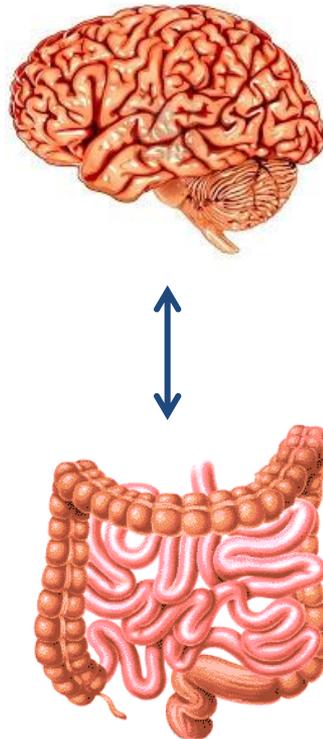


*Master Biologie-Santé, Parcours BBRT et Recherche Clinique (Nantes),  
Parcours Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire (Angers)  
Option PACI*

# Physiopathologies de l'Axe Intestin Cerveau (PACI)

Communication bi-directionnelle intestin-cerveau



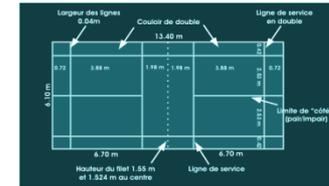
# Le tractus digestif : un système remarquable en physiologie

« entérocentrisme »

Surface d'échange  
la plus grande de l'organisme :  
(vs 2 m<sup>2</sup> pour la peau)



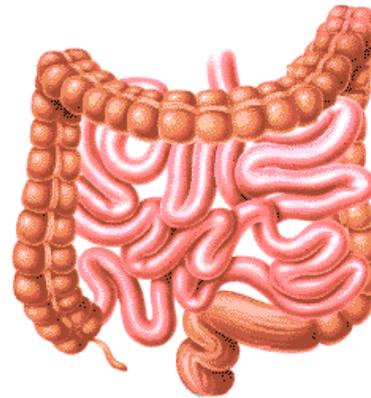
200 m<sup>2</sup>



80 m<sup>2</sup>

**Système endocrine**  
le plus vaste de  
l'organisme (cellules  
entéroendocrines)

**Système immunitaire**  
le plus important en taille  
(Gut Associated Lymphoid  
Tissue)



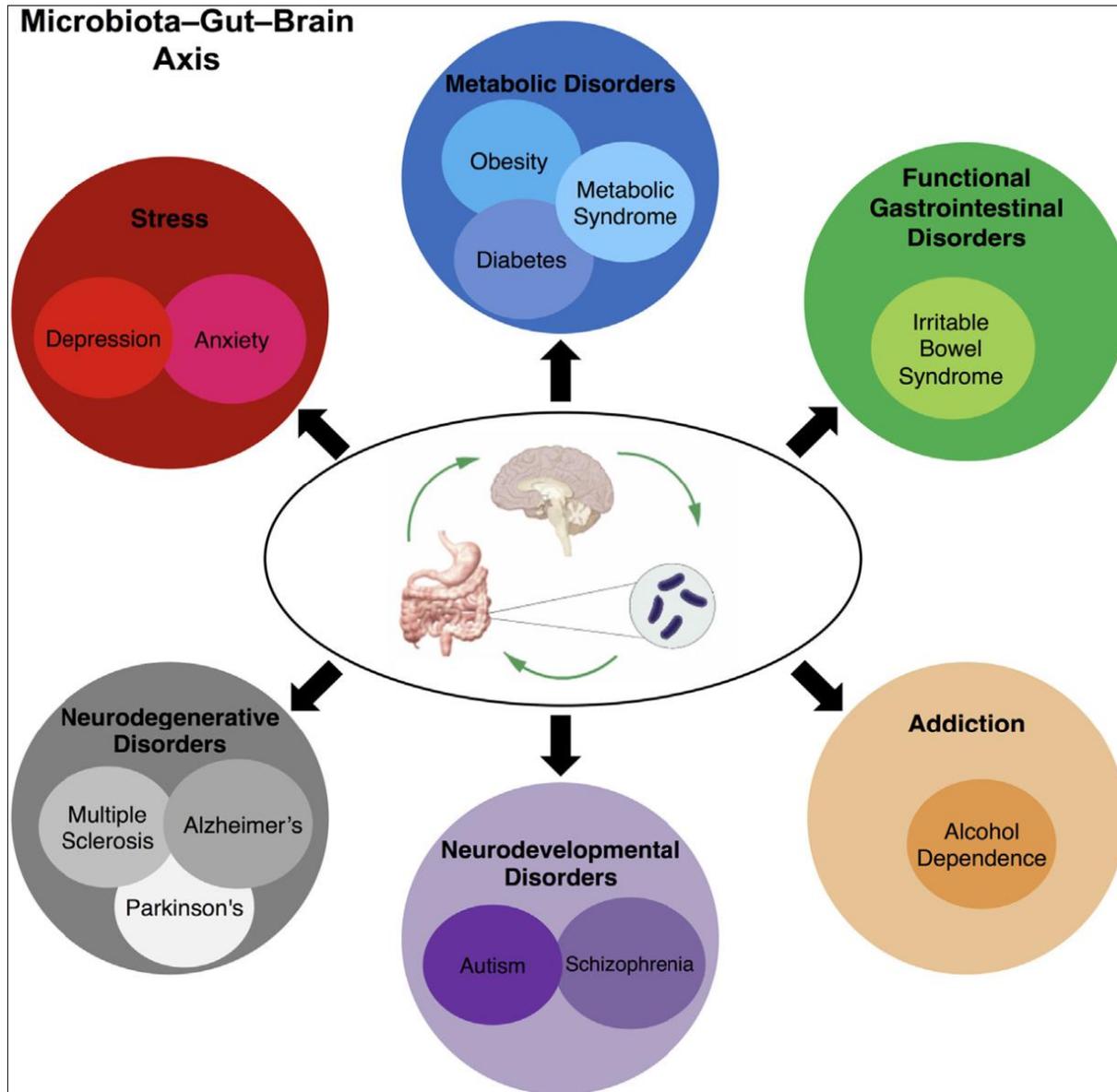
**Système nerveux**  
- Système nerveux central :  
10<sup>12</sup> neurones  
- Système nerveux  
entérique : 10<sup>8</sup> neurones et  
10<sup>12</sup> synapses

