



HAL
open science

Le rôle de l'intestin dans l'équilibre de notre santé

Cyril Cassilde

► **To cite this version:**

Cyril Cassilde. Le rôle de l'intestin dans l'équilibre de notre santé. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01267046

HAL Id: dumas-01267046

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01267046>

Submitted on 3 Feb 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BORDEAUX 2

ANNEE : 2015

THÈSE

Présentée

A LA FACULTE DE PHARMACIE

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de

DOCTEUR EN PHARMACIE

Nom : CASSILDE Cyril

**Titre de la Thèse : Le rôle de l'intestin dans
l'équilibre de notre santé**

Soutenue le : 07/01/16

JURY :

Président : Pr. Jean-François QUIGNARD

Membre : Pr. Lala RAKOTOARISOA

Membre : Dr. Catherine CORNETTE

REMERCIEMENTS

Je souhaite exprimer toute ma reconnaissance et toute ma gratitude :

Au professeur Jean-François QUIGNARD, mon Directeur de thèse, pour son encadrement, pour ses conseils et pour sa disponibilité ;

Aux membres du jury ;

À toute l'équipe de la scolarité, notamment madame Rose-Marie ALBERO, que j'ai souvent sollicitée ;

À tous les enseignants que j'ai eu le plaisir de rencontrer durant mon cursus, aussi bien à mes débuts à l'Université Paul SABATIER (Toulouse), qu'à l'Université de BORDEAUX 2 ;

À tous mes maîtres de stage,

Notamment à Nadia NAUDON, qui m'a accueilli son officine, la pharmacie du Moufia (à la Réunion), et qui m'a formé lors de mon stage de fin d'études. Je tiens à remercier toute son équipe, en particulier Nirry, son pharmacien adjoint, qui m'a été d'une aide inestimable ;

Je remercie le Dr Victor RANELY VERGE DEPRE, qui m'a reçu en interview dans son cabinet à Fort-de-France ;

Je remercie de tout mon cœur mes parents, pour m'avoir laissé libre de mon choix, pour m'avoir soutenu à tous les niveaux sur ma voie, et pour avoir toujours été soucieux de ma réussite ;

Merci

À la famille, Cath et à Ted, Nanou et Raphy

Aux précieux amis qui ont partagés mes aventures : Cat, Jojo, Jwan, Yann et Varinka, Sonny, Malickou, Flo, Gaétan

Merci à tous

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....p10

I. ANATOMIE DU TUBE DIGESTIF.....p12

1) Les organes du système digestif.....p12

a) Les voies digestives supérieures.....p13

b) Les voies digestives inférieuresp13

2) Les organes annexes du tube digestif.....p14

a) La cavité buccale.....p14

b) Les dents.....p15

c) Les glandes salivaires extrinsèques.....p17

d) La langue.....p19

e) Le foie.....p20

f) Le pancréas.....p21

3) Les organes du tube digestif proprement dits.....p22

a) La bouche.....p22

b) L'œsophage.....p12

c) L'estomac.....p23

d) L'intestin grêle.....p24

e) Le gros intestin.....p25

II. PHYSIOLOGIE DU TUBE DIGESTIF.....p27

1) Transformation de la nourriture.....p27

a) Le bol alimentaire.....	p28
b) Le chyme.....	p28
c) Les selles.....	p28
2) Le processus digestif.....	p28
a) L'ingestion.....	p28
b) La propulsion.....	p29
c) La digestion proprement dite.....	p29
i.La digestion mécanique.....	p29
ii.La digestion chimique.....	p30
d) L'absorption.....	p31
e) La défécation.....	p31

III. SYSTEME NERVEUX DU TUBE DIGESTIF.....p34

IV. HISTOLOGIE DE LA PAROI INTESTINALE, LIEU D'ABSORPTION DES NUTRIMENTS.....p39

1) Structure de la paroi intestinale.....	p39
2) Rôle des villosités.....	p40
a) Généralités.....	p40
b) Les sites d'absorption.....	p41
c) Villosités et microvillosités.....	p42
d) Mécanismes d'absorption.....	p44
i.Le passage transcellulaire.....	p44
ii.Le passage paracellulaire.....	p49

V.LE MICROBIOTE INTESTINAL	p52
1) Généralités.....	p52
a) Le mucus de protection.....	p52
b) Les défenses naturelles intestinales.....	p52
c) L'écosystème intestinal.....	p54
i.Introduction.....	p54
ii.Flore intestinale : c'est quoi, au juste ?.....	p55
iii.Historique des probiotiques.....	p56
2) Le microbiote intestinal.....	p56
a) Etude du microbiote.....	p57
b) Etablissement de la flore.....	p58
i.Facteurs endogènes intervenant dans l'établissement de la flore intestinale..	p59
ii.Facteurs exogènes participant à la colonisation.....	p60
1. Influence du mode d'accouchement.....	p60
2. Influence du terme de naissance.....	p60
3. Influence de l'alimentation.....	p61
4. Influence de l'antibiothérapie.....	p61
5. Influence de l'environnement et des conditions d'hygiène.....	p61
c) Distribution des bactéries dans le tube gastro-intestinal humain.....	p62
d) Les principaux facteurs influençant le microbiote intestinal.....	p63
e) Le système immunitaire intestinal.....	p68
f) Relations des composants de l'écosystème gastro-intestinal.....	p69
i.Le microbiote et l'épithélium intestinal.....	p69
ii.La flore intestinale et la fonction cérébrale.....	p70

iii.Asthme et allergie.....	p74
iv.Le microbiote et le système immunitaire.....	p75
3) Quand la flore est attaquée...Les déséquilibres de la flore intestinale.....	p78
VI. RELATION ENTRE NOTRE CERVEAU ET NOTRE INTESTIN...p81	
1) Généralités.....	p81
2) Des interactions complexes.....	p85
3) Exemples d'interactions possibles entre intestin et cerveau.....	p86
a) Cas de la maladie de Parkinson.....	p86
b) Lien entre les dysfonctions intestinales et cérébrales chez les enfants présentant des troubles autistiques.....	p88
c) Cas du côlon irritable.....	p92
VII. RUPTURE DE L'EQUILIBRE FONCTIONNEL DE L'INTESTIN ET LA SURVENUE DES PATHOLOGIES.....p97	
1) Quelles sont les causes des perturbations de notre écosystème intestinal ?.....	p97
a) La prise d'antibiotiques.....	p98
b) Le stress.....	p98
c) La constipation.....	p99
2) Les conséquences du déséquilibre de l'écosystème intestinal.....	p99
a) L'hyperméabilité intestinale.....	p99
b) Les perturbations locales.....	p104
c) Les perturbations à distance.....	p104
d) La théorie de l'encrassement.....	p104

VIII.COMMENT RETROUVER UN VENTRE EN BONNE SANTE ?....p112

- 1) Les aliments fonctionnels.....p112**
 - a) Introduction.....p112
 - b) Que sont les aliments fonctionnels ?.....p113
 - c) Pourquoi avons-nous besoin d'aliments fonctionnels ?.....p117
- 2) Les probiotiques.....p118**
 - a) Historique, développement et définition.....p118
 - b) Propriétés et critères de sélection des probiotiques.....p119
 - c) Types de microorganismes.....p120
 - d) Connaissance en génétique.....p121
 - e) Persistance et survie des probiotiques dans l'environnement digestif.....p121
 - f) Effets bénéfiques des probiotiques sur la santé.....p123
 - i.L'amélioration de la tolérance du lactose.....p123
 - ii.Le traitement des infections gastro-intestinales.....p123
 - iii.Les maladies inflammatoires de l'intestin.....p124
 - iv.La diminution du cholestérol sanguin.....p124
 - v.La stimulation du système immunitaire.....p125
- 3) L'horloge biologique.....p126**
- 4) Comment choisir ses aliments ?.....p130**

IX.L'HYDROTHERAPIE DU COLON, UN TRAITEMENT ORIGINAL.....p134

CONCLUSIONp142

TABLE DES ILLUSTRATIONS

- **Table des figures**

Figure 1 : Système digestif de l'homme.....	p12
Figure 2 : Coupe longitudinale de la canine.....	p16
Figure 3 : Langue vue du dessus.....	p19
Figure 4 : Situation du système nerveux entérique	p35
Figure 5 : Aspect de la muqueuse intestinale en microscopie électronique à balayage	p39
Figure 6 : Multiples structures digiformes se projetant dans la lumière, correspondant aux villosités intestinales.....	p40
Figure 7 : Aspect des jonctions serrées et communicantes	p43
Figure 8 : Les 4 types de transports membranaires.....	p44
Figure 9 : Le transport intestinal du glucose.....	p46
Figure 10 : Cinétique des diffusions simple et facilitée.....	p47
Figure 11 : Transport actif des protons H^+/K^+	p48
Figure 12 : Les différents types de transport du glucose.....	p49
Figure 13 : Les différentes modalités de l'absorption intestinale.....	p51
Figure 14 : Nodule lymphoïde isolé au niveau du tractus intestinal.....	p53
Figure 15 : Plaque de Peyer.....	p54
Figure 16 : Spectre des manifestations gastro-intestinales dans la maladie de Parkinson.....	p87
Figure 17 : Relation directe bidirectionnelle intestin-cerveau.....	p96
Figure 18 : Vue antérieure du gros intestin.....	p134

- **Liste des tableaux**

Tableau 1 : Taille et surface des segments du tube digestif.....	p41
--	-----

Tableau 2 : Caractéristiques des sujets à LGC ou HGC.....p66

Tableau 3 : Le devenir de la cellule encrassée.....p110

Tableau 4 : Maladies non malignes qui pourraient s’expliquer par un encrassement de certaines cellules.....p111

BIBLIOGRAPHIE.....p143

INTRODUCTION

La digestion est une fonction essentielle de notre organisme. Elle permet de fragmenter les aliments que nous ingérons en molécules suffisamment petites (les nutriments), pour être absorbées dans la circulation sanguine.

L'appareil digestif permet aussi l'absorption de l'eau issue de notre alimentation. Les restes, non assimilables, sont éliminés par le corps sous forme de déchets (les selles). L'appareil digestif permet ainsi d'assimiler cette énergie et ces nutriments issus de l'alimentation ; il a donc un rôle vital pour permettre l'adaptation à l'environnement.

L'intestin a un rôle primordial dans notre santé. Pour la plupart des gens, l'intestin est un simple "tube" dont une extrémité, la bouche, sert à ingérer les aliments et l'autre extrémité, l'anus, sert à évacuer les déchets. Avec entre les deux, l'estomac et les intestins, qui auraient pour unique fonction, la transformation et l'assimilation des nutriments.

Ce qu'ils ne savent pas, c'est que l'intestin a un rôle bien plus vaste dans notre santé et que la plupart des maladies chroniques et bon nombre de symptômes aigus tels que, la fatigue, la prise de poids et la cellulite, les troubles sexuels, les problèmes esthétiques, la dépression, l'insomnie, le mal de dos, l'arthrose et bien d'autres pathologies sont en relation directe avec notre système digestif, notre flore intestinale et notre alimentation.

Des outils moléculaires et bio-informatiques permettent de nos jours de décrire la diversité des 100 000 milliards de bactéries présentes dans notre tube digestif et forment le microbiote intestinal. Cet « organe » est non palpable mais son poids peut atteindre deux kilogrammes, et il assure des fonctions essentielles pour l'hôte qui l'héberge à demeure. Ces microbes contribuent à la conversion des aliments en nutriments et en énergie, de même qu'à la synthèse de vitamines

indispensables à l'organisme. Ils participent également à la digestion des aliments non transformés par le côlon, à la défense mécanique « barrière », à la modulation du système immunitaire et à la tolérance vis-à-vis des bactéries et des aliments.

L'intestin n'est pas un simple tube d'absorption des nutriments, c'est une interface fondamentale qui permet de communiquer avec notre environnement, et plus particulièrement avec les micro-organismes qui vivent plus ou moins en symbiose avec nous. L'intestin en communiquant avec notre cerveau, notre système immunitaire et tous les autres organes influence grandement notre vie.

I. ANATOMIE DU TUBE DIGESTIF [1]

Le système digestif fait référence à un long tube creux et ondulé appelé tube digestif ainsi qu'à ses glandes annexes. Débutant au niveau de la cavité buccale et s'achevant par l'anus. Mesurant 9m de long, le tube digestif traverse la région médiastinale de la cavité thoracique puis occupe la majeure partie de la cavité abdomino-pelvienne.

1) Les organes du système digestif

Selon leur localisation, le tube digestif et ses organes annexes forment les voies digestives supérieures et inférieures.

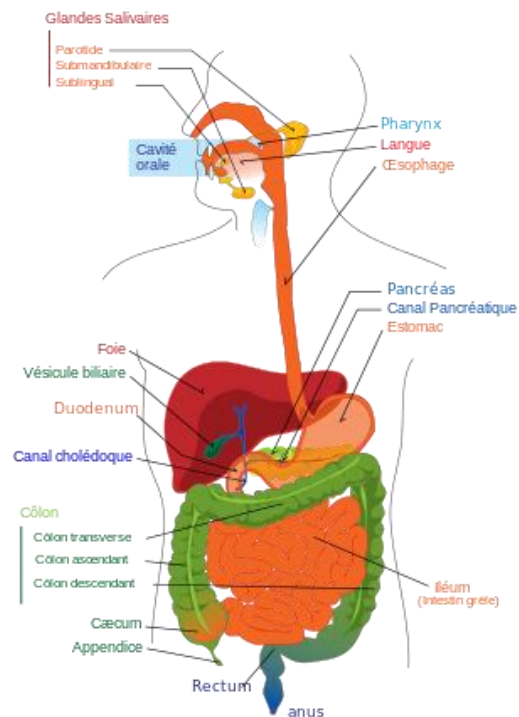


Figure 1 : Système digestif de l'homme

a) Les voies digestives supérieures

Présent en dehors ou au sein de la cavité thoracique, les organes formant les voies digestives supérieures correspondent à:

- La cavité buccale à laquelle s'adjoignent les dents, les glandes salivaires et la langue;
- Le pharynx qui s'étend de la base du crâne à la hauteur de la 5ème vertèbre cervicale;
- L'œsophage: mesurant 25 cm de long et 2 cm de diamètre, il traverse le médiastin.

b) Les voies digestives inférieures

Présents au sein de la cavité abdomino-pelvienne, les organes formant les voies digestives inférieures font références à:

- L'estomac: organe en forme de poche situé immédiatement sous le diaphragme;
- L'intestin grêle: mesurant 6 à 7 m en l'absence de tonus musculaire, il occupe la région centrale de la cavité abdomino-pelvienne. Il est constitué de 3 segments: duodénum, jéjunum et iléon. De plus, il est en relation avec 3 organes annexes: le foie, la vésicule biliaire et le pancréas;
- Le gros intestin: mesurant 1,5 m de long, il se répartit dans les régions périphériques de la cavité abdomino-génitale. Il est habité par des locataires particuliers, formant un ensemble appelé microbiote intestinal.

On peut classer tous ces organes dans 2 groupes:

- Organes annexes du tube digestif: glande salivaire, dents et langue, foie, vésicule biliaire, pancréas.

- Organes du tube digestif: la bouche, œsophage, estomac, intestin grêle et le gros intestin. Tube plus ou moins large.

2) Les organes annexes du tube digestif

Les dents, les glandes salivaires, la langue, le foie, la vésicule biliaire et le pancréas sont les organes en relation avec le tube digestif; ils aident celui-ci à accomplir ses différentes missions. Dans ce chapitre, nous allons aussi décrire la bouche qui n'est pas un organe annexe du tube digestif mais qui est préférable de présenter en premier pour une meilleure compréhension.

a) La cavité buccale

- Description anatomique

Également appelée la bouche, la cavité buccale s'ouvre vers l'extérieur par la fente orale et communique avec la partie médiane du pharynx nommée oropharynx. Latéralement la cavité buccale est délimitée par les joues, formée en grande partie par les muscles buccinateurs. Le toit buccal est constitué du palais dur suivi du palais mou; celui-ci est à l'origine de piliers amygdaliens qui abritent les amygdales palatines (exerçant un rôle de défenses immunitaires) et de la luette dans la partie médiane. Enfin le plancher buccal est occupé par la langue.

Les parois de la cavité buccale sont inférieurement tapissées par une muqueuse qui leur confère une protection contre l'abrasion occasionnée par les aliments ingérés. De plus, elle se spécifie par:

- la présence de nombreuses glandes salivaires intrinsèques; ces dernières élaborent continuellement une sécrétion muqueuse qui assure l'humidification permanente de la cavité buccale;

- une vascularisation extrêmement développée.

- Fonction digestive

La seule et unique fonction de la cavité buccale, dans le cadre de la digestion, est de constituer un lieu d'accueil pour les aliments.

Ce phénomène est appelé ingestion et dépend de la mobilité des mandibules.

b) Les dents

- Description anatomique

La dentition : faisant suite aux dents de lait, la dentition définitive comprend 32 dents. D'un point de vue morphologique, elles se répartissent en quatre catégories appelées incisives, canines, prémolaires et molaires.

Structure d'une dent: chaque dent comprend une couronne et une ou plusieurs racine(s) fixée(s) à une alvéole du maxillaire ou de la mandibule par des ligaments alvéolo-dentaires. Quel que soit son aspect, une dent est essentiellement constituée de dentine qui lui confère sa solidité. Elle est recouverte d'émail au niveau de la couronne et de cément au niveau de la racine. Intérieurement, elle est creusée d'une cavité, la chambre pulpaire, qui accueille les vaisseaux sanguins ainsi que les fibres nerveuses. (voir figure 2)

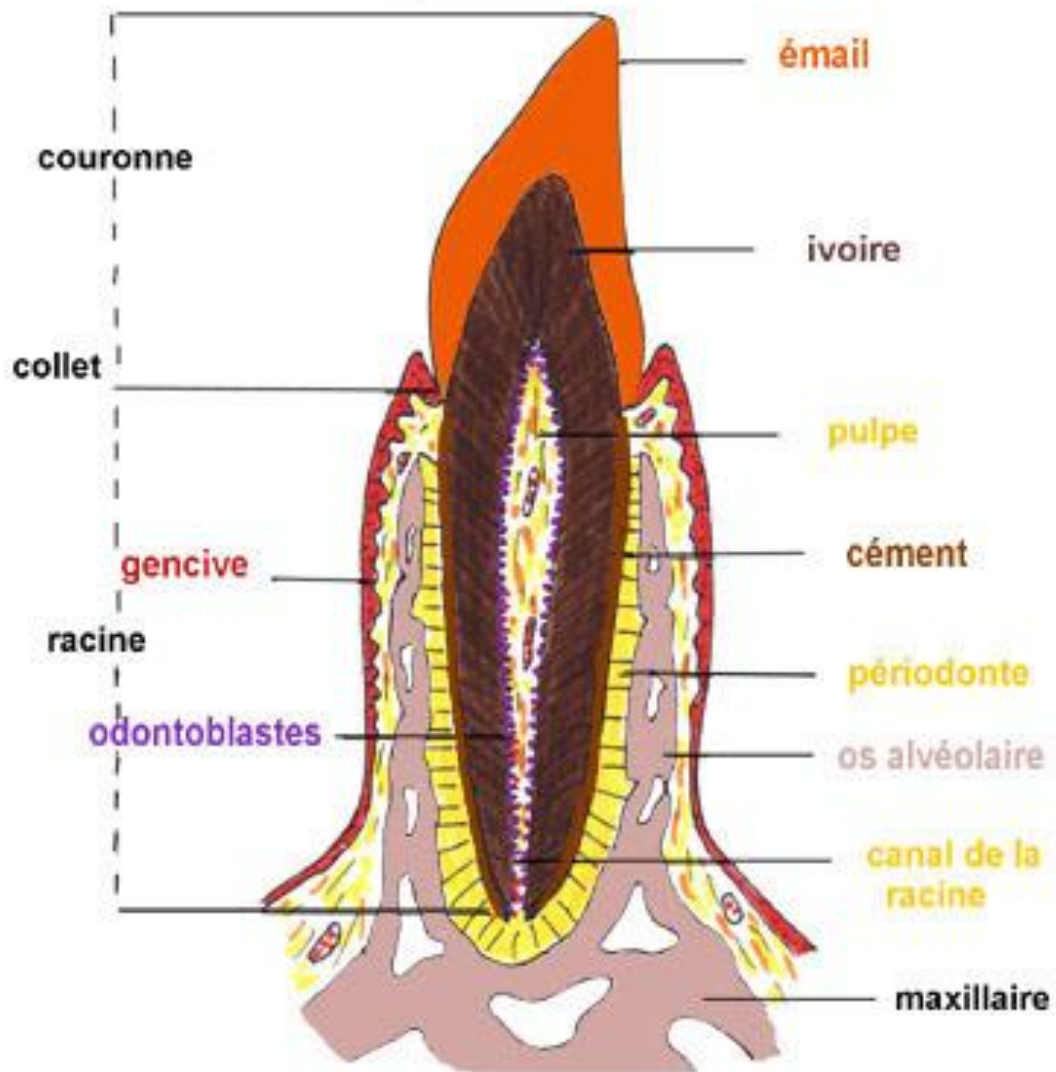


Figure 2 : Coupe longitudinale de la canine

- Fonctions digestives

Toute la dentition est impliquée dans la mastication. Cependant, selon le type de dent, l'action prodiguée sur les aliments ingérés diffère:

- les bords tranchant des incisives vont les couper;
- la forme conique des canines permet de les déchieter;
- la large couronne des prémolaires et des molaires les écrase et les broie.

Ce phénomène de mastication est directement dépendant des mouvements verticaux et latéraux de la mandibule.

c) Les glandes salivaires extrinsèques

- Description anatomique

Faisant référence à des glandes exocrines situées en dehors de la cavité buccale mais en relation avec celle-ci par l'intermédiaire de conduits excréteurs, les glandes salivaires correspondent:

- aux glandes parotides: situées à l'arrière de la bouche sous les oreilles, elles sécrètent le plus grand volume de salive. La salive est déversée au niveau de la joue par le canal de Sténon. Elles sont constituées presque exclusivement de cellules séreuses. Autrement dit, elles sont principalement responsables des sécrétions enzymatiques (amylase, lipase, lysozyme).

- aux glandes sous-maxillaires: situées sous l'angle de la mandibule, elles déversent la salive par le canal de Wharton sous le devant de la langue. Les cellules sécrétrices sont mixtes (muqueuses mais surtout séreuses),

- aux glandes sublinguales: situées sous la langue, elles sécrètent la salive par de multiples canaux. Les cellules sécrétrices sont mixtes mais principalement muqueuses, donc responsables de la production du mucus (produit visqueux, riche en glycosaminoglycanes et protéoglycanes).

- Fonctions digestives

Les glandes salivaires extrinsèques sont responsables d'une production substantielle de salive [2]. Ces 3 paires sécrètent entre 1000 et 1500 mL de salive

chaque jour. Cette salive est composée de 99,5 % d'eau et de 0,5 % de solutés qui peuvent être des sels, des gaz, des enzymes.

Parmi ses constituants, certains jouent un rôle digestif essentiel, il s'agit de:

- l'eau et de la mucine: ces éléments assurent l'humidification des aliments ingérés afin de faciliter la mastication et la formation du bol alimentaire;

- l'amylase alpha salivaire: faisant référence à une enzyme, elle amorce la digestion chimique des glucides complexes tels que l'amidon. Sa sécrétion est d'une part consécutive à la pensée, l'odeur ou la vue d'un mets savoureux et d'autre part à la présence d'aliment au sein de la cavité buccale.

Le pH de la salive est compris entre 6,35 et 6,85, donc il est légèrement acide.

La salive contient aussi des déchets métaboliques, tels que l'acide lactique ou l'urée.

La sécrétion de salive est contrôlée par:

- le système nerveux parasympathique: il sécrète un niveau basal de salive, mais innerve principalement les cellules à zymogène (précurseur enzymatique) ;

- le système nerveux orthosympathique (ou sympathique): qui innerve principalement les cellules à mucus. Il aura donc une influence sur la fluidité de la salive.

Ainsi, la bouche a un rôle de digestion mécanique de par la mastication, et un rôle de digestion chimique de par la digestion de l'amidon (et uniquement l'amidon est digéré dans la bouche).

Une fois mastiqués et imprégnés de salive, les aliments vont subir le phénomène de déglutition qui comporte 3 étapes:

- Une étape volontaire: le bol alimentaire est déplacé vers le pharynx (arrière de la bouche);
- Deux étapes involontaires: ***une étape pharyngienne*** c'est-à-dire le passage du bol alimentaire dans le pharynx avec interruption momentanée de la respiration

et *une étape œsophagienne* lorsque le bol alimentaire chemine jusqu'à l'estomac.

d) La langue

- Description anatomique (schéma 3)

Formée de 17 muscles striés squelettique réparties en 2 catégories distinctes, la langue est constituée par:

- les muscles extrinsèques qui lui permettent des mouvements latéraux d'avant en arrière;
- les muscles intrinsèques qui modifient sa forme et sa taille.

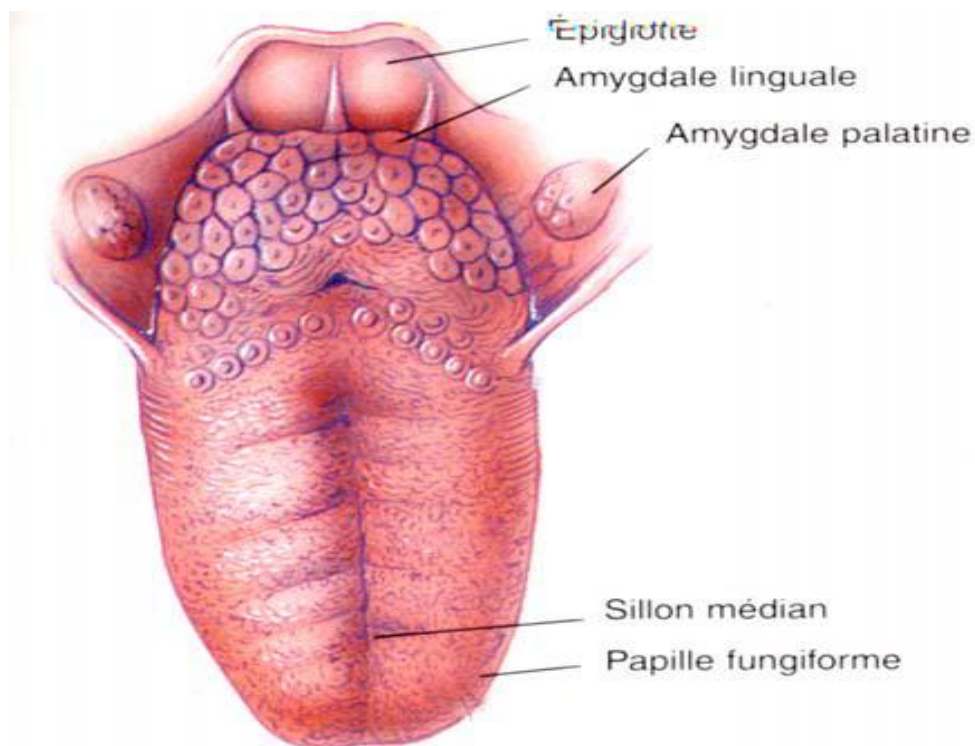


Figure 3 : Langue vue du dessus

- Fonctions digestives

En raison de sa mobilité et de sa plasticité, la langue accomplit différentes fonctions digestives:

- elle favorise la mastication en remplaçant en permanence les aliments sur les tables dentaires;

- elle assure le mélange entre aliments et salives afin de constituer le bol alimentaire;

- elle initie la première étape de la déglutition appelée phase orale. Régie volontairement, cette phase repose sur un mouvement lingual dirigé vers le haut et vers l'arrière en vue de pousser le bol alimentaire vers l'oropharynx.

e) **Le foie** [3]

- Description anatomique

Le foie pèse entre 1400 et 1600 g et mesure une dizaine de centimètres dans sa plus grande hauteur. Il est situé sous le diaphragme et traverse la cavité abdominale sur toute sa largeur. C'est l'organe le plus volumineux de l'organisme; il est compartimenté en lobes, le lobe droit et le lobe gauche.

La vésicule biliaire est située au niveau du lobe droit.

L'apport sanguin hépatique est double:

- par la veine porte qui draine le territoire splanchnique (veine splénique, veine mésentérique supérieure et veine mésentérique inférieure) et apporte les 2/3 du volume sanguin hépatique ;

- par l'artère hépatique issue du tronc cœliaque.

L'ensemble veine porte-artère hépatique constitue, avec le canal cholédoque, le pédicule hépatique.

- Fonctions digestives

Le foie est un organe très complexe, responsable de près de 500 activités métaboliques différentes.

Du point de vue digestif, le foie est impliqué dans la production et la sécrétion de la bile. Lorsqu'une cellule hépatique produit de la bile, elle la libère dans un canalicule biliaire qui longe les travées des cellules hépatiques. La bile produite y voyage donc en sens inverse, du sang vers les sinusoides. Les petits canaux débouchent sur de plus gros, les canalicules biliaires se déversent dans des canaux qui se rejoignent tous finalement pour former le canal hépatique commun. La bile produite est emmagasinée et concentrée dans une petite poche appelée la vésicule biliaire laquelle est reliée au canal hépatique par le canal cystique. Le foie et la vésicule sont reliés à l'intestin par le canal cholédoque formé par la fusion des canaux cystique et hépatique. Les cellules du foie sécrètent entre 800 et 1000 ml de bile par jour.

f) Le pancréas [4]

- Description anatomique

Le pancréas est un organe abdominal. Il est annexé au tube digestif. Il est situé derrière l'estomac, devant et au-dessus des reins. C'est la deuxième glande la plus grosse en volume après le foie. Le pancréas comporte deux parties distinctes, une partie exocrine et une partie endocrine.

- Fonctions digestives

La fonction digestive du pancréas est assurée par sa partie exocrine. Elle assure la sécrétion des enzymes pancréatiques dans le duodénum, par le canal de Wirsung. Le suc pancréatique contient des proenzymes bio-synthétisées par les cellules acineuses. Ces proenzymes seront activées dans le tube digestif par les sucs gastriques pour détruire des molécules plus ou moins grosses, elles seront alors appelées hydrolases. Parmi les enzymes sécrétées, on retrouve des enzymes protéolytiques (trypsine, chymotrypsine, carboxypeptidase...) mais aussi des

ribonucléases (RNase) et des désoxyribonucléases (DNase) qui dégradent des résidus nucléotidiques. Enfin, on trouve également des lipases et des amylases pancréatiques. Les sécrétions pancréatiques ont un pH compris entre 7,5 et 8,2. Le suc pancréatique est donc alcalin, ce qui permet de tamponner le chyme stomacal encore fortement acide.

3) Les organes du tube digestif proprement dits [6]

a) La bouche (voir organe annexes, chapitre 2a)

Outre l'ingestion des aliments, la cavité buccale permet d'initier le phénomène de digestion. On y retrouve les glandes salivaires qui ont pour rôle de sécréter continuellement la salive pour maintenir humides les muqueuses de la bouche, pour lubrifier la nourriture, pour dissoudre la nourriture et pour amorcer sa transformation chimique.

b) L'oesophage

- Description anatomique

C'est un tube musculo-membraneux qui mesure 23-25 cm de long et qui présente 2 sphincters :

- le sphincter supérieur à la sortie de la bouche ;
- le sphincter inférieur à l'entrée de l'estomac ; il limite le phénomène de reflux gastro-oesophagien.

- Fonction digestive

C'est un conduit doué de péristaltisme, c'est-à-dire que grâce aux muscles de sa paroi, il permet au bol alimentaire de se déplacer de la bouche vers l'estomac (sens aboral), en synergie avec la gravité.

c) L'estomac

- Description anatomique

L'estomac est délimité par 2 sphincters, le cardia (à la région proximale) et le pylore (à la région distale) et présente 3 divisions anatomiques :

- le fundus ;
- le corps : formant avec le fundus, la zone d'arrivée des aliments ;
- l'antrum : zone de moulinage et d'évacuation du chyme vers le pylore.

C'est une dilatation du tube digestif qui a une forme de « J » incurvé. Une fois distendu, il peut contenir jusqu'à 3 ou 4 litres d'aliments ou de liquides et il a la taille d'une grosse saucisse quand il est vide.

- Fonctions digestives [6]

Dans l'estomac, on retrouve des processus de digestion mécanique, mais aussi de digestion chimique.

La digestion mécanique se fait grâce aux mouvements péristaltiques légers : ce sont des ondes de mélange qui permettent de transformer le bol alimentaire en chyme. A la base de l'estomac, les ondes se propagent à une fréquence de 1 toutes les 15 à 20 secondes. La fréquence de ces ondes s'intensifie au niveau du pylore.

La digestion chimique a aussi lieu dans l'estomac, notamment celle des protéines grâce à la pepsine (enzyme gastrique de dégradation des protéines). La pepsine est active à pH acide et elle atteint le maximum de ses capacités d'hydrolyse à pH 2.

Dans l'estomac se déroule aussi un phénomène d'absorption, mais il est limité. Les parois de l'estomac ont une perméabilité sélective : il peut absorber de l'eau, des électrolytes, de l'alcool et certains médicaments comme l'aspirine.

d) L'intestin grêle

- Description anatomique

L'intestin grêle est la partie la plus longue du tube digestif. Déplié, il mesure environ 6,5 à 7 mètres de long chez l'adulte mais le tonus de ses muscles lisses le compacte de moitié.

Il se divise en trois parties et débouche sur le gros intestin:

- le duodénum, juste après l'estomac (25 cm de long) ;
- puis le jéjunum (2,5 m de long) ;
- enfin, l'iléon qui débouche sur le gros intestin (3,6 m de long).

Cet intestin grêle présente un grand nombre de replis, les villosités présentant elles-mêmes d'autres replis appelés microvillosités. Ainsi, la surface d'absorption est considérablement augmentée.

D'un point de vu histologique, on retrouve au niveau de l'intestin grêle la même organisation que dans l'ensemble du tube digestif.

La paroi est constituée de 5 tuniques concentriques. De l'intérieur vers l'extérieur, on distingue:

- une muqueuse constituée d'un épithélium reposant sur un chorion. C'est la tunique la plus interne, en contact avec la lumière du tube digestif ;
- une musculaire-muqueuse (muscularis mucosae), tunique fine faite de cellules musculaires lisses ;
- une sous-muqueuse, constituée de tissu conjonctif ;
- une musculuse, tunique épaisse constituée de cellules musculaires lisses et conférant à l'intestin grêle sa motilité ;
- une adventice faite de tissu conjonctif.

- Fonction digestive

Lorsque le chyme arrive dans l'intestin grêle, il subit l'action de nouveaux sucs digestifs. Ceux sécrétés par le pancréas neutralisent l'acidité des sucs gastriques et permettent à nouveau la décomposition de l'amidon en glucose et son absorption.

Il reçoit aussi des sécrétions extrinsèques, comme par exemple les sécrétions hépatiques et en particulier la bile, qui va permettre l'émulsion des graisses contenues dans le chyme.

L'intestin grêle est le lieu privilégié de l'absorption des nutriments. C'est à ce niveau que les enzymes sécrétées par le pancréas et par l'intestin grêle lui-même finissent la digestion des protéines en acides aminés et celle des lipides en acides gras. La bile fabriquée par le foie solubilise les acides aminés à la manière d'un savon, afin de faciliter leur absorption par la paroi de l'intestin.

Le grêle présente aussi des mouvements péristaltiques qui permettent de faire avancer le chyme à raison de 1 cm.min⁻¹. Le chyme reste entre 3 et 5 heures au niveau de l'intestin grêle.

Cependant, en parallèle, il existe un autre type de mouvement : la segmentation. Cette segmentation a pour rôle de continuer à mélanger et à dissoudre les nutriments dans l'intestin grêle. Ces mouvements de segmentation sont au nombre de 12 à 16 mvts.min⁻¹.

Au final, les mouvements de l'intestin grêle plus les sécrétions qui s'y trouvent font que 90 % de l'absorption des nutriments se fait dans le grêle.

e) **Le gros intestin**

- Description anatomique

Le gros intestin est le dernier segment du tube digestif. Il fait suite à l'intestin grêle et s'étend de la valvule iléo-cæcale à l'anus.

Il est divisé en 3 parties consécutives :

- le caecum, 8 cm de long : c'est la première partie du gros intestin, c'est donc l'endroit où l'iléon se déverse ;

- le côlon, 1,20 m de long : c'est le segment du gros intestin situé entre le caecum et le rectum. Il se dispose en cadre dans la cavité abdominale et mesure environ 1,5 m de long pour 8 cm de diamètre. Il se divise lui-même en plusieurs segments: le côlon ascendant, le côlon transverse, le côlon descendant et le côlon sigmoïde ;

- le rectum, 20 cm de long : c'est le segment terminal du tube digestif, juste avant que celui-ci ne débouche à l'extérieur par le canal anal. La partie terminale est appelée ampoule rectale permettant le stockage des matières fécales en attente de la défécation. Il se termine par un canal anal de 2 à 3 cm de long.

