

# Flore intestinale

## Le cerveau sous influence

BIOLOGIE

Notre tube digestif héberge en moyenne 200 espèces de bactéries.

On les sait indispensables à la digestion, on les découvre essentielles à la maturation de notre système immunitaire.

Plus surprenant encore, elles seraient capables d'interagir avec notre cortex

Le Monde

Samedi 24 mars 2012

MARC GOZLAN

**C**haque être humain héberge dans son intestin un écosystème composé de dix fois plus de bactéries que notre corps ne contient de cellules. L'ensemble des génomes de ces microorganismes constitue ce que les biologistes appellent le **métagénome** intestinal humain. Objet d'intenses recherches, il a été la vedette du congrès international MetaHIT, qui a réuni 600 chercheurs, à Paris du 19 au 21 mars.

Les outils moléculaires et bio-informatiques permettent aujourd'hui de décrire la diversité des 10 000 milliards de bactéries qui colonisent notre tube digestif et forment le microbiote intestinal, ce que l'on appelait il n'y a pas si longtemps la flore intestinale. Formé durant l'accouchement, à partir de la flore fécale et vaginale maternelle, cet organe, non palpable alors que son poids peut atteindre deux kilogrammes, assure des fonctions essentielles pour l'hôte qui l'héberge à demeure. Ces microbes contribuent à la conversion des aliments en nutriments et en énergie, de même qu'à la synthèse de vitamines indispensables à l'organisme. Ils participent également à la maturation du système immunitaire. De récentes expériences chez la souris apportent un nouvel éclairage sur l'implication du microbiote intestinal dans plusieurs pathologies humaines non digestives, dont certaines en lien avec le fonctionnement cérébral.

Des études épidémiologiques ont montré que le microbiote intestinal des enfants asthmatiques diffère de celui des enfants sains et qu'il existe un risque accru de survenue d'un asthme en cas d'administration d'antibiotiques aux premiers âges de la vie. De même, les enfants nés par césarienne, non exposés aux bactéries vaginales et fécales de leur mère à la naissance, ont un microbiote intestinal différent des enfants accouchés par voie naturelle et présentent un risque plus élevé de développer un asthme.

Une étude canadienne, publiée dans la dernière livraison d'*EMBO Report* et présentée au congrès MetaHIT, montre que l'administration chez la souris de certains antibiotiques en période néonatale peut augmenter la susceptibilité à développer un asthme allergique. L'expérience, conduite par l'équipe de Brett Finlay, de l'Université de Colombie-Britannique à Vancouver (Canada), a comparé l'impact de deux antibiotiques, la streptomycine et la vancomycine, sur le microbiote intestinal de souriceaux nouveau-nés et a évalué leur capacité à favoriser l'apparition d'un asthme allergique après exposition à un allergène. Le traitement par streptomycine a eu un effet limité sur le microbiote intestinal et sur la maladie asthmatique, alors que la vancomycine a entraîné une importante réduction de la diversité microbienne intestinale et a augmenté la sévérité de l'asthme.

En revanche, aucun des deux antibiotiques n'a eu d'impact chez la souris adulte, ce qui montre qu'il existe une période critique, au début de la vie, durant laquelle une modification du microbiote intestinal peut perturber le développement du système immunitaire et entraîner une sensibilisation allergique. « C'est la première fois qu'une étude montre que le microbiote intestinal joue réellement un rôle dans la survenue de l'asthme », souligne le professeur Finlay.

Si le rôle qu'exerce le microbiote intestinal dans la maturation du système immunitaire est largement reconnu, il est plus diffi-

cile, à première vue, « de concevoir que la flore intestinale puisse avoir un impact sur les fonctions cérébrales et le comportement », reconnaît le professeur Stephen Collins, gastroentérologue de l'Université MacMaster d'Hamilton (Canada). Plusieurs études chez l'animal ont pourtant contribué à renforcer le concept d'un « axe intestin-cerveau ».