## Microbiote

Homme = Holobionte

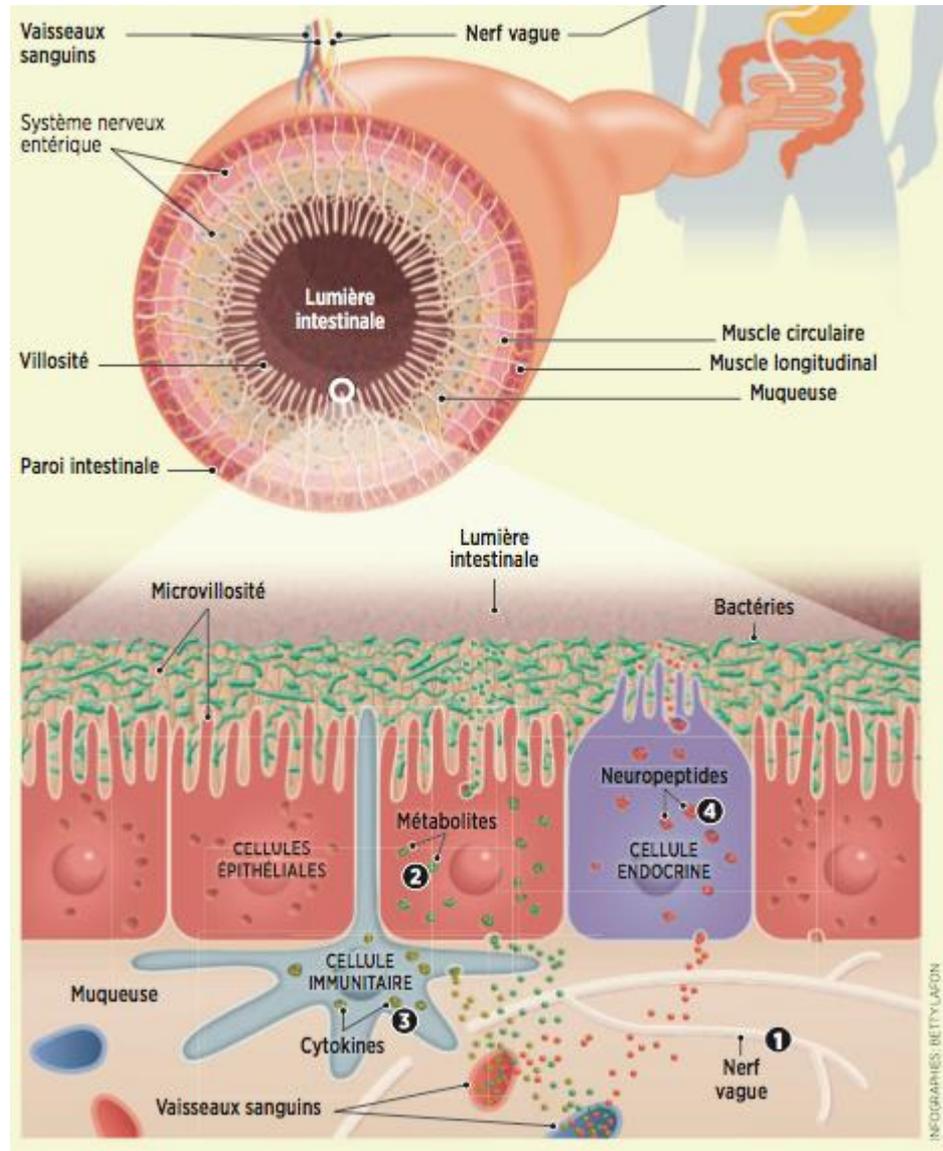
- Microbiote : 10<sup>13</sup> « germes », 1000 espèces bactériennes, 1-2 kg
- 3.10<sup>6</sup> gènes dans le microbiome humain vs 23000 gènes chez l'homme

# Dysfonctions axe gut-brain



**Axe gut-brain: quels acteurs?**

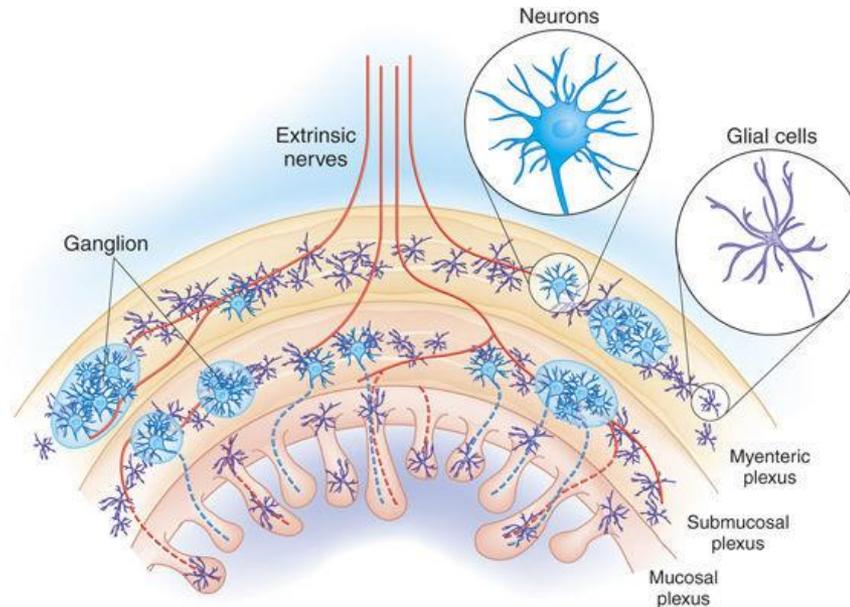
# Intestin: muscles, muqueuse (replis) , système nerveux, vaisseaux sanguins



# 1. Système nerveux entérique

Considéré comme le « deuxième cerveau » (Gershon, 2002)

- Fonctionne de façon autonome: neurones sensitifs, moteurs et interneurones



- Coordonne les fonctions intestinales

- Communication avec le cerveau:

- neurotransmetteurs: Ach, NA, Adr, GABA...

- neuropeptides: substance P, neuropeptide Y et opioïdes

## 2. Les relais nerveux extrinsèques vers le cerveau

Branches parasympathiques du système nerveux autonome : afférences vagales et spinales

