




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



Idées et débats

Communication entre cerveau et intestin

Brain-gut interactions

B. Bonaz^{a,b}

^a Clinique universitaire d'hépatogastroentérologie, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble cedex 9, France

^b Équipe N° 8 du Grenoble institut des neurosciences (GIN), centre de recherche, Inserm U836-UJF-CEA-CHU, Stress et interactions neuro-digestives (SIND, EA3744), université Joseph-Fourier, site Santé-La-Tronche, bâtiment Edmond-J.-Safra des neurosciences, chemin Fortuné-Ferrini, BP 170, 38042 Grenoble cedex 9, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 21 mai 2010

Mots clés :

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Nerf vague

Relations neurodigestives

Stress

Syndrome de l'intestin irritable

Système nerveux autonome

R É S U M É

Notre tube digestif (TD) est doué d'autonomie mais il communique avec notre cerveau selon une relation bidirectionnelle. Cette communication se fait par l'intermédiaire du système nerveux autonome (SNA), représenté par les systèmes sympathique et parasympathique, systèmes mixtes comprenant des afférences et des efférences, et par les organes circumventriculaires, situés en dehors de la barrière hématoencéphalique. Le nerf vague, principal représentant du système parasympathique, est un nerf essentiellement sensitif (90% de fibres afférentes) qui intervient la plupart du temps dans des conditions physiologiques compatibles avec ses fonctions végétatives. Il a également des propriétés anti-inflammatoires par activation de l'axe corticotrope (via ses afférences) et par la voie cholinergique anti-inflammatoire (via ses efférences). Le système nerveux sympathique a classiquement un effet antagoniste sur le système parasympathique à l'origine d'une balance sympathovagale équilibrée en temps normal. Le cerveau est capable d'intégrer les informations en provenance du TD à l'intérieur d'un réseau autonome central organisé autour de l'hypothalamus, du système limbique et du cortex (insula, préfrontal, cingulaire) et de modifier en retour le SNA et l'axe corticotrope dans le cadre de boucles physiologiques. Un dysfonctionnement de ces relations neurodigestives, favorisé par le stress notamment, peut intervenir dans la physiopathologie de pathologies digestives telles que le syndrome de l'intestin irritable (SII), voire les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Une meilleure connaissance de ces relations neurodigestives a des implications thérapeutiques qu'elles soient d'ordre pharmacologique, neurophysiologique, comportemental et cognitif.

© 2010 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Our digestive tract has an autonomous functioning but also has a bidirectional relation with our brain known as brain-gut interactions. This communication is mediated by the autonomous nervous system, i.e., the sympathetic and parasympathetic nervous systems, with a mixed afferent and efferent component, and the circumventricular organs located outside the blood-brain barrier. The vagus nerve, known as the principal component of the parasympathetic nervous system, is a mixed nerve composed of 90% afferent fibers, which has physiological roles due to its putative vegetative functions. The vagus nerve has also anti-inflammatory properties both through the hypothalamic pituitary adrenal axis (through its afferents) and the cholinergic anti-inflammatory pathway (through its efferents). The sympathetic nervous system has a classical antagonist effect on the parasympathetic nervous system at the origin of an equilibrated sympathovagal balance in normal conditions. The brain is able to integrate inputs coming from the digestive tract inside a central autonomic network organized around the hypothalamus, limbic system and cerebral cortex (insula, prefrontal, cingulate) and in return to modify the autonomic nervous system and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the frame of physiological loops. A dysfunction of these brain-gut interactions, favoured by stress, is most likely involved in the pathophysiology of digestive diseases such as irritable bowel syndrome or even inflammatory bowel diseases. A better knowledge of these brain-gut interactions has therapeutic implications in the domain of pharmacology, neurophysiology, behavioural and cognitive management.

© 2010 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords:

Inflammatory bowel diseases

Vagus nerve

Brain-gut interactions

Stress

Irritable bowel syndrome

Autonomous nervous system

Adresse e-mail : BBonaz@chu-grenoble.fr.

