

intestinal sur le cerveau. La première se fonde sur des animaux dits axéniques, qui sont privés de ce microbiote ; on observe les dysfonctionnements de leur organisme et on tente de les corriger par l'inoculation d'un microbiote. La seconde stratégie, appliquée à la fois chez l'homme et chez l'animal, consiste à moduler le microbiote intestinal 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.

Chez les rongeurs axéniques, le principal dysfonctionnement est une hypersensibilité au stress (*voir l'encadré page 44*), constatée pour la première fois en 2004 par Nobuyuki Sudo, de l'Université de Kyūshū 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 chez les animaux dépourvus de microbiote. Par la suite, ce résultat a été confirmé à plusieurs reprises, d'abord chez la souris à l'Université McMaster au Canada et à l'Université de Cork en Irlande, puis chez le rat par notre équipe à l'Inra.

Le microbiote semble donc avoir un effet modérateur sur la réponse au stress. Peut-on obtenir un effet déstressant en le modulant ? Deux études réalisées en 2011 et 2012 par Javier Bravo, de l'Université de Cork, et ses collègues, et par Afifa Ait-Belgnaoui, de l'Inra, le suggèrent. Les chercheurs ont montré que l'administration de bactéries probiotiques à des rats et des souris atténue la libération de corticostérone provoquée par des situations stressantes.

Au niveau comportemental, la réponse au stress se traduit par divers effets : combat, fuite, comportements anxieux... Ces derniers ont été les plus étudiés, à l'aide de tests consistant à analyser la réaction de rongeurs placés dans des situations anxiogènes : forte luminosité, espace ouvert non protégé... Au cours de ces tests, la réponse comportementale des rongeurs axéniques diffère presque toujours de celle de leurs congénères. Les comportements anxieux peuvent être augmentés ou atténués selon les rongeurs et les tests utilisés (ces comportements dépendent de multiples paramètres et ne varient pas forcément de la même



LES SYMPTÔMES DE L'AUTISME, notamment le manque de sociabilité, ont pu être atténués chez des souris en agissant sur les bactéries intestinales.

■ LES AUTEURS

Valérie DAUGÉ, Mathilde JAGLIN, Laurent NAUDON et Sylvie RABOT sont respectivement directrice de recherche, doctorante et chargés de recherche à l'Institut Micalis (UMR1319), au Centre Inra de Jouy-en-Josas.

■ BIBLIOGRAPHIE

M. Crumeyrolle-Arias *et al.*, Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats, *Psychoneuroendocrinology*, vol. 42, pp. 207-217, 2014.

J. A. Gilbert *et al.*, Toward effective probiotics for autism and other neurodevelopmental disorders, *Cell*, vol. 155, pp. 1446-1448, 2013.

façon que la concentration de corticostérone), de sorte que le sens de la régulation exercée par le microbiote fait débat. En revanche, l'inoculation d'un microbiote aux animaux axéniques conduit toujours à une normalisation du comportement anxieux, ce qui confirme l'existence de cette régulation.

Une influence sur les émotions

De façon générale, le microbiote influencerait la réactivité émotionnelle, 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 enrichi en probiotiques accordaient moins d'attention à des stimulus émotionnels négatifs, tels 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.

En 2013, l'équipe de Timothy Dinan, à l'Université de Cork, a montré que l'absence de microbiote détériore le comportement social. Par exemple, dans un test de sociabilité utilisant un dispositif à trois chambres, les souris axéniques préfèrent la chambre vide à celle hébergeant un congénère, et vont plus volontiers vers une souris qu'elles connaissent que vers une inconnue. Ce comportement traduit une motivation sociale moindre et une peur de la nouveauté. L'inoculation d'un microbiote rétablit chez ces souris un comportement social comparable à celui de souris normales. Nous avons abouti à la même conclusion chez le rat en 2014: des rats axéniques mis en présence d'un congénère inconnu engagent moins de contacts sociaux que des animaux normaux.

Les mécanismes impliqués restent à préciser, mais diverses modifications

DES BACTÉRIES DÉSTRESSANTES

Plusieurs expériences sur des rongeurs suggèrent que les bactéries intestinales modèrent la réponse au stress. En effet, placés en situation stressante, des souris ou des rats ont une plus grande concentration sanguine de corticostérone, 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 au 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 fonctions (apprentissage, mémoire, etc.). Un stress intense peut alors

conduire à une concentration excessive de corticostérone et à une dégradation de ces fonctions.

Une piste pour diminuer la réponse au stress est alors de moduler le microbiote intestinal. Plusieurs équipes y 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 plate-forme (à gauche), et plus elle s'abrite dans les bras fermés d'un dispositif en croix (à droite).

