



Axe Cerveau-Intestin

Pr Bruno BONAZ

Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie
et Stress et Interactions Neuro-Digestives, Grenoble Institut
des Neurosciences (GIN, INSERM U836)

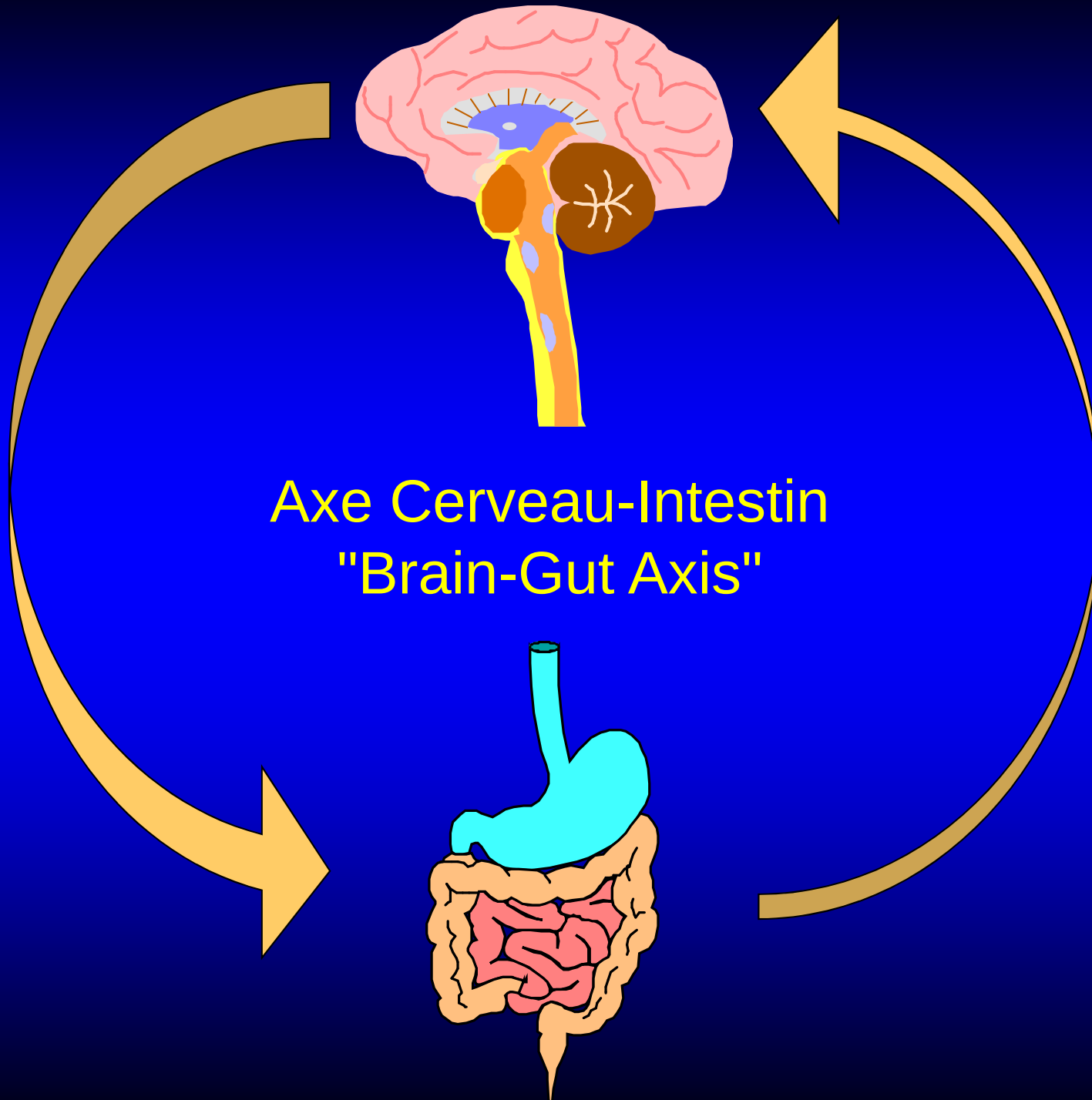
CHU de Grenoble

E-mail: bbonaz@chu-grenoble.fr

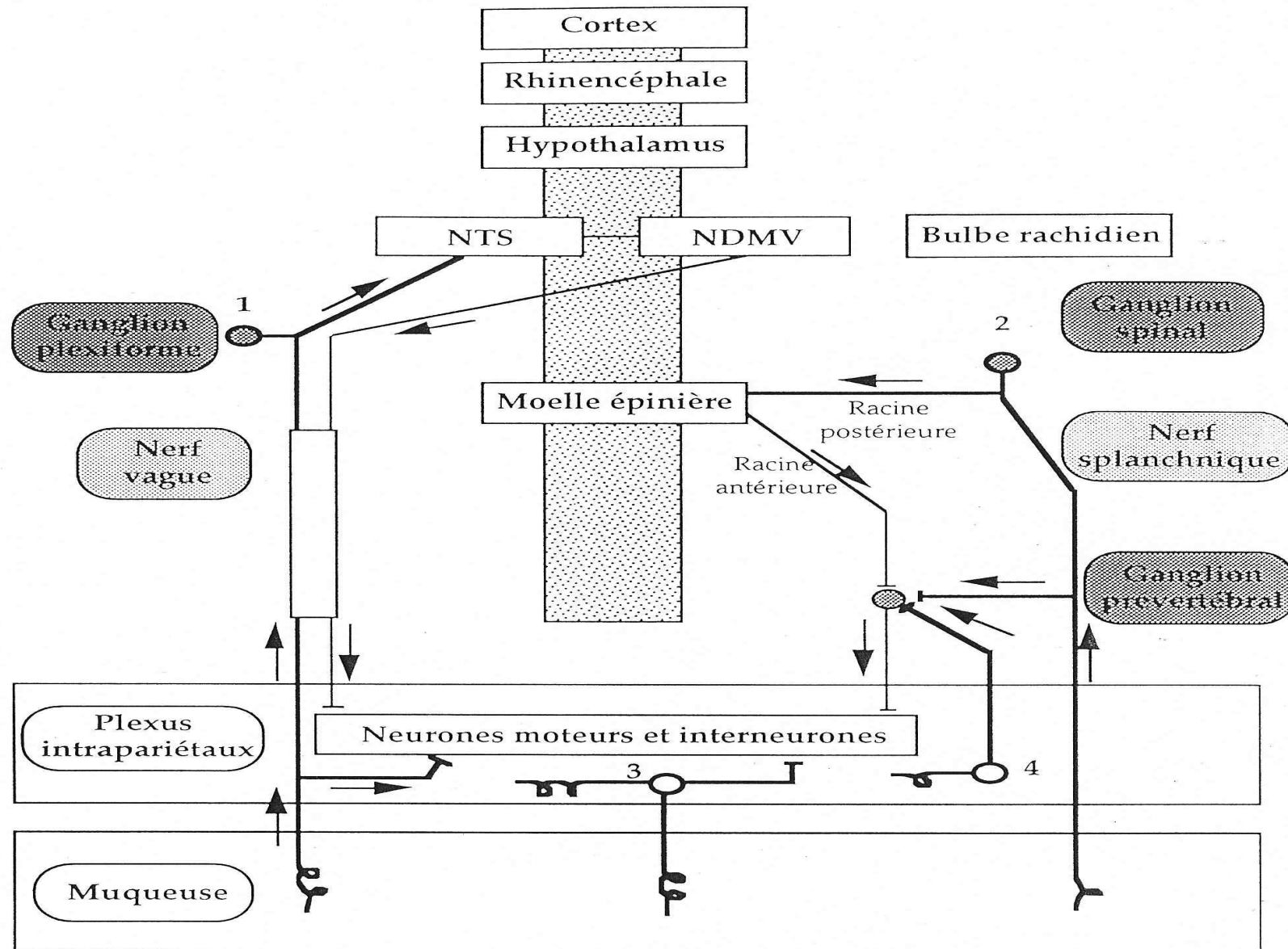
5^{ème} Journées Nationales du réseau PIC, Strasbourg 17-18 septembre 2014

Conflits d'Intérêt

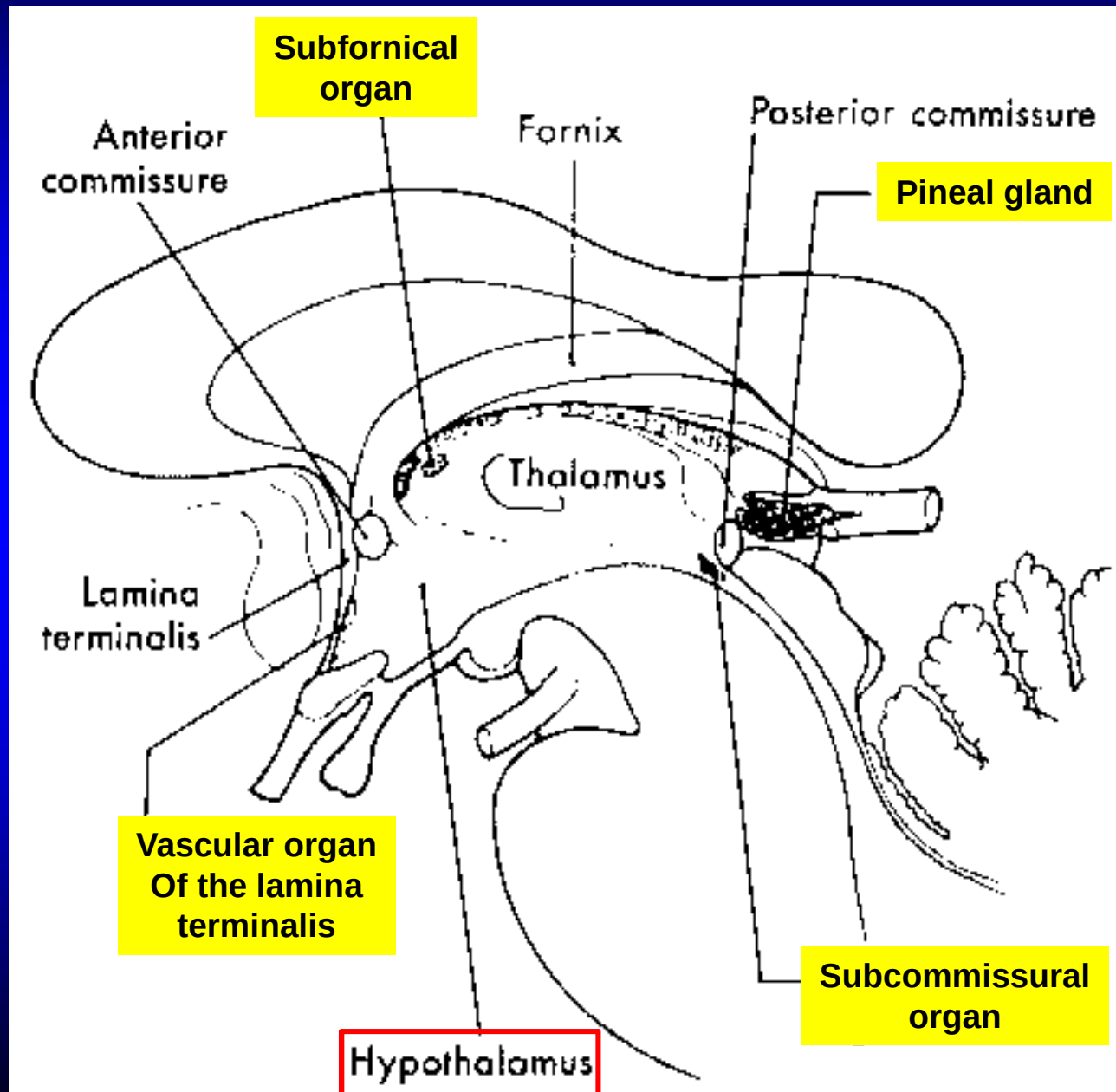
- Consultant/conférences pour les Laboratoires :
 - Abbvie
 - Ferring
 - Janssen
 - Mayoli
 - MSD
 - Norgine
 - Otsuka
 - Schär



