



Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Vie de l'Académie

## Le triptyque microbiote–immunité–cerveau dans l'inflammation et la cognition<sup>☆</sup>

### *The microbiota–immunity–brain tryptic in inflammation and cognition*

Gérard Eberl<sup>\*</sup>

Microenvironment and Immunity Unit, Inserm U1224, Institut Pasteur, université de Paris Cité, Paris, France

#### INFO ARTICLE

#### RÉSUMÉ

Le microbiote est activement impliqué dans le développement et la régulation du système immunitaire, ainsi que dans la régulation de certaines fonctions du cerveau. La véritable complexité, et la beauté, de ces interactions se révèlent sous le microscope d'une analyse intégrée des échanges entre ces différents compartiments. Ici, je rapporte brièvement, dans un premier temps, nos observations sur l'empreinte immunitaire néonatale induite par le microbiote, empreinte qui détermine la réactivité du système immunitaire à long terme, et ainsi, la susceptibilité de l'individu aux maladies inflammatoires. Dans un deuxième temps, je décris l'influence que le microbiote exerce sur l'état mental et le comportement alimentaire, ainsi que son impact indirect, via le système immunitaire, sur la résilience mentale. Ces résultats sont le fruit d'une recherche transdisciplinaire qui propose une vision holistique de la maladie inflammatoire chronique et de ses conséquences sur le cerveau.

#### ABSTRACT

The microbiota is actively involved in the development and regulation of the immune system, as well as in the regulation of certain brain functions. The true complexity and beauty of these interactions are revealed under the microscope of an integrated analysis of the exchanges between these different compartments. Here, I will first briefly report on our observations on the neonatal immunological imprinting induced by the microbiota, which determines the long-term reactivity of the immune system and, thus, an individual's susceptibility to inflammatory diseases. Second, I describe the influence that the microbiota exerts on mental states and eating behavior, as well as its indirect impact, via the immune system, on mental resilience. These results are the fruit of transdisciplinary research that offers a holistic view of chronic inflammatory disease and its consequences on the brain.

#### 1. Introduction

Je voudrais avant tout exprimer ma gratitude à l'Académie nationale de médecine pour m'avoir décerné son prix en 2024. Cela représente un immense honneur pour moi, n'étant pas médecin. J'ai ainsi le sentiment que ma recherche peut contribuer à l'avancement de la médecine. Telle est bien sûr l'une de mes ambitions, au-delà de la satisfaction que procure la recherche animée par la simple curiosité. Car je crois fermement en la très fertile interaction entre le médecin, qui cherche à comprendre

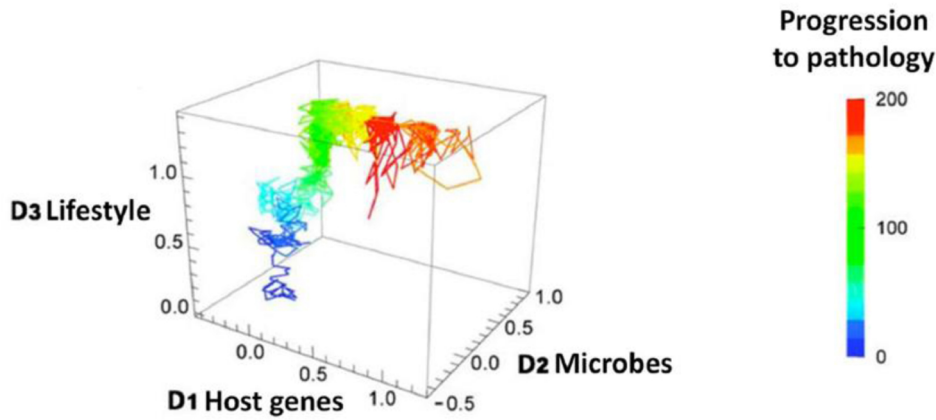
les mécanismes responsables de la maladie qu'il traite, et le biologiste, qui désire trouver une utilité humanitaire à ses découvertes. Je pense notamment à Mme Curie, dont les découvertes ont servi les blessés de la Grande Guerre, puis la bataille contre le cancer, et bien sûr aux découvertes fondamentales de M. Pasteur, dont les applications médicales ont changé le monde. Je tente de favoriser cette interaction entre médecins et biologistes au sein de mon institution, l'Institut Pasteur, en organisant régulièrement des rencontres entre les uns et les autres, sur le modèle du clinicien Willy Rosenbaum et des virologistes Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier, rencontre qui changea, elle, le cours de l'histoire du SIDA.

