



Propriétés anti-inflammatoires du nerf vague : implications thérapeutiques en gastroentérologie

Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: therapeutic implications in gastroenterology

Bruno Bonaz^{1, 2}

1. Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie, CHU de Grenoble, CS-10217, 38043 Grenoble Cedex 09

2. Stress et Interactions Neuro-Digestives, Grenoble Institut des Neurosciences (GIN), Inserm U836, Grenoble

BBonaz@chu-grenoble.fr

Résumé

Le nerf vague assure la liaison entre le système nerveux central et le tube digestif. C'est un nerf mixte comprenant 80 % de fibres afférentes et 20 % de fibres efférentes. Il a des propriétés anti-inflammatoires à la fois via ses fibres afférentes capables d'activer l'axe corticotrope en réponse à un stress immunitaire et, de découverte plus récente, via ses fibres efférentes. En effet, la libération d'acétylcholine à l'extrémité de ses fibres efférentes est capable d'inhiber la libération de TNF par les macrophages. Cette propriété anti-TNF du nerf vague peut être utilisée dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin mais également dans la polyarthrite rhumatoïde. La neurostimulation vagale peut avoir un intérêt dans cette approche thérapeutique non médicamenteuse en alternative aux anti-TNF conventionnels ou en alternative aux thérapies médicamenteuses.

Mots-clés

Balance sympatho-vagale ; Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; Nerf vague ; Neurostimulation vagale ; Voie cholinergique anti-inflammatoire

Abbréviations

ACh : acétylcholine ; ACTH : hormone adrénocorticotrope ; CRF : corticotrophin-releasing factor ; HRV : «heart rate variability» ; IL : interleukine ; MC : maladie de Crohn ; MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; NV : nerf vague ; NSV : neurostimulation vagale ; NTS : noyau du tractus solitaire ; SNC : système nerveux central ; TD : tube digestif ; TNF : tumor necrosis factor ; VCA : voie cholinergique anti-inflammatoire.

Abstract

The vagus nerve is the link between the central nervous system and the digestive tract. It is a mixed nerve composed of 80% and 20% of afferent and efferent fibers respectively. The vagus nerve has anti-inflammatory properties both through its afferents, through the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and more recently described, through its efferents. Indeed, the release of acetylcholine at the distal end of the vagus nerve is able to inhibit the release of TNF by macrophages. This anti-TNF effect could be used in the treatment of inflammatory bowel diseases but also rheumatoid arthritis. Vagus nerve stimulation may be of interest as a non-drug therapy in alternative to conventional anti-TNF or to drug therapies.

Keywords

Cholinergic anti-inflammatory pathway; Inflammatory bowel diseases; Sympatho-vagal balance; Vagus nerve; Vagus nerve stimulation.



Introduction

Le nerf vague (NV) ou nerf pneumogastrique ou X^e nerf crânien est le nerf le plus long de l'organisme. C'est un nerf mixte, à la fois sensitif et moteur, somatique et végétatif. Il participe à l'innervation du pharynx, du larynx, de l'œsophage, et de tous les viscères thoraciques et abdominaux. Le NV fait partie du système nerveux parasympathique qui constitue, avec le système nerveux sympathique dont il est classiquement antagoniste, le système nerveux autonome. Le NV assure notamment la liaison bidirectionnelle entre le système nerveux central (SNC) et le tube digestif (TD) au sein du système nerveux autonome. C'est donc un acteur majeur des relations neuro-digestives ou « brain-gut interactions » des Anglo-saxons. Cette communication réciproque assure un fonctionnement intégré pour assurer le contrôle des fonctions digestives telles que la motricité, la sensibilité, l'immunité, la satiété ; ces fonctions peuvent devenir, dans certaines conditions, pathologiques [1, 2].

Le NV est un nerf mixte comprenant 80 % de fibres afférentes et 20 % de fibres efférentes véhiculant respectivement les informations en provenance du TD vers le SNC et inversement. *Le contingent efférent du NV* ou premier neurone vagal prend son origine au niveau du bulbe, dans le noyau moteur dorsal du vague, et s'articule avec un deuxième neurone, dit post-ganglionnaire, situé dans la paroi digestive au sein même du système nerveux entérique (ou intrinsèque), véritable « deuxième cerveau » du TD assurant une autonomie motrice et sécrétoire au TD. Classiquement, le NV innerve tout le TD jusqu'au colon transverse encore que, pour certains anatomistes, il innoverait tout le TD chez l'Homme. En complément de cette innervation efférente vagale, on trouve le contingent efférent parasympathique pelvien (S2-S4) qui constitue les nerfs pelviens, équivalents du NV, qui vont s'articuler avec des neurones situés dans le TD (neurones post-ganglionnaires). Le parasympathique pelvien innerve la fin du TD, classiquement le colon gauche et le rectum, et la vessie. Le neurotransmetteur du système parasympathique vagal et pelvien est l'acétylcholine (ACh) qui agit sur des récepteurs muscariniques ou nicotiques.

