

ACTIVATION CENTRALE À LA SUITE D'UNE STIMULATION VAGALE CHRONIQUE CHEZ LE PORC : APPORTS DE L'IMAGERIE FONCTIONNELLE

CENTRAL ACTIVATION AFTER CHRONIC VAGUS NERVE STIMULATION IN PIGS: CONTRIBUTION OF FUNCTIONAL IMAGING

Par Arnaud BIRABEN, Sylvie GUERIN, Éric BOBILLIER, David VAL-LAILLET et Charles-Henri MALBERT⁽¹⁾
(Communication présentée le 23 octobre 2008)

RÉSUMÉ

La stimulation vagale chronique (VNS), une thérapeutique de l'épilepsie pharmacorésistante, serait capable chez l'animal et chez l'homme de modifier le comportement alimentaire. Le but de notre étude était de préciser l'impact de la VNS sur le comportement alimentaire du porc pris comme modèle de l'homme et d'étudier l'origine de ses effets potentiels. La VNS conduit au bout de cinq semaines à une réduction de la quantité d'aliment ingéré. Cette réduction n'est pas la conséquence de la stimulation des efférences vagales, la compliance ou l'évacuation de l'estomac, n'étant pas modifiée. Par contre, la VNS provoque une réorganisation de l'activation cérébrale mettant vraisemblablement en jeu les structures sous-corticales impliquées dans le processus de récompense. L'activation du bulbe olfactif au cours de la VNS est probablement l'un des éléments à l'origine des modifications drastiques des préférences alimentaires en faveur des lipides.

Mots-clés : stimulation vagale chronique, imagerie fonctionnelle cérébrale, comportement alimentaire, modèle porcin.

SUMMARY

Chronic vagus nerve stimulation (VNS), used to treat refractory epilepsy, has the potential to alter food intake in animals and humans. The aim of our study was to evaluate the impact of VNS on the feeding behaviour of pigs used as a human model, and to investigate the origin of its potential effects. Food intake was significantly decreased after five weeks of chronic VNS. This reduction was not due to stimulation of the vagus efferents as neither gastric compliance nor gastric emptying was altered. VNS triggered a reorganisation of brain activation, probably via subcortical structures involved in the reward mechanism. The activation of the olfactory bulb during VNS is probably one of the mechanisms responsible for the drastic changes in food preference in favour of lipids.

Key words: chronic vagus nerve stimulation, functional brain imaging, feeding behaviour, pig model.

(1) UMR Systèmes d'élevage, Nutrition animale et humaine, INRA, 35590 Saint-Gilles.
Correspondance à Dr Charles-Henri Malbert : UMR SENAH, INRA, 35590 Saint-Gilles,
Tél. : 02 23 48 50 71 ou 06 08 91 89 89
E-mail : Charles-Henri.Malbert@rennes.inra.fr

L'obésité atteint actuellement près de 20 % de la population mondiale (Froguel *et al.* 2001). En réponse à cette situation épidémiologique alarmante, les options thérapeutiques restent limitées. Dans le cas de l'obésité morbide, l'option thérapeutique la plus efficace pour une réduction pondérale à long terme est la chirurgie (Tessier & Eagon, 2008). Parmi les stratégies chirurgicales dites « bariatriques », la déviation gastrique avec une anse de Roux en Y constitue le traitement actuel dont les effets sont les plus durables (DeMaria & Jamal, 2005). Cependant, cette intervention, relativement complexe, peut présenter des effets secondaires néfastes (Andres *et al.* 2007) et sa réversibilité reste problématique (Gumbs *et al.* 2007). Il est donc logique que la communauté scientifique cherche à développer des alternatives à cette intervention. Le contrôle de la prise de nourriture et plus généralement du comportement alimentaire procède d'une régulation nerveuse et humorale. Les signaux à l'origine de ces régulations sont générés au niveau périphérique pour être interprétés par le système nerveux central. Les informations sensorielles mécaniques, chimiques et humorales produites par l'arrivée de la nourriture dans la partie proximale du tube digestif sont véhiculées vers le cerveau notamment par le nerf vague (Schwartz 2000 ; Schwartz 2004). Comme celles-ci déclenchent une sensation de satiété, il était tentant de les mimer, afin de moduler le comportement alimentaire et, par là, d'obtenir une alternative aux méthodes de chirurgie bariatrique actuelles.

Introduite durant la dernière décennie, la stimulation vagale chronique (VNS) est classiquement utilisée pour traiter l'épilepsie réfractaire chez l'homme. Cette méthode possède un effet immédiat sur les crises épileptiques et présente un effet prophylactique progressif sur leur fréquence et leur intensité (Murphy 2008). Indépendamment de ces effets anti-épileptiques, certains des patients soumis à une stimulation vagale chronique présentaient des altérations du comportement alimentaire (Burneo *et al.* 2002). Cet effet secondaire a conduit à explorer la possibilité d'une modification intentionnelle de la satiété chez un modèle animal sain. Ainsi, chez le rat, la stimulation chronique bilatérale des troncs vagues conduit à une réduction de la masse corporelle sans modification de la prise de nourriture pour certains (Krolczyk *et al.* 2001) et avec une réduction de cette dernière pour d'autres (Bugajski *et al.* 2007). Une modification de la composition corporelle en faveur de la masse maigre mais sans réduction de la prise alimentaire a été également récemment observée chez le porc en croissance au cours de la stimulation bilatérale des troncs vagues (Sobocki *et al.* 2006). Cependant, l'origine des effets observés est encore largement hypothétique, la plupart des études publiées se limitant à l'aspect phénoménologique de la réduction pondérale. De plus, la réalité d'une stimulation nerveuse reste à démontrer car toutes les études citées précédemment ont réalisé une stimulation en tension sans contrôle de l'impédance des électrodes.