1. Abréviations

ACh	acétylcholine
CCA	cortex cingulaire antérieur
CPF	cortex préfrontal
CRF	<i>corticotropin-releasing factor</i>
CRF1,2	récepteur n° 1,2 du CRF
MICI	maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
NPV	noyau paraventriculaire de l'hypothalamus
NTS	noyau du tractus solitaire
NSV	neurostimulation vagale
SII	syndrome de l'intestin irritable
SNA	système nerveux autonome
SNC	système nerveux central
SNI	système nerveux intrinsèque
TD	tube digestif
Ucn	urocortine

Le TD possède une autonomie propre, au même titre que le tissu nodal cardiaque. Cette activité autonome est due au SNI ou entérique, encore appelé « petit cerveau ». Toutefois, notre cerveau et notre TD communiquent de façon bidirectionnelle par l'intermédiaire du SNA sympathique et parasympathique, et les voies moins connues des organes circumventriculaires. Cette communication assure des relations physiologiques qui interviennent notamment dans le contrôle des fonctions digestives telles que la motricité, la sensibilité, l'immunité, la satiété et qui peuvent devenir, dans certaines conditions, pathologiques. La neuro-gastroentérologie s'intéresse aux relations neurodigestives et intègre à la fois les relations entre le SNC et le TD mais également entre le SNI, la paroi digestive, à proprement parler et le SNC.

2. Les voies de communication entre le cerveau et l'intestin

2.1. Le système nerveux autonome [1]

Les systèmes nerveux sympathique et parasympathique, classiquement antagonistes, sont représentés notamment par les nerfs splanchniques, le nerf pneumogastrique (nerf vague) et le parasympathique sacré. Il s'agit de systèmes mixtes comprenant essentiellement des fibres afférentes (90% pour le nerf vague, 50% pour les nerfs sympathiques) véhiculant les informations en provenance du TD vers le SNC (moelle épinière et cerveau) et inversement. Cette information est intégrée au niveau du SNC qui va en retour adapter la réponse de l'organisme, en l'occurrence du TD, via notamment le SNA. La plupart de ces boucles réflexes ne sont pas perçues par l'individu, mais peuvent le devenir dans des conditions pathologiques.

2.1.1. Les voies efférentes

Elles véhiculent les informations du SNC vers le TD.

La voie sympathique efférente comprend des neurones pré-ganglionnaires qui ont leur origine au niveau de la colonne intermédiolatérale de la moelle épinière (T5-L2) et font une synapse avec les neurones post-ganglionnaires des chaînes sympathiques et des nerfs splanchniques. Les neurones post-ganglionnaires innervent le TD. Il y a plus de neurones post-ganglionnaires que de neurones pré-ganglionnaires pour produire des effets sympathiques plus diffus. Le neurotransmetteur pré-ganglionnaire est l'ACh et post-ganglionnaire, la noradrénaline. Les neurones pré-ganglionnaires sont sous l'influence modulatrice de voies descendantes provenant de l'hypothalamus, des noyaux noradrénergiques pontins (A5 et *locus coeruleus*) et de la partie rostroventrale du bulbe. La glande surrénale est considérée comme un ganglion sympathique spécialisé qui libère de l'adrénaline et de la noradrénaline.

La voie parasympathique efférente comprend le contingent efférent du nerf vague qui contient le premier neurone pré-ganglionnaire, situé au niveau bulbaire, au niveau du noyau moteur du nerf vague et du noyau ambigu, qui s'articule avec un second neurone post-ganglionnaire situé dans la paroi digestive au sein du SNI. Le nerf vague innerve tout le tractus digestif jusqu'au colon transverse. Pour certains, il innoverait tout le TD chez l'Homme. Les neurones pré-ganglionnaires parasympathiques pelviens situés au niveau S2-S4 constituent les nerfs pelviens qui vont s'articuler avec des neurones post-ganglionnaires situés dans le TD. Le parasympathique pelvien innerve la fin du TD et la vessie. Le neurotransmetteur pré- et post-ganglionnaire est l'ACh.

2.1.2. Les voies afférentes

Elles véhiculent les informations en provenance du TD vers le SNC.

