

> l'artichaut. Chez des volontaires sains, un régime qui fait la part belle à ces légumes augmente significativement la sensation de satiété, diminue l'envie de manger et améliore le confort intestinal. Chez les sujets obèses, les chercheurs ont obtenu des résultats plus contrastés : certaines personnes répondaient favorablement à une supplémentation en inuline, avec une diminution de l'indice de masse corporelle (ou IMC, soit le poids divisé par le carré de la taille, une valeur supérieure à 30 étant synonyme d'obésité), alors que d'autres ne montraient aucune amélioration.

Comment expliquer cette différence ? En examinant la composition initiale du microbiote des participants... Ainsi, les chercheurs ont montré que plus les bactéries *Akkermansia*, *Butyrivibrio* ou *Bifidobacterium* étaient abondantes, plus les diminutions de la masse grasseuse et du poids étaient marquées avec ce régime.

Dès lors, même si les études précliniques semblent indiquer que certains aliments sont « favorables », comme le régime méditerranéen ou un régime riche en oméga-3 (des acides gras des poissons ou des noix en tout genre) ou encore en fibres végétales, il semble que les caractéristiques microbiennes de chaque personne jouent un rôle prépondérant dans sa réponse à la supplémentation. D'autres études sont donc encore nécessaires pour arriver à déterminer une nutrition personnalisée.

Ce que nous savons en revanche très bien, c'est qu'il existe aussi des récepteurs des peptides gastriques dans le circuit cérébral de la récompense. De sorte qu'il est fort probable que le microbiote influence aussi notre alimentation « émotionnelle » et joue donc un rôle dans la survenue des troubles du comportement alimentaire, lorsque des habitudes d'alimentation « extrêmes » s'instaurent, engendrant des répercussions physiques et psychologiques néfastes chez les individus qui les manifestent. Les plus répandus sont l'anorexie et l'hyperphagie boulimique ; la première touche plus souvent les femmes, alors que la seconde est représentée de la même façon chez les deux sexes. Les premiers signes de ces pathologies apparaissent la plupart du temps durant l'adolescence ou chez les jeunes adultes et la survenue de ces troubles est liée au stress.

Or le stress modifie la prise alimentaire, en jouant non seulement sur les quantités

ingérées, mais aussi en modifiant la nature du régime : à la suite d'un épisode stressant, on a plutôt tendance à préférer des aliments gras et sucrés. Peut-être parce que le stress a le pouvoir physiologique d'augmenter la synthèse de ghréline et de peptide NPY, qui, rappelons-le, stimulent la prise alimentaire, mais engendrent aussi, en retour, une diminution du stress.

DES TROUBLES ALIMENTAIRES LIÉS AUX DYSBIOSES

L'origine des troubles alimentaires est complexe et ne peut se réduire à une seule cause, mais la participation du microbiote intestinal doit être évoquée. Par exemple, on sait que l'apparition de la boulimie suit souvent une prise d'antibiotiques (provoquant une dysbiose), et que les patients souffrant d'anorexie présentent en général une dysbiose, se manifestant par une forte réduction de la diversité microbienne et une

surreprésentation de certaines espèces. Or cette diminution se traduit par une baisse de la diversité des messages bactériens transmis au cerveau, qui, probablement, contribue à aggraver les déséquilibres microbiens et métaboliques.

Ainsi, en 2016, Jonathan Breton, de l'Inserm à Rouen, et ses collègues ont montré que les patients souffrant de

troubles alimentaires, notamment d'anorexie, ont des taux sanguins de ClpB beaucoup plus élevés que les sujets en bonne santé. Or ce peptide bactérien stimule les neurones anorexigènes du noyau arqué. D'où une diminution de la prise alimentaire.

Toutefois, ce ne sont que des travaux préliminaires et la recherche dans ce domaine n'en est qu'à ses balbutiements. L'espoir est de déterminer et de modifier la composition de la flore intestinale grâce à une nutrition personnalisée, pour améliorer notre bien-être mental et trouver de nouvelles thérapies contre les troubles alimentaires et mentaux. Quelques souches de bactéries, qui se sont déjà montrées prometteuses chez les animaux, sont en train d'être testées chez l'homme : certaines pourraient venir en aide, d'ici peu, à de nombreux patients pour maîtriser leur appétit ou réduire leur masse grasseuse. La composition de l'alimentation est aussi un outil efficace et une piste à explorer, à condition que les caractéristiques du microbiote intestinal des sujets le permettent... ■

LE MICROBIOTE JOUE UN RÔLE DANS LA SURVENUE DE L'ANOREXIE ET DE LA BOULIMIE

BIBLIOGRAPHIE

M. VAN DE GUCHTE ET AL., Humans as holobionts: Implications for prevention and therapy, *Microbiome*, vol. 6, art. 81, 2018.

K. HOWICK ET AL., From belly to brain: Targeting the ghrelin receptor in appetite and food intake regulation, *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 18, E273, 2017.

S. O. FETISSOV, Role of the gut microbiota in host appetite control: Bacterial growth to animal feeding behavior, *Nature Rev. Endocrinol.*, vol. 13, pp. 11-21, 2017.

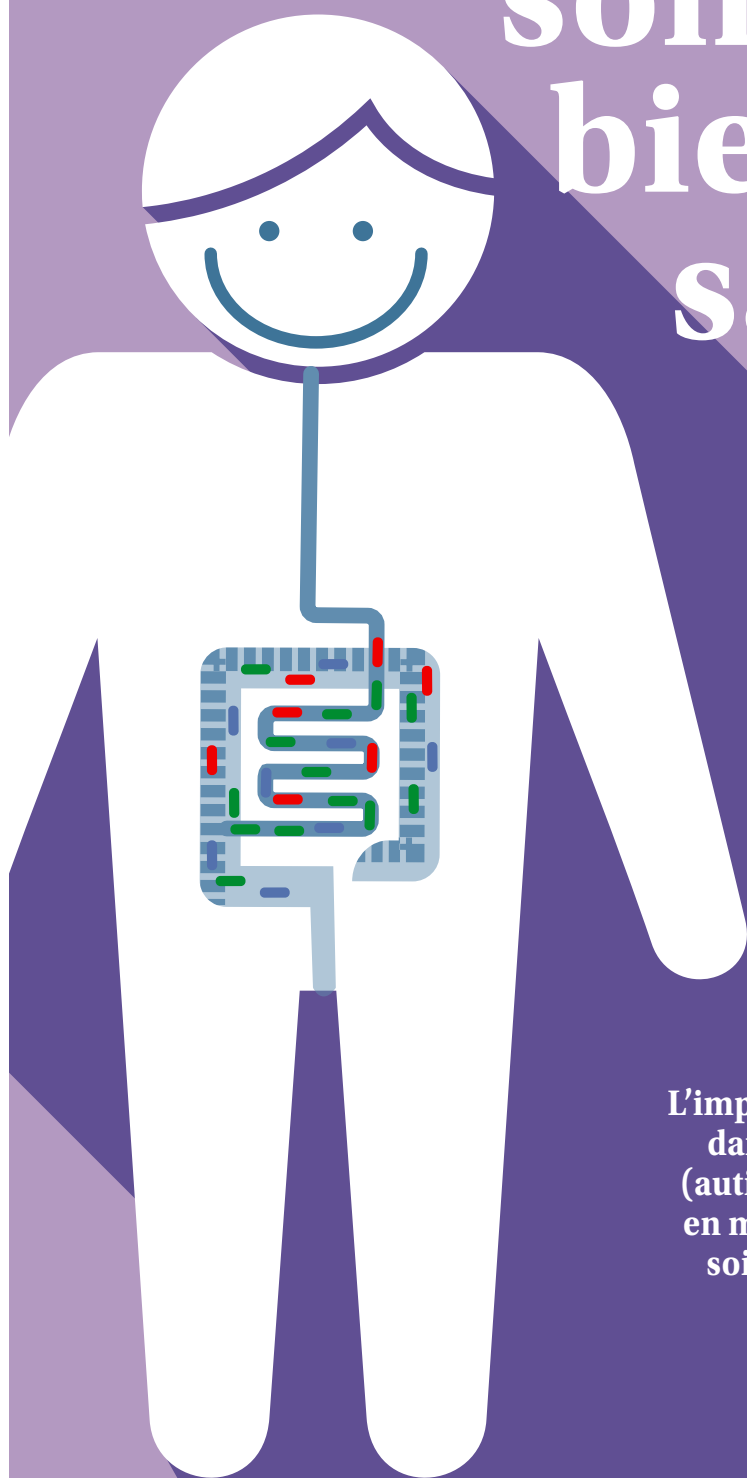
A. P. GOLDSTONE ET AL., Ghrelin mimics fasting to enhance human hedonic, orbitofrontal cortex, and hippocampal responses to food, *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 99, pp. 1319-1330, 2014.