Je voudrais ici effectuer un bref tour des sujets de recherche qui m'animent et me fascinent. Il s'agit, dans mon laboratoire, d'identifier les déterminants de la réaction immunitaire et de ses conséquences sur

<sup>☆</sup> Séance solennelle du 16/12/2025.

<sup>\*</sup> Correspondance. Microenvironment and Immunity Unit, Inserm U1224, Institut Pasteur, 25, rue du Dr-Roux, 75724 Paris, France.

Adresse e-mail : [gerard.eberl@pasteur.fr](mailto:gerard.eberl@pasteur.fr)



**Fig. 1.** La trajectoire-santé de nos vies, une résultante des gènes que l'on porte, des microbes que l'on rencontre et du style de vie que l'on mène, dimensions qui déterminent le fonctionnement de nos systèmes immunitaires et nerveux. La trajectoire représente une succession d'états dans le temps, et rend compte de notre histoire physique et mentale.

la santé. Sujet vaste, mais restreint pour ma part, à l'étude du microbiote intestinal et, de façon peut-être un peu surprenante, à l'étude du cerveau. Car le cerveau projette son champ sensoriel non seulement vers tous les organes, mais également vers le microbiote, et ceci dans le but de le mesurer et de le contrôler. Le microbiote, l'immunité, le cerveau, trois acteurs clés dans la trajectoire de nos vies qui oscille entre santé et maladie (Fig. 1).

## 2. Empreinte immunitaire néonatale

L'impact du microbiote sur la physiologie du fœtus et du nouveau-né est l'objet d'une recherche intense, car cet impact est à la fois nécessaire au bon développement du petit mammifère mais également source de pathologies [1,2]. La mère gestante transmet des produits de son microbiote intestinal à son fœtus par voie placentaire [3,4]. Par exemple, l'acétate produit par fermentation des fibres alimentaires modifie l'épigénétique de gènes impliqués dans la régulation immunitaire, tels que *FoxP3* [5], ou les dérivés d'acides aminés, tels que le tryptophane, vont servir de ligands pour le récepteur *Aryl hydrocarbon receptor* (Ahr) dont les effets se font sentir non seulement sur les cellules du système immunitaire [6], mais également sur les neurones [7] et les cellules stromales. Après la naissance, les métabolites microbiens, dont les acides gras à chaîne courte (AGCC) qui incluent l'acétate, le butyrate et le propionate, agissent sur les cellules du système immunitaire, les cellules épithéliales et les cellules stromales [8], au niveau de la signalisation cellulaire et de leur épigénétique, afin de favoriser le développement et la régulation de réponses immunitaires par les cellules T régulatrices (Treg) [9–11].

Nous avons montré, en particulier, que les AGCC jouent un rôle essentiel lors du sevrage alimentaire, c'est-à-dire le passage d'une alimentation strictement lactée à une alimentation diversifiée [12,13]. Ce sevrage induit une diversification et une expansion majeures du microbiote intestinal auxquelles répond une vigoureuse réponse immunitaire nommée ' réaction au sevrage '. Nous montrons que l'inhibition de cette réaction, par l'usage d'antibiotiques ou d'une alimentation excessivement grasse avant et pendant le sevrage, induit une empreinte immunitaire défavorable, à long terme. En effet, lorsque des bébés, ainsi que des souris, sont traités avec des antibiotiques pendant le sevrage, l'enfant et la souris adulte développent des réponses inflammatoires excessives qui se traduisent par une susceptibilité accrue aux maladies inflammatoires, telles que l'allergie, la colite et l'auto-immunité, ainsi qu'à leurs conséquences, telles que le cancer [12,14,15]. Nous montrons que le microbiote, par le biais des métabolites qu'il produit, modifie l'épigénétique de gènes impliqués dans l'immunité de façon durable, dans les Tregs de l'intestin, mais aussi dans les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse et même, de façon tout-à-fait

