



## ÉVÉNEMENT SCIENCE & MÉDECINE

### La psychomicrobiotique, à la croisée du cerveau et de l'intestin

**C'**est un nouveau champ en plein essor : l'étude des liens entre des troubles neuropsychiatriques comme l'autisme, la dépression, la schizophrénie et des anomalies du microbiote intestinal. « *La recherche en psychomicrobiotique va exploser dans les années à venir*, prédit le docteur Guillaume Fond, qui a analysé la littérature scientifique sur le sujet dans un article publié en janvier dans *Pathologie Biologie*. *On sait désormais que le cerveau et l'intestin communiquent dans les deux sens, par plusieurs voies. Il a même été établi que les bactéries intestinales dialoguent entre elles en utilisant les mêmes neurotransmetteurs (dopamine, GABA...) que les neurones !* »

L'équipe de ce jeune psychiatre de l'hôpital Henri-Mondor (Créteil) et chercheur Inserm, affiliée à la Fondation FondaMental, projette d'analyser les microbiotes de patients autistes Asperger, de patients schizophrènes et de sujets témoins. « *C'est dans le domaine de l'autisme que les dysbioses sont le mieux documentées, mais des équipes ont aussi mis en évidence des anomalies qui pourraient provenir de la flore intestinale dans la schizophrénie* », précise Guillaume Fond. Reste à savoir si ces recherches

permettront un jour de proposer des approches thérapeutiques de type pré- ou probiotiques, transferts de microbiote fécal... « *Des améliorations des symptômes schizophréniques avec un régime sans gluten ont été rapportées, mais les quelques cas publiés doivent être confirmés par les essais cliniques en cours*, tempère le chercheur. *Dans l'autisme, une antibiothérapie de huit semaines par vancomycine a obtenu des résultats positifs chez des enfants, mais le bénéfice ne s'est pas maintenu à l'arrêt du traitement.* »

#### De très jeunes enfants autistes

A Genève, l'équipe du pédopsychiatre Stephan Eliez s'apprête à lancer une étude testant la transplantation de microbiote chez une trentaine de très jeunes enfants autistes. L'Institut Pasteur de Paris lance de son côté un vaste programme « Microbiote et cerveau », qui étend la collaboration de ses neuroscientifiques, microbiologistes et immunologistes à d'autres équipes. « *Les neurosciences doivent devenir un cœur de réseau, en connexion avec l'immunologie, la microbiologie... L'objectif est de travailler comme les physiciens, en cherchant une loi générale applicable à différentes disciplines* », s'enthousiasme



Pierre-Marie Lledo, directeur du département de neurosciences de l'institut et directeur de recherche au CNRS, qui est l'un des pilotes de ce programme. Plusieurs équipes, dont la sienne, en collaboration avec celle du microbiologiste Gérard Eberl, ont montré que des souris rendues axéniques (vierges de tout germe) par différentes techniques deviennent anxieuses et dépressives.

*« Le plus frappant, c'est que ces symptômes sont réversibles avec des probiotiques, qui sont dans ce cas plus efficaces qu'un antidépresseur, souligne Pierre-Marie Lledo. Des mécanismes comparables pourraient être à l'œuvre chez l'humain. Nous allons travailler avec la psychiatre Chantal Henry (hôpitaux universitaires de Créteil), afin d'étudier ces phénomènes dans la maladie bipolaire : grâce à une application smartphone, nous recueillerons un maximum d'informations chez des patients. Ils renseigneront en temps réel leurs prises alimentaires et médicamenteuses, leurs ressentis sensoriels... Elles seront couplées à des analyses de microbiotes. »*

Autre axe de recherche : l'étude de récepteurs à des fragments de bactéries intestinales, mis en évidence dans certaines régions du cerveau de souris. « En ac-

*tivant ces récepteurs, nous avons vu apparaître de nombreux troubles, en particulier du sommeil. Ces rongeurs ne rêvaient plus et présentaient des troubles de la mémoire et de l'humeur »,* raconte Pierre-Marie Lledo. La piste semble d'autant plus passionnante que ces récepteurs ont leur équivalent humain : le NOD2. Or, le gène codant pour ce récepteur peut être muté dans une pathologie inflammatoire digestive chronique, la maladie de Crohn, et il a récemment été associé aux troubles bipolaires par l'équipe de Chantal Henry. Ainsi, le professeur Lledo va mener une étude avec ces cliniciens pour comprendre comment les mutations du gène NOD2 sont associées à une susceptibilité à la dépression.

Le projet prévoit aussi le développement d'outils de recherche, tel un système de microscopie en fluorescence pour observer in situ, chez des rongeurs, des réseaux de plus de 1 000 neurones à travers une fenêtre de verre. « On visualise ainsi comment les cellules nerveuses dialoguent entre elles, lors d'un exercice d'apprentissage, par exemple, et surtout comment le système immunitaire participe aux réorganisations structurelles et fonctionnelles dans notre cerveau », conclut Pierre-Marie Lledo. ■ SANDRINE CABUT