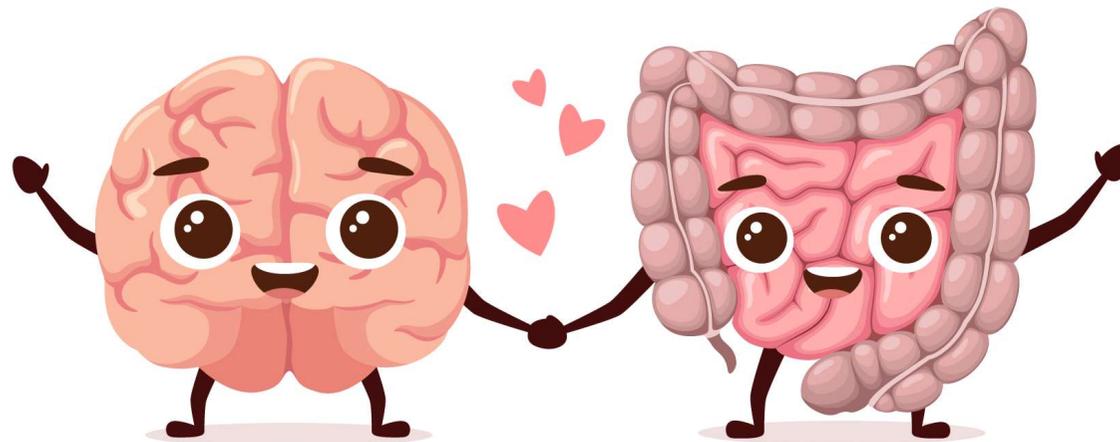


De l'intestin au cerveau :

un dialogue invisible mais vital



Sommaire

❖ Les fondements de l'axe intestin-cerveau

- ❖ Présentation des protagonistes de notre aventure
- ❖ Description des connexions entre le microbiote intestinal et le cerveau

❖ Un axe en déséquilibre

- ❖ De la dysbiose aux troubles de l'humeur
- ❖ Conséquences de l'inflammation chronique et des carences en neurotransmetteurs
- ❖ Neuro-inflammation et maladies neurodégénératives

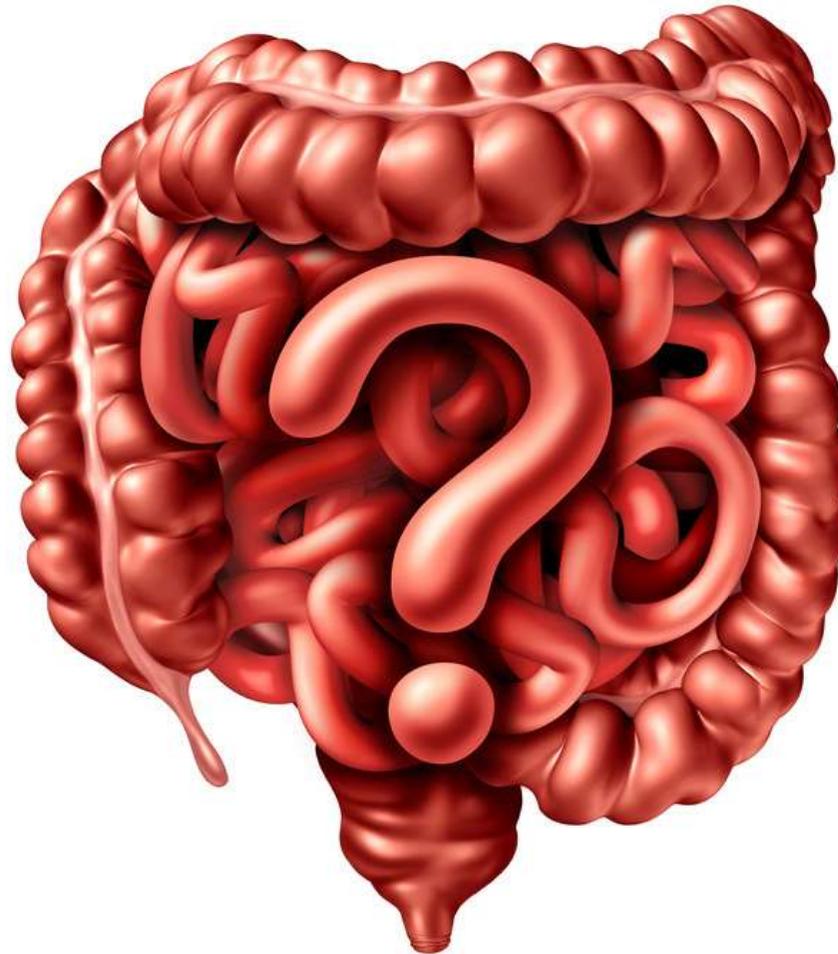
❖ Vision de terrain

- ❖ Les outils : micronutrition, phytothérapie, micro-immunothérapie
- ❖ Hygiène de vie

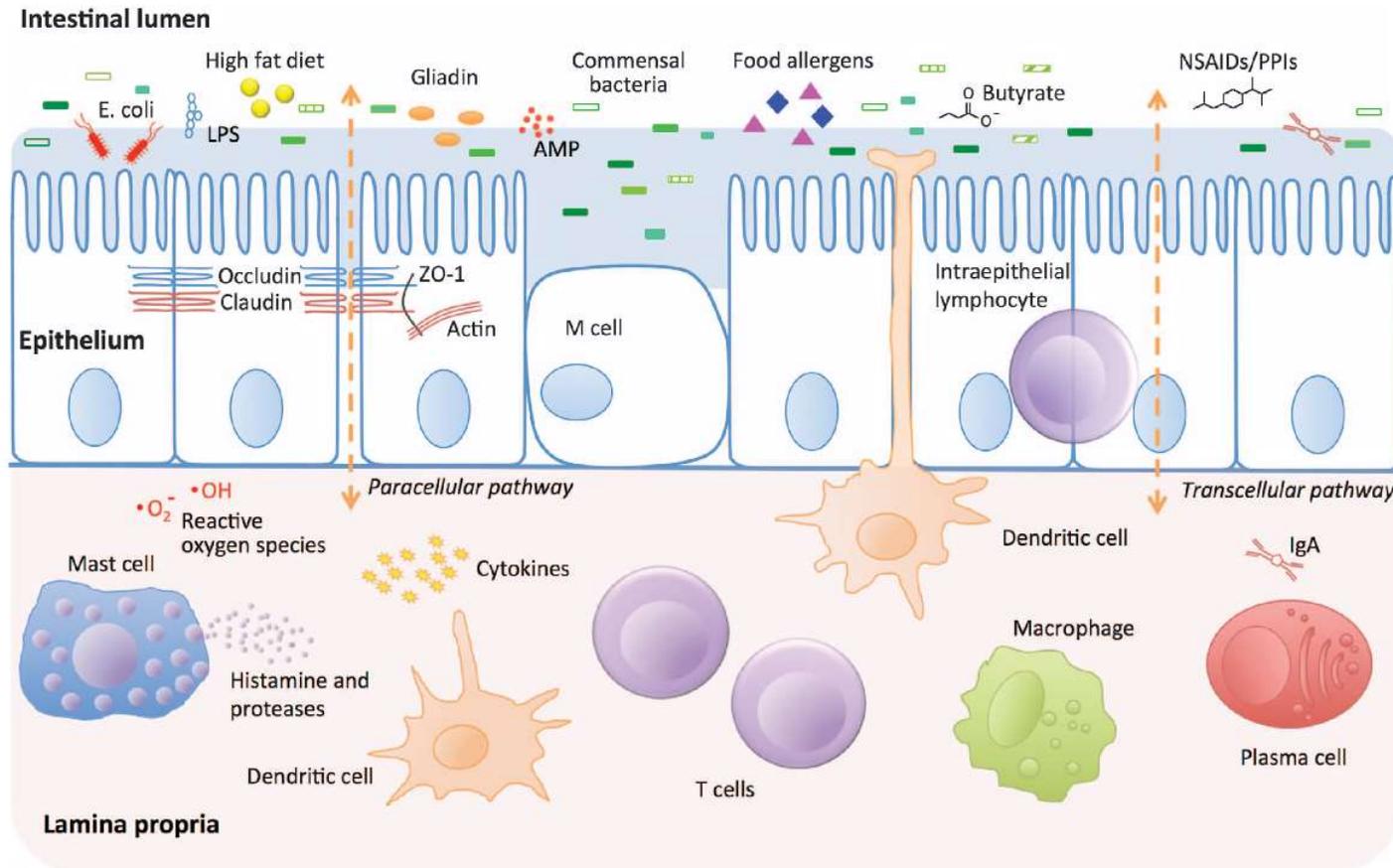
Les fondements de l'axe intestin-cerveau

Structure et fonctions : comprendre les acteurs de la communication intestin-cerveau

L'intestin



La barrière intestinale

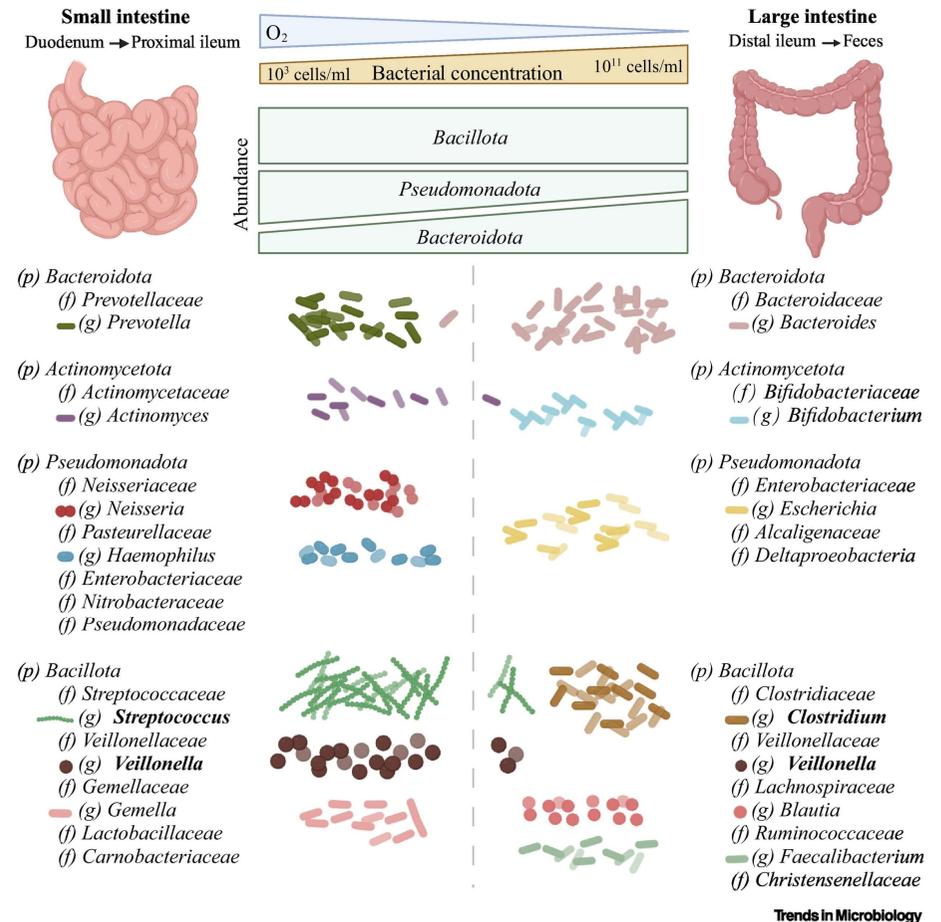


2016 : https://journals.lww.com/ctg/fulltext/2016/10000/human_intestinal_barrier_function_in_health_and.3.aspx

Le microbiote

Quelques chiffres :

- 1,5 kg de microbiote intestinal (1400 espèces).
- 2 millions de gènes du microbiome vs 23 000 gènes humains.
- 99 % des gènes dans notre corps sont bactériens.
- 8 à 12 phylums dans le corps humain sur 50 phylums existant
- Estomac : 10-1000/ml ; Grêle : 10 000 à 10 millions ; Côlon : 10 000 milliards/ml.
- 200 millions de neurones dans le système nerveux entérique.
- Formation du SNE avant le SNC.



Les fonctions du microbiote intestinal

Fonctions métaboliques

- **Fermentation des fibres alimentaires** → AGCC
- **Synthèse de vitamines** : K (coagulation du sang), groupe B (B1, B2, B6, B9, B12).
- **Métabolisme des sucres** (fibres et amidons résistants)
- **Métabolisme des acides biliaires**
- Métabolisme de certains médicaments (ex : digoxine)
- **Détox** : Transformation et élimination des composés toxiques et des médicaments.
- **Régulation hormonale** (ex : estrobolome et œstrogènes)
- **Production de neurotransmetteurs** : Synthèse de sérotonine, dopamine, GABA...

Fonctions immunitaires

- **Maturation et régulation du système immunitaire**
→ développement des Treg, Th1, Th2, Th17....
- **Formation de la tolérance immunitaire** pour réguler les réactions face aux antigènes alimentaires
- **Barrière contre les pathogènes** :
 - Compétition avec les bactéries pathogènes pour les nutriments et les sites d'adhésion (effet de barrière).
 - Production de substances antimicrobiennes (bactériocines, acides organiques).

Les fonctions du microbiote intestinal

Fonctions digestives

- **Dégradation des nutriments complexes** que l'homme ne peut pas traiter seul (ex. fibres insolubles).
- **Absorption des nutriments** : AG, vitamines, minéraux...
- **Stimulation du péristaltisme intestinal** via AGCC + neuromédiateurs.

Fonctions protectrices locales

- **Prévention HPI** par stimulation de la production de mucus et de protéines des jonctions serrées
- **Réduction de l'inflammation intestinale** (AGCC)
- **Inhibition des pathogènes** (ex : Clostridium difficile ou Salmonella)

Fonctions protectrices contre les maladies

- **Prévention des infections** : ↓ prolifération des bactéries pathogènes.
- **Réduction des risques métaboliques** : ↑ sensibilité à l'insuline + régulation du poids corporel.
- **Protection cardiovasculaire** par métabolisme des acides biliaires et modulation des lipides sanguins.

Fonctions structurelles

- **Organisation tissulaire** par développement des structures intestinales chez les nouveau-nés.
- **Formation du système vasculaire** : Effet sur la vascularisation de la muqueuse intestinale.

Les fonctions du microbiote intestinal

Fonctions hormonales

- **Régulation hormonale** : Production d'hormones intestinales comme le GLP-1 et la PYY (régulation de l'appétit).
- **Modulation de l'insuline**
- **Production de composés hormonaux** → influence des niveaux de cortisol et d'autres hormones systémiques.

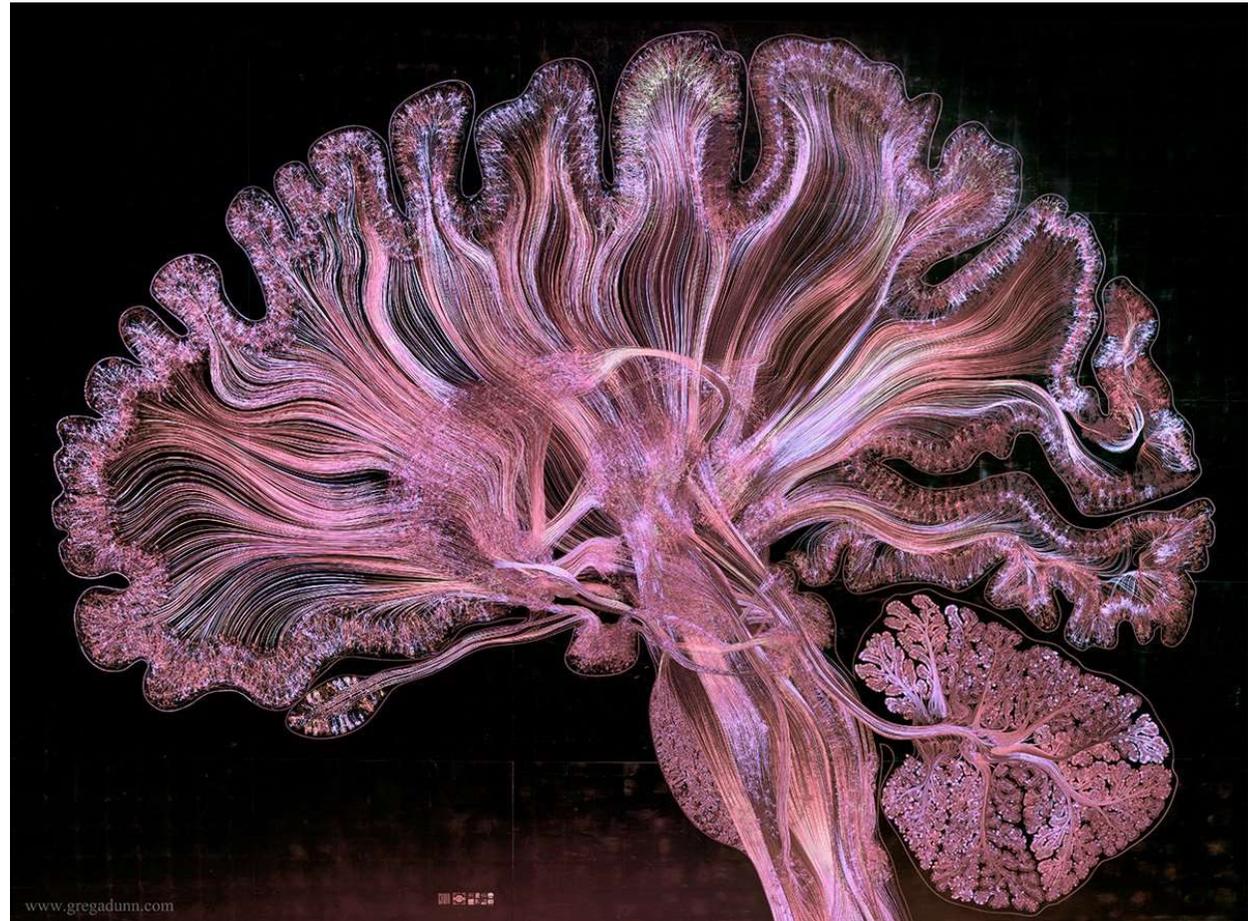
Fonctions liées à la coévolution

- **Symbiote** : complète les fonctions métaboliques humaines.
- **Transmission intergénérationnelle** lors de l'accouchement et de l'allaitement.
- **Plasticité et adaptation** en fonction de l'alimentation et des conditions environnementales.