Notre étude a pour objectif d'une part, de préciser l'évolution du comportement alimentaire au cours de la stimulation électrique vagale bilatérale et d'autre part, d'étudier l'origine pos-

sible de ses effets. Celle-ci peut être périphérique car la stimulation électrique peut modifier l'activité des efférents vagues et réduire ainsi la vitesse d'évacuation de l'estomac. En effet, le ralentissement de la vitesse d'évacuation de l'estomac conduit chez l'homme à la prolongation de la sensation de satiété et donc, à une réduction de l'ingestion (Lee *et al.* 2004). À l'inverse, l'origine des effets observés sur le comportement alimentaire peut procéder d'une réorganisation des réseaux neuronaux centraux. En effet, la stimulation semi-aiguë des troncs vagues chez le rat conduit à une neurogenèse dans le bulbe rachidien (Bauer *et al.* 2005). Nous avons choisi de réaliser nos études chez un modèle porcin car il est largement reconnu pour les études sur la régulation du métabolisme et de l'ingestion (Johansen *et al.* 2001 ; Larsen *et al.* 2002) ; Xi *et al.* 2004). De plus, les similarités anatomo-fonctionnelles entre le tube digestif proximal du porc et celui de l'homme sont bien documentées (Malbert & Horowitz 1997). Enfin, les réponses vasculaires et immunitaires cérébrales sont très proches chez le porc et chez l'homme (Vodicka *et al.* 2005).

COMPORTEMENT ALIMENTAIRE AU COURS DE LA STIMULATION VAGALE CHRONIQUE

Les rares travaux relatifs à l'effet de la stimulation vagale chronique sur le comportement alimentaire, chez le rat et chez le porc, utilisent des stratégies de stimulation différentes de celles classiquement utilisées chez l'homme dans un contexte thérapeutique. Ainsi, les travaux antérieurs font appel à une stimulation en tension qui provoque une atténuation des effets au cours du temps, du fait de la superposition d'une résistance parasite à la jonction nerf/électrodes de stimulation (McLachlan 1997). C'est pourquoi, dans une première expérience, nous avons exploré à moyen terme (deux mois), l'effet d'une stimulation vagale bilatérale chronique en courant sur le comportement alimentaire.

Matériels et méthodes

L'expérience a été menée chez douze truies Large White, âgées de 3 mois et pesant 35 ± 2 kg au début de l'expérience. Deux paires de deux électrodes ont été implantées autour des troncs vagues dorsaux et ventraux de chaque animal. Cette intervention, réalisée sous anesthésie générale par inhalation contrôlée d'isoflurane (2,2 MAC) nécessite une approche par thoracotomie distale de façon à placer les électrodes immédiatement au-dessus du diaphragme. La localisation pré-diaphragmatique permet d'éviter une stimulation éventuelle des afférents et efférents de et vers le larynx, les poumons et le cœur. Une injection de morphinique vient compléter l'analgésie à la demande. Dans un premier groupe de six truies, les électrodes ont été connectées à un stimulateur vagal en courant, possédant deux canaux séparés et synchronisés par une horloge unique. Ce montage particulier permet d'appliquer simultanément une stimulation aux deux troncs vagues, tout en assurant une adaptation permanente de l'impédance sur chaque tronc vagal (brevet

INRA 07P0544). Dans le second groupe, témoin, les truies ne portent pas de stimulateur vagal et les extrémités distales des électrodes sont court-circuitées.

Chez les animaux du premier groupe, les stimulations ont débuté deux semaines après l'intervention chirurgicale. À l'exception de l'intensité de stimulation, les autres paramètres de stimulation sont fixés pour la totalité de l'étude (fréquence des trains d'impulsions: 30Hz, durée de l'impulsion: 1 ms, durée du train d'impulsions: 30 secondes, intervalle entre les trains d'impulsions: 5 min). L'intensité de stimulation est progressivement augmentée par palier de 1,6 mA, de façon à atteindre la valeur optimale de 2,5 mA après deux semaines. Elle est maintenue par la suite tout au long de la période expérimentale.

Une fois l'intensité de stimulation optimale atteinte, les animaux ont accès à la nourriture une fois par jour durant 30 minutes. La quantité de nourriture fournie (2,2 kg) correspond à deux fois la ration nécessaire pour des animaux de stade physiologique identique. L'auge est placée sur une jauge de contrainte, elle-même reliée à un système informatisé de mesure, de façon à enregistrer en temps réel le poids de nourriture résiduel. Un logiciel permet, à partir de ces données, de calculer la quantité de nourriture ingérée en fonction du temps, la vitesse unitaire d'ingestion et la microstructure du repas, i.e. le nombre et la durée des arrêts de l'activité d'ingestion au cours du repas (Lepionka *et al.* 1997).