surprenante, dans le tissu conjonctif (les fibroblastes) d'organes éloignés de l'intestin, tels que le poumon. Nous avons récemment découvert que l'épigénétique de gènes codant pour des éléments de la chaîne respiratoire des mitochondries est affectée par les métabolites microbiens pendant le sevrage, déterminant ainsi leur production d'ATP et la fonctionnalité des Tregs si importante pour la régulation immunitaire.

Ces effets développementaux du microbiote intestinal rejoignent la théorie de l'hygiène discutée auparavant par Jean-François Bach. Il a proposé qu'une diminution de l'exposition aux microbes, en conséquence notamment de l'hygiène, est associée à une augmentation des maladies inflammatoires [16]. L'effet de l'hygiène excessive, ou de l'utilisation d'antibiotiques tôt dans la vie (même si nécessaire) semble donc avoir un effet à long terme sur la réactivité immunitaire, par le biais d'une adaptation ' Lamarckienne ' du système immunitaire à l'environnement microbien. Si l'environnement néonatal est pauvre en microbes, le système immunitaire y deviendra très sensible, il sera donc hyper-réactif. En revanche, si l'environnement néonatal est riche en microbes, le système immunitaire ne réagira qu'à une charge élevée en microbes. Cependant, il est à noter qu'un système immunitaire hyper-réactif agit contre notre santé dans le contexte des maladies inflammatoires, mais pourrait agir en notre faveur dans le contexte des maladies infectieuses, une prédiction qui doit encore être vérifiée.

Bien des questions se posent encore sur l'empreinte immunitaire néonatale. Cette empreinte n'est-elle qu'immunitaire, ou affecte-t-elle d'autres systèmes, comme les systèmes nerveux, vasculaire ou endocrinien? Quelle est sa durée de vie? Elle dure toute la vie d'une souris, c'est-à-dire 2 à 3 ans, une durée néanmoins modeste à l'échelle humaine. Chez ce dernier, le recul actuel nous permet d'affirmer que l'empreinte immunitaire néonatale dure au moins une décennie, mais la possibilité que le microbiote néonatal détermine notre trajectoire-santé jusqu'à l'âge adulte ouvre des perspectives fascinantes sur la susceptibilité aux maladies chroniques, telles que le cancer, la fibrose ou les maladies neurodégénératives. Et même si les traces épigénétiques induites par le microbiote néonatal ne dureraient qu'une décennie, leurs conséquences sur la trajectoire-santé pourrait se comparer aux chutes successives de dominos : un effet en appelle un autre, puis un autre, puis un autre, pour le temps que cela dure.

## 3. Microbiote, immunité et cerveau

Le microbiote néonatal a-t-il un effet sur le développement du cerveau? Oui [17–20], mais existe-t-il une empreinte néonatale d'origine microbienne sur le cerveau? Cela, nous l'ignorons encore, mais en revanche, les effets du microbiote intestinal sur le cerveau adulte sont importants et multiples. Il faut avant tout remarquer que le passage

de métabolites microbiens, certains parfaitement solubles, comme les AGCCs, de la lumière intestinale au sang, est une affaire de minutes, et qu'ensuite, le voyage au cerveau est une affaire de secondes. En effet, certaines régions du cerveau, comme l'éminence médiane de l'hypothalamus, sont fortement irriguées par des capillaires fenestrés. Je vais faire part ici de quelques-unes de nos observations qui m'ont surprises.

