

> et représentant une diversité génétique énorme. On la considère aujourd'hui comme un véritable organe, situé à l'interface des aliments ingérés, qu'elle contribue à digérer, et de la muqueuse intestinale. Elle échange des signaux moléculaires avec cette dernière et communique ainsi avec tout l'organisme. Au cours des dix dernières années, le séquençage du génome du microbiote (le métagénome) et l'analyse des molécules chimiques qu'il produit ont permis de mieux comprendre le lien entre le cerveau et l'intestin.

Pour étudier l'effet du microbiote intestinal sur le cerveau, les biologistes ont mis au point deux stratégies. La première se fonde sur des animaux dits « axéniques », c'est-à-dire privés de microbiote ; on observe les dysfonctionnements de leur organisme et on tente de les corriger par l'inoculation d'un microbiote. La seconde stratégie, appliquée chez l'homme et chez l'animal, consiste à moduler la flore intestinale par l'administration d'antibiotiques, de prébiotiques et de probiotiques (des bactéries ou des levures qui ont divers effets sur le microbiote, dont elles corrigent les déséquilibres dans certains cas), puis à analyser les conséquences.

UN MICROBIOTE ANTISTRESS

Chez les rongeurs dépourvus de microbiote, le principal trouble observé est une hypersensibilité au stress (*voir l'encadré page ci-contre*), constatée pour la première fois en 2004 par Nobuyuki Sudo, de l'université de Kyushu, au Japon, et ses collègues. Après avoir immobilisé des souris axéniques et des souris normales pendant une heure, les chercheurs ont montré que la concentration sanguine de corticostérone, une hormone liée au stress, était doublée uniquement chez les animaux dépourvus de microbiote – alors certainement plus stressés que les rongeurs normaux. Ce résultat a été confirmé à plusieurs reprises, à nouveau chez les souris à l'université McMaster, au Canada, et à l'université de Cork, en Irlande, puis chez les rats par notre équipe à l'Inra.

Le microbiote diminuerait donc la réponse au stress. Peut-on obtenir un effet déstressant en le modulant ? Javier Bravo et ses collègues, de l'université de Cork, et Afifa Ait-Belgnaoui, de l'Inra, le suggèrent. En 2011 et 2012, les chercheurs ont montré que l'administration de probiotiques à des rats et des souris atténuait la sécrétion de corticostérone provoquée par des situations stressantes.

Les animaux réagissent au stress de différentes façons : combat, fuite, comportements anxieux... Ces derniers ont été les plus étudiés, à l'aide de tests qui consistent à analyser la réponse de rongeurs placés dans des situations anxiogènes : forte luminosité, espace ouvert

non protégé... Au cours de ces expériences, la réaction des rongeurs axéniques différait presque toujours de celle de leurs congénères. Mais leurs comportements anxieux sont soit augmentés, soit atténués selon l'animal et le test utilisé (ces réactions dépendent donc de divers facteurs et ne varient pas forcément comme la concentration en corticostérone). De sorte que l'on se demande encore dans quel

CHEZ LES RONGEURS DÉPOURVUS DE MICROBIOTE, LE PRINCIPAL TROUBLE OBSERVÉ EST UNE HYPERSENSIBILITÉ AU STRESS

sens le microbiote régule le stress (en l'augmentant ou en le diminuant ?). En revanche, l'inoculation d'un microbiote aux animaux axéniques conduit toujours à une réduction de leurs comportements anxieux, confirmant l'existence d'une régulation.

De façon générale, le microbiote influencerait nos réponses émotionnelles, comme le suggère une étude réalisée en 2013 par Kirsten Tillisch, de l'université de Californie, à Los Angeles, et ses collègues. Des femmes ayant consommé durant un mois un produit laitier fermenté (donc enrichi en probiotiques) accordaient moins d'attention à des stimuli émotionnels négatifs, comme des visages exprimant la peur ou l'anxiété ; en outre, l'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM) a révélé que cette consommation modifiait l'activité de structures cérébrales impliquées dans la perception sensorielle et le contrôle des émotions.

FLORE ET CONTACTS SOCIAUX

En 2013, l'équipe de Timothy Dinan, à l'université de Cork, a montré que l'absence de microbiote détériorait aussi le comportement social. Par exemple, dans un test de sociabilité utilisant un dispositif à trois chambres, les souris axéniques préféraient la chambre vide à celle hébergeant un congénère, et allaient plus volontiers vers une souris qu'elles connaissaient que vers une inconnue. Ce comportement traduit une motivation sociale moindre et une peur de la nouveauté. L'inoculation d'un microbiote rétablissait chez ces souris un comportement social comparable à celui de rongeurs normaux. Nous avons abouti à la même conclusion en 2014 : des rats

