

lien entre la survenue d'une dysbiose et l'apparition d'une telle pathologie.

L'hypothèse qui nous paraît la plus probable est que, dans un premier temps, une population bactérienne intestinale interfère avec le dialogue normal microbiote-intestin. Ces bactéries pathogènes créeraient des inflammations au niveau de la paroi digestive. Chez les souris et les patients présentant des troubles autistiques, on note en effet la présence de marqueurs inflammatoires intestinaux, par exemple des lymphocytes de type CD3+ ou CD8+.

La réponse inflammatoire déclencherait par la suite une fragilité de la barrière intestinale, fragilité qui a été mise en évidence chez les patients autistes dès 1996 par l'équipe de Patrizia D'Eufemia, de l'université La Sapienza de Rome. Ces chercheurs ont rapporté que près de 43 % des patients présentaient une hyperperméabilité intestinale.

Par ailleurs, chez les personnes souffrant de dysbiose, les produits de fermentation bactérienne sont sécrétés en grandes quantités et peuvent traverser la paroi intestinale – déjà fragilisée par l'inflammation – dans la circulation sanguine. On a ainsi identifié d'importantes concentrations d'acides gras à chaîne courte, tels les acides butyrique et propionique, dans le sang des patients présentant un trouble du spectre autistique. Ces molécules sont produites par le métabolisme de souches bactériennes telles que *Clostridium* et *Bacteroides*. Et d'autres substances issues du métabolisme bactérien, les acides kynurénique ou quinolinique par exemple, ont été associées à des comportements autistiques dans des modèles animaux.

Au-delà des troubles du spectre autistique, les maladies neuropsychiatriques telles que la maladie de Parkinson, la dépression et l'épilepsie sont aussi associées à des produits du métabolisme bactérien tels que la cadavérine ou la putrescine.

En 2014, une équipe de l'université du Delaware a proposé un modèle physiologique dans lequel l'inflammation intestinale et les bactéries produisent certaines

molécules, qui, en arrivant au niveau de la barrière hémato-encéphalique, déclenchent une réaction inflammatoire qui déstabilise les liens intercellulaires. Les molécules du métabolisme bactérien peuvent alors pénétrer rapidement dans le cerveau.

L'acide kynurénique, par exemple, a alors une action perturbatrice dans différentes structures cérébrales. En 2013, Stephanie McTighe, de la société Pfizer, et ses collègues ont découvert chez la souris que la molécule agit dans la région préfrontale responsable de l'attention et de la concentration. Une autre équipe a montré son rôle dans la région ventrale-tegmentale, ce qui augmenterait l'impulsivité. Par ailleurs, on a constaté chez l'animal que l'injection intracérébrale d'acides gras à chaîne courte peut déclencher des comportements du spectre autistique.

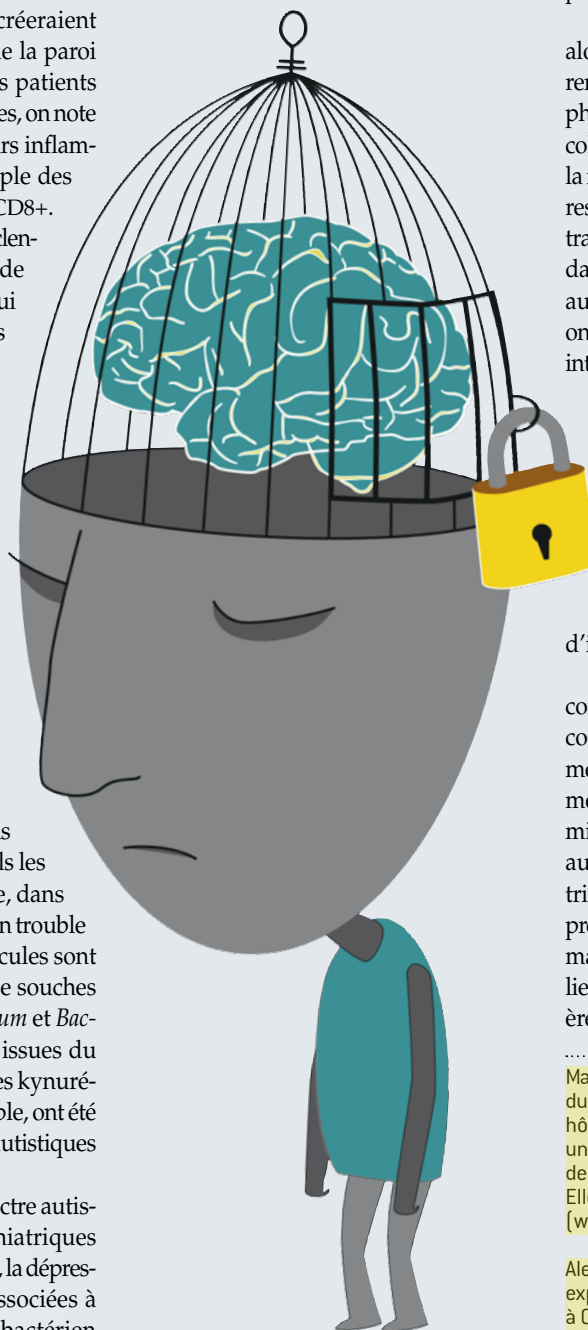
Les zones cérébrales ciblées par les produits bactériens et impliquées dans le déclenchement de l'autisme chez l'homme restent à identifier. Cela fait l'objet de travaux en cours, en collaboration avec la plateforme d'imagerie Neurospin, à Saclay.

