

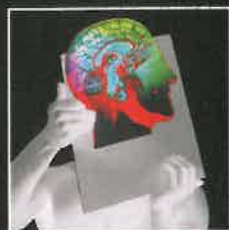
Ventre, notre dieu

Que sait-on réellement de notre ventre ?

Rien, ou presque, sinon qu'il se manifeste parfois douloureusement. Et pourtant, depuis quelques années, la recherche accumule les indices qui font de cet organe rien de moins... qu'un deuxième cerveau ! Tapissé de neurones – autant que dans la moelle épinière –, producteur de sérotonine – un neurotransmetteur clé du système nerveux –, il dialogue en permanence avec l'encéphale. Et ce que révèlent ces échanges, qui commencent à peine à être décryptés, ouvre des horizons insoupçonnés, voire vertigineux : les milliards de bactéries qui peuplent l'intestin, formant ainsi notre « carte d'identité » gastro-intestinale, influencent-elles notre comportement ? Pourrions-nous demain traiter nos maux de ventre avec des antidépresseurs ? Les fameux bifidus – réputés « actifs à l'intérieur » pour que « ça se voit à l'extérieur » comme l'a martelé un célèbre slogan publicitaire – aideraient-ils également à lutter contre le stress ? Autant de questions auxquelles Sciences et Avenir apporte des réponses inédites.

Carole Chatelain

Dossier réalisé par Elena Sender (coordination),
Hervé Ratel, Sylvie Riou-Milliot
Photographies : Bernard Martinez



Un système
nerveux
indispensable à
la survie p. 50



Notre microbiote
abrite
100 000 milliards
de bactéries p. 54



Hypnose,
antibiotiques,
de nouvelles pistes
de soins p. 58

xième cerveau



Un système nerveux indispensable à la survie

Il possède autant de neurones que la moelle épinière et pourtant, il ne loge pas sous notre crâne, mais dans notre ventre ! Lui, c'est le « système nerveux entérique » ou SNE, un réseau dense de neurones étroitement connectés entre eux, qui enveloppe tout l'intestin. Ce système est si indispensable à la survie et autonome dans son fonctionnement, qu'il a été baptisé le « deuxième cerveau » par Michael Gershon, professeur au Département d'anatomie et biologie cellulaire de l'université Columbia, à New York (*lire l'interview p. 51*)*. Depuis, les scientifiques ont adopté le terme et les avancées de la recherche ont confirmé la réalité de cette notion nouvelle. Un seul cerveau ne suffisait donc pas à l'organisme ? « *Le processus de digestion est si complexe que vous avez besoin d'un système nerveux très important pour le contrôler et le faire fonctionner* », assure Michael Gershon, qui travaille sur le sujet depuis un demi-siècle. Rappelons que la mission de l'appareil digestif est de faire évoluer les aliments de la bouche à l'anus, en les broyant et les liquéfiant (digestion), et en les faisant circuler le long de l'intestin à la vitesse optimale de quelques centimètres par seconde. Cela afin qu'un maximum de nutriments entre en contact avec la paroi pour nourrir l'organisme. Un travail d'envergure quand on sait que la surface de l'intestin équivaut à celle d'un terrain de tennis (200 m²) ! Les bons éléments doivent être triés et passer dans la circulation sanguine (assimilation). Les mauvais ou « non assimilables » sont éliminés par le côlon, non sans avoir nourri le microbiote (ensemble des bactéries intestinales). Un système si complexe qu'il a nécessité la mise en place d'une véritable « usine » décentralisée et autonome. « *S'il avait fallu que le système nerveux central (SNC ou encéphale) gère l'ensemble, des millions et des millions de neurones auraient dû être mobilisés, ainsi que des fibres pour les connecter !* poursuit Michael Gershon. *L'évolution a donc choisi une méthode bien plus efficace, des neurones dans l'intestin.* » Si efficace du reste que même les premiers organismes pluricellulaires – de type méduses – l'ont adopté.

Ce surnom de « deuxième cerveau » n'est pas usurpé. Evidemment, il ne ressemble pas anatomiquement au cortex, ramassé et tout en circonvolutions. Le SNE est formé de deux longs manchons superposés, enroulés autour du tube digestif (*voir le schéma p. 52*). Ses fibres conductrices (axones) ne sont pas entourées de gaines de myéline (qui accélèrent l'influx nerveux dans le cerveau) et, surtout, les connexions sont simples. Pas de synapses, mais des « varicosités » qui concentrent les neuromédiateurs à proximité des cellules cibles (neurone, muscle, cellules épithéliales). Et ce, parce que les principaux processus digestifs, beaucoup plus lents que ceux régulant la marche ou le cœur par exemple, ne néces-

« Le système immunitaire du tube digestif est si puissant que les greffes sont quasi impossibles »

Pr Stanislas Bruley des Varannes, CHU de Nantes

sitent pas une vitesse de transmission très importante.

Hormis ces quelques différences, SNC et SNE se ressemblent comme des frères. A commencer par leur origine commune : « *Les neurones intestinaux sont issus de la même plaque neurale embryonnaire que les neurones cérébraux qui forment le tube neural et la tête*, explique Michel Neunlist, directeur de l'unité 913 de l'Inserm, spécialiste de l'axe cerveau-intestin. *Mais eux colonisent le tube digestif du haut vers le bas, jusqu'à sept semaines de grossesse. Ils se connectent ensuite pour former les réseaux, sans autre structure, tout comme l'encéphale.* » Ces neurones sont aussi, comme dans le SNC, associés à des millions de cellules gliales, des astrocytes, qui vont les seconder dans leur travail. Ils produisent

et utilisent aussi une trentaine de neuromédiateurs, (acétylcholine, adrénaline, sérotonine, etc.) identiques à ceux de l'encéphale. En outre, ils sont protégés par une monocouche de cellules épithéliales, barrière chargée de filtrer les agents indésirables présents dans l'intestin, tout en laissant passer les éléments nutritifs nécessaires. Exactement comme le fait la barrière hémato-encéphalique qui protège nos neurones cérébraux. Enfin, comme son *alter ego*, le système nerveux entérique est indispensable à la survie.

« *On ne peut pas vivre sans son deuxième cerveau !* poursuit Michel Neunlist. *La preuve par la maladie de Hirschsprung (une affection congénitale qui touche 1 naissance sur 5000) où, pour des raisons mal connues, les neurones stoppent leur colonisation de l'intestin in utero. L'enfant se retrouve alors avec une partie du tube digestif dépourvu de neurones. Cela crée une obstruction du côlon qui peut être mortelle si elle n'est pas opérée dès la naissance car, sans neurones, le tube digestif ne fonctionne pas.* » Ces pathologies du système nerveux entérique commencent à être mieux connues et ont même donné lieu à une nouvelle discipline médicale, la neuro-gastro-entérologie. Les spécialistes s'en félicitent, l'intestin est enfin estimé à sa juste valeur. « *On a longtemps pensé que le tube digestif était uniquement de la "tripe", une chose linéaire, un peu stupide*, se souvient le professeur Stanislas Bruley des Varannes, directeur de l'Institut des maladies de l'appareil digestif du CHU de Nantes. *Puis on s'est rendu compte qu'il avait des nerfs, bougeait de façon ordonnée, possédait des fonctions absorbatives, sécrétait des facteurs, filtrait, triait. On a compris alors que cet organe, aux multiples types cellulaires, était d'une grande complexité et indispensable à la vie. Or, il faut savoir que le tube digestif est si fragile et possède un système immunitaire si puissant que, contrairement au cœur, les greffes sont quasi impossibles !* » **Elena Sender**

