

Sciences & éthique

ENQUÊTE C'est un organe aux fonctions beaucoup plus élaborées qu'on ne le pensait grâce à son étroite alliance avec les milliards de bactéries qu'il renferme

L'intestin, « deuxième cerveau »

Depuis les grands anatomistes du XIX^e siècle, on pensait connaître tous les organes du corps humain. Pourtant, il n'en est rien. Grande en effet a été la surprise de s'apercevoir que l'homme était doté d'un « deuxième cerveau » (1) ! Il ne s'agit pas d'une mauvaise farce de salle de garde : la majorité des microbiologistes, gastro-entérologues et autres neurobiologistes s'accordent aujourd'hui pour affirmer que l'intestin et ses résidents bactériens sont bien plus qu'un simple conduit, qu'une simple machine à digérer. Ils constituent un véritable organe, complexe, vital même, capable de nous fournir des vitamines, de participer à notre système de défense immunitaire, de sécréter des substances actives, d'exprimer des sensations (« avoir la boule au ventre », « avoir des tripes », « la peur au ventre »), voire de jouer sur notre humeur et nos sentiments. Plus encore, les bactéries que nous hébergeons font partie de notre identité biologique !

Long tube d'environ 8 mètres, lové sur lui-même au sein de la cavité abdominale, l'intestin s'avère plus surprenant qu'on ne le pensait. Siège de la digestion, il a régulièrement la bougeotte, notamment quand le bol alimentaire descend tout au long de l'appareil digestif. En fait, il bouge grâce à un ensemble de nerfs, de ganglions, et de neurones qui tapissent sa paroi. Un ensemble nerveux, aussi gros que le cerveau d'un chat, qu'on appelle le « système nerveux entérique », indépendant et autonome, bien qu'il dialogue en permanence avec le cerveau.

Au point qu'en 1999, un neuro-gastro-entérologue de l'université Columbia à New York, Michael Gershon, le qualifia donc de ce terme étonnant, de plus en plus repris par essais ou documentaires télévisuels, le « deuxième cerveau ». Structurellement, il ressemble beaucoup au cerveau que nous avons dans le crâne, bien que son réseau de neurones soit plus diffus et ne s'étende que dans deux dimensions, au lieu de trois pour l'encéphale. Délocalisé en quelque sorte, le « deuxième cerveau » peut ainsi assurer une fonction vitale, énergivore et chronophage, la digestion, même si la personne est dans le coma ou victime d'une lésion de la moelle épinière.

« Du point de vue de l'évolution, il y a 3 millions d'années, les australopithèques



PS/DESIGN/FOTOLIA

L'intestin et ses bactéries sont bien plus qu'une simple machine à digérer. Ils constituent un véritable organe, complexe et vital.

comme Lucy étaient dotés de fortes mâchoires mais d'un petit tube digestif de 1,20 mètre de long, rappelle Brigitte Senut, paléanthropologue CNRS-MNHN. Aussi, passaient-ils beaucoup de temps à mastiquer des racines et tubercules coriaces et leur digestion était lente. » Avec l'avènement d'*Homo habilis*, le cerveau augmente de taille et le régime alimentaire devient plus carné, entraînant une diminution du temps de mastication. Quant à *Homo erectus*, il invente le feu et la cuisson, ce qui a pour avantage de diminuer encore la mastication, de tuer les toxines alimentaires et de faciliter l'absorption intestinale. Enfin, avec *Homo sapiens*, le volume de l'encéphale croît : ce dernier va pouvoir s'occuper de choses complexes, l'intestin se cantonnant à gérer la digestion.

« Si, aujourd'hui, nous possédons un tube digestif anatomiquement semblable à celui d'*Homo sapiens*, il est en revanche hautement probable qu'il n'héberge pas

les mêmes bactéries », observe Dusko Ehrlich de l'Inra, pionnier en France de l'étude du microbiote intestinal. Enthousiaste, persévérant et visionnaire, ce microbiologiste sait de quoi il parle puisqu'il a coordonné le grand programme européen MetaHit (2008-2012) de séquençage des gènes microbiens contenus dans l'intestin humain. Grâce à ce programme de métagénomique, il a pu étudier et inventorier les gènes du microbiote contenu dans l'intestin de 124 Européens. « Vivant en symbiose avec nous, c'est-à-dire selon un mode gagnant-gagnant, ces bactéries assurent plusieurs fonctions qui nous sont bénéfiques, en échange du gîte et du couvert », dit-il. C'est ainsi qu'elles facilitent la digestion, notamment en dégradant les fibres des fruits et légumes, stabilisent la tension artérielle, métabolisent les médicaments, produisent des vitamines, des acides aminés et même une sorte de Valium et, enfin, protègent la muqueuse

intestinale contre l'installation éventuelle de « mauvaises bactéries » et de virus, le combat faisant alors rage entre micro-organismes.

