

## Le cerveau et le corps : interaction cerveau/intestin

Jeudi 4 avril 2013

CEA CHRU CNRS CPU INRA INRIA INSERM INSTITUT PASTEUR IRD



# RÉSUMÉS

## Le cerveau et le corps : interaction cerveau/intestin

**Jeudi 4 avril 2013**

Club Confair  
54 rue Laffitte, Paris 9<sup>e</sup>



► 9h15-9h30

Introduction

► 9h30-11h10

**Session 1 : Les interactions fonctionnelles entre  
cerveau et tube digestif**

- 9h30-10h00 : Motricité digestive et inflammation : **Guillaume Gourcerol**, CHU, Rouen
- 10h00-10h30 : Sensibilité viscérale et douleur : **Nathalie Vergnolle**, Inserm, Toulouse
- 10h30-11h00 : Système nerveux entérique : nouvelles techniques d'investigations et marqueurs prédictifs de maladies : **Michel Neunlist**, Inserm, université, Nantes

► 11h00-11h10

**Discussion**

► 11h10-11h30

Pause-café

► 11h30-12h40

**Session 2 : Interaction hôte-pathogène**

- 11h30-12h00 : Microbiote et pathologies psychiatriques : **Serguei Fetissov**, université, Rouen
- 12h00-12h30 : Microbiote et immunomodulation du tube digestif : **Vassilia Theodorou**, INRA, Toulouse

- ▶ 12h30-12h40 **Discussion**
- ▶ 12h40-14h00 Déjeuner
- ▶ 14h00-14h30 **Session 3 : Interactions pathogènes**
  - ▶ 14h00-14h30 : Le tube digestif comme porte d'entrée des agents pathogènes de type PRION : **Jean-Philippe Deslys**, CEA, Fontenay aux roses
- ▶ 14h30-15h40 **Session 4 : Stress et émotion**
  - ▶ 14h30-15h00 : Pathologies psychosomatiques ou conséquences psychiques des maladies somatiques : **Cédric Lemogne**, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris
  - ▶ 15h00-15h30 : Stimulation vagale et inflammation : **Bruno Bonaz**, CHU, GIN, Grenoble
- ▶ 15h30-15h40 **Discussion session 3 et 4**
- ▶ 15h40-16h40 **Table ronde (afin d'initier des projets pouvant répondre à l'appel d'offre translationnel) Patricia Parnet, Frédéric Canini, Etienne Hirsch, Bernard Poulain, intervenants de la journée**
- ▶ 16h40-18h00 Cocktail

## FINANCEMENT DE PROJETS

Afin de favoriser la **recherche translationnelle**, l'ITMO Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie, organise l'atelier « Le cerveau et le corps : interaction cerveau/intestin ». A travers diverses présentations scientifiques, les interactions cerveau-corps, traitées sous l'angle de la communication entre cerveau et sphère gastro-intestinale, illustreront l'impact sur la santé de la qualité du couplage cerveau/intestin, les conséquences des pathologies digestives sur le système nerveux central ou des pathologies cérébrales sur le tube digestif.

Pour poursuivre cette démarche, l'ITMO Neurosciences propose de financer **2 projets interdisciplinaires** centrés sur les thématiques abordées lors de cette réunion, d'un montant de 15 000 euros chacun. Vous trouverez les renseignements pratiques pour répondre à cet appel de financement de projet sur le site de l'ITMO au lien suivant :

<https://itneuro.aviesan.fr/index.php?pagendx=508>

Très brièvement,

- Ce financement vise à soutenir des **projets de recherche collaboratifs**, établis entre au moins 2 équipes ayant des expertises complémentaires représentées lors de cet atelier.
- Le coordonnateur du projet doit avoir été présent lors de l'atelier
- Les bénéficiaires du financement s'engagent à :
  - i. Tenir informer l'ITMO Neurosciences de l'état d'avancement des travaux,
  - ii. Présenter leurs résultats lors d'une réunion ultérieure prévue au cours du premier trimestre 2015.
  - iii. Mentionner le financement par l'ITMO lors de toutes publications de ces résultats.
- Les dossiers avec projets (2 à 3 pages) et formulaires complétés, de préférence sous format électronique, devront être adressés avant le **31 Mai 2013**, aux directeurs de l'ITMO Neurosciences, sciences Cognitives, Neurologie, psychiatrie :
  - Monsieur Etienne Hirsch, [etienne.hirsch@upmc.fr](mailto:etienne.hirsch@upmc.fr)
  - Monsieur Bernard Poulain, [bernard.poulain@cns-dir.fr](mailto:bernard.poulain@cns-dir.fr)
  - copie à [institutNNP@inserm.fr](mailto:institutNNP@inserm.fr)

Les projets seront présélectionnés par les conseillers de l'ITMO Neurosciences et chaque projet présélectionné sera expertisé par plusieurs évaluateurs extérieurs en fonction des critères suivants : originalité, interactivité, méthodologie, faisabilité.

