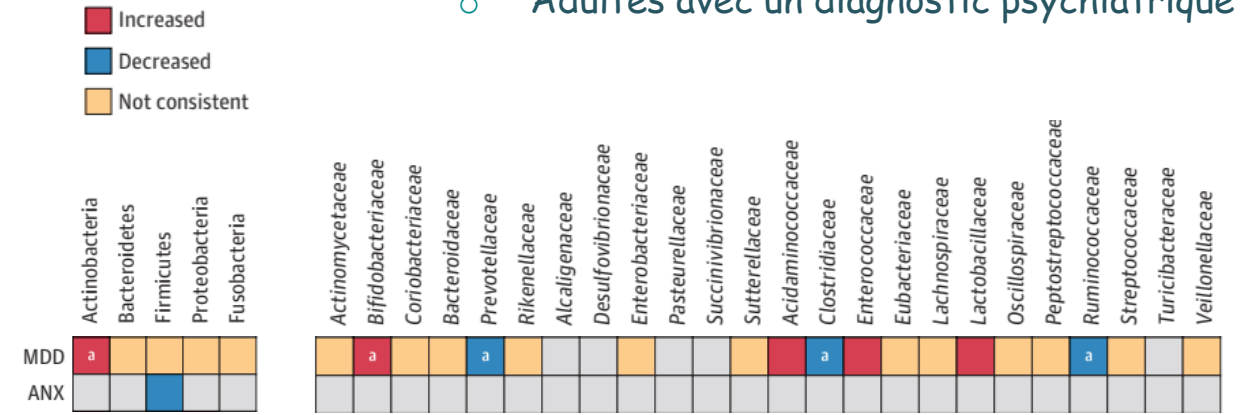
A Review and Meta-analysis

Viktoria L. Nikolova, MRes; Megan R. B. Smith, BSc; Lindsay J. Hall, PhD; Anthony J. Cleare, MBBS, PhD; James M. Stone, MBBS, PhD; Allan H. Young, MD, PhD

JAMA Psychiatry. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.2573

Disorder ^a	Reviews	Studies	Total patients
MDD	8	21	930
Schizophrenia and psychosis	5	11	699
Bipolar disorder	3	9	465
Anorexia nervosa	3	10	211
Anxiety	2	3	84
OCD	0	2	59
PTSD	0	1	18
ADHD ^d	1	1	19
MDD + anxiety	NA	2	60
MDD + bipolar disorder	NA	2	98
Total	16	59	2643

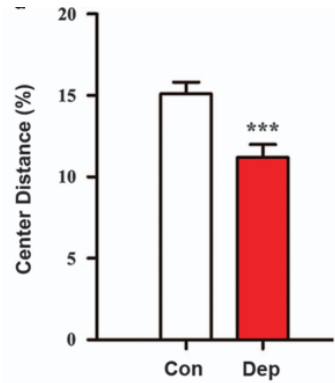
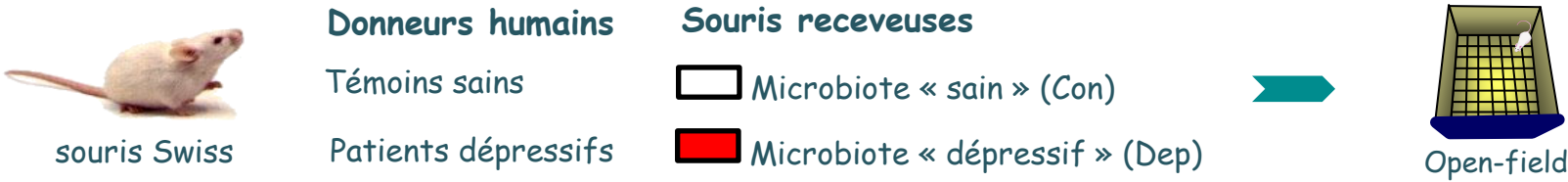
- Pas de signature spécifique qui fasse consensus
- Facteurs confondants : région, traitement...
- Privilégier des analyses fonctionnelles



Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism

P Zheng^{1,2,3,8}, B Zeng^{4,8}, C Zhou^{1,2,3,8}, M Liu^{1,2,3}, Z Fang^{1,2,3}, X Xu^{1,2,3}, L Zeng^{1,2,3}, J Chen^{1,2,3}, S Fan^{1,2,3}, X Du^{1,2,3}, X Zhang^{1,2,3}, D Yang⁵, Y Yang^{1,2,3}, H Meng⁶, W Li⁴, ND Melgiri^{1,2,3}, J Licinio^{7,9}, H Wei^{4,9} and P Xie^{1,2,3,9}

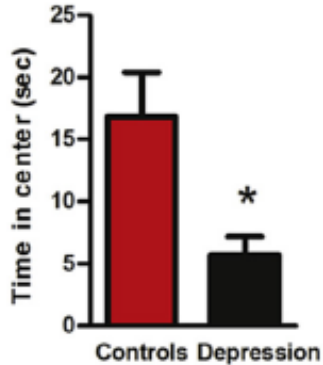
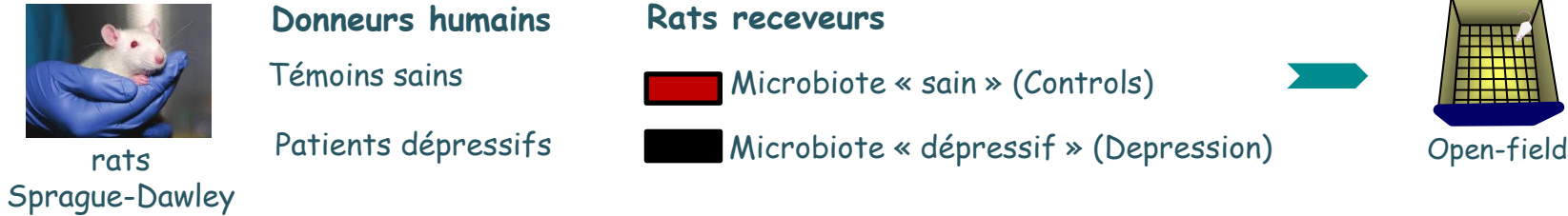
Molecular Psychiatry (2016), 1–11



Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat

John R. Kelly^{a,b}, Yuliya Borre^a, Ciaran O' Brien^{a,c}, Elaine Patterson^{a,c}, Sahar El Aidy^{a,d}, Jennifer Deane^c, Paul J. Kennedy^a, Sasja Beers^a, Karen Scott^a, Gerard Moloney^a, Alan E. Hoban^a, Lucinda Scott^b, Patrick Fitzgerald^a, Paul Ross^c, Catherine Stanton^c, Gerard Clarke^{a,b}, John F. Cryan^{a,c}, Timothy G. Dinan^{a,b,*}

Journal of Psychiatric Research 82 (2016) 109–118



Les animaux ayant reçu le microbiote de patients dépressifs ont des comportements de type anxieux et dépressif supérieurs à ceux des souris ayant reçu le microbiote de donneurs sains.

The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression

Mireia Valles-Colomer^{1,2}, Gwen Falony^{1,2}, Youssef Darzi^{1,2}, Ettje F. Tigchelaar³, Jun Wang^{1,2}, Raul Y. Tito^{1,2,4}, Carmen Schiweck⁵, Alexander Kurilshikov³, Marie Joossens^{1,2}, Cisca Wijmenga^{3,6}, Stephan Claes^{5,7}, Lukas Van Oudenhove^{7,8}, Alexandra Zhernakova³, Sara Vieira-Silva^{1,2,9} and Jeroen Raes^{1,2,9*}

NATURE MICROBIOLOGY <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0337-x>

- Cohorte (n=1054) du « *Flemish Gut Flora Project (FGFP)* »
- Score de qualité de vie (QoL) calculé sur la base d'un questionnaire spécialisé (RAND-36)

