

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.