Les résultats de cette sélection seront annoncés **par mail fin juin 2013**.

Etienne Hirsch



Bernard Poulain



**Co-directeurs de l'ITMO Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie**

# INTRODUCTION

## PATRICIA PARNET & FREDERIC CANINI

On a coutume de dire que les systèmes de régulation physiologiques sont situés dans le système nerveux central et donc que ce dernier contrôle les organes périphériques effecteurs. Cette vision traditionnelle et simpliste, fait place à une réalité moins dirigiste et bien plus complexe comme le suggèrent les interactions cerveau/intestin. Au-delà de leurs interactions dans le domaine de la satiété et de la prise alimentaire—que nous n'aborderons pas aujourd'hui—il s'est dessiné durant ces dernières années un axe de communication bidirectionnel entre le cerveau et l'intestin qui permet un fonctionnement de concert de ces deux organes. Comme dans un orchestre symphonique, le cerveau et le nerf vague, l'intestin et le système nerveux entérique, le système immunitaire, la barrière intestinale et le microbiote, jouent leurs partitions et se répondent en un dialogue permanent qui est au cœur des régulations physiologiques et de la physiopathologie de nombreuses maladies.

Au-delà de la barrière digestive, les interactions entre cerveau et intestin s'organisent autour de signaux afférents, douloureux, viscéroceptifs, ou immuno-inflammatoires, et de signaux efférents, régulateurs de la motricité, des sécrétions intestinales et de la perméabilité. Ces relations, déjà complexes, ne sont pas uniquement faites d'altérité mais aussi de similarité. Le système nerveux entérique est un véritable « second cerveau », déporté mais soumis aux mêmes agressions et vulnérable aux mêmes maladies que son alter ego central, comme c'est le cas, par exemple, dans la maladie de Parkinson.

Dans la lumière intestinale, au contact de la barrière digestive, le microbiote, monde grouillant fait d'une myriade de microorganismes, se développe et entretient avec son hôte des relations symbiotiques dont les conséquences affectent, non seulement le fonctionnement du tube digestif, mais aussi celui du cerveau. Ce dernier cherche donc à juguler l'expansion du microbiote en jouant sur la motricité digestive, et à régler le degré d'interaction avec la flore en modulant la translocation bactérienne et la perméabilité de la barrière intestinale. Bien que très efficace, la barrière intestinale laisse toutefois filtrer vers le milieu intérieur des endotoxines, contre lesquelles va se mobiliser le système immunitaire digestif, véritable sentinelle et seconde ligne de défense de l'organisme. Enfin, ce système immunitaire est lui-même sous contrôle nerveux par le truchement du système nerveux autonome et particulièrement du nerf vague, « bras armé » d'un réflexe anti-inflammatoire.

Cette architecture, défense efficace contre des microorganismes conventionnels, a néanmoins des failles, puisque que le tube digestif est également une porte d'entrée potentielle pour les microorganismes non conventionnels comme les prions.

Les interactions entre microbiote, intestin et cerveau s'expriment en pathologie sous divers avatars : l'importance des signaux cérébraux dans les pathologies digestives, l'impact digestif des pathologies mentales, la modulation du fonctionnement psychique par le microbiote ou de l'inflammation digestive, voire la coévolution dans les deux sphères d'une même pathologie. Il devient difficile de soigner l'un sans prendre en considération l'autre. Cet axe « cerveau-intestin » représente un bel exemple de la neurophysiologie intégrative qui ne se contente plus de comprendre le fonctionnement d'un organe isolé mais l'envisage de façon globale dans son environnement.

# SESSION 1

## LES INTERACTIONS FONCTIONNELLES ENTRE CERVEAU ET TUBE DIGESTIF

# MOTRICITE DIGESTIVE ET INFLAMMATION

## GUILLAUME GOURCEROL

***Nutrition, Gut and Brain Laboratory, INSERM UMR 1073, Digestive Physiology Department  
Charles Nicolle Hospital - CHU de ROUEN***

