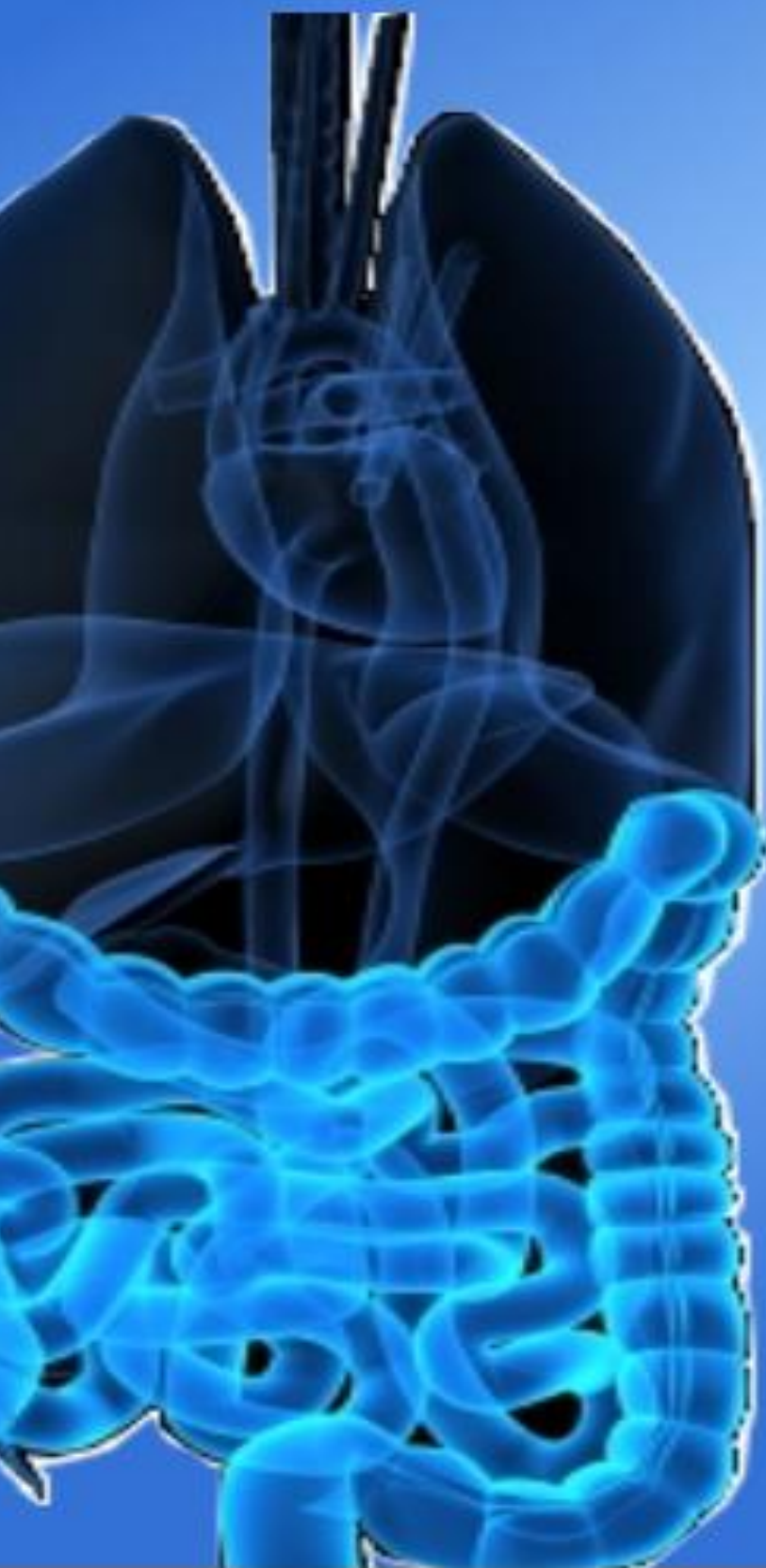


Un œil sur la recherche

Dossier spécial

Un
deuxième
cerveau se
loge-t-il
dans notre
intestin ?



Edito

Au cours de notre vie nous absorbons une moyenne de 30 tonnes d'aliments et de 50 tonnes de liquide. Sans nourriture pas de vie, l'appareil digestif a donc un rôle central dans l'existence des êtres vivants.

Le tube digestif était déjà présent sur les premiers animaux (comme la méduse il y a plus de 650 millions d'années) et présentait déjà un système nerveux associé, premier «cerveau» de ces organismes primitifs. Aujourd'hui ce système nerveux est toujours présent tout au long de l'appareil digestif et constitue en quelque sorte notre «deuxième cerveau». Le tube digestif est donc recouvert de neurones et de cellules gliales.

Le tube digestif a deux fonctions, la fonction motrice qui sert à faire progresser les aliments ingérés : de la bouche vers l'anus grâce à des contractions musculaires du tube digestif c'est le péristaltisme et la fonction de barrière intestinale permettant l'absorption des nutriments tout en protégeant des agressions telles le passage de pathogènes. La barrière intestinale est une mono couche de cellules c'est un épithélium simple cylindrique, elle se renouvelle tous les trois jours.