Par l'intermédiaire des afférences digestives, le cerveau est, de façon consciente ou inconsciente, en permanence informé par notre TD. Le cerveau intègre les informations en provenance du TD et génère une réponse adaptée en fonction de ces informations. Ces afférences cheminent en sens inverse dans les mêmes nerfs. À l'exception de la douleur, la plupart des informations nerveuses provenant des viscères ne sont pas conscientes, excepté dans des conditions pathologiques ou des fibres nerveuses, dites « silencieuses » en temps normal, ne le restent pas, en cas d'inflammation notamment.

Les afférences vagales ont un seuil d'activation bas, opérant la plupart du temps dans des conditions physiologiques compatibles avec leurs fonctions végétatives. Elles sont sensibles aux nutriments contenus dans la lumière digestive, contiennent des chémorécepteurs, thermorécepteurs, osmorécepteurs, mécanorécepteurs. Classiquement, il est dit que le nerf vague n'est pas impliqué dans la douleur mais il a également un rôle antinociceptif.

Les afférences sympathiques : elles véhiculent essentiellement les voies de la douleur viscérale digestive vers la moelle épinière.

2.2. Les organes circumventriculaires

Situés en dehors de la barrière hématoencéphalique, au voisinage des troisième et quatrième ventricules, ils ont pour nom notamment : « organe subfornical, glande pinéale, area postrema, organe vasculaire de la lamina terminalis » [2]. Ils vont être « sensibles » au contenu vasculaire (interleukines, électrolytes notamment) circulant. Des neurones situés dans le SNC, à proximité de ces organes, vont être sensibles à ces informations circulantes, par le biais notamment de la libération de prostaglandines. Ces neurones ainsi activés indirectement vont, par leurs connections étroites avec les centres autonomiques bulbaires et avec l'hypothalamus (axe corticotrope), entraîner une intégration du message périphérique et une réaction adaptée pour assurer l'homéostasie. Ils interviennent dans la régulation cardiovasculaire, la balance hydroélectrolytique, la fonction immune, la régulation de la température corporelle, l'alimentation, la balance métabolique et énergétique, la reproduction.

3. Intégration centrale des informations digestives

Elle est réalisée au niveau de trois portes d'entrée : la moelle épinière, le NTS bulbaire et les organes circumventriculaires [3,4].

3.1. La moelle épinière

C'est surtout la zone thoracolombaire et sacrée qui va recevoir les afférences digestives du système sympathique (splanchnique et pelviens) qui véhiculent les informations douloureuses. Les afférences viscérales digestives sont essentiellement concentrées dans

les lames I-II externes (les plus superficielles), V, VII et X (la plus profonde, près du canal central). Il existe une convergence des afférences viscérales et somatocutanées dans les lames I, V, VII et X, expliquant notamment le phénomène des douleurs projetées (douleur vésiculaire). La douleur viscérale digestive va être véhiculée par :

- le classique faisceau spinothalamique ;
- le faisceau spinoréticulaire ;
- le faisceau empruntant la corne dorsale de la moelle, plus spécifique à la douleur viscérale.

Ces faisceaux vont croiser la ligne médiane soit au niveau spinal, soit au niveau supraspinal (notamment le tronc cérébral) pour véhiculer l'information vers le cortex, via le thalamus. Parmi les zones corticales, l'insula est une zone viscérale digestive spécifique. Les autres zones corticales impliquées sont le CPF et le CCA notamment.

3.2. Le noyau du tractus solitaire

Il est situé dans la partie dorsale du bulbe, juste au dessus du noyau moteur du vague (point de départ du premier neurone de la voie vagale efférente), avec lequel il forme le « complexe vagal dorsal », à l'origine du réflexe vagovagal. Le NTS reçoit les afférences de tout le tractus alimentaire via le IX (nerf glossopharyngien) et le X. Il reçoit également des afférences provenant des lames I, V et X de la moelle épinière (faisceau spino-NTS) ; c'est en partie par ces afférences que la douleur viscérale est capable de moduler l'activité du « complexe vagal dorsal ». Il reçoit également des informations de l'area postrema. Il existe une viscérotopie rostro-caudale du NTS, d'intégration des informations digestives. Le NTS projette les informations digestives sur des noyaux suprabulbaires tels que :

- le noyau parabrachial, situé dans le pont, qui représente un noyau sensitif important équivalent au NTS, capable de projeter l'information d'origine digestive sur le système limbique et notamment l'amygdale ;
- l'hypothalamus (cf ci-dessous).