Parmi la myriade de métabolites microbiens qui pénètrent le sang de la veine porte hépatique, on trouvera non seulement des AGCCs, mais également des neurotransmetteurs, des acides aminés complexes, des stéroïdes, des lipides, des vitamines, des polyamines, et j'en passe [21]. Le microbiote va également déterminer, dans une certaine mesure, l'absorption des substances ingérées par la nourriture. Par exemple, l'acide arachidonique, élément nécessaire à l'élaboration de médiateurs lipidiques, tels que les eicosanoïdes et les endocannabinoïdes [22]. Or ces derniers sont impliqués dans le maintien des cellules souches neuronales que l'on retrouve près de l'hippocampe et qui régénèrent le stock de neurones notamment olfactifs. Dans un individu stressé (une souris sous régime anxigène chronique), le microbiote intestinal est modifié, l'absorption de l'acide arachidonique ainsi que la synthèse d'endocannabinoïdes sont diminuées, et le sujet devient anxieux et déprimé. Pour démontrer que le microbe intestinal est causal dans ce contexte, nous avons transféré le microbiote d'une souris anxieuse à une nouvelle souris tout-à-fait normale, et avons observé qu'à son tour, cette souris souffrait d'anxiété et de dépression. Nous en avons donc déduit que la modification du microbiote intestinal (dysbiose), suite à un état mental dégradé, peut lui-même entretenir cet état en modifiant l'activité absorbative de l'intestin. Nous avons pu normaliser l'état de ces souris avec l'apport d'acide arachidonique ou de certaines bactéries (probiotiques), une approche que nous proposons d'appliquer au groupe de patients dont la souffrance mentale se caractérise par un déséquilibre métabolique d'origine (potentiellement) microbienne.

Mais c'est aussi directement que le cerveau répond au microbiote. Le système immunitaire détecte la présence de microbes grâce à des récepteurs dits 'innés' reconnaissant des structures communes parmi les bactéries, les champignons, les virus ou les parasites [23]. L'un de ces récepteurs, NOD2, reconnaît un constituant de la paroi bactérienne, le muropeptide. NOD2 est généralement exprimé par les cellules immunitaires telles que les macrophages, et nous l'avons également détecté dans le cerveau, exprimé non seulement par les macrophages du cerveau, c'est-à-dire la microglie, mais aussi par les neurones [24] ! En nous focalisant sur les neurones de l'hypothalamus, nous avons démontré que le muropeptide inhibe directement l'activité des neurones qui régulent la prise alimentaire, de telle façon que sans NOD2, les souris mangent trop. Nous proposons que le cerveau utilise cette voie afin de directement mesurer l'activité bactérienne de l'intestin et de l'associer à la prise alimentaire. Lorsque l'ingestion d'un aliment particulier induit une activité bactérienne excessive, le cerveau aurait alors le pouvoir d'éviter cet aliment en imposant le dégoût...

Le microbiote peut donc directement agir sur le cerveau. Mais le système immunitaire est encore mieux équipé pour la détection des microbes, et sert ainsi d'interprète au cerveau (Figure 2). En effet, les anticorps spécifiques à tel microbe ou tel composant alimentaire peut activer des neurones sensoriels par l'intermédiaire de mastocytes et motiver le dégoût et le rejet, un comportement que l'on pourrait qualifier 'd'immunitaire' [25]. La réponse immunitaire systémique est d'ailleurs directement perçue par le cerveau, dans différentes régions possédant une vascularisation fenestrée, information qu'il relaie à de multiples noyaux nerveux afin d'y associer l'inflammation à la douleur et à l'anxiété, ainsi qu'à l'hypothalamus afin de réguler le budget énergétique par la production de corticostéroïdes [26]. C'est aussi en réaction à la perception de l'inflammation systémique que le cerveau induit le 'comportement du malade', un programme qui alloue de l'énergie au système immunitaire, mais restreint l'énergie allouée au mouvement, à l'interaction sociale, ou à toute autre activité qui n'est pas synonyme de repos [27,28]. Nous nous sommes donc demandé comment le cerveau réagit à une inflammation chronique, un état rencontré par exemple lors d'une