Le tube digestif a une autre caractéristique qui est la présence des bactéries. En effet celui-ci contient de 1 à 2 kg de bactéries soit environ 100 fois plus de bactéries que de cellules dans la totalité de notre corps soit 10^{13} bactéries.

Pour mieux déterminer le fonctionnement du tube digestif, les chercheurs procèdent à trois types de recherches. Tout d'abord la recherche fondamentale qui consiste à savoir comment le tube digestif fonctionne, ensuite la recherche transversale qui elle consiste à comprendre pourquoi il y a des dysfonctionnements, enfin la recherche thérapeutique qui sert à «réparer» soigner le patient.

Ce deuxième cerveau totalement remarquable peut fonctionner indépendamment du premier même si ce dernier exerce un contrôle dessus.

Sommaire

La recherche et l'unité INSERM de gastroentérologie de Nantes	p 2
La découverte du laboratoire	p 3
Les cellules gliales plus fortes que les neurones ?	p 4
Les rôles du système nerveux digestif	p 5
Les techniques d'étude du laboratoire	p 6
Le système nerveux digestif, acteur de certaines pathologies ?	p 7
Comment explorer l'appareil digestif ?	p 8
Le tube digestif est-il à l'origine des maladies neurodégénératives ?	p 9
Jeux	p 10
Remerciements	p 11



L'unité de recherche de Nantes

L'unité 913, est une unité INSERM de Neurogastroentérologie, elle étudie le contrôle des fonctions digestives par le système nerveux. L'équipe comporte une trentaine de personnes, le DR (directeur de recherche) de cette unité se nomme Michel Neunlist. Cette unité est composée de médecins, de neurologues, de biochimistes, de neurophysiologistes, de biologistes, de deux post-doctorants, six doctorants, quatre masters, trois ingénieurs, un technicien, un CR (Chargé de Recherche), de quatre PU-PH (Professeur des Universités-Praticien Hospitalier aussi appelé Professeur), de trois PH (Praticien hospitalier appelé aussi médecin ou biologiste), de trois MCU-PH (Maître de conférences des Universités-Praticien hospitalier aussi appelé docteur ou professeur), et de gastroentérologues. Cette unité est intégrée dans l'hôpital ce qui permet d'avoir un lien direct avec les patients et d'effectuer les tests rapidement. Leurs recherches permettent d'avancer dans les connaissances sur certaines maladies comme la maladie de Parkinson ou encore la maladie de Crohn.

Interview de Michel Neunlist, directeur de recherche



Qui êtes-vous ?

Michel Neunlist : Je suis le directeur de l'unité 913 créée en 2008. J'ai trois missions dans l'unité : j'encadre les étudiants ; je participe à la conception des objets ; je fais des demandes de recherche de fonds. Je passe beaucoup de temps à chercher de l'argent.

Quel est votre parcours ?

M.N : Après un bac S, j'ai fait une classe préparatoire en école d'ingénieur en physique et j'ai fait par la suite un master. Mon stage de fin d'étude s'est effectué aux USA, pour pouvoir faire ma thèse en bio-ingénierie. De retour en France, j'ai passé le concours pour rentrer à l'Inserm. Mais je l'ai raté. Je suis parti en Allemagne. Puis de retour en France en 2003 j'ai intégré mon statut de directeur.

Pourquoi avez-vous choisi ce métier ?

M. N : J'ai toujours été attiré par la recherche. De plus, dans ma famille on est pratiquement tous dans ce domaine. C'est le monde du savoir, je vends du savoir.

Quel profil faut-il avoir pour faire ce que vous faites ?

M.N : Il n'y a pas de profil type. Il faut être ouvert à tous, ne pas se décourager, être rigoureux, humble, c'est une vérité éphémère, il faut se remettre en question.

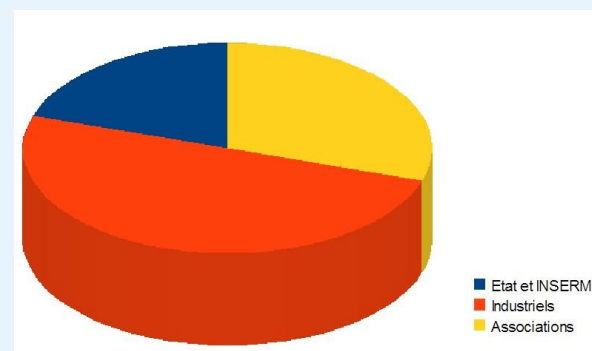
Le financement de la recherche

Au CHU (centre hospitalier universitaire), la recherche est financée par différents éléments extérieurs au centre de recherche.

Tout d'abord, il y a l'**État et l'INSERM** (Institut national de la Santé Et de la Recherche Médicale) qui donnent une valeur fixe d'argent (cette valeur dépend du sujet de recherche de l'unité) qui correspond, au CHU de Nantes, à environ 20% de leur budget.