4. Intégration centrale des informations viscérales

C'est le *central autonomic nervous system* des anglosaxons [4]. À partir des trois portes d'entrée, les informations vont être intégrées au niveau central par des noyaux dont la finalité va être de répondre à l'information périphérique. Les principaux noyaux impliqués sont :

- l'hypothalamus et en particulier son NPV qui reçoit des afférences du NTS et également de la moelle épinière. Le NPV module l'activité du SNA sympathique et parasympathique par ses projections sur le noyau moteur bulbaire du vague mais également spinales sur les neurones pré-ganglionnaire de la voie sympathique. Ce noyau riche en CRF, principal neuromédiateur du stress, est particulièrement impliqué dans la réponse de l'organisme au stress par l'intermédiaire de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien ou axe corticotrope. Classiquement, le stress entraîne une stimulation du système sympathique et une inhibition du parasympathique vagale, alors que le parasympathique sacré est lui plutôt stimulé [5] ;
- les noyaux du système limbique. Il s'agit notamment du noyau central de l'amygdale, du *bed nucleus of stria terminalis*, du septum. Ces noyaux envoient des projections sur le NPV et peuvent donc moduler son activité (l'amygdale stimule le NPV). Le noyau central de l'amygdale envoie également des projections sur le

noyau moteur du vague dont il peut modifier l'activité. Ces noyaux sont riches en CRF et reçoivent des afférences du NTS, du noyau parabrachial et de la moelle épinière. L'amygdale joue un rôle central dans le traitement des émotions et le conditionnement émotionnel qui associe des émotions à un stimulus donné et dans le renforcement de la mémoire émotionnelle [6] ;

- les aires corticales : le CCA intègre des informations viscérales, d'attention et des émotions et joue un rôle dans la régulation de l'humeur. Il comprend une partie dorsale « cognitive » et une partie ventrale « affective », souvent appelé CCA perigenual (pCCA), fréquemment activée dans les études en imagerie fonctionnelle par de nombreux stimuli émotionnels. Il est en relation avec le CPF qui est impliqué dans les processus affectifs. Son rôle est de maintenir la représentation des buts et les moyens pour y parvenir. Dans les situations complexes, il transmet des signaux à d'autres aires cérébrales pour faciliter la mise en route de réactions combinées appropriées.

Tout impact central direct sur le *central autonomic control*, peut moduler le système digestif via son action sur le SNA, comme c'est le cas au cours du stress par exemple.

Il y a une latéralisation hémisphérique du contrôle autonome, la fonction sympathique dépend plus de l'hémisphère droit et la fonction parasympathique de l'hémisphère gauche. Il y a également des circuits corticolimbiques médians et latéraux qui réguleraient de façon différentes les fonctions viscérales.

La fonction autonome est intimement liée au fonctionnement du SNC et aux émotions. C'est le cas des effets du stress sur le TD et des désordres mentaux, spécialement la dépression et les désordres anxieux, associés notamment aux troubles cardiovasculaires mais également aux troubles du TD.

5. Effets anti-inflammatoires du nerf vague

Le nerf vague a un double effet anti-inflammatoire via ses projections sur le NTS puis sur le NPV avec activation de l'axe corticotrope. Les afférences vagales ont des récepteurs aux cytokines pro-inflammatoires (IL1- β , IL-6, TNF α) qui vont, via le vague, stimuler l'axe corticotrope. Plus récemment, un rôle anti-inflammatoire des afférences vagales a été mis en évidence par l'équipe de K.J. Tracey dans un modèle de sepsis ; c'est « la voie cholinergique anti-inflammatoire » [7]. L'ACh diminue de façon significative et dose-dépendante la production de TNF α par des macrophages humains stimulés *in vitro* par des endotoxines en agissant sur la sous-unité $\alpha 7$ du récepteur nicotinique de l'ACh exprimée par les macrophages. Ces effets anti-inflammatoires sont supprimés par la vagotomie et mimés par la NSV de l'extrémité efférente du vague ou par des agonistes cholinergiques centraux ou périphériques et notamment des agonistes spécifiques $\alpha 7$ nicotiniques. Cette voie cholinergique anti-inflammatoire vagale a été appliquée à des modèles expérimentaux de colite, de pancréatite, d'iléus post-opératoire [8]. Elle a des implications thérapeutiques larges soit par une approche pharmacologique, soit par NSV [9]. La NSV a été approuvée par la FDA dans le traitement de l'épilepsie, en 1997, et de la dépression, en 2005 [10]. Dans ces applications, ce sont les fibres afférentes, à projection centrale, qui sont stimulées avec des fréquences de 20-30 Hz. La stimulation des fibres efférentes, à basse fréquence (5 Hz), pourrait être utilisée dans le traitement des pathologies inflammatoires telles que les MICI (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) et la polyarthrite rhumatoïde notamment [9]. Ces données sur le rôle anti-inflammatoire du nerf vague font également reconsidérer les capacités anti-inflammatoires du conditionnement de type Pavlovien, de l'acupuncture, de l'hypnose, de la prière et de la méditation [11], peut-être par cet effet sur le récepteur nicotinique $\alpha 7$.

