

> comme l'asthme (dont la prévalence a augmenté de 40% en vingt ans en France), le système immunitaire répond trop fortement à des stimulations bénignes. Dans les maladies auto-immunes, il attaque les cellules de l'organisme lui-même. Or ces maladies sont souvent liées à des différences de composition des microbiotes, souvent de l'intestin, voire des poumons pour l'asthme: ces microbiotes appauvris, sans doute par une hygiène excessive, contribuent aux maladies. L'allergologue allemande Erika von Mutius l'a montré en Allemagne. Elle avait observé, à la réunification allemande, que des enfants de Munich (en Allemagne de l'Ouest, élevés dans une forte hygiène) avaient 3 à 4 fois plus d'allergies que ceux de Leipzig (à l'est, avec plus de contacts avec la vie rurale et une hygiène moindre). Aujourd'hui, les conditions de vie sont partout occidentales et les allergies infantiles abondent autant à Leipzig qu'à Munich.

Parmi les maladies auto-immunes, la maladie de Crohn illustre le rôle du microbiote intestinal. Cette douloureuse attaque de l'intestin par le système immunitaire nécessite des opérations pour éliminer les parties endommagées. Des transferts de microbiotes d'individus sains conduisent à des rémissions temporaires chez 25% des malades! Mais avec le temps, le microbiote associé à la maladie et les symptômes reviennent. Le microbiote a donc un rôle modulateur, mais il compose avec d'autres facteurs, génétiques et environnementaux.

DES HUMEURS SOUS INFLUENCE?

L'influence des microbiotes et de l'activité de leurs gènes se fait aussi sentir, au-delà de la physiologie, sur les comportements. En 2000, une inondation à Walkerton, au Canada, obligea les habitants à boire de l'eau souillée. Il s'en suivit des indispositions intestinales, puis, dans les années suivantes, des accès de dépression et d'anxiété, sans rapport avec les commotions éprouvées... On pense que des contaminations bactériennes, en particulier à *Campylobacter jejuni*, ont pu provoquer ces dépressions. Si *Campylobacter jejuni* a bien un effet dépressif, d'autres bactéries intestinales, dont des lactobacilles, ont au contraire des effets euphorisants, comme l'ont montré des études comparant des humains ayant reçu un placebo à d'autres inoculés par voie orale avec des bactéries. Par exemple, *Lactobacillus helveticus* et *Bifidobacterium longum* ont une activité anxiolytique. L'administration de *Bifidobacterium longum* avant des tests de stress réduit la sécrétion de cortisol. Certains antidépresseurs agiraient même en partie *via* le microbiote. Ainsi la duloxetine diminue l'abondance de *Ruminococcus flavefaciens*, une bactérie qui, chez la souris, affecte l'expression des gènes dans le