Il y a également des **associations de malades** touchés par les maladies qu'ils étudient. Ces associations correspondent à 30% du budget.

Enfin les 50 derniers pour cent sont dus à des services demandés par des **industriels** qui cherchent à savoir si tel ou tel élément est bon ou mauvais pour la santé (par exemple, les industriels peuvent demander à ce que l'unité INSERM prouve que le bifidus « actif » contenu dans certains produits laitiers est bon pour le transit, ils auront ainsi le droit d'affirmer : « scientifiquement prouvé »).



Quels sont les avantages et les inconvénients ?

M.N : Les avantages : -la liberté, on peut faire ce qu'on a envie de faire.

-Il y a beaucoup de satisfaction, pas ce que je gagne mais ce que je découvre.

-C'est un métier d'équipe. Nous sommes très soudés, comme une 2^{ème} famille.

-j'enseigne.

Les inconvénients : -Il y a des périodes de stress et on ne dort pas beaucoup.

-C'est un métier très prenant qui nous suit.

Quel conseil donneriez-vous aux élèves qui voudraient faire ce métier ?

M.N : Il ne faut jamais baisser les bras, surmonter les obstacles et persévérer car cela en vaut la peine.

Comment définiriez-vous votre métier ?

M.N : C'est un métier varié, curieux avec un esprit ouvert. C'est un métier européen et international. Il regroupe la physique, un peu d'histoire. Tous les 7 ans on peut voyager dans un pays pendant 1 an pour travailler et on est payé.

La découverte du laboratoire...

En entrant dans le laboratoire nous sommes directement plongés dans l'atmosphère avec toutes sortes de machines, d'ordinateurs, de montages expérimentaux. La première chose que l'on aperçoit, qui peut nous sembler assez complexe, c'est un montage composé de bouteilles d'oxygène de taille humaine reliées à ce qui ressemble à des aquariums. Mais à la place de poissons ceux-ci renferment 2 bouts d'intestins de souris reliés par des câbles à un ordinateur. Ces courageux scientifiques ont réalisés tout ça pour démontrer quelque chose de très simple, le fait que l'intestin possède des muscles et qu'il est ainsi capable de se contracter. Puis il y a aussi une odeur de produits chimiques bien spécifique qui nous rappelle où nous sommes. Nous pouvons remarquer que le laboratoire est organisé de façon bien particulière avec la plupart de la vie, machines, paillasses, expériences au centre du laboratoire et les bureaux en périphérie.



Une des paillasses du laboratoire. En arrière plan les bureaux des différents chercheurs.

Pendant que certaines personnes sont concentrées sur leurs travaux, d'autres rigolent dans un coin, on se sent tout de suite plus à l'aise et cette convivialité a duré tout au long de la journée, notamment lors du déjeuner avec l'équipe, où nous avons mangé de délicieuses pizzas. Cette équipe est principalement constituée de jeunes chercheurs, loin de nous l'image du savant fou avec sa grande barbe blanche et ses petites lunettes sur le bout du nez...

Les cellules gliales plus fortes que les neurones ?

On parle plutôt de neurones lorsque l'on fait allusion au cerveau. Mais depuis quelques temps la science a découvert une cellule qui aurait des fonctions tout aussi importantes que les neurones et cette cellule intéresse particulièrement les chercheurs en neurogastroentérologie. Les cellules gliales ont été découvertes grâce au célèbre Einstein. A sa mort, il dédia son corps à la science. Des scientifiques souhaitant étudier l'origine de l'intelligence de ce personnage ont donc découpé son cerveau et compté le nombre de neurones ainsi que le nombre de cellules gliales. Ils se sont aperçus qu'Einstein possédait deux fois plus de cellules gliales que des personnes dites « normales » tandis que le nombre de ses neurones était semblable à la plupart des autres individus... C'est par cette petite expérience que l'importance de ces cellules fut mise en évidence.

L'homme posséderait en moyenne 1 milliards d'astrocytes (cellules gliales). Les fonctions de ces cellules sont encore méconnues des scientifiques et totalement inconnues du grand public. Selon les scientifiques, elles auraient un certain rôle dans certaines formes d'intelligence : dans la mémoire, l'apprentissage, et seraient indispensables pour la « survie » des neurones car ce sont elles qui les protègent et les nourrissent et c'est pour ces raisons qu'elles peuvent être intéressantes dans le cadre de l'étude du système nerveux digestif.