6. Applications cliniques

6.1. Le syndrome de l'intestin irritable

Anciennement dénommé colopathie fonctionnelle, le SII est le trouble fonctionnel digestif le plus fréquemment observé, principalement chez la femme. Il atteint 7 à 20% de la population. Sa physiopathologie est complexe [3,12]. Si des troubles de la motricité digestive ont été évoqués initialement, la plupart de ces patients présentent une hypersensibilité viscérale. Il y a également le rôle de l'inflammation ; en effet, un SII peut se développer après une infection intestinale à *Campylobacter*, à *Yersinia*, ou une amibiase, ainsi qu'après une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique. L'inflammation entraînerait des modifications de plasticité neuronale qui favoriseraient la transmission de l'influx nociceptif. Le rôle du mastocyte est probable, notamment par le biais de ses interactions avec les afférences du SNA. Une hyperexcitabilité spinale est également rapportée. Le rôle des œstrogènes est également soulevé ; ils sont en effet capables de modifier la plasticité neuronale des afférences, notamment vagales, mais également la plasticité neuronale centrale, notamment au sein de l'hypothalamus. Un défaut de fonctionnement des faisceaux descendants inhibiteurs de la douleur au niveau spinal a également été mis en évidence. Des anomalies de la flore intestinale sont évoquées, dans le cadre d'un concept des interactions bactéries-cerveau. Enfin, le stress est capable d'aggraver et/ou de précéder la symptomatologie de ces patients. Les principaux neuromédiateurs du stress sont représentés par le CRF et ses apparentés, les Ucn1,2,3 qui ont une distribution dans le SNC mais également dans le TD [5]. Ils exercent leur action par l'intermédiaire de deux récepteurs appartenant à la famille des protéines à sept domaines transmembranaires couplés à la protéine G : CRF1 et CRF2. Le CRF1 prédomine au niveau central alors que le CRF2 est plutôt observé en périphérie. Des antagonistes sélectifs du CRF et de ses récepteurs ont été synthétisés. Le système CRFergique (central et périphérique), de par son rôle dans le stress, intervient dans la physiopathologie du SII, comme cela a été montré dans des modèles expérimentaux mais également chez l'Homme. Il y a manifestement, au cours du SII, une activation du système CRFergique qui est une cible potentielle des antagonistes sélectifs des récepteurs et notamment du CRF1, en particulier les antagonistes non peptidergiques [13]. Or le stress induit des perturbations de la motricité gastro-intestinale (ralentissement de la vidange gastrique et du transit dans l'intestin grêle, accélération du transit intestinal et sécrétion colique) par l'intermédiaire du système CRFergique central et périphérique. L'inhibition de la vidange gastrique implique le CRF2 et la stimulation du transit colique le CRF1. Le stress abaisse également le seuil de sensibilité viscérale digestive et augmente la perméabilité intestinale. Le rôle du stress néonatal ou dans l'enfance ainsi que les abus sexuels, sont également favorisants. Ils sont capables de modifier la plasticité neuronale intracérébrale entraînant une hyperactivité du système CRFergique central et du SNA (dysautonomie vagale ou sympathique). Le SII apparaît ainsi comme une pathologie liée à des anomalies des relations neurodigestives.