Le scénario esquissé ci-dessus est à confirmer. Plus important, une meilleure compréhension du rôle des microbes permettra peut-être un jour de traiter efficacement ces pathologies très répandues. Si le microbiote est bien au cœur des troubles autistiques et d'autres maladies psychiatriques, proposer des molécules telles que probiotiques, prébiotiques ou antibiotiques, mais aussi détecter et corriger les anomalies nutritionnelles ouvrirait une nouvelle ère en psychiatrie. ■

Marion LEBOYER est professeure et responsable du pôle de psychiatrie et d'addictologie des hôpitaux universitaires Henri-Mondor, AP-HP, université Paris-Est-Créteil et au Laboratoire de psychiatrie translationnelle (Inserm U955). Elle est directrice de la fondation FondaMental (www.fondation-fondamental.org).

Alexandru GAMAN est psychiatre au centre expert Asperger de l'hôpital Albert-Chenevier, à Créteil.

- R. Downs et al., *Medical Hypothesis*, vol. 83, pp. 649-655, 2014.
- S. M. McTighe et al., *PLoS One*, vol. 8(4), e62189, 2013.
- P. D'Eufemia et al., *Acta Paediatr.*, vol. 85(9), pp. 1076-1079, 1996.



Vers une nouvelle vision de l'immunité

Thomas Pradeu

Le rôle de plus en plus clair de notre microbiote sur le développement du système immunitaire et sur la protection contre les microbes pathogènes nous oblige à le considérer comme un des acteurs clés de l'immunité.



Que changent, concernant l'immunité, les découvertes récentes sur le microbiote ? On sait aujourd'hui que certains microbes jouent un rôle important, voire indispensable, dans la physiologie de l'hôte, mais quelle est la nature des interactions de ces microorganismes avec le système immunitaire de l'hôte ? Comment le système immunitaire les « voit-il » et y réagit-il, et, réciproquement, quels sont leurs effets sur le système immunitaire lui-même ?

On a généralement compris le système immunitaire comme un système de défense tourné vers le « non-soi » – l'ensemble des entités étrangères à l'organisme. Or cette définition se trouve aujourd'hui remise en question. D'une part, le système immunitaire, en plus de défendre l'organisme contre certains microbes, en tolère d'autres – souvent ceux, précisément, qui sont utiles à l'hôte. D'autre part, ce n'est pas l'étranger en tant que tel qui déclenche une réponse immunitaire de rejet, puisque certains motifs moléculaires étrangers conduisent plutôt à une réaction

de tolérance, tandis que d'autres déclenchent une élimination. Ainsi, le système immunitaire semble capable de reconnaître divers motifs et d'y répondre de manière différenciée, s'orientant soit vers une acceptation active (c'est-à-dire non pas une ignorance immunitaire, mais le déclenchement de mécanismes immunorégulateurs), soit vers

L'entité formée par l'hôte et son microbiote pourrait être redéfinie comme un « superorganisme » ou un « soi étendu »

un rejet des microbes identifiés. Par ailleurs, on sait aujourd'hui que le système immunitaire d'un animal dénué de microbiote est immature et dysfonctionnel.

Les biologistes ont exprimé des points de vue différents, voire opposés, quant à la meilleure façon de comprendre les interactions du système immunitaire avec le microbiote. À un pôle de ce débat, certains, comme Lora Hooper de l'université du Texas, considèrent

que les interfaces auxquelles se produisent ces interactions (l'intestin, la peau, le poumon, etc.) sont « extérieures » à l'organisme et que le système immunitaire s'efforce de maintenir à distance les microbes, dans une stratégie d'endiguement. Au pôle opposé, d'autres, comme Jeffrey Gordon, de l'université Washington à Saint-Louis, ou Gérard Eberl, de l'institut Pasteur à Paris, ont soutenu que le microbiote doit être vu comme faisant partie de l'organisme, au même titre que nos organes ou cellules, si bien que le système immunitaire doit tolérer les constituants du microbiote de la même manière ou presque qu'il tolère ses propres constituants – d'où

la proposition de concepts comme ceux de « superorganisme », « métaorganisme », « holobionte » ou encore « soi étendu » pour décrire l'entité constituée collectivement par l'hôte et son microbiote.

Ces réflexions ont une influence concrète sur les pratiques des chercheurs, car elles orientent les questions qu'ils posent et les expériences qu'ils mettent en œuvre. Les partisans de « l'endiguement » du microbiote