

NUMÉRO **2**
BROCHURE
NEUREX
JUIN 2019

NEUROSCIENCES
& GRAND PUBLIC

L'AXE INTESTIN-CERVEAU LES PISTES ACTUELLES

PASCALE PIGUET



NEUREX est le réseau de neurosciences de la Vallée du Rhin Supérieur : il regroupe les laboratoires de recherche en neurosciences des universités de Bâle (Suisse), Freiburg (Allemagne) et Strasbourg (France).

Depuis plus de deux décennies, Neurex a fédéré les efforts de recherche, mais également la formation en neurosciences grâce au développement de son projet de NeuroCampus trinational. Ce projet permet de partager l'expertise en neurosciences des 3 universités allemande, française et suisse au service de la formation des chercheurs et cliniciens de cet espace tri-national. Les neurosciences, qui englobent également la neurologie et la psychiatrie, constituent une discipline clé pour relever l'un des défis du XXIème siècle : le combat contre les troubles neurologiques et psychiatriques.

Les brochures Neurex sont une initiative de Neurex, le réseau de Neurosciences de la Vallée du Rhin Supérieur, visant à familiariser le grand public avec des thèmes issus des neurosciences. Dans ces brochures, une question en rapport avec le cerveau est abordée et les hypothèses / connaissances actuelles relatives à ce sujet sont décrites à l'intention du grand public.

Pour une description complète des activités de Neurex, et notamment d'autres initiatives neurosciences & grand public, consulter le site

www.neurex.org.





RÉSUMÉ

////////////////////////////////////

L'intestin est un système complexe qui joue un rôle fondamental dans l'absorption et la distribution des nutriments nécessaires aux différents organes d'un organisme, comme par exemple le glucose pour le cerveau. Finement régulé par le système nerveux, le système digestif abrite également un acteur qui joue un rôle crucial: la flore intestinale - ancien terme désignant le "microbiote" - qui pèse autant que le cerveau lui-même! Comme le tractus gastro-intestinal est également exposé à des risques d'invasion par des agents pathogènes, un quatrième intervenant joue un rôle clé: le système immunitaire. Ce dernier exerce une surveillance étroite du tractus gastro-intestinal et joue un rôle important dans les interactions entre l'intestin et le cerveau, pour le meilleur ou pour le pire... Qu'il s'agisse de l'intestin ou du cerveau, ces deux organes sont isolés du reste du corps par des barrières dont le bon fonctionnement est vital, prémunissant l'organisme et sa commande centrale cérébrale de mécanismes infectieux qui pourraient lui être fatals. Et pourtant... Des voies les relient, qui participent au dialogue entre - mais aussi à la vulnérabilité de - ces divers protagonistes de différentes façons.

Le paysage physiologique humain est donc un amalgame complexe de cellules humaines mais également de cellules bactériennes qui collaborent étroitement au contrôle de la santé humaine. Non seulement le microbiote est capable de digérer certains nutriments qui ne peuvent pas être dégradés par le tractus gastro-intestinal lui-même, mais un nombre croissant d'études scientifiques suggère un lien entre la fonction gastro-intestinale (GI) et la fonction cérébrale - et par là même une association avec certaines maladies neurologiques et psychiatriques. Ainsi, on soupçonne que l'axe intestin-cerveau est impliqué dans un certain nombre de maladies psychiatriques ou neuroimmunes chez l'enfant et l'adulte, dont les troubles du spectre autistique (TSA), le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), la schizophrénie, les troubles de l'humeur, la dépression et la sclérose en plaques. De plus, il a été suggéré que les troubles intestinaux constituent un "facteur de risque" pour le développement de troubles neurologiques tels que la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer. Enfin, et non des moindres, le stress régule la composition et l'activité de la flore intestinale, une propriété qui pourrait même affecter la santé psychiatrique à travers les générations.

C'est ainsi qu'est né le concept d'«axe intestin-cerveau» selon lequel il existe un dialogue constant entre l'intestin et le cerveau. En tant que tels, les animaux vivants ne devraient plus être considérés comme des êtres auto-suffisants, mais plutôt comme un paysage complexe dans lequel les microbes constituent la pierre angulaire de cet équilibre. C'est la fabuleuse histoire de l'axe intestin-cerveau-microbiote, un véritable écosystème dans lequel des échanges fructueux pourraient conditionner l'équilibre neurologique et psychiatrique de l'être humain et dont nous allons aborder quelques uns des secrets de fonctionnement...

////////////////////////////////////

////////////////////
L'AXE INTESTIN-CERVEAU
LES PISTES ACTUELLES

RÉSUMÉ.....	3
AVERTISSEMENT	5
INTRODUCTION	6
§1 / L'INTESTIN ET LA SANTÉ DE L'ANTIQUITÉ À NOS JOURS.....	7
LA FLORE INTESTINALE: UNE HISTOIRE ENRACINÉE DANS LE DÉVELOPPEMENT DE LA MICROBIOLOGIE	8
§2 / QU'EST-CE QUE L'AXE INTESTIN-CERVEAU?.....	13
LES PROTAGONISTES:	13
1 • Le système gastro-intestinal.....	13
2 • Le système immunitaire	16
3 • Le système nerveux.....	19
4 • Le microbiote	23
§3 / SANTÉ INTESTINALE ET MALADIES DU CERVEAU: L'AXE INTESTIN-CERVEAU (RE)DÉCOUVERT?.....	28
A- LES MAUVAIS MICROBES? DYSBIOSES & INFECTIONS DANS:.....	28
1 • L'autisme.....	28
2 • La dépression & l'anxiété.....	29
3 • La sclérose en plaques.....	29
4 • La schizophrénie.....	30
5 • La maladie d'Alzheimer	31
6 • La maladie de Parkinson.....	32
B- COMMENT LES MICROBES INTESTINAUX ET LE CERVEAU PARLENT ENSEMBLE: DU DIALOGUE AU MALENTENDU.....	32
1 • L'intestin: une voie d'accès au cerveau?	32
2 • Le cerveau et le microbiote se développent en parallèle après la naissance.....	34
3 • Les produits digestifs des microbes intestinaux établissent un dialogue avec les cellules du cerveau.....	34
4 • Le microbiote fabrique des neurotransmetteurs: des mots pour parler aux neurones?	36
5 • Les bactéries produisent des toxines.....	37
6 • L'intestin perméable: le concept d'«autointoxication» revisité sous le microscope du XX ^{ème} siècle?	38
7 • Microbiote intestinal et maladies du cerveau: l'inflammation est-elle le coupable?	39
8 • Quand le stress s'en mêle.....	43
CONCLUSION	45
ANNEXES.....	46
BIBLIOGRAPHIE	50

AVERTISSEMENT

La présente brochure vise à résumer certaines pistes scientifiques actuellement étudiées par des équipes de recherche du monde entier afin de déchiffrer le lien mécanistique entre l'axe cerveau-intestin et les troubles neurologiques et psychiatriques.

Ces études comprennent un ensemble d'observations issues d'études épidémiologiques récentes – et plus anciennes – qui ont établi un lien entre l'intestin et la santé du cerveau. Il faut cependant souligner que l'épidémiologie est une discipline complexe qui peut mettre en évidence des corrélations entre les faits, mais qui ne prouve pas nécessairement que ces liens sont causatifs⁽¹⁾. Par exemple, un dysfonctionnement spécifique de la physiologie intestinale peut causer un trouble cérébral, mais il pourrait tout aussi bien être le résultat et non la cause de cette maladie. Il incombe aux chercheurs d'étudier plus avant les raisons biologiques qui sous-tendent une corrélation. Les scientifiques sont également impliqués dans la recherche d'applications potentielles – le développement d'outils thérapeutiques – : il existe actuellement de nombreuses études cliniques visant à évaluer les bénéfices potentiels des découvertes dans ce domaine.

Malheureusement, la détresse des patients et de leurs familles est un terreau fertile pour les charlatans. Comme le montre la partie historique de ce document, ces derniers abondent pour abuser les premiers à des fins d'enrichissement (en vendant leurs conseils ou traitements fantaisistes – et parfois dangereux). Cette situation peut même impacter plus subtilement le développement des thérapies, en ralentissant/arrêtant les recherches dans le domaine, comme ce fut le cas au début du XX^{ème} siècle (voir § «La flore intestinale: une histoire enracinée dans le développement de la microbiologie» page 8).

Le présent document n'a donc pas pour objet de donner des conseils thérapeutiques. Il vise plutôt à éveiller l'attention sur le fonctionnement de l'axe intestin cerveau et sur les habitants microscopiques de notre intestin.

(1)
Pour plus d'informations sur les pièges potentiels des études épidémiologiques, nous vous invitons à consulter notre fascicule grand public «Pollution environnementale & maladies du cerveau : les pistes actuelles».



INTRODUCTION



Pendant des siècles, un certain nombre d'observations médicales ont mis en lien les troubles digestifs avec la santé du cerveau. Au cours des deux dernières décennies, un nombre croissant de résultats a confirmé l'existence de tels liens chez les animaux, tandis que les études épidémiologiques suivaient la même tendance chez l'homme. Les travaux de recherche s'accumulent qui suggèrent que des dysfonctions intestinales pourrait être impliquées dans plusieurs troubles neurologiques et psychiatriques tels que l'autisme, la schizophrénie, la dépression, l'anxiété, la sclérose en plaques, la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson².

La convergence de plusieurs disciplines scientifiques -physiologie gastro-intestinale, microbiologie, neurosciences et immunologie- a été déterminante pour le progrès des connaissances. Elle a permis de mettre en évidence un véritable écosystème, baptisé «axe intestin-cerveau». Ce dernier repose sur un équilibre harmonieux entre 4 acteurs (le tractus digestif, le microbiote -ancienne flore intestinale-, le système nerveux et le système immunitaire) dont l'organisation structurée rappelle celle d'un pays. Le cerveau abrite sa population de neurones et d'autres cellules non neuronales, tandis que les habitants de l'intestin constituent une population cosmopolite, provenant à la fois de l'hôte (cellules intestinales) mais aussi d'autres espèces (le microbiote). De même, il existe des voies de communication (analogues à un réseau de télécommunications et à un réseau fluvial) et des «forces de police» (dont les différentes unités sont chargées de capturer et neutraliser les agents pathogènes).

L'harmonie au sein de cet écosystème requiert donc un dialogue et des échanges entre les différentes populations. Comment chaque population participe-t-elle au développement et au fonctionnement de l'organisme entier? Les différentes populations sont-elles en mesure d'échanger des informations? Dans quelle langage? Comment cette information circule-t-elle? Leurs forces défensives sont-elles efficaces et capables de neutraliser un ennemi potentiel? Existe-t-il des situations de crise, voire de guerre, dans lesquelles l'équilibre est rompu, conduisant au chaos pour l'ensemble du système, et donc à la maladie?

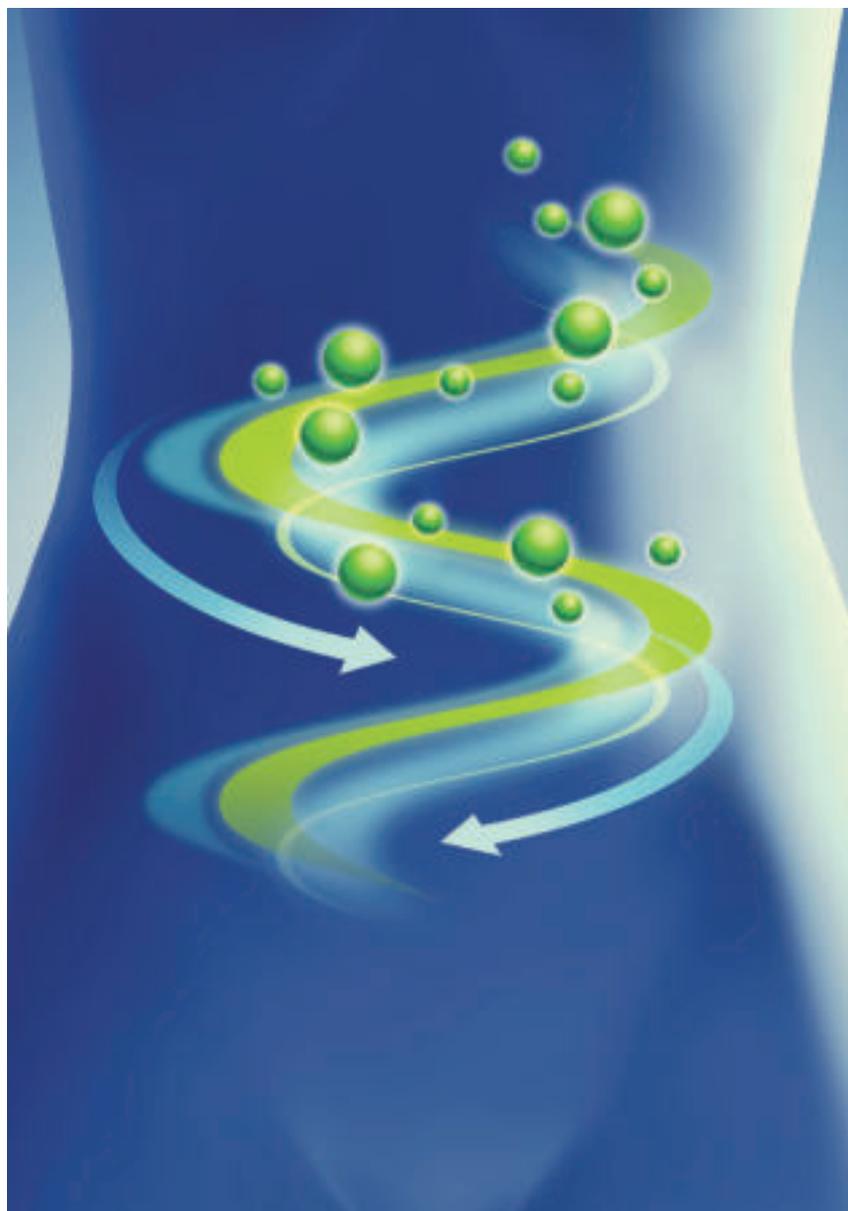
L'explosion récente du nombre d'études sur l'axe intestin-cerveau ouvre désormais des perspectives fascinantes pour la recherche. Elle met en outre de côté un tabou - qui a duré un siècle - né à la fin des années 1800, rappelant que le chemin de la recherche scientifique et médicale n'est pas un long fleuve tranquille... Encore à ses débuts, son histoire a pourtant commencé il y a quelques siècles. Avant d'explorer plus avant les liens fascinants récemment découverts entre la santé intestinale et la santé cérébrale, commençons par un peu d'histoire...

(2)
Ces troubles sont définis dans les encadrés pages suivantes.

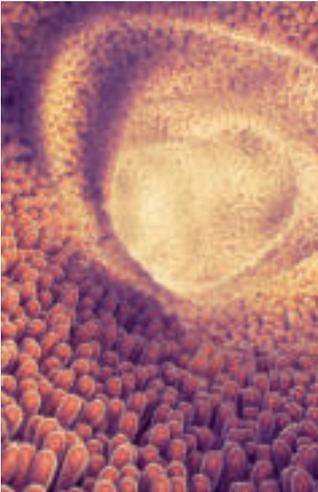


§1 L'INTESTIN ET LA SANTÉ DE L'ANTIQUITÉ À NOS JOURS...

La place de l'intestin dans la pensée médicale existe depuis des temps immémoriaux. Avec l'idée que les matières fécales contiennent des poisons, l'intestin était considéré comme un transmetteur de maladies depuis l'Antiquité. Dans l'Égypte ancienne, les lavements³ étaient utilisés trois jours par mois en conjonction avec le cycle lunaire car les croyances voulaient que toutes les maladies avaient leur origine dans la nourriture. Les purges et les lavements décrits dans l'Égypte ancienne ont traversé les siècles dans l'arsenal thérapeutique des civilisations. Alors que le roi de France Louis XIV (1638-1715) les pratiquait, sa belle-sœur allemande, la «princesse palatine» (Liselotte von der Pfalz, 1652-1722) dut en supporter 72 d'affilée alors qu'elle était jeune, une thérapie qui lui vaudra de vouer une certaine rancœur aux médecins jusqu'à la fin de ses jours...



(3)
Tous les mots imprimés en
fuschia dans ce document
sont définis en Annexe 4
page 49.



LA FLORE INTESTINALE : UNE HISTOIRE ENRACINÉE DANS LE DÉVELOPPEMENT DE LA MICROBIOLOGIE

L'histoire de la flore intestinale est enracinée dans le développement de la discipline scientifique de la **microbiologie** – et ainsi étroitement liée à l'histoire des maladies infectieuses. La suspicion de l'existence d'un monde invisible existait depuis l'antiquité, mais ce dernier était attribué à la présence de miasmes, décrits par Hippocrate comme des *vapeurs toxiques de particules faites de matières décomposées présentes dans l'eau, l'air ou la nourriture et agressant les humains*. Ainsi, on pensait que les infections ne se propageaient pas entre les individus, mais à des endroits où de telles vapeurs nauséabondes étaient présentes.

Au Moyen Âge, le parasitisme par des vers intestinaux constituait un trouble courant. Du fait que les vers étaient observés dans les tissus corrompus, ils étaient considérés comme une **conséquence** plutôt que comme une **cause** de maladie, entretenant ainsi le concept de **génération spontanée** – qui remonte à l'Antiquité. Cependant, dans l'Europe du XVI^{ème} siècle, le statut attribué aux vers intestinaux allait changer, reflétant une évolution émergente des théories scientifiques. Dès lors, plutôt que d'être **générés par** la maladie, les vers furent soupçonnés d'**induire** des étourdissements, des migraines ou des crises d'épilepsie via la libération de toxines et de poisons. Le concept de génération spontanée fut réfuté pour la première fois en 1662 par Francesco Redi, un médecin italien, qui a montré que les asticots ne naissent pas spontanément de la viande pourrie. À la fin du XVII^{ème} siècle, l'homme d'affaires et scientifique néerlandais Antonie van Leeuwenhoek – le premier homme à fabriquer et utiliser un microscope – fut l'un des premiers à observer des cellules isolées, parmi lesquelles des bactéries (1683), en particulier dans les **fèces** animales et humaines. Cette observation a ouvert la voie à la description d'un monde invisible (les microbes étant définis comme *des êtres vivants qui nécessitent l'observation au microscope*). En 1768, Lazzaro Spallanzani a proposé que les microbes se déplacent dans l'air et puissent être tués par ébullition, remettant en question le concept de génération spontanée qui prévalait encore.

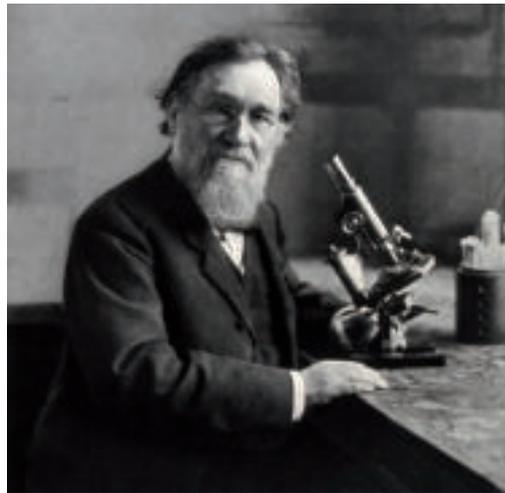
En 1857, Louis Pasteur (1822-1895), travaillant sur la fermentation, proposa l'existence de plusieurs types de ferments, le « *ferment alcoolique, la levûre de bière, que l'on trouve partout où il y a du sucre qui se dédouble en alcool et en acide carbonique...* » et « *un ferment particulier, une levûre lactique, toujours présente quand du sucre devient acide lactique* ». Il démontra que la contamination du vin par ce dernier microbe était responsable de l'acidification du vin. Cette contamination des boissons par des micro-organismes a conduit Pasteur, quelques années plus tard, à développer l'idée fondamentale que les microbes infectant les animaux et les humains pouvaient également causer des maladies, à l'appui de la théorie germinale de la maladie. Après cette période, il s'engage à démontrer que la génération spontanée est une théorie erronée, qu'il invalide définitivement en 1862. La microbiologie est née, avec

Recruté par Louis Pasteur en 1888, Elie Metchnikoff avait publié un manuel sur *L'immunité dans les maladies infectieuses*. Malgré une première réaction hostile de ses pairs, ses travaux sur l'immunité cellulaire lui valurent, en même temps que le Dr Paul Ehrlich, le prix Nobel de physiologie ou médecine 1908. En apportant son point de vue de zoologiste, Elie Metchnikoff a adapté à l'étude de la « flore »⁽⁶⁾ intestinale la notion d'association biologique déjà décrite par Pierre-Joseph Van Beneden. Peu nombreux sont ceux qui se souviennent des travaux de recherche menés par Elie Metchnikoff sur le microbiote intestinal. Et pourtant... Tout en s'intéressant aux questions liées à la sénilité, Metchnikoff avait observé des résidents d'Europe de l'Est - en particulier des États des Balkans et de Russie - et remarqué qu'il y avait un nombre inhabituellement élevé de centenaires parmi eux. Il était frappé par leur style de vie très simple, leur sobriété, leur « modération dans la nourriture et les boissons... et leur évitement de l'alcool, des autres stimulants et narcotiques... » Convaincu que certaines des bactéries qui composent la flore pourraient être responsables d'un « empoisonnement », Elie Metchnikoff adhéra au concept d'auto-intoxication, abordant son rapport éventuel avec la sénilité. En 1912, il écrivait : « En fait, nous combattons les microbes avec les microbes. ...] il semble y avoir de l'espoir qu'avec le temps, nous serons en mesure de transformer toute la flore intestinale d'une flore nocive à une flore inoffensive. L'effet bénéfique de cette transformation doit être énorme ». Convaincu que « les maux de l'auto-intoxication sont atténués par l'inhibition des bactéries putréfactives dans le côlon grâce à des bactéries productrices de lactate » il recommande alors un régime spécifique de doses quotidiennes de probiotiques sous forme de « lait acide (yaourt) préparé par un groupe de bactéries lactiques, ou de cultures pures de *Bacillus bulgaricus* (lactobacille bulgare) mais dans chaque cas en présence d'une quantité donnée de lait, sucre ou sucrose ». Fleurirent alors des laboratoires qui commercialisaient la Lactobacilline (appelée « Lacto-bacilline de Metchnikoff ») ainsi que de nombreuses préparations pour le traitement de l'auto-intoxication et de ses séquelles.