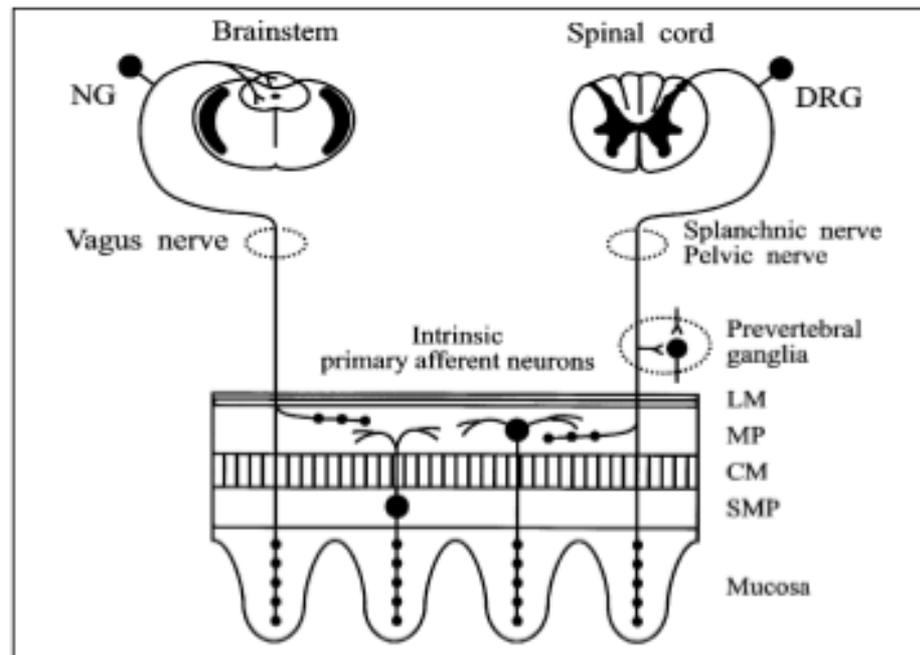
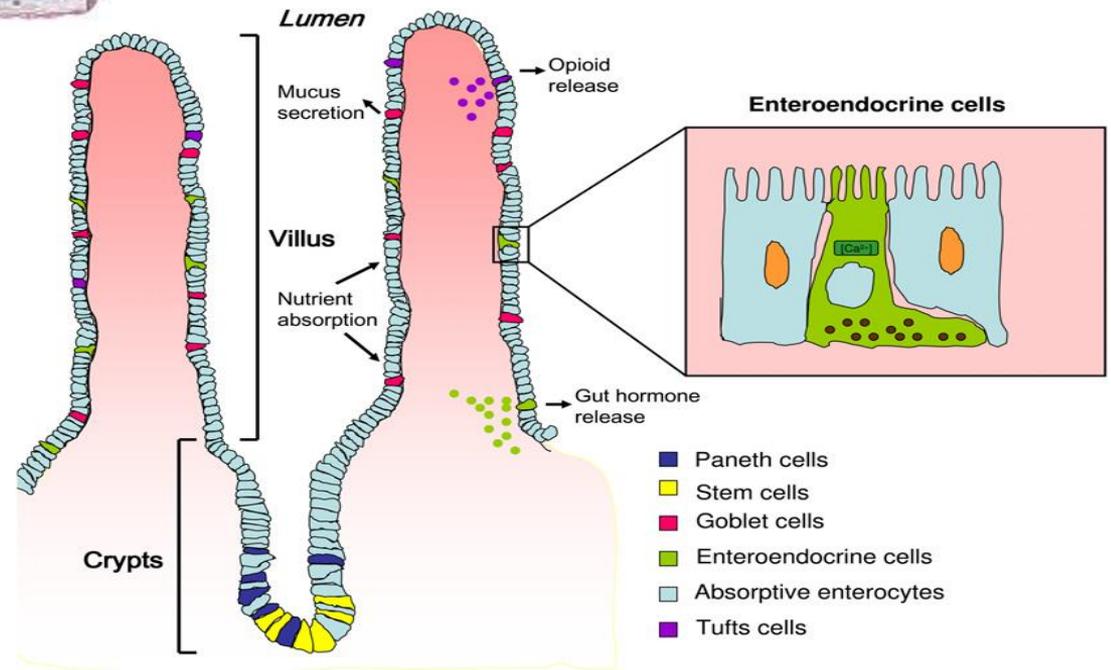
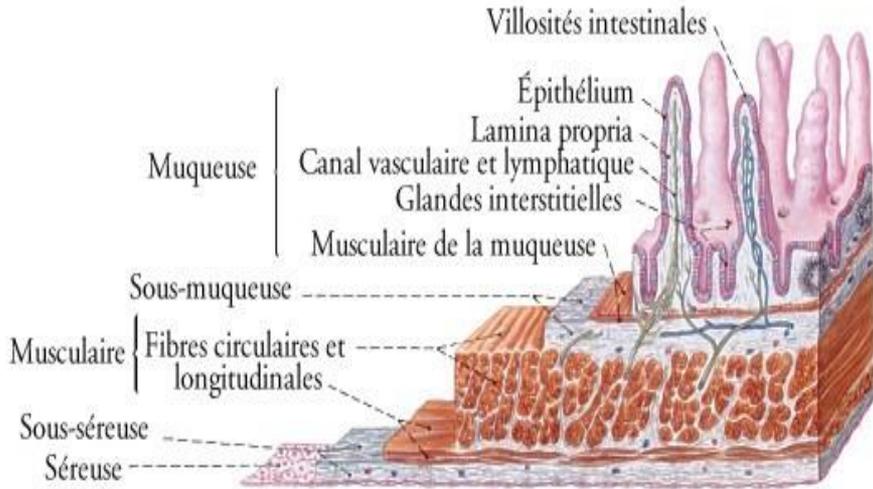


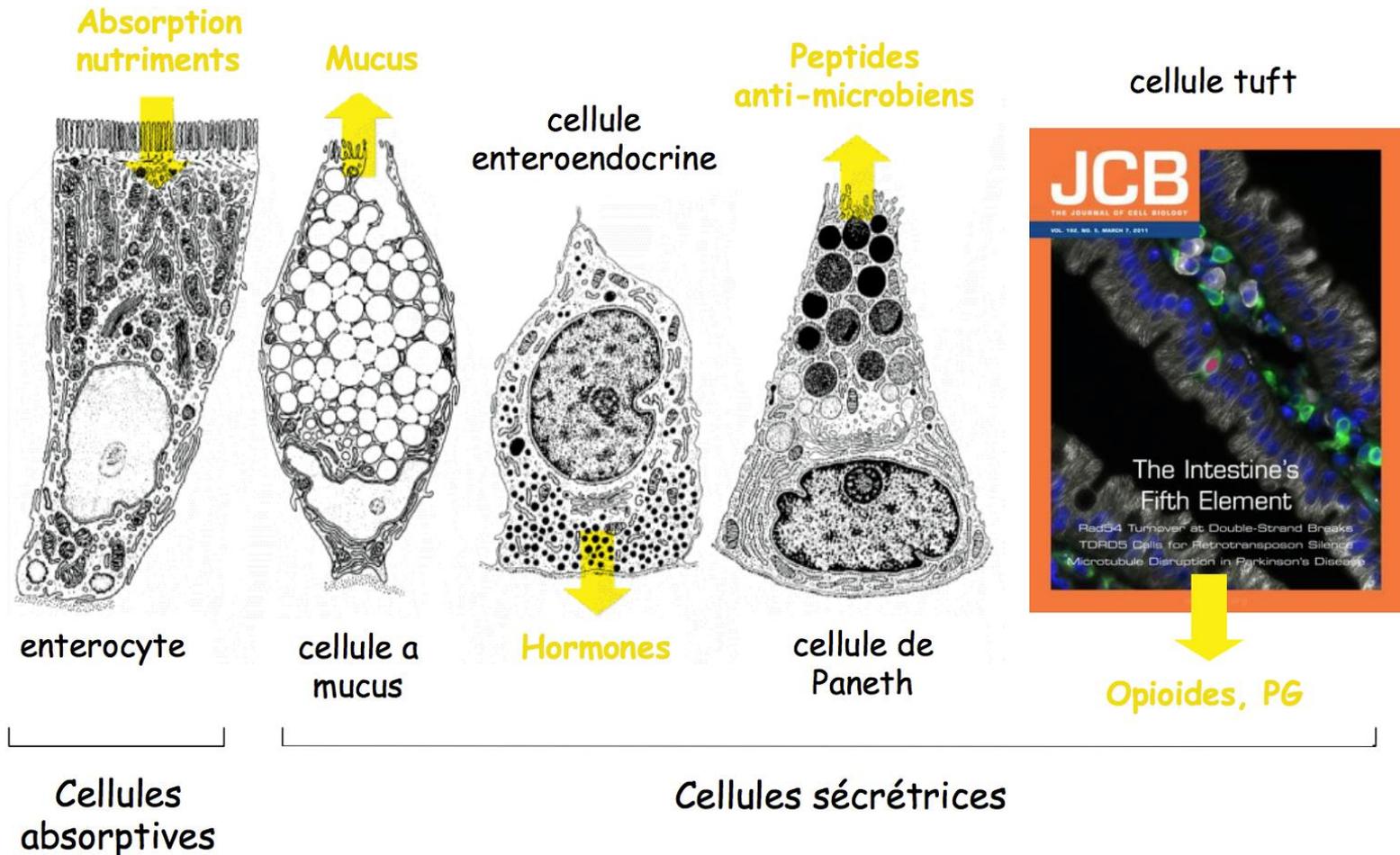
Fig. 1. Innervation of the GI tract by intrinsic and extrinsic sensory neurons. The two populations of intrinsic primary afferent neurons originate in the submucosal plexus (SMP) and myenteric plexus (MP), respectively. The two populations of extrinsic sensory neurons are vagal afferents originating from the nodose ganglia (NG) and spinal afferents originating from the dorsal root ganglia (DRG). CM, circular muscle; LM, longitudinal muscle.