La motricité digestive est sous le contrôle de deux "cerveaux". Le premier d'entre eux, le système nerveux entérique, interagit avec le pace-maker digestif constitué des cellules interstitielles de Cajal pour générer une contraction péristaltique. Le "vrai cerveau" régule également les phénomènes moteurs du tube digestif par la mise en jeu des systèmes nerveux sympathique et parasympathique. Il permet en particulier d'organiser les contractions du tube digestif en fonction du statut physiologique comme la prise alimentaire ou du cycle veille-sommeil. Les émotions et/ou le stress peuvent également influencer sur la motricité digestive, soit via la mise en jeu de structures cérébrales, soit, comme cela a été récemment démontré, via la mise en jeu du système nerveux entérique. En effet, il a récemment été montré que les récepteurs CRF1 et CRF2 ainsi que leurs ligands respectifs étaient exprimés au sein du système nerveux entérique et recrutés de manière différentielle au cours du stress (1). L'étude de l'impact du stress sur la motricité digestive est particulièrement pertinente dans le contexte des troubles fonctionnels digestifs. En effet, ceux-ci font intervenir dans leur physiopathologie des perturbations de la motricité et de la sensibilité digestive, mais également la survenue d'événement de vie stressant comme possible déclencheur de ces troubles. En cela, la caractérisation de la motricité digestive et de ses anomalies a connu ces dernières années plusieurs avancées majeures. Chez l'animal, le développement de méthodes manométriques miniaturisées a permis pour la première fois de caractériser *in vivo* la motricité digestive chez le souris, offrant ainsi la possibilité d'utiliser les modèles transgéniques pour poursuivre la compréhension des phénomènes moteurs digestifs (2). Chez l'Homme, le développement d'outils manométriques utilisant la technologie "haute résolution" ont conduit en 2008 à la redéfinition des troubles moteurs œsophagiens (Classification de Chicago) (3). Enfin, les progrès dans l'analyse histopathologique des différentes cellules intervenant dans la motricité digestive ont permis une nouvelle classification des neuropathies entériques (Classification de Londres) (4). En effet, une diminution du nombre de cellules de Cajal ou de neurones entériques a pu être démontrée au cours de plusieurs troubles moteurs digestifs, comme la gastroparésie, la pseudo-obstruction intestinale chronique ou l'inertie colique. L'origine de ces altérations n'est pas connue précisément. Plusieurs études récentes font cependant état d'une "micro-inflammation" au niveau muqueux et sous muqueux, touchant en particulier le système nerveux entérique. Un infiltrat lymphocytaire est par exemple retrouvé au contact des ganglions myentériques chez près de la moitié des patients gastroparétiques (5).

Cette micro-inflammation fait intervenir des troubles de la perméabilité intestinale par l'altération des jonctions serrées épithéliales (6-7), mais aussi les mastocytes muqueux qui, au contact des terminaisons nerveuses, libèrent de l'histamine, des prostaglandines et de la tryptase (8). Cette "synapse" neuro-mastocytaire est à l'heure actuelle la cible de nombreux travaux de recherche visant à établir son rôle dans les manifestations sensibles, voire motrices, observées au cours des troubles fonctionnels digestifs.

1. **G. Gourcerol et al., *Gastroenterology* 140, 1586 (May, 2011).**
2. **G. Gourcerol et al., *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296, G992 (May, 2009).**
3. **J. E. Pandolfino et al., *Gastroenterology* 135, 1526 (Nov, 2008).**
4. **C. H. Knowles et al., *Gut* 59, 882 (Jul, 2010).**
5. **M. Grover et al., *Gastroenterology* 140, 1575 (May, 2011).**
6. **N. Bertiaux-Vandaele et al., *Am J Gastroenterol* 106, 2165 (Dec, 2011).**
7. **M. Coeffier et al., *Am J Gastroenterol* 105, 1181 (May, 2010).**
8. **G. Barbara et al., *Gastroenterology* 132, 26 (Jan, 2007).**

# SENSIBILITE VISCERALE ET DOULEUR

NATHALIE VERGNOLLE

**INSERM, TOULOUSE**

The brain-gut axis allows bidirectional communication between the central nervous system and the enteric nervous system, linking perception functions of the brain with peripheral intestinal nociception. Visceral hypersensitivity and chronic abdominal pain, which are symptoms often associated with Irritable Bowel Syndrome (IBS) have been explained for years by a strong input of the central nervous system. Indeed, stress or psychological disorders are commonly associated with IBS. More recent data suggest that nociceptive dysfunctions also occur in peripheral tissues and participate to visceral pain and hypersensitivity in those patients. Those mechanisms include cellular, molecular and microbial signatures. This presentation will review some of the most recent findings implicating central *versus* peripheral mechanisms linked with visceral hypersensitivity and pain symptoms.

