

# Axe Microbiote-Intestin-Cerveau

Pr Bruno BONAZ<sup>1,2</sup>

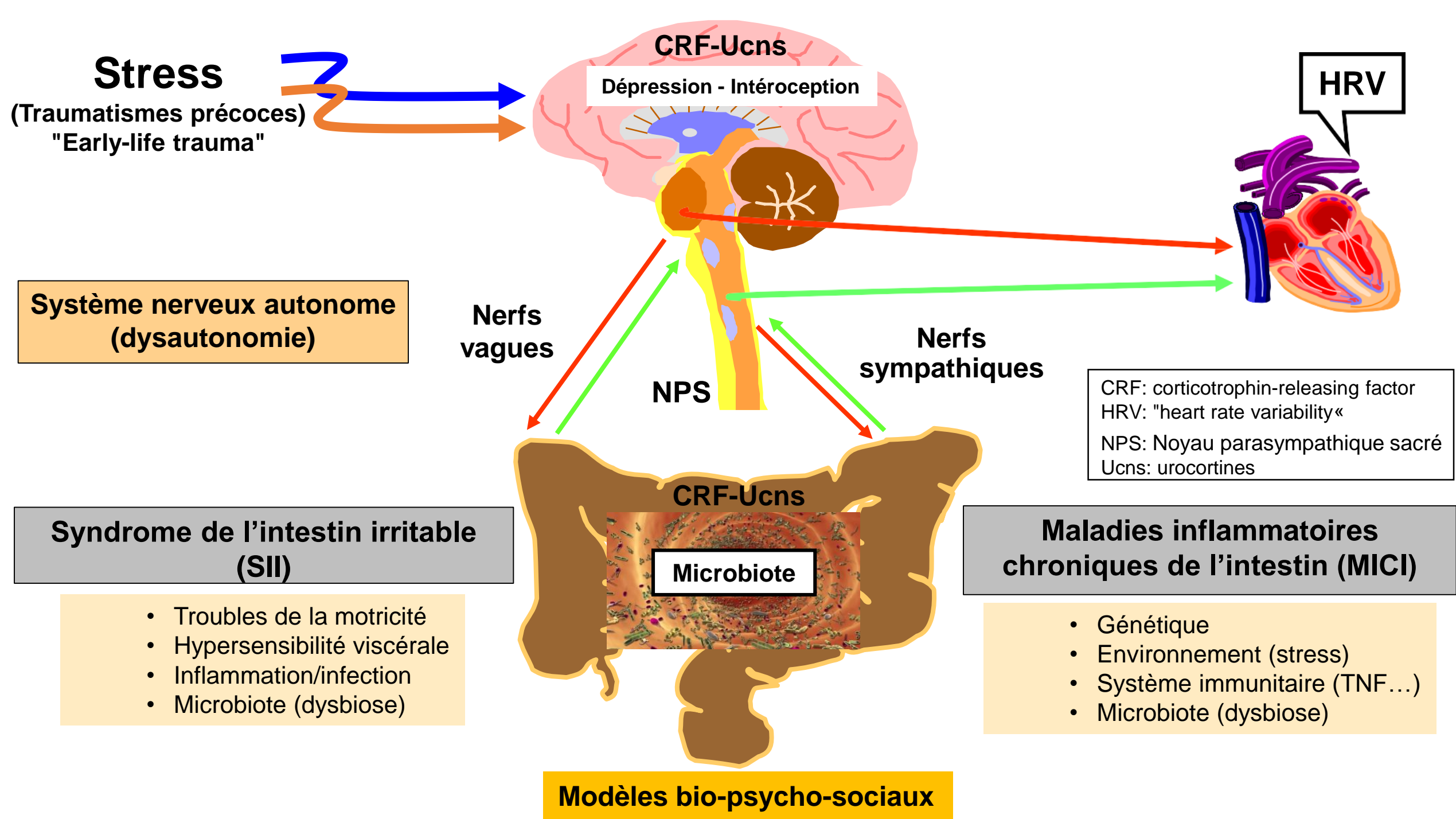
1. Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Grenoble Alpes
2. Grenoble Institut des Neurosciences (GIN), Inserm U1216, Université Grenoble Alpes

E-mail : [bruno.bonaz@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bruno.bonaz@univ-grenoble-alpes.fr)



*Jeudi 4 avril 2024*

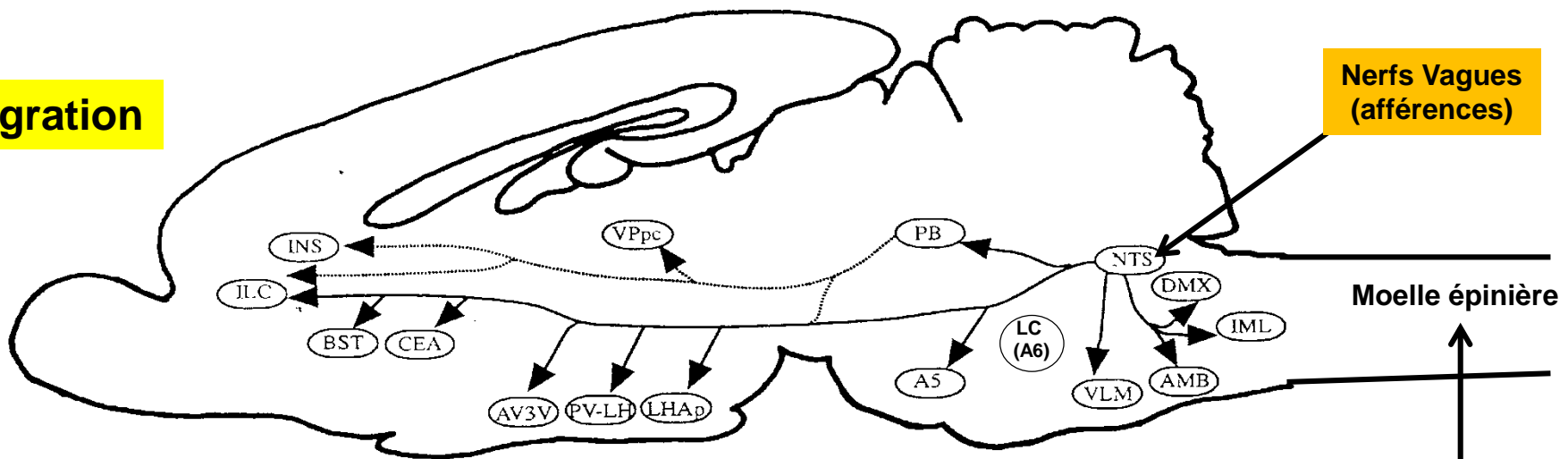
*Amphithéâtre Central R. Sarrazin, Campus Santé, La Tronche*





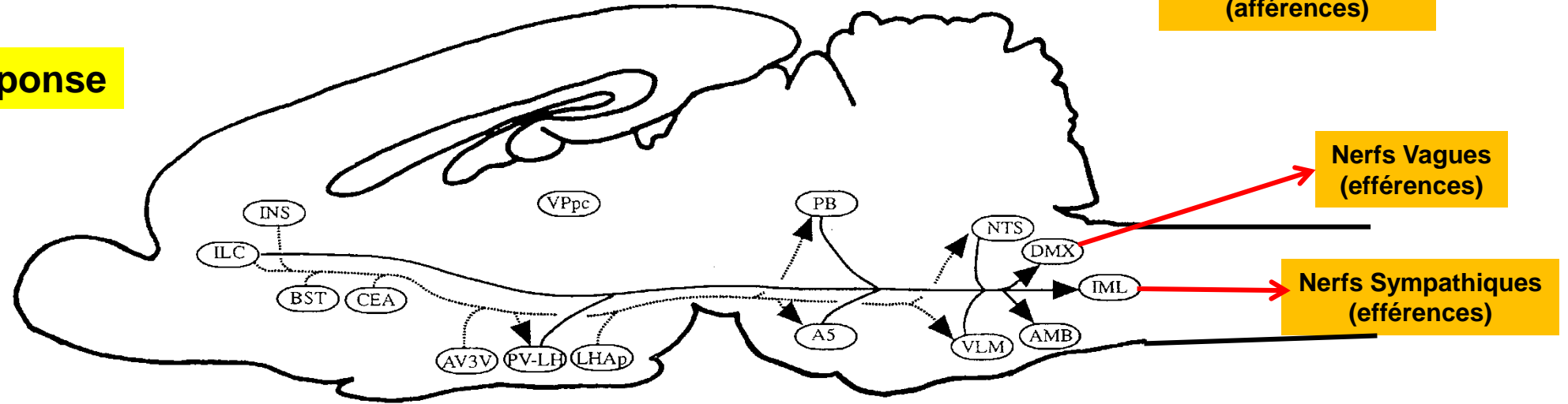
# Intégration centrale des informations périphériques et réponse

**Intégration**



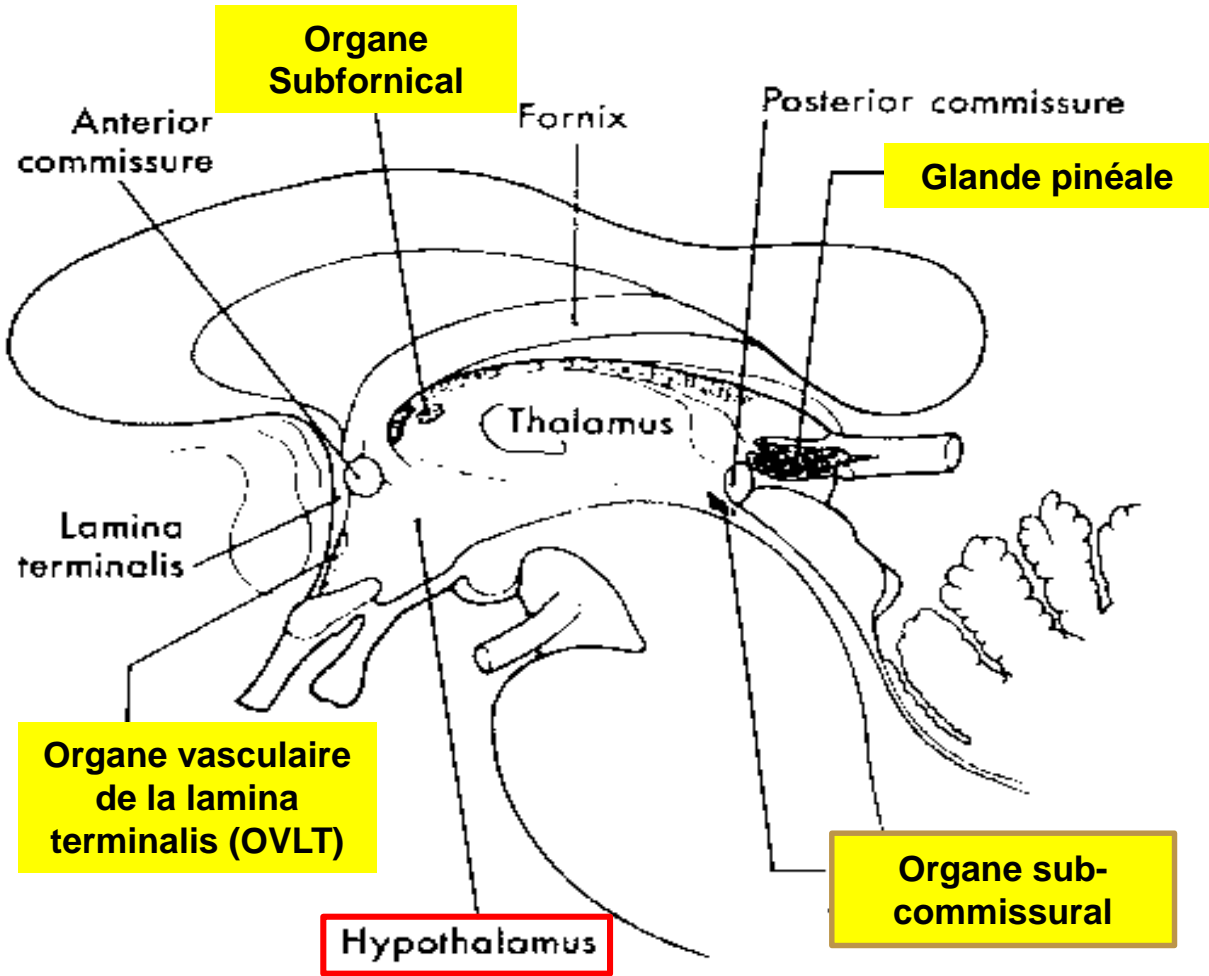
**Central autonomic network (CAN)\***

**Réponse**



\*Benarroch EE. Mayo Clin Proc 1993;68:988-1001

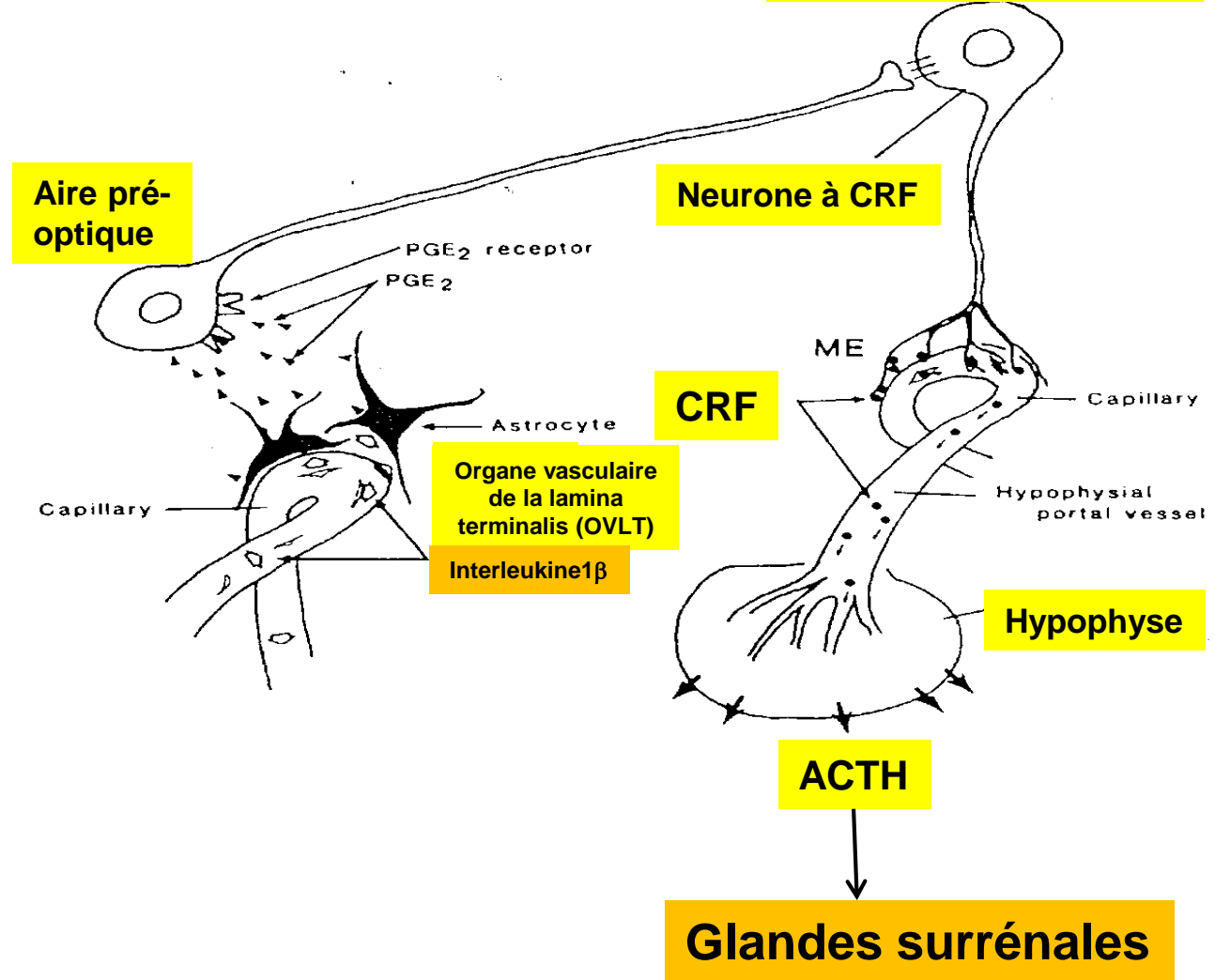
# Organes circumventriculaires



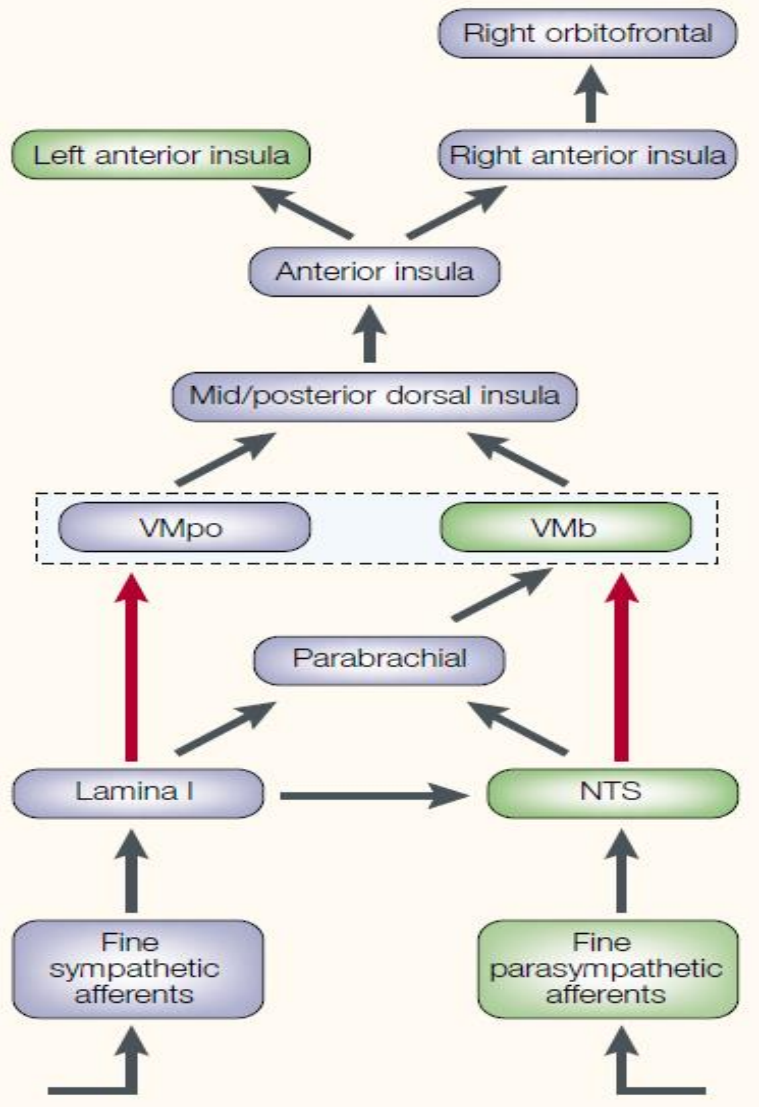
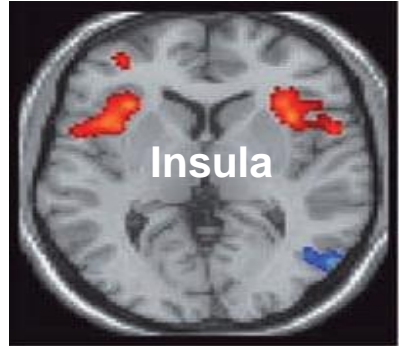
CRF: corticotrophin-releasing factor  
 POA: preoptic area  
 PVN: paraventricular nucleus of the hypothalamus

## Axe corticotrope

Noyau para-ventriculaire de l'hypothalamus (NPV)

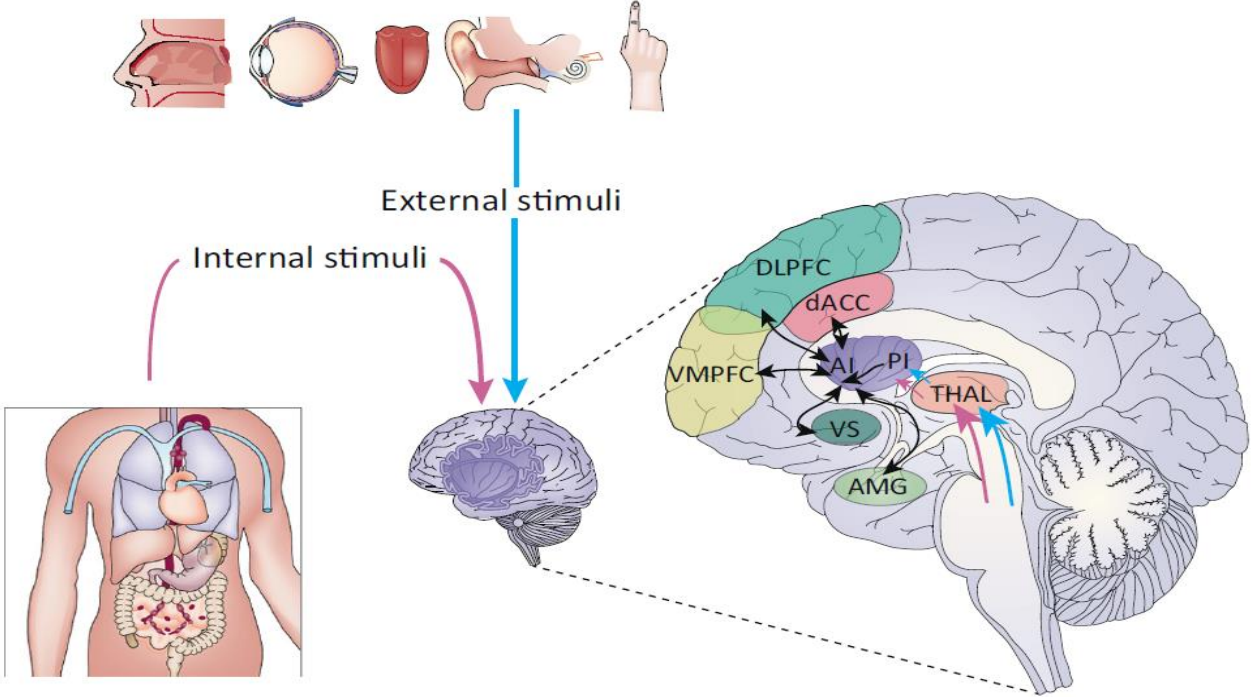


# Intéroception : conscience de l'état interne de son corps



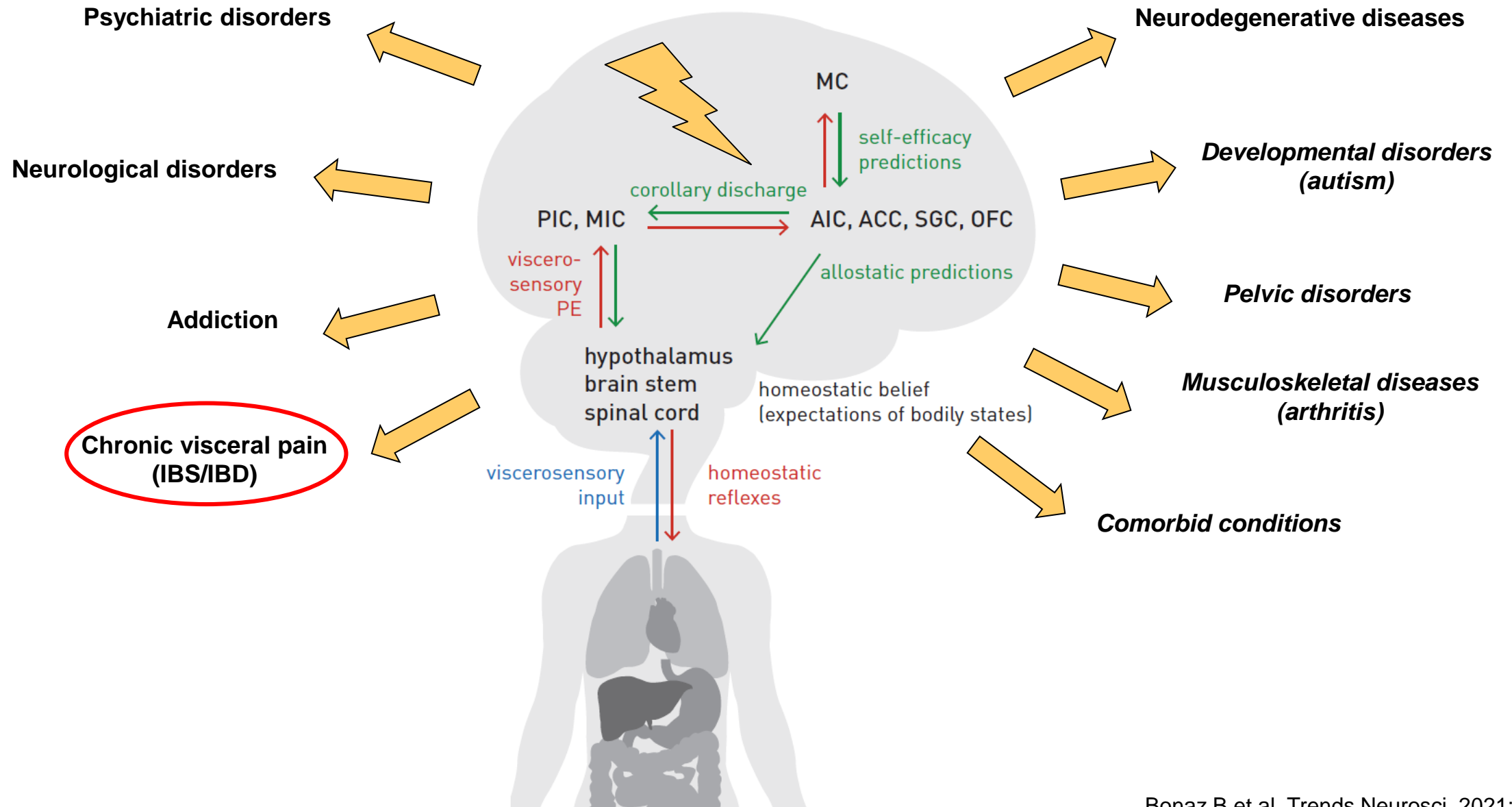
Craig AD. Nature Rev Neurosci 2009;10: 59-70

Information intéroceptive et son intégration avec des signaux émotionnels, cognitifs et motivationnels à partir de régions corticales et sous-corticales.