- Fonction digestive

Le rôle du gros intestin est principalement de stocker les déchets, de réabsorber l'eau, de maintenir l'équilibre hydrique de l'organisme et d'absorber certaines vitamines telles que la vitamine K par exemple. Cette absorption se fait sous contrôle nerveux et hormonal. [7]

On y trouve des phénomènes de digestion mécanique :

- péristaltisme ;
- brassage haustral : mouvement d'une haustration à une autre ;
- mouvement de masse : mouvement intervenant pendant ou après les repas.

Ces 3 mouvements contribuent à la digestion mécanique et à l'expulsion des fèces.

On y trouve aussi des phénomènes de digestion chimique :

- poursuite de la digestion des protéines, qui sont dégradées en acides aminés ;
- les bactéries présentes dans le gros intestin métabolisent les glucides restants dans le chyme par des phénomènes de fermentation et de putréfaction,

production de gaz comme l'hydrogène, le CO₂ ou le méthane (plus il y a de glucides dans le côlon et plus il y a de gaz).

Le temps de transit dans le gros intestin est de 3 à 10 heures.

A ce niveau, 90% de l'eau et quasiment tous les nutriments sont déjà absorbés par l'organisme. Il reste alors certains électrolytes, tels que le sodium, le magnésium et le chlore et bien sûr les fibres alimentaires que nous ne savons pas assimiler.

Tout au long de la progression du chyme dans le gros intestin, la majeure partie de l'eau résiduelle va continuer d'être absorbée. Le chyme va se mélanger au mucus et aux bactéries de la flore intestinale pour donner la matière fécale.

L'évacuation des selles marque la fin de la digestion.

II.LA PHYSIOLOGIE DU TUBE DIGESTIF

Le tube digestif est musculéux. Il est continu, ondulé et creux et permet la digestion de la nourriture c'est-à-dire qu'il dégrade en fragments plus petits les aliments et absorbe les fragments digérés au préalable en les transférant à travers la muqueuse vers le sang.

Les organes annexes produisent des sécrétions qui sont la salive, la bile, des enzymes, participant à la dégradation des aliments.

1) Transformation de la nourriture

Au cours du voyage de la nourriture dans le tube digestif, les aliments subissent progressivement d'importantes transformations.

On distingue 3 états évolutifs : le bol alimentaire, le chyme et les selles.

a) Le bol alimentaire

Le bol alimentaire correspond à une masse compacte formée à la suite de la mastication et de l'humidification par la salive des aliments ingérés.

Le bol alimentaire sera formé dans la cavité buccale.

b) Le chyme

Le chyme fait référence à une sorte de bouillie liquidienne obtenue à la suite du pétrissage stomacal et de l'action du suc gastrique sur le bol alimentaire.

Le chyme sera formé dans l'estomac.

c) Les selles

Les selles sont composées d'un peu d'eau, des ions tels que les ions potassium, du mucus et de nombreuses bactéries, de débris cellulaires et enfin de résidus alimentaires non digestibles comme les fibres.

Les selles seront formées dans le tube digestif.

2) Le processus digestif

Le devenir de la nourriture au sein du tube digestif repose sur la mise en œuvre de processus, qu'il est possible de définir au moyen de cinq types d'activités différentes.

a) L'ingestion

L'ingestion fait référence à l'introduction de la nourriture dans le tube digestif par l'intermédiaire de la cavité buccale.

b) La propulsion

La propulsion a pour objectif de faire progresser la nourriture au sein du tube digestif. Elle comprend:

- la déglutition: elle fait référence d'une part à l'action d'avaler et d'autre part à la progression du bol alimentaire au sein du pharynx et de l'œsophage ;

- le péristaltisme s'effectuant à différents niveaux du tube digestif (l'œsophage, l'estomac, l'iléon et le colon). Le péristaltisme correspond à la mise en œuvre de contractions et de relâchements successifs au sein de la paroi digestive. Son objectif étant d'induire une progression aborale (c'est à dire vers l'anus) du contenu du tube digestif.

c) La digestion proprement dite

La digestion proprement dite est synonyme de désintégration de la nourriture. Elle repose sur des processus mécanique et chimique.

i. La digestion mécanique

Grâce à l'action de la musculature pariétale du tube digestif, la digestion mécanique permet de préparer physiquement la nourriture à l'action des enzymes digestive. Elle correspond :

- au niveau de la cavité buccale, à la mastication résultant de l'action des dents. La mastication permet de couper, de broyer les aliments. Cette action concourt à aider les effets prodigués par une enzyme contenue dans la salive appelée amylase salivaire;
- au niveau de l'estomac, au pétrissage stomacal. Il s'agit d'un massage très vigoureux du contenu de l'estomac, favorable à l'action du suc gastrique;

- au niveau de l'intestin grêle, on distingue 3 types de mouvements:

1. La segmentation rythmique

Elle consiste en une succession de contractions et de relaxations stationnaires (mouvement de va et vient). Cette activité n'intéresse que la couche circulaire, elle implique l'inhibition et la désinhibition réciproque de cellules musculaires adjacentes. Elle permet de mélanger le chyme avec la bile, le suc pancréatique et les enzymes situées à la surface des entérocytes des villosités intestinales.

2. Les mouvements pendulaires

Ils provoquent la contorsion de l'intestin. Ils sont considérés comme la conséquence de la contraction isolée de fibres longitudinales qui naissent à des endroits quelconques sans liaison avec les segmentations rythmiques.

3. L'onde péristaltique

C'est un phénomène complexe qui coordonne et propage l'activité contractile des 2 couches musculaires (circulaire et longitudinale). Le péristaltisme permettant la progression du contenu de l'intestin.

Les contractions haustrales s'effectuant dans la première partie du gros intestin correspondent à des mouvements de va-et-vient très lents, favorables à l'absorption résiduelle de certains composés tels que l'eau.

Enfin la contraction de masse correspondant à de grosses contractions péristaltiques, ne survenant que quelques minutes par jour (typiquement 15 à 30 minutes après le petit-déjeuner, puis 12h plus tard). La contraction de masse débute dans le côlon transverse et permet de déplacer son contenu vers le rectum. Ce type de contraction est à l'origine du besoin de défécation.

ii. La digestion chimique

Débutant dès la cavité buccale et s'achevant dans l'intestin grêle, la digestion chimique s'effectue au moyen d'enzymes. Élaborées par la muqueuse digestive ou

les organes annexés au tube digestif, les enzymes vont exercer un effet catabolique (c'est à dire une dégradation) sur les constituants alimentaires. Ainsi, elles permettent la libération d'éléments de plus en plus simples appelés nutriments.

d) L'absorption

S'effectuant essentiellement au niveau de l'intestin grêle, l'absorption repose sur un transport transépithélial où les nutriments, les ions, les vitamines et l'eau présents dans la lumière intestinale traversent les entérocytes et vont être déversés dans un réseau de capillaires sanguins ou dans un vaisseau lymphatique (le vaisseau chylifère). Lorsque les nutriments sont de nature lipidique, ils sont déversés dans la lymphe, celle-ci rejoint la circulation sanguine au niveau de la veine sous-clavière gauche. En revanche, pour tous les autres composés organiques présents dans la lumière intestinale, ils sont émis dans le sang et parviennent au foie par l'intermédiaire des veines mésentériques et la veine porte hépatique.

Les mécanismes d'absorption seront développés dans le chapitre III.

e) La défécation

Il s'agit de l'expulsion des excréments par l'anus. Les excréments sont constitués de substances non digestibles ou qui n'ont pu être absorbées, apparaissant sous forme de fèces.

La défécation est un phénomène relativement complexe, à la fois volontaire et réflexe, la partie volontaire étant acquise progressivement chez l'enfant grâce à l'éducation. Le passage des matières fécales dans le colon sigmoïde puis dans le rectum déclenche l'envie d'aller à la selle. C'est grâce au contrôle du sphincter strié de l'anus et au tonus de la paroi de l'abdomen qu'un individu arrive à retenir ou à expulser ses selles.

Plus précisément, il s'agit d'un réflexe initié par la distension des parois du rectum provenant d'un mécanisme d'origine parasympathique (partie du système nerveux automatique ou autonome), entraînant une relaxation incomplète et

passagère du sphincter (muscles de forme circulaire permettant la fermeture du sphincter de la partie interne de l'anus - sphincter anal interne).

Alors que les contractions du rectum et du sigmoïde (partie basse du gros intestin) augmentent parallèlement à la pression qui s'exerce à l'intérieur du rectum, l'angle situé entre le rectum et le sigmoïde s'ouvre à la manière d'un lasso autour de la jonction entre l'anus et le rectum. Parallèlement, le sphincter anal externe se relâche. Il comporte au minimum trois régions musculaires répondant aux ordres du système nerveux volontaire et entourant le canal anal, qui sont susceptibles de retarder la défécation. L'évacuation des excréments se fait par contractions successives.

C'est la relaxation synchrone des sphincters anaux interne et externe qui permet par la suite l'évacuation des selles. Ceci peut être accéléré par une hyperpression (augmentation de la pression) ayant lieu à l'intérieur de l'abdomen grâce à la manœuvre de Valsalva. Il s'agit d'une épreuve respiratoire qui consiste à effectuer une expiration forcée, la glotte fermée. Cela signifie qu'après avoir pris une grande inspiration, le sujet doit souffler fortement en fermant la bouche et en bouchant le nez pour empêcher l'air de sortir. Il se produit alors une augmentation de la pression dans le thorax mais également dans l'oreille moyenne et dans l'abdomen.

En résumé

Le long parcours d'un aliment dans notre organisme

Lorsque nous mangeons un aliment, nous le mettons dans notre bouche et nous le déchiquetons en le mastiquant à l'aide de nos dents. Nos glandes salivaires produisent alors de la salive, qui va se mélanger au morceau d'aliment. Ce processus fait débiter la digestion et facilite le passage de cet aliment dans l'œsophage vers l'estomac en recouvrant celle-ci d'un lubrifiant (sorte d'huile).

L'aliment descend le long de l'œsophage. Ce dernier est composé d'anneaux qui se contractent et qui font descendre la nourriture vers l'estomac. Arrivé dans l'estomac, l'aliment est aussitôt malaxé. D'autres agents interviennent dans la transformation du morceau: les sucs gastriques qui ont pour mission de dégrader la

nourriture pour la réduire en une sorte de bouillie que l'on nomme chyme gastrique. Une fois que ceci s'est produit, l'estomac en libère une petite quantité pour un long voyage à travers les intestins.

Première étape, l'intestin grêle. C'est à cet endroit que l'essentiel de la digestion se produit. Les parois de l'intestin sont des membranes qui vont puiser dans le chyme l'énergie et les nutriments dont le corps a besoin pour fonctionner. Ces membranes sont reliées directement au système sanguin, l'énergie passe donc directement dans le sang et se distribue à tous les organes du corps.

Ce qui reste du chyme poursuit son chemin vers le gros intestin. Celui-ci aspire les dernières traces liquides contenues dans le chyme. Le restant sera solidifié et entreposé dans le rectum. La matière solide (les selles) arrive enfin à destination: l'anus qui servira à évacuer les déchets solides restants.

III.SYSTEME NERVEUX DU TUBE DIGESTIF [8] [9] [10]

Le système nerveux entérique (SNE) est réparti le long du tube digestif. Il est formé de plus de 100 millions de cellules nerveuses ou neurones (le cerveau en contient une centaine de milliard, la moelle épinière une centaine de millions).

Du point de vue embryonnaire, les cellules nerveuses du SNE ont la même origine que celles du « cerveau principal ». A un certain moment, elles s'en séparent, migrent vers le ventre pour former le système nerveux entérique (entérique pour intestinal).

Le SNE est composé de deux réseaux complexes :

- le plexus myentérique ou d'Auerbach
- le plexus sous-muqueux ou de Meissner

Ils se situent tous deux entre les couches qui constituent nos organes digestifs. (voir schéma 4)

Si les cellules (neurones) rencontrées dans le cerveau principal et le SNE sont identiques, il en va de même pour les neurotransmetteurs. Vingt d'entre eux ont été répertoriés dans le SNE (sérotonine, acétylcholine et noradrénaline...).

Bien qu'il soit en interaction avec les autres parties du système nerveux autonome, le SNE fonctionne de façon indépendante des autres centres nerveux. Les deux plexus qui le composent sont organisés en réseau de cellules densément connectées les unes aux autres sans autre structure particulière (le cerveau est structuré : cortex, noyaux gris...). Il est connecté au système nerveux central via le nerf vague (ou nerf pneumogastrique ou Xème nerf crânien). Le nerf vague joue un rôle fondamental dans la régulation végétative (digestion, fréquence cardiaque...) mais aussi dans le contrôle sensorimoteur du larynx et donc de la phonation. Le nerf vague véhicule un courant permanent de messages entre le cerveau et l'intestin mais aussi entre l'intestin et le cerveau.

Comme le cerveau, le SNE peut être lésé lors de maladies comme la maladie de Parkinson. Les lésions spécifiques observées dans les pathologies neurodégénératives (plaques amyloïdes, corps de Lewy, dégénérescences neurofibrillaires) se retrouvent dans les neurones du SNE. Les substances chimiques « neuro-actives » (antiparkinsonien, neuroleptiques ...) agissent également au niveau du SNE provoquant de nombreuses manifestations digestives (troubles du transit, spasmes, irritations...).

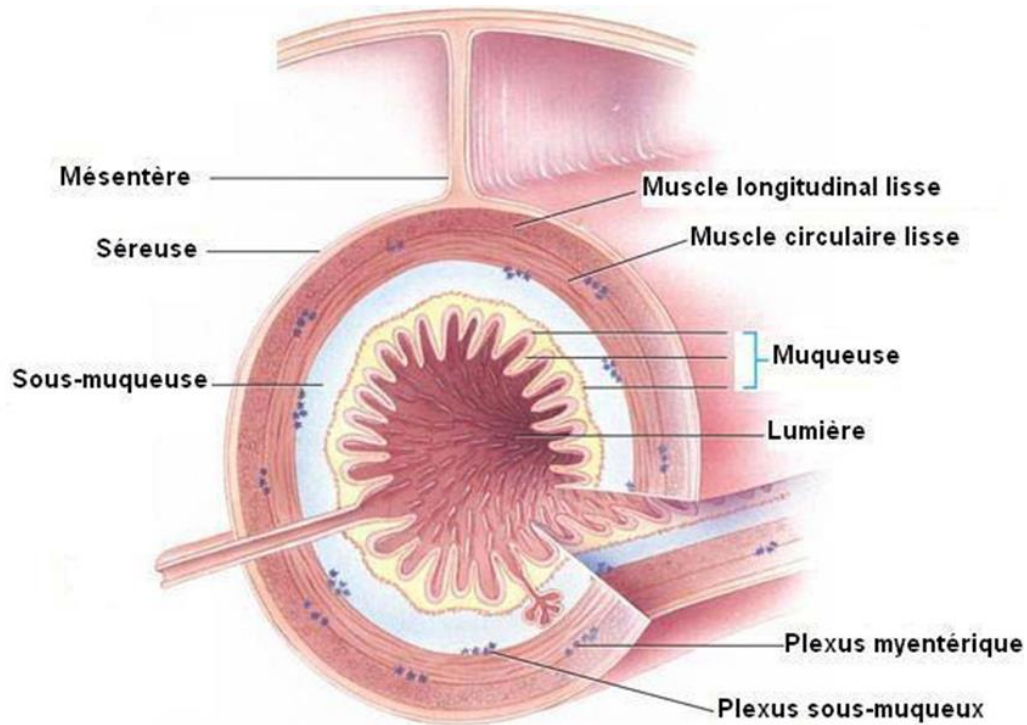


Figure 4 : Situation du système nerveux entérique

Le SNE commande le péristaltisme, ces contractions qui, en se propageant d'un bout à l'autre du tube digestif, y assure le transit. Il régule les fonctions intestinales aussi diverses que la motricité digestive, la sécrétion hydroélectrolytique de la muqueuse ou la circulation sanguine, à la fois en physiologie et en physiopathologie.

Il contrôle également la barrière épithéliale intestinale. Le rôle de cette barrière est une fonction vitale du tube digestif car il doit à la fois permettre le passage de nutriments à travers l'intestin mais aussi empêcher le passage d'agents pathogènes ou toxiques dans le corps.

D'une façon générale, les messages issus des neurones des intestins ont 2 fonctions importantes :

1. Ils fournissent un feed back sensoriel aux réflexes locaux qui modulent en permanence l'activité motrice des différents viscères.
2. Ils informent les centres supérieurs (cerveau) des conditions ambiantes.

- **Émotion et système nerveux entérique**

Comme nous l'avons vu précédemment, par sa structure et sa chimie, ce SNE s'apparente au cerveau et est en communication permanente avec celui-ci, souffrant parfois des mêmes maux. Mais il est également capable de lui transmettre les siens en générant des émotions.

Avoir « du cœur au ventre », « l'estomac noué », « la peur au ventre », « avoir du mal à digérer une expérience », toutes ces expressions traduisent le lien entre les émotions et la partie centrale de notre corps.

Selon le Pr M. Gershon (professeur au Département d'anatomie et de biologie cellulaire de l'Université de Columbia, à New York), les pathologies intestinales, comme le syndrome du côlon irritable, produirait des syndromes anxieux et névrotiques et non l'inverse. Ceci serait également vrai pour la maladie de Crohn ou l'ulcère peptique.

Toujours selon le professeur Michael Gershon, le SNE serait aussi capable de se souvenir et participerait à la phase de rêves pendant le sommeil en produisant également de la sérotonine.

Ces éléments sont cohérents avec les relations anatomiques entre le SNE et le cerveau. En effet, les informations en provenance des viscères via le nerf vague sont traitées au niveau du tronc cérébral (plus particulièrement au niveau du noyau du faisceau solitaire du bulbe). Elles sont ensuite transmises à l'hypothalamus, l'amygdale pour arriver enfin au cortex.

Si la recherche sur les multiples rôles du système nerveux intestinal, second cerveau de l'homme, a beaucoup avancé depuis sa découverte dans les années 60, de très nombreux travaux restent encore à faire.

Leurs résultats devraient déboucher sur de nombreuses applications cliniques et, notamment, faciliter le diagnostic et le traitement des maladies actuellement rassemblées sous le terme générique de maladies fonctionnelles de l'intestin. Mais,

en attendant, une chose reste certaine : la santé de l'intestin est très importante et il faut donc lui apporter les aliments et nutriments indispensables à son bon fonctionnement. Des suppléments nutritionnels et, en particulier, les probiotiques, les fibres, les enzymes digestives mais, aussi, des acides gras essentiels comme l'oméga-3 et des antioxydants peuvent participer efficacement à sa protection.

Si le rôle exercé par le microbiote intestinal dans la maturation du système immunitaire est largement reconnu, il est plus difficile de concevoir que la flore intestinale puisse avoir un impact sur les fonctions cérébrales et le comportement. Cependant plusieurs études chez l'animal ont pourtant contribué à renforcer le concept d'un « axe intestin-cerveau ». [11]

Schématiquement, ce réseau bidirectionnel permet au cerveau d'influer sur les activités motrices, sensibles et sécrétoires du tube digestif et à l'intestin d'exercer une action sur les fonctions cérébrales.

Le professeur Stephen Collins (gastroentérologue de l'université Mac Master d'Hamilton, au Canada) et son équipe ont montré qu'un traitement per os, par plusieurs antibiotiques chez la souris adulte, pendant une semaine, conduit à des perturbations de la composition des populations bactériennes du côlon. Un comportement anxieux et l'élévation du taux de BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), une protéine intervenant au niveau de la croissance et de la survie neuronale, au niveau de l'hippocampe et l'amygdale (zones du cerveau impliquées respectivement dans la mémoire et l'apprentissage d'une part, dans l'humeur et la mémoire d'autre part) sont également observés. Le comportement normal des rongeurs est rétabli par l'arrêt de l'antibiothérapie.

Une autre expérience menée par la même équipe exploite le fait que deux souches de souris qui diffèrent par leur comportement naturel ont également une flore intestinale très différente. La première souche de souris est timide, hésitante et anxieuse alors que l'autre exprime une grande curiosité et est très encline à explorer leur environnement. Après élevage des deux groupes de souris en conditions stériles, ces résultats ont pu être totalement inversés en permutant les microbiotes respectifs! Les souris exploratrices deviennent anxieuses et timides et inversement.

Pour le professeur Collins, les bactéries résidentes intestinales produiraient des substances actives sur le cerveau. Bientôt, des techniques telles que la transcriptomique et la métabolomique, permettant d'analyser le fonctionnement génétique ainsi que l'activité métabolique du microbiote intestinal, permettront de connaître la bactérie à l'origine de chaque molécule neuroactive, et la cible de cette molécule.

Pour prouver que le cerveau peut aussi avoir un impact sur la flore intestinale, les chercheurs ont mimé une dépression nerveuse chez la souris par

ablation chirurgicale des bulbes olfactifs. Ces souris devenues anxieuses sont très sensibles au stress, et on observe une altération du microbiote intestinal et une augmentation du taux intracérébral de CRF (un neuromédiateur du stress libéré par l'hypothalamus). Ensuite, du CRF a été trouvé dans le cerveau de souris normales, avec pour conséquence la perturbation de la flore intestinale. Nous avons bien un axe intestin-cerveau bidirectionnel.

Stephen Collins estime également que les troubles de la chimie du cerveau observés chez les patients atteints de pathologies neuropsychiatriques (l'autisme, la dépression, la schizophrénie), pourraient perturber la physiologie du côlon, ayant notamment un fort impact sur le transit intestinal, et sur la composition de la flore intestinale. Ceci étant étayé par le fait que les perturbations du microbiote intestinal chez les souris opérées et celles qui ont reçu du CRF en intra-cérébral sont associées à un changement de la motilité du côlon.

La reconnaissance de l'existence de l'axe intestin-cerveau sera d'une importance capitale pour le traitement et la prise en charge de certaines pathologies chroniques, notamment les pathologies inflammatoires chroniques des intestins. Par exemple : le syndrome de l'intestin irritable (SII).

On observe une pathologie psychiatrique chez 60 % à 85 % des patients souffrant de SII. Ce trouble fonctionnel intestinal qui affecte 10 % à 12 % de la population générale se manifeste par une douleur abdominale et le plus souvent une alternance constipation/diarrhée.

Les souris étant touchées par une inflammation intestinale chronique modérée peuvent, en étant traitées par des probiotiques, retrouver une physiologie clinique normale.

En conclusion, de par sa richesse génétique, notre microbiote affecte bien des aspects de notre évolution. Notre microbiote agit sur tous nos systèmes, nos comportements, nos goûts et envies alimentaires, notre état d'esprit et notre humeur, et aussi nos aptitudes d'adaptation à notre mode de vie. Les changements dans les paramètres environnementaux tels que notre alimentation, peuvent induire des changements rapides dans la diversité de notre microbiome, qui peut influencer l'ensemble de nos systèmes physiologiques. Ayant la possibilité d'être transmis à notre descendance, cela représente une unité à part entière dans la sélection naturelle et dans notre évolution. **[12]**

IV. HISTOLOGIE DE LA PAROI INTESTINALE, LIEU D'ABSORPTION DES NUTRIMENTS

1) Structure de la paroi intestinale [13]

La paroi intestinale : une surface gigantesque

L'intestin grêle correspond à un tube de 7 à 8 mètres de long. Toutefois sa surface intérieure n'est pas lisse. En observant au microscope des coupes d'intestin à différents grossissements, on distingue plusieurs catégories de plis et replis. A un faible grossissement, des plis transversaux sont observés. Ils multiplient par trois la surface intérieure.



Figure 5 : Aspect de la muqueuse intestinale en microscopie électronique à balayage

Puis en augmentant le grossissement, des replis sur les plis transversaux sont

visibles. On les nomme villosités. Leur très grand nombre (environ 10 millions) multiplie par 10 la surface interne de l'intestin grêle.

A très fort grossissement, on constate finalement que chaque villosité intestinale est composée de nombreuses cellules. Des **microvillosités** se trouvent sur la surface de chacune de ces cellules. Elles mesurent environ 1 micromètre et multiplient par 20 la surface interne de l'intestin.

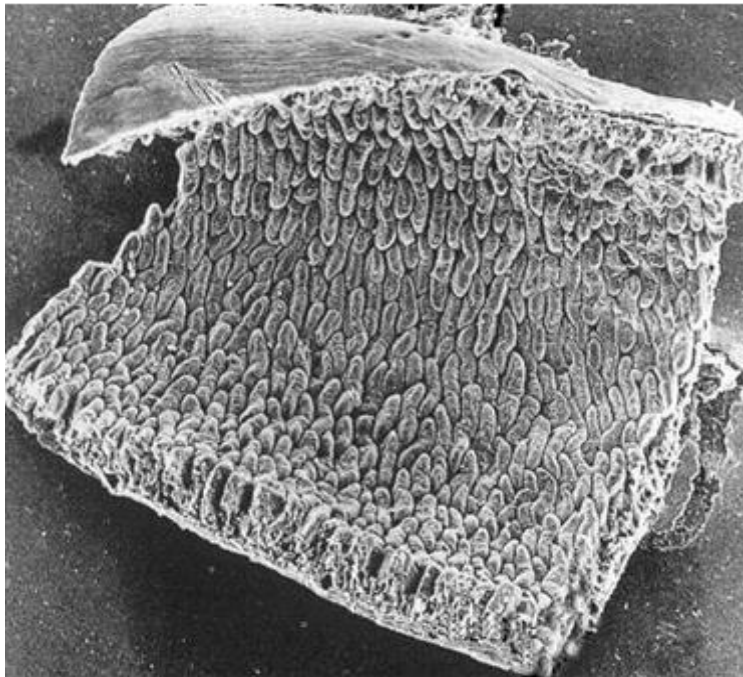


Figure 6 : Multiples structures digitiformes se projetant dans la lumière, correspondant aux villosités intestinales

2) Rôle des villosités

a) **Généralités [14]**

Chaque jour le tube digestif devra absorber à la fois les produits de la digestion et ce qui a été sécrété. La quantité de chyme formée est de l'ordre de 15 L pour 1 kg de matières sèches. Chez l'homme, cela représente environ un volume de 9-10 L par jour qui passe dans le duodénum.

Les capacités d'absorption de l'intestin grêle sont très grandes. Physiologiquement, l'homme absorbe par jour plusieurs litres d'eau, 50 à 100 g d'acides gras, 200 à 300 g de glucides et environ 100 g de lipides mais ses capacités

potentielles d'absorption sont très supérieures. Les capacités peuvent être réduites en cas d'entéropathie. Des tests permettent d'explorer cette capacité d'absorption.

b) Les sites d'absorption [15]

L'estomac n'est pas une zone d'absorption efficace (absence de villosités) et l'essentiel des phénomènes d'absorption se fait dans l'intestin grêle grâce à la présence de villosités intestinales. L'essentiel de l'absorption s'effectue dans le jéjunum et l'iléon.

Localisation	Longueur (cm)	Diamètre (cm)	Surface d'absorption (m ²)
Bouche	15-20	10	0,07
Oesophage	25	2,5	0,02
Estomac	25	15	0,11
Duodénum	25	5	0,09
Jéjunum	300	5	60
Iléon	60	5	60
Caecum	10	7	0,05
Côlon	150	5	0,15
Rectum	20	2,5	0,015

Tableau 1 : Taille et surface des segments du tube digestif

Les zones d'absorption varient en fonction des mécanismes avec des localisations étendues pour les mécanismes passifs et plus localisés en cas de mécanisme actif.

c) Villosités et microvillosités [16]

A partir de la lumière intestinale, les molécules auront à franchir successivement différentes couches avant de parvenir dans le sang :

1. une couche aqueuse et stagnante
2. une couche de mucus
3. les cellules épithéliales
4. la membrane basale
5. le capillaire fenestré

Les villosités tapissent les entérocytes. Elles sont vascularisées et elles possèdent une artère, une veine et un lymphatique axiaux et sont animées de mouvements créant des variations de pression favorisant l'absorption.

La villosité représente l'unité fonctionnelle de l'épithélium intestinal (l'épithélium intestinal est formé par une seule couche d'entérocytes supportée par la lamina propria).

Les villosités sont étroitement associées aux cryptes de Lieberkühn qui contiennent des cellules à mucus (cellules à gobelet ou cellules caliciformes) et des cellules non différenciées qui vont subir une multiplication rapide. Ce sont des cellules, précurseurs des entérocytes, qui vont migrer en 4-5 jours jusqu'au sommet des villosités pour finir par desquamier dans la lumière intestinale.

Les cellules intestinales qui forment les villosités sont tapissées par des microvillosités (1 μm de longueur, 0.1 μm de diamètre) dont la rigidité est assurée par des microfilaments longitudinaux (filaments d'actine). Ces microvillosités sont couvertes par un réticulum de filaments polysaccharidiques (fuzzy coat) ou glycocalyx qui fixe la couche de mucus.

Ce glycocalyx est très adhérent à la cellule (ancrage par des chaînes glucidiques) et il joue le rôle d'un tapis moléculaire entre le contenu intestinal et la membrane de l'entérocyte.

Au sein de la villosité existe une circulation sanguine et lymphatique. Les villosités sont animées de mouvements réguliers et coordonnés qui réduisent l'épaisseur de la couche d'eau stagnante. Le pH à la surface externe de la membrane apicale est de 5.5.

Les entérocytes forment une barrière étanche grâce aux jonctions serrées. Des jonctions communicantes permettent les échanges entre leurs cytosols.

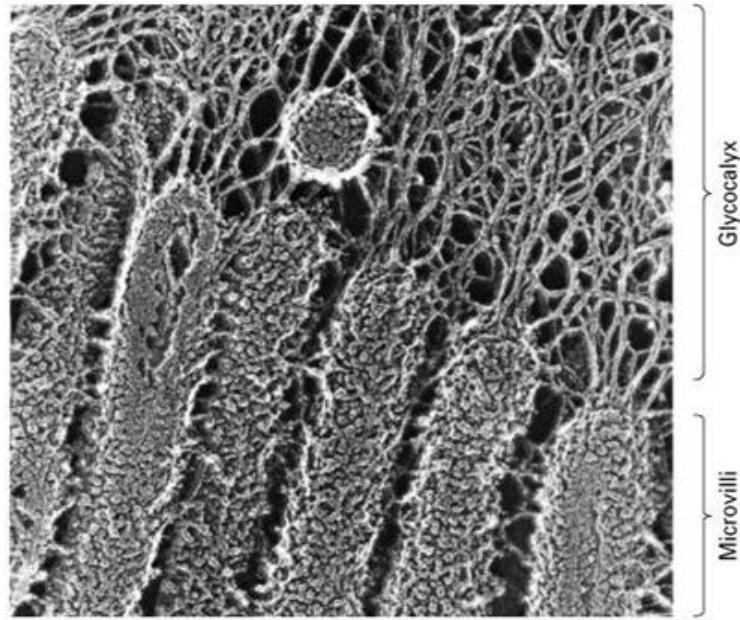


Figure 7 : Aspect des jonctions serrées et communicantes

La couche de mucus tapisse la surface des entérocytes. Le mucus est sécrété par les cellules en gobelet. Il protège la muqueuse du contenu acide du chyme. Cette couche n'est pas affectée par les contractions intestinales. Le mucus contient de la mucine, une glycoprotéine chargée négativement et qui réduit la perméabilité aux molécules chargées positivement.

La couche aqueuse stagnante est réduite en épaisseur par la motricité intestinale. Elle est la couche limitante pour les micelles.

A partir des liquides interstitiels des villosités, les produits de la digestion vont entrer dans le sang ou la lymphe.

Chez les mammifères environ 80% des chylomicrons entrent dans la lymphe qui est un ultrafiltrat plasmatique modifié. Ce système lymphatique commence avec les canaux borgnes des villosités et la lymphe regagne la circulation générale via le canal thoracique. En revanche, acides aminés et sucres rejoignent le sang en passant par la veine porte.

d) Mécanismes d'absorption [14] [17]

Plusieurs processus d'absorption sont impliqués dans l'absorption des produits de la digestion. On distingue deux modes de passage: le passage

transcellulaire et le passage paracellulaire. Pour le passage transcellulaire, cela peut porter soit sur des substances en solution, soit sur des éléments sous forme particulaire. Les molécules liposolubles et les petites molécules hydrosolubles traversent la barrière épithéliale par voie transcellulaire, tandis que le passage des molécules de moyenne et de grande taille se réalise par voie paracellulaire en impliquant les jonctions serrées et l'espace intercellulaire.

i. Le passage transcellulaire

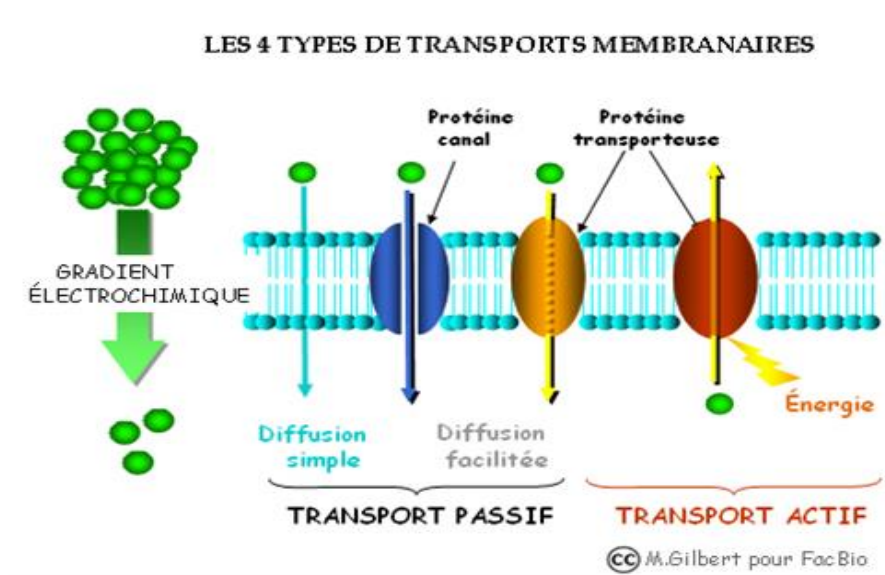


Figure 8 : Les 4 types de transports membranaires

- **Absorption de produits en solution**

Les mécanismes passifs n'impliquent pas d'énergie spécifique mais requièrent un gradient. On distingue :

- La diffusion passive simple à travers la membrane
- La diffusion passive via un canal
- La diffusion facilitée qui nécessite un transporteur mais pas d'énergie
- L'absorption active qui nécessite de l'énergie et un transporteur.

- **Absorption des produits sous forme particulières par endocytose (ou exocytose)**

Les molécules peuvent traverser les membranes de façon passive c'est-à-dire sans nécessiter un mécanisme énergétique qui soit propre à leur passage; le passage ne dépendant que d'un gradient de concentration ou d'un

gradient électrique (qui existe par ailleurs avec ou sans passage de la molécule).

La diffusion passive peut se faire selon 3 modalités différentes :

- diffusion simple et directe à travers la membrane lipidique
- diffusion par les pores aqueux (aquaporines)
- diffusion facilitée par le transport de la molécule par un transporteur spécialisé

La diffusion simple

Pour la diffusion simple, le passage se fait directement à travers les membranes bilipidiques, les molécules doivent avoir une certaine lipophilie pour qu'ils puissent traverser directement la membrane et se retrouver de l'autre côté de la membrane. Ce passage se fait selon le gradient de concentration. C'est la modalité de passage pour les acides gras, les monoglycérides et le cholestérol.

Il y a une bonne corrélation entre la perméabilité à travers la membrane et le coefficient de partage huile/eau pour les substances non électrolytiques. Ce passage n'est pas saturable.

La diffusion peut s'opérer à travers des canaux membranaires. Les ions chargés peuvent traverser les membranes en diffusant à travers des canaux ioniques (Na^+ , K^+ , Ca^{++}) ou encore des canaux dédiés spécifiquement au passage de l'eau appelés aquaporines. Ces pores aqueux sont des protéines transmembranaires spécifiques qui peuvent être ouvertes (ou fermées). Leur diamètre serait équivalent à 0.7 nm.

Les substances pouvant passer par ces pores sont l'eau, l'alcool, certains sucres et les petites molécules hydrosolubles.

La diffusion facilitée

La diffusion facilitée correspond à un mouvement passif de la molécule à travers la membrane le long d'un gradient électrochimique (préexistant) après que la molécule se soit fixée sur une protéine membranaire de transport. **[18]**

La membrane est perméable à un ensemble de molécules (sucres, acides aminés, certains métabolites) qui ne pourraient la traverser que lentement par simple diffusion.

L'absorption des monosaccharides et des acides aminés pose deux problèmes: ces molécules sont hydrophiles car elles possèdent des groupes OH⁻ et elles sont trop larges pour passer par les pores aqueux par simple diffusion par le mécanisme dit de "solvent drag", c'est-à-dire en solution dans le flux d'eau passant par les aquaporines. Pour résoudre ce problème, une protéine de transport membranaire sera utilisée. Mais contrairement à ce qui se passe avec le transport actif, cette diffusion facilitée ne nécessite pas d'ATP pour fonctionner. Ici le passage

se fait selon un gradient de concentration.