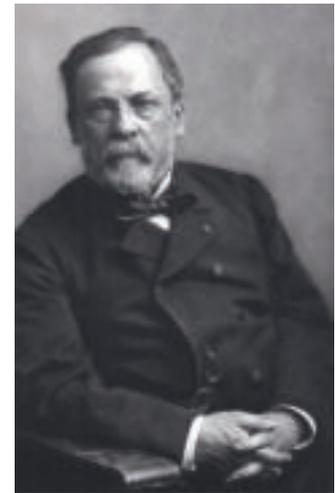
Metchnikoff prit ses distances de ces produits commerciaux et poursuivit certains laboratoires qui utilisaient sans autorisation son nom dans leurs publicités. Il était conscient que « l'étude en laboratoire des produits de la flore intestinale rencontre des difficultés techniques. » Ceci, ajouté au manque de données globales, l'amena à reconnaître que « le problème des auto-intoxications ne sera résolu que lorsque nous connaîtrons les microbes qui habitent nos organes, ainsi que les produits qu'ils fabriquent. » Il jugeait important d'étudier la flore intestinale et ses métabolites dans des conditions normales seulement, car il avait observé que certaines maladies -telles que la fièvre typhoïde- ayant leur origine dans l'intestin sont dues à des bactéries qui ne sont pas des hôtes habituels de l'intestin. Cependant, contrairement à Louis Pasteur qui présentait qu'« un animal donné ne peut pas vivre sans microbes », Metchnikoff conclut que « la vie animale ne dépend pas du support microbien ».

Louis Pasteur proposa d'élever des animaux stériles afin de confirmer sa propre théorie, une démarche qui fut reprise en 1912 par M. Cohendy (Institut Pasteur) qui éleva des poulets exempts de germes et constata qu'ils étaient très résistants aux

(6)
Le terme « flore » ou « microflore » réfère au groupe de microbes maintenant appelé « microbiote ». Ce terme est né à une époque où les micro-organismes étaient classifiés dans le règne végétal.



Elie Metchnikoff
par Henri Manuel



Louis Pasteur
par Félix Nadar



différents stress environnementaux (faim, soif, froid et autres stress climatiques, par exemple). Depuis lors, le modèle d'animaux exempts de germes est une technique clé utilisée dans la recherche sur l'axe intestin-cerveau (voir Annexe 1).

En 1922, le médecin Issac Jankelson (Boston) mentionna un lien entre «*l'indigestion intestinale fermentative chronique*» et les troubles de l'humeur («*neurasthénie*»). Cette condition se caractérisait par une diarrhée chronique, des ballonnements, des symptômes dépressifs, de la fatigue et de l'anxiété. Il observa que le syndrome prenait place souvent en association avec une prolifération des espèces de *Clostridium*.

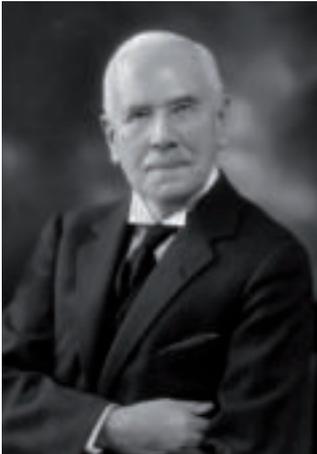
Le chirurgien Sir William A. Lane (1856-1943) considérait pour sa part le côlon comme un simple «*système d'égouts*», supposant un phénomène de «*stagnation colique*». Il estimait qu'à l'intérieur de ce «*cloaque*», la flore bactérienne intestinale normale était altérée, favorisant une migration des bactéries vers l'intestin grêle et donc une plus grande **absorption** des toxines de l'intestin. Il supposa que ce phénomène était responsable des symptômes de dyspepsie, de douleurs abdominales, de constipation alternant avec des épisodes de diarrhée, mais aussi de malaise, de mélancolie, d'incapacité d'effort mental ou physique prolongé, d'insomnie et de «*névroses*⁷». Selon lui, de tels symptômes ne pourraient être résolus que par la chirurgie, en l'occurrence généralement une colectomie (ablation du côlon). Il pratiqua nombre d'entre elles, avec un taux de mortalité de plus de 16%...

L'auto-intoxication en tant que concept avait atteint son âge d'or et était théoriquement liée à pratiquement tous les troubles médicaux imaginables. La tendance s'inversa, alors que ses opposants faisaient remarquer que la médecine pratiquée – comme les colectomies abusives pratiquées par Lane – était basée uniquement sur des hypothèses. De plus, les médecins étaient de plus en plus mécontents de la commercialisation excessive de produits bactériens dans les revues médicales. Le développement de nombreux produits non réglementés par des charlatans discrédita encore davantage le concept d'auto-intoxication et, au milieu des années 1930,

Elie Metchnikoff, né en 1845 dans un village près de Kharkoff (Russie), découvre en 1882 un phénomène jusqu'alors inconnu d'élimination cellulaire. Récompensé pour ses travaux par le prix Nobel, Elie Metchnikoff s'est également intéressé à l'impact potentiel de certaines bactéries de la flore intestinale sur la santé et a suggéré l'existence d'un lien entre «*auto-intoxication*» et sénilité.

Cependant, contrairement à **Louis Pasteur** qui était convaincu que la vie n'était pas possible sans support microbien, Elie Metchnikoff pensait que la vie animale ne dépend pas du support microbien.

(7) Probablement l'équivalent actuel du syndrome du côlon irritable, de la fatigue chronique, de la fibromyalgie, de l'anxiété et des troubles dépressifs.



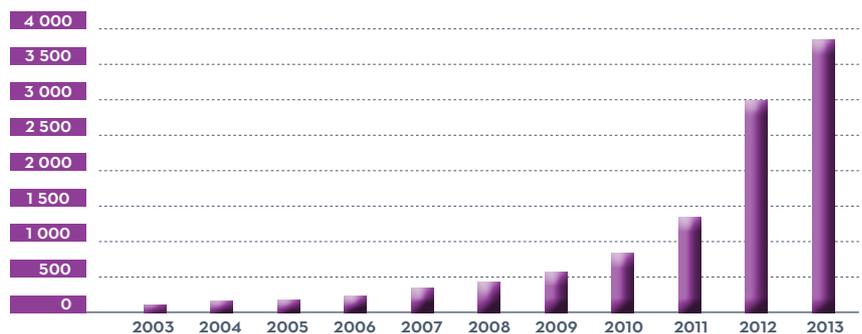
Sir William A. Lane
© n.c.

William Lane, qui était renommé pour la conception de nouveaux instruments chirurgicaux destinés à l'asepsie médicale, a fini par être considéré comme un charlatan en raison des nombreuses colectomies qu'il pratiqua pour combattre l'« autointoxication ».

Figure 1 >>>

Diagramme illustrant l'évolution du nombre d'articles publiés sur le microbiome. On peut voir que ce nombre a explosé au cours de la dernière décennie.

De (Toh and Allen-Vercoe 2015).



//////////
 même l'industrie laitière cessa de revendiquer des propriétés médicinales pour son lait acidophilus. L'autointoxication - et tout le concept de santé intestinale, de microbes et de santé mentale - fut relégué comme une « note de bas de page pseudo-scientifique quelque peu embarrassante dans l'histoire de la médecine ». Ceci bloqua les recherches pendant 70 ans, une période qui se caractérisa par la publication régulière de points de vue se concentrant sur les chirurgies inutiles, contribuant à établir ainsi un tabou sur un sujet avec une résonance contemporaine intéressante, celle de l'axe intestin-cerveau... Dans le but louable de se débarrasser de l'exploitation pseudo-médicale du concept, les communautés scientifiques et médicales pourraient avoir ainsi jeté le bébé avec l'eau du bain...

Ainsi, l'histoire de l'intestin, de sa microflore et de ses maladies a parcouru un long chemin... Dans les années 1980, l'intérêt pour l'impact du microbiote sur la santé a refait surface, concernant d'abord les aspects gastro-intestinaux et digestifs de la santé. Cependant, dans les années 2000, plusieurs études ont trouvé un lien chez l'homme entre la composition du microbiote intestinal et certains troubles psychiatriques et neurologiques comme la dépression, la fibromyalgie ou le syndrome de fatigue chronique par exemple. De plus, ils ont fait état d'un lien important avec le stress.

Ceci fut le début d'un essor sans précédent dans ce domaine de recherche, comme l'illustre la croissance impressionnante du nombre d'articles publiés sur le microbiome au cours des deux dernières décennies (Fig. 1). Depuis lors, un nombre sans cesse croissant d'études a clairement démontré une interaction entre la santé intestinale et cérébrale chez les animaux et suggéré une tendance au même phénomène chez l'homme.

Quels sont les liens - connus à l'heure actuelle - entre santé de l'intestin et du cerveau ? Où est la frontière entre réalité et fantaisie ? Avant d'explorer davantage ce monde fascinant, commençons par une présentation des acteurs de l'axe intestin-cerveau...

§2 QU'EST-CE QUE

L'AXE INTESTIN-CERVEAU ?

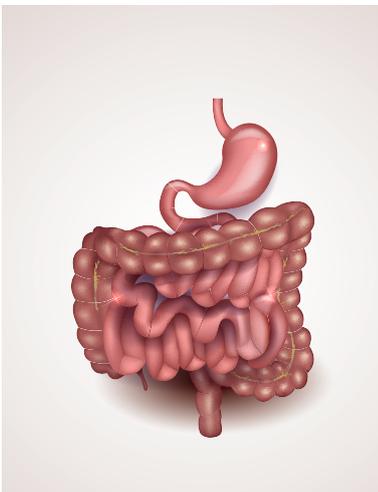
////////////////////////////////////

LES PROTAGONISTES

Une fonction évidente du système gastro-intestinal (GI) est de fournir de l'énergie à tout l'organisme grâce à la digestion des aliments et leur transformation en nutriments qui sont ensuite absorbés dans la circulation sanguine, d'où ils sont distribués aux autres organes. Dans ce processus, l'eau est également absorbée et les matériaux inutiles sont éliminés dans les fèces. Le système **gastro-intestinal** héberge de nombreuses populations de bactéries et autres microorganismes, le **microbiote intestinal**, qui constitue un allié précieux dans le processus digestif, mais aussi dans plusieurs autres fonctions importantes. D'autre part, des aliments nocifs ou des agents **pathogènes** peuvent pénétrer dans l'intestin et constituer une menace pour l'hôte. Le tractus gastro-intestinal doit donc pouvoir les neutraliser ou les expulser – par divers moyens tels que vomissements, diarrhée ou destruction immunitaire – et s'assurer que les différents compartiments (intestin, sang, cerveau, etc.) restent indépendants les uns des autres, afin d'éviter la diffusion microbienne – et la propagation potentielle d'infections généralisées – ou toxines. Ces tâches sont accomplies grâce à un système élaboré de surveillance qui comprend un contrôle minutieux du contenu et de la fonction du tractus gastro-intestinal par les **systèmes nerveux** et **immunitaire**. Ainsi, la terminologie « axe intestin-cerveau » implique un nombre de protagonistes beaucoup plus important que ne le suppose la relative simplicité de ce terme. De plus, la communication entre l'intestin et le cerveau est bidirectionnelle (de l'intestin au cerveau et réciproquement), ce qui augmente la complexité du système. Nous verrons par la suite comment ils coopèrent pour un fonctionnement optimal et comment leur dysfonctionnement peut conduire à des maladies, y compris – au premier abord de manière inattendue – à des troubles psychiatriques et neurologiques.

1 //////////////// LE SYSTÈME GASTRO-INTESTINAL

UNE ZONE DE TRANSIT...



Le système gastro-intestinal fait partie de l'appareil digestif, lui-même composé d'un conduit, le tube digestif, terminé aux deux extrémités par la bouche et le canal anal. Le tube digestif constitue le système gastro-intestinal proprement dit, constitué de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin grêle (6 mètres de long chez l'adulte), du gros intestin ou côlon et du rectum (qui se termine par l'anus). L'appareil digestif comprend également des organes annexes qui participent à différents niveaux de la digestion: le foie, la vésicule biliaire, le pancréas et les glandes salivaires.

Suite à l'ingestion de nourriture, les produits alimentaires broyés par mastication (le bol alimentaire) entrent dans l'estomac où ils subissent une première dégradation sous l'action de l'acide chlorhydrique qui les liquéfie. Après ce transit dans l'estomac, cette substance liquide (le chyme) pénètre dans le duodénum, la première partie de l'intestin grêle. Là, l'acidité est neutralisée par du bicarbonate de sodium sécrété par la vésicule biliaire et le chyme subit d'autres modifications sous l'action de plusieurs enzymes (sortes de « travailleurs moléculaires »), qui transforment l'ensemble en micro-

... COMPOSÉE DE COUCHES SPÉCIALISÉES

////////////////////////////////////

éléments. Les nutriments et les vitamines pénètrent ensuite dans la circulation sanguine après avoir traversé la paroi intestinale: on dit qu'ils sont « absorbés ». Le chyme avance le long de l'intestin grêle et la partie qui n'est pas digérée arrive dans le côlon où s'effectuent les dernières transformations. Le reste – après cette dernière étape – constitue le déchet final: il se solidifie pendant la réabsorption de l'eau par l'organisme. Les déchets finissent dans le rectum pour élimination. Le transit du chyme tout au long du tractus gastro-intestinal s'effectue grâce aux mouvements intestinaux qui sont finement régulés par le système nerveux.

Tout comme un tuyau, l'intestin a une structure tubulaire constituée d'un espace interne (la lumière ou lumen, Fig. 2B) entouré d'une paroi multicouche dans laquelle le système nerveux, le système immunitaire et la circulation sanguine sont en relation étroite avec les composants de l'intestin. La couche la plus interne, la muqueuse, est entourée d'une couche (sous-muqueuse) qui contient les vaisseaux sanguins et lymphatiques, de muscles circulaires et longitudinaux et d'une couche externe (Fig. 2B). Deux réseaux neuronaux – appelés plexus sous-muqueux et plexus myentérique – sont intégrés dans cette paroi intestinale.

I. >>> **La muqueuse intestinale: une voie de passage vers le corps...**

La muqueuse est un exemple frappant d'adaptation morphologique à la fonction physiologique. Dans l'intestin grêle, elle présente des milliers de protubérances en forme de doigt, les « villosités », qui projettent dans le lumen (Fig. 2A & 2B). Ces plis augmentent considérablement la surface d'échange entre le monde intérieur et le monde extérieur. La paroi (appelée épithélium) qui délimite la muqueuse de la lumière est – de façon étonnante – très mince: elle se compose d'une seule couche de cellules (Fig. 3)! Bien que fragile à première vue, une telle structure favorise une diffusion optimale des métabolites de l'intestin au reste du corps. En effet, l'épithélium se trouve au-dessus d'un réseau de capillaires qui convergent dans les vaisseaux sanguins (comme les petites rivières se rejoignent pour former de grandes rivières (Fig. 2B)). Cette structure permet le transfert des nutriments et de l'eau de la lumière intestinale vers le sang et assure la communication avec le reste du corps. De plus, les terminaisons nerveuses, les vaisseaux lymphatiques et les cellules immunitaires sont également situés sous l'épithélium, où ils jouent un rôle important, comme nous le verrons plus loin.

Une deuxième caractéristique de l'épithélium favorise les échanges: la membrane de chaque cellule de l'épithélium est bordée de « micro-villosités », ce qui augmente encore la surface de contact avec le lumen (jusqu'à 32 mètres carrés chez l'adulte). Il existe plusieurs voies de communication à travers l'épithélium pour rejoindre la circulation sanguine: les molécules peuvent traverser directement les cellules épithéliales mais aussi passer entre elles (Fig. 3). Ces voies sont toutefois strictement réglementées, contrôlant l'accès des agents de l'autre côté de la paroi intestinale. Une fois à l'extérieur de l'épithélium, les molécules peuvent agir sur les terminaisons nerveuses, sur les cellules immunitaires ou pénétrer dans le sang, selon les cas.

Figure 2A:
Surface interne de l'intestin,
recouverte de milliers de villosités
en forme de doigt qui sont
en contact avec le microbiote
et le lumen.

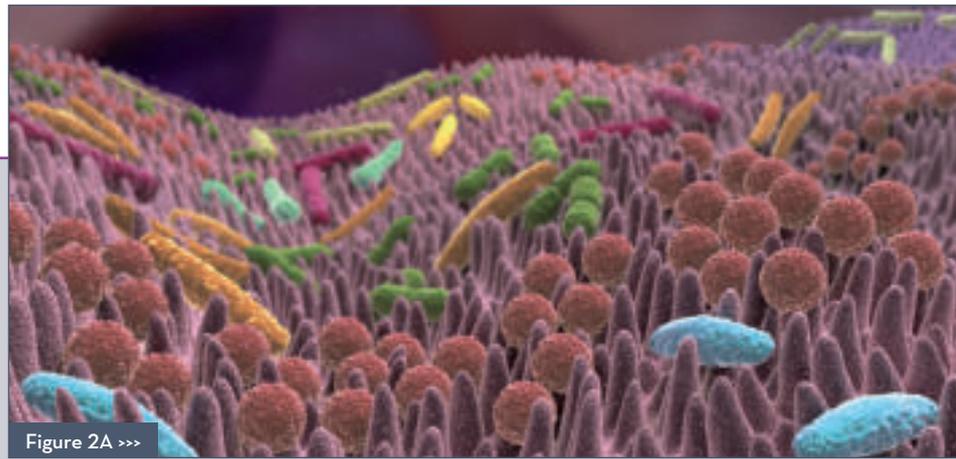


Figure 2A >>>

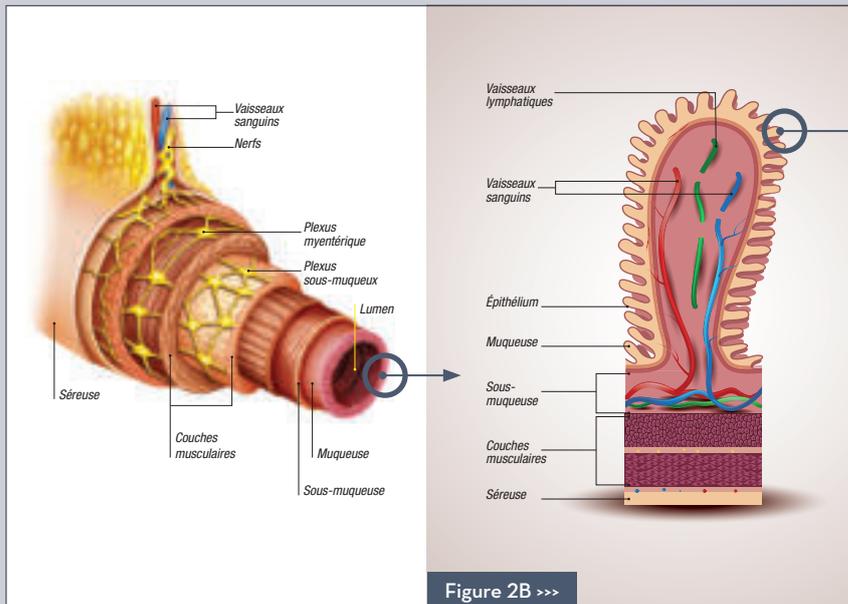


Figure 2B >>>

Figure 2B:
Schéma illustrant une coupe transversale de l'intestin (B, gauche) et l'agrandissement d'un repli intestinal (B, droite): la surface de chaque repli est hérissée de nombreuses villosités en forme de doigt de gant (détail en Fig. 3, haut).