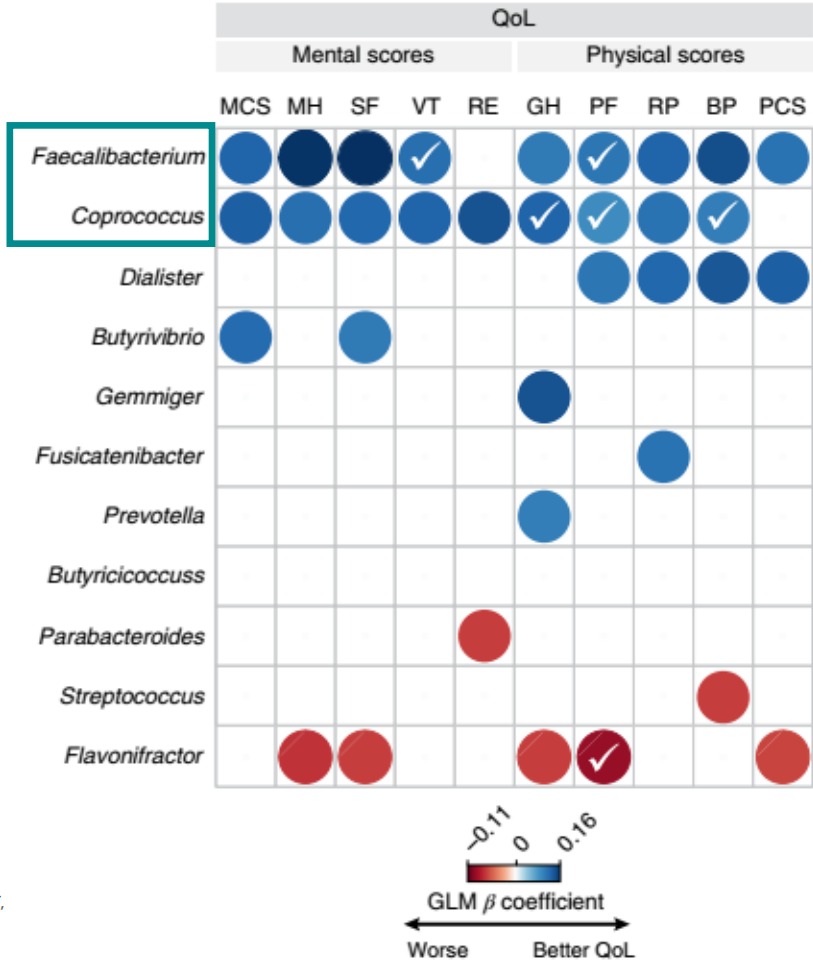
MH : bien-être émotionnel
 SF : relations sociales
 VT : vitalité
 RE : empêchements dûs à des problèmes émotionnels

GH : perception générale de l'état de santé
 PF : fonctionnement physique
 RP : empêchements dûs à des problèmes physiques
 BP : douleur physique

- Important pour le bon fonctionnement de l'épithélium intestinal
- Effet anti-inflammatoire

A decrease of the **butyrate**-producing species *Roseburia hominis* and **Faecalibacterium prausnitzii** defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijis I, Eeckhaut V, Ballet V, Claes K, Van Immerseel F, Verbeke K, Ferrante M, Verhaegen J, Rutgeerts P, Vermeire S. Gut. 2014 Aug;63(8):1275-83. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304833. Epub 2013 Sep 10.

Faecalibacterium prausnitzii Attenuates CKD via **Butyrate**-Renal GPR43 Axis. Li HB, Xu ML, Xu XD, Tang YY, Jiang HL, Li L, Xia WJ, Cui N, Bai J, Dai ZM, Han B, Li Y, Peng B, Dong YY, Aryal S, Manandhar I, Eladawi MA, Shukla R, Kang YM, Joe B, Yang T. Circ Res. 2022 Oct 14;131(9):e120-e134. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320184. Epub 2022 Sep 27.