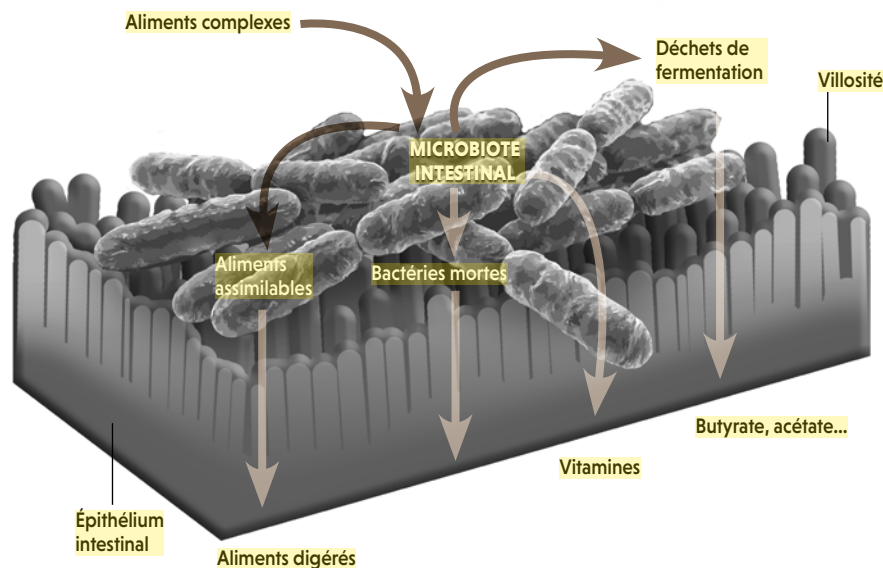
MICROBIOTE ET MENTALITÉS

Une vision occidentale de l'humain le représente autonome organiquement (notre organisme contrôle ses paramètres internes) et comme unité de base, indivisible: l'individu. Or des microbes nous habitent et nous construisent, lors de notre développement initial, puis dans notre fonctionnement quotidien. Ils font notre santé sauf... si nos modes de vie évoluent en les excluant trop. La réconciliation avec le monde microbien heurte de plein fouet nos codes de propreté. Transferts fécaux, frottis vaginaux pour l'enfant, moins de douches savonnées... froissent éducation et savoir-vivre. Mais c'est ici que la propreté (un code social) ne recouvre plus l'hygiène (la pratique médicale qui optimise la santé). Hier, on pensait à tort que l'hygiène passait par la stérilisation, ce qui a conduit à une vision de la propreté... contre-productive au regard des maladies liées à la modernité comme le diabète, l'obésité, les allergies. Le microbiote s'invite dans le champ sociétal où il recoupe d'autres débats. En effet, si l'on veut laisser les plus jeunes

s'inoculer autant que leur bon développement l'exige, cela ne se fera pas sans vaccins pour éviter les microbes vraiment indésirables. La défiance envers les vaccins n'est donc pas la voie de la réconciliation avec les microbiotes... On doit aussi être inquiet des réglementations hygiénistes, aux fondements désuets, qui continuent à se développer. L'interdiction récente des fromages au lait cru aux enfants de moins de cinq ans dans les cantines, actuellement en discussion, remplace une nourriture aux microbes diversifiés par des aliments stérilisés puis inoculés avec quelques souches seulement... La vision passéiste de l'humain autonome et affranchi du reste du monde est doublement un danger: d'abord, nos sociétés commencent à envisager comment l'environnement les influence et les limite. Ensuite, la perte de diversité de notre écosystème intérieur, nos microbiotes, dégrade notre qualité de vie. Crise environnementale et crise microbiotique se rejoignent: ce sont nos liens à la nature et à ses composants qu'il nous faut redécouvrir...

cerveau et abolit l'effet antidépresseur de la duloxetine lorsqu'on l'ajoute à l'alimentation!

Les microbiotes manipulent plus que l'humain. En 2011, Rochellys Diaz Heijtz et ses collègues de l'institut Karolinska, à Stockholm, rapportèrent d'énormes différences entre des souris axéniques et d'autres normales, dotées de microbiotes: comportements plus aventureux et plus dangereux chez les axéniques, mémorisation moins efficace... Le fonctionnement de leur système nerveux central était très différent, en particulier au niveau de l'activité des gènes qui s'y expriment. Preuve d'un effet microbiotique, une souris axénique retrouvant un microbiote «redevient» normale... mais uniquement quand ce changement a lieu dans sa jeunesse. C'est donc le développement du système nerveux qui est sous influence! Et ces liens se tissent dès la vie utérine, au moins chez les souris, où le



Le microbiote intestinal est un allié incontournable pour la digestion. Il aide à rendre assimilables des aliments complexes. Il produit également des déchets que nous utilisons comme ressources énergétiques, dont le butyrate et l'acétate... Même les déchets des bactéries mortes sont récupérés !

microbiote intestinal maternel module l'expression des gènes du système nerveux des souriceaux avant leur naissance.

