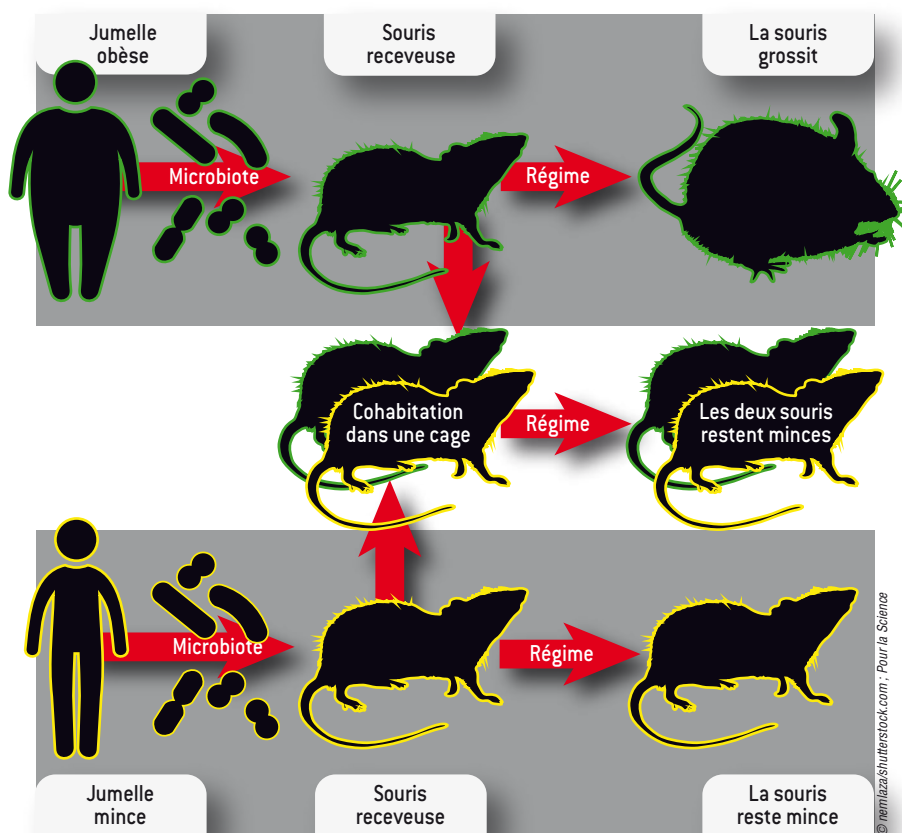




capables de coloniser les souris qui avaient reçu le microbiote de la jumelle obèse. Ces bactéries pourraient donc être responsables de la protection observée.

Ces résultats indiquent qu'il existe non seulement un type de microbiote capable de rendre obèse, mais aussi un microbiote capable de protéger contre le développement de l'obésité et susceptible de remplacer le microbiote obésogène. On pourrait donc imaginer, chez des patients obèses, de remplacer le microbiote intestinal existant par un microbiote capable de limiter le développement de l'obésité.

Soigner avec du microbiote ?

Ce procédé, nommé transplantation fécale, est appliqué depuis des décennies à des patients atteints d'infections récurrentes à *Clostridium difficile*, une bactérie responsable de colites potentiellement mortelles. Dans ce cas, la transplantation fécale se révèle trois à quatre fois plus efficace que les antibiotiques ! Chez des patients obèses, la méthode a été utilisée pour la première fois à l'hôpital de Groningen, aux Pays-Bas. Le microbiote intestinal de donneurs minces a été infusé à des donneurs obèses souffrant d'un syndrome métabolique (un ensemble de symptômes liés à un mauvais métabolisme). Bien que ce traitement n'ait eu aucun impact sur le poids des patients receveurs, leur sensibilité à l'insuline a été améliorée, avec des effets perdurant six semaines après l'infusion du microbiote.

Si cette méthode n'est probablement pas amenée à être généralisée dans le traitement de l'obésité et des pathologies associées, elle montre qu'une modification du microbiote intestinal peut améliorer, chez l'homme, des paramètres physiologiques liés à ces pathologies. De ce fait, de nouvelles stratégies visant à moduler le microbiote intestinal, en particulier nutritionnelles, pourraient voir le jour prochainement afin de combattre le développement de l'obésité. En particulier, l'utilisation de prébiotiques, c'est-à-dire de sucres complexes échappant à la digestion dans l'intestin grêle et favorisant la croissance ou l'activité des bactéries intestinales bénéfiques à notre santé, pourrait corriger les déséquilibres du microbiote associés à l'obésité et contribuer à une perte de poids, dans le cadre d'une prise en charge plus générale de la pathologie. ■

LE MICROBIOTE INTESTINAL D'UNE PERSONNE MINCE peut protéger une souris de l'obésité. C'est ce qu'une équipe a montré en 2013 en transférant le microbiote de couples de jumelles, l'une obèse, l'autre mince, dans l'intestin de souris sans germes. Soumises à un régime pauvre en graisse et riche en fibres, les souris ayant reçu le microbiote « obèse » ont grossi (*en haut*), contrairement aux autres (*en bas*). Mais quand les souris cohabitaient, aucune ne grossissait (*au centre*) : manger les crottes des souris à microbiote « mince » a protégé celles ayant un microbiote « obèse »...

ayant pour objectif de réduire l'indice de masse corporelle de patients obèses s'est révélée plus efficace chez ceux hébergeant un microbiote riche en bactéries.