D'un poids d'environ 2 kg, le microbiote est une véritable armée de plus de 100 000 milliards de cellules bactériennes, forte d'une dizaine de milliers d'espèces différentes. D'après une enquête de MetaHit, les 7 milliards d'habitants peuplant actuellement la Terre peuvent être classés, à l'instar des groupes sanguins, en seulement trois groupes microbiens, qui pourraient jouer un rôle dans la prédisposition à certaines maladies.

Mais comment le microbiote a-t-il bien pu coloniser notre intestin ? Le fœtus étant dans un milieu quasi stérile, ●●●

(Lire la suite p. 14.)

Plus de 100 000 milliards de cellules bactériennes, d'une dizaine de milliers d'espèces différentes.

► L'intestin, « deuxième cerveau »

(Suite de la p. 13.)

●●● son tube digestif est, lui aussi, indemne de toute bactérie. Toutefois, à la naissance, lors de l'accouchement par voie basse, la rupture des membranes protectrices fait que le bébé est mis en contact avec les bactéries vaginales et intestinales de sa mère. Ces dernières conquièrent alors ce nouveau milieu, et ce durant les deux premières années de vie. « Cette implantation est encore mal connue, mais on pense que les bactéries s'implantent dans l'intestin en fonction des caractères génétiques de l'enfant », indique Marie-José Butel, microbiologiste à l'université Paris-Descartes.

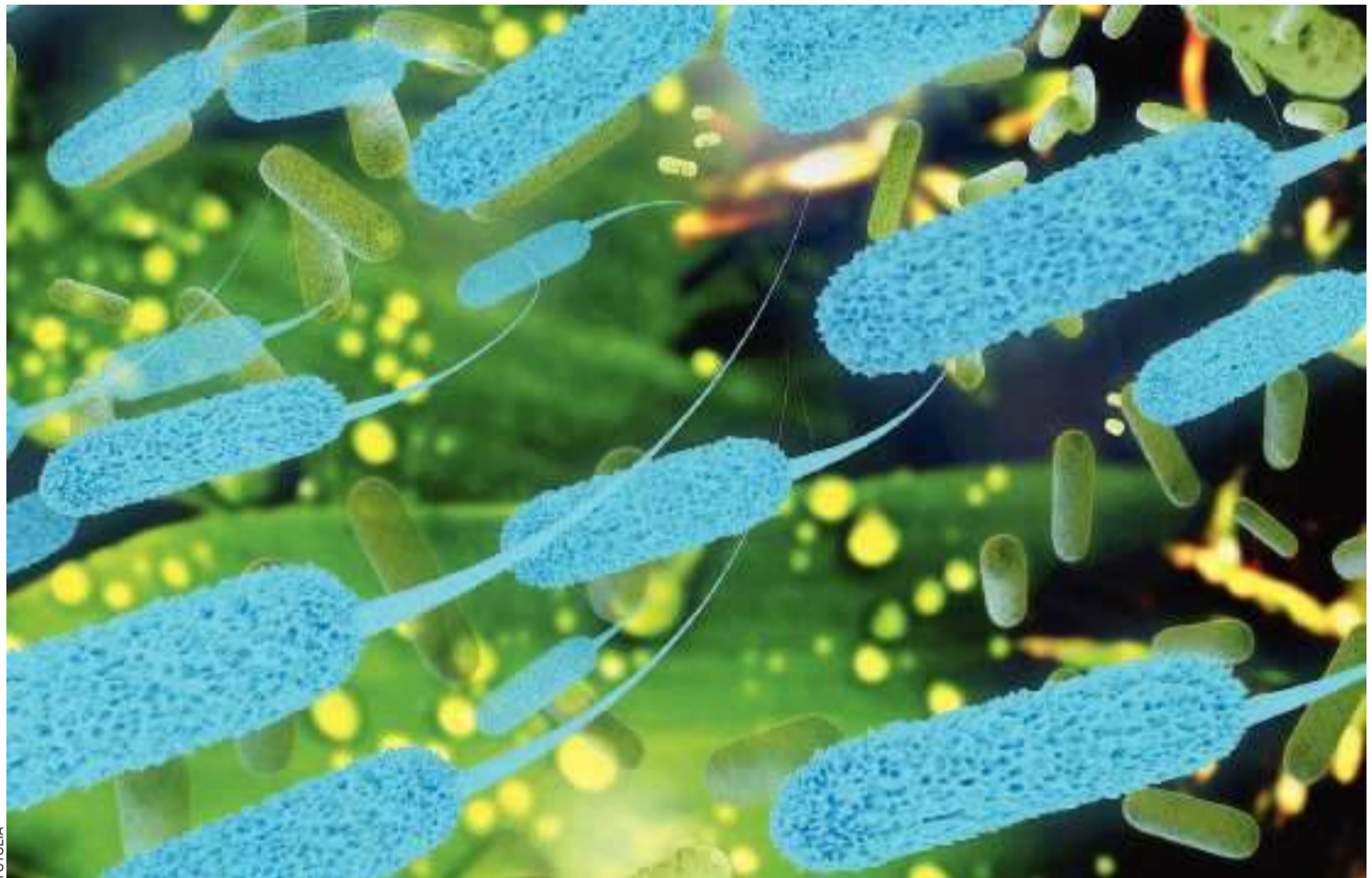
S'y ajoutent ensuite les bactéries pas toujours « bonnes » de l'environnement, notamment lors d'une césarienne ou à la suite d'un traitement antibiotique, en fonction du régime alimentaire (allaitement ou biberon) ou si l'enfant est prématuré. Pour ces derniers, les chercheurs souhaiteraient remédier au « déséquilibre microbien » en administrant des prébiotiques (aliments) ou des probiotiques qui sont des bactéries particulières (lire page suivante le débat). D'une façon générale toutefois, l'implantation de « bonnes bactéries » dans l'intestin se fait d'autant mieux que l'enfant n'est pas soumis à un excès d'hygiène. En effet, dans les pays développés, l'hygiénisme entraîne une insuffisante exposition aux « mauvaises bactéries », aux bactéries pathogènes et favorise l'apparition, ultérieurement, des maladies comme l'allergie ou l'obésité.