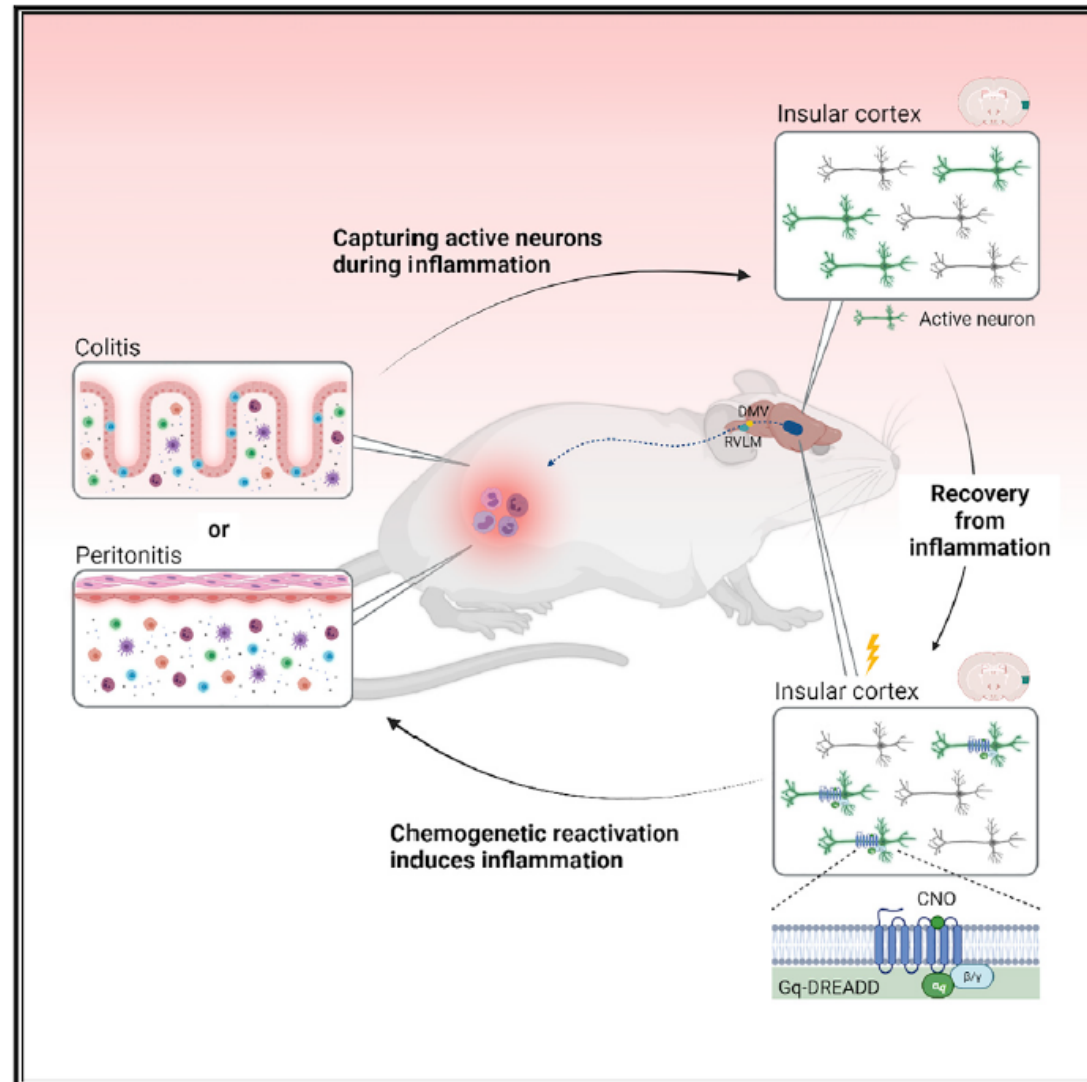


Namkung H et al. Trends Neurosci 2017;40:200-207

# Maladies, troubles et comorbidités de l'intéroception



## Graphical abstract



Les neurones du cortex insulaire codent et récupèrent des réponses immunitaires spécifiques

## Authors

Tamar Koren, Re'ee Yifa, Mariam Amer, ..., Oren Kobiler, Kobi Rosenblum, Asya Rolls

## Correspondence

rolls@technion.ac.il

## In brief

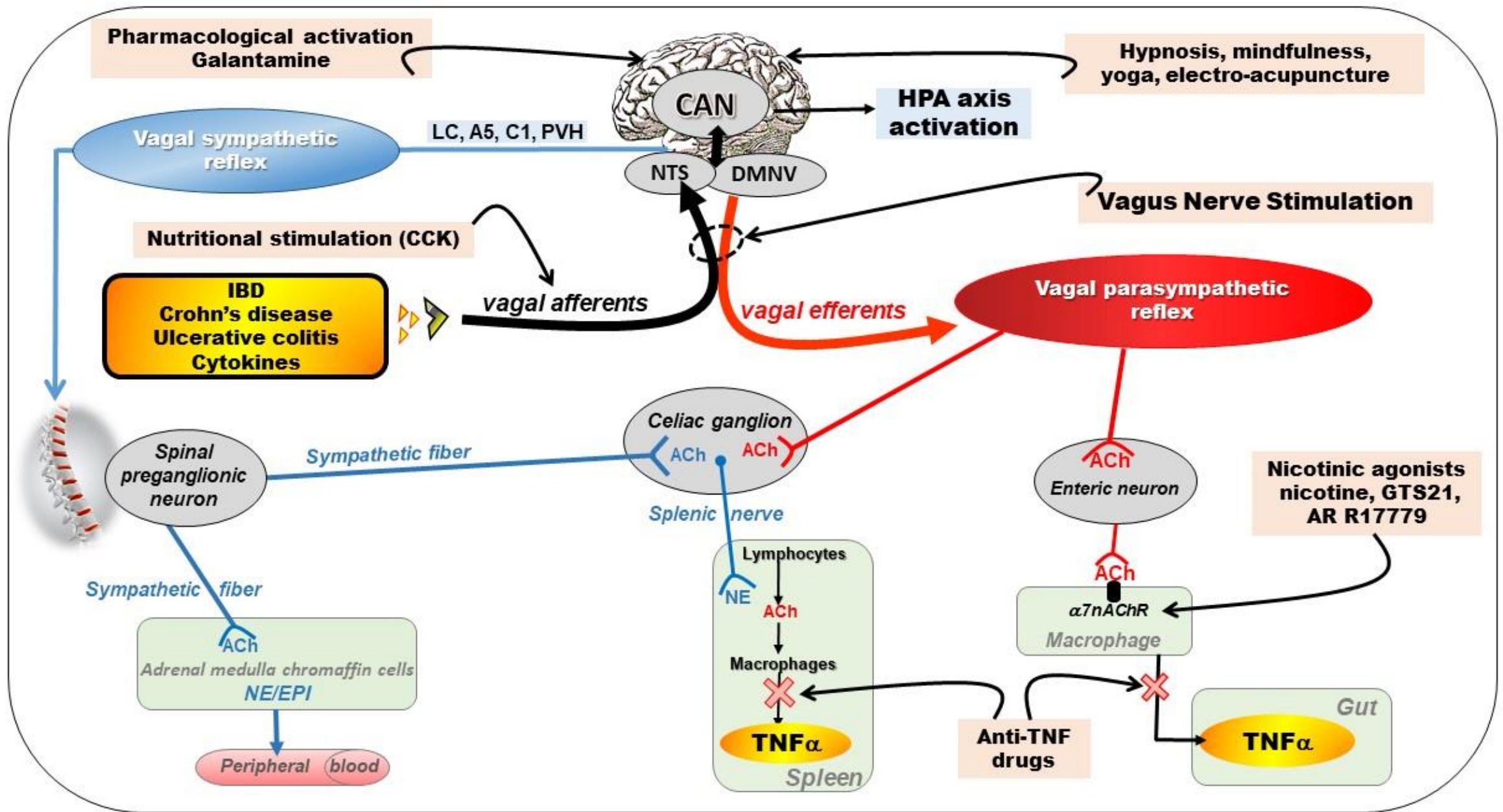
Neuronal ensembles in the mouse insular cortex activated during distinct inflammatory conditions are capable of retrieving or suppressing the associated peripheral immunological responses.

## Highlights

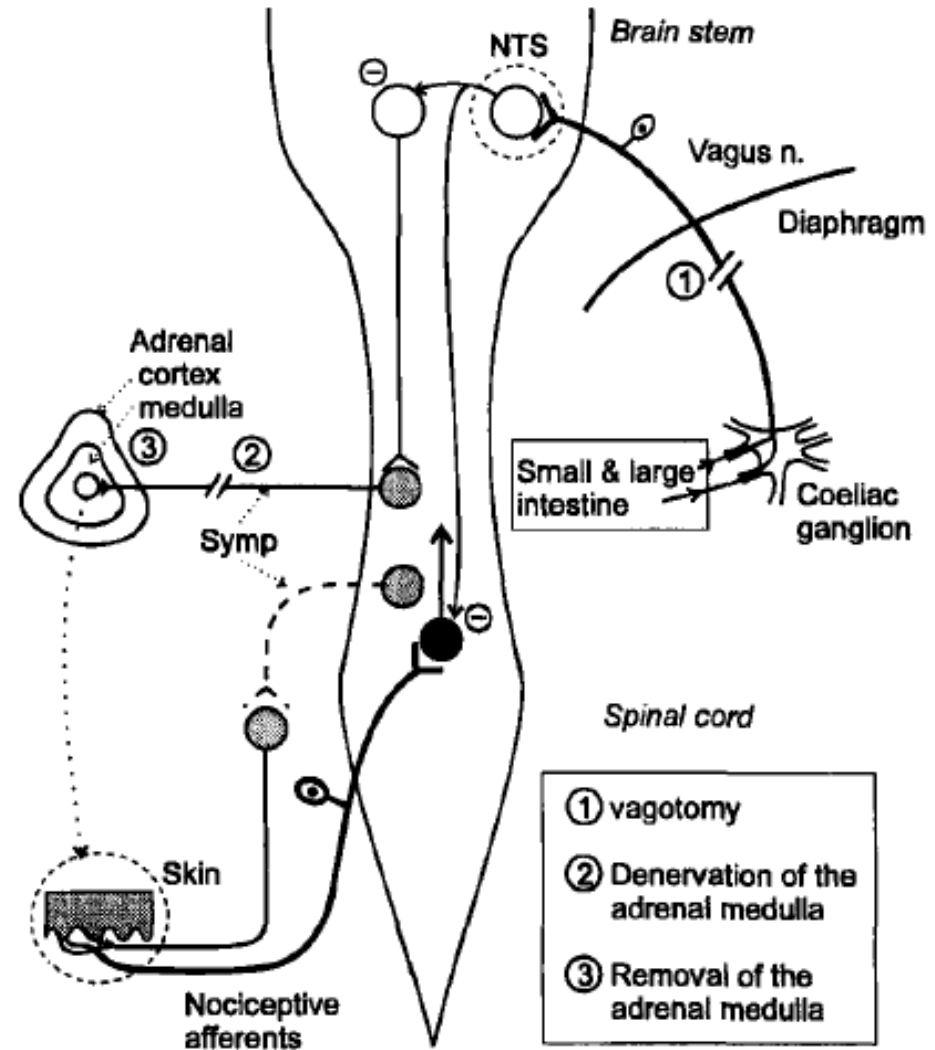
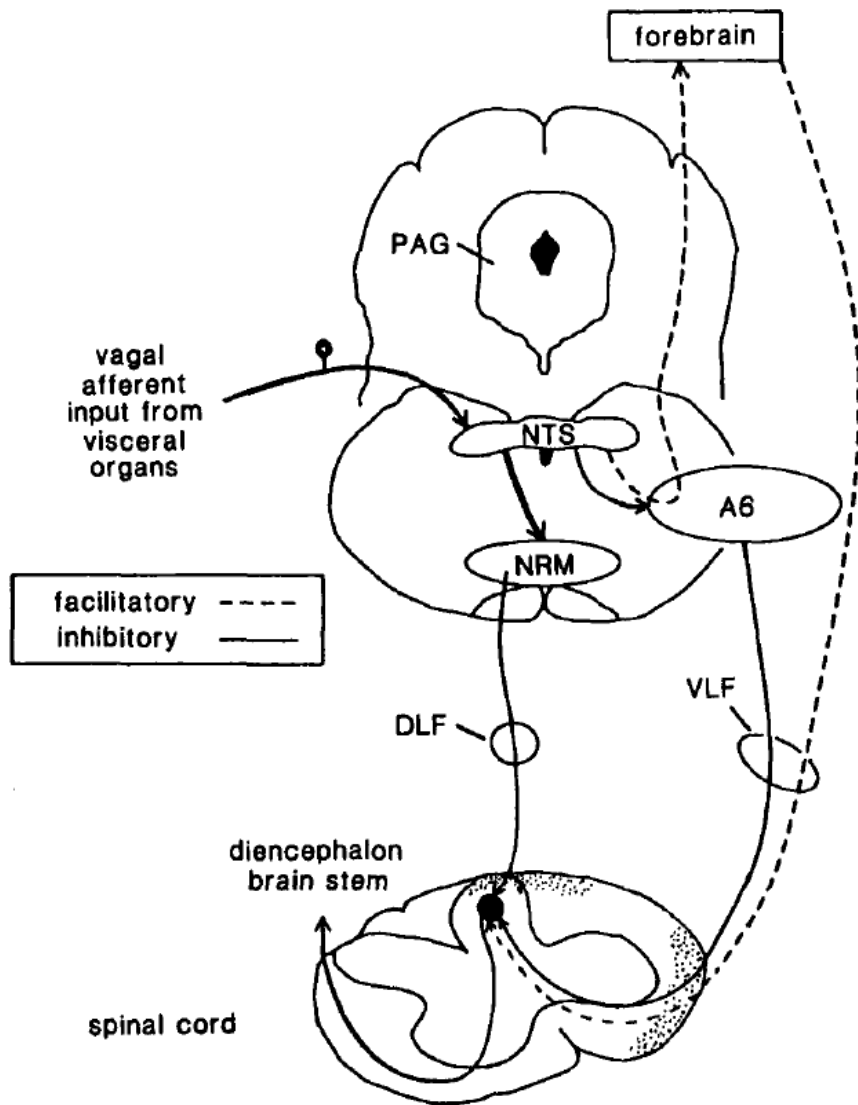
- Neuronal ensembles in the InsCtx are activated during peripheral inflammation
- Reactivation of these neurons is sufficient to retrieve peripheral inflammation
- These InsCtx neurons project to autonomic nervous system control sites (DMV, RVLM)
- Inhibition of the InsCtx alleviates inflammation during DSS-induced colitis



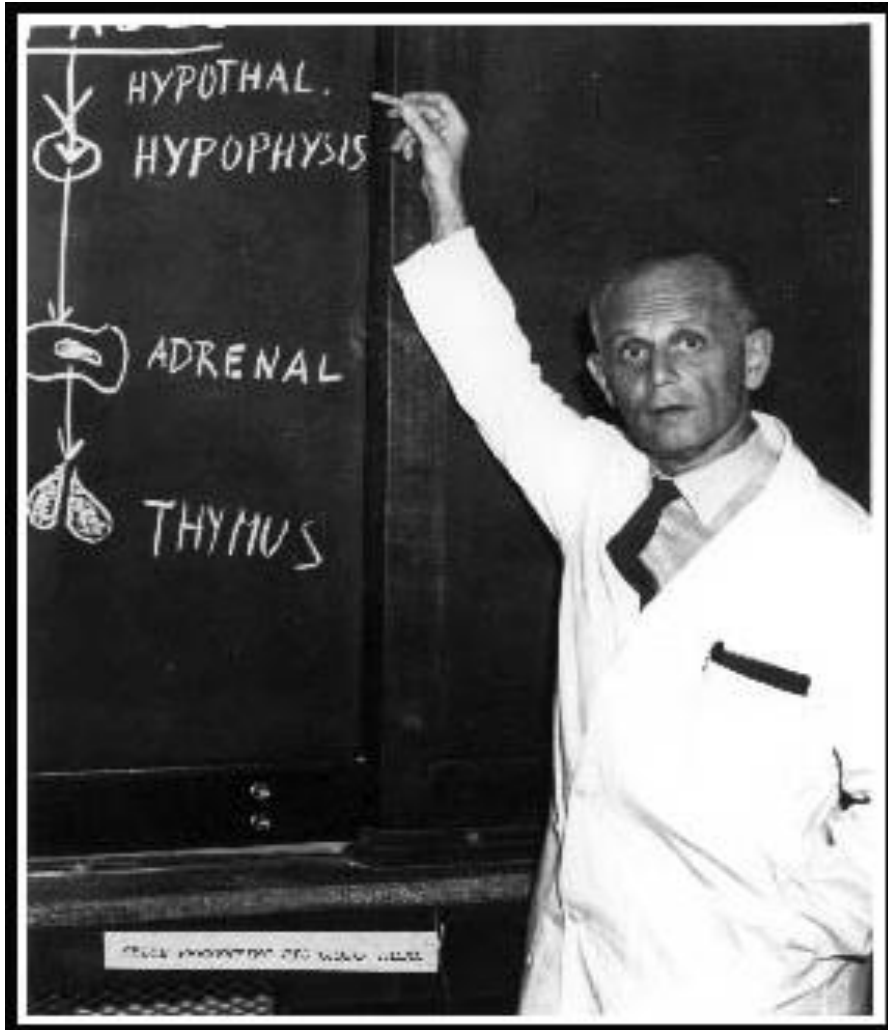
# Différentes voies anatomiques des propriétés anti-inflammatoires du nerf vague



# Role des afférences viscérales vagales dans le contrôle de la nociception



## Stress



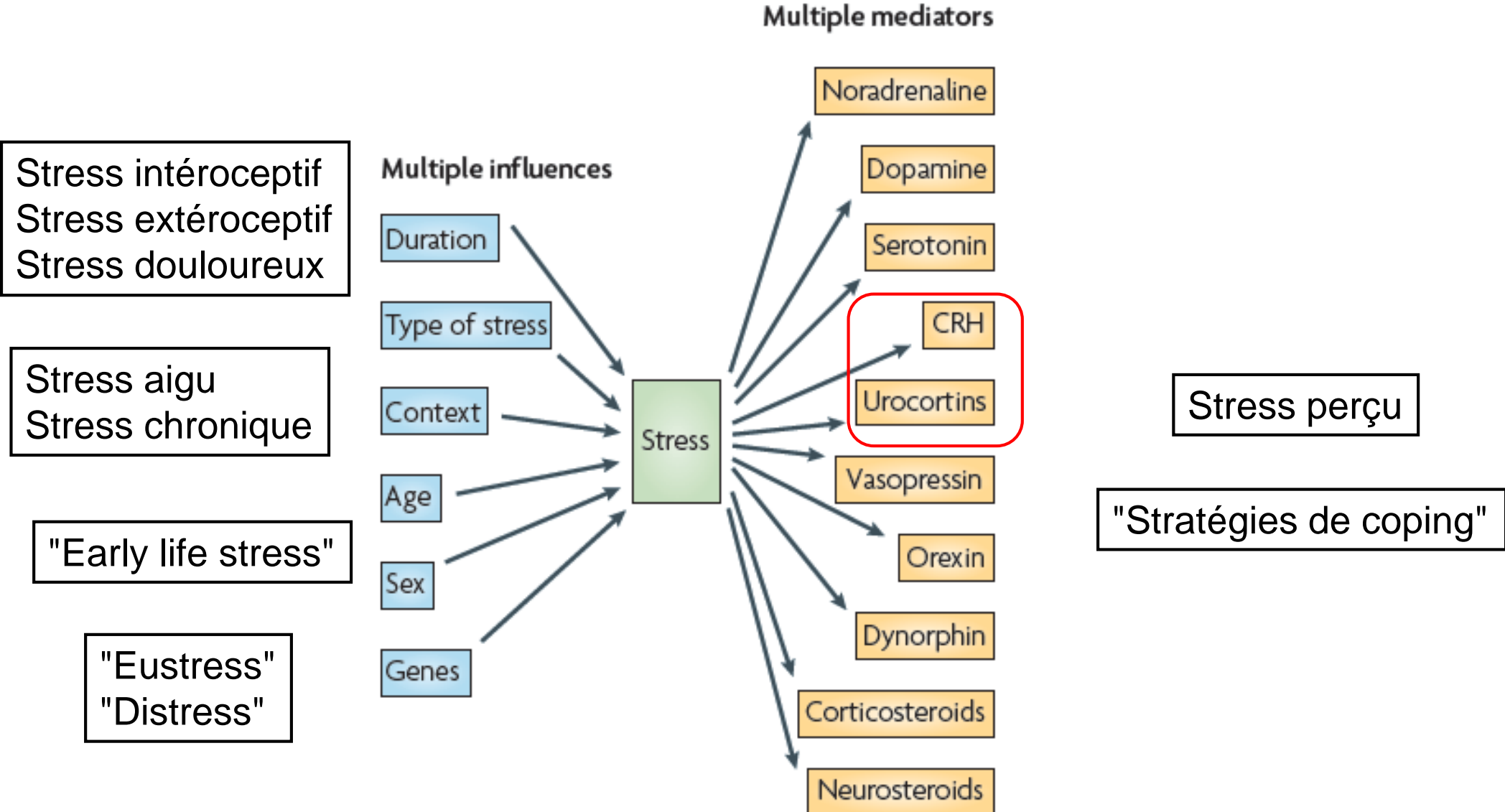
Hans Selye, MD, PhD (1907-1982)

