

Neuroplasticité du système nerveux entérique induit par les différents régimes alimentaires

Michel Neunlist

UMR Inserm U913

**Institut des Maladies de l'Appareil Digestif, CRNH
Nantes**



UNIVERSITÉ DE NANTES



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES



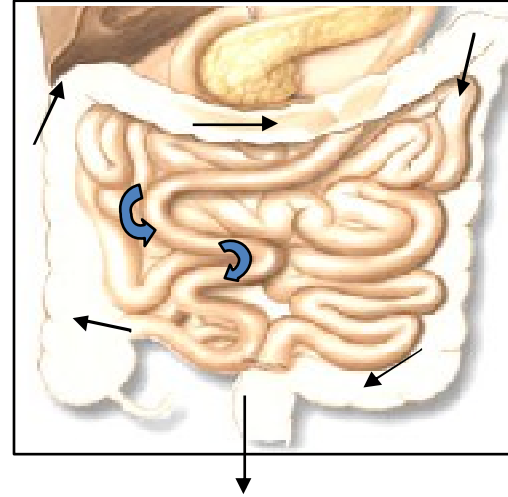
- I. Le système nerveux entérique (SNE)
- II. Contrôle des fonctions digestives par le SNE
- III. Modulation environnementale du SNE et impact sur les fonctions digestives : exemple des effets des microbes

Le tube digestif : un organe complexe et essentiel à notre survie

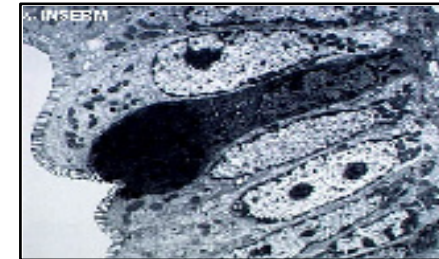
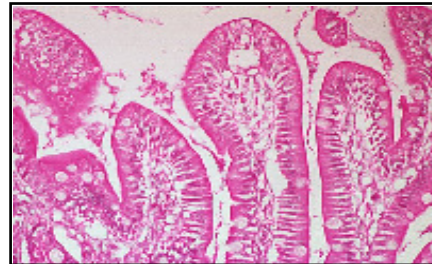
**30 tonnes
d'aliments**

**50 tonnes de
liquide**

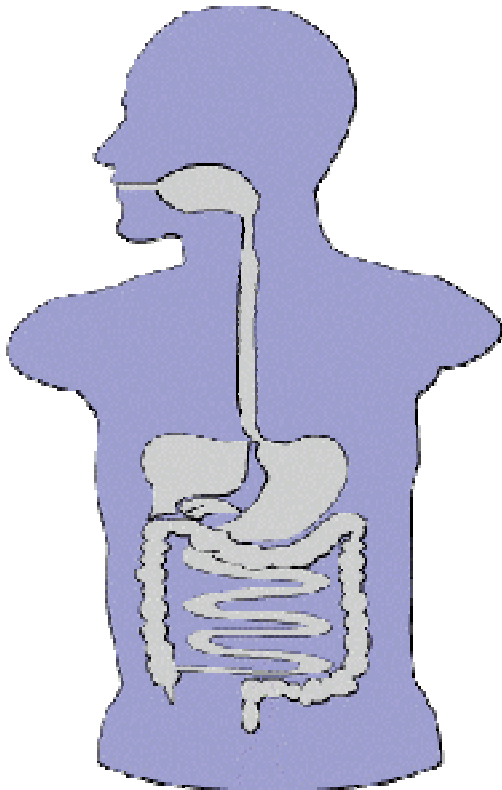
1- La motricité



2- La barrière intestinale



Protection de l'épithélium

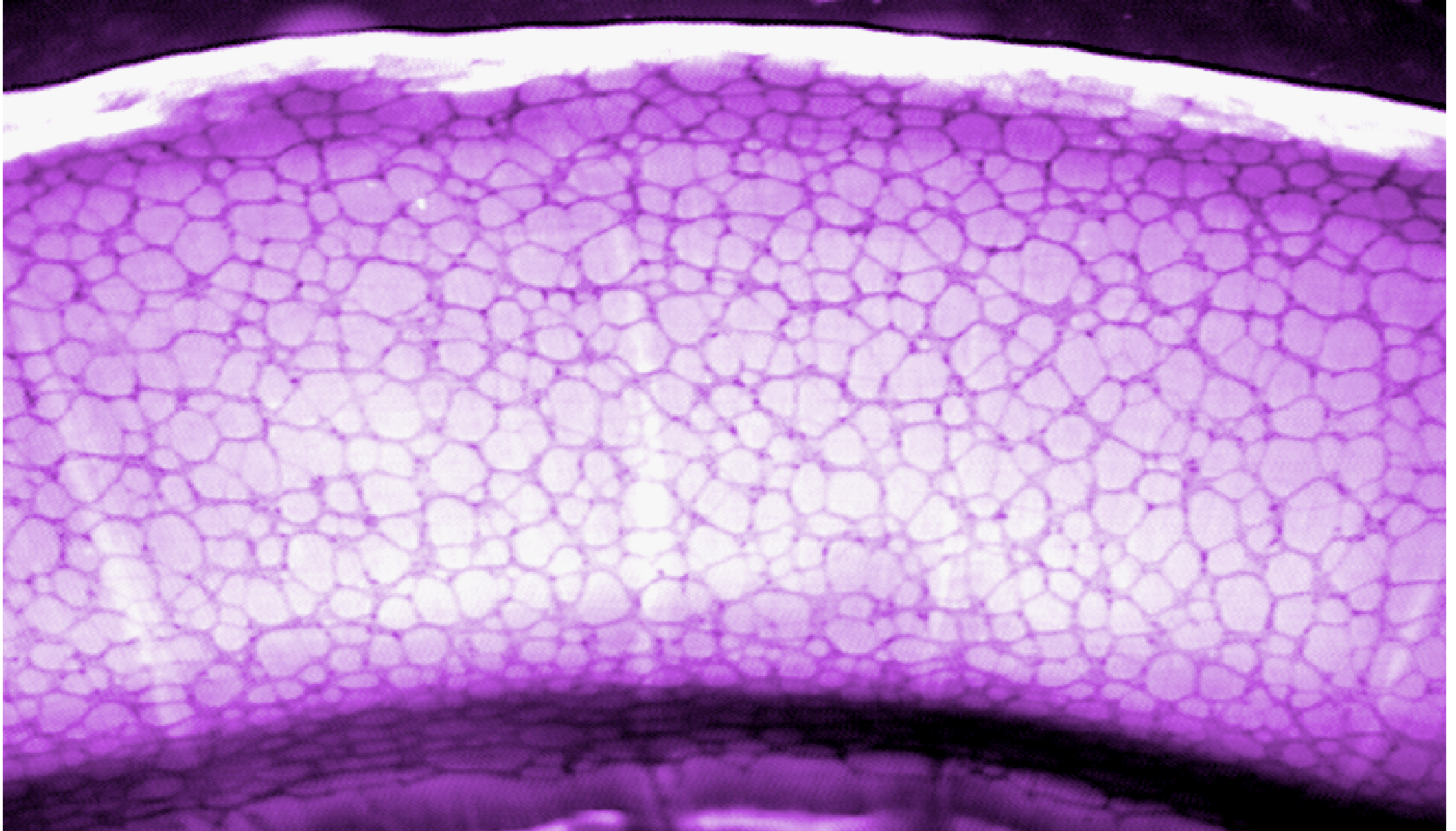


macrophages,
lymphocytes

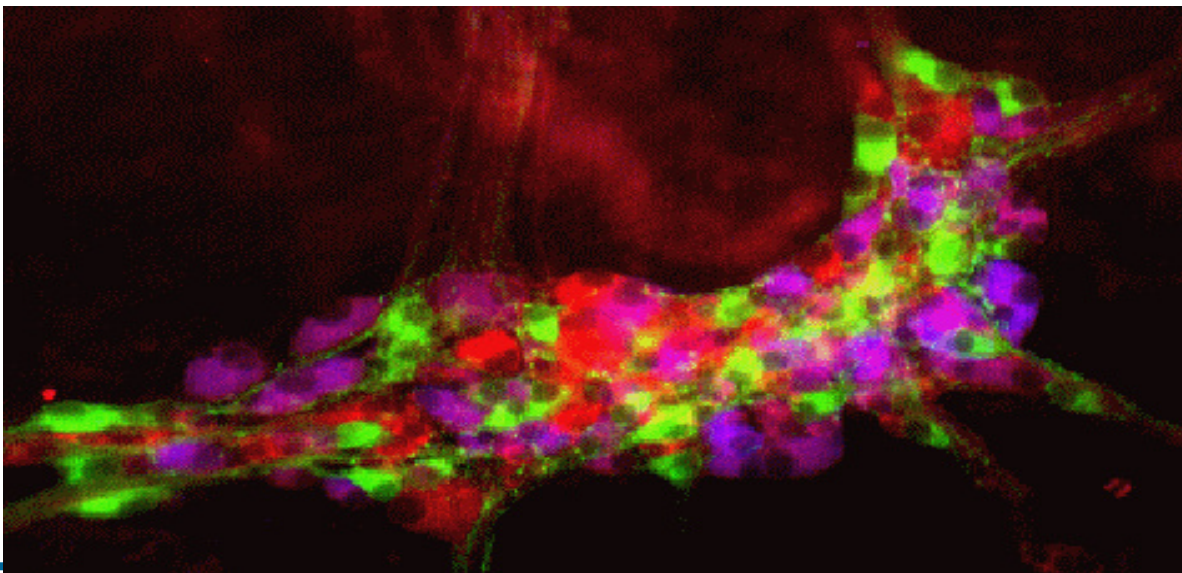
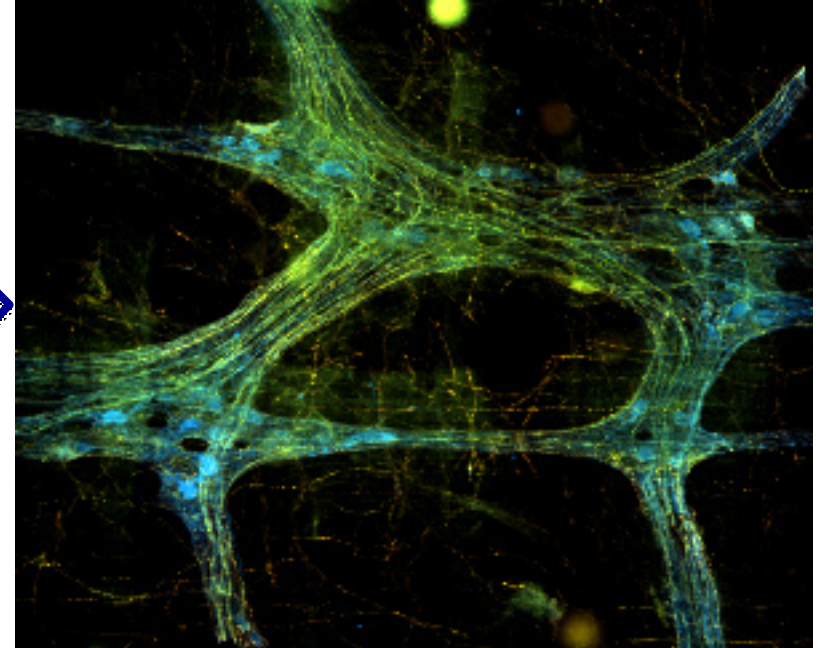
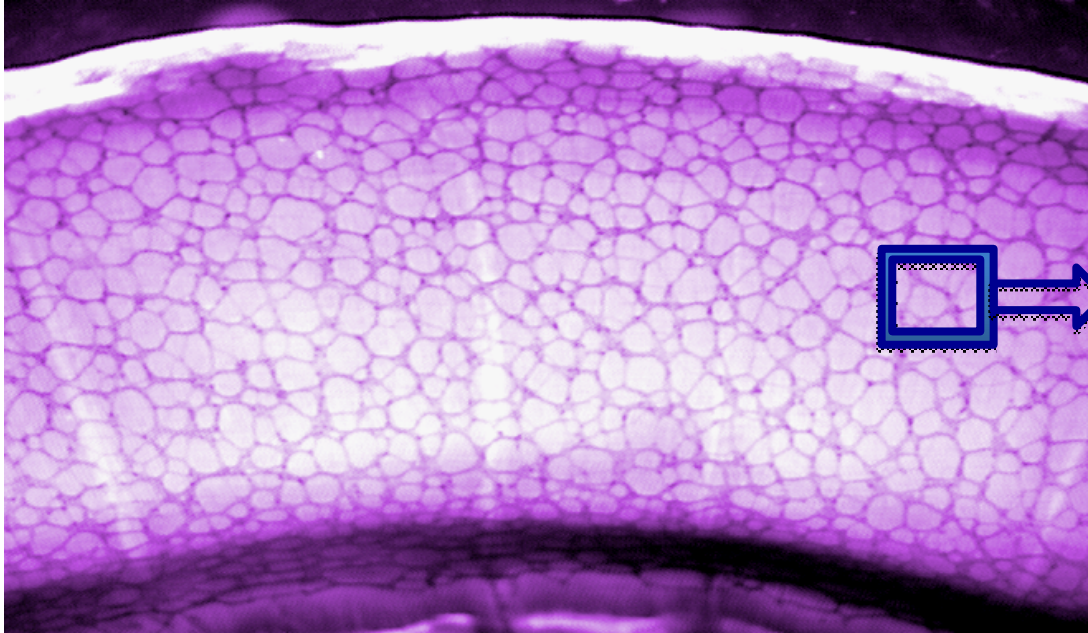
L'intestin fonctionne tout seul grâce.....



...à son propre cerveau: le système nerveux entérique



...à son propre cerveau: le système nerveux entérique

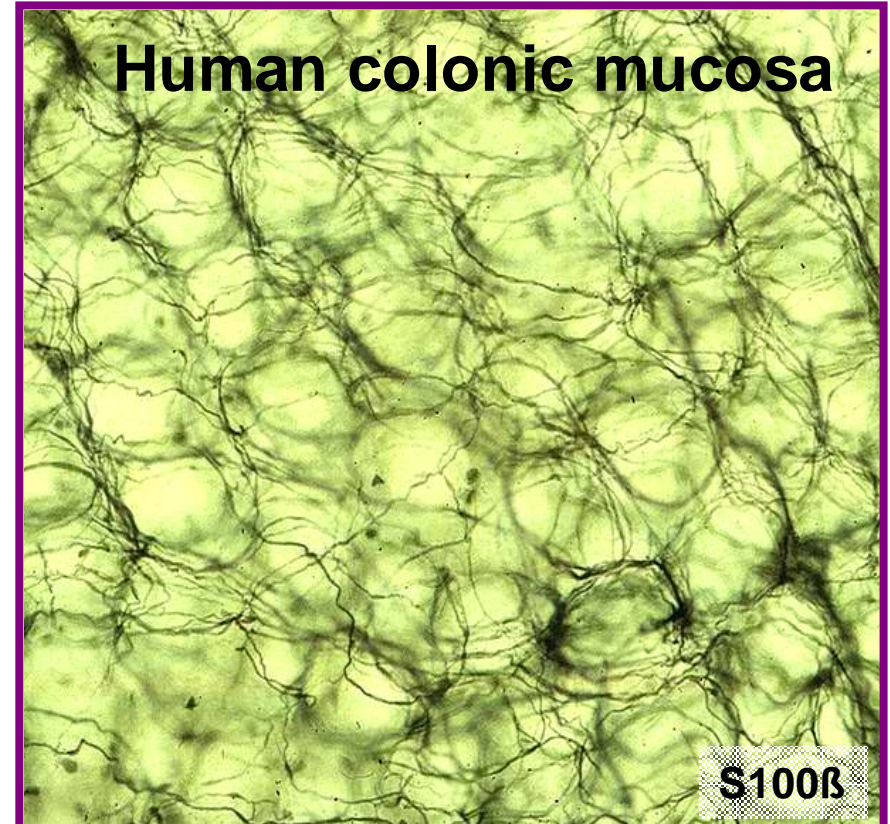
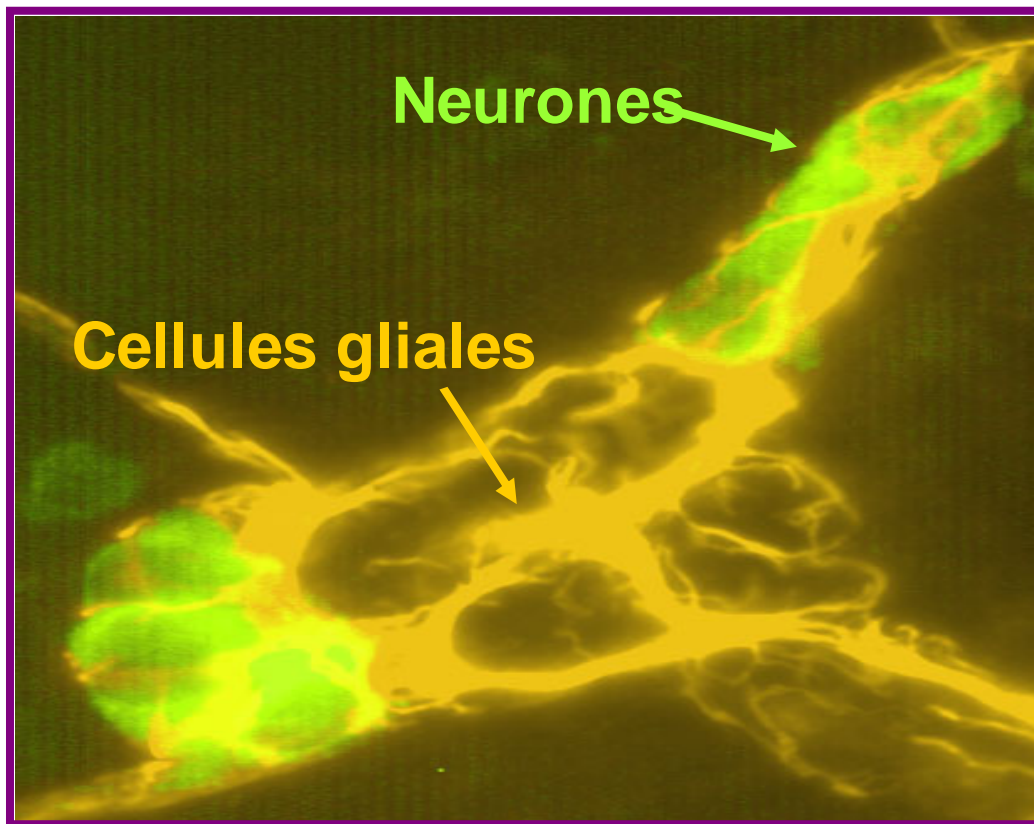