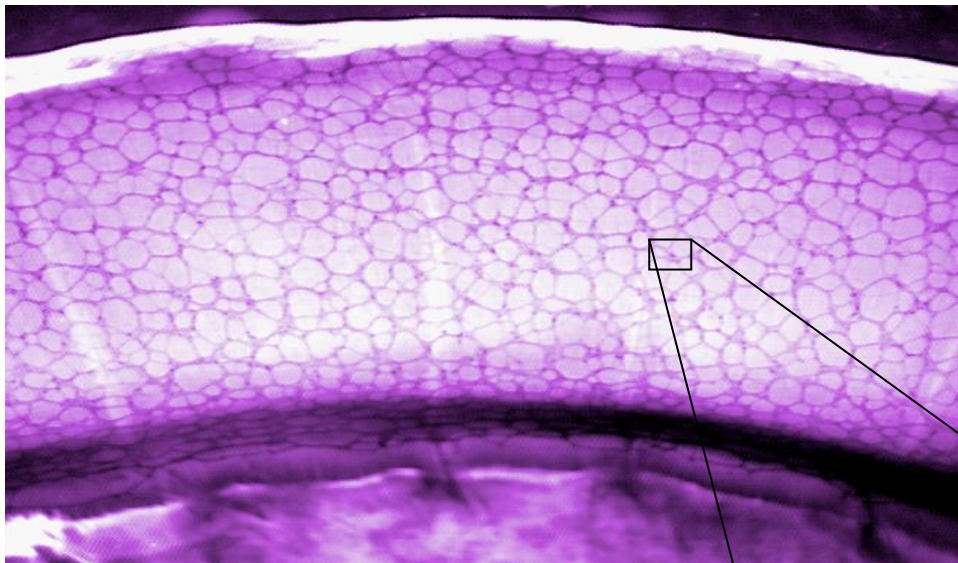


Figure 1 : Paroi du tube digestif tapissée d'un réseau nerveux

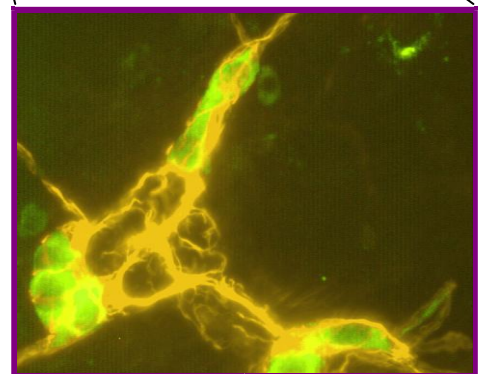


Figure 2 : Grossissement de la zone encadrée de la figure 1

En vert : Les neurones

En jaune : L'astrocyte

Les rôles du système nerveux digestif

Qu'est ce que le péristaltisme?

La motricité permet de faire avancer les aliments tout au long du tube digestif ni trop vite, ni trop lentement. Cette motricité digestive est possible grâce au péristaltisme : contractions musculaires tout au long du tube digestif permettant la progression des aliments de la bouche à l'anus. Ces contractions musculaires sont possibles grâce au système nerveux digestif.

Le long des intestins, des neurones sensitifs libèrent des neuromédiateurs excitant des neurones qui envoient des messages nerveux aux muscles intestinaux - en amont du bol alimentaire ils sont excitateurs et les contractent (acétylcholine) - en aval ils sont inhibiteurs (NO) et permettent leur relâchement (Cf. figure 3).

Ce sont donc ces neurones qui régulent la motricité. Ils ont le même neuromédiateur que le cerveau. Ce système fonctionne indépendamment du cerveau. Celui-ci par contre le module (lors de stress, maux de ventre...). Ainsi, le bol alimentaire avance à une vitesse permettant sa digestion. Nous avons 100 millions de neurones qui composent le tube digestif.

La barrière intestinale

La barrière intestinale est une monocouche de cellules épithéliales qui sépare les nutriments du système sanguin. Elle est la plus grande et la plus importante défense contre l'environnement extérieur. Une fois dépliée elle représente une grande surface équivalente à un terrain de foot et sa faible épaisseur (quelques dizaines de micromètres) en font une grande surface d'échanges.

La barrière a deux fonctions principales :

- Elle absorbe de manière sélective l'eau et les nutriments (glucides, lipides...) qui serviront aux différents organes
- Elle protège des pathogènes, virus, en les empêchant de rentrer dans le système sanguin.

C'est le système nerveux digestif qui permet la régulation des différents paramètres de cette barrière, permettant ainsi l'absorption tout en empêchant le passage des pathogènes. Il permet également la réparation de cette barrière si importante, qui, si elle devient trop fragile peut entraîner des pathologies telles que la maladie de Crohn.