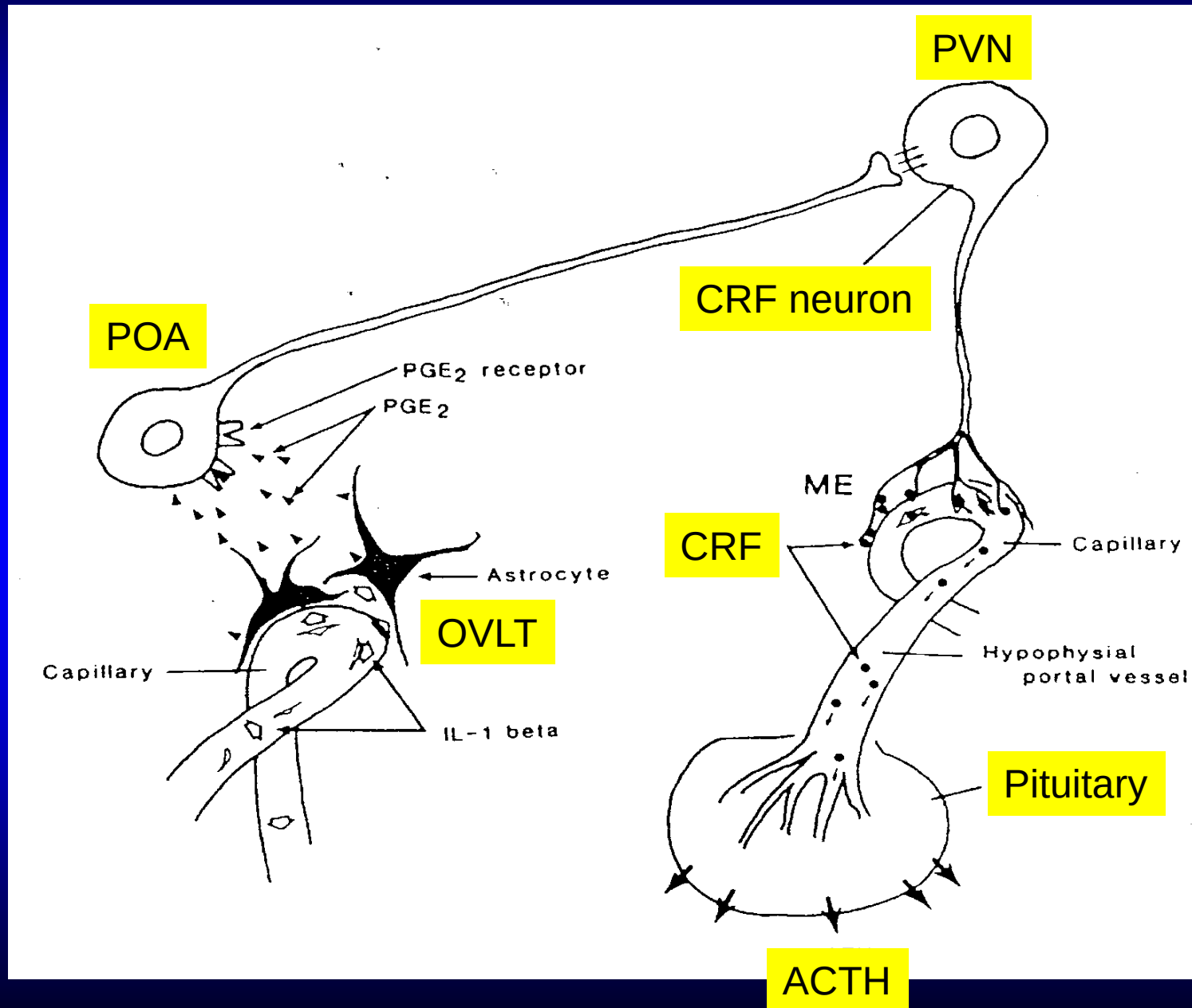
Relations neuro-anatomiques



Organes circum-ventriculaires

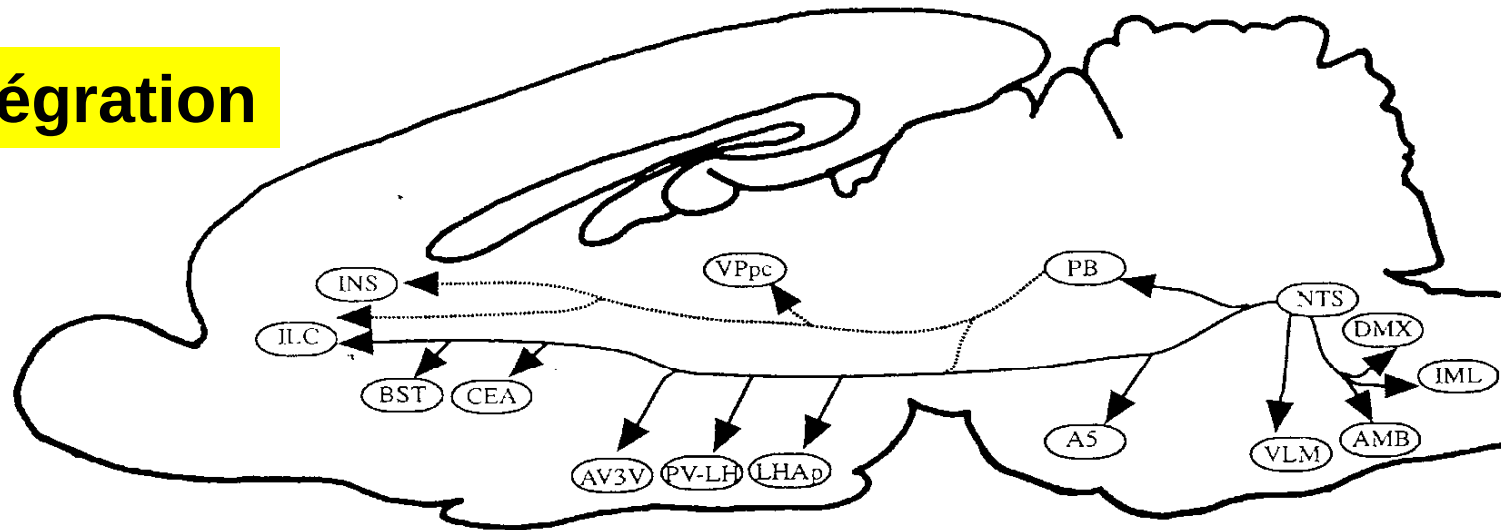


Relations OVLT - hypothalamus

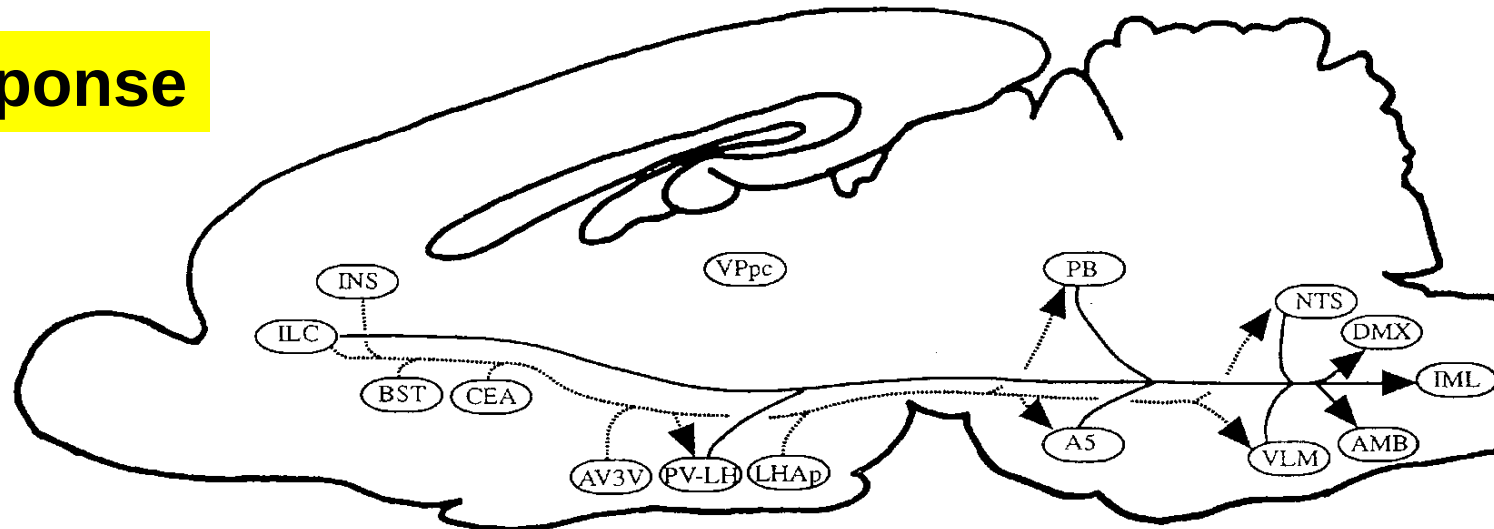


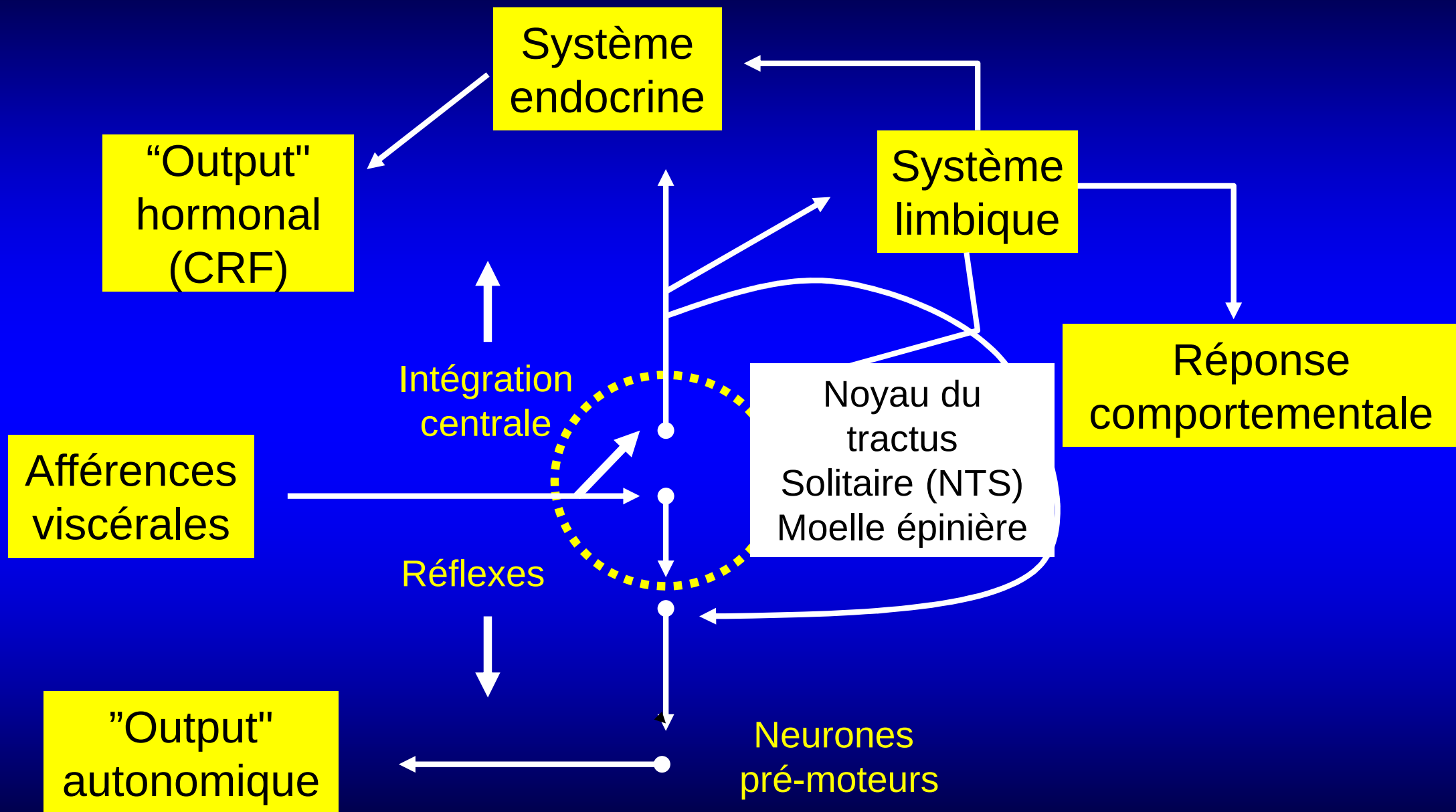
Intégration centrale des informations et réponse

Intégration

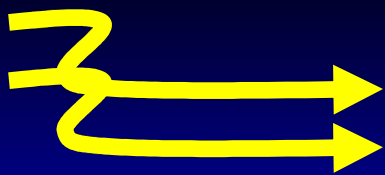


Réponse

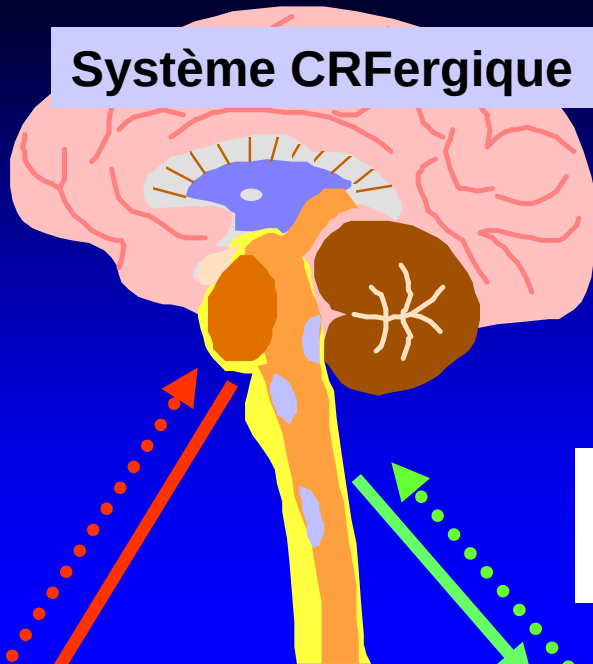




Stress



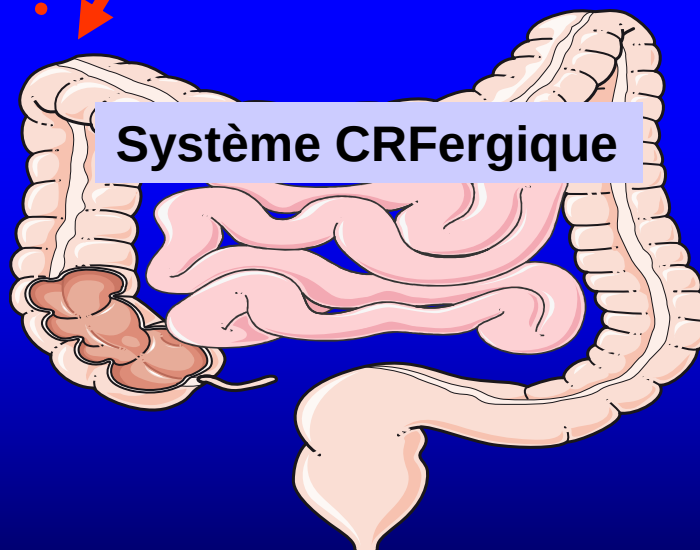
Système CRFergique



**Système
nerveux
autonome**

**Nerfs
Vagues**

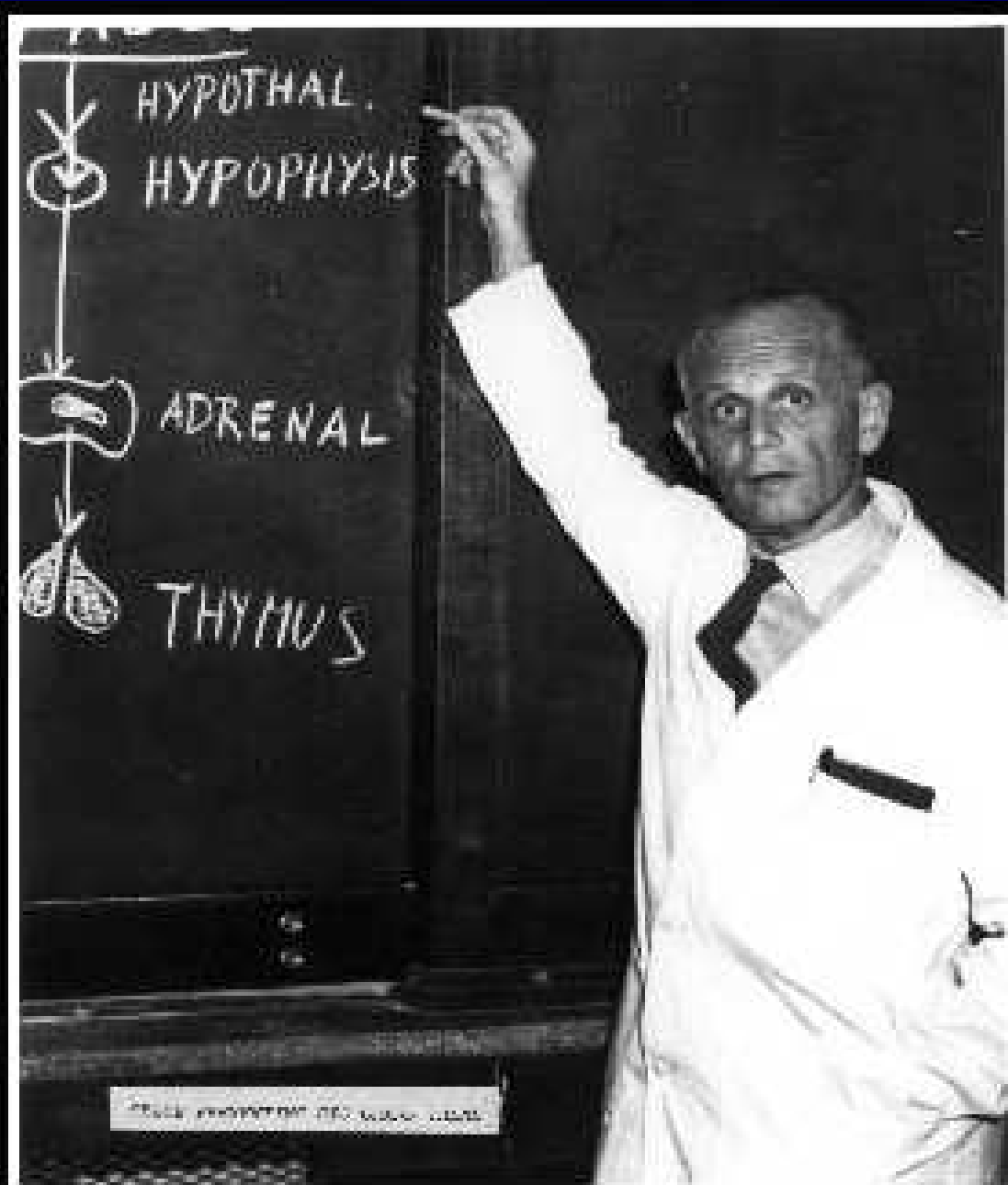
**Nerfs
Sympathiques**



Système CRFergique

**Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)
Syndrome de l'Intestin Irritable (SII)**

HANS SELYE, MD, PhD (1907-1982)



Découvre le concept du stress qu'il définit comme ***“la réponse non spécifique du corps à toute demande”***