La paroi intestinale est constituée de différentes couches qui entourent la cavité intestinale (lumen). La couche la plus profonde, la muqueuse (rose) est entourée d'une sous-muqueuse (orange), qui contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques, plusieurs couches musculaires (rougeâtres) qui se contractent pour assurer le péristaltisme et une couche externe - la séreuse (jaune), qui prévient les dommages causés par la friction avec les autres organes. L'agrandissement à droite illustre un détail de la paroi intestinale: dans l'intestin grêle, la surface de la muqueuse est constituée de milliers de plis qui s'étendent dans la lumière intestinale (également représentée en A). Les capillaires sanguins qui irriguent les villosités fusionnent en vaisseaux sanguins dans les couches plus profondes, transportant les substances de - et vers - l'intestin. Les vaisseaux lymphatiques pénètrent également dans les villosités, assurant des connexions avec le système immunitaire (vaisseau verdâtre). L'innervation de l'intestin comprend une composante intrinsèque - les plexus myentériques et sous-muqueux (jaune) - reliée au cerveau et à la moelle épinière par des nerfs extrinsèques (jaune, à gauche).

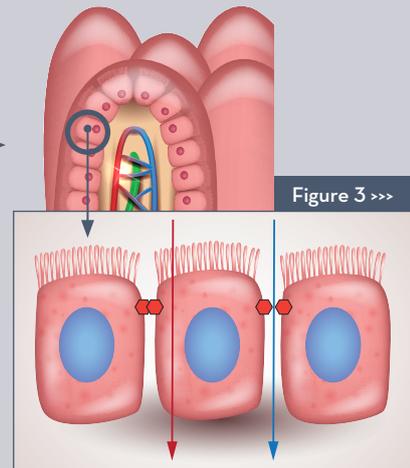


Figure 3 >>>

Figure 3:
Haut: extrémité d'une villosité intestinale. La paroi de chaque villosité est constituée d'une monocouche de cellules: l'épithélium (en bas), qui sépare la lumière de l'intestin des capillaires sanguins sous-jacents. En bas: Les voies de passage à travers l'épithélium intestinal. La membrane de chaque cellule de l'épithélium comprend également de nombreux plis qui projettent dans la lumière, donnant à chaque cellule l'aspect d'un pinceau.

Dans des conditions normales (à gauche), les cellules de l'épithélium intestinal sont « collées » ensemble par des jonctions serrées (polygones rouges). Les jonctions serrées permettent le passage de l'eau et des petites molécules (flèche bleue) mais empêchent le passage des grosses molécules et des agents pathogènes dans les espaces intercellulaires. La flèche rouge illustre le trajet emprunté par certaines molécules à travers les cellules épithéliales.

////////////////////////////////////

II. >>> ... mais aussi une barrière efficace !

L'une des fonctions essentielles de l'épithélium est de constituer une interface optimale entre les différents compartiments corporels. L'épithélium intestinal est la couche la plus exposée – en particulier aux antigènes alimentaires et bactéries intestinales (y compris pathogènes) présents dans la lumière intestinale : il a donc évolué comme une véritable barrière sélective qui empêche un contact excessif avec les substances nocives et prévient les réactions immunitaires indésirables. Ceci est obtenu grâce à une stricte compartimentation du microbiote, du sang et des neurones. Tout d'abord, les cellules qui constituent la majorité de la muqueuse épithéliale (les entérocytes) sont étroitement « collées ensemble » par des « jonctions serrées ». Comme un ciment, ces jonctions serrées scellent les espaces intercellulaires entre cellules adjacentes, empêchant la fuite de grosses molécules ou la dissémination de bactéries de l'autre côté de l'épithélium (voir Fig. 3). Deuxièmement, la surface de l'épithélium est recouverte d'un mucus épais qui empêche les bactéries d'atteindre cette surface d'échanges. Sécrété par des cellules spécialisées réparties le long de l'épithélium (Fig. 4), le mucus est renouvelé toutes les heures. Enfin, certaines cellules intestinales se sont spécialisées pour assurer une défense contre les envahisseurs et les toxines et, à ce titre, sont considérées comme faisant partie du système immunitaire, comme nous le verrons plus loin.

2 //////////////// LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

UN SYSTÈME ADAPTÉ
AUX CARACTÉRISTIQUES
DES ORGANES ...

Le système immunitaire est spécialisé dans la détection et la destruction des pathogènes (ou de leurs produits), des toxines et des cellules cancéreuses. Il est composé de cellules immunitaires qui surveillent l'environnement à la recherche d'envahisseurs et/ou déclenchent la destruction d'éléments nuisibles tels que des bactéries pathogènes ou des virus. Les cellules immunitaires comprennent les globules blancs (leucocytes) qui circulent dans tout l'organisme, mais aussi des cellules spécialisées dispersées à des endroits stratégiques, comme dans l'épithélium intestinal.

Les globules blancs se déplacent entre différents compartiments : le sang, le système lymphatique et les tissus, comme les muscles, par exemple. Là, ils sondent leur environnement à la recherche d'envahisseurs. En cas d'événement indésirable – par exemple une blessure au cours de laquelle certains agents pathogènes envahissent le tissu lésé, deux composantes du système immunitaire peuvent entrer en jeu. D'abord, certains globules blancs du système immunitaire **inné** migrent vers le site lésé et libèrent des molécules inflammatoires qui agissent comme des « sirènes d'alarme » pour signaler la blessure aux autres cellules immunitaires, les attirant au bon endroit afin de « nettoyer » et soigner le terrain. En agissant comme une sirène d'alarme, l'inflammation est donc une réponse locale qui est une composante essentielle de l'immunosurveillance et de la défense de l'hôte. Les cellules du système immunitaire inné, telles que les macrophages, sont dotées de récepteurs spéciaux qui leur permettent de reconnaître les agents pathogènes grâce à certaines caractéristiques qui sont communes à de nombreux microbes. Par analogie, ces cellules immunitaires se comportent comme des



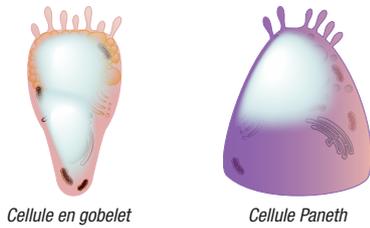
////////////////////////////////////
policiers qui seraient formés pour détecter les criminels du fait que ces derniers portent toujours un masque sombre, par exemple. Une fois en contact avec le pathogène, les cellules immunitaires ingèrent les débris cellulaires ou même l'ensemble des corps étrangers. Ce phénomène d'ingestion contribue à la fois à la destruction d'un envahisseur, mais permet aussi aux cellules immunitaires de prélever certains « échantillons » plus spécifiques de l'envahisseur (un peu comme s'ils prélevaient une empreinte digitale). Cette étape permet d'identifier et de relayer les informations moléculaires concernant l'agent pathogène. Les cellules immunitaires innées se déplacent ensuite vers les ganglions lymphatiques où elles présentent cette « empreinte » à d'autres cellules du système immunitaire dit **adaptatif** (pour garder l'analogie, elles émettent un avis de recherche aux services de police), déclenchant la production par ces derniers d'anticorps dirigés spécifiquement contre l'envahisseur (comme un commando spécial serait chargé de combattre le criminel concerné - et non tout autre délinquant - grâce aux empreintes correspondantes). Il faut souligner ici que les bactéries sont toutes dotées de marqueurs moléculaires (les masques sombres dans notre exemple), mais il existe une variété de ces marqueurs microbiens. Chaque type de bactérie ne porte donc que certains d'entre eux. La reconnaissance des agents pathogènes est donc une tâche difficile pour les cellules immunitaires, qui doivent être capables de distinguer les « bonnes » et les « mauvaises » bactéries. Ce processus est facilité par un second système qui consiste à détecter les lésions locales proches de la bactérie (dans notre exemple, la police vérifierait s'il y a des dommages aux biens ou aux personnes à proximité d'un suspect ; dans ce dernier cas seulement, la personne serait arrêtée).

Le siège de l'immunité se situe dans le système lymphatique, constitué de *vaisseaux lymphatiques* et d'*organes lymphoïdes*, comme les *ganglions lymphatiques*. Les vaisseaux lymphatiques sont parallèles aux vaisseaux sanguins et contiennent un liquide clair, la lymphe, qui draine les tissus et dans lequel circulent les globules blancs. Il est important de noter qu'il existe des organes lymphoïdes spécialisés dans la défense immunitaire des muqueuses : ils jouent un rôle majeur aux endroits (les muqueuses) qui constituent une interface entre le monde intérieur (l'organisme) et le monde extérieur (l'environnement) qui est porteur de nombreux agents pathogènes et envahisseurs potentiels. La muqueuse intestinale est un lieu foisonnant semblable à une place de marché où il existe une interaction constante entre les cellules d'un organisme et la grande population de micro-organismes et de molécules alimentaires qui l'habitent. Il s'agit donc d'un point d'entrée pour les pathogènes, que le système immunitaire doit détecter et combattre.

... IL EXISTE UN SYSTÈME IMMUNITAIRE SPÉCIALISÉ DANS LE TRACTUS GASTRO-INTESTINAL...

Il n'est donc pas surprenant qu'un système de défense sophistiqué se soit développé dans la muqueuse intestinale. Ce système hautement défensif est composé de : cellules de l'épithélium intestinal qui ont développé une fonction immunitaire et de la présence sous cet épithélium d'organes lymphoïdes spécialisés, que nous appellerons GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue), qui constituent de véritables unités immunitaires intestines locales.

§2 QU'EST-CE QUE L'AXE INTESTIN-CERVEAU?



Il existe plusieurs types de cellules immunitaires, qui sont dispersées entre les cellules épithéliales et ont développé leur propre rôle défensif. Il s'agit notamment des cellules en gobelet, qui produisent et sécrètent du mucus dans le lumen, des cellules de paneth qui fabriquent des produits antimicrobiens et des cellules M qui sont capables de transporter des bactéries intactes à travers l'épithélium vers le système immunitaire situé sous la paroi intestinale (Fig. 4).

Les structures GALT se trouvent juste en dessous de l'épithélium, sous des zones plates de la paroi intestinale dépourvues de villosités. C'est là que les cellules M susmentionnées résident généralement et absorbent les bactéries pour les transporter de l'autre côté. Il n'y a que très peu de cellules en gobelet dans l'épithélium recouvrant le GALT : la couche de mucus y est donc très mince, ce qui facilite le contact des cellules M avec les pathogènes. Il existe aussi des cellules immunitaires « classiques » qui envoient des extensions (comme des tentacules) à travers l'épithélium afin d'analyser le lumen localement. Les follicules GALT reçoivent donc les antigènes directement de la surface muqueuse de l'épithélium intestinal. En cas d'événement indésirable (par exemple une infection), le système immunitaire est activé et peut déclencher une inflammation. Quelques changements se produisent alors : l'épaisseur de la couche de mucus recouvrant l'épithélium intestinal est réduite. On pense que cela facilite l'accès aux terminaisons nerveuses qui sont proches du site de l'inflammation et informe le cerveau de l'apparition d'un effet indésirable.

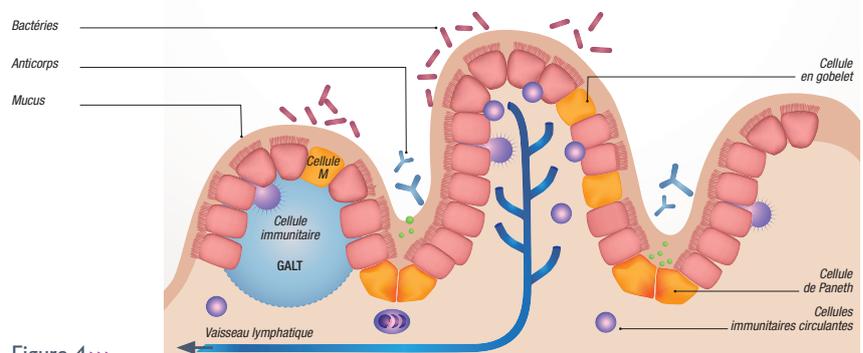


Figure 4 >>>

Ce diagramme illustre les différentes caractéristiques qui protègent l'organisme des infections provenant de l'intestin. Une seule couche de cellules, l'épithélium intestinal, sépare la lumière du reste de la paroi intestinale. Une barrière efficace empêche l'invasion du reste du corps (en particulier via les vaisseaux sanguins situés sous l'épithélium) par les bactéries et par d'autres agents. Cette barrière est constituée d'un mucus épais -sécrété par les cellules en gobelet (en orange), - de molécules antimicrobiennes (en vert) libérées par des cellules de paneth (orange) - et de jonctions serrées qui « collent » les cellules épithéliales entre elles (voir aussi Fig. 3). De plus, il existe des zones spécialisées où certaines cellules dépourvues de microvillosités (les cellules M, en orange) absorbent les bactéries dans la lumière et les transportent vers l'autre côté, dans les follicules GALT. Ces zones sont dépourvues de cellules en gobelet, et par conséquent, la couche de mucus est beaucoup plus mince que dans les zones adjacentes (non représenté ici, par souci de simplicité). L'activation du système immunitaire en aval (cellules violettes) entraîne la libération d'anticorps qui maintiennent les microbes sous contrôle.

////////////////////////////////////

facilitent le **péristaltisme**. Ensuite, la sécrétion de substances adaptées régule étroitement le contenu de l'intestin. Enfin, la barrière épithéliale se régénère en continu (en quelques jours) et est assistée par des cellules immunitaires dans sa lutte contre les envahisseurs. Toutes ces fonctions – motilité, sécrétion, maintien de la muqueuse et défense immunitaire – ont atteint un degré extrême de régulation et de coordination, assuré par le système nerveux.

LE « SECOND CERVEAU » POURRAIT AVOIR ÉVOLUÉ EN PREMIER...



Pour comprendre les liens fascinants entre le système digestif et le cerveau, il peut être utile de remonter 650 millions d'années en arrière. À cette époque, les éponges – actuellement supposées être la première forme de vie animale apparue sur terre – se nourrissaient grâce à l'écoulement, par des trous, de nutriments portés par l'eau. Les trous des éponges représentent donc la toute première forme de système digestif. Dans ces anciens tubes digestifs, le mouvement des liquides était facilité par le battement de cils, et non assisté par un quelconque système nerveux. Les animaux dont le système nerveux peut être retracé le plus loin sont les cnidaires, comme les *hydres*, qui vivent fixés à la végétation aquatique. Les hydres sont de minuscules tubes présentant une ouverture vers l'eau dans laquelle elles vivent : un revêtement épithélial interne sépare les nutriments contenus dans ce tube du reste des tissus du corps. Plusieurs centaines de neurones forment un maillage distribué dans la paroi du tube digestif : on suppose que cette spécialisation entérique (relative à l'intestin) constitue la première forme de système nerveux dans l'arbre de l'évolution : on l'appelle le Système Nerveux Entérique (SNE). Il n'y a aucune preuve chez ces cnidaires d'une formation d'agrégations spécialisées de neurones qui pourrait être une première étape de la formation du cerveau. C'est pourquoi le SNE peut être considéré d'un point de vue évolutif comme le premier système nerveux apparu avant le cerveau lui-même.

Chez l'homme, il existe également un SNE, constitué de plus de 100 millions de neurones organisés en micro-circuits (les plexus sous-muqueux et myentérique) situés dans le système digestif (Fig. 5). Au total, les neurones du SNE contrôlent les mouvements péristaltiques de l'intestin grêle et du gros intestin (tandis que la motilité de l'estomac est contrôlée par le cerveau) mais ils coordonnent également la sécrétion et l'**absorption** des fluides et des nutriments. Le SNE est unique en ce qu'il est capable de travailler en l'absence d'apport cérébral : si toutes les connexions sont coupées, isolant le SNE du cerveau, la motilité essentielle de l'intestin n'est pas affectée ! Le SNE est donc indispensable à la vie. Cependant, le SNE est connecté au reste du système nerveux et les deux systèmes interagissent étroitement dans des conditions normales.

Tous les animaux existants qui ont des neurones ont un SNE, alors que tous n'ont pas un cerveau⁽⁸⁾. Au contraire, tous les animaux qui ont un cerveau ont un SNE. L'évolution d'un cerveau indépendant pourrait ainsi avoir constitué une deuxième étape dans le processus évolutif, résultant des besoins d'animaux vivants dont la complexité croissante nécessitait des interactions de plus en plus élaborées avec leur environnement. Il s'agit notamment du développement de sens élaborés – pour mieux évaluer leur envi-

(8) Ou plus précisément, un SNC (Système Nerveux Central).

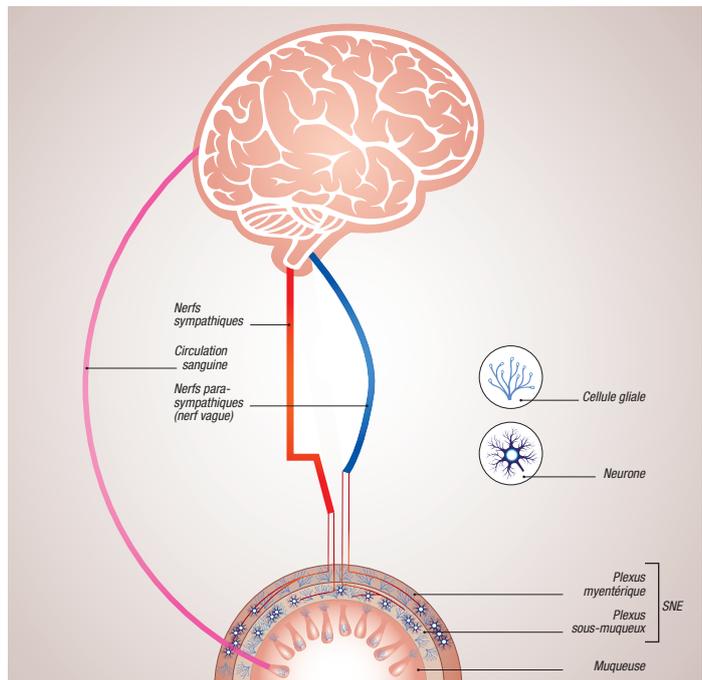
////////////////////////////////////

ronnement -, de la motricité (les animaux ne vivront plus fixés sur des substrats mais commenceront à bouger) et même, au sommet de l'échelle évolutive, des fonctions cognitives.

Malgré son système intrinsèque d'innervation, l'intestin allait profiter de cette nouvelle commande centrale, le Système Nerveux Central (SNC), pour améliorer les interactions avec son environnement...

Figure 5:

Un système nerveux intrinsèque se trouve à l'intérieur de la paroi intestinale: souvent appelé "deuxième cerveau", il est considéré comme le premier type de système nerveux apparu sur terre et pourrait donc représenter le "premier cerveau" d'un point de vue évolutif. Il est composé de deux réseaux neuronaux, le plexus "sous-muqueux" et le plexus "myentérique", qui forment ensemble le système nerveux dit "entérique" (SNE). Il est relié au cerveau et à la moelle épinière par des nerfs extrinsèques: en bleu, le nerf vague, partie du système nerveux parasympathique, est souvent comparé à un "frein". En rouge, les nerfs sympathiques, plutôt analogues à un accélérateur, sont impliqués -notamment- dans la transmission des effets du stress au reste du corps (comme par exemple l'augmentation du rythme cardiaque consécutive à une peur intense). La connexion sanguine entre l'intestin et le cerveau est représentée par un vaisseau rose (à gauche).



... L'INTESTIN ET LE CERVEAU SONT RELIÉS ENTRE EUX

I. >>> Un dispositif central (l'ensemble cerveau-moelle épinière) d'où émergent des câbles (les nerfs)...

D'un point de vue macroscopique, le système nerveux humain est composé d'une composante **centrale** - le cerveau et la moelle épinière (une extension du cerveau qui est protégée par les vertèbres) et d'une composante **périphérique**, les nerfs. Les nerfs, qui sont reliés au cerveau et/ou à la moelle épinière, innervent les organes (muscles, cœur, etc.). Les connexions entre le système nerveux central et les organes sont réciproques: elles transmettent des informations sensorielles (comme le toucher, par exemple) des organes au cerveau, mais aussi des commandes motrices du cerveau aux organes. Certains organes sont sous le contrôle conscient du cerveau, comme les muscles squelettiques qui convertissent les commandes motrices en mouvement. D'autres organes, au contraire, comme le cœur ou le système digestif, ne sont pas sous contrôle volontaire: la partie du système nerveux périphérique qui les innerve est donc appelée le système nerveux **autonome**.

ENCADRÉ 1

LA CONNEXION DE
L'INTESTIN AU CERVEAU :
LE REVERS DE LA MÉDAILLE...