Holzer, 2001

# 3. Le système endocrine



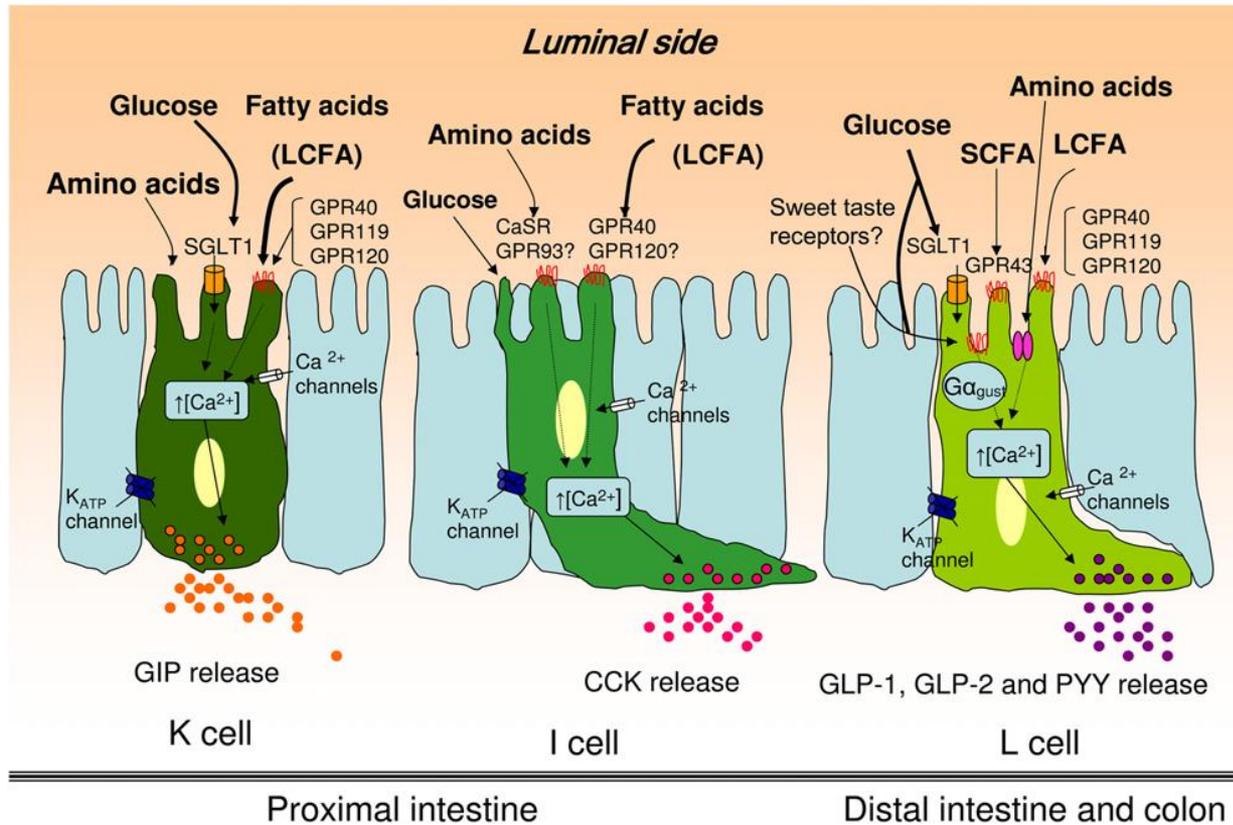
# Les fonctions des cellules épithéliales intestinales



### 3. Le système endocrine

#### CEE: Gut chemosensing

#### Les récepteurs aux « nutriments »



Moran-Ramos et al. 2012

Représentation schématique du « sensing » nutritionnel de 3 sous-types cellulaires entéroendocrines

### 3. Le système endocrine

#### Les cellules entéro-endocrines: cellules sensorielles du TD

CEE sécrètent des « hormones » régulatrices  
(peptides gastro-intestinaux)

Type de cellules	Sécrétion	Pancréas	Estomac	Intestin	Côlon	Rôle dans la prise alimentaire
B	insuline	+				
A	glucagon	+				
I	CCK			+ duo-jéju		↓
K	GIP			+ duo-jéju		↓
L	GLP-1 et PYY			+ Jéju iléon	+	↓
EC	Sérotonine		+	+	+	↓
ECL	Histamine		+			
A-like (X)	ghréline		+	+ duo		↑

### 3. Le système endocrine

Effet des peptides/hormones sur cerveau:

- prise alimentaire
- homéostasie E
- rythmes circadiens
- activité sexuelle
- éveil et anxiété

#### Exemple 1

Sérotonine (5-HT) : amine (cellules EC et SNE) = neurotransmetteur

Tube digestif : 95% de la 5-HT produite

Régule les sécrétions GI, la motricité et la perception de la douleur + Régulation humeur et cognition.

#### Exemple 2

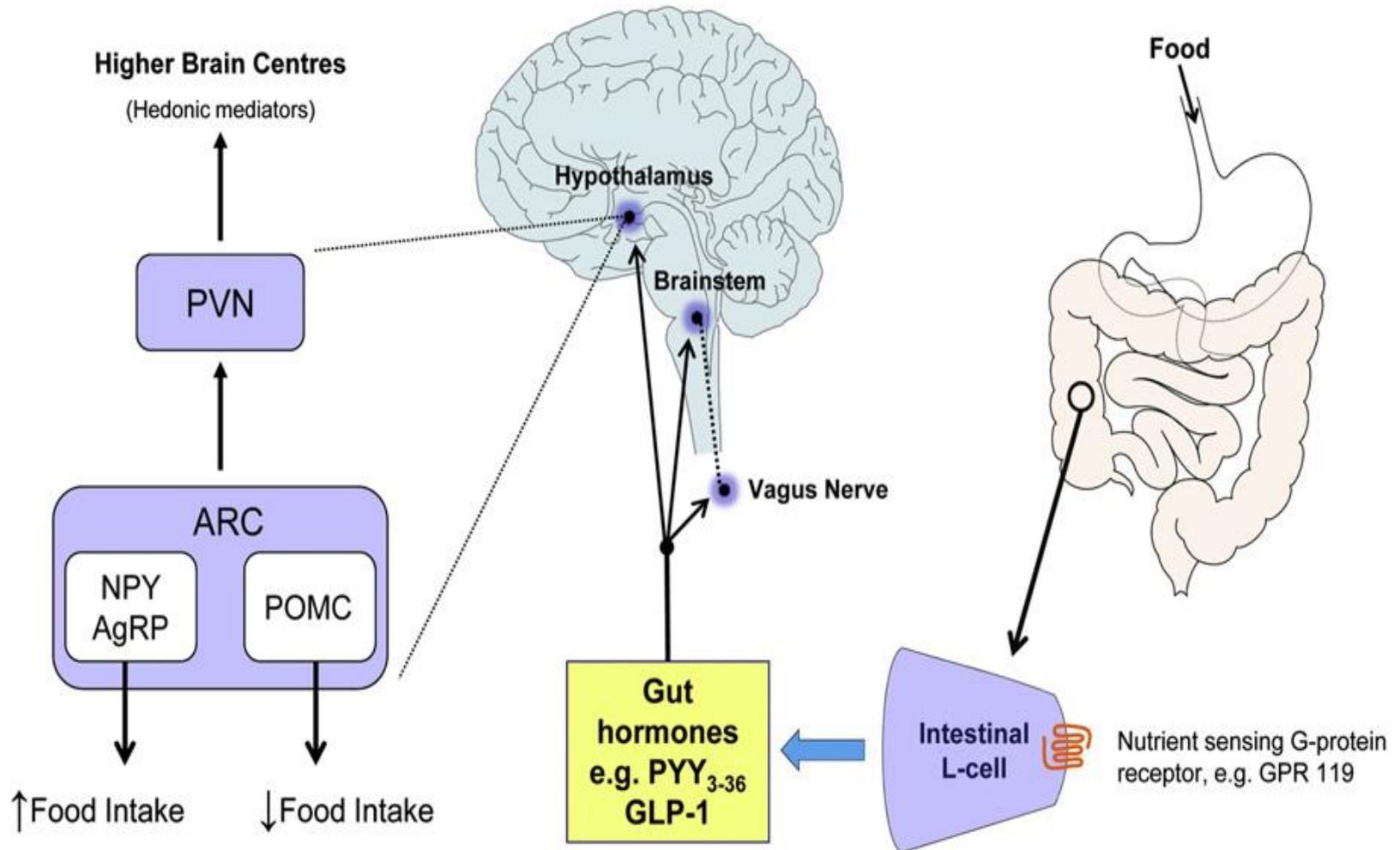
Ghréline : peptide (cellules A/X gastriques), stimule la prise alimentaire

