

AXE INTESTIN-CERVEAU : COMMENT LE MICROBIOTE INTESTINAL INFLUENCE LA RÉPONSE AU STRESS

GUT-BRAIN AXIS: HOW THE GUT MICROBIOTA INFLUENCES THE RESPONSE TO STRESS

Par Sylvie RABOT¹

(Communication présentée le 08 octobre 2015

Manuscrit accepté le 15 Octobre 2015)

RÉSUMÉ

Le tube digestif abrite une communauté microbienne complexe, le microbiote intestinal, dont le potentiel génétique excède celui de l'hôte en richesse et diversité. Ces dernières années ont vu apparaître des données indiquant que le microbiote intestinal participe au dialogue intestin-cerveau. Des comparaisons entre rongeurs axéniques et conventionnels ont notamment montré que l'absence de microbiote intestinal intensifiait la réactivité de l'axe corticotrope, et modifiait le niveau d'anxiété induit par un stress. La découverte que le microbiote intestinal régule les réponses neuroendocrinienne et émotionnelle au stress conduit à l'hypothèse que des déséquilibres du microbiote pourraient contribuer, chez l'Homme comme chez l'animal, à la physiopathologie de troubles du comportement, tels que les troubles anxieux. A cet égard, l'administration de probiotiques chez des modèles de rongeurs ayant un niveau d'anxiété élevé a un effet anxiolytique.

Mots-Clés : axe corticotrope, comportement, anxiété, axénie, probiotique.

ABSTRACT

The gastro-intestinal tract hosts a complex microbial ecosystem, the gut microbiota, whose collective genome coding capacity exceeds that of the host genome. In the last decade, evidence has emerged that the gut microbiota participates to the gut-brain crosstalk. In particular, comparisons between germ-free and conventional laboratory rodents showed that absence of the gut microbiota exacerbates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity, and alters the anxiety-like behaviour induced by stress. The discovery that the gut microbiota regulates the neuroendocrine and emotional response to stress paves the way for the hypothesis that gut microbiota dysbioses could contribute to the pathophysiology of anxiety-related disorders, in humans and in animals. In this regard, probiotic administration to rodent models with an increased anxiety-like behaviour has an anxiolytic effect.

Key-Words: hypothalamic-pituitary-adrenal axis, behaviour, anxiety, germ-free, probiotic.

(1) INRA, UMR1319 Micalis, 78352 Jouy-en-Josas Cedex ;
Courriel : Sylvie.Rabot@jouy.inra.fr Tél : 01 34 65 24 65

INTRODUCTION

Le tube digestif abrite une communauté microbienne riche de près de 10^{14} cellules, appelée microbiote intestinal. Composé de milliers d'espèces bactériennes, le microbiote intestinal représente un potentiel génétique d'une diversité considérable, le métagénome. Il est aujourd'hui admis qu'il s'agit d'un véritable organe, situé à l'interface du bol alimentaire, qu'il contribue à digérer, et de la muqueuse intestinale, avec laquelle il échange des signaux moléculaires, lui permettant *in fine* de communiquer avec tout l'organisme (Delzenne *et al.* 2011 ; Lozupone *et al.* 2012).

Au cours des quinze dernières années, les avancées considérables des technologies de séquençage du métagénome, mises en œuvre dans des projets d'envergure internationale tels que le «US Human Microbiome Project», ou le projet européen MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract), ont renouvelé profondément les connaissances sur la composition et la diversité du microbiote. Le microbiote intestinal est présent tout le long du tube digestif, mais c'est dans le côlon que la population est la plus abondante, avec environ 10^{11} bactéries/g de contenu, constituée à 80 % d'espèces anaérobies strictes appartenant aux phyla des *Bacteroidetes*, *Firmicutes* et *Actinobacteria*. Au-delà de cette apparente homogénéité, il existe en fait d'importantes variations interindividuelles, qualitatives (nature des espèces bactériennes de l'écosystème) et quantitatives (abondances relatives de ces espèces dans l'écosystème). Si ces variations interindividuelles sont en partie liées à la génétique de l'hôte, des facteurs environnementaux, tels que l'alimentation, influencent aussi la composition du microbiote (Delzenne *et al.* 2011 ; Lozupone *et al.* 2012).