Véritable plaque tournante de notre corps, dialoguant autant avec notre propre écosystème bactérien qu'avec le cerveau, ce système nerveux entérique est appelé à être étudié de plus près par les neurobiologistes, qui voient en lui un organe susceptible d'exprimer très précocement des pathologies graves du cerveau (lire plus loin). En outre, aussi étonnant que cela puisse paraître, les chercheurs le considèrent comme un véritable organe du corps humain. « Nous sommes des êtres hybrides », conclut Philippe Sansonetti, professeur de microbiologie au Collège de France, qui n'en reste pas moins réservé à l'idée que ces bactéries puissent, à l'instar de ce qui se passe chez la souris, changer le comportement et l'humeur.

DENIS SERGENT

(1) *Le Ventre, notre deuxième cerveau*, Fabrice Papillon et Héroïse Rambert, Tallandier/Arte, 250 p., 18,90 € ; *La Santé par les microbes*, Martin Blaser, Flammarion, 352 p., 19,90 €.

À revoir : *Le Ventre, notre deuxième cerveau*, documentaire de Cécile Denjean diffusé sur Arte le 31 janvier 2014.



Certaines bactéries de l'intestin pourraient être à l'origine de troubles du comportement alimentaire d'adolescents et de jeunes adultes.

Certaines bactéries permettent de prévoir l'avènement d'une maladie, peuvent en être le déclencheur ou encore en constituer le remède

Des effets contradictoires

Parmi les milliards de bactéries qui peuplent notre intestin, il en est qui peuvent aider les médecins à prévoir certaines maladies. Mais les repérer revient à chercher une aiguille dans une botte de foin.

« L'une des bonnes surprises de l'étude européenne MetaHit et de l'invention d'une technique de métagénomique super-puissante, garantissant un diagnostic avec une précision de 95 %, a été de découvrir que certaines bactéries peuvent permettre de repérer les personnes à risque pour telle ou telle maladie », explique Dusko Ehrlich, directeur de recherche au laboratoire MetaGenoPolis à l'Inra. Ainsi, les patients souffrant d'une cirrhose du foie, soit 700 000 cas en France, recèlent-elles des altérations particulières de leur microbiote, de leur « deuxième génome »,

comme dit le microbiologiste. « Ces patients présentent un microbiote très modifié, allant jusqu'à contenir 40 % d'espèces bactériennes différentes de celles d'un individu en bonne santé », dit-il.