Réponse HPA au stress : réduirait les comportements de type anxieux et dépressifs (Schellekens et al. 2012)

### 3. Le système endocrine

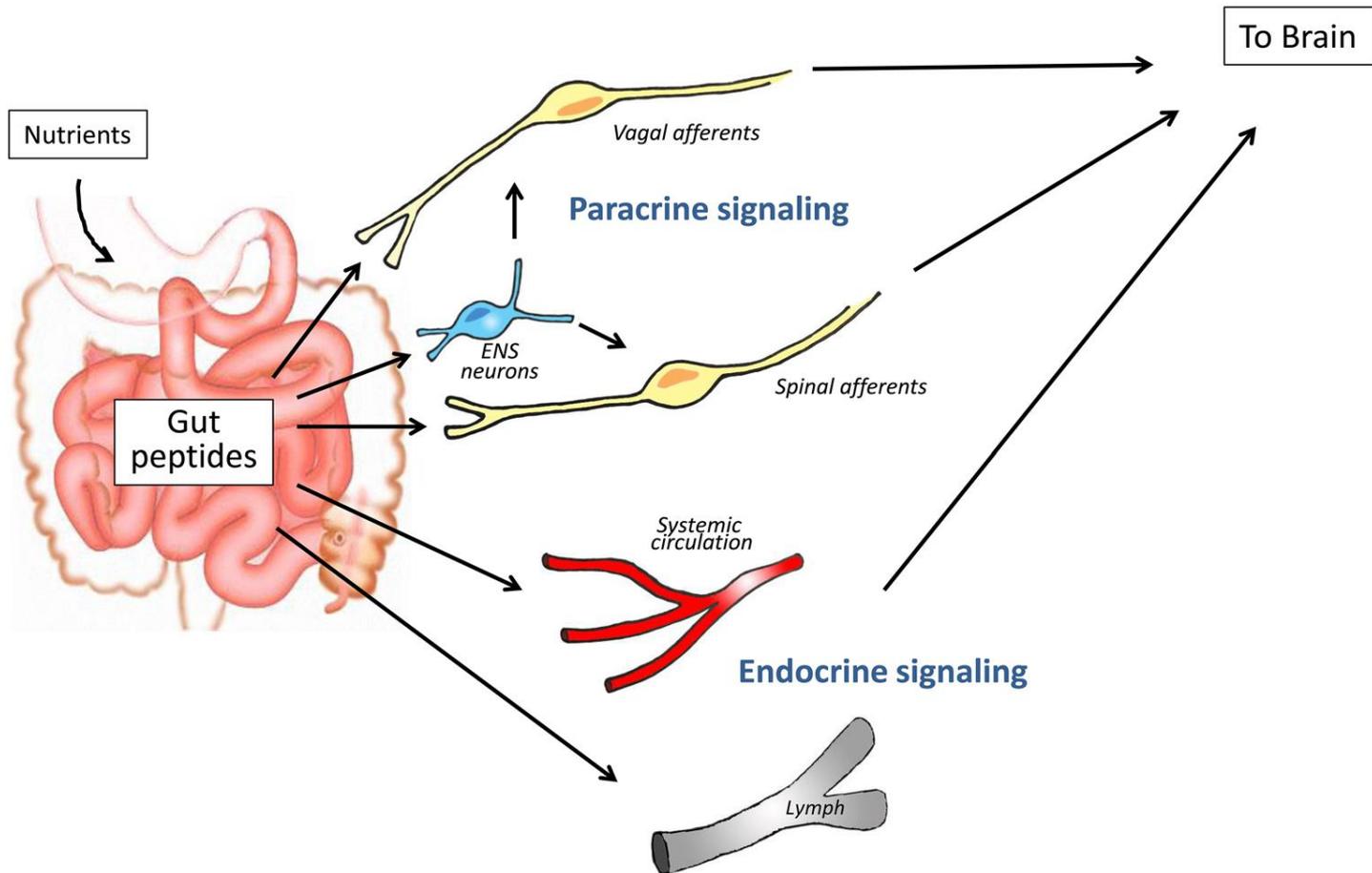
#### Exemple 3

Sécrétion de GLP-1 et de PYY par les cellules L sur la régulation de la prise alimentaire



# Récapitulatif

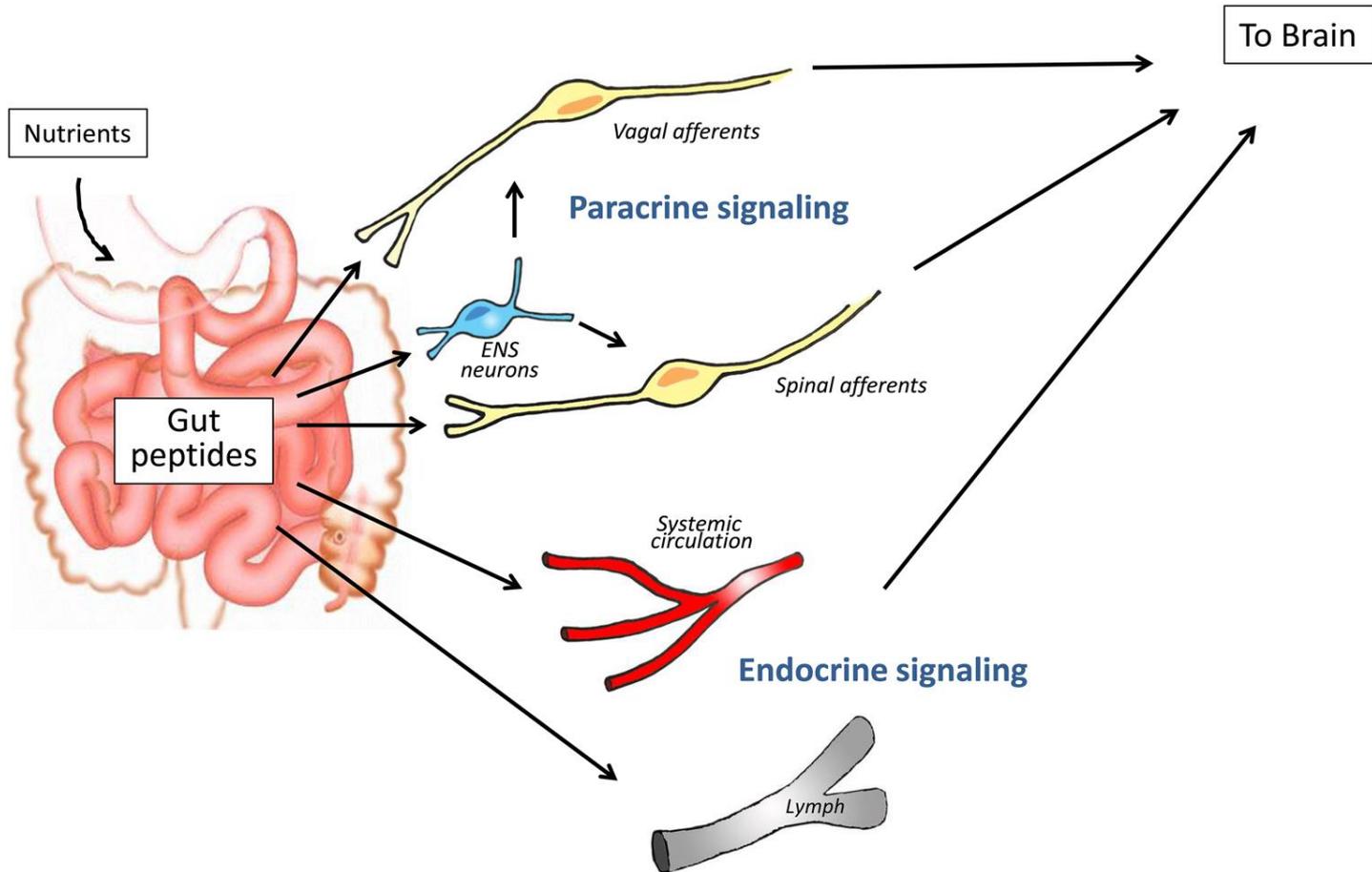
## Voies de communications entre intestin et cerveau