L'activité neuronale vise à transmettre des informations, qu'il s'agisse d'une information entrante – comme des sensations –, sortante – comme des commandes aux muscles – ou même de signaux très élaborés comme la cognition, incluant la mémoire et la pensée. Ainsi, le dysfonctionnement neuronal peut s'exprimer par une perte de sensation, une paralysie ou des pensées déformées comme la tristesse, l'euphorie ou la dépression, selon l'identité des réseaux qui fonctionnent mal.

L'apparition de connexions entre le SNE et le SNC a sans doute représenté un progrès du point de vue de l'évolution, car elle a introduit des possibilités de réglage fin de l'activité digestive. Néanmoins, elle pourrait avoir ainsi ouvert une boîte de Pandore, créant davantage de voies d'accès susceptibles de permettre une attaque du cerveau – y compris de ses fonctions supérieures – par des agents provenant de l'intestin...

////////////////////////////////////

Le système nerveux autonome est divisé en une composante «**sympathique**», une composante «**parasympathique**» et le système nerveux «**entérique**» pré-cité (Fig. 5). Les nerfs sympathiques et parasympathiques assurent la connectivité entre le cerveau et la moelle épinière et le SNE local, plus quelques connexions *directes* entre le cerveau et la paroi intestinale. Globalement, les nerfs du système sympathique et du système parasympathique jouent des rôles opposés. Le système sympathique est souvent comparé à un «accélérateur»: il est responsable de l'augmentation de la fréquence cardiaque qui survient quelques secondes après un événement effrayant ou stressant. Au contraire, les nerfs parasympathiques jouent plutôt un rôle de «frein» (par ex. diminution de la fréquence cardiaque). Le nerf parasympathique le plus connu est sans doute le nerf vague qui innerve de nombreux organes, dont le cœur, les poumons, l'estomac, mais aussi le petit et de grandes parties du gros intestin.

Comme les fils à l'intérieur d'un câble électrique, les nerfs sont constitués du groupement de fibres – les axones – en sortie des neurones. La plupart des nerfs contiennent des fibres de polarité opposée: il y a donc des flux d'informations circulant dans les deux sens à l'intérieur de ces nerfs. C'est le cas du nerf vague, dans lequel 80 à 90% des fibres sont dans la direction ascendante, ce qui indique que la plupart des informations qui passent par ce nerf vont essentiellement de l'intestin au cerveau. La signalisation intestin – cerveau transmet des sensations de nausées ou de satiété ou peut informer le cerveau de l'absorption d'un poison, par exemple. Certains des signaux que le cerveau reçoit des nerfs vagues déclenchent des réflexes cérébraux qui sont ensuite transmis dans la direction opposée par le même nerf pour réguler, par exemple, la motilité de l'œsophage ou de l'estomac (afin de provoquer vomissements ou autres réflexes).

II. >>> Les neurones communiquent via des messages électriques et chimiques

D'un point de vue microscopique, le tissu nerveux est constitué d'un mélange de neurones et de cellules non neuronales. Un neurone peut être comparé à un arbre en termes de micro-anatomie. Il reçoit des messages au niveau de ses dendrites (les branches de l'arbre): ces stimuli sont soit physiques (par exemple lumière, toucher ou onde sonore) soit chimiques (sous forme de substances appelées «**neurotransmetteurs**», qui transmettent des informations entre neurones). Ces messages sont convertis en activité électrique, qui se déplace d'amont en aval. L'activité électrique parcourt les branches, atteint d'abord le corps de la cellule qui intègre toutes les informations entrantes provenant de ces nombreux dendrites. Dans le cas où l'excitation prédomine, le corps cellulaire envoie à son tour un signal électrique à travers un appendice mince – l'axone (le tronc de l'arbre) – à ses extrémités (les racines de l'arbre). Lorsque le signal électrique atteint les terminaisons, il libère un messenger chimique (le neurotransmetteur) dans de minuscules espaces (les synapses) qui le relie au(x) neurone(s) en aval. Ce neurotransmetteur se lie alors à un «récepteur», déclenchant à nouveau un effet (activation ou inhibition) dans le neurone en aval.



////////////////////////////////////

Comme des clés, les neurotransmetteurs ne peuvent induire un effet (ouvrir ou fermer une porte) que s'ils trouvent, sur la cellule suivante, des récepteurs spécifiques (les verrous) qui correspondent à leur forme. En se liant à leurs récepteurs, les neurotransmetteurs peuvent induire de nombreux effets distincts : moduler l'activité électrique si la cellule en aval est un neurone, déclencher une contraction musculaire si la cellule innervée est une cellule musculaire ou induire la libération d'une hormone dans la circulation sanguine si la cellule en aval est connectée à un vaisseau sanguin par exemple.

Les substances capables d'agir sur les neurones peuvent avoir différentes origines : il peut s'agir de neurotransmetteurs libérés par des neurones situés en amont d'un réseau, mais aussi d'hormones ou autres produits issus de la circulation sanguine. Il est toutefois important de noter que les neurones sont hautement protégés contre la toxicité potentielle des agents circulants dans le sang. L'entrée dans le système nerveux des molécules issues du sang est très étroitement contrôlée par une barrière, la barrière hémato-encéphalique (BHE). Comme pour la barrière intestinale, la BHE maintient le cerveau comme un compartiment séparé : elle permet à certaines molécules d'entrer dans le cerveau tandis qu'elle empêche beaucoup d'autres de le faire. Comme la barrière intestinale, la BHE est vulnérable et peut devenir plus perméable dans certaines conditions. Il est important de noter que certaines zones du cerveau - comme la zone dite "area postrema" - présentent une plus grande perméabilité (que le reste du cerveau) à certains agents circulants : cette caractéristique est bien adaptée à la fonction de cette zone qui est capable de détecter la présence de substances circulantes anormales et d'initier le réflexe vomitif.

4 ////////////////////////////////// LE MICROBIOTE

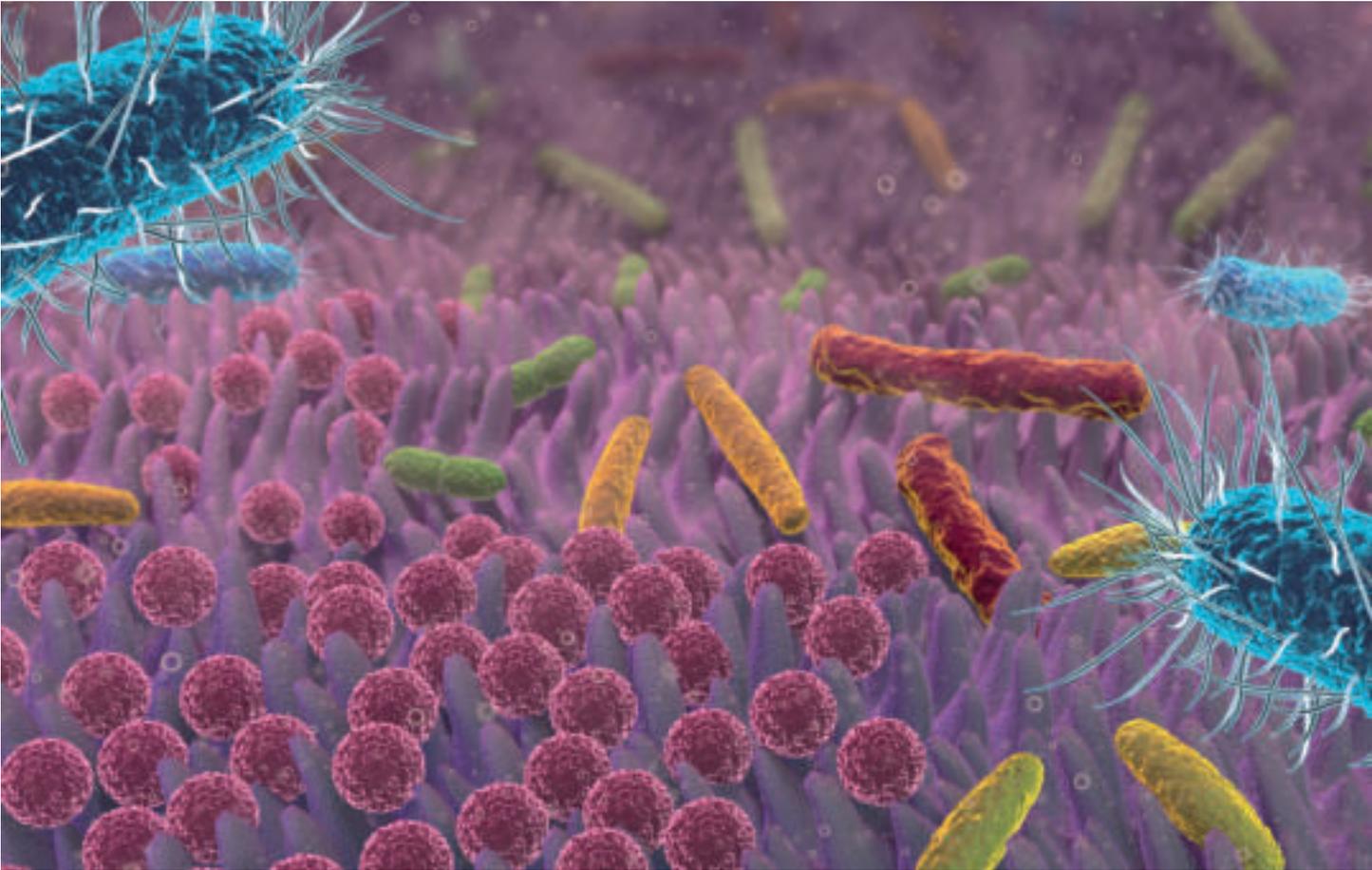
Le microbiote intestinal humain - encore communément appelé « flore intestinale » pour des raisons historiques - est la collection de micro-organismes (bactéries, levures, etc.) et de virus présents dans tout le système gastro-intestinal (estomac, intestins, selles). Ces agents constituent une masse de presque 1 à 2 kg chez un individu adulte, soit environ le poids d'un cerveau humain.

I. >>> **Le microbiote intestinal : un paysage riche en biodiversité...**

Le tractus gastro-intestinal contient des milliers de milliards de micro-organismes, dont la plupart sont des bactéries. Les types de bactéries les plus représentés dans l'intestin sont rarement, voire jamais, détectés à l'extérieur de l'intestin, ce qui suggère qu'il existe des communautés de bactéries typiques de l'intestin. Plus de 1000 espèces de bactéries ont été identifiées chez l'homme. Cependant, le microbiote intestinal d'un individu sain comprend en moyenne 160 espèces bactériennes. Comme une empreinte digitale, le microbiote intestinal est unique à chaque individu - qualitativement mais aussi quantitativement - caractérisant ainsi un **entérotipe**.

§2

QU'EST-CE QUE L'AXE INTESTIN-CERVEAU?



////////////////////////////////////

Seulement la moitié environ des espèces sont communes entre un individu et un autre, et 15 à 20 espèces chargées des fonctions essentielles sont communes à tous les individus. Cependant, à un niveau supérieur de classification des espèces vivantes, quatre phyla (catégories) de bactéries parmi 50 prédominent dans le microbiote intestinal humain. Il s'agit des Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria et Actinobacteria (ce dernier incluant le célèbre genre des « bifidobactéries »). Néanmoins, encore une fois, leurs proportions respectives varient beaucoup d'un individu à l'autre. Ainsi, une étude dans le cadre du projet "microbiome humain" a démontré que la proportion de Firmicutes passe de 90 % à moins de 10% selon les individus, alors que la proportion de Bacteroidetes varie en proportion inverse. Enfin, même s'ils ne sont pas classés comme organismes, les virus – associés soit à des cellules hôtes, soit à des bactéries – sont également très nombreux dans le microbiote. Ils peuvent même modifier le patrimoine génétique (voir Annexe 2) des bactéries intestinales.

La grande biodiversité du microbiome intestinal se reflète au niveau génétique. Ainsi, chez l'homme, le microbiote intestinal code⁹ pour plus de 3,3 millions de gènes, soit plus de 150 fois le nombre de gènes codés par le génome humain! Ce rapport élevé reflète sans aucun doute le rôle important du microbiote intestinal dans de nombreux processus physiologiques humains.

⁽⁹⁾
Voir Annexe 2.
Génétique & Epigénétique.
page 46 pour une définition
du codage génétique.



II. >>> ... et des spécialisations géographiques

Si le microbiote intestinal varie d'une personne à l'autre, il varie également d'une région intestinale à l'autre chez un individu. La composition en bactéries diffère selon la section considérée du tractus gastro-intestinal. Alors qu'environ 700 espèces bactériennes ont été identifiées dans la bouche, 95 d'entre elles ont été détectées dans l'œsophage. La densité est également très différente selon la région intestinale. L'estomac contient de 100 à 10 000 cellules bactériennes par gramme de contenu, en raison de sa très forte acidité ainsi que des mouvements péristaltiques.

Cette population bactérienne augmente dans l'intestin grêle de 1 000 000 (vers l'estomac) à 1 000 000 000 par gramme de contenu dans le côlon, une augmentation due à un **péristaltisme** plus lent. Enfin, la densité bactérienne augmente à la fin du gros intestin à 100 000 000 000 de cellules par gramme de selles.

III. >>> Mise en place et vieillissement du microbiote

On a longtemps cru que l'environnement biologique du fœtus dans l'utérus maternel était stérile et que la colonisation de l'être humain par des bactéries se produisait à la naissance (en contact avec la flore vaginale pendant l'accouchement naturel, ou avec des microorganismes environnementaux pendant la césarienne). Cependant, on pense maintenant que le fœtus est exposé à des bactéries avant même la naissance pendant le séjour intra-utérin. Après la naissance, la variété des espèces représentées dans le microbiome infantile augmente. En effet, le temps écoulé depuis la naissance favorise la rencontre d'un individu avec de nouveaux types de bactéries, une augmentation de la taille intestinale et la prolifération de niches écologiques favorisant la diversité.

Au cours des âges, les micro-organismes qui tapissent le canal gastro-intestinal ont co-évolué avec leur hôte. Les propriétés de l'environnement gastro-intestinal (température optimale, apport de nutriments) favorisent les microbes résidents. Les formes de vie unicellulaires du microbiote ont construit une relation mutuellement bénéfique avec les organismes multicellulaires qui les hébergeaient. Des facteurs aussi variés que l'introduction d'aliments solides, la présence de maladies ou la consommation d'antibiotiques (qui peuvent affecter une partie de cette flore intestinale) modifient les proportions relatives des espèces bactériennes présentes dans l'intestin. Par exemple, les personnes dont l'alimentation est plus riche en fibres présentent une plus grande diversité bactérienne dans l'intestin. Par ailleurs, une alimentation riche en sucres et en graisses est corrélée avec une faible diversité bactérienne intestinale. Enfin, le microbiote subit des changements liés à l'âge dans sa composition et sa diversité. Il est important de noter que ces changements ont été corrélés avec la santé chez les personnes âgées: un certain appauvrissement de la diversité microbienne a été observé au cours du vieillissement chez une personne en mauvaise santé, parallèlement à une diminution de la fonction immunitaire. La **dysbiose** microbienne fait ainsi référence aux « déséquilibres » de composition du microbiote: par exemple, les espèces qui sont normalement dominantes diminuent en proportion et entrent en concurrence avec d'autres espèces.

////////////////////////////////////

IV. >>> Les microbes digèrent pour nous...

Le processus de digestion consiste à dégrader des substrats complexes (sucres, protéines, graisses) en molécules plus petites qui sont ensuite absorbées dans le sang et participent à différentes réactions chimiques qui fournissent de l'énergie au corps. Les bactéries intestinales sont un élément crucial de ce processus. Structuellement, les sucres complexes sont constitués de chaînes de sucres simples qui sont chimiquement liés entre eux. Comme des perles assemblées en collier, les sucres complexes sont constitués de quelques (<10) à plusieurs (>10) unités de construction (les perles) de sucres simples. Des exemples de sucres simples (les perles) incluent le glucose, le fructose ou le galactose: ils ne nécessitent aucune dégradation chimique avant leur absorption dans le sang. Cependant, les sucres complexes constitués de l'assemblage de 2 sucres simples doivent être décomposés dans leurs unités de construction avant absorption (comme le fil reliant 2 perles devrait être coupé afin de les séparer). C'est le cas par exemple du sucre de table saccharose (composé de la paire glucose - fructose) et du lactose (sucre contenu dans le lait et les produits laitiers, composé de glucose - galactose).

La plupart des réactions chimiques dans les cellules vivantes sont mises en œuvre par des molécules hautement spécialisées dans une tâche spécifique. Appelées «enzymes», ces molécules sont fabriquées par toute cellule vivante qui porte l'information génétique appropriée à leur fabrication (par analogie, toute cellule en possession des instructions correctes [le gène] est capable de fabriquer le produit correspondant [l'enzyme] après lecture du manuel). Ainsi, la dégradation du saccharose en glucose et en fructose est réalisée par une enzyme spécifique appelée «saccharase» qui agit comme une paire de ciseaux. La dégradation du lactose demande l'enzyme lactase (voir Annexe 3 page 46).

Une première partie du processus digestif des sucres complexes se déroule dans l'intestin grêle où certaines enzymes - produites par l'hôte - entrent en action. Les sucres simples qui résultent de cette dégradation sont absorbés et distribués par le sang aux différents organes. Cependant, certains sucres complexes, les fibres alimentaires, ne sont pas digestibles par leur hôte humain, à qui il manque les enzymes nécessaires. Les fibres alimentaires continuent donc leur voyage le long de l'intestin jusqu'au côlon. Là, elles sont dégradées et fermentées par des populations bactériennes qui possèdent les enzymes nécessaires pour accomplir cette tâche. Ainsi, les enzymes impliquées dans la digestion des sucres complexes sont presque entièrement produites par des bactéries intestinales, qui obtiennent une source d'énergie dans cette relation symbiotique.

L'étude de moins de 200 génomes bactériens a permis de démontrer l'existence de 10 000 enzymes impliquées dans la digestion des sucres et on estime qu'un microbiote composé de 1000 espèces pourrait contenir l'information nécessaire à la fabrication de pas moins de 56 000 enzymes! En comparaison, le génome humain ne code que pour 8 à 17 de ces enzymes, dont les capacités digestives sont limitées à l'amidon, au saccharose et au lactose. Et même dans ce dernier cas, la lactase diminue progressivement après le sevrage jusqu'à sa disparition. Non seulement cela illustre

Figure 6:

Ce diagramme illustre comment la digestion des sucres (cercles) et des protéines (losanges oranges) chez l'homme résulte du travail de cellules humaines mais aussi bactériennes. Certains sucres complexes tels que le sucre de table saccharose (composé de l'assemblage du glucose et du fructose, respectivement cercles bleus et roses) sont dégradés par l'enzyme humaine saccharase (ciseaux roses), présente dans l'intestin grêle. Le glucose et le fructose qui en résultent sont absorbés (flèches bleues courbes) dans les vaisseaux sanguins situés de l'autre côté de la paroi intestinale.

D'autres sucres complexes - les fibres alimentaires - (longues chaînes bleues) ne peuvent cependant pas être dégradés dans l'intestin grêle car l'homme ne fabrique pas les enzymes nécessaires. Elles suivent leur voyage jusqu'au gros intestin où elles sont ensuite dégradées par des enzymes bactériennes (ciseaux noirs): ce processus de fermentation produit, entre autres produits, des AGCC qui sont ensuite absorbés dans le sang. Le lactose, composé de l'assemblage de glucose (bleu) et de galactose (vert) est dégradé par la lactase humaine (ciseaux bleus) qui est produite entre 0 et 2 ans. La majorité des personnes ne fabrique plus de lactase après cet âge: le lactose continue alors son trajet jusque dans le gros intestin où il est dégradé par des enzymes bactériennes (mais voir Annexe 3).

Les protéines (losanges oranges) sont également dégradées par les enzymes humaines (ciseaux orange) dans l'intestin grêle. Une partie de ces protéines - non dégradées - ou leurs produits de dégradation atteignent le gros intestin où elles sont métabolisées par des enzymes bactériennes (ciseaux bruns). Ce processus de fermentation produit cependant des métabolites putréfactifs, dont certains peuvent être toxiques (losanges bruns).

////////////////////////////////////

les limites des enzymes digestives codées par le génome humain mais pourrait expliquer le phénomène d'intolérance au lactose (voir Annexe 3 page 46) observé dans une partie de la population. Une telle intolérance est maintenant soupçonnée d'avoir un impact au-delà de la simple douleur, comme nous le verrons par la suite.