Plus les altérations du microbiote sont importantes, plus la maladie risque d'être grave. Contre toute attente, cette étude a mis en évidence la migration de bactéries buccales dans l'intestin. Ces « mauvaises bactéries » produisent alors diverses substances et peuvent, si l'on n'intervient pas judicieusement, engendrer une complication grave : l'encéphalopathie hépatique. Pour l'heure, les médecins traitent ce type de cirrhose au moyen de laxatifs, ce qui a pour effet de chasser ces bactéries toxiques, mais pas de façon définitive, si bien que les « mauvaises bactéries » se réinstallent assez vite. Le remède reste donc encore à trouver...

Tout récemment, une équipe finlandaise a présenté des résultats selon lesquels il existe des altérations précoces du microbiote chez des personnes souffrant de la maladie de Parkinson. « Que les bactéries jouent un rôle dans l'avènement de la maladie de Parkinson est une hypothèse forte, mais pas encore sûre », pondère cependant Dusko Ehrlich.

D'autres bactéries peuvent être plus néfastes encore. Ainsi, l'équipe de Sergueï Fetissov et Pierre Déchelotte

(Inserm-Université de Rouen) a réussi à démontrer que certains cas d'anorexie et de boulimie de l'adolescent et du jeune adulte, qui touche 15 à 20 % de la population, pouvaient être dus au dysfonctionnement de certains colibacilles (*Escherichia coli*) contenus dans l'intestin. Ils produisent une protéine qui, considérée comme étrangère, est normalement détruite par les soldats du système de défense, les anticorps.

Or, cette protéine ressemble comme deux gouttes d'eau à l'hormone de la satiété. Résultat : confusion générale, les anticorps s'en prennent à l'hormone de la satiété. Et selon la façon dont ils se lient à cette hormone, cela déclenche soit une anorexie, soit une boulimie. Ces résultats ont été obtenus chez la souris et chez une soixantaine de patients présentant des troubles alimentaires. Avec cette découverte, qui vient après des dizaines d'années d'études psychiatriques, génétiques ou neurobiologiques, les chercheurs espèrent bien pouvoir mettre au point un médicament.

Il existe aussi de « bonnes bactéries » qui, dûment sélectionnées par l'homme, peuvent remédier à un trouble comme le syndrome de l'intestin irritable, une « névrose de l'intestin » correspondant à une hyperactivité des neurones intestinaux mais qu'on ne sait pas soigner au moyen de médicaments. Du coup, certains chercheurs, comme Dusko Ehrlich, testent les probiotiques pour tenter de « corriger » le microbiote anormal (lire page suivante).

DENIS SERGENT

REPÈRES

LE MICROBIOTE INTESTINAL

● D'une longueur d'environ 8 m chez l'homme adulte, représentant une surface de 200 m², soit l'équivalent d'un terrain de tennis, l'intestin est la partie de l'appareil digestif qui comprend l'intestin grêle (duodénum, jéjunum, iléon) et le gros intestin (côlon). Très innervé, il recèle 200 millions de neurones

qui sont épaulés par 2 milliards de cellules gliales (cellules de soutien).

● Dans les plis de l'intestin se logent 100 000 milliards de bactéries, soit dix fois plus que le nombre de cellules constituant notre corps ! Elles forment ce qu'on appelle le microbiote intestinal (flore intestinale), riche de 800 à 1 000 espèces différentes, dont environ 60 espèces qui constituent un lot commun. L'ensemble

pèse 2 kg, plus que notre cerveau (1,3 kg).

● Près de 80 % des bactéries intestinales étant anaérobies (pouvant vivre en l'absence d'oxygène), elles ne sont pas cultivables, ce qui freine leur inventaire. Chacun de nous abrite 500 000 gènes bactériens, soit 150 fois plus que nos cellules (22 000 gènes). Près de 90 % des matières fécales sont constituées de bactéries.

DÉBAT

Les probiotiques sont-ils efficaces pour régénérer le microbiote ?