ChAT: choline acetyl Transferase

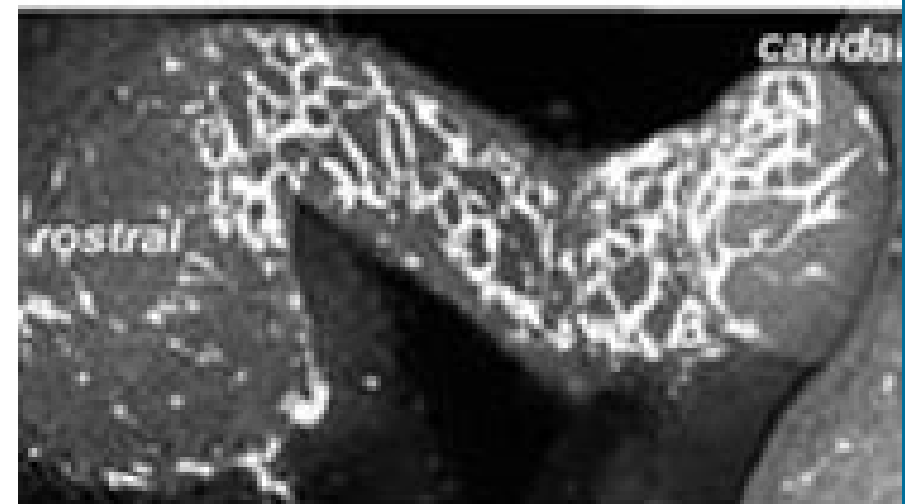
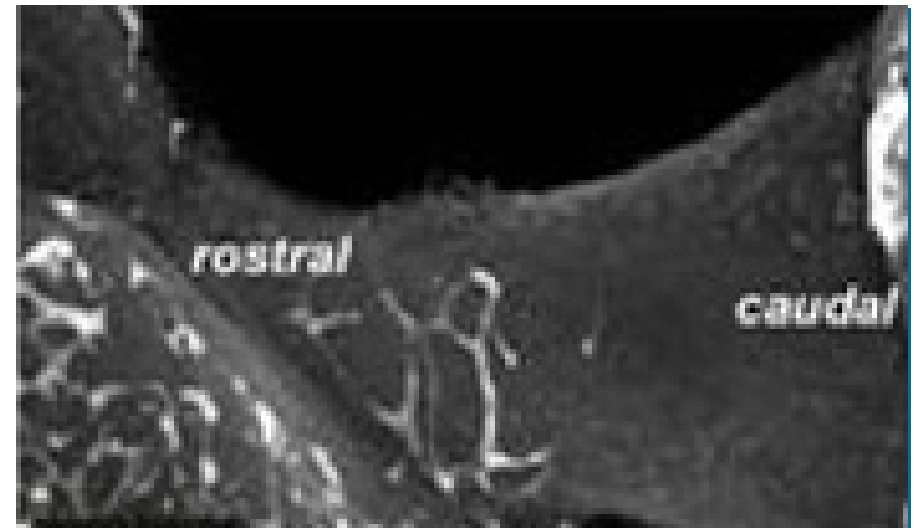
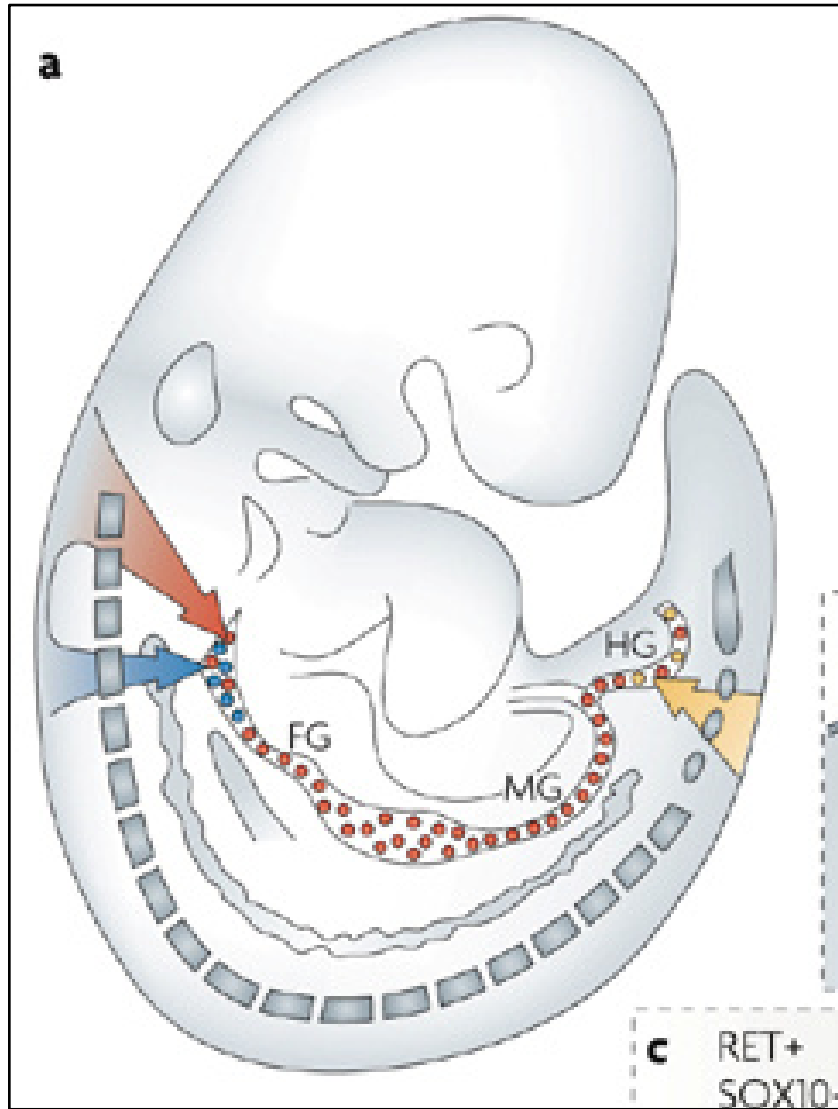
NOS : Nitric oxide synthase

VIP : Vasoactive intestinal peptide

Les composants du SNE : neurones et cellules gliales



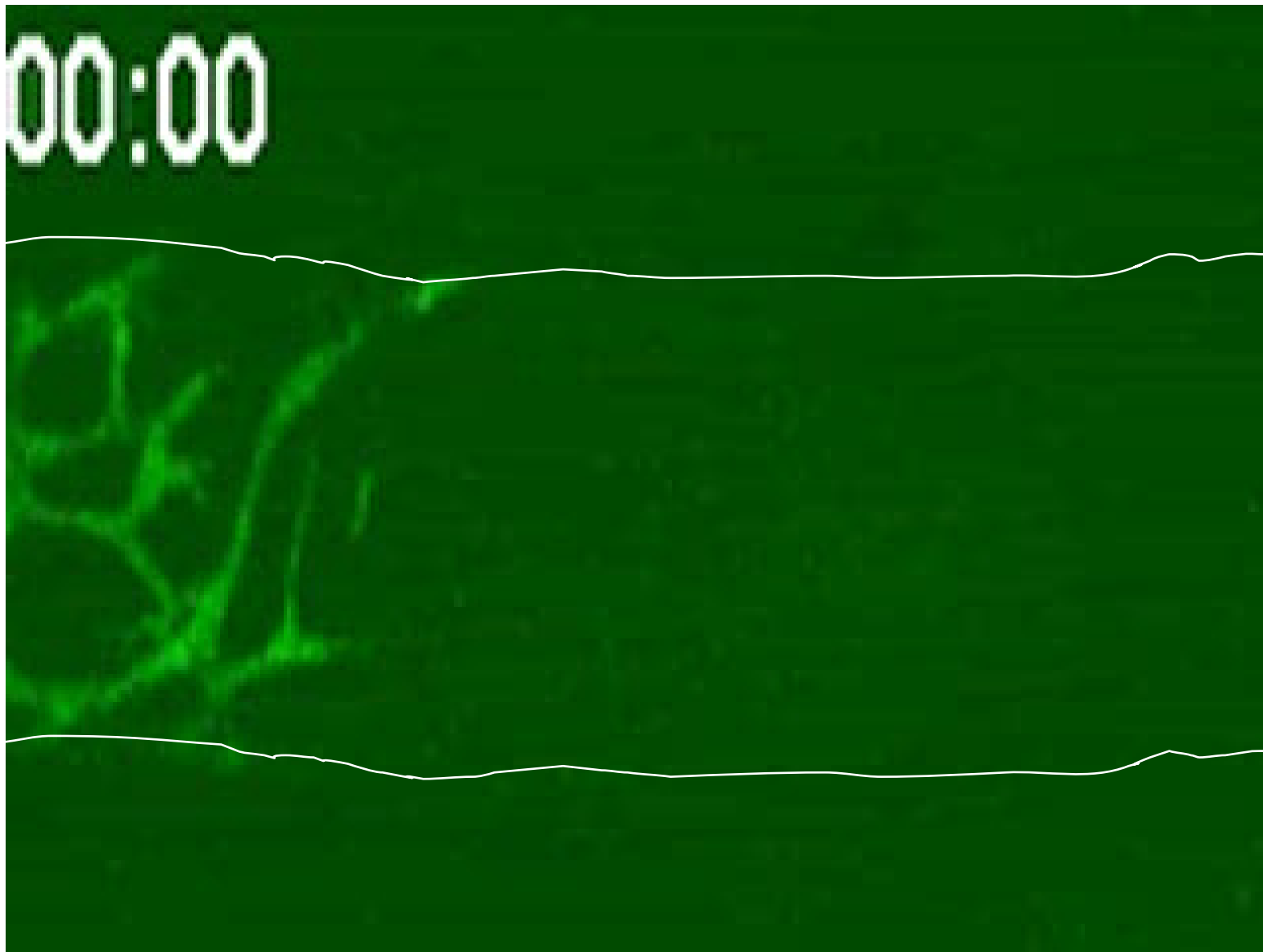
Développement du SNE : origine et maturation in utero



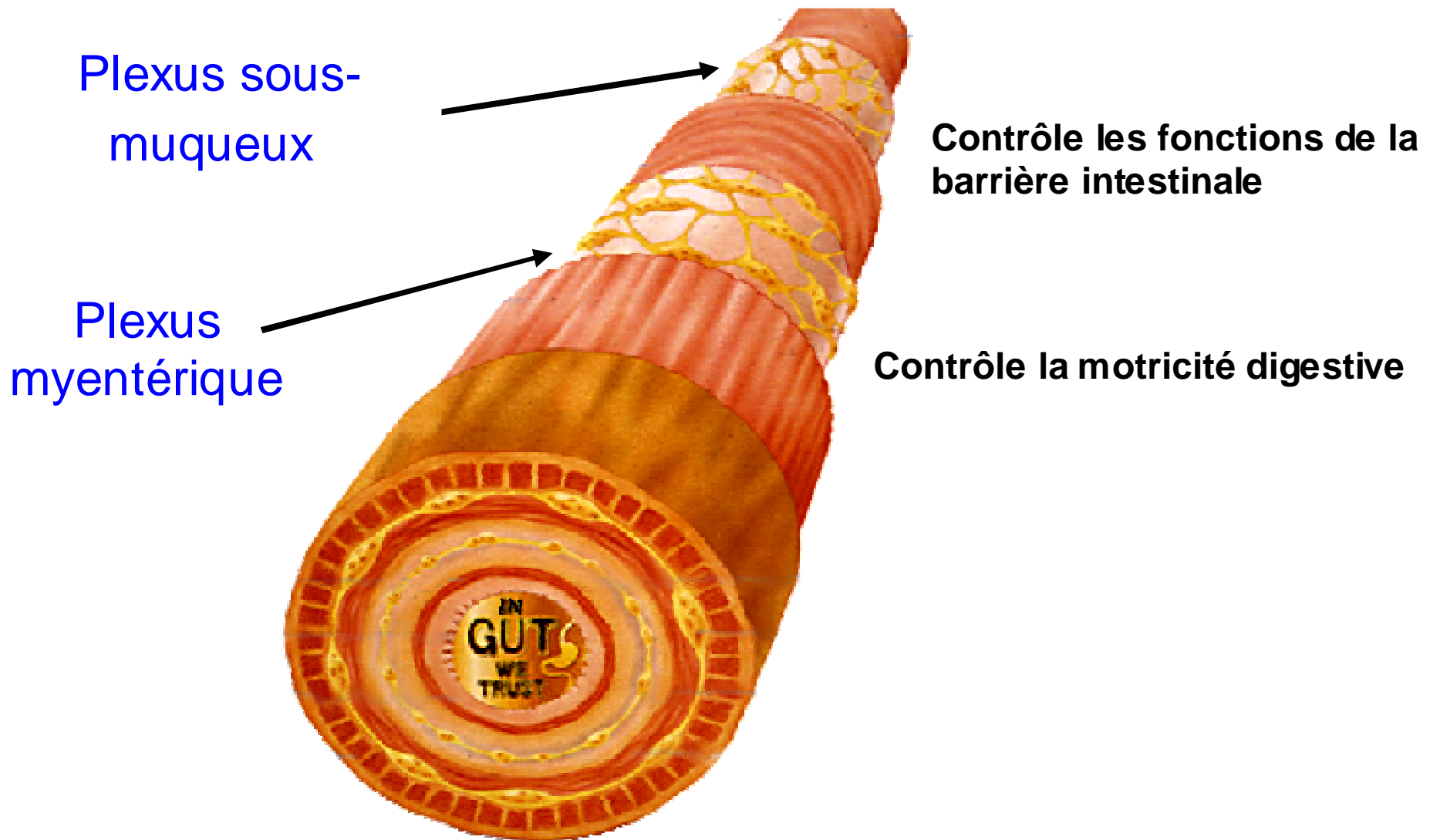
Human: 7 weeks
Mouse/Rat: 14 days

Heanue TA, Pachnis V, *Nat. Rev. Neurosci.* 2007

Développement du SNE : origine et maturation in utero



Le système nerveux entérique : organisation



I. Le système nerveux entérique

II. Contrôle des fonctions digestives par le SNE

III. Modulation environnementale du SNE et
impact sur les fonctions digestives



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



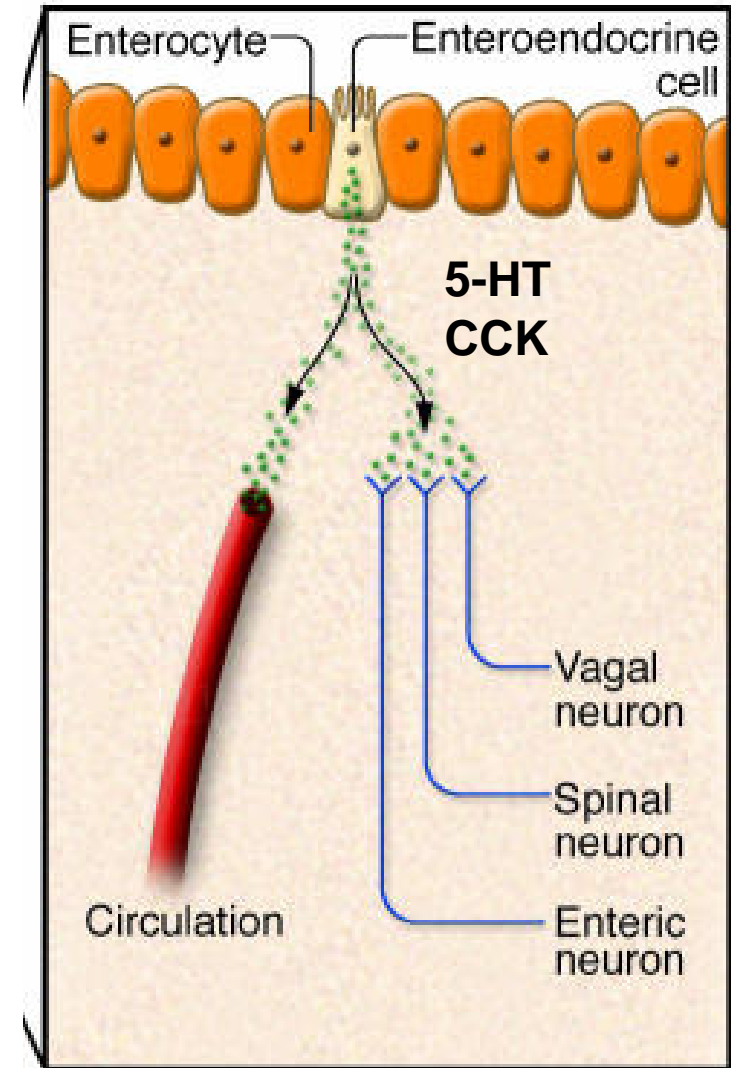
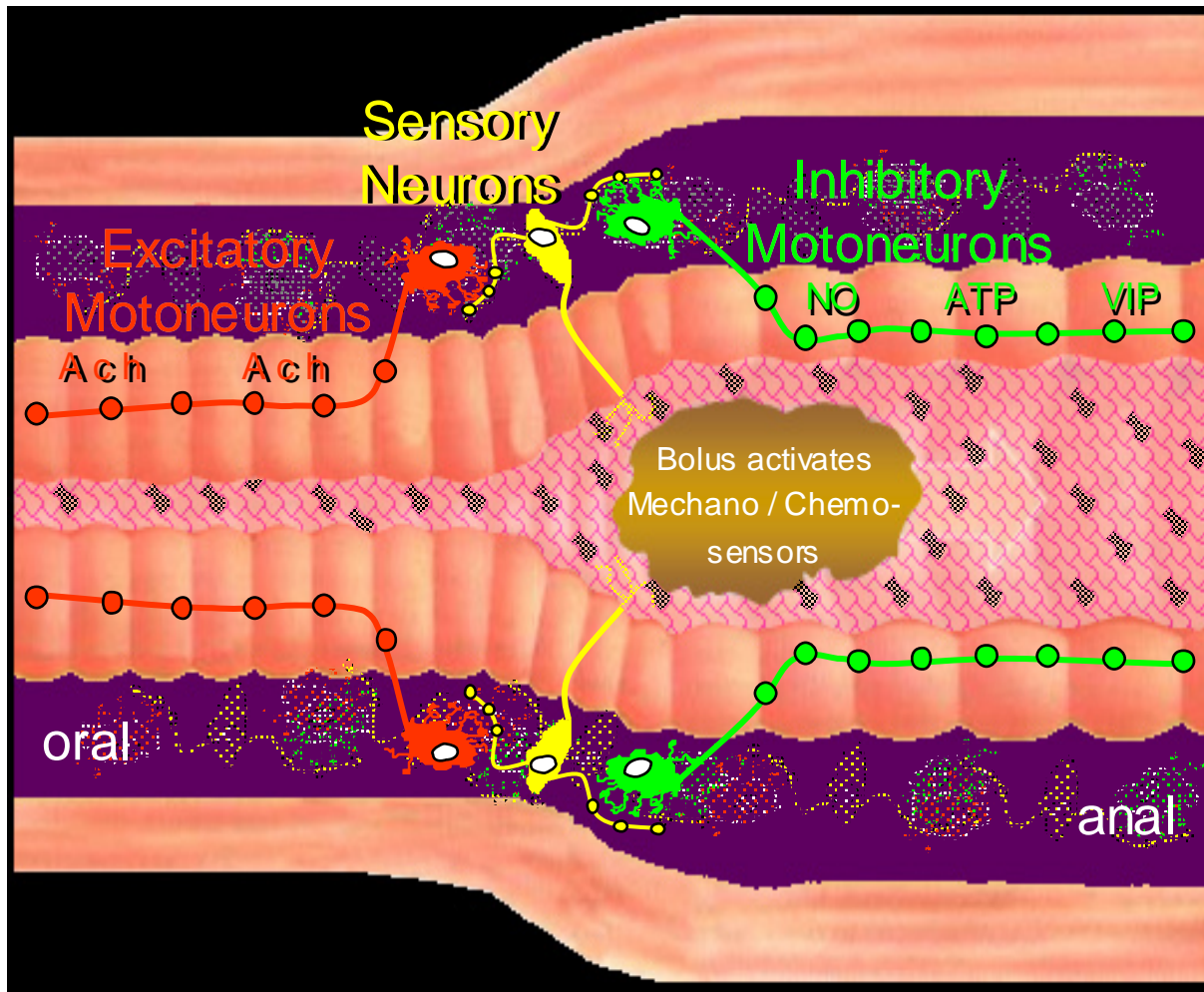
UNIVERSITÉ DE NANTES