E. SCHÉLE ET AL., The gut microbiota reduces leptin sensitivity and the expression of the obesity-suppressing neuropeptides proglucagon (Gcg) and brain-derived neurotrophic factor (Bdnf) in the central nervous system, *Endocrinol.*, vol. 154, pp. 3643-3651, 2013.

E. VALASSI ET AL., Neuroendocrine control of food intake, *Nutr. Met. Cardiovasc. Dis.*, vol. 18, pp. 158-168, 2008.

J. BRETON ET AL., Gut commensal *E. coli* proteins activates host satiety pathways following nutrient-induced bacterial growth, *Cell Metabolism*, vol. 23, pp. 324-334, 2016.

Bien dans son ventre, bien dans sa tête



L'implication des bactéries intestinales dans certaines maladies mentales (autisme, dépression...) fait de moins en moins de doute. Alors pourrait-on soigner ces maladies par le ventre plutôt que par le cerveau ?

L'ESSENTIEL

- Le microbiote intestinal communique avec notre cerveau par les voies sanguine et nerveuse. Il influe ainsi sur notre comportement.
- Des déséquilibres du microbiote seraient en cause dans certaines maladies

neuro-développementales et psychiatriques, comme l'autisme et la dépression.

- D'où des thérapies potentielles qui consisteraient à corriger ces déséquilibres, à l'aide de prébiotiques ou probiotiques par exemple.

LES AUTEURS



VALÉRIE DAUGÉ, MATHILDE JAGLIN, LAURENT NAUDON ET SYLVIE RABOT sont respectivement directrice de recherche, doctorante et chargés de recherche à l'institut Micalis, au centre Inra de Jouy-en-Josas.

L'

observation est déroutante : l'utilisation d'antibiotiques diminue l'intensité de certains troubles neuropsychiatriques, comme l'autisme. L'effet est similaire avec la consommation de prébiotiques, des composés qui stimulent l'activité ou la croissance des bactéries intestinales. Ainsi, le microbiote, ces milliards de bactéries vivant en symbiose avec nous, notamment dans nos intestins, influencerait sur le cerveau et établirait une connexion entre ces deux organes. Ce lien s'observe-t-il même dans un organisme non malade ? Joue-t-il un rôle dans d'autres pathologies du système nerveux central ? Par quels mécanismes les bactéries intestinales agissent-elles à distance sur le cerveau ? Depuis quelques années, les éléments de réponse s'accumulent.

Un exemple ? L'encéphalopathie hépatique est une des maladies associées à des

déséquilibres du microbiote, des dysbioses. Ce syndrome neuropsychiatrique se manifeste, entre autres, par de l'anxiété et des troubles de l'humeur et de la cognition. Il résulte principalement d'une insuffisance hépatique, mais se caractérise aussi par une composition particulière du microbiote intestinal. Ce dernier produit en quantité excessive certaines substances, telle l'ammoniaque, qui ne sont plus « détoxifiées » par le foie et s'accumulent de façon anormale dans la circulation sanguine et le cerveau. C'est bien la preuve d'une influence de la flore sur le cerveau. Et il y en a bien d'autres !

UNE DIVERSITÉ ÉNORME

Plantons le décor. Notre tube digestif abrite une communauté microbienne composée d'environ un millier d'espèces différentes, ➤

> et représentant une diversité génétique énorme. On la considère aujourd'hui comme un véritable organe, situé à l'interface des aliments ingérés, qu'elle contribue à digérer, et de la muqueuse intestinale. Elle échange des signaux moléculaires avec cette dernière et communique ainsi avec tout l'organisme. Au cours des dix dernières années, le séquençage du génome du microbiote (le métagénome) et l'analyse des molécules chimiques qu'il produit ont permis de mieux comprendre le lien entre le cerveau et l'intestin.

Pour étudier l'effet du microbiote intestinal sur le cerveau, les biologistes ont mis au point deux stratégies. La première se fonde sur des animaux dits « axéniques », c'est-à-dire privés de microbiote ; on observe les dysfonctionnements de leur organisme et on tente de les corriger par l'inoculation d'un microbiote. La seconde stratégie, appliquée chez l'homme et chez l'animal, consiste à moduler la flore intestinale par l'administration d'antibiotiques, de prébiotiques et de probiotiques (des bactéries ou des levures qui ont divers effets sur le microbiote, dont elles corrigent les déséquilibres dans certains cas), puis à analyser les conséquences.

UN MICROBIOTE ANTISTRESS

Chez les rongeurs dépourvus de microbiote, le principal trouble observé est une hypersensibilité au stress (*voir l'encadré page ci-contre*), constatée pour la première fois en 2004 par Nobuyuki Sudo, de l'université de Kyushu, au Japon, et ses collègues. Après avoir immobilisé des souris axéniques et des souris normales pendant une heure, les chercheurs ont montré que la concentration sanguine de corticostérone, une hormone liée au stress, était doublée uniquement chez les animaux dépourvus de microbiote – alors certainement plus stressés que les rongeurs normaux. Ce résultat a été confirmé à plusieurs reprises, à nouveau chez les souris à l'université McMaster, au Canada, et à l'université de Cork, en Irlande, puis chez les rats par notre équipe à l'Inra.

Le microbiote diminuerait donc la réponse au stress. Peut-on obtenir un effet déstressant en le modulant ? Javier Bravo et ses collègues, de l'université de Cork, et Afifa Ait-Belgnaoui, de l'Inra, le suggèrent. En 2011 et 2012, les chercheurs ont montré que l'administration de probiotiques à des rats et des souris atténuait la sécrétion de corticostérone provoquée par des situations stressantes.