* *The Second Brain*, Michael Gershon, HarperCollins Book



Nos deux cerveaux dialoguent... autour d'un sandwich

Le simple fait de manger donne le coup d'envoi d'un dialogue nourri entre cerveau et intestin. Lorsque l'on mâche un sandwich poulet-crudités, par exemple, des capteurs situés dans la bouche puis dans l'oesophage, dans l'estomac et dans l'intestin alertent l'encéphale. A partir d'une certaine quantité de nourriture, celui-ci émet des signaux de satiété pour stopper la prise alimentaire tandis que commence le lent parcours de la nourriture dans l'organisme. Réduit en bouillie (chyme) dans l'estomac par les sucs et les contractions gastriques, le contenu va voyager cinq à sept heures durant dans l'intestin grêle puis de douze à dix-huit heures dans le côlon pendant que les systèmes nerveux, entérique et central se bombardent de messages. Le cerveau se tient informé de ce qui se passe dans le ventre grâce à sa principale vigie, la branche sensitive du nerf vague (*voir le schéma p. 52*) et régule les mouvements intestinaux *via* l'autre branche du nerf vague, motrice celle-là. Pendant ce temps, les neurones intestinaux, rythment et règlent les contractions musculaires afin de faire progresser le bol alimentaire et modulent les sécrétions pour la di-

gestion. Le SNE se fie pour cela aux informations de ses sentinelles, en contact direct avec la nourriture : les cellules entéroendocrines, un sous-type de cellules de la barrière épithéliale intestinale, qui produisent entre autres, de la sérotonine. Véritables petits laboratoires vivants, elles analysent le contenu du chyme (type de nutriments, dangerosité) et font un rapport au SNE ainsi qu'au SNC *via* le nerf vague. Pour les aider, elles peuvent compter sur les bactéries de la flore intestinale dont le rôle est d'abord de les nourrir, mais aussi de produire des molécules d'alerte. Quand tout se passe bien, cette machinerie bien huilée fonctionne de manière silencieuse et inodore. Mais si, soudain, une toxine, nichée dans le poulet par exemple, est détectée, c'est le branle-bas de combat ! La barrière intestinale active le système immunitaire qui produit des médiateurs inflammatoires qui vont stimuler le nerf vague. En retour, le cerveau peut produire une douleur abdominale comme signal d'alerte, une action anti-inflammatoire ou bien augmenter l'activité du SNE, induisant une diarrhée ou un vomissement. **E. S.** (*suite page 54*)

INTERVIEW

MICHAEL GERSHON

Professeur au Département d'anatomie et biologie cellulaire de l'université Columbia (New York)

« L'intestin produit 95 % de la sérotonine »

Vous avez lancé le concept de deuxième cerveau. Que s'est-il passé de nouveau ?

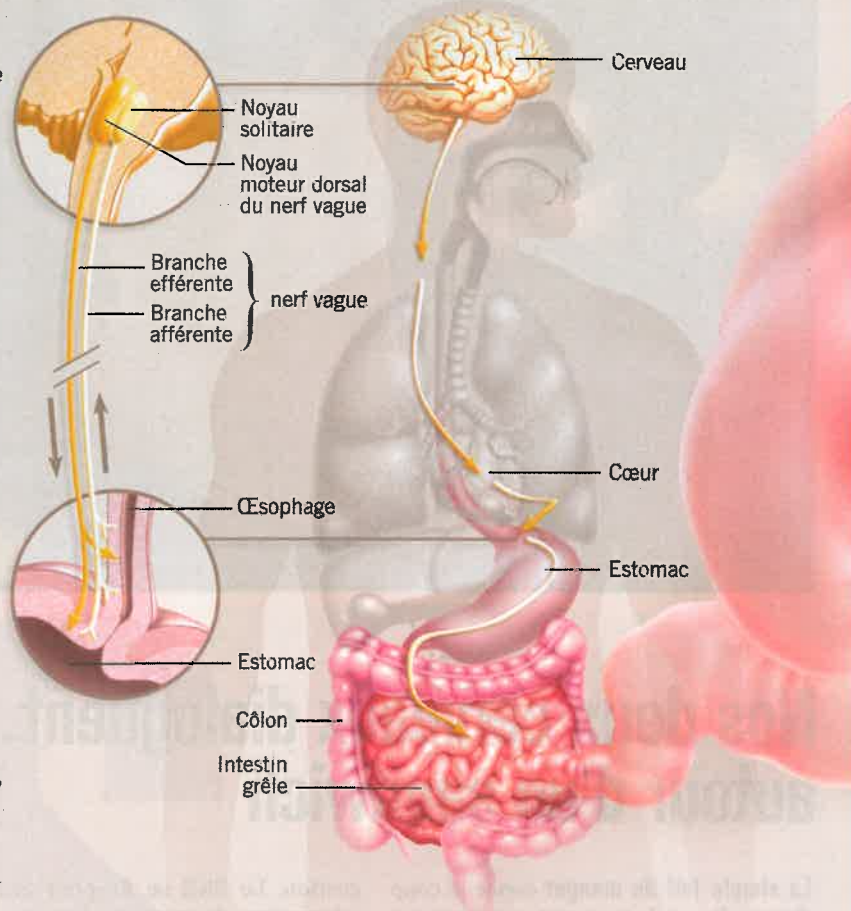
Lorsque j'ai écrit mon livre, *The Second Brain*, il y a quatorze ans, je ne me doutais pas de l'importance de la sérotonine dans le système digestif. Or, maintenant, on sait que 95 % de la sérotonine du corps est produite dans l'intestin ! Dans le système nerveux central, ce neuromédiateur est impliqué dans la régulation de l'humeur, l'appétit, le sommeil, etc. Dans le système nerveux entérique, il fait office à la fois d'épée et de bouclier. Épée, car en cas d'infection, la sérotonine est produite en majorité par les cellules entéroendocrines du tube digestif pour mobiliser le système immunitaire. Bouclier, car elle protège les neurones des effets délétères de l'inflammation.

Quelles sont vos pistes de recherche aujourd'hui ?

Il existe une trentaine de types de neurones digestifs, pourquoi ? Ils doivent exercer des fonctions qui restent à découvrir. De plus, comment chaque type cellulaire arrive-t-il à la bonne place pendant le développement embryonnaire ? Il semble que les neurones voisins influencent la migration et la différenciation des arrivants, comme si les nouveaux demandaient leur chemin aux anciens. On sait maintenant que les cellules nerveuses digestives dialoguent et s'influencent. Si on comprenait ce phénomène, on pourrait espérer rétablir une bonne migration ou une bonne différenciation, pour des pathologies rares comme la maladie de Hirschsprung. Mais aussi apprendre beaucoup sur la genèse de maladies communes comme la colopathie fonctionnelle. **Propos recueillis par E. S.**

200 millions de neurones dans l'intestin

Pour contrôler ses mouvements et ses sécrétions, le tube digestif dispose d'un système nerveux indépendant et autonome : le système nerveux entérique (SNE) ou deuxième cerveau (*schéma de droite*). Il contient près de deux cents millions de neurones qui s'organisent en deux réseaux (ou plexus) denses. Le plexus myentérique contrôle les contractions musculaires (pour faire progresser le bol alimentaire ou provoquer les vomissements). Le plexus sous-muqueux régule, lui, les sécrétions intestinales. Le système digestif communique aussi avec l'encéphale principalement grâce au nerf vague, véritable autoroute qui prend naissance dans deux noyaux cérébraux et innerve les organes vitaux. La branche afférente (sensible) du nerf vague renseigne le cerveau ou système nerveux central (SNC) sur ce qu'il se passe dans l'intestin. Tandis que la branche efférente (motrice) envoie des ordres aux muscles intestinaux. Ces deux cerveaux, SNE et SNC, fonctionnent de concert, informés de l'état intestinal par des sentinelles très vigilantes. Les cellules épithéliales de la barrière intestinale tout d'abord, qui analysent les aliments, les trient et donnent l'alerte en cas de danger. Mais aussi, les 100 000 milliards de bactéries intestinales qui forment le microbiote (autrefois appelé flore intestinale). Ces bactéries non seulement nourrissent les cellules épithéliales, mais aussi défendent l'organisme en activant le système immunitaire. L'étanchéité de la barrière intestinale est cruciale pour la bonne santé de l'individu. Un défaut d'étanchéité et des métabolites de bactéries pathogènes peuvent traverser et créer une inflammation. C'est l'une des hypothèses qui prévaut pour la colopathie fonctionnelle (*lire p. 59*). **E. S.**