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES

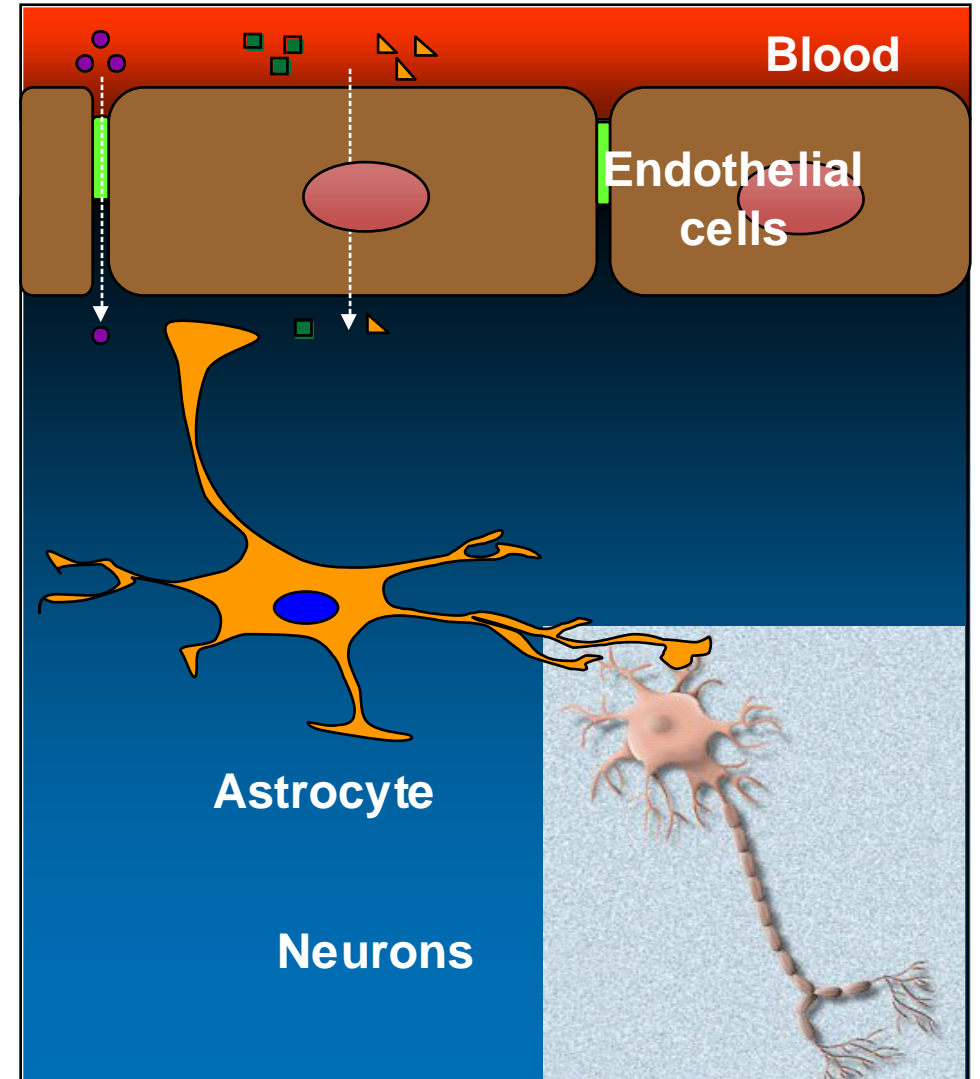
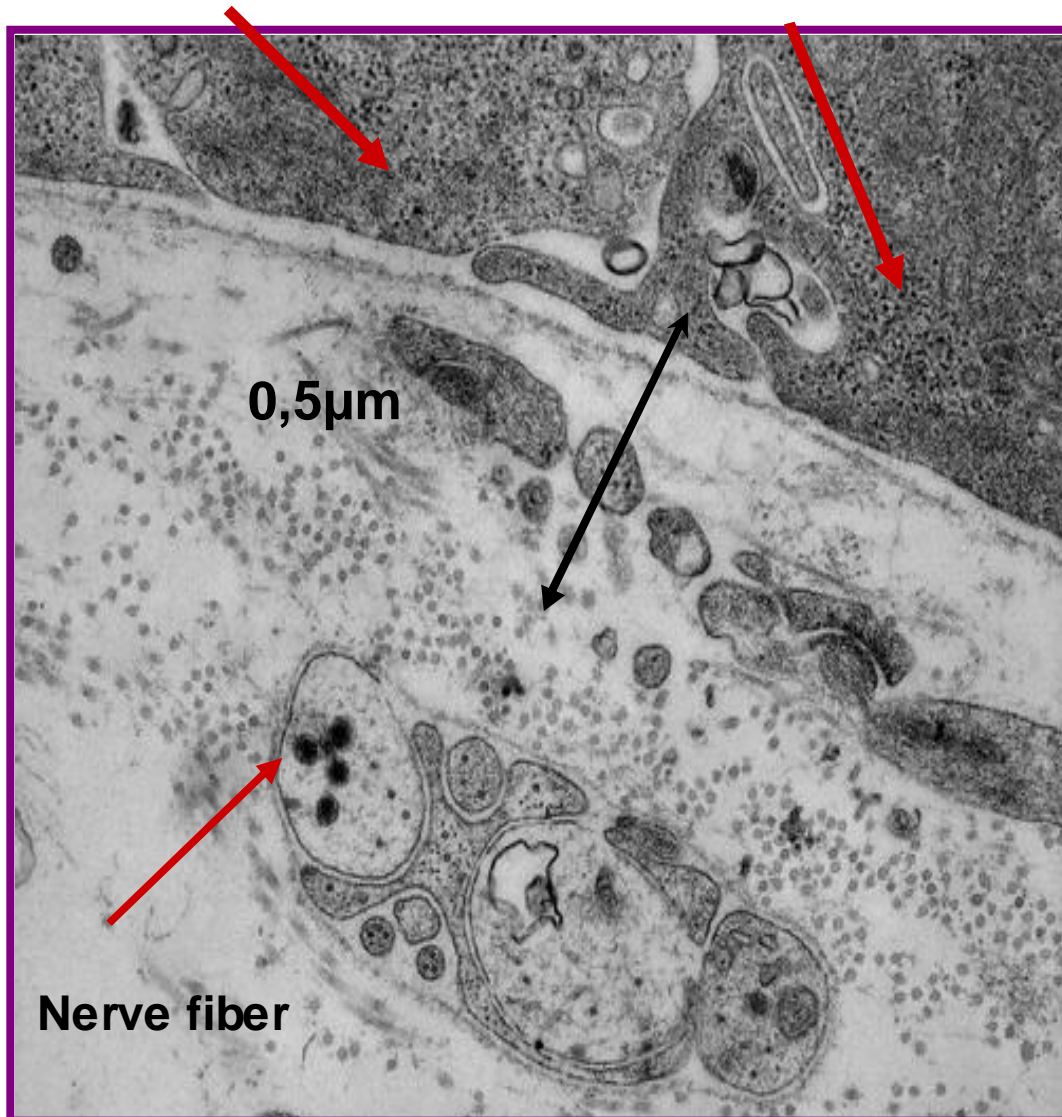


Comment le SNE controle la motricité ?



L'unité neuro-glio-épithéliale intestinale : analogie avec l'unité neuro-glio vasculaire du SNC

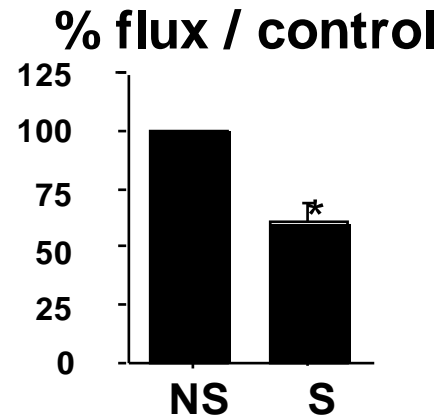
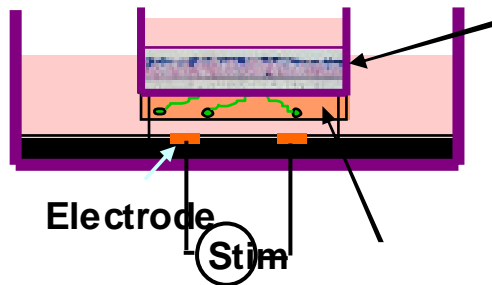
Epithelial cells



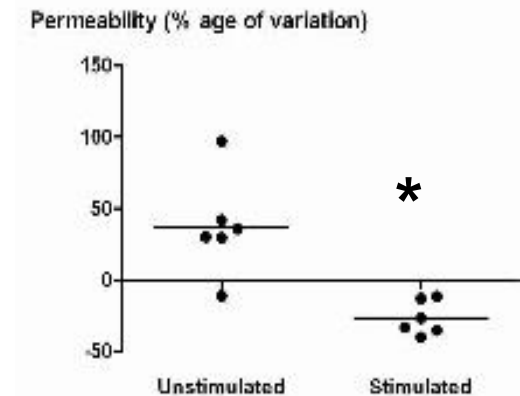
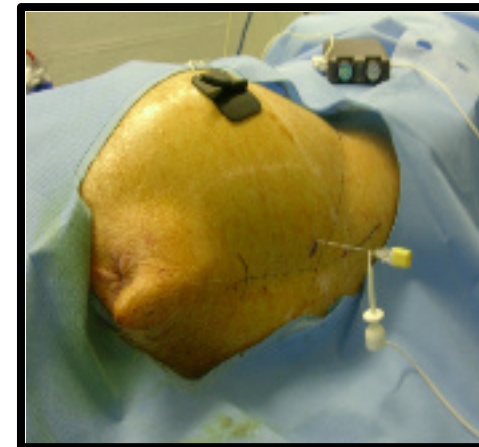
Neunlist et al., *Nat Rev Hep Gastro*, in press

Renforcement de l'intégrité de la barrière par le SNE

Ex vivo



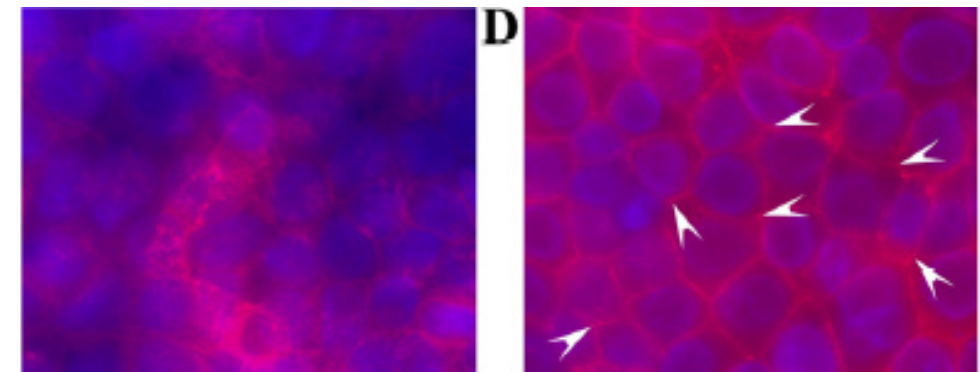
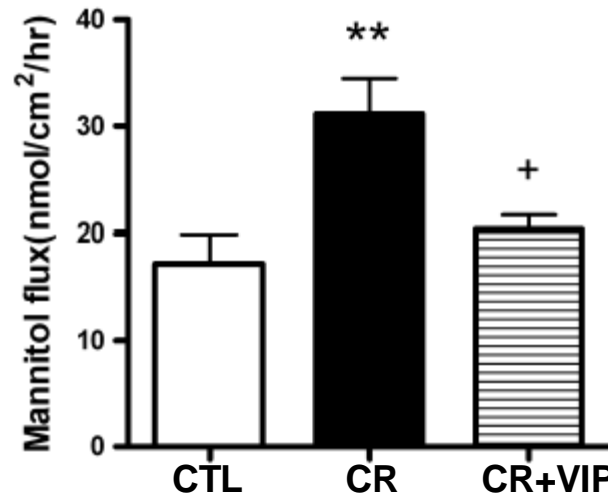
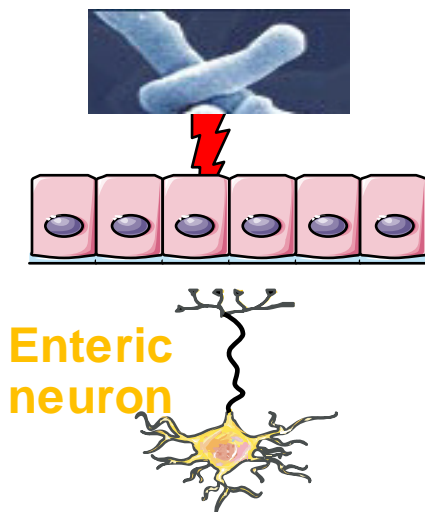
In vivo



Neunlist et al., *Am J Physiol* 2003

Meurette et al., *Neurogastro Mot*, 2012

In vivo protective effects of VIP (*C rodentium*)

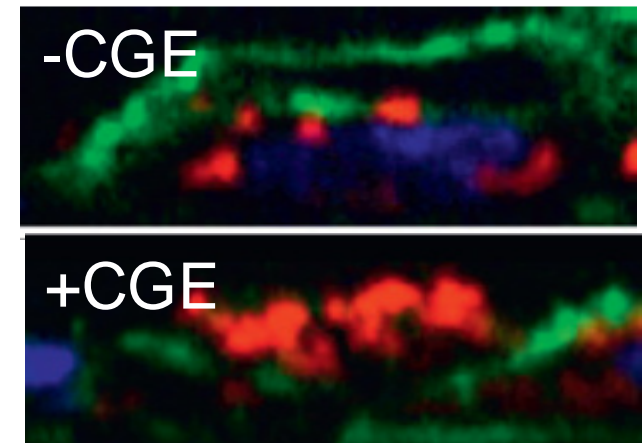
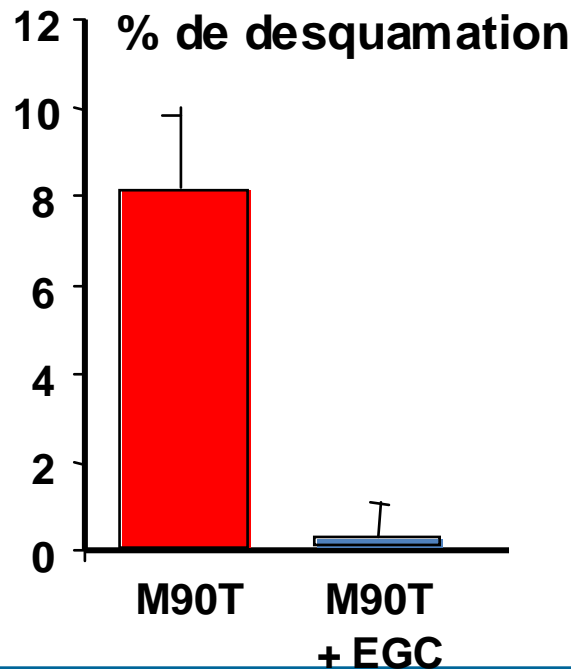
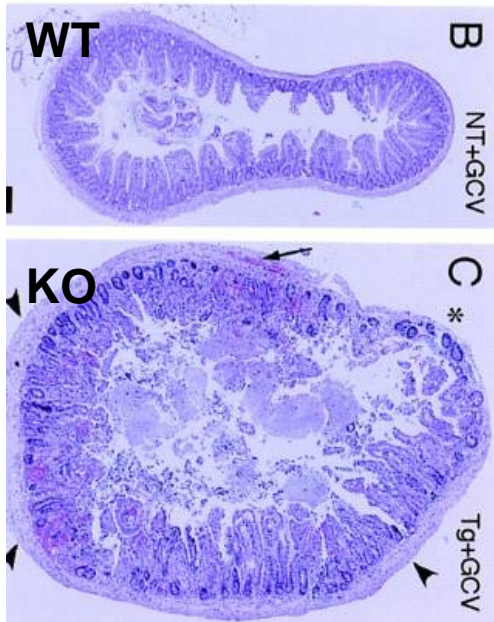
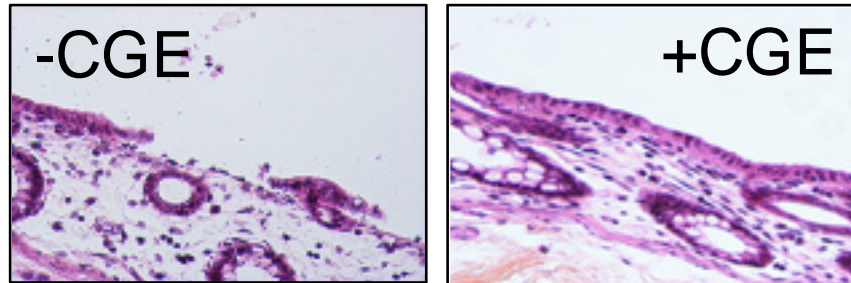
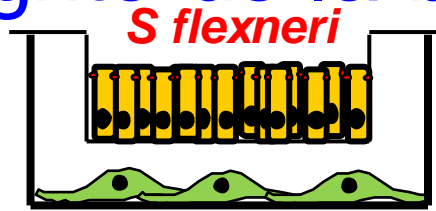


EPEC ZO-1 EPEC + VIP

Conlin et al., *Am J Physiol* 2009

Cellule gliale entérique (CGE) : une cellule clef régulant l'intégrité de la barrière épithéliale