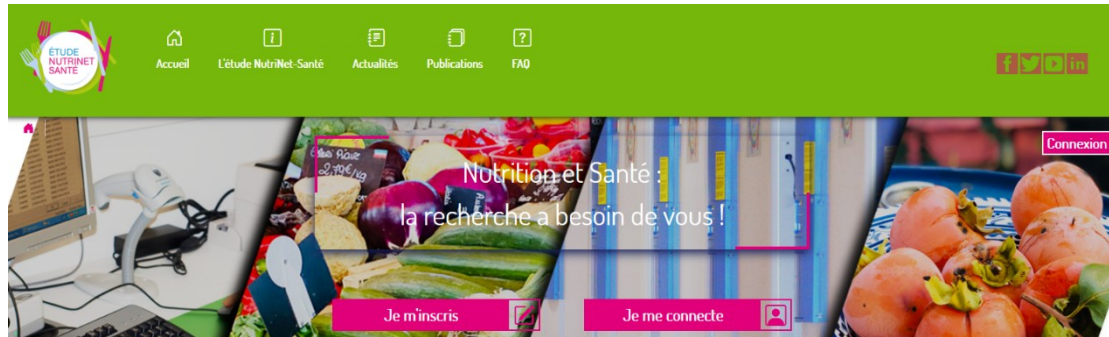


> Corrélation entre humeur et production d'indole par le microbiote intestinal ?

Relation between Mood and the Host-Microbiome Co-Metabolite 3-Indoxylsulfate: Results from the Observational Prospective NutriNet-Santé Study

Catherine Philippe ^{1,*}, Fabien Szabo de Edelenyi ^{2,*}, Laurent Naudon ³, Nathalie Druetne-Pecollo ²,
Serge Hercberg ², Emmanuelle Kesse-Guyot ², Paule Latino-Martel ², Pilar Galan ^{2,*} and Sylvie Rabot ^{1,*}

Microorganisms **2021**, *9*, 716.

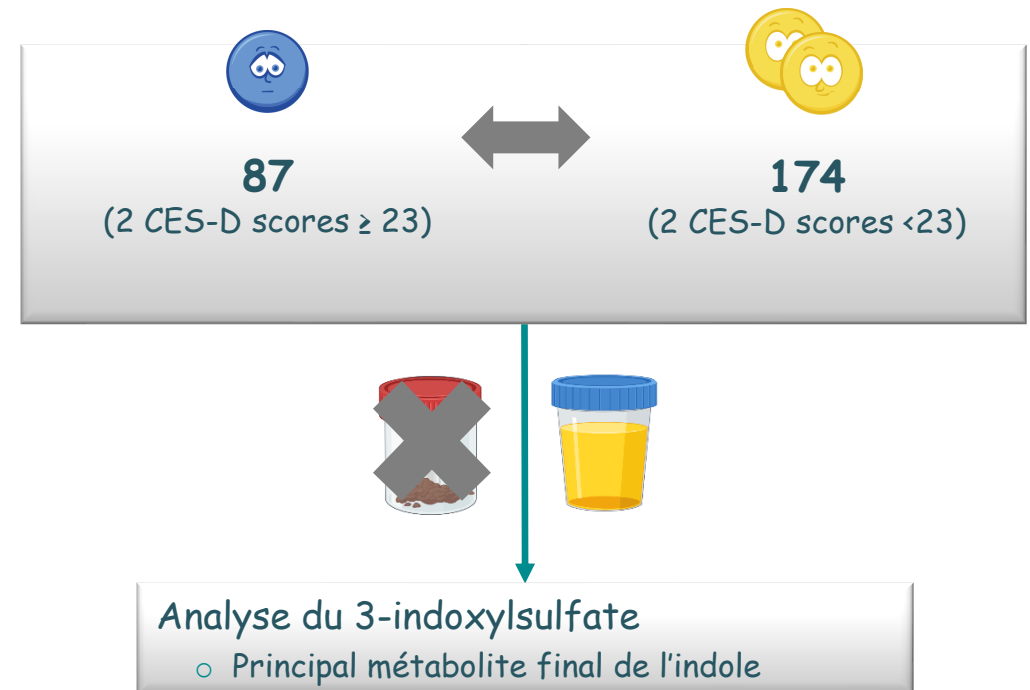


~175 000 participants

- Étude observationnelle prospective (10 ans)
- Relations alimentation - maladies chroniques
- Questionnaires sur l'alimentation, le mode de vie, la santé

Étude cas - témoins

- Femmes âgées de 45 à 65 ans
- 2 questionnaires sur l'humeur à 2 ans d'intervalle (CES-D)
- Échantillons biologiques disponibles