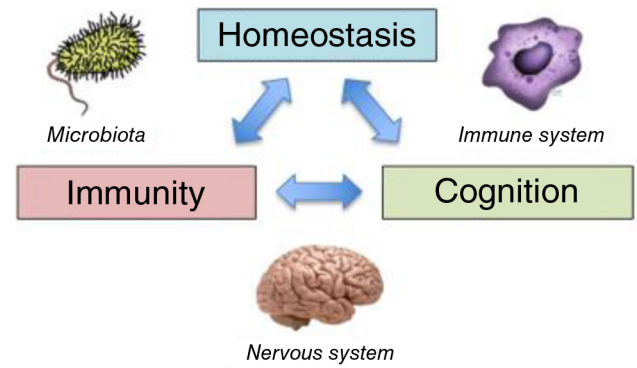


Fig. 2. L'interaction entre le microbiote, le système immunitaire et le cerveau a des conséquences profondes sur la réaction immunitaires, l'état mental et, in fine, sur l'homéostasie physiologique.

infection prolongée, une maladie auto-immune, une maladie de Crohn ou un diabète de type 2. Dans un tel contexte, nous observons que le cerveau peine à maintenir la température corporelle et l'abaisse, chez la souris, au minimum du rythme circadien thermique. La crise énergétique dans laquelle se trouve alors l'individu se traduit par sa réaction à un défi : lorsque la souris est soumise à un stress aigu, par exemple la présence de l'expérimentateur humain, elle ne parvient pas à répondre à la demande urgente d'action (l'échappement) et tombe dans une torpeur profonde (une chute de température corporelle d'environ 10 degrés) avant de réémerger quelques heures plus tard. Nous pensons que ces observations reflètent l'état de faiblesse dans lequel se trouvent les patients déprimés : un nouveau défi est perçu comme un risque physiologique qu'ils ne peuvent assumer, les plongeant dans une profonde anxiété. Nous proposons donc que l'inflammation chronique affaiblit le budget énergétique de l'individu au point qu'il devient incapable de faire face aux challenges de la vie, et que la dépression est un programme de survie évitant l'insuffisance énergétique physique et mentale, potentiellement létale.

#### 4. Conclusions

Nos explorations sont le fruit d'une collaboration très active entre immunologistes, microbiologistes, neuroscientifiques et médecins. C'est en croisant nos connaissances et nos expertises que nous explorons de nouveaux horizons à la croisée de l'immunologie, de la microbiologie, de la neuroscience et de la pathogenèse, et que de nouvelles questions passionnantes s'imposent. Cette démarche scientifique me paraît essentielle à la compréhension des mécanismes complexes à l'origine des maladies chroniques dont nous souffrons de plus en plus. Grâce à ce type de collaborations, nous sommes en mesure de proposer des stratégies pour prévenir une empreinte immunitaire néonatale qui augmente de façon excessive la réactivité immunitaire plus tard dans la vie et prédispose aux maladies chroniques inflammatoires, ainsi que des mesures pour identifier et prévenir les conséquences de l'inflammation chronique sur le cerveau, telles que les troubles de l'humeur.

#### Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

#### Références

- [1] Lim AI, McFadden T, Link VM, Han SJ, Karlsson RM, Stacy A, et al. Prenatal maternal infection promotes tissue-specific immunity and inflammation in offspring. *Science* 2021;373(6558):eabf3002.
- [2] Choi GB, Yim YS, Wong H, Kim S, Kim H, Kim SV, et al. The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science* 2016;351(6276):933–9.