Les animaux réagissent au stress de différentes façons : combat, fuite, comportements anxieux... Ces derniers ont été les plus étudiés, à l'aide de tests qui consistent à analyser la réponse de rongeurs placés dans des situations anxiogènes : forte luminosité, espace ouvert

non protégé... Au cours de ces expériences, la réaction des rongeurs axéniques différait presque toujours de celle de leurs congénères. Mais leurs comportements anxieux sont soit augmentés, soit atténués selon l'animal et le test utilisé (ces réactions dépendent donc de divers facteurs et ne varient pas forcément comme la concentration en corticostérone). De sorte que l'on se demande encore dans quel

CHEZ LES RONGEURS DÉPOURVUS DE MICROBIOTE, LE PRINCIPAL TROUBLE OBSERVÉ EST UNE HYPERSENSIBILITÉ AU STRESS

sens le microbiote régule le stress (en l'augmentant ou en le diminuant ?). En revanche, l'inoculation d'un microbiote aux animaux axéniques conduit toujours à une réduction de leurs comportements anxieux, confirmant l'existence d'une régulation.

De façon générale, le microbiote influencerait nos réponses émotionnelles, comme le suggère une étude réalisée en 2013 par Kirsten Tillisch, de l'université de Californie, à Los Angeles, et ses collègues. Des femmes ayant consommé durant un mois un produit laitier fermenté (donc enrichi en probiotiques) accordaient moins d'attention à des stimuli émotionnels négatifs, comme des visages exprimant la peur ou l'anxiété ; en outre, l'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM) a révélé que cette consommation modifiait l'activité de structures cérébrales impliquées dans la perception sensorielle et le contrôle des émotions.

FLORE ET CONTACTS SOCIAUX

En 2013, l'équipe de Timothy Dinan, à l'université de Cork, a montré que l'absence de microbiote détériorait aussi le comportement social. Par exemple, dans un test de sociabilité utilisant un dispositif à trois chambres, les souris axéniques préféraient la chambre vide à celle hébergeant un congénère, et allaient plus volontiers vers une souris qu'elles connaissaient que vers une inconnue. Ce comportement traduit une motivation sociale moindre et une peur de la nouveauté. L'inoculation d'un microbiote rétablissait chez ces souris un comportement social comparable à celui de rongeurs normaux. Nous avons abouti à la même conclusion en 2014 : des rats

DES BACTÉRIES CONTRE LE STRESS

Plusieurs expériences avec des rongeurs suggèrent que les bactéries intestinales modèrent la réponse au stress. En effet, placés en situation stressante (voir les images ci-dessous), des souris ou des rats ont une plus grande concentration sanguine en corticostérone, une hormone du stress équivalente au cortisol

chez l'homme, s'ils n'ont pas de microbiote intestinal. Cette hormone est synthétisée par les glandes surrénales, situées au-dessus des reins, à la suite d'une cascade de réactions déclenchée par une région du cerveau, l'hypothalamus. Elle a de nombreuses actions qui permettent à l'organisme de se défendre face

à un stimulus stressant : augmentation de la pression sanguine, mobilisation des ressources énergétiques... Elle se lie aussi à des récepteurs spécifiques sur les neurones de l'hippocampe, une région du cerveau essentielle à diverses aptitudes (apprentissage, mémoire...). Un stress intense peut alors conduire à

une concentration excessive de corticostérone et à une dégradation de certaines capacités cognitives. Une piste pour diminuer la réponse au stress serait alors de moduler le microbiote intestinal. Plusieurs équipes sont parvenues chez les rongeurs, grâce à l'administration de probiotiques.



Les comportements anxieux sont une manifestation possible de la réponse au stress. Chez les rongeurs, on les quantifie grâce à divers dispositifs expérimentaux. Plus une souris est anxieuse, plus elle met de temps à descendre d'une plateforme (ci-dessus), et plus elle s'abrite dans les bras fermés d'un dispositif en croix (ci-contre).



axéniques mis en présence d'un congénère inconnu engageaient moins de contacts sociaux que des animaux normaux.

Reste à préciser les mécanismes impliqués. Diverses modifications chimiques du cerveau seraient en cause. Les bactéries intestinales influent notamment sur la concentration cérébrale de plusieurs neurotransmetteurs, comme la dopamine, la sérotonine ou la noradrénaline, et sur celle de neurotrophines (des protéines qui favorisent la croissance et la survie des neurones). Ainsi, chez les animaux axéniques ou qui ont consommé des probiotiques, les concentrations de ces substances sont modifiées dans plusieurs aires du cerveau. Mais la façon dont le microbiote influe sur ces taux est encore inconnue.

Toutefois, il n'y a plus aucun doute aujourd'hui : le microbiote influe sur le cerveau et ses déséquilibres ont des conséquences néfastes. Certaines pathologies

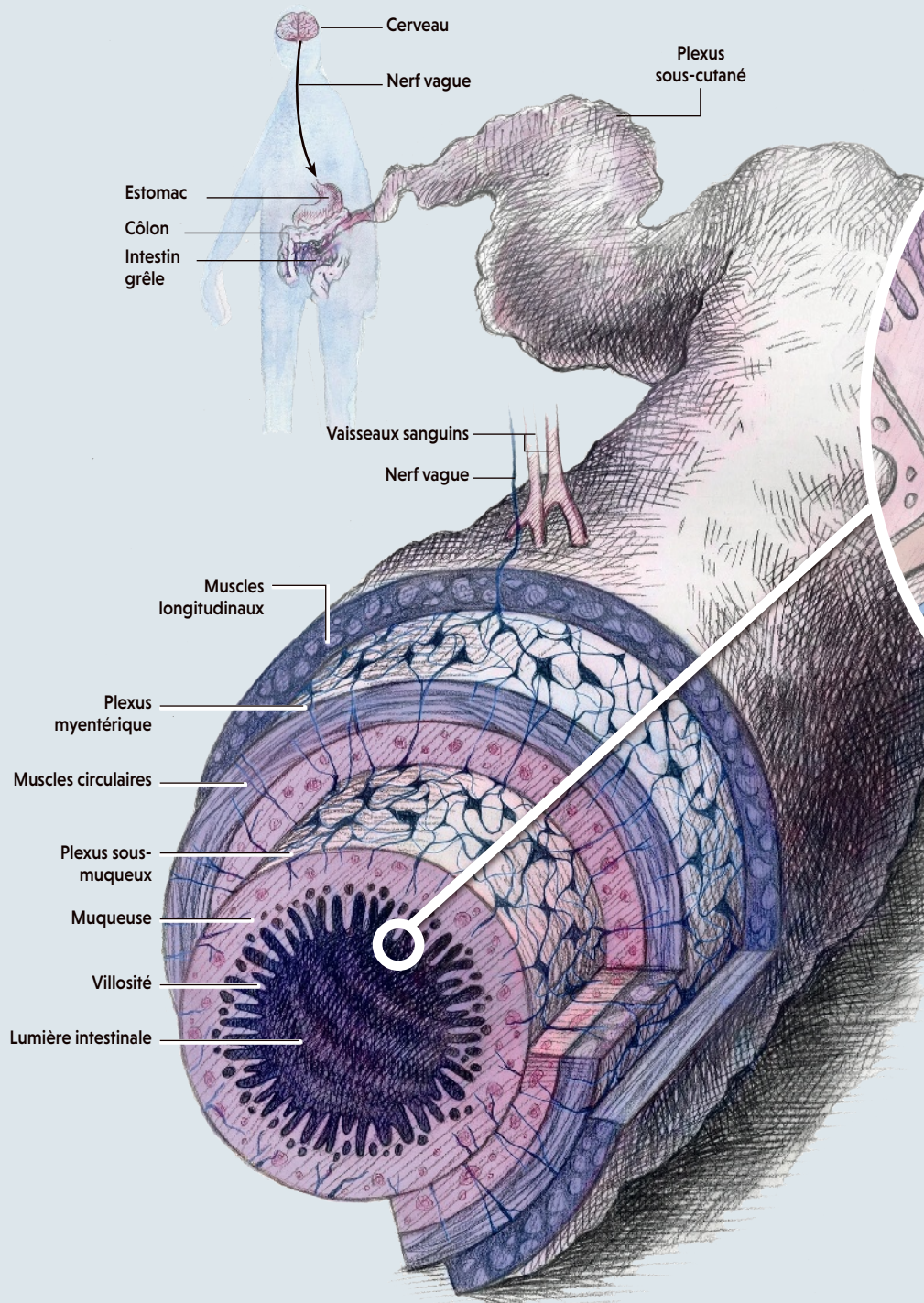
neurodéveloppementales ou psychiatriques humaines seraient-elles liées à de tels déséquilibres ? Nous avons vu que pour un syndrome neuropsychiatrique complexe, l'encéphalopathie hépatique, le lien est établi. Et différents indices suggèrent une implication de la flore dans d'autres pathologies, comme les maladies du spectre de l'autisme et les troubles de l'humeur (voir l'encadré page suivante).