Résultats

Après trois semaines de stimulation à l'intensité optimale, la quantité de nourriture ingérée au cours du repas par le groupe stimulé est inférieure à celle consommée par le groupe témoin ($1123 \pm 20,0$ versus $1508 \pm 28,7$ g, $p < 0,05$). Cette réduction est apparente dès les 10 premières minutes du repas ($391 \pm 21,5$ versus $523 \pm 23,0$ g, $p < 0,05$) et se maintient tout au long de ce dernier. Elle ne résulte pas d'un accroissement de la durée et du nombre des périodes sans activité d'ingestion au cours du grand repas, lesquels ne sont pas significativement différents entre les groupes. Elle provient d'une réduction significative de la vitesse d'ingestion ($37 \pm 5,6$ versus $44 \pm 5,1$ g. min⁻¹, $p < 0,05$). La réduction de la consommation d'aliment se traduit par un gain pondéral inférieur chez les animaux du groupe stimulé par rapport aux animaux du groupe témoin ($7,7 \pm 0,3$ versus $14,8 \pm 0,4$ kg, $p < 0,05$, sur une période de six semaines de stimulation).

En résumé, la stimulation vagale chronique bilatérale, en utilisant des paramètres de stimulation identiques à ceux utilisés chez le patient épileptique, conduit à une réduction notable de la quantité d'aliment ingéré et par voie de conséquence, à une réduction de même ordre du gain pondéral chez l'animal en croissance. L'analyse de la microstructure du repas montre que la réduction de la quantité d'aliment ingéré ne provient pas d'une augmentation des périodes sans ingestion. Ceci conduit à penser que la réduction de la prise alimentaire ne procède pas d'une altération de la compliance gastrique pourtant contrôlée

par un réflexe vago-vagal (Distrutti *et al.* 1999). En effet, la manipulation de cette dernière au cours de la distension isobarique de l'estomac conduit à une augmentation de la fréquence et de la durée des périodes sans ingestion (Lepionka *et al.* 1997, Lepionka & Malbert 1998).

ACTIVATION POTENTIELLE DES EFFÉRENTS VAGaux AU COURS DE LA STIMULATION VAGALE CHRONIQUE

Bien que la stimulation vagale chronique soit capable de réduire la quantité de nourriture ingérée, cette stratégie de réduction pondérale sera vouée à l'échec si par ailleurs, la stimulation vagale conduit à une altération de la physiologie digestive au travers de l'activation des neurones efférents. Parmi les systèmes susceptibles d'être modifiés par la stimulation vagale, le processus d'évacuation du contenu de l'estomac a plus particulièrement retenu notre attention. En effet, d'une part, il est sous un strict contrôle vagal au travers d'un réflexe duodéno-gastrique (Blat *et al.* 2001). D'autre part, une réduction de la vitesse d'évacuation du repas conduit à une satiété précoce associée à un malaise épigastrique perçu désagréablement par le volontaire sain (Jones *et al.* 1997; Malbert & Horowitz 1997). C'est pourquoi, il était essentiel de démontrer que la stimulation vagale chronique ne modifiait pas, ou de façon marginale, le processus d'évacuation du repas par l'estomac.

Matériels et méthodes

Le suivi de l'évacuation du repas par l'estomac a été réalisé chez les animaux des groupes précédemment décrits après cinq semaines de stimulation vagale à l'intensité optimale. Ce suivi a été effectué par imagerie scintigraphique chez l'animal vigile (Guerin *et al.* 2001). En pratique, la vitesse d'évacuation des phases liquide et solide a fait l'objet de deux mesures distinctes. L'évacuation de la phase liquide a été mesurée à la suite de l'ingestion de 500 ml de glucose à 10 % marqué à l'aide de 20 MBq de 99mTc-DTPA (diéthylène triamine penta acide). L'évacuation de la phase solide a été mesurée à la suite de l'ingestion de 350 g de porridge marqué à l'aide de 80 MBq de 99mTc-colloïdal. L'animal est placé dans un statif de Pavlov en regard de la tête d'une caméra gamma positionnée face à la zone de projection de l'estomac. Durant les deux premières heures suivant le repas, une image de la radioactivité dans la zone de projection gastrique est enregistrée toutes les minutes. Sur ces images, l'estomac est surligné manuellement et une mesure de la radioactivité dans cette zone est réalisée en fonction du temps. Ces données permettent d'extrapoler la vitesse d'évacuation des repas et plus particulièrement, d'obtenir le temps de demi-évacuation, i.e. le temps nécessaire pour que 50 % du repas ait transité dans le duodénum.

Résultats

Le temps de demi-vidange de la phase liquide est de $29 \pm 6,7$ mn chez les animaux stimulés versus $34 \pm 8,8$ mn chez les témoins

($p > 0,05$). Celui de la phase solide est de $76 \pm 14,0$ mn versus $71 \pm 18,9$ mn ($p > 0,05$). Les vitesses d'évacuation des phases liquide et solide du repas ne sont donc pas significativement différentes.

En résumé, ces données couplées à celles obtenues au cours de la première expérience montrent que la stimulation vagale chronique ne modifie pas le fonctionnement des efférents vagues à destination de la sphère digestive. En cela, la stratégie de stimulation proposée est donc potentiellement utilisable dans un contexte clinique, puisqu'elle est dénuée d'effets secondaires douloureux. En outre, l'absence d'effet *via* les efférents vagues justifie pleinement une étude approfondie des modifications des réseaux neuronaux centraux au cours de la stimulation vagale chronique.