2 kg de bactéries:







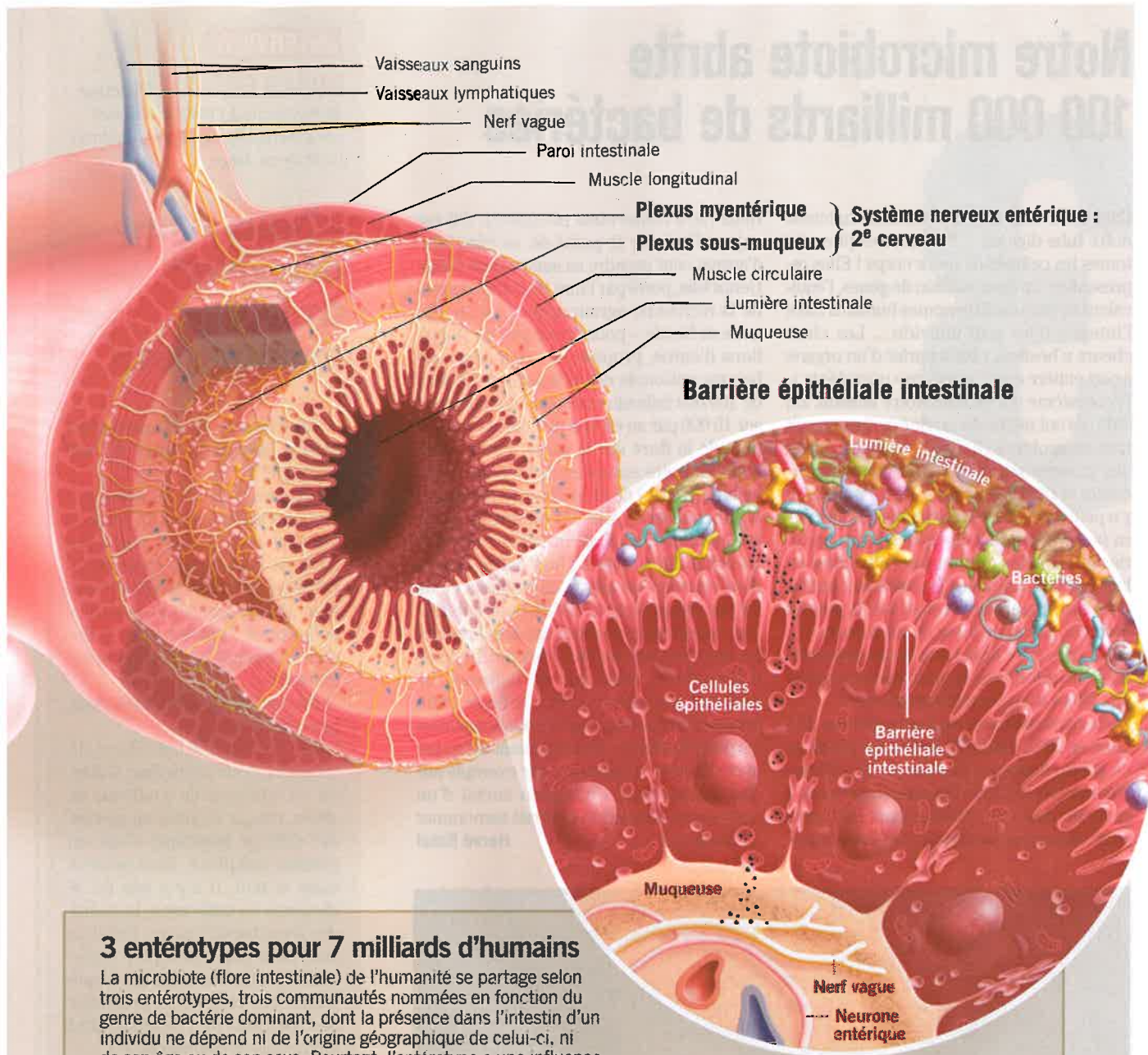
Surface intestinale : 200 m², soit l'équivalent d'un terrain de tennis

200 millions de neurones : l'équivalent de la moelle épinière



Les 4 principales bactéries pathogènes

 <p>« Helicobacter pylori » Jusqu'en 1982, on pensait que les ulcères gastroduodénaux étaient dus au stress. Il a fallu la découverte de cette bactérie de 3 micromètres de long, aux longs flagelles lui permettant de se déplacer dans le mucus, pour que la coupable soit démasquée.</p>	 <p>« Listeria monocytogenes » De 1 à 2 micromètres de long pour cette bactérie responsable d'une maladie, la listériose. Les dernières épidémies ont incriminé certains fromages au lait cru et des charcuteries industrielles.</p>
 <p>« Escherichia coli » Très commune chez l'être humain, cette bactérie a un double visage. En fonction des souches, elle peut être commensale ou pathogène et responsable d'infections urinaires ou de méningites.</p>	 <p>« Clostridium difficile » « Difficile » car ses découvreurs eurent toutes les peines du monde à cultiver cette bactérie, responsable de diarrhées nosocomiales, dont l'incidence ne cesse d'augmenter dans les hôpitaux.</p>

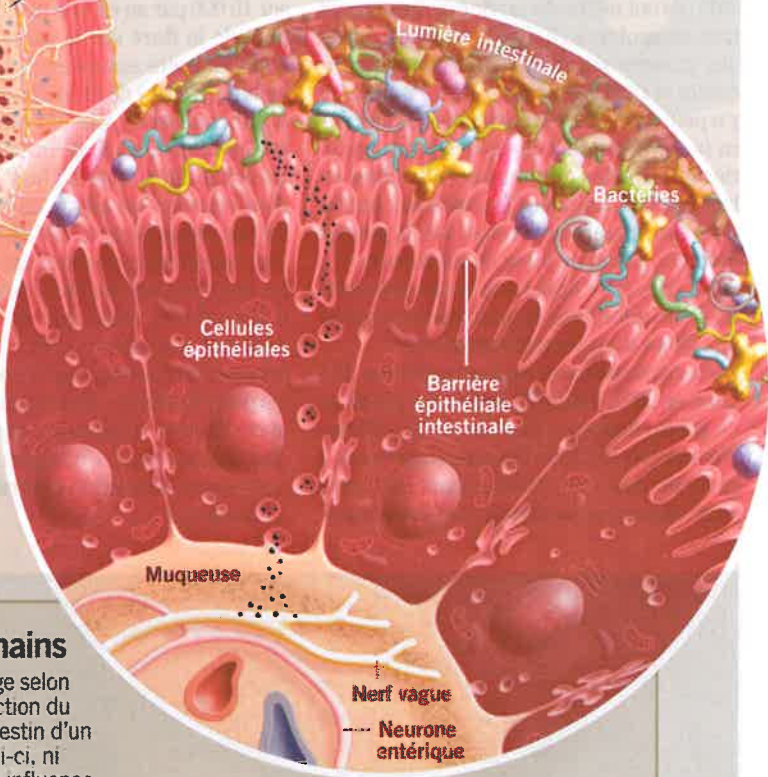


Vaisseaux sanguins
 Vaisseaux lymphatiques
 Nerf vague

Paroi intestinale
 Muscle longitudinal
 Plexus myentérique
 Plexus sous-muqueux
 Muscle circulaire
 Lumière intestinale
 Muqueuse

Système nerveux entérique :
 2^e cerveau

Barrière épithéliale intestinale



3 entérotypes pour 7 milliards d'humains

La microbiote (flore intestinale) de l'humanité se partage selon trois entérotypes, trois communautés nommées en fonction du genre de bactérie dominant, dont la présence dans l'intestin d'un individu ne dépend ni de l'origine géographique de celui-ci, ni de son âge ou de son sexe. Pourtant, l'entérotipe a une influence incontestable sur la nutrition et la santé. En fonction de votre groupe, vos aliments ne seront pas digérés de la même manière.