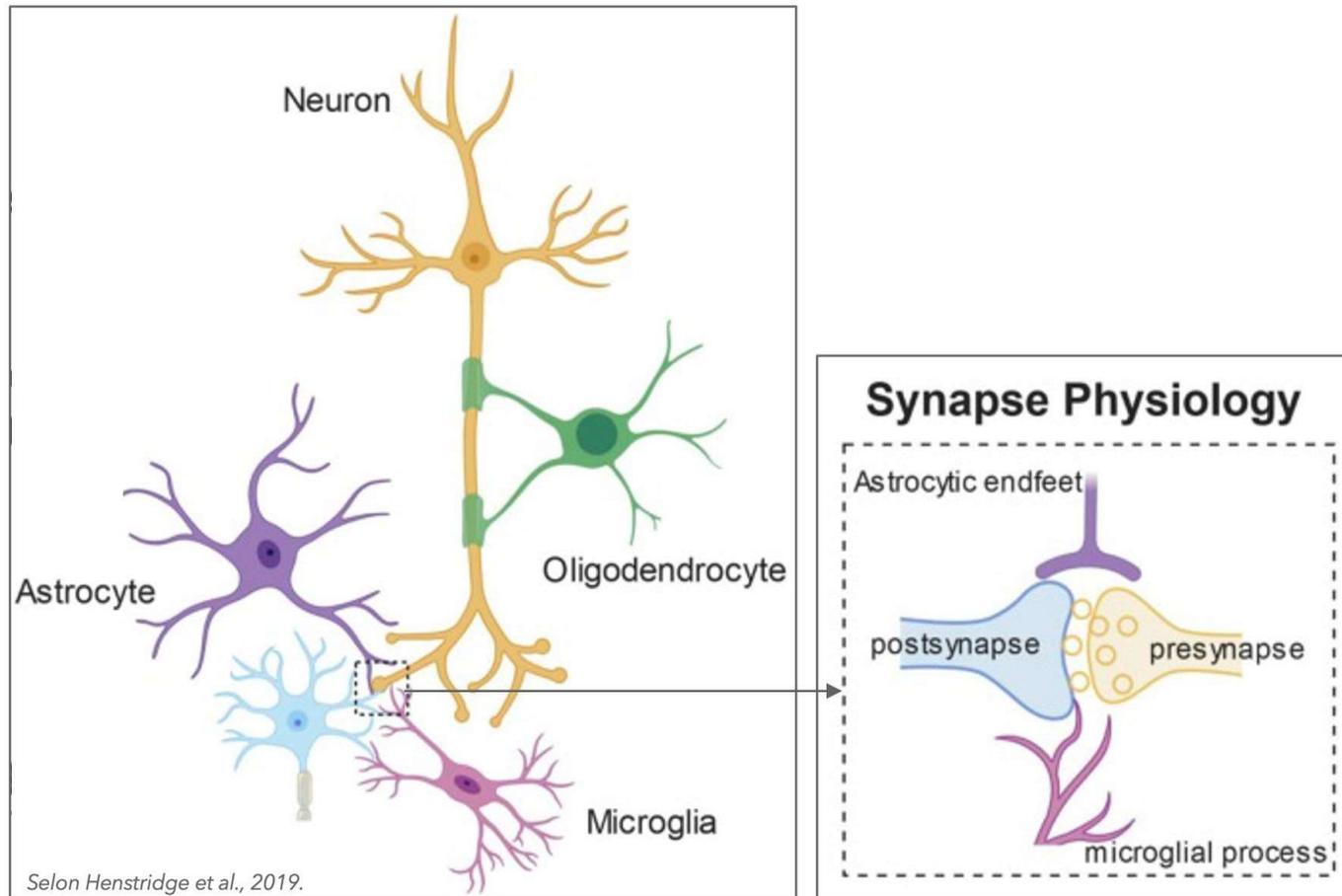
Fonctions neurocognitives (axe intestin-cerveau)

- **Communication +++ via le nerf vague**
- **Régulation de l'humeur** :
 - Synthèse de neurotransmetteurs
 - Prévention de la dérivation des précurseurs (ex : tryptophane)
 - Modulation des niveaux de cytokines inflammatoires
- **Rôle dans les fonctions cognitives** par effet des métabolites bactériens sur la plasticité neuronale et la mémoire.
- **Influence sur le stress** par modulation de l'axe HHS.

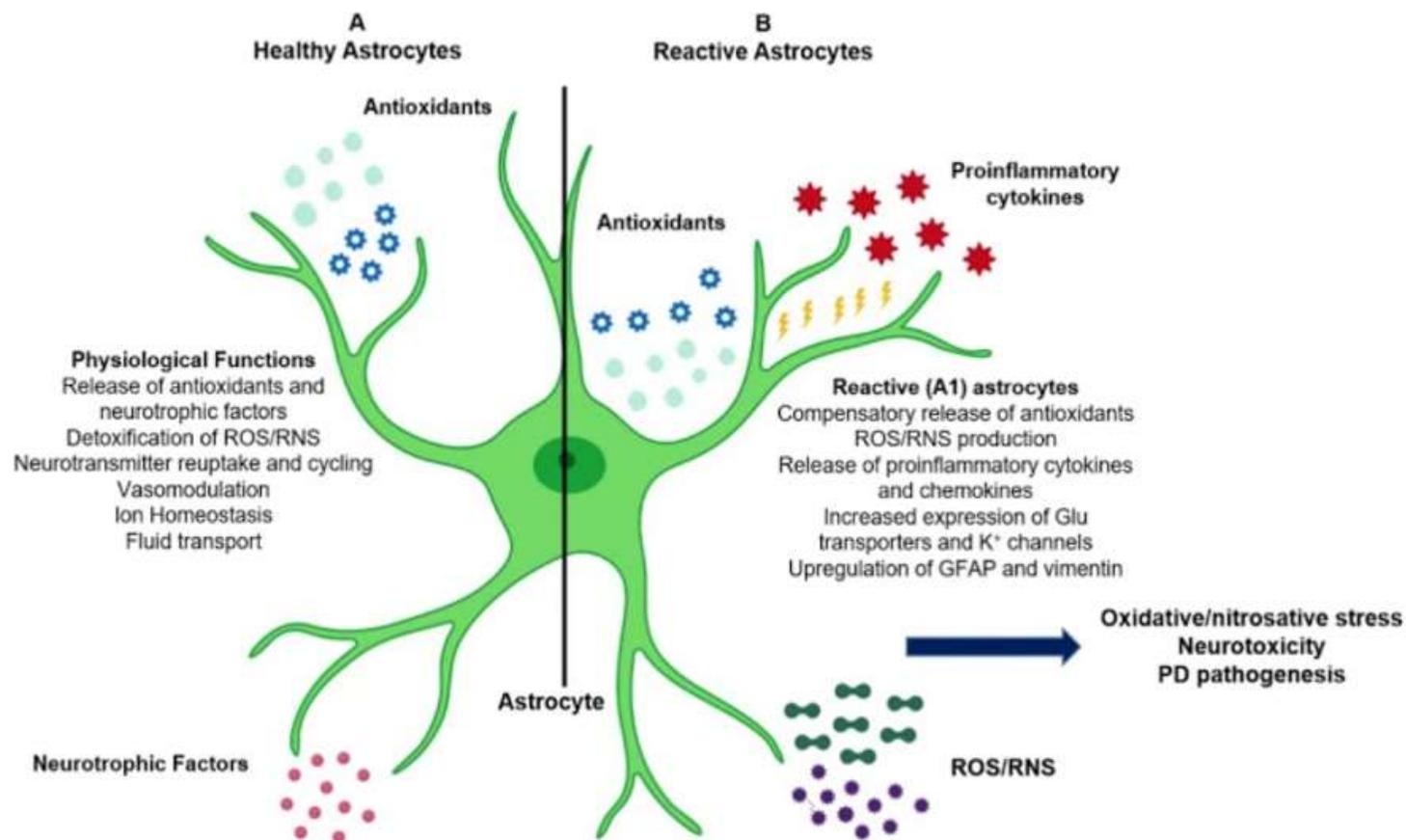
Le cerveau



Les cellules cérébrales



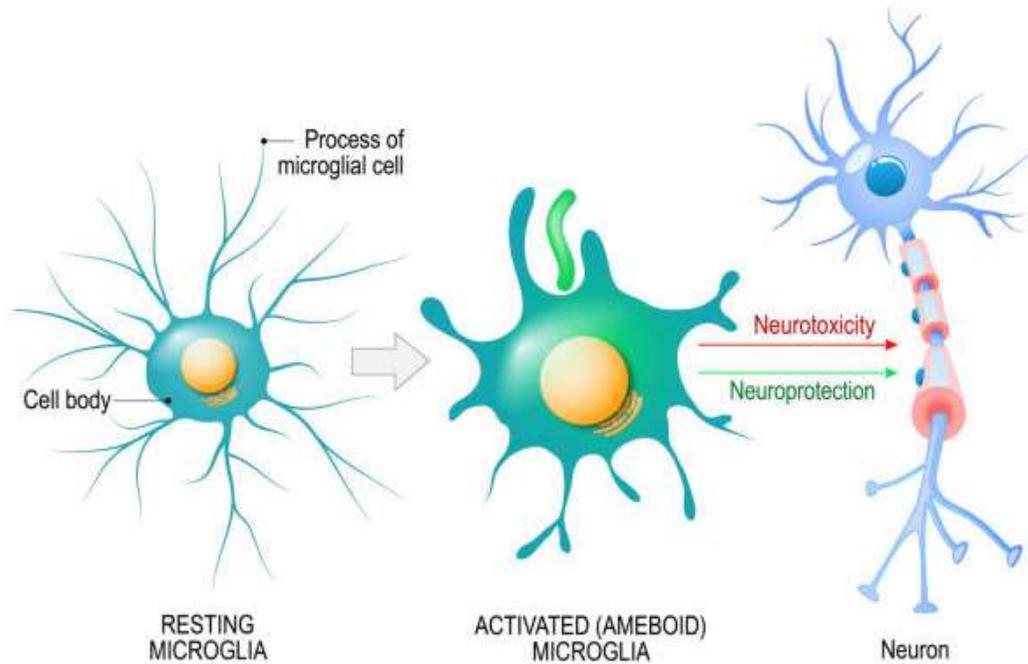
L'astrocyte



Rôles et fonctions :

- Support métabolique et énergétique
- Régulation de l'homéostasie ionique et du pH
- Réparation et cicatrisation
- Modulation de la transmission synaptique
- Régulation du flux sanguin

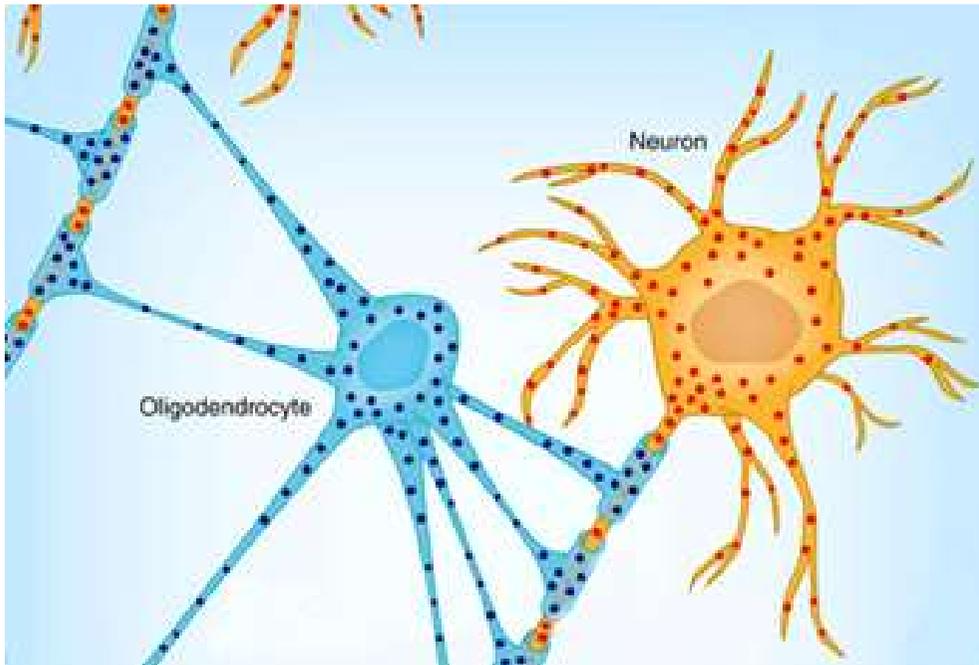
La microglie



= Système immunitaire du système nerveux central :

- Surveillance et détection
- Phagocytose et élimination des débris
- Libération de cytokines et réponse inflammatoire
- Modulation de la plasticité synaptique
- Maintien de l'homéostasie cérébrale

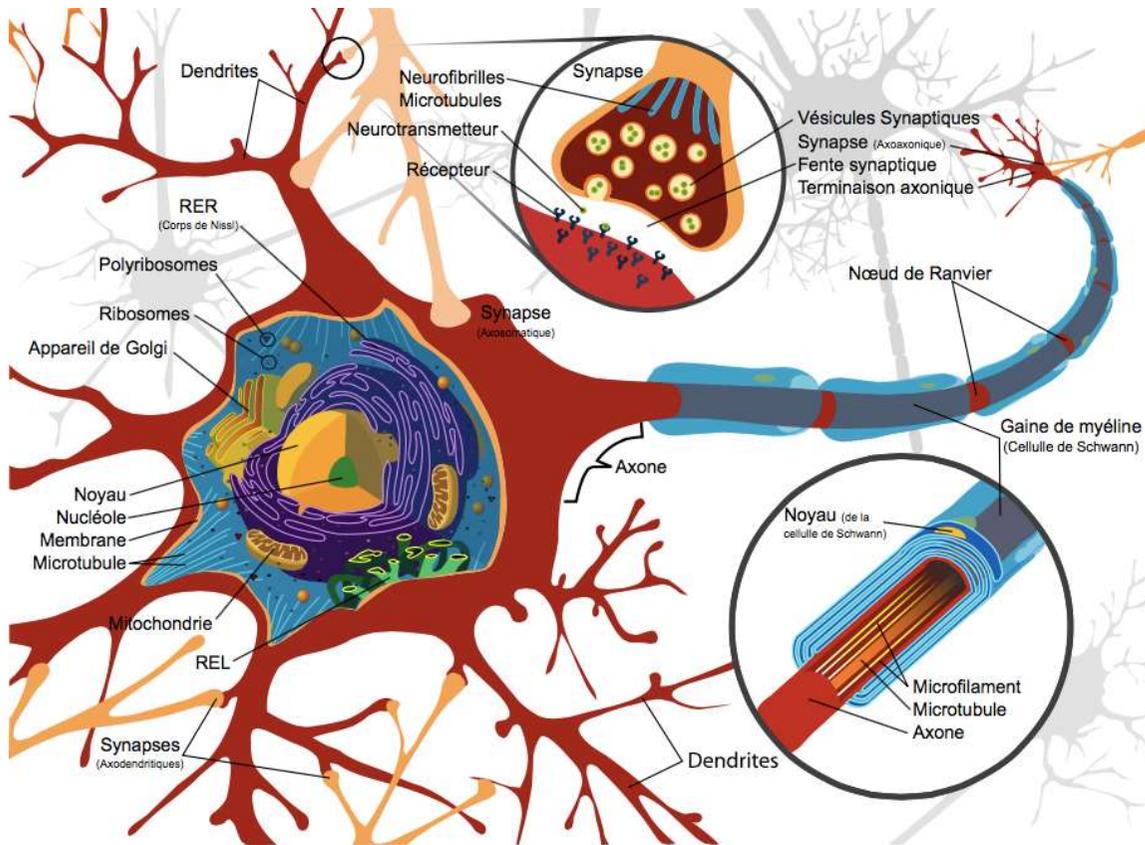
L'oligodendrocyte



= Cellules de myélinisation et de soutien neuronal

- Production de myéline
- Support métabolique aux neurones
- Réparation et régénération de la myéline
- Régulation de la plasticité et du développement neuronal
- Rôle dans la protection neuronale