L'ensemble de ces résultats ne permet donc pas d'établir un type de microbiote intestinal associé à l'obésité, mais suggère plutôt qu'une combinaison de facteurs environnementaux et génétiques contribue à l'établissement, chez un individu, d'un microbiote spécifique, qui pourrait alors favoriser ou non le développement d'une obésité. Par ailleurs, ces résultats ne permettent pas de déterminer si les différences de microbiote observées chez l'homme sont les causes ou les conséquences de l'obésité.

C'est ainsi que l'idée de transférer des microbiotes humains à des souris axéniques est apparue. En effet, si le microbiote intestinal est la cause de la prise de poids chez certains individus obèses, leur microbiote devrait également être capable de rendre des souris obèses ! Encore une fois, l'expérience a été réalisée par l'équipe de

J. Gordon, en 2013. L'étude a été réalisée avec le microbiote de jumelles dont une seule des deux était obèse. Les microbiotes des sœurs jumelles ont donc été transférés à des souris axéniques. Les souris receveuses ont alors exprimé le même phénotype que les jumelles donneuses : les souris ayant reçu le microbiote de la jumelle obèse sont devenues obèses, tandis que celles ayant reçu le microbiote de la jumelle mince restaient minces. Plus étonnant encore, lorsque les souris ont été mises à cohabiter dans la même cage après le transfert de microbiotes, toutes les souris restaient minces. Comment expliquer ce phénomène ?

Les souris sont coprophages, c'est-à-dire qu'elles mangent leurs crottes et peuvent ainsi échanger leurs microbiotes. Et dans ce cas précis, le microbiote issu de la jumelle mince est capable de supplanter celui de la jumelle obèse et de coloniser l'ensemble des souris. En particulier, des bactéries de la famille *Bacteroidetes* et issues du microbiote de la jumelle mince se sont révélées

Actuellement
en kiosque

DOSSIER POUR LA SCIENCE

Le cri du cœur de Jane GOODALL

La plus célèbre
spécialiste des
chimpanzés ne veut
pas baisser les bras



DOSSIER POUR LA SCIENCE - PRIMATOLOGIE - PALÉONTOLOGIE - ÉTHOLOGIE - PSYCHOLOGIE

Leur avenir est entre nos mains

Nos cousins les grands singes



LE YÉTI A EXISTÉ !

Les humains l'ont
rencontré il y a
3 millions d'années

LES GORILLES

De nouvelles
preuves
de leur culture



N° 86 Janvier-Mars 2015

pouirlascience.fr

n° 86 - 120 pages - prix de vente : 6,95 €

www.pouirlascience.fr

Le site de référence de l'actualité scientifique internationale



Disponible sur



Les maladies mentales viennent-elles du ventre ?

V. Daugé, M. Jaglin, L. Naudon et S. Rabot

Les indices d'une implication des bactéries intestinales dans certaines maladies mentales s'accumulent. Faut-il soigner celles-ci par le ventre plutôt que par le cerveau ?

Notre tube digestif abrite une communauté microbienne comptant près de cent mille milliards de bactéries. Composé d'environ un millier d'espèces différentes, ce « microbiote intestinal » représente une diversité génétique énorme. On le considère aujourd'hui comme un véritable organe, situé à l'interface des aliments ingérés, qu'il contribue à digérer, et de la muqueuse intestinale. Il échange des signaux moléculaires avec cette dernière, ce qui lui permet *in fine* de communiquer avec tout l'organisme. Au cours des dix dernières années, le séquençage du génome du microbiote (le métagénome) et l'analyse des espèces chimiques qu'il produit ont progressé grâce à diverses avancées techniques. Les chercheurs ont alors accumulé des preuves d'un lien entre la physiologie de l'hôte et le microbiote, qui va jusqu'à influencer le cerveau.

On a ainsi montré que certaines maladies étaient associées à des déséquilibres du microbiote, nommés dysbioses. L'encéphalopathie hépatique est l'une d'elles. Ce syndrome neuropsychiatrique se manifeste, entre autres, par de l'anxiété et des

L'ESSENTIEL

- **Le microbiote intestinal communique avec le cerveau par les voies sanguine et nerveuse. Il influe ainsi sur le comportement.**
- **Des déséquilibres du microbiote pourraient être en cause dans certaines maladies neurodéveloppementales ou psychiatriques, telles que l'autisme et la dépression.**
- **Des résultats préliminaires suggèrent que ces maladies pourraient être soignées en corrigeant ces déséquilibres.**

© Dmitrii Maruta/shutterstock.com

troubles de l'humeur et de la cognition. Il est principalement causé par une insuffisance hépatique (un dysfonctionnement du foie), mais il se caractérise aussi par une composition particulière du microbiote intestinal. Ce dernier produit en quantité excessive certaines substances, tel l'ammoniac, qui ne sont plus détoxifiées par le foie et s'accumulent de façon anormale dans la circulation sanguine et le cerveau.

