



8 - Douleur et microbiote

Dr Didier Picat

Diplômé de l'ENVA et d'un CES de diététique canine et Féline, Didier Picat a d'abord exercé pendant 10 ans en clientèle canine parisienne, avant de rejoindre la société Hill's Pet Nutrition, pionnière de la nutrition clinique des carnivores domestiques, en 1996. Il y occupe aujourd'hui le poste de Directeur Associé aux Affaires Vétérinaires, en charge notamment du support technique. Didier Picat est déjà intervenu plusieurs fois au sein de CAPdouleur, pour l'approche nutritionnelle de la douleur et du bien-être de nos compagnons dans le cadre de l'arthrose, des affections urinaires et des affections multiples en gériatrie.

Nutrition et douleur : Tout commence avec la science et la connaissance du génome du chien et du chat.

L'arthrose a été le premier domaine d'application de la nutrition face à la prise en charge de la douleur. L'application des recherches menées en nutriginomique a montré l'intérêt majeur des acides gras Oméga-3, par leur effet AINS-like (limitant la douleur et favorisant la mobilité), et le fait que des quantités élevées et dose-dépendantes d'EPA (issu de l'huile de poisson) chez le chien (DHA chez le chat) freinent l'expression d'un gène responsable de la dégradation du cartilage (produisant les aggrecanases).

Le deuxième champ d'exploration sur douleur et nutrition s'est concentré sur les affections urinaires du chat, notamment la cystite idiopathique féline, affection extrêmement fréquente et très douloureuse. Le rôle du stress y est majeur et la réponse du cerveau au stress s'altère au fil du temps chez les chats atteints de cette affection, chez qui il y a un déséquilibre du système neuroendocrinien. On a donc commencé à s'intéresser à la communication entre organes (ici la vessie) et cerveau, avec la mise en place du cercle vicieux stress - stimulation vésicale / douleur - retour de stress au cerveau. Outre la prise en charge nutritionnelle de la douleur (notamment avec les AG Oméga-3 pour leur effet antalgique et anti-inflammatoire), l'utilisation de molécules de contrôle du stress (hydrolysate de protéines de lait et L-tryptophane) et l'enrichissement du milieu sont préconisés. Le stress, toujours, se manifeste chez le chien par des répercussions digestives, comme les diarrhées et colites de stress. On a alors mis en évidence la communication à double-sens cerveau - intestin, communication neuro-endocrinienne permanente au quotidien : le microbiote intestinal, contenu vivant de l'intestin (bactéries, archées, protozoaires, champignons, virus) est le « 2ème cerveau » de l'organisme (du fait du nombre de connexions neurologiques, plus de 200 millions de neurones).

Le microbiome gastro-intestinal est un écosystème intestinal constitué de milliards de micro-organismes vivant en symbiose avec le tractus gastro-intestinal de l'hôte. Dans cet environnement complexe, il existe une interaction dynamique entre les bactéries souhaitables et indésirables. L'équilibre du microbiome gastro-intestinal influe sur la transition de la bonne la santé aux affections gastro-intestinales aiguës ou chroniques (ainsi que d'autres maladies).

Le microbiome gastro-intestinal du chien et du chat fait l'objet de recherches de pointe depuis environ 10 ans. Le processus de caractérisation du microbiome passe par l'extraction de l'ADN (localisation de la région 16S de l'ADN bactérien pour le « repérer »), l'amplification de l'ADN 16S et le séquençage. Ceci permet de déterminer les bactéries présentes et de les quantifier. Puis vient l'analyse fonctionnelle, afin de mesurer les composés qu'elles produisent via la métabolomique. Il est possible d'influer sur les populations bactériennes ou d'intervenir sur le microbiome selon la manière de nourrir l'animal.

Le microbiome gastro-intestinal adulte est remarquablement stable, bien que plusieurs facteurs influent sur sa stabilité dès la naissance. Le microbiome infantile provient des contacts maternel et environnemental et se développe sous pression sélective dans l'intestin. Régime alimentaire, administration de médicaments et états pathologiques impactent le microbiome intestinal, entraînant une dysbiose transitoire ou persistante, en fonction de la nature de la modification subie et de sa durée. L'homéostasie entre la muqueuse intestinale et le microbiote est un sujet complexe et rapidement évolutif.

La dysbiose est donc un déséquilibre quantitatif et qualitatif, car elle impacte la diversité microbienne. Il est important de caractériser le microbiote pour essayer d'avoir des liens entre bactéries présentes ou absentes et la maladie et ses signes cliniques. Dans ces situations de dysbiose, les signes cliniques peuvent être variés et multiples, et on retrouve très fréquemment des situations d'inconfort (nausées, éructations, distension abdominale,...) et de la douleur, ce qui nous ramène au cœur de notre sujet.