# SYSTEME NERVEUX ENTERIQUE : NOUVELLES TECHNIQUES D'INVESTIGATIONS ET MARQUEURS PREDICTIFS DE MALADIES

MICHEL NEUNLIST

**Michel Neunlist, Pascal Derkinderen, Malvyne Rolli-Derkinderen, Emmanuel Coron, Guillaume Meurette, Bernard Lardeux, Arnaud Bourreille, Stanislas Bruley des Varannes Inserm, Université de Nantes, CHU de Nantes, Institut des Maladies de l'Appareil Digestif, Nantes**

Les pathologies chroniques représentent un problème croissant de santé publique. Ces pathologies sont souvent multifactorielles, combinant facteurs de risque génétiques et facteurs environnementaux déclenchant. De par sa surface d'échange privilégiée avec le milieu extérieur, le tube digestif (TD) est désormais largement reconnu comme un organe clef impliqué dans le développement de nombreuses pathologies chroniques. Ce rôle du TD est aussi renforcé par l'implication de plus en plus établie du microbiote intestinal dans un grand nombre de pathologies chroniques, non seulement digestives (IBS, IBD, cancer...), mais aussi extra-digestives (métaboliques, neurodégénératives ou psychiatriques ...). Parmi les dysfonctions du TD impliquées aux cours de pathologies chroniques figurent des altérations de la barrière épithéliale intestinale (BEI), véritable interface entre le milieu intérieur et luminal. Des modifications de la perméabilité (paracellulaire ou transcellulaire) et/ou des altérations des processus de réparation constituent une bonne part de ces lésions. Ces lésions sont notamment liées à des modifications du microenvironnement de la BEI. Parmi les constituants du microenvironnement récemment identifiés le système nerveux entérique (SNE) joue un rôle central dans le contrôle de la BEI. Le SNE est un système nerveux intégratif situé tout le long du TD capable de réguler un grand nombre de fonctions digestives (motrices, sécrétoires, immunes...), et ce indépendamment du système nerveux central (SNC). Au niveau de la BEI, les constituants du SNE (neurones et cellules gliales entériques) forment une véritable entité anatomo-fonctionnelle l'unité neuro-glio épithéliale digestive (UNGE). Des études récentes ont mis en lumière le rôle central du SNE dans le renforcement de la BEI et dans ses processus de réparation, et en font ainsi une nouvelle cible thérapeutique dans de nombreuses pathologies présentant des lésions de la BEI. De manière remarquable, l'organisation structurale et moléculaire de cette unité est fortement semblable à l'unité neuro-glio endothéliale régulant la barrière hémato-encéphalique du SNC. Ce parallélisme renforce la pertinence du concept d'exploration des pathologies du SNC par l'étude de l'UNGE ; ceci d'autant plus que l'accès et la caractérisation de l'UNGE sont plus simples que ceux du SNC, en particulier grâce aux

techniques modernes d'endoscopie et d'analyse du SNE.

Dans ce contexte, cette présentation sera organisée en trois parties principales. Une première partie fondera les bases anatomiques et fonctionnelles de l'UNGE. Elle décrira la capacité du SNE à contrôler, au cours de la vie, les principales fonctions de la BEI. Une deuxième partie, décrira le développement d'outils d'étude de l'UNGE, chez le patient, et son application à l'étude de la maladie de Parkinson. Enfin, une dernière partie présentera le développement d'approches thérapeutiques visant à renforcer la BEI (neurostimulation digestive ou nutritionnelle).

## SESSION 2

# INTERACTION HOTE-PATHOGENE

## L'AXE « MICROBIOTE-INTESTIN-CERVEAU » :

### ETUDES SUR LE ROLE DES PROTEINES BACTERIENNES DANS LA REGULATION DE LA PRISE ALIMENTAIRE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

SERGUEÏ FETISSOV

**Inserm UMR1073, "Nutrition, inflammation intestinale et dysfonctionnement de l'axe intestin-cerveau" (Directeur Pr. Pierre Déchelotte), Université de Rouen**

Les sensations de faim et de satiété font partis des principales motivations du comportement. L'alternance graduelle de ces sensations se produit de façon régulière durant toute la vie suggérant un système de contrôle robuste. Les mécanismes du contrôle de la prise alimentaire mettent en jeu des régions cérébrales impliquées dans les composantes métaboliques et hédoniques de l'alimentation. Celles-ci sont, de ce fait, sensibles aux hormones peptidiques de faim et de satiété présentes dans le sang. De plus, le corps humain abrite près de  $10^{14}$  bactéries qui composent collectivement le microbiote, situé principalement au niveau de l'intestin. La survie de ce microbiote est sous la dépendance de nutriments apportés par l'hôte. Ces données suggèrent ainsi que le microbiote puisse participer au contrôle du comportement alimentaire.