« **Bacteroides** »
 Le groupe des mangeurs de viandes et de graisses animales. Des perturbations de cet entérotipe seraient fréquemment associées avec l'obésité. Présent chez 30 % des Européens.



« **Prevotella** »
 Plus courant chez les personnes consommant beaucoup de fruits et de légumes. Il est représenté chez 20 % des individus originaires d'Europe.



« **Ruminococcus** »
 Le groupe le plus fréquent, on le retrouve chez la moitié de la population européenne. Ce genre semble apprécier l'alcool et les huiles végétales.

Notre microbiote abrite 100 000 milliards de bactéries

Cent mille milliards de bactéries habitent notre tube digestif... Soit dix fois plus que toutes les cellules de notre corps ! Elles représentent un demi-million de gènes, l'équivalent de plus de 20 génomes humains dans l'intestin d'un seul individu... Les chercheurs n'hésitent plus à parler d'un organe à part entière en évoquant ce « microbiote », l'écosystème qui vit dans notre intestin. En 2011, ils ont même déterminé qu'il existerait trois entérotypes (A, B, C), comme il existe des groupes sanguins (lire l'interview ci-contre et voir le schéma p. 52). Pourtant, il y a peu, notre flore intestinale était une *terra incognita*. Il faut dire que 80 % des bactéries intestinales ne sont pas cultivables en laboratoire. Inféodées les unes aux autres dans des interactions complexes, la plupart meurent quand on tente de les séparer. Il a donc fallu faire appel aux outils puissants de la bio-informatique pour aller à la pêche aux gènes dans les matières fécales.

Cette exploration en est à ses prémices. Entamé en 2008, MetaHIT, le premier projet de ce genre, financé à hauteur de 22 millions d'euros par la Commission européenne, a recueilli des échantillons dans huit pays pour séquencer la totalité des gènes bacté-

riens (lire l'interview ci-contre). S'il est aujourd'hui sur le point de se conclure, d'autres vont prendre sa suite. Ainsi, Méta-GénoPolis, porté par l'Inra (Institut national de la recherche agronomique) – avec Danone et Nestlé – pour un budget de 19 millions d'euros, propose de construire une banque nationale des échantillons fécaux de 100 000 individus au total, et d'en analyser 10 000 par an en vue de démontrer l'impact de la flore sur la santé. Peter Bork, du laboratoire européen de biologie moléculaire (EMBL) de Heidelberg (Allemagne) a, lui, ouvert le site My.microbes. Pour moins de 1000 €, il est possible d'envoyer un échantillon fécal à l'Inra qui se charge d'en extraire les gènes microbiens et de les envoyer ensuite à l'EMBL pour une analyse complète et un stockage des données. Le but n'est pas de faire des profits mais d'agrandir le catalogue de données. Le projet se complètera, d'ici à la fin de cette année, d'un réseau mondial connectant tous les participants qui souhaiteraient échanger avec d'autres utilisateurs, par exemple sur des pathologies. Un réseau social d'un genre nouveau que l'on pourrait surnommer « Fècesbook »...

Hervé Ratel



INTERVIEW

DUSKO EHRlich Directeur de recherche à l'Institut national de la recherche agronomique (Inra) de Jouy-en-Josas

« Nous avons découvert trois entérotypes »

Vous êtes le coordinateur du projet MetaHIT. Quel en est l'objectif ?

Déterminer le profil des gènes microbiens de l'intestin afin de trouver des associations entre les espèces bactériennes que nous hébergeons et des maladies. Nous nous sommes focalisés sur deux pathologies, l'obésité et les maladies inflammatoires chroniques intestinales.

De quelle manière avez-vous procédé ?

L'ADN fécal de 750 individus a été séquencé, nous permettant d'obtenir un catalogue de 4 millions de gènes, chaque individu en portant 540 000 en moyenne. C'est un système complexe. Alors qu'entre vous et moi, il n'y a que 0,1 % de gènes de différence, la moitié des gènes bactériens que j'héberge sont différents des vôtres. Seulement 20 % des bactéries qui constituent notre microbiote [ensemble des bactéries de l'intestin] sont cultivables en laboratoire...

Quelle a été la principale surprise de ce projet ?

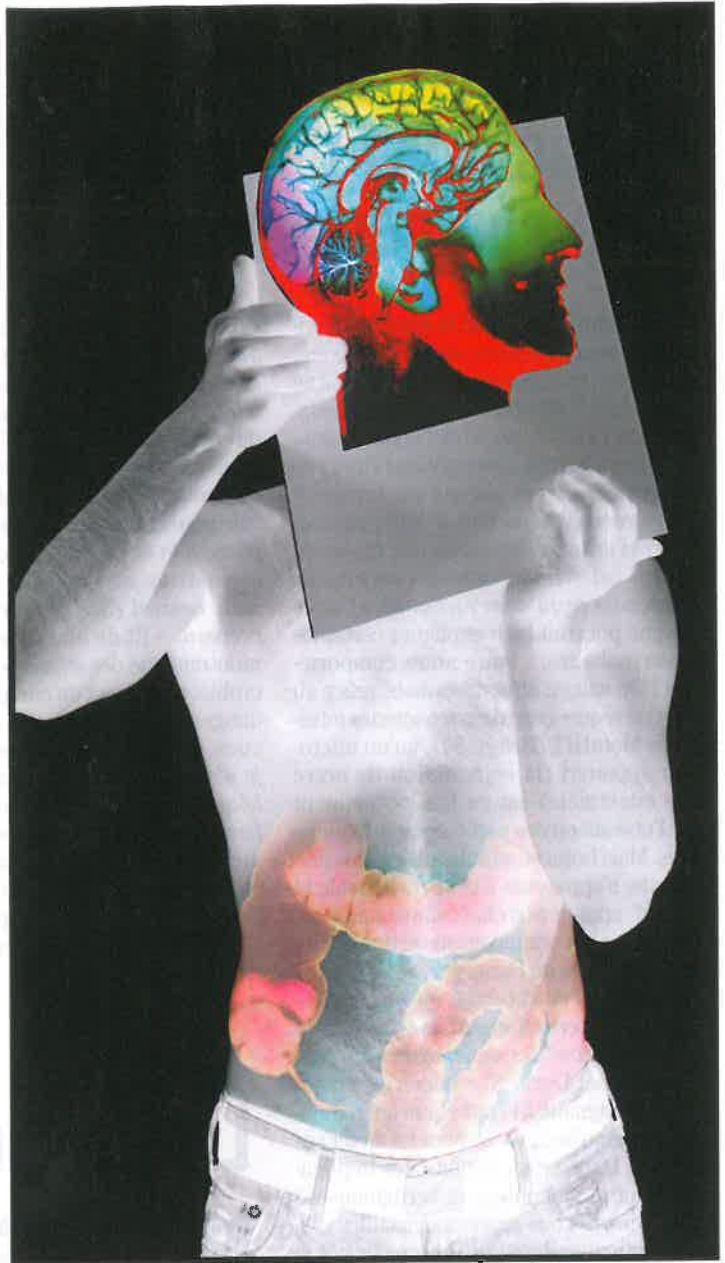
La découverte que la population microbienne se répartit en trois groupes distincts, que nous avons nommés entérotypes, chacun caractérisé par un genre bactérien prédominant, *Bacteroides*, *Prevotella* ou *Ruminococcus*. Ces entérotypes ne semblent pas liés à l'origine géographique, au sexe ou à l'âge de la personne. On ignore ce qui les détermine. La suite des recherches permettra d'établir des liens entre les perturbations du microbiote et le risque d'apparition de maladies.