MISE EN ŒUVRE DE RÉSEAUX NEURONAUX CENTRAUX AU COURS DE LA STIMULATION VAGALE CHRONIQUE

À l'exception de données obtenues chez le patient épileptique ou dépressif (Narayanan *et al.* 2002; Dietrich *et al.* 2008), aucune information sur l'activation de structures corticales ou sous-corticales au cours de la stimulation vagale chronique n'est disponible chez l'homme sain ou chez l'animal. Pourtant, plusieurs expériences de neurophysiologie conventionnelle montrent, chez l'animal, au cours de la stimulation vagale aiguë, la mise en jeu de plusieurs voies antérogrades intracérébrales en provenance du bulbe rachidien. En utilisant la méthode du traçage antérograde de voies nerveuses chez le rat, l'injection d'un virus marqueur dans le bulbe, a entraîné le marquage de neurones dans la formation réticulée pontine, le cervelet, le noyau parabrachial, la matière péri-aqueducale, le thalamus, l'hypothalamus et l'amygdale (Rinaman & Schwartz 2004).

Matériels et méthodes

Le suivi de l'activation corticale et sous-corticale au cours de la stimulation vagale chronique a été réalisé chez les animaux des deux groupes précédemment décrits, après cinq semaines de stimulation vagale à l'intensité optimale. Il a été effectué sur la base d'une imagerie scintigraphique fonctionnelle cérébrale couplée a posteriori à une imagerie par résonance magnétique. En pratique, le débit sanguin régional, un reflet de l'activation neuronale, est évalué par la capture neuronale d'un radiotracer lipophile: le ^{99m}Tc -HMPAO (Hexaméthylpropylèneamine Oxime). Après sa pénétration dans le neurone, le radiotracer, à la suite d'une modification conformationnelle, ne peut plus quitter le corps cellulaire durant plusieurs heures (Warwick 2004). Cette propriété permet donc de réaliser un « instantané » de l'activation cérébrale chez l'animal vigile. L'imagerie proprement dite est réalisée par la suite chez l'animal anesthésié, sans pour autant que cette dernière n'influe sur l'activation cérébrale. L'obtention d'une image fonctionnelle du cerveau en trois dimensions est réalisée au cours d'une acquisition tomographique par une caméra gamma, munie d'un collimateur dit « Fan-beam » qui permet une résolution spatiale

accrue par rapport à un collimateur conventionnel tel que celui utilisé durant l'expérience précédente.

L'imagerie fonctionnelle est inutilisable en temps que telle car l'activation due à la seule stimulation vagale est noyée dans le concert des activations associées à la vie de relation. C'est pourquoi, il est nécessaire de réaliser une étude statistique comparant l'état stimulé à celui de non stimulé, afin d'éliminer les activations aléatoires propres à chaque sujet. Cette étude statistique, réalisée grâce au logiciel SPM (The Wellcome Dept of Imaging Neuroscience, London) modifié pour être utilisable chez le porc, exige que les cerveaux soient anatomiquement identiques, une condition naturellement impossible à obtenir même chez des animaux issus d'une même souche. Afin d'atteindre cet objectif, l'ensemble des cerveaux est rapporté à un référentiel commun consistant en une image de résonance magnétique en mode T1 (Barnden *et al.* 2000). Celle-ci est également référencée à un atlas stéréotaxique du cerveau de porc (Felix *et al.* 1999) afin d'identifier les structures cérébrales.

Résultats

À l'issue de l'étude statistique de premier niveau, n'incluant pas de co-variables, l'activation différentielle cérébrale entre les animaux des groupes stimulés et témoins implique :

- (i) les aires dorsales et ventrales du bulbe rachidien incluant le noyau du tractus solitaire et le noyau dorsal moteur du vague,
- (ii) le noyau médian du cervelet,
- (iii) le bulbe olfactif.

L'étude de second niveau, incluant dans l'analyse statistique la vitesse unitaire d'ingestion en temps que co-variable, montre l'activation préférentielle de l'hippocampe et du globus pallidus.

Au total, l'imagerie fonctionnelle cérébrale permet d'identifier trois groupes d'aires cérébrales chez les animaux du groupe stimulé. Le premier correspond à des structures classiquement associées à l'activation vagale: noyau du tractus solitaire, noyau dorsal moteur du vague. L'existence d'activations à ce niveau vient conforter la méthodologie employée. Le second groupe inclut des structures déjà potentiellement reconnues comme impliquées dans le comportement alimentaire et au cours de l'activation du nerf vague via notamment la distension gastrique aiguë non nociceptive. Ainsi, l'hippocampe et le globus pallidus, indépendamment de leur rôle bien connu dans les processus mnésiques, sont-ils associés aux processus de récompense mis en jeu au cours de la distension de l'estomac (Ladabaum *et al.* 2001). Il s'agit là de la mise en œuvre de structures directement en rapport avec le comportement alimentaire et il est probable que ces dernières représentent un élément clé permettant de comprendre l'efficacité de la stimulation vagale chronique sur la réduction du volume du repas. Il faut voir ici une remarquable convergence avec le mode d'action des dérivés modulant les récepteurs canabinoïdes de type I, qui sont précisément ciblés pour réduire le niveau d'ingestion chez l'homme (Pagano *et al.* 2008). Le dernier groupe est constitué de structures qui, *a priori*, sont éloignées fonctionnellement de la régulation du compor-

Figure 1 : Évolution de la quantité d'aliment ingéré quotidiennement en fonction du temps chez deux groupes de porcs, l'un ayant subi une intervention fictive et l'autre ayant reçu une stimulation vagale chronique des deux troncs vagues pré diaphragmatique. Une semaine après l'intervention, le courant de stimulation est progressivement accru de façon à atteindre une valeur optimale de 2,5 mA en deux semaines (noté j1 sur le graphique). Notez l'aspect progressif de la divergence entre les courbes issues des animaux témoins et stimulés. Celles-ci deviennent significativement différentes 3 semaines après le début de la stimulation à intensité constante.