Plusieurs mécanismes moléculaires, soulignant les effets du microbiote sur le cerveau existent, par exemple la production microbienne de neurotransmetteurs, de substrats énergétiques ou encore de lipopolysaccharides. Au sein du laboratoire UMR1073 à Rouen, nous étudions le rôle potentiel des protéines microbiennes dans la régulation du comportement alimentaire normale ainsi que dans le cadre de troubles psychiatriques tels que l'anorexie mentale ou la boulimie. Notre objectif est de comprendre si certaines protéines issues du microbiote agissent sur des récepteurs de neuropeptides et/ou si celles-ci sont à l'origine d'auto-anticorps réagissant de manière *cross-réactive* avec des neuropeptides, selon un concept de mimétisme moléculaire. En effet, des homologies de séquences entre l' $\alpha$ -*melanocyte-stimulating hormone* ( $\alpha$ -MSH), un peptide anorexigène, et des protéines produites par certaines souches bactériennes du microbiote intestinal, telles que *Escherichia coli* (*E. coli*) et *Helicobacter pylori*, ont été mises en évidence par des études *in silico*. D'autre part, une corrélation entre les taux sériques d'auto-anticorps dirigés contre l' $\alpha$ -MSH et les traits psychopathologiques des patients atteints d'anorexie mentale et de boulimie a été démontrée.

Des résultats récemment obtenus par des approches protéomiques sur *E.coli* K12, une bactérie commensale de l'intestin, confirment la présence d'un mimétisme moléculaire avec l' $\alpha$ -MSH. De plus, une supplémentation des rats femelles en *E.coli* K12 par gavage stimule la production des IgG

réagissant avec l' $\alpha$ -MSH et ce, avec une affinité plus élevée pour ce peptide que les IgG des rats contrôles. Nous avons également mis en évidence que les IgG des rats ayant *E.coli* modifient différemment l'affinité de liaison de l' $\alpha$ -MSH au récepteur melanocortine de type 4 (MC4-R) vis-à-vis des IgG des rats contrôles. En outre, une supplémentation des nutriments à *E.coli* de façon régulière, comme au cours des repas chez l'Homme, produit des modifications du protéome d'*E.coli* qui semble moduler la signalisation de la satiété chez le rat, en agissant sur les voies hypothalamiques, et donc implique cette bactérie commensale dans la régulation physiologique de l'appétit. Ainsi, ces études devraient permettre de clarifier les mécanismes moléculaires impliquant le microbiote dans la régulation du comportement motivationnel et d'autres fonctions cérébrales. Finalement, une modulation nutritionnelle du microbiote serait envisageable afin de prévenir ou traiter certaines troubles neuropsychiatriques.

# LA BARRIÈRE INTESTINALE UNE INTERFACE CLE DANS LE DIALOGUE

## MICROBIOTE-INTESTIN-CERVEAU

VASSILIA THEODOROU

**Equipe de Neuro-Gastroentérologie et Nutrition ; Toxalim UMR 1331 INRA/INPT/UPS,  
Toulouse**

La barrière épithéliale intestinale constitue une interface anatomique et fonctionnelle entre l'environnement luminaire et le milieu intérieur. Elle est constituée d'une monocouche de différents types de cellules épithéliales polarisées et perméables provenant de cellules souches multipotentes localisées au fond des cryptes. L'épithélium intestinal est en interaction avec les autres types de cellules de la paroi intestinale en particulier les cellules immunocompétentes de la lamina propria et les neurones du système nerveux entérique, eux même connectés au système nerveux autonome et le cerveau. Cette communication bidirectionnelle permanente nommée axe intestin-cerveau joue un rôle majeur dans la régulation des fonctions digestives et le maintien de l'homéostasie intestinale.

La relation symbiotique entre les bactéries commensales et l'hôte se traduit par des nombreux effets vis-à-vis de l'hôte, incluant la maturation et modulation de l'activité de l'immunité de la muqueuse, la régulation de l'intégrité de la barrière épithéliale et la fonction neuro-motrice de l'intestin. Une rupture de cette relation mutualiste appelée dysbiose a été associée à la pathogenèse de plusieurs maladies digestives (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; MICI, le syndrome de l'intestin irritable ; SII, maladie caélique..), mais aussi extra digestives (obésité, maladies auto-immunes, allergie..). Toutefois, la question si cette dysbiose est une cause ou conséquence de la pathologie demeure ouverte. De façon intéressante, une rupture de la barrière épithéliale intestinale a été également associée à ces pathologies. Des données issues d'études expérimentales montrent que de souris déficientes aux récepteurs Nod<sup>1</sup> et Nod<sup>2</sup>, présentent une diminution de l'expression de E-cadherine, accompagnée d'une augmentation de la perméabilité colique<sup>1</sup>. De même, une augmentation de la perméabilité intestinale induite par une surexpression de la kinase des chaînes légères de myosine (MLCK) spécifiquement au niveau de l'épithélium intestinal ne s'accompagne pas par une inflammation mais induit une activation de bas bruit de l'immunité de la muqueuse<sup>2</sup>. Dans les deux cas, une augmentation de la sévérité d'une colite aigue surimposée a été observée, suggérant qu'un défaut de la barrière intestinale potentialise le risque inflammatoire intestinal.

