

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

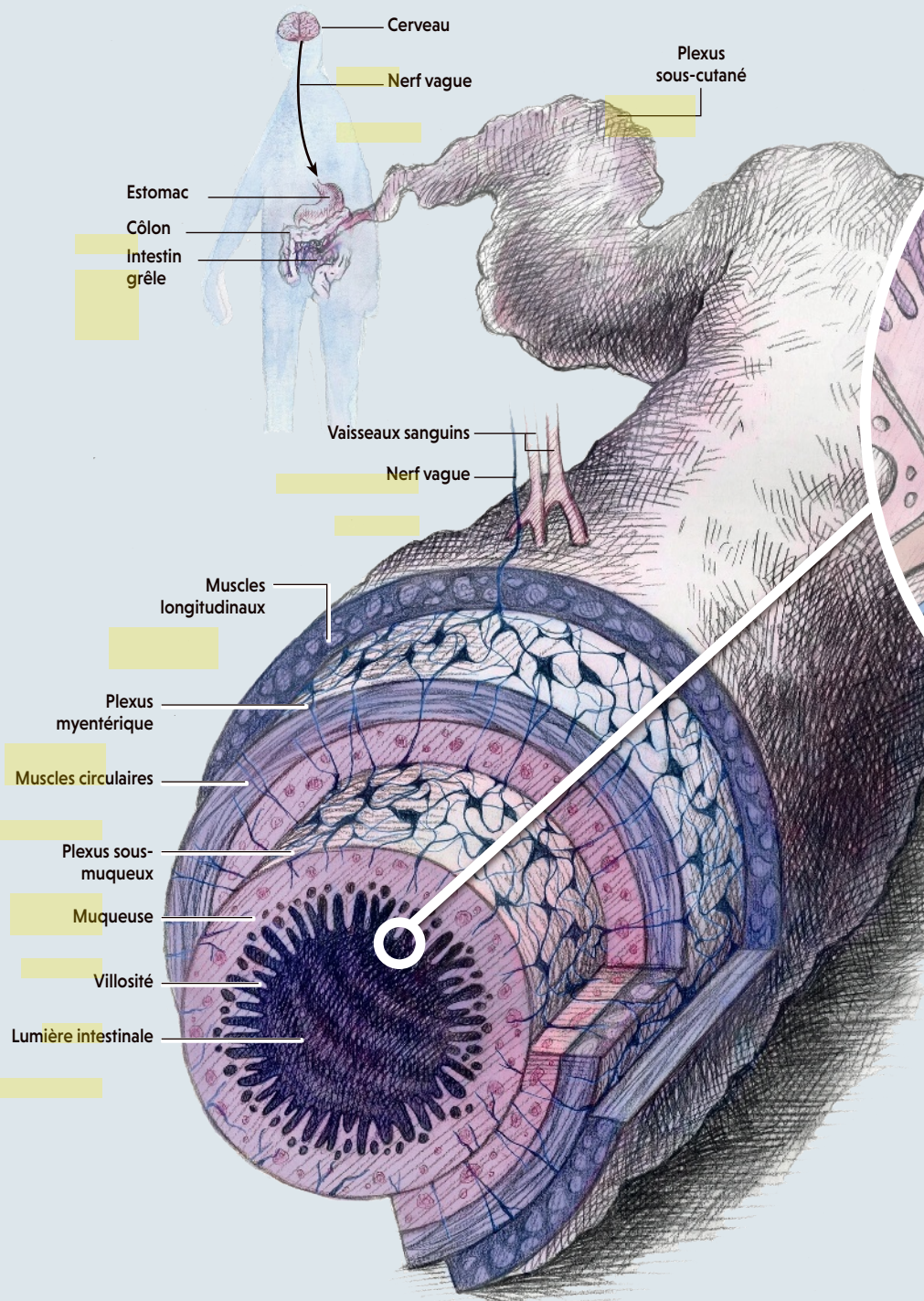
neurodéveloppementales ou psychiatriques humaines seraient-elles liées à de tels déséquilibres ? Nous avons vu que pour un syndrome neuropsychiatrique complexe, l'encéphalopathie hépatique, le lien est établi. Et différents indices suggèrent une implication de la flore dans d'autres pathologies, comme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

