

chimiques du cerveau ont été observées. Les bactéries intestinales influent notamment sur la concentration cérébrale de plusieurs neurotransmetteurs (les substances assurant la communication entre neurones) tels que la dopamine, la sérotonine ou la noradrénaline, et sur celle de neurotrophines (des protéines favorisant 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 régions du cerveau. La façon dont le microbiote influe sur ces concentrations est encore inconnue.

Un lien entre microbiote et autisme

Ces études révèlent l'influence du microbiote sur le cerveau et les effets néfastes de ses déséquilibres. 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, ce lien est établi. Un faisceau d'indices suggère une implication du microbiote dans d'autres pathologies, telles que les maladies du spectre de l'autisme et les troubles de l'humeur (voir l'encadré page 46).

Ainsi, plusieurs travaux ont révélé que le microbiote intestinal d'enfants autistes présentait des différences avec celui d'enfants témoins. L'activité métabolique du microbiote était également particulière, comme l'ont révélé les métabolites retrouvés dans les matières fécales et dans l'urine. Précisons cependant que dans ces études, beaucoup d'enfants autistes avaient reçu de façon répétée dans leur jeune âge des antibiotiques à large spectre, ou suivaient un régime alimentaire spécifique en raison de troubles gastro-intestinaux fréquents. Ces deux éléments ont pu causer un déséquilibre du microbiote intestinal sans rapport avec leur pathologie.

Néanmoins, l'hypothèse d'un rôle du microbiote dans l'autisme est accréditée par des résultats publiés en 2013 et obtenus par l'équipe de Sarkis Mazmanian, de l'Institut de technologie de Californie (Caltech), à Pasadena, sur un modèle de souris imitant les anomalies comportementales de la maladie : comportement asocial et stéréotypé, anxiété, déficit de vocalisations (assimilable à des troubles

Glossaire

Animal axénique

Animal dépourvu de microbiote intestinal, car né et élevé en conditions stériles.

Cytokines

Molécules synthétisées par les cellules du système immunitaire et agissant à distance sur d'autres cellules. Certaines peuvent causer des inflammations.

Prébiotiques

Composés alimentaires non digestibles qui améliorent la santé de l'hôte en stimulant la croissance ou l'activité d'un nombre limité de bactéries intestinales.

Probiotiques

Bactéries ou levures qui, administrées en quantité adéquate, améliorent la santé de l'hôte. Ces organismes ne s'installent pas durablement dans le tube digestif, mais peuvent influencer sur le microbiote.

de la communication)... Le microbiote de ces souris présentait des particularités de composition et d'activité métabolique qui évoquaient celles des enfants autistes. Les chercheurs ont ensuite montré que la modification du microbiote intestinal peut améliorer les anomalies comportementales de ces souris : les symptômes de celles traitées avec une souche bactérienne de l'espèce *Bacteroides fragilis* se sont atténués, tandis que leur microbiote se normalisait.

Quelques résultats commencent à être obtenus chez l'homme. En 2000, les équipes de Richard Sandler, de l'Hôpital pour enfants Rush, à Chicago, et de Sidney Finegold, de l'Université de Californie à Los Angeles, ont mené un essai clinique chez un petit groupe d'enfants âgés de quatre à sept ans et atteints d'autisme régressif (une forme d'autisme apparaissant tardivement, après l'âge de 18 mois). Les enfants ont reçu de la vancomycine, un antibiotique ciblant certains groupes de bactéries intestinales dont la composition est différente chez les personnes autistes (et chez les modèles de souris autistes). Leurs anomalies comportementales se sont alors atténuées et leur capacité à s'exprimer s'est améliorée. Ces résultats étayaient l'hypothèse d'une implication du microbiote intestinal dans l'autisme. De nombreux autres essais cliniques seront cependant nécessaires pour la confirmer.

Un antibiotique qui soigne la dépression ?

Qu'en est-il des troubles de l'humeur, telle la dépression ? Plusieurs travaux ont montré que la composition du microbiote intestinal est bouleversée chez des rongeurs présentant un comportement de type dépressif, provoqué soit par une séparation de leur mère dans la petite enfance, soit par la mise hors service de leur système olfactif à l'âge adulte (par l'intermédiaire d'une opération chirurgicale au cerveau). Chez l'homme, une équipe de la Faculté de médecine d'Izumo, au Japon, a découvert en 2012 qu'un antibiotique, la minocycline, atténue les symptômes dépressifs, tels que la tristesse, les insomnies, l'anxiété, etc. Malheureusement, aucune analyse du microbiote intestinal 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 la mort des neurones et le stress oxydant).

D'autres essais cliniques ont montré que la consommation de bactéries probiotiques atténue le niveau d'anxiété et améliore l'humeur ou l'état émotionnel d'individus à tendance dépressive. Cet effet favorable des probiotiques a aussi été observé sur des modèles animaux de dépression. Par exemple, l'administration du probiotique *Bifidobacterium infantis* à des rats rendus « dépressifs » par une séparation précoce de leur mère améliore leur comportement. Parallèlement, plusieurs paramètres perturbés par la séparation redeviennent normaux, tels que le fonctionnement du 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.