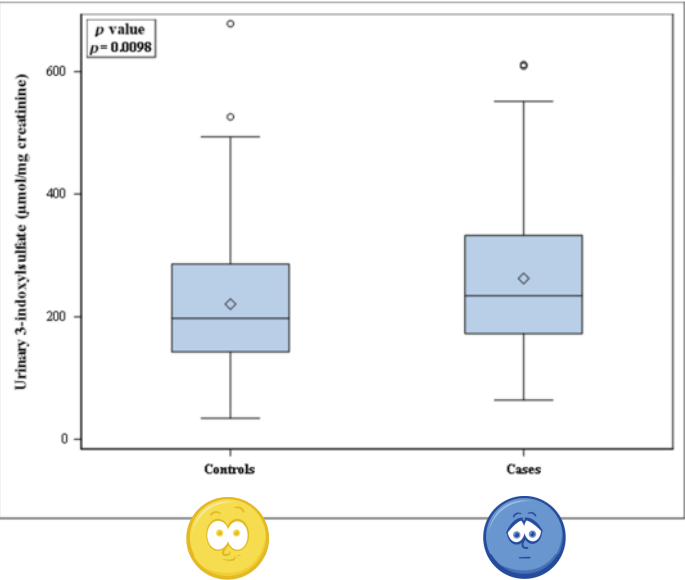


> Corrélation entre humeur et production d'indole par le microbiote intestinal ?

Relation between Mood and the Host-Microbiome Co-Metabolite 3-Indoxylsulfate: Results from the Observational Prospective NutriNet-Santé Study

Catherine Philippe ^{1,*}, Fabien Szabo de Edelenyi ^{2,*}, Laurent Naudon ³, Nathalie Druesne-Pecollo ²,
Serge Hercberg ², Emmanuelle Kesse-Guyot ², Paule Latino-Martel ², Pilar Galan ^{2,*} and Sylvie Rabot ^{1,*}

Microorganisms 2021, 9, 716.



Modèle de régression logistique avec les tertiles de [3-indoxylsulfate] comme variable ordinale

Model	Tertiles of log ₁₀ [3-Indoxylsulfate/Creatinine]			p for Trend ⁷
	T1 ¹	T2	T3	
Model 1 ²	1	1.70 [0.88–3.28]	2.38 [1.24–4.58]	0.0088
Model 2 ³	1	1.73 [0.90–3.35]	2.47 [1.28–4.80]	0.0073
Model 3 ⁴	1	1.80 [0.90–3.58]	2.65 [1.31–5.35]	0.0066
Model 4 ⁵	1	1.70 [0.82–3.52]	2.52 [1.21–5.26]	0.0139
Model 5 ⁶	1	1.56 [0.72–3.38]	2.46 [1.11–5.45]	0.0264

➡ Risque ajusté pour des facteurs confondants

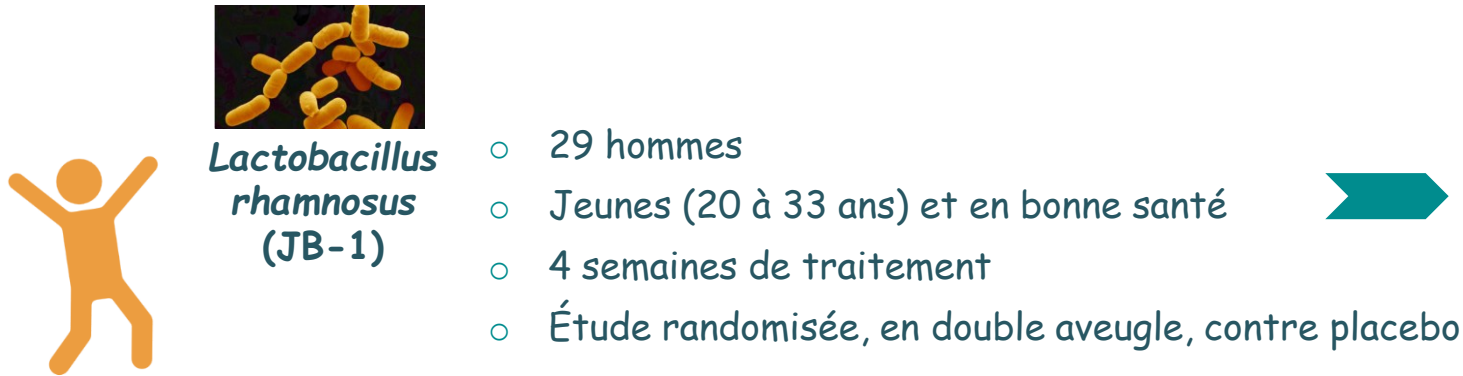
Les personnes ayant une excrétion élevée de 3-indoxylsulfate sont plus à risque d'avoir une humeur de type dépressif.