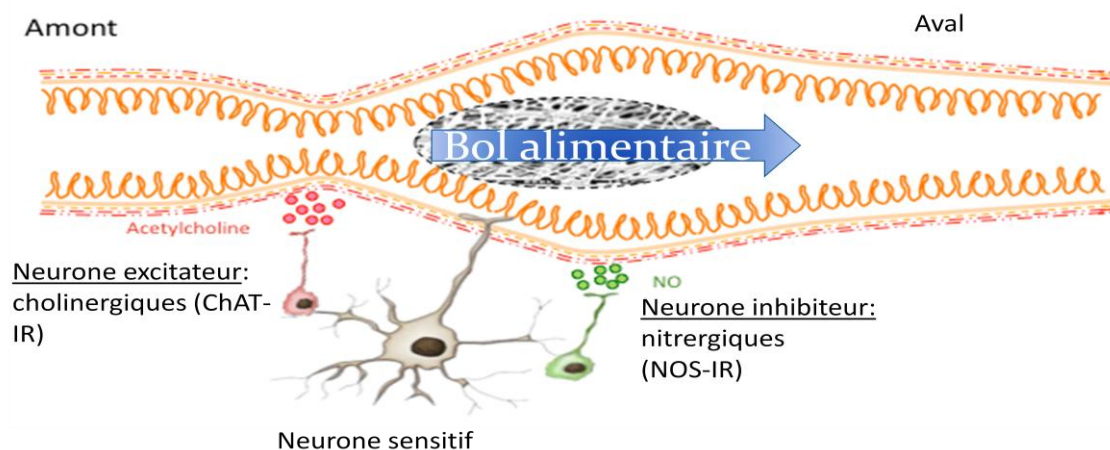


Figure 3 : Les différents types de neurones impliqués dans le péristaltisme



Les probiotiques et les fibres

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants (bactéries), ajoutés comme complément à certains produits alimentaires comme les yaourts ou les céréales, exerçant un effet bénéfique sur la santé.

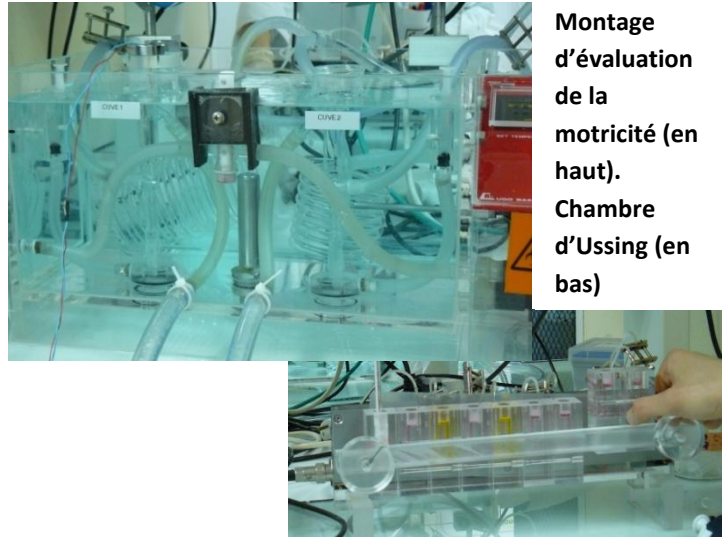
Les bactéries se nourrissent de fibres. La fermentation bactérienne de ces fibres produit entre autre le butyrate. Il a pour effet d'activer les neurones cholinergiques améliorant ainsi le transit intestinal. Une personne de 40 kg possède environ 1 à 2 kg de bactéries dans son tube digestif.



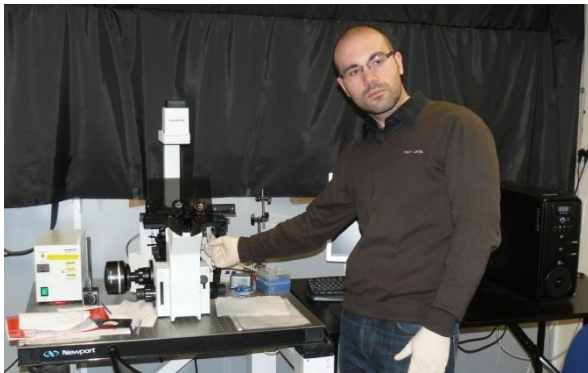
Exploration des fonctions digestives

Evaluation de la motricité : Des fragments d'intestin de souris sont placés dans des chambres et reliés à un ordinateur. Ils sont stimulés électriquement et leurs contractions sont mesurées et peuvent être comparées.

Evaluation de la perméabilité : Ces fragments peuvent également être placés en chambre d'Ussing : ils forment alors une barrière entre deux cuves, l'une contenant un marqueur coloré, l'autre non. Le passage du marqueur au travers des fragments d'intestin permet ainsi de mesurer leur perméabilité.



Montage d'évaluation de la motricité (en haut).
Chambre d'Ussing (en bas)



Microscope de fluorescence

Etude des populations de cellules nerveuses

A l'aide d'anticorps, les chercheurs peuvent identifier et caractériser les différents types de cellules nerveuses. Les anticorps spécifiques d'une population de cellules (neurones cholinergiques, neurones nitreurgiques, cellules gliales) sont couplés à des fluorochromes de différentes couleurs. Ainsi, une population de cellules va apparaître d'une certaine couleur au microscope de fluorescence et va se distinguer des autres populations qui elles n'apparaîtront pas ou apparaîtront d'une couleur différente (Cf. figure 2, p 4). Cela permet, entre autre, d'évaluer les populations cellulaires touchées en cas de pathologie.

