

➤ quand ce dernier consomme des antibiotiques... Dans ce cas, la prise d'antibiotiques pourrait rétablir un certain équilibre entre les différentes souches intestinales.

C'est en ce sens qu'un programme hospitalier de recherche clinique est en cours en France sur ces problématiques de microbiote et autisme. De plus, Sydney Finegold, à Los Angeles, et ses collègues ont montré que les enfants souffrant de troubles autistiques ont un microbiote enrichi en bactéries du genre *Clostridium* et certains de leurs métabolites, comparés à des jeunes non atteints. D'autres groupes bactériens ont été associés aux troubles du spectre de l'autisme dans des études cliniques menées par diverses équipes dans différents pays.

Pourrait-on soigner l'autisme en agissant sur le microbiote ?

Marie-José Butel : Le problème est qu'on ne peut pas encore affirmer que ces corrélations entre le risque d'autisme et certains déséquilibres du microbiote représentent de vrais liens de causalité. En d'autres termes, on ne sait pas vraiment si c'est le déséquilibre du microbiote qui favorise l'autisme, ou s'il n'y a pas une autre cause qui serait reliée à ces deux phénomènes. En outre, dans ces pathologies du spectre de l'autisme, il existe de nombreux symptômes qui diffèrent d'un enfant à l'autre : l'hyperactivité, l'hyperanxiété, les troubles de la sociabilisation... Or, selon les symptômes, ce ne sont pas forcément les mêmes métabolites bactériens ou compositions microbiennes qui interfèrent. Ce qui complique beaucoup les analyses.

Et si l'on veut aller au fond des choses, le plus délicat est que des compositions bactériennes similaires n'ont pas forcément la même « fonctionnalité », c'est-à-dire ne produisent pas toujours le même « métabolome », l'ensemble des métabolites actifs que ces microorganismes libèrent dans l'organisme. Or, il semblerait que ces substances soient plus importantes que les bactéries elles-mêmes pour expliquer leurs effets physiologiques sur notre corps.

D'autres facultés cognitives peuvent-elles souffrir d'un « mauvais » microbiote ?

Marie-José Butel : Cela pourrait être le cas du développement moteur. Nos équipes sont actuellement impliquées dans des études (qui utilisent deux

grandes cohortes de naissances françaises, Épipage 2 et Elfe), et les premières analyses révèlent que les grands prématurés, qui ont un microbiote très perturbé, ont un risque plus élevé de retard du neurodéveloppement à l'âge de 2 ans (déficit ou retard de maturité cognitive). Les plus « mauvais » microbiotes sont les plus déséquilibrés, souvent dominés par un groupe bactérien qui normalement n'est pas majoritaire chez les bébés nés à terme. Une étude américaine reposant sur une plus petite cohorte va dans le même sens. Mais il faudra plus de données, et mener aussi des études expérimentales chez l'animal pour mettre en évidence les mécanismes en jeu et établir s'il s'agit, oui ou non, d'un lien de cause à effet.

Quelles autres pathologies psychiques pourraient être concernées ?

Anne-Judith Waligora : Potentiellement, la dépression, les addictions, et divers troubles cognitifs. On commence tout juste à mettre en évidence de possibles liens avec le microbiote. Il est normal que l'on en soit encore aux balbutiements : les suivis sur de larges échantillons de patients sont récents (les personnes prises en compte dans la première étude ont aujourd'hui à peine 20 ans, c'est peu pour parler d'un suivi dans la durée). Mais on espère disposer de données plus solides d'ici à quelques années.

Si le microbiote est si important pour garantir un bon développement mental, comment peut-on le « corriger », ou faire en sorte qu'il se développe harmonieusement ?

Anne-Judith Waligora : Une possibilité est d'intervenir *via* l'alimentation. Cela commence très tôt. Le lait maternel est l'aliment de choix du nouveau-né, car il apporte non seulement des anticorps et d'autres substances du système immunitaire, mais aussi des bactéries et certains sucres complexes très particuliers. Ces oligosaccharides, dont il existe une centaine de types différents, sont des prébiotiques : ils favorisent le développement de bactéries intestinales essentielles et œuvrent donc pour notre santé !

Les laits infantiles sont-ils donc à éviter ?

Anne-Judith Waligora : Non, bien sûr. Si l'allaitement reste l'alimentation à

privilégier, les formules lactées infantiles ont fait beaucoup de progrès ! Les nouvelles formules contiennent d'ailleurs de multiples oligosaccharides, et certaines présentent également des probiotiques (bactéries bénéfiques pour la santé), favorisant un microbiote riche en *Bifidobacterium*, comme chez les enfants allaités.

Marie-José Butel : Depuis quelques années, on a vu s'estomper très nettement les différences d'établissement du microbiote entre les enfants nourris au sein et ceux ayant reçu du lait infantile. Voici maintenant quarante ans que j'analyse des selles de nouveau-nés, et aujourd'hui, je serais incapable de les distinguer sans analyse approfondie de leur composition !

Parlons alors de la diversification alimentaire chez le petit enfant. Peut-on faire des recommandations alimentaires pour un bon microbiote ?