Le microbiote intestinal se constitue rapidement après la naissance. Le nouveau-né, stérile *in utero*, se colonise tout d'abord avec un microbiote simple, par contact avec sa mère. Il est ensuite exposé à de nouvelles bactéries provenant des personnes qui l'entourent, de ses aliments, de son environnement, etc. Le microbiote se complexifie et une composition proche de celle de l'adulte est atteinte vers l'âge de trois ans. Les facteurs qui gouvernent l'installation du microbiote et son évolution vers un état stable sont encore mal connus. Cependant, comme tout écosystème en construction, le microbiote du jeune enfant est vulnérable et des facteurs tels que le mode d'accouchement, le mode d'alimentation, l'antibiothérapie peuvent perturber la dynamique de son installation et, à terme, la diversité de sa composition, sa robustesse et ses fonctionnalités (Campeotto *et al.* 2007 ; Lozupone *et al.* 2012). Des perturbations du microbiote intestinal peuvent aussi se produire à l'âge adulte. Infections, traitements antibiotiques, changements alimentaires peuvent déstabiliser l'équilibre du microbiote. La plupart du temps, ce déséquilibre est transitoire. Parfois, cependant, il perdure, aboutissant à un état stable,

mais dégradé, appelé dysbiose, susceptible de déclencher des pathologies. Par exemple, un syndrome du côlon irritable peut apparaître après une infection gastro-intestinale et durer plusieurs années (Dupont, 2011).

Les progrès dans la connaissance du potentiel génétique du microbiote intestinal ont suscité une nouvelle dynamique des recherches sur les connections entre le microbiote et son hôte. Le microbiote intestinal façonne de multiples aspects de la physiologie et contribue à l'homéostasie de l'organisme. Les connaissances sur des effets du microbiote connus depuis longtemps se sont affinées : fermentation d'éléments du bol alimentaire qui ont échappé à la digestion dans la partie haute du tube digestif (fibres, amidon résistant, oligosaccharides), métabolisme anaérobie de peptides et protéines, synthèse de vitamines, biotransformation des acides biliaires et des xénobiotiques, développement et métabolisme de l'épithélium intestinal, maturation et fonctionnement du système immunitaire (Hooper *et al.* 2001 ; Delzenne *et al.* 2011 ; Maynard *et al.* 2012). De nouvelles fonctions ont été découvertes : développement de la vascularisation intestinale (Stappenbeck *et al.* 2002), régulation du métabolisme énergétique (Delzenne *et al.* 2011 ; Tremaroli & Bäckhed, 2012). Récemment, plusieurs groupes de recherche ont mis en évidence que le microbiote intestinal était aussi un élément actif du dialogue intestin-cerveau (Collins *et al.* 2012 ; Cryan & Dinan, 2012). Les comparaisons entre animaux axéniques² et conventionnels³ en ont apporté les preuves les plus spectaculaires, révélant, par exemple, que l'absence de microbiote intestinal augmente la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et altère la maturation de la microglie (Braniste *et al.* 2014 ; Erny *et al.* 2015). L'influence du microbiote s'exerce aussi sur les systèmes de neurotransmissions, la production de neurotrophines et la synaptogenèse (Cryan & Dinan, 2012). Cette communication sera centrée sur les effets du microbiote intestinal sur les réponses neuroendocrinienne et émotionnelle au stress, qui sont, à ce jour, les faits les plus documentés (Cryan & Dinan, 2012 ; Luna & Foster, 2015).

L'ABSENCE DE MICROBIOTE INTESTINAL ACCROÎT LA RÉACTIVITÉ DE L'AXE CORTICOTROPE.