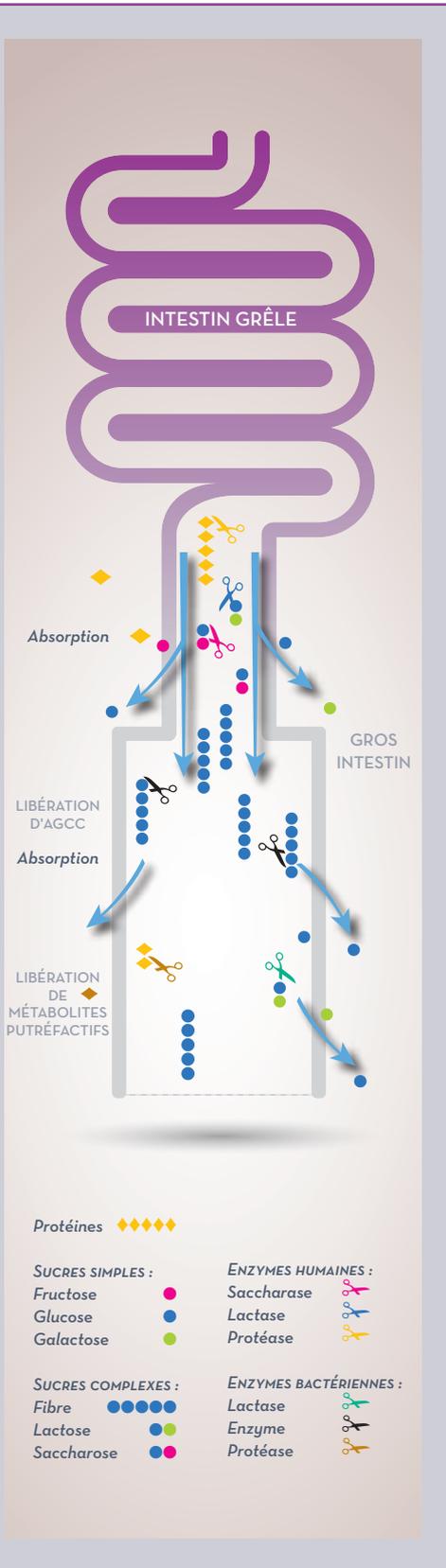
Chez l'homme, la digestion par le microbiote de substrats non métabolisés par l'hôte couvre jusqu'à 10% des besoins énergétiques. La fermentation de sucres complexes donne lieu à la production de plusieurs produits métaboliques, dont les «acides gras à chaîne courte» (AGCC). Ces AGCC sont fabriqués et absorbés dans le côlon : nous verrons qu'ils jouent un rôle clé dans le dialogue entre l'intestin et le cerveau.

Une autre tâche effectuée par le microbiote présent dans le côlon est la fermentation (putréfaction) de protéines ayant résisté à la dégradation dans l'intestin grêle. Comme les sucres, les protéines peuvent être comparées à un collier (d'un autre type) qui sont digérées en unités plus petites (les perles, voir losanges oranges Fig. 6). La transformation chimique de ces «perles» par les bactéries induit la libération de produits putréfactifs. Mais contrairement à la fermentation des sucres, la transformation microbienne des protéines alimentaires (et des graisses) dans le gros intestin peut entraîner la formation de métabolites potentiellement toxiques. Certaines bactéries présentent plutôt un profil «putréfactif» tandis que d'autres sont considérées comme favorisant la fermentation des sucres.

V. >>> ... et nous protégent des pathogènes

Il est intéressant de noter que dans l'intestin sain, les bactéries protègent également l'hôte des pathogènes entériques : par exemple, elles sécrètent des molécules antimicrobiennes, elles se disputent l'adhésion à l'épithélium intestinal et elles favorisent la sécrétion de mucus qui empêche la translocation des bactéries de la lumière intestinale à la circulation sanguine. Une conséquence importante est que tout changement dans la composition du microbiote intestinal -dysbiose intestinale- est intuitivement censée favoriser les infections intestinales. De tels effets ont en effet été documentés et jouent probablement un rôle important dans notre vie quotidienne pour nous protéger des agents infectieux. De plus, la consommation d'une alimentation riche en fibres promeut la croissance de bactéries "amies".

En 2018, certains chercheurs ont profité de cette propriété pour transformer une bactérie dangereuse en un « vaccin probiotique ». Ils ont génétiquement modifié Vibrio Cholerae, la bactérie qui induit une maladie diarrhéique rapidement mortelle. Lorsqu'elles sont administrées dans le système digestif, les bactéries modifiées ont développé une protection immunitaire contre le choléra en une seule journée, un délai incompatible avec la production d'anticorps (qui nécessite quelques jours). Sur la base de la compétition naturelle entre les bactéries intestinales, les chercheurs ont ainsi pu prévenir la colonisation intestinale par le vrai pathogène.



§3 SANTÉ INTESTINALE ET MALADIES DU CERVEAU: L'AXE INTESTIN-CERVEAU (RE)DÉCOUVERT ?



L'existence de problèmes gastro-intestinaux - douleurs abdominales, gaz, diarrhée, constipation, etc. - en parallèle avec des troubles psychiatriques et neurologiques (ou les précédant parfois de plusieurs années), a conduit les chercheurs à s'intéresser de nouveau à la question, ramenant à l'avant-scène certaines observations faites au cours des siècles précédents. Cela s'est avéré être le cas pour un certain nombre de patients atteints d'autisme, de schizophrénie, de dépression, d'anxiété, de sclérose en plaques. Sachant que les « bonnes » bactéries aident à combattre les « mauvaises », les chercheurs ont vérifié la présence de dysbiose et/ou d'infections dans ces troubles. Les progrès techniques récents ont permis d'estimer la composition du microbiote, démontrant la présence pour le moins de dysbiose - voire d'infections gastro-intestinales - dans nombre de ces maladies, y compris les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Voyons d'abord quels liens ont été observés entre microbes intestinaux et dysfonctions cérébrales, avant d'explorer les raisons sous-jacentes à ces liens...

A — LES MAUVAIS MICROBES ? DYSBIOSES & INFECTIONS DANS :

L'AUTISME

ou TSA (Troubles du Spectre Autistique) est un trouble neurodéveloppemental. Les troubles du développement sont appelés ainsi parce qu'ils se rapportent à des syndromes dans lesquels un développement anormal du cerveau se produit soit pendant la vie prénatale, soit à un âge précoce.

Typiquement diagnostiqué au cours des deux premières années de la vie, l'autisme se caractérise par une difficulté à communiquer et à interagir avec les autres, ainsi que par des comportements répétitifs. Bien qu'il existe un spectre de signes communs chez les personnes atteintes de ce trouble, les présentations cliniques de TSA sont hétérogènes et sont caractérisées par divers niveaux de fonctionnement intellectuel et de capacités verbales.

1 //////////////// L'AUTISME

De nombreux enfants atteints d'autisme (voir encadré) souffrent - 3 à 4 fois plus souvent que les enfants en bonne santé - de problèmes gastro-intestinaux tels que douleurs abdominales, gaz, diarrhée et constipation. Plusieurs études ont mis en évidence une dysbiose du microbiote intestinal chez des individus autistes, telle qu'une augmentation de l'espèce pathogène *clostridia* chez certains patients autistes. Fait intéressant, certains chercheurs ont rapporté en 2017 un effet bénéfique sur les symptômes de l'autisme 8 semaines après une greffe de microbiote sain chez des enfants autistes.

Le stress, les infections et les antibiotiques - qui peuvent tous affecter le microbiote intestinal pendant la grossesse - constituent des facteurs de risque importants, pour les enfants à naître, de développer l'autisme. L'infection virale maternelle a également été soupçonnée d'être l'une des causes potentielles de l'autisme. Une étude très récente (2019) qui a suivi 1800 000 patients entre leur naissance et l'âge de 41 ans a rapporté une multiplication du risque de 1.8 pour l'autisme (et 1.3 pour la dépression) lorsque les femmes enceintes étaient exposées à une infection grave ou une infection urinaire. Néanmoins, corrélation ne signifie pas causalité⁽¹⁰⁾ et les raisons qui sous-tendent le lien entre le microbiote intestinal et l'autisme restent obscures. Nous verrons toutefois que certaines hypothèses ont été avancées pour expliquer comment le microbiote pourrait affecter le développement du cerveau.

(10) Pour plus d'informations sur les pièges potentiels des études épidémiologiques, nous vous invitons à consulter notre fascicule grand public «Pollution environnementale & maladies du cerveau: les pistes actuelles».

////////////////////////////////////

2 ////////////////////////////////// LA DÉPRESSION & L'ANXIÉTÉ

De nombreuses études ont confirmé l'existence d'un lien entre la dysbiose intestinale et les troubles de l'humeur, tant chez les animaux que chez les humains. Les patients souffrant de dépression présentent des changements significatifs dans la composition de leur microbiote intestinal (avec des diminutions en particulier de *bifidobactéries* et de *lactobacilles*). Il existe une amélioration significative chez les patients déprimés après 8 semaines de traitement par un probiotique. Il est intéressant de noter que la transplantation de microbiote fécal de patients déprimés à des animaux dépourvus de microbiote induit un comportement dépressif chez ces derniers! Chez le rat, le stress peut induire un comportement dépressif: il est réversé par l'ingestion de probiotiques, renforçant l'hypothèse que les bactéries intestinales sont capables de modifier l'état dépressif.

L'anxiété a également été associée au microbiote intestinal. Une équipe de recherche australienne qui a étudié pendant plusieurs années le microbiote de patients souffrant du Syndrome de Fatigue Chronique (voir encadré) a signalé une altération du microbiote en association avec l'anxiété, la nervosité, les déficits cognitifs, la perte de mémoire et la confusion. Encore une fois, les probiotiques pourraient être bénéfiques car ils atténuent l'anxiété chez les humains. Cependant, à ce stade, la plupart des preuves reliant le microbiote au comportement anxieux proviennent d'études sur des animaux. Ainsi, les souris présentent un comportement anxieux lors d'une infection aiguë par la bactérie entérique *Campylobacter jejuni*, une cause fréquente de gastro-entérite humaine et d'intoxication alimentaire.

3 ////////////////////////////////// LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Plusieurs études ont montré que les patients atteints de Sclérose En Plaques (SEP) présentent une dysbiose du microbiote intestinal. Des modèles animaux de SEP ont été créés afin de reproduire certaines caractéristiques de la maladie: le modèle le plus couramment utilisé est celui de la souris chez laquelle une réponse immunitaire est induite expérimentalement contre la gaine de myéline qui entoure normalement les nerfs. Une étude dans l'un de ces modèles a démontré en 2011 que 100% des rongeurs dépourvus de microbiote intestinal ne développaient pas de signes de la maladie, contrairement aux animaux avec un microbiote normal! Cependant, lorsque les animaux exempts de germes ont été recolonisés par le microbiote commensal, la maladie s'est développée en quelques semaines. Dans une étude intrigante récente, le même modèle de souris a développé la SEP lors d'une transplantation de microbiote fécal humain: la maladie s'est produite à un rythme plus élevé lorsque le microbiote était prélevé sur des patients atteints de SEP, par opposition au microbiote fécal de donateurs sains.

LA DÉPRESSION ET L'ANXIÉTÉ

sont des troubles de l'humeur marqués par la tristesse et la perte de motivation, ou un état de forte anxiété caractérisé par l'attente plus ou moins consciente d'un danger ou problème à venir.

LE SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE

(SFC) est un trouble grave à long terme caractérisé par une fatigue extrême, des problèmes de sommeil, de concentration, de malaise, de douleur et de vertiges. La fatigue peut être si intense qu'elle peut contraindre le malade à l'alitement, s'aggraver avec l'activité physique ou mentale, mais elle ne s'améliore pas avec le repos. Cette condition est aussi connue sous le nom d'encéphalomyélite myalgique.

LA SCLÉROSE EN PLAQUES

(SEP) est une maladie invalidante du cerveau et de la moelle épinière qui touche généralement les personnes entre l'âge de 20 à 50 ans. Elle se caractérise par une destruction de la gaine protectrice (myéline) qui recouvre les fibres nerveuses, ainsi que par une certaine dégénérescence des axones, causant des problèmes de communication entre le cerveau et le reste du corps. Les signes et symptômes de la SEP varient considérablement d'un patient à l'autre. Certaines personnes atteintes de SEP sévère peuvent perdre la capacité de marcher, mais les symptômes peuvent inclure engourdissement, vertiges, douleurs, double vision, fatigue, troubles de la parole, etc. Les symptômes s'aggravent de manière cyclique, et s'accumulent.

(Suite P. 30)

(Suite P. 29)

Finale­ment, la maladie peut détériorer les nerfs ou les endommager de façon permanente. La SEP se caractérise par une infiltration anormale de cellules immunitaires qui pénètrent dans le cerveau, déclenchant des réactions inflammatoires indésirables, tandis que des anticorps se trouvent dans le liquide céphalorachidien (qui baigne le cerveau) des patients. On a identifié certains d'entre eux dirigés contre la myéline. Il n'existe aucun remède contre la sclérose en plaques. Cependant, les traitements peuvent aider à accélérer la récupération lors des crises, à modifier l'évolution de la maladie et à gérer certains symptômes. Ces traitements visent à prévenir l'entrée des cellules immunitaires dans le cerveau.

LA SCHIZOPHRÉNIE

est un trouble psychotique qui affecte la façon dont une personne pense, se sent et se comporte. Il s'agit d'un dysfonctionnement mental précoce qui apparaît généralement entre 16 et 25 ans en moyenne, malgré quelques rares cas d'apparition dans l'enfance. Comme l'autisme, la schizophrénie est un trouble hétérogène dont l'expression clinique est très variée et dont les causes aussi sont probablement distinctes. Dans le cerveau, la présence d'aberrations développementales a été démontrée. Même si la schizophrénie se développe généralement assez tardivement par rapport à l'autisme, des schémas « atypiques » de connectivité cérébrale ont été observés dans le premier comme dans le second cas. Il a été proposé que de telles anomalies cérébrales résultent d'un neurodéveloppement aberrant.

////////////////////////////////////

Il a été suggéré à partir de ce modèle que le microbiote intestinal pourrait « coopérer » avec la myéline pour induire la production d'anticorps identiques à ceux que l'on trouve dans la SEP.

4 //////////////// LA SCHIZOPHRÉNIE LES INFECTIONS INTESTINALES : UNE BOMBE À RETARDEMENT POUR LE CERVEAU ?

Plusieurs études ont révélé qu'une infection maternelle latente par le protozoaire *Toxoplasma gondii* (toxoplasmose) est associée à une augmentation du risque de schizophrénie chez les humains, du moins dans un sous-ensemble de cas. La toxoplasmose est une maladie à multiples facettes qui peut être asymptomatique ou mortelle (selon la santé immunitaire de l'individu). Elle est causée par le pathogène infectieux *T. gondii*, qui ne peut se reproduire que chez le félin mais peut infecter la plupart des espèces de mammifères et d'oiseaux. Chez l'homme, deux principales formes d'infection existent : l'infection héritée – transmise de la mère au fœtus – et l'infection acquise, principalement par voie digestive, par ingestion de viande insuffisamment cuite, d'eau contaminée ou par contact accidentel avec des excréments de chat. Une fois que les parasites de *T. gondii* pénètrent dans l'intestin, ils se propagent rapidement dans tous les organes du corps, y compris le cerveau. Cette capacité est due à leur capacité de migrer à travers la barrière intestinale, mais aussi à travers la barrière hémato-encéphalique qui partage de nombreuses caractéristiques avec cette dernière. Même si le placenta protège le fœtus des agents infectieux, sa perméabilité augmente avec le temps (entraînant le passage de *T. gondii* de la mère au bébé dans 10% des cas au premier trimestre de la grossesse, à environ 80% au troisième semestre). La gravité de l'infection est inversement corrélée, allant de forte au cours du premier trimestre – avec de graves anomalies cérébrales ou un avortement – à faible au cours du troisième trimestre – 80% des nouveau-nés sont asymptomatiques. En général, la toxoplasmose est évaluée en mesurant le niveau d'anticorps développés contre *T. gondii*. Chez les bébés, une transmission accrue d'anticorps par la mère a été associée à un risque ultérieur de schizophrénie. Cet effet a été observé pour les mères infectées avant leur grossesse.

Chez l'adulte, une prévalence accrue des anticorps anti-*T. gondii* a été observée dans la schizophrénie. Jusqu'à relativement récemment, la toxoplasmose était généralement considérée comme asymptomatique chez l'homme, mais des changements subtils dans le comportement et la personnalité humaine ont été documentés. Chez certaines personnes en bonne santé, une infection aiguë peut se manifester par des délires et des hallucinations. Chez les personnes immunodéprimées⁽¹⁾, les symptômes de toxoplasmose aiguë incluent des troubles psychiatriques tels que des délires, des hallucinations auditives et des troubles de la pensée, comme dans la schizophrénie.

(1)

Immunodéprimé : dont la fonction immunitaire est fragilisée.

ENCADRÉ 2

QUAND LES MICROBES MANIPULENT LA SANTÉ MENTALE

*Les agents pathogènes infectieux peuvent-ils affecter la santé psychiatrique ? La prédilection de *T. gondii* pour le système nerveux peut le placer dans une position privilégiée pour s'emparer des fonctions cognitives de son hôte. Lorsque les rongeurs sont infectés par *T. gondii*, leur aversion innée pour les chats se transforme en indifférence... menant à la prédation des premiers par ces derniers. Cette absence anormale de peur a été suggérée être un mécanisme évolutif développé par l'agent pathogène pour favoriser sa reproduction, en induisant chez les rongeurs un état qui pourrait - d'une certaine manière - être comparé à certaines pensées distordues comme dans les états de psychose. Bien que l'infection à *T. gondii* déclenche une réponse immunitaire intestinale chez la souris, il a été démontré que les bactéries commensales intestinales fournissent une réponse protectrice contre le parasite. Cependant, cet effet protecteur est diminué par le stress, ce qui soulève la question de l'implication du stress dans le déclenchement de la maladie. Il faut souligner que la toxoplasmose en soi ne peut pas induire la schizophrénie, mais qu'elle peut influencer son développement chez les humains. Étant donné qu'on estime qu'environ un tiers de la population humaine est infectée par *T. gondii*, il sera intéressant de clarifier à l'avenir si certains facteurs de risque associés, tels que le stress, pourraient favoriser le développement de psychoses, du moins chez un sous-groupe de patients infectés.*

5 //////////////// LA MALADIE D'ALZHEIMER

En 1945, dans un article intitulé «*Senility and intestinal flora: a reexamination of Metchnikoff's hypothesis*», une équipe de chercheurs danois a rapporté une diminution de la quantité de bifidobactéries chez les patients atteints de **démence**. De plus, les patients les plus atteints de démence présentaient le taux le plus élevé d'espèces bactériennes pathogènes *Clostridia*. Ce rapport n'a guère retenu l'attention de la communauté internationale dans le contexte historique décrit précédemment. Des études épidémiologiques récentes ont cependant confirmé cette constatation. Par ailleurs, quelques études ont fait état d'un lien entre la maladie d'Alzheimer et l'infection par *Helicobacter Pylori*, la bactérie responsable de l'ulcère gastrique. Ainsi, un certain lien entre ce trouble de la mémoire et les bactéries gastro-intestinales a été trouvé non seulement en relation avec une diminution des bactéries normales résidentes, mais aussi avec la présence de pathogènes infectieux.

Il est intéressant de noter que la stimulation du nerf vague qui, rappelons-le, relie l'intestin au cerveau, peut améliorer -dans certaines conditions- la mémoire chez les humains! Une étude récente chez les rongeurs a identifié une voie anatomique reliant l'intestin à l'hippocampe, une région impliquée dans la mémoire. Un événement se produisant dans l'intestin pourrait-il moduler l'activité des terminaisons nerveuses locales du nerf vague, et donc de la mémoire? Cela ouvre clairement des questions fascinantes sur le rôle joué sur la mémoire par le réseau électrique connectant l'intestin au cerveau...

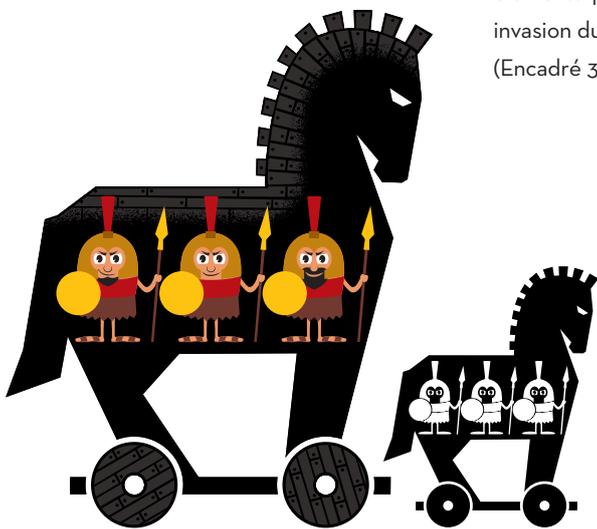
LA MALADIE D'ALZHEIMER

La forme la plus courante de démence, est un trouble qui débute habituellement à l'âge moyen ou plus tard dans la vie et qui se caractérise par une perte de mémoire, une altération de la pensée, une désorientation et des changements de personnalité et d'humeur. La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative caractérisée, comme son nom l'indique, par la dégénérescence des neurones. La maladie d'Alzheimer est dans la plupart des cas un trouble du vieillissement, mais certains cas familiaux (chez environ 5% des patients atteints) commencent beaucoup plus précocément dans la vie.