6.2. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les MICI illustrent parfaitement l'axe neuro-endocrinien-immunitaire. Les interleukines libérées au cours de l'inflammation digestive peuvent stimuler l'axe corticotrope par les afférences vagales et en agissant au niveau des organes circumventriculaires. En phase aiguë, l'effet final est protecteur, par stimulation de l'axe corticotrope. En revanche, il semble que dans les conditions d'inflammation chronique, on puisse assister à un effet d'adaptation des récepteurs du CRF au niveau hypothalamique,

qui seront ainsi moins exprimés. Ce phénomène, qui est démontré dans le domaine rhumatismal, est possible dans les maladies inflammatoires digestives. Des données expérimentales montrent que le stress est susceptible d'induire une récurrence de colite expérimentale [14] et son rôle est évoqué dans la physiopathologie des MICI [15]. Les mécanismes physiopathologiques des effets du stress sur l'intestin sont maintenant bien connus [16]. En effet, le stress active le système sympathique qui par l'intermédiaire des catécholamines libérées est capable de moduler l'activité immunitaire. Il existe en effet des récepteurs aux catécholamines sur les lymphocytes de type TH1. Le stress augmente également la perméabilité intestinale. La sympathectomie améliore la colite expérimentale alors que la vagotomie, en empêchant la sécrétion de CRF central protecteur et en supprimant la voie cholinergique anti-inflammatoire, aggrave une colite expérimentale. Il existe au cours des MICI, comme dans les troubles fonctionnels digestifs, une dysautonomie vagale dans la rectocolite et sympathique dans la maladie de Crohn [17]. La nicotine, en modulant cette dysautonomie, expliquerait l'action opposée du tabac dans la rectocolite hémorragique (protecteur) et la maladie de Crohn (délétère). Des données expérimentales plaident en faveur d'un rôle pro-inflammatoire du système CRFergique périphérique digestif et notamment du CRF2 au niveau intestinal et, dans ce contexte, les antagonistes sélectifs du CRF2 pourraient avoir un intérêt dans le traitement des MICI [18]. Enfin, il vient d'être démontré, sur le plan expérimental, chez la souris, qu'une dépression induite par une bulbectomie olfactive ou l'injection intra-cérébroventriculaire de réserpine, entraînait une réactivation d'une colite quiescente [19]. Ces données originales suggèrent qu'il faut rechercher, chez les patients avec MICI, des signes de dépression à visée préventive.

7. Abord préclinique et clinique des relations neurodigestives [3]

Chez l'animal, la réalité des relations neurodigestives peut être abordée par l'effet d'injections centrales de peptides, comme, par exemple, le CRF ou ses antagonistes, sur des paramètres moteurs ou sécrétoires (acidité) digestifs. Sur le plan neuro-anatomique, l'utilisation d'un marqueur d'activation neuronale, comme l'expression du proto-oncogène *cfos*, permet de cartographier les voies neuronales activées par un stimulus à point de départ central (stress par exemple) ou périphérique (hormone à tropisme digestif telle que la CCK, dégranulation des mastocytes, douleur somatoviscérale, colite...). L'enregistrement électrophysiologique de l'activité des afférences vagales, des noyaux centraux ou de neurones intraspinaux en réponse à une stimulation périphérique (douleur, distension, CCK, cytokines...) permet de caractériser, sur le plan fonctionnel, ces relations neurodigestives. Chez l'Homme, les techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle telles que la tomographie par émission de positons ou l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ont permis de caractériser les voies cérébrales fonctionnelles impliquées dans l'intégration du message nociceptif viscéral digestif dans des conditions physiologiques [20] et pathologiques, notamment au cours du SII [21]. D'autres techniques comme la magnéto-encéphalographie, l'EEG, les potentiels évoqués, le réflexe RIII, la caractérisation de zones digestives topographiques au cours de stimulation intracérébrales chroniques, l'étude de la variabilité cardiaque, l'utilisation de drogues à tropisme central et/ou périphérique, ont également permis d'affiner ces relations. Par ailleurs, l'étude de modèles animaux invalidés, notamment pour les gènes du CRF et de ses récepteurs de type 1 et 2, devrait permettre un meilleur abord physiopathologique des effets du stress sur la pathologie fonctionnelle et les maladies inflammatoires du TD.