* Marque une différence statistique à $p < 0,05$ entre les deux groupes, $n = 6$ pour chacun des groupes.

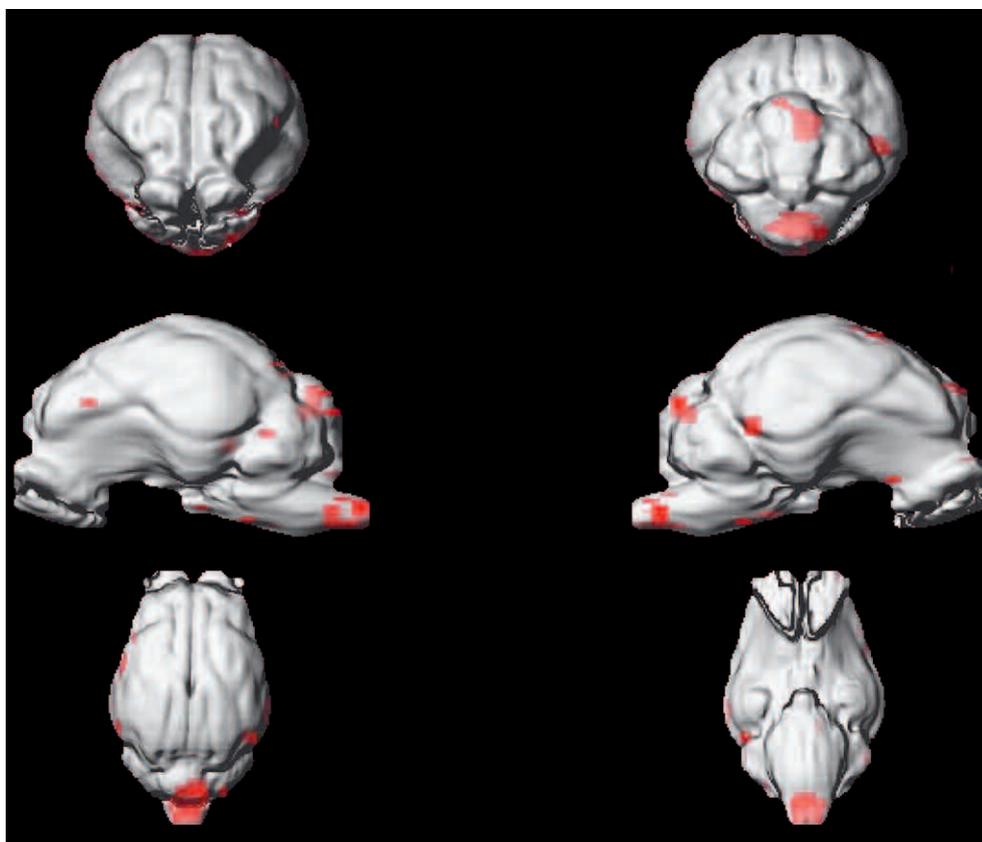
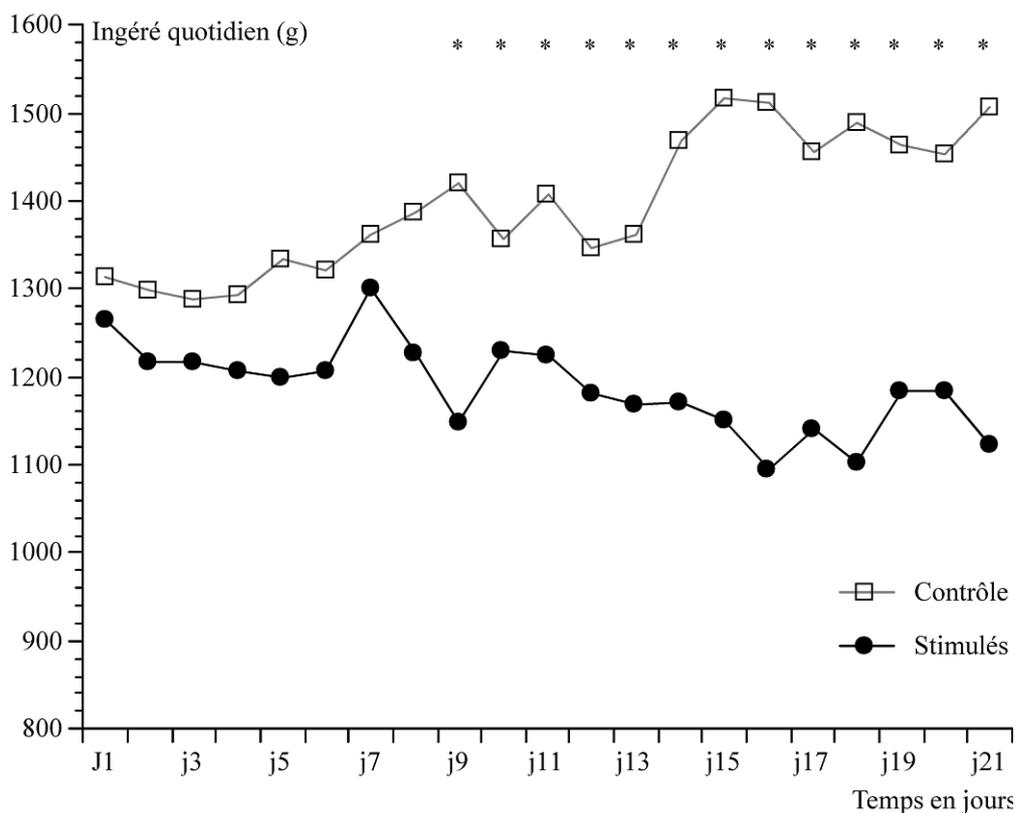