////////////////////////////////////

agent envahirait les différentes régions cérébrales qui, comme une chute de dominos seront plus tard successivement touchées par la maladie, ainsi que le suggèrent les observations médicales. Ce pathogène pourrait être un virus ou une bactérie, par exemple, et la formation de **corps de Lewy** (voir encadré M.P.) se produirait parallèlement au transit de cet agent, soulignant le succès de sa propagation dans le système nerveux.

En accord avec cette hypothèse, on a trouvé des corps de Lewy dans les plexus entériques de l'estomac et l'œsophage de patients atteints de MP, ainsi que dans le nerf vague périphérique. Toutefois, certaines autres études n'ont trouvé aucune preuve à l'appui de cette hypothèse. Même si le lien de cause à effet entre dysfonction intestinale et maladie de Parkinson chez l'humain demeure incertain, les éléments présentés ci-dessus soulignent un problème important: la possibilité d'une invasion du cerveau par des agents pathogènes après un transit via les nerfs intestinaux (Encadré 3) ...



ENCADRÉ 3

LES NERFS PEUVENT-ILS ÊTRE UN CONDUIT DIRECT VERS LE CERVEAU ? QUAND L'ENNEMI EMPRUNTE LE RÉSEAU ÉLECTRIQUE...

Certaines protéines végétales ingérées par l'alimentation peuvent pénétrer directement dans les terminaisons nerveuses à partir de l'intestin des rongeurs et être transportées vers l'arrière à travers les neurones. Une étude récente sur les nématodes (petits vers) a démontré le transport de certaines protéines alimentaires de l'intestin aux neurones dopaminergiques (les cellules impliquées dans la pathophysiologie de la maladie de Parkinson), et un effet toxique sur ces neurones. Même si cela est encore controversé pour la maladie de Parkinson, la dissémination d'agents pathogènes dans les nerfs innervant l'intestin, servant ainsi de voie d'accès au cerveau, est clairement documentée pour certains virus ainsi que pour les prions, l'agent infectieux responsable de la maladie de la "vache folle". L'invasion du SNE par le VZV, le virus varicelle-zona, a été signalée chez l'homme, tandis qu'une propagation directe des réovirus de la lumière intestinale au cerveau par le nerf vague a été observée chez la souris. Les nerfs pourraient donc constituer un "cheval de Troie" transportant certains agents pathogènes de l'intestin au cerveau.

2 //////////////// LE CERVEAU ET LE MICROBIOTE SE DÉVELOPPENT EN PARALLÈLE APRÈS LA NAISSANCE

Le métabolisme du microbiote intestinal contribue beaucoup au transfert d'énergie de l'alimentation à l'hôte. En début de vie (de la conception à l'adolescence), ce transfert d'énergie est essentiel à la croissance des tissus qui nécessitent un soutien nutritionnel important pour un bon développement, en particulier les systèmes nerveux et immunitaire.

La grande complexité et l'impressionnante organisation cellulaire du cerveau humain ont un coût métabolique élevé pour l'organisme. Même si le cerveau représente environ 2% du poids corporel des adultes, il utilise environ 20% de l'énergie du corps. Pendant l'enfance, la situation est d'autant plus critique que le glucose utilisé par le cerveau constitue environ 66% du métabolisme au repos! À l'âge de 10 ans, le cerveau d'un enfant consomme deux fois plus de glucose et 1,5 fois plus d'oxygène par gramme de tissu que celui d'un adulte. Cette absorption a été suggérée refléter le coût énergétique élevé associé au nombre important de connexions établies dans tout le cerveau pendant la petite enfance. Ces fortes exigences métaboliques cérébrales pendant les périodes critiques du développement du système nerveux pourraient donc nécessiter le soutien d'un microbiote intestinal sain. Il est intéressant de noter que cette hypothèse est étayée par le fait que, durant les deux ou trois premières années post-natales, le microbiote intestinal présente des changements et une maturation rapides qui vont de pair avec des changements rapides dans la structure et le fonctionnement du cerveau. Des études récentes chez la souris ont montré que le microbiote intestinal régule le développement des synapses (les contacts entre les neurones) et la myélinisation¹³. Il est important de noter que ces deux processus de développement, qui régissent le fonctionnement normal du cerveau, sont anormaux chez les souris dépourvues de microbiote. Cet effet réverse lorsqu'un microbiote normal est rétabli.

Le microbiote régit également l'organisation de notre SNE : le nombre de neurones entériques est réduit chez les souris sans germes (voir Annexe 1), alors que la motilité intestinale est déficiente. Les voies neuronales entre l'intestin et le cerveau sont également anormales.

3 //////////////// LES PRODUITS DIGESTIFS DES MICROBES INTESTINAUX ÉTABLISSENT UN DIALOGUE AVEC LES CELLULES DU CERVEAU

I. >>> Digérer les sucres pour parler au cerveau ?

Nous savons que l'une des fonctions clés du microbiote intestinal est la fermentation des **polysaccharides** non digestibles (fibres alimentaires et amidon résistant), entraînant la production de sucres simples et d'AGCC (voir § « Les microbes digèrent pour nous... »). Une fois produits par les bactéries, les AGCC peuvent pénétrer dans les cellules de l'épithélium intestinal : tandis qu'une partie est utilisée comme source d'énergie

(13)
La myélinisation est le processus d'isolation électrique par une membrane appelée « myéline » qui joue un rôle important dans la transmission du message électrique.



////////////////////////////////////

par ces cellules, le reste traverse la couche et est absorbé de l'autre côté par le sang. Les AGCC libérés par le microbiote pourraient-ils être impliqués dans certains troubles cérébraux? Même s'il y a actuellement plus d'indices chez l'animal que chez l'homme, de plus en plus d'études visent à étudier cette possibilité fascinante: un produit de la digestion microbienne pourrait engager le dialogue avec notre cerveau...

o Les produits digestifs des bactéries pourraient être impliqués dans le développement (a)normal du cerveau

Des niveaux plus élevés d'AGCC ont été trouvés dans les selles d'enfants autistes, ce qui soulève certaines questions. Les AGCC provenant du microbiote intestinal maternel pourraient-ils influencer le développement du cerveau fœtal? Non seulement les AGCC peuvent pénétrer dans la circulation sanguine, mais ils sont également capables de traverser la barrière hémato-encéphalique qui restreint fortement l'accès de nombreuses molécules au cerveau. Plus important encore, les AGCC peuvent réguler l'intégrité des barrières intestinales et cérébrales, en modulant les jonctions qui constituent ces barrières. C'est une caractéristique importante car elle constitue un mécanisme potentiel qui peut faciliter l'accès d'agents toxiques à l'intestin et au cerveau.

Une fois dans le cerveau, que font ces produits de digestion bactérienne? Il est important de noter que les AGCC sont capables de réguler certains gènes par des modifications épigénétiques (voir Annexe 2) dans le cerveau en développement: l'AGCC «butyrate» agit sur la production d'un facteur de croissance qui joue un rôle pivot dans la croissance de nouveaux neurones et synapses dans le cerveau. Ainsi, un produit de digestion des bactéries, après avoir parcouru le long chemin (sanguin) qui sépare l'intestin du cerveau, et traversé deux barrières sophistiquées, est-il capable d'approcher l'ADN lui-même, au sein de nos cellules cérébrales. Puis, par une modification du très proche environnement de ce code génétique, sans en altérer pourtant la teneur, il modifie ainsi les possibilités de transmission du message d'un gène impliqué dans le développement cérébral, qu'il régule ainsi indirectement...

De plus, les AGCC libérés par les bactéries commensales intestinales modifient la forme et l'activité des microglies, démontrant que les microbes intestinaux sont aussi capables d'influencer directement l'immunité intrinsèque du cerveau. Les AGCC sont donc un élément central du dialogue entre les microbes et le cerveau: cela pourrait clairement sous-tendre la vulnérabilité du cerveau à certaines de ces bactéries.

o ... et dans la dépression

Non seulement les AGCC peuvent être impliqués dans des troubles neurodéveloppementaux, mais on soupçonne aussi qu'ils jouent un certain rôle dans l'humeur. En 2000, on a constaté que le risque de dépression augmentait chez les femmes ayant des problèmes d'absorption du lactose et du fructose (voir Annexe 3). Comme chez ces patients, les sucres non absorbés atteignent le côlon où ils sont transformés en AGCC par les bactéries, un lien entre AGCC et dépression a été soupçonné chez les humains. Une étude très récente (2019) chez plus de 1 000 personnes a confirmé

////////////////////////////////////

un tel lien : l'AGCC butyrate est associé à une meilleure santé émotionnelle alors que d'autres types d'AGCCs corrèlent avec une dépression accrue.

Les AGCC sont capables de circuler dans le sang et d'entrer dans le cerveau, mais ils peuvent aussi activer directement certaines fibres du nerf vague, comme des clés qui ouvrent des verrous. Ainsi, ces produits métaboliques de la digestion bactérienne utilisent à la fois le réseau électrique et le réseau fluvial pour influencer la structure et le fonctionnement du cerveau... Il reste cependant à découvrir de façon plus fine comment les AGCC modifient l'humeur.

**II. >>> ... Les produits de putréfaction.
La face sombre de la digestion ?**

Normalement, les protéines sont digérées dans l'intestin grêle, mais certaines protéines non digérées peuvent atteindre le côlon, où elles sont dégradées en produits putréfactifs par des bactéries putréfactives. Ces produits sont potentiellement nocifs mais facilement détoxifiables : leur quantité reste donc limitée. De plus, le nombre de bactéries putréfactives est également limité. Chez les enfants autistes, toutefois, le niveau des métabolites dérivés de la putréfaction des protéines mal digérées dans l'intestin grêle est plus élevé.

Pourrait-il y avoir une implication dans ce trouble ? Bien que la nocivité de ces produits ait été documentée surtout pour l'épithélium intestinal, une certaine toxicité a été suggérée pour le cerveau. Cependant, on ne sait pas si ces métabolites pourraient être impliqués dans la cause de la maladie ou s'il s'agit simplement d'un effet secondaire.

**4 //////////////// LE MICROBIOTE FABRIQUE
DES NEURO-TRANSMETTEURS :
DES MOTS POUR PARLER AUX NEURONES ?**

Il est intéressant de noter que les bactéries sont capables de produire ou de réguler la libération par d'autres cellules de certains « neurotransmetteurs », à savoir les substances utilisées par les neurones eux-mêmes pour communiquer entre eux. C'est par exemple le cas de la sérotonine : la sérotonine est produite principalement par les cellules entéroendocrines de l'intestin - un type spécifique de cellules épithéliales -, où elle régule la motilité intestinale en particulier. Fait intéressant, alors que 95% de la sérotonine provient du tractus gastro-intestinal, 5% se trouve dans le système nerveux central, où on pense qu'elle est impliquée dans l'humeur - et de là, la dépression. Ainsi, le fameux médicament antidépresseur Prozac[®] élève les taux de sérotonine et le métabolisme de la sérotonine est anormal dans la dépression. La sérotonine pourrait donc constituer l'un des agents par lesquels le microbiote intestinal joue un rôle dans la symptomatologie dépressive. Cependant, de nombreuses pièces du puzzle font encore défaut.



////////////////////

5 //////////// LES BACTÉRIES PRODUISENT DES TOXINES

Certaines bactéries pathogènes libèrent des toxines, qui peuvent être suffisamment puissantes pour provoquer des symptômes graves, voire la mort. Parmi les toxines bactériennes qui peuvent envahir l'hôte à partir de l'intestin, on trouve la ϵ -toxine de *Clostridium perfringens*, ou la toxine botulique de *Clostridium botulinum*, qui provoque une intoxication alimentaire. Une fois libérées dans l'intestin, ces toxines pénètrent dans le sang : de là, elles peuvent atteindre le cerveau (ϵ -toxine) ou les terminaisons des nerfs moteurs qu'elles bloquent (toxine botulique), provoquant une paralysie et potentiellement la mort.

I. >>> ... qui peuvent agir directement sur les nerfs intestinaux

Heureusement, toutes les toxines ne sont pas mortelles! Une toxine bactérienne bien connue est la LPS, également appelée «endotoxine». Il existe des récepteurs pour l'endotoxine sur les cellules immunitaires circulantes, mais aussi, fait notable, sur les terminaisons nerveuses **vagales**. Ainsi, la présence de ces récepteurs sur les terminaisons nerveuses dans l'intestin peut permettre d'envoyer des messages rapides au cerveau, signalant la présence inattendue de toxines bactériennes dans la paroi intestinale. En présence d'une infection, l'activation du vague peut déclencher de la fièvre, mais aussi un réflexe de vomissement qui vise à éliminer les agents pathogènes intestinaux. Non seulement le nerf vague projette dans les régions du cerveau impliquées dans la fièvre et les vomissements, mais ces régions se projettent à leur tour dans une autre région du cerveau, l'amygdale, qui contrôle la peur et l'anxiété. Un talon d'Achille qui pourrait faire le lien entre microbes intestinaux et anxiété?

II. >>> L'anxiété : un prix à payer pour la connexion électrique entre l'intestin et le cerveau ?

Des études sur l'infection ont en effet démontré que l'anxiété induite par certains pathogènes est associée à une activation des nerfs vagues et des régions cérébrales dans lesquelles ils projettent. Ainsi, il a été démontré que le pathogène d'origine alimentaire *Campylobacter jejuni* induit de l'anxiété en l'absence de toute inflammation immunitaire manifeste (systémique) significative, alors qu'il active le nerf vague quelques heures après infection. Le probiotique *Lactobacillus rhamnosus*, au contraire, diminue l'anxiété si le nerf vague est intact. Ainsi, tout en offrant des possibilités d'affiner la physiologie intestinale, la connexion évolutive de l'intestin au cerveau - en sus du SNE local - pourrait avoir ouvert la porte aux microbes pour moduler l'humeur... Dans ce système de communication, l'infection qui se produit dans l'intestin est capable de modifier le message électrique qui transite par les nerfs afin d'informer le cerveau de la survenue d'une infection, ce qui modifie l'activité cérébrale et, par conséquent, le comportement.

6 //////////////// L'INTESTIN PERMÉABLE : LE CONCEPT D'«AUTOINTOXICATION» REVISITÉ SOUS LE MICROSCOPE DU XXI^{ÈME} SIÈCLE ?

Dans des conditions normales, le nombre de bactéries intestinales commensales est contrôlé par les cellules spécialisées de l'épithélium qui sécrètent des molécules antibactériennes et par des anticorps dédiés fabriqués uniquement par le tissu immunitaire intestinal local spécialisé (GALT). La barrière intestinale joue un rôle primordial pour maintenir la lumière – et donc le microbiote – séparée de la circulation: ceci prévient la septicémie, une invasion du sang par des pathogènes. Les bactéries commensales et probiotiques favorisent effectivement la fonction de barrière: elles sont capables d'influencer positivement la densité des jonctions serrées.

Toute perturbation de l'intégrité de cette barrière peut donc avoir un impact plus ou moins important sur ce cloisonnement. Une telle perturbation entraîne une perméabilité accrue – une situation appelée «intestin perméable». La perméabilité intestinale est en effet augmentée par les agents pathogènes (qui sont capables d'affaiblir les jonctions serrées), mais aussi par de nombreux autres facteurs dont l'inflammation, l'alcool, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (comme l'aspirine) et, non des moindres, le stress.

Dans des conditions de fuite intestinale, les grosses molécules, les composés alimentaires et même les bactéries – ou leurs produits – se trouvent dans une situation nouvelle: ils sont capables de traverser les cellules épithéliales – ou d'utiliser de grands espaces entre elles – pour traverser la paroi intestinale. Une fois de l'autre côté, les agents non autorisés peuvent agir sur les terminaisons nerveuses, pénétrer dans le sang et/ou activer le système immunitaire.

Figure 7 :

Schéma illustrant le dysfonctionnement de la barrière intestinale, une situation appelée «intestin perméable». Dans des conditions spécifiques (stress, alcool, inflammation, etc.), la barrière intestinale est fragilisée. L'épaisseur de la couche de mucus (bleu) est réduite, tandis que les jonctions serrées sont affaiblies (polygones rouges): l'espace entre les cellules est élargi, permettant aux micro-organismes et aux toxines de traverser la paroi intestinale et de pénétrer dans l'espace sous l'épithélium. Si la barrière épithéliale est franchie et qu'une invasion bactérienne se produit, les cellules immunitaires sous-jacentes de l'autre côté de l'épithélium déclenchent une réponse antimicrobienne et inflammatoire. Cela peut alimenter un cercle vicieux si l'inflammation ne s'arrête pas.

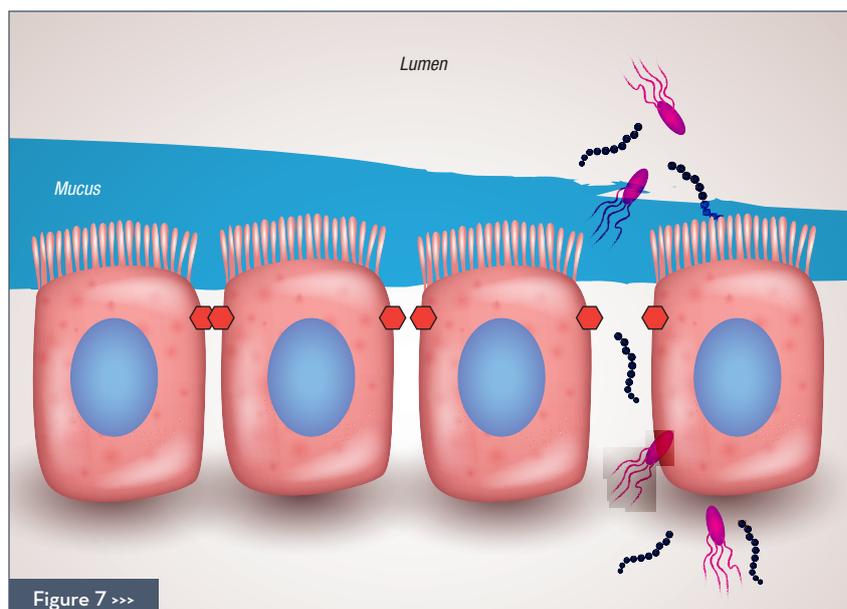


Figure 7 >>>



Cela ouvre la possibilité que des agents provenant de l'intestin puissent utiliser une brèche dans la barrière pour accéder à des compartiments non autorisés, et potentiellement au cerveau à partir de là. Une perméabilité anormale de l'intestin a été rapportée dans la dépression chronique, chez certains sous-groupes de patients schizophrènes et chez environ 40 % des enfants autistes.

Il faut souligner que chacun d'entre nous est supposé présenter des épisodes de perméabilité intestinale plus élevée, dans des conditions sous-optimales comme celles mentionnées ci-dessus. On s'attend toutefois à ce que cet état soit limité dans le temps et réversible. Les effets néfastes d'une fuite intestinale sur la santé pourraient donc constituer un problème plus grave lorsque cette situation est chronique.

7 // MICROBIOTE INTESTINAL ET MALADIES DU CERVEAU : L'INFLAMMATION EST-ELLE LE COUPABLE ?

La présence, de l'autre côté de l'épithélium, de terminaisons nerveuses et de cellules immunitaires crée toutes les conditions nécessaires à une interaction entre les microorganismes intestinaux, le système immunitaire et le système nerveux. Le système immunitaire est équipé pour détecter les agents pathogènes dans la lumière intestinale mais aussi pour détecter les agents non autorisés transloqués du côté inapproprié de la paroi intestinale, comme par exemple en cas de fuite intestinale. Cela génère de l'inflammation, une réponse immunitaire qui vise à détruire l'envahisseur. Or, l'inflammation n'est pas un événement négligeable et peut avoir de nombreuses conséquences sur la physiologie d'un organisme.

I. >>> L'inflammation intestinale met-elle le feu au cerveau ? Les dommages collatéraux de la guerre...

Un problème résulte du fait que l'inflammation est une stratégie qui s'est développée au cours de l'évolution pour détruire des cellules potentiellement dangereuses. Cela signifie que les cellules qui doivent être tuées doivent être correctement ciblées par le message inflammatoire, tandis que les cellules hôtes doivent être épargnées. Malheureusement, ce n'est pas toujours le cas : l'inflammation endommage les cellules hôtes, surtout dans le cerveau où le renouvellement neuronal est très limité. En ce sens, l'inflammation est une épée à double tranchant : d'un mécanisme protecteur, elle peut se transformer en délétère... Mais l'inflammation générée - loin dans l'intestin - peut-elle enflammer le cerveau ?