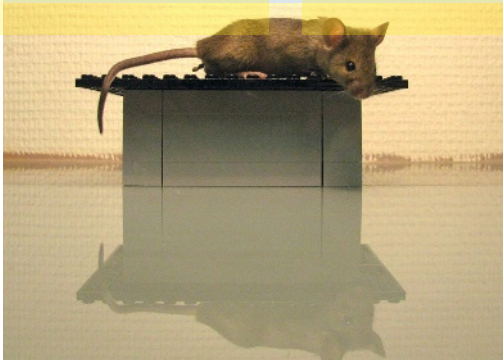
DES BACTÉRIES CONTRE LE STRESS

Plusieurs expériences avec des rongeurs suggèrent que les bactéries intestinales modèrent la réponse au stress. En effet, placés en situation stressante (voir les images ci-dessous), des souris ou des rats ont une plus grande concentration sanguine en corticostérone, une hormone du stress équivalente au cortisol

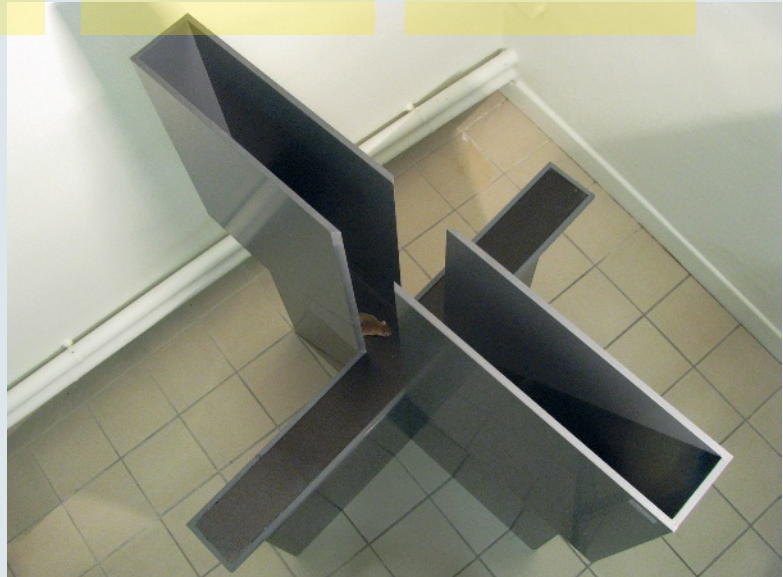
chez l'homme, s'ils n'ont pas de microbiote intestinal. Cette hormone est synthétisée par les glandes surrénales, situées au-dessus des reins, à la suite d'une cascade de réactions déclenchée par une région du cerveau, l'hypothalamus. Elle a de nombreuses actions qui permettent à l'organisme de se défendre face

à un stimulus stressant : augmentation de la pression sanguine, mobilisation des ressources énergétiques... Elle se lie aussi à des récepteurs spécifiques sur les neurones de l'hippocampe, une région du cerveau essentielle à diverses aptitudes (apprentissage, mémoire...). Un stress intense peut alors conduire à

une concentration excessive de corticostérone et à une dégradation de certaines capacités cognitives. Une piste pour diminuer la réponse au stress serait alors de moduler le microbiote intestinal. Plusieurs équipes sont parvenues chez les rongeurs, grâce à l'administration de probiotiques.



Les comportements anxieux sont une manifestation possible de la réponse au stress. Chez les rongeurs, on les quantifie grâce à divers dispositifs expérimentaux. Plus une souris est anxieuse, plus elle met de temps à descendre d'une plateforme (ci-dessus), et plus elle s'abrite dans les bras fermés d'un dispositif en croix (ci-contre).



axéniques mis en présence d'un congénère inconnu engageaient moins de contacts sociaux que des animaux normaux.

Reste à préciser les mécanismes impliqués. Diverses modifications chimiques du cerveau seraient en cause. Les bactéries intestinales influent notamment sur la concentration cérébrale de plusieurs neurotransmetteurs, comme la dopamine, la sérotonine ou la noradrénaline, et sur celle de neurotrophines (des protéines qui favorisent la croissance et la survie des neurones). Ainsi, chez les animaux axéniques ou qui ont consommé des probiotiques, les concentrations de ces substances sont modifiées dans plusieurs aires du cerveau. Mais la façon dont le microbiote influe sur ces taux est encore inconnue.

Toutefois, il n'y a plus aucun doute aujourd'hui : le microbiote influe sur le cerveau et ses déséquilibres ont des conséquences néfastes. Certaines pathologies

neurodéveloppementales ou psychiatriques humaines seraient-elles liées à de tels déséquilibres ? Nous avons vu que pour un syndrome neuropsychiatrique complexe, l'encéphalopathie hépatique, le lien est établi. Et différents indices suggèrent une implication de la flore dans d'autres pathologies, comme les maladies du spectre de l'autisme et les troubles de l'humeur (voir l'encadré page suivante).

ET L'AUTISME ?

Ainsi, plusieurs travaux ont révélé que le microbiote intestinal d'enfants autistes différerait de celui de jeunes non atteints. L'activité métabolique de leur flore était aussi distincte, comme l'ont montré les substances retrouvées dans leurs matières fécales et leur urine. Précisons toutefois que dans ces études, beaucoup d'enfants autistes avaient reçu régulièrement dans leur jeune âge des antibiotiques ➤