Propos recueillis par H. R.

Le stress bouleverse notre flore intestinale

L'amour peut provoquer une sensation de papillons dans le ventre, l'angoisse noue l'estomac, le trac donne des crampes abdominales... Empiriquement, les émotions semblent bien avoir des répercussions directes sur notre système digestif. Aujourd'hui, il est démontré que le stress modifie effectivement notre intestin, plus précisément son microbiote (flore intestinale). L'équipe de Michael Bailey, chercheur à l'université d'Etat de l'Ohio (Etats-Unis), travaille sur le sujet depuis de nombreuses années. Dans une étude publiée dans la revue *Brain, Behavior, and Immunity* en 2011, Bailey révèle que chez des souris soumises à un stress, les bactéries du tube digestif perdent en diversité et surtout que celles potentiellement dangereuses, comme le genre *Clostridium*, se multiplient (voir le schéma p. 52). Cette équipe avait déjà découvert, en 1999, que la séparation maternelle bouleversait la flore intestinale chez le singe rhésus. Après analyses des bactéries fécales, les chercheurs se sont en effet aperçu qu'après une séparation mère-bébé de trois jours, le microbiote s'appauvissait en lactobacilles. Ce phénomène étant corrélé à des comportements de stress chez le jeune. De plus, ces jeunes étaient plus susceptibles de contracter une infection que les autres. « Ces résultats suggèrent qu'une forte émotion due à la séparation mère-enfant peut augmenter la vulnérabilité à la maladie », concluait l'étude. En 2004, la même équipe analyse les bactéries fécales de singes nouveau-nés dont les mères gestantes ont été – ou non – stressées (par des bruits) pendant six semaines avant l'accouchement. Résultats : des changements significatifs de microbiote (forte réduction du nombre de bifidobactéries et lactobacilles) ont été constatés chez les petits singes durant les six premiers mois de vie. Des modifications qui peuvent engendrer une susceptibilité élevée aux infections.

E. S.



Notre tube digestif a de la mémoire

« Notre intestin est comme un visage. Il fait la tête, il est heureux... il a des états d'âme », explique Emeran Mayer, professeur de médecine, directeur du Centre de neurobiologie du stress à l'université de Californie de Los Angeles, qui a signé en 2011 un long article dans *Nature Review Neuroscience* sur les « émotions intestinales ». Selon lui le tube digestif et son système nerveux réagissent à l'environnement, (nourriture, pathogènes, émotions...) en

provoquant du plaisir ou de l'inconfort, l'appétit ou des nausées, des douleurs abdominales, voire des vomissements. « Ces réactions, qui nous sont propres, ont probablement été encodées durant les deux premières années de la vie. Le nouveau-né mémorise ces réactions lorsqu'il fait ses premières expériences de douleurs et de plaisir de la prise alimentaire. C'est la première carte sensorielle de l'enfant. » Autrement dit, le bébé se crée des souvenirs « in-

téroceptifs », se rapportant aux stimulations et aux informations venant des viscères. Et le professeur d'émettre une hypothèse étonnante : « La pensée populaire qui prétend que l'on prend parfois une décision de façon "viscérale" pourrait avoir une base neurobiologique. Chaque situation rencontrée correspond à une carte sensorielle encodée qui engendre une réaction au niveau du ventre, nous aidant ainsi à prendre une décision intuitive. »

E. S.

Dépression, anxiété, les bactéries dicteraient notre comportement...

« **Le lien entre l'intestin et le cerveau est un domaine de recherche en pleine expansion,** insiste Joël Doré, directeur de recherche au sein de l'unité Microbiologie de l'alimentation au service de la santé de l'Institut national de la recherche agronomique (Inra) de Jouy-en-Josas. **Nous savons que les bactéries intestinales parlent à notre épithélium, ces cellules humaines qui tapissent la paroi intestinale, et nous essayons de comprendre ce qu'ils se racontent.** » Car ce dialogue pourrait bien expliquer certaines de nos maladies... voire notre comportement ! On sait en effet désormais, grâce au projet de séquençage de nos bactéries intestinales MetaHIT (lire p. 54), qu'un microbiote appauvri (la constitution de notre flore intestinale) est en lien notamment avec l'obésité ou des pathologies inflammatoires. Mais la question subsidiaire, très perturbante, s'apparente à celle de la poule et de l'œuf : sont-ce nos choix alimentaires qui déterminent la composition de nos bactéries intestinales ou l'inverse ?

« *Dans le cas de l'obésité, on ne peut exclure des interactions allant jusqu'à la "coconstruction" des choix alimentaires* », poursuit Joël Doré. Nos bactéries enverraient des signaux à l'épithélium qui remonteraient jusqu'au cerveau pour lui dicter ses envies... Dans ce paradigme, les implications sont tout simplement vertigineuses ! On sait en effet que plusieurs maladies gastro-intestinales, dont le syndrome du côlon irritable, sont fréquemment associées à l'anxiété et à la dépression. Se pourrait-il que ces troubles comportementaux prennent leur source dans un déséquilibre de la communauté bactérienne intestinale ? Certains travaux menés sur la souris vont dans ce sens, comme ceux de Steve Collins publiés dans la revue *Gastroenterology* (2011). Les chercheurs ont choisi deux lignées de souris, l'une plutôt active et téméraire, l'autre plus calme. Puis ils ont inoculé à chaque lignée le microbiote de l'autre. Résultat : un renversement complet du comportement ! Les souris calmes sont devenues aventureuses et *vice versa* !

Les chercheurs ont aussi constaté une modification du taux de BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), un neuromédiateur impliqué dans l'humeur et la mémoire.

Comment l'expliquer ? « *Les bactéries, qui ont des centaines de millions d'années d'existence, savent tout faire et s'adapter à tous les milieux,* explique Dusko Ehrlich, directeur de recherche à l'Inra de Jouy-en-Josas (lire l'interview p. 54). *On peut donc les penser capables de synthétiser des neurotransmetteurs qui, libérés dans le sang, passent la barrière physiologique entre la circulation sanguine et le système nerveux central (SNC) pour agir sur notre cerveau.* » Et de citer d'autres études démontrant que des souris pourvues d'un microbiote adoptent un comportement moins dangereux que celles qui en sont dépourvues. « *Si j'étais une bactérie, imagine-t-il, je n'aimerais effectivement pas que mon hôte prenne des risques inconsidérés : je ferais tout pour qu'il change de comportement !* » Sommes-nous vraiment et totalement maîtres de nos actes ? Il reste encore beaucoup de travail pour parvenir à démêler les fils que notre marionnettiste bactérien tire pour nous. **H. R.**