D'autre part, la diffusion facilitée est saturable. Les protéines permettant le transport possèdent des affinités pour les différents substrats, assurant ainsi leur sélectivité de transport. C'est la voie de transport utilisée par le glucose (et autres sucres simples tels que le fructose et le galactose). Il est à noter que si il s'agit du mode de transport majoritaire (du côté basal des entérocytes), la diffusion facilitée n'est pas le mode exclusif du glucose, et en effet comme nous le verrons par la suite, l'absorption intestinale du glucose peut mettre en jeu un double mécanisme, fonction de la polarité de la cellule (un mode de transport côté apical et un autre mode côté basal).

Tout comme la diffusion simple, la diffusion facilitée suit le gradient de concentration mais elle est facilitée par un canal transmembranaire glycosylé qui ne consomme pas d'ATP : c'est donc un transfert passif. Nous avons par exemple GLUT (uniport glucose) transmembranaires non ATP-dépendant responsable du passage facilité du glucose (côté apical).

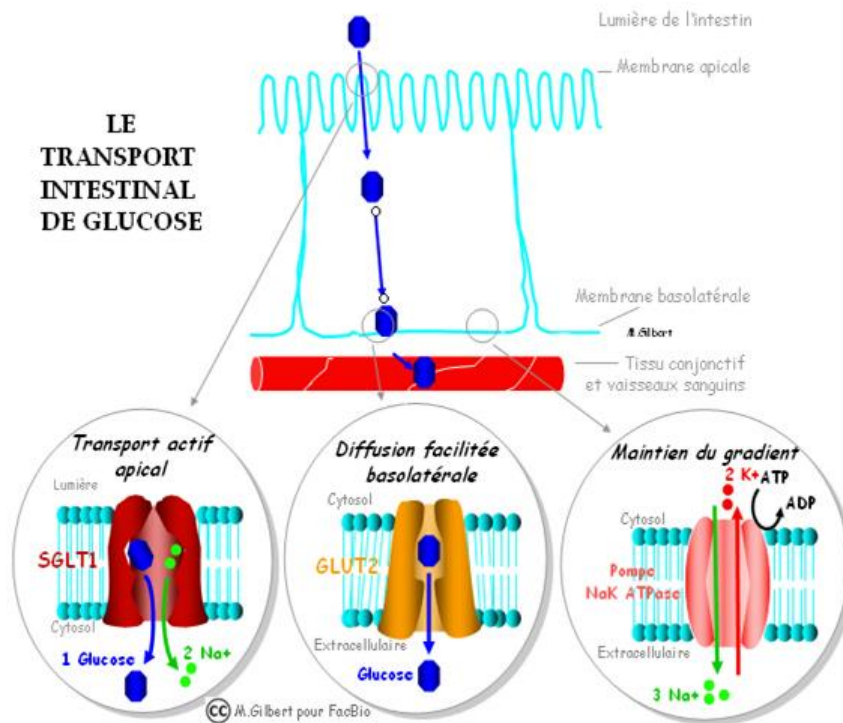


Figure 9 : Le transport intestinal du glucose

Contrairement à la diffusion simple, la diffusion facilitée est saturable comme nous le montre le graphique :

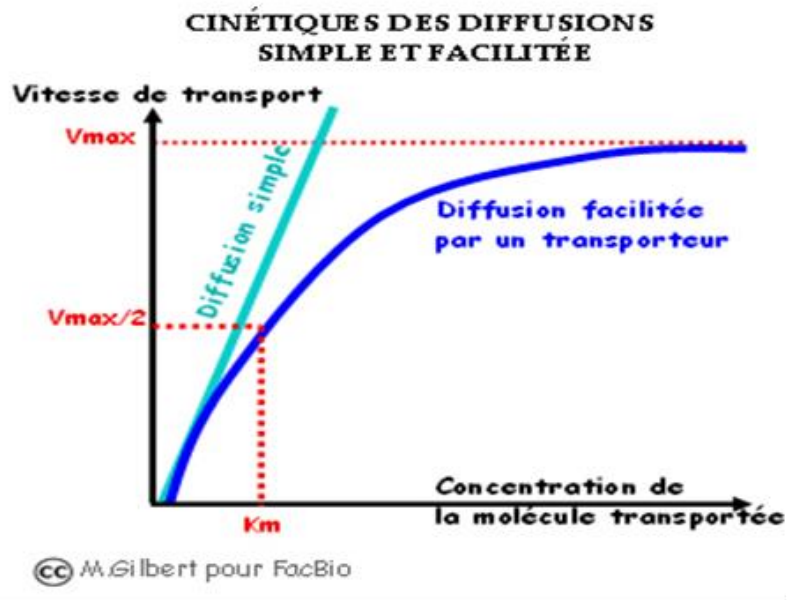


Figure 10 : Cinétique des diffusions simple et facilitée

Le transport actif

Les transports actifs diffèrent des transports précédents par les points suivants :

- Ils nécessitent directement de l'énergie (ATP ou autre source d'énergie) et une inhibition de l'ATPase bloque le système.
- Le transport s'opère contre un gradient de concentration (ex. Na^+ pour lequel le gradient extra / intracellulaire est de 10/1).
- Ces transports sont sélectifs.
- Ils sont saturables.

Il existe des Na^+/K^+ ATPase, H^+ ATPase, H^+/K^+ ATPase, Ca^{2+} ATPase, qui sont des exemples de transports actifs primaires. Il existe également des transports actifs dits secondaires. Ici les 2 substances interagissent avec un transporteur spécifique de la membrane et sont transportés à travers la membrane.

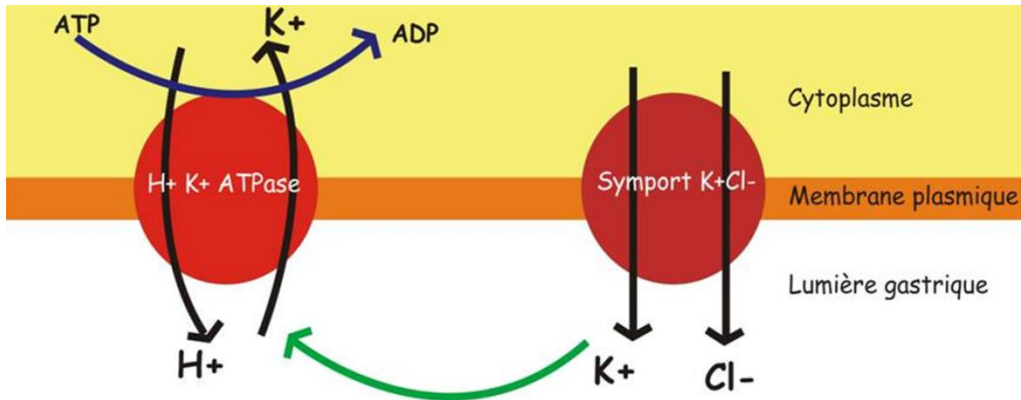


Figure 11 : Transport actif des protons H^+/K^+

Le co-transport peut se faire dans la même direction ou en sens opposé (symport ou antiport). Le transport de l'un des substrats se fait selon un gradient de concentration ce qui permet à l'autre substrat de le faire contre son gradient (et partant, sans besoin spécifique d'énergie).

Par exemple : le SGLT (Sodium GLucose Transporter) est le co-transporteur ou symport du sodium et du glucose (couplé au gradient de sodium créé par la Na^+/K^+ ATPase).

Comme nous pouvons le constater, un même substrat peut voyager selon différentes modalités en fonction de sa localisation dans la cellule (au pôle apical ou au pôle basal).

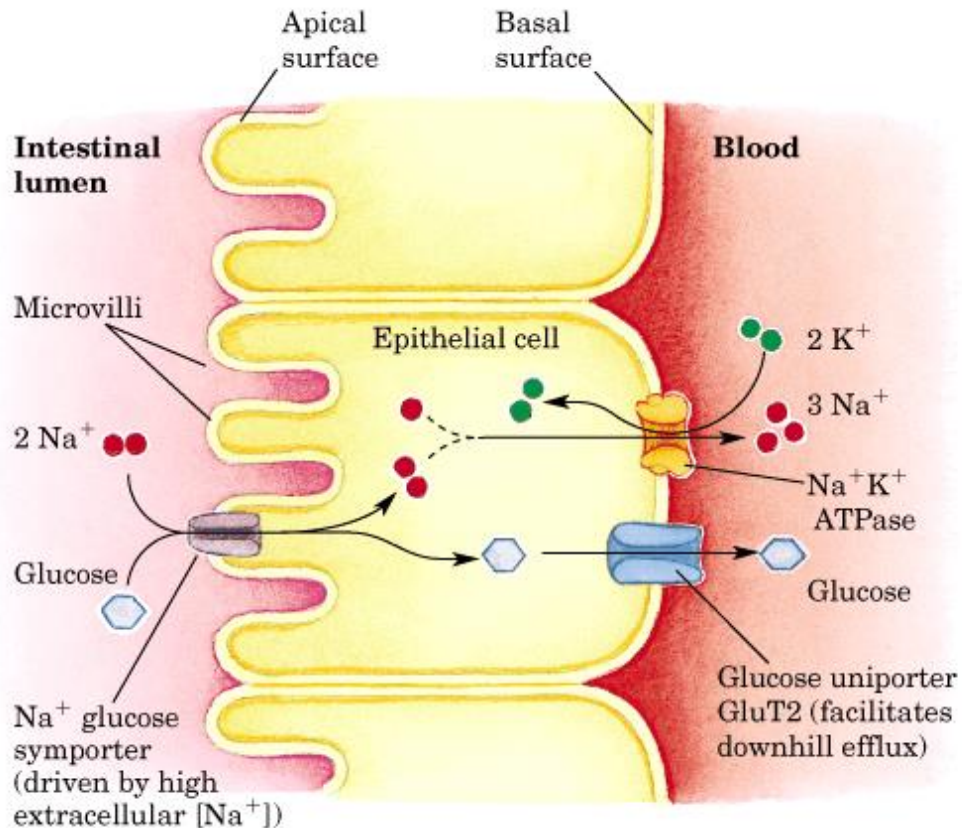


Figure 12 : Les différents types de transport du glucose

ii. Le passage paracellulaire [19]

Les cellules sont réunies entre elles par différents types de jonctions dont les plus importantes pour les échanges sont les jonctions communicantes (gap junctions) et les jonctions serrées (ou tight junctions).

- **Les jonctions communicantes**

Elles assurent les communications latérales des cellules par des canaux aqueux alors que les jonctions serrées "suturent" les cellules entre elles pour leur permettre de former un véritable tapis.

Elles assurent le passage des ions et des petites molécules d'un cytoplasme d'une cellule à une autre cellule. Elles assurent le couplage électrique et métabolique entre les cellules. Par ces jonctions peuvent passer des acides aminés, des sucres.

- **Les jonctions serrées**

Elles réunissent les cellules épithéliales pour former un tapis. Elles forment la zona occludens, c'est-à-dire une fine bande de protéines qui encercle le sommet de la cellule à la manière d'une jarretière. Cela rend hermétique les épithéliums. Elles jouent le rôle d'un joint.

Cette structure n'est pas totalement jointive dans l'intestin, la vésicule biliaire et le tube proximal du néphron. Il en résulte que pour ces tissus, il n'y aura pas de différence de potentiel trans-épithélial.

Les jonctions serrées permettent le passage de molécules de $PM < 350$. L'eau va pouvoir passer attirée par un gradient osmotique. Le passage paracellulaire peut être augmenté par des agents pharmacologiques (chélateurs du calcium, surfactants), des toxines (clostridium) ou des peptides (IGF1, TNF, INF-gamma).

Les mécanismes précédents portant sur des molécules en solution, les entérocytes peuvent également "ingérer" des particules par phagocytose ou "boire" des liquides par pinocytose c'est-à-dire absorber "en masse" par des processus d'endocytose.

L'endocytose peut être assurée par des récepteurs situés sur la membrane. Ces récepteurs fixent un ligand (protéine plasmatique, hormone, virus, immunoglobuline...). Les récepteurs peuvent diffuser latéralement dans le plan de la membrane mais en général, les complexes ligand-récepteur tendent à s'accumuler dans des dépressions membranaires (les "fosses tapissées" (phagosome)). Cela internalise le ligand. Autour de cette fosse tapissée, une protéine (clathrine) va former une gangue périphérique qui assure la formation d'une vésicule intra-membranaire qui va alors migrer pour délivrer son ligand dans le cytosol.

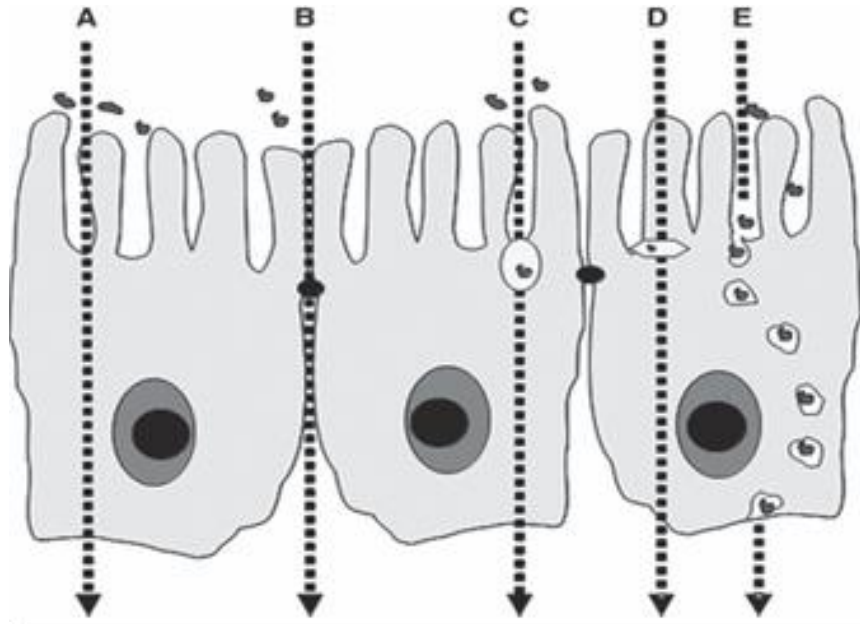


Figure 13 : Les différentes modalités de l'absorption intestinale

- A. Passage transcellulaire
- B. Passage paracellulaire
- C. La voie transcellulaire via les aquaporines (pores aqueux à échanges passifs)
- D. Transport actif (nutriments)
- E. Endocytose, transcytose, exocytose

V. LE MICROBIOTE INTESTINAL [20]

1) Généralités

L'appareil digestif, par l'intermédiaire de la bouche, constitue une voie de pénétration dans notre corps, en particulier pour les micro-organismes pathogènes (bactéries, virus, champignons...). Mais ces micro-organismes sont aussi indispensables à notre survie et peuvent influencer sur notre qualité de vie. Ceci étant, nous disposons d'un système de défense intestinal extrêmement performant qui nous protège du milieu extérieur. Ce mécanisme de défense repose sur trois piliers interdépendants qui aident à assainir en permanence le tube digestif : un mucus de protection, les défenses naturelles intestinales et l'écosystème intestinal.

a) Le mucus de protection

L'estomac est peu sujet aux infections microbiennes car il sécrète l'acide chlorhydrique, acide puissant qui tue les bactéries. La paroi de l'estomac est elle-même protégée des attaques acides parce qu'elle est recouverte d'un mucus protecteur. Ce mucus protecteur est une substance visqueuse qui forme un gel fluide. Si ce gel est déficient ou insuffisant (comme dans la mucoviscidose), il peut arriver que certaines bactéries s'implantent sur la paroi de l'estomac.

Au niveau intestinal, il existe également un mucus protecteur dans lequel les bactéries se fixent. Celles-ci sont entraînées par le mucus, sans se fixer sur la paroi intestinale. En outre, le mucus contient certaines substances antibiotiques naturelles, comme le lysozyme et la lactoferrine.

b) Les défenses naturelles intestinales [21]

La grande originalité du système digestif réside dans la présence de son propre système de défense.

Le mucus et les sécrétions ne suffisent pas toujours à empêcher le passage des bactéries et de leurs toxines. Il arrive parfois, que certaines bactéries réussissent à pénétrer l'épithélium et parviennent à coloniser la lamina propria, aussi appelé « chorion » (tissu conjonctif lâche situé sous les épithéliums qui tapissent notamment les muqueuses digestives, respiratoires ou urogénitales). Toutefois, il reste une ultime barrière, les tissus lymphoïdes qui limitent la diffusion des

bactéries ainsi que leurs toxines dans l'organisme. Le tissu lymphoïde associé à la muqueuse digestive est appelé GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissu). Ce dernier peut être divisé en sites inducteurs et effecteurs diffus, incluant la lamina propria et les lymphocytes intra-épithéliaux, et certaines structures plus élaborées telles que les ganglions lymphatiques mésentériques, les plaques de Peyer, les follicules lymphoïdes isolés et les plaques des cryptes. Le GALT constitue le plus grand organe de l'immunité, regroupant seul, plus de 80% de nos cellules immunitaires.

Ce système, localisé dans la paroi de l'intestin, est capable de synthétiser ses propres anticorps, sous forme d'immunoglobulines spécifiques qui contrôlent la prolifération des bactéries pathogènes.

Une flore intestinale probiotique abondante et riche favorise le système de défense. À l'inverse, les troubles digestifs, la malnutrition ou une alimentation trop riche, trop grasse et trop abondante engorgent la muqueuse intestinale et abaissent le système de défense. Celui-ci devient alors perméable aux infections.

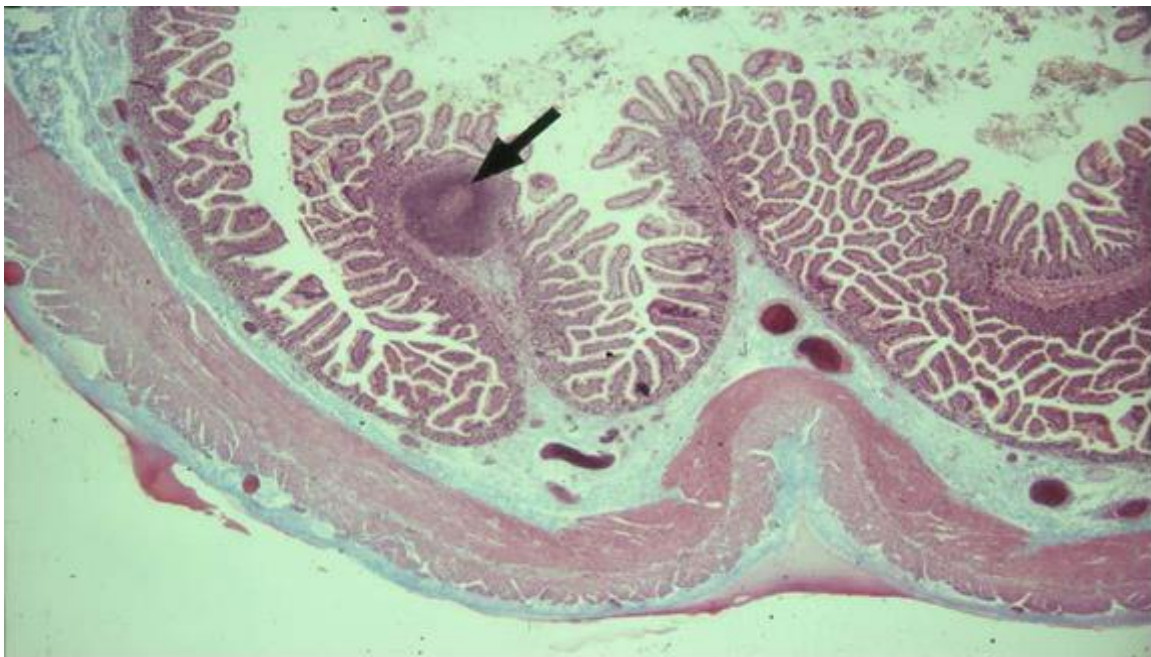


Figure 14 : Nodule lymphoïde isolé au niveau du tractus intestinal. Atlas d'histologie humaine et animale [22]

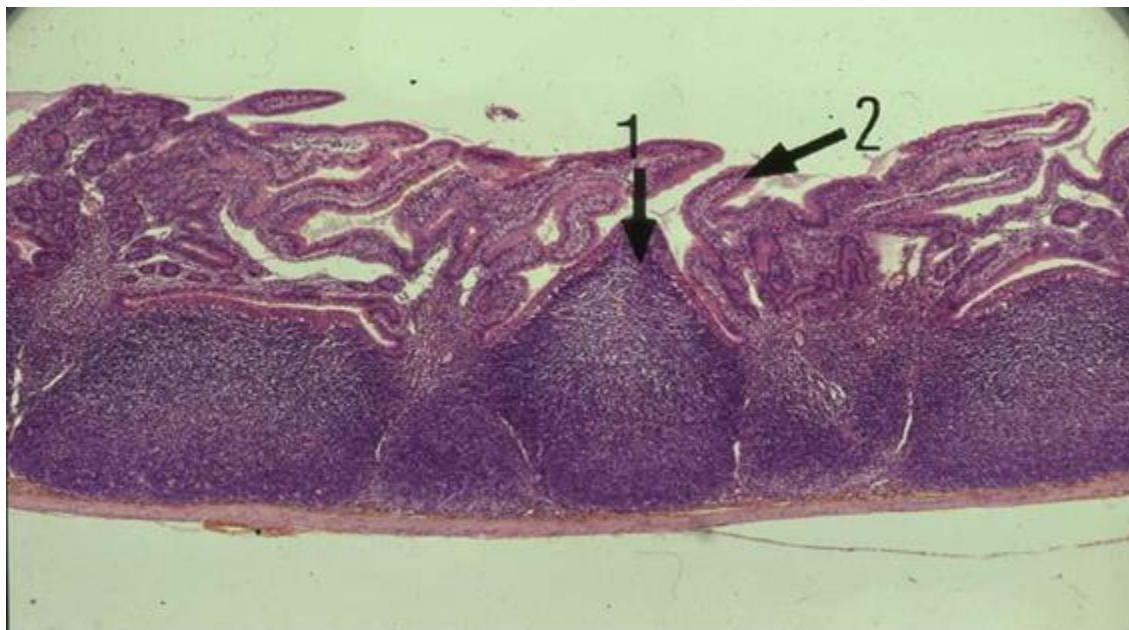


Figure 15 : Plaque de Peyer. Atlas d'histologie humaine et animale [23]

La plaque de Peyer (figure 15) se caractérise en 1 par de nombreux follicules lymphoïdes concentrés côte à côte dans le chorion et la sous-muqueuse de l'intestin grêle. Une plaque de Peyer contient de 20 à 50 follicules disposés parallèlement à l'axe de l'intestin. On reconnaît en 2, quelques villosités intestinales.

c) L'écosystème intestinal [24]

i. Introduction

La partie basse du tube digestif, en particulier le côlon, est un écosystème qui renferme au moins 500 types différents de micro-organismes, lesquels vivent en symbiose avec l'être humain. Tant ces micro-organismes que l'être humain profitent de cette association. C'est la raison pour laquelle nous les appelons des bactéries probiotiques, c'est-à-dire "porteuses de vie". Nous avons même plus de bactéries intestinales que de cellules dans l'organisme. Chez l'adulte, la masse totale des bactéries représente 1 kg environ.

Cette flore est principalement constituée de lactobacilles et de bifidobactéries, qui aident à combattre l'invasion par des bactéries pathogènes, c'est-à-dire nocives pour la santé. D'une part, elles contribuent à les empêcher de s'implanter en occupant la place. D'autre part, elles aident à inhiber les toxines de ces bactéries néfastes en formant une barrière métabolique.

Le rôle de la flore intestinale ne s'arrête pas là, puisqu'elle agit sur le transit. Elle participe à la digestion des fibres végétales que nos sucs digestifs ne peuvent dégrader. Elle intervient dans la synthèse de nombreuses vitamines, en particulier la vitamine K. Elle agit sur nos défenses en stimulant notre système de défense.

ii.Flore intestinale : c'est quoi, au juste ? [25]

Ces centaines de milliards de bactéries vivent en permanence dans nos intestins... et pourtant nous n'avons même pas été présentés. Voici quelques éléments pour mieux connaître notre flore intestinale.

La flore intestinale est constituée par une flore endogène, résidente permanente, ou autochtone, et une flore allochtone de transit.

La flore autochtone est présente dans l'écosystème intestinal, elle est capable de coloniser des sites spécifiques et de s'y multiplier. On distingue deux sous-groupes, la flore dominante qui correspond à 1% ou plus des bactéries totales et la flore sous-dominante. Cette flore, de par son tropisme cellulaire et tissulaire spécifique et son isolement répété au sein de la flore sur une longue durée, est caractéristique de l'individu. On parle de « carte d'identité bactérienne ».

La flore allochtone possède un pouvoir d'implantation transitoire. Elle se déplace tout au long du tube digestif en ne restant dans l'intestin qu'un laps de temps court. Elle reflète les infections et les changements d'environnement. Cette flore est normalement dans les conditions physiologiques, non pathogènes car constamment contrôlées par la flore autochtone. [26]

iii. Historique des probiotiques [27]

Dans le Caucase, en Europe de l'Est, en Russie et au Moyen-Orient, où l'on consomme des produits laitiers fermentés depuis des centaines d'années, on a toujours considéré que ces aliments étaient source de santé et de longévité.

C'est vers la fin du XIXe siècle que des microbiologistes se rendent compte que la composition de la flore intestinale des personnes en bonne santé diffère de celles des personnes malades.

Au début du XXe siècle, Elie Metchnikoff, lauréat d'un prix Nobel, découvre qu'on peut contrecarrer les effets des bactéries pathogènes en consommant des bactéries lactiques. Sur la foi de ces études, la consommation de produits laitiers fermentés augmente sensiblement en Europe et en Amérique du Nord jusqu'aux années 1920, pour ensuite diminuer.

Au début des années 1920, en Indochine, un microbiologiste français du nom de Henri Boulard isole une nouvelle souche de levure à laquelle il donne son nom, *Saccharomyces boulardii*.

Au début des années 1960, la recherche sur les probiotiques connaît un regain d'intérêt et les chercheurs étudient de façon approfondie les effets des bactéries intestinales sur des animaux dont on a détruit la flore.

De nos jours, les probiotiques font l'objet de recherches intensives et on trouve de plus en plus, dans le commerce, des préparations renfermant divers micro-organismes bénéfiques. On ajoute parfois à ces produits des fibres destinées à favoriser la production de micro-organismes (des fructo-oligosaccharides, par exemple, comme l'inuline, extraite de la racine de chicorée). On donne à de telles fibres le nom de prébiotiques parce qu'elles favorisent la multiplication des colonies de probiotiques. Les symbiotiques, quant à eux, sont des produits qui renferment à la fois des probiotiques et des prébiotiques.

2) Le microbiote intestinal

Le tractus gastro-intestinal est peuplé d'une importante population bactérienne appelée le microbiote intestinal. Le microbiote intestinal, aussi appelé

flore intestinale, est l'ensemble des micro-organismes (archées, bactéries, protistes) qui habitent dans le tube digestif. Il ne s'agit pas uniquement de bactéries intestinales, mais également de celles de l'estomac. Le mot « bactérie » désigne un micro-organisme et son étymologie provient du grecque « petit bâton ».

La flore intestinale est un bon exemple de mutualisme, c'est à dire de coopération entre différentes sortes d'organisme impliquant un avantage pour chacun.

Il est considéré comme un organe mature uniquement plusieurs mois après la naissance lorsque la colonisation est complète. La microflore du tractus gastro-intestinal a été estimée à près de 10^{13} à 10^{14} cellules microbiennes. Au sein de cette communauté intestinale, environ 400 à 1000 espèces bactériennes différentes ont été recensées. Cette microflore représente 10 à 20 fois le nombre total de cellules du corps humain, ce qui correspond à environ 2 à 4 millions de gènes si l'on considère le génome global. Les produits de ces gènes confèrent des capacités métaboliques non codées par le propre génome de l'hôte.

La prévalence des bactéries dans le tractus gastro-intestinal dépend des conditions qui y règnent. Deux catégories de bactéries sont distinguées : les bactéries autochtones et les bactéries allochtones. Les bactéries autochtones ou indigènes se trouvent habituellement dans des niches particulières. On y trouve des bactéries dominantes, de 10^8 à 10^{11} UFC/g fèces (UFC : Unité formant colonie), qui sont souvent anaérobies strictes et composée de 25 à 40 espèces, il y a aussi les bactéries sous-dominantes, de 10^6 à 10^8 UFC/g fèces. Les bactéries allochtones ou en transit provenant d'autres habitats que le tractus qui sont inférieures à 10^6 /g de fèces. La majorité des bactéries pathogènes sont allochtones. Quelques bactéries pathogènes peuvent cependant être autochtones. Elles vivent alors normalement en « harmonie » avec l'hôte, excepté lorsque l'équilibre du système est rompu.

a) Etude du microbiote [28] [29]

Un des moyens d'en étudier les propriétés et fonction et interactions avec la physiologie et le métabolisme de l'hôte est de coloniser de manière contrôlée le tube digestif de rats ou souris axéniques (c'est à dire nés et élevés sans exposition à des microbes vivants). Ces animaux sont colonisés par une flore microbienne

sélectionnée d'une ou plusieurs espèces, ou de communautés entières provenant de murins normaux ou malades ou d'humains. Les chercheurs peuvent alors examiner la transmissibilité de phénotypes supposés physiologiques et/ou pathologiques, et tester le rôle du microbiote pour un ou plusieurs phénotype(s) particulier(s). On a ainsi récemment montré que le microbiote intestinal contrôle ou régule chez les souris ainsi testées la masse osseuse, le stockage des graisses corporelles, l'angiogenèse intestinale et le bon développement de la réponse immunitaire.

On a aussi montré chez des souris, au départ axéniques (totalement indemne de germes saprophytes ou pathogènes) que la flore intestinale semble jouer un rôle majeur dans le métabolisme énergétique avec des liens possibles avec au moins une partie des formes d'obésité.

Le microbiote se montre même capable de réguler l'expression de certains gènes de l'hôte, ce qui pourrait évoquer des relations symbiotiques avancées.

b) Etablissement de la flore

Le fœtus des mammifères évolue in utero dans un environnement stérile et la colonisation microbienne intervient au moment de la naissance, dès la première minute. Le nouveau-né est dans un environnement bactérien essentiellement fourni par les flores vaginales, fécales et cutanées de la mère.

La première souche qui s'implante à un avantage considérable. Il n'y a aucune concurrence vis-à-vis d'autres souches bactériennes pour la niche écologique, les nutriments et les facteurs de croissance mais en plus elle plante derrière elle une barrière contre l'installation de nouvelles souches. Pendant les 12 à 24 premières heures de la vie, les premières bactéries colonisatrices apparaissent dans son tube digestif, ce sont des *Escherichia coli* et *Enterococcus* sp. Puis les souches anaérobies strictes apparaissent rapidement. Elles sont constituées de *Bifidobacterium* sp., accompagnées de quelques *Bacteroides* sp. si le nouveau-né est nourri au sein. Chez l'enfant nourri avec des formules infantiles, le genre *Bacteroides* sp. est prédominant et les bifidobactéries sont présentes de façon aléatoire.

La capacité bactérienne à coloniser le milieu colique et à persister réside dans sa compétence à adhérer au mucus intestinal, aux cellules entérocytaires et à son aptitude à dégrader des substrats nécessaire à sa survie dans l'écosystème intestinal. De nombreux travaux démontrent également le talent des bactéries colonisatrices à dialoguer avec leur hôte. [30]

Une relation de communication entre la microflore et l'épithélium intestinal sous forme de micro signaux moléculaires a été démontrée. Cette faculté aboutit à la modulation de l'expression de gènes de l'hôte afin de créer un environnement favorable à l'implantation bactérienne. La communication bactérie/hôte et les interactions bactéries/bactéries sont le point de départ des vagues de colonisations successives au sein du tube digestif, avec les créations de niches écologiques spécifiques, qui avec les apports de substrats appropriés, aboutissent à un complexe microbien endosymbiotique stabilisé, et donc proche de celui de l'adulte vers l'âge de deux ans.

C'est également vers l'âge de 2 ans que les systèmes immunitaires périphérique et intestinal de l'enfant sont estimés matures. La composition de la flore diffère d'un nourrisson à un autre. Ainsi du point de vue physiologique, la relation flore/immunité est particulièrement importante à considérer durant cette première période de vie. Et une perturbation de l'équilibre microbien pendant cette période par différents facteurs tels que, les conditions de la naissance, la prise d'antibiotiques, une mauvaise alimentation, peut avoir des conséquences importantes à court, mais aussi à long terme.

i.Facteurs endogènes intervenant dans l'établissement de la flore intestinale

Seules certaines bactéries en contact avec le nouveau-né parviennent à coloniser son tube digestif. Certaines interactions hôte-bactéries et bactéries-bactéries sont déterminantes. Les bactéries aérobies-anaérobies facultatives, telles que les staphylocoques, les entérocoques et les entérobactéries, sont les premières colonisatrices. Elles vont donc, dans un premier temps préparer l'écosystème intestinal. Le potentiel d'oxydoréduction colique initial, en effet, ne permet pas encore le développement des bactéries anaérobies strictes. Ce n'est que

quand la quantité de bactéries aérobies-anaérobies facultatives aura atteint 10^{11} UFC/g de contenu colique, que leur consommation en oxygène entraînera une diminution du potentiel oxydo-reducteur, ce qui permettra l'implantation durant les premières semaines de vie des genres anaérobies stricts comme par exemple Bifidobacterium, Bacteroides et Clostridium. Et du coup, les genres aérobies régressent, en contrepartie. [31]

ii. Facteurs exogènes participant à la colonisation

Les facteurs exogènes qui influencent la mise en place de cette colonisation sont multiples.

1. Influence du mode d'accouchement

Les premières bactéries que rencontre l'enfant né par césarienne sont principalement celles de son environnement : l'air et le personnel soignant.

On ne note aucune modification des espèces anaérobies facultatives qui sont toujours les premières colonisatrices.

Le changement réside dans l'implantation de la flore anaérobie stricte. Cette dernière se met en place beaucoup plus tardivement que chez l'enfant né par voie naturelle. Ce retard de plusieurs mois ne porte que sur les genres Bifidobacterium et Bacteroides, bactéries d'origine entérique, et non sur les genres Clostridium, bactéries capables de sporuler, donc présentes dans l'environnement.

2. Influence du terme de naissance

Chez les enfants prématurés, il existe un retard de colonisation par les bactéries anaérobies strictes du genre Bifidobacterium et Bacteroides. La colonisation se fait également par un nombre plus réduit d'espèces bactériennes.

Les bifidobactéries vont alors apparaître vers dix jours et ne seront dominantes qu'au bout de la deuxième ou troisième semaine. Cela serait dû au fait que la plupart des enfants prématurés naissent par césarienne, pour être tout de

suite placés dans un environnement très aseptisés et soumis à une antibiothérapie à large spectre. Il n'y aurait donc aucun contact avec la flore entérique et vaginale de la mère et très peu de bactéries environnantes. [32]

3. Influence de l'alimentation

L'allaitement maternel favorise l'implantation du genre Bifidobacterium et Lactobacillus. Les bactéries de la flore intestinale de la mère sont retrouvées dans les selles de l'enfant allaité. En effet, durant la grossesse et l'allaitement, il existe une translocation bactérienne, qui est un phénomène physiologique, permettant aux bactéries de la flore intestinale de la mère de se retrouver dans les glandes mammaires. [33]

Les bactéries sont englobées dans les monocytes, macrophages, sans être phagocytés. Ceux-ci seraient capables de reconnaître les bactéries comme des agents bénéfiques et non pathogènes. Et, c'est à l'intérieur des monocytes que les bactéries sont transportés jusque dans les glandes mammaires, puis se retrouvent dans le lait maternel et enfin, dans les selles du nourrisson allaité. [34]

4. Influence de l'antibiothérapie

Quelle soit per partum (avant le terme) ou post-natale, l'antibiothérapie aura des conséquences. Soit elle va modifier la flore barrière, soit elle va sélectionner des germes résistants à l'antibiotique. Avec pour conséquence, une diminution de la résistance à la colonisation par des bactéries pathogènes, notamment des entérobactéries résistantes. [35]

5. Influence de l'environnement et des conditions d'hygiène

La microflore intestinale d'un enfant né dans un pays développé diffère de celle d'un enfant né dans un pays en voie de développement ; mais dans un même pays, il y aura également une variabilité selon que l'enfant soit né en milieu rural

ou en milieu urbain. Les conditions d'hygiène, à la maison ou en milieu hospitalier, auront également un impact.

Des études menées depuis une dizaine d'années font ressortir un retard d'implantation de la flore microbienne intestinale normale ainsi qu'une certaine évolution de ce microbiote. Ce retard est causé par des conditions d'hygiène trop strictes. Il s'agit du « syndrome d'hyper-hygiène ». [36]

Cela débute dès l'accouchement avec un nettoyage du périnée maternel et avec de nombreuses mesures drastiques d'asepsie mises en place par le personnel soignant. Et ce phénomène se poursuit le plus souvent à la maison par la nouvelle mère. Ceci réduit l'exposition de l'enfant à la flore microbienne maternelle et environnementale. Une autre étude montre également que la colonisation bactérienne d'origine entérique est retardée et ne contiendrait ainsi que deux à quatre genres bactériens à plus d'un mois de vie.