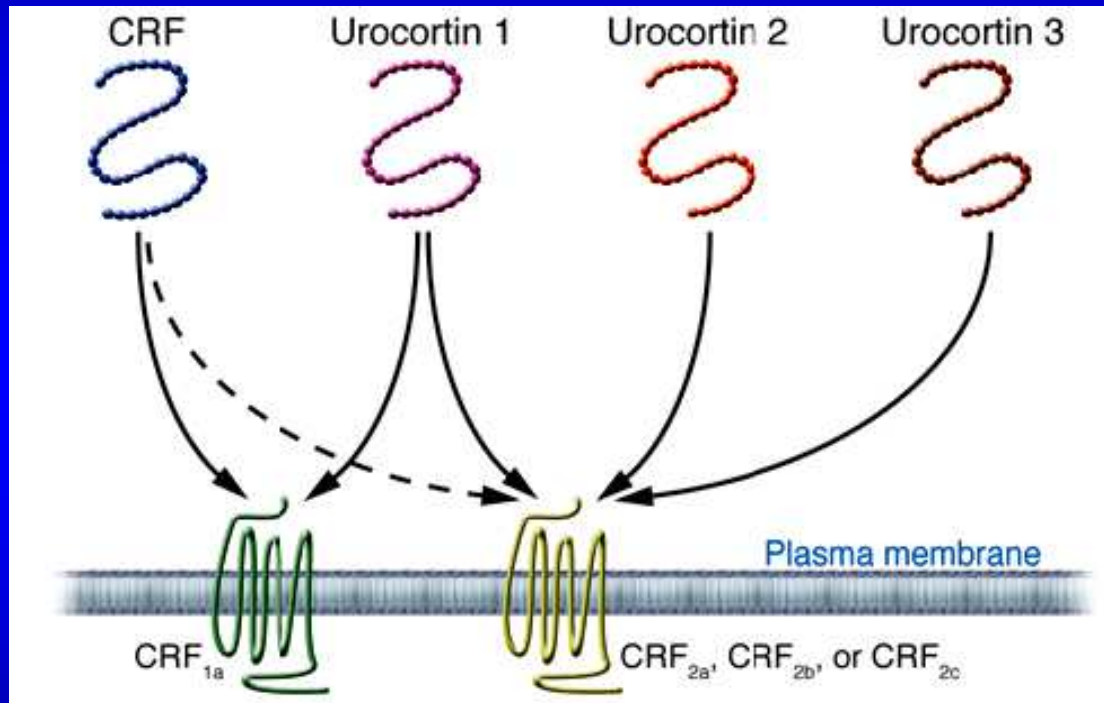
Selye :

- 1) Positionne les glandes surrénales, le tube digestif et le système immunitaire au centre du syndrome de réaction au stress
- 2) Établit le rôle de l'hypophyse dans la réponse hypertrophique des glandes surrénales

Système CRFergique

CRF1

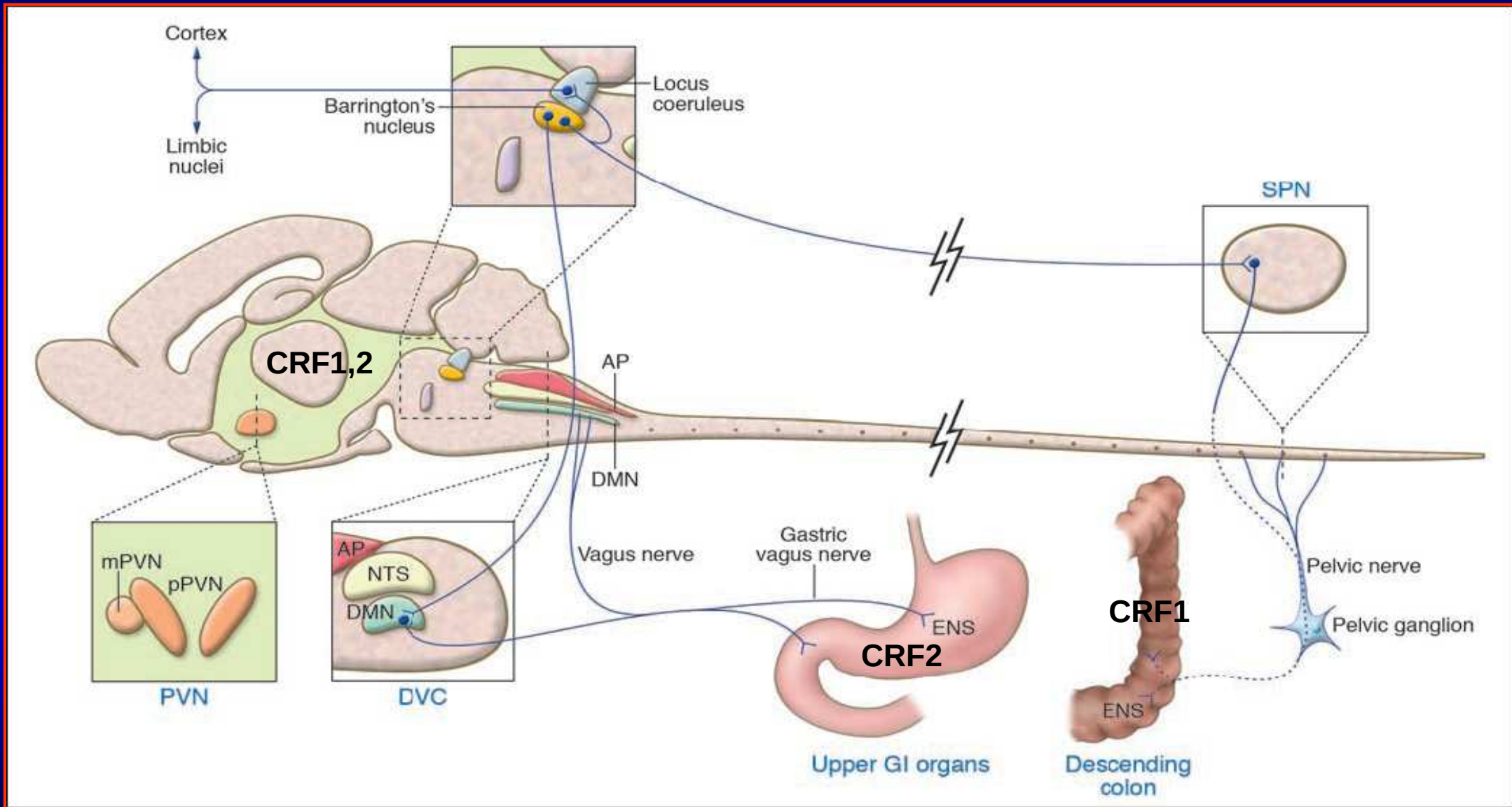
Eveil
Activation SNS
Anxiété
Dépression



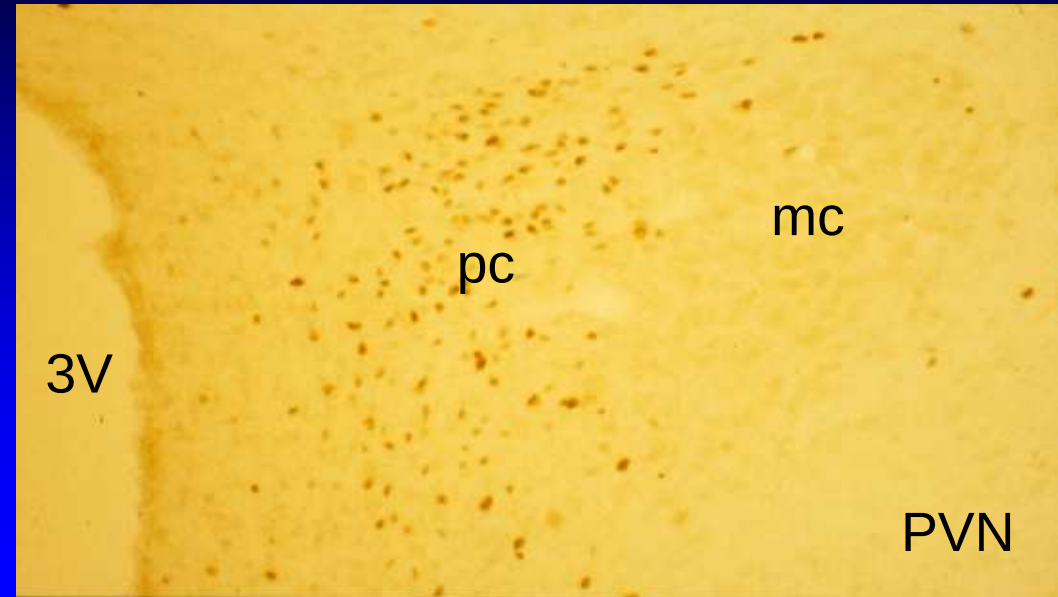
CRF2

Anxiolytique
Suppression appétit
Antidépresseur
Effets Cardio-vasc

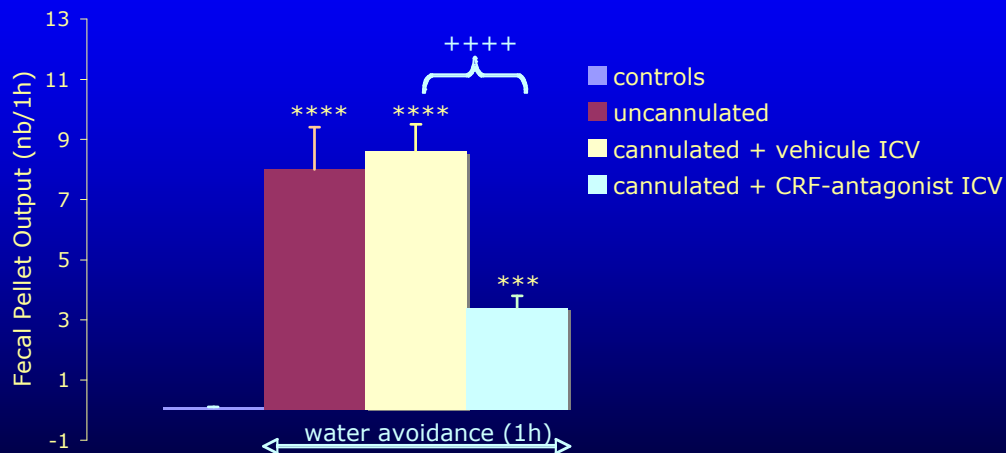
Systeme CRFergique et Tube Digestif



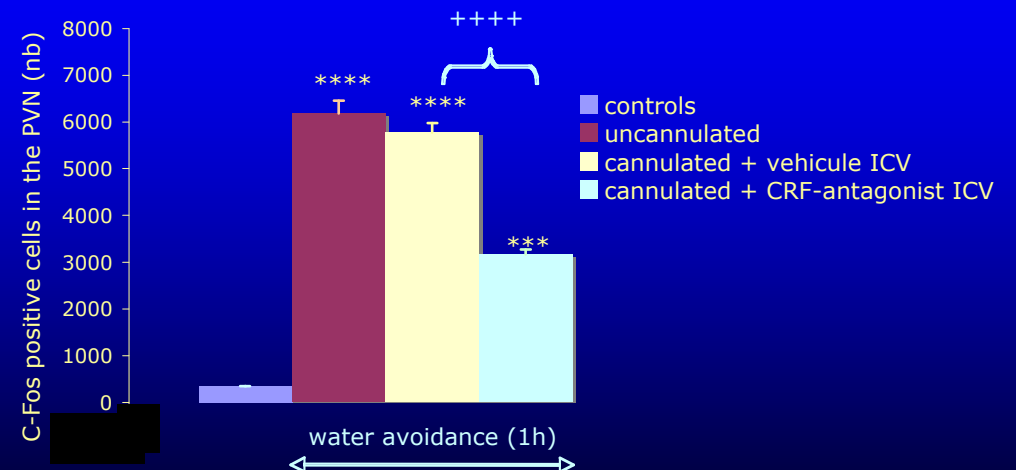
Stress psychologique : aversion à l'eau



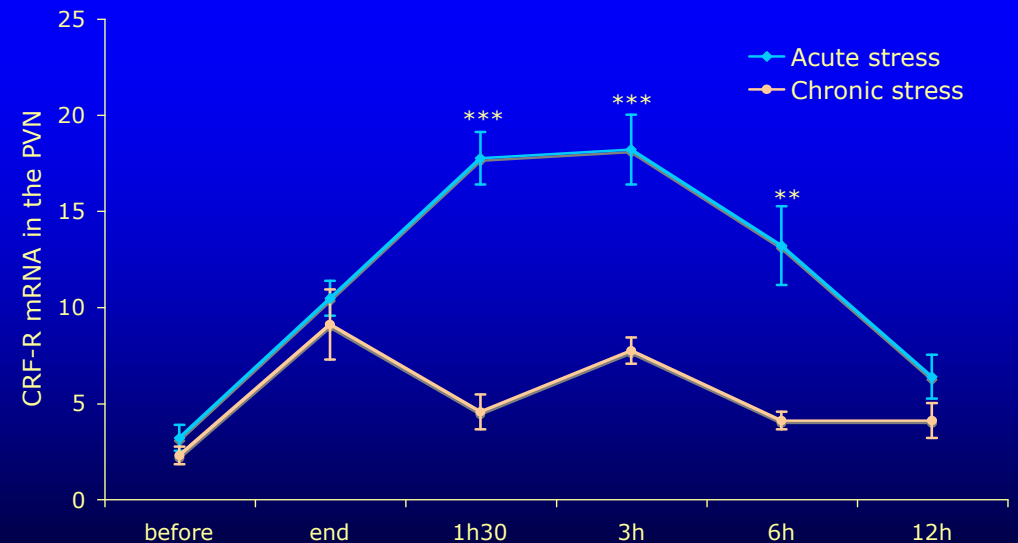
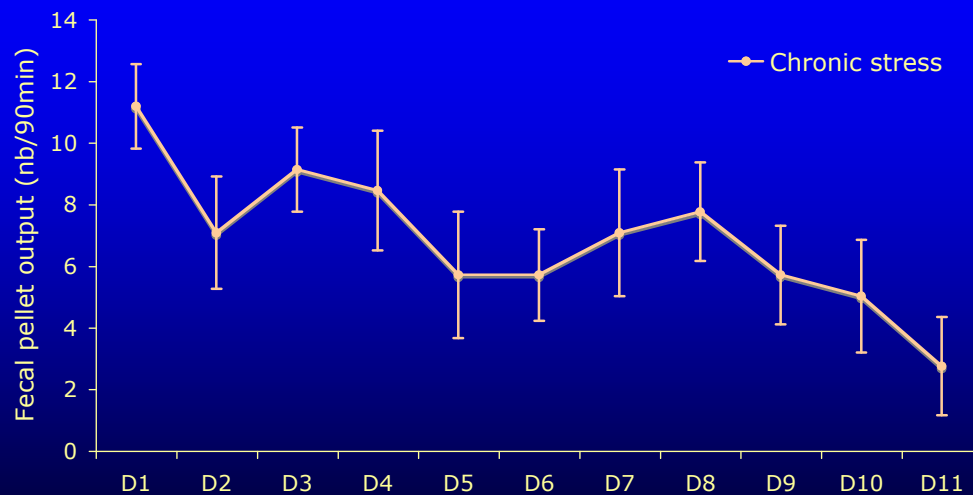
Effect of ICV injection of CRF antagonist (alpha-helical CRF 9-41) on water avoidance stress-induced stimulation of fecal output in rats



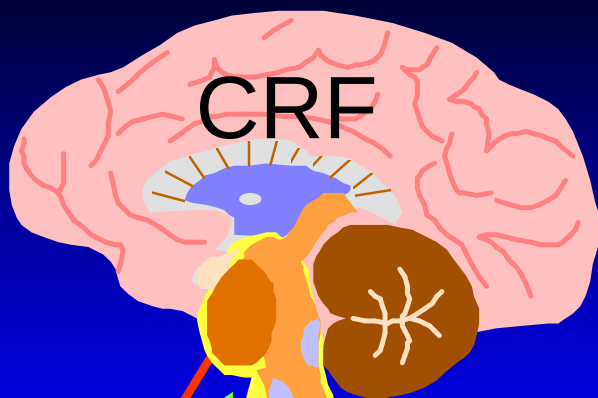
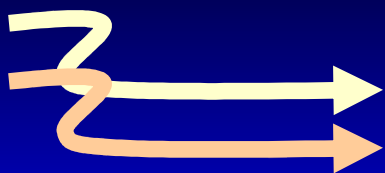
Effect of ICV injection of CRF antagonist (alpha-helical CRF 9-41) on water avoidance stress-induced c-fos expression in the rat paraventricular nucleus (PVN)



Effet d'un stress d'immobilisation chronique sur l'expression du CRF1



Stress



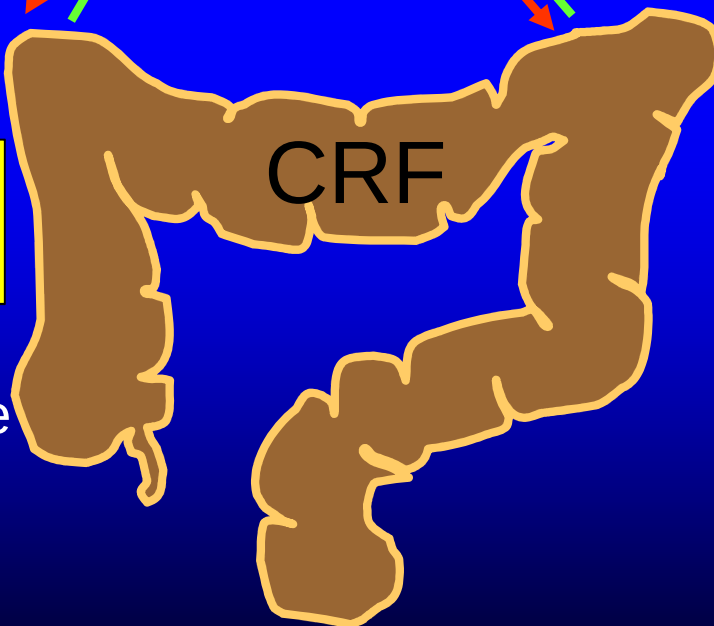
Nerfs
Vagues

NPS*

Nerfs
Sympatiques

**Syndrome de l'intestin
irritable (SII)**

Motricité
Hypersensibilité Viscérale
Inflammation/Infection
Bio-Psycho-Social



Maladies Inflammatoires
cryptogénétiques Intestin
(MICI)