Une étude pionnière a été menée il y a une dizaine d'années, à l'Université de Kyushu, au Japon, par l'équipe de Nobuyuki Sudo. Ce groupe a montré que le taux plasmatique de corticostérone, mesuré chez des souris soumises à un stress d'immobilisation pendant une heure, était deux fois supérieur chez les souris axéniques que chez les souris conventionnelles (Sudo *et al.* 2004). Par la suite, ce phénomène a été observé par un autre groupe utilisant un stress de nouveauté, dans lequel les souris sont placées isolément pendant 30 minutes

(2) Un animal axénique est un animal né et élevé en conditions stériles. Il est donc dépourvu de microbiote intestinal.

(3) Un animal conventionnel est un animal né et élevé en conditions non contrôlées d'un point de vue microbiologique. Il possède donc un microbiote intestinal complexe.

dans une cage qu'elles ne connaissent pas (Clarke *et al.* 2013). Nous avons confirmé ce résultat chez le rat, en montrant que le taux plasmatique de corticostérone de rats axéniques était trois fois supérieur à celui de rats conventionnels, après un stress consistant à placer les animaux pendant quelques minutes dans une enceinte fortement éclairée (test de l'«open-field»). Cette hypercorticostéronémie s'accompagnait d'une surexpression du gène codant la corticolibérine dans l'hypothalamus, et d'une sous-expression du gène codant le récepteur aux glucocorticoïdes dans l'hippocampe (figure 1). L'ensemble de ces données montre que l'absence de microbiote intensifie la réactivité de l'axe corticotrope, en perturbant plusieurs niveaux de régulation (Crumevolle-Arias *et al.* 2014).

Les différences entre animaux axéniques et conventionnels pourraient résulter d'une différence de communication entre l'intestin et le cerveau au cours de la période post-natale, pendant laquelle le microbiote s'établit progressivement et le cerveau se développe. Pour le prouver, des souris axéniques ont été colonisées, à différents âges de leur vie, par des microbiotes fécaux prélevés de congénères conventionnelles. L'hyperréactivité de l'axe corticotrope est corrigée si la colonisation microbienne a lieu à l'adolescence, mais pas à l'âge adulte (Sudo *et al.* 2004). Une mono-colonisation à l'adolescence avec *Bifidobacterium infantis*, une des premières bactéries à s'installer chez l'enfant, normalise la réactivité de l'axe corticotrope, alors qu'une mono-colonisation avec une souche entéropathogène d'*Escherichia coli* aggrave son hyperréactivité (Sudo *et al.* 2004). La qualité de l'établissement du microbiote intestinal dans le jeune âge est donc un élément critique pour la maturation des aires cérébrales constituant et régulant l'axe corticotrope.

L'ABSENCE DE MICROBIOTE INTESTINAL MODIFIE LA RÉPONSE ÉMOTIONNELLE AU STRESS

Les études expérimentales sur l'effet du microbiote sur l'axe corticotrope sont souvent accompagnées de tests comportementaux, destinés à évaluer le niveau d'anxiété des animaux placés en situation de stress. Ces tests sont fondés sur la préférence des rongeurs pour les endroits sombres et clos, comparativement aux endroits éclairés et découverts. On y mesure donc les différences d'activité exploratoire de l'animal entre une zone aversive et une zone non-aversive : compartiment illuminé *vs.* compartiment sombre dans le test clair et obscur, centre illuminé de l'enceinte *vs.* périphérie sombre dans le test de l'«open-field», bras ouvert *vs.* bras fermé dans le test du labyrinthe en croix surélevé (tableau 1).