Figure 2 : Différence statistique d'activation cérébrale entre un groupe d'animaux témoins et un groupe d'animaux ayant reçu une stimulation vagale chronique ($n = 6$ pour chaque groupe). Les différences d'activation sont représentées en rouge et plaquées sur une image de résonance magnétique moyenne obtenue chez 12 sujets de même âge et de même race. L'activation bulbaire a été supprimée par un masquage des structures avant le calcul statistique. Notez (i) l'activation bulbaire et cérébelleuse et (ii) la mise en jeu des structures hippocampiques liées au phénomène de récompense. Ligne du haut : représentation axiale, ligne du milieu : représentation sagittale, ligne du bas : représentation coronale.

tement alimentaire. Le cervelet n'est pas uniquement un centre moteur sous-cortical, il contribue significativement à des régulations viscérales. Plusieurs études montrent le lien bi-directionnel existant entre le cervelet et l'hypothalamus (une structure qui ne peut être visualisée actuellement par l'imagerie fonctionnelle) (Onat & Cavdar, 2003; Cavdar *et al.* 2008). Les fibres cérébello-hypothalamiques se terminent dans la quasi totalité des noyaux hypothalamiques et, plus particulièrement, dans ceux responsables du comportement alimentaire (Zhang *et al.* 2003). Des études comportementales viennent confirmer ce lien en montrant des modifications importantes du comportement alimentaire à la suite de lésions cérébelleuses n'entraînant pas de déficit moteur (Mahler *et al.* 1993). Au même titre que le cervelet, le bulbe olfactif correspond à une structure qui, *a priori*, n'aurait pas de relation fonctionnelle avec la stimulation vagale. Pourtant, les neurones du bulbe olfactif modifient leur fréquence de décharge au cours de la distension de l'estomac (Garcia-Diaz *et al.* 1985; Garcia-Diaz *et al.* 1988).

MODIFICATIONS DES PRÉFÉRENCES ALIMENTAIRES AU COURS DE LA STIMULATION VAGALE CHRONIQUE

L'importance de l'activation d'une part et le rôle premier des neurones du bulbe olfactif dans la genèse des préférences alimentaires d'autre part nous ont conduits à réaliser une étude complémentaire. Celle-ci était d'autant plus importante pour une meilleure compréhension des mécanismes mis en jeu par la stimulation vagale chronique que le bulbe olfactif n'est pas visible par l'imagerie fonctionnelle chez l'homme.

Matériel et méthodes

Deux groupes de quatre animaux, différents de ceux déjà utilisés, ayant subi le même traitement chirurgical et post-chirurgical ont été utilisés pour cette étude. Trois repas ont été présentés quotidiennement aux animaux au moyen d'un automate qui fournissait simultanément trois types d'aliments, dans un système d'auges séparées. L'automate délivrait 600 g d'aliment dans chaque auge de telle façon que l'animal avait la possibilité d'ingérer au total 1 800 g d'aliment par repas. Trois types d'aliments étaient présentés de façon aléatoire à chaque repas : un aliment standard identique à celui utilisé pour les expériences précédentes, un aliment enrichi en lipides au moyen de l'adjonction de graisses animales et végétales et un aliment enrichi en glucides par l'adjonction de saccharose. Les trois aliments étaient conçus pour avoir la même concentration calorique (340 kcal pour 100 g). Au cours de chaque repas, l'automate enregistrait en continu le poids d'aliment résiduel dans chaque auge, de telle façon qu'*a posteriori*, il était possible de suivre l'évolution des choix alimentaires au cours de chaque repas.

Résultats

Une modification drastique des choix alimentaires est observée entre le groupe témoin et le groupe stimulé. Les animaux du groupe stimulé préfèrent quasi exclusivement l'aliment riche en lipide, alors que ceux du groupe témoin ingèrent de façon préférentielle l'aliment riche en saccharose (*tableau 1*). Cette modification des préférences alimentaires est potentiellement délétère dans la perspective de l'utilisation de la stimulation vagale chronique comme thérapeutique en chirurgie bariatrique. Si elle existe également chez l'homme, il conviendra impérativement d'associer à la thérapeutique chirurgicale un suivi nutritionnel sévère des patients.

En première hypothèse, la modification des préférences alimentaires peut être uniquement due au changement de l'activité de la sphère olfactive induite par la stimulation vagale chronique. En effet, les aliments ont été conçus pour avoir des profils d'odeurs nettement différents. Il ne peut pas être exclu que la modification des préférences alimentaires soit liée au développement d'une aversion gustative (Zafra *et al.* 2006).