Les fibres afférentes vagales véhiculent les informations en provenance du TD vers le SNC et permettent au SNC d'être informé, de façon consciente ou inconsciente, par notre TD. Il s'agit de fibres prenant naissance dans les différentes parois du TD pour se terminer au niveau du bulbe et plus particulièrement dans le noyau du tractus solitaire (NTS) selon une viscérotopie bien déterminée. Le NTS est situé au-dessus du noyau moteur dorsal du vague, à l'origine des efférences vagales, avec lequel il fait des boucles réflexes à l'origine du classique réflexe vago-vagal. Les corps cellulaires des afférences vagales sont situés dans les ganglions plexiformes, au niveau cervical. Le NTS est un noyau sensitif important qui va ensuite projeter les informations en provenance du TD via les afférences vagales vers l'hypothalamus, le système limbique, le noyau parabrachial pontique (gros noyau sensitif de relai), le thalamus... pour donner lieu à des réactions autonomiques, comportementales, endocriniennes. Les afférences vagales sont sensibles aux nutriments contenus dans la lumière digestive, elles contiennent des chémorécepteurs, thermorécepteurs, osmorécepteurs, mécanorécepteurs par opposition aux afférences sympathiques qui véhiculent essentiellement les voies de la douleur viscérale digestive vers la moelle épinière. A l'exception de la douleur, la plupart des informations nerveuses provenant des viscères ne sont pas conscientes, excepté dans des conditions pathologiques.

Propriétés anti-inflammatoires du nerf vague

Le NV est un nerf « doublement » anti-inflammatoire via ses afférences mais également ses efférences [1, 2].

Propriétés anti-inflammatoires des afférences vagales

La libération dans les tissus périphériques de médiateurs de l'inflammation tels que les cytokines pro-inflammatoires interleukine (IL)-1 β , IL-6 et tumor necrosis factor (TNF) est capable d'activer les afférences vagales via leur interaction avec des récepteurs sur les para-ganglions des afférences du NV. C'est ainsi que, chez l'animal, la réalisation d'un choc septique par injection systémique ou intrapéritonéale de lipopolysaccharide, composant essentiel de la paroi des bactéries à Gram négatif, qui est une endotoxine pyrogène, entraîne une activation des afférences vagales. L'information périphérique va être intégrée au niveau du NTS puis de là, véhiculée sur l'hypothalamus via des projections du NTS sur le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus et plus particulièrement sur des neurones qui contiennent le corticotrophin-releasing factor (CRF), principal neuromédiateur du stress. Ces neurones à CRF projettent sur l'anté-hypophyse pour favoriser la libération d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) qui va stimuler



la libération de glucocorticoïdes (cortisol) aux propriétés anti-inflammatoires bien connues. La finalité étant d'atténuer/annuler la réaction inflammatoire à point de départ périphérique. C'est le classique axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien ou axe corticotrope, axe de réponse au stress qui participe à l'axe neuro-endocrinien-immunitaire qui assure l'homéostasie de l'organisme. Le concept de stress a été décrit initialement par Hans Selye en 1936 [3] défini comme la réponse non spécifique de l'organisme à une demande, en l'occurrence un « stressor » qui peut être soit intéroceptif (venant de l'intérieur de l'organisme), par exemple une inflammation digestive, ou extéroceptif (venant de l'extérieur de l'organisme), par exemple un stress psychologique. En 1950, Geoffrey Harris a fait un grand pas en avant dans la cartographie du circuit du stress neuroendocrine en démontrant que les facteurs de stress induisent une activation de l'axe corticotrope. Guillemin, un étudiant en thèse de Selye, et Schally ont par la suite rapporté de façon indépendante l'existence d'un facteur hypothalamique capable de stimuler la libération d'ACTH par l'hypophyse [4]. Cette activation de l'axe corticotrope à partir d'un stimulus périphérique peut être mise en évidence en utilisant l'expression du proto-oncogène *c-fos*, classique marqueur d'activation neuronale, qui est exprimé par des neurones « activés » par divers stimuli douloureux, inflammatoires, psychologiques, hormonaux... et qui vont exprimer la protéine Fos que l'on peut détecter par immunohistochimie ou par hybridation *in situ* (ARNm du *c-fos*). Il est ainsi possible de cartographier les voies neuronales centrales activées par un stimulus périphérique, notamment une colite expérimentale [5].