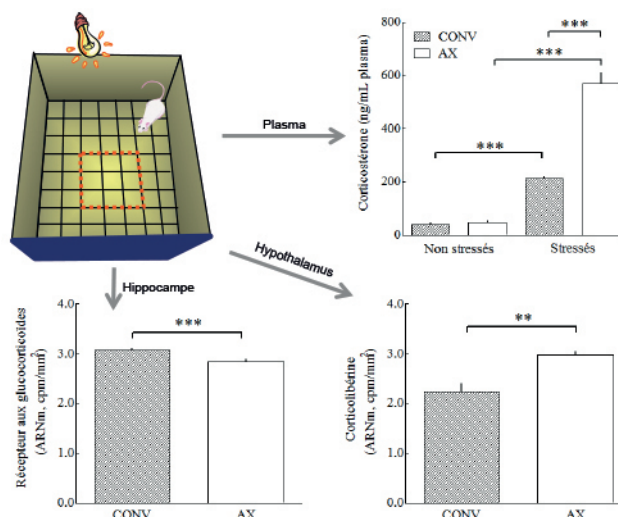


Figure 1 : Réponse de l'axe corticotrope chez des rats axéniques et conventionnels soumis au stress de l'«open-field». Un groupe de rats a été soumis à un stress aigu, sous la forme d'un séjour de 6 min dans une enceinte ouverte, fortement éclairée au centre (test de l'«open-field»). Dans le groupe de rats témoins, non soumis au stress, le taux plasmatique de corticostérone, mesuré par radio-immunologie, est identique chez les individus axéniques (AX) et conventionnels (CONV). Dans le groupe de rats soumis au stress, il est trois fois plus élevé chez les individus axéniques que chez les individus conventionnels. Cette différence s'accompagne d'une surexpression du gène codant la corticolibérine dans l'hypothalamus, et d'une sous-expression du gène codant le récepteur aux glucocorticoïdes dans l'hippocampe des rats axéniques. L'expression des gènes a été mesurée en quantifiant leurs ARN messagers par hybridation *in situ*. Les données sont des moyennes + sem (n=8 à 12 rats/groupe). ** p<0,01, *** p<0,001.

Le comportement anxieux des rongeurs axéniques au cours de ces tests est presque systématiquement différent de celui de leurs congénères conventionnels. Cependant, les différences varient selon l'étude, de telle sorte que le sens de la régulation exercée par le microbiote intestinal – augmentation ou atténuation du comportement anxieux - ne fait pas aujourd'hui consensus. Chez la souris, l'absence de microbiote intestinal conduit à un effet anxiolytique, dans des tests tels que le labyrinthe en croix surélevé ou le test clair et obscur (Diaz-Heijt *et al.* 2011 ; Neufeld *et al.* 2011 ; Clarke *et al.* 2013). Cependant, dans une étude utilisant le test de l'« open-field », les souris axéniques se montrent plus anxieuses que leurs congénères conventionnelles (Nishino *et al.* 2013). Nos travaux chez le rat vont dans ce sens : placés dans un « open-field », les rats axéniques ont un comportement exploratoire réduit, évitent davantage la zone centrale fortement éclairée et séjournent plus longtemps dans les coins obscurs (Crumevolle-Arias *et al.* 2014). Ces différences peuvent résulter de différences méthodologiques, mais le fond génétique joue aussi un rôle important dans la réponse émotionnelle au stress. Les souris BALB/c et les rats F344, choisis pour notre étude et celle de Nishino *et al.* (2013), sont particulièrement sensibles au stress, alors que les lignées des autres études (Swiss et NMRI) le sont peu. Le microbiote pourrait donc avoir un effet régulateur sur la réponse émotionnelle au stress, en diminuant son intensité chez les lignées sensibles, et en l'augmentant chez les lignées peu sensibles. Par ailleurs, contrairement à ce qui est observé pour l'axe corticotrope, la recolonisation de souris axéniques à l'âge adulte leur permet de retrouver une réponse émotionnelle identique à celle de leurs congénères conventionnelles (Bercik *et al.* 2011a ; Clarke *et al.* 2013).