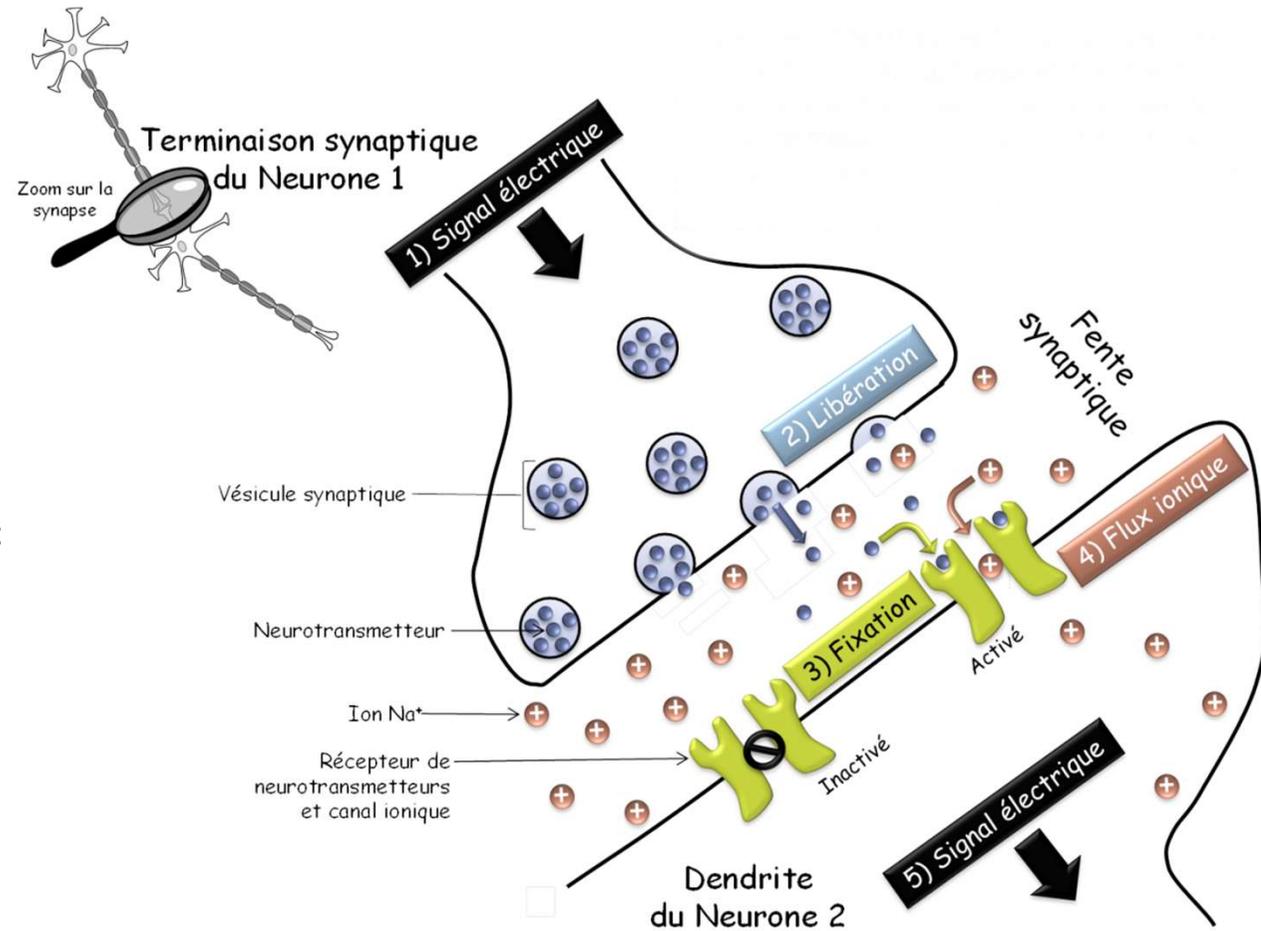
Le neurone



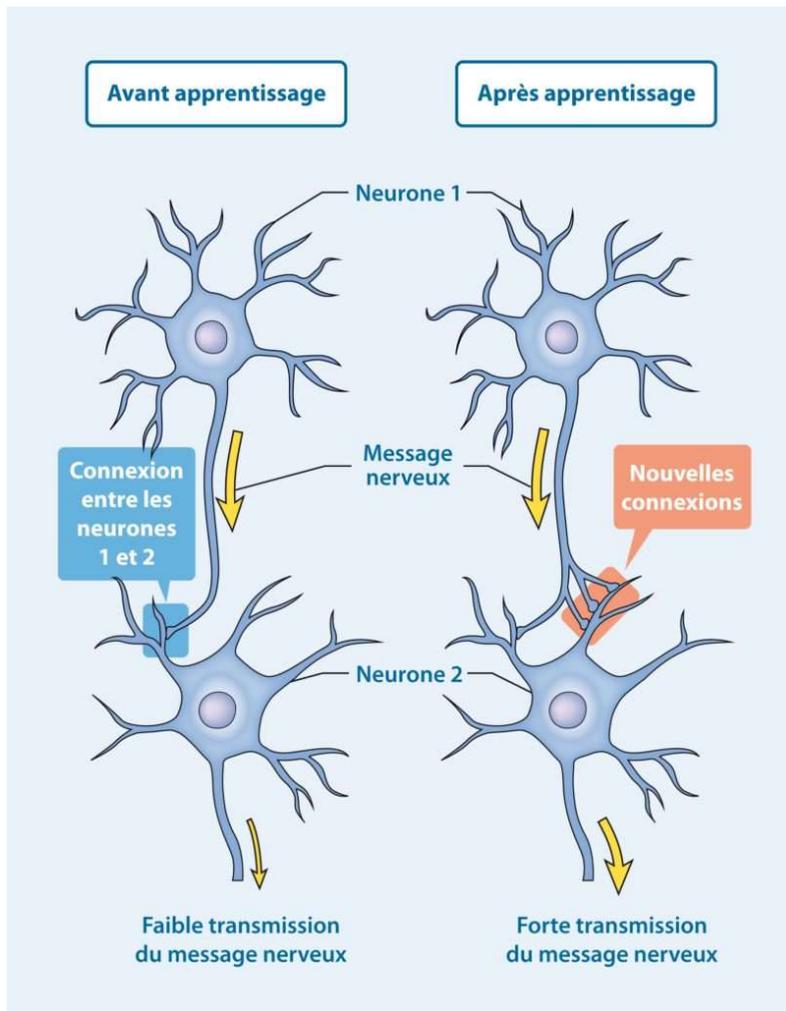
- **Soma (corps cellulaire)** : Centre vital du neurone, fabrique les protéines et intègre les signaux reçus.
- **Dendrites** : Récepteurs des signaux chimiques, les convertissent en signaux électriques.
- **Axone** : Prolongement qui conduit les signaux électriques vers d'autres cellules.
- **Boutons synaptiques** : Libèrent les neurotransmetteurs pour transmettre le signal à un autre neurone.
- **Synapse** : Espace où les neurotransmetteurs assurent la communication entre deux neurones.

La synapse

- Plus de **100 trillions de synapses** !
- **Communication** → connectent les neurones via la fente synaptique, où le signal passe d'électrique à chimique grâce aux neurotransmetteurs.
- **Plasticité** → s'adaptent et se réorganisent avec l'apprentissage, les émotions ou le stress.
- **Rôles** excitateur (ex : glutamate) ou inhibiteur (ex : GABA) pour réguler l'activité cérébrale.
- Synapses **chimiques** majoritaires, **électriques** pour les réponses ultra-rapides.



La plasticité cérébrale



= Flexibilité et adaptation du cerveau

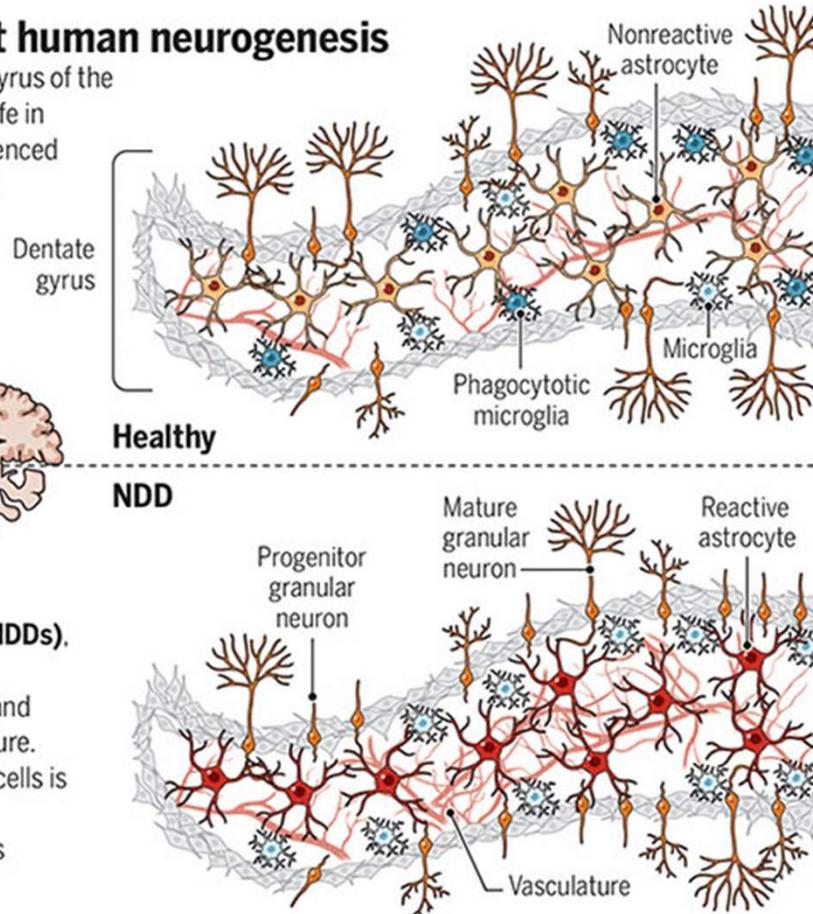
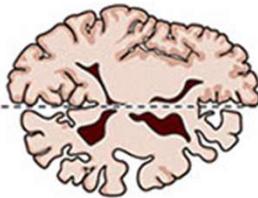
- **Plasticité synaptique** : Renforcement des connexions entre neurones (mémoire, apprentissage)
 - **Plasticité structurelle** : Création de nouveaux neurones et connexions, favorisée par l'exercice physique
 - **Plasticité fonctionnelle** : Compensation des lésions, réorganisation des fonctions perdues
- **Plasticité compensatoire et adaptative** : Réorganisation cérébrale en réponse aux déficits sensoriels (ex : recyclage des zones visuelles chez les personnes aveugles)

La neurogénèse

Dysregulation of adult human neurogenesis

Adult neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus persists throughout life in healthy individuals and can be influenced by various factors, such as exercise.

Education
Diet
Exercise
Environmental enrichment



In **neurodegenerative diseases (NDDs)**, astrocytes are activated, microglia decrease their phagocytic activity, and there is a disruption of the vasculature. Maturation of radial neuronal stem cells is also dysregulated, leading to disorganization of the dentate gyrus architecture.

Neurogénèse = capacité du cerveau à produire de nouveaux neurones, même à l'âge adulte.

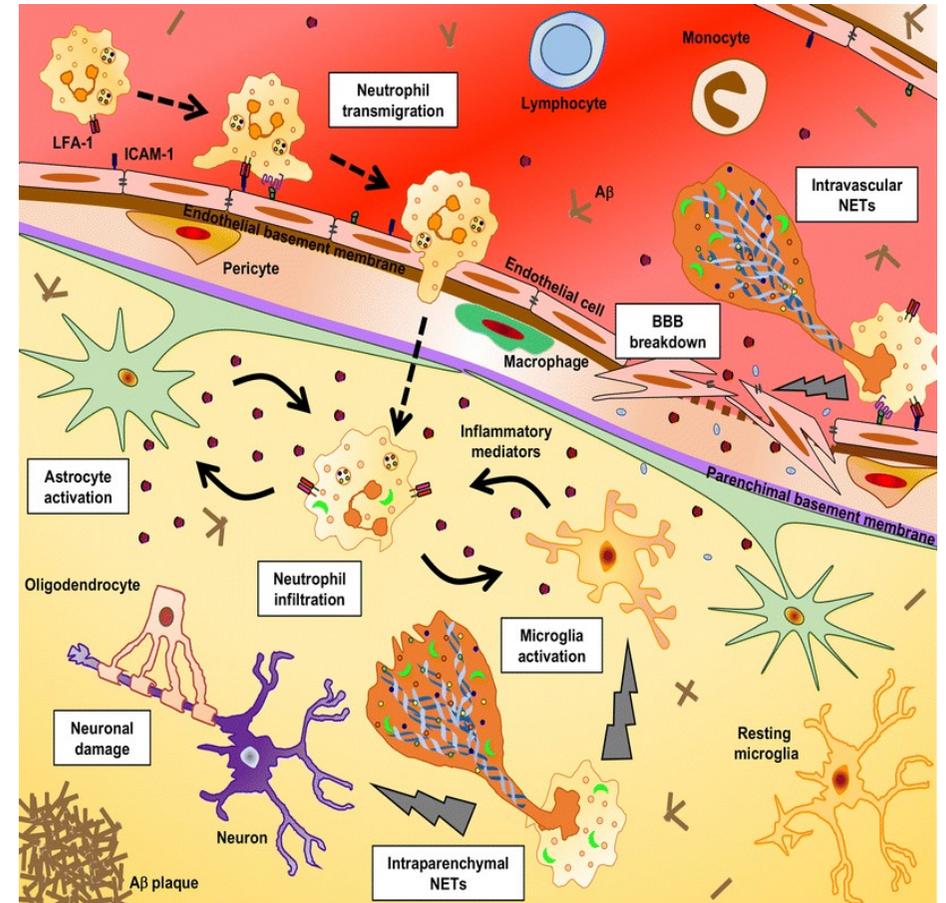
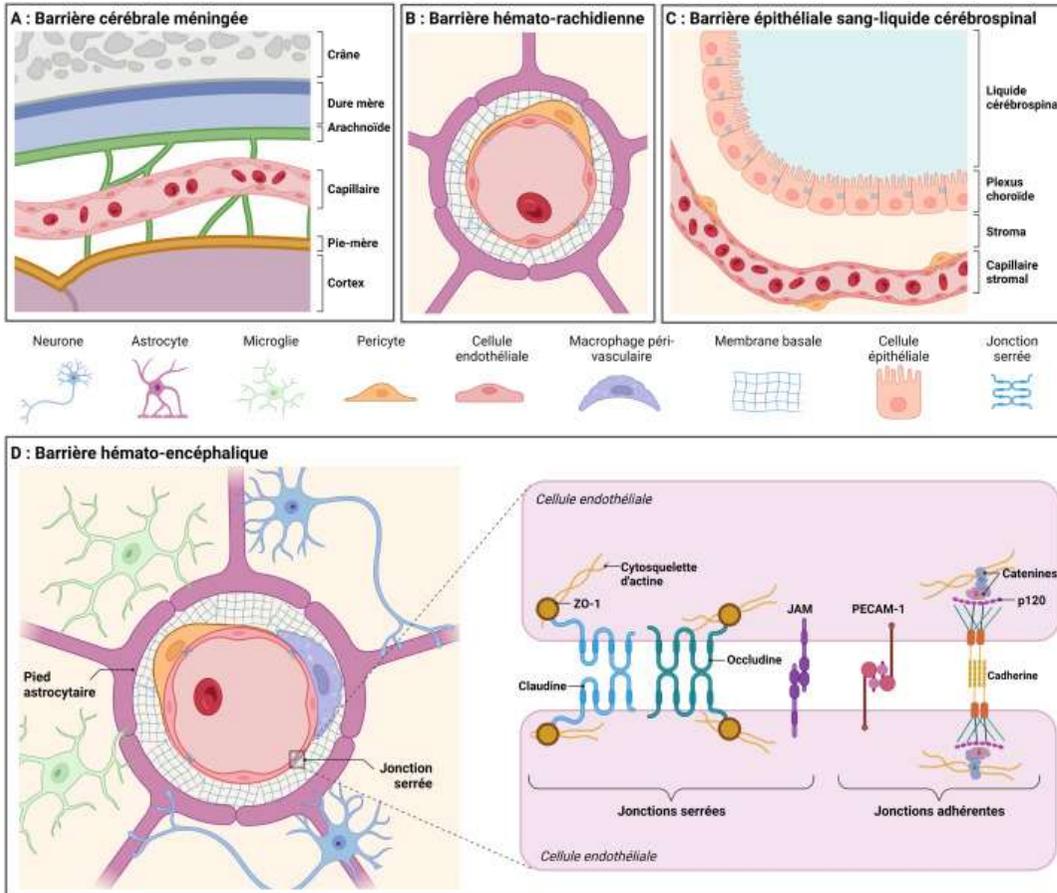
Deux zones spécifiques :