Aliment	Standard	Riche en glucides	Riche en graisse
Groupe témoin	5 ± 1,1	86 ± 5,6	8 ± 2,2
Groupe stimulé	13 ± 2,3	4 ± 0,6	81 ± 1,9

Tableau 1 : Pourcentage des trois aliments test ingérés rapporté à l'ingéré quotidien. * significativement différent à $p < 0,05$.

CONCLUSIONS

En conclusion, grâce à l'utilisation conjointe de méthodes invasives et de stratégies d'imagerie non invasives, nous avons montré que la stimulation vagale chronique était susceptible de réduire la quantité d'aliment ingérée chez un modèle animal proche de l'homme. L'origine de cette réduction de la consommation alimentaire n'est pas périphérique et n'implique pas une altération de la compliance ou de l'évacuation de l'estomac. Par contre, la stimulation vagale chronique provoque, à long terme, une réorganisation de l'activation cérébrale mettant vraisemblablement en jeu les structures sous-corticales impliquées dans le processus de récompense. L'activation du bulbe olfactif en association avec des modifications drastiques des préférences alimentaires en faveur des lipides chez les animaux ayant reçu une stimulation vagale met en exergue le problème d'un suivi nutritionnel impératif, si cette méthode alternative à la chirurgie bariatrique devait être utilisée chez l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