Schématiquement, ce réseau bidirectionnel permet au cerveau d'influencer sur les activi-

**« C'est la première fois qu'on montre que le microbiote intestinal joue réellement un rôle dans la survenue de l'asthme »**

BRETT FINLAY  
université de Colombie-Britannique  
(Canada)

tés motrices, sensibles et sécrétoires du tube digestif et à l'intestin d'exercer une action sur les fonctions cérébrales. L'équipe du professeur Collins a montré qu'un traitement oral d'une semaine par plusieurs antibiotiques chez la souris adulte induit des perturbations de la composition des populations bactériennes du côlon, un comportement anxieux, ainsi qu'une élévation du taux d'une protéine impliquée dans la croissance et la survie des neurones, le BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), dans l'hippocampe et l'amygdale, régions du cerveau respectivement impliquées dans la mémoire et l'apprentissage d'une part, l'humeur et la mémoire d'autre part. L'arrêt de l'antibiotique a permis de restaurer le comportement normal des rongeurs.

Récemment, cette équipe a conduit une expérience qui exploite le fait que deux souches de souris n'ayant pas le même comportement naturel diffèrent également par la composition de leur flore intestinale. Les souris d'une souche sont timides et anxieuses alors que celles de l'autre souche montrent une grande tendance à explorer leur environnement. Elevées dans des conditions stériles, les deux souches de souris, dépourvues de germes intestinaux, ont été transplantées avec le microbiote intestinal de l'une ou l'autre souche. Résultat : les chercheurs ont inversé le comportement des rongeurs, les souris timides devenant de vraies exploratrices et vice-versa!

Pour Stephen Collins, « les bactéries résidentes intestinales pourraient produire des substances actives sur le cerveau. Dans les années à venir, la transcriptomique et la métabolomique, techniques permettant d'analyser le fonctionnement génétique et l'activité métabolique du microbiote intestinal, seront essentielles pour déterminer quelle bactérie produit telle molécule neuroactive, seule ou en coopération avec d'autres communautés microbiennes, et sur quelle cible la bactérie interagit ».

Son équipe vient de montrer que le cerveau peut également avoir un impact sur le microbiote intestinal. Les chercheurs ont utilisé un modèle de dépression chez la souris par ablation chirurgicale des bulbes olfactifs. Chez ces souris rendues anxieuses et très sensibles au stress, les chercheurs ont observé une altération du microbiote intes-

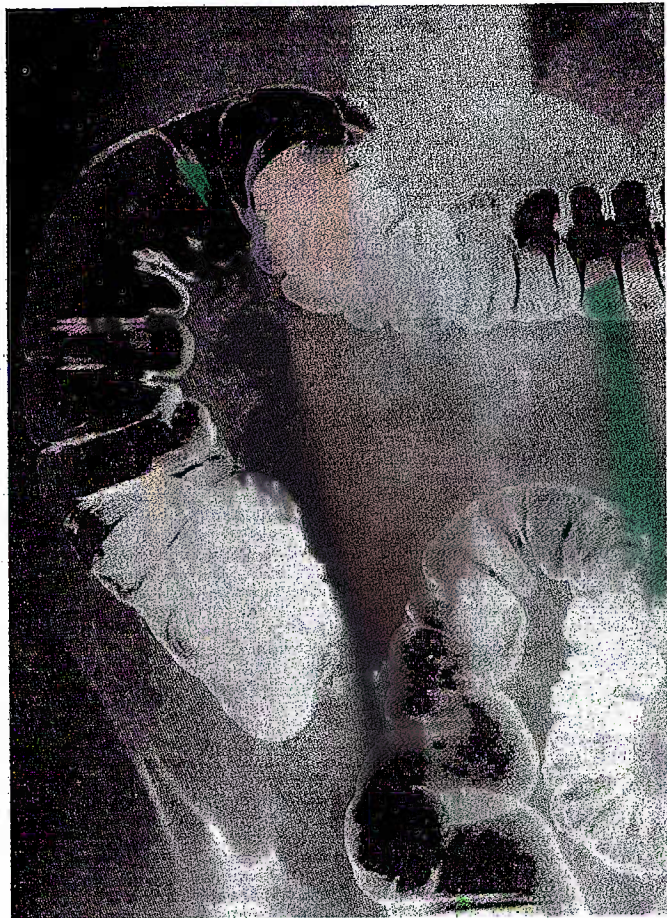
tinal de même qu'une augmentation du taux intracérébral de CRF, un neuromédiateur du stress libéré par l'hypothalamus. L'étape suivante a été d'injecter du CRF dans le cerveau de souris normales. Cette injection a eu pour conséquence de perturber la flore intestinale. L'axe intestin-cerveau est donc bien bidirectionnel.