> Les probiotiques ont-ils un effet sur l'anxiété et la dépression ?

Lost in translation? The potential psychobiotic *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects

John R. Kelly^{a,b}, Andrew P. Allen^{a,b}, Andriy Temko^c, William Hutch^d, Paul J. Kennedy^a, Niloufar Farid^b, Eileen Murphy^e, Geraldine Boylan^d, John Bienenstock^f, John F. Cryan^{a,g}, Gerard Clarke^{a,b}, Timothy G. Dinan^{a,b,*}

Brain, Behavior, and Immunity 61 (2017) 50–59



Difficile passage d'études précliniques prometteuses, menées sur une lignée de souris sensibles au stress, à des études cliniques dont les participants sont en bonne santé.



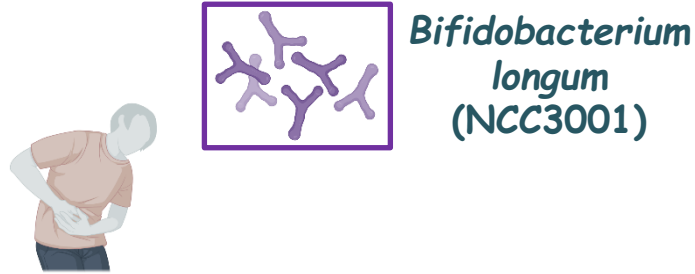
Tester les probiotiques chez des populations souffrant de troubles liés au stress

> Les probiotiques ont-ils un effet sur l'anxiété et la dépression ?

Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome

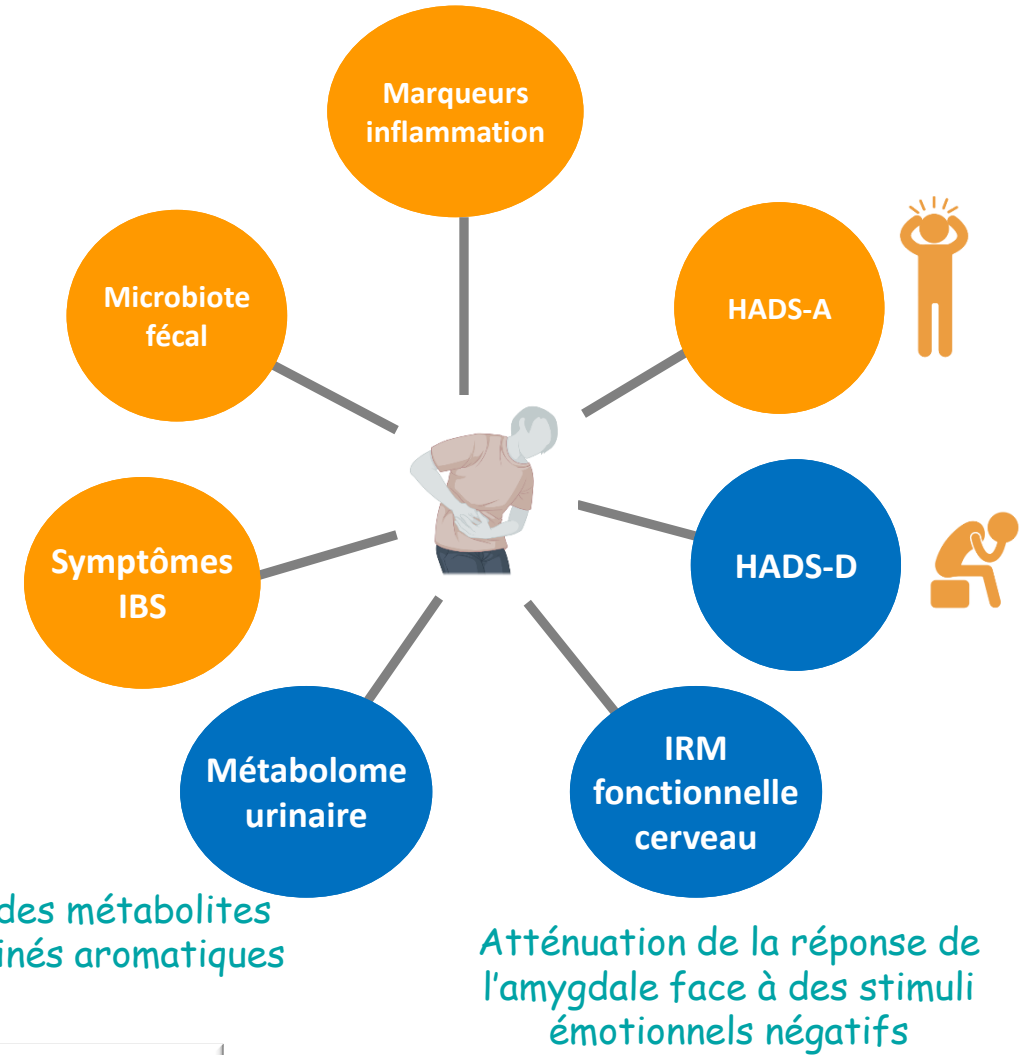
Maria Ines Pinto-Sanchez,¹ Geoffrey B. Hall,² Kathy Ghajar,² Andrea Nardelli,¹ Carolina Bolino,¹ Jennifer T. Lau,¹ Francois-Pierre Martin,³ Ornella Cominetti,³ Christopher Welsh,¹ Amber Rieder,² Jenna Traynor,² Caitlin Gregory,² Giada De Palma,¹ Marc Pigrau,¹ Alexander C. Ford,⁴ Joseph Macri,⁵ Bernard Berger,⁶ Gabriela Bergonzelli,⁶ Michael G. Surette,¹ Stephen M. Collins,¹ Paul Moayyedi,¹ and Premysl Bercik¹