8. Applications thérapeutiques

La pathologie qui se prête le plus, sur le plan physiopathologique, à la réalité des relations neurodigestives est représentée par les troubles fonctionnels digestifs. À côté des techniques comportementales telles que la relaxation ou l'hypnose, capables de moduler l'état de vigilance du sujet, les thérapeutiques médicamenteuses potentielles sont nombreuses. Les bloqueurs d'afférences périphériques viscérales tels que les agonistes kappa-opioïdes, les antagonistes des récepteurs à sérotonine (anti-5HT₃), ou au contraire les agonistes sérotoninergiques (agonistes 5-HT₄), les inhibiteurs des canaux sodiques, calciques, du glutamate, de la substance P et les inhibiteurs de facteurs trophiques ont leur place. Une thérapeutique d'avenir devrait être représentée par les antagonistes sélectifs non peptidergiques du CRF, notamment les antagonistes du CRF1, récemment développés, capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et d'avoir un impact central. À l'inverse, le ciblage du CRF2 périphérique par des antagonistes sélectifs a un intérêt potentiel dans les MICI.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Loewy AD. Anatomy of the autonomic nervous system: an overview. In: Loewy AD, Spyer KM, editors. Central regulation of autonomic functions. New York: Oxford University Press; 1990. p. 3–16.
- [2] Cottrell GT, Ferguson AV. Sensory circumventricular organs: central roles in integrated autonomic regulation. *Regul Pept* 2004;117:11–23.
- [3] Bonaz B, Sabate JM. Brain-gut axis dysfunction. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:548–58.
- [4] Saper CB. The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. *Ann Rev Neurosci* 2002;25:433–69.
- [5] Taché Y, Bonaz B. Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function. *J Clin Invest* 2007;117:33–40.
- [6] Dalglish T. The emotional brain. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:583–9.
- [7] Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol* 2009;9:418–28.
- [8] Van Der Zanden EP, Boeckxstaens GE, de Jonge WJ. The vagus nerve as a modulator of intestinal inflammation. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:6–17.
- [9] Bonaz B. The cholinergic anti-inflammatory pathway and the gastro-intestinal tract. *Gastroenterology* 2007;133:1370–3.
- [10] Milby AH, Halpern CH, Baltuch GH. Vagus nerve stimulation for epilepsy and depression. *Neurotherapeutics* 2008;5:75–85.
- [11] Libert C. A nervous connection. *Nature* 2003;421:328–9.
- [12] Mulak A, Bonaz B. Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions. *Med Sci Monit* 2004;10:RA55–62.
- [13] Taché Y. Corticotropin releasing factor receptor antagonists: potential future therapy in gastroenterology? *Gut* 2004;53:919–21.
- [14] Qiu BS, Vallance BA, Blennerhassett PA, Collins SM. The role of CD4+ lymphocytes in the susceptibility of mice to stress-induced reactivation of experimental colitis. *Nat Med* 1999;5:1178–82.
- [15] Maunder RG, Levenstein S. The role of stress in the development and clinical course of inflammatory bowel disease: epidemiological evidence. *Curr Mol Med* 2008;8:247–52.
- [16] Gareau MG, Silva MA, Perdue MH. Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage. *Curr Mol Med* 2008;8:274–81.
- [17] 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;35:653–62.
- [18] Paschos KA, Kolios G, Chatzaki E. The corticotropin-releasing factor system in inflammatory bowel disease: Prospects for new therapeutic approaches. *Drug Discov Today* 2009;14:713–20.
- [19] Ghia JE, Blennerhassett P, Deng Y, Verdu EF, Khan WI, Collins SM. Reactivation of inflammatory bowel disease in a mouse model of depression. *Gastroenterology* 2009;136:2280–8.
- [20] Baciú M, Bonaz B, Papillon E, Le Bas JF, Foumet J, Segebarth C. Central processing of rectal pain: a functional MR imaging study. *Am J Neuroradiol* 1999;20:1920–4.
- [21] Bonaz B, Baciú M, Papillon E, Bost R, Gueddah N, Le Bas JF, et al. Central processing of rectal pain in patients with irritable bowel syndrome: a fMRI study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:654–61.