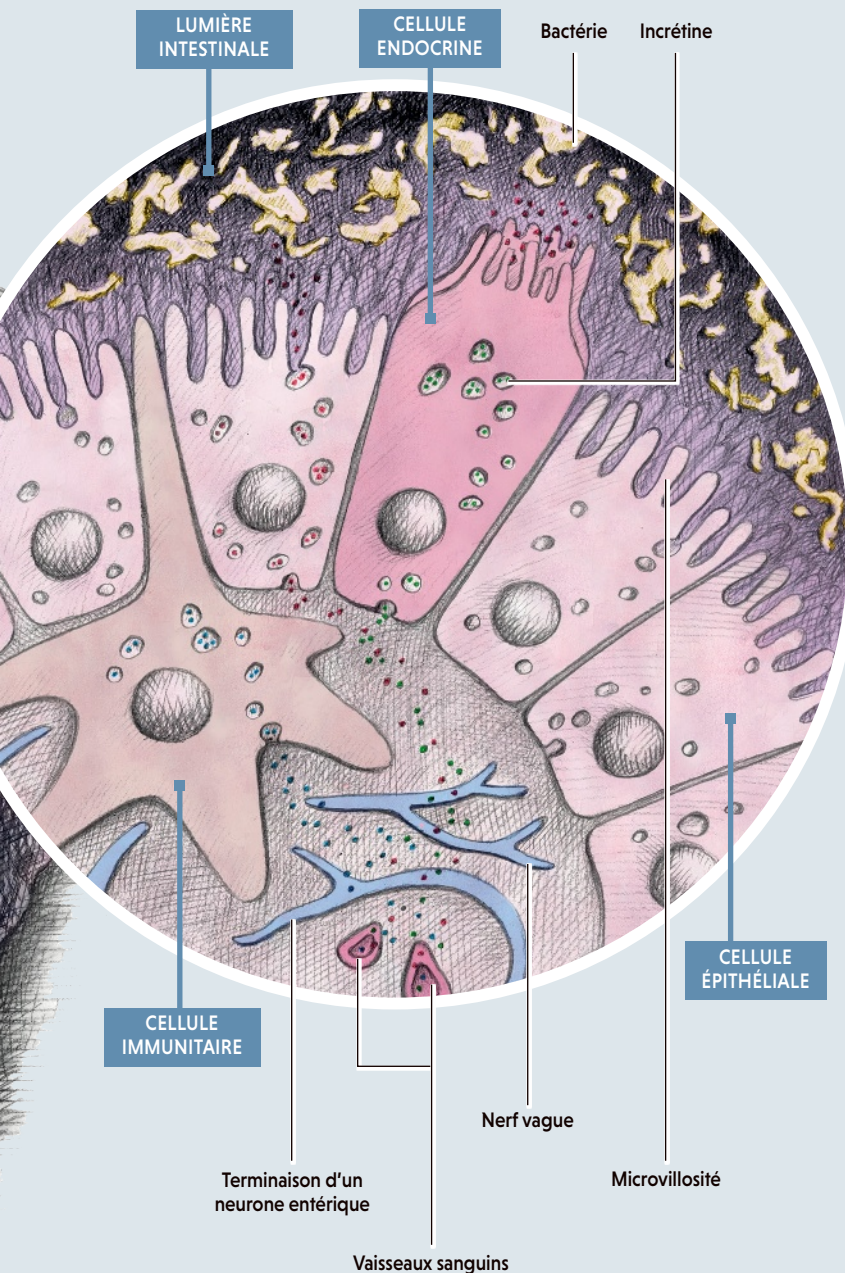
ET L'AUTISME ?

Ainsi, plusieurs travaux ont révélé que le microbiote intestinal d'enfants autistes différerait de celui de jeunes non atteints. L'activité métabolique de leur flore était aussi distincte, comme l'ont montré les substances retrouvées dans leurs matières fécales et leur urine. Précisons toutefois que dans ces études, beaucoup d'enfants autistes avaient reçu régulièrement dans leur jeune âge des antibiotiques ➤

NOTRE DEUXIÈME CERVEAU

Le système nerveux entérique, dans la paroi intestinale, est un peu notre « deuxième cerveau » : il compte 300 à 600 millions de neurones répartis entre les plexus sous-cutané et myentérique, qui commandent les contractions musculaires et font progresser les aliments dans l'intestin, et le plexus sous-muqueux, qui régule les sécrétions intestinales. Ce système nerveux influe sur le cerveau, notamment via le nerf vague. Les terminaisons nerveuses du système entérique atteignent chaque villosité intestinale, qui comprend aussi des cellules épithéliales, des cellules endocrines, des cellules immunitaires ainsi que des vaisseaux sanguins (zoom à droite). Quand nous mangeons, les cellules endocrines détectent les aliments dans la lumière intestinale et libèrent des « incrétilines » (*billes vertes*) qui stimulent les nerfs vagues et passent dans le sang. Elles informent ainsi le cerveau de la prise alimentaire et contribuent au rassasiement. Ces deux « cerveaux » communiquent donc. L'ensemble des bactéries de la lumière intestinale amplifie et module les échanges entre ces cerveaux. La flore sécrète différentes molécules (*billes rouges*) qui rencontrent les villosités. Certaines d'entre elles stimulent la multiplication des cellules endocrines et la libération des incrétilines (favorisant le rassasiement). D'autres interagissent avec différentes cellules des villosités et sécrètent divers composés (*billes bleues*). L'ensemble de ces substances active les nerfs vagues ou passent dans la circulation sanguine, régulant la communication entre les deux cerveaux. En outre, des fragments des bactéries elles-mêmes pénètrent parfois dans les villosités, par exemple en cas de stress, car la paroi intestinale est alors plus perméable. Ces composés peuvent aussi circuler dans le sang et atteindre le cerveau. Toutes ces substances modifient notre comportement, non seulement alimentaire, mais aussi social, émotionnel et cognitif.