- [3] Macpherson AJ, de Agüero MG, Ganai-Vonarburg SC. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nat Rev Immunol* 2017;17(8):508–17.
- [4] Al Nabhani Z, Eberl G. Imprinting of the immune system by the microbiota early in life. *Mucosal Immunol* 2020;13(2):183–9.
- [5] Thorburn AN, McKenzie CI, Shen S, Stanley D, Macia L, Mason LJ, et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nat Commun* 2015;6:7320.
- [6] Gomez de Agüero M, Ganai-Vonarburg SC, Fuhrer T, Rupp S, Uchimura Y, Li H, et al. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science* 2016;351(6279):1296–302.
- [7] Obata Y, Castano A, Boeing S, Bon-Frauches AC, Fung C, Fallesen T, et al. Neuronal programming by microbiota regulates intestinal physiology. *Nature* 2020;578(7794):284–9.
- [8] Pezoldi J, Pasztoi M, Zou M, Wiechers C, Beckstette M, Thierry GR, et al. Neonatally imprinted stromal cell subsets induce tolerogenic dendritic cells in mesenteric lymph nodes. *Nat Commun* 2018;9(1):3903.
- [9] Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013;504(7480):446–50.
- [10] Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* 2009;461(7268):1282–6.
- [11] Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly YM, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013;341(6145):569–73.
- [12] Al Nabhani Z, Dulauroy S, Marques R, Cousu C, Al Bounny S, Dejaridin F, et al. A weaning reaction to microbiota is required for resistance to immunopathologies in the adult. *Immunity* 2019;50:1276–88.
- [13] Al Nabhani Z, Dulauroy S, Lecuyer E, Polomack B, Berard M, Eberl G. Excess calorie intake early in life increases susceptibility to colitis in the adult. *Nat Metabol* 2019;1:1101–9.
- [14] Olszak T, An D, Zeissig S, Vera MP, Richter J, Franke A, et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science* 2012;336(6080):489–93.
- [15] Foliaki S, Pearce N, Björkstén B, Mallol J, Montefort S, von Mutius E. Antibiotic use in infancy and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children 6 and 7 years old: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(5):982–9.
- [16] Bach JF. The hygiene hypothesis in autoimmunity: the role of pathogens and commensals. *Nat Rev Immunol* 2018;18(2):105–20.
- [17] Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 2012;336(6086):1262–7.
- [18] Buffington SA, Di Prisco GV, Auchtung TA, Ajami NJ, Petrosino JF, Costa-Mattioli M. Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring. *Cell* 2016;165(7):1762–75.
- [19] 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(7):1451–63.
- [20] Rothhammer V, Borucki DM, Tjon EC, Takenaka MC, Chao CC, Ardura-Fabregat A, et al. Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites. *Nature* 2018;557(7707):724–8.
- [21] Holmes E, Li JV, Marchesi JR, Nicholson JK. Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk. *Cell Metab* 2012;16(5):559–64.
- [22] Chevalier G, Siopi E, Guenin-Mace L, Pascal M, Laval T, Rifflet A, et al. Effect of gut microbiota on depressive-like behaviors in mice is mediated by the endocannabinoid system. *Nat Commun* 2020;11(1):6363.
- [23] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006;124(4):783–801.
- [24] Gabanyi I, Lepousez G, Wheeler R, Vieites-Prado A, Nissant A, Chevalier G, et al. Bacterial sensing via neuronal Nod2 regulates appetite and body temperature. *Science* 2022;376(6590):eabj3986.
- [25] Florsheim EB, Bachtel ND, Lima BGC, Godazgar M, Carvalho F, et al. Immune sensing of food allergens promotes avoidance behaviour. *Nature* 2023;620(7974):643–50.
- [26] Jagot F, Gaston-Breton R, Choi AJ, Pascal M, Bourhy L, Dorado-Doncel R, et al. The parabrachial nucleus elicits a vigorous corticosterone feedback response to the pro-inflammatory cytokine IL-1 $\beta$ . *Neuron* 2023;111(15):2367–82.
- [27] Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008;9(1):46–56.
- [28] Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiol Rev* 2018;98(1):477–504.