Gastroenterology 2017;153:448–459



- 44 personnes âgées de 26 à 57 ans
- Syndrome du côlon irritable (IBS)
- Dépression et anxiété modérées (scores HADS-A & HADS-D)
- 10 semaines de traitement
- Étude randomisée, en double aveugle, contre placebo

Première étude à montrer qu'un probiotique atténue les symptômes dépressifs chez des patients souffrant du syndrome du côlon irritable.



> Les probiotiques ont-ils un effet sur l'anxiété et la dépression ?

Meta-Analysis

Effects of Prebiotics and Probiotics on Symptoms of Depression and Anxiety in Clinically Diagnosed Samples: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Afrida Asad^{1,2}, Megan Kirk^{1,3}, Sufen Zhu¹, Xue Dong¹, Min Gao^{1,3,*}

Nutrition Reviews® Vol. 83(7):e1504–e1520



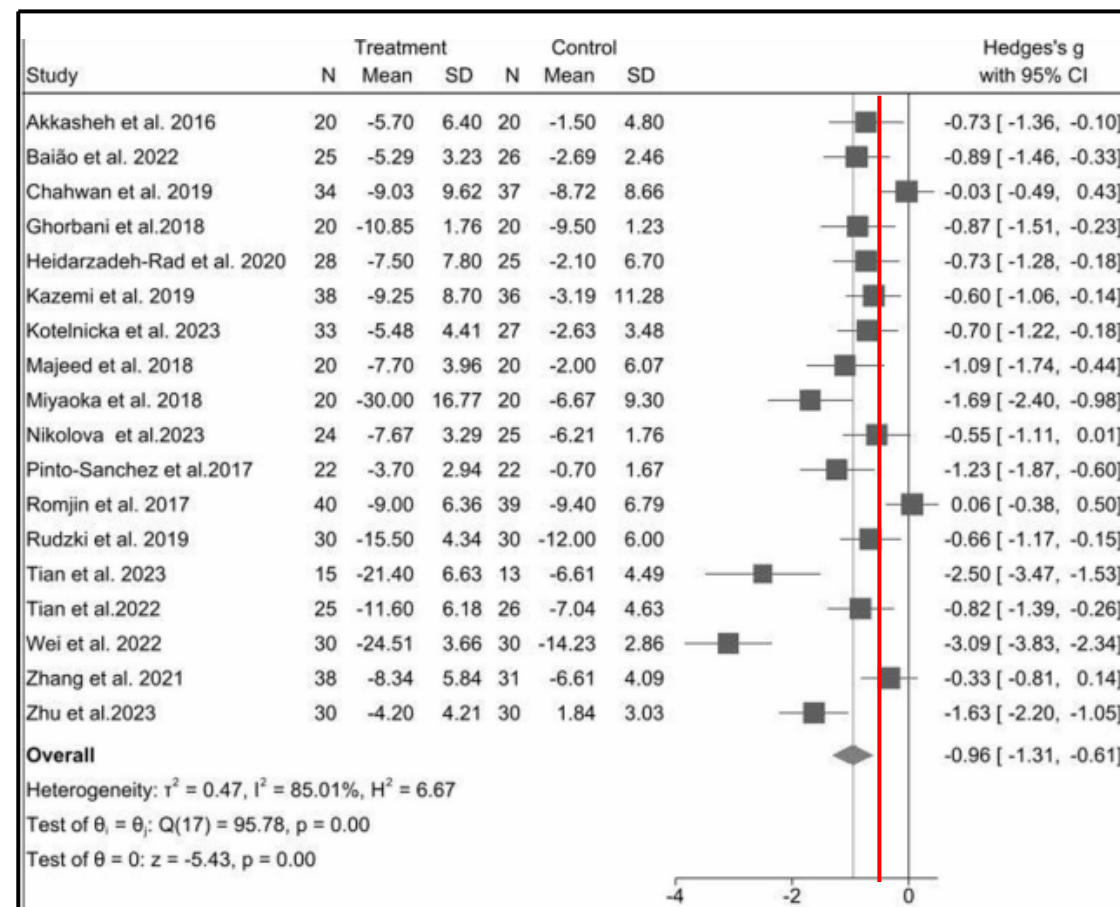
Full-text article assessed for eligibility
(n = 265)

Studies included in review
(n = 23)

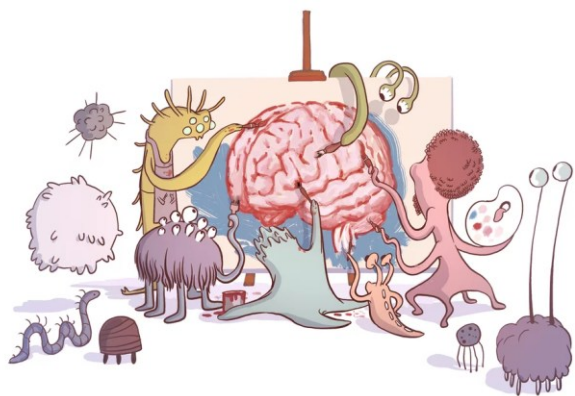
1400 participants

Studies excluded (n = 242)

Non clinical sample (n=95)
Systematic reviews (n = 80)
No sufficient information on depression- anxiety (n = 27)
No full text (n = 9)
Multicomponent intervention (n = 16)
Elderly population (n = 6)
Not a RCT design (n = 9)



Les probiotiques conduisent à une réduction significative des symptômes de dépression (différence moyenne : -0,96) et à une réduction modérée des symptômes d'anxiété (différence moyenne : -0,59).



Que penser des résultats des études cliniques ?

- ❑ Liens entre composition / métabolisme du microbiote intestinal et troubles liés au stress, mais...
- ❑ ... les études sont encore peu nombreuses, souvent de taille modeste, et des facteurs confondants rendent leur interprétation et leur comparaison difficiles.
- ❑ Néanmoins, le succès des expériences de transplantation fécale d'humain à animal de laboratoire, et celui des probiotiques dans un certain nombre d'études cliniques, plaident pour une prise en compte du microbiote intestinal dans le traitement des troubles liés au stress.
- ❑ Nécessité de mener des études à plus grande échelle, en stratifiant les patients, et en incluant une analyse systématique de la composition et du métabolisme du microbiote.

Enjeu mondial de santé publique : la dépression et l'anxiété touchent respectivement 5 % et 4 % des adultes !

Merci pour votre attention !