

- 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

contact direct avec les bactéries. On a ainsi montré que l'activation de récepteurs situés sur ces prolongements par des molécules de l'enveloppe bactérienne provoquait la sécrétion d'un neuropeptide appelé cholécystokinine. D'autres travaux ont révélé que l'administration d'un mélange de probiotiques et de prébiotiques à des rats augmentait la concentration sanguine d'un autre composé, le neuropeptide Y. Le microbiote modifie d'autres types d'activités dans les cellules endocrines. Par exemple, chez les rongeurs, la consommation d'une souche probiotique de *Lactobacillus acidophilus* augmente le nombre de récepteurs sensibles aux opiacés et aux cannabinoïdes à la surface de ces cellules. Ce qui provoque une baisse de la sensibilité à la douleur, témoin d'un effet sur le cerveau.

Outre les systèmes nerveux et endocriniens, les bactéries intestinales font aussi réagir les cellules immunitaires qui peuplent la muqueuse. Dans certains cas de déséquilibre du microbiote ou d'invasion par des bactéries pathogènes, ces agents protecteurs produisent des molécules, les cytokines, qui provoquent des inflammations. Ces cytokines peuvent alors atteindre le cerveau et déclencher une seconde production de cytokines pro-inflammatoires, cette fois par les cellules cérébrales dites « microgliales ». Il s'ensuit une inflammation du tissu nerveux, qui s'accompagne de perturbations du comportement, comme une perte d'intérêt pour l'environnement physique et social, une diminution de l'appétit ou des troubles cognitifs.

LE SYSTÈME IMMUNITAIRE AUSSI !

À l'inverse, des études chez les rats ont montré que certaines bactéries probiotiques diminuaient la concentration de cytokines pro-inflammatoires dans le sang et ralentissaient la dégradation des neurotransmetteurs dans le cortex cérébral. De même, le probiotique *Lactobacillus farciminis* atténue l'augmentation des concentrations cérébrales de cytokines pro-inflammatoires consécutive à un stress. Ce probiotique limiterait l'accroissement de la perméabilité intestinale entraîné d'ordinaire par le stress, et donc l'accessibilité des composés bactériens aux cellules immunitaires productrices de cytokines.

Notre connaissance du rôle du microbiote intestinal dans la physiopathologie des maladies neurodéveloppementales et psychiatriques est encore sommaire. Nous devons mieux comprendre comment la flore dialogue avec le cerveau. Notamment autour de la période néonatale, cruciale tant pour

LES MALADIES MENTALES SENSIBLES AU MICROBIOTE

Troubles autistiques

Ils se manifestent, à divers degrés, par une altération qualitative des interactions sociales et de la communication, ainsi que par le caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités.

Troubles de l'humeur

Ils sont de plusieurs types. La dépression se caractérise par des épisodes de détérioration de l'humeur accompagnés d'une faible estime de soi ou d'une perte de plaisir ou d'intérêt dans des activités habituellement ressenties comme agréables pour l'individu ; la sévérité des symptômes se mesure grâce à des questionnaires à choix multiples, tels que l'échelle de dépression de Hamilton. Les troubles bipolaires sont définis par la fluctuation anormale de l'humeur, oscillant entre joie et irritabilité, entre dépression et euphymie (état où l'humeur est normale, sans dépression ni euphorie).

Troubles anxieux

Ils sont caractérisés par un sentiment d'inconfort physique et psychologique qui nuit aux activités familiales, professionnelles et sociales. Ils regroupent les troubles paniques (qui se manifestent par de fortes crises d'angoisse et par une perte de contrôle de la situation, survenant de façon inattendue), l'agoraphobie (la peur de la foule), les phobies sociales, les troubles obsessionnels compulsifs, les états de stress post-traumatique, l'anxiété généralisée et les troubles anxieux déclenchés par une affection médicale ou une intoxication.

Troubles des conduites alimentaires

Ces troubles complexes correspondent à des habitudes alimentaires anormales, une crainte intense de prendre du poids et une forte préoccupation liée à l'image corporelle. Ils comprennent l'anorexie, la boulimie et d'autres troubles qui prennent des formes diverses.

l'établissement du microbiote intestinal que pour la maturation du cerveau. Car nous l'avons vu, des rongeurs dépourvus de flore sont plus sensibles au stress, ce qui peut être atténué par l'inoculation d'un microbiote peu après leur naissance. À l'âge adulte, ce n'est plus possible, ce qui suggère que le microbiote agit sur le développement de certaines structures cérébrales.

Par ailleurs, les analyses du microbiote intestinal de patients souffrant de maladies neurodéveloppementales ou psychiatriques sont aujourd'hui trop rares. Leur développement, permis par l'essor des techniques de séquençage du métagénome, sera déterminant pour mieux connaître la physiopathologie de ces maladies et pour concevoir de nouvelles thérapies fondées sur la correction des déséquilibres du microbiote. Les travaux effectués chez les rongeurs avec des probiotiques et des prébiotiques sont encourageants. Et il serait aussi intéressant de transplanter des microbiotes : en 2011, à l'université McMaster, au Canada, Bercik et ses collègues ont réussi à atténuer l'anxiété de souris en remplaçant leur microbiote par celui de congénères plus détendus. ■

BIBLIOGRAPHIE

L. KEEFER ET AL., Centrally mediated disorders of gastrointestinal pain, *Gastroenterology*, doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.034, 2016.

M. CRUMEYROLLE-ARIAS ET AL., Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats, *Psychoneuro-endocrinology*, vol. 42, pp. 207-217, 2014.

J. A. GILBERT ET AL., Toward effective probiotics for autism and other neurodevelopmental disorders, *Cell*, vol. 155, pp. 1446-1448, 2013.