L'utilisation d'antibiotiques ou de prébiotiques (des composés alimentaires non digestibles qui stimulent l'activité ou la croissance des bactéries intestinales) permet de diminuer les troubles neuropsychiatriques, signe d'une influence du microbiote sur le cerveau. Cette influence s'exerce-t-elle même dans un organisme sain ? Joue-t-elle un rôle dans d'autres maladies du système nerveux central ? Par quels mécanismes les bactéries intestinales peuvent-elles agir à distance sur le cerveau ? C'est à ce type de questions qu'un nombre croissant de chercheurs tentent de répondre depuis quelques années.

Les biologistes ont mis au point deux stratégies pour étudier l'effet du microbiote

intestinal sur le cerveau. La première se fonde sur des animaux dits axéniques, qui sont privés de ce microbiote ; on observe les dysfonctionnements de leur organisme et on tente de les corriger par l'inoculation d'un microbiote. La seconde stratégie, appliquée à la fois chez l'homme et chez l'animal, consiste à moduler le microbiote intestinal 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.

Chez les rongeurs axéniques, le principal dysfonctionnement est une hypersensibilité au stress (*voir l'encadré page 44*), constatée pour la première fois en 2004 par Nobuyuki Sudo, de l'Université de Kyūshū 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 chez les animaux dépourvus de microbiote. Par la suite, ce résultat a été confirmé à plusieurs reprises, d'abord chez la souris à l'Université McMaster au Canada et à l'Université de Cork en Irlande, puis chez le rat par notre équipe à l'Inra.

Le microbiote semble donc avoir un effet modérateur sur la réponse au stress. Peut-on obtenir un effet déstressant en le modulant ? Deux études réalisées en 2011 et 2012 par Javier Bravo, de l'Université de Cork, et ses collègues, et par Afifa Ait-Belgnaoui, de l'Inra, le suggèrent. Les chercheurs ont montré que l'administration de bactéries probiotiques à des rats et des souris atténue la libération de corticostérone provoquée par des situations stressantes.

Au niveau comportemental, la réponse au stress se traduit par divers effets : combat, fuite, comportements anxieux... Ces derniers ont été les plus étudiés, à l'aide de tests consistant à analyser la réaction de rongeurs placés dans des situations anxiogènes : forte luminosité, espace ouvert non protégé... Au cours de ces tests, la réponse comportementale des rongeurs axéniques diffère presque toujours de celle de leurs congénères. Les comportements anxieux peuvent être augmentés ou atténués selon les rongeurs et les tests utilisés (ces comportements dépendent de multiples paramètres et ne varient pas forcément de la même



LES SYMPTÔMES DE L'AUTISME, notamment le manque de sociabilité, ont pu être atténués chez des souris en agissant sur les bactéries intestinales.

■ 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 (UMR1319), au Centre Inra de Jouy-en-Josas.

■ BIBLIOGRAPHIE

M. Crumeyrolle-Arias *et al.*, Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats, *Psychoneuroendocrinology*, 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.

façon que la concentration de corticostérone), de sorte que le sens de la régulation exercée par le microbiote fait débat. En revanche, l'inoculation d'un microbiote aux animaux axéniques conduit toujours à une normalisation du comportement anxieux, ce qui confirme l'existence de cette régulation.

Une influence sur les émotions

De façon générale, le microbiote influencerait la réactivité émotionnelle, 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 enrichi en probiotiques accordaient moins d'attention à des stimulus émotionnels négatifs, tels 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.

En 2013, l'équipe de Timothy Dinan, à l'Université de Cork, a montré que l'absence de microbiote détériore le comportement social. Par exemple, dans un test de sociabilité utilisant un dispositif à trois chambres, les souris axéniques préfèrent la chambre vide à celle hébergeant un congénère, et vont plus volontiers vers une souris qu'elles connaissent que vers une inconnue. Ce comportement traduit une motivation sociale moindre et une peur de la nouveauté. L'inoculation d'un microbiote rétablit chez ces souris un comportement social comparable à celui de souris normales. Nous avons abouti à la même conclusion chez le rat en 2014: des rats axéniques mis en présence d'un congénère inconnu engagent moins de contacts sociaux que des animaux normaux.

Les mécanismes impliqués restent à préciser, mais diverses modifications

DES BACTÉRIES DÉSTRESSANTES

Plusieurs expériences sur des rongeurs suggèrent que les bactéries intestinales modèrent la réponse au stress. En effet, placés en situation stressante, des souris ou des rats ont une plus grande concentration sanguine de corticostérone, hormone du stress équivalente au cortisol

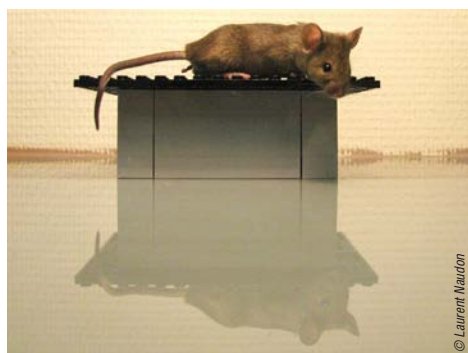
chez l'homme, s'ils n'ont pas de microbiote intestinal.