# Récapitulatif

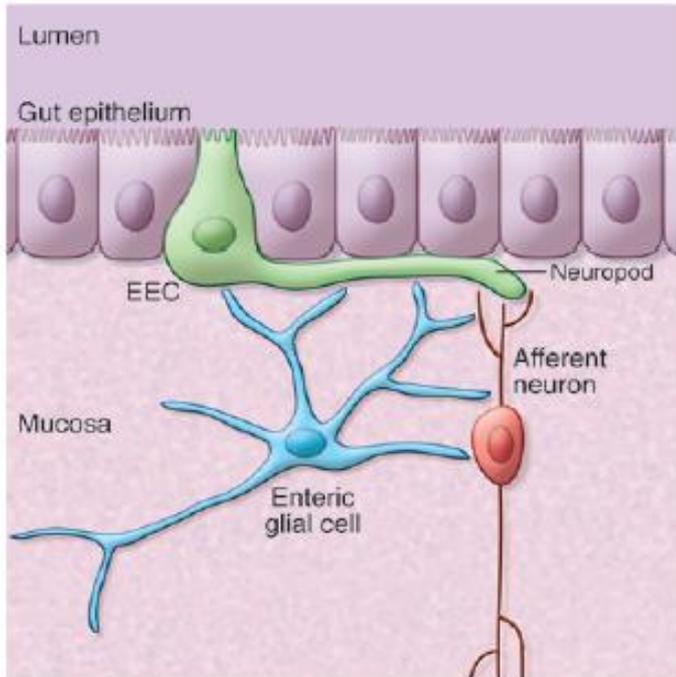
## Voies de communications entre intestin et cerveau

+ microbiote



## 4. Interactions Système endocrine/circuits nerveux

Le «gut connectome» : relais des signaux gastro-intestinaux pour une action locale et vers le cerveau



**Cellules entéroendocrines**

- peptides régulateurs de la prise alimentaire)

**Système Nerveux Entérique**

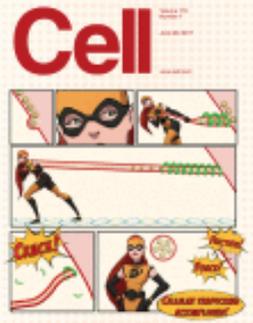
**Nerf vague afférent**

- intègre les signaux neuroendocrines



**SNC**

*Bohorquez et al, 2015*

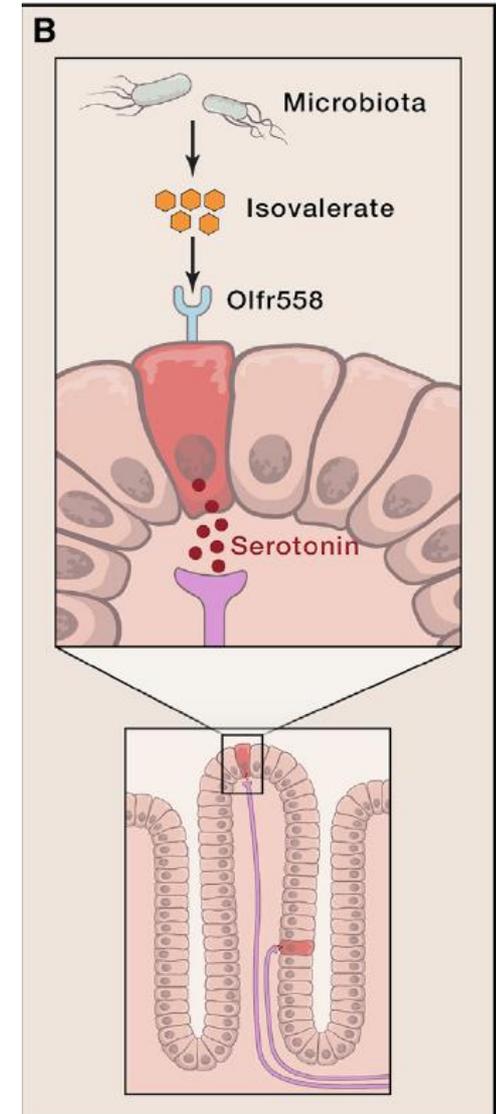
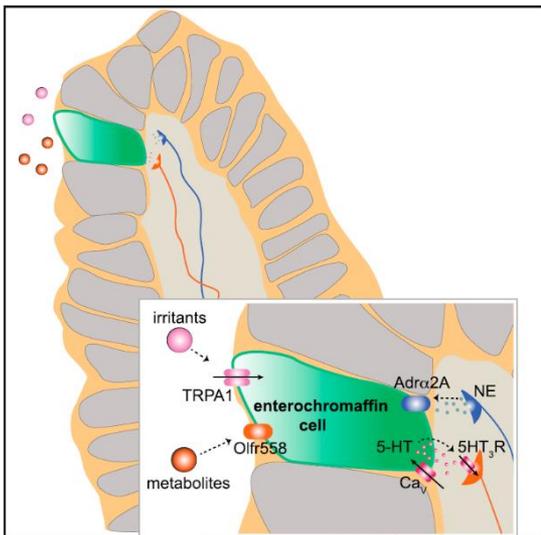


Publication Bellono et al. 2017.