La maladie de Parkinson pour

Une simple biopsie du côlon pourrait bientôt permettre de diagnostiquer la maladie de Parkinson avant les premiers symptômes. Telle est l'avancée spectaculaire réalisée par l'équipe de Pascal Derkinderen, Michel Neunlist et Stanislas Bruley des Varannes, de l'unité Inserm 913, à Nantes. « *L'idée est née à la suite de deux publications qui ont marqué un tournant,* raconte Pascal Derkinderen, neurologue au CHU de Nantes. *En 2003, le pathologiste allemand Heiko Braak, de l'université Goethe de Francfort, révèle des lésions très particulières dans le cerveau de patients parkinsoniens observé post mortem : elles concernent le bulbe olfactif et le noyau moteur dorsal du nerf vague (voir le schéma p. 52) d'où part la branche motrice du nerf vague qui innerve le tube digestif.* » Jusque-là, les observations s'étaient concentrées sur un autre noyau de l'encéphale, la substance noire,

qui produit la dopamine. Car la maladie de Parkinson est classiquement décrite comme une affection dégénérative des neurones dopaminergiques, qui provoquent ses altérations motrices typiques (tremblements, difficulté de la marche...). La perte neuronale s'accompagnant le plus souvent d'amas anormaux de protéines dans les neurones, appelés « corps de Lewy ». « *En 2006, Heiko Braak a réitéré l'examen, l'étendant au corps entier,* poursuit Pascal Derkinderen. *C'est alors qu'il a observé que la majorité des Parkinsoniens possèdent dans le système nerveux intestinal les mêmes lésions que dans le cerveau, avec des corps de Lewy !* » Confirmant par là même ce que des médecins japonais avaient en déjà mis en évidence à la fin des années 1980. L'équipe de l'unité 913 décide alors d'élaborer un protocole inédit et lance une expérimentation au centre d'investigation clinique



ait trouver son origine dans le côlon

du CHU. L'idée : chercher dans les biopsies de côlon de parkinsoniens un signe de la maladie cérébrale. La biopsie est un prélèvement de la paroi abdominale de la taille d'un grain de riz, effectuée par endoscopie. L'astuce est alors d'examiner l'échantillon non pas en coupe, mais en étalant le tissu pour voir les neurones intestinaux. Les chercheurs ont analysé ainsi les échantillons de 39 patients (dont dix témoins) et ont réussi à caractériser des neurones. Résultat : « Nous avons mis en évidence des corps de Lewy chez 21 des 29 parkinsoniens (72%), et montré que l'importance des lésions était corrélée avec la sévérité de la maladie, rapporte le neurologue. On peut donc envisager l'utilisation

La majorité des malades ont les mêmes lésions dans l'intestin et le cerveau

des analyses des biopsies coliques [du côlon] comme biomarqueurs de sévérité de la maladie, du vivant du patient. » Reste à simplifier la technique d'analyse pour qu'elle puisse être pratiquée en routine dans trois à cinq ans. A l'avenir, les chercheurs espèrent trouver des voies pour combiner la biopsie colique à d'autres biomarqueurs, comme des tests olfactifs, pour obtenir un diagnostic précoce, avant même l'apparition des signes moteurs de la maladie.

Autre enjeu majeur : déterminer si, comme Heiko Braak le suggère de façon totalement inédite, la maladie de Parkinson proviendrait d'un agent pathogène extérieur, un toxique environnemental non encore identifié. Celui-ci, inhalé ou

ingéré, traverserait la muqueuse nasale ou la barrière épithéliale intestinale et remonterait jusqu'à la substance noire du cerveau, via le nerf vague et le bulbe olfactif. Une hypothèse qui, si elle était avérée, révolutionnerait le traitement de la maladie. « Les données épidémiologiques et cliniques apportent des arguments en sa faveur, estime Pascal Derkinderen. On sait en effet que les troubles intestinaux, et olfactifs, sont des signes précurseurs ou des facteurs de risque de la maladie. » Mais les objections demeurent nombreuses dans la communauté médicale. Et le chercheur de conclure : « Le neuropathologiste viennois Kurt Jellinger a notamment publié une étude (2008) montrant que sur 71 cas de maladies de Parkinson, analysées post mortem, seuls 53 % étaient compatibles avec l'hypothèse intestino-cérébrale de Braak. Nous partageons ses doutes. » **E. S.**

Hypnose, antibiotiques... de nouvelles pistes

Faut-il d'abord soigner son ventre pour voir son moral s'améliorer ou bien faut-il plutôt privilégier son mental pour ne plus avoir mal au ventre ? Nos deux cerveaux étant intimement liés, il n'est pas étonnant que les approches thérapeutiques interfèrent. Une certitude tout d'abord : au quotidien, soigner un ventre douloureux se révèle difficile. Les traitements classiques, les antispasmodiques, sont certes largement prescrits mais ils n'agissent que sur les crampes abdominales et « ne sont que moyennement efficaces, confirme le Dr Jean-Marc Sabaté, gastroentérologue à l'hôpital Louis-Mourier de Colombes (Hauts-de-Seine) (lire l'interview ci-contre). Je suis persuadé qu'un jour, il sera possible d'identifier chez les malades le ou les mécanismes prédominants et de traiter alors chacun de manière individualisée. » En attendant l'heure du « sur mesure », voici quelques axes de traitements qui ont en commun l'avantage de tenir compte du lien entre nos deux cerveaux.

Hypnose : une voie prometteuse

Souvent dus au stress, les maux de ventre peuvent se traiter par des séances de relaxation, du yoga, du sport... mais aussi désormais d'hypnose. Cette dernière approche apparaissant très prometteuse « avec 40 % de bénéfice dans les études par rapport au placebo quand les autres approches ne dépassent pas les 15 % », souligne le Dr Sabaté. « Des études menées uniquement chez des



volontaires sains ont montré que l'hypnose modifiait les seuils d'activation des zones cérébrales impliquées dans le contrôle de la douleur », commente le Pr Benoît Coffin, chef du service de gastroentérologie à l'hôpital Louis-Mourier. Ici, depuis plus d'un an,

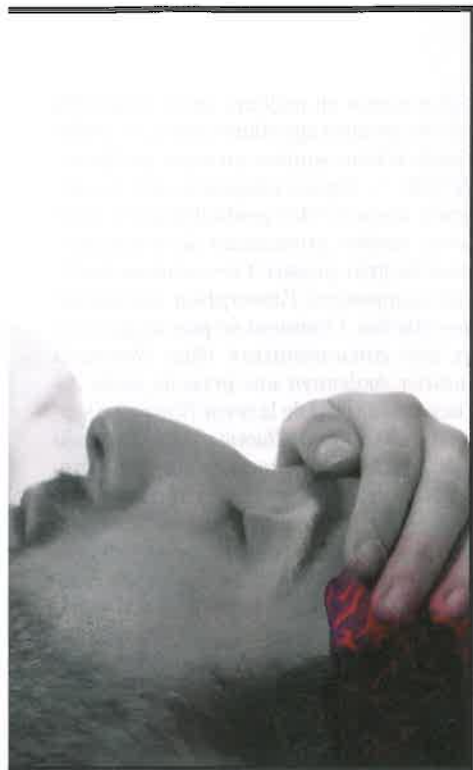
les médecins proposent ainsi à certains patients de consulter Nathalie Bourdin, infirmière anesthésiste et hypnothérapeute dans le service. « Six séances environ, à raison d'une heure par semaine, permettent de diminuer ou de soulager leurs douleurs, pré-

Vers la mise au point d'antidépresseurs spécifiques ?

La « boule au ventre », le « stress digestif », tout le monde connaît. Certains événements stressants, ou vécus comme tels, peuvent déclencher ou aggraver des symptômes digestifs. Les connaissances sur ces liens progressent (lire p. 55). Ainsi, depuis quelques années, l'usage des antidépresseurs fait l'objet d'approches thérapeutiques, surtout dans les cas les plus sévères : les médecins apprécient en effet leur action antidouleur sur l'intestin qui s'ajoute aux effets bien connus sur l'humeur. Cette action est due à la sérotonine, neurotransmetteur désormais identifié comme un médiateur clé de la sensibilité viscérale (lire p. 51).