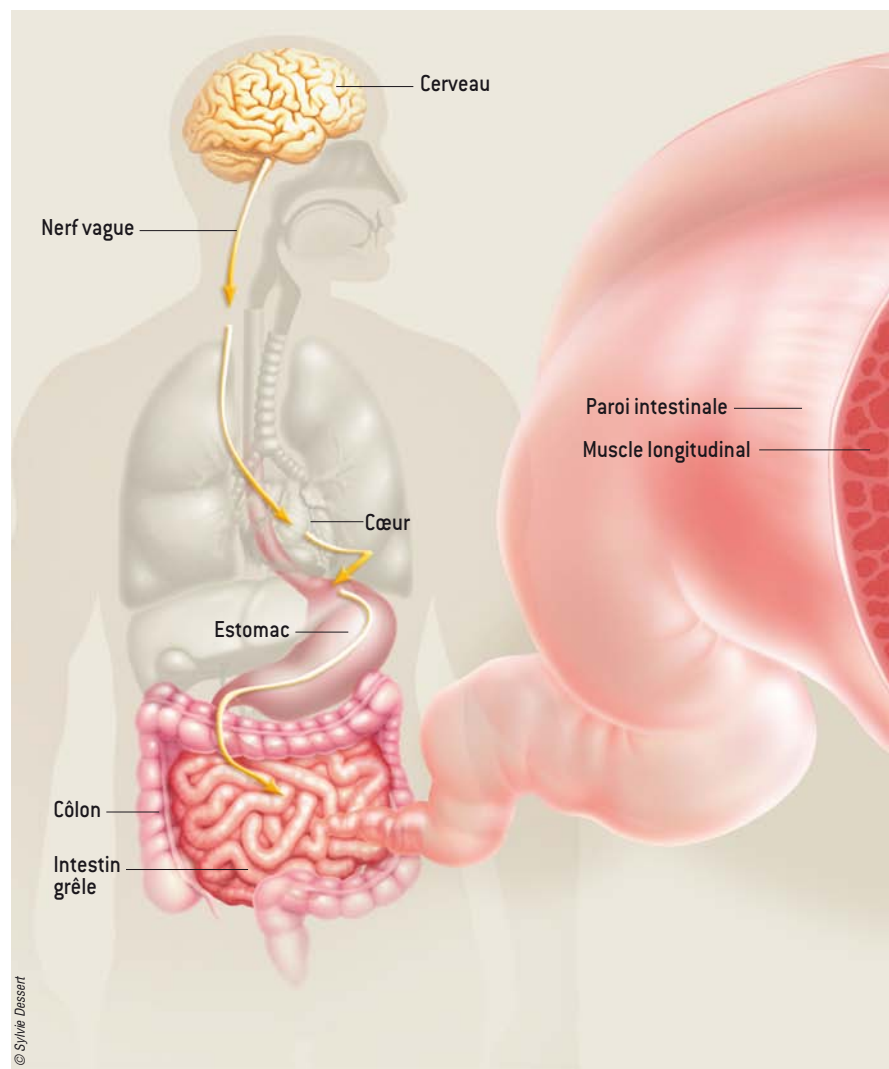
Là encore, de nombreux essais cliniques devront être réalisés pour établir l'efficacité des probiotiques dans le traitement de la dépression. Ces études préliminaires ont tout de même conduit l'équipe de T. Dinan à proposer de définir une nouvelle classe de probiotiques, les psychobiotiques : il s'agirait de micro-organismes 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.

Des ponts entre intestin et cerveau

Les mécanismes qui lient ces maladies aux bactéries intestinales restent à élucider, mais on connaît plusieurs moyens par lesquels le microbiote influe 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 cellulaires dotés de fonctions sensorielles ou motrices). L'action de ces molécules sur le cerveau peut être directe ou indirecte. Dans le premier cas, elles passent dans le sang ou activent les voies nerveuses innervant la muqueuse intestinale. Dans le second, elles provoquent la libération par la muqueuse de certains composés, qui à leur tour passent dans le sang ou activent les voies nerveuses (voir l'encadré ci-contre).

Les bactéries intestinales libèrent dans l'intestin des molécules très variées,

COMMENT LE MICROBIOTE



Le microbiote intestinal agit sur le cerveau par les voies sanguines et nerveuses. Il sécrète et libère toutes sortes de molécules (billes vertes), qui rencontrent les villosités tapissant l'intestin. Chaque villosité comprend une couche externe, dite épithéliale, composée de cellules épithéliales et endocrines, ainsi qu'une couche sous-épithéliale, truffée de terminaisons nerveuses et de vaisseaux sanguins (zoom à droite). Des cellules immunitaires glissent des prolongements entre les cellules épithéliales.

Une partie des molécules produites par les bactéries traversent les cellules épithéliales, tandis que d'autres se fixent sur les prolongements des cellules immunitaires ou sur les cellules endocrines. Ces deux derniers types de cellules réagissent en libérant d'autres composés dans la couche sous-épithéliale. Les cellules immunitaires produisent des cytokines (billes bleues), les cellules endocrines des neuropeptides (billes rouges). Cette réponse peut aussi être déclenchée par

les molécules constituant la structure externe des bactéries. Dans certains cas, par exemple lors d'un stress, la perméabilité augmente et des fragments de bactéries en décomposition passent entre les cellules épithéliales pour atteindre également la couche sous-épithéliale.

Une fois arrivées dans cette couche, toutes ces molécules peuvent passer dans le sang ou activer les neurones du « système nerveux entérique », en se fixant sur leurs récepteurs membranaires. Ce