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

# Différents "stresseurs" engendrent différentes réponses

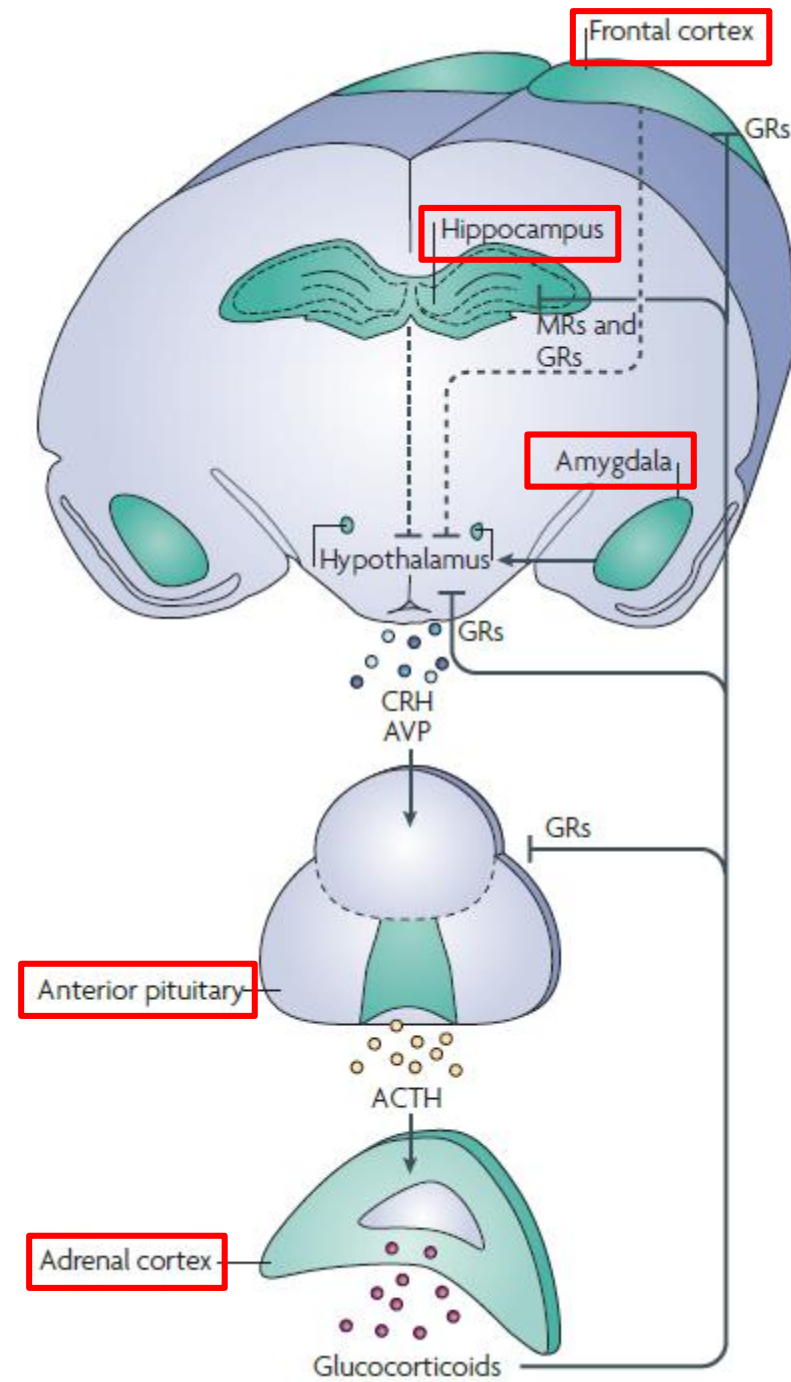


## Le système du stress

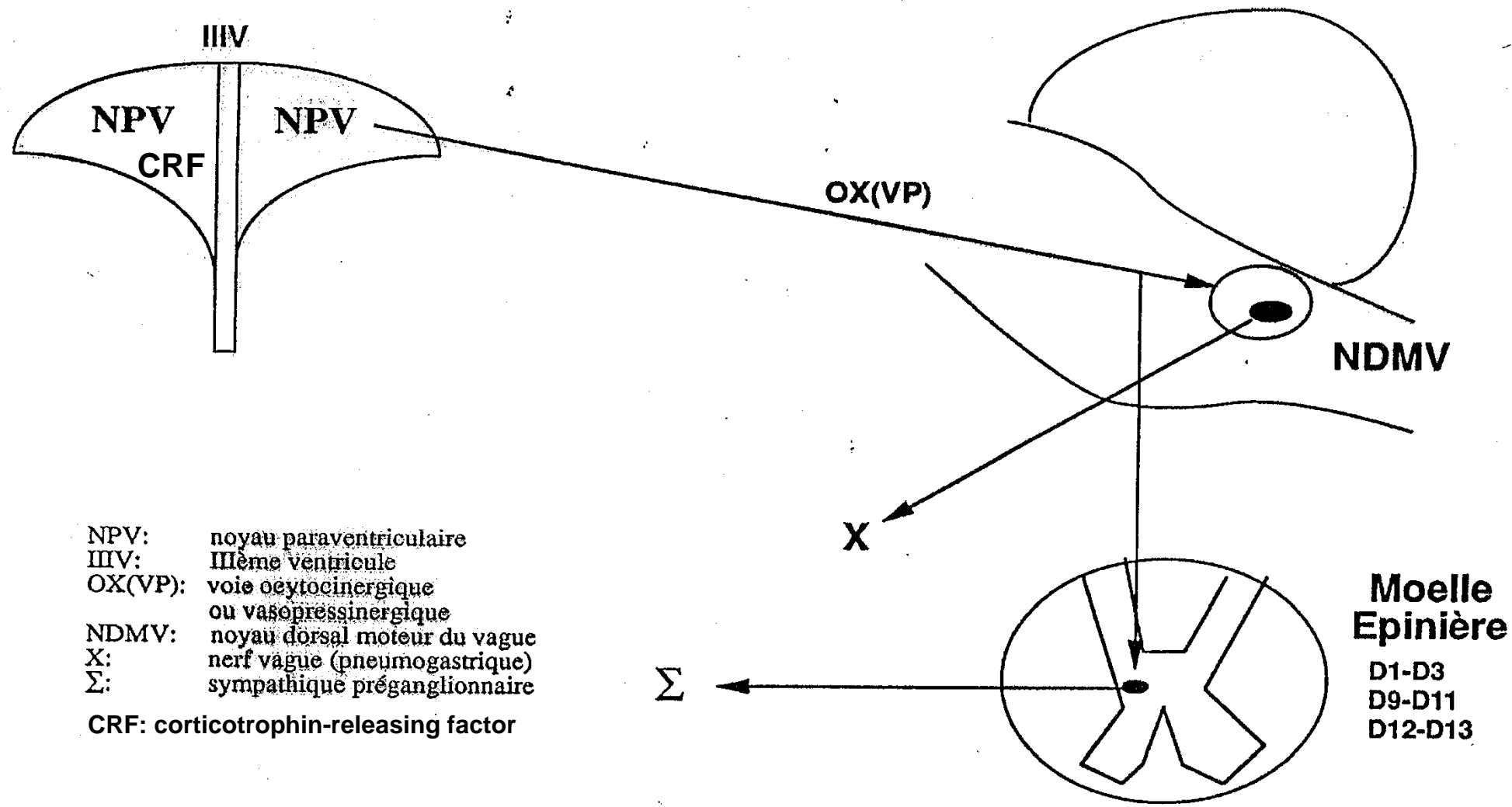
Lorsque le cerveau détecte une menace, une réponse physiologique coordonnée est activée impliquant des composants :

- autonome
- neuroendocrinien (HPA axis)
- métabolique
- Immunitaire

Ces différents systèmes participent de façon combinée à la mise en place d'une réponse adaptée, visant à rétablir un état d'équilibre du milieu intérieur



# Régulation du système nerveux autonome par l'hypothalamus (NPV)



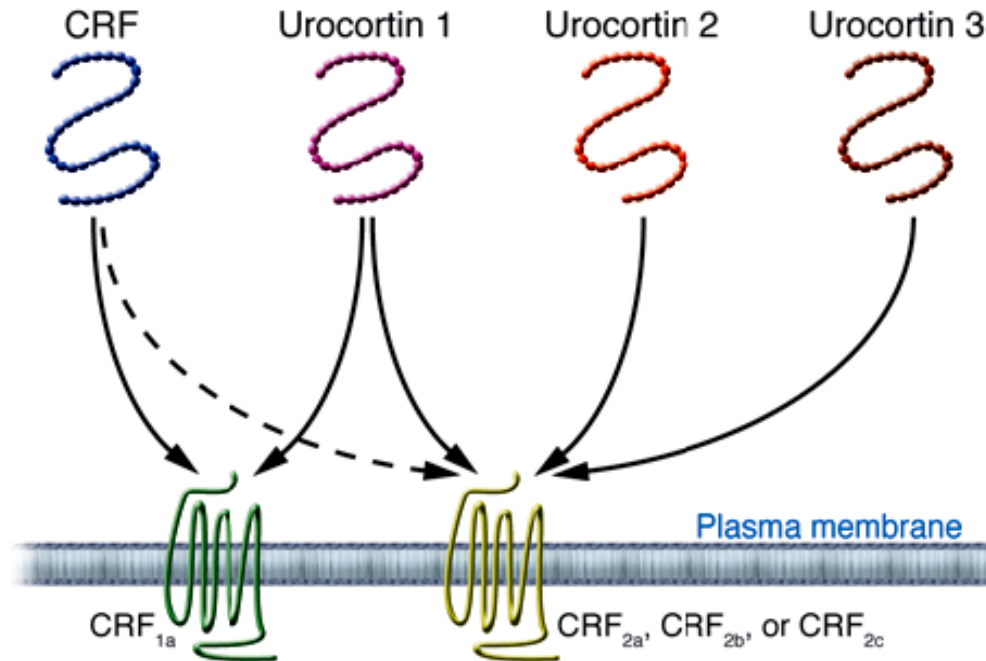
- NPV: noyau paraventriculaire
- IIIIV: IIIème ventricule
- OX(VP): voie ocytocinergique ou vasopressinergique
- NDMV: noyau dorsal moteur du vague
- X: nerf vague (pneumogastrique)
- Σ: sympathique préganglionnaire
- CRF: corticotrophin-releasing factor

**Moelle Epinière**  
D1-D3  
D9-D11  
D12-D13

# Stress : Système CRFergique

CRF1

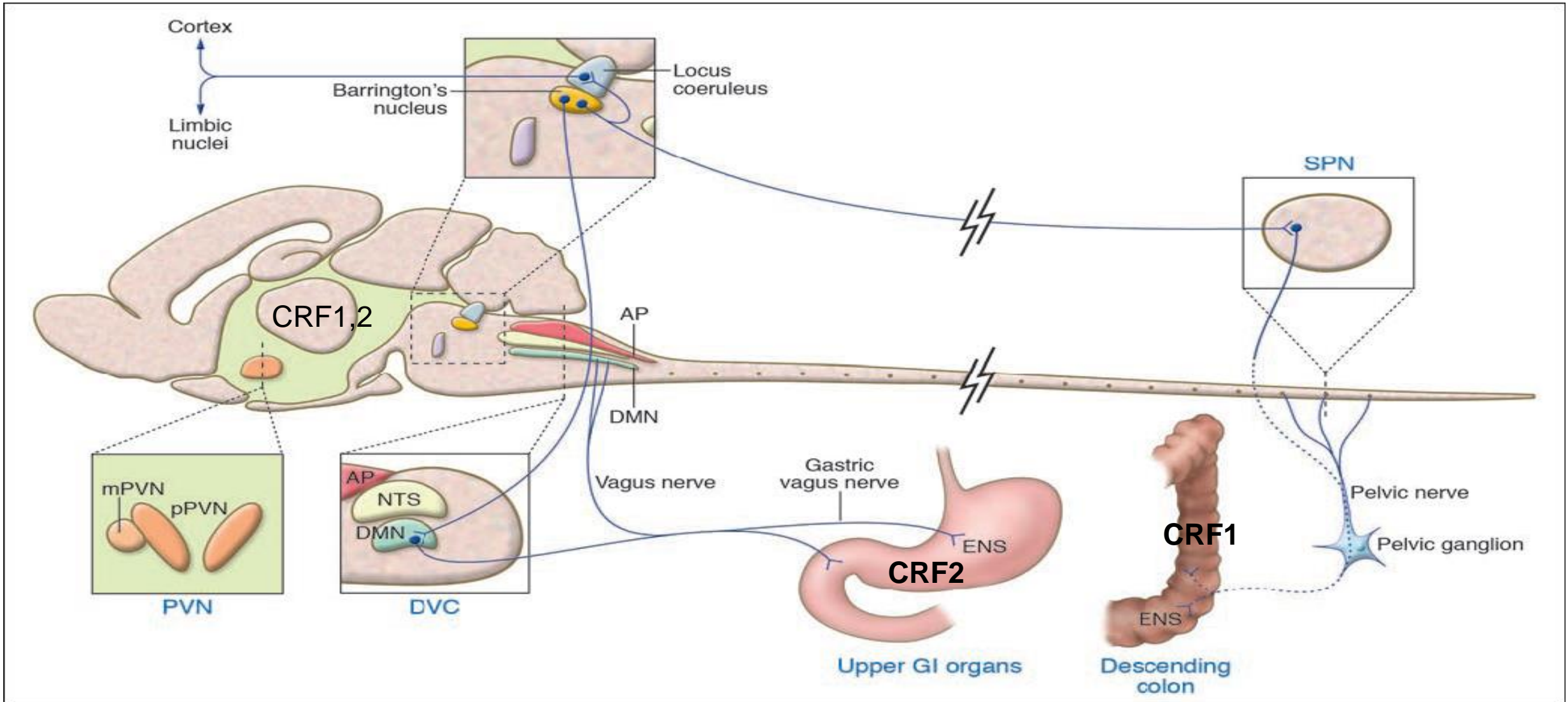
Eveil  
Activation SNS  
Anxiété  
Dépression



CRF2

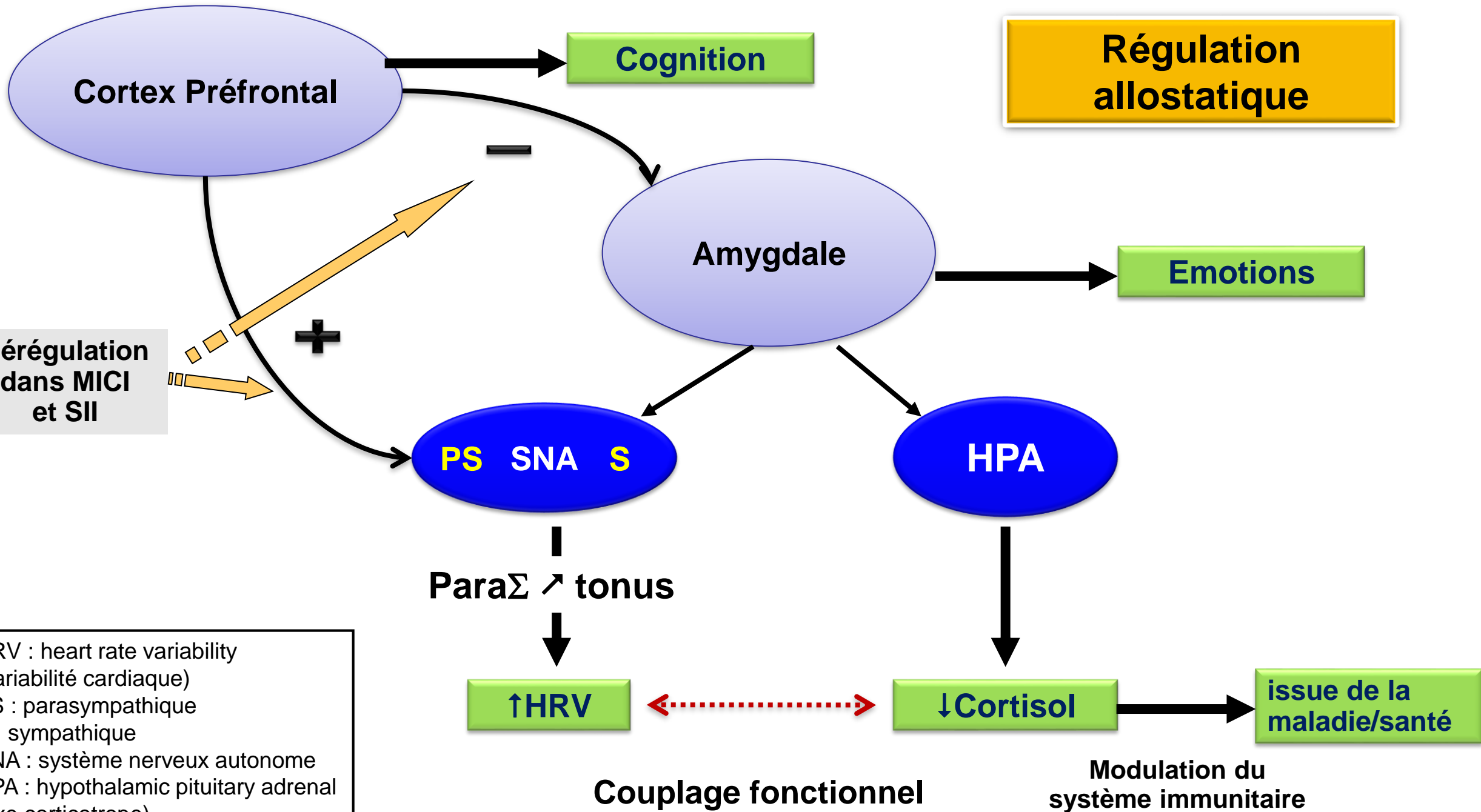
Anxiolytique  
Suppression appétit  
Antidépresseur  
Effets cardio-vasculaire

# Régions impliquées dans l'activation des récepteurs au CRF pour influencer la motricité gastrique et colique et les voies nerveuses impliquées







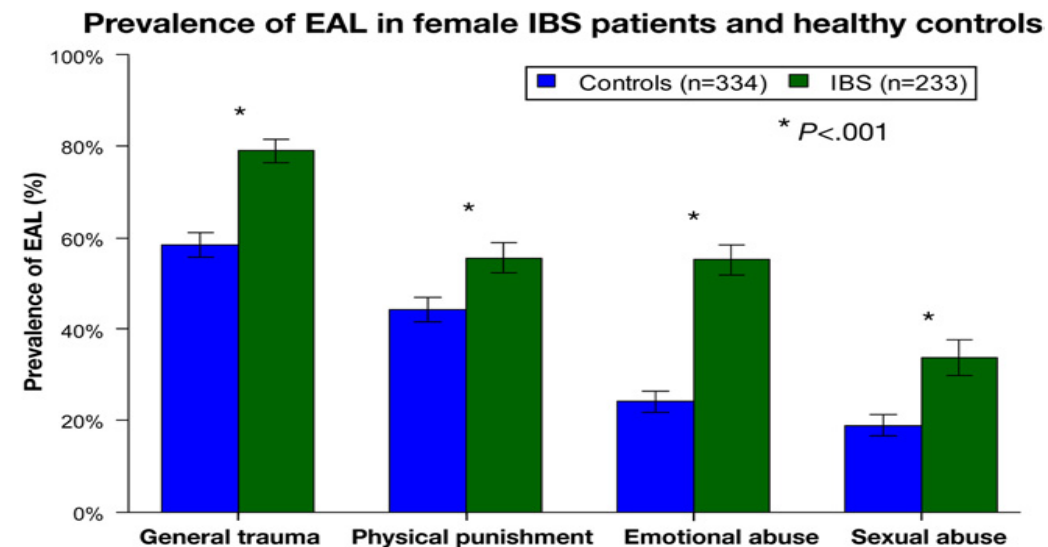
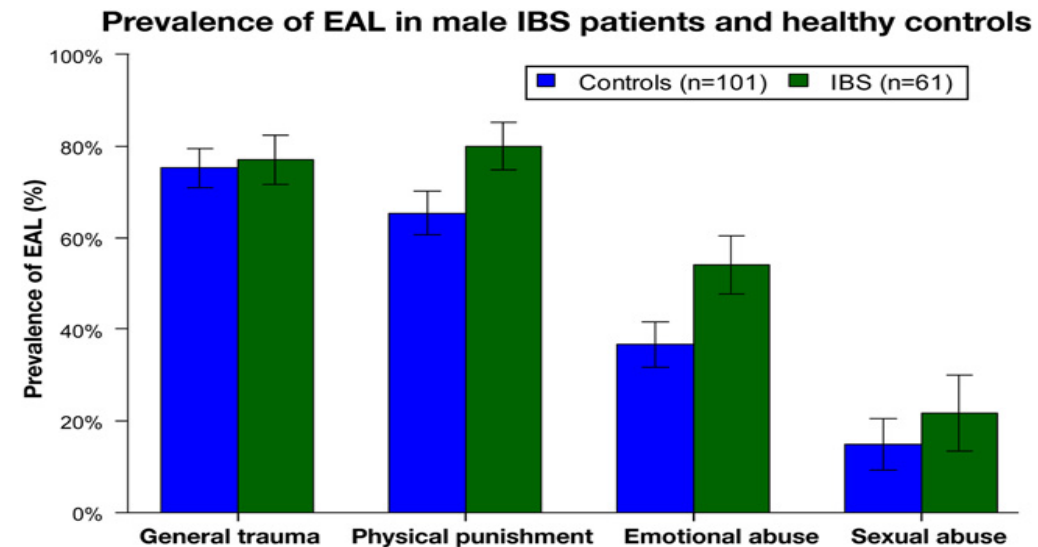
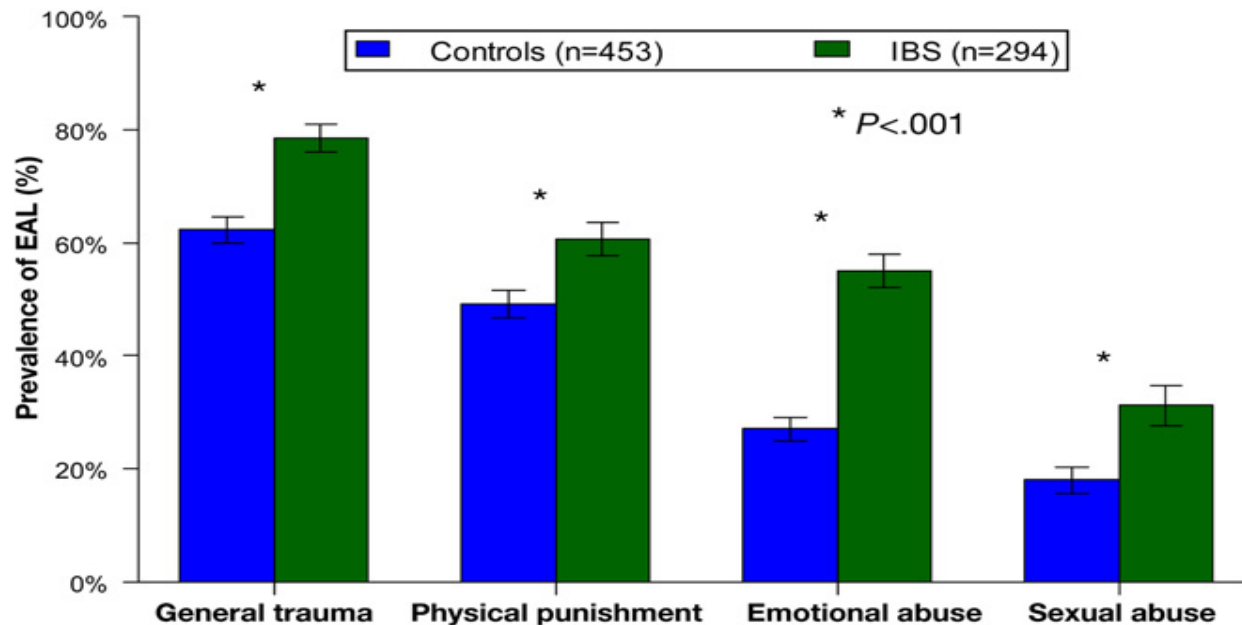


HRV : heart rate variability (variabilité cardiaque)  
 PS : parasympathique  
 S : sympathique  
 SNA : système nerveux autonome  
 HPA : hypothalamic pituitary adrenal (axe corticotrope)

**Couplage fonctionnel**

**Modulation du système immunitaire**

## Evènements de vie précoces et SII/MICI



La prévalence des patients avec MICI exposés à au moins un abus durant leur enfance était de 53 %. La santé mentale et la qualité de vie étaient significativement moins bonnes chez ces patients que chez ceux qui ne l'étaient pas. Les patients exposés à ces trauma présentaient également davantage de perturbations digestives et de fatigue. Ces résultats suggèrent que la maltraitance précoce devrait être considérée comme une composante des soins des patients MICI.