Anne-Judith Waligora : Aujourd'hui, contrairement à ce qui était préconisé il y a vingt ans, on conseille de diversifier la nourriture chez le petit sans trop attendre. La diversification alimentaire est un accélérateur de maturation du microbiote. À partir du moment où le bébé commence à toucher et à sucer tout ce qui l'entoure, il s'enrichit avec des bactéries de l'environnement et des aliments. Une étude expérimentale récente a révélé qu'au moment de la diversification alimentaire, la diversification du microbiote qui en résulte est liée à une maturation du système immunitaire, très importante pour l'immunité future du sujet. Conclusion : donnez aux petits, à partir de 4 à 5 mois et selon les recommandations du pédiatre, des aliments très divers, des légumes, des protéines animales et végétales... et limitez les aliments transformés non adaptés à l'âge de l'enfant ! En outre, la diversification alimentaire corrige en grande partie les microbiotes précoces déséquilibrés ; les analyses en cours de suivi de cohortes permettront de le confirmer.

Quel est l'impact des aliments transformés sur notre microbiote ?

Anne-Judith Waligora : Parmi d'autres composants, certains produits transformés contiennent des émulsifiants, et une équipe de l'institut Cochin à Paris a récemment montré que les émulsifiants modifient à la fois le microbiote,

la couche de mucus intestinal et la relation entre les bactéries intestinales et l'hôte.

Si l'aliment industriel est trop gras et trop sucré, cela amplifie en outre la perturbation du microbiote... Et l'on se retrouve alors avec différents facteurs de risque de l'obésité, du diabète et du syndrome métabolique.

À cela s'ajoutent les effets allergisants des aliments transformés. En effet, la transformation industrielle des produits naturels engendre l'apparition de nouveaux allergènes, à savoir de petits peptides reconnus par le système immunitaire comme étant des substances «étrangères» potentiellement toxiques.

Par exemple, si vous mangez un petit gâteau à la pomme, les procédés industriels auront transformé les protéines naturelles de la pomme en peptides plus petits ou différents qui peuvent devenir des allergènes, qui ne sont normalement pas détectés par notre système immunitaire, mais qui se trouvent de cette façon mis à nu; or ces peptides peuvent avoir des effets croisés avec d'autres allergènes de l'environnement et augmenter le risque de développer des allergies...

Quelle serait la composition bactérienne idéale du microbiote ? Et quels aliments la favorisent ?

Anne-Judith Waligora : Depuis quelques années, on se rend compte que les molécules produites par le microbiote intestinal, et qu'on appelle «métabolome», ont un rôle déterminant. C'est tout particulièrement le cas des acides gras à chaîne courte, qui sont très actifs non seulement au niveau de la barrière intestinale et de son système nerveux, mais aussi de la barrière hématoencéphalique qui entoure le cerveau. Ces métabolites agissent souvent comme des neuromédiateurs, modifiant l'activité des neurones et des réseaux cérébraux. Par conséquent, toutes les bactéries qui produisent des acides gras à chaîne courte seront plutôt bénéfiques: par exemple, une de ces molécules, le butyrate, permet une meilleure régulation du système immunitaire.

Pour avantager ces bactéries, on commence à connaître de plus en plus d'aliments prébiotiques. Au départ, on pensait qu'il s'agissait juste des oligosaccharides, à savoir des sucres plus ou moins complexes qui favorisent certains groupes bactériens et que l'on

retrouve par exemple dans les fruits. Mais la palette s'élargit.

Il faut donc recommander la consommation de pré- et probiotiques comme traitement ou en prévention ?

Anne-Judith Waligora : Les prébiotiques et les probiotiques sont des composés potentiellement bénéfiques pour la santé, encore à l'étude selon les pathologies... Les prébiotiques sont présents dans de nombreux aliments naturels. Artichaut, chicorée, banane (*voir l'encadré page suivante*)... Ces substances existent aussi dans les produits industriels, car elles sont utilisées comme agents texturants sans apporter de calories. Ce sont en général des oligosaccharides, de l'inuline, des oligofructoses... Certaines formules de lait infantile contiennent maintenant une classe d'oligosaccharides qui ont été modifiés pour ressembler à ceux que l'on retrouve dans le lait maternel. Mais on commence à envisager l'existence

Les prébiotiques des bananes, de l'ail, des oignons, des artichauts, des poireaux, des salsifis, des topinambours, des racines de chicorée... sont bénéfiques pour la santé

d'autres prébiotiques, comme la pectine de la pomme. Ensuite, la difficulté, comme toujours dans le domaine de la nutrition, est de déterminer les quantités nécessaires pour avoir un microbiote équilibré.

Dans la prise en charge des troubles du développement cognitif, les psychiatres gagneraient-ils à intégrer le rôle du microbiote ?

Marie-José Butel : Quelques observations vont dans ce sens, même si, à ce jour, l'approche «intégrée» de la psychologie et du microbiote s'observe souvent dans l'autre sens: de la psyché vers l'intestin. Ainsi, dans les unités de soins intensifs en néonatalogie, on pratique de ➤