Les travaux des chercheurs canadiens ont notamment révélé que les perturbations du microbiote intestinal chez les souris opérées et celles qui ont reçu du CRF en intra-cérébral sont associées à un changement de la motilité du côlon. « Ces nouveaux résultats permettent de penser que les perturbations de la chimie du cerveau observées chez les patients souffrant de pathologies neuropsychiatriques, comme l'autisme, la dépression et la schizophrénie, peuvent modifier la physiologie du côlon, en l'occurrence le transit intestinal, et impacter la composition de la flore intestinale », estime Stephen Collins.

La reconnaissance de l'existence de l'axe intestin-cerveau revêt une grande importance dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales et dans le syndrome de l'intestin irritable (SII). Une pathologie psychiatrique est en effet observée chez 60 % à 85 % des patients souffrant de SII, le plus fréquent des troubles fonctionnels intestinaux qui affecte 10 % à 12 % de la population générale

et se manifeste par une douleur abdominale, une constipation, une diarrhée ou une alternance de ces deux symptômes. Chez la souris présentant une inflammation intestinale chronique modérée, l'administration de probiotiques peut normaliser le comportement et la chimie du cerveau.

Autre pathologie où le microbiote intestinal est fortement soupçonné de jouer un rôle central : les douleurs abdominales récurrentes (DAR) de l'enfant, pathologie qui affecte 15 % à 45 % des enfants d'âge scolaire. « Nos travaux montrent que la flore bactérienne intestinale des enfants souffrant de douleurs abdominales récurrentes et du syndrome de l'intestin irritable est différente de celle des enfants sains, avec une composition anormalement élevée de certaines espèces bactériennes », indique le professeur James Versalovic, du département de pathologie du Baylor College of Medicine et du service de pédiatrie du Texas Children's Hospital d'Houston (États-Unis). Il souhaite « développer de nouvelles stratégies de manipulation microbienne par des interventions nutritionnelles, l'administration de probiotiques ou d'antibiotiques, afin de renforcer et favoriser les populations microbiennes bénéfiques ou celles capables de résister à la maladie ». Le dialogue thérapeutique avec ce monde intérieur ne fait que commencer. ■



ique

**Biote intestinal** nement dénommé flore ale, il est constitué de ble des bactéries qui ent notre tube digestif me durant l'accouches la rupture des mem- à partir de la flore féca- ginale maternelle, puis- titue par le bials de l'alli- on et le contact avec mnement, pour se stabl- rs l'âge de 2 ans.

**énomique intestinal** n Ensemble des gènes- bactéries qui colom- nstintin de l'homme.

**énomique** Discipline met de déterminer la e et la fréquence des microbiens présents microbiote intestinal.

**énomique** itative Technique ont à extraire la totalité N fécal pour ensuite un grand nombre de es génétiques. Chaque e est plus ou moins ée selon l'abondance ou i du gène bactérien cor- lant.

**énomique** onnelle Technique identifier les gènes ens intestinaux impli- ns une grande variété ions, notamment le dia- ytre le microbiote intes- es cellulaires humaines.

**riptomique** Science net l'analyse des ARN r l'ADN du métagéno- érien.

**imique** Science qui l'analyse des protéines isées par les ARN ns.

**olomique** Science net l'identification des lites (petites molécules) l'activité des popula- ériennes obioite intestinal.

**tiques** Microorganism- ériées, levures) qui, oir été ingérés vivants tité suffisante, exer- effet bénéfique sur la