Ce syndrome d'hyper-hygiène serait en partie responsable de l'augmentation des infections néonatales à germes résistants et il serait également un élément-clé dans l'augmentation des allergies dans nos pays suite à une mauvaise orientation du système immunitaire.

c) Distribution des bactéries dans le tube gastro-intestinal humain

L'environnement gastro-intestinal comprend trois régions principales qui offrent des conditions physico-chimiques très différentes aux microorganismes qui s'y trouvent.

Le premier compartiment, l'estomac, se caractérise par la présence d'oxygène apporté par la déglutition et par une forte acidité. De ce fait, l'estomac héberge sélectivement les microorganismes acido-tolérants et anaérobies facultatifs comme les lactobacilles, les streptocoques, les levures, etc.

Dans le deuxième compartiment, l'intestin grêle, la microflore est constituée essentiellement de bactéries anaérobies facultatives tels que les lactobacilles, les streptocoques et les entérobactéries, et anaérobies strictes notamment les bifidobactéries, les bactéroïdes et les clostridies.

Dans le dernier compartiment, le côlon (dépourvu d'oxygène), le transit digestif est plus lent et la flore microbienne est plus abondante, représentant 35 à 50 % du volume du contenu du côlon humain. La microflore du côlon est très complexe et est dominée par les bactéries anaérobies strictes (*Bacteroides* sp., *Clostridium* sp., *Bifidobacterium* sp. ...). Tandis que les bactéries anaérobies facultatives sont moins nombreuses et représentées par les lactobacilles, les entérocoques, les streptocoques et les *Enterobacteriaceae*. Les levures (ex. *Candida albicans*) sont peu représentées.

La charge microbienne dans les différents compartiments a été estimée à environ : 10^{3-4} , 10^{5-7} , 10^{7-8} et 10^{10-11} UFC / g dans l'estomac, le duodénum, le jéjunum, l'iléon et le côlon respectivement. [37]

Trois phyla-bactériens, Firmicutes, Bacteroidetes et Actinobacteria rassemblent la plus grande part des bactéries fécales dominantes. On y trouve les bifidobactéries (0,7 à 10 %) et les lactobacilles (2 %) [38]. La diversité des espèces bactériennes de chaque individu semble unique, mais demeure relativement stable au cours de la vie.

Toutefois, il faut noter qu'une fraction majoritaire des bactéries (environ 80%) demeure non cultivable et ce pour diverses raisons : méconnaissance des besoins de croissance de certaines bactéries, sélectivité des milieux de culture utilisés, stress dû aux conditions de culture, nécessité d'anaérobiose stricte et difficulté de simuler les interactions entre les bactéries et/ou les autres microorganismes et/ou les cellules de l'hôte. Celle-ci est donc moins explorée. Des améliorations sur la détection des bactéries intestinales ont été réalisées grâce à la biologie moléculaire basée sur l'analyse moléculaire des ADN et ARN 16S ribosomiaux.

d) Les principaux facteurs influençant le microbiote intestinal [39]

La composition et les fonctions de la microflore du tractus gastro-intestinal sont influencées par des facteurs exogènes et endogènes. Les facteurs exogènes incluent les changements des conditions physiologiques de l'hôte (âge, état de santé, etc.), la composition du régime alimentaire et l'influence de l'environnement (contamination par les pathogènes, antibiothérapie, chimiothérapie, climat, stress,

hygiène...)). Les facteurs endogènes incluent un ensemble de sécrétions du tube digestif mais aussi des métabolites des premiers microorganismes colonisateurs qui globalement conditionnent le milieu physico-chimique du biotope. Différents facteurs peuvent perturber l'équilibre de l'écosystème intestinal en favorisant la survie et le développement de certaines espèces par rapport à d'autres. Dans certains cas, ce déséquilibre peut être favorable à la prolifération de microorganismes opportunistes pathogènes pouvant compromettre la santé et le bien-être de l'hôte.

Le microbiote intestinal exerce de nombreuses fonctions physiologiques dont la plupart d'entre elles sont nécessaires et bénéfiques pour le maintien de la santé de l'hôte.

Le premier rôle de la flore intestinale est purement digestif. [40]

En effet, certains éléments de nos aliments ne peuvent être digérés sans leur intervention - c'est le cas par exemple de certaines fibres. Les bactéries vont alors les consommer et les digérer, produisant au passage des nutriments dont nous avons besoin, comme certaines vitamines. La flore intestinale peut métaboliser de nombreuses substances d'origine exogène (les résidus alimentaires non digérés dans la partie supérieure du tractus digestif) et endogène (mucopolysaccharides, cellules desquamées et enzymes synthétisés par l'hôte). La dégradation et la fermentation de ces substrats conduisent ensuite à la production de vitamines B (B1, B2, B6 et B12) et de vitamine K, ou encore de divers métabolites comme des acides gras à chaîne courte (AGCC). Exemple des stérols: environ 1 gramme de cholestérol arrive tous les jours au côlon. Il y sera métabolisé par la microflore intestinale. Cette transformation conduit à la synthèse de deux produits : la coprostanone et le coprostanol, qui seront ensuite excrétés dans les selles. Les bactéries responsables de cette métabolisation sont des genres Eubacterium, Clostridium, Bifidobacterium et Bacteroides. Le Lactobacillus fermentum KC5b métabolise de grandes quantités de cholestérol. Les réactions en causes sont des β -hydroxydations, une isomérisation et des réductions. [41]

Les acides biliaires sont également métabolisés. Dans un premier temps ils sont synthétisés au niveau du foie à partir du cholestérol, par conjugaison à la

glycine ou à la taurine grâce à une liaison amide. Cette conjugaison aboutit à la formation des acides biliaires primaires: les acides choliques et chénodésoxycholique. A peu près cinq pour cent de ces sels biliaires primaires échapperont au cycle enterohépatique et seront retrouvés au niveau du côlon. Là le microbiote intestinal les prendra en charge, pour effectuer une déconjugaison, et former, si on se base sur l'analyse de selles humaines, plus de vingt acides biliaires secondaires.

L'ensemble de ces productions fournit aux bactéries l'énergie nécessaire à leur croissance et au maintien de leurs fonctions cellulaires. Ces activités sont également importantes pour l'hôte puisque:

1: Les métabolites formés sont, pour la plupart, absorbés et utilisés par l'organisme.

2: Ils facilitent par ailleurs l'absorption des ions, le métabolisme des xénobiotiques, le métabolisme hépatique des lipides et facilite le transit intestinal de par leur capacité d'effet de masse.

3: La fermentation des glucides, en stimulant la protéosynthèse microbienne, contribue largement à diminuer la disponibilité de nombreux métabolites potentiellement toxiques dérivés des protéines.

Il a été clairement montré que le microbiote intestinal contribue à l'absorption par l'hôte de glucides et de lipides et régule le stockage des graisses. Un équilibre modifié du microbiote intestinal a été observé chez des souris obèses qui présentaient une proportion plus importante de Firmicutes associée à une plus faible population de Bacteroidetes. La présence du microbiote aboutit à une augmentation du stockage de triglycérides dans les adipocytes ainsi qu'à une activité lipoprotéine lipase plus élevée. [42]

Une récente étude nous fait savoir qu'il existe chez les différents individus une inégalité devant la nourriture et la prise de masse. Certaines personnes mangeant modérément prennent du poids rapidement, malgré leurs efforts. Ceci serait dû en partie à une inégalité de ces personnes au niveau des bactéries

présentes dans leurs intestins. Les personnes obèses auraient une flore bactérienne plus efficace pour l'extraction des sucres que les autres. [43]

Selon l'étude, la composition bactérienne du microbiote permet d'identifier deux catégories d'individus, les sujets à faible nombre de gènes (LGC : Low Gene Count) et ceux à nombre de gènes élevé (HGC : High Gene Count).

Il apparaît que les sujets LGC présentent des risques accrus de pathologies liées à l'obésité tels le diabète gras, les problèmes hépatiques, et présentent des marqueurs d'inflammation sanguins en quantité plus importante, quand ils sont comparés aux sujets HGC. De plus, les sujets LGC possèdent de par leur génome microbial un potentiel de production de métabolites néfastes pour l'organisme plus important que les sujets HGC.

Comme le montre le tableau 2 suivant, les sujets HGC présentent globalement un phénotype plus sain que les sujets LGC :

Tableau 2 : Caractéristiques des sujets à LGC ou HGC

Table 1 | Characteristics of 292 participants stratified by low and high gene counts

	LGC	HGC	LGC versus HGC		Gene count	
			P	q	P	q
N (men/women)	68 (23/45)	224 (113/111)			277 (133/144)*	
Age (years)	55 (50-62)	57 (50-61)	0.86	0.89	0.81	0.84
BMI (kg m ⁻²)	32 (29-34)	30 (23-33)	0.035	0.059	0.11	0.18
Weight (kg)	95 (75-103)	86 (71-102)	0.019	0.037	0.12	0.18
Whole body fat (%)	37 (29-42)	31 (25-39)	0.0069	0.022	0.0024	0.014
S-insulin (pmol l ⁻¹)	50 (35-91)	44 (26-66)	0.0095	0.023	0.0052	0.018
HOMA-IR	1.9 (1.2-3.3)	1.6 (0.9-2.6)	0.012	0.027	0.0059	0.018
P-triglycerides (mmol l ⁻¹)	1.32 (0.97-1.76)	1.15 (0.82-1.57)	0.0014	0.013	0.00073	0.0062
P-free fatty acids (mmol l ⁻¹)	0.55 (0.39-0.70)	0.48 (0.35-0.60)	0.014	0.029	0.00042	0.0062
P-ALT (U l ⁻¹)	20 (14-30)	19 (15-26)	0.22	0.31	0.029	0.06
S-leptin (µg l ⁻¹)	17.0 (6.7-32.6)	8.3 (3.4-26.4)	0.0036	0.019	0.00058	0.0062
S-adiponectin (mg l ⁻¹)	7.5 (5.5-12.9)	9.6 (6.7-13.7)	0.006	0.022	0.016	0.036
B-leucocytes (10 ⁹ l ⁻¹)	6.4 (5.2-7.8)	5.6 (4.8-6.9)	0.0021	0.014	0.0026	0.014
B-lymphocytes (10 ⁹ l ⁻¹)	2.1 (1.6-2.3)	1.8 (1.5-2.1)	0.00082	0.012	0.0037	0.015
P-hsCRP (mg l ⁻¹)	2.3 (1.1-5.7)	1.4 (0.6-2.7)	0.00088	0.012	0.0038	0.015
S-FIAF (µg l ⁻¹)	88 (72-120)	78 (60-101)	0.0047	0.021	0.0088	0.023

Descriptive data are reported as median and interquartile range. To test for differences between the HGC and LGC group, a linear model adjusting for age and sex (P) was applied. In the analysis of plasma triglycerides, treatment for lipid lowering medications was added as a covariate to the linear model. Benjamini-Hochberg method was used for multiple testing corrections setting the FDR at 10% (q). A similar model was applied to test for associations with gene counts. The P-, S- and B- prefixes denote plasma, serum and blood. ALT, alanin aminotransferase; HOMA-IR, homeostatic model assessment of insulin resistance.

*n = 277 owing to downsizing of the reads to 11 million.

Certaines espèces bactériennes bien spécifiques semblent limiter la prise de poids avec le temps sont trouvées en faible quantité ou simplement absentes chez les sujets LGC. Il suffit d'analyser les populations de seulement 6 espèces bactériennes pour pouvoir classer un sujet dans le groupe LGC ou HGC, avec une précision très satisfaisante. Cela laisse envisager la possibilité d'un dépistage simple des personnes à risque d'obésité accru par analyse de leur microbiote, et également la génération de nouveaux probiotiques permettant de lutter contre l'obésité et ses pathologies associées.

Par ailleurs, les bactéries de notre flore intestinale ont un rôle immunitaire très important puisqu'elles nous protègent de germes pathogènes (qui rendent malade). Les bactéries commensales occupent des sites potentiels de colonisation par les pathogènes en empêchant la pénétration d'antigènes nuisibles et en évitant ainsi la pullulation de germes pathogènes. Elles consomment les nutriments du milieu, limitant la source de nutriments disponibles pour les espèces pathogènes et entrent en compétition avec ces dernières pour l'accès aux récepteurs de l'hôte. Pour ce faire, chaque espèce dispose d'armes qui lui sont propres. Chaque souche bactérienne (notamment nos bactéries commensales) a la capacité de sécréter différents peptides antimicrobiens (AMP) appelés bactériocines qui sont redoutablement efficaces pour combattre de nombreuses autres espèces. [44]

La première bactériocine à avoir été identifiée en 1925 fut nommée colicine en raison de son efficacité contre E.coli. Depuis, environ 200 bactériocines différentes (par leurs structures et leur mode d'action) ont été étudiées. Elles ont en général une efficacité spécifique contre des espèces voisines de celles par lesquelles est produites. L'avantage par rapport aux antibiotiques, est que les bactériocines sont capables de cibler uniquement les bactéries pathogènes sans nuire à celles qui sont utiles à notre système. Il existe même des bactériocines dont le champ d'action (comparable au spectre d'un antibiotique) s'étend à certains protozoaires, levures, champignons et virus. [45]

Quoi qu'il en soit, la présence en nombre de toutes les bactéries utiles rend la survie des autres germes plus difficile car elles occupent déjà la place : la nourriture est plus difficile à trouver, tout comme les endroits où s'installer. En plus, la flore intestinale modifie le pH de l'intestin qui devient du coup un endroit hostile pour les germes. C'est ce rôle qui explique que les traitements par

antibiotiques, faits pour éliminer certaines bactéries et qui déséquilibrent donc la flore intestinale, favorisent la survenue de diarrhées parfois sévères. Comme les "bonnes" bactéries sont éliminées en partie, cela laisse plus de champ aux "mauvaises" qui peuvent donc nous rendre malades.

Les bifidobactéries et les lactobacilles, ainsi que certains entérocoques, streptocoques et bactéroïdes, se distinguent par leurs effets bénéfiques sur la santé de l'hôte, tels que l'amélioration de la maturation et de l'intégrité de l'intestin et la modulation de la fonction immunitaire.

Le microbiote représente donc le premier maillon d'un système complexe appelé système immunitaire intestinal.

e) **Le système immunitaire intestinal (SII)**

Le système immunitaire intestinal doit reconnaître et éliminer des nombreux micro-organismes pathogènes et toxines présentent sur la muqueuse intestinale. En même temps, il ne doit pas déclencher de réponses immunitaires contre des antigènes alimentaires et des bactéries commensales. Le SII est donc capable d'élaborer deux types de réponses contradictoires, défense ou tolérance, et les mécanismes par lesquels il effectue ce choix ne sont pas encore complètement élucidés. [46]

La tolérance induite par voie orale se définit par la suppression des réponses immunes humorales et cellulaires spécifiques de la protéine ingérée. Il est particulièrement important en nutrition d'empêcher l'émergence des réactions d'hypersensibilité, dont l'allergie, aux protéines alimentaires. Son site d'induction pourrait être la plaque de Peyer (présence de LT régulateurs et de cytokines inhibitrices de la réponse immune TGF- β et IL10), mais aussi l'entérocyte qui est une source importante de TGF- β . La perméabilité intestinale a été proposée comme jouant aussi un rôle dans l'introduction ou non de la tolérance orale, son augmentation étant souvent associée à une rupture de tolérance orale sans que l'on sache vraiment si elle en est la cause ou la conséquence. La dose d'antigène et les bactéries de la flore intestinale influencent aussi fortement l'induction et le maintien dans le temps de la tolérance orale.

f) Relations des composants de l'écosystème gastro-intestinal [47]

Les relations entre les microorganismes et l'hôte peuvent être de trois types: symbiose, commensalisme et parasitisme. Le commensalisme est une association étroite entre différentes espèces qui vivent de façon telle que l'une d'entre elles en tire bénéfice mais sans nuire aux autres espèces, le contraire du parasitisme. La symbiose est l'association étroite (cohabitation) entre deux organismes, chacun tirant un bénéfice de l'autre.

Dans la relation symbiotique, les bactéries profitent d'une température stable, de l'oxygène et d'un apport nutritif. Les hôtes tirent profit d'une capacité métabolique et/ou digestive plus importante et de l'exclusion compétitive des pathogènes.

Les relations entre le microbiote intestinal et son hôte sont de type symbiotique. Cette flore est relativement stable pour un individu donné et plusieurs facteurs de l'hôte contrôlent sa composition comme le sexe, l'âge et l'état de santé, etc. Ces bactéries et leur hôte ont développé fortement des outils sophistiqués de communication qui permettent de maintenir ou rétablir l'état de santé par leurs effets combinés. Ainsi à la naissance, l'acquisition de la flore intestinale s'accompagne d'une maturation de la muqueuse intestinale et le système immunitaire exerce une action sur la flore intestinale.

Les effets des bactéries introduites par l'alimentation sont assez mal connus que ce soit sur l'évolution de la flore elle-même ou sur l'effet de ces bactéries exogènes pour l'hôte. Comment l'hôte distingue-t-il les bactéries exogènes pathogènes des bactéries exogènes inoffensives? Ces bactéries inoffensives sont-elles neutres pour l'hôte ou bien apportent-elles un plus? Une chose est certaine, les bactéries probiotiques d'origine alimentaire contribuent aussi à l'équilibre de cet écosystème.

i. Le microbiote et l'épithélium intestinal [48]

Les bactéries contribuent au développement de la muqueuse en facilitant la prolifération et la différenciation épithéliale. Le renouvellement de l'épithélium

colique apparaît ralenti en absence de flore intestinale. La vitesse de production de cellules par les cellules de la crypte est ainsi réduite d'environ 20%.

Les réseaux de vaisseaux sanguins des villosités intestinales de souris adultes initialement axéniques est deux fois moins dense par rapport aux souris conventionnelles. Le microbiote intestinal joue donc un rôle important dans l'angiogenèse intestinale.

D'autres effets de la flore intestinale sur le métabolisme de l'hôte ont été mis en évidence par comparaison entre les animaux axéniques et les animaux conventionnels. Les animaux axéniques présentent une vascularisation de l'intestin plus faible, des activités enzymatiques digestives réduites, une couche de mucus plus importante, une susceptibilité aux infections augmentée ou encore un besoin calorique supérieur de 20 à 30 % par rapport à des animaux conventionnels.

Des bactéries commensales et probiotiques ainsi que leurs facteurs solubles peuvent directement interagir avec l'épithélium intestinal et peuvent modifier des propriétés de la surface de cellules épithéliales. Un tel type d'interaction, peut aider à protéger l'hôte contre une grande variété de microbes pathogènes qui emploient des motifs glycanes comme cibles normales pour envahir les cellules intestinales.

D'autres études ont montré que plusieurs propriétés de l'intestin dépendaient principalement du dialogue mutuel entre l'épithélium et des bactéries : la production de matrilysine, une métallo-protéase impliquée dans le contrôle d'activation de pro-défensines, un changement global du profil transcriptionnel des cellules intestinales, des modifications de la vascularisation intestinale, une modification de propriétés myo-électriques intestinales, une induction de gènes spécifiques, par exemple des facteurs angiogéniques.

ii. La flore intestinale et la fonction cérébrale [49] [50]

- Généralités

Tous les humains hébergent dans leurs intestins un écosystème microbien. L'ensemble des génomes de ces micro-organismes forme ce que les biologistes nomment le métagénome intestinal humain. Les nombreuses et intenses recherches

dont il est l'objet, ont fait de ce métagénome humain l'attraction du 3ème congrès international MetaHIT (projet financé par la commission européenne, réunissant des partenaires universitaires et industriels de 8 pays, et dont le but est d'étudier et de comprendre le rôle du microbiome humain dans le maintien de la bonne santé et l'apparition de la maladie et d'utiliser cette connaissance pour améliorer la capacité à prévenir et traiter certaines maladies). Ce congrès a réuni 600 chercheurs à Paris du 19 au 21 Mars 2012.

L'espèce humaine estime être hautement évoluée. Toutefois, nous sommes bien moins humains que nous le pensons. En mettant en parallèle les quelques 30 000 gènes environ du corps humain aux plus de 3 millions de gènes bactériens que nous abritons, nous pourrions conclure que nous ne sommes humains qu'à 1%. De plus, nous ne commençons que maintenant, à réaliser l'impact de nos bactéries symbiotiques sur notre vie quotidienne.

La flore intestinale, peuplant notre intestin a un impact significatif sur la biochimie et le développement du cerveau, et influence par conséquent notre comportement à l'âge adulte. [51] Non seulement les microbes sont capables d'altérer la transmission du signal entre les cellules bien qu'étant emprisonnés à bonne distance dans l'intestin, mais ils ont également l'étonnante capacité d'influencer les cellules du cerveau afin qu'elles activent ou inhibent certains gènes spécifiques.

- *Relation directe entre l'intestin et le cerveau*

Il existe une relation directe bidirectionnelle entre l'intestin et le cerveau. En effet, la digestion et l'assimilation des aliments n'est pas la seule fonction de l'intestin. Il contient plus de 100 millions de neurones, sécrète au moins 20 neurotransmetteurs identiques à ceux que l'on trouve dans le cerveau, produit 70 à 85 % des cellules immunitaires de l'organisme et héberge 100 000 milliards de bactéries.

Ces bactéries sont impliquées dans l'apparition de troubles neurologiques et comportementaux. Par exemple, les bactéries intestinales peuvent avoir une influence sur l'absorption par le corps de la vitamine B6, cette dernière ayant à son

tour une influence profonde sur la santé des cellules nerveuses et musculaires. La réponse immunitaire est modulée par cette flore intestinale, qui peut influencer l'apparition de maladies auto-immunes telles que la sclérose en plaques. Elles ont prouvé leurs capacités à influencer les comportements de type anxieux. Dans l'autisme et d'autres troubles envahissants du développement (TED), des études montrent que des souches spécifiques de bactéries présentes dans l'intestin sont altérées et que des problèmes gastro-intestinaux exacerbent les troubles du comportement. Récemment un test biochimique de l'autisme a été élaboré, et il est basé, en partie, sur les métabolites bactériens.

Si le rôle qu'exerce le microbiote intestinal dans la maturation du système immunitaire est largement reconnu, il est plus difficile, à première vue de concevoir que la flore intestinale puisse avoir un impact sur les fonctions cérébrales et le comportement. Plusieurs études chez l'animal ont pourtant contribué à renforcer le concept d'un "axe intestin-cerveau".

- [Connexion cerveau-intestin à travers le nerf vague](#)

Schématiquement, ce réseau bidirectionnel permet au cerveau d'influer sur les activités motrices, sensibles et sécrétoires du tube digestif, et à l'intestin d'exercer une action sur les fonctions cérébrales.

Comment alors, ces habitants unicellulaires de l'intestin peuvent-ils exercer leur influence sur un organe complexe et multicellulaire tel que le cerveau? Bien que la réponse ne soit pas évidente, il existe plusieurs possibilités: le nerf vague, par exemple, relie l'intestin et le cerveau et on sait que l'infection par la bactérie salmonelle stimule l'expression de certains gènes dans le cerveau, ce dernier étant par ailleurs bloqué lorsque le nerf vague est sectionné. Le nerf vague peut, également, être stimulé par les microbes de l'intestin et servir de lien entre ces derniers et le cerveau. Alternativement ces microbes intestinaux peuvent libérer des signaux chimiques (toxines) dans la circulation sanguine qui arrivent ainsi jusqu'au cerveau. Ces bactéries intestinales peuvent moduler les hormones du stress qui ainsi influencent l'expression des gènes dans le cerveau. [52] Indépendamment de la manière dont ces invités intestinaux exercent leur influence, ces études suggèrent que les comportements qui dictent la manière dont les animaux interagissent avec

le monde extérieur peuvent être profondément altérés par la relation que les animaux ont avec les micro-organismes de l'intestin.

Et la découverte que les bactéries de l'intestin peuvent influencer le cerveau à un certain stade du développement permet d'entrevoir des répercussions importantes dans la perception des troubles du développement. [53]

Un traitement oral d'une semaine par plusieurs antibiotiques chez la souris adulte induit des perturbations de la composition des populations bactériennes du côlon, un comportement anxieux, ainsi qu'une élévation du taux d'une protéine impliquée dans la croissance et la survie des neurones, le BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), dans l'hippocampe et l'amygdale, régions du cerveau respectivement impliquées dans la mémoire et l'apprentissage d'une part, l'humeur et la mémoire d'autre part. L'arrêt de l'antibiotique permet de restaurer le comportement normal des rongeurs. [54]

Deux souches de souris n'ayant pas le même comportement naturel diffèrent également par la composition de leur flore intestinale. Le transfert de microbiote induit un changement spectaculaire de comportement.

L'injection de facteur de stress CRF dans le cerveau de souris normales a pour conséquence de perturber la flore intestinale. L'axe intestin-cerveau est donc bien bidirectionnel [55]. Les perturbations du microbiote intestinal chez les souris qui ont reçu du CRF en intra-cérébral sont associées à un changement de la motilité du côlon. Ces résultats permettent de penser que les perturbations de la chimie du cerveau observées chez les patients souffrant de pathologies neuropsychiatriques, comme l'autisme, la dépression et la schizophrénie, peuvent modifier la physiologie du côlon, en l'occurrence le transit intestinal, et impacter la composition de la flore intestinale.

La reconnaissance de l'existence de l'axe intestin-cerveau revêt une grande importance dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales et dans le syndrome de l'intestin irritable (SII). Une pathologie psychiatrique est en effet observée chez 60 % à 85 % des patients souffrant de SII, le plus fréquent des troubles fonctionnels intestinaux qui affecte 10 % à 12 % de la population générale et se manifeste par une douleur abdominale, une constipation, une diarrhée ou une alternance de ces deux symptômes. Chez la souris présentant une inflammation

intestinale chronique modérée, l'administration de probiotiques peut normaliser le comportement et la chimie du cerveau.

iii. Asthme et allergie

Des études épidémiologiques ont montré que le microbiote intestinal des enfants asthmatiques diffère de celui des enfants sains et qu'il existe un risque accru de survenue d'un asthme en cas d'administration d'antibiotiques aux premiers âges de la vie [56]. De même, les enfants nés par césarienne, non exposés aux bactéries vaginales et fécales de leur mère à la naissance, ont un microbiote intestinal différent des enfants accouchés par voie naturelle et présentent un risque plus élevé de développer un asthme.

L'administration chez la souris de certains antibiotiques en période néonatale peut augmenter la susceptibilité à développer un asthme allergique. Le traitement par streptomycine a un effet limité sur le microbiote intestinal et sur la maladie asthmatique, alors que la vancomycine entraîne une importante réduction de la diversité microbienne intestinale et augmente la sévérité de l'asthme [57] [58]. En revanche, aucun des deux antibiotiques n'a d'impact chez la souris adulte, ce qui montre qu'il existe une période critique, au début de la vie, durant laquelle une modification du microbiote intestinal peut perturber le développement du système immunitaire et entraîner une sensibilisation allergique.

iv. Le microbiote et le système immunitaire [59]

Le microbiote joue un rôle essentiel dans le développement et la maturation du système immunitaire et sur ses fonctions. Il intervient aussi bien au niveau de l'immunité innée que de l'immunité acquise. [60]

Chez les animaux axéniques le système immunitaire est peu développé et est déficient: immaturité des CPA et production de cytokines limitées , mauvaise orientation de l'équilibre Th1/Th2, faible diversité des anticorps sécrétés, difficultés pour l'établissement de la tolérance orale, hypoplasie des plaques de Peyer et quantité de lymphocytes intraépithéliaux réduite. Les anomalies observées ne se limitent cependant pas à l'épithélium intestinal puisque la rate et les ganglions lymphatiques des animaux axéniques sont non structurés et présentent des zones lymphocytaires atrophiées. La colonisation du tube digestif de souris axéniques par une flore de souris conventionnelle adulte annule en trois semaines ces anomalies du système immunitaire.

Plusieurs expériences chez l'homme et l'animal montrent que des probiotiques ingérées peuvent aussi moduler certaines fonctions métaboliques et immunitaires. [61]

Ces effets dépendent à la fois de la diversité des micro-organismes et des modèles expérimentaux considérés, mais aussi du type de réponse immune étudiée, intestinale ou systémique, cellulaire ou humorale, innée ou acquise, dont les significations sont très différentes.

Les bactéries exogènes inoffensives induisent une réponse de type tolérance du système immunitaire. Les mécanismes par lesquels les bactéries contrôlent les réponses immunes inflammatoires pourraient avoir des conséquences à long terme sur la santé. [62]

Ainsi les probiotiques peuvent jouer un rôle bénéfique sur le bien-être de l'hôte. Les pathogènes, au contraire, modifient cet équilibre bénéfique et jouent un rôle néfaste pour l'hôte. [63]

Des probiotiques et des espèces pathogènes sont tous les deux capables d'entraîner des réactions immunitaires similaires car elles possèdent souvent des empreintes moléculaires semblables comme les structures moléculaires associés aux pathogènes. Le mécanisme par lequel le système immunitaire intestinal distingue les probiotiques des bactéries pathogènes est encore peu connu.

Une explication simple, non démontrée, suggère que les pathogènes sont capables de traverser l'épithélium intestinal alors que les espèces commensales sont maintenues dans la lumière intestinale. Les facteurs intervenants seraient, la couche muqueuse, les jonctions serrées entre des cellules épithéliales et les sIgA. En conséquence, la probabilité pour les bactéries commensales de réagir avec des cellules de l'immunité innée portant des PRR (de pattern recognition receptors) serait énormément diminuée.

Cependant, cette explication simple est contredite par certaines remarques. Les bactéries commensales ne sont pas ignorées par le système immunitaire et peuvent activer des PRR et donc induire des réactions immunitaires. Nous ne savons pas actuellement si les bactéries commensales et les bactéries pathogènes se servent des mêmes jeux de PRR ou si les différences résultent de voies de signalisation différentes. [64]

Toute perturbation du microbiote peut avoir des conséquences importantes sur l'immunité. En effet, en eubiose, la flore intestinale assure le maintien d'un bon équilibre nutritionnel au sein du tube digestif et des défenses efficaces contre les agressions externes, par un effet barrière empêchant les bactéries pathogène de s'installer. En occupant l'espace, elles ne laissent pas de place à des bactéries indésirables. Elles ont de plus un effet de modulation des cytokines, capital dans la régulation de la réponse immunitaire.

Les prédispositions génétiques ont un impact. [65]

Prenons l'exemple des jumeaux. Les microbiotes de jumeaux monozygotes ("vrais" jumeaux, issus d'un seul œuf) sont plus similaires que ceux des jumeaux dizygotes, et ceux des jumeaux dizygotes, plus proches que ceux des personnes non apparentées.

Cette similitude s'explique selon certains scientifiques par l'existence d'un facteur génétique déterminant dans la composition de notre flore intestinale. Il entraînerait la similitude mais pas la même identité, les différences étant liées aux conditions environnementales.

Le mode de naissance et d'allaitement [66]

A la naissance, le tube digestif du nouveau-né est stérile. La construction du système immunitaire intestinal se fait progressivement. Nous acquérons notre identité immunitaire à travers notre filiation (hérédité génétique et affective) et notre adaptation à notre environnement qui comprend, entre autres, l'ingestion d'aliments nécessaires pour grandir et se développer en santé. Le bébé grandit en assimilant ce qui lui permet de se construire et en rejetant ce qui ne lui convient pas. Son terrain immunitaire l'aide à se construire en tant que personne unique.

La tâche n'est pas simple: il s'agit de reconnaître ce qui vient en contact de l'intestin et d'allier des mécanismes de défense pour rejeter ce qui est inassimilable ou nocif et des mécanismes de tolérance pour laisser entrer par l'intestin des aliments étrangers. Cela revient à laisser passer du "non-soi" pour fabriquer du "soi". Nous sommes bien dans un mécanisme identitaire.

Le début de la vie est précieux pour le système immunitaire directement lié à la flore intestinale. Pendant la gestation, le système immunitaire général se façonne par la reconnaissance de l'identité maternelle qui doit, elle la première, tolérer ce nouvel hôte et s'y adapter sans le rejeter. De fait l'immunité maternelle change pendant la grossesse. Le fœtus apprend lui aussi l'identité de sa mère afin de la reconnaître sans la rejeter. Durant toute la gestation, le système immunitaire du bébé n'est pas fonctionnel. Le terrain immunitaire sera activé à la naissance, il sera unique et lui permettra de se construire en tant que personne en un exemplaire unique.

L'immunité sera différente selon le mode d'allaitement.

Lorsque l'enfant naît par voie naturelle, l'activation de l'immunité commence dès le contact avec la flore vaginale et intestinal de la mère. L'enfant développe sa propre flore à partir de ce contact et ensuite à chacune des ingestions de lait maternel qui lui fournissent des facteurs immuns. [67]

En effet, le lait maternel contient de nombreux nutriments utiles au bon développement de son enfant [68]. Le lait des premiers jours a une importance capitale. Il est appelé colostrum. Il est très riche en protéine et anticorps indispensables à l'immunisation du nouveau-né et pauvre en sucres. Les types d'anticorps rencontrés dans le colostrum dépendent des agents infectieux auxquels la mère a été exposée durant son existence, soit naturellement, soit par vaccination (Type IgA principalement mais aussi IgG et IgM, permettant une barrière immunitaire digestive pour le nouveau-né ainsi que le développement d'une immunité). Le nouveau-né est capable d'absorber les anticorps dans les premiers temps après la naissance, de façon passive, tant que la perméabilité des cellules intestinales permet de laisser passer ces grandes molécules. Par la suite, les anticorps sont détruits au cours du processus de la digestion. Cette transmission ne peut pas se faire durant la gestation car le placenta est imperméable aux anticorps.

Les nouveau-nés nourris au sein sont ainsi mieux immunisés que ceux nourris au biberon. Le colostrum est aussi considéré comme le premier aliment devant pénétrer le tube digestif après la naissance et aucun produit actuellement ne peut le remplacer. L'augmentation des accouchements par césarienne et la diminution de l'allaitement maternel pourraient être un facteur clé dans l'augmentation des allergies dans nos pays.

3) Quand la flore est attaquée... Les déséquilibres de la flore intestinale [69]

Il existe quatre grandes causes principales de déséquilibre de la flore intestinale :

- *le vieillissement* : au fil des années, les bactéries utiles diminuent au bénéfice de bactéries indésirables.

- *le régime alimentaire* : une alimentation déséquilibrée, pauvre en fruits et légumes et trop riche en viande, favorise les fermentations et l'activité de bactéries intestinales pathogènes, fragilisant l'équilibre de la flore. Selon certaines études, les intestins des grands consommateurs de fruits et de légumes montrent une prédominance de bifidobactéries. À l'inverse, on note une déficience importante chez les personnes dont l'alimentation est riche en viandes et en sucres.

- *les antibiotiques* : ces médicaments, indispensables pour tuer les bactéries infectieuses, éliminent simultanément bon nombre de bactéries utiles, présentes dans notre flore. Il a été montré que l'absorption de lactobacilles vivants aide à régénérer la flore partiellement détruite et à empêcher l'implantation de nouveaux germes infectieux.

- *les maladies et le stress* : les bifidobactéries et, dans une moindre proportion, les lactobacilles, sont malheureusement les premières à disparaître en cas de désordres gastriques ou intestinaux, maladies du foie ou des reins, anémie, radiothérapie ou en cas de stress répétés.

Refaire la flore intestinale, est-ce possible et comment ?

Une bonne flore intestinale est un des secrets de santé. Les probiotiques sont sensés reconstituer la flore intestinale, mais quel type de flore, est-ce qu'un probiotique associé à un prébiotique sont suffisants ?

Une bonne flore intestinale peut-elle se reconstruire à partir de quelques ferments lactiques ? Quelques souches seulement de bactéries de la flore intestinale sont contenus dans les probiotiques (compléments alimentaires).

Manger des yaourts au bifidus, de la levure de bière ou prendre de l'ultra-levure ne suffit pas à restaurer une flore intestinale déséquilibrée. A la suite de prises d'antibiotiques ou d'une intoxication alimentaire, les ballonnements, les aigreurs d'estomac, la fermentation intestinale, une mycose intestinale (champignon ou levure du *Candida albicans*), des troubles du transit intestinal, une intolérance au lactose, des allergies, des gaz intestinaux, une constipation, une diarrhée, des infections à répétition apparaissent parfois. Ces symptômes ont tous pour cause un problème de flore intestinale. Le rôle de la flore intestinale étant d'aider à la

digestion et de nous protéger des bactéries pathogènes ou des mycoses en renforçant le système immunitaire.

Les solutions pour rééquilibrer sa flore intestinale

De nombreux aliments proposent d'aider à renforcer la flore intestinale. Ces produits, sources de probiotiques, sont notamment les laits fermentés, les yaourts, certaines boissons lactées, ainsi que les compléments alimentaires. Mais, sachez que ces bactéries bénéfiques n'ont aucune chance de réussir à s'installer durablement dans votre tube digestif si vous les absorbez de manière trop espacée. Pour profiter de leurs effets bénéfiques, il faut en consommer très régulièrement, sous forme de cures longues durées.