Génétique
Environnement (stress)
Système Immun ($\text{TNF}\alpha$)

*noyau parasympathique sacré

Troubles Fonctionnels Digestifs

- Troubles digestifs sans anomalie structurale
- 30 à 50% des consultations de spécialité
- 20 millions de personnes aux USA (SII)
- Coût de santé publique (directe, indirecte)
- Douleur abdominale : principal symptôme
- Colopathie Fonctionnelle = Syndrome de l'intestin irritable (SII)
- SII : prévalence de 5 à 20% (7% en France)
- Prédominance féminine (2/3)
- Association : Fibromyalgie

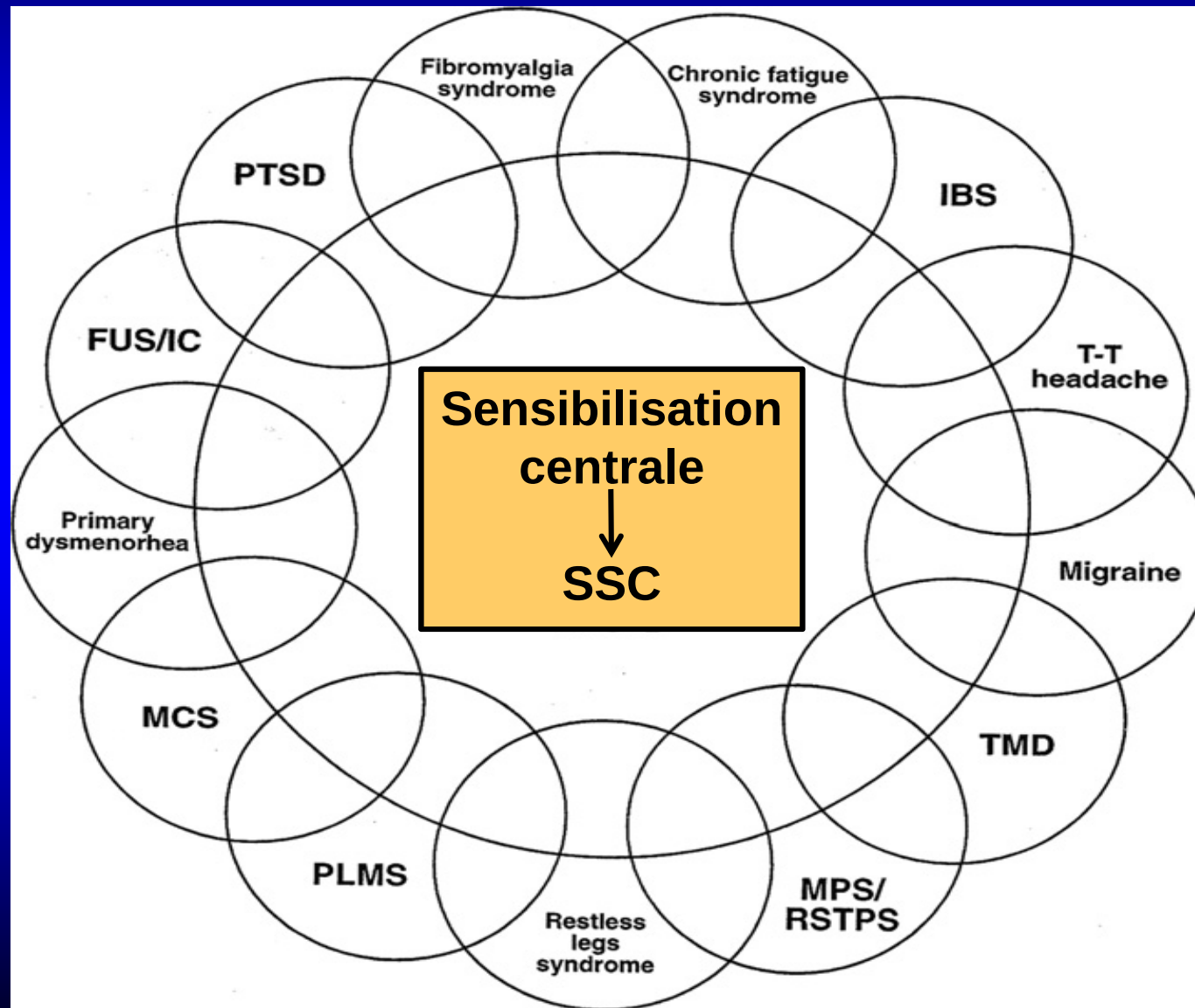
Syndrome de l'intestin irritable (SII)

Critères de Rome III : douleurs ou gêne abdominales :

- durant au moins 3 jours/mois au cours des 3 derniers mois
- ayant débuté depuis plus de 6 mois
- avec au minimum deux des signes suivants :
 - amélioration après défécation
 - début avec une modification de la fréquence des selles
 - début avec une modification de la consistance et de l'aspect des selles

En l'absence de toute anomalie structurale ou métabolique qui puisse expliquer ces symptômes

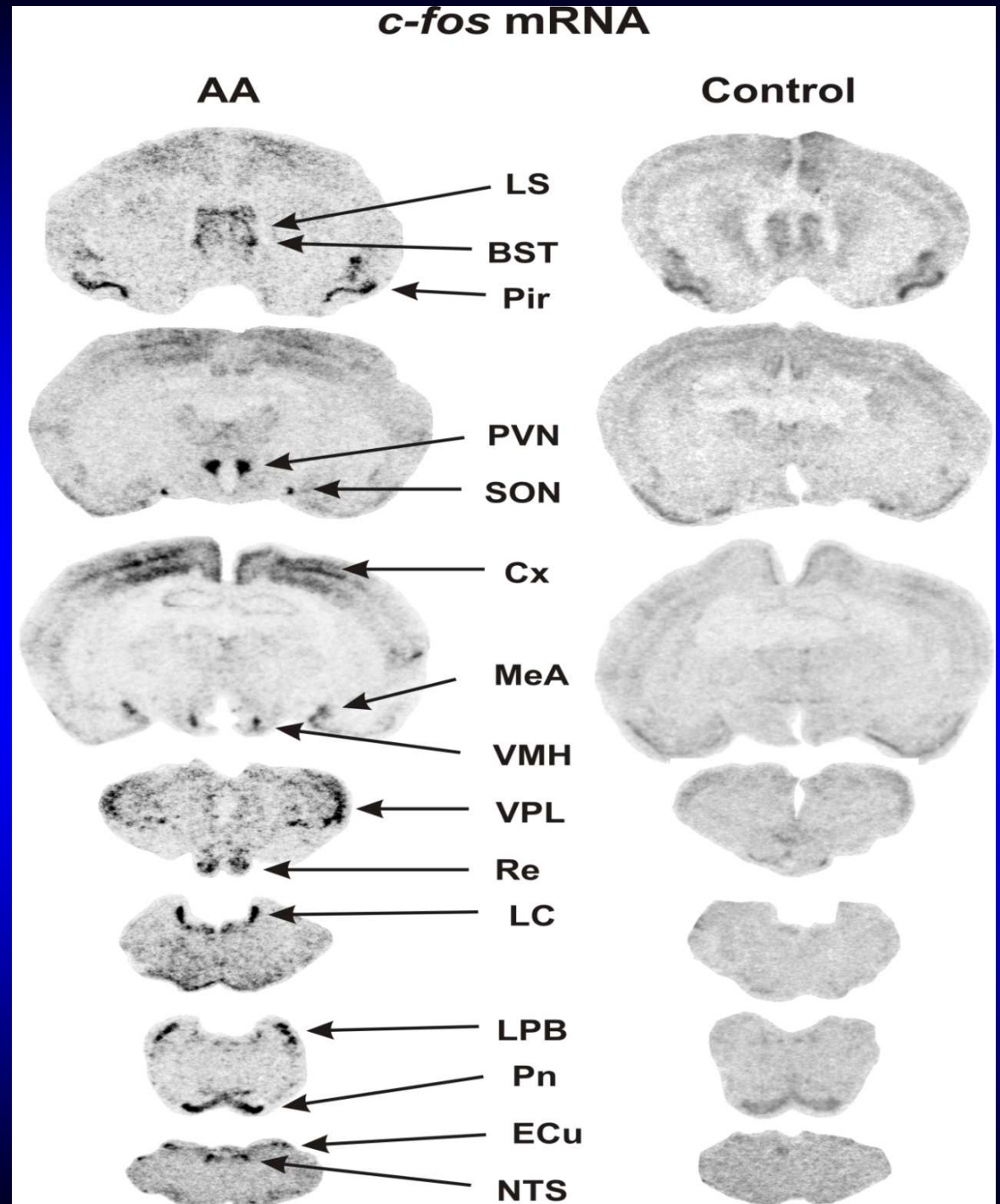
Syndrome de sensibilisation centrale (SSC)



SII : Hypersensibilité Viscérale : Localisation – Nature ?

- Sensibilité des afférences viscérales primaires ?
 - rôle de l'inflammation/infection (SII post-amibiase, SII post-gastroentérite, SII post-colite inflammatoire)
- Rôle du SNC: modulateur et/ou étiologique?
 - spinal : hypersensibilité médullaire
 - supra-spinal :
 - stress : ↑symptômes, ↓seuil sensibilité viscérale
 - dépression, anxiété, abus sexuel....
 - modèle de déprivation maternelle chez animal
 - anomalie des voies descendantes inhibitrices de la douleur au niveau médullaire
- Etat d'hypervigilance

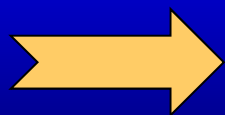
Douleur somato-viscérale
(acide acétique)



Douleur : Multiples Composantes

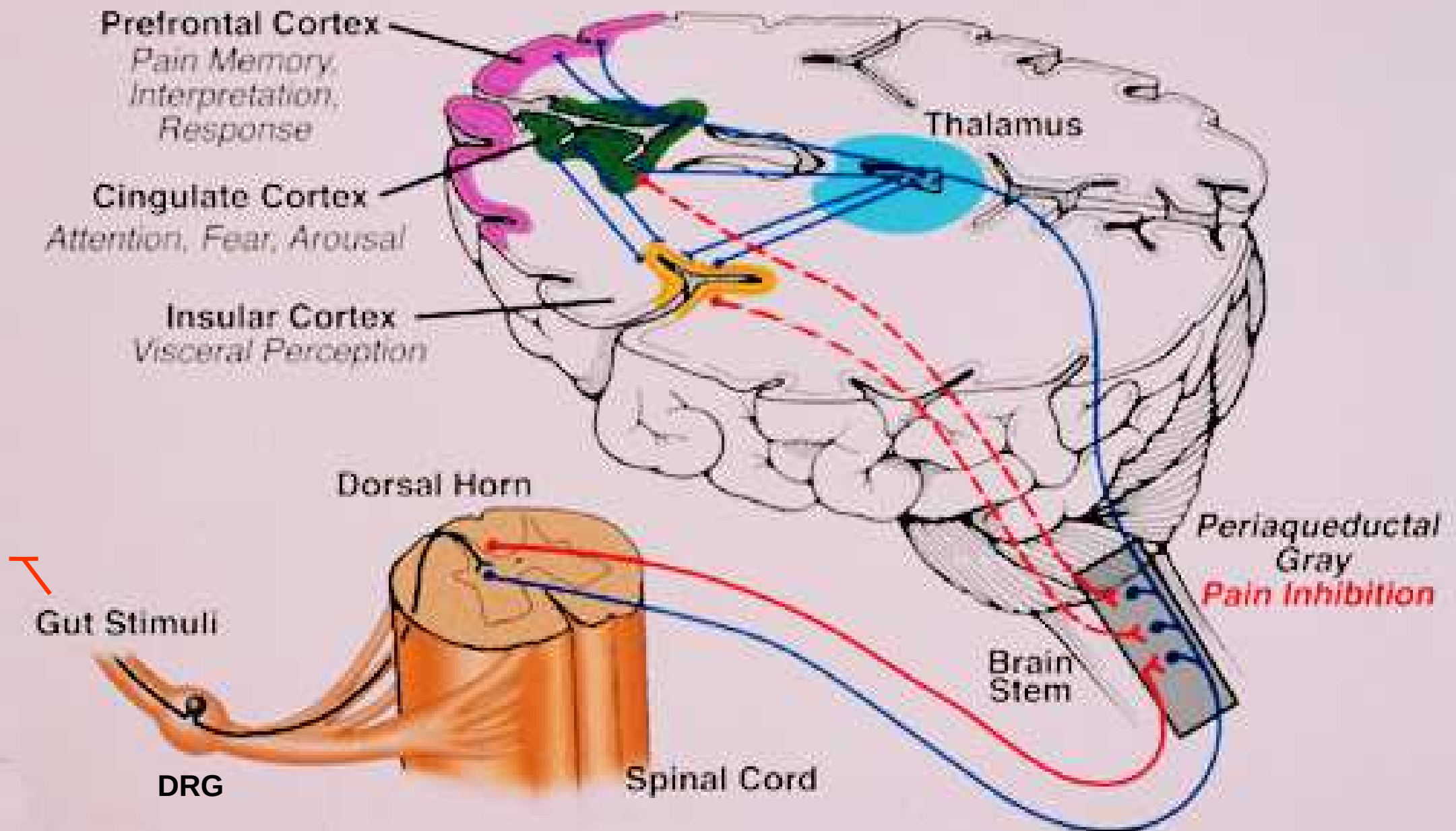
Douleur : une émotion "homéostasique" (Craig, 2003)