## Enterochromaffin Cells Are Gut Chemosensors that Couple to Sensory Neural Pathways

Cell  
Vol 170, Issue 1  
29 June 2017

- **EC excitables: canaux sodiques voltage-dépendants et canaux calciques**
- **Expriment des récepteurs et des voies de signalisation spécifiques de la détection de stimuli**
  - **Facteurs « irritants » : TRPA1**
  - **Récepteur olfactifs: olfr 588**
  - **Récepteur adrénergique de type canal en lien avec réponse au stress (catécholamines): Adra2A-TRPC4**





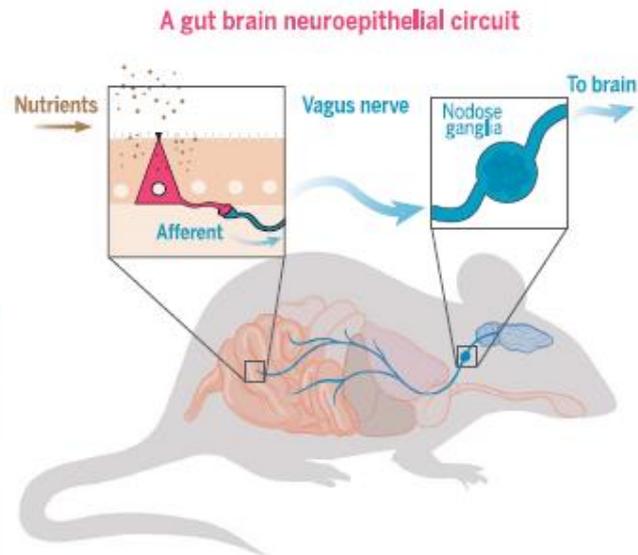
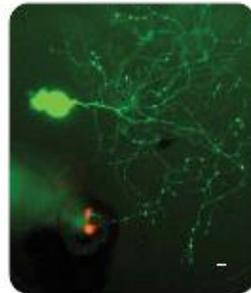
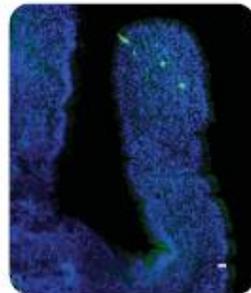
Publication Kaelberer et al. 2018. Science 361, 1219

## A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction

[Science](#)

Vol 361, Issue 6408  
21 September 2018

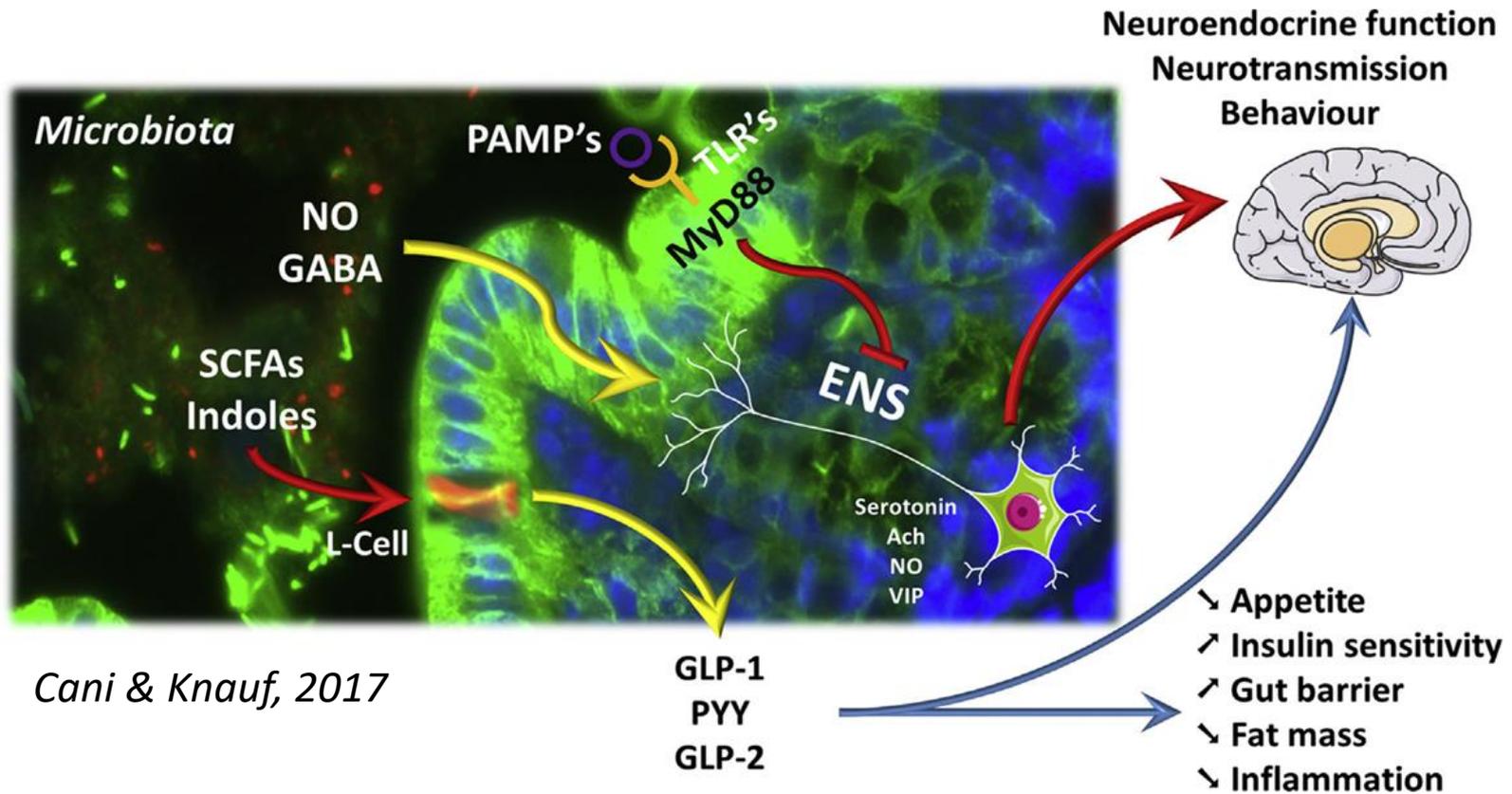
**Hypothèse: les CEE « font synapses » avec le nerf vague pour transmettre un message sensoriel (type présence de nutriment) de l'intestin au cerveau**