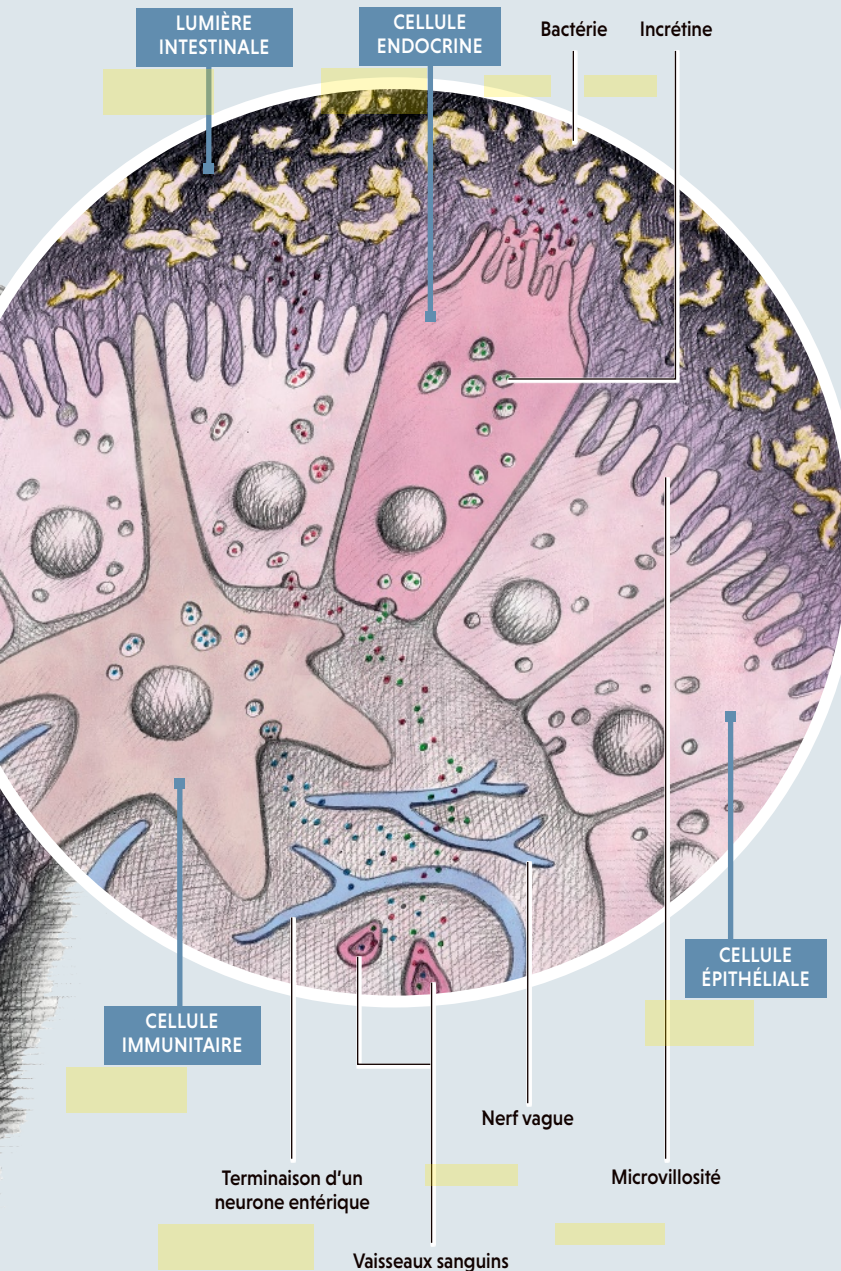
ET L'AUTISME ?

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