Les cultures et co-cultures cellulaires

Les chercheurs réalisent également des cultures de cellules qui vont permettre d'étudier les signaux moléculaires entre ces cellules. Il peut s'agir de cultures de cellules nerveuses toutes identiques ou de mélanges de différentes populations de cellules nerveuses. Par exemple la co-culture de cellules gliales et de cellules neuronales a permis de montrer l'effet protecteur des cellules gliales sur les neurones, la co-culture de cellules gliales et de cellules épithéliales permet d'étudier le dialogue qui se fait entre ces deux populations et d'intervenir sur ce dialogue via différents produits ajoutés.



Culture de cellules

La maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de la muqueuse de l'intestin, provoquant des ulcères et des perforations.

Cette maladie se présente sous la forme de diarrhées, de douleurs abdominales, amaigrissement, occlusion, rectorragie, constipation.

Elle touche une population de 15 à 35 ans et environ une ou deux personnes sur mille.

C'est une «maladie des pays riches et industrialisés» découverte en 1932. Elle est plurifactorielle : le tabac et l'alcool sont des facteurs aggravants. Mais elle est due également à des facteurs génétiques.

Les globules blancs du système immunitaire du tube digestif représentent un important système de protection contre les bactéries pathogènes mais sont également capable de tolérance vis à vis des bactéries commensales du tube digestif, des nutriments... autant d'éléments pourtant étrangers à l'organisme. Ce système immunitaire peut cependant se dérégler et en s'attaquant à une bactérie ayant traversé la barrière intestinale fragilisée, mettre fin à cette tolérance. Les cellules immunitaires sécrètent alors de façon importante des cytokines, molécules permettant la destruction des pathogènes. Mais une fois le pathogène détruit les globules blancs restent activés et continuent de sécréter ces cytokines provoquant des inflammations. Il provoque ainsi la destruction de la barrière intestinale et des cellules environnantes et donc des ulcérations.

A l'heure d'aujourd'hui, aucun médicament ne permet de guérir cette maladie, ils aident seulement à atténuer les troubles en diminuant la quantité de globules blancs.

Le système nerveux digestif a une influence sur le système immunitaire digestif, sur la fonction de barrière, sur les vaisseaux... Il peut modifier les signaux envoyés aux globules blancs. La recherche clinique actuelle essaie de déterminer le rôle précis de ce système nerveux digestif dans ce type de pathologie.

L'obésité : un engrenage ?

L'obésité est un "excès de masse grasse entraînant des inconvénients pour la santé". La masse grasse s'évalue à partir du calcul de l'Indice de Masse Corporelle (ou IMC) qui tient compte du poids et de la taille.

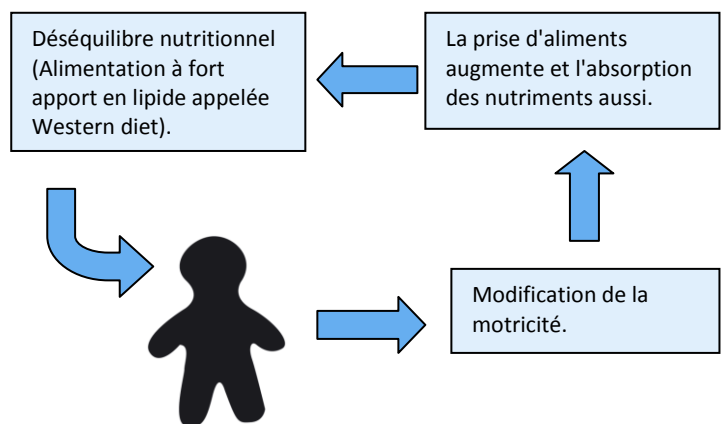
Il en existe plusieurs types comme l'obésité génétique qui est héréditaire ou l'obésité nutritionnelle due aux aliments gras : c'est la western diet. Elle peut également être due à des facteurs hormonaux, psychologiques ou sociaux, à des régimes trop restrictifs mais aussi à l'arrêt du tabac et pour finir à la consommation de médicaments.

Les conséquences peuvent être une insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, le diabète le cancer, les douleurs abdominales...

L'un des facteurs intervenant dans l'obésité semble se trouver dans le tube digestif et le système nerveux digestif semble être impliqué. En effet les chercheurs ont observé sur des souris rendues obèses que le nombre des neurones inhibiteurs, qui permettent le relâchement des muscles digestifs, augmentent considérablement.

Selon l'état de la personne, la vidange gastrique s'effectue plus ou moins vite. Dans le cas d'une souris obèse, du fait de cette augmentation de neurones, le transit intestinal connaît une accélération de la motricité et des reflux gastriques. La vidange gastrique est plus rapide et la sensation de faim revient plus rapidement. La prise alimentaire est donc augmentée.

On peut donc imaginer qu'en intervenant sur ces populations de neurones on pourrait intervenir sur l'obésité.



L'endoscopie

L'endoscopie est un moyen d'explorer le tube digestif. Il ne permet pas d'explorer l'intestin grêle.

Ce procédé consiste à faire passer un tube par la bouche ou l'anus. Ce tube contient une caméra, une source de lumière et un trou pour faire passer différents instruments tels que la pince à biopsie (une petite pince qui sert à prélever de petits bouts de tissus provenant de l'intestin) ou une seringue pour injecter des produits traitants. Il contient aussi un appareil photo.

