

PSYCHOMIcroBIOTE

Notre psychisme vient-il de nos tripes ?

Comment nos bactéries intestinales influencent-elles notre cerveau et comment sont-elles impliquées dans l'émergence de troubles psychiatriques ? La psychomicrobiote, un domaine de recherche récent, qui a déjà à son actif quelques découvertes surprenantes, a pour objectif de répondre à ces questions.



La plupart des 800 à 1000 espèces de bactéries qui composent la flore de notre microbiote intestinal ne peuvent pas être cultivées en laboratoire. Ce qui explique, en partie, pourquoi elles sont restées si longtemps ignorées. « Mais, tout a changé avec la métagénomique, qui permet d'effectuer une analyse globale des génomes des bactéries intestinales, à grande échelle et à bas coût, rappelle Pierre-Marie Lledo (👤), directeur du département de neurosciences de l'Institut Pasteur. *La biologie moléculaire a révolutionné notre approche du microbiote.* » De mieux en mieux caractérisés, les micro-organismes de l'intestin suscitent depuis un intérêt grandissant. Et les découvertes s'enchaînent. En plus des nouvelles fonctions qu'on lui attribue, notamment dans la maturation du système immunitaire, ou des liens établis avec certaines maladies associées (allergie, syndrome de l'intestin irritable, obésité, diabète...), il apparaît de plus en plus évident que le microbiote agit aussi sur le cerveau, en s'immisçant dans le dialogue entre l'intestin et le système nerveux central. Jusqu'à favoriser certains troubles psychiques. Un constat qui a fait émerger un nouveau domaine de recherche : la psychomicrobiote.

a également été observée dans le laboratoire de Pierre-Marie Lledo, où des souris axéniques sont utilisées pour évaluer l'effet modérateur des bactéries intestinales sur le stress. « Sans microbiote, les souris restent prostrées et ne se toilettent pas, confirme le neurobiologiste. Mais lorsque des germes sont réintroduits dans leur système digestif, elles s'activent à nouveau et adoptent un comportement normal. »

“ La biologie moléculaire a révolutionné notre approche du microbiote „

Afin de vérifier si, à l'inverse, l'état mental influe sur la flore intestinale, les chercheurs de l'Institut Pasteur ont administré, cette fois à des souris normales, de la corticostérone via leau de boisson, induisant ainsi un état de stress chronique. Cette hormone, naturellement sécrétée par les glandes surrénales,

Des bactéries impliquées dans le stress...

L'une des premières études notables à avoir suggéré une interaction entre le microbiote et le cerveau a été publiée, en 2004, par une équipe japonaise. Dans ces travaux, des souris dépourvues de microbiote intestinal, dites axéniques, ont présenté une hypersensibilité au stress. Cette tendance à l'anxiété et à la dépression

Représentation de la flore intestinale (bactéries colorées) au contact des cellules épithéliales (en rose) de l'intestin.



👤 Pierre-Marie Lledo : Institut Pasteur, unité perception et mémoire

📖 N. Sudo et al. *The Journal of Physiology*, juillet 2004 : 500 (1) : 263-75



© EYE OF SCIENCE / PHANIE

Bactéries (colorisées) issues d'un échantillon de selles et qui composent le microbiote intestinal.

ne va pas soigner avec des bactéries intestinales. Les essais visent, avant tout, à caractériser une éventuelle modulation des symptômes par le

microbiote, ce qui éventuellement amènerait à envisager un traitement préventif. »

Il reste aussi à déterminer par quels biais les bactéries agissent. En plus de la voie nerveuse, via le nerf vague (☞), la circulation sanguine est présentée comme l'une des principales voies d'activation. Une partie des molécules libérées par les bactéries (produits de fermentation, neurotransmetteurs, protéines de l'enveloppe bactérienne...) passerait par le sang pour atteindre le cerveau. Autre voie à explorer : le système immunitaire, les composés bactériens étant alors amenés par les cellules immunitaires. C'est l'hypothèse privilégiée par l'équipe de Pierre-Marie Lledo pour expliquer l'activation de certains récepteurs sensibles à des fragments de bactérie, récemment identifiés dans des zones du cerveau de souris. « *La suppression de ces récepteurs induit une perte du sommeil paradoxal. Les animaux ne rêvent plus et développent alors des troubles de l'humeur* », explique Chantal Henry, qui prévoit également de travailler sur l'équivalent humain de ces récepteurs, le NOD2, associé

