

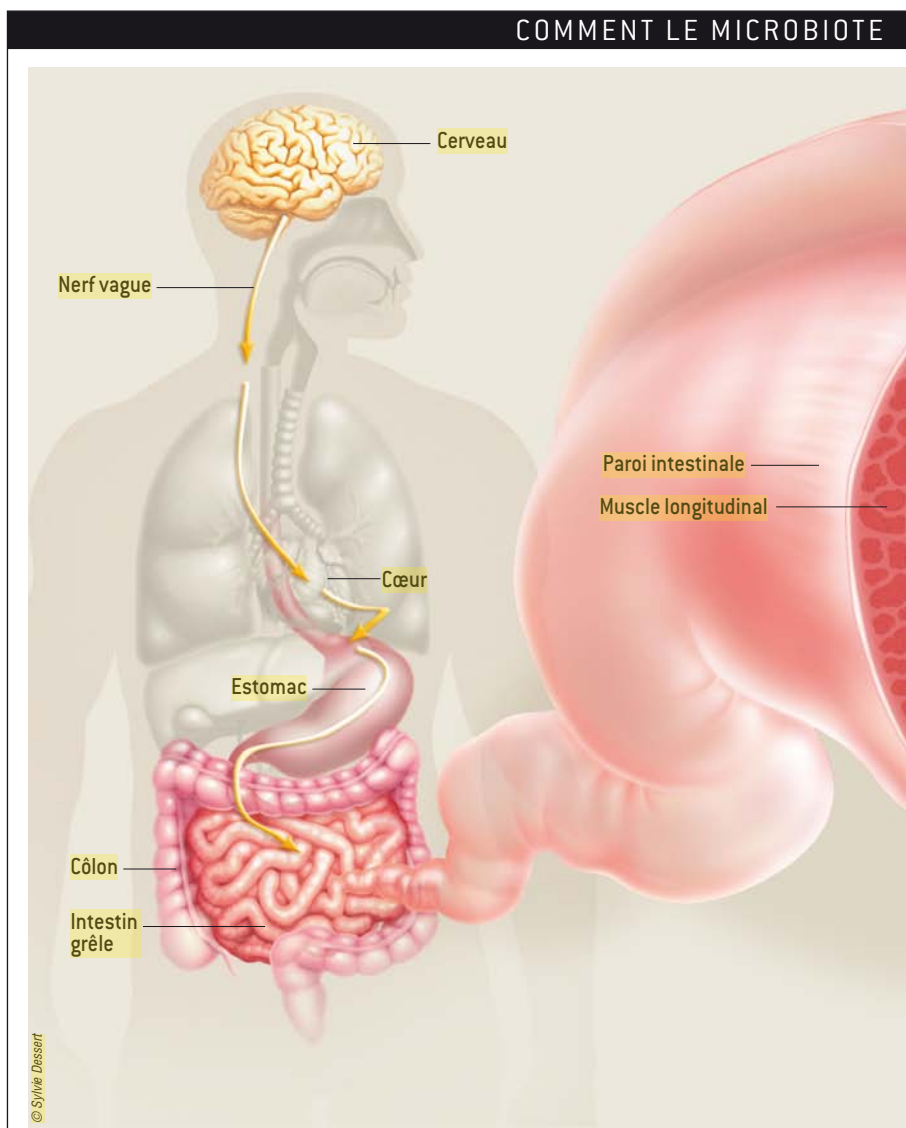
D'autres essais cliniques ont montré que la consommation de bactéries probiotiques atténue le niveau d'anxiété et améliore l'humeur ou l'état émotionnel d'individus à tendance dépressive. Cet effet favorable des probiotiques a aussi été observé sur des modèles animaux de dépression. Par exemple, l'administration 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,