On peut le diriger grâce à 2 molettes situées sur le côté de l'appareil. Il est assez long et il est d'un petit diamètre.

C'est un instrument moderne assez onéreux qui permet de faire des diagnostics efficaces mais qui peut nécessiter une anesthésie.



Appareillage pour endoscopie avec l'endoscope accroché (en noir).

La vidéocapsule

C'est une petite capsule contenant une caméra, une batterie, une lumière et un transmetteur.



Une vidéocapsule

Le patient, à jeun, avale la capsule et le transmetteur envoie les images prises par la caméra à un récepteur fixé sur la poitrine du patient. Le récepteur envoie ensuite ces images à un boîtier.

La caméra prend 4 images par seconde et la batterie a une autonomie d'environ 7 heures.

Cette capsule permet d'observer l'appareil digestif dans son ensemble mais cette technique d'observation est très onéreuse (600€ la capsule). Elle ne permet pas de faire de prélèvement.

Un emplacement de choix

L'unité INSERM de neurogastroentérologie étant située au cœur du CHU de Nantes, le lien avec les patients est facilité. Ainsi les chercheurs ont directement accès aux biopsies. L'ensemble de ces prélèvements est stocké, répertorié et ils sont accessibles aux chercheurs à tout moment. Ils peuvent ainsi étudier ces fragments de tissus et effectuer des comparaisons entre patients sains et patients malades. Une grande base de données a ainsi été créée.

Le tube digestif est-t-il à l'origine des maladies neurodégénératives ?

Système nerveux digestif & maladie de Parkinson

L'étude du système nerveux digestif a montré que la maladie de Parkinson peut être liée au tube digestif. En effet les neurones entourant notre intestin sont reliés au cerveau. Dans le cas de Parkinson, la maladie pourrait être due à un agent pathogène. Cette bactérie traverserait la paroi intestinale à un endroit où les liaisons intercellulaires sont brisées. Puis, le pathogène pourrait ainsi attaquer et détruire les neurones et les liaisons synaptiques reliant les neurones entre eux, en remontant jusqu'au cerveau (Cf. figure 4). Ce phénomène est appelé dégénérescence. Celle-ci est très lente et progressive. La maladie de Parkinson mettra ainsi des années

à apparaître. Un autre cas, démontré, est celui de certains pesticides, facteurs toxiques traversant de la même façon la barrière intestinale et s'attaquant également aux neurones du tube digestif présents sous cette barrière.

Toutefois la plupart de ces pathologies sont la combinaison de facteurs environnementaux (pathogènes, pesticides, substances toxiques...) et de facteurs génétiques.

Le but des chercheurs est donc d'être capable d'agir sur le système nerveux entérique afin de renforcer la barrière intestinale. En effet, les neurones du tube digestif interviennent dans la réparation et le maintien de celle-ci.

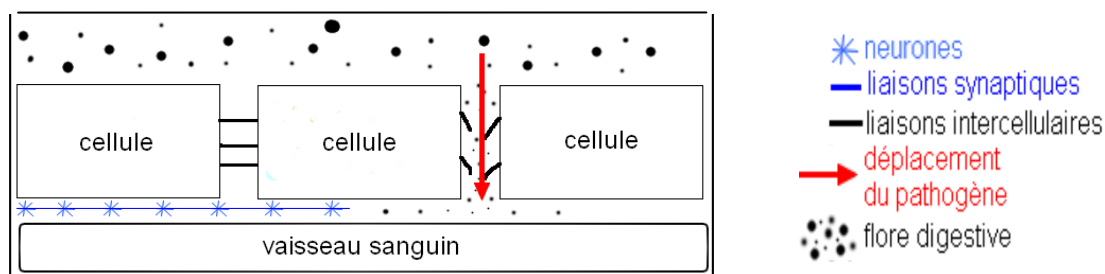


Figure 4 : Faille de la paroi intestinale à l'origine de la maladie de Parkinson

La recherche clinique

La recherche clinique permet de tester l'efficacité d'un nouveau médicament ainsi que ses effets secondaires. Pour cela le test est effectué sur un grand nombre de personnes volontaires atteintes de la maladie ou non. Ce test consiste à séparer aléatoirement les patients en deux groupes égaux. L'un des groupes reçoit le médicament à tester et l'autre reçoit un placebo. Le placebo est un produit qui a la même couleur, la même forme et le même goût que le vrai médicament à tester. Il n'a aucun effet médical sur le patient il joue seulement un rôle psychologique. Aucun médecin ni patient des deux groupes ne sait qui a le placebo ou le vrai médicament. Après une période donnée, selon les résultats, les chercheurs voient l'efficacité ou non du médicament grâce à des calculs statistiques.