Délétion *in vivo* des CGE



Bush et al., *Cell*, 1998;
Cornet et al., *PNAS*, 2001

Flamant et al., *Gut*, 2011

I. Le système nerveux entérique

II. Contrôle des fonctions digestives par le SNE

III. Modulation environnementale du SNE et
impact sur les fonctions digestives



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



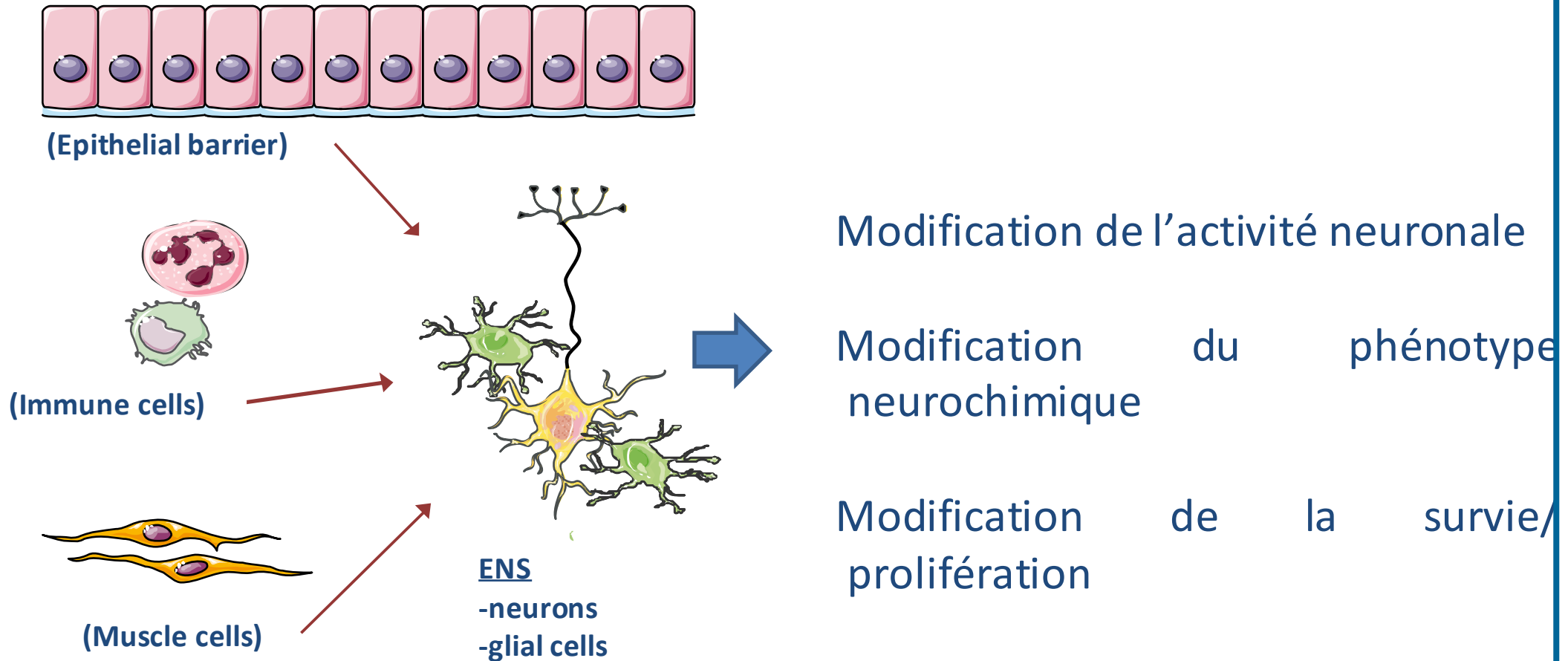
UNIVERSITÉ DE NANTES



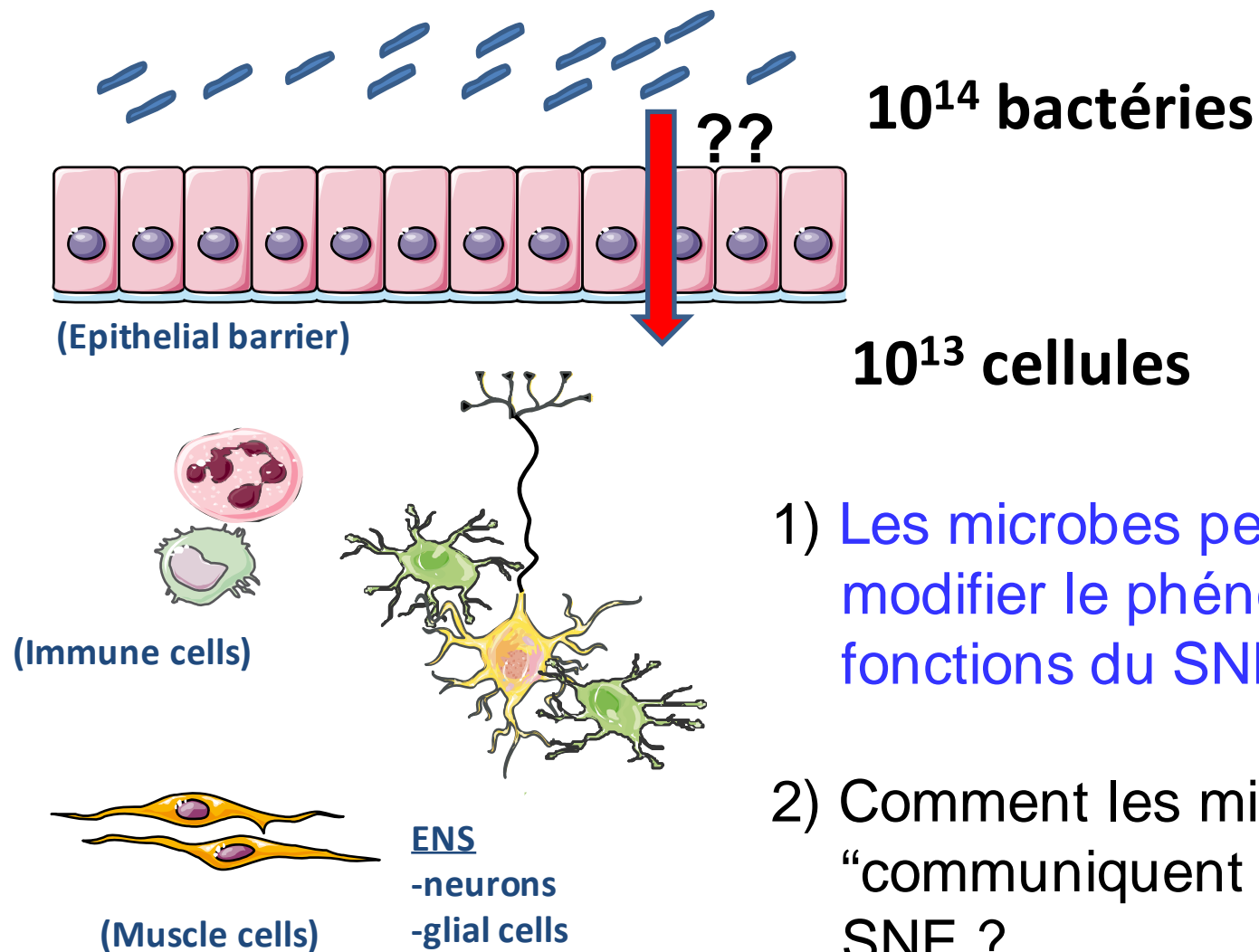
CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES



Modulation environnementale du SNE: facteurs « endogènes »



Modulation environnementale du SNE: facteurs « exogènes »



Colonisation post-natale du tube digestif : corrélation avec le développement de l'activité contractile colique



P1



P21

P36

Weaning

Colonic contractile activity

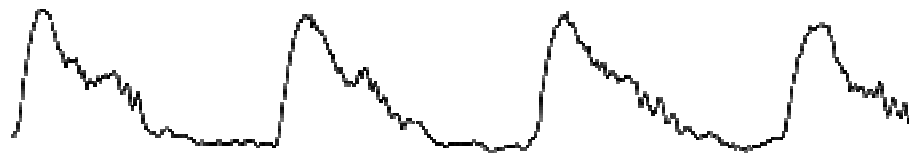
J7



J14



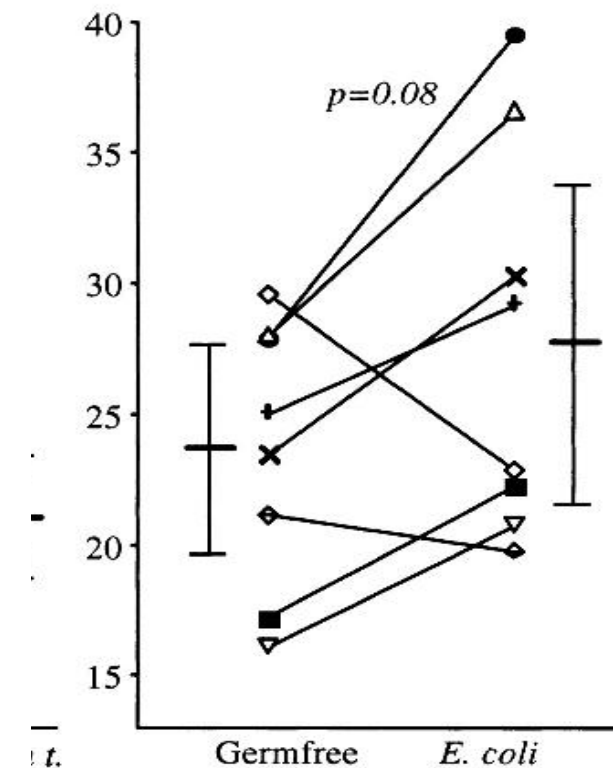
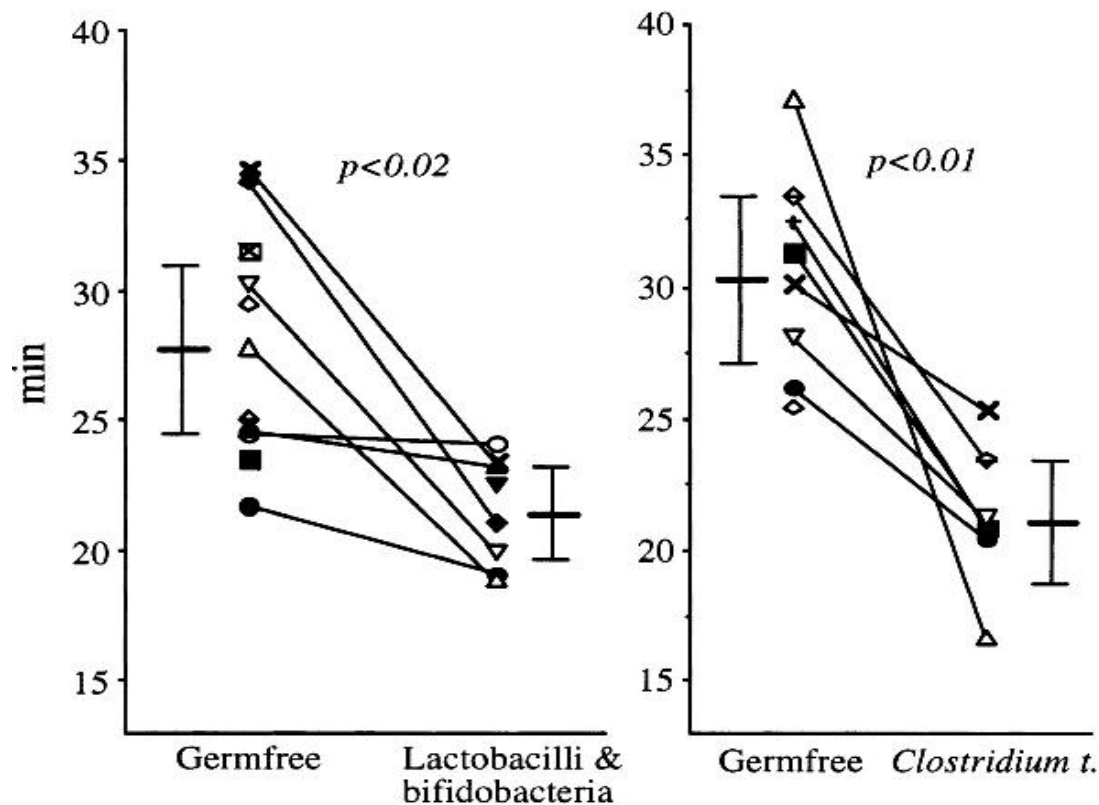
J36



de Vries et al., *Am J Phys*, 2010

Colonisation post-natale du tube digestif par le microbiote : impact sur la motricité

Normal propulsive activity is determined to a significant degree by the presence of the normal flora (Abrams and Bishop, 1967)



Impact sur le SNE ?

Husebye et al., *Am J Physiol* 2001

Evolution post-natale du tube digestif : impact sur la maturation du SNE



P1

P21

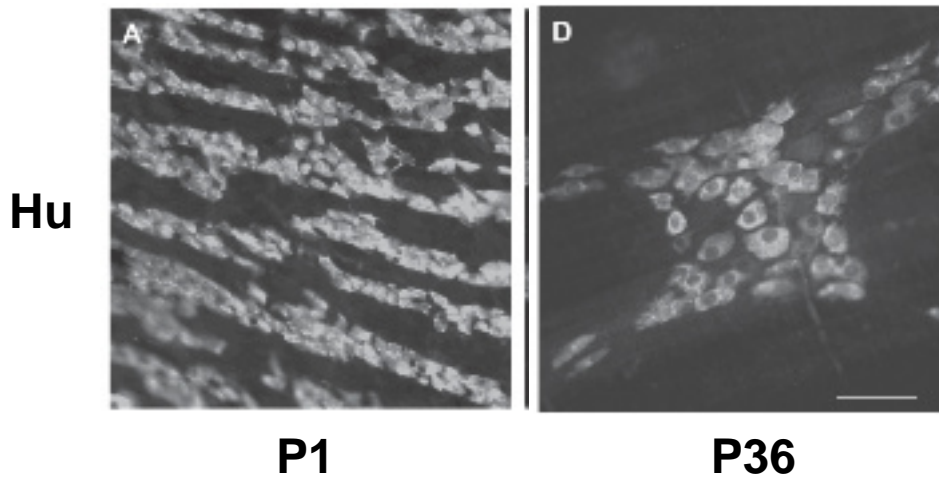
P36



Weaning

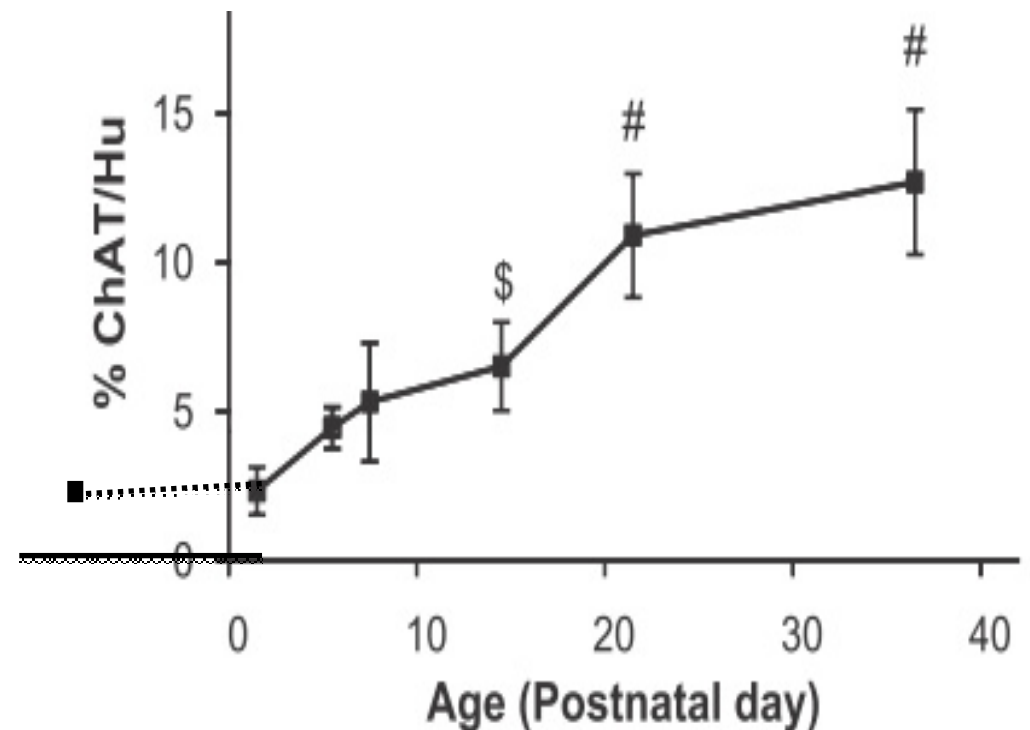


Analyse de l'expression de la ChAT (enzyme de synthèse de l'acetylcholine)