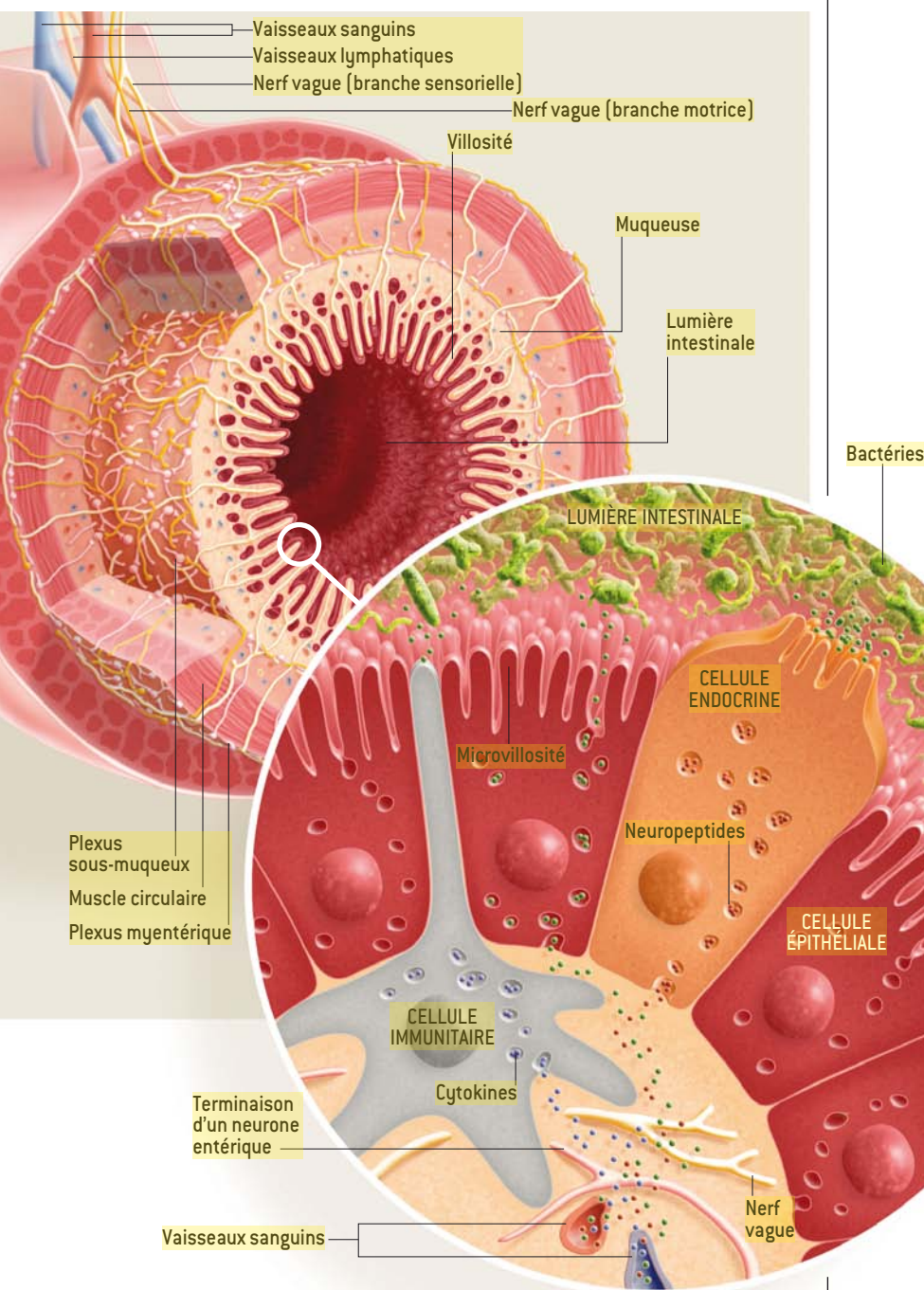
Le microbiote intestinal agit sur le cerveau par les voies sanguines et nerveuses. Il sécrète et libère toutes sortes de molécules (billes vertes), qui rencontrent les villosités tapissant l'intestin. Chaque villosité comprend une couche externe, dite épithéliale, composée de cellules épithéliales et 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

AGIT-IL SUR LE CERVEAU ?



système, qui compte près de 200 millions de neurones, est divisé en deux composantes : le plexus myentérique, qui commande les contractions musculaires et fait progresser les aliments dans l'intestin, et le plexus sous-muqueux, qui est sensible à l'environnement chimique et régule les sécrétions intestinales. Le système nerveux entérique influe sur le cerveau, notamment via le nerf vague.

Les molécules qui passent dans le sang ont également divers effets sur le cerveau.

L'ammoniac fabriqué par les bactéries est toxique pour les neurones quand il est en quantité excessive. Les cytokines peuvent causer une inflammation des tissus nerveux. Les neuropeptides sont susceptibles d'activer les neurones. Les mécanismes liant les déséquilibres du microbiote à certaines maladies mentales restent à préciser, mais les modes d'action potentiels ne manquent donc pas.

susceptibles 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 composés, qui deviennent alors toxiques pour l'organisme. C'est le cas dans l'encéphalopathie hépatique, où l'ammoniac et les acides gras à chaîne courte fabriqués par le microbiote concourent, avec d'autres composés, au dysfonctionnement cérébral. En 2010, l'équipe de Derrick MacFabe, de l'Université de Western Ontario, au Canada, a reproduit chez le rat des troubles comportementaux assimilables à ceux de l'autisme en injectant dans le cerveau des acides gras à chaîne courte d'origine bactérienne, l'acétate et le propionate.

Certaines des molécules synthétisées par les bactéries sont identiques aux neurotransmetteurs humains. 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. Les bactéries intestinales agissent sur le système nerveux entérique, un ensemble de neurones situés dans la paroi intestinale et connectés au cerveau par l'intermédiaire du nerf vague. Ainsi, chez la souris, plusieurs expériences ont montré que l'administration de bactéries probiotiques diminue 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 J. Bravo ont aussi révélé, toujours chez la souris, qu'une section du nerf vague empêchait les probiotiques d'atténuer un comportement anxieux.

Les mécanismes moléculaires par lesquels les bactéries intestinales agissent sur les terminaisons nerveuses entériques restent à préciser. Certains seraient en tout cas indirects : selon plusieurs études, le microbiote module l'activité des cellules endocrines de la muqueuse intestinale. Ces cellules sécrètent des petites protéines qui influent sur les neurones, les neuropeptides. Les neuropeptides modulent par exemple la satiété ou l'anxiété, agissant localement sur le système entérique, mais aussi à distance sur le cerveau grâce à leur passage dans le sang.