1. Gyrus denté de l'hippocampe
2. Zone sous-ventriculaire

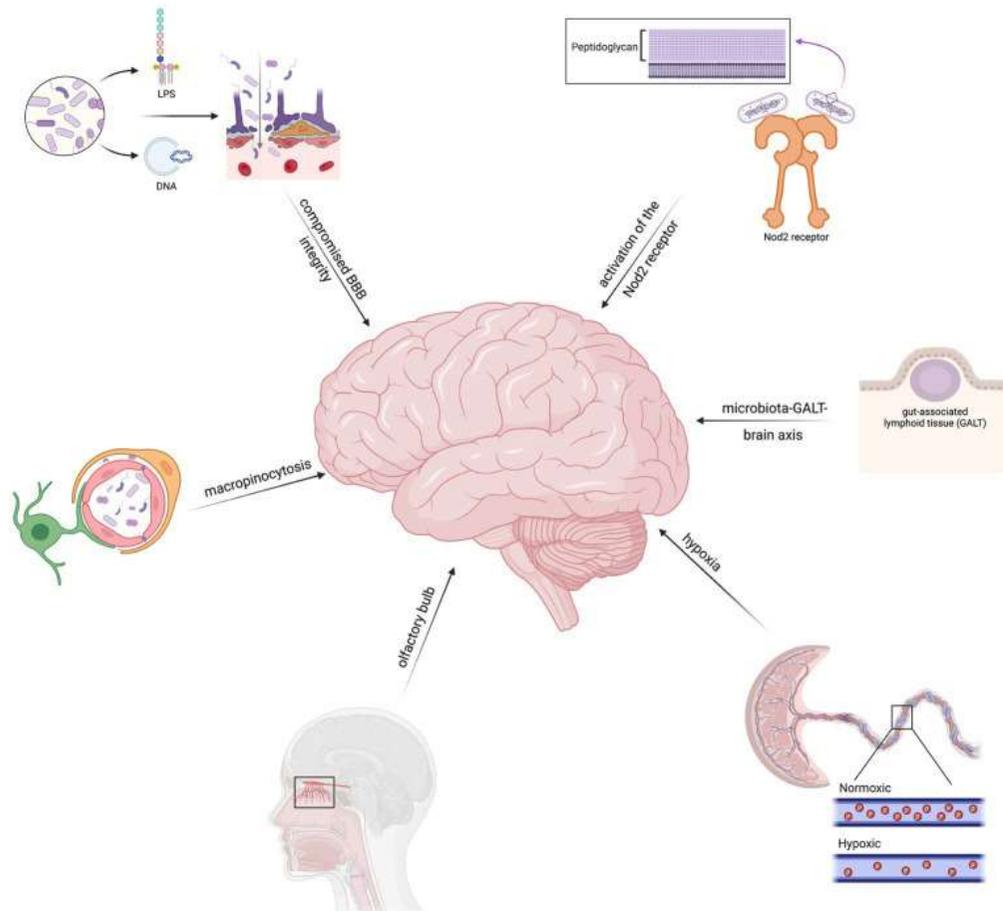
Une incroyable preuve de résilience cérébrale !

2021 : <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abm7468>

La barrière hémato-encéphalique



Le cerveau est-il stérile ?



Les microbes peuvent-ils atteindre le cerveau ?

- **Propagation hémotogène :** passage via le sang et une **BHE affaiblie** (blessures, **inflammation**, **LPS**).
- **Invasion des cellules endothéliales (BMEC)** via la **macropinocytose**
- **Hypoxie maternelle** → traversée du **placenta** pouvant affecter le cerveau fœtal.
- **Bulbe olfactif** = voie directe reliant l'environnement extérieur au cerveau.
- **Signalisation indirecte :**
 - **Peptidoglycane** via le récepteur **Nod2**.
 - Modulation via **prébiotiques** influençant le **GALT** et le cerveau.

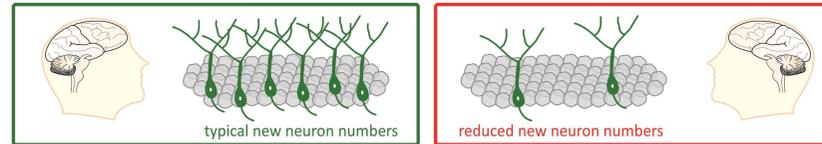
2023 : <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10620799/>

Les connexions entre l'intestin et le cerveau

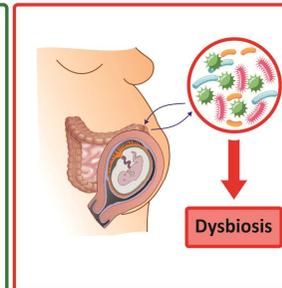
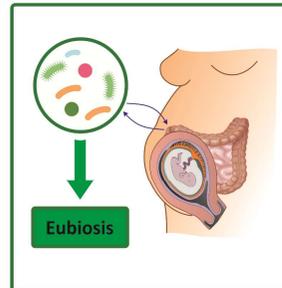
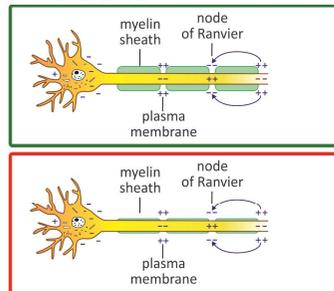


Microbiote maternel et cerveau de l'enfant

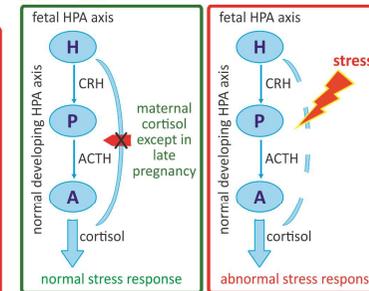
A. CENTRAL NERVOUS SYSTEM



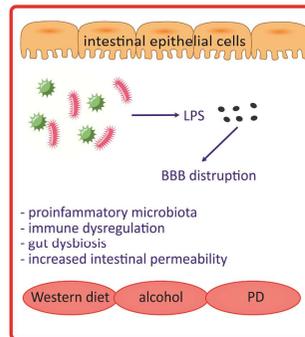
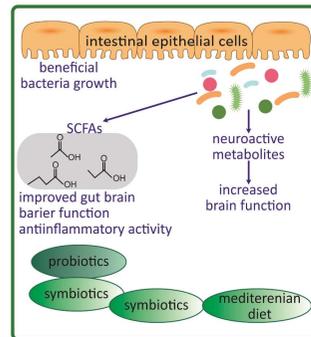
B. VAGUS NERVE



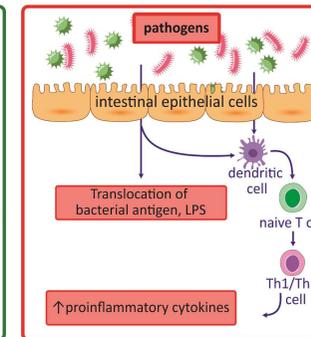
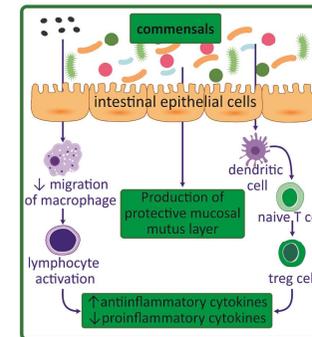
C. HPA axis



D. ENETRIC NERVOUS SYSTEM



E. IMMUNE SYSTEM



2023 : <https://www.mdpi.com/2076-2607/11/9/2199>

Infection maternelle et maladies psychiatriques

Maternal Infections

Influenza virus
Zika virus
Group B Streptococcus
Escherichia coli
Toxoplasma gondii
Plasmodium malariae
Chorioamnionitis
Genitourinary infections
Sepsis

Viruses



Bacteria



Parasites

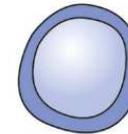


Placental Pathology

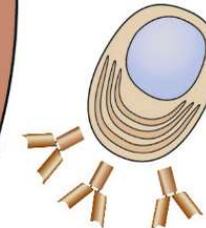
Macrophages



CD8+ T cells

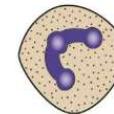


Plasma cell producing antibodies



Depending on the pathogen, placental infiltration with CD8+ T cells, plasma cells, macrophages and neutrophils may occur along with vertical transmission and/or inflammatory injury to the placenta

Neutrophil



Fetal Brain Pathology

Fetal brain injury may occur along a spectrum due to the innate immune response (e.g. cytokine injury), oxidative stress, and/or excitotoxic metabolites (glutamate)