LA MANIPULATION DU MICROBIOTE INTESTINAL MODIFIE LES RÉPONSES NEUROENDOCRINIENNE ET ÉMOTIONNELLE AU STRESS

Si les animaux axéniques sont des modèles précieux pour démontrer le rôle du microbiote dans la physiologie de l'organisme, d'autres approches consistant à modifier le microbiote d'un animal conventionnel, par exemple avec des antibiotiques ou des probiotiques, sont des scénarios expérimentaux plus réalistes. En effet, l'organisme conventionnel a l'avantage de ne pas souffrir d'anomalie de développement, puisqu'il a été exposé à l'empreinte du microbiote intestinal dès la naissance. De plus, les traitements antibiotiques ou la consommation de probiotiques sont des événements qui surviennent de façon habituelle, chez l'Homme comme chez l'animal. Les résultats des travaux utilisant des modèles de rongeurs conventionnels à microbiote intestinal perturbé sont donc plus aisément transposables.

Plusieurs études ont ainsi montré que la manipulation du microbiote intestinal modifiait la réactivité de l'axe corticotrope et le comportement anxieux. Par exemple, un traitement oral, d'une à quatre semaines, avec des antibiotiques non absorbables, atténue le comportement anxieux chez la souris BALB/c, lignée sensible au stress, soumise aux tests d'anxiété clair et obscur et de « step-down » (**tableau 1**) (Bercik *et al.* 2011a ; Desbonnet *et al.* 2015). Cette modification est transitoire puisque le phénotype comportemental initial est rétabli quelques jours après l'arrêt du traitement ; elle est aussi due sans équivoque à la perturbation du microbiote intestinal puisque le même traitement antibiotique appliqué à des souris axéniques est sans effet sur leur niveau d'anxiété (Bercik *et al.* 2011a). D'autres équipes ont expérimenté l'effet de probiotiques. Toujours chez la souris BALB/c, la consommation du probiotique *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 pendant un mois atténue l'augmentation de corticostérone plasmatique et le niveau d'anxiété induits par le test du labyrinthe en croix surélevé (Bravo *et al.* 2011). Le potentiel anxiolytique des probiotiques a été confirmé chez cette lignée de souris, avec d'autres souches bactériennes et d'autres tests d'anxiété (Savignac *et al.* 2014). Il en va de même chez le rat. Un traitement de deux semaines avec le probiotique *Lactobacillus farciminis*, ou avec la combinaison *Lactobacillus helveticus* R0052 et *Bifidobacterium longum* R0175, atténue respectivement la réponse de l'axe corticotrope et la réponse émotionnelle à un stress aigu (Messaoudi *et al.* 2011 ; Ait-Belgnaoui *et al.* 2012).

Dénomination du test	Principe du test
Test clair et obscur	«L'animal est placé dans le compartiment sombre d'une boîte. Ce compartiment communique avec un compartiment illuminé. Plus l'animal se rend dans le compartiment illuminé, moins il est considéré comme anxieux. Durée du test : 10 min
Test de l'« open-field »	«L'animal est placé dans un coin d'une enceinte rectangulaire, ouverte, fortement éclairée au centre. Dans son activité exploratoire de l'enceinte, plus l'animal passe par le centre, moins il est considéré comme anxieux. Durée du test : 6 min
Test du labyrinthe en croix surélevé	«L'animal est placé au centre d'une croix grecque comprenant 2 branches sombres protégées par des parois (bras fermés), et 2 branches éclairées, sans parois (bras ouverts). Le tout est placé à 70 cm du sol, accroissant le caractère anxiogène des bras ouverts. Dans son activité exploratoire du labyrinthe, plus l'animal se rend dans les bras ouverts, moins il est considéré comme anxieux. Durée du test : 5 min
Test de « step-down »	«L'animal est placé sur une plateforme située 5 cm au-dessus du sol. Le temps mis pour décider de descendre de la plateforme est mesuré. Plus ce temps, appelé temps de latence, est long, plus l'animal est considéré comme anxieux. Durée du test : 5 min

Tableau 1 : Principe de quelques tests comportementaux destinés à évaluer le comportement de type anxieux chez les rongeurs.