Bessel van der Kolk

# LE CORPS N'OUBLIE RIEN

Le cerveau, l'esprit et le corps  
dans la guérison du traumatisme



 ALBIN MICHEL

  
Bien-être

ARTHUR JANOV

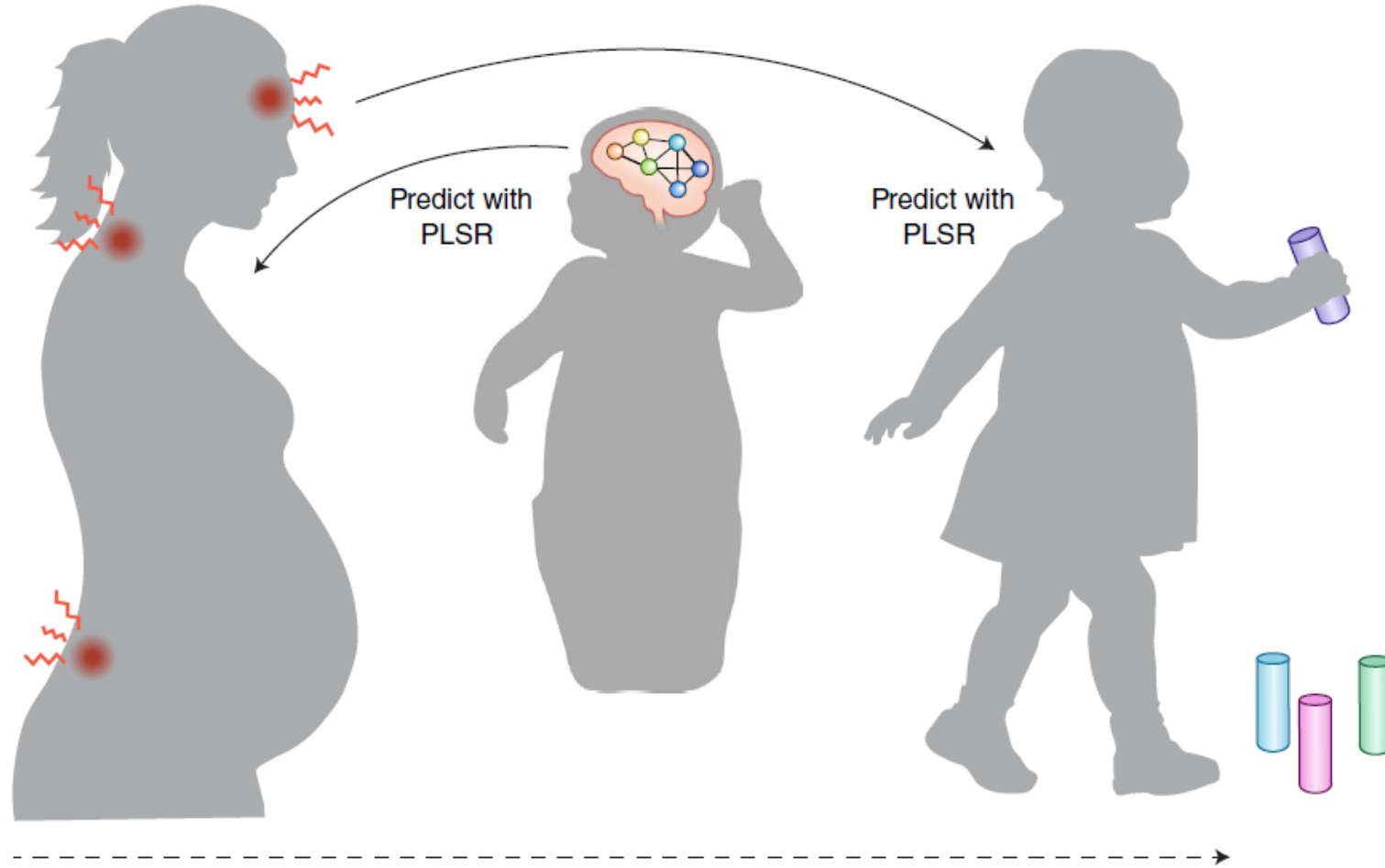
# Le corps se souvient

Identifier la source  
de sa douleur



Psychologie

# Liens entre l'inflammation maternelle, l'organisation cérébrale fonctionnelle néonatale et la mémoire de travail des tout-petits



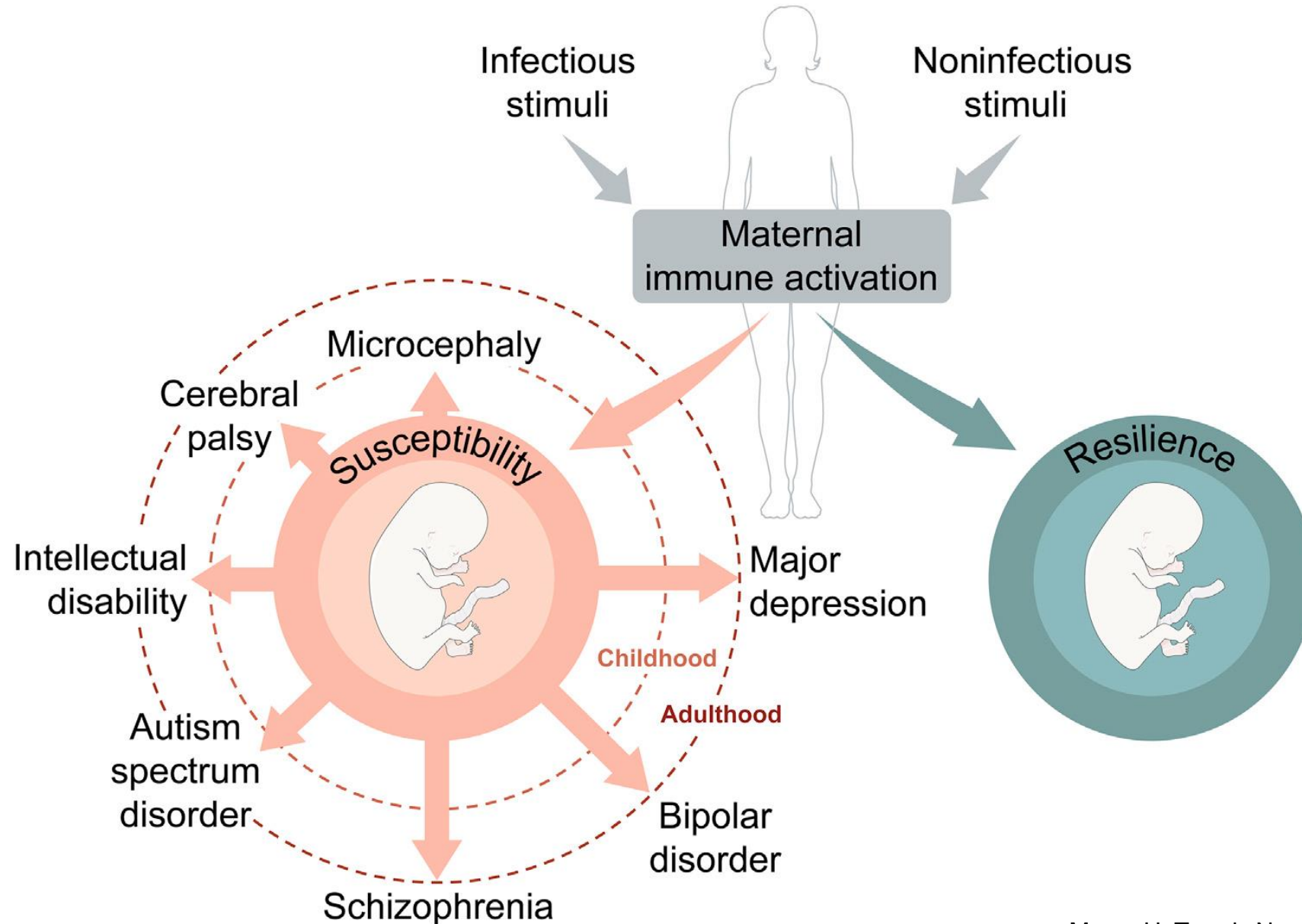
PLSR: partial least-squares regression

**Pregnancy:**  
Measure mother's inflammation with IL-6 in first, second and third trimesters

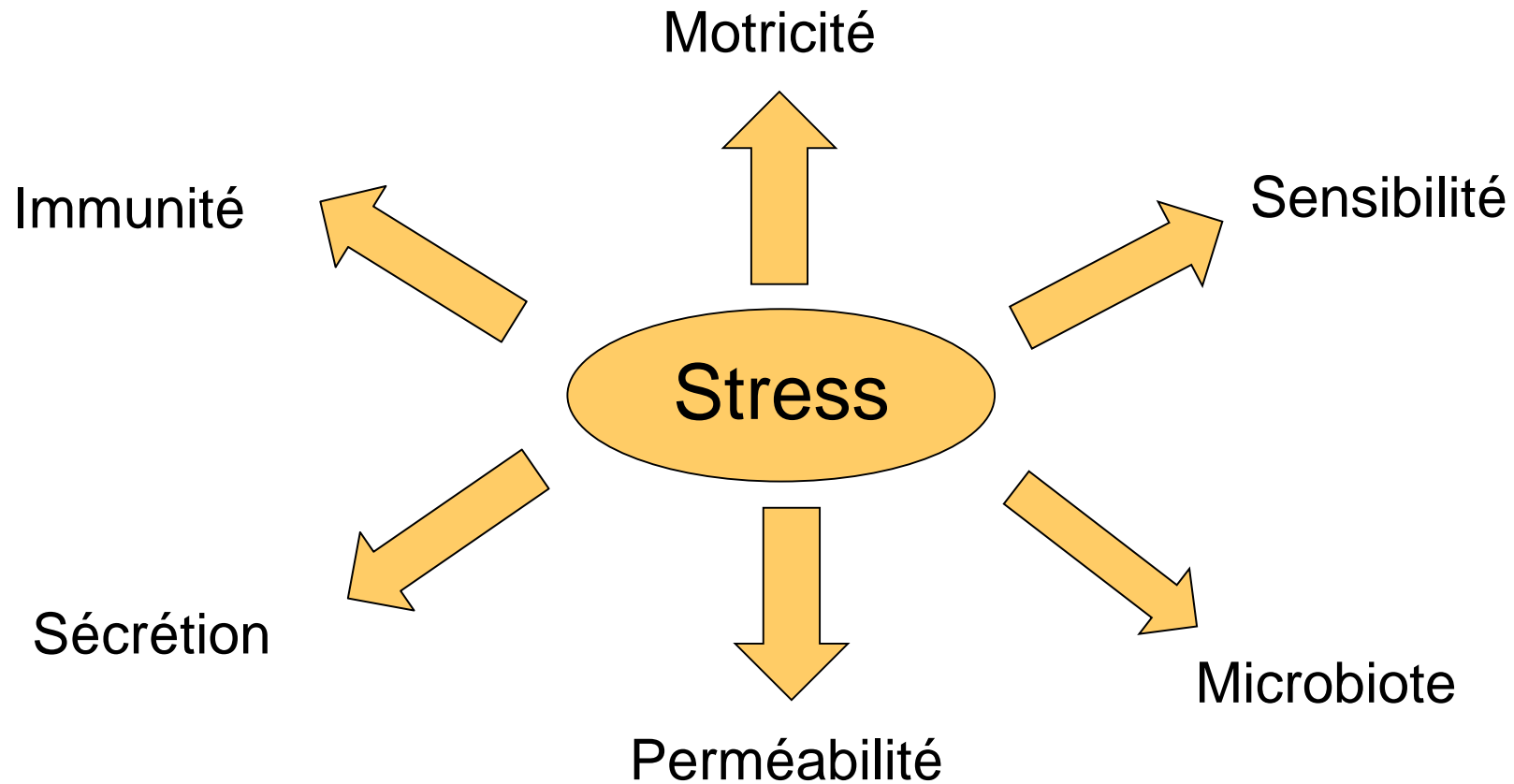
**Infancy:**  
Measure newborn's functional connectome with fMRI

**Toddlerhood:**  
Measure child's working memory with spin-the-pots task

# Voies de résilience neurodéveloppementale et de sensibilité à l'activation immunitaire maternelle



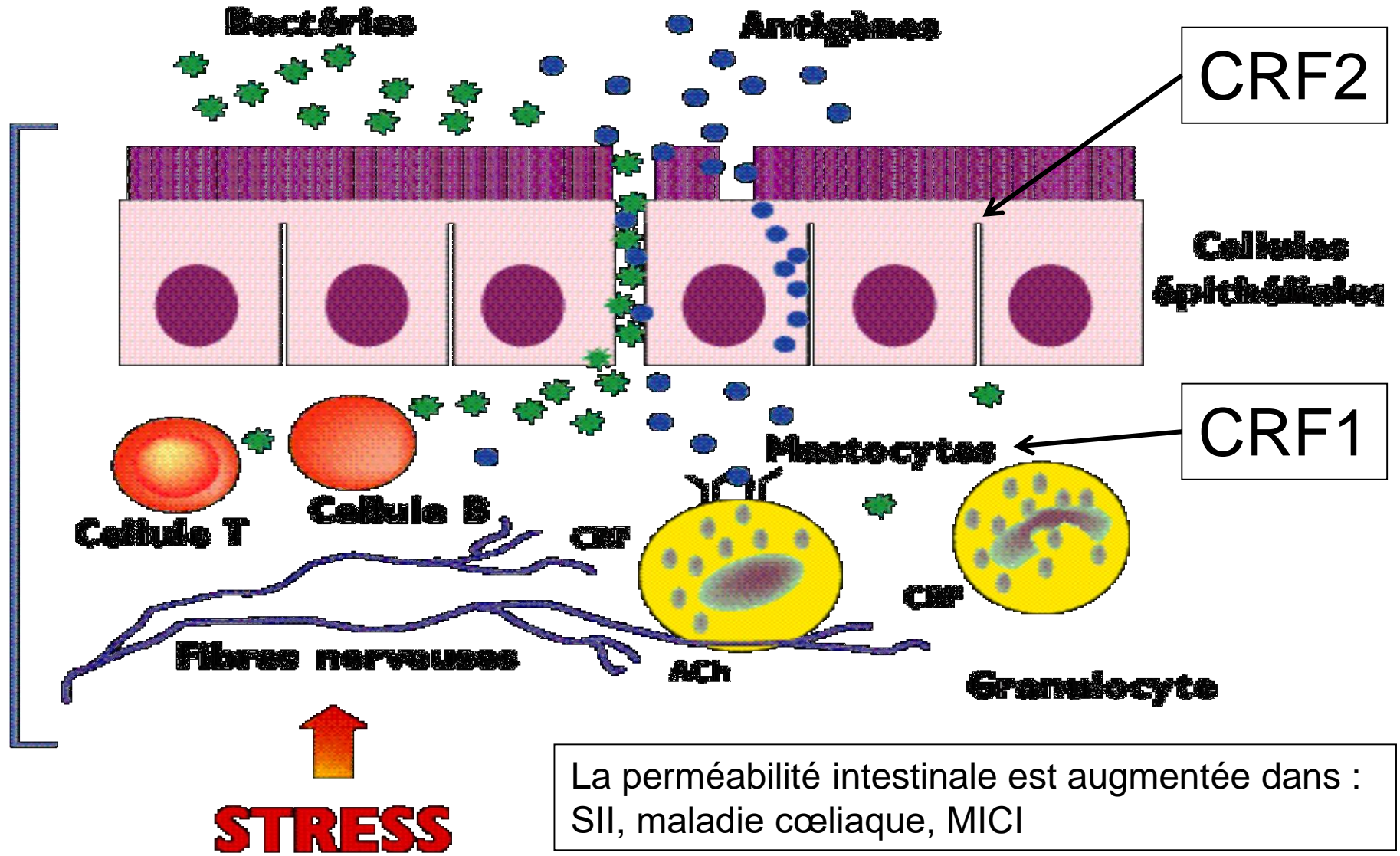
# Stress et Tractus Gastro-Intestinal



Taché Y, Perdue MH. Neurogastroenterol Motil 2004;16 Suppl 1:137-42; Taché Y, Bonaz B. J Clin Invest 2007;117:33-40; Larauche M, Kiank C, Tache Y. J Physiol Pharmacol 2009;60 Suppl 7:33-46; Kiank C, Taché Y, Larauche M. Brain Behav Immun 2010;24:41-8; Larauche M, Mulak A, Taché Y. J Neurogastroenterol Motil 2011;17:213-34; Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. J Physiol Pharmacol. 2011;62:591-9.; Rodiño-Janeiro BK, Alonso-Cotoner C, Pigrau M, Lobo B, Vicario M, Santos J. J Neurogastroenterol Motil. 2015 Jan 1;21(1):33-50.

# Stress et perméabilité intestinale

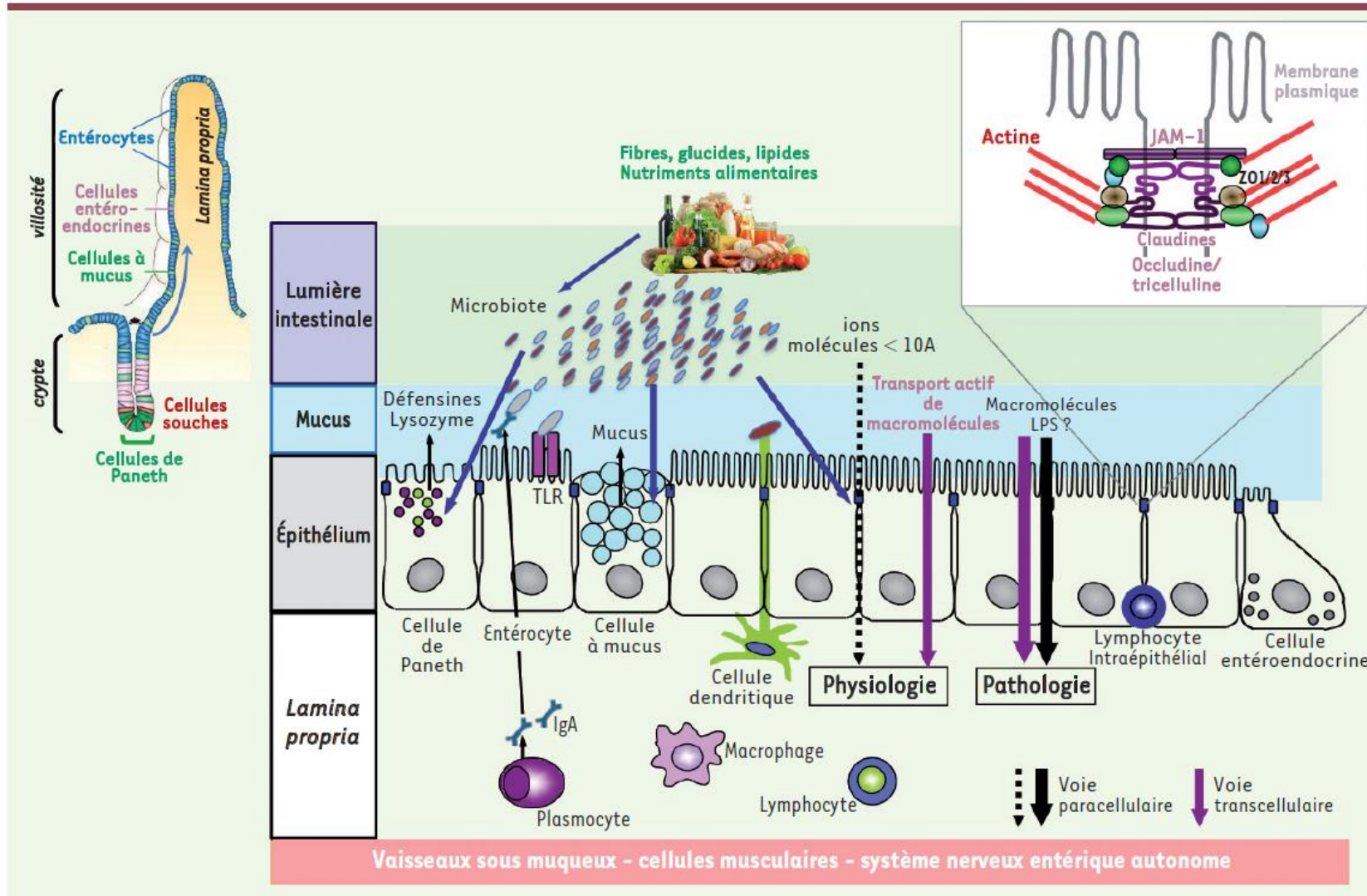
**Muqueuse intestinale**



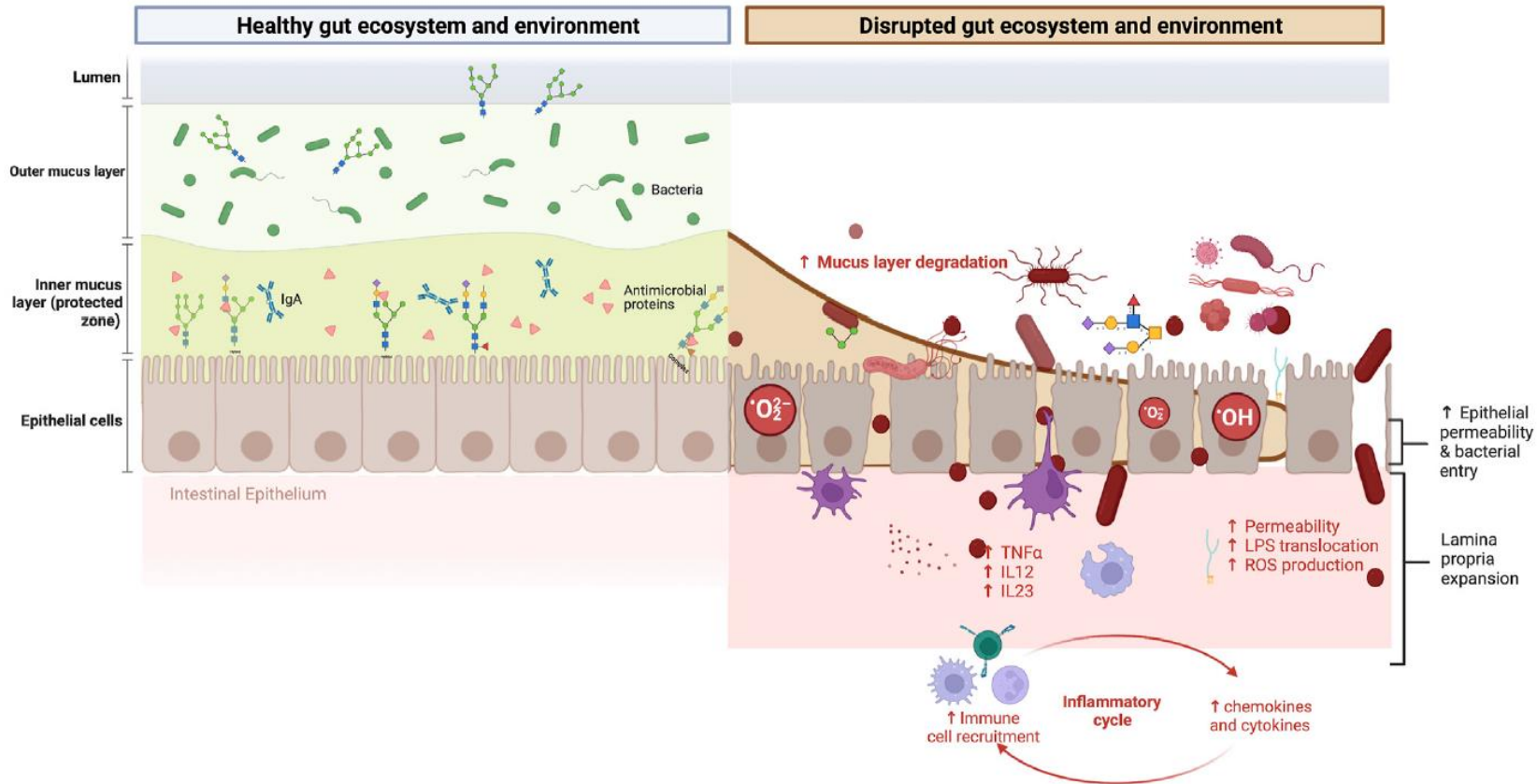
Larauche M et al. J Physiol Pharmacol. 2009; 60 Suppl 7:33-46. Porcher C et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2005; 288: G1091-103. Ducarouge B et al. PLoS One. 2013; 8: e79335.



# La barrière intestinale : Effecteurs physiques et chimiques

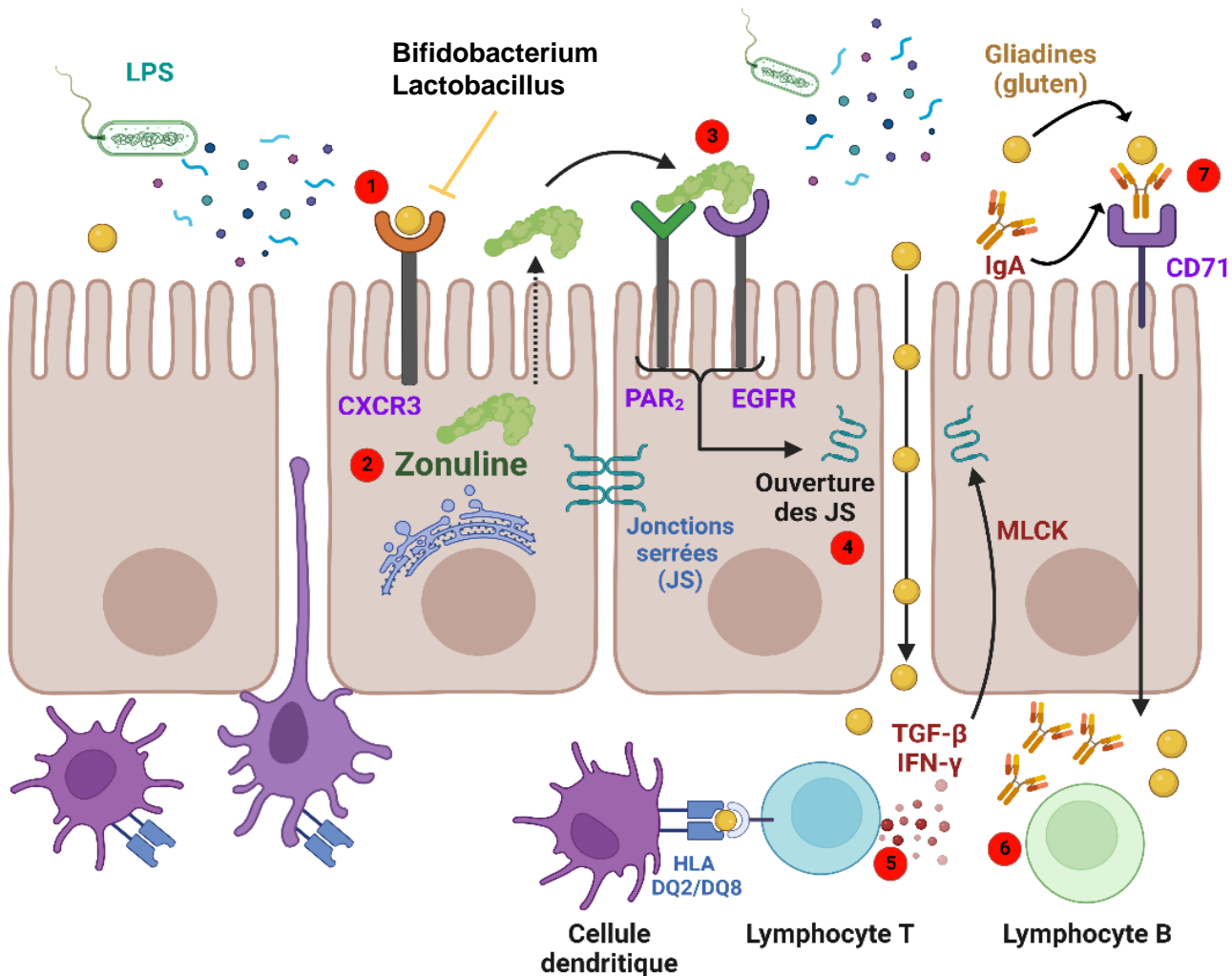


## Détérioration de la barrière intestinale : conséquences



La détérioration de la barrière muqueuse gastrointestinale  $\Rightarrow$  translocation bactéries et LPS hors du tractus gastrointestinal  $\Rightarrow$  réponses immunitaires et inflammatoires  $\Rightarrow$  augmentation de la perméabilité intestinale et endotoxémie. De plus, induction stress oxydatif via la production de ROS mitochondriales. Modifications de l'intégrité de la barrière intestinale  $\Rightarrow$  modifications abondance, expression et glycosylation des mucines, dérégulation immunitaire, dysbiose et risque d'apparition de la maladie.