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 au 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 fonctions (apprentissage, mémoire, etc.). Un stress intense peut alors

conduire à une concentration excessive de corticostérone et à une dégradation de ces fonctions.

Une piste pour diminuer la réponse au stress est alors de moduler le microbiote intestinal. Plusieurs équipes y 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 plate-forme (à gauche), et plus elle s'abrite dans les bras fermés d'un dispositif en croix (à droite).



chimiques du cerveau ont été observées. Les bactéries intestinales influent notamment sur la concentration cérébrale de plusieurs neurotransmetteurs (les substances assurant la communication entre neurones) tels que la dopamine, la sérotonine ou la noradrénaline, et sur celle de neurotrophines (des protéines favorisant 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 régions du cerveau. La façon dont le microbiote influe sur ces concentrations est encore inconnue.

Un lien entre microbiote et autisme

Ces études révèlent l'influence du microbiote sur le cerveau et les effets néfastes de ses déséquilibres. 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, ce lien est établi. Un faisceau d'indices suggère une implication du microbiote dans d'autres pathologies, telles que les maladies du spectre de l'autisme et les troubles de l'humeur (voir l'encadré page 46).

Ainsi, plusieurs travaux ont révélé que le microbiote intestinal d'enfants autistes présentait des différences avec celui d'enfants témoins. L'activité métabolique du microbiote était également particulière, comme l'ont révélé les métabolites retrouvés dans les matières fécales et dans l'urine. Précisons cependant que dans ces études, beaucoup d'enfants autistes avaient reçu de façon répétée dans leur jeune âge des antibiotiques à large spectre, ou suivaient un régime alimentaire spécifique en raison de troubles gastro-intestinaux fréquents. Ces deux éléments ont pu causer un déséquilibre du microbiote intestinal sans rapport avec leur pathologie.

Néanmoins, l'hypothèse d'un rôle du microbiote dans l'autisme est accréditée par des résultats publiés en 2013 et obtenus par l'équipe de Sarkis Mazmanian, de l'Institut de technologie de Californie (Caltech), à Pasadena, sur un modèle de souris imitant les anomalies comportementales de la maladie : comportement asocial et stéréotypé, anxiété, déficit de vocalisations (assimilable à des troubles

de la communication)... Le microbiote de ces souris présentait des particularités de composition et d'activité métabolique qui évoquaient celles des enfants autistes. Les chercheurs ont ensuite montré que la modification du microbiote intestinal peut améliorer les anomalies comportementales de ces souris : les symptômes de celles traitées avec une souche bactérienne de l'espèce *Bacteroides fragilis* se sont atténués, tandis que leur microbiote se normalisait.

Quelques résultats commencent à être obtenus chez l'homme. En 2000, les équipes de Richard Sandler, de l'Hôpital pour enfants Rush, à Chicago, et de Sidney Finegold, de l'Université de Californie à Los Angeles, ont mené un essai clinique chez un petit groupe d'enfants âgés de quatre à sept ans et atteints d'autisme régressif (une forme d'autisme apparaissant tardivement, après l'âge de 18 mois). Les enfants ont reçu de la vancomycine, un antibiotique ciblant certains groupes de bactéries intestinales dont la composition est différente chez les personnes autistes (et chez les modèles de souris autistes). Leurs anomalies comportementales se sont alors atténuées et leur capacité à s'exprimer s'est améliorée. Ces résultats étayaient l'hypothèse d'une implication du microbiote intestinal dans l'autisme. De nombreux autres essais cliniques seront cependant nécessaires pour la confirmer.

Un antibiotique qui soigne la dépression ?

Qu'en est-il des troubles de l'humeur, telle la dépression ? Plusieurs travaux ont montré que la composition du microbiote intestinal est bouleversée chez des rongeurs présentant un comportement de type dépressif, provoqué soit par une séparation de leur mère dans la petite enfance, soit par la mise hors service de leur système olfactif à l'âge adulte (par l'intermédiaire d'une opération chirurgicale au cerveau). Chez l'homme, une équipe de la Faculté de médecine d'Izumo, au Japon, a découvert en 2012 qu'un antibiotique, la minocycline, atténue les symptômes dépressifs, tels que la tristesse, les insomnies, l'anxiété, etc. Malheureusement, aucune analyse du microbiote intestinal 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 la mort des neurones et le stress oxydant).

Glossaire

Animal axénique

Animal dépourvu de microbiote intestinal, car né et élevé en conditions stériles.

Cytokines

Molécules synthétisées par les cellules du système immunitaire et agissant à distance sur d'autres cellules. Certaines peuvent causer des inflammations.