L'activation de l'immunité de la muqueuse, traduite par la production de médiateurs pro-inflammatoires, consécutive à un défaut de la barrière intestinale, a été incriminée dans l'hypersensibilité viscérale.

Ainsi, chez le rongeur stressé caractérisé par une augmentation de la perméabilité intestinale et une hypersensibilité viscérale, le blocage pharmacologique de la première prévient l'hypersensibilité viscérale, montrant une relation de cause à effet entre ces deux paramètres<sup>3</sup>. De plus, une corrélation positive entre augmentation de la perméabilité intestinale et scores de douleur abdominale a été observée chez les patients souffrant du SII4, pathologie dont les symptômes sont exacerbés par le stress. La modulation du microbiote par un traitement probiotique (*L. farciminis*) chez l'animal stressé prévient l'hypersensibilité viscérale en réponse à une distension colorectale (DRC) induite par le stress, via l'inhibition de la contraction du cytosquelette des colonocytes (diminution de la phosphorylation de MLC) et de l'augmentation de la perméabilité intestinale qui en résulte<sup>5</sup>. Par ailleurs, ce traitement diminue la surexpression de c-fos, consécutive au stress et la DRC aussi bien au niveau spinal (corne dorsale ; S1-L6) qu'extra spinal (PVN, amygdale)<sup>6</sup>.

Si la prévention de « l'intestin perméable » par *L. farciminis* diminue la sensibilité viscérale induite par le stress il est également capable d'atténuer la réponse de l'axe HPA au stress par diminution du passage de LPS et son taux circulant<sup>7</sup>. Chez la souris axénique une réponse exagérée de l'axe HPA au stress a été observée. La mono-colonisation par *Bifidobacterium infantis* mais non par *E. coli* entéropathogène restaure une réponse normale<sup>8</sup>. Une restauration partielle a été également observée après colonisation par la flore totale mais uniquement si elle avait lieu à des stades précoces du développement<sup>8</sup>, suggérant qu'une exposition précoce de l'épithélium intestinal au microbiote est nécessaire pour une réponse de l'axe HPA au stress optimale.

L'ensemble de ces résultats montre que des altérations qualitatives ou quantitatives du microbiote participent à une rupture de la barrière intestinale qui entraîne une cascade d'événements neuro-immuns affectant le fonctionnement de l'axe intestin-cerveau. A l'inverse, des événements d'origine centrale peuvent également compromettre l'intégrité de la barrière intestinale et/ou la sécrétion des médiateurs dans la lumière intestinale altérant ainsi l'environnement luminaire et l'équilibre microbienne. Ainsi, à l'heure actuelle, le microbiote figure comme un nouvel acteur dans le dialogue intestin-cerveau faisant ainsi évoluer le concept de l'axe intestin-cerveau vers celui de microbiote-intestin-cerveau.

## Références

- 1 **Natividad JM et al., *Inflam Bowel Dis* 2012, 18 :1434-46**
- 2 **Su L et al., *Gastroenterology* 2009, 136(2):551-63**
- 3 **Ait-Belgnaoui A Pain 2005, 113(1-2):141-7**
- 4 **Zhou Q et al., *Pain* 2009, 146(1-2):41-6**
- 5 **Ait-Belgnaoui A et al., *Gut* 2006, 55(8):1090-4**
- 6 **Ait-Belgnaoui A et al., *Neurogastroenterol Motil* 2009, 21(5):567-73**
- 7 **Ait-Belgnaoui A et al., *Psychoneuroendocrinology* 2012, 37(11):1885-95**
- 8 **Sudo N et al., *J Physiol* 2004, 558(1) :263-65**

# SESSION 3

# INTERACTIONS PATHOGENES

# LE TUBE DIGESTIF COMME PORTE D'ENTREE DES AGENTS

## PATHOGENES DE TYPE PRION

J.P DESLYS

*CES Fontenay aux roses ou clinicien compétents dans le domaine*

# SESSION 4

## STRESS ET EMOTION

# PATHOLOGIES PSYCHOSOMATIQUES OU CONSEQUENCES

## PSYCHIQUES DES MALADIES SOMATIQUES ?

CEDRIC LEMOGNE

**Cédric LEMOGNE, Silla CONSOLI** *Université Paris Descartes, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Inserm U894*