## Voie de la Zonuline

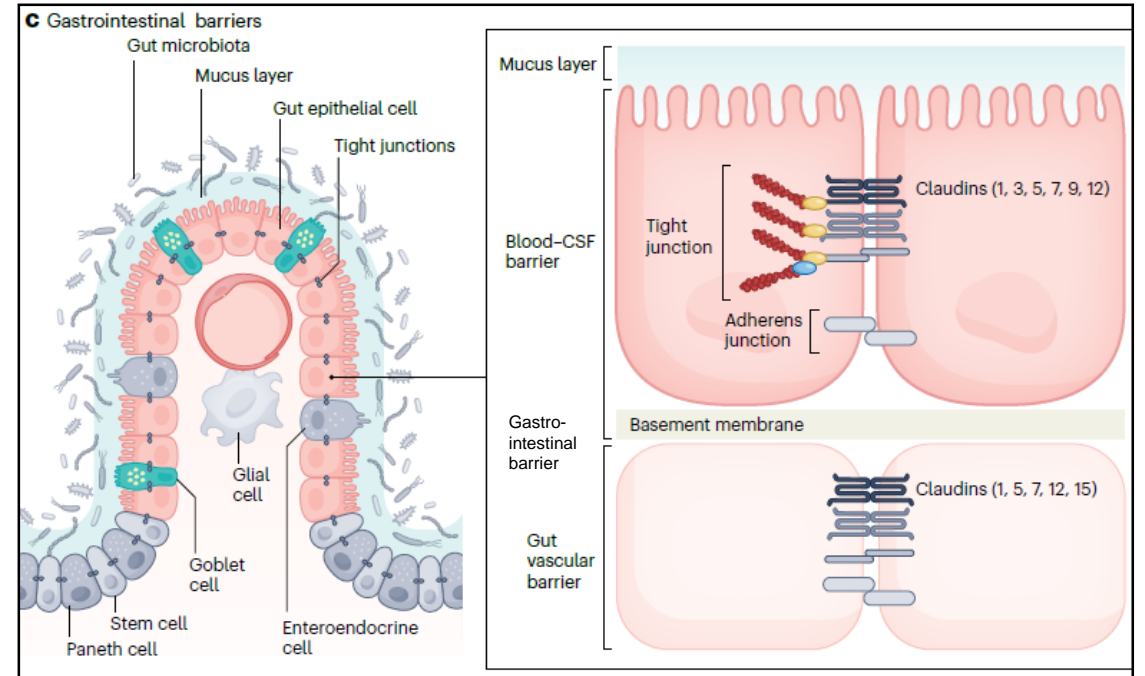
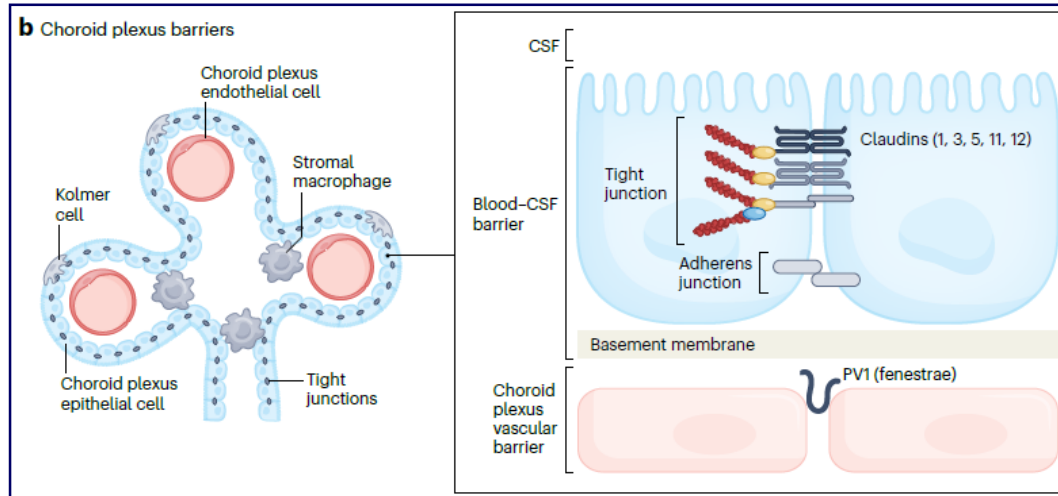
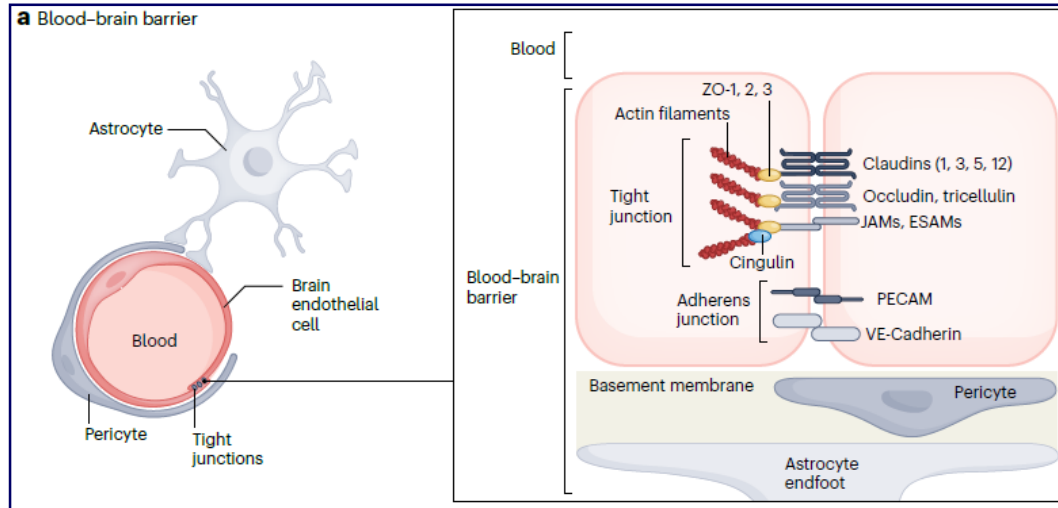


1. Activation du récepteur CXCR3 par les gliadines ou les bactéries et production de zonuline
2. Fixation de la zonuline sur les récepteurs EGFR et PAR<sub>2</sub> et activation de la PCK-α
3. Désassemblage des jonctions serrées
4. Augmentation de la perméabilité et du passage paracellulaire d'antigènes
5. Production d'IFN-γ et de TGF-β
6. Activation des lymphocytes B et production d'IgA sécrétoires
7. Amplification du signal : création du complexe IgA-Gliadine internalisé par CD71 et permettant le passage transcellulaire de peptide de gliadine intacts dans la *lamina propria*

## Principales pathologies associées au biomarqueur Zonuline

Catégorie de maladie	Maladies
<b>Intestinales</b>	MICI SII Maladie cœliaque Sensibilité au Gluten (blé) non cœliaque Entéropathies environnementales Entérocolite nécrosante
<b>Auto-immunes</b>	Diabète de type 1 SEP, Encéphalomyélite auto-immune expérimentale
<b>Métaboliques</b>	Obésité, diabète de type 2
<b>Pulmonaires</b>	Lésion pulmonaire aiguë, asthme
<b>Cardiaques</b>	Pathologie coronarienne
<b>Neurologiques</b>	Gliome
<b>Infections systémiques</b>	Septicémie, HIV

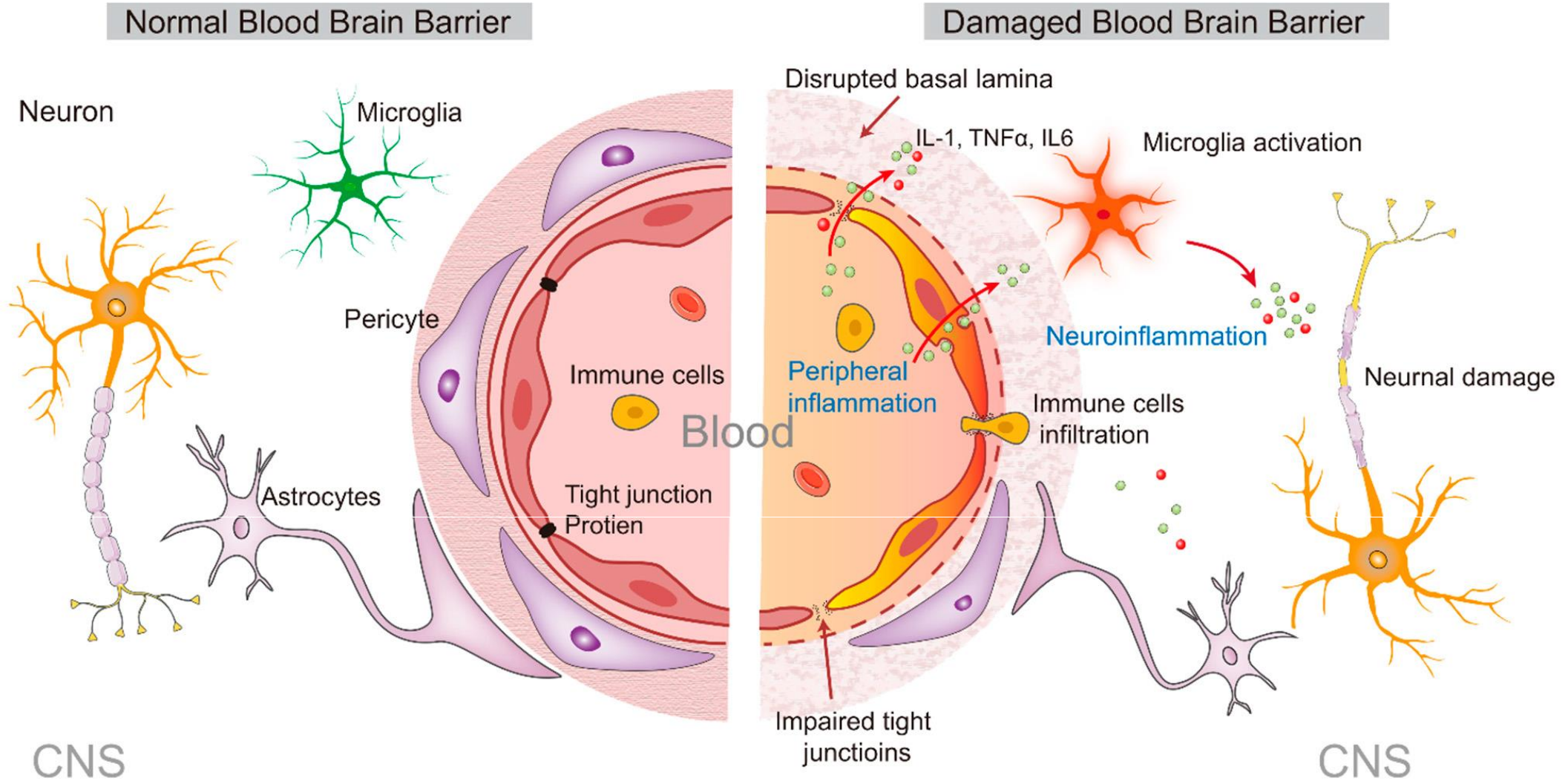
# Barrières gastro-intestinales et cérébrales chez les vertébrés



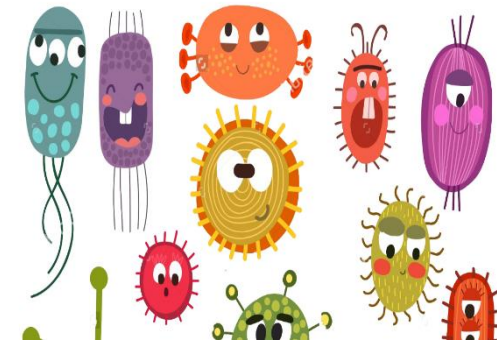
CSF, cerebrospinal fluid; ESAMs, endothelial cell-selective adhesion molecules; JAMs, junctional adhesion molecules; PECAMs, platelet endothelial cell adhesion molecules; PV1, plasmalemmal vesicle associated protein 1; ZO, zonula occludens.

Un dysfonctionnement de ces barrières suite à des altérations de la composition microbienne intestinale pourrait constituer la base de diverses affections, notamment des troubles neurologiques et gastro-intestinaux souvent comorbides.

# Une inflammation périphérique accrue entraîne une perturbation de la barrière hémato-encéphalique



# Le Microbiote intestinal



- ❑ 100.000 milliards de bactéries ( $10^{14}$ ), 10 fois plus que nombre cellules organisme
- ❑ 3,3 millions de gènes (150 fois plus que génome humain)
- ❑ ~ 60% du poids sec des selles; pèse de 1 à 2 kg
- ❑ Inclut : bactéries, archeas, virus, champignons, parasites
- ❑ Jusqu'à 50 phylas bactériennes, 1000 espèces bactériennes distinctes
- ❑ Localisées principalement dans l'intestin grêle et le côlon
- ❑ Majoritairement anaérobies divisées en trois phylas majeures

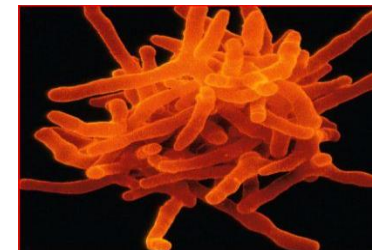
## ***Firmicutes***



## ***Bacteroidetes***



## ***Actinobacteria***



## Le microbiote intestinal est influencé par :

- Mode accouchement (vaginal vs césarienne)
- Pré-terme vs à terme
- Génétique
- Alimentation
- Âge
- ATB
- Stress
- Géographie
- Activité physique
- Infections
- Maladies

David LA et al. Nature 2014;505:559-63;  
De la Cochetiere J Clin Microbiol 2005;43:5588-92;  
Moussaoui N et al. J Neurogastroenterol Motil. 2017;23:135-43;  
Aya V et al. Plos One 2021;16:e0247039;  
Rutayisire E et al. BMC Gastroenterol 2016;16:86.



# Fonction du microbiote intestinal

## ☐ Fonctions métaboliques

- Différenciation et prolifération des cellules épithéliales intestinales
- Métabolise xénobiotiques (carcinogènes...)
- Synthèse de vitamines (biotine, folates, Vit K...)
- Fermente les résidus alimentaires non digestibles et le mucus
- Production d'énergie pour l'hôte – acides gras à chaînes courtes (AGCC)
- Absorption d'ions

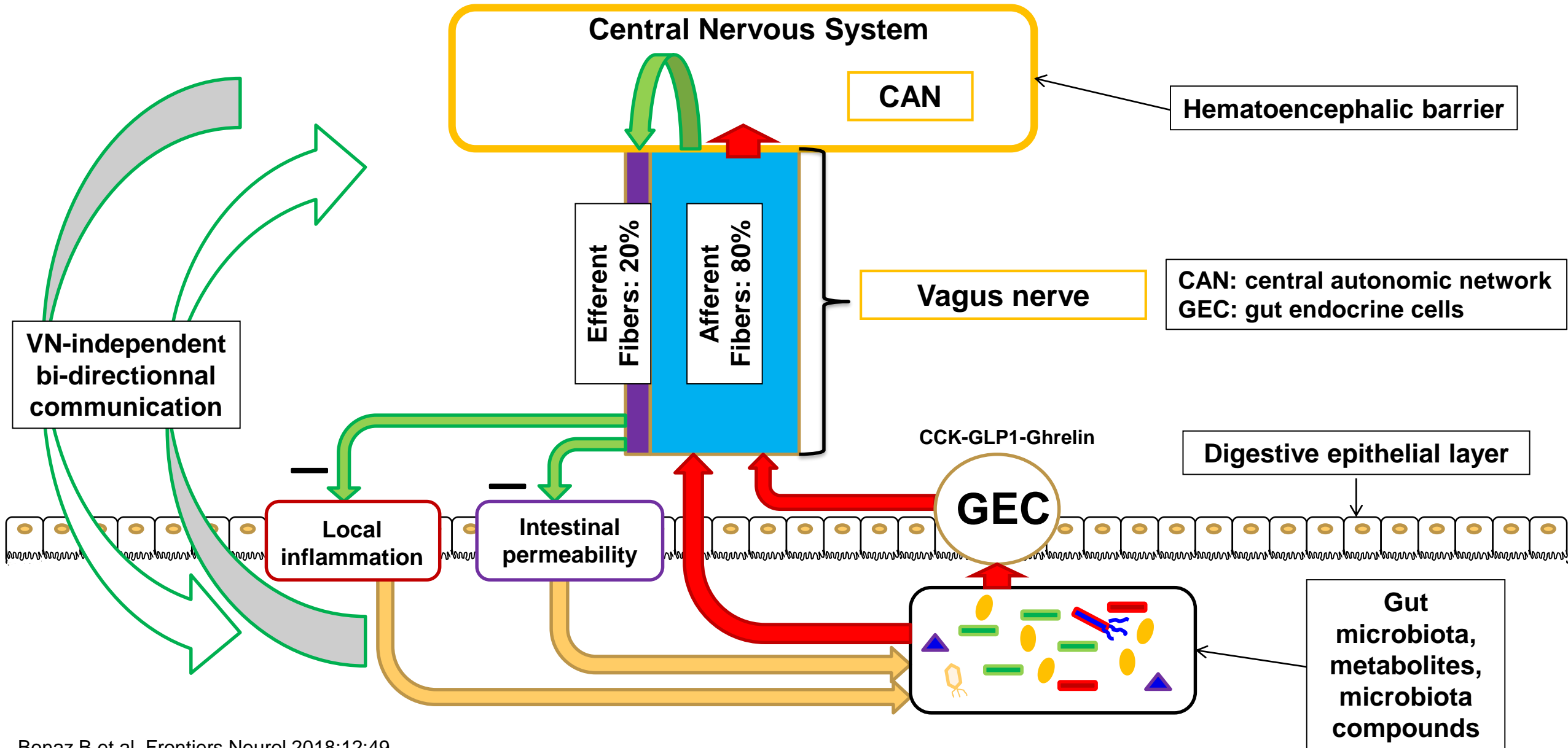
# Fonction du microbiote intestinal

- ❑ Fonction barrière
  - Jonctions serrées
  - Induction de sécrétion d'IgA
  - Induction de peptides anti-microbiens par l'hôte
- ❑ Fonction immune
  - Développement système immunitaire muqueux et général
  - Maturation immunitaire adaptative intestinale (TH17, Treg)
- ❑ Protection
  - Compétition avec pathogènes (nutriments, récepteurs)
  - Production de facteurs anti-microbiens (bactériocines...)

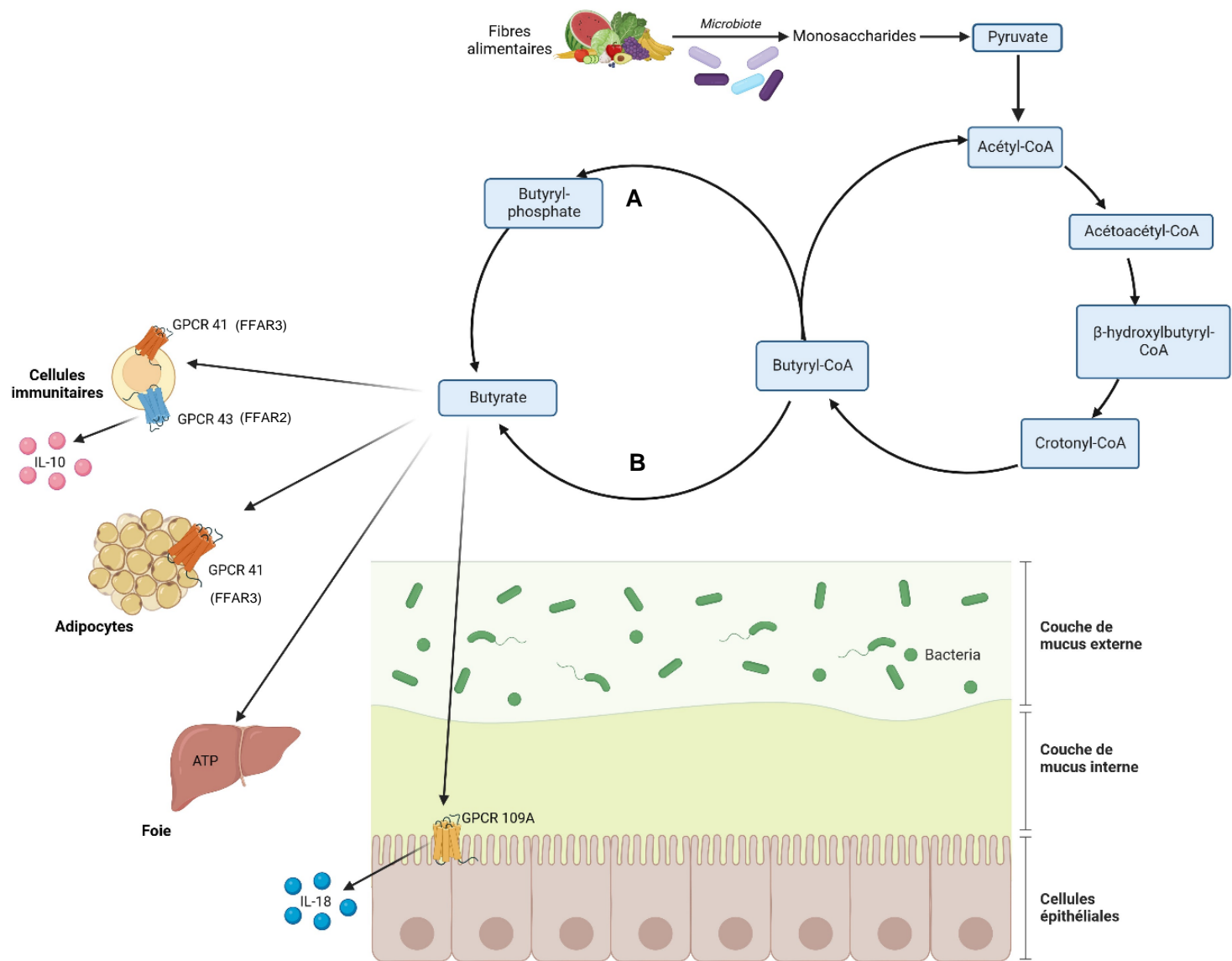
## Microbiote intestinal et perméabilité intestinale

- ❑ Contribue à la maturation du système immunitaire intestinal et à la défense de l'hôte contre les agents pathogènes
- ❑ Permet le renforcement de la barrière en induisant la production de mucus, la sécrétion de défensines et d'IgA sécrétoires et la synthèse des protéines de jonction serrée par les entérocytes
- ❑ Favorise la digestion des aliments, notamment la fermentation de polysaccharides alimentaires qui conduisent à la production d'énergie par la fabrication d'AGCC (acétate, propionate, butyrate). Le butyrate joue un rôle particulier dans le maintien de la barrière intestinale
- ❑ Altérations du microbiote (dysbiose) peuvent affecter la perméabilité intestinale et s'accompagner d'une inflammation chronique de bas grade

# Le nerf vague à l'interface de l'axe microbiote intestinal - cerveau



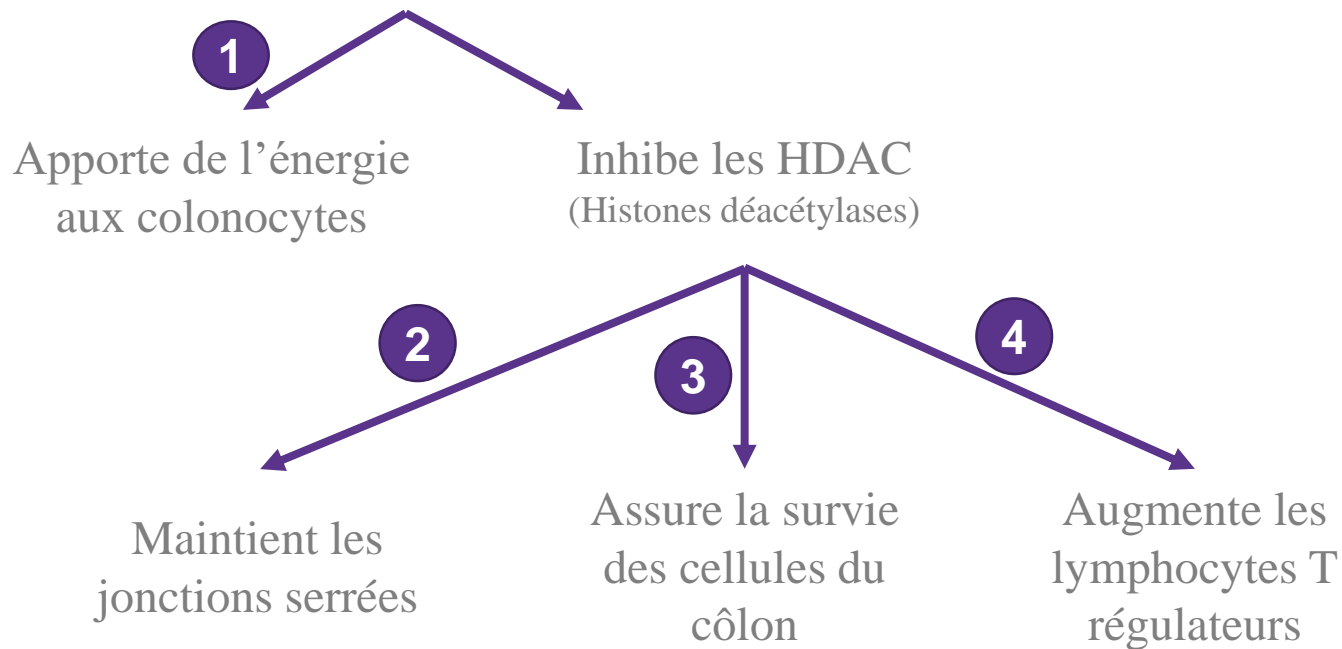
# Formation de butyrate à partir de fibres alimentaires et absorption colique



Deux voies de production de butyrate à partir du butyryl-CoA dans les bactéries ont été rapportées. A) le butyryl-CoA est phosphorylé en butyryl-phosphate et converti en butyrate via la butyrate kinase. B) le fragment CoA du butyryl-CoA est transféré à l'acétate externe via la butyryl-CoA : acétate transférase, conduisant à la formation de butyrate et d'acétyl-CoA. Plusieurs récepteurs du butyrate, notamment les récepteurs 41 couplés aux protéines G (GPR41), GPR43 et GPR109A, ont été identifiés. GPR41 se trouve dans les tissus adipeux et les cellules immunitaires, GPR43 dans les cellules immunitaires tandis que GPR109A est présent dans les cellules du côlon. Le GPR109A est essentiel pour l'induction de l'IL-18 par le butyrate dans l'épithélium colique.