- Discriminative
- Affective
- Autonomique
- Motrice

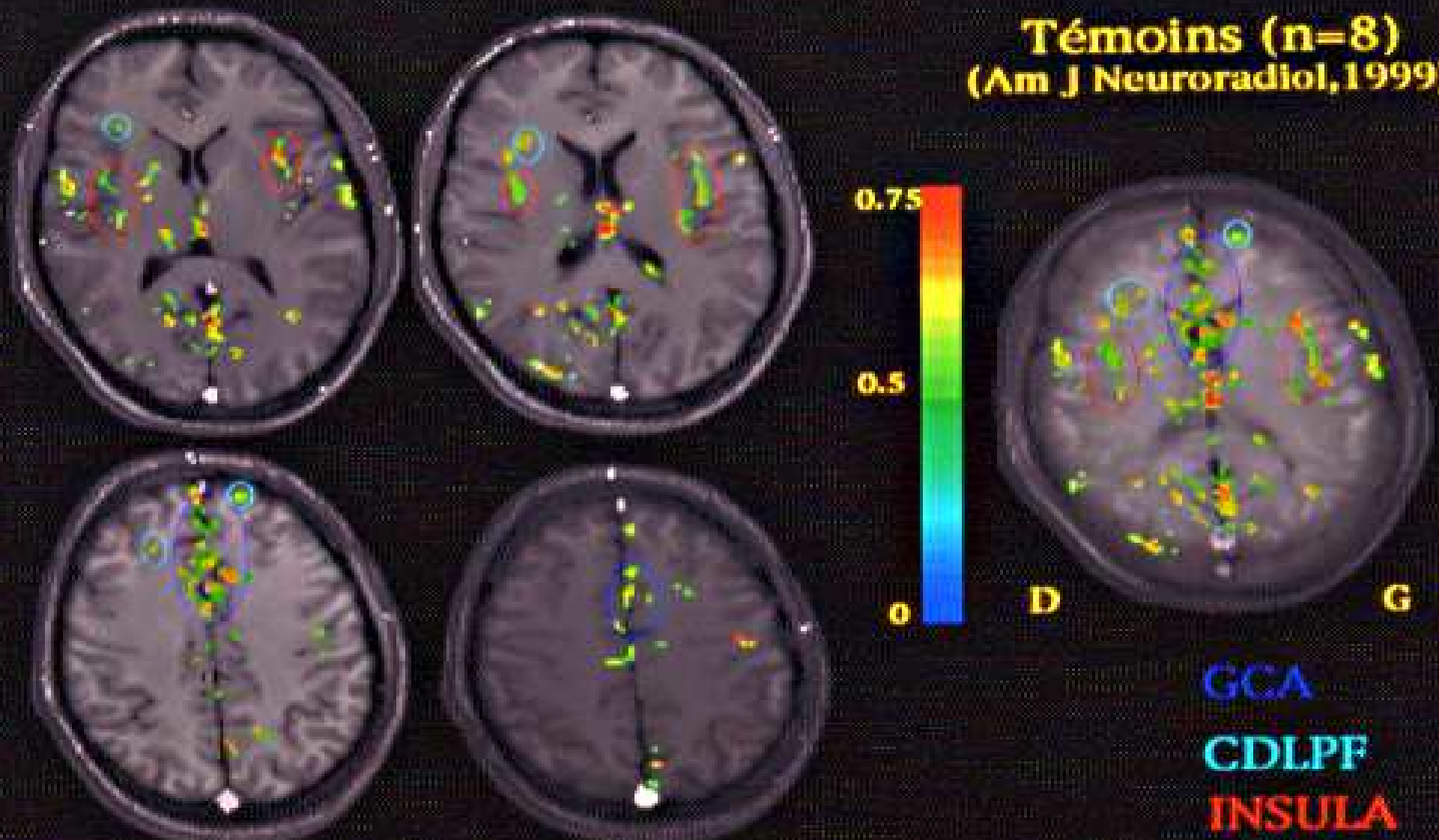


de multiples régions corticales sont activées pendant un stimulus douloureux

Pain Sensory Pathways



Douleur rectale chez témoins : activation cérébrale



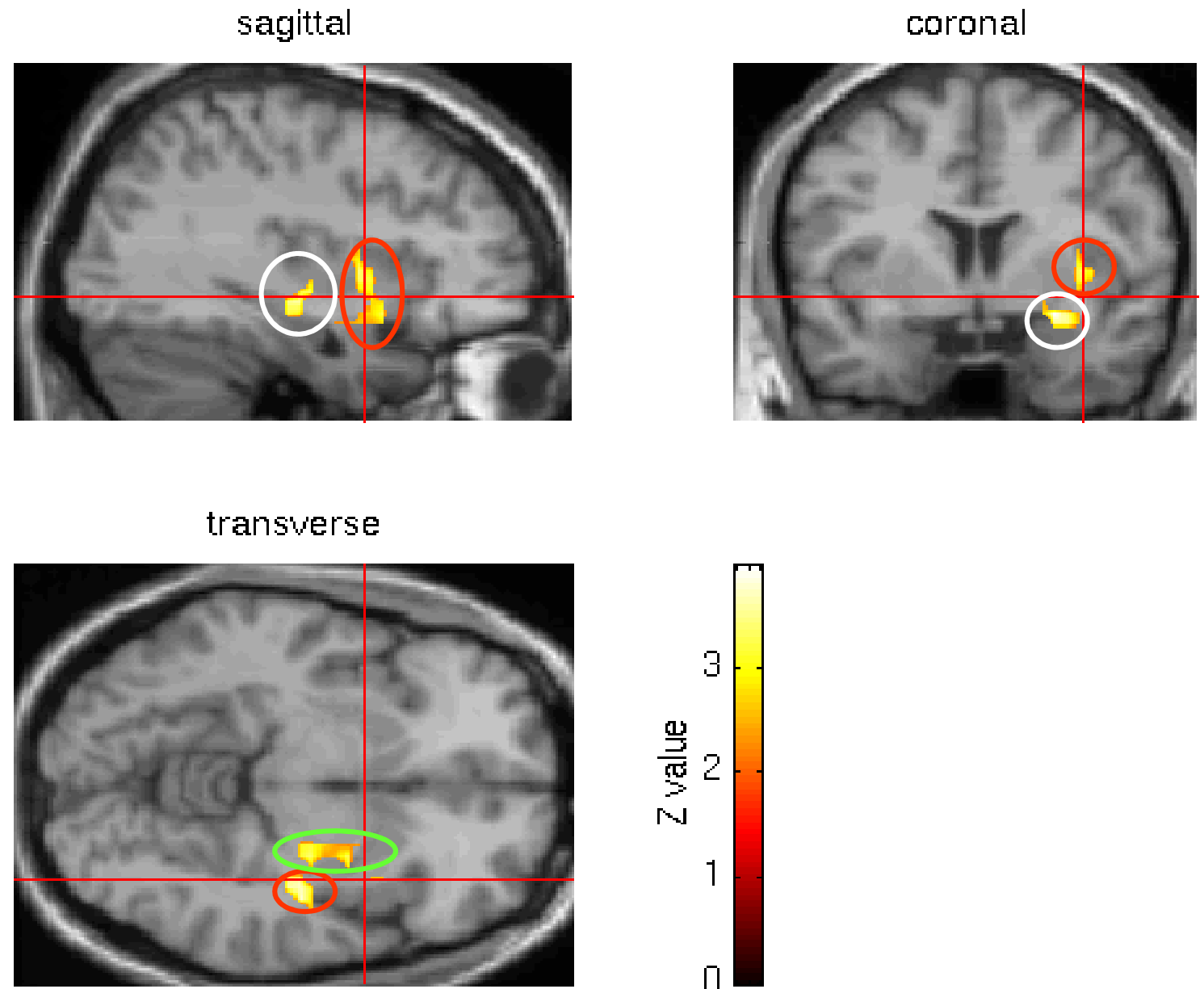
Douleur rectale
chez SII :
activation
cérébrale

Désactivations

Insula droite

Amygdale droite

Striatum droit



Traitements médicamenteux du SII

- Anti-spasmodiques
- Régulateurs du transit (SII diarrhée prédominant)
- Absorbants
- Argiles
- Anti-5HT₃ (Alosétron)
- Agoniste 5HT₄ (Tegaserod)
- Prégabaline (Lyrica)
- Probiotiques
- Antibiotiques (Rifaximin)
- Stabilisateur des mastocytes (Kétotifène)



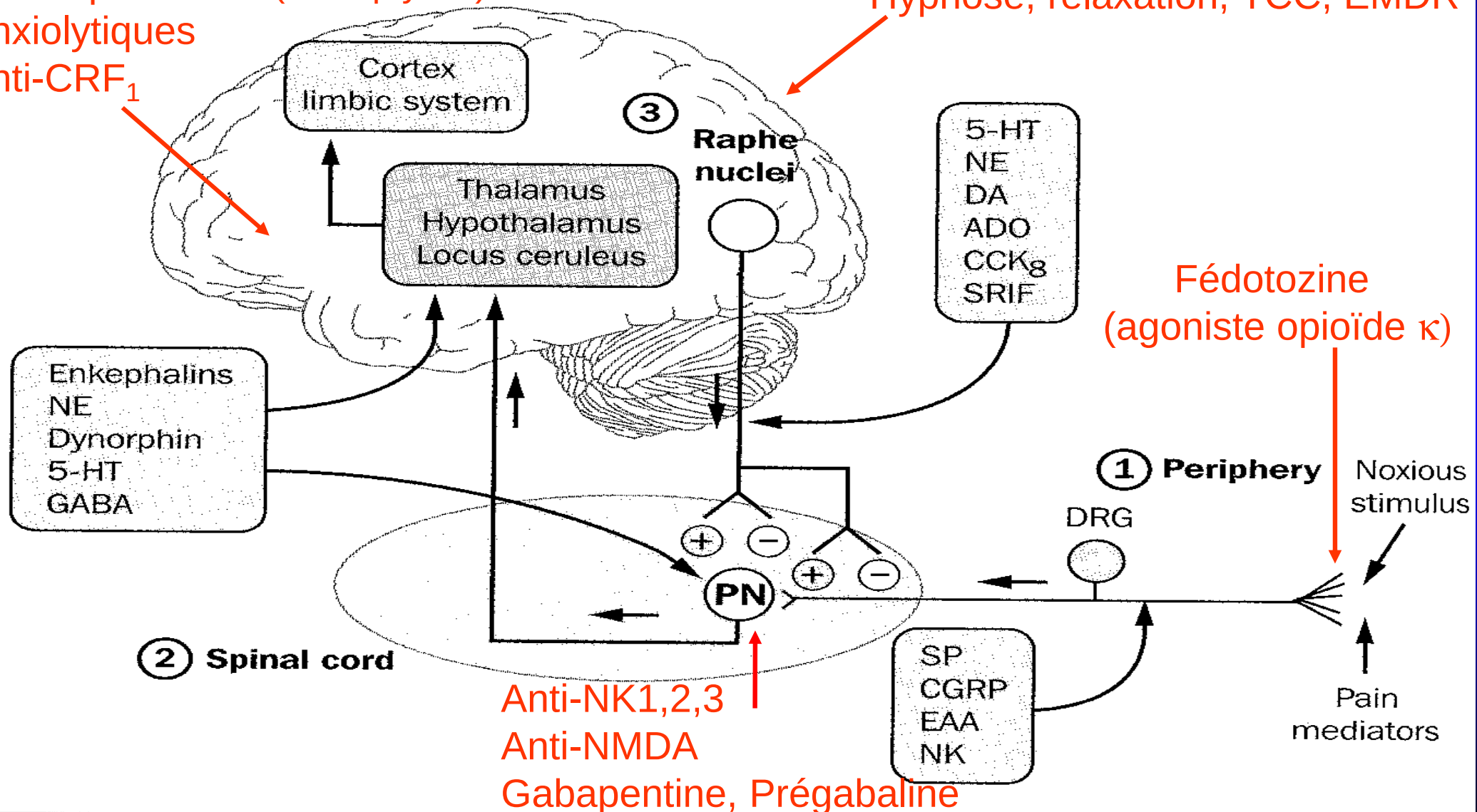
Echecs fréquents
Amélioration incomplète
Malades réfractaires

Cibles thérapeutiques potentielles

Sites of neuromediators on gut-brain nociceptive pathways

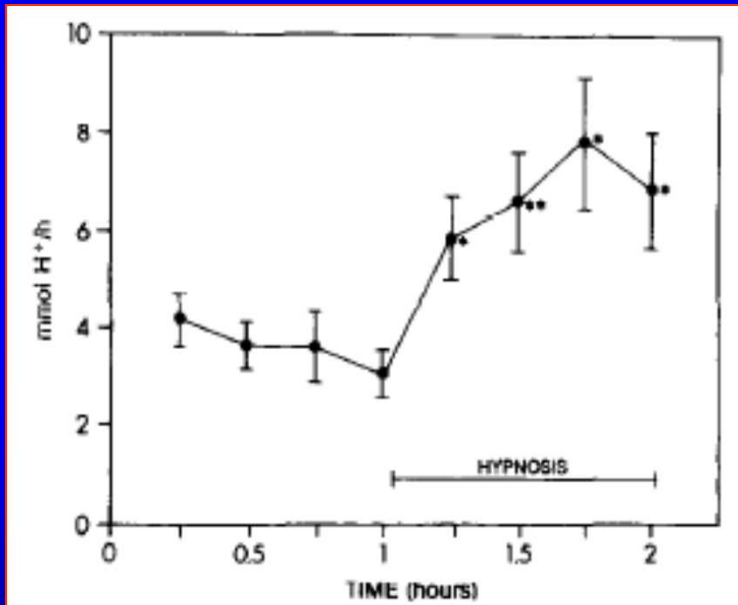
Anti-dépresseurs (amitriptyline)
Anxiolytiques
Anti-CRF₁

Hypnose, relaxation, TCC, EMDR

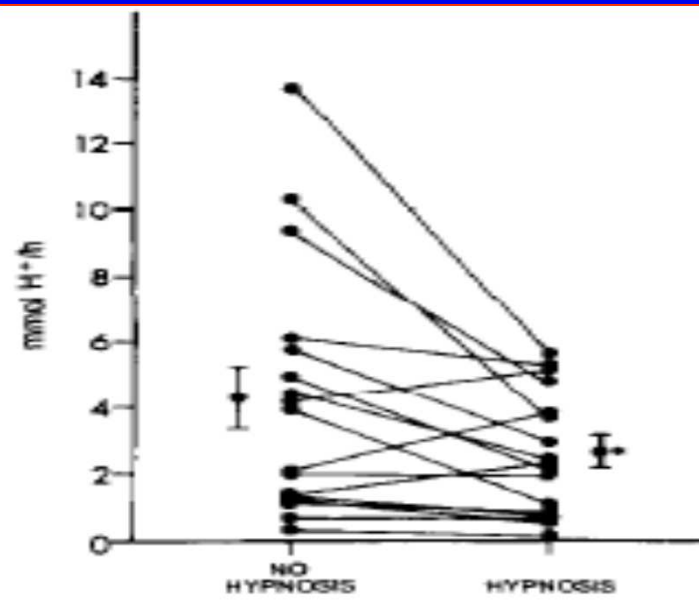


Hypnose et sécrétion acide

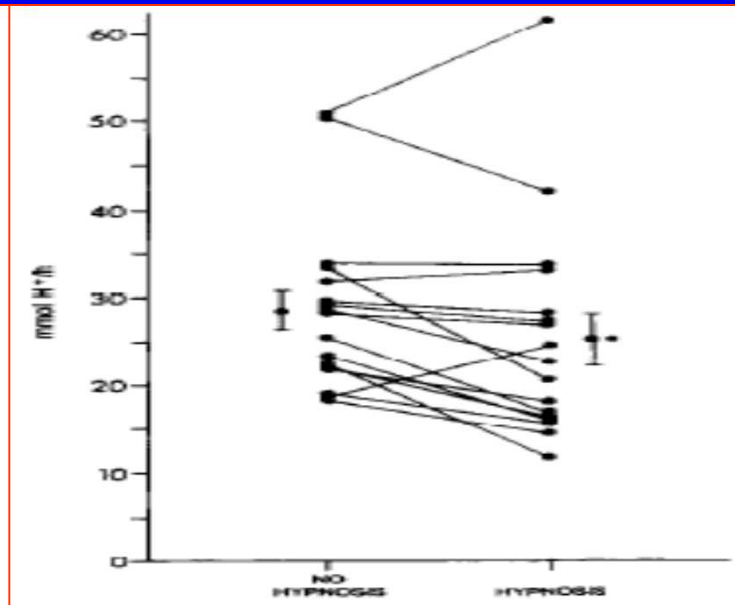
En utilisant la suggestion hypnotique pour induire une imagerie mentale intense, il est possible, soit de stimuler, soit d'inhiber la sécrétion acide $\Leftrightarrow$ processus cognitifs d'origine centrale.