Prébiotiques

Composés alimentaires non digestibles qui améliorent la santé de l'hôte en stimulant la croissance ou l'activité d'un nombre limité de bactéries intestinales.

Probiotiques

Bactéries ou levures qui, administrées en quantité adéquate, améliorent la santé de l'hôte. Ces organismes ne s'installent pas durablement dans le tube digestif, mais peuvent influencer sur le microbiote.

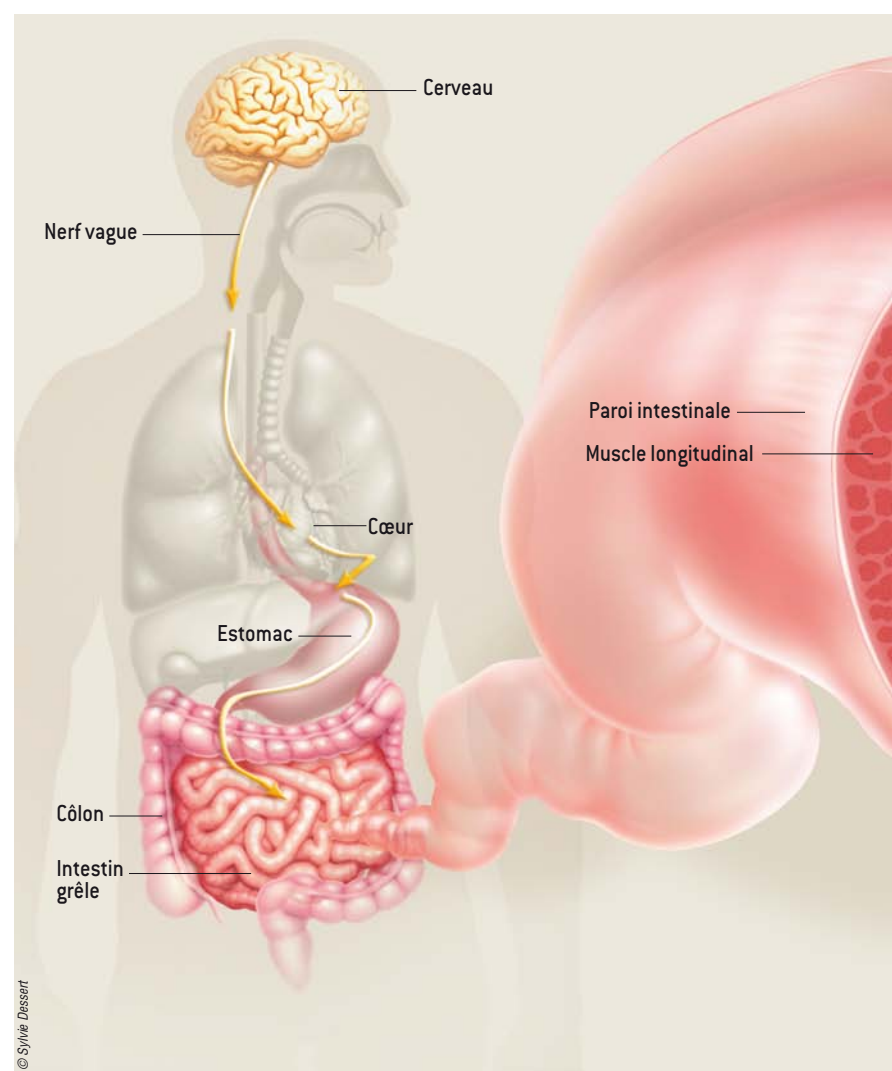
D'autres essais cliniques ont montré que la consommation de bactéries probiotiques atténue le niveau d'anxiété et améliore l'humeur ou l'état émotionnel d'individus à tendance dépressive. Cet effet favorable des probiotiques a aussi été observé sur des modèles animaux de dépression. Par exemple, l'administration du probiotique *Bifidobacterium infantis* à des rats rendus « dépressifs » par une séparation précoce de leur mère améliore leur comportement. Parallèlement, plusieurs paramètres perturbés par la séparation redeviennent normaux, tels que le fonctionnement du 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 T. Dinan à proposer de définir une nouvelle classe de probiotiques, les psychobiotiques : il s'agirait de micro-organismes 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.

Des ponts entre intestin et cerveau

Les mécanismes qui lient ces maladies aux bactéries intestinales restent à élucider, mais on connaît plusieurs moyens par lesquels le microbiote influe 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 cellulaires dotés de fonctions sensorielles ou motrices). L'action de ces molécules sur le cerveau peut être directe ou indirecte. Dans le premier cas, elles passent dans le sang ou activent les voies nerveuses innervant la muqueuse intestinale. Dans le second, elles provoquent la libération par la muqueuse de certains composés, qui à leur tour passent dans le sang ou activent les voies nerveuses (voir l'encadré ci-contre).