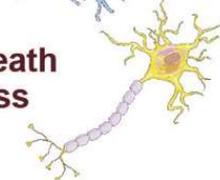
Oligodendrocyte death



Activated microglia

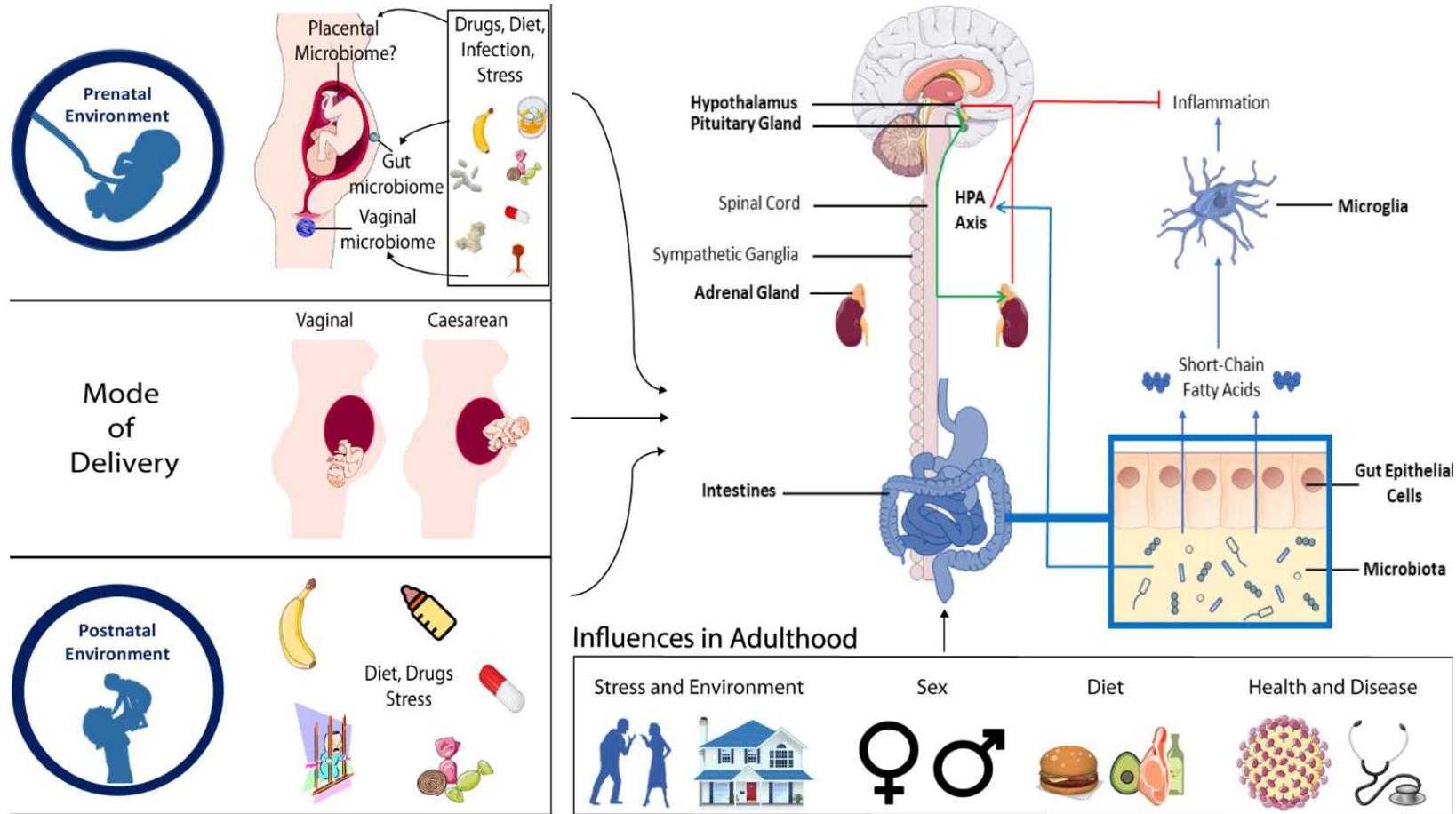


Neuronal death or axon loss



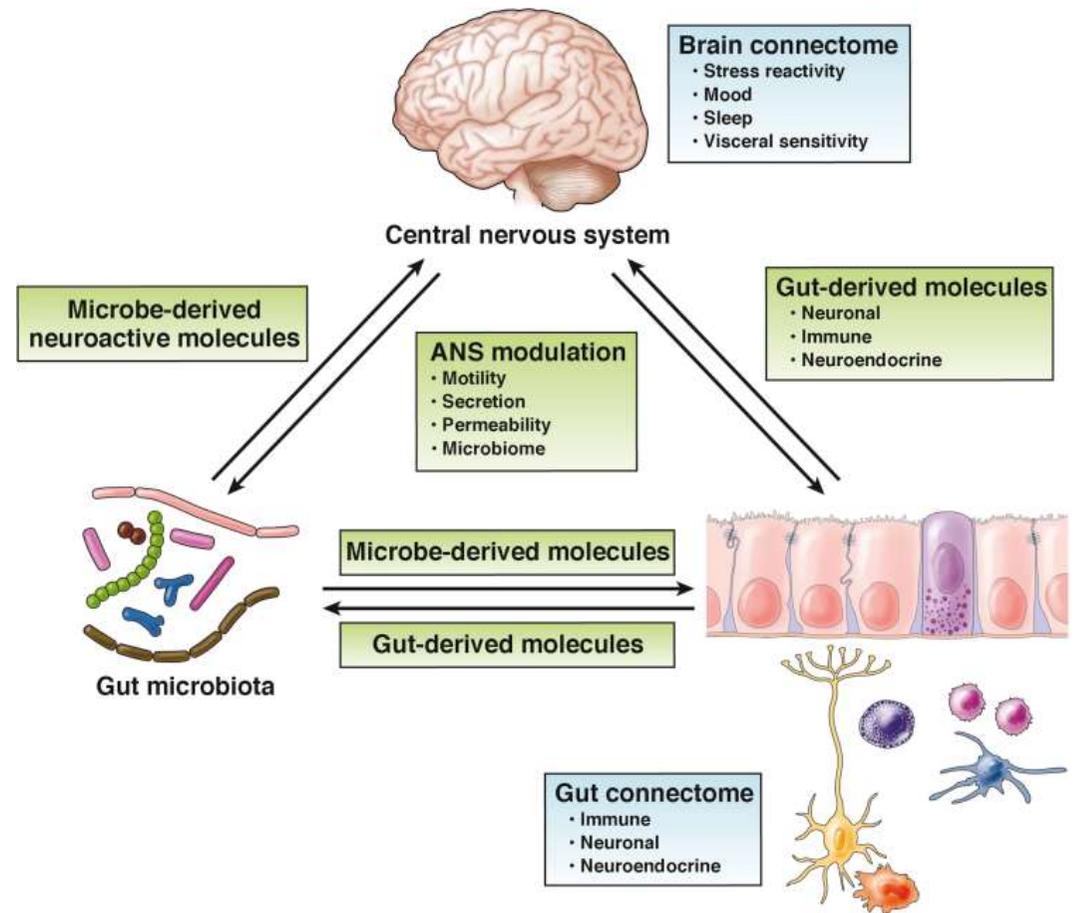
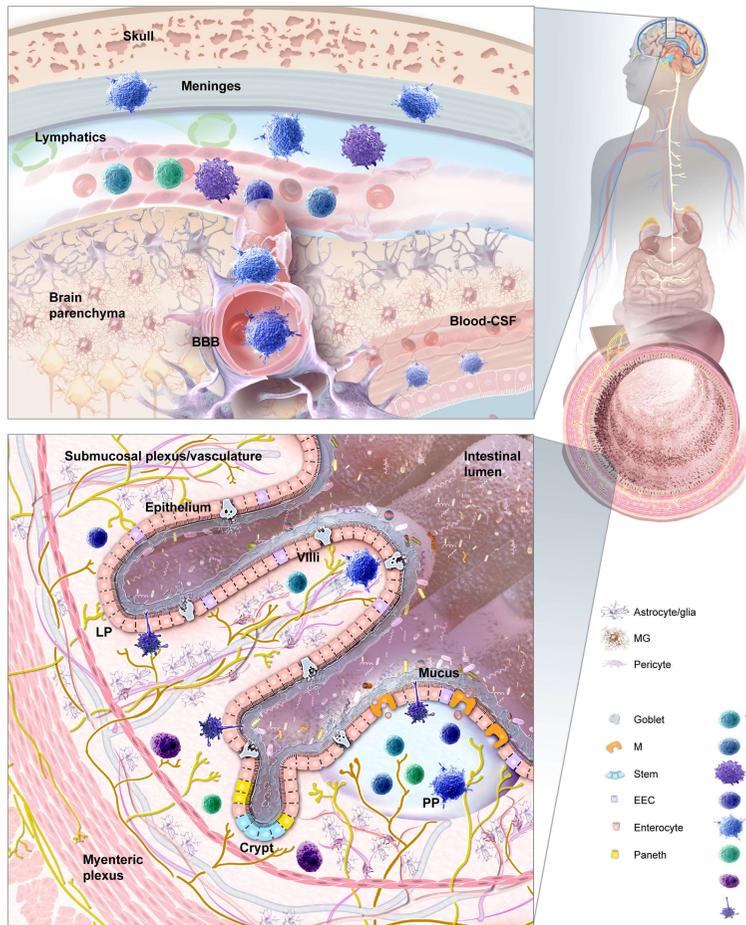
2019 : [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(19\)30777-X/abstract](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(19)30777-X/abstract)

Genèse du microbiote



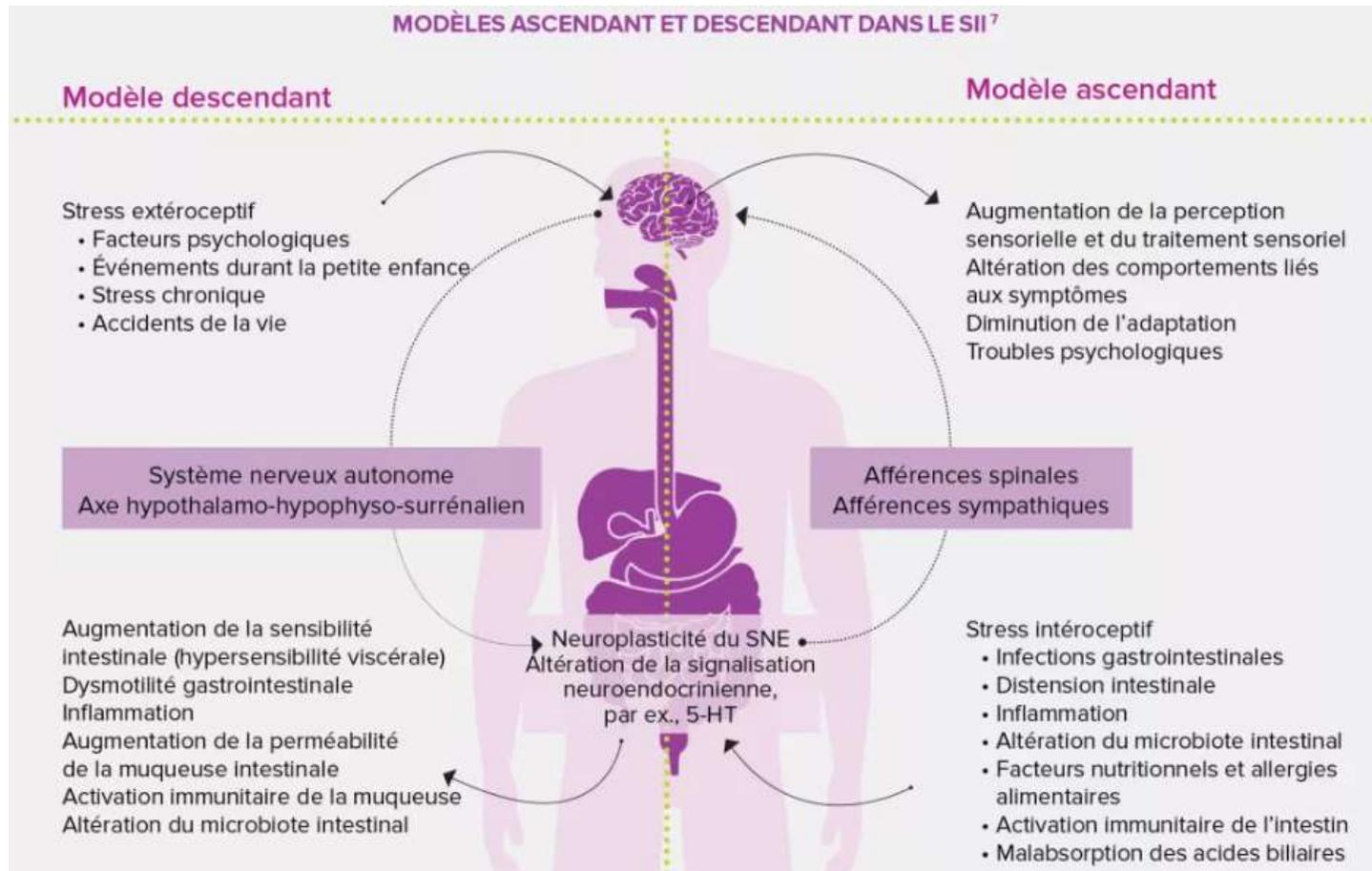
2024 : <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11096121/> - L'impact du microbiome paternel sur sa progéniture

Les 4 voies de l'axe intestin-cerveau



2022 : <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.122.319983>

Communication bidirectionnelle ?

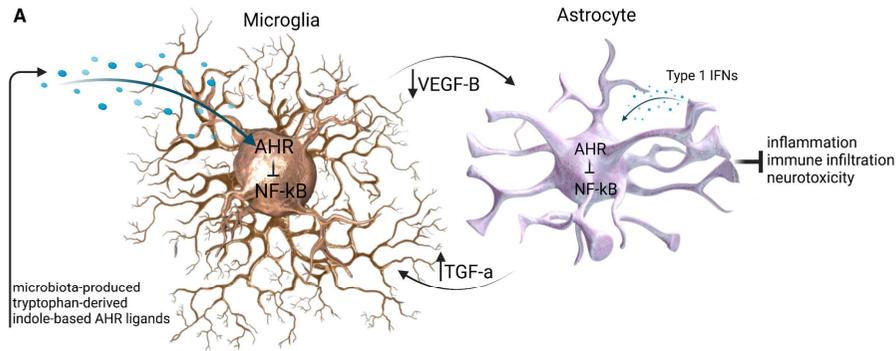


2018 : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29881232/> - Revu par Biocodex Institute

Un axe en déséquilibre

De la dysbiose à la neuro-inflammation

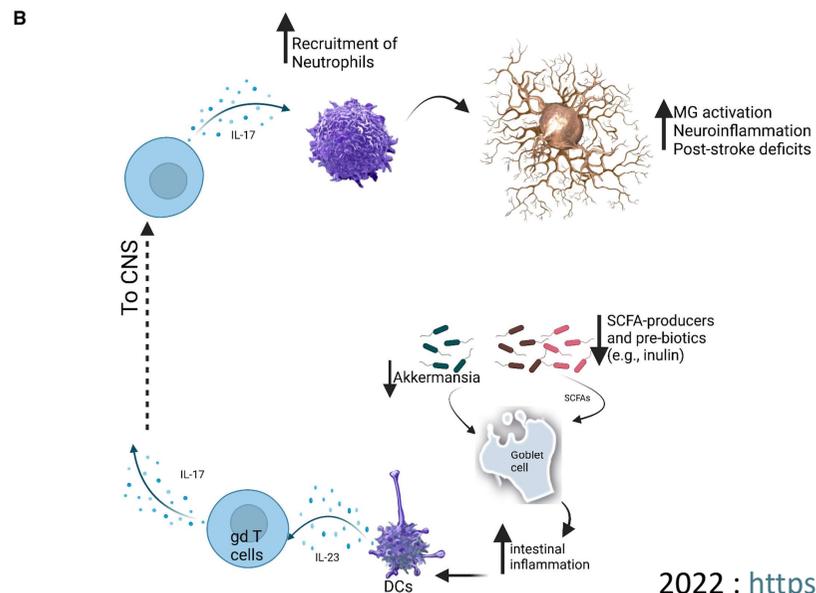
La neuro-inflammation



- Interaction microbiote-microglie via les récepteurs AHR
- Déséquilibre du microbiote → diminution des bactéries protectrices et de la synthèse d'AGCC
- Hyperperméabilité intestinale → activation des cellules dendritiques et des cytokines pro-inflammatoires

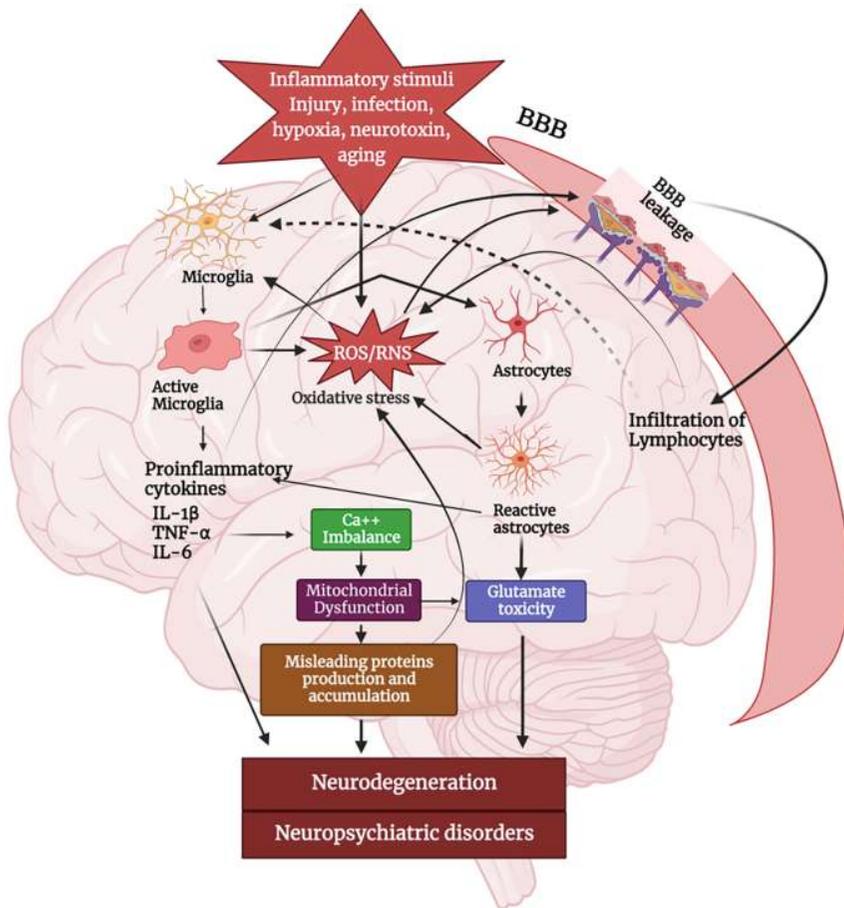
→ **Aggravation de l'inflammation cérébrale**

Selon son équilibre, le microbiote régule ou aggrave la neuro-inflammation.



2022 : <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.122.319983>

Stress oxydatif et cerveau



Le cerveau est vulnérable au stress oxydatif :

- Riche en **acides gras polyinsaturés**
- Consommation élevée d'**oxygène** (20 %)
- Exposition aux **métaux lourds** (mercure, plomb, aluminium)
- **Neuro-inflammation**

Sa capacité antioxydante est limitée :

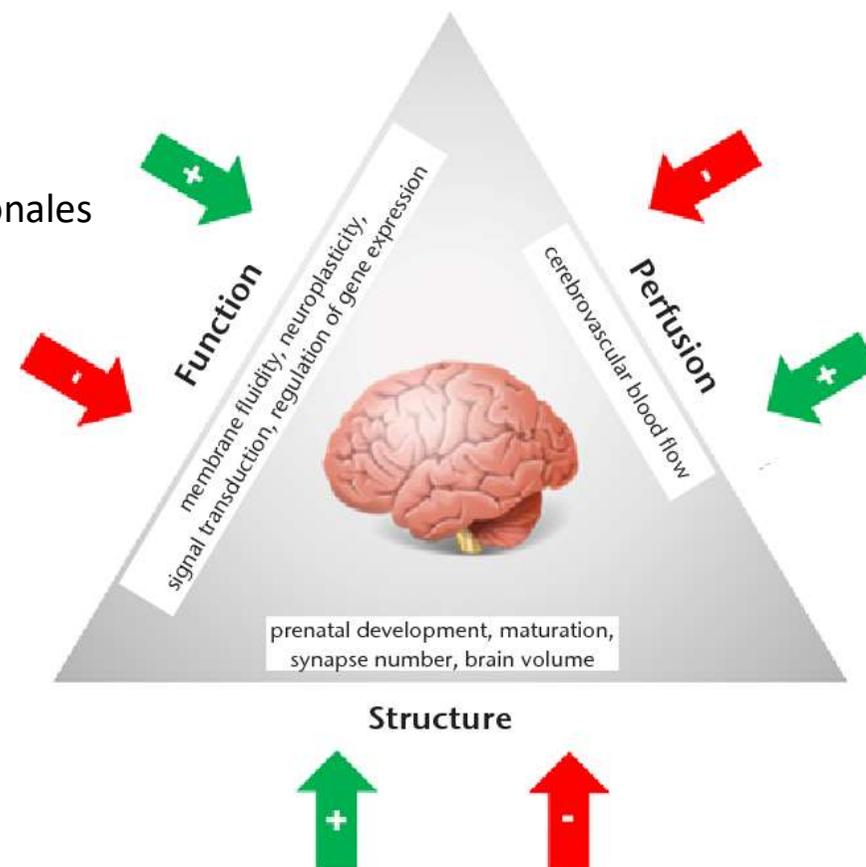
- **Enzymes antioxydantes** : superoxyde dismutase, glutathion peroxydase → besoin de cofacteurs (sélénium, zinc, etc.)...
- **Molécules antioxydantes** : Vitamines E et A, coenzyme Q10...