Stimulation acidité (BAO)
(image de repas délicieux)



Inhibition acidité (BAO)
(image de relaxation profonde)



Inhibition acidité (PAO: pentaG)
(image de relaxation profonde)

Hypnose orientée sur le tube digestif et SII

European Journal of Gastroenterology & Hepatology 1996, Vol 8 No 6

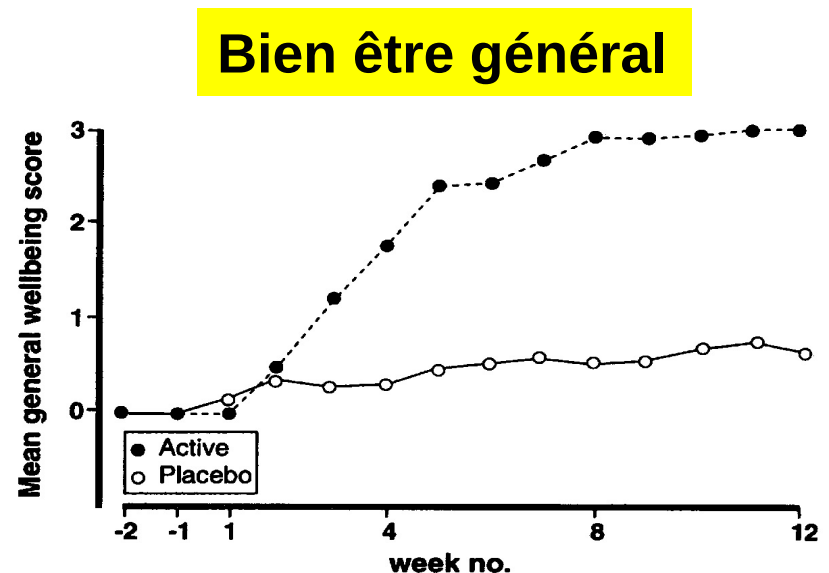
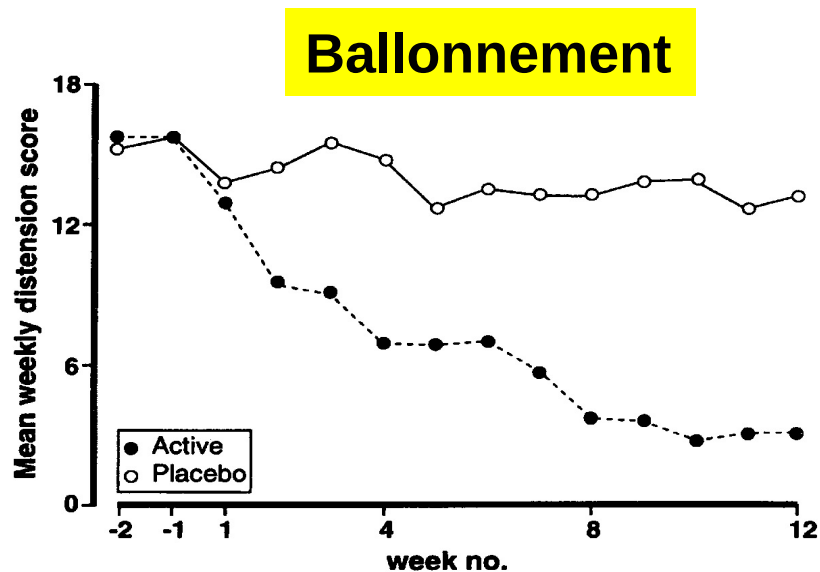
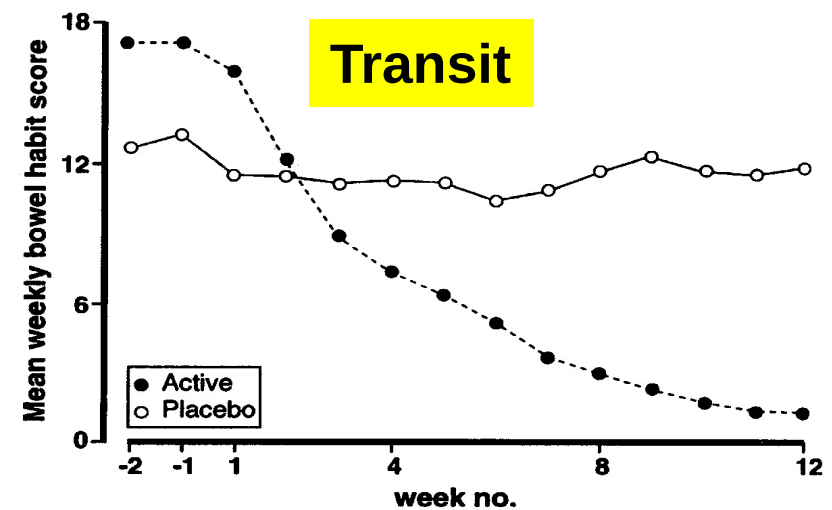
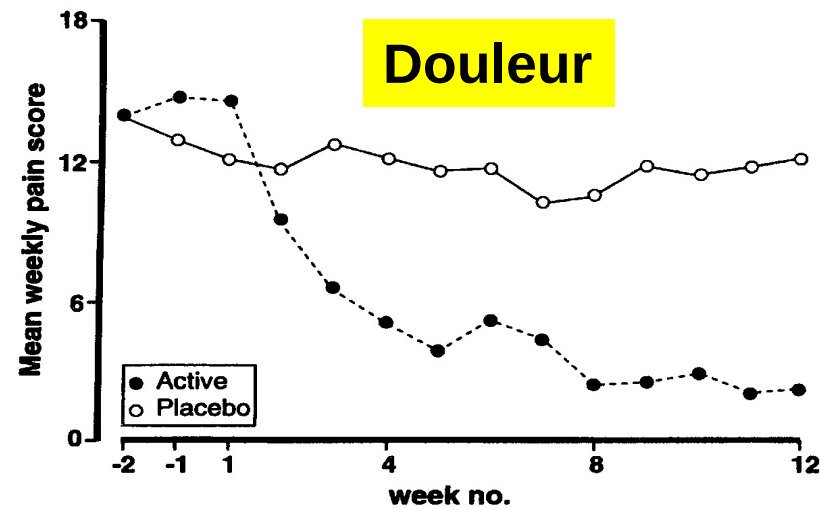
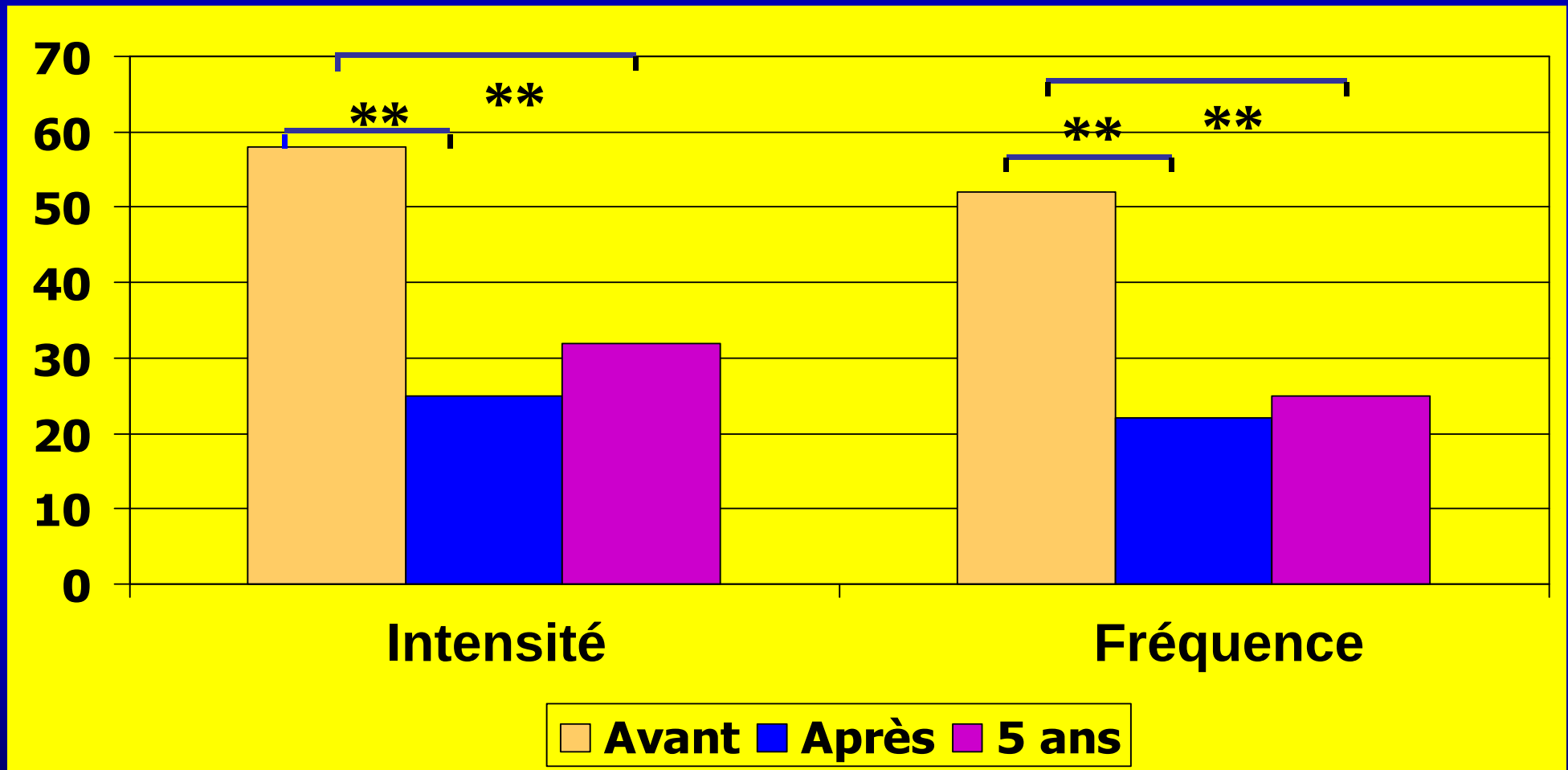


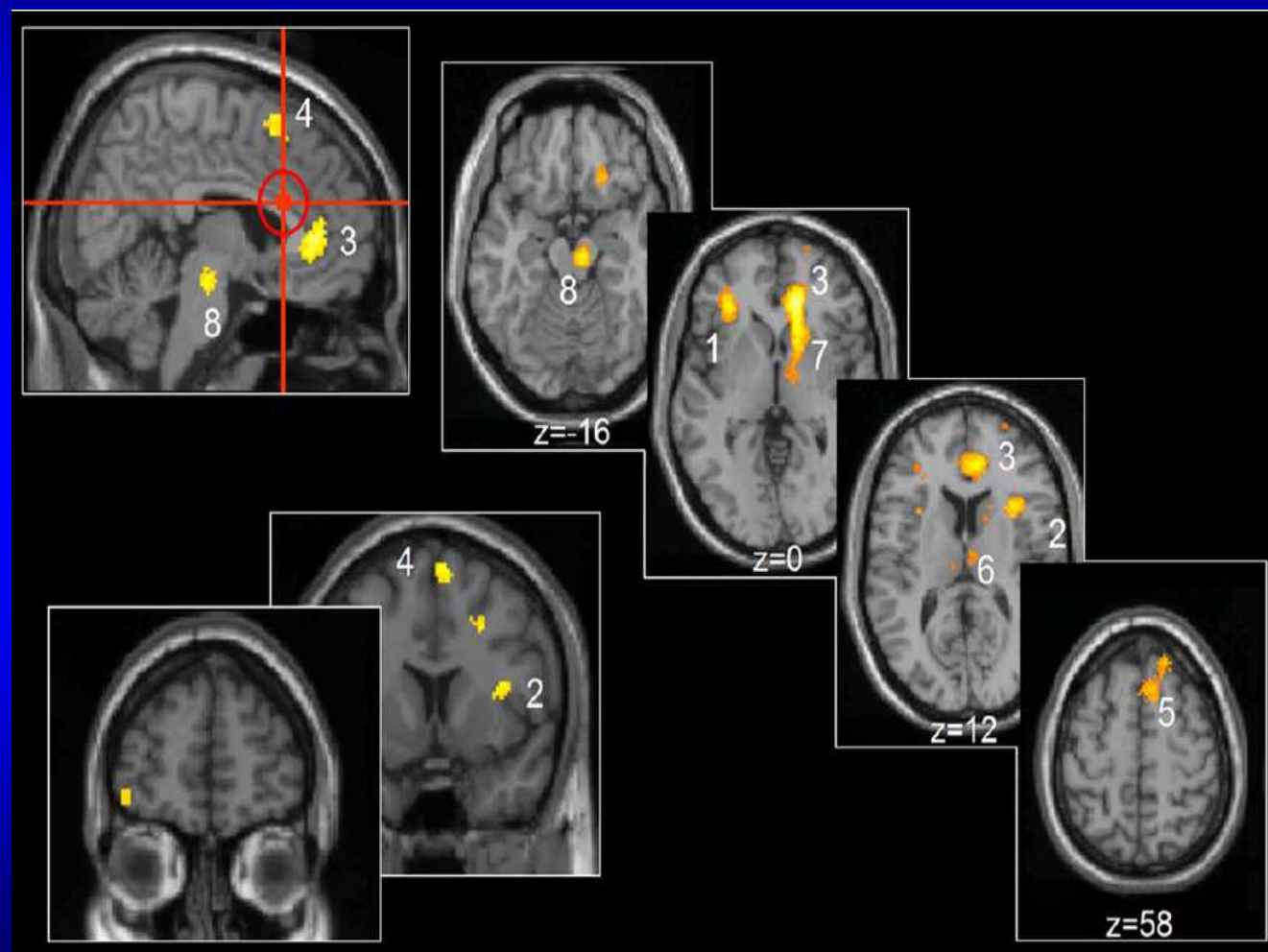
Fig. 1. Effect of hypnotherapy on IBS symptomatology and patient wellbeing. (Redrawn from Whorwell *et al.* [8] by permission of *The Lancet*.)

Hypnose : Résultats sur la douleur

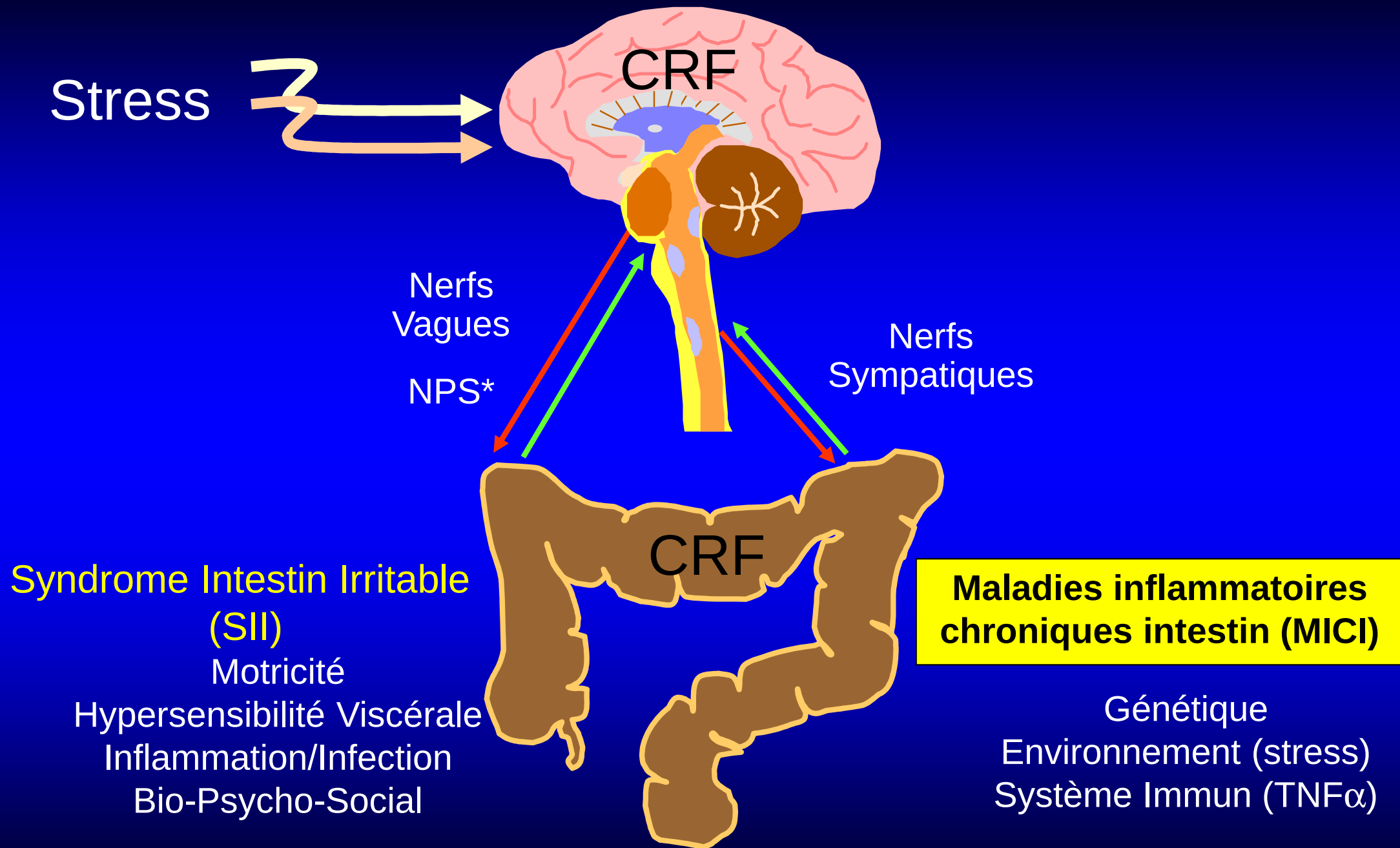
Répondeurs (71 % des 204 malades traités)



Pendant l'hypnose, une augmentation de l'activité dans le cortex mid-cingulaire augmente l'activité dans un vaste réseau neuronal cortical et sous-cortical (partie de la "pain matrix"), beaucoup plus que dans les conditions contrôles (tâche de repos ou de distractions). Les régions qui montrent cette augmentation de connectivité fonctionnelle avec le cortex cingulaire médian sont :