PAR QUELS MÉCANISMES LE MICROBIOTE INTESTINAL AGIT-IL SUR LA RÉPONSE AU STRESS ?

Les facteurs bactériens du dialogue entre le microbiote intestinal et le cerveau peuvent être (i) des macromolécules de l'architecture cellulaire bactérienne, comme le lipopolysaccharide, le peptidoglycane, la flagelline ; (ii) des produits du catabolisme bactérien, tels que les acides gras à chaîne courte, excrétés dans la lumière intestinale. Ces facteurs peuvent communiquer avec le cerveau par différentes voies, faisant intervenir les populations cellulaires de la muqueuse intestinale comme médiateurs (**figure 2**) (Cryan & Dinan, 2012) :

- Voie métabolique : absorption par les entérocytes (voie transcellulaire) ou les jonctions intercellulaires (voie paracellulaire), excrétion dans la circulation sanguine, puis passage de la barrière hémato-encéphalique ;

- Voie nerveuse : stimulation des neurones du système nerveux entérique et de la composante parasympathique du système nerveux autonome, qui projettent sur des aires intégratives cérébrales ;
- Voie immunitaire : stimulation des cellules immunitaires intestinales et modification de l'équilibre des cytokines pro- et anti-inflammatoires, connu pour affecter le fonctionnement du cerveau ;
- Voie endocrine : stimulation de la production de neuropeptides par les cellules entéro-endocrines.

Sur la base de ces voies possibles, les mécanismes d'action du microbiote intestinal sur les réponses neuroendocrinienne et émotionnelle au stress commencent à être identifiés. Chez la souris, Bercik *et al.* (2011b) et Bravo *et al.* (2011) ont montré qu'une vagotomie sous-diaphragmatique annulait l'effet anxiolytique des probiotiques *B. longum* NCC3001 et *L. rhamnosus* JB-1. L'effet de ce dernier s'accompagnait aussi de modifications de l'expression des gènes cérébraux codant les récepteurs du GABA (acide γ -aminobutyrique) ; or, le système GABA-ergique est impliqué dans la physiopathologie des troubles anxieux (Bravo *et al.* 2011). Chez le rat, l'effet modérateur de *L. farciminis* sur la réponse de l'axe corticotrope à un stress aigu s'explique par la cascade d'événements suivants : *L. farciminis* antagonise l'excès de perméabilité intestinale provoquée par l'application du stress ; il s'ensuit une réduction de l'absorption des lipopolysaccharides bactériens, qui sont pro-inflammatoires, et, de là, une réduction dans l'hypothalamus de l'expression des gènes codant les cytokines pro-inflammatoires IL-6, IL-1 β et TNF- α (Ait-Belgnaoui *et al.* 2012). Néanmoins, dans ces études, des questions demeurent : les probiotiques ont-ils agi par eux-mêmes, ou par le biais de modifications du microbiote intestinal ? quels signaux moléculaires bactériens ont, dans un cas, stimulé le nerf vague, dans l'autre, initié la cascade d'événements conduisant à une réduction de la neuroinflammation affectant l'hypothalamus ? Une étude est parvenue à identifier un signal bactérien. Elle s'est déroulée chez un modèle de souris reproduisant les anomalies comportementales des troubles du spectre de l'autisme : stéréotypies, déficit de communication, altération du comportement social, anxiété. Hsiao *et al.* (2013) ont mis en évidence que ces souris présentaient aussi des anomalies intestinales : augmentation de la perméabilité de la muqueuse, dysbiose du microbiote touchant principalement les phyla *Bacteroidetes* et *Firmicutes*, au sein desquels une soixantaine d'espèces différait entre les souris témoins et les souris « autistes ». Cette dysbiose engendrait des différences d'activité métabolique du microbiote. Parmi les trois cents espèces chimiques identifiées dans le métabolome sérique des souris, 8 % différaient entre les souris témoins et les souris « autistes ». Certaines de ces espèces chimiques étaient des métabolites d'origine bactérienne tels que l'indolepyruvate et le 4-éthylphénylsulfate, dont les concentrations étaient