Chez les humains, une maladie moderne souligne le rôle du microbiote dans le développement du système nerveux : l'autisme, dont la prévalence a décuplé en trente ans (ce désordre touche un enfant sur 150 en Europe). Les autistes ont souvent un microbiote appauvri et des problèmes digestifs, et leurs symptômes régressent après une prise d'antibiotiques à action exclusivement intestinale, comme la vancomycine, ciblant des espèces aux effets nuisibles. Rosa Krajmalnik-Brown, à l'université d'Arizona, a montré qu'un apport de microbiote intestinal d'individus sains durant huit semaines réduit les problèmes digestifs et les symptômes autistiques, pendant dix semaines au moins ! Ainsi, parmi les causes de l'autisme figure aussi un microbiote dysfonctionnel. Même si l'on est loin de maîtriser les effets psychologiques et comportementaux des microbes, des bactéries « psychobiotiques » sont déjà apparues sur le marché américain...

Comment les microbiotes, éloignés du cerveau, peuvent-ils l'influencer ? L'axe « intestin-cerveau », comme on le nomme, est triplement câblé (voir la figure page 65). Premièrement, par le système nerveux, notamment le nerf vague qui assure les communications entre intestin et cerveau. Des inoculations de *Lactobacillus rhamnosus* à des souris axéniques réduisent leur niveau de stress, sauf si l'on sectionne chirurgicalement leur nerf vague. Deuxièmement, le sang charrie des molécules issues de nos microbiotes, dont des acides gras volatils, nous l'avons vu, mais aussi de nombreux composés actifs sur le système nerveux : mélatonine, acétylcholine, dopamine... et

surtout, en grande quantité, de la sérotonine, une hormone liée aux émotions et au bien-être. Enfin, troisième connexion, les cellules immunitaires, dont les lymphocytes, patrouillent dans l'organisme et transportent des informations de l'intestin vers le reste de l'organisme. Cette voie est celle empruntée par *Mycobacterium vaccae* : cette bactérie, donnée comme immunostimulant à des patients cancéreux, n'a pas eu l'effet escompté sur la maladie, mais a amélioré leur humeur et leur mémoire. Cet effet est aussi observable sur des souris, sauf à les priver expérimentalement de lymphocytes.

INFLUENCES EXTÉRIEURES PRÉCOCES

Nutrition, immunité, développement, comportement... les exemples précédents sont formels, nos microbiotes et les microbiomes correspondants sont essentiels à notre santé. Mais comment s'installent-ils ?

Nos propres gènes, hérités, sont fixés dès la conception. À l'inverse, les microbiotes s'acquièrent et peuvent varier durant la vie. En effet, l'embryon est stérile : nous construisons nos microbiotes après la naissance, notamment lors du passage dans le vagin maternel, dont les bactéries (notamment des lactobacilles) inoculent le tube digestif du nouveau-né. Les enfants nés par césarienne présentent un microbiote intestinal différent, jusqu'à l'âge de 7 ans dans certaines études, acquis au contact de la peau des parents. Cela explique-t-il les risques légèrement accrus de maladies chez ces enfants, comme l'asthme ou l'obésité ? La preuve manque encore, mais des tests sont en cours pour évaluer l'inoculation orale de frottis vaginaux maternels aux enfants nés par césarienne. Sans attendre les résultats, certaines maternités la pratiquent déjà.

Nous sommes mêmes programmés pour accueillir rapidement des microbes. Le lait maternel contient des oligosaccharides, des sucres complexes qui sont par leur abondance (jusqu'à 15 grammes par litre) le troisième constituant du lait, après le lactose et les lipides, devant les protéines ! Étonnamment, ces molécules ne sont pas digérées pour l'enfant (on n'en met donc pas dans les laits artificiels, d'autant plus que leur synthèse est difficile). Or, ces oligosaccharides nourrissent des bifidobactéries, des bactéries favorables à l'enfant.

Plus encore, les anticorps abondants du lait non seulement protègent contre les pathogènes, mais aident aussi à l'installation de bactéries désirables, comme *Bacteroides fragilis*... Ainsi, le nouveau-né est au plus vite accompagné d'alliés pour digérer ou tenir à distance les agents de diarrhées ! Un dialogue s'établit, entre molécules du lait appelant un microbiote intestinal favorable, et les effets de celui-ci sur notre