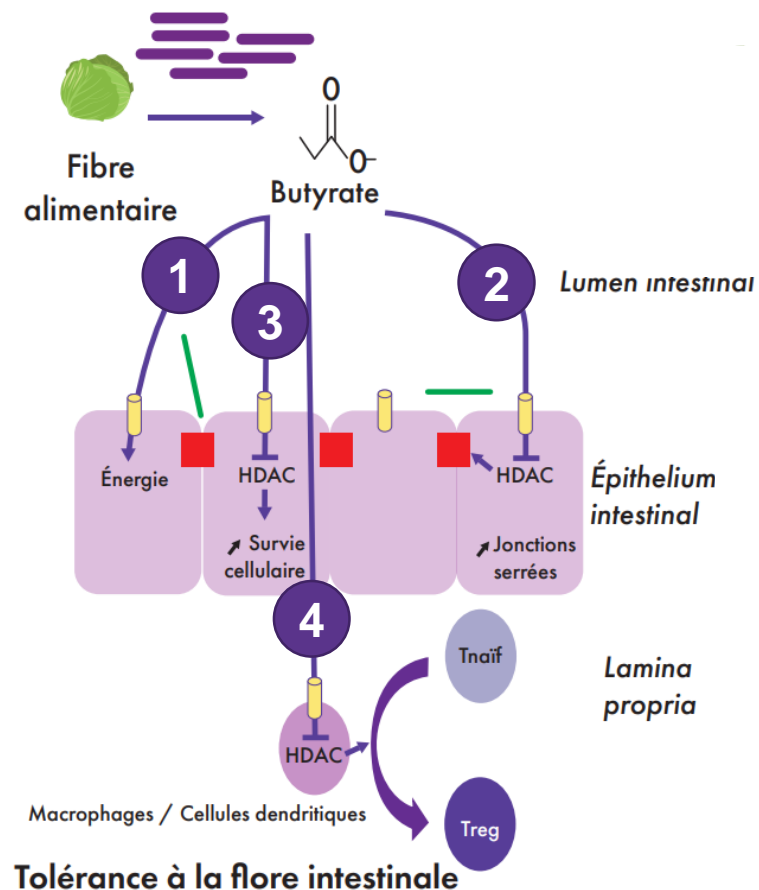
## Mode d'action du butyrate

L'apport de butyrate :

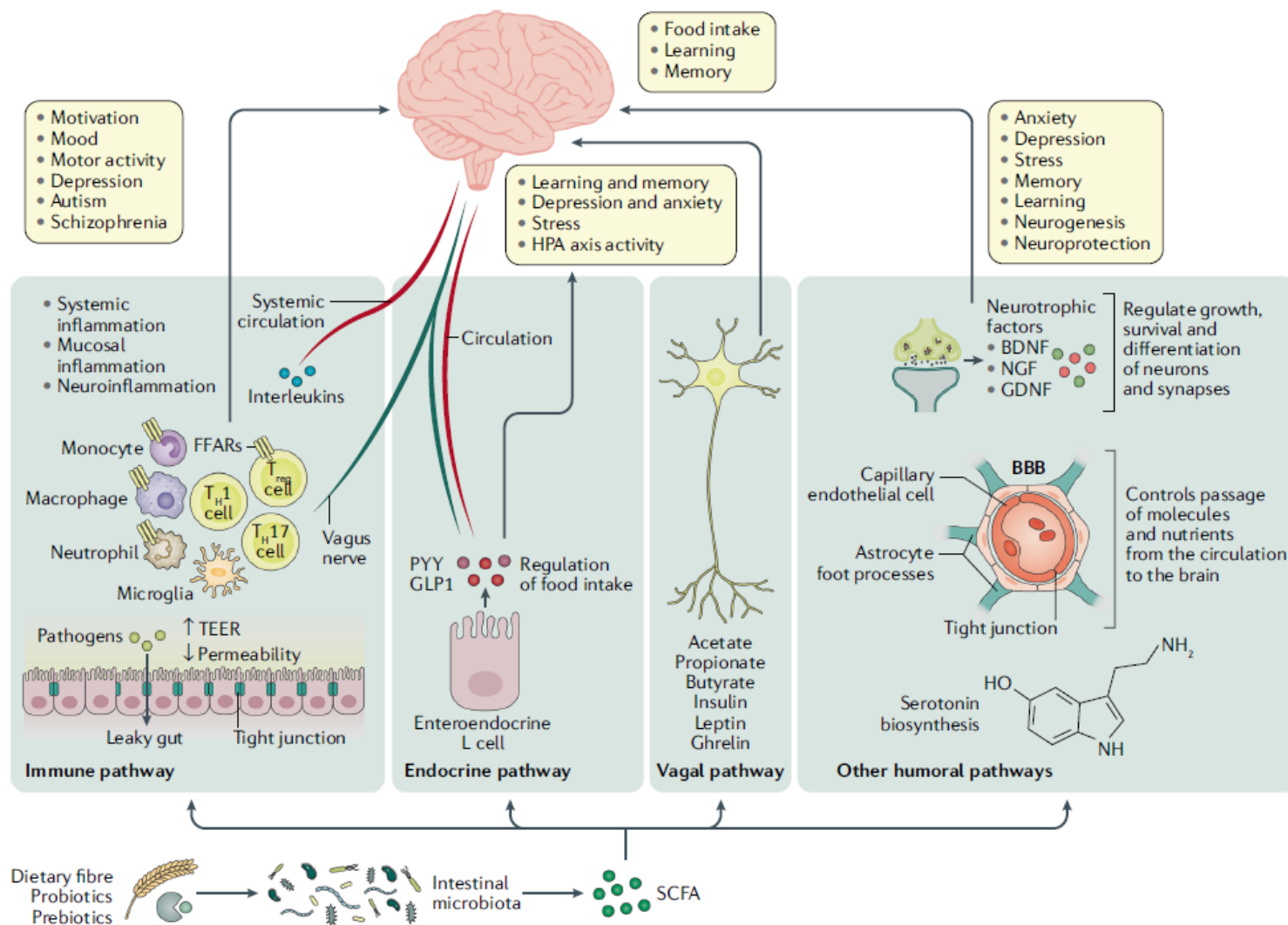


= Limite la perméabilité intestinale

= Meilleure équilibre et tolérance de la flore + Réduit l'inflammation

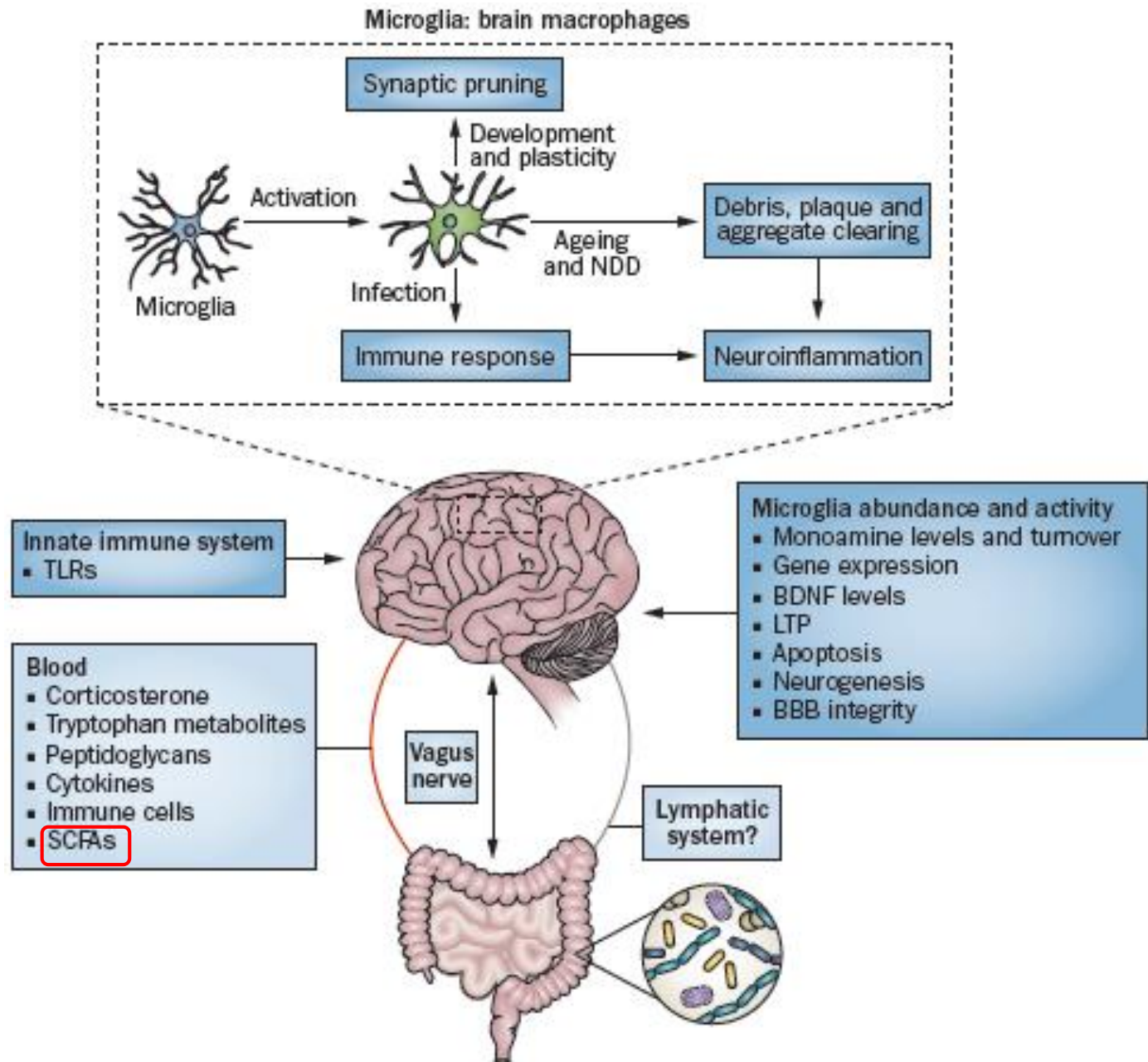


# Voies potentielles intestin-cerveau par lesquelles les AGCC pourraient moduler la fonction cérébrale



BDNF, brain- derived neurotrophic factor; GDNF, glial cell line- derived neurotrophic factor; HPA, hypothalamus–pituitary–adrenal; NGF, nerve growth factor; TH1, T helper 1; TH17, T helper 17; Treg cell, regulatory T cell.

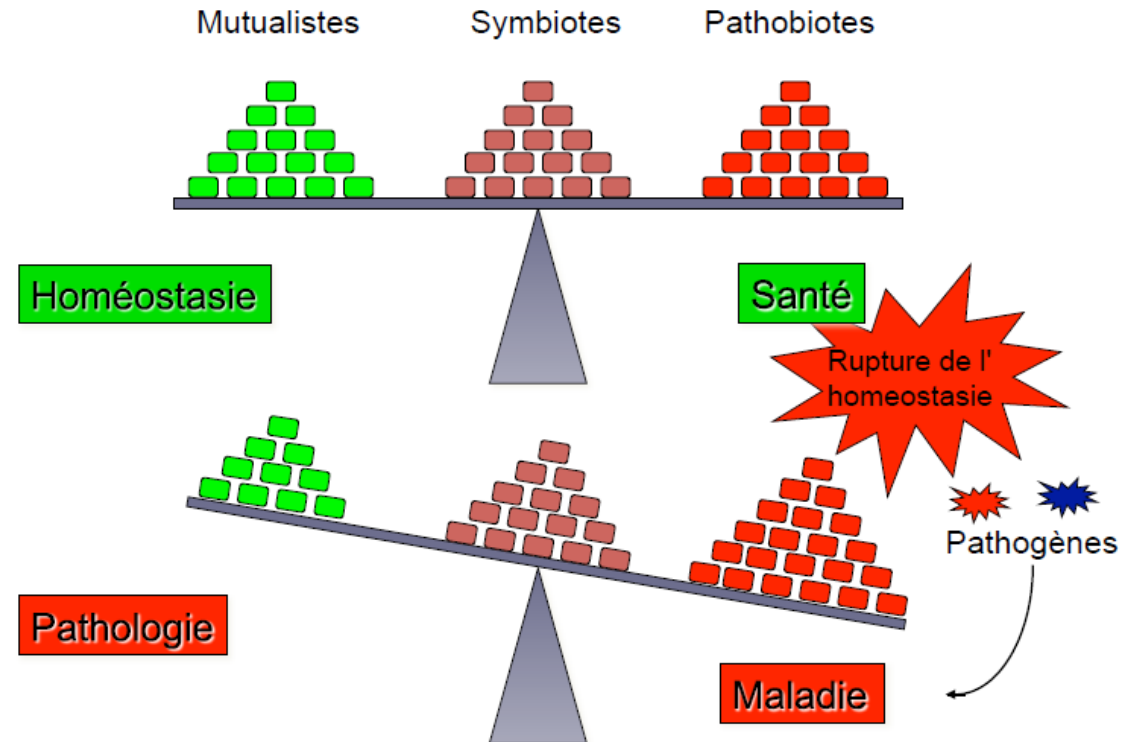
Les acides gras à chaîne courte (SCFAs), produits de fermentation bactérienne dérivés du microbiote, régulent l'homéostasie de la microglie. Les souris déficientes en récepteur SCFA FFAR2 reflétaient les défauts de la microglie trouvés chez les souris germ-free. Les bactéries hôtes régulent de manière vitale la maturation et le fonctionnement de la microglie, alors que la déficience de la microglie peut être corrigée dans une certaine mesure par un microbiote complexe.



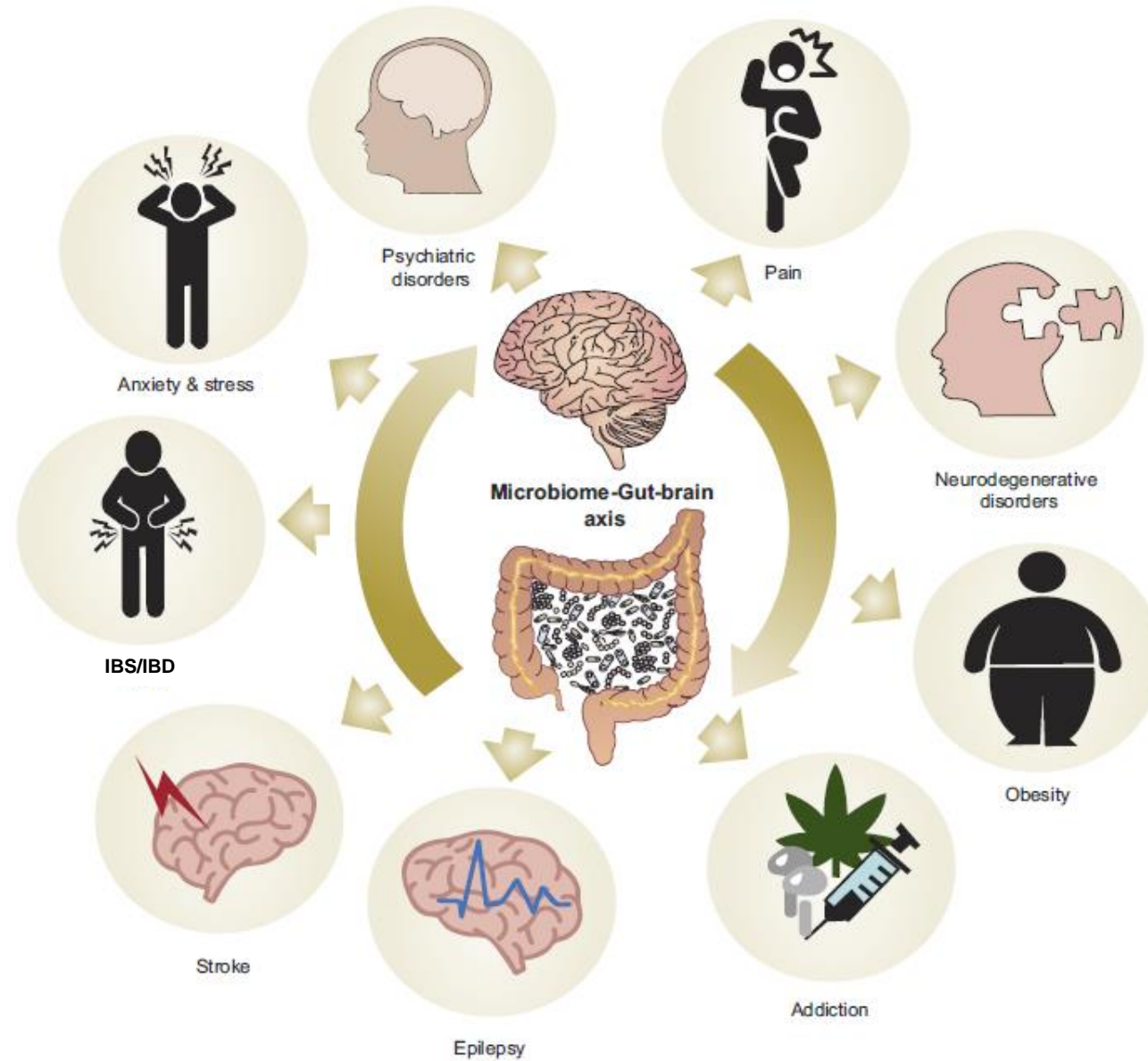


# Définition de la dysbiose

La dysbiose (intestinale) est l'altération soutenue de l'équilibre normal du microbiote intestinal



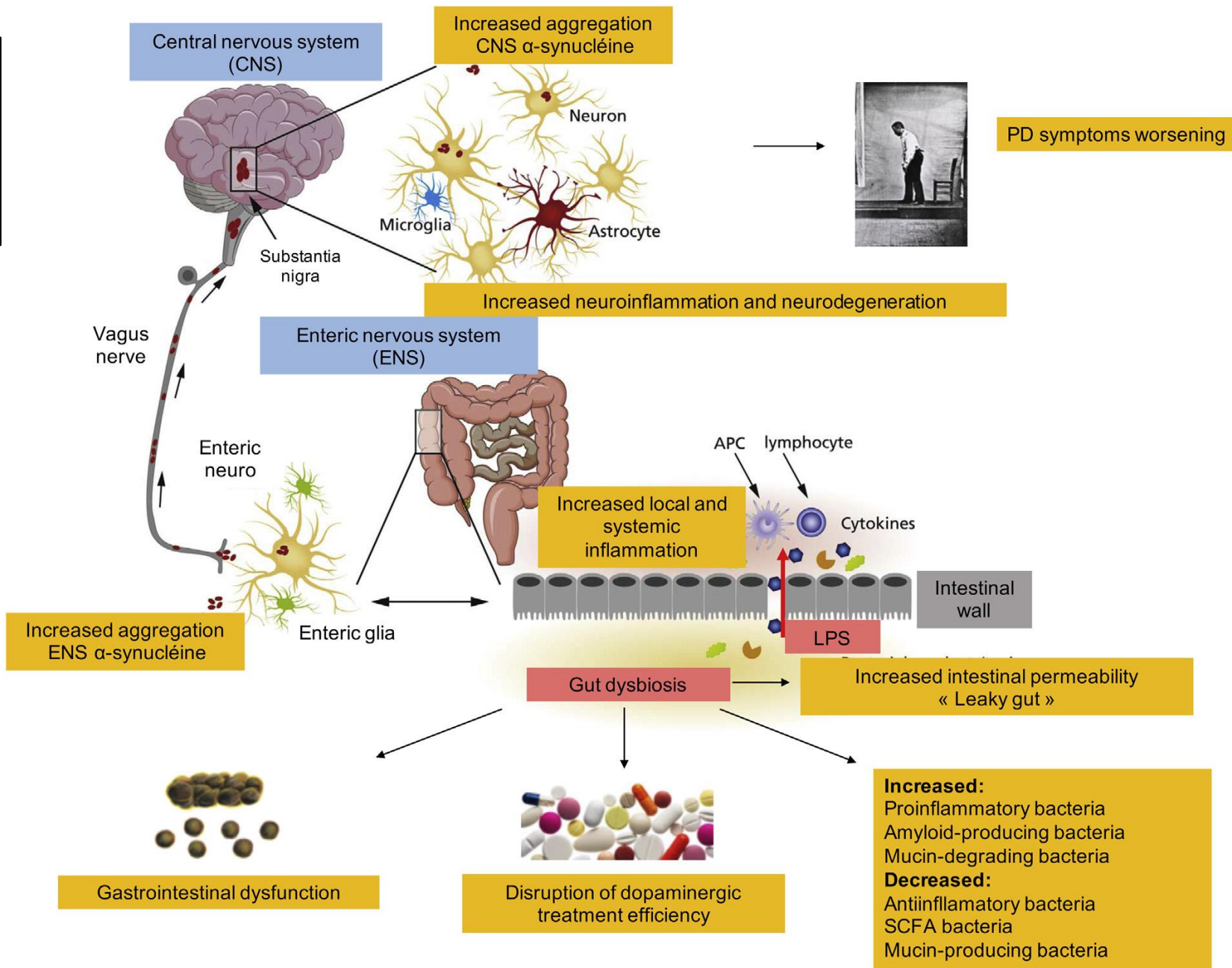
# Maladies et processus pathologiques dans lesquels le microbiote est actuellement impliqué



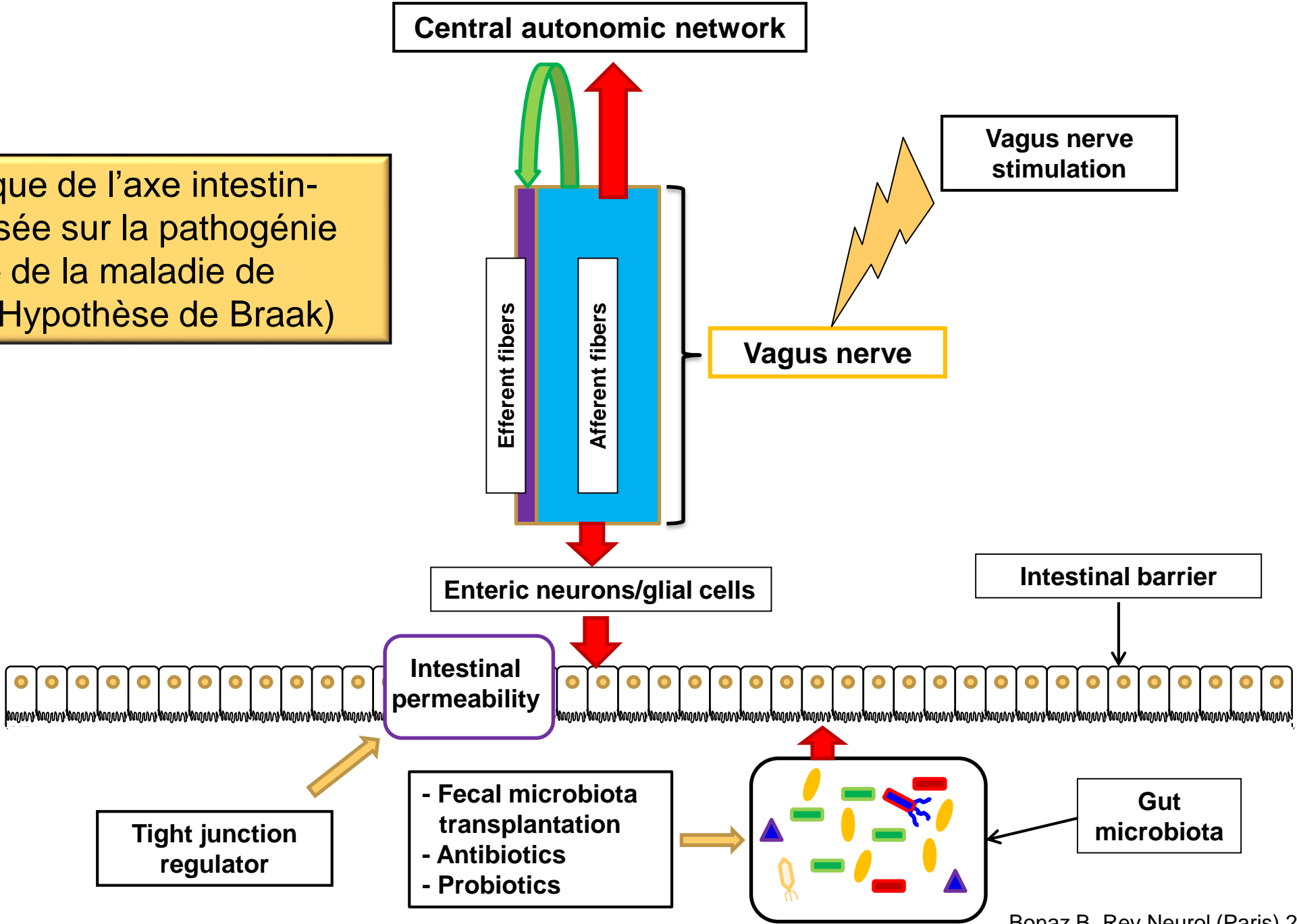
# Représentation schématique du rôle du microbiote intestinal dans la pathogenèse de la maladie de Parkinson (PD)