« Ils sont très probablement efficaces »

MARIE-JOSÉ BUTEL

Microbiologiste à l'université Paris-Descartes

« Aujourd'hui il existe beaucoup d'études allant dans le sens d'une bonne remédiation de l'altération de la flore intestinale (microbiote) au moyen de prébiotiques et de probiotiques. Les premiers sont des fibres qui favorisent le développement de certaines bactéries bénéfiques, principalement dans le côlon. Les seconds sont des bactéries hautement sélectionnées qui, ingérées vivantes en quantité suffisante, aident à la digestion des fibres, stimulent le système immunitaire et préviennent ou traitent la diarrhée. Citons par exemple *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, chacun d'entre eux se subdivisant en dizaines voire centaines de souches. Autrement dit, les probiotiques sont très spécifiques, et exercent généralement un effet sur une pathologie donnée. Ainsi, nous venons de montrer chez de grands prématurés, suivis pendant douze ans dans le cadre de la cohorte Epiflore, qu'il

existe une relation entre la présence d'une flore anormale et la survenue d'une entérocolite ulcéro-nécrosante, une affection touchant en France 5 % des grands prématurés et survenant dans les 3 semaines suivant la naissance. D'une manière générale, l'administration de probiotiques chez les prématurés diminue à la fois la fréquence et la sévérité de l'entérocolite. D'autres souches de probiotiques semblent efficaces pour prévenir la diarrhée, l'allergie et l'obésité, bien que ces deux dernières pathologies soient multifactorielles.

Les probiotiques peuvent aussi avoir des effets bénéfiques chez les adultes, et certains fabricants de produits alimentaires comme des yaourts inscraient qu'ils contenaient une bactérie particulière améliorant la digestion ou le transit intestinal. Mais l'Agence européenne de sécurité alimentaire (Efsa) a supprimé toutes les allégations santé des bactéries probiotiques faute de preuves scientifiques suffisantes, selon elle. Une décision que je trouve un peu excessive. En Suisse, cela est autorisé. »

RECUEILLI PAR DENIS SERGENT

« Il est trop tôt pour se prononcer »

DUSKO EHRLICH
Microbiologiste génomien, Institut national de la recherche agronomique

« On sait que beaucoup de maladies sont corrélées avec des altérations du microbiote intestinal. Cette perte de richesse microbienne, analogue à l'atrophie d'un organe, se rencontre chez une personne sur quatre, ce qui est énorme ! L'un des moyens les plus simples de compenser cet appauvrissement, c'est de modifier le régime alimentaire en faisant consommer des probiotiques. Ces "bonnes bactéries" sont censées aider à récupérer tout ou partie de la richesse bactérienne antérieure.

En septembre 2014, nous avons publié dans *Scientific Reports* (groupe Nature) une étude pilote sur une trentaine de personnes atteintes du "syndrome de l'intestin irritable", qui touche environ 20 % de la population des pays industrialisés. Grâce à une nouvelle technique moléculaire mise au point au sein du consortium européen MetaHit, une sorte de

microscope surpuissant permettant une vision très fine jusqu'à l'échelle de l'espèce bactérienne, nous avons pu vérifier la présence d'altérations. Nous avons administré des produits laitiers fermentés, contenant des probiotiques (dont un *Bifidobacterium lactis*) qui induisent une augmentation d'autres bactéries produisant naturellement du butyrate (acide gras), qui a la vertu de supprimer l'inflammation des cellules de l'épithélium intestinal. Par ailleurs nous avons observé chez les patients une diminution de la "mauvaise bactérie" *Bilophila wadsworthia*, suspectée d'être impliquée dans le développement des maladies intestinales.

Dans ce cas précis, les probiotiques ont manifestement exercé un effet positif. Mais de là à généraliser, il y a un grand pas qu'on ne peut pas encore franchir. À l'avenir, il faudra, comme pour les médicaments, adapter le probiotique au patient. Pratiquer une médecine sur mesure en fonction de son microbiote. »

RECUEILLI PAR DENIS SERGENT

SCIENCE Le Conservatoire botanique national de Brest a conclu un partenariat inédit

Le Conservatoire botanique de Brest s'exporte au Chili

Situé à 700 kilomètres au large des côtes chiliennes, dans le Pacifique, l'archipel volcanique Juan Fernandez offre une biodiversité exceptionnelle : « On y trouve 206 plantes indigènes, soit 69 % au km², le taux d'endémisme le plus élevé au monde ! » s'exclame Stéphane Buord, directeur scientifique des actions internationales du Conservatoire botanique national de Brest. C'est sur l'une de ces trois îles désertes qu'a vécu, pendant quatre ans, le marin écossais Alexandre Selkirk, après y avoir été débarqué par son capitaine en 1704. Sa mésaventure a inspiré à Daniel Defoe son roman *Robinson Crusoé*.