2023 : https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-41188-5_5

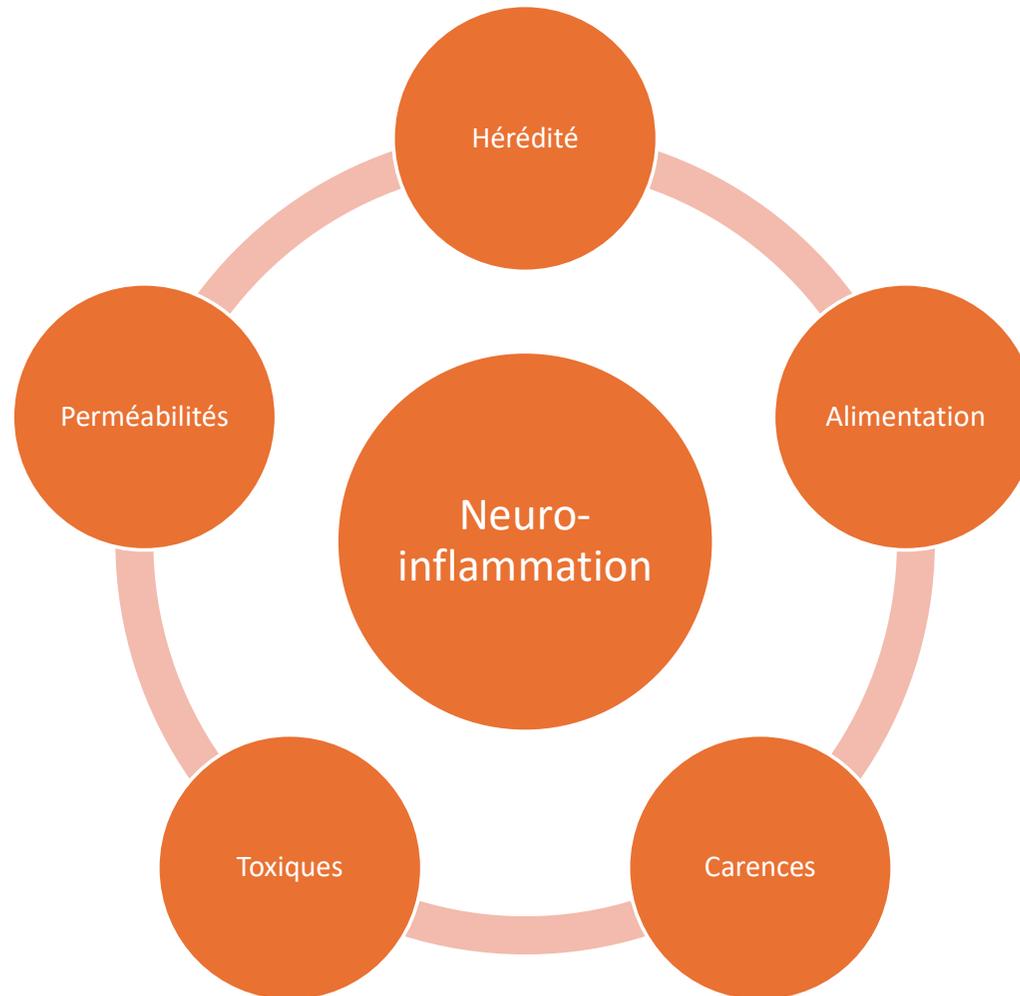
Les acides gras

AGPI et cerveau :

- **Rôle essentiel** dans le développement et fonctionnement cérébral
- **Oméga-3 (DHA, EPA)** : composants majeurs des membranes neuronales
 - Améliorent la **signalisation neuronale** et l'activité des neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine)
 - Soutiennent la **mémoire** et la **régulation des émotions**
- **DHA** : favorise la **plasticité neuronale** et la **perfusion cérébrale**
- **Protection contre le stress oxydatif** et soutien aux **connexions neuronales**
- **Prévention des maladies neurodégénératives** (ex. Alzheimer) et **neuropsychiatriques** (ex : dépression et TDAH)



Les facteurs (dé)favorisants



Hérédité : exemple de la maladie d'Alzheimer



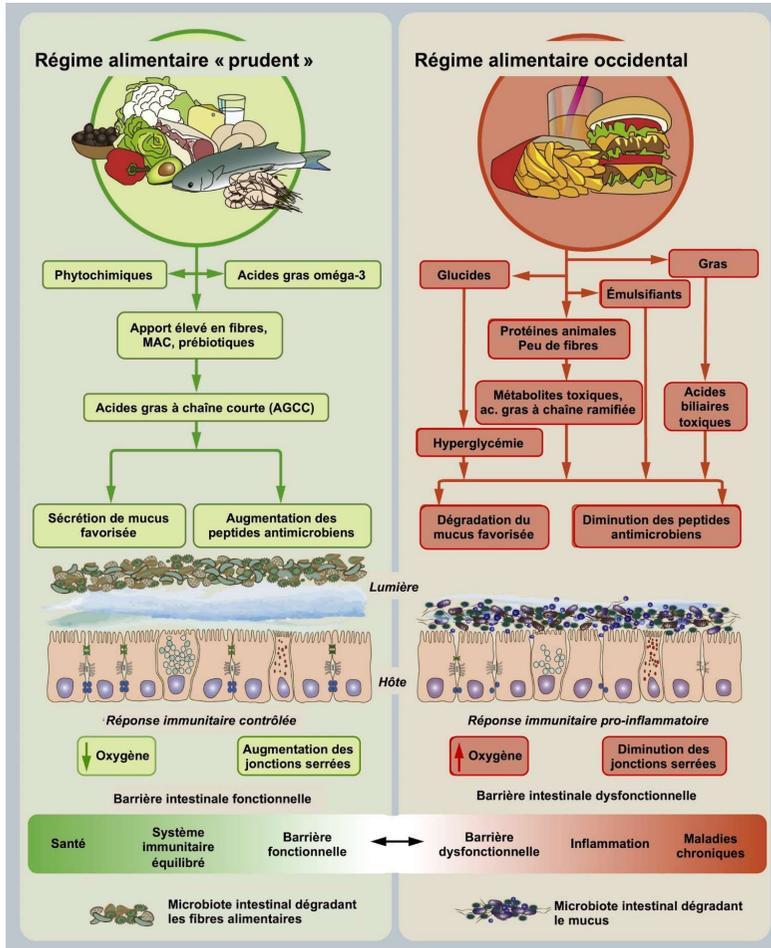
Exemple : le rôle de l'ApoE

- **ApoE** : Protéine impliquée dans le transport des lipides et la santé neuronale.
 - **Risque selon les formes d'ApoE** :
 - **ApoE3** (neutre) : 9 % de risque.
 - **50 % ApoE3 / 50 % ApoE4** : 30 % de risque.
 - **100 % ApoE4** : 60 % de risque.
 - **La génétique est une prédisposition, pas une fatalité !**
 - ApoE4 indique une sensibilité accrue, souvent liée à la neuro-inflammation.
- Adopter des mesures préventives réduit les risques.

Les gènes influencent, nos choix font la différence !

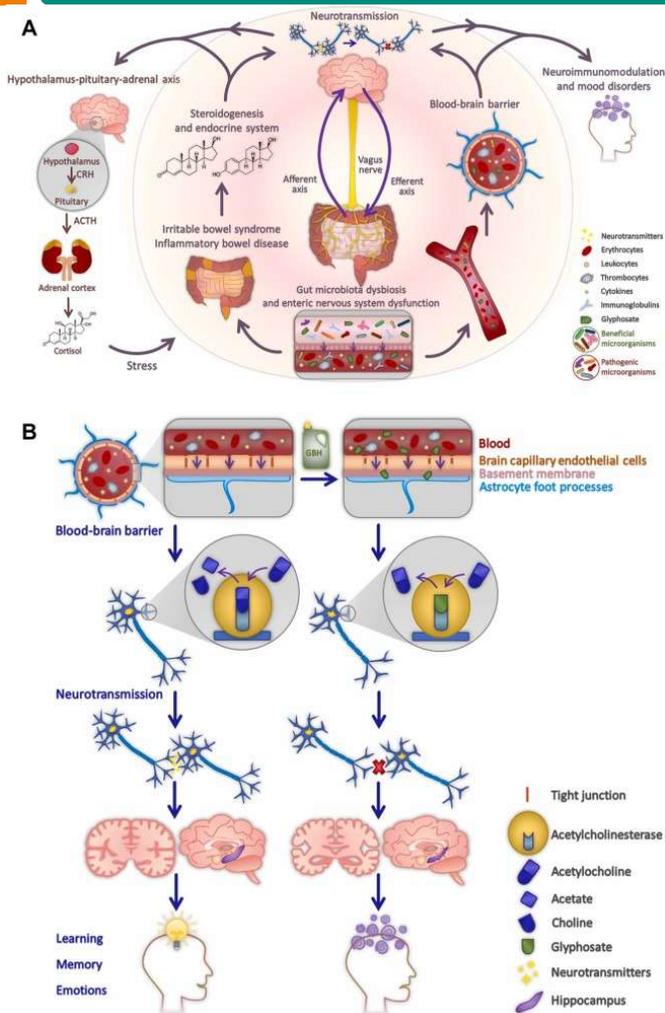
<https://presse.inserm.fr/maladie-dalzheimer-75-facteurs-de-risques-genetiques-identifies-pour-mieux-comprendre-la-pathologie/45118/>

Alimentation pro-inflammatoire et neuro-inflammation



- **Excès de sucre :**
 - Pics d'hyperglycémie → glycation des protéines cérébrales.
 - Pics d'hyperinsulinisme → inflammation.
- **Graisses trans :**
 - Produits transformés, fritures, margarines.
 - Remplacent les bons acides gras → inefficaces et pro-inflammatoires.
- **Viande et laitages en excès :**
 - Acides gras trans naturels.
 - Augmentent l'acide arachidonique (oméga-6 pro-inflammatoire).
- → **Privilégier :** Régimes low carb et méditerranéen.

Les toxiques : zoom sur le glyphosate



Les toxiques accumulés :

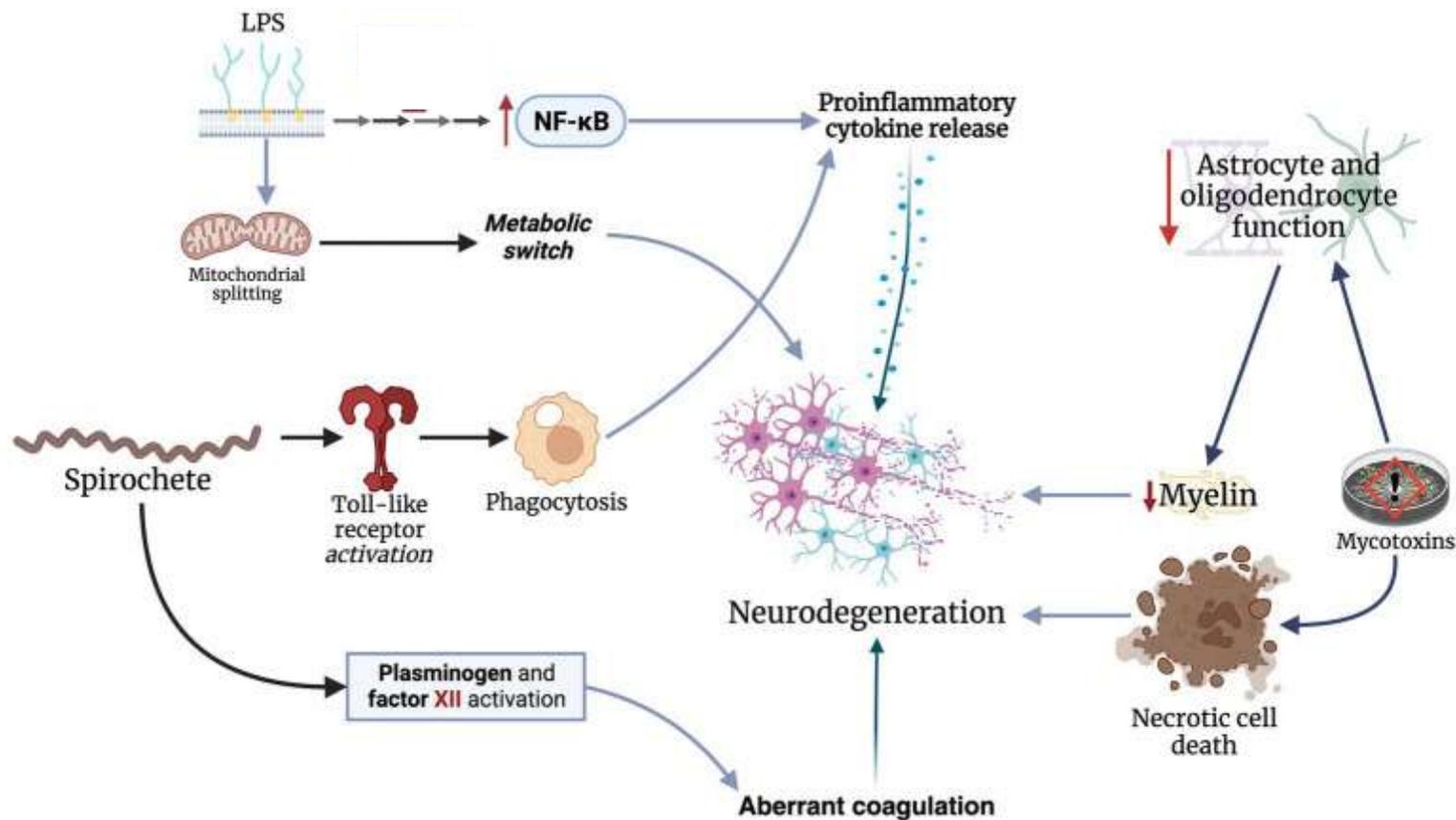
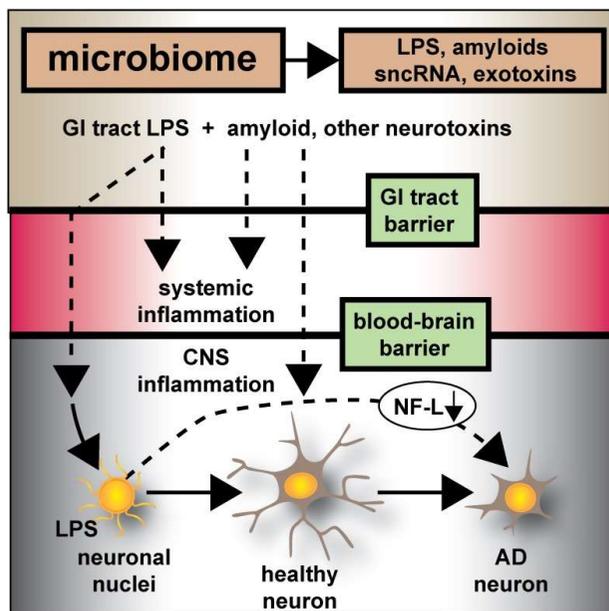
- **Métaux lourds** : plomb, méthylmercure, arsenic, aluminium.
- **Dérivés du pétrole** : bisphénol A/B, pesticides (paralyser le système nerveux). Ex : Glyphosate
- **Dérivés des halogènes** : composés per-fluorés (vêtements techniques), bromés.
- **Drogues et médicaments** : chimiothérapies → neuropathies périphériques.
- **Toxines infectieuses** : botulinique, tétanique.

Effets sur le système nerveux et mitochondries :

- Perturbation de l'influx nerveux : neuromédiateurs, récepteurs, synapses.
- Impact sur les mitochondries : altération de la production d'énergie cellulaire.