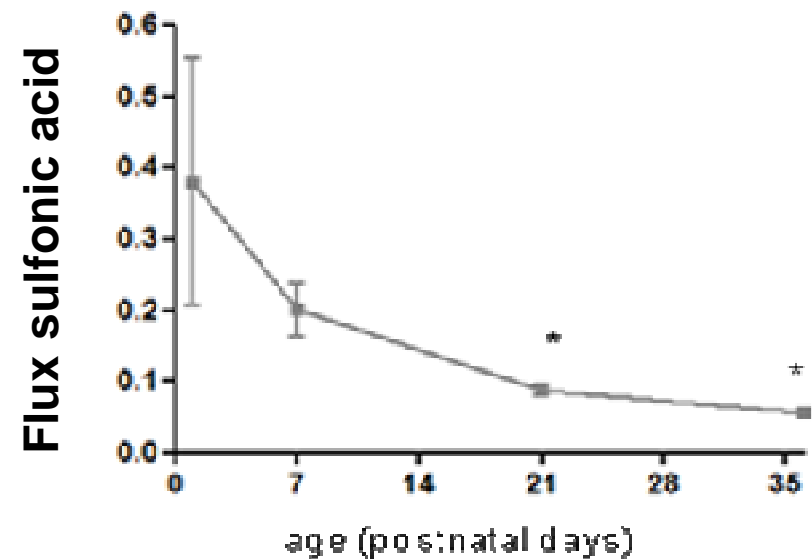
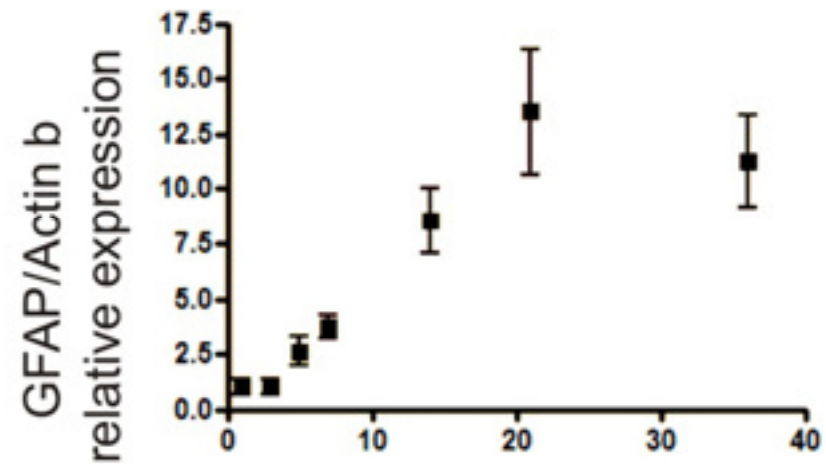
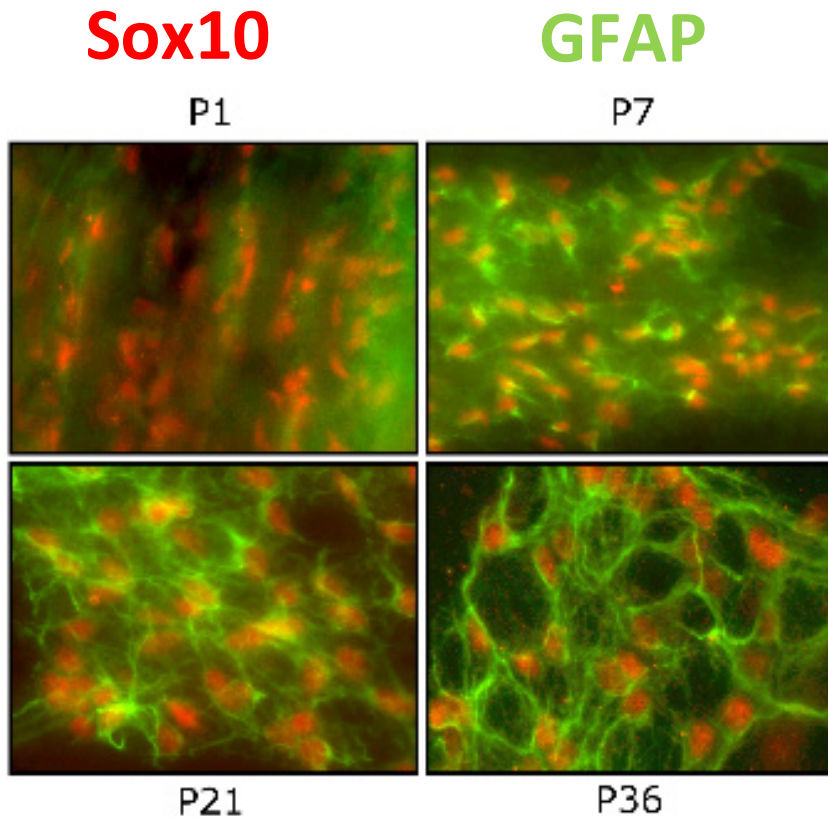


P1

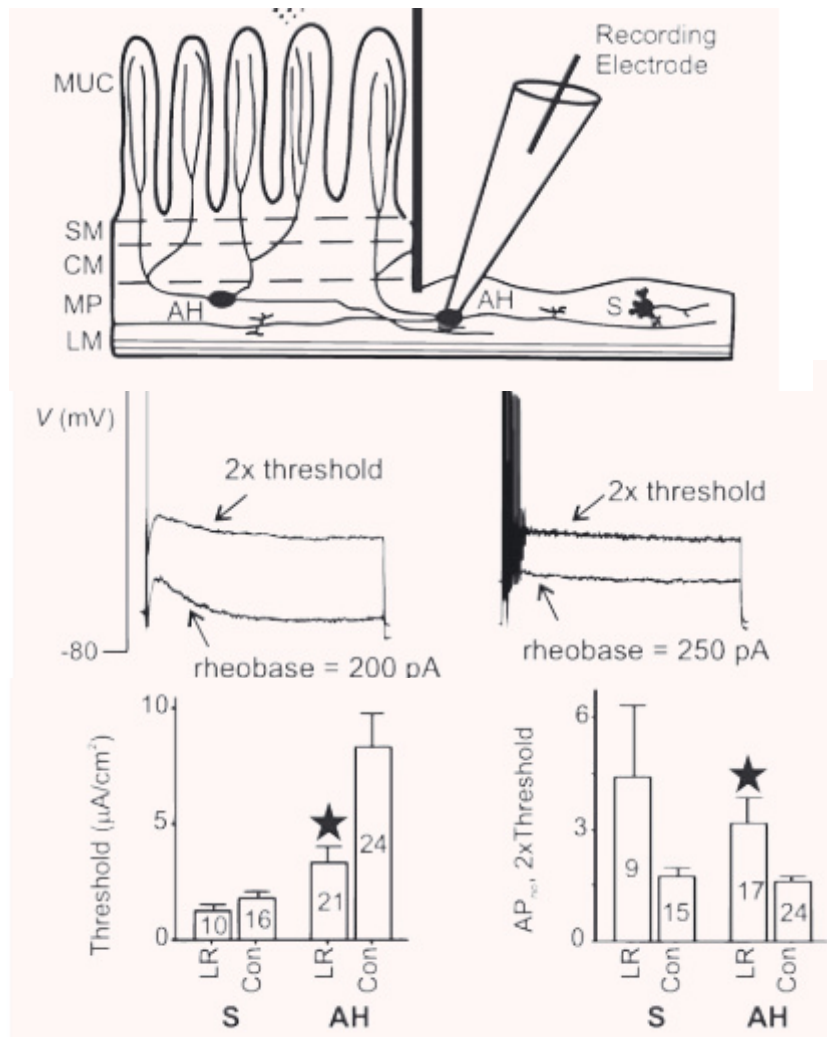
P36



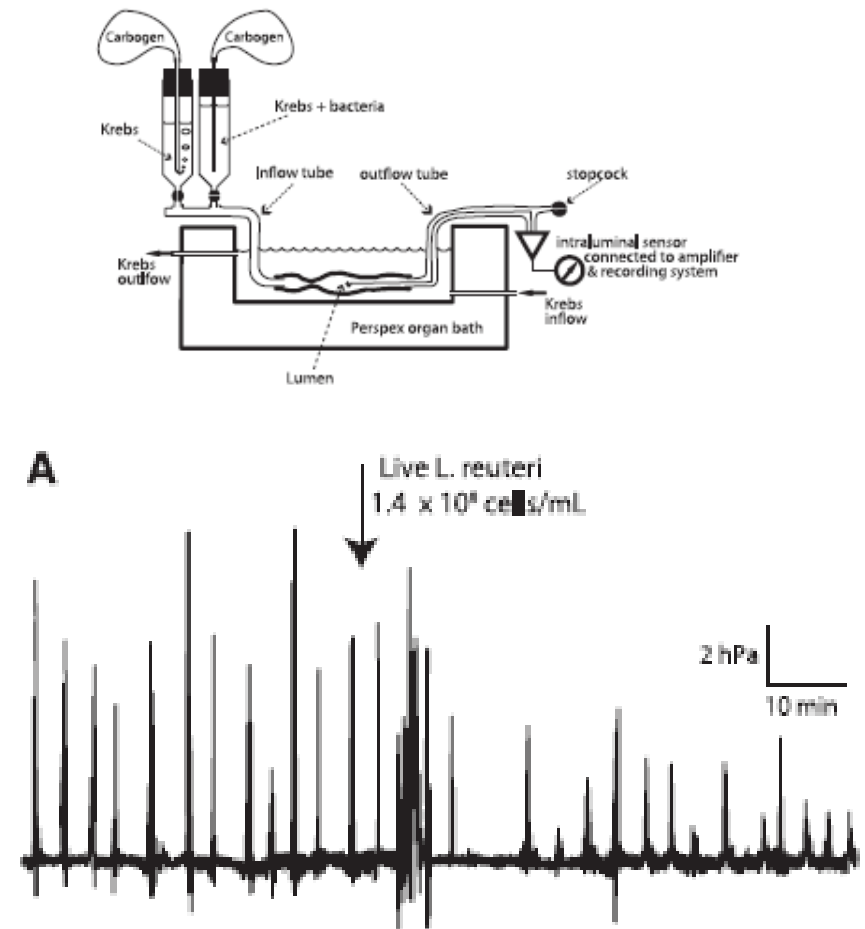
Evolution post-natale du phénotype des CGE : corrélation avec le développement de la BEI ?



L. reuteri module l'excitabilité du SNE et des fonctions motrices

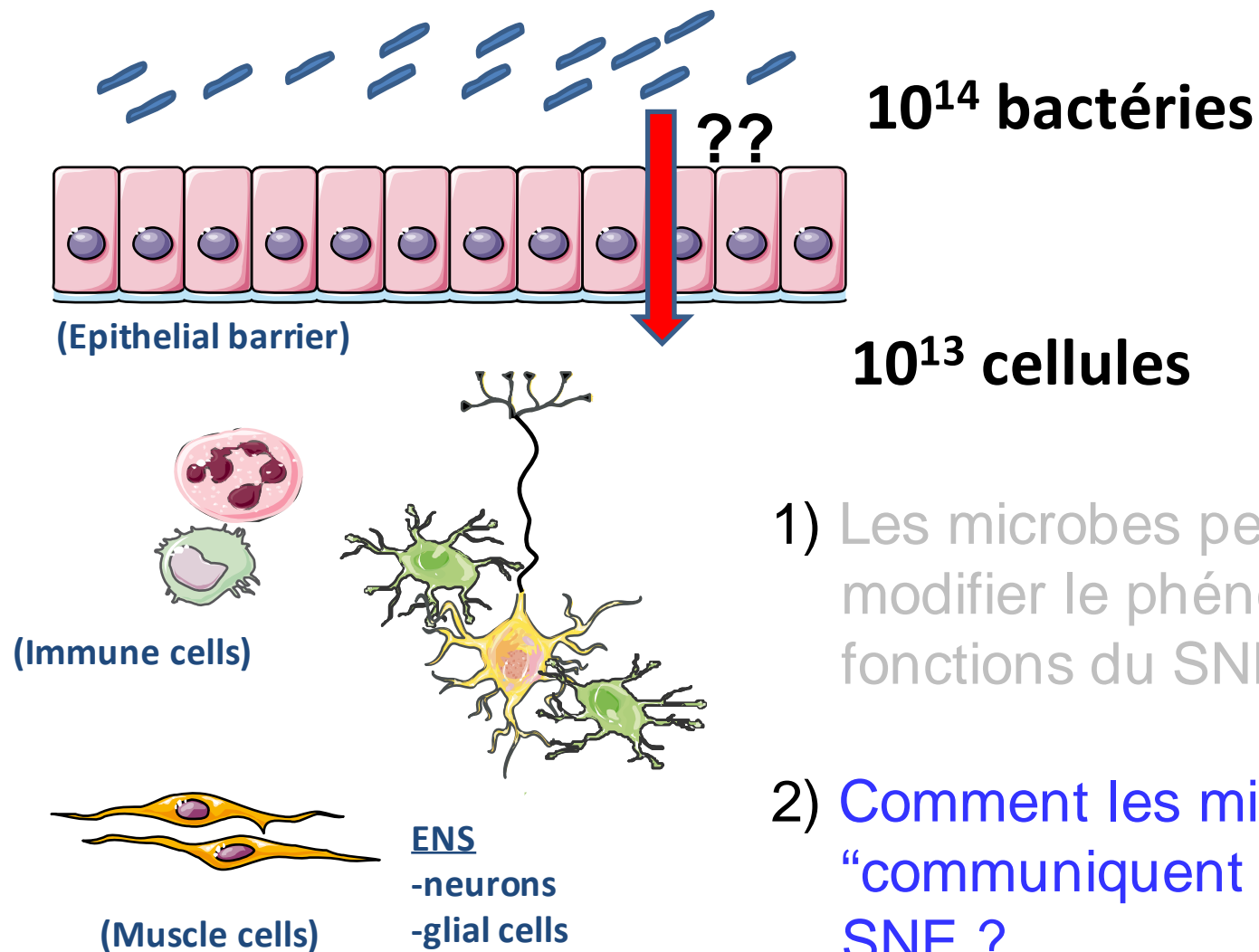


Kunze et al., *J Cell Mol Med*, 2009



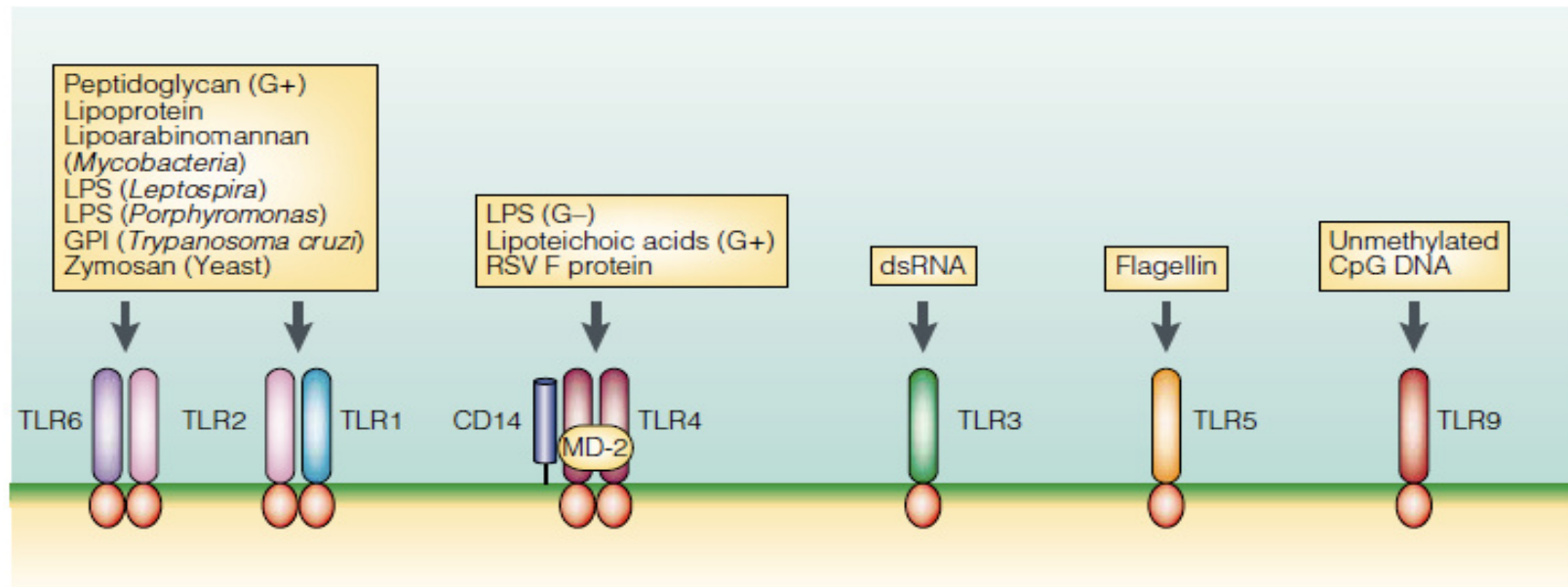
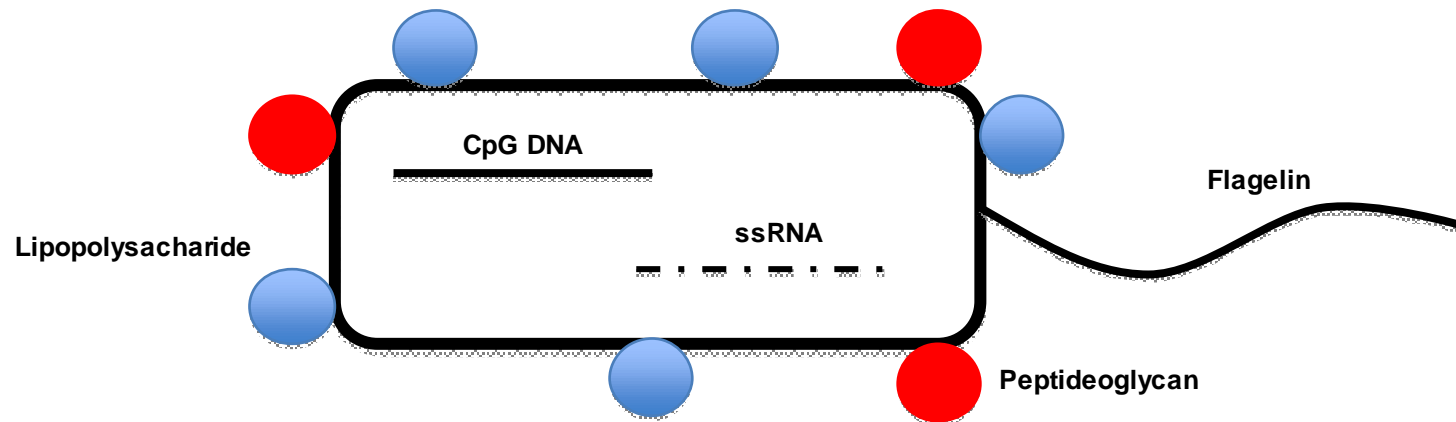
Wang et al., *Neurogastro Mot*, 2010

Modulation environnementale du SNE: facteurs « exogènes »

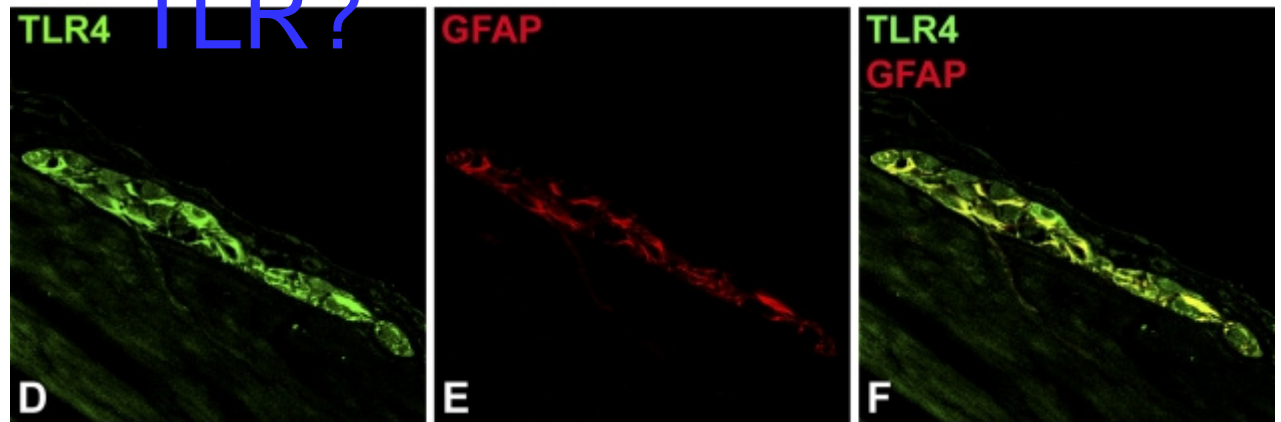


- 1) Les microbes peuvent-ils modifier le phénotype et fonctions du SNE ?
- 2) Comment les microbes “communiquent” avec le SNE ?