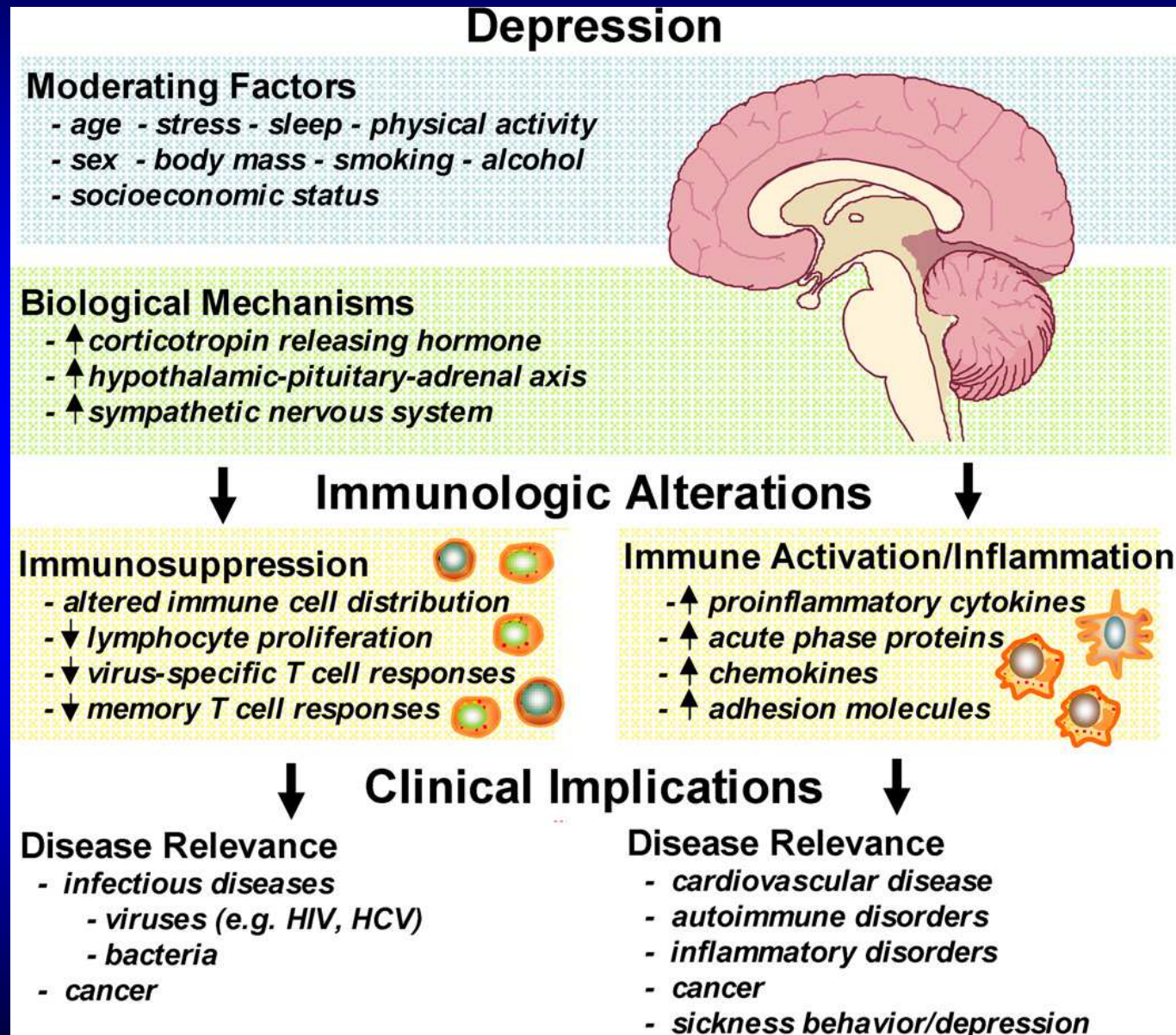


- (1) Insula gauche
- (2) Insula droite
- (3) Cortex péri-génual
- (4) Aire motrice pré-supplémentaire
- (5) Gyrus frontal supérieur
- (6) Thalamus droit
- (7) Noyau caudé droit
- (8) Mésencéphale-Tronc cérébral

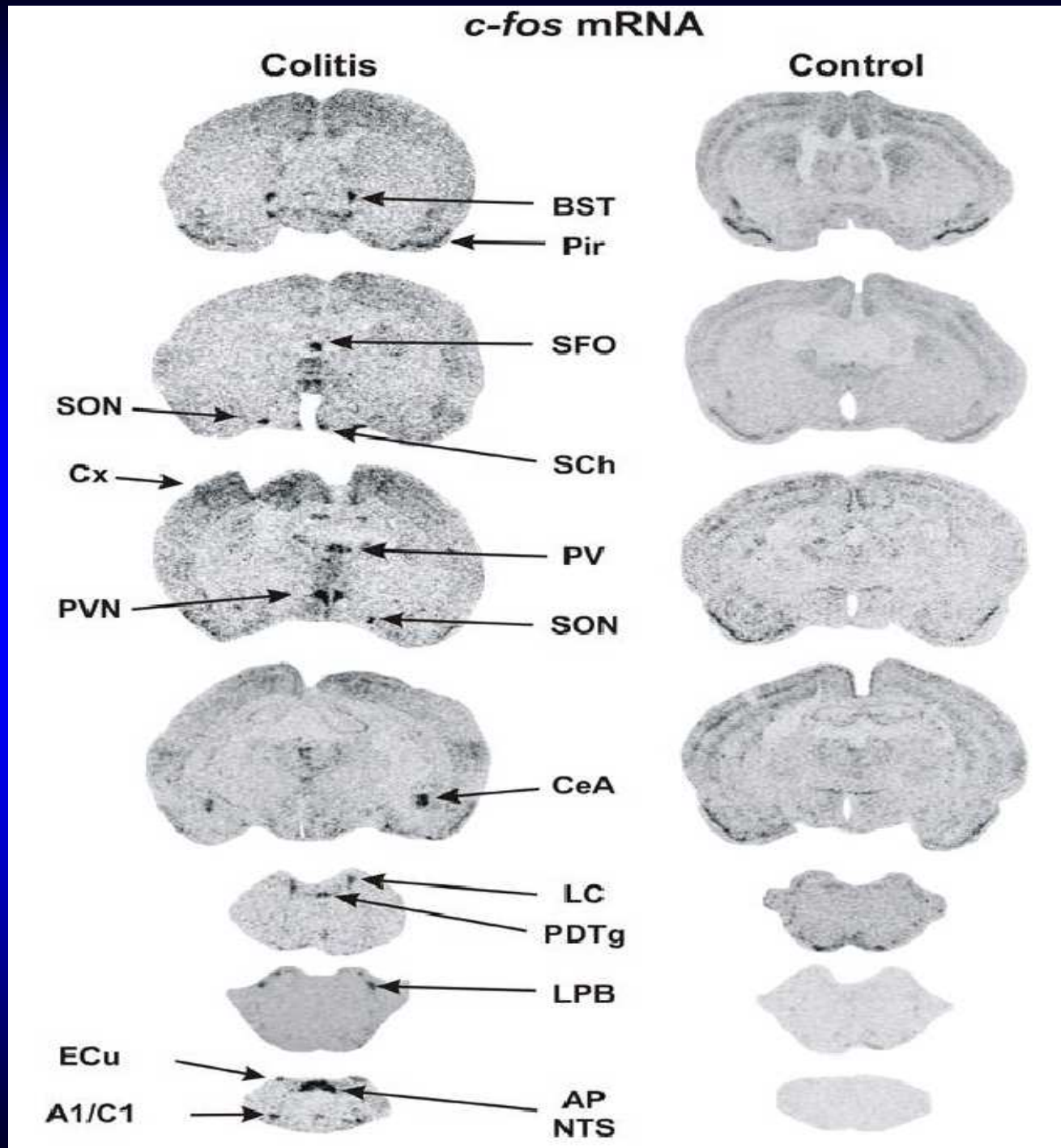


*noyau parasympathique sacré

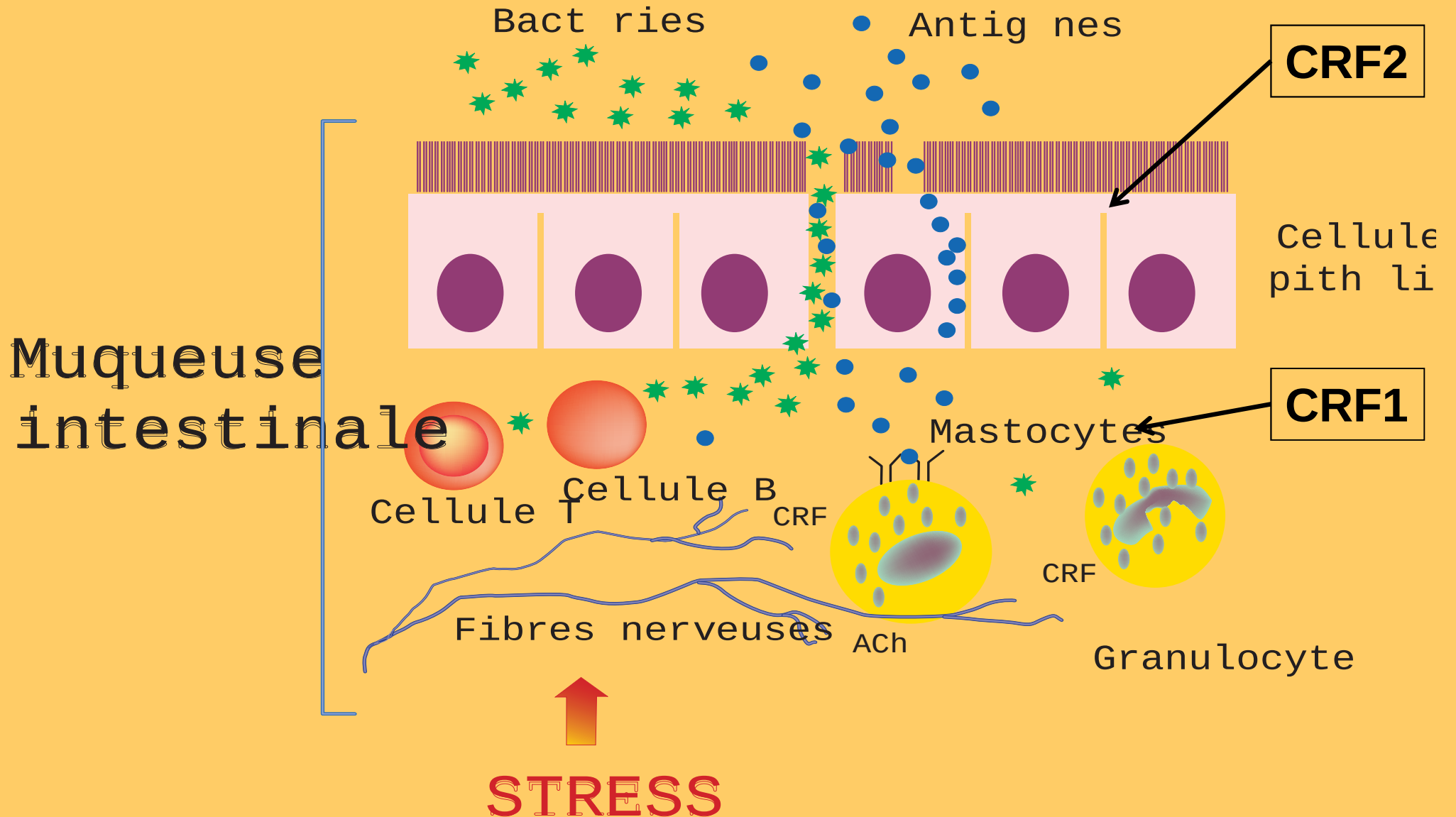
Depression et Immunité



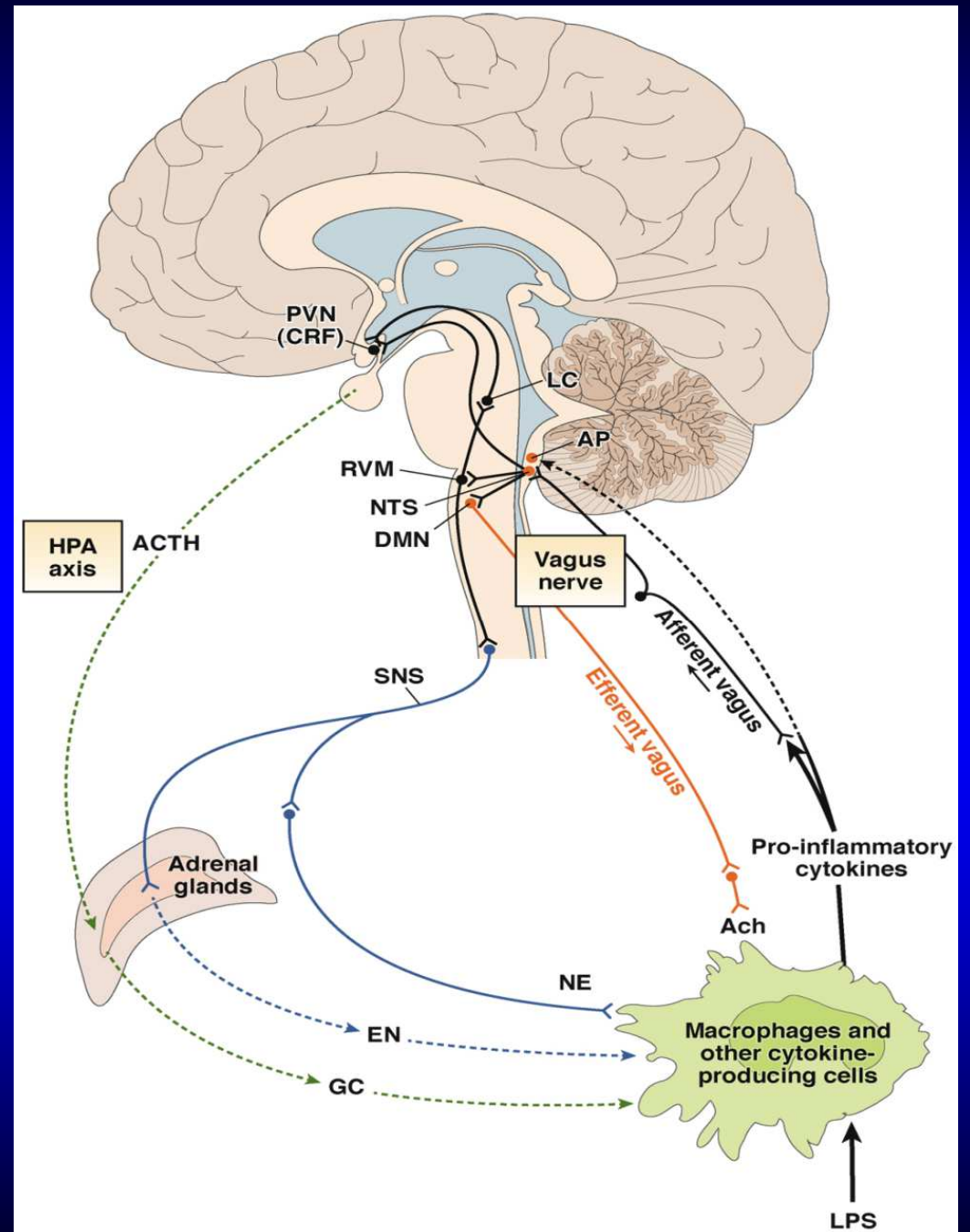
Relations neuro-digestives : Colite au TNBS