Les bactéries intestinales libèrent dans l'intestin des molécules très variées,



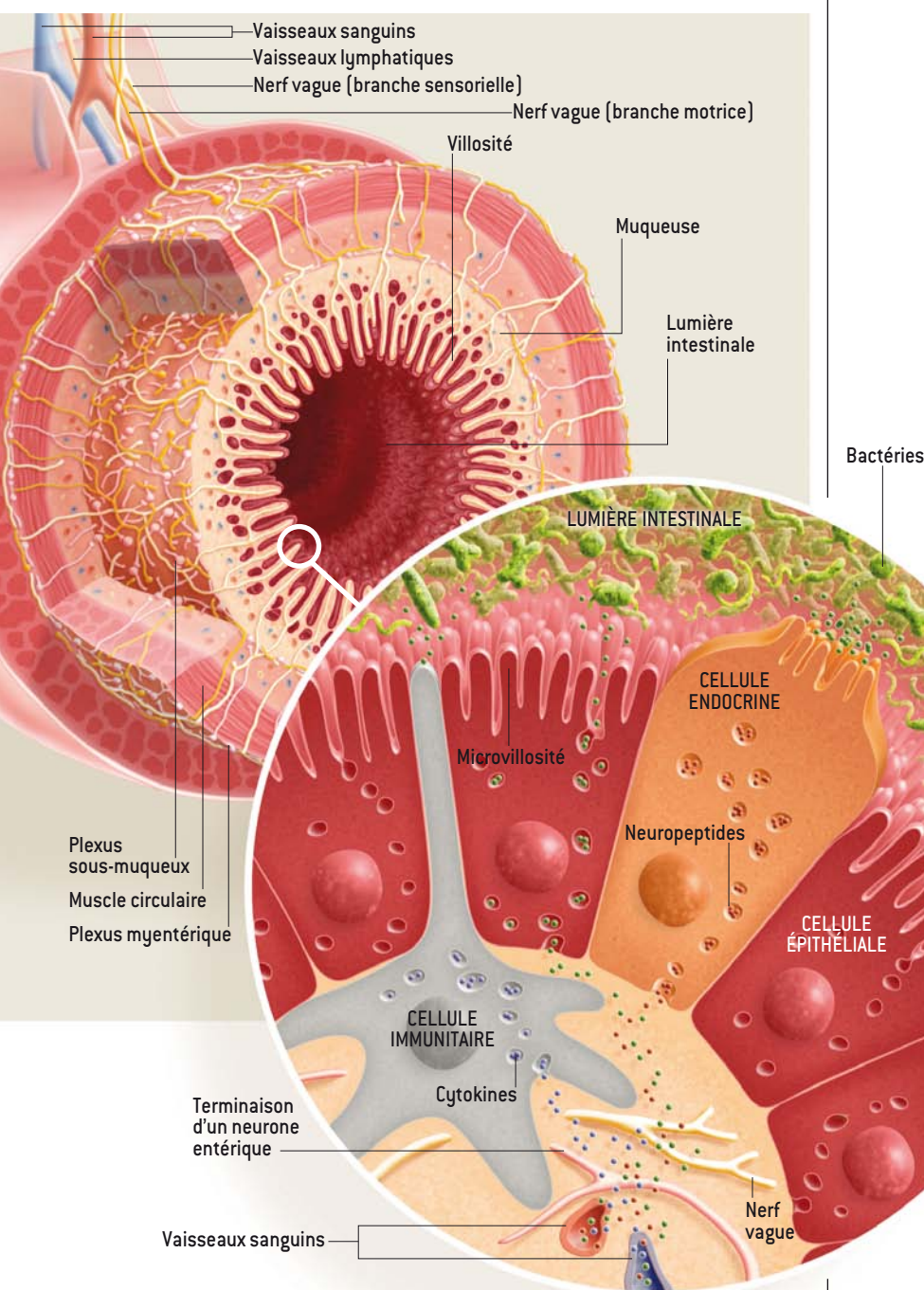
Le microbiote intestinal agit sur le cerveau par les voies sanguines et nerveuses. Il sécrète et libère toutes sortes de molécules (billes vertes), qui rencontrent les villosités tapissant l'intestin. Chaque villosité comprend une couche externe, dite épithéliale, composée de cellules épithéliales et endocrines, ainsi qu'une couche sous-épithéliale, truffée de terminaisons nerveuses et de vaisseaux sanguins (zoom à droite). Des cellules immunitaires glissent des prolongements entre les cellules épithéliales.

Une partie des molécules produites par les bactéries traversent les cellules épithéliales, tandis que d'autres se fixent sur les prolongements des cellules immunitaires ou sur les cellules endocrines. Ces deux derniers types de cellules réagissent en libérant d'autres composés dans la couche sous-épithéliale. Les cellules immunitaires produisent des cytokines (billes bleues), les cellules endocrines des neuropeptides (billes rouges). Cette réponse peut aussi être déclenchée par

les molécules constituant la structure externe des bactéries. Dans certains cas, par exemple lors d'un stress, la perméabilité augmente et des fragments de bactéries en décomposition passent entre les cellules épithéliales pour atteindre également la couche sous-épithéliale.