Deux éléments favorisent la flore intestinale : les prébiotiques et les probiotiques (ils seront plus amplement développés au chapitre VIII).

VI. RELATION ENTRE NOTRE INTESTIN ET NOTRE CERVEAU [70]

1) Généralités

La digestion des aliments n'est pas la seule fonction de l'intestin. Ce n'est pas un organe comme les autres. Il possède son propre système nerveux, appelé système nerveux entérique ou digestif. Il est responsable de fonctions non soumises au contrôle volontaire: péristaltisme (contractions musculaires qui permettent la progression du bol alimentaire), sécrétions gastriques, vomissements... Le système entérique contient plus de 100 millions de neurones et de nombreux neurotransmetteurs. Le ventre est le deuxième plus grand centre de cellules nerveuses dans l'organisme humain, après le cerveau. On observe toutes les caractéristiques cellulaires et réactions biochimiques typiques du cerveau dans le ventre. Environ une centaine de millions de cellules nerveuses entourent l'intestin, c'est à dire plus que l'ensemble des cellules nerveuses de la moëlle épinière et, elles sont étroitement liées au cerveau.

Il est important de noter que 90% des nerfs qui relient le ventre au cerveau, dirigent l'information vers le cerveau. Autrement dit, les informations qui partent des intestins vers le cerveau sont donc plus nombreuses et surtout plus variées que celles faisant le trajet inverse. Cette communication permet notamment de protéger l'organisme contre certains dangers: par exemple, en présence d'un aliment infecté, l'intestin alertera le cerveau via le nerf vague. Le cerveau signalera alors à l'intestin d'arrêter le processus de digestion. Les signaux du ventre sont très importants pour l'organisme. Nous devrions donc prendre les messages de notre ventre plus au sérieux. Même si il est difficile de sentir la plupart de ces signaux, nous pouvons reconnaître les signaux d'alarme, tels que, nausées, maux de ventre et vomissements. L'expression "avoir des papillons dans le ventre", endosse une signification nouvelle à la lumière des connaissances scientifiques.

Les neurones du système nerveux entérique sécrètent au moins 20 neurotransmetteurs identiques à ceux que l'on trouve dans le cerveau. [71]

Sur bien des aspects l'intestin rappelle le cerveau. La découverte des liens entre cerveau et intestins est si révolutionnaire qu'elle a donné naissance à une nouvelle discipline : la neuro-gastro-entérologie.

Les récentes recherches en embryologie ont conduit à une étonnante découverte : les cellules nerveuses de l'intestin proviennent du même feuillet embryologique que celles du cerveau, à savoir, l'ectoderme.

Cela signifie qu'à un moment donné du développement de l'embryon, des cellules nerveuses se séparent du cerveau principal pour migrer dans le ventre et former, au niveau des intestins, un second système nerveux, que l'on appelle le système nerveux entérique.

Intestin et cerveau sont bien sûr séparés chez l'adulte, mais, structurellement et fonctionnellement, le système nerveux intestinal et le cerveau se ressemblent. Ils utilisent les mêmes structures de neurones sensoriels et moteurs, les mêmes circuits de traitement de l'information et les mêmes cellules gliales ainsi que les mêmes neurotransmetteurs. Ce sont par exemple, l'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine, l'acétylcholine et la sérotonine mais également l'opiate et l'endorphine fabriquées par le corps. Chacune de ces substances biochimique enclenche une fonction dans le cerveau et régule l'ensemble du métabolisme nerveux. Toutes les actions volontaires et conscientes sont dépendants de l'activité des neurotransmetteurs dans le cerveau et dans le ventre. [72]

L'exemple le plus spectaculaire est celui de la sérotonine, un neurotransmetteur qui influence de nombreux processus cognitif comme le cycle veille/sommeil ou la douleur et qui est produit à 95 % par les cellules nerveuses de l'intestin. Ce n'est pas le cerveau mais bel et bien l'intestin qui synthétise et stocke la quasi-totalité de la sérotonine de tout l'organisme. C'est le neurotransmetteur qui a l'impact le plus déterminant sur l'humeur des êtres humains. Elle est synthétisée et stockée au niveau des cellules chromaffines de l'intestin. La libération de sérotonine par exocytose aura entre autre un rôle dans la motilité intestinale. Etant donné que les neurotransmetteurs et les neuromodulateurs du cerveau sont presque toujours également présents dans l'intestin, les médicaments définis pour agir sur les synapses du cerveau sont susceptibles d'avoir aussi des effets au niveau de l'intestin.

Des réactions produites dans le cerveau et dans l'intestin sont liées, et dès lors que l'on tentera une action sur l'un de ces 2 centres, il y aura une conséquence pour l'autre. L'un agit sur l'autre...

Les similarités entre l'intestin et le cerveau expliquent pourquoi des médicaments qui agissent au niveau cérébral peuvent aussi avoir des effets sur l'intestin. C'est le cas des antidépresseurs qui, en agissant sur la sérotonine pour améliorer l'humeur, provoquent souvent des troubles digestifs chez les patients soignés pour une dépression. A l'inverse, à petites doses, on sait que les antidépresseurs peuvent améliorer les symptômes intestinaux en cas de syndrome de l'intestin irritable. Au début des traitements anti-dépresseurs, notamment avec les inhibiteurs de recapture de sérotonine, près de 25% des patients ressentent des nausées ou des diarrhées. Avec des doses plus élevées ou des traitements de plus longue durée, les récepteurs de sérotonine dans l'intestin deviennent insensibles et une constipation peut se produire. Si ces effets ne sont pas anticipés et clairement expliqués aux patients, l'observance du traitement sera diminuée et l'efficacité du traitement sera également réduite. D'un autre côté, ces mêmes médicaments peuvent avoir des effets bénéfiques pour des patients souffrant d'un syndrome de l'intestin irritable. Le système nerveux intestinal réagissant très rapidement à des modifications dans la disponibilité de la sérotonine, des doses de médicaments beaucoup plus faibles que celles utilisées dans les traitements classiques antidépresseurs, peuvent soulager les symptômes de cette maladie. [73]

En dehors de tout traitement, ces liens entre cerveau et intestin pourraient aussi expliquer pourquoi on retrouve souvent un profil anxieux chez les patients souffrant d'un syndrome de l'intestin irritable. L'impact du fonctionnement intestinal sur les neurotransmetteurs, et inversement, offre en effet une explication fonctionnelle et non psychosomatique, aux liens entre troubles de l'humeur et de la digestion.

Même au niveau pathologique les similitudes sont intéressantes.

Le système nerveux intestinal est également vulnérable à ce qui est généralement considéré comme des lésions cérébrales : les corps de Lewy associés à la maladie de Parkinson ou les plaques d'amyloïde et les dégénérescences neurofibrillaires de la maladie d'Alzheimer se retrouvent dans l'intestin de patients atteints de ces maladies.

L'étude du côlon représente un espoir pour la maladie de Parkinson. On vient de découvrir, comme au niveau du cerveau, des stigmates de la maladie Parkinson présents au sein du tube digestif. C'est une véritable révolution. [74]

Mieux encore l'importance des lésions observées dans les neurones digestifs apparaît étroitement corrélée à la progression de cette maladie.

Les neurologues croyaient généralement avoir saisi l'essentiel des raisons qui sont à l'origine de la maladie de Parkinson, cette affection dégénérative du système nerveux central (caractérisée notamment par une rigidité musculaire et des tremblements d'un genre bien particulier) : la disparition progressive de neurones dans des régions bien précises du cerveau (locus niger). Puis on a progressivement trouvé des raisons de postuler que les lésions de la maladie de Parkinson ne se limitaient pas au seul système nerveux central mais qu'elles pouvaient également affecter certaines zones du système nerveux périphérique. Cette nouvelle lecture de la maladie laissait espérer pouvoir résoudre, en pratique, un problème majeur dans l'étude et le traitement de la maladie: avoir directement accès à la nature des lésions et à leur évolution du vivant même des malades. Contourner, en d'autres termes, cette impasse qui veut que l'accès au système nerveux central profond à des fins simplement diagnostiques ne soit possible pour des raisons éthiques, qu'après le décès des malades.

Les cellules nerveuses présentes au sein du système digestif offrent un avantage considérable: pouvoir être étudiées à partir de simples biopsies effectuées du vivant des malades. Chez la majorité des patients parkinsoniens, il est possible de mettre en évidence des anomalies des neurones digestifs (dépôts anormaux d'une protéine) identiques aux anomalies présentes dans le système nerveux central.

2) Des interactions complexes [75][76][77][78]

Cerveau et intestin sont toujours connectés. Il existe une communication permanente entre l'intestin et le cerveau via le nerf vague, également appelé nerf n°X ou nerf pneumogastrique. Le nerf vague fait partie du système nerveux autonome, représenté par les nerfs sympathiques et parasympathiques (essentiellement le nerf vague) classiquement antagonistes. Ce sont des nerfs mixtes composés de fibres afférentes, véhiculant l'information en provenance du tube digestif (sensibilité viscérale, chimique, état de réplétion du tube digestif...) vers le cerveau, et de fibres efférentes, à destination du tube digestif, capables notamment de moduler la motricité, les sécrétions du tube digestif.

Un autre axe de liaison entre le cerveau et le tube digestif est l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien (axe corticotrope) et le système limbique, ou axe du stress, qui est mis en jeu par des stress psychologiques, physiques, douloureux, et également immunologiques via l'effet des cytokines circulantes sur des organes circumventriculaires situés en dehors de la barrière hémato-encéphalique. [79]

Certaines pathologies digestives mettent très bien en évidence la relation intestin-cerveau. Parmi ces pathologies reflétant un dysfonctionnement des relations neuro-digestives, on retrouve essentiellement le syndrome de l'intestin irritable (SII ; anciennement colopathie fonctionnelle), caractérisé notamment par une hypersensibilité viscérale, et les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (MICI), que sont les maladies de Crohn et la rectocolite hémorragique.

De nombreux arguments plaident en faveur d'un rôle du stress, à travers l'axe corticotrope, le système limbique, et le système nerveux autonome sympathique et parasympathique vagale, dans le SII et les MICI. Le stress a un rôle potentiel dans la physiopathologie de ces affections dans la mesure où le stress est capable de modifier la motricité (ralentissement de la vidange gastrique, accélération du transit colique) et les sécrétions digestives, de baisser le seuil de sensibilité viscérale, d'augmenter la perméabilité intestinale et de modifier l'immunité.

Les neuromédiateurs du stress sont représentés par le corticotropin-releasing factor (CRF) et ses apparentés les urocortines (Ucns). Le CRF et les Ucns agissent

sur deux types de récepteurs (CRF1,2), dont on connaît la distribution au niveau du cerveau et plus récemment au niveau du tube digestif ainsi que leurs effets tant centraux que périphériques digestifs.

Une meilleure connaissance des relations neuro-digestives, appliquée à ce type de pathologies, devrait permettre de proposer des voies thérapeutiques chez l'Homme, en ciblant notamment les voies du stress, de la sensibilité/motricité viscérale, et la balance sympatho-vagale (notamment le renforcement de la voie parasympathique vagale), par des approches pharmacologiques, de neurostimulation, sans oublier l'approche cognitivo-comportementale et l'hypnose qui ont montré leur intérêt dans le SII.

3) Exemples d'interactions possibles entre intestin et cerveau

a) Cas de la maladie de Parkinson

Un diagnostic de la maladie de Parkinson avec une coloscopie

Plus important encore d'un point de vue pratique, on peut établir un parallèle entre les lésions et les symptômes: l'importance des lésions apparaît étroitement corrélée à la sévérité de la maladie de Parkinson. L'avancement de la maladie pourrait ainsi être déterminé à partir de l'analyse de biopsies du côlon effectuées à l'hôpital à partir de simples coloscopies.

Et plus généralement, et au-delà de la seule maladie de Parkinson, ces résultats démontrent pour la première fois que le système nerveux du tube digestif peut représenter une "fenêtre ouverte" sur le système nerveux central: le côlon, fidèle miroir du cerveau en quelque sorte. Il s'agit ici d'une nouvelle perception du vivant dans la mesure où l'on tenait généralement pour acquis que le système nerveux central (siège du contrôle d'un nombre considérables de nos activités) était dissocié des systèmes autonomes à commencer par celui qui régule les fonctions digestives (le système nerveux entérique) constitué de plus de 100 millions de neurones, et dont on pensait qu'il ne faisait que gérer l'ensemble des fonctions motrices et sécrétrices du tube digestif.

On peut ainsi imaginer que la maladie d'Alzheimer, si difficile à identifier sans données d'autopsie, pourra être un jour systématiquement diagnostiquée par biopsie rectale.

Dans des circonstances normales, le système nerveux intestinal transporte les aliments à travers le système gastro-intestinal de manière organisée. Mais s'il reçoit un signal de détresse du cerveau, il réagit de manière différente. La réponse varie selon l'individu. Le système nerveux intestinal peut arrêter le système digestif ou le vider par excréation ou vomissements.

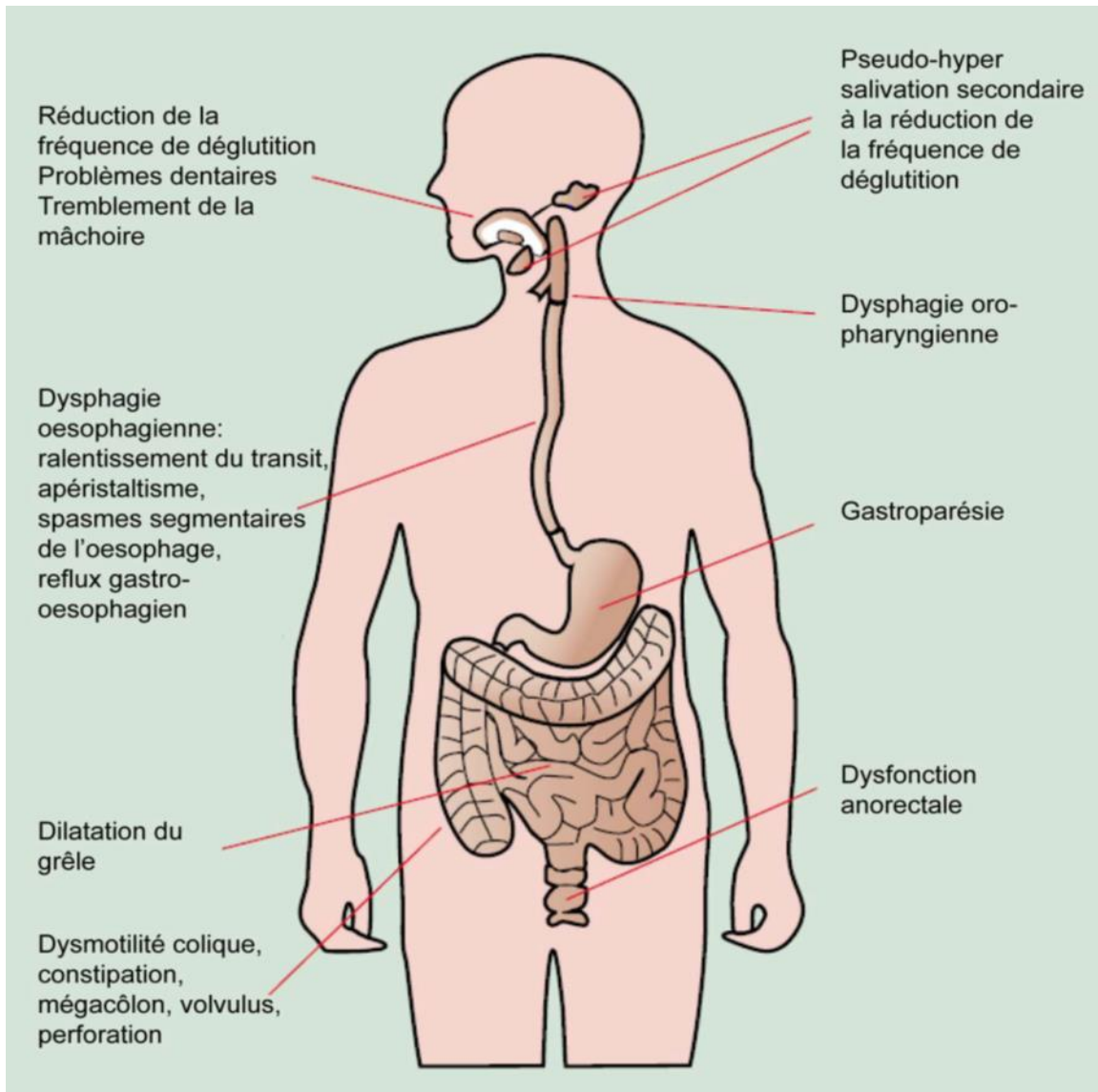


Figure 16 : Spectre des manifestations gastro-intestinales dans la maladie de Parkinson

b) Lien entre les dysfonctions intestinales et cérébrales chez les enfants présentant des troubles autistiques [80]

L'étiologie de l'autisme est connue dans environ 15 % des cas et regroupe les affections suivantes : sclérose tubéreuse, neurofibromatose, syndrome du nerf X fragile, rubéole congénitale [81], trisomie 21, incontinentia pigmenti, syndrome de Moebius, carence en adénosylsuccinate, etc. Cependant, dans la majorité des cas, l'étiologie demeure un mystère.

Au cours des dix dernières années, on a pu constater que la prévalence des troubles autistiques avait considérablement augmenté, notamment les cas d'autisme régressif. Les enfants qui font partie de ce sous-groupe commencent à manifester des symptômes vers l'âge de 18 à 24 mois, après avoir connu une période de développement normale des habiletés langagières et sociales. Les résultats de cette étude, menée auprès de 412 enfants autistes, ont permis de révéler que l'autisme est survenu tardivement chez 80,37 % d'entre eux.

L'autisme est un trouble neurobiologique qui touche le SNC, le système immunitaire et, comme en font foi des études récentes, le tractus gastro-intestinal. L'intestin est le deuxième système nerveux le plus important après le cerveau. Même si le lien neural qui existe entre l'intestin et le cerveau est bien documenté, on possède peu d'informations sur l'importance clinique des connexions hormonales. L'effet bénéfique de la sécrétine chez un groupe d'enfants autistes vient souligner l'importance de l'axe hormonal cerveau-intestin et permettra peut-être que des recherches plus approfondies soient menées à ce sujet.

- **Problèmes gastro-intestinaux et autisme** [82]

Selon Goodwin et ses collaborateurs, six des 15 enfants autistes qui avaient été choisis de façon aléatoire présentaient les problèmes suivants : selles volumineuses, nauséabondes ou trop liquides ou diarrhée intermittente et maladie coeliaque (chez l'un des enfants seulement). [83]

Chez les enfants autistes, on a souvent pu constater la présence d'anticorps dirigés contre les aliments dans le sérum. Ce phénomène est attribuable à l'accroissement de la perméabilité intestinale et au déclenchement de la réponse

immune. Lucarelli et ses collaborateurs (1995) ont également noté une augmentation des taux d'anticorps circulants dirigés contre les protéines du lait (caséine, lactalbumine et bêta-lactoglobuline) et une amélioration marquée des symptômes liés au comportement à la suite de l'élimination des produits laitiers du régime alimentaire.

Dans le cadre d'une étude menée en 1996 auprès de 21 personnes autistes, on a pu déterminer que neuf d'entre elles (43 %) présentaient une perméabilité intestinale accrue. Aucun cas n'a cependant pas été signalé chez les 40 personnes qui formaient le groupe témoin.

Wakefield et ses collaborateurs (1998) ont fait subir une coloscopie à 12 enfants (âgés de trois à dix ans) qui présentaient des troubles du comportement attribuables à l'autisme (9), à une psychose désintégrative (1) et à une encéphalite ayant pu être causée par un virus ou un vaccin (2). Ces 12 enfants présentaient en outre des anomalies intestinales, notamment une hyperplasie lymphoïde nodulaire ou une ulcération aphtoïde.

La prévalence des symptômes gastro-intestinaux et d'autres problèmes a été étudiée chez les enfants autistes et leurs frères et soeurs en bonne santé.

Dans un compte-rendu, un groupe de recherche a décrit les divers symptômes gastro-intestinaux dont souffraient 36 enfants autistes, notamment une diarrhée chronique, des gaz/ballonnements, des réveils nocturnes et une irritabilité inexplicée. Chez les enfants présentant un trouble autistique, l'évaluation de la fonction gastro-intestinale supérieure a permis de recueillir de nombreuses données qui viennent corroborer la présence d'un processus inflammatoire chronique dans l'intestin.

- **Oesophage**

Chez plus de la moitié des enfants (69 %), on a pu constater une inflammation de l'oesophage, et les données histologiques recueillies étaient en accord avec les symptômes signalés. L'oesophagite peut expliquer, du moins en

partie, l'irritabilité soudaine, le comportement agressif ou les réveils nocturnes chez bon nombre de ces enfants.

- **Estomac**

Aucun enfant ne présentait d'infection à *Helicobacter pylori*. Plus d'un tiers d'entre eux, cependant, souffraient d'une inflammation chronique de la muqueuse gastrique.

- **Intestin grêle**

Chez plusieurs enfants, on a pu noter la présence d'une inflammation chronique non spécifique du duodénum (nombre accru de lymphocytes et de plasmocytes). Les données histologiques et sérologiques recueillies ont permis de révéler qu'aucun enfant ne souffrait de maladie coeliaque (entéropathie liée au gluten).

- **Perméabilité intestinale**

Chez 76 % des enfants autistes (19/25), le rapport lactulose/mannitol était anormal avant la première injection de sécrétine ($0,051 \pm 0,03$). Une diminution considérable du rapport lactulose/mannitol moyen a pu être notée à la fin de l'essai ($0,032 \pm 0,02$; $P=0,012$).

- **Enzymes digestives**

Plus de la moitié des enfants qui faisaient partie de l'étude présentaient une diminution de l'activité de certaines disaccharidases dans l'intestin grêle (écart type < 1 sous les valeurs normales). Chez de nombreux enfants, cette diminution de l'activité enzymatique touchait deux disaccharidases ou plus. La plupart du temps, il s'agissait de la lactase. Dans tous les cas où l'activité enzymatique était réduite, on pouvait retrouver les symptômes suivants : selles trop liquides et gaz. La

présence de diarrhée et de gaz peut donc être attribuable à une diminution de l'activité des disaccharidases et également entraîner des problèmes de comportement.

- **Sécrétions biliaires et pancréatiques et administration de sécrétine**

L'accroissement des sécrétions biliaires et pancréatiques a été beaucoup plus marqué chez les enfants autistes que chez ceux qui formaient le groupe témoin et, en règle générale, le même accroissement a pu être constaté chez les enfants qui souffraient de diarrhée chronique. À la suite de l'administration de sécrétine, on a également pu noter une meilleure consistance des selles chez ces enfants. L'amélioration a duré quelques semaines ou a été prolongée. De plus, chez tous les enfants, l'activité enzymatique a semblé revenir à la normale.

Globalement, ces résultats permettent de révéler la présence d'une inflammation et d'une dysfonction chroniques du tractus gastro-intestinal. L'inflammation peut être attribuable aux mécanismes généraux qui sont liés à la maladie. Il n'en demeure pas moins que les symptômes gastro-intestinaux jouent un rôle important sur le comportement des enfants autistes. La sécrétine, hormone produite par l'intestin, a un effet bénéfique sur la perméabilité intestinale.

Ces nouvelles données et nos observations antérieures sur l'amélioration des troubles gastrointestinaux (diarrhée chronique) et du comportement autistique à la suite de l'administration de sécrétine par voie intraveineuse viennent souligner l'importance de mener d'autres recherches sur le rôle possible de la sécrétine dans le traitement des enfants présentant des troubles autistiques.

Et si au lieu d'une relation de causalité linéaire dans un sens ou dans l'autre nous étions dans une relation de causalité circulaire?

c) **Cas du côlon irritable** [84]

Le syndrome du côlon irritable ou encore appelé syndrome de l'intestin irritable (SII) est un trouble fréquent (5% de la population en France) de l'intestin causant des douleurs abdominales, accompagnées de constipation, diarrhée, ou une alternance des deux.

Sans gravité, cette maladie fréquente retentit sur la qualité de vie. Le traitement est symptomatique vis-à-vis des troubles digestifs, associé à une prise en charge psychologique.

Considéré initialement comme un trouble purement moteur, le SII est devenu une affection multifactorielle. L'accent est actuellement mis sur les troubles de la sensibilité viscérale et le dysfonctionnement des relations bi-directionnelles qui existent entre le tube digestif et le cerveau. Le rôle d'anomalies du microbiote intestinal est aussi de plus en plus probable. Les causes précises de ce trouble restent inconnues même si le stress pourrait jouer un rôle.

- **Troubles de la motricité**

Les anomalies motrices les mieux caractérisées ont été décrites au niveau de l'intestin grêle, surtout chez les malades diarrhéiques. Elles concernent les deux profils moteurs grêliques, interdigestif et postprandial. Chez les malades diarrhéiques, les phases interdigestives sont plus nombreuses et deux fois plus souvent propagées jusque dans l'iléon. Les autres phénomènes moteurs grêliques sont une hyperactivité motrice qui disparaît habituellement la nuit pendant le sommeil.

Avec l'alimentation, le stress est un second facteur déclenchant les troubles moteurs grêliques.

Les perturbations motrices digestives ne peuvent résumer la physiopathologie du SII car leur présence et leur co-incidence avec les symptômes, notamment les douleurs abdominales, sont inconstantes. De plus, si les médicaments destinés à corriger ces troubles moteurs améliorent les troubles du

transit, ils ont habituellement une efficacité moindre sur les douleurs abdominales. Cependant, les anomalies motrices digestives ne peuvent être oubliées.

- **Hypersensibilité viscérale**

Globalement, au cours du SII, 50 à 60 % des malades souffriraient d'une hypersensibilité digestive. Cette hypersensibilité a été démontrée dès 1973 après la constatation qu'une distension rectale ou sigmoïdienne par un ballonnet déclenchait une douleur chez 55 % des patients souffrant d'un SII alors que le même volume de distension n'était perçu douloureusement que par 6 % des sujets contrôles.

L'hypersensibilité n'est pas constamment limitée au seul intestin. Elle peut concerner la partie haute du tube digestif expliquant pourquoi le SII est souvent associé à une dyspepsie douloureuse ou un pyrosis fonctionnel.

Plusieurs mécanismes, éventuellement associés, peuvent être envisagés à partir de l'anatomie des voies sensibles digestives. Des arguments existent pour un mécanisme périphérique, avec une sensibilisation des neurones afférents primaires de la paroi digestive et/ou la mise en jeu de récepteurs nociceptifs pariétaux normalement silencieux. Dans cette hypersensibilité périphérique, les neurones afférents primaires seraient anormalement stimulés par des médiateurs (sérotonine ou certaines cytokines) libérés notamment par les mastocytes situés au contact des terminaisons sensibles et qui semblent jouer un rôle clé. Par le biais de ces médiateurs, les mastocytes abaisseraient le seuil de sensibilité de ces neurones afférents. Dans certains cas, la sensibilisation neuronale périphérique paraît liée à une inflammation de bas grade.

L'hypersensibilité peut être également centrale et découler d'une hyperexcitabilité neuronale dans la corne postérieure de la moelle amplifiant les messages sensitifs d'origine digestive, et/ou d'une perturbation de l'intégration de ces messages sensitifs dans le cerveau. [85]

L'hypersensibilité peut enfin résulter du dysfonctionnement du système des contrôles inhibiteurs diffus (CIDN) qui modulent aussi la douleur en exerçant une activité analgésique. [86]

L'une des hypothèses actuellement avancée pour expliquer l'hypersensibilité est un afflux dans la muqueuse de cellules immunocompétentes, mastocytes et lymphocytes notamment, ou une activation accrue de ces cellules. Elles sensibiliseraient les neurones afférents primaires via la libération de leurs médiateurs en réponse à des modifications du microbiote, à une surexpression des certains récepteurs comme les toll-like (TLRs) (TLR 2 et 4 notamment) reconnaissant les motifs bactériens ou à d'autres facteurs qui restent à identifier. Cette interaction entre terminaisons nerveuses et cellules immunocompétentes serait facilitée par un nombre accru de terminaisons nerveuses sensibles à la substance P et à la sérotonine.

Ainsi, La libération de sérotonine par les cellules entéro-endocrines sous l'effet de stimuli notamment alimentaires joue un rôle important dans la physiopathologie du SII. [87]

- **Rôle des perturbations du microbiote**

Le rôle des perturbations du microbiote est une nouvelle piste envisageable dans la physiopathologie du SII. En effet, de nombreux arguments sont avancés : les bactéries intestinales influencent la physiologie digestive ; chez certains patients, l'histoire du SII est celle d'un SII post-infectieux ; des différences qualitatives et quantitatives dans la composition de la flore colique et grêlique ont été observées entre patients SII et sujets contrôles.

Au cours du SII, l'écosystème intestinal peut être quantitativement et/ou qualitativement différent de celui de sujets témoins.

Concernant les modifications quantitatives, l'hypothèse d'une pullulation bactérienne dans le grêle est avancée, sur la base des résultats anormaux de tests respiratoires démontrant une production importante et précoce d'hydrogène après charge en lactulose ou en glucose. Cette production accrue d'hydrogène et de méthane s'explique par l'extension de la zone de fermentation des résidus glucidiques au-delà du côlon, dans l'iléon et même le jéjunum distal. Cette pullulation favorise l'apparition d'une inflammation intestinale et déclenche des troubles moteurs grêliques.

Quant aux modifications qualitatives, des données font état, au cours du SII, de modifications de la composition de la flore endoluminale mais aussi de celle présente dans le biofilm au contact de la muqueuse, en l'absence de toute colonisation bactérienne chronique du grêle. Ainsi, un excès de firmicutes (*Faecalibacterium*, *Acetitomaculum*...) est l'anomalie la plus constamment rapportée, soit comme unique différence, soit en association avec une réduction des bactéroïdètes (*Bacteroides*, *Alistipes*). Une augmentation du rapport Firmicutes/Bactéroïdètes a été notamment décrite chez les malades souffrant d'un SII avec constipation, en association avec un état dépressif. L'étude de la flore au contact de la muqueuse, menée avant tout chez les malades souffrant d'un SII diarrhéique, a révélé une augmentation des bactéroïdes et des clostridia, associée à une réduction des bifidobactéries.

Ces anomalies du microbiote pourraient être une explication à la fermentation colique excessive qui existe au cours du SII. [88]

- **Rôle des facteurs psychologiques et du stress**

Les aspects psychologiques du SII ne peuvent être oubliés même si la prévalence des troubles psychiatriques au cours du SII reste débattue.

Les communications bidirectionnelles entre le tube digestif et le système nerveux central impliquent les voies du système nerveux autonome. Or, les médiateurs de ce système autonome, notamment les catécholamines libérées par l'activation du système sympathique, modulent le fonctionnement gastro-intestinal, affectent la sensibilité viscérale mais aussi l'immunité intestinale. Des altérations du fonctionnement de ce système nerveux autonome ont déjà été rapportées au cours du SII. Les troubles psychologiques ou les troubles de l'humeur, fréquents au cours du SII, peuvent être responsables de perturbations de l'activité de ce système nerveux autonome.

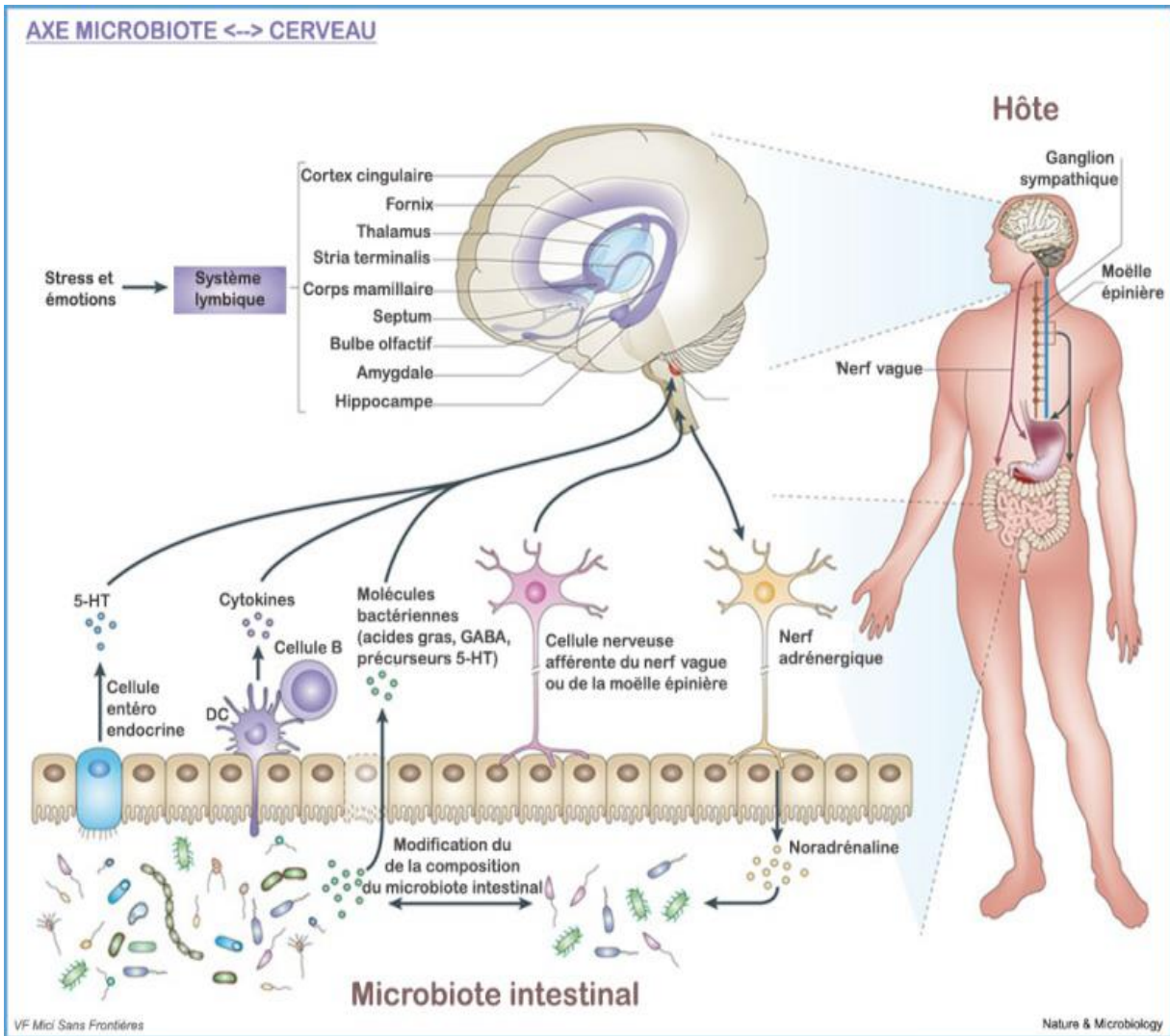


Figure 17 : Relation directe bidirectionnelle intestin-cerveau

La figure 17 montre la connexion cerveau-intestin à travers le nerf vague qui crée une relation complexe entre les deux systèmes nerveux, intestinal et central. Il existe donc des messages permanents entre le tube digestif et le cerveau.

VII. RUPTURE DE L'ÉQUILIBRE FONCTIONNEL DE L'INTESTIN ET SURVENUE DES PATHOLOGIES

Au cours du chapitre V, nous avons évoqué l'importance du microbiote intestinal. Ce microbiote intestinal fait partie de tout un écosystème intestinal qui est en équilibre interactif et dynamique entre trois éléments :

- les cellules du système immunitaire intestinal (SII), qui fournissent 80% des cellules immunocompétentes de l'organisme ;

- les cellules qui recouvrent la paroi digestive, c'est à dire la muqueuse intestinale, d'une surface de 300 à 400 m² destinée aux échanges. Ces cellules ont toutes, comme celles de la peau, un rôle de protection et de barrière contre les molécules, déchets et micro-organismes indésirables pour notre organisme. Elles ont également la fonction de faciliter l'assimilation des nutriments et micronutriments venant de l'alimentation ;

- le microbiote (flore intestinale), qui comporte 100 000 milliards de bactéries, dont la très grande majorité est constituée de bactéries commensales, favorables à notre organisme, et une flore beaucoup moins abondante, qui ne doit jamais s'installer, ni proliférer au risque de créer des perturbations au sein de l'écosystème.

Il existe une véritable harmonie entre les cellules de notre corps et le microbiote qui est essentielle pour la physiologie de l'intestin mais aussi pour le fonctionnement de l'organisme tout entier, donc indispensable pour la vie et la santé.

Le fonctionnement normal de notre écosystème digestif est silencieux. Ce silence est synonyme de bonne santé. Néanmoins, il arrive que l'équilibre de ce système soit rompu, et cela se traduit par des perturbations locales, plus ou moins faciles à reconnaître. Malheureusement en plus de ces perturbations locales, des perturbations à distances peuvent survenir sans pour autant que le lien de causalité puisse être mis en évidence tant elles semblent a priori n'avoir aucun rapport avec l'intestin ou le tube digestif.

1) Quelles sont les causes des perturbations de notre écosystème intestinal?