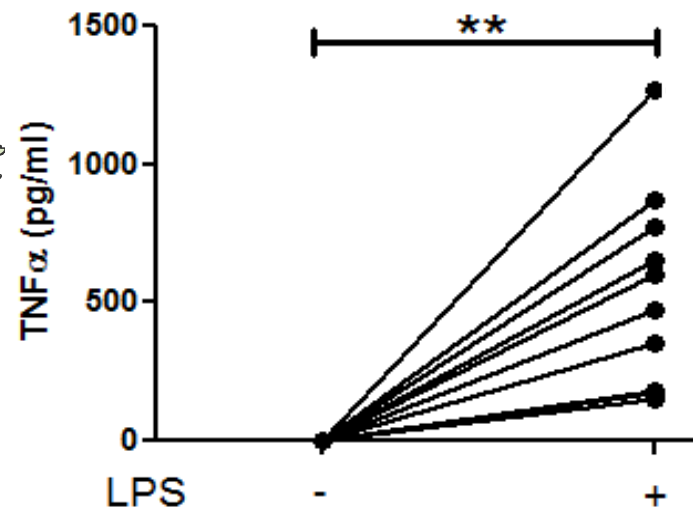
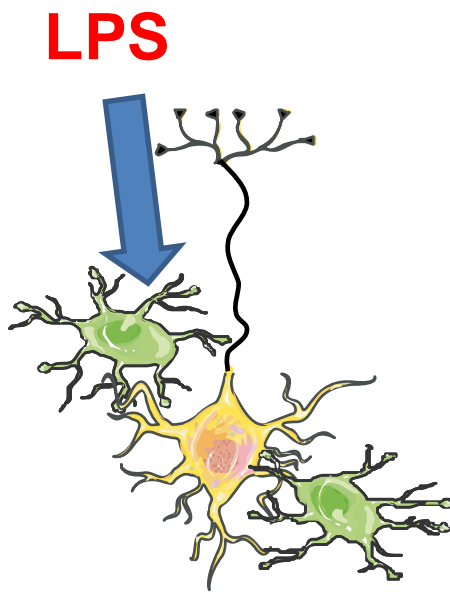
Détection des bactéries par le SNE:rôle des TLR?



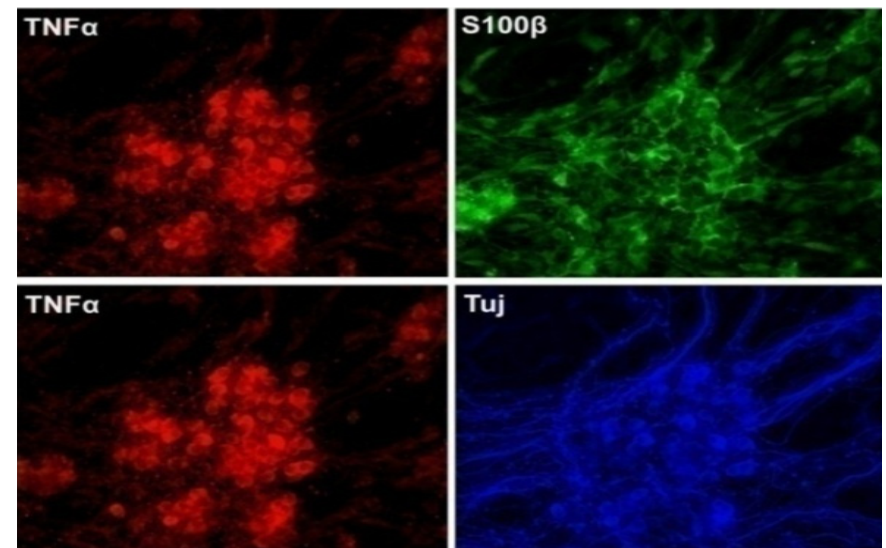
Détection des bactéries par le SNE:rôle des TLR?



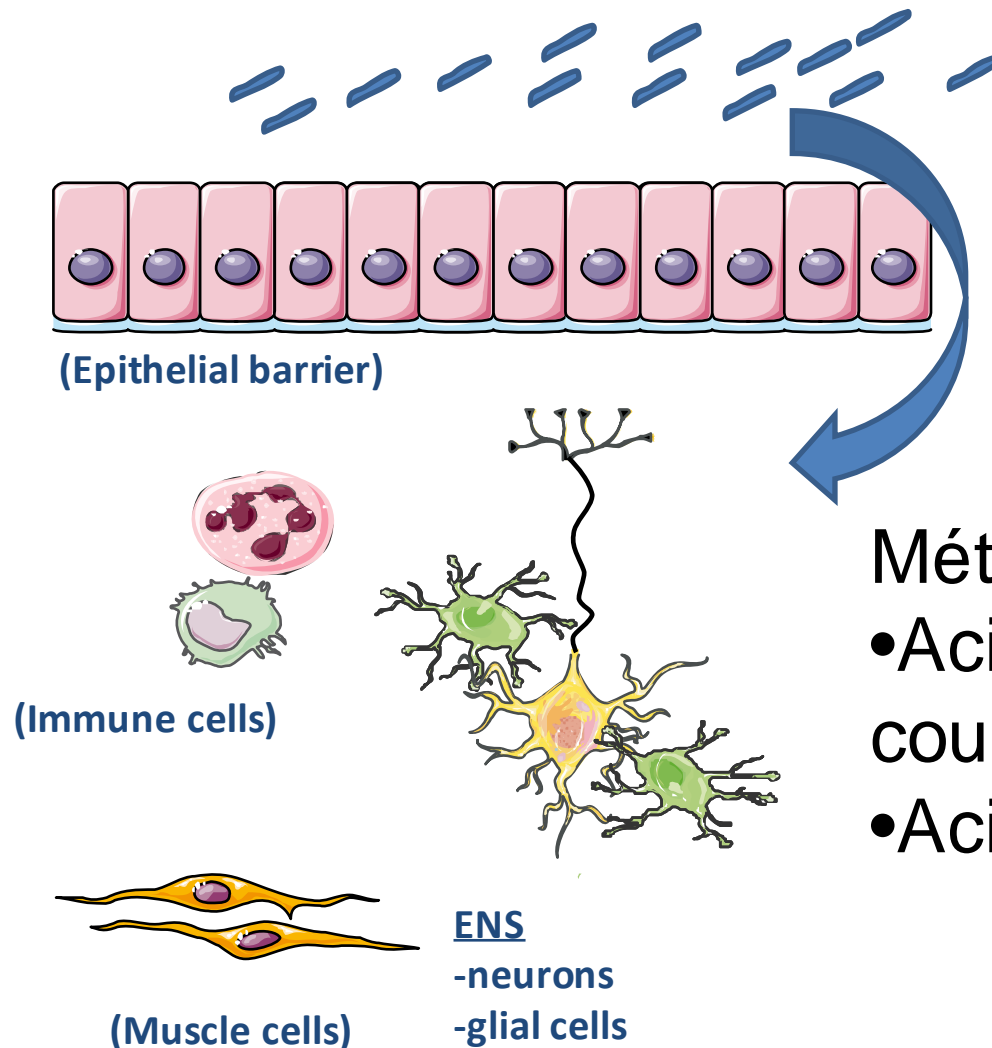
Barajon et al., J histochem Cytochem, 2009



Duchalais, Coquenlorge et al., unpublished

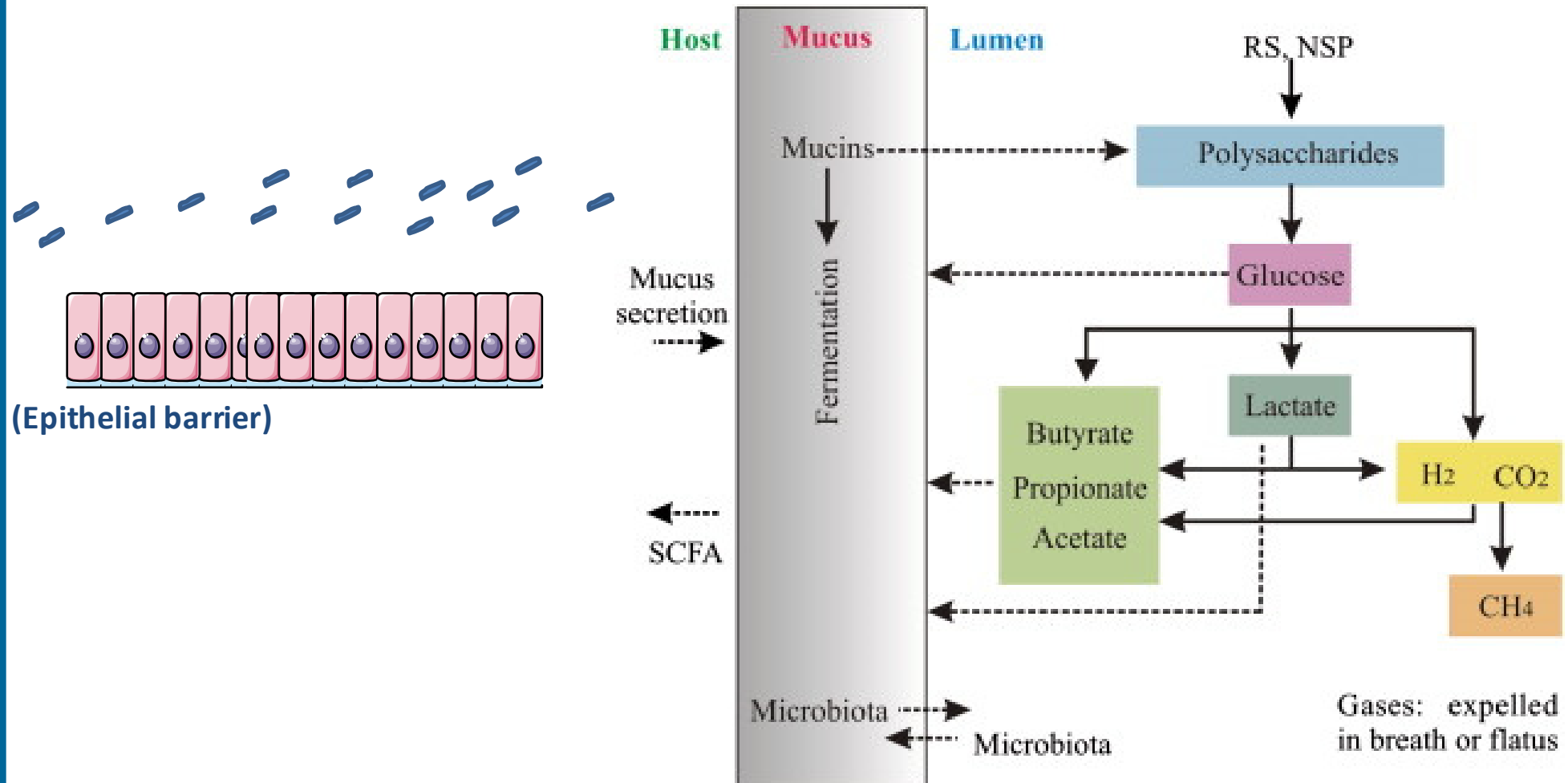


Métabolites bactériens : médiateurs des interactions bactéries / SNE ?

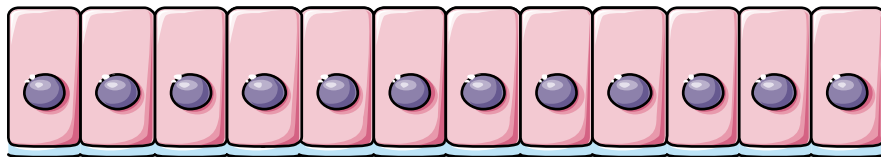


- Métabolites bactériens :
- Acides gras à chaînes courtes
 - Acides gras polyinsaturés

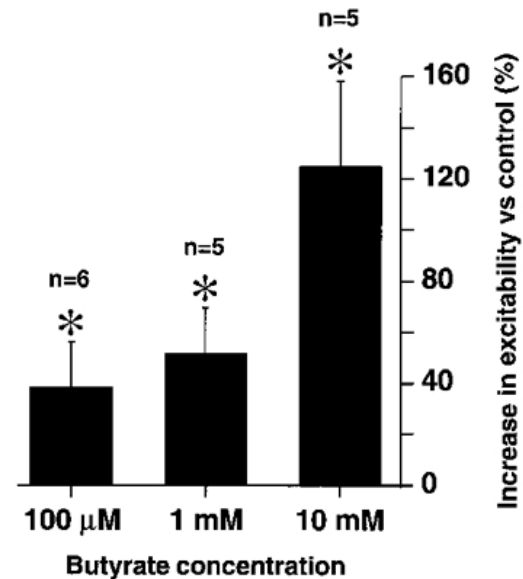
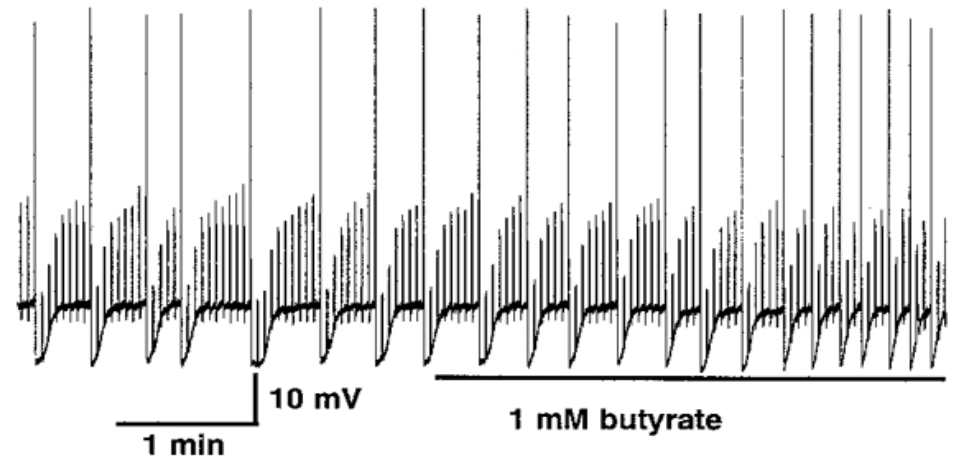
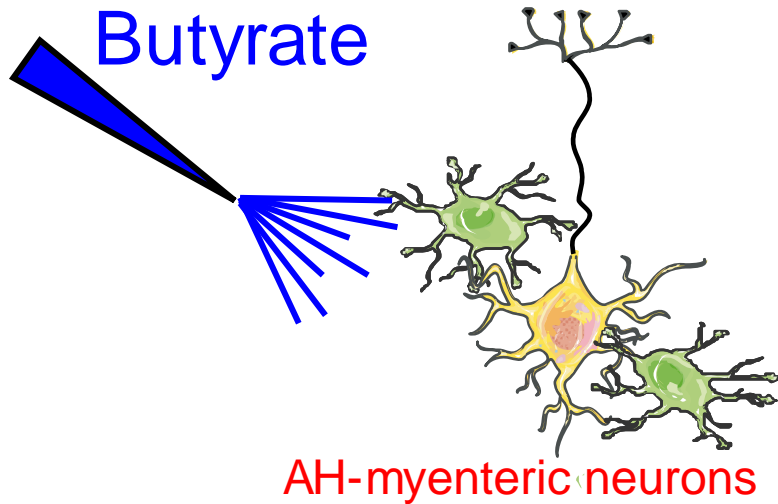
Acides gras à chaînes courtes : un médiateur des interactions bactéries / SNE ?



Le butyrate module l'excitabilité des neurones entériques



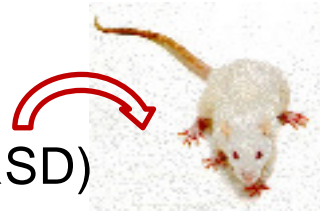
(Epithelial barrier)



Supplémentation en prébiotique induit une plasticité du SNE : impact sur motricité

Standard diet (SD)

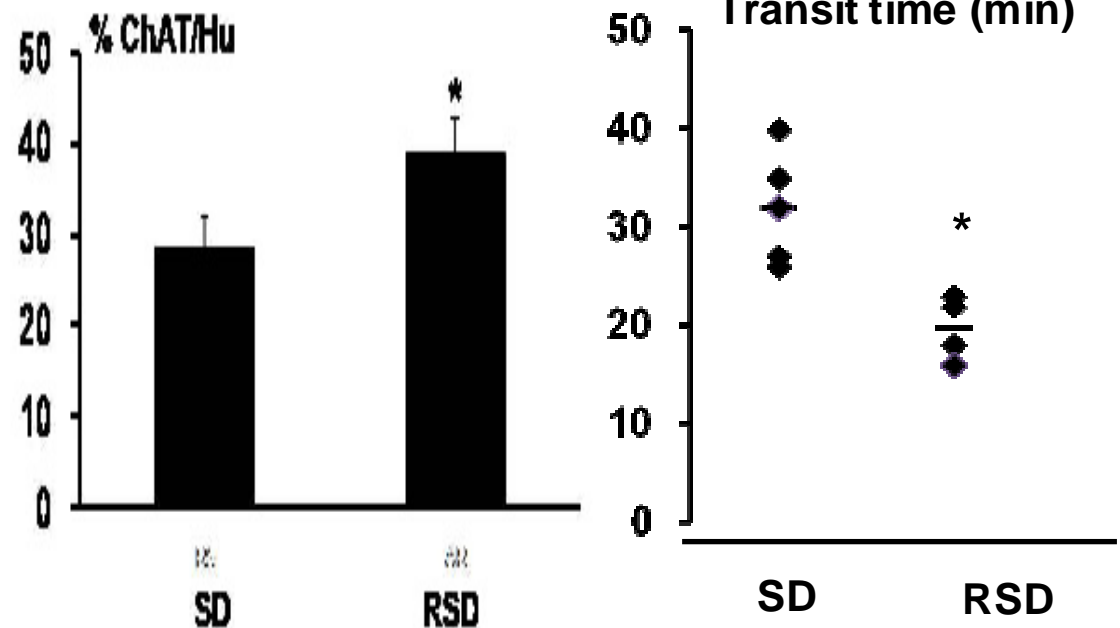
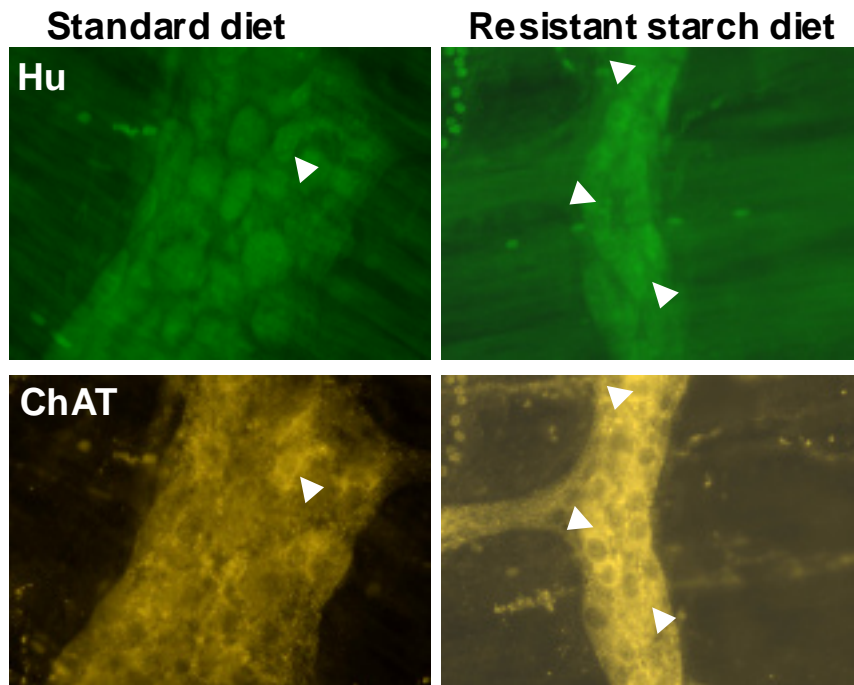
Resistant starch diet (RSD)