➤ à large spectre, ou suivaient un régime alimentaire spécifique en raison de troubles gastro-intestinaux fréquents. Ces deux éléments ont pu causer un déséquilibre de leur microbiote intestinal sans rapport avec leur pathologie.

Néanmoins, en 2013, l'équipe de Sarkis Mazmanian, de l'institut de technologie de Californie, à Pasadena, a appuyé l'hypothèse d'un rôle du microbiote dans l'autisme grâce à des souris présentant des troubles semblables à ceux de l'homme : comportement asocial et stéréotypé, anxiété, déficit de vocalisations (assimilable à des troubles de la communication)... Le microbiote de ces rongeurs présentait des particularités de composition et d'activité métabolique qui évoquaient celles des enfants autistes. Les chercheurs ont ensuite montré qu'une modification de leur flore améliorait parfois les anomalies comportementales : les symptômes des souris traitées avec une souche bactérienne de l'espèce *Bacteroides fragilis* diminuaient, tandis que leur microbiote se normalisait.

De premiers résultats commencent à être obtenus pour l'homme. En 2000, les équipes de Richard Sandler, de l'hôpital pour enfants Rush, à Chicago, et de Sydney Finegold, de l'université de Californie, à Los Angeles, ont mené un essai clinique chez un petit groupe d'enfants âgés de 4 à 7 ans et atteints d'autisme régressif (une forme du trouble qui apparaît tardivement, après l'âge de 18 mois). Les jeunes ont reçu de la vancomycine, un antibiotique qui cible certains groupes de bactéries intestinales dont la composition est différente chez les personnes autistes. Leurs troubles comportementaux se sont alors atténués et leur capacité à s'exprimer s'est améliorée. Encore un indice de l'implication du microbiote intestinal dans l'autisme. Cependant, de nombreux autres essais cliniques seront nécessaires pour le confirmer.

LES ANTIBIOTIQUES, C'EST ANXIOLYTIQUE

Qu'en est-il des troubles de l'humeur, comme l'anxiété et la dépression ? Plusieurs travaux ont montré que la composition du microbiote intestinal était bouleversée chez des rongeurs rendus « dépressifs », soit parce qu'ils avaient été séparés de leur mère dans la petite enfance, soit parce qu'on leur ôtait l'olfaction à l'âge adulte (*via* une chirurgie du cerveau). Chez l'homme, une équipe de la faculté de médecine d'Izumo, au Japon, a découvert en 2012 qu'un antibiotique, la minocycline, atténuait certains symptômes dépressifs comme la tristesse, les insomnies, l'anxiété... Malheureusement, aucune analyse de la flore n'a été réalisée dans cette étude, de sorte qu'on ignore si l'effet bénéfique est dû à une modification du microbiote ou aux propriétés ➤

- anti-inflammatoires et neuroprotectrices de la minocycline (qui limite le stress oxydatif et la mort des neurones).

D'autres essais cliniques ont montré que la consommation de probiotiques diminuait l'anxiété et améliorait l'humeur d'individus à tendance dépressive. Un effet aussi observé avec des animaux. Par exemple, l'administration du probiotique *Bifidobacterium infantis* à des rats rendus dépressifs par une séparation précoce de leur mère semble améliorer leur comportement. En parallèle, plusieurs paramètres perturbés par la séparation redeviennent normaux, comme le fonctionnement de leur système immunitaire et la concentration de noradrénaline – un neurotransmetteur dont le déficit serait une des causes de la dépression – dans le tronc cérébral, où elle est synthétisée.

Là encore, de nombreux essais cliniques devront être réalisés pour établir l'efficacité des probiotiques dans le traitement de la dépression. Ces études préliminaires ont tout de même conduit l'équipe de Timothy Dinan à définir une nouvelle classe de probiotiques, les psychobiotiques: il s'agit de microorganismes vivants qui améliorent les symptômes de patients souffrant d'une maladie psychiatrique, en produisant dans leur intestin des molécules susceptibles d'interagir avec le cerveau (voir l'entretien, page 86).

L'AVÈNEMENT DES « PSYCHOBIOTIQUES » ?

Quelles sont ces molécules? Et quels mécanismes lient ces maladies à la flore? On connaît déjà plusieurs mécanismes par lesquels le microbiote agit sur le cerveau. Deux catégories de molécules seraient en cause: d'une part, celles produites par l'activité métabolique des bactéries et libérées dans l'intestin (il s'agit par exemple d'acides gras issus d'un processus de fermentation); d'autre part, celles qui constituent l'enveloppe des bactéries, leurs cils ou leurs flagelles (des prolongements dotés de fonctions sensorielles ou motrices). L'action de ces molécules sur le cerveau est directe ou indirecte. Dans le premier cas, elles passent dans le sang ou activent les voies nerveuses qui sillonnent la muqueuse intestinale. Dans le second, elles provoquent la libération par la muqueuse de certains composés, qui à leur tour circulent dans le sang ou activent les nerfs.

Les bactéries intestinales libèrent donc dans l'intestin diverses molécules, susceptibles

LA FLORE INTESTINALE SYNTHÉTISE DES MOLÉCULES SEMBLABLES À CELLES AVEC LESQUELLES LES NEURONES COMMUNIQUENT

d'être transportées par le sang jusqu'au cerveau. Un déséquilibre du microbiote, provoqué par exemple par une infection ou un traitement antibiotique, aboutit parfois à une production excessive de certains de ces com-

posés, qui deviennent alors toxiques pour l'organisme. C'est le cas dans l'encéphalopathie hépatique, où l'ammoniaque et les acides gras à chaîne courte fabriqués par le microbiote provoquent, avec d'autres composés, le dysfonctionnement cérébral. Et en 2010, l'équipe de Derrick MacFabe, de l'université de Western Ontario, au Canada, a reproduit chez les rats des troubles comportementaux semblables à ceux de l'autisme en injectant dans leur cer-

veau deux acides gras d'origine bactérienne: l'acétate et le propionate.

Par ailleurs, certaines des molécules synthétisées par les bactéries sont identiques aux neurotransmetteurs. Activent-elles les terminaisons nerveuses de la muqueuse intestinale? On l'ignore, mais l'implication des voies nerveuses dans la communication entre le microbiote et le cerveau est avérée. En effet, les bactéries intestinales agissent sur le système nerveux entérique, un ensemble de neurones situés dans la paroi intestinale et connectés au cerveau par le nerf vague. Ainsi, chez les souris, plusieurs expériences ont montré que l'administration de bactéries probiotiques diminuait l'excitabilité d'une population de ces neurones, les neurones sensoriels entériques. Deux études réalisées en 2011 par les équipes de Premysl Bercik, de l'université McMaster, au Canada, et de Javier Bravo ont aussi révélé, toujours chez les souris, que les probiotiques sont incapables d'atténuer les comportements anxieux si le nerf vague est coupé.