[89]

Les raisons des perturbations observées sont en rapport avec l'un des trois éléments du trépied fonctionnel précédemment évoqué, à savoir, le système immunitaire intestinal, la muqueuse ou le microbiote. Toutefois, l'élément le plus vulnérable de ce système est la flore intestinale (microbiote). Pour définir le

déséquilibre de cette flore intestinale on parle de dysbiose.

Notons que parmi les causes de dysbioses les plus fréquentes, on retrouve:

- le mode alimentaire,
- la prise d'antibiotiques (notons que l'impact est individuel, même pour une seule prise et encore plus en cas de prises répétées),
- le stress,
- les infections digestives,
- la constipation chronique.

a) La prise d'antibiotiques

Les antibiotiques ont une influence considérable sur le microbiote intestinal. Plusieurs études montrent un lien entre l'utilisation précoce des antibiotiques et la survenue de certaines pathologies. [90]

La prise d'antibiotique influence la composition du microbiote intestinal dès les premiers jours qui suivent le début de l'antibiothérapie pour atteindre un pourcentage de modification maximum après quatre jours. Mais progressivement en fonction de l'individu et/ou des affections intercurrentes, le microbiote d'origine retrouve son profil initial. Quoi qu'il en soit, cela nécessite au moins 2 mois.

b) Le stress [91] [92]

Toute situation stressante influe sur l'intestin. Il suffit de penser, par exemple, aux diarrhées précédant un examen scolaire. C'est le cas également dans le syndrome du côlon irritable, dans les gastrites et les ballonnements. L'insatisfaction, la colère et la peur, comptées parmi nos sentiments les plus courants, ont une influence sur notre intestin et favorisent naturellement l'installation ou le maintien des déséquilibres.

Toute situation vécue comme stressante déclenche au niveau de l'organisme un "syndrome général d'adaptation" en trois phases: alarme, résistance et épuisement. Ces phases s'accompagne de réactions biologiques, avec notamment dès la phase alarme, une sécrétion d'adrénaline accompagnée d'une fuite importante de magnésium hors de la cellule et son élimination urinaire. Cela entraîne une baisse importante de toutes les réserves de magnésium de l'organisme. Cette chute de magnésium est responsable d'une aggravation de l'état de stress. C'est le "cercle du stress".

c) La constipation

On parle de constipation quand les selles sont peu nombreuses, dures et difficiles à expulser (voir critères de Rome III). Ce temps de transit prolongé retentit sur la flore colique et en amont sur la flore intestinale. La constipation s'accompagne de ballonnements souvent douloureux et de l'émission de gaz plus ou moins odorants. Les examens de selles montrent chez les personnes constipées, une dysbiose avec déséquilibre de la flore intestinale portant autant sur la flore de fermentation que sur la flore de putréfaction. En outre, cette dysbiose en relation avec la constipation retentit sur la production de sérotonine digestive favorisant l'apparition de troubles de l'humeur.

2) Les conséquences du déséquilibre de l'écosystème intestinal

Les déséquilibres au sein du microbiote intestinal peuvent entraîner plusieurs types de troubles.

La dysbiose est déjà un facteur favorisant la prolifération de germes pathogènes qui, en outre, est souvent responsable d'une inflammation et d'une perte d'étanchéité de la muqueuse.

En ce qui concerne l'inflammation, il peut s'agir, soit d'une inflammation de bas grade, qui correspond à une inflammation chronique silencieuse, soit d'une inflammation de haut grade de la muqueuse intestinale, qui dans ce cas n'est plus en mesure d'assurer sa fonction de digestion et surtout d'assimilation.

La perte d'étanchéité de la muqueuse correspond à une perte de jonction des cellules entérocytaires.

Ce défaut de jonction est responsable de l'installation d'une augmentation de perméabilité intestinale intercellulaire. Ce phénomène est appelé "hyperperméabilité intestinale" ou encore "hyperperméabilité intestinale intercellulaire" (HPI). Ce phénomène a des conséquences très importantes, car il entraîne le passage inopportun de peptide ou de protéines issus des aliments mal digérés, ou de débris de micro-organismes bactériens venant de notre propre microbiote. Cette situation active le système immunitaire intestinal (SII), sollicité pour neutraliser ces éléments, normalement non agressifs, mais qui le deviennent par la digestion incomplète et l'assimilation insatisfaisante devenant ainsi des substances considérées comme étrangère à l'organisme.

a) L'hyperperméabilité intestinale ("leaky gut syndrome") [93]

La plus grande surface de contact entre le milieu extérieur et notre milieu intérieur est constituée par la barrière épithéliale intestinale. C'est également le premier élément de notre organisme exposé à tout ce qui est ingéré. Mis à part ses

fonctions d'absorption et de maintien de l'équilibre hydrique de l'organisme, la barrière intestinale exerce un rôle de défense important contre les bactéries et autres toxines entre autres, contenus dans la lumière intestinale. La perméabilité sélective de la barrière intestinale permet, en conditions physiologiques, le passage de petites quantités d'antigènes pour pouvoir stimuler et maintenir le système immunitaire. Ce phénomène reste suffisamment minime afin d'empêcher le développement d'une inflammation. Il y a une tolérance de la flore commensale mais une reconnaissance et une lutte efficaces contre d'éventuels antigènes alimentaires.

C'est un système à l'équilibre fragile... Et, parfois (même souvent), le système se dérègle. On assiste alors à un phénomène d'hyperperméabilité intestinale.

Ce trouble est aujourd'hui fréquent. En particulier, une augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale peut être favorisée par le stress, les toxiques alimentaires, une mauvaise flore, etc... La muqueuse laisse alors passer dans la circulation sanguine des particules d'aliments non digérés. On assiste aussi au passage, d'endotoxines bactériennes dans la circulation générale, s'accompagnant d'une sécrétion importante par l'organisme de cytokines inflammatoires. Le terme endotoxine désigne une certaine catégorie de toxines situées dans la membrane externe de certaines bactéries à Gram négatif, de nature lipopolysaccharidique. Si l'arrivée d'endotoxines se fait de manière massive, elle peut être le point de départ de choc septique, de détresse respiratoire, d'ischémie rénale. Le dosage dans le sang des endotoxines est un marqueur fiable de l'hyperperméabilité intestinale.

Les causes de l'hyperperméabilité intestinale sont extrêmement nombreuses (je les évoquerais un peu plus loin). L'organisme va mettre en jeu ses défenses immunitaires pour s'y attaquer. La sollicitation sur le long terme de notre système immunitaire contribuera à son épuisement.

Les intolérances et les allergies alimentaires peuvent être liées à un tel syndrome.

Pour ces raisons, on est souvent amené, en médecine anti-âge:

- à refaire la flore intestinale à l'aide de probiotiques et de prébiotiques ;
- à dépister ces intolérances à certains aliments ;
- à nettoyer l'intestin (très utilisé en médecines traditionnelles) : lavements, purges, irrigations du côlon...

La médecine anti-âge correspond à une médecine préventive, combinant les savoirs de la nutrition, de la micronutrition, de l'hormonologie, ainsi que des techniques de médecine esthétique (à ne pas confondre avec la chirurgie esthétique) et ayant comme objectif de réduire les risques de vieillissement prématuré, aussi bien sur le

plan physique, psychique ou esthétique.

Plusieurs éléments peuvent diminuer l'efficacité de nos enzymes digestives. Entre autres, le stress, les métaux lourds, les carences ou déficits en vitamine et minéraux ou encore les déficits enzymatiques d'origine génétique. Avec notamment l'exemple bien connu du déficit en lactase, enzyme qui dégrade le lactose du lait. La lactase n'est pas efficace chez une majorité d'adultes, certains présenteront une ingestion du lait qui se manifeste par des ballonnements, gaz, diarrhées, car les bactéries fermentent le lactose.

Les cellules intestinales ou entérocytes, qui forment la muqueuse tapissant l'intestin sont soudées les unes aux autres par des structures appelées jonctions serrées. Elles forment un épithélium en contact avec la lumière digestive reposant sur un chorion fait de tissu conjonctif et très riche en lymphocytes et plasmocytes (cellules du système immunitaire). Cet épithélium est constitué d'une couche unique de cellules, les entérocytes, qui se renouvellent toutes les 36 heures. Les jonctions serrées sont localisées au sommet des cellules épithéliales, où elles forment une bande continue tout autour, qui constitue l'étanchéité de l'épithélium et qui lui permet d'assurer son rôle crucial de barrière.

A l'état physiologique, la muqueuse n'est pas parfaitement étanche, elle laisse passer des molécules de petite taille (minéraux nutriments essentiels à notre quotidien), mais s'oppose au passage de micro-organismes, macromolécules et composés toxiques.

Malheureusement, la fermeture des jonctions serrées qui assure l'intégrité de la muqueuse intestinale est très facile à endommager. Les médicaments, les aliments industriels, une flore déséquilibrée, un régime alimentaire pauvre, une inflammation de l'organisme, les rayonnements ionisants et les toxiques environnementaux sont autant de facteurs qui affectent la muqueuse intestinale et la dégradent.

L'intestin devient alors une véritable "passoire ". Il laisse passer un grand nombre de substances éliminées en temps normal : des fragments d'aliments incomplètement dégradés, des toxines bactériennes, des champignons (candida) se retrouvent ainsi dans la circulation sanguine, entraînant une réaction de sensibilisation qui met l'organisme en situation d'inflammation chronique. Ceci entraîne la consommation du stock d'antioxydants. Ces antioxydants seront alors moins disponibles ailleurs, par exemple : le cholestérol s'oxydera et se déposera dans les artères sous forme d'athérome.

Une molécule protéique a récemment été mise en cause dans le phénomène de "relâchement" des jonctions serrées: la zonuline [94].

La zonuline est une protéine dont la fonction est de réguler la perméabilité des jonctions intercellulaire (jonctions serrées). C'est un régulateur endogène sécrété par l'entérocyte lui-même sous l'effet de certains facteurs. Elle a la propriété de désassembler la jonction serrée, qui va s'ouvrir (protéolysée par la zonuline) et laisser passer des substances inappropriées qui seront bien-sûr considérées comme étrangères et reconnues comme des allergènes et ce sera le point de départ de multiples séries de réactions inflammatoires.

Différents facteurs sont capables d'entraîner la libération de la zonuline. Ces facteurs inducteurs de zonuline sont responsables de l'hyperperméabilité de la paroi intestinale. Les facteurs les plus fréquents sont:

- les intolérances alimentaires,
- les perturbations de la flore intestinale, due en grande partie à une alimentation déséquilibrée, trop riche en produits laitiers et trop riche en sucres et en glucides rapides,
- les infections bactériennes, virales, parasitaires et les proliférâts mycosiques (candida albicans). Certaines bactéries pathogènes ont une influence sur la sécrétion de zonuline par les entérocytes.
- l'achlorhydrie (manque d'acide chlorhydrique au niveau de l'estomac),
- l'insuffisance pancréatique (exocrine),
- une déficience en IgA totale ou en IgAs,
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'alcool, les chélateurs et les métaux lourds,
- les agents conservateurs et les colorants,
- l'interféron, l'interleukine 4 (IL4), le TNF α (Tumor Necrosis Factor α),
- le stress (et les repas consommés dans le stress), et l'effort physique intense,
- l'ischémie intestinale,
- les radiations et les chimiothérapies.

Parmi les différentes causes d'hyperperméabilité intestinale précédemment citées, l'une des plus importantes pourrait être l'intolérance alimentaire. [95]

La manifestation clinique de l'hyperperméabilité intestinale est souvent aiguë, suite à une activation de la réponse immune dans les circonstances telles que, une infection aiguë, une réaction anaphylactique, une grossesse, un accouchement ou encore suite à un traumatisme.

Cependant, nous sommes en fait déjà en contact prolongé avec certains des facteurs de cette hyperperméabilité, notamment en ce qui concerne les facteurs alimentaires. Dans certains cas, comme par exemple celui de l'intolérance au lactose ou au gluten, l'incompatibilité est flagrante. Malheureusement, nous

consommons presque tous les jours des aliments auxquels nous sommes intolérants sans même le savoir.

L'intolérance alimentaire ne doit pas être confondue avec l'allergie classique. Les allergies sont caractérisées par la présence d'IgE, induisant la libération de facteurs de l'inflammation comme l'histamine... et elles se manifestent par des réactions quasi-immédiates et intenses, telles que le gonflement des lèvres, de la gorge, une éruption cutanée, des crises d'éternuement, voire même des sensations de suffocation. Les allergies alimentaires classiques (IgE spécifiques) sont peu fréquentes et ne concernent qu'un faible pourcentage de la population.

L'intolérance alimentaire, à la différence de l'allergie alimentaire classique se caractérisent par la présence d'IgG, elles sont à l'origine d'une porosité intestinale et sont responsables de pathologies de type subaiguës avec manifestations retardées. Elles se traduisent par des symptômes très variés et qui se manifestent parfois bien longtemps après l'ingestion de ces aliments. Nous pouvons ainsi sans nous en rendre compte dans l'immédiat, être intolérants à la tomate, au blé, au lait, aux œufs, etc...

L'intolérance alimentaire apparaît de la façon suivante : une stimulation continue du système immunitaire et la réaction inflammatoire soutenue par l'ingestion répétée et continue des aliments à risque sont à l'origine d'une intolérance alimentaire. Ces intolérances perturbent la fonction intestinale : les aliments responsables ne sont pas complètement assimilés et les résidus partiellement digérés mobilisent votre système immunitaire. Ces résidus sont reconnus et attaqués en tant que corps étrangers.

Ensuite, notre système immunitaire est fortement mis à contribution et affaiblit notre organisme. De plus, cette chronicité conduit à des lésions et des inflammations chroniques dans certains tissus et à l'apparition de maladies inflammatoires, auto-immunes et des phénomènes d'allergie et d'hypersensibilité.

Il est possible d'établir un lien entre certains aliments et certains problèmes de santé, qui à première vue, n'auraient pas de lien de cause à effet. Ces aliments peuvent être mis en évidence de façon très fiable par un test sanguin (ImuPro 300), qui révèle les anticorps IgG que nous produisons quand nous ingérons un aliment auquel nous sommes intolérants. Le test ImuPro ne met pas en évidence les allergies mais les intolérances alimentaires.

Au bout du compte, les conséquences de ces phénomènes de dysbiose, d'inflammation, d'hyperperméabilité intestinale intercellulaire et de l'activation du SII peuvent se manifester localement ou à distance et impliquer un ou plusieurs autres organes de l'organisme.

b) Les perturbations locales

Elles peuvent se révéler par des troubles fonctionnels digestifs, apparemment bénins, mais potentiellement chroniques, jusqu'à l'installation d'une véritable maladie inflammatoire digestive, le plus souvent si vous présentez une haute vulnérabilité génétique. Pour les troubles bénins, il s'agit ici, le plus souvent, de troubles fonctionnels tels que l'inconfort digestif, les ballonnements, les douleurs abdominales et des troubles du transit (constipation, diarrhée...). Pour les troubles digestifs organiques, on retrouve entre autre la maladie de Crohn ou encore la rectocolite ulcéro-hémorragique.

Tous ces signes digestifs, même fonctionnels, ne doivent pas être minimisés car ils témoignent d'un dysfonctionnement et donc d'une altération de la fonction digestive. Cette fonction étant primordiale, tous ces "petits signes" fonctionnels doivent être relevés et pris en charge.

On peut trouver conseil auprès du pharmacien, ou, si aucune amélioration n'est constatée auprès d'un médecin spécialiste de la micro-nutrition.

c) Les perturbations à distance

Elles peuvent se manifester au niveau des autres muqueuses (urinaire, vaginales, sinus, pharynx, larynx, oreilles, œil, bronches), des tissus cutanés, articulaire et péri-articulaire, et s'exprimer sous forme d'infection ORL, urinaires, broncho-pulmonaires ou gynécologiques mais aussi d'urticaire, d'eczéma, et de douleurs musculo-squelettiques.

Dans certains cas les plus sévères, ces perturbations participent à l'installation ou l'aggravation de maladies articulaires telles que la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, ou encore d'allergies vraies, de fibromyalgie et de maladies auto-immunes (lupus, diabète, sclérose en plaque...).

d) La théorie de l'encrassage

Avant toute chose, précisons que la notion de «théorie de l'encrassage» est un concept original et iconoclaste. Cette théorie sort des sentiers classiques de la biologie, néanmoins, elle trouve de nombreux défenseurs, dont les plus fervents sont praticiens dans les domaines de la naturopathie et de la médecine orientale.

Même si les bases scientifiques de ces théories restent floues, il me semble indispensable de les présenter car elles ont un écho important dans la population et souvent des patients demandent des « dépuratifs » ou des « anti toxines ».

Elle est illustrée par la citation suivante:

« La force vitale cherchera toujours à rejeter hors du sang le plus de toxines

possibles. Mais ce qu'elle ne peut éliminer par les émonctoires sera repoussé dans les profondeurs du corps. Les toxines vont ainsi pénétrer jusqu'à l'intérieur des cellules». (Dr Paul CARTON)

Comme les maladies auto-immunes, certains aliments modernes, ainsi que la flore de putréfaction correspondant à la flore de décomposition des corps organisés d'origine animale ou végétale, privés de vie, (le processus faisant intervenir des bactéries le plus souvent anaérobies) qu'ils entraînent, se comportent en agresseurs pour la muqueuse intestinale. La destruction ou la disjonction de certains entérocytes rendent le grêle trop perméable. Diverses molécules d'origine alimentaire et bactérienne vont traverser la barrière intestinale et passer dans la circulation générale. Ceci peut avoir des conséquences dangereuses, mais variables selon la structure des molécules.

Les peptides antigéniques et les protéines superantigènes sont les principales molécules capables de provoquer une réponse immunitaire, secondairement accompagnée d'une réponse inflammatoire. L'aboutissement pathologique de ces phénomènes est représenté par les maladies auto-immunes. [96]

D'autres molécules n'ont pas ce pouvoir immunogène. Citons en particulier :

- les isomères de protéines mal fractionnables en peptides,
- les peptides trop longs ou trop courts,
- certains glucides,
- certains lipides,
- l'ADN bactérien,
- les lipopolysaccharides bactériens, qui sont cependant aptes à stimuler les macrophages,
- les polyamides bactériennes et alimentaires,
- les molécules de Maillard, incassables par les enzymes protéolytiques.

Toutes ces molécules vont circuler dans l'organisme et vont être attirées par certaines cellules ou certains tissus, en fonction de leur structure. [97]

• **Le terrain**

Dans la théorie de l'encrassement, la notion de « terrain » est importante. Pour fonctionner de façon optimale, nos cellules et nos organes ont besoin d'un terrain organique qui leur soit favorable. Nos différents fluides biologiques, tels que le sang ou la lymphe, sont le milieu vital de nos cellules. Ils jouent le rôle de véhicule, aussi bien pour acheminer les nutriments et l'oxygène à nos cellules, que pour les débarrasser des déchets. L'éloignement qualitatif de la composition de ces fluides serait déterminant pour les différentes modifications du terrain.

On pourrait distinguer deux types d'évolution du terrain :

- soit vers la carence, si les substrats intéressants pour nos cellules sont en défaut (minéraux, vitamines, acides aminés, etc...) ;
- soit vers la surcharge en substances nuisibles, dues à l'accumulation de déchets que l'organisme n'arriverait plus à traiter (acide urique, métaux lourds, métabolites médicamenteux, et toxines diverses...).

Dans le second cas, nous avons donc une intoxication ou un «encrassement».

En temps normal, l'organisme peut grâce à ses différents émonctoires (la peau, le foie, les reins, les poumons et l'intestin) éliminer ces déchets. Après tout, nombres d'entre eux sont générés par le fonctionnement normal de notre système, provenant du métabolisme et notamment de la dégradation des aliments (cholestérol, corps cétoniques, urée, acide urique, etc...). Malheureusement, en cas d'excès, les émonctoires sont saturés et ne parviennent plus à jouer leur rôle. C'est ainsi, qu'à bas bruit se mettrait en place le terrain pour les pathologies futures.

Toutes ces toxines agissent tels de parfaits poisons, pour les liquides organiques qui les véhiculent, tout en s'épaississant et ayant de plus en plus de mal à circuler.

Une fois qu'elles commencent à s'accumuler dans l'organisme, on peut aisément imaginer les conséquences néfastes de ce phénomène. Les molécules dont la structure diffère nettement des molécules de l'hôte vont rester dans le milieu extracellulaire, ce qui entraîne plusieurs inconvénients:

- une modification de la composition de ce milieu,
- un changement dans la matrice cellulaire,
- une gêne dans la communication à distance des cellules,
- une phagocytose de certaines particules, ce qui consomme de l'énergie et qui provoque la libération d'un excès de radicaux libres.

Les molécules dont la structure ressemble aux molécules de l'hôte peuvent se lier à la membrane cellulaire ou pénétrer dans le cytoplasme et le noyau.

Au niveau de la membrane, les peptides peuvent prendre la place de peptides physiologiques dont ils occupent les récepteurs, déclenchant des signaux erronés ou empêchant des signaux normaux. Les substances étrangères vont aussi gêner les

communications directes entre les cellules.

[98] Dans le cytoplasme et le noyau, l'intrusion de molécules qui ne devrait pas y trouver comporte certains risques :

- l'inhibition plus ou moins poussée de l'action de certaines enzymes, entravant le déroulement normal du métabolisme ;
- le blocage de certains facteurs non enzymatiques ;
- une action sur les gènes, au niveau de leur structure ou de leur régulation ;
- une consommation excessive d'énergie pour éliminer les déchets, soit par l'intervention d'enzymes, soit par un processus d'exocytose ou de bourgeonnement.

Cette notion d'entrée dans la cellule de molécules étrangères n'est pas une vue de l'esprit. Des polyamides synthétiques pouvaient parvenir dans le noyau, se lier à l'ADN et modifier l'expression de certains gènes.

Les conséquences secondaires de cette surcharge en molécules nocives sont les suivantes :

- un accroissement de la consommation de l'énergie ;
- une diminution de la production d'énergie ;
- des perturbations du fonctionnement cellulaire ;
- une libération exagérée de radicaux libres ;
- une inflammation chronique, à l'origine d'une bonne partie des pathologies d'encrassement. **[99]**

Et l'aboutissement final est soit la souffrance, soit la mort, soit la transformation des cellules. De même que la projection répétée de grains de sable dans un moteur finit par l'encrasser et lui empêcher de tourner normalement. **[100]**

Le potentiel de résistance des cellules à cette agression dépend des structures polymorphes c'est-à-dire de l'organisation tissulaire de la membrane, du cytoplasme et du noyau, mais surtout de la capacité à éliminer les déchets, donc de leurs enzymes dont la structure est réglée génétiquement. Et l'on sait que de nombreuses enzymes sont polymorphes, avec de variantes d'efficacité différente. Les humains sont donc inégaux face à l'assaut des polluants venant de l'intestin grêle. On trouve ici la notion de maladie polyfactorielle, où interviennent les facteurs héréditaires (gènes polymorphes et alloenzymes) et de facteurs extérieurs (aliments et bactéries).

Plusieurs cas de figure sont possibles :

- dysfonctionnement de certaines enzymes + peu ou pas de déchets → pas de maladie ;
- excellentes enzymes + beaucoup de déchets → pas de maladie ;

- dysfonctionnement de certains enzymes + beaucoup de déchets → maladie.

- **Le devenir des cellules encrassées**

L'encrassage progressif de certaines cellules est responsable de nombreuses maladies, les une non malignes, quoi que parfois graves, les autres malignes.

La pathologie rencontrée varie:

- selon la structure des molécules venues de l'intestin, qui ont un tropisme pour telle ou telle variété de cellules ;

- selon les métabolismes que ces molécules vont entraver à l'intérieur des cellules ;

- selon les enzymes affectés, car le bagage enzymatique est fort différent dans un hépatocyte, un myocyte, un fibroblaste ou un neurone. Le blocage d'une enzyme sera grave dans une cellule donnée et sans danger dans un autre, lorsque l'enzyme est bien représentée dans la première, alors qu'elle est absente de la seconde ;

- selon les réactions particulières à la diverse variété de cellules.

Cinq éventualités sont envisageables et sont exposées sur le tableau 3, avec quelques exemples de maladies qui en découlent.

La pathologie d'encrassage demande en général du temps pour se constituer. Elle prédomine donc chez les adultes et chez les vieillards. Elle s'installe progressivement et s'aggrave lentement. Ses caractères l'opposent à la maladie auto-immune qui touche souvent les sujets jeunes, se déclare souvent brutalement (au moins sur le plan clinique) et atteint rapidement son intensité maximale.

La liste des pathologies dans lesquelles le mécanisme d'encrassage serait incriminé est présentée dans le tableau 4. Pour certaines d'entre elles, on a pu observer l'efficacité du régime hypotoxique, ce qui constitue un argument puissant en faveur de cette conception pathogénique.

- **Comment prévenir ou traiter l'encrassage**

La cause première des problèmes étant l'alimentation moderne, il convient de proposer un régime sans céréales, sans produits laitiers, riche en aliments crus et en huiles biologiques, accompagné de magnésium, d'oligoéléments, de vitamines et de ferments lactiques. **[101]**

Les apports en molécules nocives étant fortement diminués, les capacités d'élimination de l'organisme vont lui permettre de se débarrasser progressivement des déchets accumulés. Le décrassage des cellules atteintes prévient ou guérit une maladie.

En conclusion, nous savons que la santé du système digestif dépend, comme tous les tissus, d'apports suffisants non seulement en macronutriments (protides, lipides, glucides) et en micronutriments (vitamines et minéraux surtout) mais aussi en ferments (probiotiques comme les bifidus ou *Lactobacillus*) capables de maintenir un bon équilibre de la flore colique. En effet, les ferments naturels ou « saprophytes » qui vivent en symbiose avec nous contribuent par leur simple présence à empêcher les proliférations anormales (par exemple, un excès d'*Escherichia coli*, qui peut migrer jusqu'à la vessie et donner une cystite). Par ailleurs, ils digèrent des nutriments que ni l'estomac ni le pancréas n'ont été capables de digérer.

Nous allons développer dans le chapitre suivant les bienfaits des aliments fonctionnels et des probiotiques sur notre système digestif.

Tableau 3 : Le devenir de la cellule encrassée

Selon la théorie de l'encrassage, le devenir de la cellule encrassée serait variable, et nous aurions donc les situations suivantes :

1. ELLE MEURT

Maladie d'Alzheimer
Maladie de Parkinson (en fin d'évolution)
Diabète sucré de type 2 (en début d'évolution)
Aplasie médullaire

2. ELLE FONCTIONNE INSUFFISAMMENT

Maladie de Parkinson (en début d'évolution)
Diabète sucré de type 2 (en début d'évolution)
Ostéoporose (ostéoblastes)

3. ELLE FONCTIONNE DE TRAVERS

Hypercholestérolémie
Arthrose
Goutte
Schizophrénie
Ostéoporose (ostéoclastes)

4. ELLE SOUFFRE

Fibromyalgie
Spasmophilie
Dépression nerveuse endogène

5. ELLE DEVIENT MALIGNE

Certaines leucémies
Certains cancers (sein, prostate, colon/rectum)

Tableau 4 : Maladies non malignes qui pourraient s'expliquer par un encrassement de certaines cellules

Fibromyalgie primitive
Dépression nerveuse endogène
Schizophrénie
Maladie d'Alzheimer
Maladie de Parkinson
Migraines
Céphalée de tension
Dystonie
Diabète sucré de la maturité
Hypercholestérolémie
Hypoglycémie
Spasmophilie
Lithiase biliaire
Dyspepsie
Obésité
Goutte
Anémie sidérolastiques
Maladie de Vaquez
Thrombocythémie idiopathique
Aplasie médullaire
Tendinites
Arthrose
Chondrocalcinose
Ostéoporose
Athérosclérose
Vieillesse prématuré

VIII.COMMENT RETROUVER UN VENTRE EN BONNE SANTE ?

Les différents dysfonctionnements de l'organisme, bien qu'ils ne puissent pas tous être abordés dans cette étude, sont le plus souvent liés à des troubles de la digestion qui ne se traduisent pas obligatoirement au niveau digestif.

L'intestin nous apporte vie, vitalité et dynamisme par ses fonctions de digestion, d'assimilation, ses rôles de deuxième cerveau et d'organe immunitaire le plus important. Préserver la santé de notre intestin est donc un enjeu capital pour pouvoir optimiser l'accomplissement de ces différentes fonctions.

Il existe plusieurs disciplines qui permettent d'agir de façon à retrouver un équilibre et un intestin en bonne santé.

Sans avoir la prétention d'être exhaustif, nous allons évoquer ensemble dans ce chapitre quelque uns des leviers qu'il est possible d'actionner pour atteindre notre objectif : "l'équilibre intestinal".

Puisque le rôle premier de l'intestin ou en tout cas celui qui est le plus évident, est d'assurer la digestion des aliments et l'assimilation des nutriments, nous allons aborder le premier pilier : le choix alimentaire.

1) Les aliments fonctionnels

a) Introduction

Le rôle primaire de l'alimentation est de fournir des substances nutritives en suffisance pour couvrir les besoins nutritionnels d'un individu.

De nos jours, de plus en plus de données scientifiques soutiennent l'hypothèse que quelques produits alimentaires et composants de l'aliment ont des effets physiologiques et psychologiques bénéfiques, en plus de la fourniture de nutriments de base. La science de la nutrition s'est déplacée vers des concepts de nutrition "positive" ou "optimale". La recherche se focalise aujourd'hui plus sur l'identification de composants biologiquement actifs, dans les produits alimentaires, ayant un potentiel pour améliorer l'état physique et mental et aussi réduire le risque de maladies. Énormément d'aliments traditionnels comme les fruits, les légumes, le

soja, les céréales complètes et le lait contiennent des composants bénéfiques pour la santé. En plus de ces aliments de la vie de tous les jours, de nouveaux produits ont vu le jour pour augmenter ou incorporer ces composants avantageux dans notre alimentation.

b) Que sont les aliments fonctionnels ?

Le concept d'aliment fonctionnel est né au Japon. Dans les années quatre-vingt, les autorités japonaises ont reconnu que l'amélioration de la qualité de vie était nécessaire au sein de la population âgée croissante, sans que cela n'empiète considérablement sur le coût des soins de santé. Le concept d'aliment fonctionnel allait alors voir le jour.

Les aliments fonctionnels n'ont pas encore été définis par la législation européenne. Généralement, ils sont considérés comme des aliments destinés à être consommés au sein d'une alimentation équilibrée et qui contiennent des composés biologiquement actifs pouvant améliorer la santé ou réduire le risque de maladies. A titre d'exemple, il s'agit d'aliments comportant des minéraux, des vitamines et des acides gras spécifiques, des fibres alimentaires, des substances phytochimiques, des antioxydants ou des probiotiques.

Comme l'intérêt pour de tels aliments a cru régulièrement, de nouveaux produits ont envahi le marché, ce qui a nécessité le développement de guides de bonnes pratiques dans leur développement et leur promotion.

Ainsi, l'Union Européenne a fondé une action concertée sur les Functionnal Foods Science in Europe (FUFOSE) [102]. Le programme a été coordonné par l'International Life Sciences Institute (ILSI) Europe, dont le but était de développer et d'établir une approche scientifique basée sur les preuves pour soutenir le développement des produits alimentaires qui peuvent avoir un effet bénéfique sur une fonction identifiée de l'organisme, améliorer l'état de santé et le bien-être d'un individu et/ou réduire le risque de maladie. Le projet FUFOSE s'est concentré sur six secteurs de la santé : la croissance, le développement et la différenciation cellulaire ; le métabolisme des substrats ; la lutte contre le stress oxydatif ; les aliments fonctionnels et le système cardiovasculaire ; la physiologie et la fonction

gastro-intestinale et les effets des aliments ou du comportement ainsi que les facteurs psychologiques.

Le rapport souligne que les aliments fonctionnels doivent prendre la forme de produits alimentaires traditionnels et qu'ils doivent démontrer leurs effets dans les quantités que l'on peut normalement s'attendre à être consommées dans un régime normal.

Un aliment fonctionnel peut être un aliment entièrement naturel, un aliment auquel un composant a été ajouté ou un aliment dont un composant a été enlevé par des moyens technologiques ou biotechnologiques. Cela peut aussi être un aliment dans lequel la nature d'un ou plusieurs composants a été modifiée ou un aliment dans lequel la biodisponibilité d'un ou plusieurs composants a été modifiée, ou encore n'importe quelle combinaison de ces possibilités. Un aliment fonctionnel peut s'adresser à la population entière ou à des groupes particuliers, qui peuvent être définis, par exemple, selon l'âge ou selon la génétique.

L'action concertée soutient la promulgation de deux types d'allégations de santé appropriées aux aliments fonctionnels, qui doivent toujours être valables dans le contexte de l'alimentation dans sa globalité et doivent être relatives à des quantités d'aliments normalement consommées.

Celles-ci sont :

1. **TYPE A** : L'allégation "Amélioration de fonction" réfère à des fonctions physiologiques et psychologiques spécifiques ainsi qu'à des activités biologiques pour lesquelles un bénéfice est établi sur la croissance, le développement et l'entretien de l'organisme.

Ce type d'allégation ne fait aucune référence à une maladie ou à un état pathologique. Exemples : certains glucides non digestibles améliorent la croissance d'une flore bactérienne spécifique dans le côlon ; la caféine peut améliorer les performances cognitives.

2. **TYPE B** : L'allégation "Réduction du risque de maladie" stipule que la consommation d'un aliment ou d'un composé de l'aliment peut contribuer à réduire le risque d'une maladie spécifique. Exemples : les folates peuvent réduire le

risque de mauvaise fermeture du tube neural et un apport suffisant de calcium peut diminuer le risque d'ostéoporose plus tard dans la vie. [103][104]

Les aliments fonctionnels offrent un grand potentiel pour améliorer la santé et/ou lutter contre l'apparition de certaines maladies, à condition qu'ils soient pris au sein d'un régime équilibré et d'un style de vie sain.

Le sujet des allégations de santé est de plus en plus d'actualité. Désormais, un large consensus et une structure légale dans l'UE seraient nécessaires pour protéger les consommateurs, promouvoir le commerce et encourager l'innovation dans l'industrie alimentaire. Les aliments fonctionnels constituent sans nul doute le plus grand défi des scientifiques, aujourd'hui et à l'avenir. La communication aux consommateurs est également vitale pour les aider à faire des choix éclairés sur les produits alimentaires qu'ils aiment manger.

Le paragraphe qui suit décrit quelques aliments fonctionnels :

- ***Yaourt comportant des probiotiques et des prébiotiques*** : aliments comportant des bactéries vivantes obtenues par fermentation et qui sont ajoutées pour améliorer l'équilibre de la flore intestinale, tels que les *Lactobacillus* sp. et *Bifidobacteria* sp. pour les probiotiques ; on y ajoute de l'inuline ou de l'oligofructose qui sont des prébiotiques, nourritures des probiotiques. Le prébiotique un composant non digestible qui affecte de manière bénéfique la croissance sélective de bonnes bactéries dans le côlon.

Les prébiotiques et les probiotiques assurent une fonction intestinale optimale et un équilibre microbien intestinal.

- ***Margarines*** : Ajout d'esters de stanols et/ou de stérols afin de diminuer le cholestérol LDL (le mauvais cholestérol). Cela permet de réduire le risque de maladies cardiovasculaires.
- ***Œufs*** : enrichis en acides gras oméga-3. La consommation des œufs permet aussi la réduction du risque de maladies cardiovasculaires.

Malgré le fait que l'on montre un immense intérêt envers les aliments fonctionnels et qu'on en consomme de plus en plus, on ne connaît pas encore le point de vue des consommateurs à l'égard de ces produits [105]. De plus, la plupart des études sur le comportement des consommateurs et sur leur opinion concernant les aliments fonctionnels ciblent les pays développés comme les États-Unis, le Canada, la Finlande, l'Australie et la Suède, laissant de côté le potentiel des marchés émergents. Toutes ces études permettent de constater que les consommateurs agissent de façon rationnelle lorsqu'ils décident d'acheter des aliments faisant l'objet d'allégations-santé [106].

Les aliments sont encore catégorisés dans l'esprit des consommateurs comme étant « bons » ou « mauvais » et la réputation des aliments-santé est encore étroitement liée aux produits naturels et non transformés [107]. Par conséquent, les ingrédients bons pour la santé que l'on introduit artificiellement dans des aliments transformés ne permettront pas à ces derniers d'être vus comme étant véritablement bons par certains consommateurs.

En réalité, un segment important des consommateurs du monde entier croit que les aliments fonctionnels servent à compenser un style de vie malsain. Selon leur opinion, les gens devraient manger et vivre sainement, et ne pas se fier à des produits alimentaires individuels. Une façon possible d'attirer ces consommateurs dans le monde des aliments fonctionnels serait de mettre l'accent sur le sentiment de bien-être qui découle de l'utilisation d'aliments fonctionnels [108].

La théorie des valeurs de base de la personne [109] permet d'éclairer la situation grâce à l'analyse des valeurs d'harmonie et de maîtrise. Les consommateurs qui font preuve d'harmonie mettent l'accent sur la coexistence avec la nature et rejettent les produits transformés.