Stress et perméabilité intestinale



Axe neuro-endocrinien immunitaire

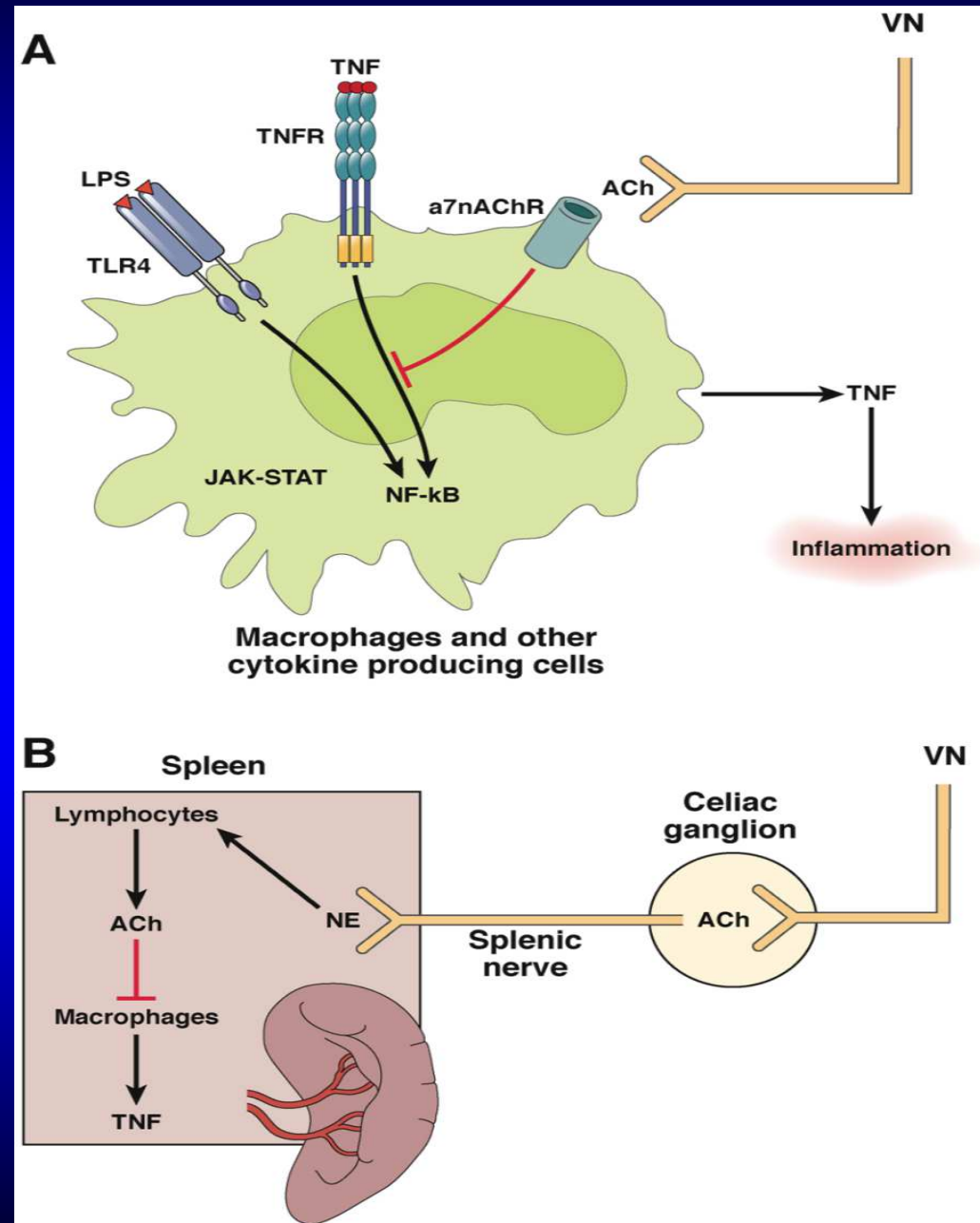


Effet anti-inflammatoire du nerf vague: Voie cholinergique anti-inflammatoire

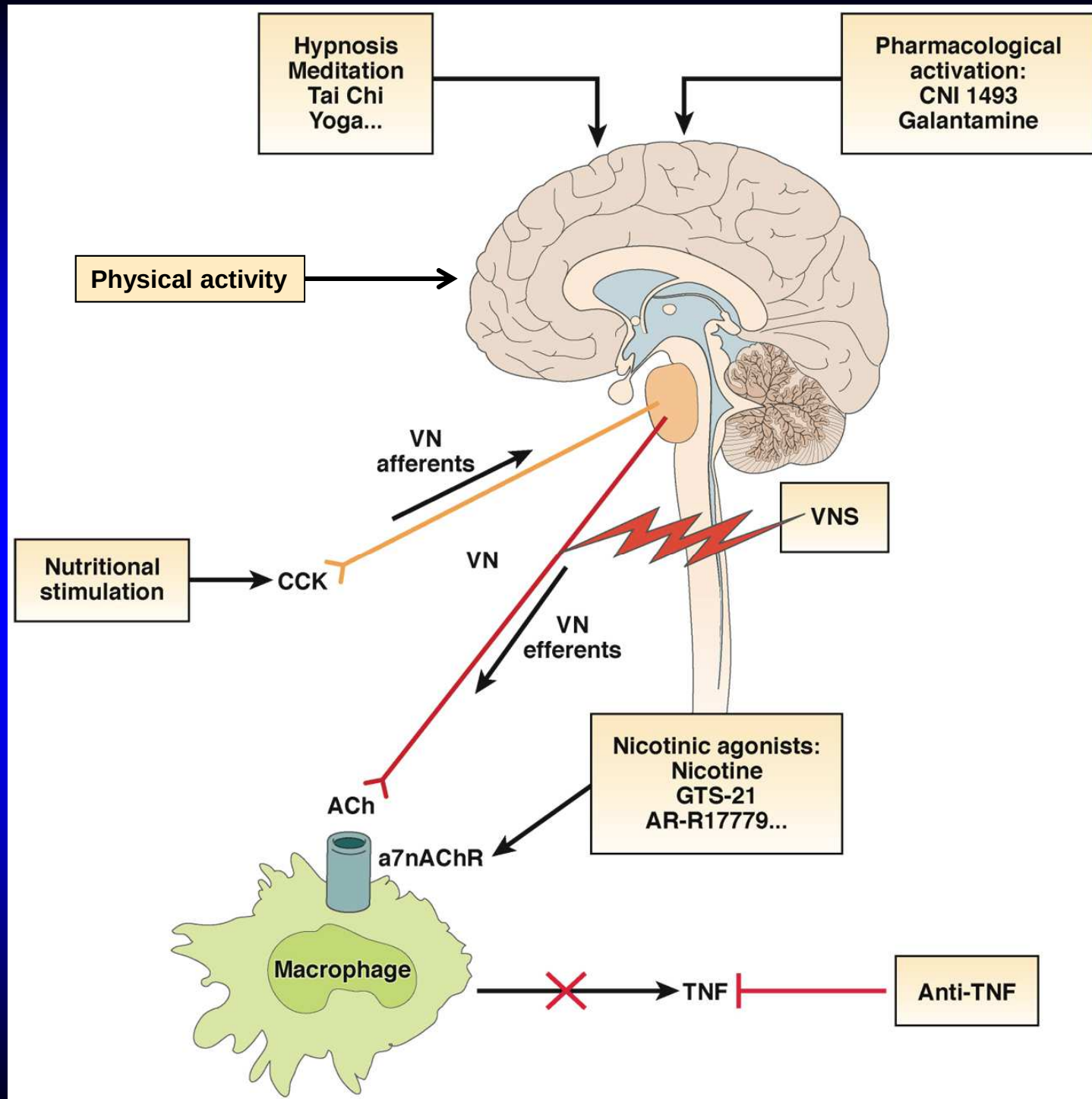
Le stress :

- inhibe le nerf vague
- stimule le sympathique

⇒ Rôle pro-inflammatoire



Activation de la voie cholinergique anti-inflammatoire



Neurostimulation vagale chez l'Homme

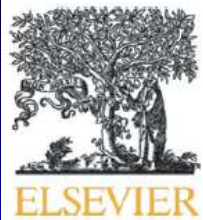
- **NSV approuvée :**
 - 1994 : traitement épilepsie réfractaire
 - 2001 : traitement dépression pharmaco-résistante
- **Aujourd'hui**
 - 60 000 patients implantés
 - Efficacité (*Boon et al. 2009, Shlaepfer et al. 2008*)
 - Epilepsie : après 6 mois de VNS, -50% des crises pour 30% des patients
 - Dépression : après 1 an de VNS, 53% des patients améliorés, et rémission chez 33%
 - Effet secondaires :
 - Enrouement/raucité temporaire, toux, essoufflement, picotements
- **Paramètres de stimulation du nerf vague gauche (afférences) dans l'épilepsie et la dépression**
 - 20-30 Hz
 - 0,5 à 1,5mA
 - 30 sec ON, 5 min OFF
- **Paramètres de stimulation du nerf vague gauche (efférences) à visée anti-inflammatoire : 5-10 Hz**



Cyberonics (Houston, Texas)

1 : électrode

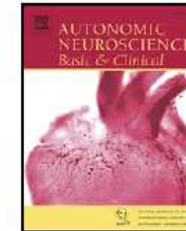
2 : neurostimulateur



Contents lists available at ScienceDirect

Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autneu



Anti-inflammatory effect of vagus nerve stimulation in a rat model of inflammatory bowel disease

J. M.
F. M.
a St
380
b Im
c Cli



Contents lists available at ScienceDirect

NeuroImage

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ynimg



Dynamic Causal Modelling and physiological confounds: A functional MRI study of vagus nerve stimulation

Sébastien Rey^{a,d,1}, Chloé Picq^{b,c,d,1}, Valérie Sinniger^b, Didier Clarençon^{b,c}, Bruno Bonaz^{b,f}, Olivier David^{a,d,e,*}

^a Neuroimagerie Fonctionnelle et Métabolique, Inserm, U836, Grenoble Institut des Neurosciences, Grenoble, France

^b Stress et Interactions Neuro-Digestives (SIND; EA3744), Inserm, U836, Grenoble Institut des Neurosciences, Grenoble, France

^c Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Antenne de La Tronche, Centre de Recherches du Service de Santé des Armées, France

^d Université Grenoble Alpes, France

^e CNRS
^f CHU

2010; 52: 1456-1464

Impact of Anesthetics on Immune Functions in a Rat Model of Vagus Nerve Stimulation

PLoS One 2013 Jun 26;8(6): e67086

Chloé A. Picq^{1,2*}, Didier Clarençon^{1,2}, Valérie E. Sinniger², Bruno L. Bonaz^{2,3}, Jean-François S. Mayol¹

¹ Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Antenne de La Tronche, Centre de Recherche du Service de Santé des Armées, La Tronche, France, ² Stress et Interactions Neuro-Digestives Grenoble Institut des Neurosciences, Centre de Recherche INSERM 836 UJF-CEA-CHU, La Tronche, France, ³ Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie, CHU de Grenoble, Grenoble, France

Applications cliniques de la NSV

- **Maladies inflammatoires chroniques intestin (MICI)**
 - Appel à projet Inserm-DGOS 2011 "recherche clinique translationnelle" : Neurostimulation vagale et maladie de Crohn (ClinicalTrials.gov : NCT01569503)
 - Projet européen (H2020) soumis 18/08/14 : Grenoble-Amsterdam-Bonn
- **Syndrome intestin irritable (SII), Fibromyalgie**
- **Ileus post-opératoire**
- **Pancréatite**
- **Polyarthrite rhumatoïde**
- **Psoriasis**
- **Obésité**
- **.....**

ARTICLE IN PRESS

Brain Stimulation xxx (2014) 1–3



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Brain Stimulation

journal homepage: www.brainstimjrnل.com



Letter to the Editor

Long Term Effects of Low Frequency (10 Hz) Vagus Nerve Stimulation on EEG and Heart Rate Variability in Crohn's Disease: A Case Report

Clarençon D et al.

theta 3.5–7 Hz; alpha 7.5–13 Hz; beta 14–29 Hz; gamma 30–45 Hz) using a sliding time window of 10 s duration shifted every 5 s during the whole EEG session. For each frequency band, a Student *t*-test was performed to test the difference of EEG power between VNS treatment and pre-VNS period.

VN activity was explored using heart rate variability (HRV) analysis from ECG recorded signal (Kubios, Finland) as we previously described [4]. A standard spectral analysis was applied on inter-beat intervals using a Fast Fourier Transform. High Frequency power

Variabilité Cardiaque

Stress
Evénements de vie
Maladies...

Emotions
Comportement
Mémoire

Déséquilibre du SNA

Parasympathique (HF)

Sympathique (LF)

MICI-SII

HRV

HRV : Heart rate variability

- HF : High frequency
- LF : Low frequency



available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/psyneuen



Psychological adjustment and autonomic disturbances

in *Neurogastroenterology & Motility*

Neurogastroenterol Motil (2014) 26, 1200–1211

Sonia Pellissier
Nicolas Bonaz

HOT TOPIC

Relationship Thyroid Epinephrine and ser Irritable Bowel

A. RU: Sonia Pellissier^{1,2*}, Cécile
Véronique Ducros⁵, Nicolas
Bruno Bonaz^{1,6}

†Univ 1 Grenoble Institut des Neurosciences
‡CHU Grenoble, France, 2 Département de
§Univ Changement social (LIP/PC2S), Université
¶CHU Pascal, Clermont-Ferrand, France, 5 Institut
Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble
Neurophysiologie du Stress, Institut de

Neurogastroenterology & Motility

Neurogastroenterol Motil (2013) 25, 208–221

doi: 10.1111/nmo.12076

REVIEW ARTICLE

Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway

B. BONAZ,*,†,‡ C. PICQ,†,‡,§ V. SINNIGER,† J. F. MAYOL,†,‡ & D. CLARENÇON†,‡

*Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie, CHU de Grenoble, Grenoble Cedex, France

†Stress et Interactions Neuro-Digestives (SIND) Grenoble Institut des Neurosciences (GIN), Centre de Recherche INSERM 836
UJF-CEA-CHU, Grenoble, France

‡Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Antenne de La Tronche, Centre de Recherche du Service de Santé des Armées,
La Tronche Cedex, France

GIN :

B. Bonaz (MD-PhD)

F. Canini (MD-PhD, IRBA-CRSSA)

D. Clarençon (MD, IRBA-CRSSA)

JF Mayol (PhD, IRBA-CRSSA)

J. Meregnani (PhD)

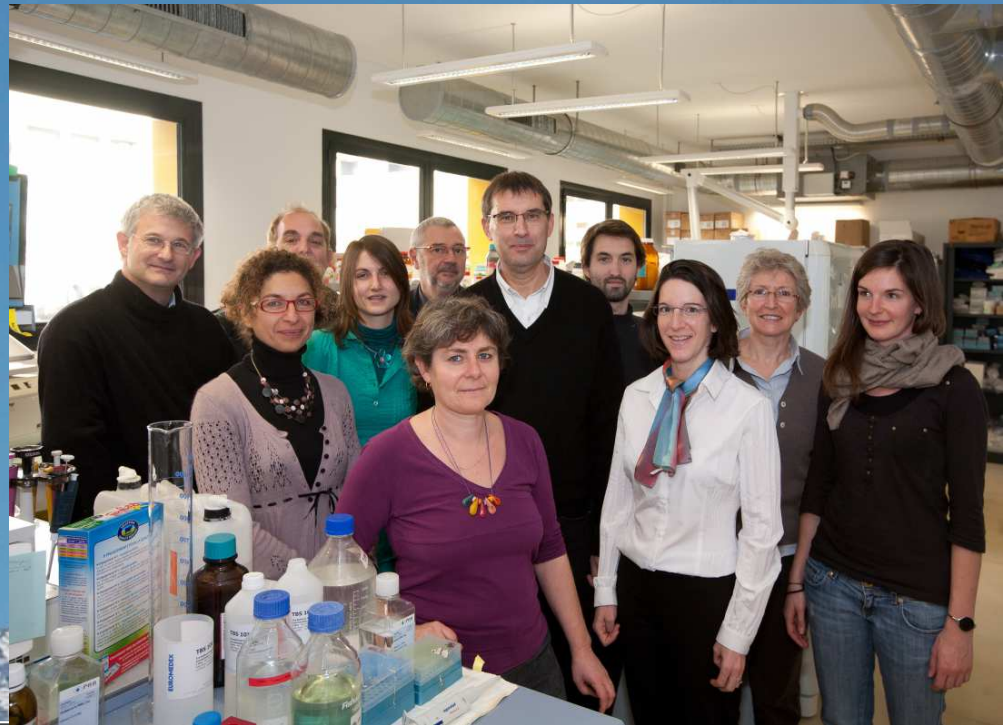
C. Picq (PhD)

A. Peinnequin (MD-PhD, IRBA-CRSSA)

S. Pellissier (MCU)

A. Rubio (PHU)

V. Sinniger (PhD)



CHU :

HGE : N. Mathieu (PH)

D. Tartry (ARC)

Inf. Labo EFD

CIC

Neurochirurgie/Neurologie

Chir. Dig.

I. Biologie



Grenoble Institut des Neurosciences (GIN)

Je vous remercie de votre attention