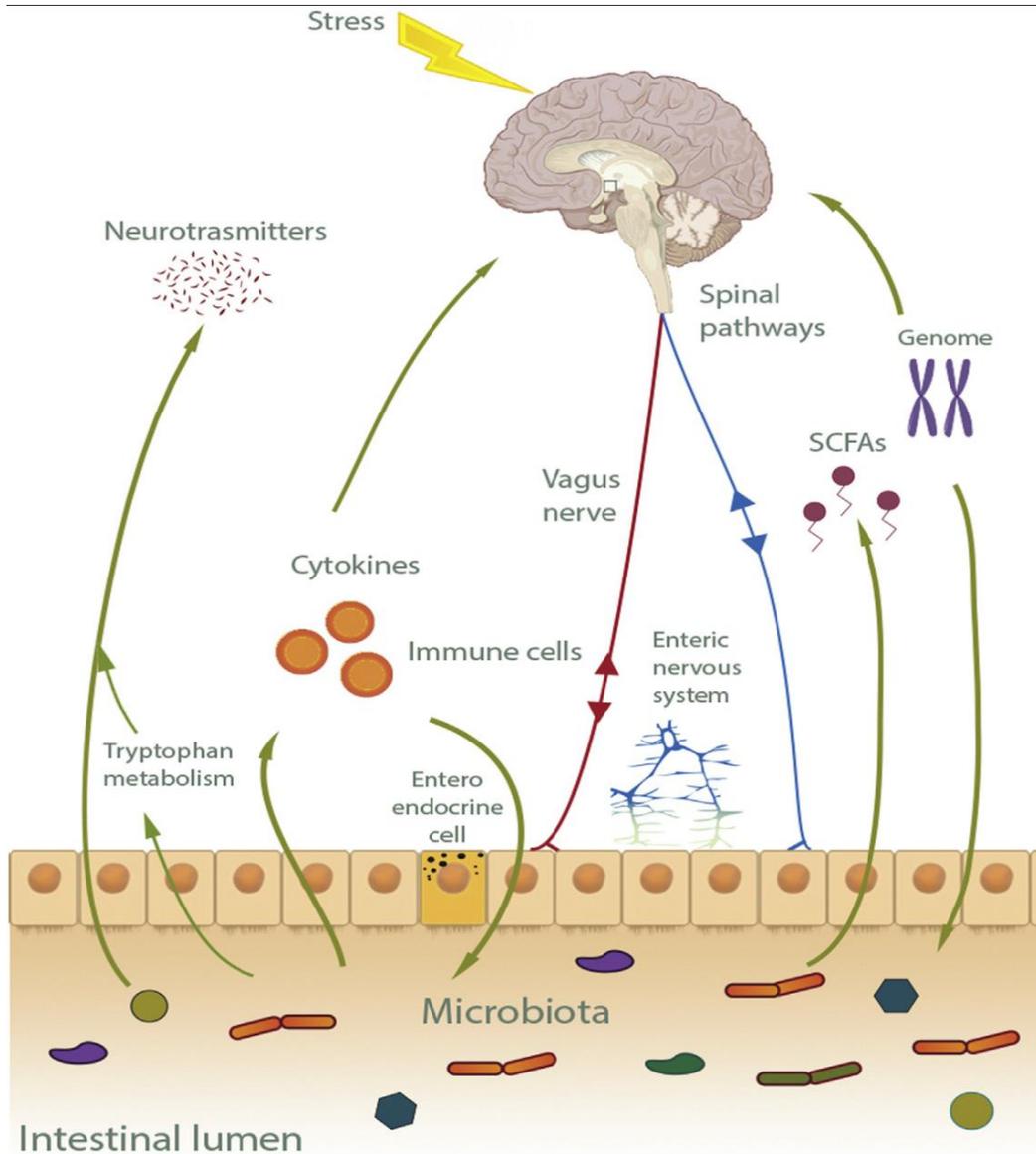
## 6. Microbiote

### Métabolites synthétisés par microbiote : communication SNE/SNC



TLR4<sup>-/-</sup> : diminution des neurones NO et transit intestinal (Anitha et al., 2012)

## 6. Microbiote



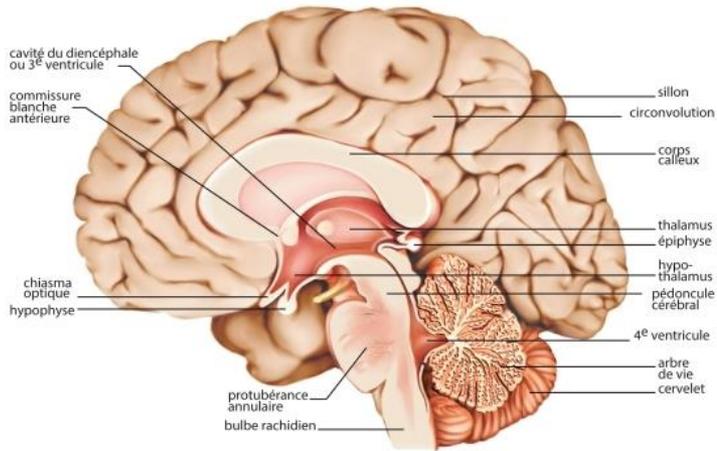
Effets sur physiologie et  
métabolisme de l'hôte

- Développement postnatal
- Immunomodulation
- Comportement et cognition

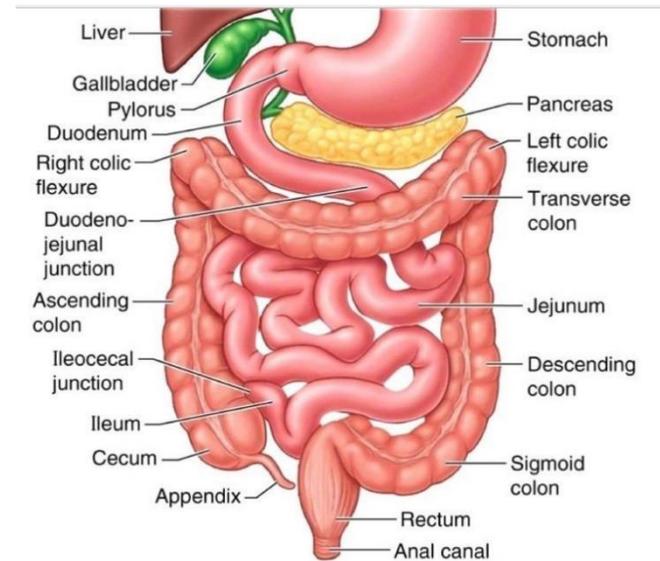
Communication bi-directionnelle

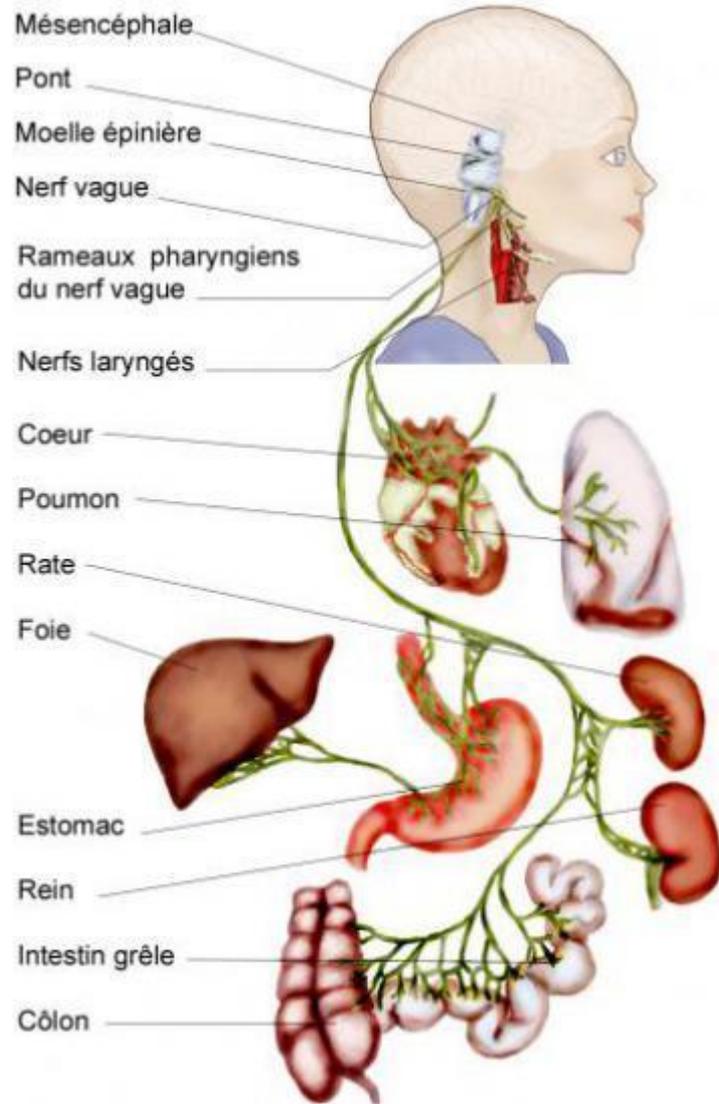
**Microbiota-Gut-Brain axis**

**Merci pour votre attention!**



Dessin Michel Saemann - Archives Larousse





[http://www.mtc-fauroux.fr/web\\_images/nerf\\_vague.jpg](http://www.mtc-fauroux.fr/web_images/nerf_vague.jpg)