15 days

- Expression of ChAT / NOS in myenteric neurons
- Transit

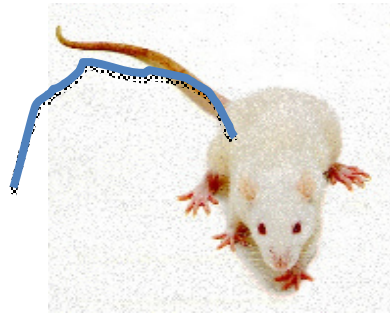
Resistant starch increased specifically butyrate production (46 ± 8 and 20 ± 5 $\mu\text{mol/g}$)



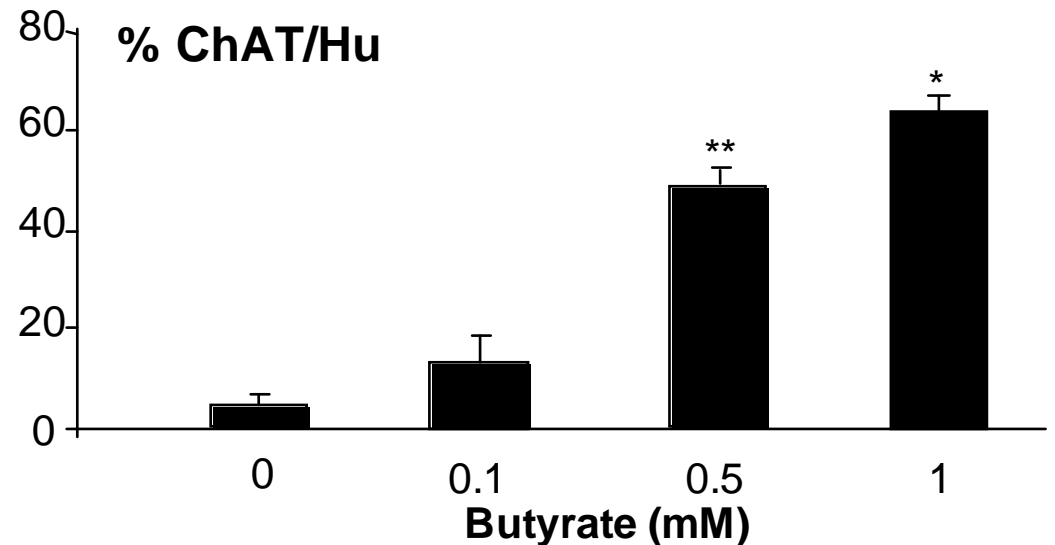
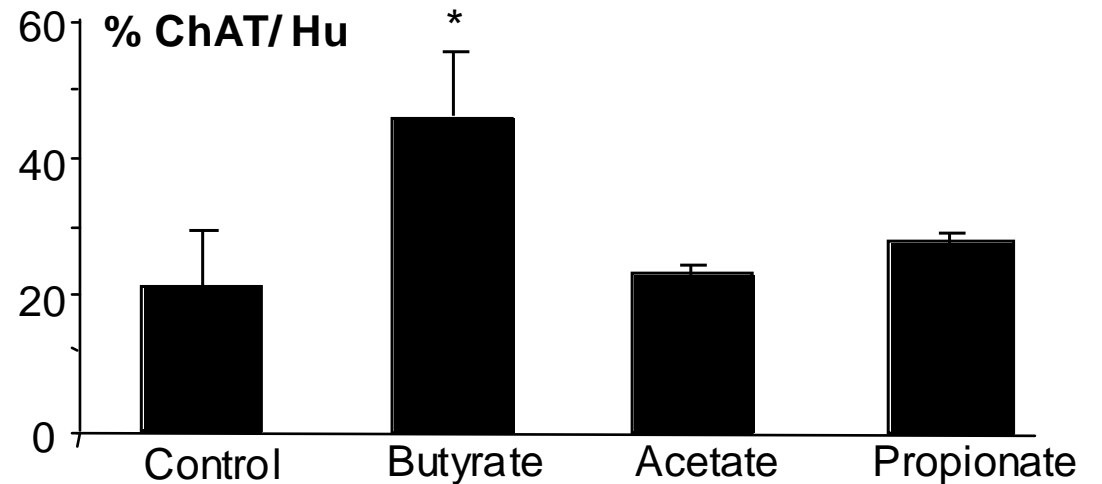
Soret et al., *Gastroenterology*, 2010

Effets spécifiques et directs du butyrate sur le SNE

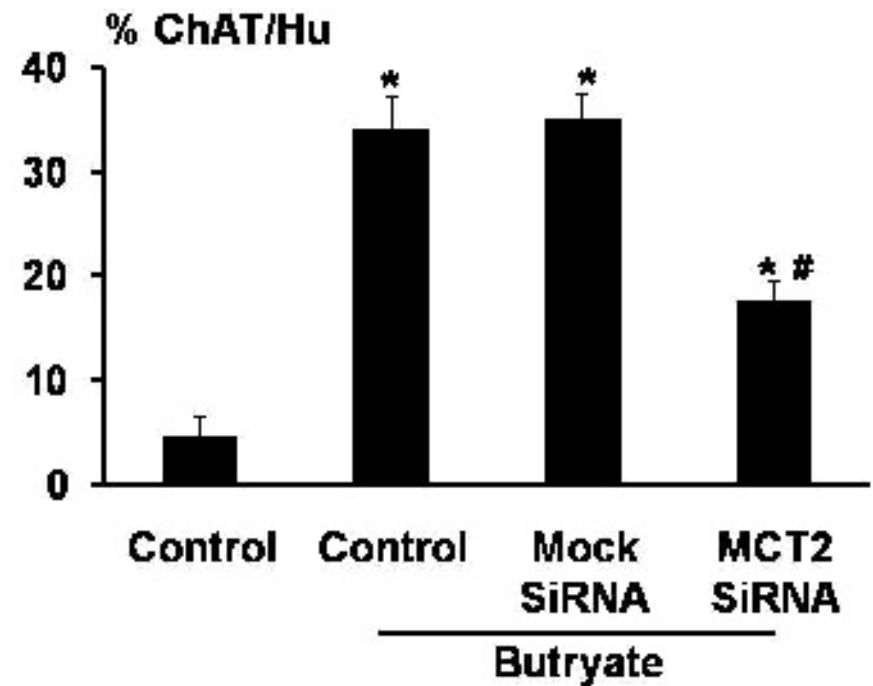
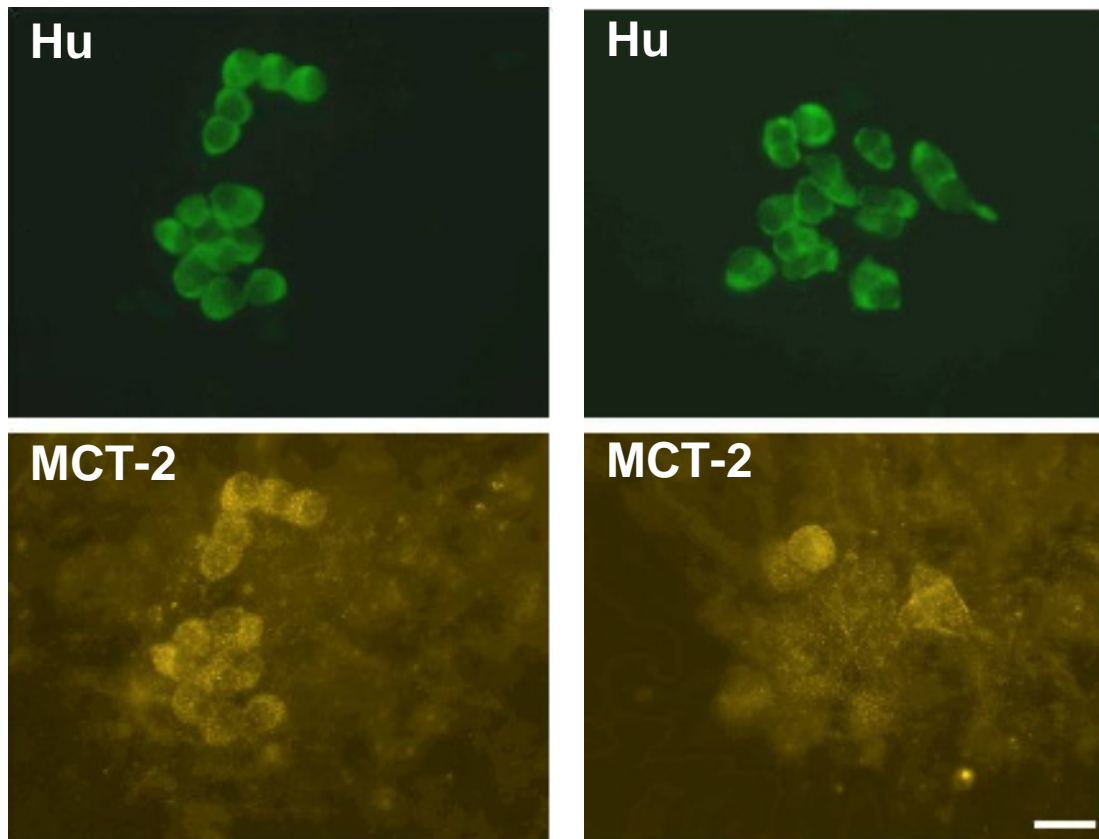
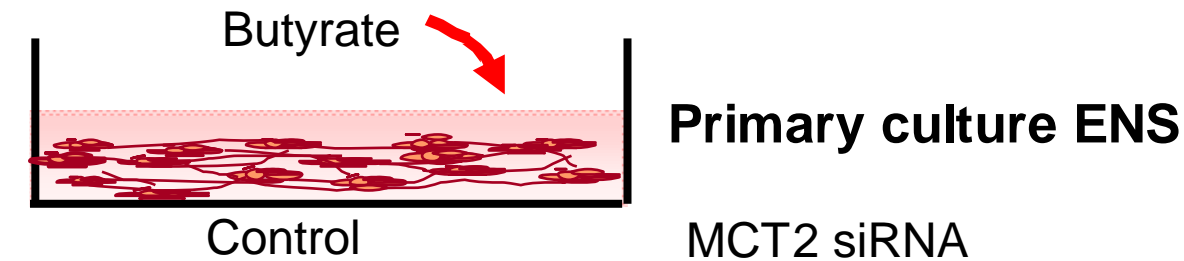
Intracolic perfusion
(Acetate, proprionate, butyrate)



Primary culture ENS

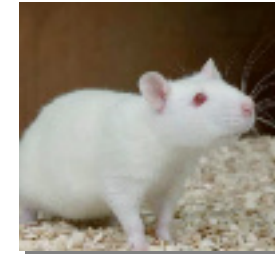


Les neurones expriment MCT2 qui sont responsables des effets du butyrate



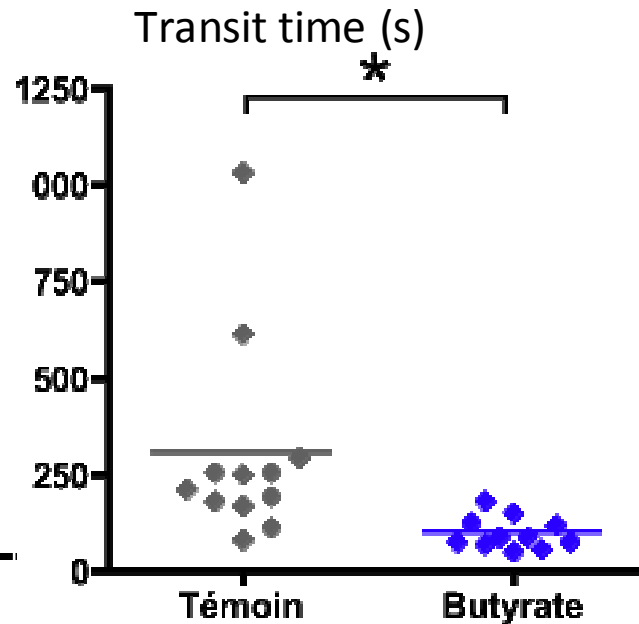
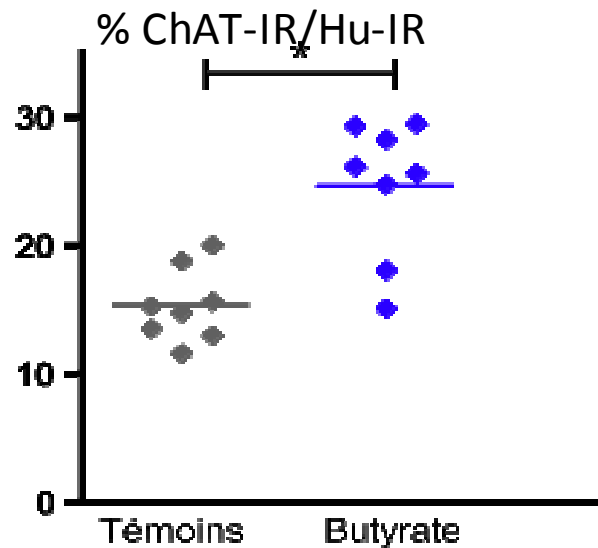
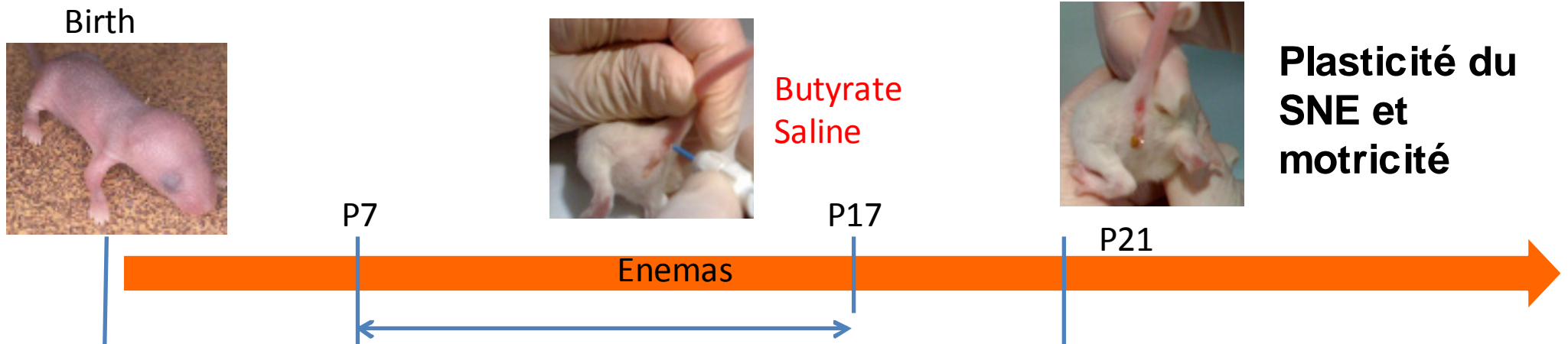
Soret et al., *Gastroenterology*, 2010

Un rôle pour le butyrate dans maturation post-natale du SNE ?



	d 18		d 40	
	CTL		CTL	
Stool emission between d9-d15	+		n.d.†	
Ceco-colonic luminal content‡ (g)	0.08 (0.07)		3.77 (0.77)	
D-Lactate‡ ($\mu\text{mol g}^{-1}$)	<3.7		n.d.	
L-Lactate‡ ($\mu\text{mol g}^{-1}$)	4.3 (1.1)		n.d.	
Acetate‡ ($\mu\text{mol g}^{-1}$)	57 (24)		70 (3)	
Propionate‡ ($\mu\text{mol g}^{-1}$)	2 (1)		13 (3)	
Butyrate‡ ($\mu\text{mol g}^{-1}$)	3 (1)		33 (8)	

Le butyrate accélère la maturation du SNE et le développement de la motricité digestive



Butyrate enemas

Suply et al., *Am J Physiol*, 2012

PHRC Neotrans (JC Rozé)

Modulation bactérienne de la composition en acide gras de l'hôte

Bifidobacterium breve
NCIMB 702258 (+/-
linoleic acid ($\omega 6$))

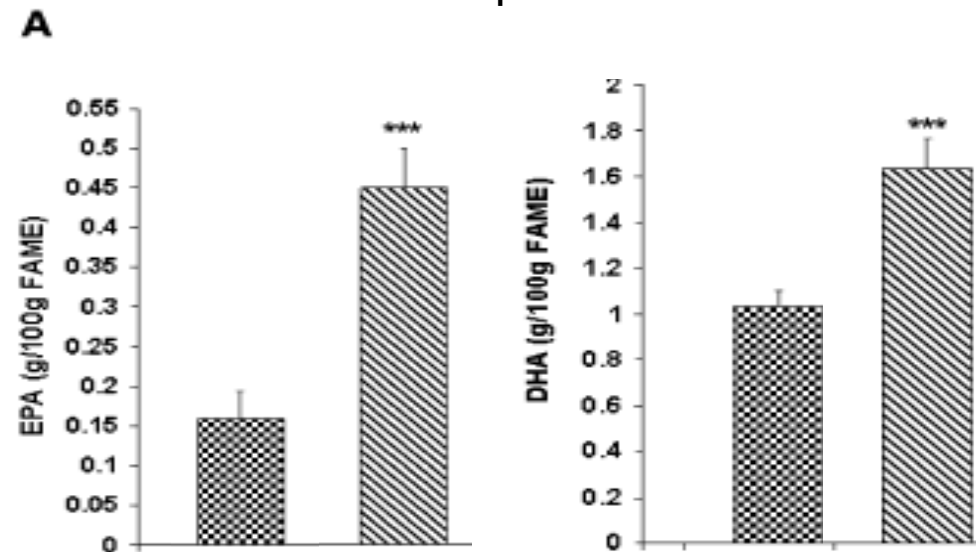


8-12 weeks

Large intestine

FAMES	Large intestine	
	Linoleic acid and <i>B. breve</i> -fed mice	Linoleic acid-fed mice
Palmitic acid	19.75 ± 0.44	19.45 ± 0.59
Eicosapentaenoic acid (20:5n-3)	0.11 ± 0.02 ²	0.06 ± 0.01
Docosahexaenoic acid (22:6n-3)	0.44 ± 0.05 ²	0.27 ± 0.02