Reste à préciser les mécanismes moléculaires par lesquels les bactéries intestinales agissent sur les terminaisons nerveuses entériques. Certains seraient indirects: selon plusieurs études, le microbiote module l'activité des cellules endocrines de la muqueuse intestinale. Ces cellules sécrètent alors de petites protéines, nommées neuropeptides, qui modifient l'activité des neurones. Les neuropeptides agissent par exemple sur la satiété ou l'anxiété, soit localement sur le système entérique, soit à distance sur le cerveau en passant par le sang.

En outre, les cellules endocrines de l'intestin présentent de fins prolongements, en

contact direct avec les bactéries. On a ainsi montré que l'activation de récepteurs situés sur ces prolongements par des molécules de l'enveloppe bactérienne provoquait la sécrétion d'un neuropeptide appelé cholécystokinine. D'autres travaux ont révélé que l'administration d'un mélange de probiotiques et de prébiotiques à des rats augmentait la concentration sanguine d'un autre composé, le neuropeptide Y. Le microbiote modifie d'autres types d'activités dans les cellules endocrines. Par exemple, chez les rongeurs, la consommation d'une souche probiotique de *Lactobacillus acidophilus* augmente le nombre de récepteurs sensibles aux opiacés et aux cannabinoïdes à la surface de ces cellules. Ce qui provoque une baisse de la sensibilité à la douleur, témoin d'un effet sur le cerveau.

Outre les systèmes nerveux et endocriniens, les bactéries intestinales font aussi réagir les cellules immunitaires qui peuplent la muqueuse. Dans certains cas de déséquilibre du microbiote ou d'invasion par des bactéries pathogènes, ces agents protecteurs produisent des molécules, les cytokines, qui provoquent des inflammations. Ces cytokines peuvent alors atteindre le cerveau et déclencher une seconde production de cytokines pro-inflammatoires, cette fois par les cellules cérébrales dites « microgliales ». Il s'ensuit une inflammation du tissu nerveux, qui s'accompagne de perturbations du comportement, comme une perte d'intérêt pour l'environnement physique et social, une diminution de l'appétit ou des troubles cognitifs.

LE SYSTÈME IMMUNITAIRE AUSSI !

À l'inverse, des études chez les rats ont montré que certaines bactéries probiotiques diminuaient la concentration de cytokines pro-inflammatoires dans le sang et ralentissaient la dégradation des neurotransmetteurs dans le cortex cérébral. De même, le probiotique *Lactobacillus farciminis* atténue l'augmentation des concentrations cérébrales de cytokines pro-inflammatoires consécutive à un stress. Ce probiotique limiterait l'accroissement de la perméabilité intestinale entraîné d'ordinaire par le stress, et donc l'accessibilité des composés bactériens aux cellules immunitaires productrices de cytokines.

Notre connaissance du rôle du microbiote intestinal dans la physiopathologie des maladies neurodéveloppementales et psychiatriques est encore sommaire. Nous devons mieux comprendre comment la flore dialogue avec le cerveau. Notamment autour de la période néonatale, cruciale tant pour

LES MALADIES MENTALES SENSIBLES AU MICROBIOTE

Troubles autistiques

Ils se manifestent, à divers degrés, par une altération qualitative des interactions sociales et de la communication, ainsi que par le caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités.

Troubles de l'humeur

Ils sont de plusieurs types. La dépression se caractérise par des épisodes de détérioration de l'humeur accompagnés d'une faible estime de soi ou d'une perte de plaisir ou d'intérêt dans des activités habituellement ressenties comme agréables pour l'individu ; la sévérité des symptômes se mesure grâce à des questionnaires à choix multiples, tels que l'échelle de dépression de Hamilton. Les troubles bipolaires sont définis par la fluctuation anormale de l'humeur, oscillant entre joie et irritabilité, entre dépression et euphymie (état où l'humeur est normale, sans dépression ni euphorie).

Troubles anxieux

Ils sont caractérisés par un sentiment d'inconfort physique et psychologique qui nuit aux activités familiales, professionnelles et sociales. Ils regroupent les troubles paniques (qui se manifestent par de fortes crises d'angoisse et par une perte de contrôle de la situation, survenant de façon inattendue), l'agoraphobie (la peur de la foule), les phobies sociales, les troubles obsessionnels compulsifs, les états de stress post-traumatique, l'anxiété généralisée et les troubles anxieux déclenchés par une affection médicale ou une intoxication.

Troubles des conduites alimentaires

Ces troubles complexes correspondent à des habitudes alimentaires anormales, une crainte intense de prendre du poids et une forte préoccupation liée à l'image corporelle. Ils comprennent l'anorexie, la boulimie et d'autres troubles qui prennent des formes diverses.

l'établissement du microbiote intestinal que pour la maturation du cerveau. Car nous l'avons vu, des rongeurs dépourvus de flore sont plus sensibles au stress, ce qui peut être atténué par l'inoculation d'un microbiote peu après leur naissance. À l'âge adulte, ce n'est plus possible, ce qui suggère que le microbiote agit sur le développement de certaines structures cérébrales.

Par ailleurs, les analyses du microbiote intestinal de patients souffrant de maladies neurodéveloppementales ou psychiatriques sont aujourd'hui trop rares. Leur développement, permis par l'essor des techniques de séquençage du métagénome, sera déterminant pour mieux connaître la physiopathologie de ces maladies et pour concevoir de nouvelles thérapies fondées sur la correction des déséquilibres du microbiote. Les travaux effectués chez les rongeurs avec des probiotiques et des prébiotiques sont encourageants. Et il serait aussi intéressant de transplanter des microbiotes : en 2011, à l'université McMaster, au Canada, Bercik et ses collègues ont réussi à atténuer l'anxiété de souris en remplaçant leur microbiote par celui de congénères plus détendus. ■

BIBLIOGRAPHIE

L. KEEFER ET AL., Centrally mediated disorders of gastrointestinal pain, *Gastroenterology*, doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.034, 2016.

M. CRUMEYROLLE-ARIAS ET AL., Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats, *Psychoneuro-endocrinology*, vol. 42, pp. 207-217, 2014.

J. A. GILBERT ET AL., Toward effective probiotics for autism and other neurodevelopmental disorders, *Cell*, vol. 155, pp. 1446-1448, 2013.



Tous entrelacés!

ÉRIC BAPTESTE

BELIN, 2018

(360 PAGES, 20 EUROS)

Dans le monde, molécules, cellules et tous les êtres vivants, se font la courte échelle. L'évolution de la vie sur Terre est un « job » réalisé à plusieurs. Même *Homo sapiens* est une entité entrelacée, qui appartient à un réseau qui le dépasse et l'influence. Cent cinquante ans après *L'Origine des espèces*, de Charles Darwin, si l'on souhaite comprendre les processus qui tirent les ficelles de l'évolution pour décrire l'histoire du monde vivant en rendant mieux compte de sa complexité, il devient indispensable de retracer le développement de ce grand réseau dynamique.