- Andres, M., Perez, M., Roldàn, J., Borruel, S., de la Cruz Vigo, J., Azpeitia, J., Alvarez, E., Carrera, R., Munoz, V. 2007. Roux-en-Y gastric bypass: major complications. *Abdom Imaging* 32 (5) : 613–618.
- Barden, L., Kwiatek, R., Lau, Y., Hutton, B., Thurffell, L., Pile, K., Rowe, C. 2000. Validation of fully automatic brain SPECT to MR Co-Registration. *European Journal of Nuclear Medicine* 27 : 147–154.
- Bauer, S., Hay, M., Amilhon, B., Jean, A., Moysé, E. 2005. In vivo neurogenesis in the dorsal vagal complex of the adult rat brainstem. *Neuroscience* 130 (1) : 75–90.
- Blat, S., Guerin, S., Chauvin, A., Bobillier, E., Le Cloarec, J., Bourguet, P., Malbert, C.H. 2001. Role of vagal innervation on intragastric distribution and emptying of liquid and semisolid meals in conscious pigs. *Neurogastroenterol Motil.* 13 (1) : 73–80.
- Bugajski, A. J., Gil, K., Ziomber, A., Zurowski, D., Zaraska, W., Thor, P.J. 2007. Effect of long-term vagal stimulation on food intake and body weight during diet induced obesity in rats. *J Physiol Pharmacol.* 58 Suppl 1 : 5–12.
- Burneo, J. G., Faight, E., Knowlton, R., Morawetz, R., Kuzniecky, R. 2002. Weight loss associated with vagus nerve stimulation. *Neurology* 59 (3) : 463–464.
- Cavdar, S., Onat, F. Y., Cakmak, Y.O., Yananli, H.R., Gülçebi, M., Aker, R. 2008. The pathways connecting the hippocampal formation, the thalamic reuniens nucleus and the thalamic reticular nucleus in the rat. *J Anat.* 212 (3) : 249–256.
- DeMaria, E. J. & Jamal M. K. 2005. Surgical options for obesity. *Gastroenterology Clinics Of North America* 34 (1) : 127–142.
- Dietrich, S., Smith, J., Scherzinger, C., Hofmann-Preiss, K., Freitag, T., Eisenkolb, A., Ringer, R. 2008. [A novel transcutaneous vagus nerve stimulation leads to brainstem and cerebral activations measured by functional MRI]. *Biomed Tech. (Berl)* 53 (3) : 104–111.
- Distrutti, E., Azpiroz, F., Soldevilla, A., Malagelada, J.R. 1999. Gastric wall tension determines perception of gastric distention. *Gastroenterology* 116 (5) : 1035–1042.
- Felix, B., Leger, M.-E., Albe-Fessard, D., Marcilloux, J.C., Rampin, O., Laplace, J.P. 1999. Stereotaxic atlas of the pig brain. *Brain Research Bulletin* 1/2 : 1–138.
- Froguel, P., Sérog P., et al. (2001). *La planète obèse*. Paris, NIL éditions.
- Garcia-Diaz, D. E., Aguilar-Baturoni, H. U., Guevara-Aguilar, R., Wayner, M.J. 1985. Olfactory bulb neurons respond to gastric distension. *Brain Res Bull.* 15 (6) : 661–664.
- Garcia-Diaz, D. E., Jimenez-Montufar, L. L., Guevara-Aguilar, R., Wayner, M.J., Armstrong, D.L. 1988. Olfactory and visceral projections to the nucleus of the solitary tract. *Physiol Behav.* 44 (4-5) : 619–624.
- Guerin, S., Ramonet, Y., Le Cloarec, J., Meunier-Salaün, M.C., Bourguet, P., Malbert, C.H. 2001. Changes in intragastric meal distribution are better predictors of gastric emptying rate in conscious pigs than are meal viscosity or dietary fibre concentration. *Br J Nutr.* 85 (3) : 343–350.
- Gumbs, A. A., Pomp, A., Gagner, M. 2007. Revisional bariatric surgery for inadequate weight loss. *Obes Surg.* 17 (9) : 1137–1145.
- Johansen, T., Hansen, H.S., Richelson, B., Malmhöf, R. 2001. The obese Gottingen minipig as a model of the metabolic syndrome: dietary effects on obesity, insulin sensitivity, and growth hormone profile. *Comp Med.* 51 (2) : 150–155.
- Jones, K. L., Doran, S. M., Hveem, K., Bartholomeusz, F.D., Modey, J.E., Sun, W.M., Chatterton, B.E., Horowitz, M. 1997. Relation between postprandial satiation and antral area in normal subjects. *Am J Clin Nutr.* 66 (1) : 127–132.
- Krolczyk, G., Zurowski, D., Sobocki, J., Slowiaczek, M.P., Laskiewicz, J., Martyja, A., Zaraska, K., Zaraska, W., Thor, P.J. 2001. Effects of continuous microchip (MC) vagal neuromodulation on gastrointestinal function in rats. *J Physiol Pharmacol.* 52 (4) : 705–715.
- Ladabaum, U., Minoshima, S., Hasler, W.L., Cross, D., Chey, W.D., Owyang, C. 2001. Gastric distention correlates with activation of multiple cortical and subcortical regions. *Gastroenterology* 120 (2) : 369–376.
- Larsen, M. O., Rolin, B., Wilken, M., Carr, R.D., Svendsen, O. 2002. High-fat high-energy feeding impairs fasting glucose and increases fasting insulin levels in the Gottingen minipig: results from a pilot study. *Ann N Y Acad Sci.* 967 : 414–423.
- Lee, K. J., Kindt, S., Tack, J. 2004. Pathophysiology of functional dyspepsia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 18 (4) : 707–716.
- Lepionka, L. & Malbert C. H. 1998. Are fundic « tension » receptors sensitive to circumferential wall tension. *Neurogastroenterology and Motility* 10 : 81.
- Lepionka, L., Malbert, C. H., Laplace, J.P. 1997. Proximal gastric distension modifies ingestion rate in pigs. *Reproduction, Nutrition and Development* 34 : 449–457.
- Mahler, P., Guastavino, J. M., Jacquart, G., Strazielle, C. 1993. An unexpected role of the cerebellum: involvement in nutritional organization. *Physiol Behav.* 54 (6) : 1063–1067.
- Malbert, C. H. & Horowitz M. 1997. The pig as a model for human digestive motor activity. In *Digestive Physiology in Pigs.* (ed. J. P. Laplace, C. Fevrier and A. Barbeau), Paris, EAAAP publication. 88 : 3–13.
- McLachlan, R. S. 1997. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: a review. *J Clin Neurophysiol.* 14 (5) : 358–368.
- Murphy, W. 2008. VNS therapy. *Can J Neurol Sci.* 35 (3) : 276–277.
- Narayanan, J. T., Watts, R., Haddad, N., Labar, D.R., Li, P.M., Filippi, C.G. 2002. Cerebral activation during vagus nerve stimulation: a functional MR study. *Epilepsia* 43 (12) : 1509–1514.
- Onat, F. & Cavdar S. 2003. Cerebellar connections: hypothalamus. *Cerebellum* 2 (4) : 263–269.
- Pagano, C., Rossato, M., Vetor, R. 2008. Endocannabinoids, adipose tissue and lipid metabolism. *J Neuroendocrinol.* 20 Suppl 1 : 124–129.
- Rinaman, L. & Schwartz G. 2004. Anterograde transneuronal viral tracing of central viscerosensory pathways in rats. *J Neurosci.* 24 (11) : 2782–2786.
- Schwartz, G. J. 2000. The role of gastrointestinal vagal afferents in the control of food intake: current prospects. *Nutrition* 16 (10) : 866–873.
- Schwartz, G. J. 2004. Biology of eating behavior in obesity. *Obesity Research* 12 : 102S–106S.
- Sobocki, J., Fourtanier, G., Estany, J., Otal, P. 2006. Does vagal nerve stimulation affect body composition and metabolism? Experimental study of a new potential technique in bariatric surgery. *Surgery* 139 (2) : 209–216.
- Tessier, D. J. & Eagon J. C. 2008. Surgical management of morbid obesity. *Curr Probl Surg.* 45 (2) : 68–137.
- Vodicka, P., Smetana, K.Jr., Dvoránková, B., Emerik, T., Xu, Y.Z., Ourednik, V., Motlik, J. 2005. The miniature pig as an animal model in biomedical research. *Ann N Y Acad Sci.* 1049 : 161–171.
- Warwick, J. M. 2004. Imaging of brain function using SPECT. *Metabolic Brain Disease* 19 (1-2) : 113–123.

- Xi, S., Yin, W., Wang, Z., Kusunoki, M., Lian, X., Koike, T., Fan, J., Zhang, Q. 2004. minipig model of high-fat/high-sucrose diet-induced diabetes and atherosclerosis. *Int J Exp Pathol.* 85 (4) : 223–231.
- Zafra, M. A., Prados, M., Molina, F., Puerto, A. 2006. Capsaicin-sensitive afferent vagal fibers are involved in concurrent taste aversion learning. *Neurobiology of Learning and Memory* 86 (3) : 349–352.
- Zhang, X., Cui, J., Tan, Z., Jiang, C., Fogel, R. 2003. The central nucleus of the amygdala modulates gut-related neurons in the dorsal vagal complex in rats. *Journal of Physiology-London* 553 (3) : 1005–1018.