Ces consommateurs sont moins portés à absorber des aliments fonctionnels transformés et seront probablement attirés par des aliments qui apportent naturellement des bienfaits pour la santé. Nous avons, par exemple, les adeptes du mode de vie paléolithique.

Les consommateurs qui font preuve de maîtrise, par contre, ont une bonne opinion de la transformation active et justifiée de l'environnement naturel et social; ils

auront donc probablement une opinion positive de l'achat d'aliments fonctionnels transformés.

Étant donné que les consommateurs recherchent des aliments sains pour différentes raisons et que leurs préférences varient, les aliments fonctionnels devraient être conçus pour des marchés à créneaux, plutôt que pour le marché dans son ensemble.

Du point de vue du marketing, il faut comprendre que les consommateurs évaluent différents facteurs avant d'acheter, et ces facteurs comprennent non seulement la santé et la nutrition, mais aussi le prix, la commodité et le goût. Le goût est le premier facteur critique d'acceptation d'un aliment fonctionnel fiable qui fait l'objet d'allégations-santé. Les consommateurs sacrifieront rarement le goût dans le choix d'aliments potentiellement bons pour la santé. Les transformateurs devront tenir compte du goût dans leurs processus de développement de nouveaux produits alimentaires et devront adopter une approche stratégique pour atteindre les marchés ciblés.

En réponse à la demande croissante en aliments fonctionnels, les organismes de réglementation de divers pays ont mis au point des politiques et règlements qui régissent les allégations-santé relatives aux aliments.

c) Pourquoi avons-nous besoin d'aliments fonctionnels ?

L'intérêt du consommateur pour le lien entre l'alimentation et la santé a augmenté considérablement en Europe. De plus en plus de gens croient aujourd'hui qu'il est possible de réduire le risque de maladie et demeurer en bonne santé en adoptant un style de vie saine, et donc une bonne alimentation. Le soutien actuel accordé à la promotion de produits alimentaires, comme les fruits et légumes ou les céréales complètes dans la prévention des maladies, et les dernières recherches sur les antioxydants et les substances phytochimiques protectrices ont donné une véritable impulsion au secteur des aliments fonctionnels en Europe.

Les tendances dans les changements démographiques et socio-économiques indiquent aussi un besoin plus élevé de produits alimentaires bénéfiques pour la santé. Ainsi, l'augmentation de l'espérance de vie, aboutissant à une augmentation du nombre de personnes âgées et le désir d'améliorer la qualité de vie, ainsi que

l'augmentation constante des dépenses des soins de santé, a stimulé les gouvernements, les chercheurs, les professionnels de santé et l'industrie alimentaire à voir comment ces changements pouvaient être gérés plus efficacement.

Le consommateur dispose déjà aujourd'hui d'un grand nombre de produits, mais il faut désormais identifier les aliments candidats au statut d'aliment fonctionnel, notamment pour réduire le risque ou retarder l'évolution des maladies cardiovasculaire, du cancer et de l'ostéoporose. Associés à un style de vie saine, les aliments fonctionnels peuvent contribuer positivement à la santé et au bien-être.

2) Les probiotiques

a) Historique, développement et définition

Le concept de probiotique est issu des travaux de Metchnikoff qui attribuait la longévité des paysans bulgares à leur consommation de yogourt contenant des espèces de Lactobacillus. Selon lui, l'ingestion de bactéries vivantes, particulièrement des bactéries lactiques, pouvait réduire les désordres intestinaux, améliorer l'hygiène digestive, et donc augmenter l'espérance de vie.

Le terme probiotique vient de deux mots grecs « pros » et « bios » qui signifient littéralement « pour la vie » contrairement au terme antibiotique signifiant « contre la vie ». L'utilisation de ce terme remonte à 1965 et fait référence à toute substance ou organisme qui contribue à l'équilibre dans l'intestin [110] principalement chez les animaux d'élevage.

Depuis, plusieurs définitions ont été données indépendamment de leurs effets sur la santé. Selon Parker, « probiotiques » désignent les microorganismes et les substances qui contribuent au maintien de l'équilibre de la flore intestinale [111]. Fuller les définit comme étant : « des préparations microbiennes vivantes utilisées comme additif alimentaire et qui ont une action bénéfique sur l'animal hôte en améliorant la digestion et l'hygiène intestinale » [112]. Cette définition souligne l'importance de la viabilité des microbes et évite l'utilisation d'un terme trop large, comme « substances », qui pourraient même inclure des antibiotiques. De plus, Fuller a maintenu et renforcé le concept d'une action des probiotiques sur la microflore intestinale. Pour lui, des traitements par probiotiques rétablissent les conditions naturelles qui ont été perturbées par les conditions modernes utilisées pour élever les jeunes animaux ou pour nourrir les enfants. Ces conditions

modernes concernent les applications de la thérapie et de la nutrition. Enfin, selon la définition adoptée par le groupe de travail mixte formé par l'Organisation des Nations Unies pour l'Agriculture et l'Alimentation (FAO) et l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS), les « probiotiques » sont des microorganismes vivants qui administrés en quantités adéquates sont bénéfiques pour la santé de l'hôte.

b) Propriétés et critères de sélection des probiotiques

Pour qu'un organisme soit considéré comme étant potentiellement probiotique, il doit présenter les caractéristiques suivantes:

- être un hôte naturel de l'intestin,
- être capable de persister dans le milieu intestinal,
- adhérer aux cellules épithéliales intestinales et exclure ou réduire l'adhérence des pathogènes,
- avoir un métabolisme actif et produire des substances inhibant les pathogènes (acides, H₂O₂, bactériocines...),
- être non invasif, non carcinogène et non pathogène,
- être capable de co-agréger pour former une flore normale équilibrée,
- survivre aux différents procédés technologiques de production,
- demeurer vivant dans la préparation alimentaire.

Toutefois, certains de ces critères sont maintenant remis en question, comme les propriétés d'adhérence et la notion de viabilité. Des études récentes, ont clairement démontré que même les souches non viables de probiotiques sont capables d'exercer certains effets positifs sur la santé entre autres la stimulation de certaines fonctions immunitaires [113], l'inhibition de l'adhésion et de l'invasion

de certains pathogènes. Ceci laisserait donc envisager une éventuelle redéfinition des probiotiques où les notions d'adhérence et de viabilité seraient à reconsidérer.

c) Types de microorganismes

Les principaux microorganismes probiotiques connus à ce jour sont des bactéries (lactobacilles, bifidobactéries, propionibactéries, *Escherichia coli* et entérocoques), et des levures (*Saccharomyces boulardii*), présentes ou non dans la microflore intestinale résidente. Les genres *Lactobacillus*, *Streptococcus* et *Bifidobacterium* qui appartiennent au groupe des bactéries lactiques, sont principalement étudiés et utilisés.

Les bactéries lactiques sont employées empiriquement depuis des siècles dans la fabrication de nombreux aliments fermentés comme les produits laitiers (yaourts et fromages). L'action de la flore lactique sur la conservation d'un aliment est liée à l'abaissement du pH consécutif à la production d'acide lactique. Les bactéries lactiques peuvent aussi produire de nombreux agents anti-bactériens tels que les bactériocines [114] qui contribuent à inhiber la croissance de flores indésirables. Enfin elles ont une action déterminante sur les qualités organoleptiques des produits fermentés (texture et arôme par exemple).

Les lactobacilles sont en général des bâtonnets non flagellés, non sporulés et à Gram-positif. Plus de 56 espèces de lactobacilles ont été dénombrées, dont 21 ont été trouvées chez l'homme.

Leurs principales caractéristiques sont : un métabolisme des sucres homo-fermentaire ou hétéro-fermentaire, des conditions de croissance anaérobies facultatives, un pourcentage de bases G+C variant de 32 à 55% et une faible variabilité dans la composition des peptidoglycanes.

Les principaux lactobacilles ayant des effets bénéfiques sur la santé humaine sont *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus johnsonii* La1, *Lactobacillus casei* Shirota, *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Lactobacillus plantarum* 299v et *Lactobacillus casei* DN-114 001.

De nombreuses autres souches ont montré des effets intéressants in vitro qui n'ont pas toujours été validés par des études cliniques.

Les bifidobactéries sont des bâtonnets aux formes variées dont la plus caractéristique est une forme en 'Y'.

Les bifidobactéries ne sporulent pas, sont Gram positif, hétéro-fermentaires, anaérobies strictes, avec un pourcentage de bases G+C compris entre 55 et 67%, et dont les compositions en peptidoglycanes sont très variables.

Plus de 30 espèces sont maintenant connues, dont 10 ont été isolées chez l'humain.

Les bifidobactéries, ayant des effets probiotiques et utilisées commercialement, sont moins nombreuses que les lactobacilles. La souche la plus étudiée est *Bifidobacterium animalis lactis* Bb12.

d) Connaissance en génétique

La plupart des études génétiques sur les probiotiques concernent les souches de bactéries lactiques utilisées dans l'industrie laitière. Parmi les souches alimentaires, *Lactococcus lactis* est la bactérie la plus étudiée ; elle est de ce fait considérée comme l'espèce modèle. Récemment, les génomes des espèces *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Lactobacillus johnsonii* NCC 533, *Lactobacillus plantarum* WCFS1 et *Bifidobacterium longum* ont été entièrement séquencés.

e) Persistance et survie des probiotiques dans l'environnement digestif

Il est bien admis que les probiotiques transitent dans le tube digestif sans le coloniser. Néanmoins une colonisation provisoire est toutefois possible. Certaines bactéries lactiques peuvent persister jusqu'à plusieurs semaines. Même si les bactéries lactiques ne font que transiter dans le tube digestif, elles sont capables d'exercer leurs effets et d'avoir ainsi un impact sur l'hôte.

L'étude de la survie des probiotiques dans le tractus gastro-intestinal est importante pour une meilleure connaissance du devenir des bactéries lactiques ingérées avec l'aliment et une meilleure compréhension de l'action des probiotiques

chez l'homme et l'animal. Il est probable que pour exercer un effet probiotique significatif, les bactéries doivent arriver vivantes et en nombre suffisant dans l'intestin [115].

Dans le tube digestif, les conditions d'environnement sont très différentes du produit contenant des probiotiques.

Dans l'estomac, l'acidité peut être très élevée mais une part importante des bactéries lactiques est évacuée avec les premières vidanges gastriques et elles atteignent rapidement l'iléon en une à deux heures après le repas.

Dans l'intestin grêle, les sels biliaires, les enzymes pancréatiques et des défensines produites par les cellules de l'intestin grêle peuvent réduire la viabilité des bactéries probiotiques. Dans le côlon, les bactéries se trouvent confrontées à une flore intestinale qui leur est 1 000 à 10 000 fois supérieure en nombre et qui peut avoir des répercussions sur leur viabilité et leur physiologie. Cependant il a été montré que non seulement les probiotiques étaient capables de survivre, mais également qu'ils étaient capables de moduler leur métabolisme pour s'adapter à l'environnement digestif de l'homme [116].

Le moyen le plus fiable d'étudier le devenir des bactéries ingérées dans le tractus digestif est d'effectuer des mesures *in vivo*. Pour cela, deux techniques peuvent être utilisées : le recueil des selles et l'intubation intestinale. Ces deux techniques ont déjà permis d'étudier la survie d'un petit nombre de bactéries lactiques, essentiellement des lactobacilles, dans le tractus digestif.

Plusieurs études sur souris génotoxéniques (inoculées par un ou plusieurs micro-organismes définis) montrent que les bactéries résidentes ont un effet sur l'hôte dès lors que leur taux dépasse 10⁷ bactéries/g de fèces. Cette condition est vraisemblablement valable pour les probiotiques, et le taux de survie dans le tube digestif (10 à 30% selon les souches) est ainsi un critère important pour avoir un effet.

f) Effets bénéfiques des probiotiques sur la santé

Plusieurs effets bénéfiques sur la santé associés à la consommation des probiotiques ont été documentés et rapportés. Les effets bénéfiques potentiels cités sont nombreux et variés selon des souches. [117]

i.L'amélioration de la tolérance du lactose

Beaucoup de gens dans le monde ne sont pas capables de digérer le lactose. Ces personnes peuvent néanmoins consommer du lait fermenté car les bactéries lactiques aident au catabolisme du lactose. Une augmentation de l'activité β -galactosidase après administration de yaourt enrichi en probiotiques a également été démontrée [118].

Plusieurs interprétations de ces effets sont plausibles:

- Une action de la lactase véhiculée par les probiotiques dans l'intestin.
- Une stimulation de la lactase intestinale humaine résiduelle par les probiotiques en transit.
- Un ralentissement du transit intestinal ou de la vidange gastrique permettant une meilleure digestion du lactose par la lactase humaine résiduelle.
- Les bactéries dont la membrane est facilement lysée par les acides biliaires libèrent leur lactase et leur β -galactosidase dans l'intestin.

ii. Le traitement des infections gastro-intestinales

Des études cliniques ont démontré que des infections gastro-intestinales peuvent être contrecarrées avec succès par l'utilisation de probiotiques. Plusieurs travaux ont bien montré l'existence d'un antagonisme in vitro et in vivo entre certaines souches probiotiques, *Lactobacillus acidophilus* La5 et de *Bifidobacterium animalis* Bb12 par exemple, et *Helicobacter pylori* [119] [120]. L'utilisation de probiotiques ou de produits laitiers fermentés a des effets tant curatifs, réduction de la durée des gastro-entérites aiguës, que préventifs contre la

diarrhée causée par les Rotavirus [121], ou associée aux antibiotiques comme celle causée par Clostridium difficile, ainsi que la diarrhée du voyageur et autres maladies infectieuses.

iii. Les maladies inflammatoires de l'intestin

La maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique et la **pochite** sont des affections sévères du tube digestif caractérisées par une inflammation chronique.

De nombreux travaux ont permis de découvrir que certains micro-organismes de la flore intestinale pouvaient jouer un rôle délétère pro-inflammatoire au cours des maladies inflammatoires du tube digestif. [122]

Dans une étude l'ingestion de Lactobacillus GG entraîne une amélioration notable de l'état clinique chez des enfants souffrant de la maladie de Crohn [123]. De même des effets cliniques bénéfiques ont été observés chez des patients affectés par une colite ulcéreuse après ingestion de produits fermentés contenant Lactobacillus GG à 10^{10} bactéries/jour. Cependant, les travaux montrant une amélioration des maladies inflammatoire de l'intestin suite à la consommation de probiotiques restent en nombre très limité, et donc aucune conclusion ne peut être proposée dans l'état actuel des connaissances.

iv. La diminution du cholestérol sanguin

Il a été rapporté que la consommation de lait fermenté avec Lactobacillus diminuait largement le risque de maladie cardiovasculaire chez les habitants Massai en Afrique de l'Est malgré leur alimentation athérogène. Des diminutions de cholestérol sanguin par l'administration de yaourt ou de lait fermenté avec des bactéries lactiques ont été observées chez le cochon, la poule, l'homme [124], le lapin et le rat. L'administration de Lactobacillus reuteri CRL 1098 (104/jour) aux souris hypercholestérolémiques pendant 7 jours a diminué la concentration en cholestérol sanguin total de 38%. Cette dernière devenant équivalente à la concentration des souris témoins (67.4 mg/ml). Cette dose faible de L. reuteri a introduit une réduction de 40% des triglycérides et une augmentation de 20% sur le ratio de HDLch/LDLch sans translocation de bactéries de la microflore naïve vers

la rate ou vers le foie. Les auteurs ont conclu que l'administration de probiotiques contribuait à la normalisation du cholestérol sanguin.

Cependant cet effet n'est pas toujours observé. Par exemple, des études dans lesquelles on fait consommer *Lactobacillus acidophilus* L1 à des hommes hypercholestérolémiques concluent à une faible réduction (3%) en LDLch et aucune modification significative de cholestérol total, du HDLch ou du niveau de triglycérides sanguins [125].

v. La stimulation du système immunitaire

Il y a un dialogue actif entre les microorganismes commensaux et le système immunitaire de l'hôte. Les bactéries probiotiques peuvent renforcer l'immunité systématique et l'immunité des muqueuses, elles peuvent introduire des réponses spécifiques et non spécifiques.

La propriété la plus renforcée par des microorganismes probiotiques, ou par les laits fermentés est l'augmentation du nombre des cellules capables de produire des IgA [126]. Des nombreuses bactéries ayant cet effet ont été mis en évidence, comme *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *S. thermophilus* et *Lactococcus lactis*.

La consommation de bactéries probiotiques viables peut représenter une voie de stimulation d'activité phagocytaire des macrophages. Certaines souches de probiotiques peuvent adhérer à la muqueuse intestinale et stimuler ainsi les cellules phagocytaires [127]. Chez des souris nourries avec *Lactobacillus rhamnosus* (HN001), *Lactobacillus acidophilus* (HN017) et *Bifidobacterium lactis* (HN019) à 10⁹ UFC/jour, une augmentation de la fonction phagocytaire dans le sang périphérique est devenue significative après 10 jours d'alimentation, et a été maintenue à un niveau semblable pendant toute la période d'alimentation. Une activation des macrophages péritonéaux a également été démontrée chez la souris suite à la consommation de fromages enrichis en *Lactobacillus* sp. et en *Bifidobacterium animalis* Bb12, se traduisant par une augmentation de leur activité phagocytaire.

3) L'horloge biologique

Notre vie est réglée par une horloge biologique dont le mécanisme secret se trouve dans une petite partie de l'hypothalamus, le noyau suprachiasmatique, qui constitue le siège de l'horloge circadienne centrale chez les mammifères. Notre rythme biologique joue un rôle essentiel dans le maintien de notre santé. En particulier dans le processus d'assimilation-élimination si important pour la santé du ventre.

Le rythme circadien est un rythme biologique d'une durée de 24h environ et le rythme veille-sommeil est celui qui marque le plus nos vies quotidiennes. La consommation d'aliments doit se faire pendant la phase de veille à des moments bien précis de la journée.

- ***Le nombre de repas***

La journée idéale comporte 3 repas, dont l'incontournable petit déjeuner. Suivant l'activité (physique ou intellectuelle), on peut ajouter un casse-croute le matin et un goûter l'après-midi. Il est important de supprimer toute sorte de grignotage, de jour comme de nuit.

- ***Les heures de repas***

Un intervalle de quatre heures au moins doit être respecté entre chaque repas, trois heures en cas d'activité physique ou intellectuelle intense.

- ***Le cadre des repas***

Il faut être détendu, manger assis et dans un endroit calme. Le bruit a un effet négatif sur l'assimilation.

- ***La prise alimentaire lente***

Elle est indispensable pour une bonne assimilation-élimination et primordiale pour que la salive se mélange avec les aliments.

- ***L'alimentation plaisir***

L'alimentation doit être dictée par nos goûts et doit être inspirée par l'appétit tout en respectant la diversité.

- ***Les boissons***

Il faut impérativement éviter toute boisson sucrée. Ne pas dépasser un verre de vin ou de bière, pris si possible au milieu du repas. Pour finir, il faut essayer de varier les eaux minérales.

- ***Le stress à table***

Lorsque nous sommes stressés, sous le coup d'une émotion, d'une contrariété, il convient de s'arrêter, de pratiquer quelques minutes de respiration abdominale avant de recommencer à manger.

- ***En sortant de table***

L'objectif à atteindre, c'est de sortir de table reposé, détendu et d'attaque pour continuer nos activités. Pour cela il faudra forcément réduire la quantité d'aliment ingurgité, car le constat est que le plus souvent nous mangeons plus qu'à notre faim, souvent par simple gourmandise. Il ne faut pas non plus se sentir obligé de manger tout ce qui est dans l'assiette lorsque l'on a plus faim.

Il faudra également être attentif à la digestion dans nos observations. Il est important de noter afin de les supprimer, les aliments que nous supportons mal physiquement. Ce sont par exemple, les aliments qui nous provoquent, aigreur, ballonnement, spasmes, coup de pompe, somnolence. Il n'est pas toujours nécessaire de supprimer complètement un aliment. Il suffit parfois de réduire sa quantité ou de changer le moment de sa prise. Par exemple, le melon ou la tomate, en entrée peuvent être mal tolérés, alors qu'ils seront beaucoup plus digestes après le plat principal. De même, un artichaut entier peut créer des ballonnements alors qu'un demi-artichaut sera profitable. Réduisons également la quantité de sucre qui provoque des ballonnements et qui ralentit la digestion.

- ***Mangeons détendu***

Tout de suite après la régularisation et la prise alimentaire ordonnée, il est selon moi capital de manger détendu. Pourquoi ? On sait que le stress, la précipitation, l'impatience, sont des obstacles à une bonne assimilation-élimination et retentissent immédiatement sur tous les systèmes. Ainsi, au niveau de l'estomac

se crée une hypersécrétion acide, une dysfonction, excès ou insuffisance de la sécrétion biliaire et de l'insuline, à l'origine d'ailleurs, de spasmes, de sueurs froides, de douleurs et bien sûr de troubles ultérieurs des colons et de l'intestin grêle. Le pylore, muscle circulaire situé à la sortie de l'estomac, est très sensible au stress, à la nervosité, aux émotions et aux excitants (thé, café, alcool, tabac). Il s'ouvre lorsque le bol alimentaire est bien broyé et bien traité dans l'estomac. Environ une heure et demie après l'ingestion, il laisse passer le bol alimentaire en surveillant sa quantité et sa consistance. C'est lui qui à la fois arbitre le passage des aliments vers l'intestin et garantit une bonne flore intestinale et toute la suite de la digestion, protège des spasmes, fermentation, ballonnements, douleurs digestives chroniques et constipation. Ces troubles, s'ils apparaissent, vont être responsables des "coups de pompe", de lourdeurs, de nervosité, d'angoisse et de manque de concentration.

Actuellement, la vie moderne ne tient plus compte de ces nécessités: on mange n'importe quoi, n'importe où et à n'importe quelle heure, suivant son programme de travail. Ce mode de fonctionnement est en fait une erreur très grave, aux conséquences désastreuses.

L'horloge biologique, maltraitée, bousculée, dérègle les plexus de l'assimilation (plexus solaire, vésiculaire, pancréatique, intestinal), provoque des dégâts dans l'organisme, en particulier dans le ventre qui se désynchronise du cerveau supérieur. Tous les équilibres, les rapports internes sont perturbés. On voit dans cet état de fait la source de nombreux troubles fonctionnels des différents systèmes, sans parler des maladies graves, d'allergie, de baisse d'énergie et de risques cardiaque.

Il est essentiel pour un bon couplage ventre/cerveau encéphalique, et pour se protéger éventuellement de la spasmophilie (dysfonction du système neurovégétatif), de manger régulièrement et en fonction de notre horloge biologique. Celle-ci demande trois, quatre ou cinq repas par jour en fonction de notre activité. **[128]**

Dans certains cas de figure particuliers, travail de nuit, voyage, décalage horaire (trajet long), etc., nous ne pouvons éviter un dérèglement de l'horloge

biologique. Certains travaux ont étudié les modifications du métabolisme entraînées par ces ruptures répétées d'horaire de repas. Les retombées du plat unique et de la prise alimentaire nocturne ont aussi été étudiées. On retrouve des augmentations du taux de cholestérol, des dépôts graisseux sur les artères et toute une série de signaux pouvant conduire vers le diabète et d'autres maladies. Il a été démontré dans les mêmes études, que la digestion s'accomplit de façon différente. Pour un même repas, pris vers midi, et à minuit, l'apport de sucre dans l'organisme diffère. Si le repas dans l'un ou l'autre cas est pris trop vite, ou dans un contexte de stress, les dégâts sont encore plus importants. L'une des conséquences du repas trop rapide est que l'envie de fumer se fait plus vive si l'individu est fumeur. De même, on aura plus vite recours à des excitants comme l'alcool, le café, le thé, etc...qui peuvent être générateurs de troubles divers.

Si pour une raison quelconque, notre horloge biologique est dérégulée, si on mange à toute heure, si on cède aux facilités du grignotage, si nous sommes pris par la fringale, si la faim nous conduit à nous lever la nuit pour manger ce qui nous tombe sous la main, il est important de retrouver notre horloge biologique. L'idéale serait de démarrer la journée par un petit déjeuner léger, puis ménager un délai de quatre heures entre chaque prise alimentaire. Au bout de quelques jours, notre horloge biologique aura retrouvé sa cadence naturelle et respectera de nouveau nos cycles neuro-endocriniens.

Plusieurs effets peuvent découler du dérèglement de l'horloge biologique comme la boulimie, le grignotage et les fringales.

La boulimie est une propension à manger sans appétit, à toute heure, n'importe quoi, dans n'importe quelles conditions. C'est avant tout un trouble du cerveau encéphalique qui retentit sur notre ventre. Elle aboutit toujours à un stockage excessif des graisses.

Le grignotage correspond à une prise répétitive et automatique de faible quantité d'aliments. Déclenché sans faim, le grignotage provoque une sécrétion d'insuline rapide. Le glucose disponible est utilisé immédiatement, alors que les lipides sont stockés en réserve, car leur utilisation est lente et modérée. La sensation de faim réapparaît assez vite et on grignote de nouveau.

La fringale décrit une envie urgente de manger en dehors des repas. La raison peut être recherchée dans l'insuffisance du repas précédent ou dans l'hypoglycémie née d'un effort physique prolongé, ou d'un choc émotionnel.

Boulimie, grignotage et fringale mettent en dysfonction le système neurovégétatif. Les conséquences de ce dysfonctionnement sont une indigestion chronique, un gonflement des côlons et des intestins, une inflammation de la muqueuse intestinale. Il y a une variation de poids rapide retentissant sur les paramètres glucidiques et lipidique, entraînant un fatigue, un état dépressif, des troubles cardio-vasculaires, lymphatiques, hormonaux, mettant en dysharmonie les "deux cerveaux".

4) Comment choisir ses aliments

Le premier point est d'abandonner toute forme de "régime". Ce que j'entends par "régime", c'est la notion de restriction alimentaire et de privation. En revanche, il s'agira de ne plus consommer n'importe quoi, et de sélectionner nos aliments fonctionnels suivant notre goût, les problèmes que nous voulons solutionner et d'observer quelques règles non contraignantes. La santé de notre ventre en dépend.

Chacun doit devenir son propre diététicien. La santé de notre ventre dépend de notre comportement à table, du nombre de repas et de leur durée, de ce que l'on mange et de ce que l'on boit. De la même façon que nous possédons tous des empreintes digitales uniques, chacun de nous a un comportement alimentaire personnel.

Comment savoir si notre comportement à table est normal et de nature à mettre en harmonie nos deux cerveaux?

Simplement en notant dans un carnet, à garder avec soi, nos différents comportements et réactions alimentaires, physique et psychiques.

Dès le début de cette démarche de prise de notes, les premières erreurs les plus importantes commises depuis sans doute de nombreuses années apparaissent.

Après cette première phase d'observation, il convient de commencer à modifier nos habitudes. Après en général quatre semaines de "rééducation alimentaire", une fois

que toutes les erreurs repérées, et une fois qu'elles ont été définitivement corrigées, on commence à ressentir les effets positifs de cette méthode, non seulement sur la santé du ventre, mais aussi sur les troubles fonctionnels et sur le système nerveux central.

5) La respiration abdominale

Nous avons tous reçu un enseignement à ce sujet. Les "rentrez le ventre, gonflez la poitrine" sont encore dans toutes les mémoires. Dans le chapitre suivant, je vous propose quelques pistes personnelles sur la respiration abdominale qui permettrait d'améliorer la fonction digestive. Pratiquée comme cela la respiration n'est, en effet, pas complète. Une respiration complète s'effectue de la manière suivante : la poitrine doit se dilater dans toutes les directions. Lorsque c'est vers le haut, ce sont les côtes qui se soulèvent, et lorsque c'est vers le bas, c'est le diaphragme qui descend appuyant ainsi sur les viscères et sur la paroi abdominale.

Cette respiration est extrêmement importante car il en résulte un fonctionnement plus efficace des poumons. Et si les poumons sont au maximum de leur capacité c'est l'oxygénation qui est bien meilleure, et ce sont donc toutes les cellules qui profitent de ce plein d'énergie. Elle stimule aussi tous les organes abdominaux et favorise leur bon fonctionnement.

De ce fait, les mouvements péristaltiques sont nettement plus prononcés, la digestion facilitée et l'évacuation des déchets plus aisée. Et cette seule respiration peut avoir une réelle influence sur des maladies comme l'appendicite, les troubles de la vessie, la constipation, la diarrhée, les hernies, les troubles de l'intestin, le foie, la péritonite, sans oublier que la respiration abdominale aide énormément à la détente et que si vous l'essayez, vous vous rendrez vite compte qu'il vous est plus facile de vous détendre lorsque vous la pratiquez.

En définitive, vous jouez sur la digestion et sur le système nerveux. Soigner votre ventre, l'élimination, vos nerfs, et c'est tout simple, il suffit d'en prendre conscience et de casser cette programmation qu'on nous a enseignée dans notre jeune âge.

Le ventre, comme nous le voyons depuis le début de cette étude, c'est la clé de la santé et on l'oublie très souvent. Lui aussi on ne doit pas l'oublier lorsque nous faisons des exercices physiques. Sans aller jusqu'à se procurer les fameuses tablettes de chocolat sur les abdominaux, on doit faire travailler ce groupe de muscles. C'est par une atonie des muscles abdominaux que le tractus digestif se ralentit et aucun traitement ne pourra jamais remplacer un peu d'exercice. Non seulement ils vont devenir plus toniques mais aussi ils respirent, sont mieux irrigués, ils reprennent leur activité.

Pour synchroniser la respiration, en règle générale, il faut expirer lorsque le corps se contracte ou se replie et inspirer lorsqu'il se détend ou se redresse.

La paroi abdominale n'est pas uniforme et certaines parties sont plus minces comme l'aîne par exemple, et il n'est pas rare de voir l'intestin passer au travers pour former une hernie d'où l'intérêt de fortifier cette sangle abdominale.

On n'en a pas conscience mais la respiration abdominale peut être la solution à beaucoup de troubles. Cet outil merveilleux permet d'atteindre des états très profonds de relaxation en très peu de temps. Cette technique est aussi utilisée pour soulager rapidement des états de stress, d'anxiété, de dépression et d'émotions désagréables telles que la colère, la tristesse et la peur ; elle peut se faire n'importe où et assez rapidement.

L'élément clef à retenir ici, c'est que dans la respiration abdominale, c'est le ventre qui bouge et non pas la cage thoracique. Calme ou haletante, profonde ou saccadée, la respiration reflète l'état émotionnel. A l'interface du conscient et de l'inconscient, l'activité respiratoire est le meilleur moyen de se connecter à son corps. Thich Nath Hanh (maître bouddhiste zen vietnamien) écrit : « Inspirant, je calme mon corps, expirant, je souris, demeurant dans l'instant présent, je reconnais toute la merveille de cet instant ».

Les intestins et le cerveau communiquent principalement par l'intermédiaire du nerf vague ou nerf pneumogastrique. Il parcourt les trois systèmes: cardiovasculaire, respiratoire, digestif et innerve glandes et organes.

Dans le système respiratoire, le nerf vague donne la sensibilité aux muqueuses des voies respiratoires (pharynx, larynx, œsophage, trachée, poumons et bronches) et transmet le rythme, la force et la fréquence de respiration. Grâce au nerf vague, chaque phase respiratoire, quelle que soit son intensité, est répercutée simultanément dans les deux cerveaux que sont le cerveau crânien et le système nerveux myentérique.

IX. L'HYDROTHERAPIE DU COLON, UN TRAITEMENT ORIGINAL

Pour retrouver l'équilibre de sa santé en prenant soin de ses intestins, l'Homme ne s'est pas contenté d'améliorer son alimentation, il a même commencé par pratiquer dans les temps anciens une thérapeutique non démontrée comme le lavage du côlon qui continue à être pratiqué de nos jours sous le nom d'hydrothérapie du côlon. En quoi consiste cette méthode ? L'hydrothérapie du côlon est une technique modernisée permettant d'éliminer la totalité des déchets du côlon.

Le côlon mesure de 1m20 à 1m80, il est situé à la partie terminale du tube digestif, il fait suite à l'intestin grêle. C'est dans le côlon que passent et que s'accumulent les déchets des aliments après la digestion, qui a lieu dans l'intestin grêle. Entre le grêle et le côlon, il y a une valvule qui ne s'ouvre que dans le sens de l'évacuation. Son diamètre est assez variable ; il peut être très bouclé, avec des anses. Toute anomalie de forme et de taille contribue à un ralentissement de la progression des matières fécales.

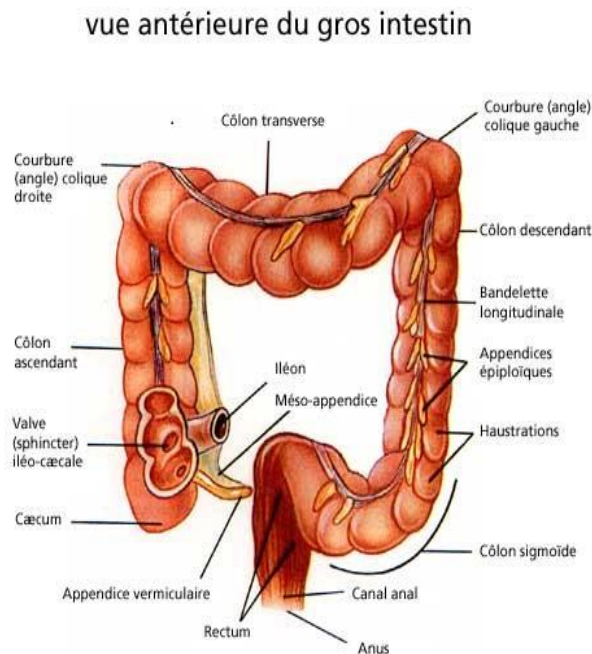


Figure 18 : Vue antérieure du gros intestin

L'intoxication intestinale est due à la pénétration de substances toxiques dans l'organisme. C'est un processus consécutif à un mode et à une hygiène de vie allant à l'encontre du fonctionnement physiologique normal du système digestif et en particulier du gros intestin.

Ces produits toxiques nous sont apportés par :

- l'alimentation moderne avec prédominance d'aliments raffinés et pauvres en fibres végétales;
- la pollution eau-air;
- l'usage abusif de médicaments chimiques aux effets secondaires souvent néfastes et dont l'élimination n'est pas totale;
- le stress dû aux problèmes d'adaptation et aux conflits psycho-socio-affectifs.

Tout ceci perturbe notre potentiel digestif. Les aliments sont mal digérés, le transit est perturbé, ralenti. L'intestin n'accomplit pas correctement son travail d'élimination (d'émonctoire) et l'organisme s'intoxique progressivement. A cela vient s'ajouter, l'intoxication intestinale qui résulte d'une accumulation de toxines produites par les résidus alimentaires qui demeurent au contact des muqueuses du côlon.

Ces déchets restent dans le côlon soit par ralentissement du transit, soit parce qu'ils se sont incrustés au cours des ans.

Pourquoi faire un lavage du côlon ? [129]

Des études ont prouvé que l'irrigation du côlon peut être utilisée dans le cadre de l'urgence dans les cas d'empoisonnement, favorisant la diminution des taux sanguins de pathogènes, qu'ils soient métaux, médicaments. [130][131]

Mais cette technique peut également être utilisée dans le cadre du bien-être.

L'hydrothérapie du côlon permet une évacuation des vieilles matières ainsi qu'un nettoyage de la paroi du côlon où se sont incrustés les déchets. Les bienfaits

de ce nettoyage sont immédiats et multiples. Après la séance, on ressent une sensation de bien-être, de dynamisme, les joues sont roses car la circulation sanguine est stimulée pendant la séance. Le ventre n'est plus ballonné, on peut serrer à nouveau la ceinture. On constate la disparition des gaz, une meilleure haleine. La circulation sanguine est activée, avec disparition des œdèmes des membres inférieurs et, progressivement, de la cellulite d'où un amincissement notable. Il y a détoxification générale de l'organisme, disparition progressive des allergies, des rhumatismes, des infections chroniques comme les sinusites et les infections de la peau. La digestion est meilleure. Les effets se font ressentir aussi sur le psychisme : les idées sont plus claires, on est de meilleure humeur. On ressent une diminution de l'anxiété car la mauvaise élimination chronique des matières est une cause de dépression. [132]

Le lavage du côlon nettoie les diverticules, il permet ainsi d'éviter l'infection des matières accumulées, ce qui élimine le problème majeur lié aux diverticules. Les hydrothérapies du côlon vont évidemment aider à un retour normal du transit quand il y a constipation.

Comment se déroule une séance d'irrigation de côlon?

La personne dévêtue (le bas seulement) est installée confortablement sur une table, le corps recouvert d'un drap ou d'une couverture. Dans un premier temps, la personne sera couchée sur le côté, jambes repliées. Le praticien vérifie au niveau de l'anus l'absence de plaies, de fissures, d'hémorroïdes en poussée qui rendraient difficile, voire impossible l'examen. La canule est ensuite introduite lentement et sans forcer. Puis les tuyaux d'arrivée d'eau et de départ des matières sont mis en place, et raccordés à l'appareil. La personne est ensuite remise sur le dos. Elle n'aura plus à bouger jusqu'à la fin de la séance.

