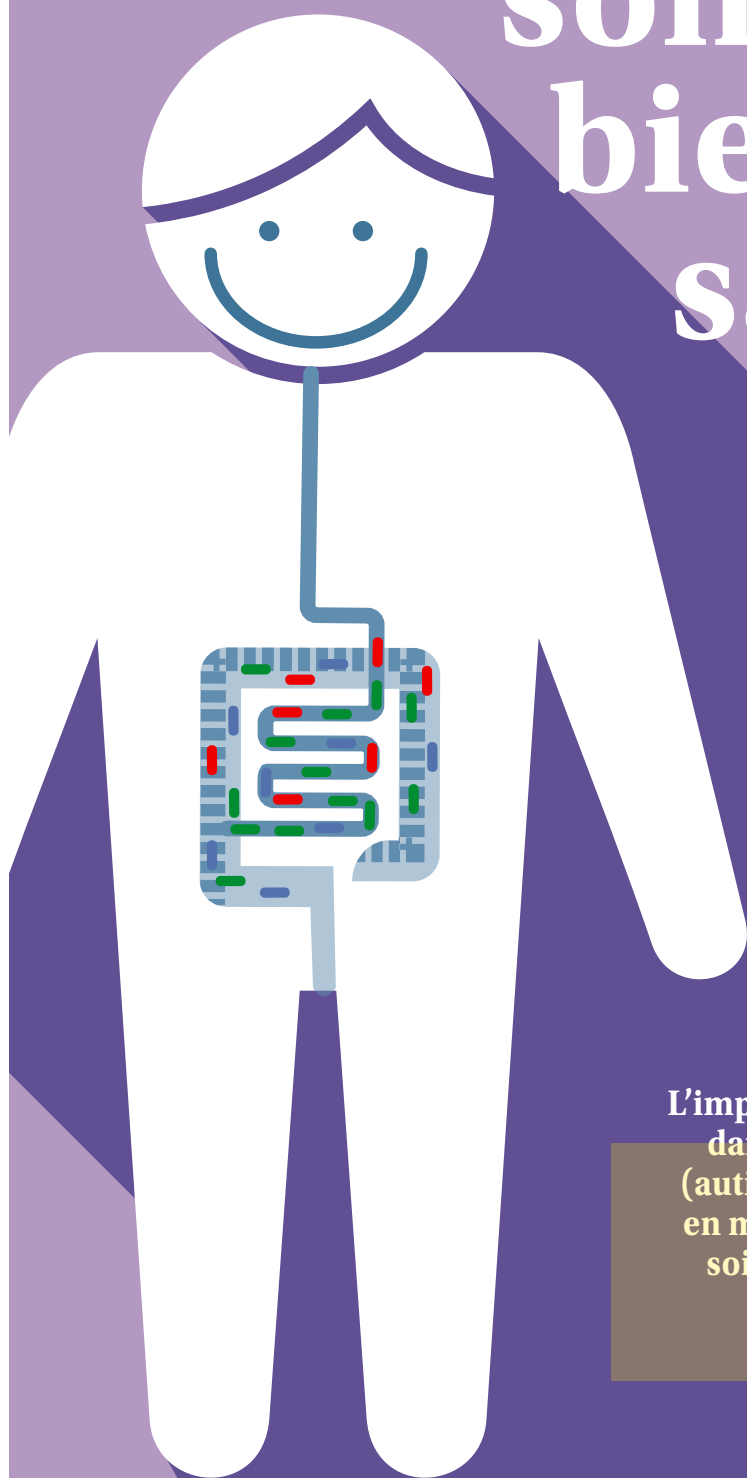


Bien dans son ventre, bien dans sa tête



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