Les pathologies psychosomatiques sont caractérisées par le rôle favorisant ou précipitant de facteurs psychologiques (personnalité, dépression, exposition au stress, etc.) dans la survenue, le maintien ou l'évolution de lésions organiques identifiables. Ce cadre est à distinguer de celui des troubles dits "somatoformes" dans lesquels les patients présentent des symptômes physiques modulés par des facteurs psychologiques mais sans lésion organique identifiée. Dans le domaine des interactions entre cerveau et intestin, ce second cadre nosologique est bien représenté par les troubles fonctionnels intestinaux. Dans ces syndromes, de multiples facteurs psychologiques distaux (p.ex. antécédents de traumatismes infantiles, personnalité) ou proximaux (p.ex. événement de vie stressant, anxiété, dépression, interprétations ou anticipations cognitives) interagissent avec des anomalies fonctionnelles subtiles du tube digestif. Parmi les symptômes caractérisant le syndrome de l'intestin irritable, les douleurs abdominales sont volontiers au premier plan. De nombreux travaux suggèrent que ces douleurs proviennent en partie d'un seuil de perception douloureuse abaissé, résultant d'un déséquilibre entre des mécanismes inhibiteurs et facilitateurs en défaveur des derniers. Ces mécanismes sont présents à un niveau local, mais également spinal et cérébral. L'exploration de ce dernier niveau par l'imagerie cérébrale fonctionnelle a révélé des anomalies fonctionnelles dans des régions cérébrales dévolues non seulement à la modulation de la douleur mais également à la régulation des émotions. Cette parenté anatomo-fonctionnelle pourrait rendre compte de l'association entre les troubles fonctionnels intestinaux et de nombreux facteurs psychologiques tels que l'exposition au rejet social ou à la dépression. L'absence de lésions caractérisées du tube digestif situe toutefois les troubles fonctionnels intestinaux hors du champ des pathologies psychosomatiques. Parmi les pathologies lésionnelles du tube digestif, certaines ont parfois la réputation de comporter une "part psychosomatique". Cette hypothèse a longtemps prévalu dans le cas de l'ulcère gastroduodéal jusqu'à la découverte du rôle d'*Helicobacter Pylori*. Néanmoins, la notion de pathologie psychosomatique ne suppose pas que les facteurs psychologiques soient suffisants ni même nécessaires. Ces facteurs pourraient ne s'exprimer qu'en interaction avec l'exposition à *Helicobacter Pylori* via des mécanismes psychoneuro-immunologiques influençant la réponse à l'infection ou la cicatrisation.

De fait, certaines données épidémiologiques récentes suggèrent que des facteurs psychologiques pourraient contribuer à la survenue d'un ulcère gastroduodénal. Dans le domaine du cancer colorectal, les données épidémiologiques sont en revanche nettement en défaveur d'une participation psychosomatique. Néanmoins, des symptômes dépressifs pourraient précéder la découverte d'un cancer colorectal méconnu via des mécanismes psycho-neuro-immunologiques impliquant l'impact de cytokines pro-inflammatoires sur les régions cérébrales impliquées dans la régulation émotionnelle. Enfin, dans le cas des maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn et recto-colite hémorragique), l'ensemble de ces relations pourraient intervenir : des facteurs psychologiques pourraient contribuer à l'évolution de la maladie ou à la perception des symptômes mais également être secondaires aux conséquences biologiques directes de la maladie, en plus du retentissement psychologique indirect de toute pathologie chronique.

# STIMULATION VAGALE ET INFLAMMATION

BRUNO BONAZ

***Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie, Stress et Interactions Neuro-Digestives (SIND), équipe N°8 du Grenoble Institut des Neurosciences (GIN, Inserm U836), Grenoble.***

