

## Quelles sont les maladies mentales liées au microbiote ?

**Le microbiote intestinal jouerait un rôle dans plusieurs troubles neurodéveloppementaux et psychiatriques.**

### Troubles autistiques

Ils se manifestent 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 ; on mesure la sévérité des symptômes grâce à des questionnaires à choix multiple, 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 euthymie

(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. En font partie 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 compul-

sifs, 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 sont caractérisés par des habitudes alimentaires anormales, une crainte intense de prendre du poids et une grande préoccupation par rapport à l'image corporelle. Ils comprennent l'anorexie, la boulimie et d'autres troubles prenant des formes diverses.

Les cellules endocrines de l'intestin présentent de fins prolongements, qui sont en contact direct avec les bactéries. En culture cellulaire, l'activation de récepteurs situés sur ces prolongements par des molécules de l'enveloppe bactérienne provoque la sécrétion de cholécystokinine, un neuropeptide. D'autres travaux montrent que l'administration d'un mélange de probiotiques et de prébiotiques à des rats augmente la concentration sanguine d'un autre neuropeptide, le neuropeptide Y.

Le microbiote module d'autres types d'activités dans les cellules endocrines de l'intestin. 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. Cela provoque une baisse de sensibilité à la douleur, témoin d'un effet sur le cerveau dont les mécanismes sont à éclaircir.

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 cellules produisent des molécules, les cytokines, qui entraînent des inflammations. Ces cytokines atteignent parfois le cerveau, où elles déclenchent une seconde production de cytokines pro-inflammatoires, cette fois par les cellules dites microgliales. Il s'ensuit une inflammation du tissu nerveux, qui

s'accompagne de perturbations du comportement, telles qu'une perte d'intérêt pour l'environnement physique et social, une perte d'appétit ou des altérations cognitives.

Inversement, des études chez le rat ont montré que certaines bactéries probiotiques entraînent une baisse de la concentration de cytokines pro-inflammatoires dans le sang et un ralentissement de la dégradation des neurotransmetteurs dans le cortex cérébral. Toujours chez le rat, le probiotique *Lactobacillus farciminis* atténue l'augmentation des concentrations cérébrales de cytokines pro-inflammatoires

## Des chercheurs ont atténué le niveau d'anxiété de souris en remplaçant leur microbiote par celui de congénères moins anxieuses.

consécutives à un stress. Ce probiotique limiterait l'accroissement de la perméabilité intestinale entraînée 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. Les progrès passeront par une meilleure compréhension des mécanismes par lesquels ce microbiote dialogue avec le cerveau. Un accent particulier devra être mis sur l'étude

de la période néonatale, cruciale tant pour l'établissement du microbiote intestinal que pour la maturation du cerveau. Nous l'avons vu, des rongeurs dépourvus de microbiote ont une sensibilité exacerbée au stress, qui peut être atténuée par l'inoculation d'un microbiote ; cependant, cette intervention n'est efficace que si elle a lieu peu après la naissance. À l'âge adulte, la normalisation de la sensibilité au stress n'est plus possible, suggérant 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 peu nombreuses. 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. Il pourrait aussi être intéressant de transplanter des microbiotes, comme le suggère une étude originale conduite à l'Université McMaster au Canada : en 2011, P. Bercik et ses collègues sont parvenus à atténuer le niveau d'anxiété de souris en remplaçant leur microbiote par celui de congénères moins anxieuses. ■