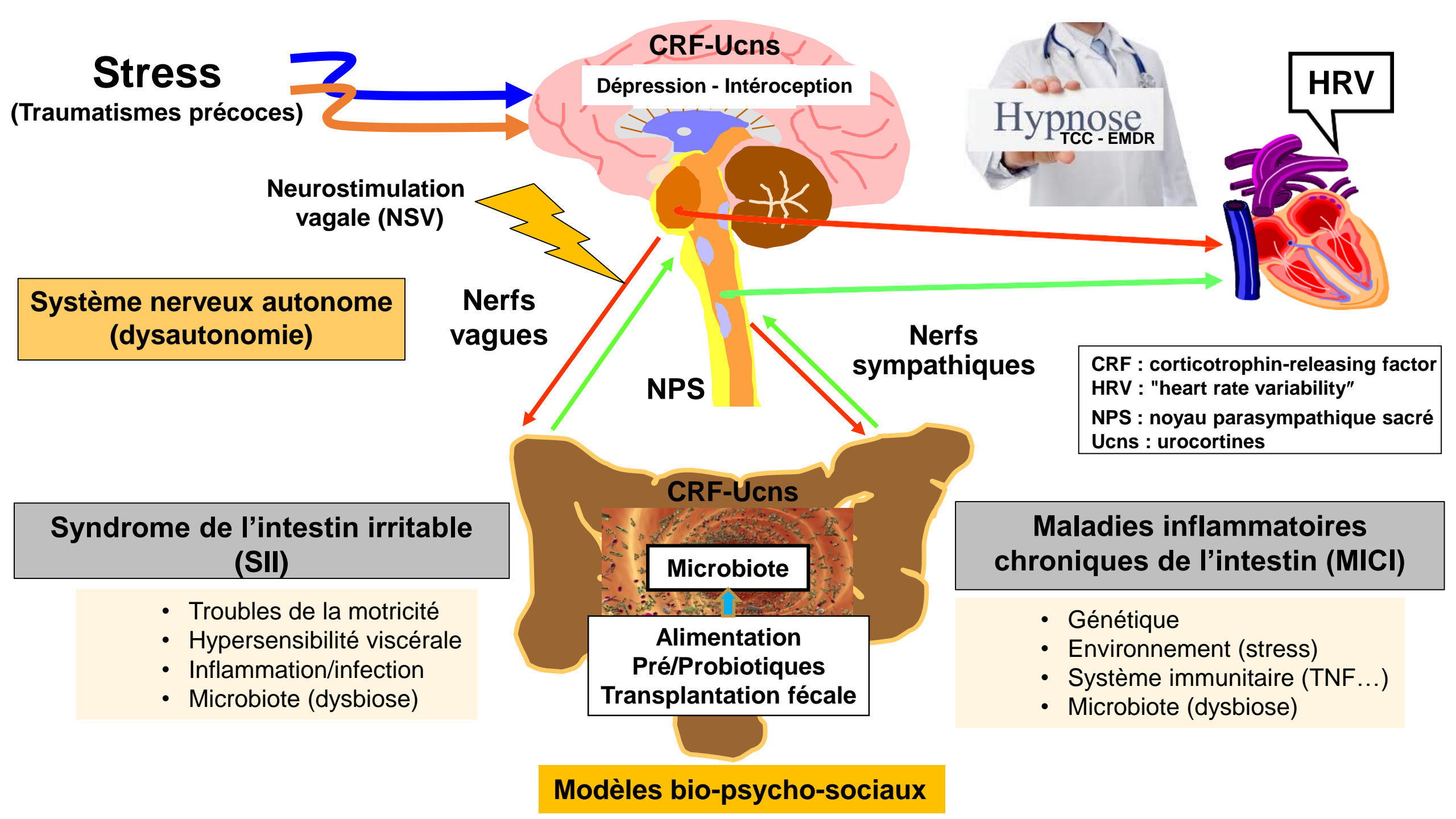
La dysbiose intestinale altère la capacité métabolique, perturbe la perméabilité intestinale et favorise l'inflammation. Ces processus participent à l'accumulation et à la propagation de l' $\alpha$ -synucléine du système nerveux entérique vers le système nerveux central via le nerf vague. La dysbiose intestinale contribue également aux symptômes moteurs et non moteurs de la maladie et à l'efficacité réduite du traitement de remplacement par la dopamine.

SCFA : acides gras à chaîne courte.  
 LPS : lipopolysaccharides.  
 ENS : système nerveux entérique

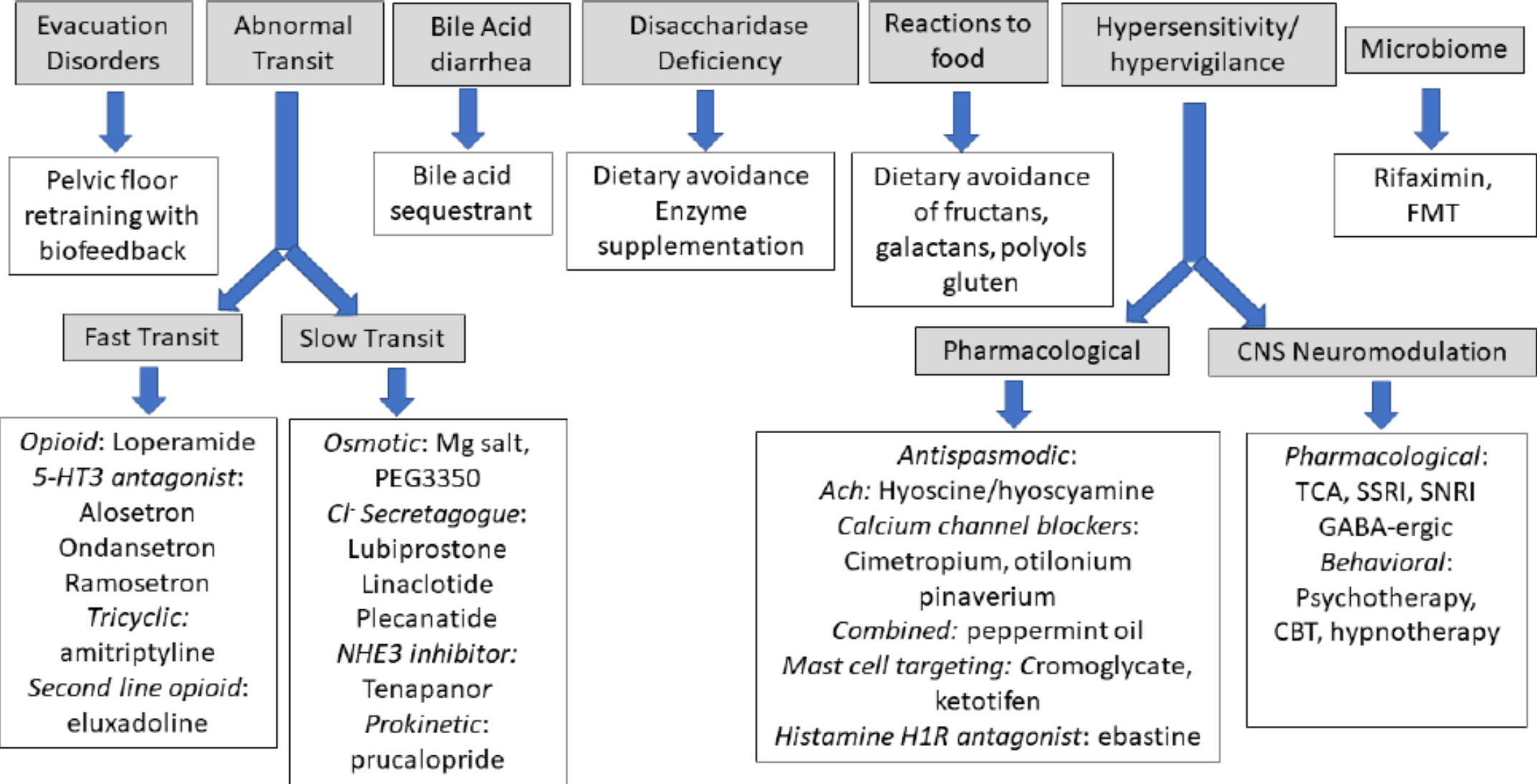


Thérapeutique de l'axe intestin-cerveau basée sur la pathogénie ascendante de la maladie de Parkinson (Hypothèse de Braak)

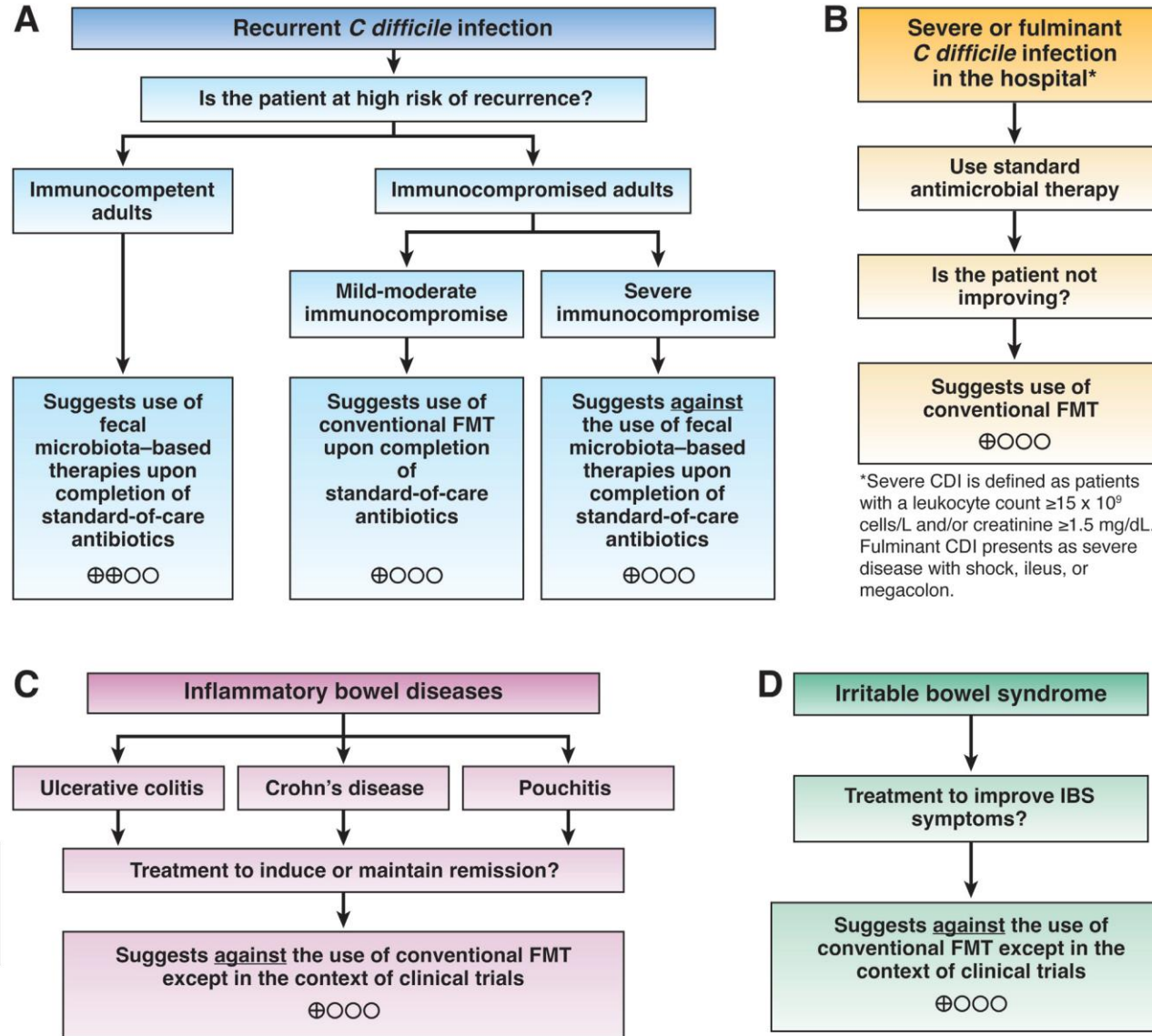




# SII : choix thérapeutiques guidés par la physiopathologie



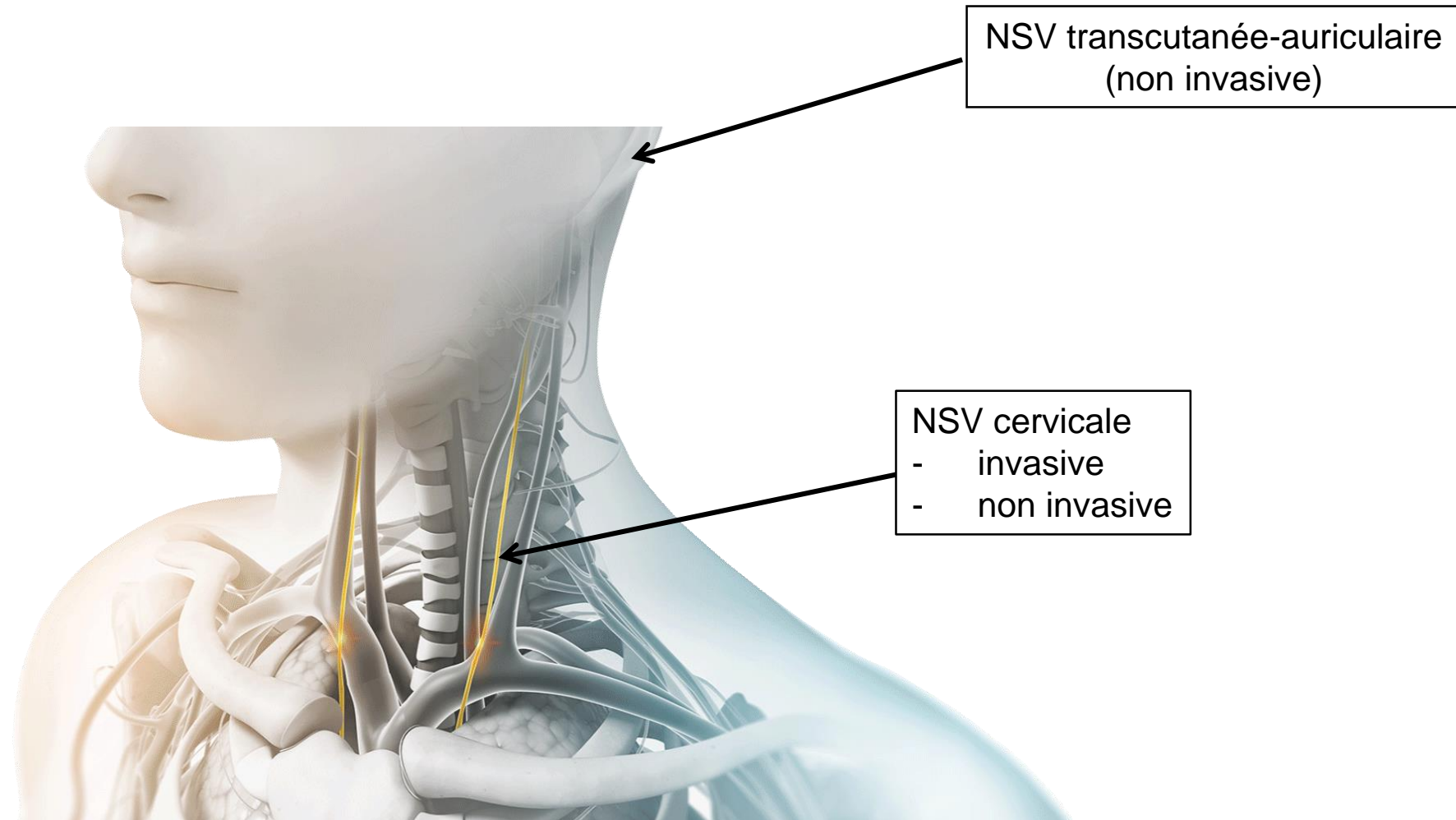
**Clinical Decision Support Tool**  
**Use of Fecal Microbiota–Based Therapies in**  
**Adults With Select GI Disorders**



**Fecal microbiota–based therapies** include conventional fecal microbiota transplant (FMT) and FDA approved therapies fecal microbiota, live-jslm and fecal microbiota spores, live-brpk.

**Certainty of evidence:**  
 ⊕○○○ Very low  
 ⊕⊕○○ Low

## Neurostimulation vagale (NSV) : Médecine Bioélectronique






## Applications cliniques de la NSV

- **Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)**
  - ClinicalTrials.gov : NCT01569503 (First received: March 30, 2012). Bonaz B et al. Neurogastroenterol Motil 2016;28:948-53; Sinniger V et al. 2020; Oct;32(10):e13911
  - Vagus Nerve Stimulation in Crohn's Disease: SetPoint Medical Corporation, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02311660 (First received: December 3, 2014)  
D'Haens G et al. UEGW Abs. 2016, DDW Abs. 2019
- **Syndrome de l'intestin irritable (SII):** ClinicalTrials.gov identifiers: NCT02388269 and NCT02420158. Mion F et al. Bioelectronics in Medicine, 2020. Shi X et al. JCI Insight 2021;6(14):e150052
- **Gastroparésie :** Gottfried-Blackmore A et al. Neurogastroenterol Motil 2020; 32: e13769
- **Ileus post-opératoire**
  - Anti-inflammatory Effect of Peroperative Stimulation of the Vagus Nerve: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01572155. Guy Boeckxstaens, Katholieke Universiteit Leuven
  - Stakenborg N. et al. Neurogastroenterol Motil. 2017; 29:e13075
- **Polyarthrite rhumatoïde (PR)**
  - Safety and Efficacy of Vagal Nerve Stimulation in Patients With Rheumatoid Arthritis: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01552941. Setpoint Medical Corporation. Koopman FA et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2016;113:8284-9
- **Obésité :** ClinicalTrial.Gov: Preoperative treatment with noninvasive intraauricular VNS pending bariatric surgery [recruiting]: NCT02648191
- **Psoriasis**
- **Maladie de Parkinson**
- **AVC**
- **Covid-19 :** Bonaz B, et al. Bioelectron Med. 2020 Jul 29;6:15.

# A 12-month pilot study outcomes of vagus nerve stimulation in Crohn's disease

Valérie Sinniger<sup>1,2</sup> | Sonia Pellissier<sup>3</sup> | Florence Fauvelle<sup>1,4</sup> | Candice Trocmé<sup>5</sup> |  
Dominique Hoffmann<sup>6</sup> | Laurent Vercueil<sup>1</sup> | Jean-Luc Cracowski<sup>7</sup> | Olivier David<sup>1</sup> |  
Bruno Bonaz<sup>1,2</sup> 



“From bench to bedside”

This study is the continuation of previous reported findings at 6 months (Bonaz B et al. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28:948-53)

Appel à projets INSERM-DGOS 2011

## Key Points

- A 12-month invasive VNS alleviates the inflammatory status of patients with Crohn's disease.
- VNS impacts specifically the pro-inflammatory cytokines IL6, IL12, IL23, TNF $\alpha$ , in relation with gut mucosa metabolites.
- VNS restores a homeostatic vagal tone.

# Neurostimulation vagale transcutanée auriculaire (ta-NSV)

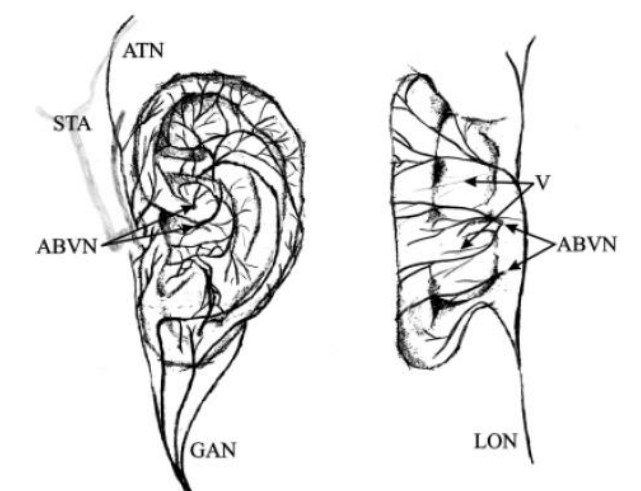
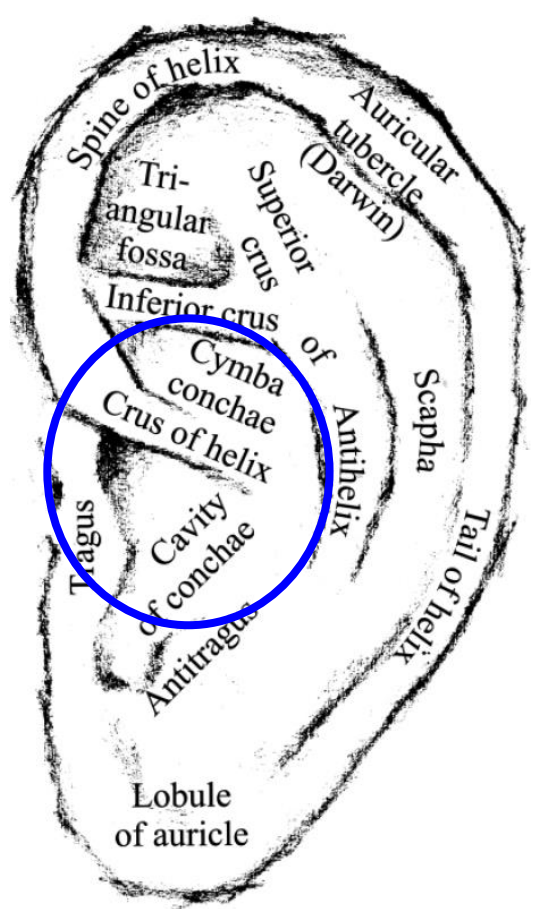
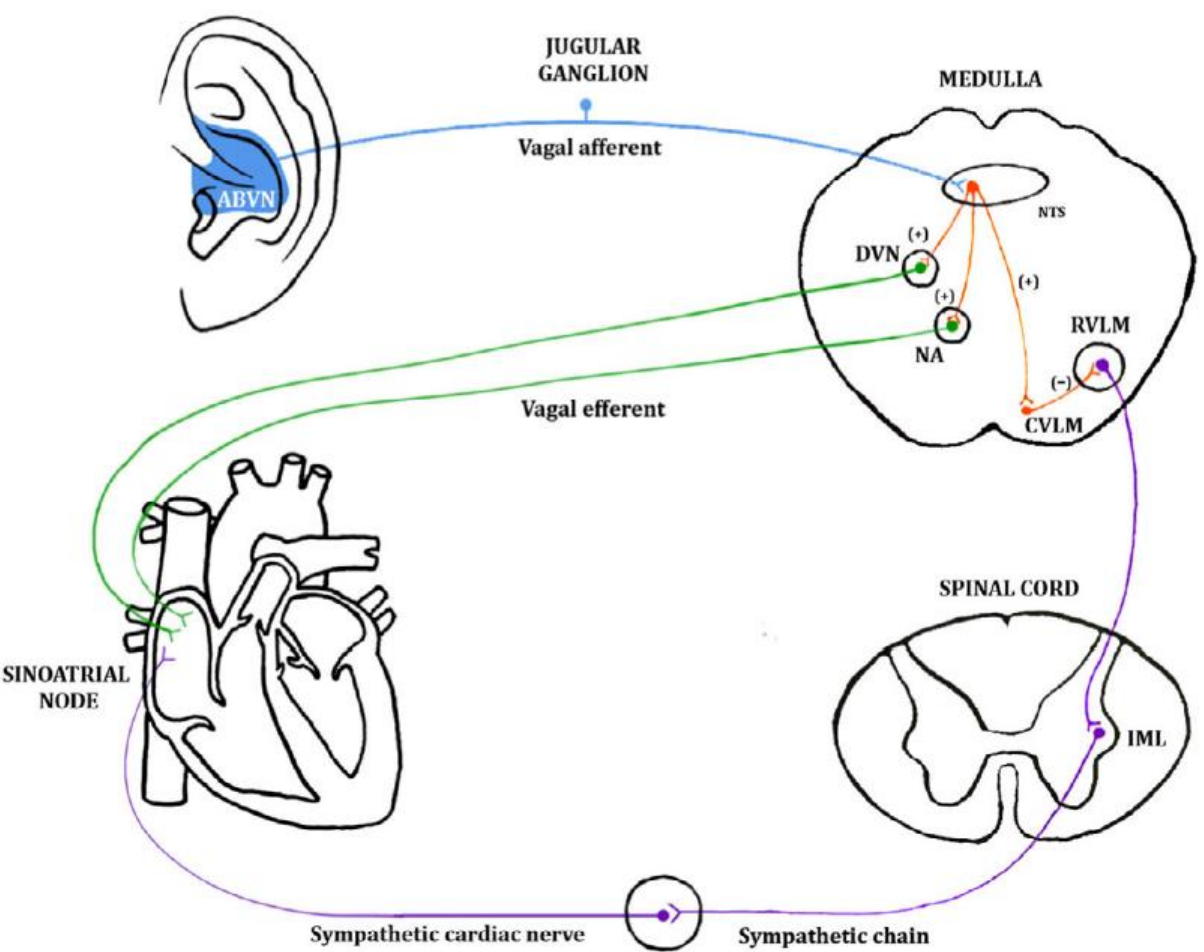


TABLE 1. Overview of the Innervation Pattern of the Lateral Surface of the Auricle

	ABVN	GAN	ATN
Crus of helix	20%		80%
Spine of helix		9%	91%
Tail of helix		100%	
Scapha		100%	
Crura of anthelix	9%	91%	
Anthelix	73%	9%	18%
Antitragus		100%	
Tragus	45%	46%	9%
Cymba conchae	100%		
Cavity of concha	45%	55%	
Lobule of auricle		100%	

ABVN = auricle branch of the vagus nerve; GAN = great auricular nerve; ATN = auriculotemporal nerve.