De nouveaux médicaments spécifiquement destinés aux intestins, Alosetron et Tegaserod, des antagonistes des récepteurs dits 5HT3 et 4 de ce neuromédiateur, ont même été développés aux Etats-Unis. Des études ont en effet montré qu'ils inhibaient la motricité intestinale et l'hypersensibilité décrite par les patients. Mais ils n'ont pas connu le succès escompté par leurs concepteurs. Ainsi, l'Alosetron (GSK), commercialisé en 2000, a dû être retiré du marché neuf mois à peine après sa commercialisation, en raison de cinq cas mortels provoqués par des complications digestives ! Quant au Tegaserod (Novartis), il est actuellement disponible aux Etats-

Unis mais l'Europe ne lui a pas accordé le feu vert pour sa commercialisation, estimant que ses bénéfices étaient insuffisants. Cependant, d'autres antidépresseurs plus anciens, de la famille des tricycliques, sont également parfois utilisés. Une prescription encore difficile à comprendre et à accepter par les patients souffrant de maux de ventre. « Il faut que nous leur expliquions l'origine complexe, dite neuropathique, de leur douleur car ils sont parfois excédés qu'on leur dise qu'ils sont déprimés », précise le Dr Philippe Ducrotté, du CHU de Rouen. Des études complémentaires devront confirmer l'intérêt de cette piste. **S. R.-M.**



INTERVIEW **PR JEAN-MARC SABATÉ** Gastroentérologue, hôpital Louis-Mourier de Colombes (Hauts-de-Seine)

« La colopathie touche plus de 5 % de la population »

Qu'est ce que le syndrome du côlon irritable ?

Ce trouble, appelé aussi colopathie fonctionnelle, se décline selon des degrés divers de sévérité. Il associe des douleurs abdominales et/ou une sensation d'inconfort, et des troubles du transit (diarrhée et/ou constipation), autant de symptômes qui surviennent au moins trois jours par mois et depuis au moins six mois, selon la classification dite de Rome III, la plus utilisée par les médecins dans les études. Mais il persiste encore de nombreuses zones d'ombre sur ses mécanismes.

Qui est concerné ?

Selon les études, plus de 5 % de la population, dont une majorité de femmes. Pourtant ce trouble reste encore largement méconnu alors qu'il peut se révéler handicapant au quotidien, altérer sérieusement la qualité de vie. Cette maladie, qui entraîne de nombreuses consultations, a aussi un coût important pour la société.

Comment se pose le diagnostic ?

Aucun marqueur biologique n'ayant été identifié, il s'agit d'un diagnostic d'élimination, les examens sanguins, la coloscopie et les biopsies étant normaux. De fait, tout le monde est désemparé, le patient et le médecin, souvent mis en échec. C'est pourquoi nous avons créé avec une patiente l'association Apssi en 2011, pour mieux faire connaître la maladie et soutenir la recherche. Les travaux les plus récents montrent qu'il existe bien des anomalies au niveau du côlon (micro-inflammation, anomalies de la flore intestinale, de la perméabilité de la paroi colique) ou des contrôles de la douleur au niveau du cerveau ou de la moelle épinière avec une hypersensibilité viscérale.

Propos recueillis par S. R.-M.

* Président du conseil scientifique de l'Association des patients souffrant du syndrome de l'intestin Irritable (APSSII), www.apssi.org

cise-t-elle. Au début, les patients, souvent très anxieux, sont aussi curieux. Je les rassure pour sortir de l'image de l'hypnose de foire. Ils apprennent vite les techniques d'autosuggestion pour poursuivre à domicile. » Sur un an, une quinzaine de patients ont été suivis. Deux seulement ont abandonné. La consultation affiche complet pour les trois mois qui viennent. Reste à chiffrer précisément l'efficacité.

Alimentation : éviter les sucres fermentescibles

« Si aucun régime n'a montré de supériorité », précise le Dr Sabaté, deux pistes se dégagent cependant : les probiotiques (*lire p. 60*) et les fodmaps (oligosaccharides, disaccharides et monosaccharides et polyols fermentescibles). Ces sucres qui fermentent contenus dans certains chewing-gums, produits diététiques, médicaments et cosmétiques sont depuis peu l'objet de toutes les attentions car ils sont soupçonnés de favoriser les symptômes digestifs douloureux. L'Apssi (Association des patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable) – qui s'est assigné pour but de promouvoir la recherche – soutient cette

année une demande de financement pour une étude portant sur leurs liens éventuels avec le syndrome du côlon irritable. Elle devrait associer neuf sites du Groupe français de neurogastroentérologie et aura pour objectif d'élaborer des recommandations pratiques vis-à-vis des patients en excluant tel ou tel produit sur des arguments scientifiques.

Antibiotiques : un gain à confirmer

Et pourquoi pas des antibiotiques pour soigner le côlon irritable ? En 2011, une étude (1) menée chez la souris par une équipe canadienne a pour la première fois apporté la preuve des liens entre cerveau et le microbiote intestinal (*lire également p. 54*). L'usage d'antibiotiques a permis la modification de la flore qui s'est aussi accompagnée d'un changement de comportement des rongeurs ! Des résultats qu'il est

tentant de projeter chez l'homme quand on connaît les composantes dépressives et anxieuses du syndrome de l'intestin irritable. L'équipe de Marc Pimentel, du Cedars Sinai Medical Center à Los Angeles, s'est, elle, intéressée non pas au psychisme des patients mais à

leurs symptômes abdominaux. Elle a montré (2), toujours en 2011, qu'un traitement court, quinze jours de rifaximine, un antibiotique utilisé pour traiter la diarrhée du voyageur, était encourageant. Il a en effet permis de soulager les patients de manière durable, c'est-à-dire pendant dix semaines.

Reste à comprendre par quels mécanismes. **Sylvie Riou-Milliot**

**40 %
de bénéfice
avec l'hypnose,
selon les
études**

(1) *Gastroenterology*, M. Collins, aug. ;141(2):599-609.

(2) *New England Journal of Medicine*, jan. 6;364(1)22-32.

Du bon usage des probiotiques

Faut-il ingérer des milliards de bactéries vivantes (dites probiotiques) pour se sentir « bien dans son ventre » ? La question est en plein débat. Selon la définition officielle établie par l'Organisation mondiale de la santé et l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) en 2001, les probiotiques sont des « *micro-organismes vivants qui, administrés en quantités appropriées, confèrent à l'hôte un bénéfice en termes de santé* ». Pratiquement, ce sont des bactéries du lait, découvertes par le prix Nobel Elie Metchnikoff (1845-1916), qui s'était intéressé aux bénéfices apportés par le yaourt, fait à partir de lait fermenté, sur la population bulgare.