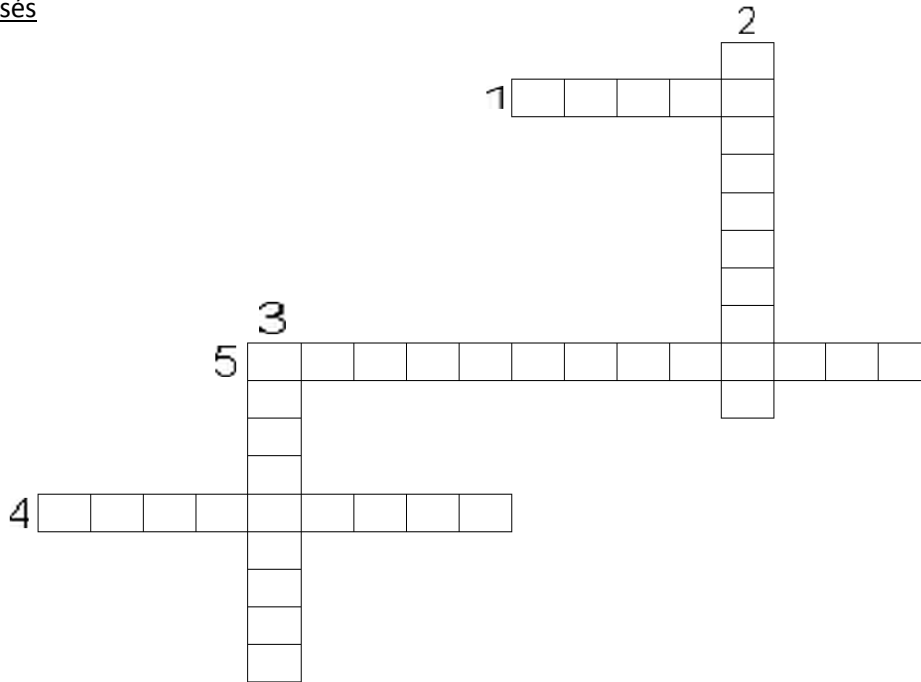
Qu'est ce qu'une pathologie neurodégénérative ?

Une pathologie neurodégénérative est une perte des connexions synaptiques (connexions reliant les neurones entre eux) puis des neurones eux-mêmes de façon très lente et progressive.

Ce sont des maladies qui mettent des années à apparaître. Elles se manifestent soit par des troubles moteurs, comme pour la maladie de Parkinson (tremblements, raideurs...) soit par des troubles des fonctions supérieures, comme pour la maladie d'Alzheimer (troubles de la mémoire, du raisonnement, du langage...).

De nos jours, passé l'âge de 85 ans, la moitié de la population française est atteinte de la maladie d'Alzheimer. La maladie de Parkinson est également très répandue chez les personnes âgées.

1. Mots croisés



- 1- Une maladie de l'appareil digestif
- 2- Examen qui permet l'exploration du tube digestif
- 3- Provoque des maladies
- 4- Nouvelle cellule découverte depuis peu par les scientifiques
- 5- Phénomène qui traduit la contraction et le relâchement des intestins

2. QCM

Qu'est-ce que le péristaltisme :

- Phénomène permettant la protection du tube digestif
- Phénomène permettant de faire avancer le bol alimentaire
- Phénomène permettant de produire des enzymes qui détruisent les aliments

Qu'est-ce que l'endoscopie :

- Technique d'imagerie médicale permettant l'examen du tube digestif
- Technique d'imagerie médicale permettant l'étude du système nerveux
- Technique d'imagerie médicale permettant l'examen du cœur

Quel illustre personnage a permis de noter l'importance des cellules gliales :

- Pasteur
- Newton
- Einstein

Laquelle de ces pathologies est une pathologie neurodégénérative :

- Maladie de Parkinson
- Maladie de Crohn
- L'obésité

Remerciements

Les élèves de seconde option BLP du lycée Sainte Marie du Port ayant participé au projet « passeport recherche » tiennent à remercier :

- **Michel Neunlist** pour nous avoir si bien accueillis lors de la visite du laboratoire, et pour nous avoir fait partager un peu de sa passion.
- **Bernard Lardeux** et **Arnaud Bourreille** pour leur accueil, le temps qu'ils nous ont consacré et pour leurs explications.
- **Maxime Mahé** et **Sébastien Paillusson** pour s'être déplacés au lycée afin de mieux nous préparer à la visite du laboratoire.
- Toute l'équipe de l'**unité INSERM 913** pour leur accueil, leur disponibilité et leur gentillesse.
- **Yves Cossais** pour ses précieux conseils au cours de la rédaction du magazine.
- **Véronique Gratas** pour nous avoir permis de vivre cette aventure.
- Nous remercions nos professeurs, **Elodie Mounier**, **Jérôme Lebœuf** et **Sylvain Chaillou** de nous avoir permis de participer, ainsi que **le lycée Sainte Marie du Port**.





Lycée d'enseignement professionnel, technologique, général et supérieur
BP 20376 – 85108 LES SABLES D'OLONNE CEDEX
Tél : 02-51-95-12-40 – Fax : 02-51-96-96-40
E.mail : secretariat@stemarieduport.fr
Site Internet : www.stemarieduport.fr