Le tube digestif est doué d'autonomie grâce au système nerveux entérique mais il est normalement relié au système nerveux central via le système nerveux autonome représenté par le système nerveux sympathique et parasympathique (nerf vague et parasympathique sacré) classiquement antagonistes. Ces deux systèmes nerveux sont essentiellement mixtes comprenant 80% de fibres afférentes et 20% de fibres efférentes pour le nerf vague et 50%-50% pour le système sympathique. Le nerf vague assure l'innervation d'une grande partie du tube digestif. Le stress, qui est impliqué dans la pathogénie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI ; maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) stimule le sympathique et inhibe le parasympathique vagal (1). Des anomalies de la balance sympatho-vagale sont observées dans les MICI (2). Le nerf vague a classiquement des propriétés anti-inflammatoire via ses afférences qui peuvent, par l'intermédiaire de leurs projections sur le noyau du tractus solitaire (NTS) puis du NTS sur le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, activer l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien ou axe corticotrope, entraînant la libération par les glandes surrénales de glucocorticoïdes à visée anti-inflammatoire : on parle d'axe neuro-endocrinien-immunitaire (1). Toute anomalie de cet axe peut favoriser une inflammation. Plus récemment, a été mis en évidence un rôle anti-inflammatoire des efférences vagales : la voie cholinergique anti-inflammatoire (3). En effet, l'acétylcholine libérée à l'extrémité des efférences vagales va agir sur des récepteurs alpha7 nicotiques pour inhiber la libération de TNF par les macrophages via un effet anti-NFKB impliquant la voie JAK-STAT. Le nerf vague a donc un effet anti-TNF. Le nerf vague a également un effet indirect au niveau de la rate via son interaction avec le nerf sympathique splénique qui libère de la noradrénaline dont l'interaction avec les récepteurs beta2 des lymphocytes spléniques libère de l'acétylcholine qui va inhiber la libération de TNF par les macrophages spléniques (1). Le nerf vague apparaît donc comme une cible thérapeutique potentielle à visée anti-inflammatoire, notamment digestive.

La neurostimulation vagale (NSV) à haute fréquence (30 Hz) est utilisée dans le traitement de l'épilepsie pharmaco-résistante et dans la dépression (4). Dans ce cas, ce sont les afférences vagales qui sont impliquées dans cet effet. La stimulation du nerf vague à basse fréquence (5 Hz) stimule théoriquement les efférences vagales. Elle peut donc être utilisée à visée anti-inflammatoire (anti-TNF), dans le cadre de l'activation de la voie cholinergique anti-inflammatoire. C'est dans ce contexte que nous avons utilisé la NSV à basse fréquence (5 Hz) dans un modèle de colite expérimentale au TNBS chez le rat, classiquement utilisé comme modèle de maladie de Crohn.

Nous avons pu montrer que la NSV chronique, pendant 5 jours consécutifs chez un animal vigile, améliorait une colite au TNBS (5). Nous avons démontré, par étude IRM fonctionnelle, que la NSV à basse fréquence entraînait également des modifications d'activation cérébrale dans le NTS (déactivation), premier relais des afférences vagales dans le bulbe, suggérant que la NSV à basse fréquence a un effet bi-directionnel (6). Nous avons également montré que la NSV entraînait des modifications de l'activation des lymphocytes T spléniques (7). Cet effet anti-inflammatoire du nerf vague peut donc être utilisé en pratique clinique, à visée thérapeutique dans les MICI où le TNF est une cytokine clé (1). Les anti-TNF (Infliximab, Adalimumab) sont actuellement le gold standard dans le traitement des MICI. La NSV à visée anti-inflammatoire pourrait être une alternative thérapeutique aux anti-TNF conventionnels, non dénués d'effets secondaires et posant des problèmes d'observance. Elle utilise une voie anti-inflammatoire intrinsèque et ne nécessite pas de prise médicamenteuse. C'est dans ce contexte que nous menons actuellement une étude pilote dans le cadre d'un appel à projet translationnel Inserm-DGOS 2011 sur le rôle de la NSV dans le traitement de la maladie de Crohn en poussée modérée à sévère. La NSV pourrait également être utilisée dans d'autres pathologies inflammatoires impliquant le TNF telles que la polyarthrite rhumatoïde.

## Références

1. **Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013 Jan;144(1):36-49.**
2. **Pellissier S, Dantzer C, Canini F, Mathieu N, Bonaz B. Psychological adjustment and autonomic disturbances in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2010 Jun;35(5):653-62.**
3. **Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest*. 2007 Feb;117(2):289-96.**
4. **Bonaz B, Picq C, Sinniger V, Mayol JF, Clarençon D. Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Neurogastroenterol Motil*. 2013 Mar;25(3):208-21.**
5. **Meregnani J, Clarençon D, Vivier M, Peinnequin A, Mouret C, Sinniger V, Picq C, Job A, Canini F, Jacquier-Sarlin M, Bonaz B. Anti-inflammatory effect of vagus nerve stimulation in a rat model of inflammatory bowel disease. *Auton Neurosci*. 2011 Feb 24;160(1-2):82-9.**
6. **Reyt S, Picq C, Sinniger V, Clarençon D, Bonaz B, David O. Dynamic Causal Modelling and physiological confounds: a functional MRI study of vagus nerve stimulation. *Neuroimage*. 2010 Oct 1;52(4):1456-64.**
7. **Picq C, Clarençon D, Sinniger V, Bonaz B, Mayol JF. Impact of anesthetics on immune functions in a rat model of vagus nerve stimulation. *Plos One* 2013 (en révision).**