# Neurostimulation vagale non-invasive : transcutanée auriculaire ou cervicale (ta/tc-NSV)



**NEMOS®**  
Cerbomed  
(Erlangen, Germany)



**UROSTIM 2**  
Schwa Medico  
(Rouffach, France)



**GAMMACORE**  
Electrocore  
(Rockaway, New Jersey, USA)

## NSV transcutanée

- **Avantages**

- Non invasive (pas de chirurgie)
- Accessible : auriculaire (ABVN) ou cervicale
- Peu coûteuse, portable
- "Safe"
- Active les mêmes structures cérébrales que l'invasive
- Mêmes mécanismes d'action (anti-infl....)
- Nombreuses applications : 304 "VNS" studies inClinicalTrials.gov including 111 for "transcutaneous VNS"

- **Inconvénients**

- Paramètres optimaux de stimulation à déterminer
- Effets secondaires cutanés mineurs (ta-VNS)
- Compliance
- Études limitées en nombre de sujets
- Peu d'études contrôlées (problème du "sham") randomisées

Hypnose orientée sur l'intestin - "Gut-directed hypnosis"  
validée dans le SII [Peter Whorwell et al. Lancet. 1984;2(8414):1232-4]

- Induction
  - Approfondissement
  - Renforcement du moi
  - Conditionnement sensoriel
  - Conditionnement par image
  - Suggestions post-hypnotiques
  - Réveil
  - Feed-back de la séance
- 
- 1 séance/semaine pendant 12 semaines (~ 1 heure/séance)

# Hypnose orientée sur l'intestin dans le SII

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

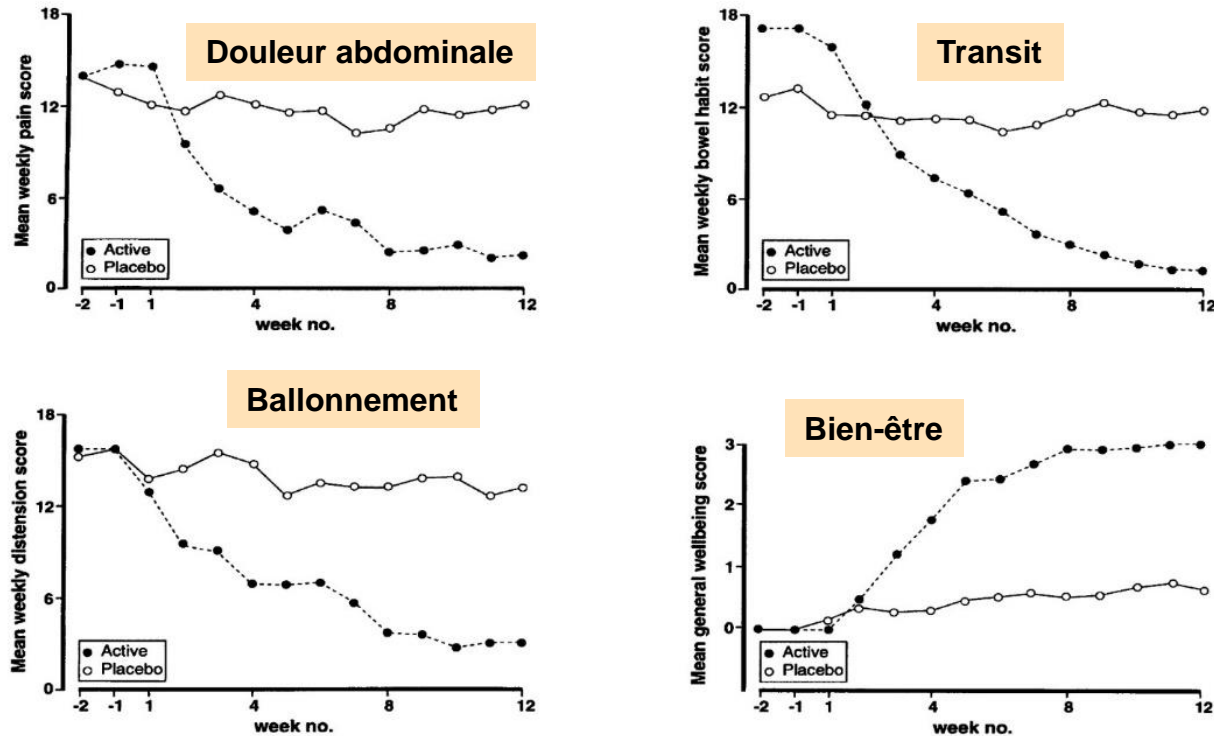
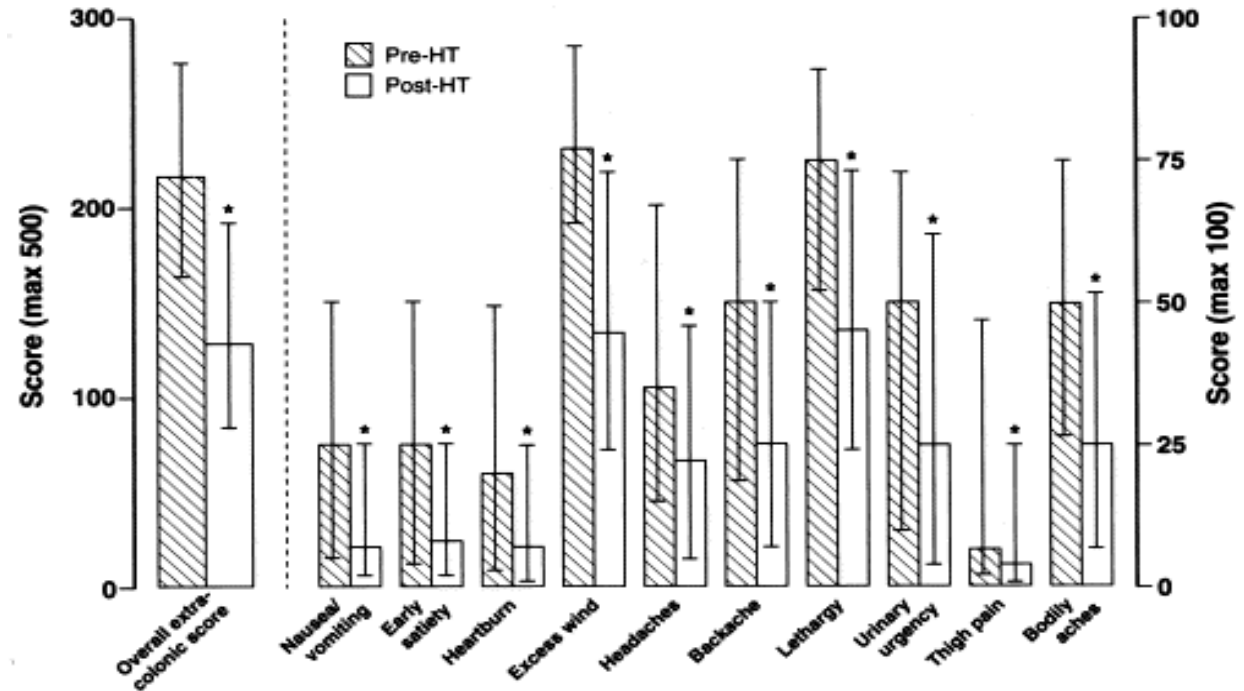
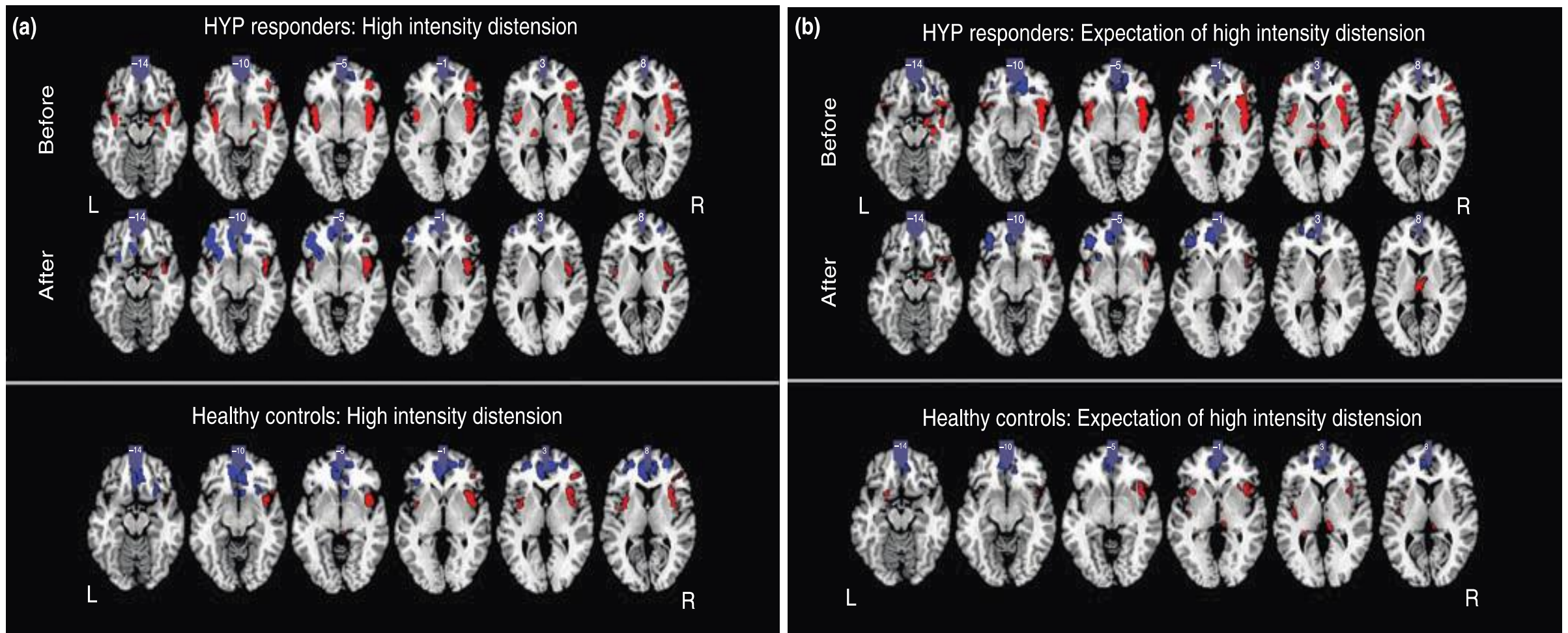


Fig. 1. Effect of hypnotherapy on IBS symptomatology and patient wellbeing. (Redrawn from Whorwell *et al.* [8] by permission of *The Lancet*.)

## Effect de l'hypnose sur les manifestations extra-intestinales



# Effet de l'hypnose orientée sur l'intestin sur la réponse cérébrale à un stimulus viscéral dans le SII



L'hypnose rétablit un schéma normal d'activité cérébrale induite par une distension rectale de haute intensité chez les patients avec SII

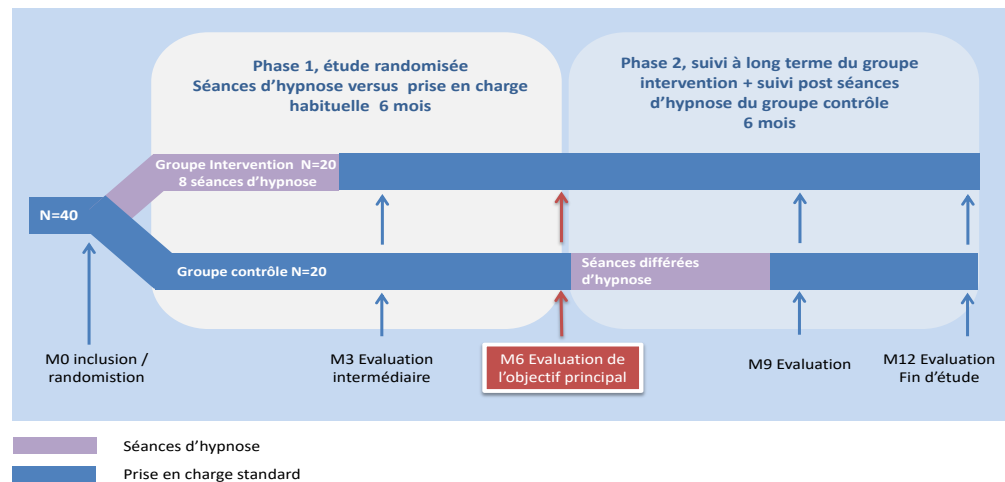


# APPORTS DE L'HYPNOSE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE CROHN : INTÉRÊTS ET RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES DE L'ÉTUDE

S. Artru-Voegelé, V. Sinniger, C. Batandier, I. Troprès, S. Pellissier, B. Bonaz

CHU Grenoble-Alpes

Objectif : Evaluer l'efficacité de l'hypnose sur la qualité de vie des patients suivis pour une maladie de Crohn en rémission clinique et biologique.



## Résultats intermédiaires :

- 21 patients sur 40 : 11 groupe « Hypnose » et 10 groupe « Contrôle »
- Critère de jugement principal = évolution qualité de vie à 6 mois: n'est pas en faveur d'une efficacité.
- Critères de jugement secondaires : non significatifs mais:
  - Évolution de la qualité de vie à 3 mois : le groupe « Hypnose » semble avoir une meilleure évolution
  - Plus de rechute des symptômes cliniques dans le groupe « Contrôle »
  - Amélioration des scores d'acceptabilité de la maladie et des bénéfices perçus dans le groupe « Hypnose »
  - Meilleur rétablissement de la variabilité cardiaque dans le groupe « Hypnose »
- Il semblerait que l'efficacité soit lié au nombre d'écoute au domicile des séances enregistrées

## Méthodes:

### Randomisation:

- **Groupe « Hypnose »** : 8 séances hebdomadaires d'hypnose, enregistrées et envoyées au patient.
- **Groupe « Contrôle »** : séances proposées à M6

Evaluation à court terme (3 mois) et moyen terme (6mois) par différents score ou biologie de l'évolution de : qualité de vie, symptômes cliniques, douleur abdominale, perception de la maladie, stress perçu , stratégies de coping, anxiété, symptomatologie dépressive, fatigue, état inflammatoire, statut immunologique, stress physiologique, stress biologique, microbiote intestinal et mesure de la variabilité cardiaque (reflet de la balance sympatho-vagale).

## Conclusion de l'analyse intermédiaire :

Les - : Pas en faveur d'une amélioration de la qualité de vie à moyen terme  
Résultats non significatifs sur faible échantillon

Les + : Résultats encourageants sur le court terme:

- meilleure qualité de vie?
- moins de symptômes?
- meilleure acceptabilité de la maladie et perception de bénéfices?
- amélioration du stress physiologique?

- Attente des résultats définitifs pour proposer un protocole d'hypnose centré sur le tube digestif standardisé

Remerciement: Nicolas Gonnet (Coordinateur d'études cliniques), Mbene Fall et Marina Bert (Attachées de recherche clinique), l'Association François Aupetit (AFA) et les Laboratoires Pfizer et Abbvie pour leur soutien financier

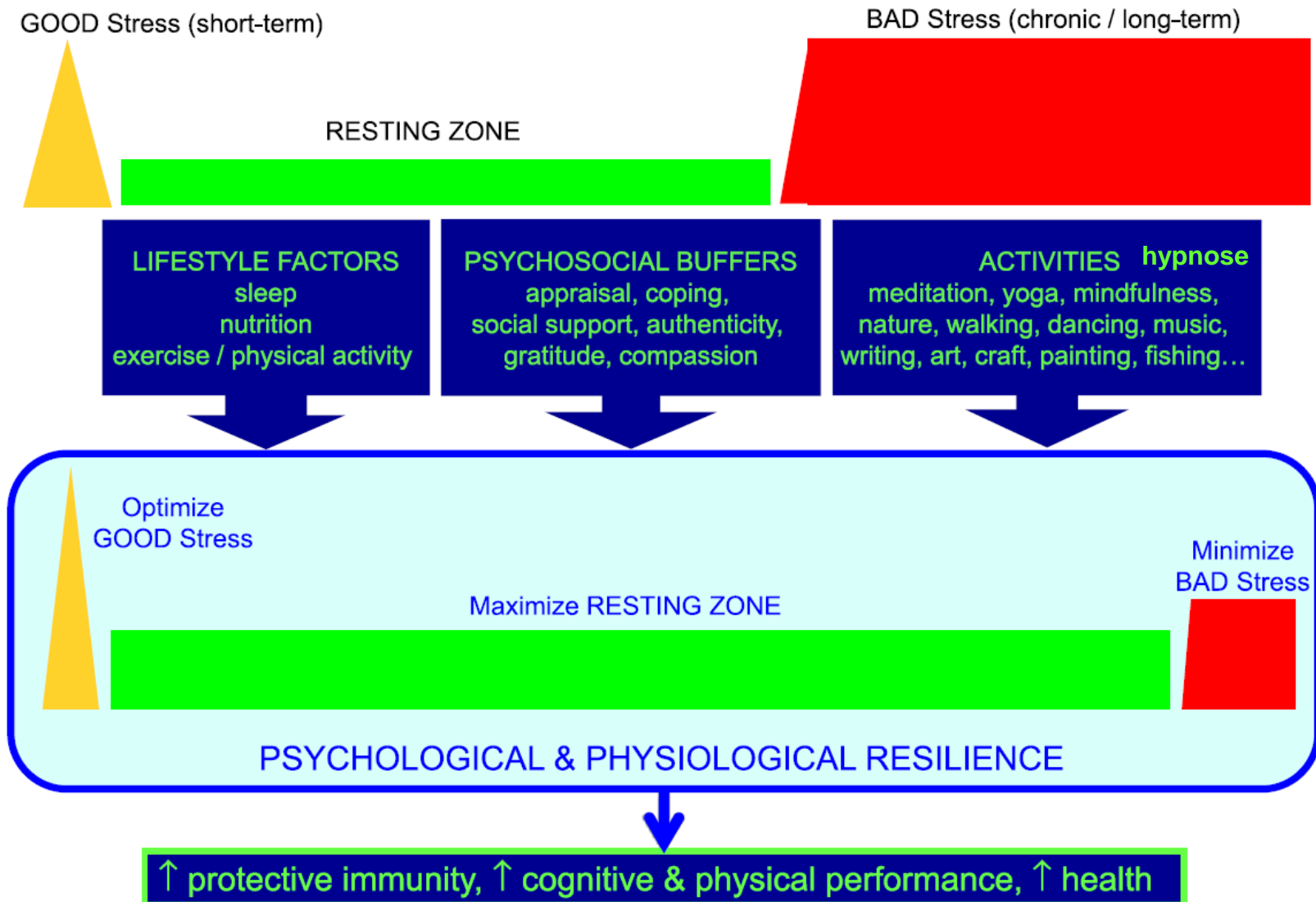
## Axe Microbiote-Intestin-Cerveau : Conclusions

- Communication bi-directionnelle cerveau-tube digestif : approche intégrative
- Système nerveux autonome
- Rôle du nerf vague : anti-inflammatoire, anti-nociceptif.... Variabilité cardiaque (HRV)
- Barrière intestinale - barrières cérébrales : perméabilité
- Rôle du microbiote : dysbiose, micro-inflammation → SNC
- Axe microbiote-intestin-cerveau
- Implications thérapeutiques :
  - Médecine bioélectronique : neurostimulation vagale (vs "precision ultrasound neuromodulation")
  - Stimulation centrale de la voie vagale anti-inflammatoire : galantamine, TRH-DMNV.....
  - Microbiote : transplantation fécale, probiotiques, prébiotiques, diététique
  - Perméabilité intestinale : Zonuline (antagonistes), anti-CRF2
  - Thérapies complémentaires : hypnose, TCC, pleine conscience, EMDR

## Dialogue Médecin-Patient : Relation bi-directionnelle

- Expliquer la physio-pathologie du SII/MICI
- Rassurer le patient
- Rompre le cercle vicieux
- Communiquer au patient les coordonnées d'une association pour les patients avec SII/MICI (APPSII, AFA)
- Considérer les meilleures options thérapeutiques en accord avec le patient (diététique, médicaments, thérapies non-médicamenteuses)
- Monitorer le patient - réévaluer les effets du traitement et les changements à faire
- La relation médecin-patient est primordiale dans la prise en charge du patient SII/MICI (relation de confiance)

# STAYING ON THE GOOD SIDE OF THE STRESS SPECTRUM



GIN:

C. Batandier (MCU)

B. Bonaz (MD-PhD)

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

D. Clarençon (MD, IRBA-CRSSA)

O. David (PhD)

A. Kibleur (PhD)

JF. Mayol (PhD, IRBA-CRSSA)

J. Meregiani (PhD)

C. Picq (PhD)

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

S. Pellissier (MCU)

A. Rubio (MCU-PH)

V. Sinniger (PhD)

I. Troprès

Hospital:

HGE: Colleagues

Nurses Lab. EFD

CIC: N. Gonnet (ARC)

JL. Cracowski (PU-PH)

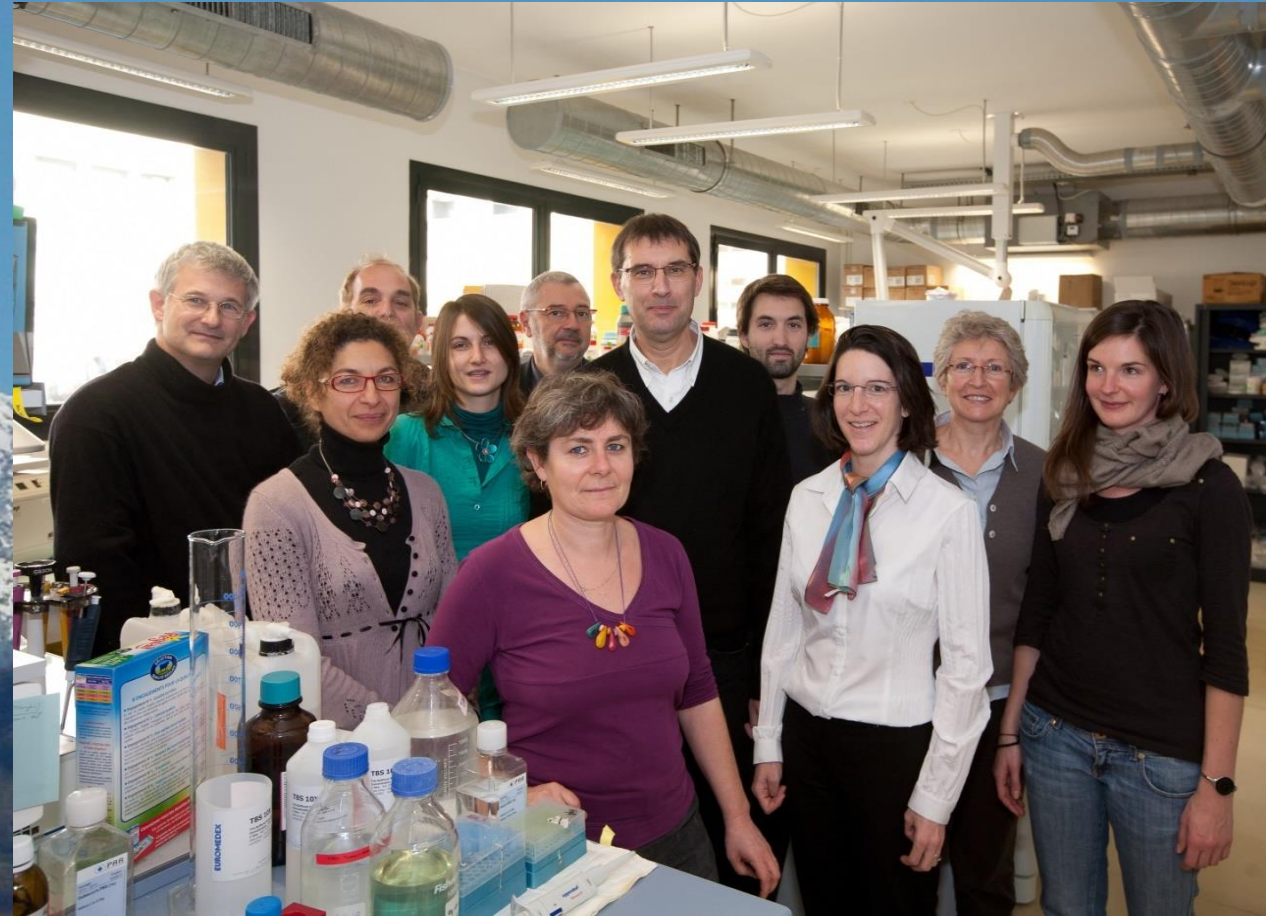
Neurosurgery: D. Hoffmann (PH)

Neurology: L. Vercueil (PH)

Institute of Biology: C. Trocmé (PhD),

G. Clavarino (MCU-PH)....

Stress and Neuro-Digestive Interactions  
Grenoble Institute of Neurosciences (GIN, Inserm U1216)



Je vous remercie pour votre attention