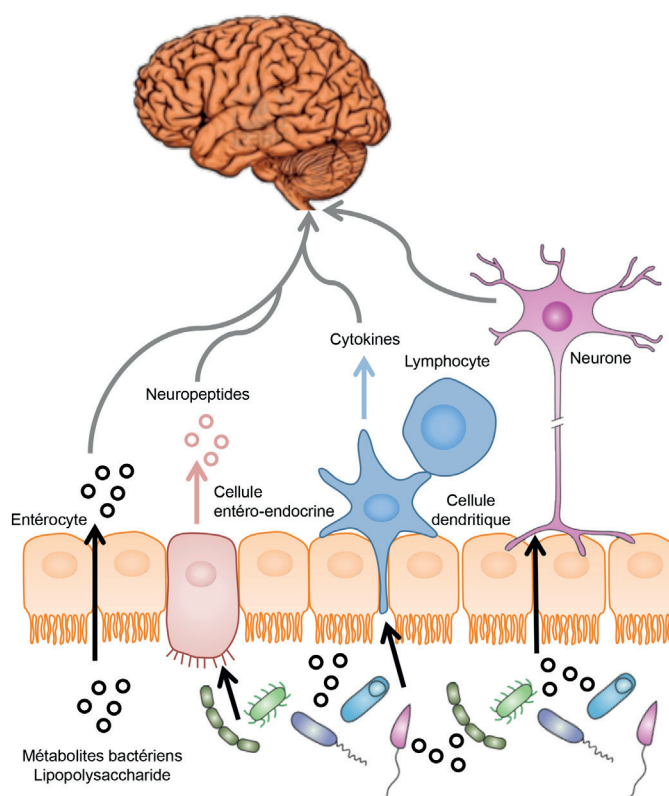


Figure 2 : Voies de communication possibles entre le microbiote intestinal et le cerveau. Les produits bactériens actifs peuvent être des métabolites ou des macromolécules de l'architecture cellulaire (ex : lipopolysaccharide). Ils peuvent gagner le cerveau par voie sanguine, après absorption par l'épithélium intestinal ; stimuler la sécrétion de neuropeptides par les cellules entéro-endocrines ; stimuler les cellules immunitaires intestinales et la production de cytokines ; stimuler des neurones du système nerveux entérique et de la composante parasympathique du système nerveux autonome.

respectivement 1,5 et quarante fois plus élevées chez les souris « autistes ». Injecté par voie intra-péritonéale à des souris naïves, du sevrage jusqu'à l'âge adulte, le 4-éthylphénylsulfate a provoqué un comportement anxieux comparable à celui des souris « autistes », sans reproduire les autres anomalies comportementales. Il s'agissait donc d'un effet spécifique sur l'anxiété. De plus, l'administration orale d'une souche commensale de *Bacteroides fragilis* aux souris « autistes », du sevrage à l'âge adulte, a atténué la dysbiose du microbiote, et normalisé la perméabilité intestinale et le métabolome sérique. Ces améliorations à l'échelle intestinale se sont accompagnées d'une amélioration de la plupart des anomalies comportementales, dont l'anxiété. Dans certains cas, cependant, les mécanismes par lesquels le microbiote intestinal agit sur la réponse au stress n'ont pas pu être identifiés (Bercik *et al.* 2011a). De nombreuses études mécanistiques seront donc encore nécessaires pour expliquer les contributions des différentes voies, métabolique, nerveuse, immunitaire, endocrine, et de leurs probables interactions, à l'effet du microbiote intestinal sur la réponse au stress, et, au-delà, sur le fonctionnement cérébral en général.