C'est en effet le cas et les voies rapides (électriques) et lentes (sanguines) de transmission de l'information ont été toutes deux suggérées participer à la communication immunitaire entre l'intestin et le cerveau (contribuant peut-être à distinguer les phases précoce et tardive d'une infection). Non seulement les produits inflammatoires libérés dans la paroi intestinale peuvent activer les terminaisons nerveuses

////////////////////////////////////

qui relaient (électriquement) cette information au cerveau, mais ils peuvent aussi se propager par la circulation sanguine qui les transporte à l'entrée du cerveau. Une fois sur place, le message inflammatoire est également capable d'activer les microglies qui, à leur tour, produisent une neuroinflammation dans le cerveau. Ceci peut entraîner la mort de synapses, voire de neurones, aggravant encore l'inflammation. Le côté obscur de ce relais efficace est qu'au-delà de l'information qu'il porte sur une attaque potentielle, le message inflammatoire pourrait bien transmettre le feu à son tour, transformant le pompier en pyromane...

En fait, il a été démontré qu'une seule injection d'un marqueur bactérien dans le sang de rongeurs induit une inflammation à la fois en périphérie et dans le cerveau. Mais alors que l'inflammation en périphérie diminuait après quelques heures (et jusqu'à une semaine), l'inflammation dans le cerveau a persisté pendant 10 mois ! Enfin, elle a provoqué la dégénérescence de près de la moitié des neurones de la *substantia nigra*, une région du cerveau impliquée dans la maladie de Parkinson...

L'inflammation provoquée par la dysbiose intestinale et les infections peut-elle participer à des troubles cérébraux ? Voyons d'abord comment l'inflammation peut influencer le développement du cerveau...

II. >>> **Le développement du cerveau : un processus de modelage où l'élimination des connexions améliore la communication...**

À l'âge de 2 ans, le cerveau est passé d'environ 36 % (à la naissance) à environ 80 à 90 % de son volume adulte. Au cours de cette période, il existe une croissance massive des éléments neuronaux (axones et dendrites), suivie par la formation de nouvelles synapses, la myélinisation et l'expansion des cellules gliales. Des connexions synaptiques sont **sur-produites**, un processus qui se poursuit pendant les trois premières années postnatales. À la fin de la deuxième année, le schéma global de myélinisation chez l'adulte est établi dans presque toutes les régions du cerveau. Ensuite, un ajustement et une certaine élimination synaptique - appelée élagage synaptique - se produisent à la fin de l'enfance et se poursuivent au-delà de l'adolescence, jusqu'à ce que la densité des synapses atteigne un niveau relativement constant chez le jeune adulte. Parallèlement à cette réduction de connexions synaptiques, la myélinisation des longues fibres nerveuses s'accroît au cours de l'enfance afin d'améliorer la vitesse de conduction des messages électriques. En conséquence, les interactions locales sont réduites alors que la communication globale est augmentée au sein du cerveau. On peut se demander comment l'élimination de connexions neuronales peut améliorer le fonctionnement d'un réseau. En fait, la taille - ou élagage - synaptique peut être comparée au processus de sculpture : elle affine les contours d'une œuvre en enlevant progressivement de la matière (Figure 8)...

ENCADRÉ 4

**TROUBLES NEURO-
DÉVELOPPEMENTAUX :
UN PROBLÈME
D'AJUSTEMENT DU NIVEAU
DE L'INFLAMMATION ?**

L'interaction bidirectionnelle entre le microbiote et le système immunitaire intestinal peut générer des signaux inflammatoires que le cerveau pourrait donc recevoir et interpréter tout au long de la vie, comme il le fait durant le développement neurologique normal.

Ainsi, une inflammation incontrôlée pendant les phases de développement pourrait affecter l'« affinement » des réseaux neuronaux et, à partir de là, les fonctions cérébrales, comme dans l'autisme ou la schizophrénie.

De plus, on sait que la connectivité neuronale augmente à la fois après la naissance, mais aussi au cours de la puberté dans le cortex préfrontal (une région du cerveau impliquée dans la prise de décision), tandis qu'une nouvelle série d'élagage synaptique a lieu après la puberté.

Ainsi, il a été proposé que des anomalies survenant dans le cerveau de l'adolescent en développement pourraient participer à l'apparition de certains cas de schizophrénie chez des individus prédisposés.

////////////////////////////////////
**III. >>> L'inflammation, le développement du cerveau
et l'activité cérébrale partagent un langage commun**

Ainsi, le développement du cerveau est une phase où l'élimination (« élagage ») de certains contacts synaptiques est aussi importante que la création de nouveaux contacts. Les connexions fréquemment utilisées entre les neurones sont renforcées tandis que celles qui sont peu utilisées sont éradiquées. La capacité des microglies à ingérer des particules joue un rôle très important dans ce processus: les microglies sont capable de d'« élaguer » des synapses dans les circuits neuronaux. Il est intéressant de noter que l'élagage fait appel à des substances immunitaires qui ont été découvertes dans le contexte de la recherche en immunologie pour leur rôle dans l'inflammation! Or, de telles molécules immunitaires ont été découvertes plus tard de façon inattendue dans le cerveau. Lorsqu'elles sont présentes à de faibles niveaux, elles sont capables non seulement de modifier l'activité neuronale, mais aussi de moduler le neurodéveloppement. Le même outil moléculaire peut donc être utilisé pour détruire un ennemi et sculpter un réseau neuronal... À cet égard, ces molécules peuvent donc remplir deux fonctions aussi différentes que le développement du cerveau ou l'inflammation. Leur implication pourrait donc expliquer pourquoi des événements inflammatoires au niveau de l'intestin peuvent avoir un impact sur la structure et le fonctionnement du cerveau s'ils ne sont pas maîtrisés.

**o L'inflammation est observée dans les troubles
du développement du cerveau...**

L'inflammation pourrait-elle être responsable des modifications de connectivité cérébrale associées aux troubles neurodéveloppementaux? Même si le lien potentiel entre maladies psychiatriques et microbes nécessite d'autres études, on a trouvé des taux élevés de molécules inflammatoires dans le sang et le cerveau de patients autistes. De plus, il existe une activation des microglies concomitante à cette augmentation. Une inflammation de bas niveau a également été trouvée dans le tractus gastro-intestinal, le sang et le cerveau des patients schizophrènes. D'autres études sont cependant nécessaires: la corrélation n'est pas synonyme de causalité et de nombreux autres paramètres se sont révélés impliqués dans ces troubles du développement.

**o L'inflammation dans les troubles de l'humeur:
un lien avec le stress ?**

Au fur et à mesure que la recherche avançait, il est devenu de plus en plus évident que l'inflammation est élevée dans un sous-groupe de patients souffrant de dépression, ainsi que dans l'anxiété. Les mécanismes qui sous-tendent le dysfonctionnement neuronal dans la dépression ne sont pas entièrement élucidés, mais des théories récentes suggèrent que la dépression et l'anxiété pourraient être ancrées dans des mécanismes évolutifs (voir Encadré 5).

Même le stress psychologique peut être regardé sous l'angle de la théorie évolutive de l'inflammation, étant donné que la majorité des facteurs de stress auxquels les mammifères ont été confrontés au cours de l'évolution étaient associés aux risques inhérents à la chasse ou à l'attaque. Dans ces circonstances, le risque d'invasion

§3 SANTÉ INTESTINALE ET MALADIES DU CERVEAU: L'AXE INTESTIN-CERVEAU (RE)DÉCOUVERT ?

QU'EST-CE QUE LE STRESS ?

Nous sommes maintenant plus conscients des effets délétères du stress, en particulier avec le syndrome d'épuisement professionnel qui est devenu une expression courante du stress dans nos sociétés.

Le stress - une menace anticipée pour le bien-être - vise à signaler une situation dangereuse à un organisme et, à ce titre, demande une réponse adaptée (comme par exemple induire la lutte - contre un agresseur - ou la fuite - qui permet à l'organisme de fuir le danger).

Le stress est très subjectif: un même événement peut être perçu très différemment sur une échelle de stress par différentes personnes. Cette caractéristique est importante car un même stimulus peut n'avoir aucun effet chez une personne, alors qu'il est perçu comme très stressant par une autre, entraînant des effets néfastes sur la santé, en particulier les maladies chroniques.

////////////////////////////////////

L'effet du stress sur la dysbiose ne se limite pas à la petite enfance. Chez l'humain, une diminution marquée des bifidobactéries et des lactobacilles a été signalée dans une étude qui a évalué l'effet du stress émotionnel nerveux sur l'intestin chez un groupe d'astronautes se préparant au vol. De plus, le nombre de lactobacilles est resté faible après le vol, tandis que les entérobactéries et les clostridies pathogènes ont augmenté de façon significative.

II. >>> Quels liens entre stress, inflammation, microbiote intestinal et cerveau ?

Si, comme nous l'avons vu, le nerf (parasympathique) vague constitue un lien important entre l'intestin et la fonction cérébrale, la deuxième composante du système nerveux autonome - sympathique - joue un rôle clé dans le stress. Les nerfs sympathiques fournissent la réponse la plus immédiate (en quelques secondes) au stress. Même s'il est trop tôt pour l'affirmer, on peut se demander si la noradrénaline due au stress pourrait contribuer au développement de la dysbiose.

Il est important de noter que le stress peut affecter le développement de la barrière intestinale et augmente la perméabilité de l'intestin, générant les conditions favorables à une fuite intestinale. Par exemple, le stress « contracte » les cellules épithéliales, élargissant la largeur de l'espace qui les sépare. Il diminue également la minceur de la couche muqueuse. De plus, le stress inhibe le nerf vague qui contrôle normalement la perméabilité intestinale - par un mécanisme encore inconnu.

Dans le cerveau, les microglies, également stimulées par le stress, libèrent de leur côté des produits inflammatoires qui attirent les cellules immunitaires circulantes (elles-mêmes activées par des marqueurs bactériens qui fuient de l'intestin). Celles-ci pénètrent dans le cerveau, important ainsi l'inflammation... Un long chemin où les réseaux électriques et fluviaux coopèrent dans un dialogue dangereux pour le cerveau...

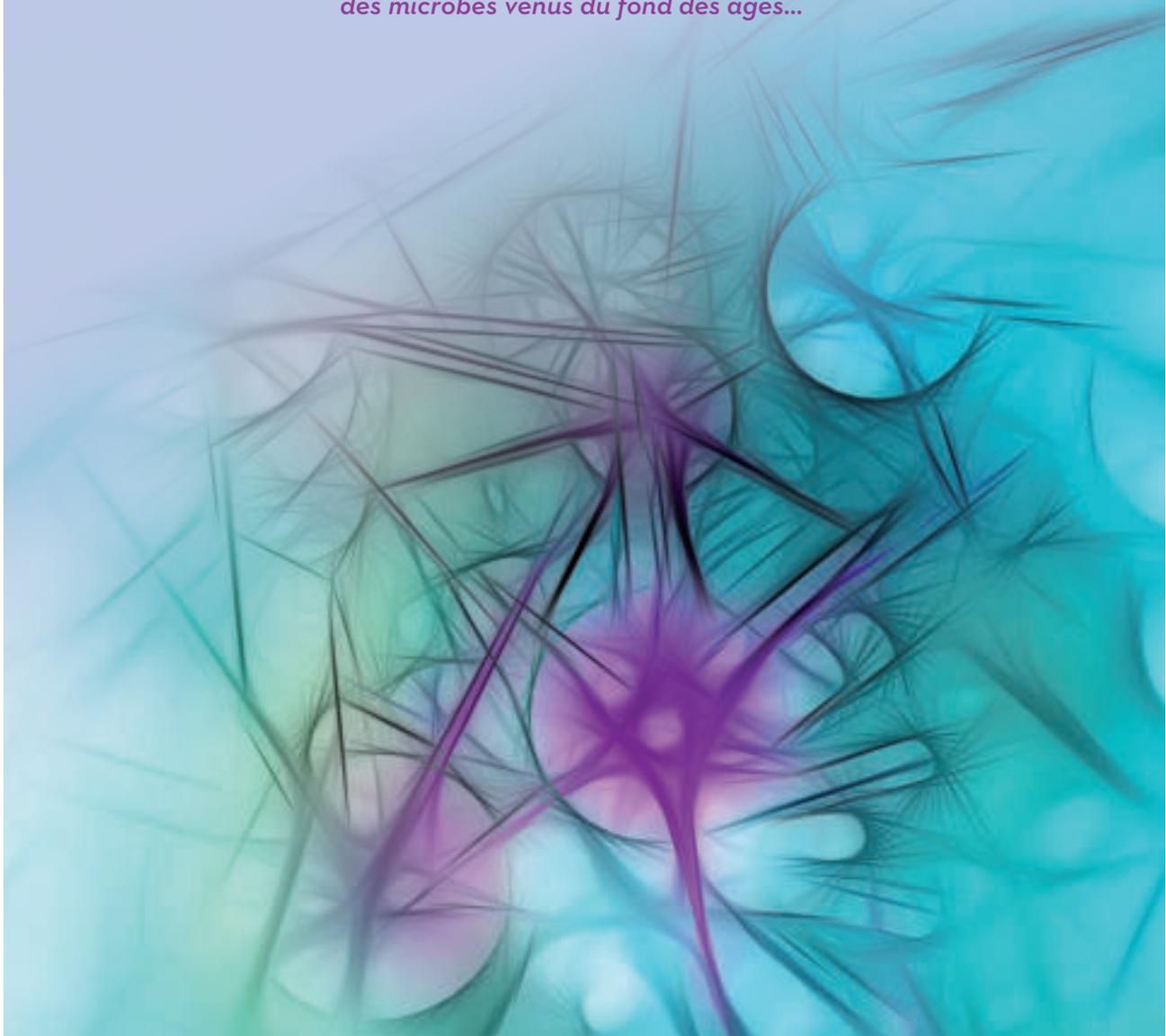
Les effets du stress, de la dysbiose et de l'inflammation sur l'humeur et les émotions sont tellement entremêlés qu'il est difficile d'établir lequel de tous ces paramètres dysfonctionne en premier. Il est tentant de spéculer que le stress (en début de vie) pourrait induire une dysbiose, une fuite intestinale et à partir de là, une inflammation de bas niveau menant à certaines formes de dépression plus tard dans la vie. La relation complexe entre ces phénomènes pourrait en effet alimenter un cercle vicieux, d'où qu'il vienne...

Pourtant, certains patients ayant des antécédents de stress - et d'inflammation subséquente - dans l'enfance ne développent pas de dépression: on ne sait pas encore ce qui les différencie de ceux qui entrent en dépression... Si beaucoup reste à faire, les découvertes faites au cours des dernières décennies ont cependant remis sur les rails la recherche sur l'axe intestin-cerveau. Gageons qu'à l'avenir, de nombreuses découvertes fascinantes nous feront découvrir d'autres liens inattendus qui nous convaincront de mieux considérer nos habitants bactériens...

CONCLUSION

////////////////////////////////////

Bien que semé d'embûches au cours de son histoire, le chemin parcouru par la recherche sur l'axe intestin-cerveau paraît prometteur, et vient enrichir les observations faites au cours du siècle dernier sur ses liens avec certains troubles neurologiques et psychiatriques. Non seulement, les techniques actuelles ont permis de décrypter un certain nombre de secrets qui éclairent les voies de dialogue entre intestin et cerveau, mais elles semblent promettre de réelles perspectives thérapeutiques. Enfin, et non des moindres, ces découvertes nous font prendre conscience qu'étrangement, notre personnalité même pourrait être le fruit d'un échange permanent entre notre cerveau et des microbes venus du fond des âges...



ANNEXE 1

COMMENT L'IMPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL SUR LE CERVEAU EST-IL ÉTUDIÉ ?

Plusieurs techniques ont été développées par les chercheurs afin d'étudier l'impact du microbiote intestinal sur le cerveau. Il s'agit notamment de l'administration d'antibiotiques et/ou de probiotiques (...) ainsi que d'infections expérimentales visant à évaluer les effets des agents pathogènes. De plus, une technique récemment mise au point, la transplantation fécale, consiste à coloniser l'intestin avec des bactéries obtenues d'un autre individu. Elle est déjà utilisée pour des applications cliniques chez l'homme, principalement pour des infections intestinales graves, comme les infections à Clostridium difficile. Les avantages potentiels de cette technique ont également été étudiés pour d'autres applications humaines, comme la colite, la sclérose en plaques et la maladie de Parkinson. Enfin, des modèles animaux "sans germes" ont été développés. Les animaux exempts de germes sont des animaux nés, élevés et entretenus de manière aseptique, et donc dépourvus de cellules microbiennes. Cette technique délicate exige d'éviter soigneusement l'exposition aux agents pathogènes et l'utilisation d'équipements et d'installations stériles. Elle est précieuse notamment pour évaluer comment la perte de microbiote au cours du développement affecte le fonctionnement du cerveau. Bien que le modèle sans germe ait été beaucoup utilisé récemment, il s'agit d'un héritage profondément enraciné. Michel Cohendy (Institut Pasteur) a été le premier en 1912, à élever avec succès des poulets exempts de germes : il a observé qu'ils étaient très résistants à divers facteurs de stress environnementaux (par exemple la faim, la soif, le froid et autres stress climatiques). Une grande partie des travaux de recherche récents a mis en oeuvre des modèles exempts de germes. Les animaux exempts de germes ne permettent pas seulement aux chercheurs de comparer des individus exempts de germes avec des individus normaux. Ils offrent également la possibilité d'introduire un ou plusieurs micro-organismes à la fois et d'étudier leur effet dans un environnement plus simple que le microbiome global normal.

ANNEXE 2

GÉNÉTIQUE & EPIGÉNÉTIQUE

L'ADN est le support de l'information génétique propre à chaque individu (patrimoine génétique), qu'il s'agisse d'un organisme complexe (humain, par exemple) ou très simple (organisme unicellulaire tel que bactérie). Cette molécule, présente au sein de chacune de nos cellules, contient un code qui résulte de la séquence ordonnée de 4 éléments, les nucléotides, équivalant à un alphabet de 4 "lettres" A, T, C et G. La taille du génome humain est de plus de 3 milliards de nucléotides, un très long livre ! La différence génétique entre deux humains de familles bien distinctes est généralement de 0,1%. Cela correspond à des écarts de séquence d'environ 3 millions de nucléotides.

Une "séquence" d'ADN est une succession - dans un ordre précis et variable - de ces 4 lettres. Chaque gène correspond à une séquence spécifique située sur une partie spécifique de l'ADN (par exemple, le chromosome 1 ou 2). Chaque gène "code pour" (est dédié à la production d') une protéine spécifique. Les protéines sont des molécules complexes constituées d'une succession d'unités individuelles "les acides aminés". Une protéine peut donc être comparée à un collier de perles dont chacun des acides aminés est une perle. La traduction de la région "codante" du gène en séquence protéique est basée sur un système de décodage très intelligent, le code génétique. L'identité de chaque acide aminé (il en existe une vingtaine chez l'homme) ajouté à la chaîne pendant sa production est déterminée par l'identité d'un triplet correspondant de nucléotides dans l'ADN. Par exemple, le triplet GTA code pour l'acide aminé Valine et AAA code pour l'acide aminé Lysine. Il n'existe pas qu'un seul triplet par acide aminé : ainsi, la Valine peut être aussi obtenue en traduisant les triplets GTT, GTC, GTG, tandis que AAG code aussi pour la lysine. Les protéines remplissent de nombreuses fonctions différentes : elles peuvent faire partie de la structure des cellules, accélérer les réactions chimiques (comme les enzymes) ou jouer de nombreuses autres fonctions (par exemple les anticorps).

//

Dans l'exemple du livre, la succession des lettres à l'intérieur d'un gène peut donc, dans une certaine mesure, être comparée à des phrases réelles qui déterminent l'identité - donc le rôle - de la protéine correspondante. Par exemple, la séquence d'un gène G codant pour une enzyme E peut être comparée à une phrase comme "cette région code pour l'enzyme E efficace". Lorsque le gène G est "exprimé", cela signifie que la machinerie cellulaire produit activement l'enzyme E, qui peut alors accomplir sa tâche spécifique (les enzymes peuvent être comparées à des outils: elles effectuent de nombreux types de travaux différents dans les cellules). Si la séquence du gène G est affectée par une mutation, modifiant une ou quelques lettres, la nouvelle phrase pourrait être comparée à "cette région code pour l'enzyme E inefficace". Ainsi, une mutation même mineure peut avoir un impact profond, comme dans ce cas précis: dans ce cas précis, l'enzyme E produite par la cellule n'a qu'une structure légèrement différente mais n'effectue plus un travail approprié. Certaines mutations sont sans effet (la phrase serait "cette région code pour l'enzyme E efficace", où l'absence d'un f dans le mot "efficace" n'a aucun impact sur la signification de la phrase). Dans certains cas, les mutations peuvent même être bénéfiques pour l'hôte, comme dans la phrase modifiée "cette région code pour l'enzyme E très efficace". Selon l'existence et la combinaison de différences (mutations) dans le code génétique - le contenu du livre - les changements peuvent ainsi présenter des conséquences - positives ou négatives - très importantes pour la santé de l'individu et sa sensibilité aux maladies.