Aujourd'hui, il existe sur le marché plusieurs cocktails de probiotiques qui offrent de favoriser la digestion, d'éviter diarrhée, gaz, constipations, ballonnements mais aussi de renforcer les défenses de l'organisme. « *Pour faire un bon probiotique, il faut choisir les souches bactériennes efficaces [selon la littérature scientifique] et exemptes de risques de résistance aux antibiotiques*, explique Alban Maggiar, directeur général du laboratoire Carrare et président de Synadiet, le Syndicat national des fabricants de compléments alimentaires. *Il en existe des milliers, appartenant principalement à deux groupes, les lactobacilles et les bifidobactéries, présents à l'état naturel dans*

notre tube digestif. Il est recommandé d'en ingérer au minimum un milliard pour qu'il y ait un effet. Dans nos produits, nous en délivrons sept milliards par dose, de cinq à sept souches différentes. A renouveler régulièrement. » Une fois dans l'intestin, que font-elles ? Des chercheurs du Baylor College of Medicine de Houston (Texas, Etats-Unis) affirment dans une revue des travaux *in vitro* et chez l'animal, publiée en 2010 (soutenue par Biogaia et Danone) que les probiotiques « *peuvent causer clairement des changements biologiques significatifs dans le tractus gastro-intestinal en dépit de la présence d'écosystèmes microbiens complexes et établis* ». *Quid de l'effet sur l'homme ?* Dans un document de synthèse, Synadiet montre – s'appuyant sur des publications – que certaines souches permettent la prévention et le traitement de troubles tels que la diarrhée ou les symptômes de la colopathie fonctionnelle. Mais le syndicat admet toute la difficulté d'extrapoler ces résultats à une population d'individus en bonne santé.

« *Le seul fait certain est que les probiotiques sont efficaces pour traiter la diarrhée aiguë chez l'humain*, affirme Didier Raoult, professeur et chercheur à la faculté de médecine de Marseille. *Pour le reste, rien ne semble d'une grande clarté.* » Regrettant que les recherches sur les probio-

tiques soient en majeure partie financées par les groupes agroalimentaires, le médecin-chercheur soulève un autre problème, de taille : « *Depuis cinquante ans, les éleveurs donnent des probiotiques à leurs bêtes, comme promoteurs de croissance, pour les faire grossir. Car certaines bactéries augmentent l'absorption intestinale des calories. Comment ne pas soupçonner qu'une consommation chez l'humain induise également une prise de poids ?* » Dans un éditorial de la revue *Nature* en septembre 2009, Didier Raoult s'interroge sur le lien possible entre consommation de produits enrichis en certains probiotiques et l'épidémie d'obésité. Il appelle à la prudence. « *Il serait temps de mener un vrai inventaire de tous les probiotiques commercialisés et de leurs effets, afin de vérifier si certaines souches ne provoquent pas, notamment, une modification de l'absorption des calories.* »

Conséquence directe ou non de son cri d'alarme, les groupes agroalimentaires ont été priés en 2009 de retirer toute allégation de santé sur leurs produits lactés enrichis en probiotiques, tels Actimel ou Activia. « *Même si*, souligne Didier Raoult, *nous n'avons pas trouvé dans ces produits de souches qui modifient l'absorption calorique.* » Le professeur renvoie à la lecture d'une vaste revue menée par le Southern California Evidence-based Practice Center en avril 2011, qui a passé au crible 11 977 publications*. Les auteurs concluent qu'il existe un manque d'évaluation et de rapports systématiques sur les effets néfastes de l'utilisation des probiotiques. Côté marché, les positions se durcissent aussi. Depuis 2006, l'autorité européenne de sécurité des aliments (Efsa) a entrepris, en effet, de vérifier la pertinence de 4600 allégations de santé vantées par les fabricants de compléments alimentaires. Aucune n'a pour l'heure été retenue pour les probiotiques. Dans les prochains mois, tous les fabricants de probiotiques devront donc faire à leur tour le ménage sur leurs étiquettes. Seul le nom de la souche bactérienne pourra être spécifié sur la boîte. Au consommateur désormais de se débrouiller !

E. S.

* « Safety of probiotics to reduce risk and prevent or treat disease », www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/probiotics/probiotics.pdf

Le projet fou de greffe fécale

Et pourquoi ne pas implanter une nouvelle flore intestinale dans les cas où elle serait défaillante ou appauvrie ? En clair, procéder à une greffe de matière fécale venant d'un donneur sur un malade.

Le traitement n'est pas nouveau, il a une trentaine d'années, et s'applique essentiellement aux patients souffrant de diarrhées chroniques dues à la bactérie *Clostridium difficile*. Malgré son empirisme, il est très efficace s'il faut en croire la méta-analyse menée en 2011 par des chercheurs canadiens. Même si l'efficacité varie en fonction de la technique d'inoculation, du volume

administré ou des caractéristiques du donneur, le taux de réussite s'élève en moyenne à 92 %. « *En fait*, comme le souligne Joël Doré (Inra), *l'idéal serait de pouvoir mettre de côté, quand on est en bonne santé, des échantillons de sa flore intestinale afin de pouvoir se la réimplanter quand les ennuis commencent.* » En attendant l'ouverture de banques fécales proposant ce service, il existe des procédures de prélèvements du microbiote en préalable à certaines interventions ou traitements antibiotiques avec restauration autologue si le patient se retrouve infecté par *Clostridium difficile*. **H. R.**



En agissant sur le système nerveux entérique et le nerf vague, ces micro-organismes pourraient être bénéfiques pour le cerveau !

similaires à ce que l'on aurait pu voir si on avait fait une injection de Valium à ces souris », va même jusqu'à déclarer John Cryan lors d'une interview accordée à la National Public Radio en 2011.

Le chercheur explique également que ces phénomènes ne sont plus observés si on sectionne le nerf vague de la souris, autoroute bidirectionnelle qui relie le cerveau et l'intestin (voir le schéma p. 52). Les auteurs suggèrent alors que « certains organismes pourraient être des adjuvants thérapeutiques dans les troubles liés au stress comme l'anxiété et la dépression ».

Une première étude sur l'homme avait été publiée quelques mois plus tôt dans le *Journal of British Nutrition* par l'équipe de Michaël Messaoudi, du laboratoire indépendant ETAP-Ethologie appliquée de Vandœuvre-lès-Nancy. L'équipe a montré que chez un groupe de volontaires, l'administration d'un cocktail de probiotiques (*Lactobacillus helveticus* R0052 et *Bifidobacterium longum* R0175) « soulage la détresse psychologique des volontaires ».

Pourrait-on pour autant acheter demain des probiotiques « bons pour le cerveau » ? « C'est une voie d'avenir, affirme Alban Maggiar, du laboratoire Carrare, producteur de probiotiques. Mais qui osera défendre une telle allégation alors que l'Agence européenne de sécurité alimentaire (l'Efsa) nous surveille avec son fusil à deux coups ? » Réponse encore plus prudente chez Danone qui suit pourtant de très près ces recherches : « C'est un sujet très nouveau, répond la responsable communication Françoise Néant. Quant à affirmer qu'un aliment qui fait du bien au microbiote fera aussi du bien à notre cerveau, nous n'en sommes pas là ! » **E. S.**

Demain, des yaourts antidépression ?

Une étude surprenante, présentée prochainement par l'équipe du professeur Emeran Mayer de l'université de Californie (Etats-Unis), risque de faire beaucoup de bruit. Selon le scientifique, les résultats montrent en effet, en imagerie par résonance magnétique, que les zones cérébrales impliquées dans l'anxiété réagissent moins devant des images tristes si l'on a suivi au préalable une cure de probiotiques. « En agissant sur le système nerveux entérique et le nerf vague, ces micro-organismes pourraient faire du bien au cerveau ! », conclut le professeur californien qui, lui, ne semble pas autrement surpris.

Des études antérieures auraient en effet laissé augurer ce résultat, notamment celles

de John Cryan, de l'université de Cork (Irlande) publiée dans les *Comptes rendus de l'académie des sciences américaine (Pnas, 2011)*. L'équipe a démontré que des souris nourries avec une alimentation enrichie en bactéries de la souche *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 présentent moins de stress, d'anxiété et de comportements dépressifs que celles nourries classiquement. De plus, l'ingestion de bactéries a été corrélée à un niveau plus bas de corticostérone, l'hormone du stress chez l'animal, ainsi qu'à des changements dans l'expression des récepteurs au GABA. Or, le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau, particulièrement impliqué dans la dépression. « Les effets sur le comportement ont été très