L'Homme microbiotique

PATRICE DEBRÉ

ODILE JACOB, 2015

(288 PAGES, 23,90 EUROS)

Le microbiote est l'une des plus fascinantes énigmes du vivant. Tenter d'en révéler quelques-uns des aspects, c'est entrer au cœur du mystère, c'est dévoiler que l'homme n'est pas seul mais qu'il doit aux multitudes de bactéries, qui vivent pour lui et avec lui, d'avoir franchi les milliards d'années qui le séparent de leur première rencontre. L'auteur, professeur d'immunologie, donne une autre vision des microbes, de ceux qui, étrangers et nôtres, nous habitent et sans lesquels nous ne pourrions vivre. Notre futur dépend de cet indispensable partenariat.



Le Microbiote intestinal.

Un organe à part entière

PHILIPPE MARTEAU ET JULIEN DORÉ

JOHN LIBBEY EUROTTEXT, 2017

(352 PAGES, 89 EUROS)

En quelques années, les connaissances sur le microbiote intestinal ont fait des progrès considérables non seulement dans sa description mais aussi sur ses fonctions physiologiques. Le nombre de maladies qu'il peut moduler est beaucoup plus large qu'on ne l'imaginait jusqu'ici. Dans cet ouvrage, chercheurs et cliniciens rendent accessibles les principaux concepts nécessaires pour appréhender la notion de symbiose microbiote-hôte, son implication dans le maintien de l'état de santé et des répercussions dans la prise en charge des patients.



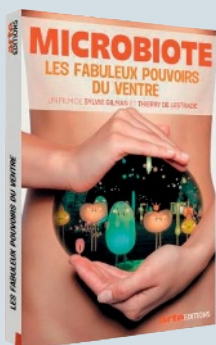
Le Microbiote cutané

ALAIN GÉLOËN ET ALEXANDRA RAILLAN

FIRST, 2020

(240 PAGES, 15,95 EUROS)

Notre peau est couverte de milliards de microorganismes. On compte ainsi près d'un million de bactéries par centimètre carré! Ce microbiote cutané varie d'un individu à l'autre et même selon les localisations sur le corps. Cet ouvrage présente le fonctionnement de cette flore particulière, les pathologies et traitements pour réparer ou rétablir un déséquilibre du microbiote, l'influence du microbiote cutané sur tout le corps, des pistes pour des thérapies de demain ainsi que des conseils pour protéger notre peau.



DOCUMENTAIRE

Microbiote, les fabuleux pouvoirs du ventre

THIERRY DE LESTRADE ET SYLVIE GILMAN

ARTE VIDEO, 2020

(58 MINUTES, 15 EUROS)

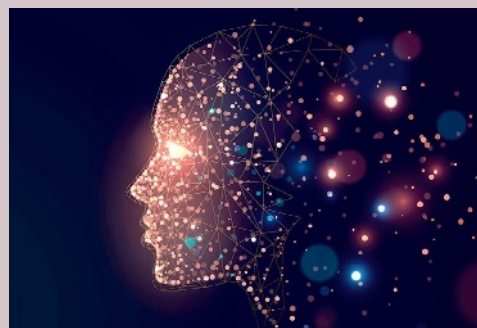
Tapis au creux de nos entrailles, des milliers de milliards de micro-organismes ont signé un pacte avec nous: «le gîte et le couvert» en échange de la santé. Longtemps méconnu, ce microbiote dévoile peu à peu ses secrets et mobilise des milliers de chercheurs dans le monde. Il laisse espérer une révolution scientifique. Non seulement les microbes qui le composent s'avèrent indispensables à notre bien-être, mais ils ouvrent un nouveau champ thérapeutique.

RENDEZ-VOUS

P. 110

REBONDISSEMENTS

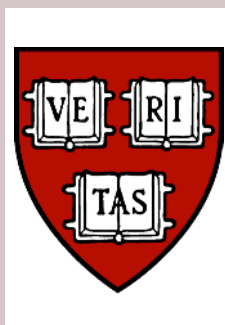
DES ACTUALITÉS SUR
DES SUJETS ABORDÉS
DANS LES HORS-SÉRIES PRÉCÉDENTS



P. 114

DONNÉES À VOIR

DES INFORMATIONS
SE COMPRENNENT MIEUX
LORSQU'ELLES SONT MISES EN IMAGES



P. 116

LES INCONTOURNABLES

DES LIVRES, DES EXPOSITIONS,
DES SITES INTERNET, DES VIDÉOS,
DES PODCASTS... À NE PAS MANQUER



P. 118

SPÉCIMEN

UN ANIMAL ÉTONNANT CHOISI
PARMI CEUX PRÉSENTÉS SUR
LE BLOG «BEST OF BESTIOLES»



P. 120

ART & SCIENCE

COMMENT UN ŒIL SCIENTIFIQUE
OFFRE UN ÉCLAIRAGE INÉDIT
SUR UNE ŒUVRE D'ART



HORS-SÉRIE N° 108 : INCONSCIENT

Sortir de l'inconscience

Comment caractériser et améliorer l'état des malades inconscients ? Deux études répondent.

Les nouvelles théories sur le fonctionnement du cerveau décrites dans le *Hors-Série* n° 108 : « À la recherche de l'inconscient » ouvrent parfois des pistes inédites pour comprendre et éventuellement guérir les malades souffrant d'un trouble durable de la conscience. Les récents résultats obtenus par Bertrand Hermann et Lionel Naccache, de l'Institut du cerveau, à Paris, avec leurs collègues vont dans ce sens.

D'abord, ils ont identifié un signe permettant de distinguer, parmi les malades, ceux en « état végétatif » de ceux, moins atteints, en « état de conscience minimale ». Il s'agit de la réponse réflexe de sursaut au bruit, c'est-à-dire le clignement des paupières en réaction à un son brusque. La première catégorie de malades ne s'habitue pas au stimulus auditif lorsqu'il est répété, à l'inverse de la seconde chez lesquels cette réponse est rapidement inhibée. Chez ces derniers, des examens en neuro-imagerie ont révélé que l'habituation est associée à l'intégrité structurale et fonctionnelle d'un réseau cérébral incluant des régions préfrontales et mésopariétales. Mieux encore, l'habituation est corrélée à une amélioration significative de l'état de conscience des malades dans les six mois. Le réflexe de sursaut au bruit étant facile à mettre en œuvre, il constitue un nouvel outil diagnostic à la disposition des neurologues.

La deuxième étude porte sur le même type de malades. Elle montre que la stimulation

électrique transcrânienne en courant continu du cortex préfrontal dorsolatéral améliore l'état de conscience de ces malades. Cette technique, qui consiste à faire passer un courant électrique entre deux électrodes positionnées de part et d'autre de la région cérébrale visée, a déjà montré une certaine efficacité contre les séquelles d'un accident cardiovasculaire cérébral et contre certains types de douleurs. Ici, 60 patients se sont vu appliquer un courant transcrânien.

Parmi eux, 20% ont vu leur état s'améliorer, et cette évolution s'accompagne d'une augmentation des oscillations et de la communication à longue distance entre les régions préfrontales et pariétales (celles déjà impliquées dans l'étude précédente) dans les bandes particulières de fréquence, celles dites « thêta-alpha », entre 4 et 10 Hz. En outre, l'onde nommée « P300 » est plus intense et plus soutenue, signe d'un état conscient amélioré.