Tous les gènes ne s'expriment pas en même temps au sein d'une cellule: l'expression d'un gène fluctue avec le temps et les besoins. De plus, seuls quelques ensembles particuliers de gènes sont exprimés dans des cellules spécifiques: la composition de cet ensemble dépend du rôle précis joué par les cellules dans un organisme. Certains gènes ne s'expriment que dans les cellules cardiaques, d'autres dans les cellules hépatiques, etc. Il existe cependant des gènes communs à la grande majorité des cellules, tels que ceux codant pour les enzymes impliquées dans la fabrication d'énergie par exemple. Il est important de noter que l'expression des gènes est régulée par de nombreuses molécules qui peuvent stimuler ou réprimer la production de protéines en aval.

//

L'ÉPIGÉNÉTIQUE fait référence aux modifications de l'ADN sans modification de la séquence génétique. En général, l'épigénétique affecte la capacité de déchiffrer les séquences génétiques, c'est-à-dire de lire le contenu du livre. Cette "lisibilité" ou accessibilité de l'ADN évolue naturellement pendant l'enfance et tout au long de la vie. Mais les influences de l'environnement peuvent provoquer des changements épigénétiques, qui sont héréditaires dans une certaine proportion des cas. Souvent, il s'agit de changements chimiques dans l'environnement proche de l'ADN. Les influences de l'environnement peuvent modifier la lisibilité de l'information génétique par des modifications épigénétiques de l'ADN, exerçant ainsi une influence significative sur la fonction d'un organisme. Pour reprendre le même exemple que précédemment, un changement épigénétique peut être comparé à un changement de police de caractères qui, s'il est poussé à l'extrême, pourrait rendre un mot illisible même si la séquence des lettres qu'il contient est inchangée. La transmission du message génétique qui en résulterait serait ainsi altérée.

ANNEXE 3

INTOLÉRANCE AU LACTOSE : COMMENT LE DÉSÉQUILIBRE D'UN ÉCOSYSTÈME PEUT OUVRIR LA PORTE À LA DÉPRESSION ?

Le lactose est une molécule complexe composée de deux sucres simples associés par une liaison chimique : le glucose et le galactose. La digestion du lactose implique une enzyme appelée "lactase", qui divise le lactose en glucose et en galactose, absorbés par le corps dans la circulation sanguine.

La lactase n'est présente que dans les cellules épithéliales de l'intestin grêle. Chez les mammifères, elle est fabriquée avant la naissance, persiste à des niveaux élevés pendant la lactation, puis diminue graduellement après le sevrage jusqu'à ce que l'enzyme disparaisse. Cependant, certains humains présentent une persistance : ainsi, leurs gènes codant pour la lactase continuent d'être exprimés, ce qui permet de maintenir des niveaux importants de lactase à l'âge adulte, en particulier dans l'intestin grêle. Cependant, les différences génétiques - mais aussi épigénétiques (voir Annexe 2) - affectent la régulation ancestrale de ce gène chez l'homme, ce qui induit un état de non persistance de la lactase à l'âge adulte chez plus de 65% des personnes sur la planète. Certaines personnes sans persistance de la lactase ne souffrent pas d'intolérance au lactose : il a été proposé que, chez ces personnes, une certaine composante de la flore intestinale, et en particulier la présence d'une proportion importante de bifidobactéries, pourrait compenser l'absence de production de lactase. Cependant, les autres personnes ne digèrent pas le lactose, qui pénètre dans le côlon, sans être décomposé en glucose et galactose. Dans le côlon, le lactose est ensuite fermenté par des bactéries qui libèrent des molécules (acides gras, gaz). Chez les personnes que l'on dit intolérantes au lactose, ce phénomène cause des douleurs. De plus, il a été démontré chez l'humain que l'intolérance au lactose est associée à l'activation du système immunitaire inné et à l'inflammation chez un sous-groupe de patients. Ces résultats suggèrent l'existence d'un mécanisme pathologique supplémentaire dans ce sous-groupe. Compte tenu de l'impact potentiel de l'inflammation intestinale sur le système nerveux, un tel phénomène pourrait avoir des conséquences plus importantes que prévu, comme cela a été rapporté notamment avec un risque accru de dépression.

ANNEXE 4

LEXIQUE

Absorbé — Voir "Absorption"

Absorption — Transfert de produits de l'intestin au sang ou à la lymphe.

Antigène — Un antigène est une molécule étrangère qui peut potentiellement induire une réponse immunitaire comme la libération d'un anticorps.

Auto-immune — Caractérise un état dans lequel l'immunité est dirigée contre soi-même, au lieu d'agents étrangers. Par exemple, dans la sclérose en plaques, les cellules immunitaires pénètrent dans le cerveau de la personne atteinte de la maladie et déclenchent des réactions inflammatoires qui sont délétères pour le cerveau.

Bactéricide — Capable de tuer les bactéries.

Commensal — Vivre dans une relation dans laquelle un organisme tire de la nourriture ou d'autres avantages d'un autre organisme sans le blesser ou l'aider.

Commensalisme — Relation entre deux organismes dont l'un des organismes tire profit de l'autre sans affecter ce dernier.

Corps de Lewy — Agrégats anormaux trouvés dans certaines cellules de patients atteints de certains troubles neurologiques tels que la maladie de Parkinson.

Démence — La démence est un terme général qui désigne une diminution des capacités mentales - comme la perte de mémoire, d'attention ou de résolution de problèmes - suffisamment grave pour interférer avec la vie quotidienne.

Disaccharide — Molécule composée de 2 monosaccharides réunis entre eux, comme le lactose ou le saccharose.

Dysbiose — Déséquilibre entre les types d'organismes présents dans le microbiote naturel d'une personne, considéré comme contribuant à une série de conditions de mauvaise santé.

Entérotipe — Un entérotipe est une classification des organismes vivants basée sur son écosystème bactériologique dans le microbiome intestinal.

Épigénétique — L'épigénétique est l'étude des changements phénotypiques héréditaires qui n'impliquent pas d'altération de la séquence d'ADN.

ANNEXE 4

////////////////////////////////////

////////////////////////////////////

////////////////////////////////////

////////////////////////////////////

Epithélial — De l'épithélium.

Exempt de germes — Voir "Germ-free"

Fèce — Déjection, matière fécale.

Génération spontanée — La génération spontanée fait référence à un concept obsolète sur la formation ordinaire d'organismes vivants sans ascendance d'organismes similaires. Cette théorie soutenait que les créatures vivantes pouvaient provenir de la matière non vivante et que ces processus étaient fréquents et réguliers. Par exemple, on a émis l'hypothèse que les puces pouvaient provenir de matières inanimées comme la poussière.

Germ-free — Exempt de germes (virus, bactéries, etc.)

Lavement — Un lavement est l'injection de liquide dans la partie inférieure de l'intestin par le rectum. Il est utilisé pour stimuler l'évacuation des selles.

Luminal — En lien avec le lumen ("lumière" de l'intestin)

Métabolite — Produit du métabolisme, c'est-à-dire de toutes les réactions chimiques qui ont lieu au sein d'un organisme afin de maintenir la vie.

Microbiologie — Branche de la science qui étudie les micro-organismes (microbes).

Microbiome - Microbiote — Le microbiome fait référence à tous les micro-organismes vivant dans et sur le corps, ou au génome de ces micro-organismes (le microbiome était parfois appelé le "second génome"). Le terme microbiote décrit plus spécifiquement une population de microorganismes vivant dans un endroit précis du corps, comme par exemple l'intestin. On parle alors de microbiote intestinal (ou flore intestinale).

Monosaccharide — Un monosaccharide est un sucre "à motif unique" de formule chimique $(CH_2O)_n$, où n peut être égal à 3, 5 ou 6. Quelques exemples sont le glucose, le fructose ou le lactose.

Neurotrophe — qui a une affinité pour les tissus nerveux ou qui se localise sélectivement dans ces tissus.

Oligosaccharides — se composent de molécules formées à partir de quelques molécules de monosaccharides (c'est-à-dire plus de 2, mais pas "beaucoup") réunies entre elles.

Pathogène — Agent - tel qu'un virus ou une bactérie - qui peut induire une maladie. qui est capable d'induire des dysfonctionnements.

Péristaltisme — Contraction et relaxation involontaire des muscles de l'intestin ou d'un autre canal.

Polysaccharides — Se composent de molécules formées à partir de nombreuses molécules de monosaccharides attachées ensemble sous forme de longues chaînes.

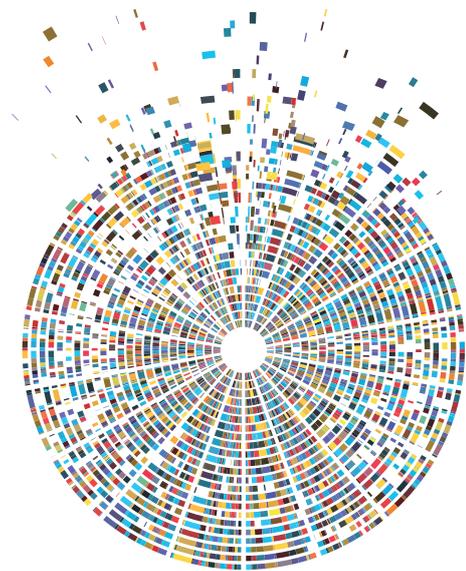
Probiotique — Micro-organisme introduit dans l'organisme pour ses qualités bénéfiques.

Symbiose — Se dit d'organismes vivant ensemble et s'entraînant mutuellement, partageant leur nourriture ou d'autres avantages et ne se nuisant pas l'un l'autre.

Systémique — Partie du système circulatoire qui transporte le sang avec de l'oxygène vers le corps et élimine le dioxyde de carbone. Ceci s'oppose à la circulation pulmonaire qui transporte le sang avec du dioxyde de carbone vers les poumons et quitte les poumons avec du sang oxygéné.

Taxonomique — La taxonomie est la science qui consiste à nommer, définir et classer des groupes d'organismes biologiques en fonction de caractéristiques communes.

Vagal — Du nerf vague.



BIBLIOGRAPHIE

////////////////////////////////////

Les quelques articles cités ci-dessous ne constituent pas une liste exhaustive des ouvrages utilisés pour la rédaction de ce fascicule. Ils donnent quelques références d'articles dont une partie du travail de recherche a été présentée dans ce fascicule. Lesdits travaux scientifiques sont publiés en anglais.

- The Human Microbiome Project Consortium (2012). "Structure, function and diversity of the healthy human microbiome." *Nature* 486(7402): 207-214.
- Ahluwalia, B., et al. (2017). "Mucosal immune system of the gastrointestinal tract: maintaining balance between the good and the bad." *Scand J Gastroenterol* 52(11): 1185-1193.
- Bailey, M. T., et al. (2011). "Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation." *Brain Behav Immun* 25(3): 397-407.
- Bercik, P., et al. (2012). "Microbes and the gut-brain axis." *Neurogastroenterol Motil* 24(5): 405-413.
- Berer, K., et al. (2011). "Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination." *Nature* 479(7374): 538-541.
- Bested, A. C., et al. (2013). "Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: Part I - autointoxication revisited." *Gut Pathog* 5(1): 5.
- Braak, H., et al. (2003). "Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen." *J. Neural Transm (Vienna)* 110(5): 517-536.
- Bravo, J. A., et al. (2011). "Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve." *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(38): 16050-16055.
- Calvani, R., et al. (2018). "Of Microbes and Minds: A Narrative Review on the Second Brain Aging." *Front Med (Lausanne)* 5: 53.
- Clark, K. B., et al. (1999). "Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects." *Nat Neurosci* 2(1): 94-98.
- Coigneraï-Devillers, L. (1983). "Médecine, diététique et santé à la cour de Louis XIV d'après les lettres de la princesse Palatine (1652-1722)." *Rev Hist Pharm (Paris)* 71(30): 265-274.
- Collins, S. M., et al. (2012). "The interplay between the intestinal microbiota and the brain." *Nat Rev Microbiol* 10(11): 735-742.
- Cryan, J. F. and T. G. Dinan (2012). "Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour." *Nat Rev Neurosci* 13(10): 701-712.
- Dantzer, R., et al. (2008). "From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain." *Nat Rev Neurosci* 9(1): 46-56.
- de Weerth, C. (2017). "Do bacteria shape our development? Crosstalk between intestinal microbiota and HPA axis." *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 83: 458-471.
- de Weerth, C. (2017). "Do bacteria shape our development? Crosstalk between intestinal microbiota and HPA axis." *Neurosci Biobehav Rev* 83: 458-471.
- Dinan, T. G., et al. (2015). "Collective unconscious: How gut microbes shape human behavior." *J. Psychiatr Res* 63: 1-9.
- Erny, D., et al. (2015). "Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS." *Nat Neurosci* 18(7): 965-977.
- Felice, V. D. and S. M. O'Mahony (2017). "The microbiome and disorders of the central nervous system." *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 160(Supplement C): 1-13.
- Forsyth, C. B., et al. (2011). "Increased Intestinal Permeability Correlates with Sigmoid Mucosa alpha-Synuclein Staining and Endotoxin Exposure Markers in Early Parkinson's Disease." *PLoS One* 6(12): e28032.
- Forsythe, P., et al. (2014). "Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication." *Adv Exp Med Biol* 817: 115-133.
- Fung, T. C., et al. (2017). "Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease." *Nat Neurosci*.
- Garay, P. A. and A. K. McAllister (2010). "Novel Roles for Immune Molecules in Neural Development: Implications for Neurodevelopmental Disorders." *Frontiers in Synaptic Neuroscience* 2: 136.
- Goehler, L. E., et al. (2005). "Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: early responses to intestinal infection with Campylobacter jejuni." *Brain Behav Immun* 19(4): 334-344.
- Goodrich, J. K., et al. (2017). "The Relationship Between the Human Genome and Microbiome Comes into View." *Annu Rev Genet* 51: 413-433.
- Goyal, M. S., et al. (2015). "Feeding the brain and nurturing the mind: Linking nutrition and the gut microbiota to brain development." *Proc Natl Acad Sci U S A* 112(46): 14105-14112.
- Ho, P. and D. A. Ross (2017). "More Than a Gut Feeling: The Implications of the Gut Microbiota in Psychiatry." *Biol Psychiatry* 81(5): e35-e37.
- Holzer, P. (2006). "Efferent-like roles of afferent neurons in the gut: Blood flow regulation and tissue protection." *Auton Neurosci* 125(1-2): 70-75.
- Ingram, C. J., et al. (2009). "Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence." *Hum Genet* 124(6): 579-591.
- Kang, D. W., et al. (2017). "Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study." *Microbiome* 5(1): 10.
- Kelly, J., et al. (2015). Breaking Down the Barriers: The Gut Microbiome, Intestinal Permeability and Stress-related Psychiatric Disorders.
- Klingelhoefer, L. and H. Reichmann (2015). "Pathogenesis of Parkinson disease-the gut-brain axis and environmental factors." *Nat Rev Neurol* 11(11): 625-636.
- Kountouras, J., et al. (2006). "Relationship between Helicobacter pylori infection and Alzheimer disease." *Neurology* 66(6): 938-940.
- Labrie, V., et al. (2016). "Lactase nonpersistence is directed by DNA-variation-dependent epigenetic aging." *Nat Struct Mol Biol* 23(6): 566-573.
- Lamoureaux, I. (2016). "Flora Intestinale et Pathologie: étude historique des concepts du microbiote" Faculty of Medicine, Toulouse III. MD: 103.
- Logan, A. C., et al. (2003). "Chronic fatigue syndrome: lactic acid bacteria may be of therapeutic value." *Med Hypotheses* 60(6): 915-923.
- Lyte, M., et al. (1998). "Anxiogenic effect of sub-clinical bacterial infection in mice in the absence of overt immune activation." *Physiol Behav* 65(1): 63-68.
- Macpherson, A. J. and N. L. Harris (2004). "Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system." *Nat Rev Immunol* 4(6): 478-485.
- Maes, M., et al. (2007). "Increased serum IgA and IgM against LPS of enterobacteria in chronic fatigue syndrome (CFS): indication for the involvement of gram-negative enterobacteria in the etiology of CFS and for the presence of an increased gut-intestinal permeability." *J Affect Disord* 99(1-3): 237-240.
- Maqsood, R. and T. W. Stone (2016). "The Gut-Brain Axis, BDNF, NMDA and CNS Disorders." *Neurochem Res* 41(11): 2819-2835.
- Martini, E., et al. (2017). "Mend Your Fences: The Epithelial Barrier and its Relationship with Mucosal Immunity in Inflammatory Bowel Disease." *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 4(1): 33-46.
- Morrison, L. A., et al. (1991). "Direct spread of reo-virus from the intestinal lumen to the central nervous system through vagal autonomic nerve fibers." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88(9): 3852-3856.
- O'Mahony, S. M., et al. (2009). "Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses." *Biol Psychiatry* 65(3): 263-267.
- Pariante, C. M. (2017). "Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation." *Eur Neuropsychopharmacol* 27(6): 554-559.
- Parracho, H. M., et al. (2005). "Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children." *J Med Microbiol* 54(Pt 10): 987-991.
- Pearson, C., et al. (2012). "Lymphoid microenvironments and innate lymphoid cells in the gut." *Trends Immunol* 33(6): 289-296.
- Qin, L., et al. (2007). "Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration." *Glia* 55(5): 453-462.
- Rao, M. and M. D. Gershon (2016). "The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders." *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 13(9): 517-528.
- Riazi, K., et al. (2008). "Microglial activation and TNF alpha production mediate altered CNS excitability following peripheral inflammation." *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(44): 17151-17156.
- Rieder, R., et al. (2017). "Microbes and mental health: A review." *Brain Behav Immun* 66: 9-17.
- Rietdijk, C. D., et al. (2017). "Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease." *Front Neurol* 8: 37.
- Sandhu, K. V., et al. (2017). "Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry." *Translational Research* 179: 223-244.
- Selkig, J., et al. (2014). "Metabolic tinkering by the gut microbiome." *Gut Microbes* 5(3): 369-380.
- Spor, A., et al. (2011). "Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome." *Nat Rev Microbiol* 9(4): 279-290.
- Stilling, R. M., et al. (2014). "Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis." *Genes Brain Behav* 13(1): 69-86.
- Svensson, E., et al. (2015). "Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease." *Ann Neurol* 78(4): 522-529.
- Toh, M. C. and E. Allen-Vercoe (2015). "The human gut microbiota with reference to autism spectrum disorder: considering the whole as more than a sum of its parts." *Microb Ecol Health Dis* 26: 26309.
- Ulrich-Lai, Y. M. and J. P. Herman (2009). "Neural Regulation of Endocrine and Autonomic Stress Responses." *Nature reviews. Neuroscience* 10(6): 397-409.
- Walton, K. D., et al. (2016). "Generation of intestinal surface: an absorbing tale." *Development (Cambridge, England)* 143(13): 2261-2272.
- Webster, J. P., et al. (2013). "Toxoplasma gondii infection, from predation to schizophrenia: can animal behaviour help us understand human behaviour?" *J Exp Biol* 216(Pt 1): 99-112.
- Williams, S. C. P. (2014). "Gnotobiotics." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111(5): 1661-1661.
- Zhu, X., et al. (2017). "Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system." *Oncotarget* 8(32): 53829-53838.



BROCHURE NEUREX

« NEUROSCIENCES & GRAND PUBLIC » N°2

L'AXE INTESTIN-CERVEAU :

LES PISTES ACTUELLES

AUTEUR

DR PASCALE PIGUET

NEUREX
DÉPARTEMENT DE BIOMÉDECINE
BIRMANNSGASSE 8
UNIVERSITÉ DE BÂLE
CH-4055 BÂLE - SUISSE
Pascale.piguet@unibas.ch

PUBLIÉ PAR NEUREX

PARC D'INNOVATION
BLD GONTHIER D'ANDERNACH
F-67400 ILLKIRCH - FRANCE

DIRECTEUR DE PUBLICATION

DR PAUL PÉVET

RÉVISION

ÉDITION DE LA VERSION ALLEMANDE

PROF DR JOSEF BISCHOFBERGER
UNIVERSITÉ DE BÂLE - SUISSE

REMERCIEMENTS

Nous remercions nos partenaires: Program Interreg V Upper Rhine «Transcending borders with every project», Neurex, CNRS, INSERM, Université de Strasbourg, Région Grand Est, Département du Bas-Rhin, Département du Haut-Rhin, Eurométropole Strasbourg, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Bernstein Center Freiburg, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Freiburg, Neurozentrum Freiburg, Universität Freiburg, Universität Basel, Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel, Kanton Basel-Stadt, Kanton Basel-Landschaft, Confédération suisse.

L'auteur remercie
l'équipe Neurex
pour la relecture attentive de ce document

Conception graphique: Martine Landat

NEUROSCIENCES
& GRAND PUBLIC

WWW.NEUREX.ORG

