

Le Temps, Sciences & Environnement, samedi 17 janvier

## Quand les microbes manipulent le cerveau

Aurélie Coulon

*Des troubles neuropsychiatriques comme l'autisme et l'anxiété semblent influencés par la flore intestinale chez la souris. Des recherches sont en cours chez l'humain*

Cent mille milliards de bactéries, dix fois plus que nos propres cellules, peuplent le corps humain. Mis bout à bout, ces micro-organismes constitueraient une chaîne qui ferait deux fois et demie le tour de la Terre. Dans notre intestin, des milliers d'espèces bactériennes – réunies sous le terme de «microbiote» – ont trouvé refuge. Elles sont indispensables à la digestion d'une partie de nos aliments, qu'elles transforment en énergie.

Grâce aux progrès des techniques de séquençage à haut débit pour l'étude du génome, la recherche sur le microbiote connaît une explosion ces dernières années. Plusieurs travaux ont montré son influence sur des pathologies comme l'obésité et le diabète ou encore les allergies alimentaires. Le 12 janvier 2015, un nouveau projet européen regroupant une trentaine d'organisations de plus de quinze pays différents a été lancé afin d'étudier le rôle du microbiote sur la santé et sur la prévention de certaines maladies, notamment mentales.

Car si le lien entre flore intestinale et troubles de la nutrition est assez bien établi, l'effet du microbiote sur le comportement et l'humeur est un champ d'étude bien plus récent. Plusieurs études chez des modèles animaux ont montré une corrélation entre des déséquilibres du microbiote et des symptômes proches de ceux observés dans des maladies neuropsychiatriques.

Le microbiote influence-t-il le comportement? Pour répondre à cette question, les chercheurs ont recours à un modèle animal: des souris élevées dans un milieu stérile et dont le corps n'a pas été colonisé par les bactéries à la naissance. Une étude menée par des chercheurs de l'Université de Cork en Irlande, publiée en 2013 et reproduite depuis, a montré que ces souris sans bactéries, dites «axéniques», avaient un comportement social altéré: elles préféraient se trouver dans une cage vide plutôt que d'être entourées de leurs congénères. La restauration du microbiote dans le système digestif des souris axéniques par inoculation a rétabli un comportement social identique à celui des souris «contrôles».

Les bactéries intestinales semblent aussi jouer un rôle dans l'anxiété chez la souris. En 2013, des chercheurs canadiens ont fait des inoculations croisées de microbiote entre des souris anxieuses et des souris aventureuses. Ils ont observé que ce transfert de bactéries intestinales rendait les souris aventureuses plus anxieuses et vice versa. Mais comment les bactéries de l'intestin de souris peuvent-elles influencer leur comportement?

«Ces observations pourraient s'expliquer à plusieurs niveaux, explique Jacques Schrenzel, responsable du laboratoire de bactériologie des Hôpitaux universitaires de Genève (HUG). Une espèce bactérienne peut dominer les autres ou disparaître, entraînant l'augmentation ou la diminution de certaines molécules fabriquées par les micro-organismes. Les bactéries produisent en effet des déchets qui peuvent passer la barrière intestinale, de là entrer dans le sang et avoir un effet à distance. Ces composés peuvent aussi agir directement sur les autres cellules du tube digestif, comme les neurones qui permettent à l'intestin de se contracter ou les cellules immunitaires qui montent la garde. Ces dernières sont responsables de phénomènes inflammatoires qui jouent certainement un rôle important.»

Pour l'instant, rares sont les mécanismes qui ont été mis au jour pour expliquer un lien de cause à effet entre déséquilibre du microbiote et symptômes psychiatriques. Des pistes se précisent dans l'étude de l'autisme chez la souris. En 2010, le neurologue Derrick MacFabe et son équipe de l'Université de Western Ontario au Canada ont montré que l'injection de propionate, un acide gras produit par certaines bactéries intestinales lors de la dégradation des sucres, provoque les troubles comportementaux de l'autisme chez des rats. Plus tard, en 2013, une étude du biologiste Sarkis Mazmanian de l'Institut de technologie de Californie (Caltech) parue dans *Cell* a montré que, chez des souris avec des troubles autistiques, l'intestin contenait moins de bactéries du type *Bacteroides fragilis* que chez les souris normales. Le sang de ces rongeurs contenait également une grande quantité d'un métabolite produit par le microbiote, le 4EPS. L'injection directe de 4EPS à des souris normales a entraîné des symptômes autistiques.

Chez l'humain, les choses sont beaucoup plus complexes et il n'existe que de très rares liens directs établis entre microbiote et maladies mentales. Chez les malades atteints d'encéphalopathie hépatique, souffrant entre autres de troubles de l'humeur et de l'attention, le foie n'est plus capable de remplir sa fonction de détoxification. Le microbiote, lui, est modifié et produit une grande quantité d'ammonium, une molécule composée d'azote et d'hydrogène, aux propriétés acidifiantes dans l'eau. Faute d'être éliminé, ce surplus d'ammonium passe dans le sang du patient et atteint le cerveau. Un traitement par antibiotique améliore les symptômes neuropsychiatriques.

Au début des années 2000, une étude clinique a montré chez des jeunes enfants diagnostiqués autistes, dont la flore intestinale était modifiée, l'effet positif d'un traitement antibiotique ciblé, la vancomycine. Plus récemment, fin 2014, une équipe finlandaise a analysé le microbiote de 72 patients souffrant de la maladie de Parkinson. Il contenait beaucoup moins de bactéries de la famille des *Prevotellaceae* que le groupe «contrôle».

«En tant que clinicien, je trouve ces résultats intéressants, remarque Michel Maillard, gastro-entérologue au CHUV à Lausanne. Mais on est encore loin de pouvoir guérir des patients en manipulant le microbiote. On a besoin de plus d'études à grande échelle et de connaissances sur les mécanismes.» Et Jacques Schrenzel d'ajouter: «On ne sait pas non

plus ce qu'est un microbiote normal.» Chaque individu possède dans son intestin un éventail d'espèces bactériennes qui lui est propre et qui évolue au cours du temps.

Comment pourrait-on agir sur le microbiote? Une thérapie a récemment fait ses preuves: la technique de transplantation fécale, qui consiste à remplacer la flore intestinale d'un malade par celle d'un donneur. Elle est actuellement utilisée pour guérir des patients souffrant d'une infection chronique causée par la bactérie *Clostridium difficile* .

L'effet de probiotiques (bactéries et levures «bénéfiques» pour le microbiote) et de prébiotiques (molécules rétablissant l'équilibre du microbiote) est une piste de recherche, qui intéresse notamment l'industrie agroalimentaire. A l'instar d'une étude menée par des chercheurs américains et financée par Danone, dont les résultats, publiés en 2013 dans la revue *Gastroenterology* , ont montré chez des femmes que la consommation de probiotiques modifiait l'activité de zones cérébrales impliquées dans le contrôle des émotions.

Nos bactéries nous manipulent-elles? Toutes ces études suggèrent qu'elles agiraient sur notre cerveau de manière directe ou indirecte. Mais le microbiote n'a pas encore révélé tous ses secrets.