Une fois arrivées dans cette couche, toutes ces molécules peuvent passer dans le sang ou activer les neurones du « système nerveux entérique », en se fixant sur leurs récepteurs membranaires. Ce

AGIT-IL SUR LE CERVEAU ?



système, qui compte près de 200 millions de neurones, est divisé en deux composantes : le plexus myentérique, qui commande les contractions musculaires et fait progresser les aliments dans l'intestin, et le plexus sous-muqueux, qui est sensible à l'environnement chimique et régule les sécrétions intestinales. Le système nerveux entérique influe sur le cerveau, notamment via le nerf vague.

Les molécules qui passent dans le sang ont également divers effets sur le cerveau.

L'ammoniac fabriqué par les bactéries est toxique pour les neurones quand il est en quantité excessive. Les cytokines peuvent causer une inflammation des tissus nerveux. Les neuropeptides sont susceptibles d'activer les neurones. Les mécanismes liant les déséquilibres du microbiote à certaines maladies mentales restent à préciser, mais les modes d'action potentiels ne manquent donc pas.

susceptibles 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 composés, qui deviennent alors toxiques pour l'organisme. C'est le cas dans l'encéphalopathie hépatique, où l'ammoniac et les acides gras à chaîne courte fabriqués par le microbiote concourent, avec d'autres composés, au dysfonctionnement cérébral. En 2010, l'équipe de Derrick MacFabe, de l'Université de Western Ontario, au Canada, a reproduit chez le rat des troubles comportementaux assimilables à ceux de l'autisme en injectant dans le cerveau des acides gras à chaîne courte d'origine bactérienne, l'acétate et le propionate.

Certaines des molécules synthétisées par les bactéries sont identiques aux neurotransmetteurs humains. 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. Les bactéries intestinales agissent sur le système nerveux entérique, un ensemble de neurones situés dans la paroi intestinale et connectés au cerveau par l'intermédiaire du nerf vague. Ainsi, chez la souris, plusieurs expériences ont montré que l'administration de bactéries probiotiques diminue 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 J. Bravo ont aussi révélé, toujours chez la souris, qu'une section du nerf vague empêchait les probiotiques d'atténuer un comportement anxieux.

Les mécanismes moléculaires par lesquels les bactéries intestinales agissent sur les terminaisons nerveuses entériques restent à préciser. Certains seraient en tout cas indirects : selon plusieurs études, le microbiote module l'activité des cellules endocrines de la muqueuse intestinale. Ces cellules sécrètent des petites protéines qui influent sur les neurones, les neuropeptides. Les neuropeptides modulent par exemple la satiété ou l'anxiété, agissant localement sur le système entérique, mais aussi à distance sur le cerveau grâce à leur passage dans le sang.

Quelles sont les maladies mentales liées au microbiote ?

Le microbiote intestinal jouerait un rôle dans plusieurs troubles neurodéveloppementaux et psychiatriques.

Troubles autistiques

Ils se manifestent 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 ; on mesure la sévérité des symptômes grâce à des questionnaires à choix multiple, 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 euphorie

(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. En font partie 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 compul-

sifs, 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 sont caractérisés par des habitudes alimentaires anormales, une crainte intense de prendre du poids et une grande préoccupation par rapport à l'image corporelle. Ils comprennent l'anorexie, la boulimie et d'autres troubles prenant des formes diverses.

Les cellules endocrines de l'intestin présentent de fins prolongements, qui sont en contact direct avec les bactéries. En culture cellulaire, l'activation de récepteurs situés sur ces prolongements par des molécules de l'enveloppe bactérienne provoque la sécrétion de cholécystokinine, un neuropeptide. D'autres travaux montrent que l'administration d'un mélange de probiotiques et de prébiotiques à des rats augmente la concentration sanguine d'un autre neuropeptide, le neuropeptide Y.

Le microbiote module d'autres types d'activités dans les cellules endocrines de l'intestin. 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. Cela provoque une baisse de sensibilité à la douleur, témoin d'un effet sur le cerveau dont les mécanismes sont à éclaircir.

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 cellules produisent des molécules, les cytokines, qui entraînent des inflammations. Ces cytokines atteignent parfois le cerveau, où elles déclenchent une seconde production de cytokines pro-inflammatoires, cette fois par les cellules dites microgliales. Il s'ensuit une inflammation du tissu nerveux, qui

s'accompagne de perturbations du comportement, telles qu'une perte d'intérêt pour l'environnement physique et social, une perte d'appétit ou des altérations cognitives.

Inversement, des études chez le rat ont montré que certaines bactéries probiotiques entraînent une baisse de la concentration de cytokines pro-inflammatoires dans le sang et un ralentissement de la dégradation des neurotransmetteurs dans le cortex cérébral. Toujours chez le rat, le probiotique *Lactobacillus farciminis* atténue l'augmentation des concentrations cérébrales de cytokines pro-inflammatoires

Des chercheurs ont atténué le niveau d'anxiété de souris en remplaçant leur microbiote par celui de congénères moins anxieuses.

consécutives à un stress. Ce probiotique limiterait l'accroissement de la perméabilité intestinale entraînée d'ordinaire par le stress, et donc l'accessibilité des composés bactériens aux cellules immunitaires productrices de cytokines.