également au développement de troubles bipolaires. « *En agissant sur les cycles du sommeil, la stimulation des récepteurs NOD2 par des fragments bactériens, probablement lors d'un phénomène inflammatoire non encore identifié, pourrait contribuer à l'émergence de maladies psychiques*

chez l'homme. » Des travaux seront donc conduits pour mieux comprendre le rôle du système immunitaire dans l'activation de ces récepteurs.

... et la schizophrénie ?

En dehors des troubles anxieux ou bipolaires, d'autres affections psychiatriques sont aussi dans le viseur de la psychomicrobiotique. Psychiatre à l'hôpital Henri-Mondor à Créteil et chercheur à l'Inserm, Guillaume Fond (☞) envisage notamment d'analyser la flore intestinale de patients autistes et schizophrènes. Il s'agira de vérifier si on retrouve chez l'homme les déséquilibres observés sur des modèles de souris développant ces maladies. Le chercheur espère aussi mettre en évidence des marqueurs biologiques, qui permettraient de confirmer à la fois une anomalie du microbiote et une prédisposition à des troubles psychiques. « *Tout reste à découvrir*, estime-t-il. *Pour l'instant, les analyses se limitent aux populations bactériennes de la partie terminale du rectum. Il faudra encore caractériser le microbiote de l'intestin grêle, la partie de l'intestin la plus innervée par le nerf vague.* » Et il est à parier que les bactéries intestinales nous réservent encore quelques surprises. ■

Vincent Richeux

est justement impliquée dans la réponse de l'organisme au stress. « *Après quatre semaines, le microbiote des souris s'est modifié, décrit Pierre-Marie Lledo. La population de certaines bactéries a triplé, tandis que d'autres ont nettement diminué.* » Les chercheurs n'en sont pas restés là : ils ont ensuite transplanté un échantillon du microbiote des souris devenues anxieuses à des souris saines. Celles-ci ont alors développé le même état de stress.

Ces travaux, qui feront prochainement l'objet d'une publication, soulèvent une hypothèse inattendue : certains troubles psychiques seraient transmissibles d'un individu à l'autre, par voie orale. Il faudrait, en principe, une contamination répétée par les bactéries fécales de l'individu atteint, par l'intermédiaire notamment de linge souillé. À l'inverse, la flore intestinale pourrait aider à atténuer les troubles. « *On peut imaginer améliorer un traitement psychiatrique conventionnel, en le combinant avec des probiotiques (☞), par exemple*, avance Pierre-Marie Lledo. *Et même espérer, dans certains cas, se libérer des anxiolytiques, en agissant sur le microbiote.* » Il reste toutefois à déterminer les espèces les plus appropriées, autant d'un point de vue qualitatif que quantitatif.

En collaboration avec la psychiatre Chantal Henry (☞), de l'hôpital universitaire de Créteil, l'équipe de l'Institut Pasteur prévoit, par ailleurs, de lancer une étude de suivi sur des patients atteints de troubles bipolaires. Dans un premier temps, l'objectif serait, là aussi, de vérifier s'il existe un effet modulateur du microbiote sur leur état psychique. Par la suite, les travaux pourraient se poursuivre par la recherche des germes impliqués. « *Il ne s'agit pas de créer de faux espoirs*, avertit Chantal Henry. *On*

« On peut imaginer améliorer un traitement psychiatrique conventionnel, en le combinant avec des probiotiques »

☞ Probiotiques

Microorganismes vivants ayant un effet bénéfique pour la santé de l'hôte

☞ Nerf vague

Nerf reliant le cerveau à divers organes pour assurer la régulation des fonctions autonomes de l'organisme, comme la digestion, la respiration ou la fonction cardiaque

☞ Chantal Henry, Guillaume Fond : unité 955 Inserm - Université Paris-Est Créteil Val-de-Marne, Institut Mondor de recherche biomédicale (IMRB)