En médecine humaine, de très nombreux travaux de recherche actuels portent sur le microbiome et la fibromyalgie, affection caractérisée par une douleur chronique intense. Les plus récents mettent en évidence l'existence d'une influence dose-dépendante de l'absence ou de la présence prononcées de certaines bactéries digestives sur la gravité des symptômes, ce qui pourrait mener à de nouveaux traitements ciblant le microbiote intestinal. Plusieurs travaux de recherche montrent le rôle du microbiote dans la régulation des mécanismes douloureux, cette compréhension visant à envisager de futures pistes thérapeutiques (douleurs chroniques, céphalées, douleurs neuropathiques, tolérance aux opioïdes)

De nombreuses molécules de signalisation issues du microbiote intestinal, telles que des sous-produits du microbiote (postbiotiques), métabolites, neurotransmetteurs, neuromodulateurs, agissent sur leurs récepteurs et régulent remarquablement la sensibilité centrale et périphérique, qui à son tour intervient





dans le développement de la douleur chronique. Des médiateurs dérivés du microbiote intestinal jouent un rôle crucial en tant que modulateurs de l'induction de la sensibilité périphérique, régulant directement ou indirectement l'excitabilité des neurones nociceptifs. Dans le système nerveux central, des médiateurs dérivés du microbiote intestinal peuvent réguler la neuro-inflammation, qui implique l'activation de cellules dans la barrière hémato-méningée, la microglie et l'infiltration de cellules immunitaires, pour moduler l'induction et le maintien de la sensibilisation centrale.

Même si on se doute du lien entre microbiote et douleur chez le chien et le chat, aucune étude à date n'a encore été publiée dans ces espèces. Pour autant l'équilibre du microbiome a une importance capitale et bien nourrir son animal permet de viser cet objectif.

- Par l'intermédiaire de l'alimentation, on peut intervenir sur le microbiome de plusieurs façons :
- Par l'utilisation de fibres prébiotiques, qui serviront de support à la multiplication et au bon équilibre du microbiote, et libéreront des molécules utiles
- Par des probiotiques pour leurs effets bénéfiques potentiels (tout en connaissant leurs limites)
- Par des postbiotiques bénéfiques issus de l'action métabolique du microbiote sur les fibres prébiotiques
- Par l'équilibre nutritionnel de la ration (notamment entre sources glucidiques et protéiques)

Ce que l'animal mange impacte directement son microbiome (saccharolyse, protéolyse, lipolyse).

Les fibres prébiotiques favorisent la fermentation saccharolytique, donnant lieu à la production d'acides gras à chaîne courte (AGCC) simples et de polyphénols bénéfiques pour l'hôte. En revanche, lorsque des protéines en excès ou non digérées atteignent le côlon, elles sont décomposées par protéolyse en acides aminés à chaîne ramifiée et autres acides aminés monomères, puis par putréfaction en acides gras à chaîne ramifiée (AGCR, comme les 2-méthylpropionate, 2-méthylbutyrate et 3-méthylbutyrate) et les polyamines, indoles et autres produits finaux moins favorables pouvant potentiellement être nocifs pour l'hôte.

De nombreuses bactéries du côlon sont généralistes, ce qui signifie qu'elles peuvent survivre sur différents substrats. Si des fibres fermentescibles sont disponibles, elles préfèrent métaboliser celles-ci en postbiotiques bénéfiques plutôt que de métaboliser les protéines. C'est l'une des raisons pour lesquelles les fibres sont si importantes, en plus d'avoir des protéines de haute qualité en quantités optimales. Certaines bactéries (comme *Desulfovibrio*) préfèrent le métabolisme des protéines. Selon le type de fibres prébiotiques choisies (par exemple pulpe de betterave, graines de lin, canneberge pressée, pulpe d'agrumes, coques de noix de pécan,...), on pourra orienter le métabolisme microbien vers les "bonnes" fermentations (saccharolytiques) et la libération de postbiotiques bénéfiques (comme des polyphénols à activités anti-inflammatoire et antioxydante).

Pour l'avenir : l'impact des postbiotiques produits peut toucher la santé générale, ainsi par exemple de la santé rénale : la concentration sérique d'indoxyl sulfate (marqueur de la fonction rénale) est corrélée à la baisse de la fonction rénale chez le chat. Des concentrations sériques significativement plus élevées d'IS sont observées chez des chats en MRC stade 2 et chez des chats atteints d'insuffisance rénale aux stades 3 et 4 comparé à des chats sains. Or une alimentation adaptée (fibres prébiotiques, teneur et qualité protéique) peut réduire la production d'IS et d'autres marqueurs de la fonction rénale.

L'inflammation articulaire est étudiée par plusieurs équipes (USA et Royaume Uni) dans le cadre du Projet du Microbiome Humain (étude complète du microbiome humain comparé à des modèles animaux) dans l'approche One Health, pour faire le lien entre des changements spécifiques du microbiome intestinal et l'information articulaire systémique, afin de relier les modifications du microbiome aux variations sanguines immunologiques et inflammatoires, pour vérifier si l'évolution du microbiome peut influencer positivement sur l'effet des traitements mis en place et les rendre plus efficaces. Le microbiome impacte donc directement la santé de l'animal, son bien-être ainsi que les situations douloureuses.

Et les perspectives d'avenir sont immenses, puisque le microbiome est en lien avec tous les domaines de la santé : digestif, allergie, rénal, obésité, neuro-endocrinien,... Nous ne sommes donc qu'au début d'une nouvelle ère dans ce domaine de connaissances.