2024 : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014765132400040X>

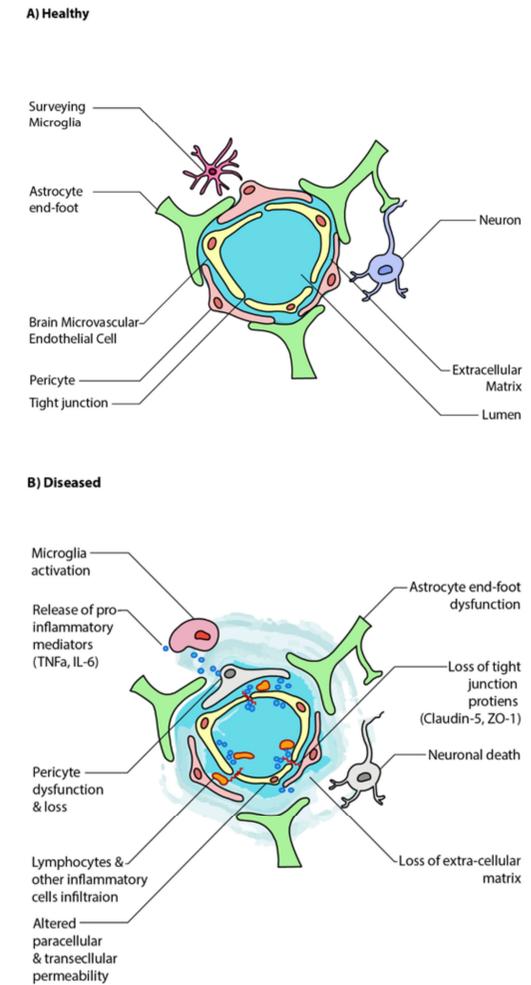
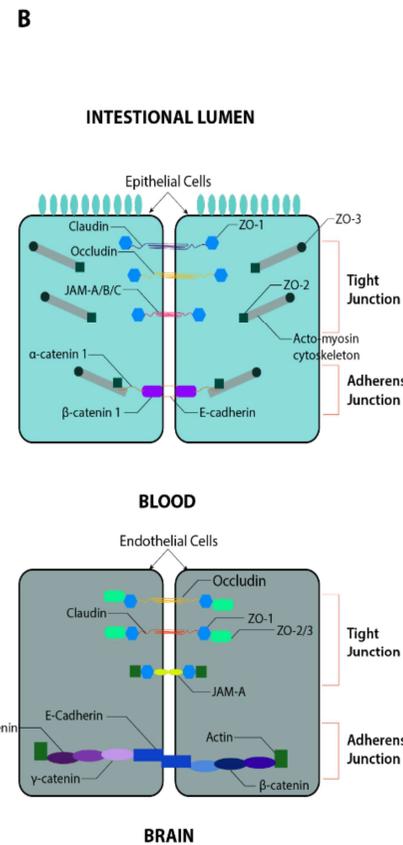
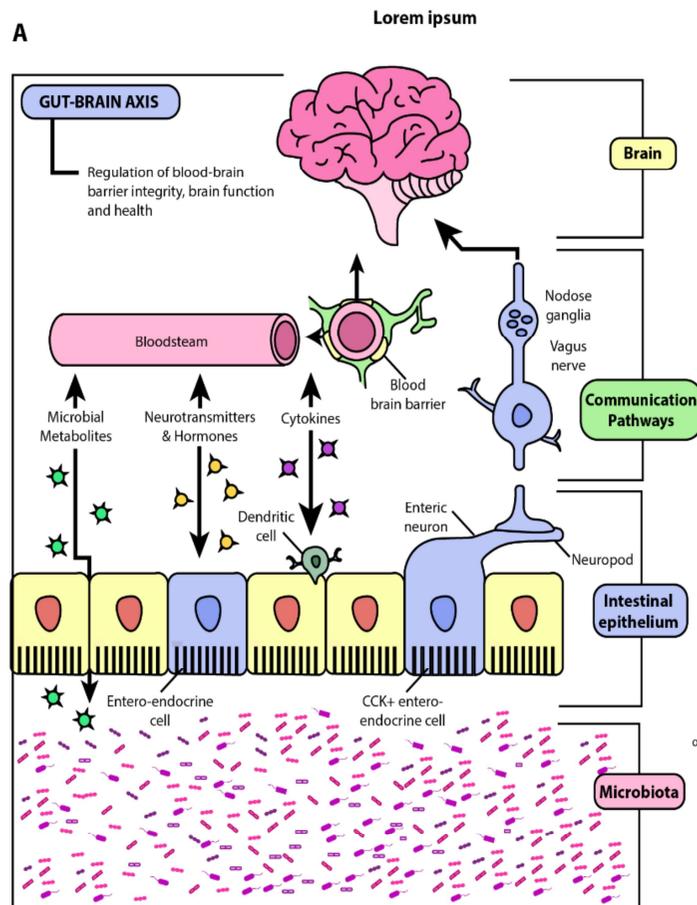
Les endotoxines



2018 : <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6289986>

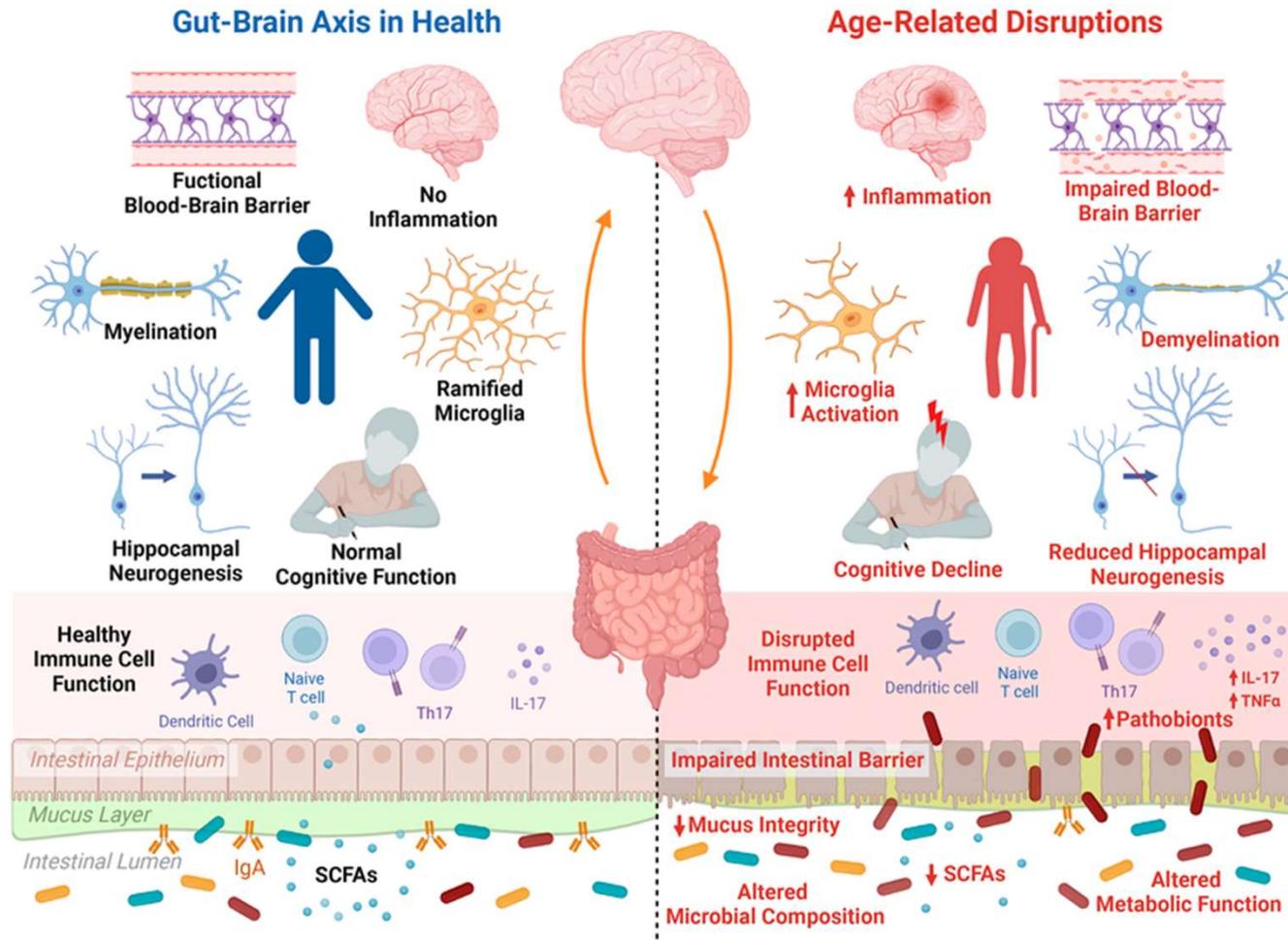
2023 : <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10620799/>

Dysbiose et hyperperméabilités



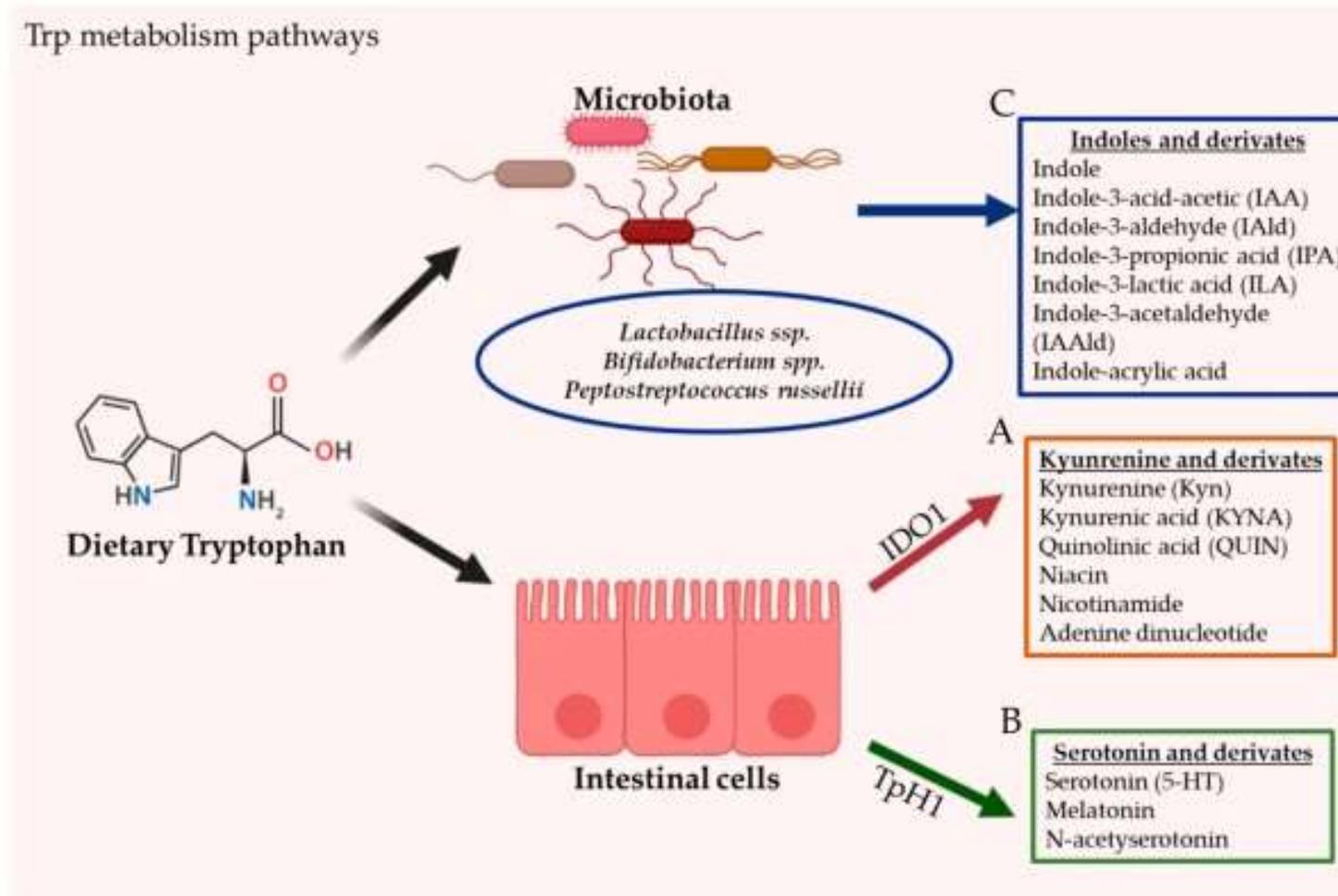
2020 : <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/1/27>

Le vieillissement



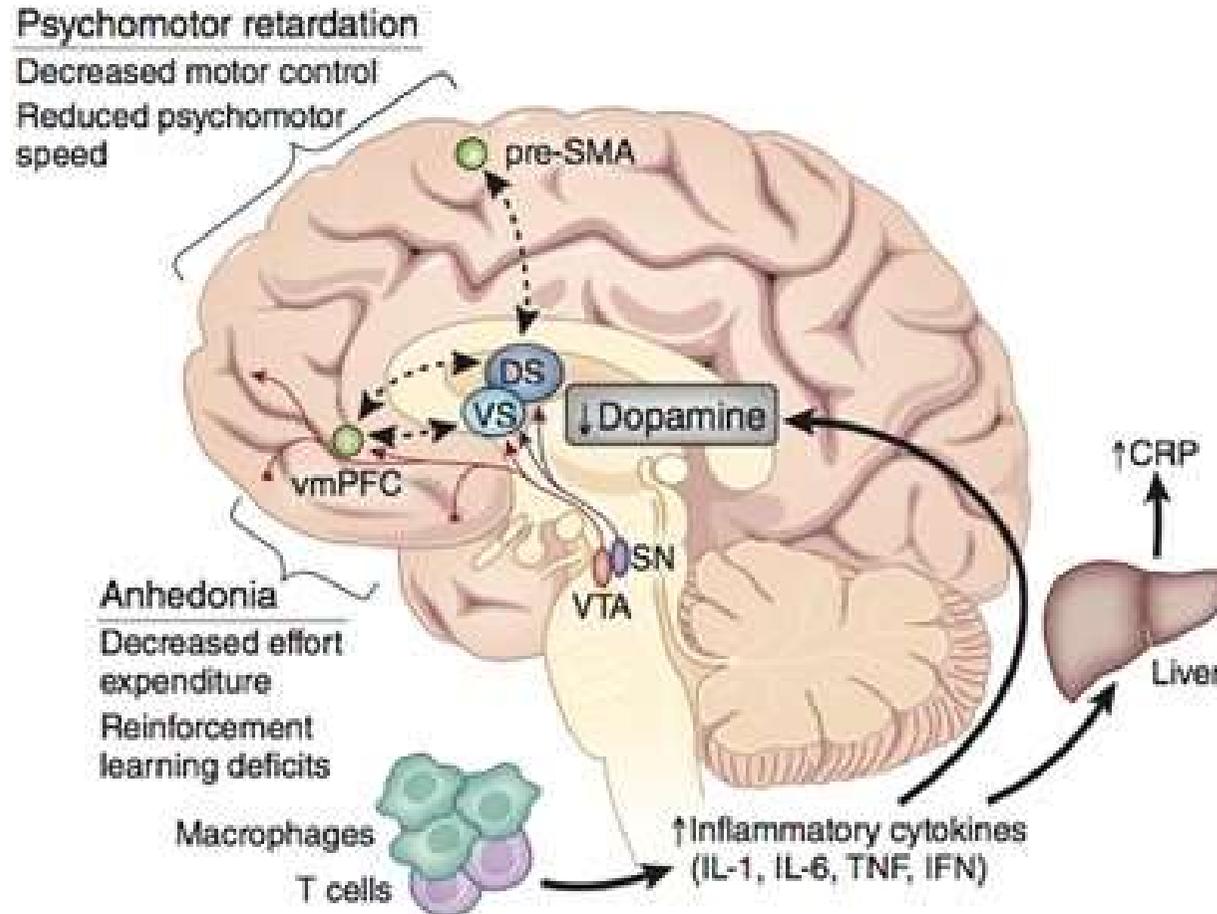
2022 : <https://www.researchgate.net/publication/366203155> The gut microbiota is an emerging target for improving brain health during ageing

Dérivation du tryptophane



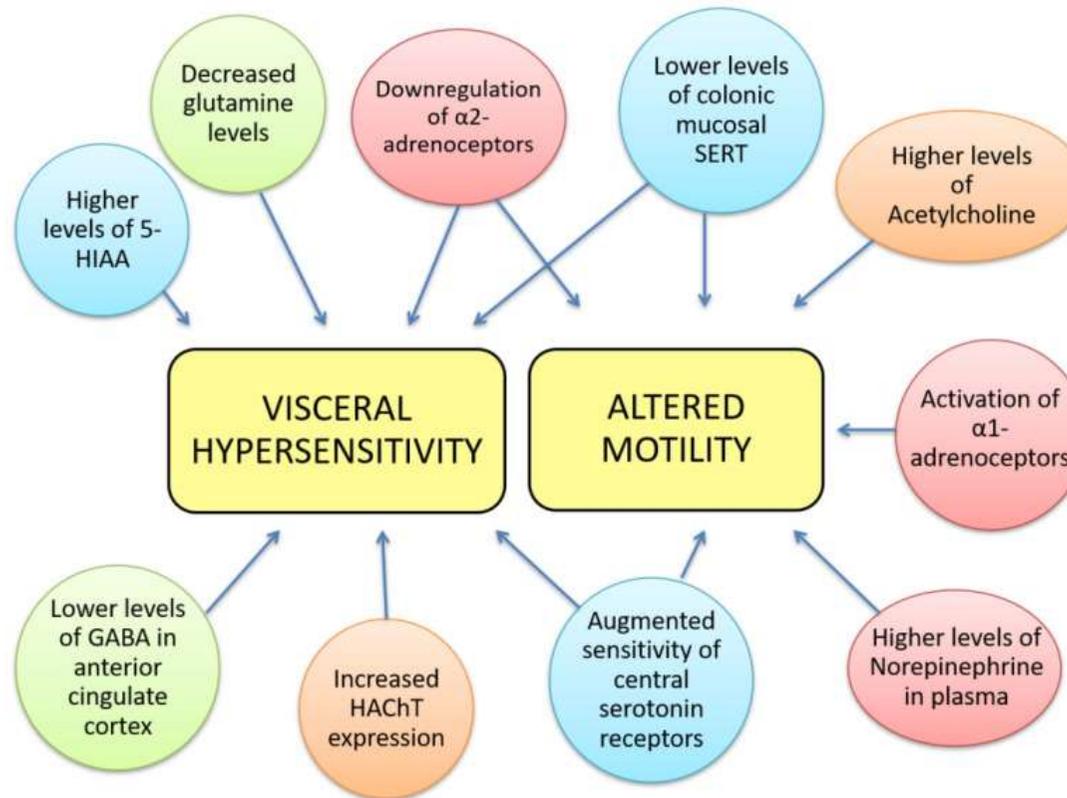
2021 : <https://www.researchgate.net/publication/349479285> Metabolisme du tryptophane et interactions avec le microbiote intestinal