Adipose tissue



Neuroplasticité du SNE induite par les acides gras polyinsaturés $\omega 3$: impact fonctionnel sur la barrière



Analysis de la composition en acides gras (jejunum)



Gestation + 28 d post natal

Control diet (lard based)

n-3PUFA diet (régime enrichi en huile de lin; linolenic acid (18:3n-3))

	Control	n-3PUFA
Total lipid content (g (100 g of tissue) ⁻¹)	3.2 ± 0.9	3.4 ± 0.7
Fatty acid composition (g (100g of total fatty acid) ⁻¹)		
SFAs	40.5 ± 1.7	34.6 ± 4.5
MUFAs	26.0 ± 4.5	21.3 ± 4.8
PUFAs	33.5 ± 6.0	44.3 ± 1.6*
n-6PUFA	29.5 ± 3.2	26.5 ± 2.2
18:2n-6	21.1 ± 1.3	21.6 ± 0.4
20:4n-6	6.8 ± 1.8	4.3 ± 2.5
n-3PUFA	3.5 ± 0.3	17.4 ± 4.6*
18:3n-3	1.1 ± 0.4	11.2 ± 4.0*
20:5n-3	0.3 ± 0.2	2.4 ± 1.3*
22:6n-3	0.9 ± 0.3	0.7 ± 0.3
n-6PUFA/n-3PUFA	8.4 ± 0.6	1.6 ± 0.5*

Senah - Rennes



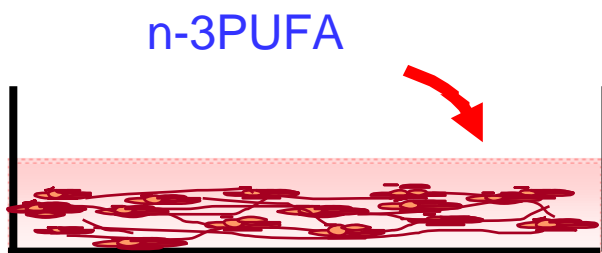
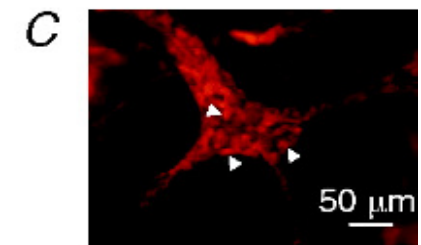
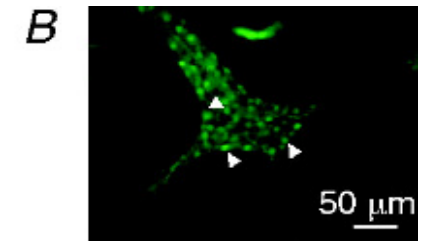
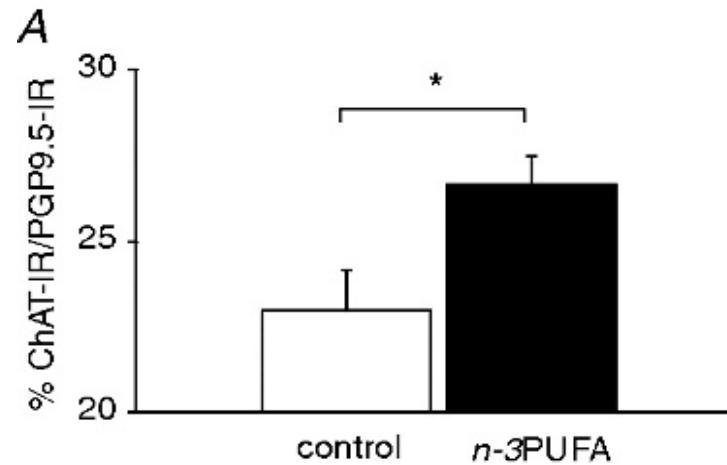
Inserm

Institut national de la santé et de la recherche médicale

EPA
DHA

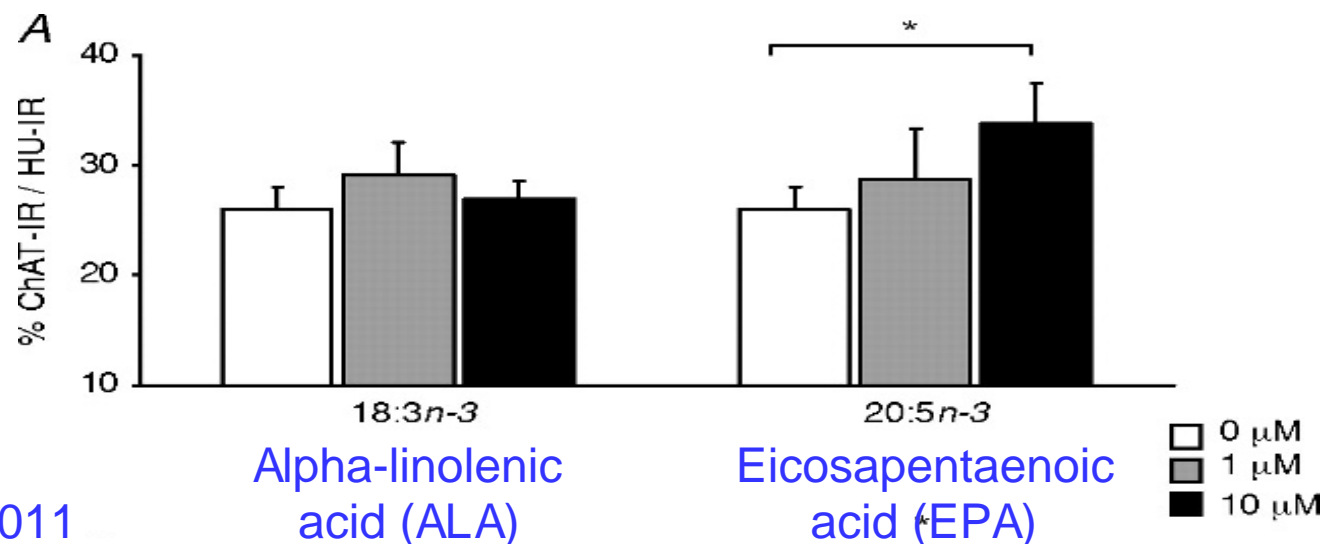
de Quelen et al., *J Physiol.*, 2011

Neuroplasticité du SNE induit par dérivés des $\omega-3$ AGPI

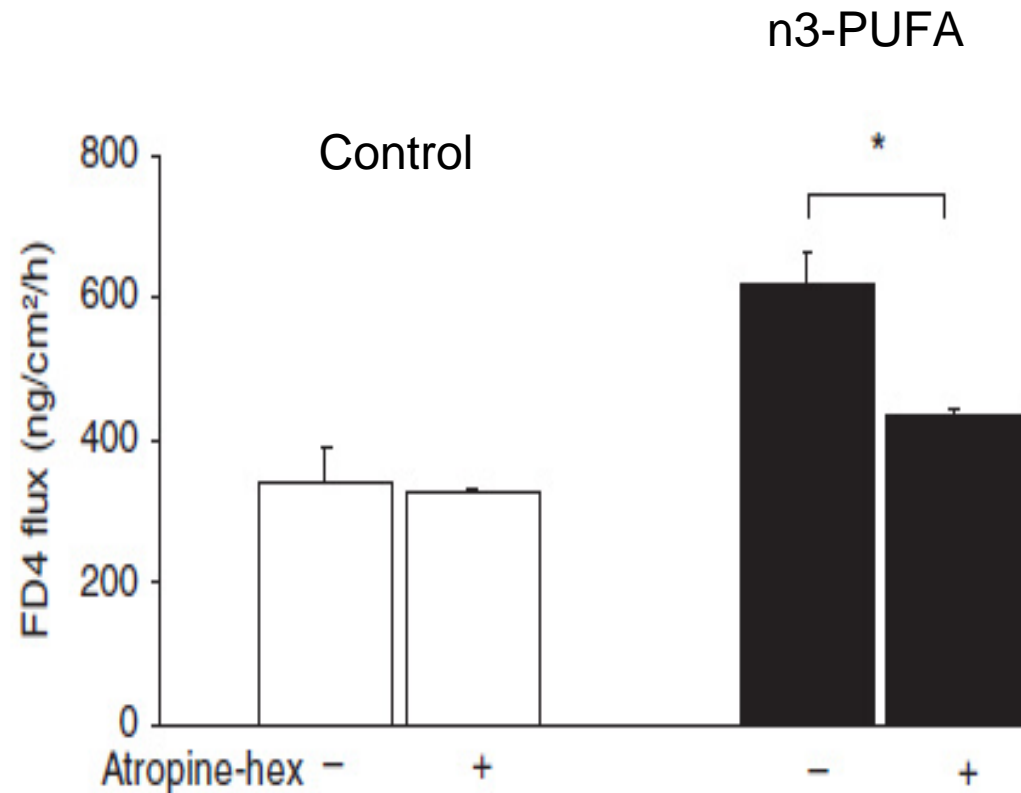


Primary culture ENS

de Quelen et al., *J Physiol.*, 2011



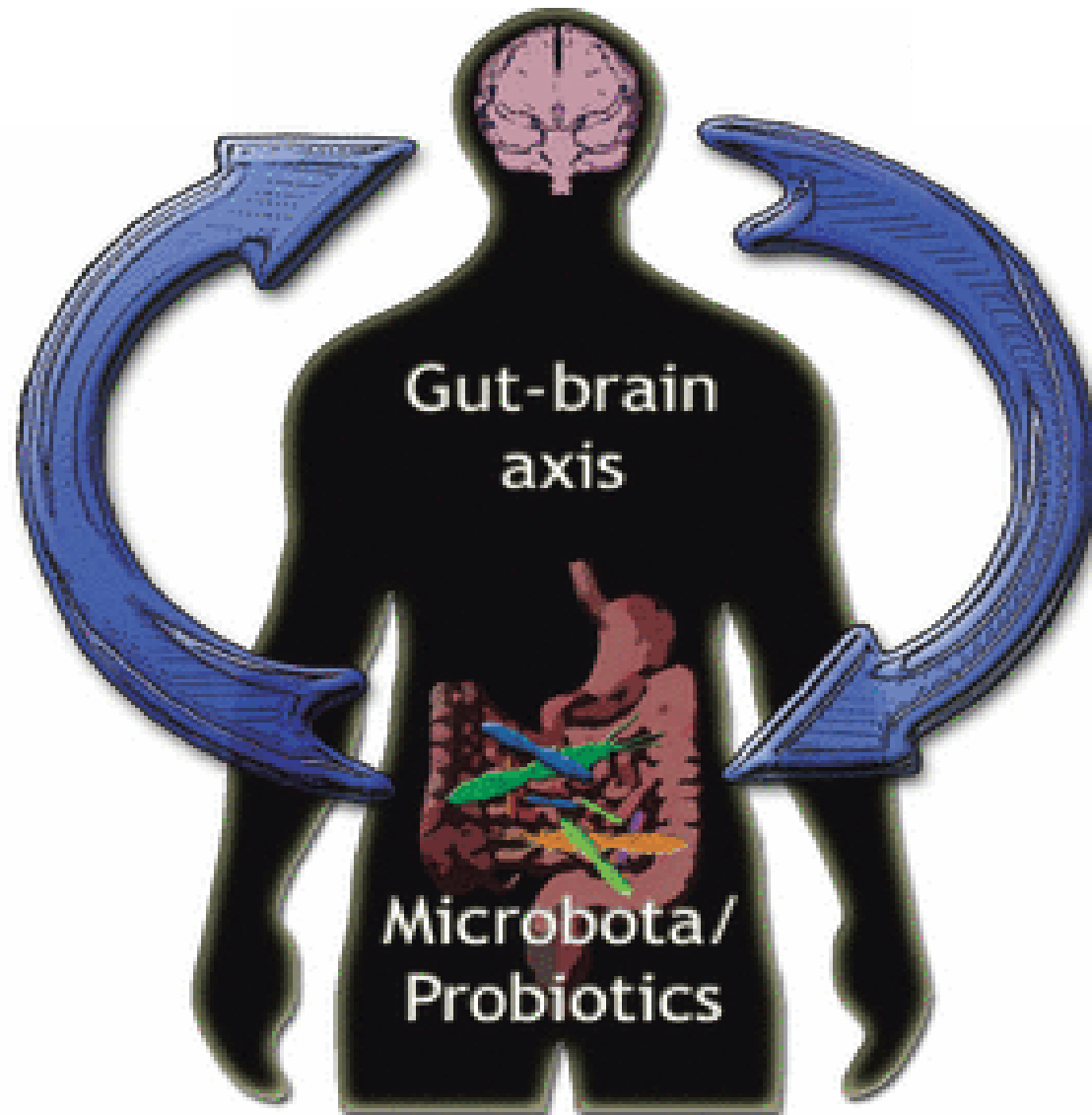
Neuroplasticité du SNE induit par dérivés des $\omega-3$ AGPI : impact sur la perméabilité paracellulaire



Le SNE : une fenêtre sur le cerveau ?



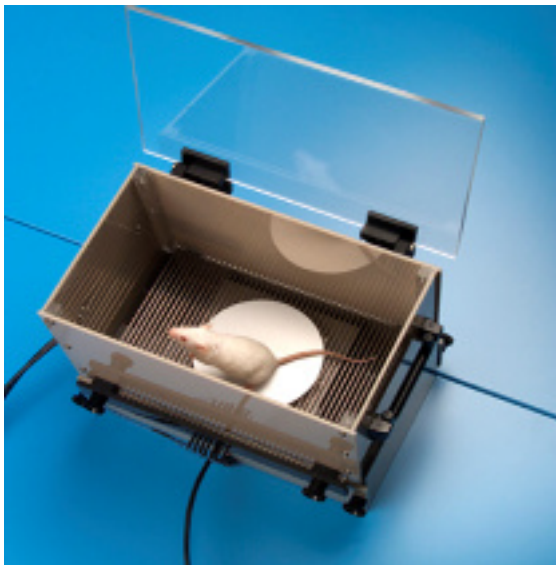
Axe cerveau-intestin et microbiote



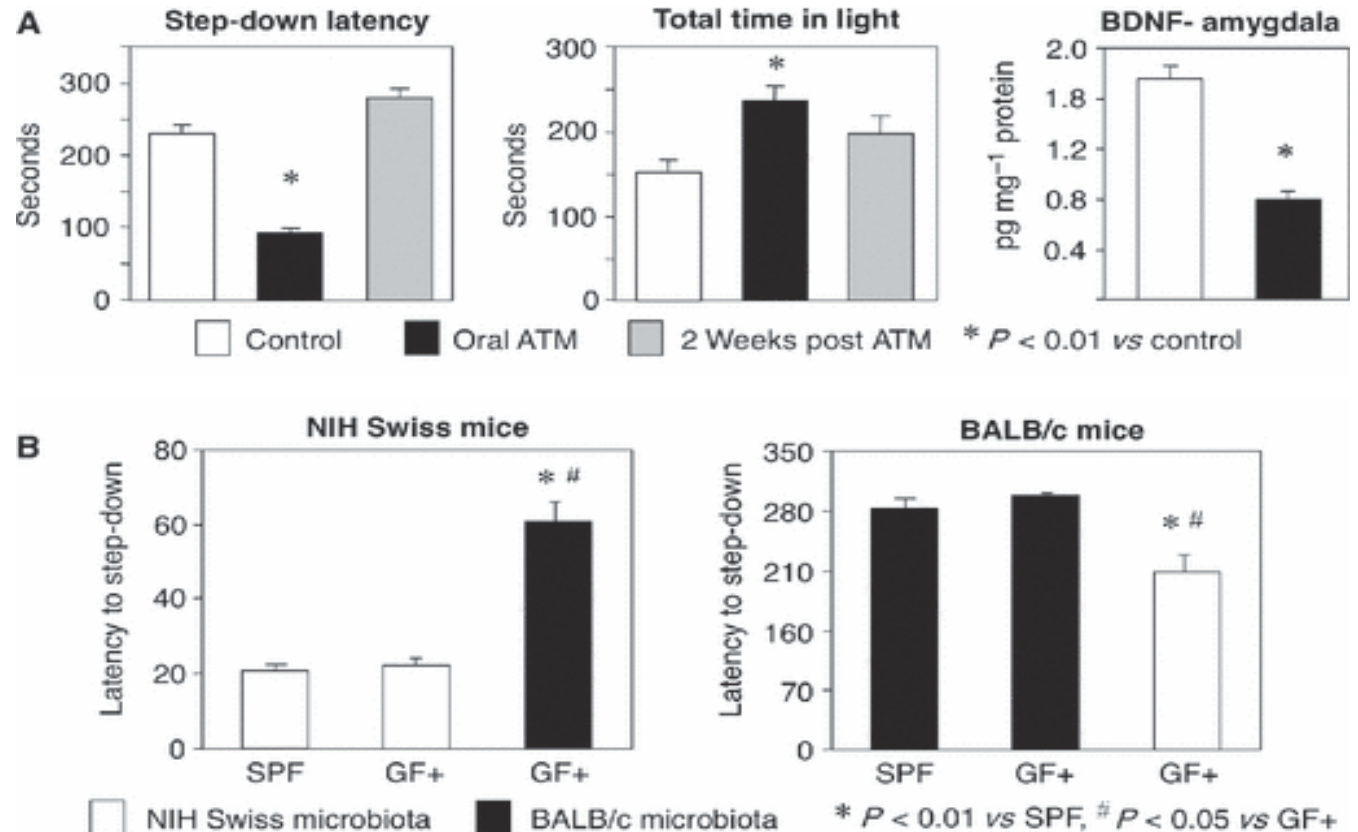
Microbiote et axe cerveau-intestin : impact sur le comportement

Souris BalB/c : timide / peu exploratoire

Souris Swiss : agressive



Step down test



Remerciements



Remerciements

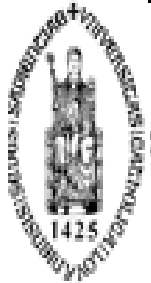


UMR 1280 Phan
UMR Senah

JP Segain
G Boudry

 **UTMB** The University of Texas Medical Branch

T Savidge



KU Leuven

P Vanden Berghe



Harvard Medical School

G Tearney
A Goldstein



Institut Pasteur

P Sansonetti



M Schemann



G Barbara
R de Giorgio