CONCLUSION

La découverte de l'impact du microbiote sur le cerveau, illustré dans cette communication par le cas de la réponse au stress, apporte un nouveau point de vue en neurosciences. Elle montre que, comme pour d'autres systèmes physiologiques, les micro-organismes symbiotiques entretiennent des relations étroites, développementales et fonctionnelles, avec le système nerveux central.

Cette découverte ouvre aussi des perspectives en production animale et en pathologie humaine. En production animale, des perturbations intestinales, liées par exemple à des infections, peuvent entraîner des dysbioses du microbiote, avec des conséquences comportementales délétères, qui peuvent être durables, surtout si la dysbiose se produit dans le jeune âge.

Une attention portée à la qualité de la colonisation intestinale microbienne du jeune animal, et au maintien de l'intégrité de son microbiote au cours de la vie, permettrait de contribuer à une meilleure adaptation de l'organisme aux conditions d'élevage et à un meilleur bien-être.

En pathologie humaine, une co-morbidité entre pathologies gastro-intestinales et pathologies psychiatriques et neurodégénératives est de plus en plus rapportée. La possibilité que ces dernières aient un point de départ intestinal, lié à une dysbiose du microbiote, devient une hypothèse réaliste, qui mérite d'être testée. Si elle se vérifie, de nouvelles thérapeutiques, visant le microbiote intestinal, pourraient voir le jour, pour des maladies dont l'étiologie et la physiopathologie sont encore mal connues (Sampson & Mazmanian, 2015).

BIBLIOGRAPHIE

- Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, Chaumaz G, Eutamene H, Ferrier L *et al.* Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37: 1885-95.
- Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J *et al.* The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 2011a; 141: 599-609.
- Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, Huang X *et al.* The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil.* 2011b; 23: 1132-9.
- Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M *et al.* The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med.* 2014; 6: 263ra158.
- Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG *et al.* Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci. USA* 2011; 108: 16050-5.
- Campeotto F, Waligora-Dupriet AJ, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel MJ. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007; 31: 533-42.
- Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F *et al.* The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 666-73.
- Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol.* 2012; 10: 735-42.
- Crumeyrolle-Arias M, Jaglin M, Bruneau A, Vancassel S, Cardona A, Daugé V *et al.* Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 42: 207-17.
- Cryan JF & Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012; 13: 701-12.
- Desbonnet L, Clarke G, Traplin A, O'Sullivan O, Crispie F, Moloney RD *et al.* Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: implications for brain and behaviour. *Brain Behav Immun.* 2015; 48: 165-73.
- Delzenne NM, Neyrinck AM, Bäckhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7: 639-46.
- Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A *et al.* Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci. USA* 2011; 108: 3047-52.
- Dupont HL. Gastrointestinal infections and the development of irritable bowel syndrome. *Curr Opin Infect Dis.* 2011; 24: 503-8.
- Erny D, Hrab de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E *et al.* Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci.* 2015; 18: 965-77.
- Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001; 291: 881-4.
- Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T *et al.* Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 2013; 155: 1451-63.
- Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012; 489: 220-30.
- Luna RA & Foster JA. Gut brain axis: diet microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression. *Cur Opin Biotechnol.* 2015; 32: 35-41.
- Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* 2012; 489: 231-41.
- Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdj A *et al.* Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr.* 2011; 105: 755-64.
- Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2011; 23: 255-64.
- Nishino R, Mikami K, Takahashi H, Tomonaga S, Furuse M, Hiramoto T *et al.* Commensal microbiota modulate murine behaviors in a strictly contamination-free environment confirmed by culture-based methods. *Neurogastroenterol Motil.* 2013; 25: 521-8.

- Sampson TR & Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 565-76.
- Savignac HM, Kiely B, Dinan TG, Cryan JF. Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2014; 26: 1615-27.
- Stappenbeck TS, Hooper VL, Gordon JI. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci. USA* 2002; 99: 15451-5.
- Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN *et al.* Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol.* 2004; 558: 263-75.
- Tremaroli V & Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; 489: 242-9.