Inflammation et dopamine



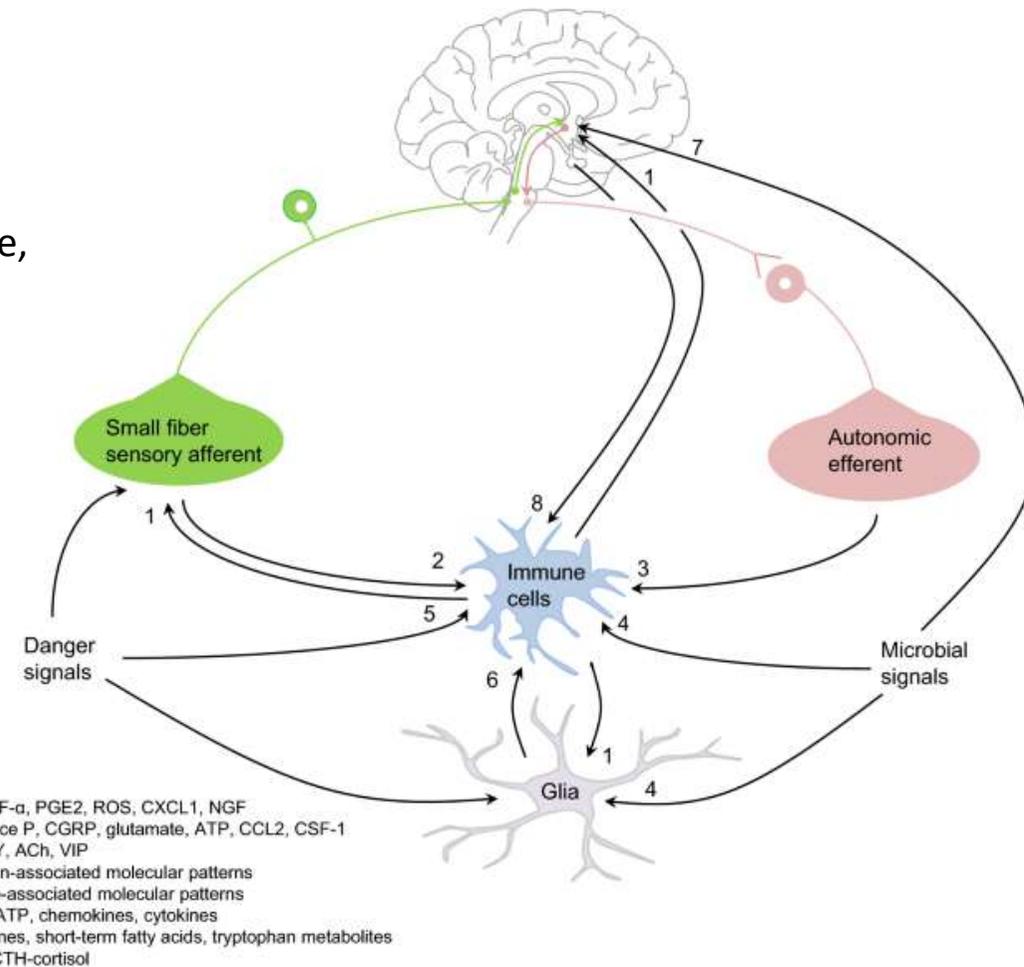
<https://www.nature.com/articles/npp2016143>

SCI → altération des neuromédiateurs



Les cytokines

- **Nouveaux messagers** : Cytokines, toxines microbiennes, hormones...
- **Interactions neuroimmunes** : Essentielles pour l'homéostasie, défense et troubles (sclérose, dépression...)
- **Mécanismes d'interaction** : IL-1, TNF- α , PGE2, CXCL1, NGF activent les cellules immunitaires
- **Réponses neuronales** : Substance P, CGRP, ATP modulant les macrophages et cellules immunitaires
- **Microbiote et cellules gliales** : GDNF et signaux microbiens modulent la neuroinflammation
- **Effets cérébraux** : Cytokines détournent précurseurs de neurotransmetteurs, affectant humeur et motivation



Axe impliqué dans :

- Les MND
- Les maladies psychiatriques comme la schizophrénie
- Les troubles du comportement alimentaire
- L'autisme
- Les séquelles de l'AVC
- Les troubles du sommeil
- Les TDA/H
- Les DYS
- Les addictions...

= syndrome entéro-psychologique !

Les solutions naturelles

Outils en micronutrition, phytothérapie et micro-immunothérapie

Psychobiotiques et micro-immunothérapie

Micro-immunothérapie :

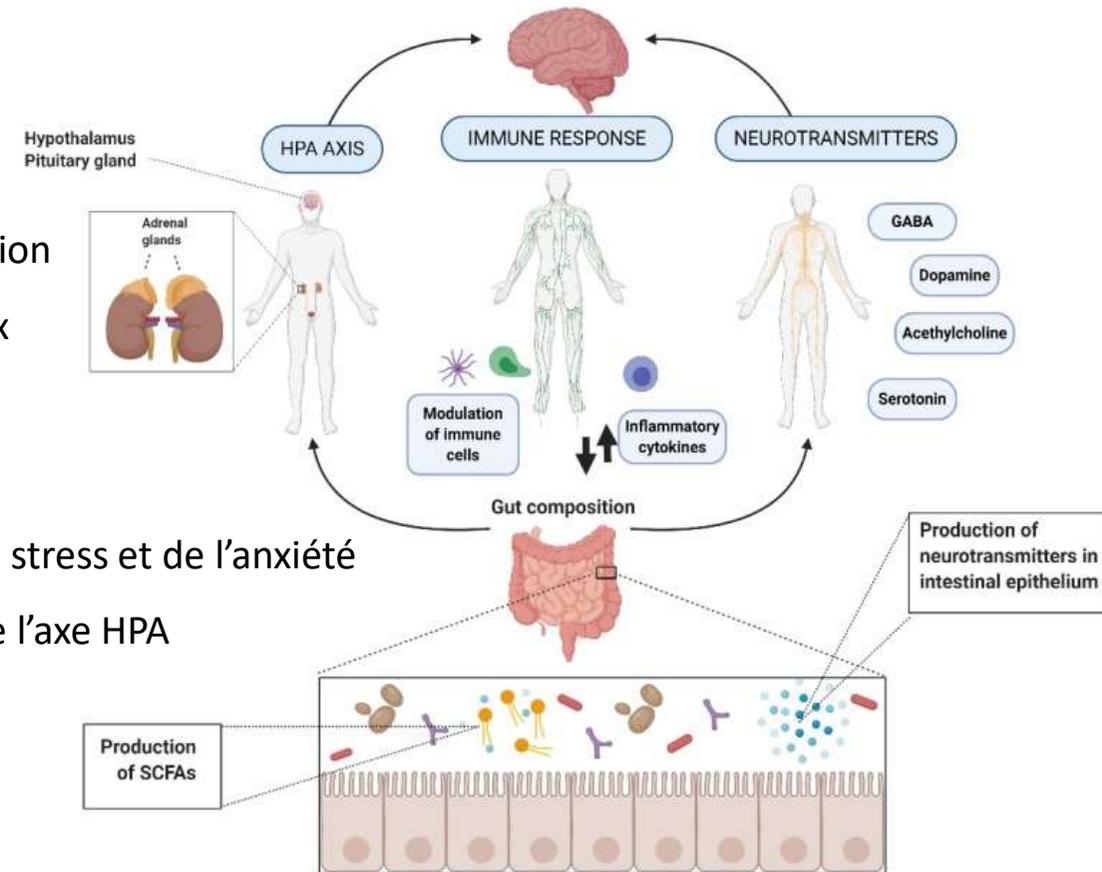
- Rééquilibrage du système immunitaire sans surstimulation
- Applications potentielles pour les déséquilibres nerveux

Psychobiotiques :

- Probiotiques ciblant l'axe intestin-cerveau
- Modulation des neurotransmetteurs et de l'humeur, du stress et de l'anxiété
- Réduction de l'inflammation intestinale, stabilisation de l'axe HPA

Synergie psychobiotiques / micro-immunothérapie :

- Renforcement de la communication intestin-cerveau
- Effet protecteur pour les troubles neuropsychiatriques
- Approche naturelle et ciblée sans effets secondaires !



La micro-immunothérapie

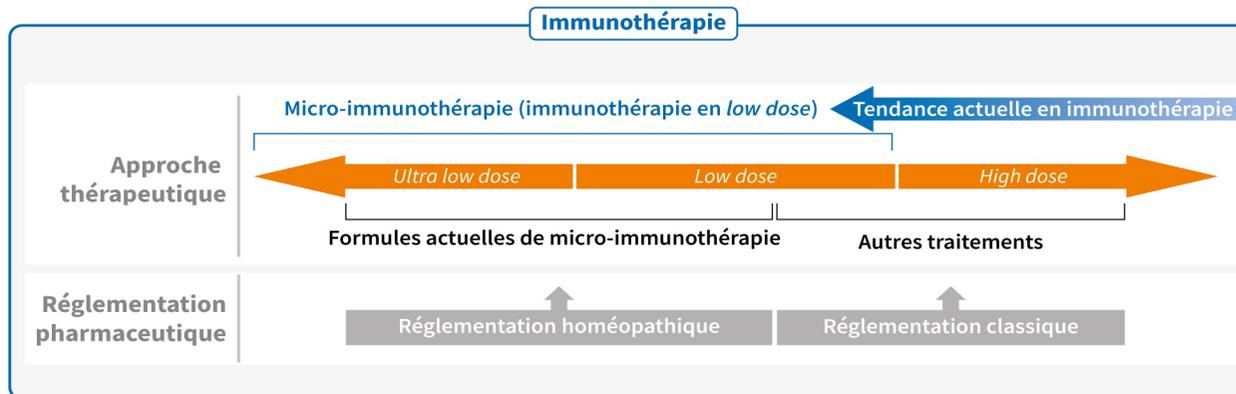
- ❖ La micro-immunothérapie utilise des substances immunomodulatrices de différents types, principalement des cytokines : interleukines, interférons, facteurs de croissance...



Elles ont un rôle dans la communication et la régulation : ce sont les **messagers intercellulaires** du système immunitaire.



Leur objectif est de fournir à l'organisme les éléments dont il a besoin pour réagir et **s'adapter par lui-même**.



A adapter en fonction du bilan / diagnostic

INFLAM

Pathologies inflammatoires aiguës et chroniques
(maladie de Crohn, rectocolite hémorragique,
colites, cystites...)

1 à 3 gél./j jusqu'à amélioration clinique

MIREG

Pathologies génétiques diverses,
Régulation mitochondriale

1 gél./j en traitement de fond

DEP

Dépression légère à modérée

1 gél./j jusqu'à amélioration clinique

MdA

Maladie d'Alzheimer

1 gél./j en traitement de fond

PARK

Parkinson
Syndrome des jambes sans repos
Hyperactivité chez l'enfant

1 gél./j en traitement de fond

1 gél./j jusqu'à amélioration clinique

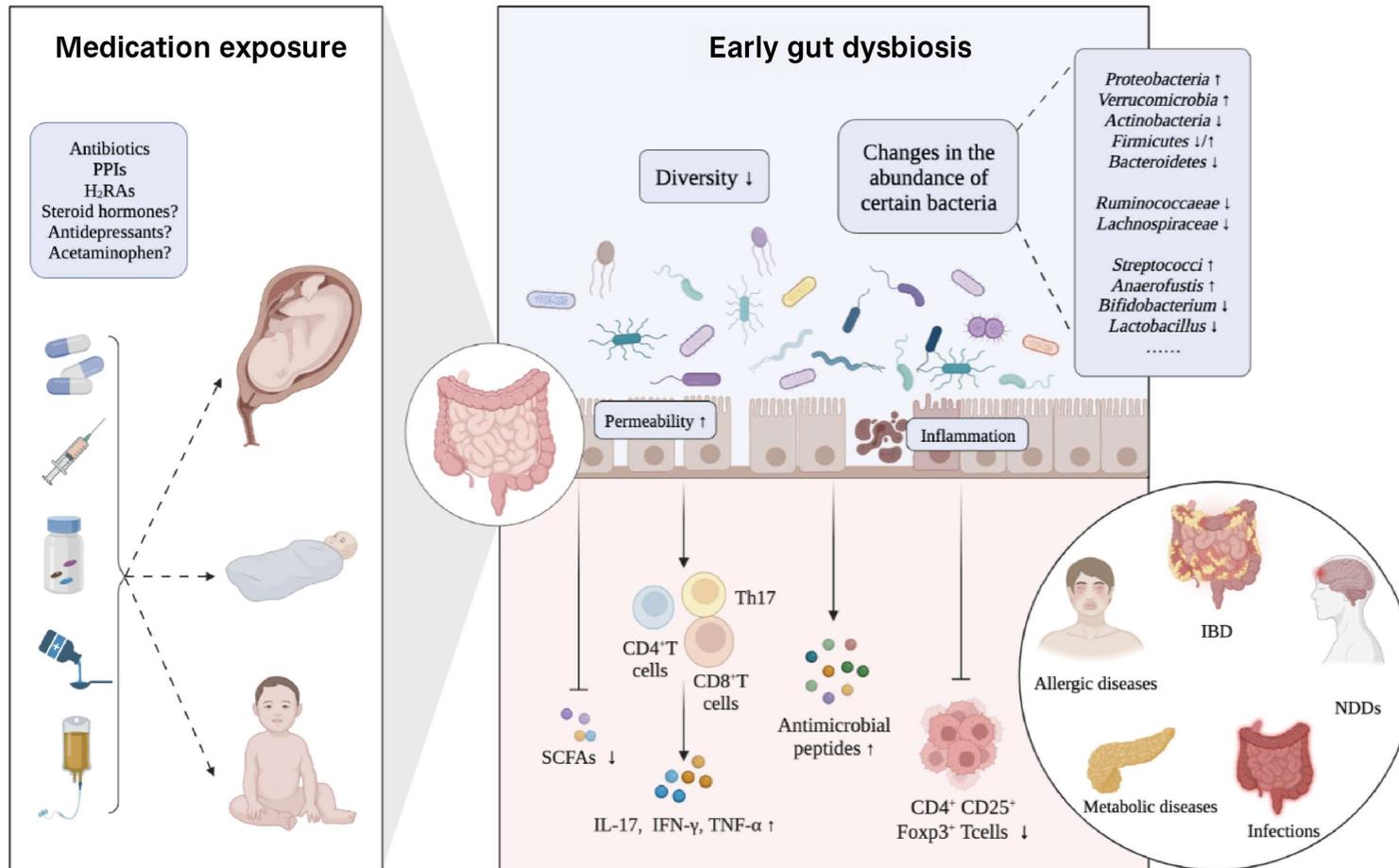
L'alimentation

	Mediterranean diet	Ketogenic diet	Calorie restriction	Intermittent fasting
Composition	 <p>Olive oil, fruits, vegetables, wine, fish</p>	 <p>High-fat, low-carbohydrate</p>	 <p>10-30% less caloric intake</p>	 <p>Limit eating to 4-10 hours per day</p>
Pros	↓ Cardiovascular disease (CVD) risk	↓ Diabetes risk ↓ Weight ↓ Seizure	↓ Diabetes/CVD risk ↓ Weight ↓ Blood pressure	↓ Diabetes risk ↓ Weight ↓ Blood pressure
Cons	High cost, lack of accessibility	↑ CVD risk ↓ Strength	Hard to maintain, must count calories	Limited data
Mechanism	↓ Oxidative stress ↓ Inflammation	↓ Inflammasome ↑ AMP-activated protein kinase	↓ Oxidative stress ↓ Inflammation	↓ Oxidative stress
Microbiome	Limited causal data	Immune and neurological effects	↓ Lipopolysaccharide ↑ Brown fat	Contributes to glucose control

- Favoriser la **méditerranéenne, IG modéré**, riches en **fibres, probiotiques et cobiotiques**.
- Attention au **sel en excès** : déséquilibre sodium/potassium → déshydratation et troubles neuronaux.
- **Limiter** les aliments raffinés, hygiène excessive, si possible médicaments, perte de micronutriments.
- **Contexte du repas** : bien mâcher, manger au calme (mode parasympathique) → cohérence cardiaque...

2024 : [https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(24\)00706-2](https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(24)00706-2)

L'impact des médicaments sur le microbiote



2024 : <https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370%2824%2900007-5/fulltext>

Pour conclure...