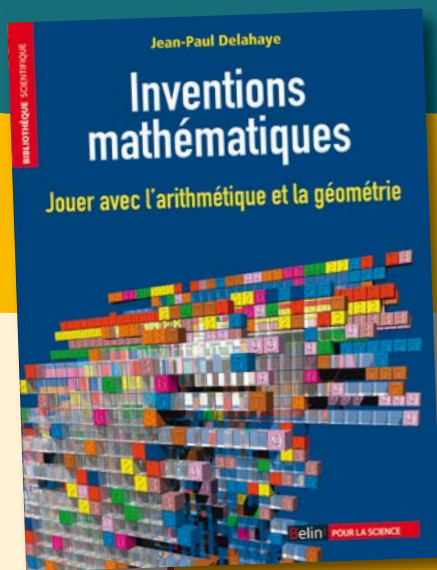
Notre connaissance du rôle du microbiote intestinal dans la physiopathologie des maladies neurodéveloppementales et psychiatriques est encore sommaire. Les progrès passeront par une meilleure compréhension des mécanismes par lesquels ce microbiote dialogue avec le cerveau. Un accent particulier devra être mis sur l'étude

de la période néonatale, cruciale tant pour l'établissement du microbiote intestinal que pour la maturation du cerveau. Nous l'avons vu, des rongeurs dépourvus de microbiote ont une sensibilité exacerbée au stress, qui peut être atténuée par l'inoculation d'un microbiote ; cependant, cette intervention n'est efficace que si elle a lieu peu après la naissance. À l'âge adulte, la normalisation de la sensibilité au stress n'est plus possible, suggérant 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 peu nombreuses. 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. Il pourrait aussi être intéressant de transplanter des microbiotes, comme le suggère une étude originale conduite à l'Université McMaster au Canada : en 2011, P. Bercik et ses collègues sont parvenus à atténuer le niveau d'anxiété de souris en remplaçant leur microbiote par celui de congénères moins anxieuses. ■

L'univers mathématique

de Jean-Paul Delahaye



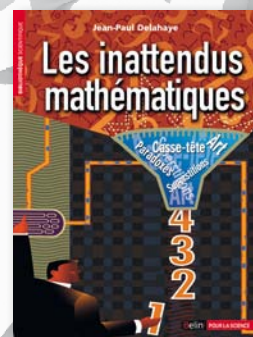
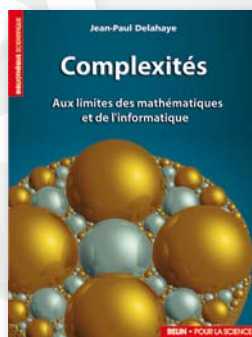
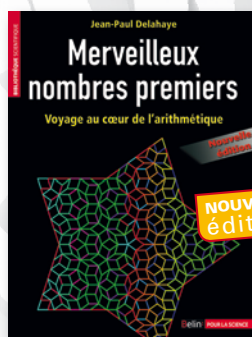
PRIX TANGENTE
2014

Inventions mathématiques

Jouer avec l'arithmétique
et la géométrie

Les mathématiques sont vivantes et l'imagination des chercheurs et des amateurs n'est jamais en repos. Sans cesse, de nouvelles idées conduisent à des inventions qui réjouissent, étonnent et instruisent. Dans ce livre, vous trouverez des figures paradoxales, des jeux classiques comme le Tangram et le cube de Rubik, des problèmes du quotidien tels le découpage d'une pizza ou l'accrochage d'un tableau, des énigmes élémentaires ou complexes, ou encore des images grises où la cryptographie cache des visages et des animaux. Vous serez étonné... à chaque page !

À l'occasion de la parution de son nouveau livre **Inventions mathématiques**, redécouvrez l'ensemble de ses ouvrages parus dans la collection Bibliothèque scientifique.



Retrouvez Jean-Paul Delahaye
chaque mois dans la rubrique
"Logique et calcul" de *Pour la Science* !

Jean-Paul Delahaye est professeur d'informatique à l'Université des sciences et technologies de Lille et chercheur au Laboratoire d'informatique fondamentale du CNRS, à Lille.

VOIE LACTÉE

Le mystère des bulles

Douglas Finkbeiner, Meng Su et Dmitry Malyshev

Par hasard, des astrophysiciens ont découvert des bulles gigantesques d'émission de rayons gamma qui s'échappent du centre de notre Galaxie. D'où viennent ces structures étonnantes ?

L'ESSENTIEL

- Les auteurs ont découvert d'immenses lobes de rayonnement qui culminent à des dizaines de milliers d'années-lumière au-dessus du centre galactique. Ils ont nommé ces structures « bulles de Fermi ».
- Les astronomes ignorent l'origine de ces bulles de Fermi, qui émettent un intense rayonnement gamma.
- Ces bulles pourraient être gonflées par un jet d'énergie issu du trou noir situé au centre de la Galaxie ou par le vent d'une nuée de supernovæ.