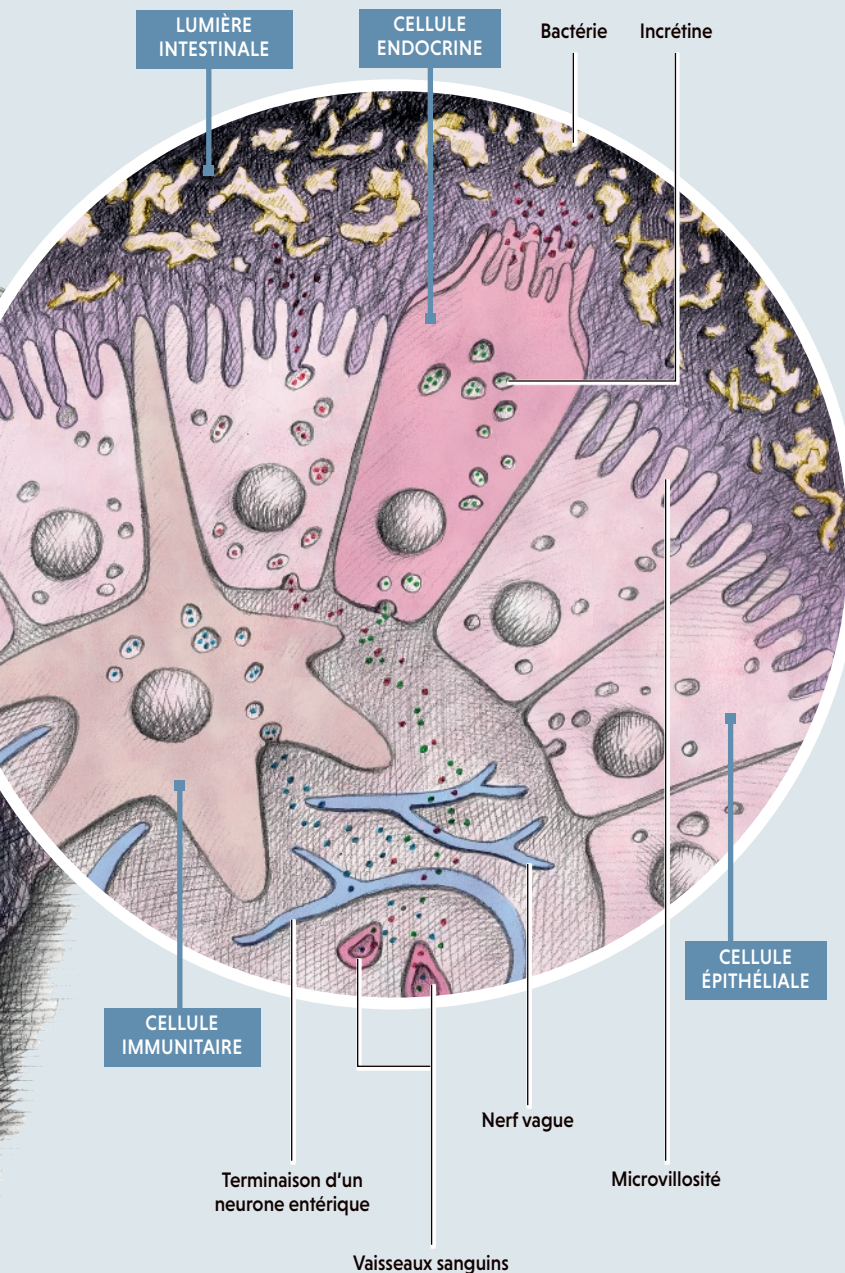




➤ à large spectre, ou suivaient un régime alimentaire spécifique en raison de troubles gastro-intestinaux fréquents. Ces deux éléments ont pu causer un déséquilibre de leur microbiote intestinal sans rapport avec leur pathologie.

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

- > anti-inflammatoires et neuroprotectrices de la minocycline (qui limite le stress oxydatif et la mort des neurones).

D'autres essais cliniques ont montré que la consommation de probiotiques diminuait l'anxiété et améliorait l'humeur d'individus à tendance dépressive. Un effet aussi observé avec des animaux. Par exemple, l'administration du probiotique *Bifidobacterium infantis* à des rats rendus dépressifs par une séparation précoce de leur mère semble améliorer leur comportement. En parallèle, plusieurs paramètres perturbés par la séparation redeviennent normaux, comme le fonctionnement de leur 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 Timothy Dinan à définir une nouvelle classe de probiotiques, les psychobiotiques: il s'agit de microorganismes 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 (voir l'entretien, page 86).

L'AVÈNEMENT DES « PSYCHBIOTIQUES » ?

Quelles sont ces molécules? Et quels mécanismes lient ces maladies à la flore? On connaît déjà plusieurs mécanismes par lesquels le microbiote agit 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 dotés de fonctions sensorielles ou motrices). L'action de ces molécules sur le cerveau est directe ou indirecte. Dans le premier cas, elles passent dans le sang ou activent les voies nerveuses qui sillonnent la muqueuse intestinale. Dans le second, elles provoquent la libération par la muqueuse de certains composés, qui à leur tour circulent dans le sang ou activent les nerfs.

Les bactéries intestinales libèrent donc dans l'intestin diverses molécules, susceptibles

LA FLORE INTESTINALE SYNTHÉTISE DES MOLÉCULES SEMBLABLES À CELLES AVEC LESQUELLES LES NEURONES COMMUNIQUENT

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 com-

posés, qui deviennent alors toxiques pour l'organisme. C'est le cas dans l'encéphalopathie hépatique, où l'ammoniaque et les acides gras à chaîne courte fabriqués par le microbiote provoquent, avec d'autres composés, le dysfonctionnement cérébral. Et en 2010, l'équipe de Derrick MacFabe, de l'université de Western Ontario, au Canada, a reproduit chez les rats des troubles comportementaux semblables à ceux de l'autisme en injectant dans leur cer-

veau deux acides gras d'origine bactérienne: l'acétate et le propionate.

Par ailleurs, certaines des molécules synthétisées par les bactéries sont identiques aux neurotransmetteurs. 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. En effet, les bactéries intestinales agissent sur le système nerveux entérique, un ensemble de neurones situés dans la paroi intestinale et connectés au cerveau par le nerf vague. Ainsi, chez les souris, plusieurs expériences ont montré que l'administration de bactéries probiotiques diminuait 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 Javier Bravo ont aussi révélé, toujours chez les souris, que les probiotiques sont incapables d'atténuer les comportements anxieux si le nerf vague est coupé.

Reste à préciser les mécanismes moléculaires par lesquels les bactéries intestinales agissent sur les terminaisons nerveuses entériques. Certains seraient indirects: selon plusieurs études, le microbiote module l'activité des cellules endocrines de la muqueuse intestinale. Ces cellules sécrètent alors de petites protéines, nommées neuropeptides, qui modifient l'activité des neurones. Les neuropeptides agissent par exemple sur la satiété ou l'anxiété, soit localement sur le système entérique, soit à distance sur le cerveau en passant par le sang.

En outre, les cellules endocrines de l'intestin présentent de fins prolongements, en