Ensemble, ces deux études sont deux avancées importantes dans le traitement des malades dont la conscience est affectée. Elles aident aussi à mieux comprendre la physiologie de la conscience en insistant sur l'importance du cortex préfrontal et du réseau frontopariétal. ■

B. HERMANN ET AL., *BRAIN*, VOL. 143 (7),

PP. 2154-2172, 2020

B. HERMANN ET AL., *SCIENTIFIC REPORTS*, VOL. 10, ART. 4323, 2020



Comment aider des malades à recouvrer leur conscience ?

Un grain de raisin transneptunien

Un trou noir, un de ces objets si déconcertants abordés dans le *Hors-Série* n° 106 : « Enquête sur l'Univers noir », se cache-t-il au-delà de l'orbite de Neptune ? L'objet, de la taille d'un grain de raisin pour une masse jusqu'à 10 fois celle de la Terre, serait cette mystérieuse « planète IX » imaginée en 2016 pour expliquer les orbites d'objets dits « transneptuniens » gravitant aux confins de notre système solaire. Mais comment le détecter ? Une étude récente montre que les jets résultant de l'accrétion de petits objets (venus du nuage d'Oort, une zone plus éloignée encore du Soleil) par le trou noir pourraient être observés par l'observatoire Vera-C.-Rubin, qui doit entrer en fonction en 2021. On pourra enfin alors trancher !

A. SIRAJ ET A. LOEB, *THE ASTROPHYSICAL J. LETTERS*, VOL. 898, N° 1, 2020

Miroir, mon beau miroir... pousse-toi !

Le monde décrit dans le *Hors-Série* n° 107 : « La nouvelle révolution quantique » est souvent celui de l'infiniment petit, mais pas toujours. Ainsi, une équipe de physiciens vient de mesurer l'effet des fluctuations quantiques du vide sur des objets de... 40 kilogrammes, en l'occurrence les miroirs du détecteur d'ondes gravitationnelles *Ligo*. Ces fluctuations, expliquées par le principe d'incertitude d'Heisenberg, consistent en la création spontanée de paires particules-antiparticules s'annihilant presque aussitôt. Durant leur très courte durée de vie, elles ont le temps de pousser ce qui se trouve à proximité. Le déplacement mesuré était de 10^{-20} mètre... Infime, mais suffisant pour introduire un bruit dans les mesures de l'instrument, un bruit que l'on peut désormais corriger.

H. YU ET AL., *NATURE*, VOL. 583, PP. 43-47, 2020

Éditer le génome mitochondrial

Depuis le début des années 2010, l'outil CRISPR-Cas9, une sorte de ciseaux moléculaire d'origine bactérienne, est devenu l'outil de prédilection pour qui veut modifier facilement et précisément le génome d'une cellule. Le *Hors-Série* n° 105: «Qui sommes-nous? Les nouvelles réponses de la génétique» détaillait l'étendue des espoirs fondés sur cette technique pour corriger des anomalies génétiques délétères. Cependant, CRISPR-Cas9 ne fonctionne qu'avec les gènes du noyau des cellules. *Quid* de ceux des mitochondries? De fait, ces petites usines à énergie de nos cellules contiennent un génome (un ADN double brin) dont certaines mutations sont impliquées dans diverses maladies: cardiomyopathie, surdité, diabète... David Liu, de l'université Harvard, et ses collègues ont réussi à mettre au point une technique d'édition de cet ADN mitochondrial.

La cible de CRISPR-Cas9 est désignée par un petit ARN qui l'accompagne, mais de telles molécules ne parviennent pas à pénétrer dans une mitochondrie. Les biologistes ont eu l'idée d'utiliser une toxine produite par la bactérie *Burkholderia cenocepacia*, une enzyme nommée «DddA» qui transforme un nucléotide (une brique de base de l'ADN) en un autre. DddA vise l'ADN double brin, alors que CRISPR-Cas9 s'attaque seulement à l'ADN simple brin.

Problème: on ne peut laisser seule DddA dans la cellule, car elle agirait n'importe où. Pour contourner cet écueil, la méthode consiste à la couper en deux, et à fixer chaque partie à une autre protéine, TALE, modifiée de façon qu'elle s'associe à une séquence d'ADN particulière. En choisissant judicieusement ces cibles, les deux moitiés de DddA se retrouvent réunies dans la mitochondrie seulement là où l'édition est nécessaire. Ainsi, rassemblée, DddA retrouve son activité et peut remplir son rôle: modifier le génome mitochondrial.

D'autres obstacles ont été surmontés, et les premiers résultats montrent que l'édition fonctionne dans 50% des cas. L'efficacité doit être améliorée, mais les travaux de l'équipe de David Liu sont une avancée majeure vers le développement de thérapies géniques dans le cas de maladies mitochondriales. ■

La traversée du tunnel

Dans le monde quantique, certaines particules franchissent des obstacles normalement insurmontables: c'est l'effet tunnel. Mais combien de temps dure cette traversée?



La traversée d'un tunnel, pour une particule quantique, n'est pas instantanée.

Parmi les nombreuses réalités contre-intuitives du monde quantique décrites dans le *Hors-Série* n° 107: «La nouvelle révolution quantique», l'effet tunnel tient une place de choix. Imaginez des objets, photons ou atomes par exemple, traversant un obstacle (plus précisément une barrière de potentiel énergétique) réputé infranchissable. C'est pourtant parfois le cas, et cet effet, découvert dans les années 1920, explique notamment les premières étapes de la fusion des atomes dans le Soleil. On l'exploite également dans des microscopes ultraperformants et dans des composants des futurs ordinateurs quantiques... Mais on ne le comprend toujours pas parfaitement. Ainsi, on s'interrogeait sur la durée de traversée du tunnel. Aephraim Steinberg, de l'université de Toronto, au Canada, et ses collègues ont répondu.

Pour ce faire, ils ont refroidi des atomes de rubidium grâce à des lasers et les ont orientés dans une direction où un autre laser, de 1,3 micromètre d'épaisseur, leur bloquait le passage. Mais certains l'ont traversé, par effet tunnel. En combien de temps? 610 microsecondes, soit à une vitesse de plus de 7 mètres par heure. Ce n'est donc pas instantané, comme des expériences précédentes avaient pu laisser le croire.

L'horloge utilisée est celle dite «de Larmor». Elle consiste à observer les modifications de l'état de spin dues au champ magnétique du laser faisant office de barrière, qui sont d'autant plus importantes que la traversée est longue. De façon imagée, c'est une montre qui ne fonctionnerait que dans un tunnel. Il suffit de regarder de combien elle a avancé à sa sortie pour en déduire le temps passé dans le tunnel.

Autre résultat de l'étude, tout aussi étonnant: plus l'énergie ou la vitesse de la particule est petite, plus la traversée est rapide. Transposez cette idée à un trajet en voiture: moins vous roulez vite, plus rapidement vous traverserez un tunnel!

Selon Aephraim Steinberg, ses travaux seront utiles lorsqu'il s'agira, dans un hypothétique ordinateur quantique, d'assembler de nombreux qubits fondés sur cet effet tunnel. ■

R. RAMOS ET AL., *NATURE*, VOL. 583, PP. 529-532, 2020