La technique consiste ensuite à remplir et à vider l'intestin. La fermeture alternative de la sortie d'eau permet le lavage de l'intestin et l'évacuation des matières résiduelles, sans désagrément et sans douleurs.

Au cours du traitement, il est possible de varier la température entre 20° et 40°, ainsi que la pression de l'eau. Ceci a pour but de stimuler l'intestin. Il est

classique de pratiquer conjointement des massages du côlon, ce qui permet de repérer les zones de tension ou de gênes et d'aider le décollement des matières.



Afin d'illustrer cette méthode, j'ai interviewé un médecin qui pratique l'hydrothérapie du côlon.

Interview d'un praticien

Interview réalisée le 3 Novembre 2013 au cabinet médical situé à Fort-de-France.

Présentation du praticien : Dr RANELY VERGE DEPRE Victor, médecin généraliste qui pratique également la nutrition, plus particulièrement la nutrithérapie, c'est-à-dire le traitement des pathologies par des micronutriments. A ce titre, je m'intéresse beaucoup au côlon, qui joue un rôle très important au niveau de la nutrition.

Le parcours du médecin : Étudiant à Toulouse, il a soutenu sa thèse en 1977, étudié l'homéopathie, la micro-nutrition et l'hydrothérapie. Il exerce dans les trois domaines en Martinique depuis 1977.

Interview concernant la pratique de l'hydrothérapie :

L'hydrothérapie du côlon est une technique visant à rétablir l'eubiose (état d'équilibre du microbiote intestinal). La dysbiose est l'inverse c'est-à-dire un déséquilibre du microbiote intestinal, provoqué par beaucoup de facteurs dont l'alimentation, le mode de vie.

Pour rétablir l'eubiose, il existe plusieurs techniques dont l'hydrothérapie du côlon qui consiste à envoyer une eau de qualité à l'intérieur du côlon, pour en faire sortir les déchets et matières fécales.

- ***Quelle est l'origine de cette pratique ?***

C'est une technique très ancienne, qui aurait même été pratiquée dans la médecine ayurvédique ; c'est une tradition millénaire, analogue à notre lavement. Elle est pratiquée depuis des dizaines d'années dans d'autres pays, et commence à être pratiquée chez nous car des études scientifiques confirment le bien-fondé de cette technique. [99]

- ***Quelles sont les indications de l'hydrothérapie du côlon ?***

Elle est en principe indiquée pour tous les troubles de la sphère digestive, mais nécessite quand même un diagnostic, afin de déterminer l'éligibilité du patient et le bénéfice attendu.

- ***Comment se passe une séance du point de vue technique ?***

On utilise une machine afin de purifier, filtrer et stériliser l'eau que l'on va faire pénétrer dans le côlon à l'aide d'une canule rectale spéciale, possédant une entrée afin que l'eau puisse arriver dans le côlon, et une sortie pour évacuer les déchets.

La durée de l'examen est d'environ 45 minutes, au cours desquelles on envoie cycliquement l'eau, qui provoque progressivement l'évacuation des selles, permettant à l'eau de pénétrer de plus en plus loin dans le côlon, jusqu'à en atteindre le fond.

Cela nécessite environ 3 séances afin que le côlon soit entièrement nettoyé et propre.

- ***Cette technique nécessite-t-elle une hospitalisation ?***

Cette technique est réalisable au cabinet et nécessite une simple préparation alimentaire.

- ***Quelles qualifications nécessite cette pratique ?***

Cette pratique devrait être réservée aux médecins car il existe des contre-indications absolues, telles que le cancer du côlon ou les multi-opérés de l'abdomen. Il faut pouvoir repérer s'il y a des brides intestinales, etc.

- ***Est-ce qu'il y a déjà eu des dérapages ?***

Certains gens pratiquent sans aucune formation médicale ou ont eu une formation à l'étranger. Malgré le fait que les organismes formateurs soient sérieux, ils acceptent quand même des gens sans prérequis médicaux.

- ***Combien de temps prend cette formation ?***

Étant médecin, il m'a suffi d'une journée pour assimiler la formation, l'important reste la pratique.

- ***Que ressentent vos patients après une séance d'hydrothérapie ?***

Dans les meilleurs cas, l'hydrothérapie peut avoir un côté « magique ». J'ai eu le cas d'une patiente qui après sa première séance, m'a appelé, demandant s'il était normal de se sentir « aussi bien », et me disant que sa vision avait gagné en netteté.

Le bien-être est un effet de l'hydrothérapie, car le côlon rempli prend beaucoup de place, et le vider soulage tous les organes voisins, et diminue la pression dans l'abdomen.

- ***La pratique préventive ne risque-t-elle pas de détériorer une flore intestinale saine ? Quelles sont les solutions afin de restaurer une flore équilibrée ?***

L'hydrothérapie, étant réalisée simplement avec de l'eau, n'altère pas le microbiote, à l'image de la douche qui n'altère pas la flore cutanée.

Les selles sont formées à 60% de bactéries du microbiote, mais leur endroit de régénération ce sont les villosités du côlon. L'hydrothérapie évacue uniquement les selles, et au contraire libère de l'espace sur les muqueuses, cela prévient leur dégénérescence (tumorale), et loin d'altérer le microbiote intestinal, cela lui permet de reprendre sa place.

Les probiotiques sont très importants pour le fonctionnement du côlon, ils remplissent des fonctions que ne peut assurer l'organisme, ont une action trophique sur la muqueuse, nourrissent le microbiote. Eux-mêmes sont nourris par les prébiotiques, que l'on se procure grâce à une alimentation riche en fibres.

- ***Le microbiote est obtenu à la naissance et serait comme une carte d'identité. Que peut-on faire si l'on a un mauvais microbiote, est-ce définitif ?***

Le microbiote va se constituer de la naissance jusqu'à l'âge de 24 à 30 mois. A cet âge, il se stabilise, il est donc très difficile par la suite de le modifier.

- ***Peut-on dire qu'il faudrait réaliser une hydrothérapie au moins une fois dans sa vie ?***

Je compare l'hydrothérapie à un détartrage, il faudrait en réaliser au moins une fois l'an. Cela doit être au départ un soin d'hygiène, réalisé de manière préventive afin de prévenir les maladies digestives. Il est important que l'intestin fonctionne correctement, pour se faire, il faut que le microbiote se porte bien.

Ce soin peut également être utilisé pour traiter certains troubles, tels la constipation, très fréquente et très gênante.

J'ai découvert cette technique il y a maintenant 14 ans au Canada, et suis heureux de l'avoir importée.

CONCLUSION

Pour fonctionner parfaitement, et garantir la santé pour tout notre organisme, notre ventre doit être alimenté selon certaines règles simples, qui respectent les rythmes biologiques et éliminent toute rupture avec le cerveau supérieur. Il y a donc quelques bonnes habitudes à prendre.

Pour être en bonne santé, notre ventre, notre second cerveau, dont le couplage avec le cerveau supérieur revêt une importance capitale, exige une attention particulière. Manger est à la fois nécessaire et un plaisir.

Notre ventre, son fonctionnement optimal, sa santé, son harmonie avec le cerveau supérieur dépendent en grande partie de l'alimentation, même si d'autres facteurs jouent un rôle dans les processus compliqués de la fonction digestive.

Depuis le début de mes observations et de mes recherches sur le rôle du système digestif et de notre transit intestinal, sur le maintien de l'équilibre de notre corps et de notre esprit, sur leur potentiel de guérison et de prévention des pathologies, je suis frappé par l'importance des aliments que nous lui fournissons et par les conditions dans lesquelles nous les absorbons. Certains pensent et ont écrit pour stigmatiser les excès de toutes sortes, qu'on "creuse notre tombe avec sa fourchette". Cependant, on pourrait aussi penser que c'est à table que l'on construit sa santé, à travers la recherche et la mise en harmonie de l'alimentation et l'équilibre de notre ventre. En veillant à ne pas manger n'importe quoi, et en ne mangeant pas n'importe comment.

BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE I

[1] Pr Bruno BONAZ

Généralités sur le tube digestif (en ligne) c 2010 (consulté le 4/7/2012)

Disponible sur

http://www.uvp5.univ-paris5.fr/wikinu/docvideos/Grenoble_1011/bonaz_bruno/bonaz_bruno_P01/bonaz_bruno_P01.pdf

[2] Cours Medecine Info

La sécrétion salivaire (en ligne)(consulté le 10/9/2012)

Disponible sur <http://www.cours-medecine.info/physiologie/secretion-salivaire.html>

[3] Cours Medecine Info

Le foie (en ligne)(consulté le 10/9/2012)

Disponible sur <http://www.cours-medecine.info/physiologie/foie.html>

[4] Cours Medecine Info

Le pancréas (en ligne)(consulté le 10/9/2012)

Disponible sur <http://www.cours-medecine.info/physiologie/pancreas.html>

[5] Cours Medecine Info

Le tube digestif (en ligne)(consulté le 10/9/2012)

Disponible sur <http://www.cours-medecine.info/anatomie/tube-digestif.html>

[6] Cours Medecine Info

Dans l'estomac (consulté le 10/9/2012)

Disponible sur <http://www.cours-medecine.info/physiologie/estomac.html>

[7] G.I SANDLE

Salt and water absorption in the human colon : a modern appraisal (en ligne) C 1998 (consulté le 13/11/2012)

Disponible sur <http://gut.bmj.com/content/43/2/294.full>

CHAPITRE II

Pas de référence

CHAPITRE III

[8] Adam HADHAZY

Think Twice : How the Gut's «Second Brain » Influences Mood and Well-Being (en ligne)

[9] M. COSTA, S J H BROOKES, GW.HENNIG

Anatomy and physiology of the enteric nervous system (en ligne) c 2000(consulté le 9/7/2012)

Disponible sur http://gut.bmj.com/content/47/suppl_4/iv15.full

[10] Michel NEUNLIST

Neuroplasticité du système nerveux entérique induit par les différents régimes alimentaires(en ligne) c2012 (consulté le 18/9/2012)

Disponible sur

http://www.academie-veterinaire-defrance.org/fileadmin/user_upload/pdf/pdf_2012/Neunlist.pdf

[11] <http://www.unisophro-tourcoing.com/?p=1066>

[12]<http://crohn.superforum.fr/t2488-les-interactions-entre-le-microbiote-intestinal-et-le-cerveau>

CHAPITRE IV

[13] VULGARIS MEDICAL

Intestin Grele (en ligne) (consulté le 8/9/2012)

Disponible sur <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/intestin-grele>

[14] Dr Omar DAHMANI, Dr Amel BELCAID, Dr Ouafa EL AZZOUZI, Dr Hayat EL HAMI

L'absorption intestinale (en ligne) (consulté le 8/9/2012)

Disponible sur <http://www.chufes.ma/amirf/Cours/biologie/28.pdf>

[15] Imedecin.com

L'absorption digestive (en ligne) (consulté le 13/9/2012)

Disponible sur <http://imedecin.com/Article264.htm>

[16] Faculté de Médecine Pierre et Marie CURIE

L'appareil digestif (en ligne) (consulté le 12/9/2012)

Disponible sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/grele.html>

[17] Cours CSTJ

L' absorption intestinale des nutriments (en ligne) (consulté le 13/9/2012)

Disponible sur <http://cours.cstj.net/101-902-m.f/bio903/Digestif/absorption.htm>

[18] ScienceBio.com

Transport membranaire (en ligne) (consulté le 15/9/2012)

Disponible sur

http://www.facbio.com/content/index.php?option=com_content&task=view&id=18&Itemid=34

[19] Université Bordeaux 2

L'adhesion cellulaire et les relations intracellulaires (en ligne) (consulté le 24/8/2012)

Disponible sur

http://www.facbio.com/content/index.php?option=com_content&task=view&id=18&Itemid=34

CHAPITRE V

[20] Inna SEKIROV, B.Brett FINLAY

The role of the intestinal microbiota in enteric infection (en ligne) c2009 (consulté le 25/8/2012)

Disponible sur <http://jp.physoc.org/content/587/17/4159.full.pdf>

[21] Camille JUNG, Jean-Pierre HUGOT, Frédérick BARREAU

Peyer's Patches : The Immune Sensors of the Intestine (en ligne) c 2010 (consulté le 30/9/2012)

Disponible sur <http://www.hindawi.com/journals/iji/2010/823710/>

[22] <http://webapps.fundp.ac.be/umdb/histohuma/histohuma/index.php?go=img&chap=69&pos=20#topimg>

[23] <http://webapps.fundp.ac.be/umdb/histohuma/histohuma/index.php?go=img&chap=69&pos=21#topimg>

[24] Traci VANDERMARK

List of enteric bacteria (en ligne) c 2011 (consulté le 11/10/2012)

Disponible sur <http://www.livestrong.com/article/27088-list-enteric-bacteria/>

[25] Inna SEKIROV, Shannon L. RUSSELL, L. Caetano M. ANTUNES, B. Brett FINLAY

Gut Microbiota in Health and Disease (en ligne) C 2010 the American Physiological Society (consulté le 13/10/2012)

Disponible sur <http://physrev.physiology.org/content/90/3/859.long>

[26] Flore microbienne intestinale, Physiologie et pathologie digestive. J.C Rambaud

[27] K. AZIZPOUR

History and Basic of Probiotics (en ligne) C2009 Research journal of Biological Sciences (consulté le 12/10/2012)

Disponible sur <http://docsdrive.com/pdfs/medwelljournals/rjbsci/2009/409-426.pdf>

[28] Karen SMITH, Kathy D. Mc COY, Andrew J. MACPHERSON

Use of axenic animals un studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota (en ligne) c 2006 Mc master University, Dpt of medicine (consulté le 15/10/2012)

Disponible sur

<http://farncombe.mcmaster.ca/documents/Smithetal.SeminImmunol200719259-69.pdf>

[29] Alain PERNET

Microbiote intestinal, obestie et resistance a l'insuline (en ligne) c2011 Rev Med Suisse 7:2236-2238 (consulté le 13/9/2012)

Disponible sur http://rms.medhyg.ch/article_p.php?ID_ARTICLE=RMS_317_2236

[30] Lora V. Hooper, 2001. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. Nature reviews immunology.

[31] (R.Mackie, A.Sghir, 1999. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. The American Journal of clinical nutrition).

[32] (R.Mackie, A.Sghir, 1999. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. The American Journal of clinical nutrition).

[33] (Perez, Human milk: a source of more life than we imagine ;Wageningen Academic Publishers).

[34] (Perez, Doré,Leclerc, Levenez, & Benyacoub, 2007, Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells?; Pubmed).

[35] (Harmsen HJ.,2000 Difference In Fecal Microbiota In Different European study Populations In Relation to Age, Gender, and Country: a Cross-Sectional Study. American Society for Microbiology).

[36] (Sepp, Jornal de Pediatria, 2000; Gastrointestinal flora composition and health; http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572009000400003&script=sci_arttext&tlng=en).

[37] Ouwehand and Vesterlund 2003; Isolauri, Salminen et al. 2004.

[38] SEKSIK, RIGOTTIER

Flore microbienne intestinale : Physiologie et pathologie digestives (en ligne) c2003 John Libbey (consulté le 25/10/2012)

Disponible sur

http://books.google.fr/books?id=QYE7X102DEIC&printsec=frontcover&hl=fr&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false

[39] Michael BLAUT, Thomas CLAVEL

Metabolic Diversity of the Intestinal Microbiota : Implications for Health and Disease (en ligne) C2007 American Society for Nutrition (consulté le 25/9/2012)

Disponible sur <http://jn.nutrition.org/content/137/3/751S.long>

[40] O.GOULET

La flore intestinale : un monde vivant à préserver (en ligne) c 2009 Journal de pediatrie et de puericulture (consulté le 18/9/2012)

Disponible sur <http://www.sepeap.org/archivos/pdf/11022.pdf>

[41] Pereira, et al., 2002: Cholesterol Assimilation by Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria Isolated from the Human Gut.

[42] DiBAISE, FRANK, MATHUR

Impact of the Gut Microbiota on the Development of Obesity ! Current Concepts(en ligne)

c2012 Gastroenterol suppl 1:21-27 (consulté le 16/10/2012)

Disponible sur <http://www.readcube.com/articles/10.1038/ajgsup.2012.5>

[43] Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers; revue « Nature » du 29 Août 2013.

[44] COTTER, P.D., C. HILL, et R.P. ROSS. « Bacteriocins: Developing Innate Immunity for Food », Nat Rev Microbiol.

[45] REDDY, K.V., C.AРАНHA, S.M. GUPTA, et R.D. YEDERY. «Evaluation of Antimicrobial Peptide Nisin as a Safe Vaginal Contraceptive Agent in Rabbits: In Vitro and in Vivo Studies ».

[46] WORBS, BODE, YAN, HOFFMAN, HINTZEN, BERNARDT, FORSTER, PABST

Oral tolerance originates in the intestinal immune system and relies on antigen carriage by dendritic cells (en ligne) c2006 Rockefeller University Press (consulté le 20/11/2012)

Disponible sur <http://jem.rupress.org/content/203/3/519.abstract>

[47] Amélie DARD, Clara DEGOS, Chloé FORAY

L'immunité intestinale et les bacteries commensales : une histoire d'amour ? (en ligne) c2009 (consulté le 30/9/2012)

Disponible sur http://biologie.univ-mrs.fr/upload/p87/Commensal_bact_Gaboriaux.pdf

[48] SOMMER, BACKHED

The gut microbiota – masters of host development and physiology (en ligne)

c2013 Macmillan Publishers Limited (consulté le 12/3/2013)

Disponible sur <http://www.readcube.com/articles/10.1038/nrmicro2974>

[49] Dr Bertand KIEFER

Ces bacteries qui nous gouvernent (en ligne) c2012 (consulté le 5/1/2013)

Disponible sur <http://www.slate.fr/story/66255/personnalite-microbiote-intestinal>

[50] Alison C. BESTED, Alan C. LOGAN, Eva M. SELHUB

Intestinal microbiota, probiotics and mental health : from Metchnikoff to modern advances

c2013 GutPathogens (consulté le 25/3/2013)

Disponible sur <http://www.gutpathogens.com/content/5/1/5>

[51] DIAZ HEIJI, WANG, ANUAR, QIAN, BJÖRKHOLM, SAMUELSSON, HIBBERD, FORSSBERG, PETTERSON

Normal gut microbiota modulates brain development and behavior (en ligne) c2011 (consulté le 29/11/2012)

Disponible sur <http://www.pnas.org/content/early/2011/01/26/1010529108.full.pdf+html>

[52] John F. CRYAN, Timothy G. DINAN

Mind-altering microorganisms : the impact of the gut microbiota on brain and behaviour (en ligne) C2012 Nature Reviews Neuroscience (consulté le 25/11/2012)

Disponible sur <http://fr.scribd.com/doc/118567041/Mind-Alteringmicroorganisms>

[53] Robert MARTONE

The Neuroscience of the Gut (en ligne) c2011 Scientific American (consulté le 18/9/2012)

Disponible sur <http://www.scientificamerican.com/article.cfm?id=the-neuroscience-of-gut>

[54] BERCIK, DENOU, J.COLLINS, JACKSON, LU, DENG, BLENNERHASSETT, MACRI, McCOY, VERDU, S.COLLINS

The Intestinal Microbiota Affect Central Levels of Brain-Derived Neurotropic Factor and Behavior in Mice (en ligne) c2011 Gastroenterology 141, 599-609 (consulté le 28/11/2012)

Disponible sur [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(11\)00607-X/fulltext](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(11)00607-X/fulltext)

[55] NISHINO, MIKAMI, TAKAHASHI, TOMONOGA, FURUSE, HIRAMOTO, AIBA, KOGA, SUDO

Commensal microbiota modulate murine behaviors in a strictly contamination-free environment confirmed by culture-based methods (en ligne) c2013 Neurogastroenterol Motil (consulté le 25/3/2013)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23480302>

[56] Gary B. HUFFNAGLE

The Microbiota and Allergies/Asthma (en ligne) c2010 PloS Pathogens (consulté le 13/10/2012)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2877736/>

[57] RUSSELL, WILLING, THORSON, McNAGNY, FINLAY

Perinatal antibiotic treatments affects murine microbiota, immune response and allergic asthma (en ligne) C2013 Gut Microbes (consulté le 12/2/2013)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23333861>

[58] RUSSELL, GOLD, HARTMANN, WILING, THORSON, WLODARSKA, GILL, BLANCHET, MOHN, McNAGNY, FINLAY

Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma(en ligne) c2012 EMBO reports (consulté le 27/11/2012)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22422004>

[59] Hachung CHUNG, Sünje J.PAMP, Jonathan A.HILL

Gut Immune Maturation Depends on Colonization with a Host-Specific Microbiota (en ligne) C2012 , Cell volume 149 (consulté le 15/10/2012)

Disponible sur <http://www.cell.com/retrieve/pii/S0092867412006290>

[60] 13.Sanz Y, Nadal I, Sánchez E. Probiotics as drugs against human gastrointestinal infections. Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery. 2007;2(2):148–156. [PubMed]

[61] PubMed :Calcinaro F, Dionisi S, Marinaro M, et al. Oral probiotic administration induces interleukin-10 production and prevents spontaneous autoimmune diabetes in the non-obese diabetic mouse. Diabetologia. 2005.

[62] PubMed Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. Diabetologia.2007

[63] Sonia MICHAÏL, Philip M.SHERMAN

Probiotics in Pediatric Medicine, section B (en ligne) C2009 Humana Press (consulté le 25/9/2012)

Disponible sur

http://books.google.fr/books?id=a_YX0mv3l24C&printsec=frontcover&dq=probiotics+in+pediatric&hl=fr&sa=X&ei=-e1eUdzNE47-8AT39oGYCw&ved=0CDIQ6AEwAA#v=onepage&q=probiotics%20i

[64] Sanz Y, Nadal I, Sánchez E. Probiotics as drugs against human gastrointestinal infections. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*. 2007; 2(2):148–156. [PubMed]

[65] CIOBANU, PETERSON, BENSON, WILLIAMS, AUWERX

Murine Gut Microbiota Is Defined b Host Genetics and Modulates Variation of Metabolic Traits(en ligne) c2012 McKnite et al. (consulté le 30/11/2012)

Disponible sur <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0039191>

[66] MATAMOROS, GRAS-LEGUEN, Le VACON, POTEL, De La COCHETIERE

Developpement Du Microbiote Intestinal Chez le Nourrisson et Impact sur la Santé (en ligne) c Avril 2013 *Trends in Microbiology*,21(4):167-173. (consulté le 24/6/2013)

Disponible sur <http://connexience.wordpress.com/2013/06/13/developpement-du-microbiote-intestinal-chez-le-nourrisson-et-impact-sur-la-sante/>

[67] JACKSON, NAZAR

Breastfeeding,the Immune Response, and Long-term Health (en ligne) c2006 *Am Osteopath Assoc*, vol 106 no4 203-207 (consulté le 12/11/2012)

Disponible sur <http://www.jaoa.org/content/106/4/203.full#>

[68] Dr Marie THIRION

Lait maternel, lait de femme, un nutriment a part (en ligne) *Santé en Allaitement Maternel* (consulté le 30/11/1012)

Disponible sur

http://www.santeallaitementmaternel.com/se_former/comprendre_lactation/qu_est_ce_que_lait/defenses_immunitaires.php

[69] Sarkis K.MAZMANIAN

Gut Immune Balance Is as Easy as S-F-B (en ligne) 2009, *CIT division of biology* (consulté le 18/10/2012)

Disponible sur <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761309004178>

CHAPITRE VI

[70] Micheal CAMILLERI, Carlo Di LORENZO

Brain-Gut Axis : from Basic Understanding to Treatment of IBS and Related Disorders(en ligne) c 2012 Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (consulté le 14/10/2012)

Disponible sur

http://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2012/04000/Brain_Gut_Axis___From_Basic_Understanding_to.4.aspx

[71] Fabielle ANGEL, Michel NEUNLIST

Neurones intrinsèques de l'intestin : de la structure à la fonction (en ligne) c1995 Hépto-gastro Volume 2 (consulté le 18/9/2012)

Disponible sur <http://www.jle.com/e-docs/00/02/4A/1A/article.phtml>

[72] Psychology 101

Neurotransmitters (en ligne) c AllPsych ONLINE, Chap 2 : Biopsychology (consulté le 4/1/2013)

Disponible sur <http://allpsych.com/psychology101/neurotransmitters.html>

[73] R.E CLOUSE

Antidepressants for irritable bowel syndrome (en ligne) c2003 Gut (consulté le 8/8/2012)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1773590/>

[74] NEUNLIST, BRULEY des VARANNES, CORON, DROUARD, N'GUYEN, TASSELLI, PAULISSON, FLAMAND, GALMICHE, DAMIER, DERKINDEREN

Colonic Biopsies to Assess the Neuropathology of Parkinson's Disease and Its Relationship with Symptoms(en ligne) c2010 Plos One (consulté le 6/1/2013)

Disponible sur

<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0012728>

[75] Harvard Medical School

The gut-brain connection (en ligne) c2012 Harvard Health Publications, (consulté le 30/9/2012)

Disponible sur <http://www.health.harvard.edu/healthbeat/the-gut-brain-connection>

[76] TACHE, BONAZ

Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function(en ligne) c2007 J Clin Invest; 117: 33-40 (consulté le 18/10/2012)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17200704>

[77] MULAK, BONAZ

Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions (en ligne) c2004 Med Sci Monit ; 10 : 55-62 (consulté le 18/10/2012)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15260348>

[78] BONAZ

Visceral sensitivity perturbation integration in the brain-gut axis in functional digestive disorders (en ligne) c2003 J Physiol Pharmacol ; 54 suppl 4 : 27-42 (consulté le 18/10/212)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15075447>

[79] Unisophro Tourcoing, Centre de sophrologie Cayecedienne. <http://www.unisophro-tourcoing.com/?p=1066> Consulté le 19/06/14

[80] Lien entre les dysfonctions intestinales et cérébrales chez les enfants présentant des troubles autistiques; Karoly Horvath, M.D., Ph.D

[81] Kaye JA, Melero-Montes M, Jick H. Mumps, measles and rubella vaccines and the incidence of autism recorded by general practitioners. BMJ 2001;322:460-63

[82] J.F WHITE

Intestinal Pathophysiology in Autism(en ligne) c2003 Experimental Biology and Medecine 228;6:639-649 (consulté le 13/11/2012)

Disponible sur <http://ebm.rsmjournals.com/content/228/6/639.full>

[83] M.S GOODWIN, T.C GOODWIN, COWEN

Malabsorption and cerebral dysfunction: A multivariate and comparative study of autistic children (en ligne) c1971 journal of autism and children schizophrenia 1;1:48-62 (consulté le 13/11/2012)

Disponible sur <http://link.springer.com/article/10.1007%2F01537742>

[84] (www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2013/intestin-irritable.pdf)

[85] Mayer EA, Naliboff BD, Craig AD. Neuroimaging of the brain-gut axis: from basic understanding to treatment of functional GI disorders. *Gastroenterology* 2006; 131:1925-42.

[86] Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367:1626-35.

[87] Talley NJ. Serotonergic neuroenteric modulators. *Lancet* 2001; 358:2061-8.

[88] King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in Irritable Bowel Syndrome. *Lancet* 1998; 352: 1187-9.

CHAPITRE VII

[89] BRUZZONE R

Dysbiose intestinale (en ligne) BIOBRISK Sagl – Switzerland (consulté le 27/11/2012)

Disponible sur

<http://biobrisk.ch/fr/bio-screening/letteratura-litterature-betreffende-artikel/disbiosi-intestinale-dysbiose-intestinale-darmdysbiose/>

[90] MONTGOMERY, EKBOM, ASKLING, MALMBORG, HILDEBRAND

Early-life exposures associated with antibiotic use and risk of subsequent Crohn's disease(en ligne) c2008 *Scand J Gastroenterol* ,43(8):961-6 (consulté le 21/12/2012)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19086166>

[91] Hans SELYE

Stress and the General Adaptation Syndrome (en ligne) c1950 *Br Med J* 17;1(4667) : 1383-1392 (consulté le 13/11/2012)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2038162/>

[92] NUTRALICA HEALTHCARE INSTITUTE

Magnésium (en ligne) (consulté le 13/11/2012)

Disponible sur <http://www.nutralica.eu/les-min%C3%A9raux/magn%C3%A9sium.html>

[93] Cathy WONG

Leaky Gut Syndrome/Intestinal Permeability (en ligne) c2013 About.com (consulté le 12/1/2013)

Disponible sur <http://altmedicine.about.com/od/healthconditionsdisease/a/TestLeakyGut.htm>

[94] FASANO A.

Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases(en ligne)

c2012 Ann NY Acad Sci. 2012 Jul 1258:25-33(consulté le 14/1/2013)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22731712?report=docsum>

[95]<http://fr.food-intolerance.ca/24/quelles-sont-les-differences-entre-une-intolerance-alimentaire-une-allergie-alimentaire-ou-encore-une-hypersensibilite-alimentaire/>

[96] Diets for rheumatoid arthritis; L.G. Darlington

[97] Jean Signalet, L'alimentation ou la 3ème médecine

[98] GOTTESFELD et Coll.

Accessibility of nuclear chromatin by DNA binding polyamides (en ligne) c2003 Chem Biol ,Sep;10(9):859-67. (consulté le 12/10/2012)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14522056>

[99] <http://fr.food-intolerance.ca/24/les-aliments-a-lorigine-de-linflammation-chronique/>

[100] Les intolérances alimentaires ; Dr J-P. WILLEM

[101] Les intolérances alimentaires ; Dr J-P. WILLEM

CHAPITRE VIII

[102] CONTOR L.

Functional Food Science in Europe(en ligne) c2001 Nutr Metab Cardiovasc Dis , Aout, 11(4suppl):20-3(consulté le 8/2/2013)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11894747>

[103] Scientific Concepts of Functional Food in Europe (en ligne); c1999 British Journal of Nutrition,81,S1-S27(consulté le 8/2/2013)

Disponible sur http://www.ilsa.org/Europe/Publications/E1999Sci_Con.pdf

[104] ASHWELL

Functional foods : a simple scheme for establishing the scientific basis for all claims; c2001 Public Health Nutrition, 4:859-863

[105] HERATH D. ,CRANFIELD J.

Who consumes functional foods and nutraceuticals in Canada? Results of cluster analysis of the 2006 survey of Canadians' demand for food products supporting health and wellness(en ligne) ; c2008 Appetite, sep,51(2):256-65 (consulté le 13/2/2013)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18417254>

[106] VERBEKE W.

Consumer acceptance of functional foods : socio-demographic, cognitive and attitudinal determinants (en ligne) ; c2005 Food Quality and Preference, jan, Volume 16, issue 1, 45-57 (consulté le 13/2/2013)

Disponible sur <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0950329304000102>

[107] NIVA M

'All foods affect health' : understandings of functional foods and healthy eating among health- oriented Finns (en ligne) ; c2007 Appetite, May,48(3):384-93 (consulté le 13/2/2013)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17166625>

[108] URALA N. LÄHTEENMÄKI L.

Attitudes behind consumers'willingness to use functional foods (en ligne) ; c2004 Food Quality and Preference Volume 15(7-8), Oct-Dec, 793-803(consulté le 18/2/2013)

Disponible sur <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0950329304000278>

[109] Shalom H. SCHWARTZ

Les valeurs de base de la personne :théorie, mesures et applications (en ligne). Department of Psychology The Hebrew University of Jerusalem (consulté le 20/3/2013)

Disponible sur <http://www.cairn.info/revue-francaise-de-sociologie-2006-4-page-929.htm>

[110] LILLY, STILLWELL

Probiotics : Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms (en ligne) ; c1965 Science, feb, 12;147(3659):747-8 (consulté le 12/9/2012)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14242024>

[111] PARKER

Probiotics, the other half of the antibiotic story ; c1974 Anim.Nutr.Health. 29:4-8(consulté le 20/9/2012)

[112] FULLER

Probiotics in man and animals (en ligne) ; c1989 J.Appl.Bacteriol.,May;66(5):365-78(consulté le 13/9/2013)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2666378>

[113] MOTTET C. MICHETTI P.

Probiotics : wanted dead or alive.(en ligne)

c2005 Dig Liver Dis , Jan;37(1):3-6(consulté le 13/9/2012)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15702852>

[114] NAIDU, BIDLACK, CLEMENS

Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB) (en ligne) ; c1999 Crit Rev Food Sci Nutr , Jan;39(1):13-126 (consulté le 15/9/2012)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10028126>

[115] DROUAULT S. CORTIER G

Survival, physiology, and lysis of *Lactococcus lactis* in the digestive tract. (en ligne) ; c1999 Appl Environ Microbiol., Nov;65(11):4881-6 (consulté le 14/9/2012)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10543799>

[116] OOZER R. GOUPIL-FEULLERAT N.

Lactobacillus casei is able to survive and initiate protein synthesis during its transit in the digestive tract of human flora-associated mice (en ligne) ; c2002 Appl Environ Microbiol, Jul;68(7):3570-4

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12089044>

[117] (Gill, Rutherford et al. 2000).

[118] MONTALTO M., CURIGLIANO V.

Management and treatment of lactose malabsorption (en ligne); c2006 World J Gastroenterol, Jan ;12(2):187-191 (consulté le 24/9/2012)

Disponible sur <http://www.wjgnet.com/1007-9327/12/187.asp>

[119] PARK SK. PARK DI. CHOI JS.

The effect of probiotics on *Helicobacter pylori* eradication (en ligne) ; c2007 Hepatogastroenterology, Oct-Nov;54(79):2032-6 (consulté le 17/9/2012)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18251154>

[120] CHIN YP. TSUI KC. CHEN MC.

Bactericidal Activity of Soymilk Fermentation Broth *In Vitro* and Animal Models (en ligne) ; c2012 J Med Food ,jun;15(6):520-526 (consulté le 19/9/2012=

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3359628/>

[121] PHUAPRADIT P. VARAVITHYA W.

Reduction of rotavirus infection in children receiving bifidobacteria-supplemented formula (en ligne) ; c1999 J Med Assoc Thai, Nov;82 suppl 1 : S43-8 (consulté le 19/9/2012)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10730517>

[122] Glintborg and Nielsen, Probiotic therapy: Mechanisms of action and indications in adult gastrointestinal disease.

[123] GUANDALINI S.

Use of *Lactobacillus*-GG in pediatric Crohn's disease (en ligne) ; c2002 Dig Liver Dis, Sep;34 Suppl 2 : 563-5 (consulté le 15/9/2012)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12408443>

[124] TARANTO MP. MEDICI M.

Evidence for hypocholesterolemic effect of *Lactobacillus reuteri* in hypercholesterolemic mice (en ligne) ; c1998 J.Dairy Sci. Sep;81(9):2336-40 (consulté le 22/9/2012)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9785223>

[125] Anderson JW. Gilliland SE.

Effect of fermented milk (yogurt) containing *Lactobacillus acidophilus* L1 on serum cholesterol in hypercholesterolemia humans (en ligne) ; c1999 J.Am Coll Nutr. Feb;18(1):43-50(consulté le 18/9/2012=

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10067658>

[126] Perdigon G. Fuller R. Rava R.

Lactic acid bacteria and their effect on the immune system (en ligne) ; c2001 Curr Issues Intest Microbiol, Mar;2(1) :27-42 (consulté le 23/9/2012)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11709854>

[127] Schiffrin EJ. Brassart D.

Immune modulation of blood leukocytes in humans by lactic acid bacteria:criteria for strain selection (en ligne) ; c1997 Am J Clin Nutr. Aug;66(2):515S-520S (consulté le 24/9/2012)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250141>

[128] Shi SQ, Ansari TS

Circadian disruption leads to insulin resistance and obesity (en ligne) ; c2013 Curr Biol, Mar;23(5):372-81 (consulté le 5/5/2013)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23434278>

CHAPITRE IX

[129] WALKER M.

Value of Colon Hydrotherapy Verified by Medical Professionals Prescribing it (en ligne); c2000 Dr Morton Walker, FREELANCE COMMUNICATIONS(consulté le13/12/2012)

Disponible sur

–
<http://www.i-act.org/Resources/Walker%20Article%20for%20Reprint.pdf>[http://www.i-act.org/R](http://www.i-act.org/Resources/Walker%20Article%20for%20Reprint.pdf)

[130] BT ly

Mercure oxide poisoning treated with whole-bowel irrigation and chelation therapy; c2002 Ann Emerg Med, Mar ; 39(3):312-5 (consulté le 13/2/2014)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11867987>

[131] SCHULTZ C.

Whole-bowel irrigation in the management of ingested poisoning; c1993 West J Med, Nov;195(5):601 (consulté le 13/2/2014)

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1022361/?page=1>

[132] WALKER M.

Value of Colon Hydrotherapy Verified by Medical Professionals Prescribing it (en ligne); c2000
Dr Morton Walker, FREELANCE COMMUNICATIONS(consulté le13/12/2012)

Disponible sur

-
<http://www.i-act.org/Resources/Walker%20Article%20for%20Reprint.pdf>[http://www.i-act.org/R
esources/Walker%20Article%20for%20Reprint.pdf](http://www.i-act.org/Resources/Walker%20Article%20for%20Reprint.pdf)