Aujourd'hui habité par une petite communauté de pêcheurs de langoustes, Juan Fernandez,

réserve de biosphère Unesco depuis 1977, s'appête à accueillir un conservatoire botanique calqué sur le modèle brestois, entièrement consacré au sauvetage des espèces menacées. Le ministère de l'environnement du Chili et l'association Robinsonia viennent de signer une convention avec l'établissement scientifique breton pour créer leur propre structure de conservation. Un partenariat sans engagement financier, mais avec une mise à disposition de quatre à cinq experts qui se rendront sur place pour soutenir le projet chilien.

Robinsonia, créée par le botaniste français Philippe Danton, a déjà réalisé un inventaire complet de la flore locale. Son travail a permis d'alerter la communauté scientifique et de sensibiliser la population à cette richesse naturelle. « L'homme, en important de nombreux animaux et végétaux, a bouleversé l'écosystème insulaire,



ANTONIN BORCE/AUDUBIENDEI

L'archipel chilien Juan Fernandez.

explique Stéphane Buord. De nombreuses variétés spécifiques, comme le santal, ont disparu, sous la pression de 544 espèces exogènes. Les ronces et les goyaviers ont colonisé l'archipel, mais il est encore temps de faire quelque chose pour préserver son patrimoine naturel. »

À partir de 2015, des équipes chiliennes viendront se former au Conservatoire botanique de Brest. Puis ils créeront, à Juan Fernandez, un conservatoire, un jardin botanique et un centre de recherche pour mener des actions de terrain. Avec l'ambition de freiner la perte de biodiversité et valoriser le patrimoine végétal de ce laboratoire de l'évolution.

RAPHAËL BALDOS

UN LIVRE

ANTIBIOTIQUES, LE NAUFRAGE. NOTRE SANTÉ EN DANGER
du professeur Antoine Andremont, avec Stephan Muller Bayard, 204 p., 18 €

« Les antibiotiques, c'est pas automatique. » Le célèbre slogan d'éducation sanitaire lancé en 2001 par le ministère de la santé engendra une chute de la consommation des antibiotiques de 25 % en cinq ans. Mais l'effort s'est relâché depuis, et la consommation repart à la hausse depuis 2010, selon l'Agence du médicament (ANSM). Les Français réintègrent le peloton de tête des consommateurs en Europe.

Pourquoi ce regain ? Parce que la cible des antibiotiques, les bactéries – certains parlent de super-bactéries –, un véritable écosystème qui inonde notre univers (interne et externe), sont dotées d'exceptionnelles capacités d'adaptation, et développent de plus en plus de résistances. Or, médecins traitants, vétérinaires et éleveurs en ont prescrit beaucoup trop, pas forcément pour traiter des maladies bactériennes mais « pour des raisons exclusivement économiques ». Résultat : aujourd'hui, cette antibiorésistance provoque

25 000 décès par an en Europe, sous forme de maladies nosocomiales, comme l'infection au streptocoque doré.

Découverts en 1928, les antibiotiques étaient pourtant promis à jouer un rôle extraordinaire en médecine humaine et animale. Qualifiés de « miraculeux » par l'auteur, ils ont permis de sauver des millions d'hommes et de femmes atteints de typhoïde, peste, choléra, et plus récemment d'infections urinaires (colibacillose).

Aujourd'hui, il est urgent « d'inventer un modèle économique viable qui permette de renoncer aux antibiotiques à large spectre pour développer des médicaments de niche ». Une lutte difficile, invisible car les abus ou les prescriptions erronées n'ont pas d'impact sur l'opinion (à la différence des photos de malades atteints d'un cancer figurant sur les paquets de cigarette). Seule solution : que les citoyens « obligent les responsables politiques à réagir pour réduire les usages inappropriés et encouragent le développement de solutions innovantes (...), y compris des médicaments dont nous n'avons pas encore idée ».

DENIS SERGENT



Retrouvez les cahiers Sciences & éthique sur www.la-Croix.com.

