

Autisme

la piste de la flore intestinale

Marion Leboyer et Alexandru Gaman

Le microbiote intestinal intervient dans de nombreuses pathologies. Il apparaîtrait même lié aux troubles du spectre autistique. Un lien que les chercheurs commencent à comprendre.

Près de 200 millions de neurones sont connectés à l'intestin. On qualifie souvent ce système nerveux de second cerveau. L'intestin héberge aussi une importante population de bactéries, le microbiote intestinal, dont on a récemment démontré le rôle dans la santé physique de l'animal et de l'homme. Mais le microbiote joue-t-il aussi un rôle dans le développement de troubles psychiatriques ? Un ensemble de travaux, d'abord chez la souris et ensuite chez l'homme, ont mis en évidence un lien entre les anomalies du microbiote (on parle de « dysbiose ») et les troubles du spectre autistique. Nous commençons même à entrevoir le fonctionnement de ce lien, qui commencerait avec les bactéries de l'intestin et se terminerait dans le cerveau.

Au niveau mondial, on note une forte augmentation du nombre de cas de troubles du spectre autistique chez l'adulte : il est passé de 1 sur 10 000 dans les années 1970 à presque 1 sur 100 en 2012. La souffrance des patients et de leurs familles est importante, tandis que les outils thérapeutiques sont insuffisants. Dans ce contexte, nous sommes à la recherche de nouvelles pistes pour mieux comprendre ces pathologies, identifier des formes cliniques homogènes,

développer des moyens diagnostiques et, surtout, thérapeutiques.

L'une des pistes est l'exploration des liens entre les anomalies de la sphère digestive et les troubles psychiatriques. Elle semble particulièrement prometteuse, car on a constaté que, très souvent, les personnes présentant une pathologie autistique ont également des troubles intestinaux (entre 25 et 84 % des cas).

Les progrès de l'exploration du microbiote intestinal permettent aujourd'hui d'explorer cette piste microbienne dans le cadre de modèles animaux, mais aussi chez l'homme. Ces recherches ont démarré aux États-Unis et sont aujourd'hui très actives en France grâce au réseau de la fondation FondaMental, qui regroupe de nombreux services hospitaliers, laboratoires de recherche et plateformes technologiques de pointe.

Des indices chez la souris

L'un des modèles les plus connus dans ce domaine est le modèle « immun maternel » qui consiste à tester chez la rate gestante l'impact d'infections très précoces sur le développement de sa progéniture. On obtient des bébés rats qui présentent des

anomalies de la structure du microbiote, une fragilité de la paroi intestinale (hyperperméabilité) et des concentrations élevées de molécules produites par le métabolisme bactérien. Ils exhibent aussi des anomalies du comportement évoquant des tableaux autistiques, telles qu'une hypersensibilité au bruit. L'administration de probiotiques permet de réduire ces anomalies comportementales. Ces expériences ont ainsi mis en évidence le rôle crucial du microcosme digestif et révélé des pistes thérapeutiques.

Dans le cas de l'homme, au sein de la fondation FondaMental, une collaboration entre les équipes spécialistes du syndrome d'Asperger et de l'autisme de haut niveau et les équipes de l'Inra (Métagenopolis) a analysé une quinzaine d'études, réalisées depuis 2002, sur le microbiote intestinal de près de 500 patients atteints de troubles du spectre autistique. Malgré l'hétérogénéité des méthodes et des résultats, les données préliminaires de ces études confirment l'existence d'anomalies du microbiote des patients. Mais il reste à identifier les souches de bactéries impliquées. Si la piste d'anomalies du microbiote associées aux pathologies psychiatriques semble se confirmer, il reste à comprendre plus précisément le

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

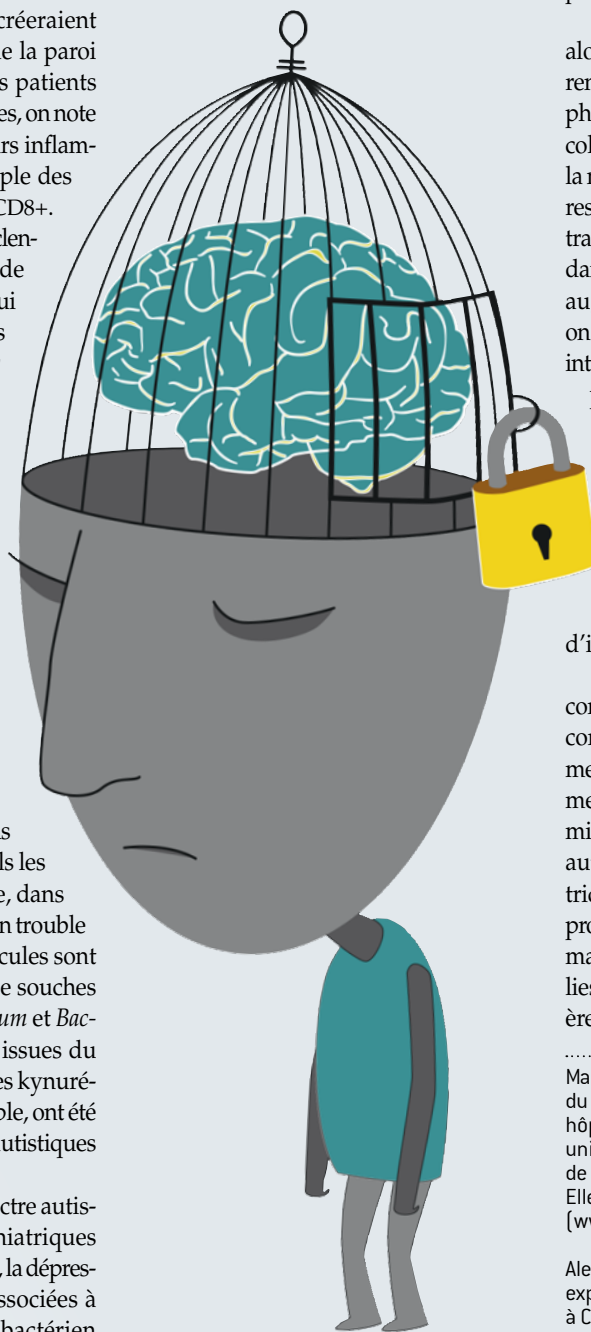
L'hypothèse qui nous paraît la plus probable est que, dans un premier temps, une population bactérienne intestinale interfère avec le dialogue normal microbiote-intestin. Ces bactéries pathogènes créeraient des inflammations au niveau de la paroi digestive. Chez les souris et les patients présentant 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-tégmentale, 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.