Propriétés anti-inflammatoires des efférences vagales

Elles ont été décrites beaucoup plus récemment par l'équipe de Kevin Tracey aux USA [6]. Cette équipe a montré, en 2000, que l'induction d'un choc septique chez le rat par injection IV de lipopolysaccharide était prévenue en stimulant les efférences vagales. Ces auteurs ont montré que, chez ces animaux dont le NV était sectionné (vagotomie) au niveau cervical et dont on stimulait le bout périphérique, c'est-à-dire les efférences, le choc septique était prévenu. Ce même groupe a montré que cet effet anti-inflammatoire était médié par la libération d'ACh agissant non pas sur des récepteurs muscariniques mais sur des récepteurs alpha 7 nicotiques des macrophages [7]. En effet, la libération par les macrophages de TNF était inhibée après neurostimulation vagale (NSV) chez des animaux invalidés pour les récepteurs alpha7 nicotiques. Le NV a donc un effet anti-TNF via la libération d'ACh à ses extrémités, cet ACh se liant sur des récepteurs alpha7 nicotiques des macrophages pour inhiber la libération de TNF, cet effet étant activé par la NSV. Tracey a décrit cette voie anti-inflammatoire comme « la voie cholinergique anti-inflammatoire (VCA) » (« cholinergic anti-inflammatory pathway ») [8]. Le NV est le siège, pour Tracey, d'un « réflexe inflammatoire » c'est-à-dire que l'activation des afférences vagales par un processus inflammatoire périphérique va stimuler, en retour, les efférences vagales pour entraîner un effet anti-inflammatoire anti-TNF via un réflexe vago-vagal afférent-efférent. La vagotomie tronculaire cervicale ou abdominale prévient cet effet car elle interrompt ce réflexe. On imagine, bien entendu, les implications thérapeutiques de la stimulation vagale selon différentes voies d'activations que nous détaillerons plus loin. Le rôle de la rate a également été discuté dans cet effet anti-TNF de la NSV. Pour l'équipe de Tracey, la NSV entraînerait une inhibition de la libération de TNF par la rate, source importante de TNF dans l'organisme, par les macrophages spléniques. Il y aurait une interaction entre le NV et le nerf sympathique splénique qui innerve la rate [9]. Si le système sympathique et parasympathique sont classiquement antagonistes, dans ce cas, au niveau splénique, ils seraient agonistes. La libération de noradrénaline par le nerf splénique, sous l'effet de l'activation cholinergique du NV, se fixerait sur des récepteurs bêta2 des lymphocytes spléniques qui libéreraient de l'ACh qui va se fixer sur des récepteurs alpha7 nicotiques des macrophages de la rate pour inhiber la libération de TNF par ces macrophages. Toutefois ce concept est contredit par certains. En effet, l'innervation cholinergique de la rate est discuté par certains et l'ACh libéré par le nerf vague n'interagirait pas directement avec le nerf sympathique splénique mais indirectement par l'intermédiaire de lymphocytes T circulants qui libéreraient de l'ACh (source non neuronale d'ACh) favorisant la libération de noradrénaline par les terminaisons spléniques qui agiraient sur des récepteurs bêta2 des macrophages pour inhiber la libération de TNF par ces macrophages [10].

Il est à noter que le stress, qui est impliqué dans la physiopathogénie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) [1] entraîne une inhibition vagale et une activation du système sympathique favorisant ainsi la réaction pro-inflammatoire [11]. Toute hypotonie vagale avec ou sans hypertonie sympathique peut donc favoriser un processus inflammatoire. Toute anomalie de la balance sympatho-vagale, reflet de l'équilibre entre les systèmes sympathique et parasympathique, dans le sens d'un dysfonctionnement du NV notamment, peut avoir un effet pro-inflammatoire. L'étude de la variabilité cardiaque (HRV : « heart rate variability » des Anglo-saxons) permet d'étudier cette balance sympatho-vagale à la recherche d'une hypotonie vagale et/ou d'une hypertonie sympathique [12]. Nous avons montré qu'il y avait des anomalies de cette balance sympatho-vagale dans le syndrome de l'intestin irritable mais également dans les MICI et que



ces anomalies pouvaient être corrélées à l'ajustement psychologique des patients [12]. Nous avons également montré qu'une hypotonie vagale était corrélée au taux de TNF circulant chez des patients avec MC [13]. Donc, tout rétablissement de cette balance sympatho-vagale est donc susceptible de contrebalancer un processus pro-inflammatoire.

Implications thérapeutiques de la voie cholinergique anti-inflammatoire

De par ses propriétés anti-TNF, le NV peut être un outil thérapeutique dans le traitement des maladies où la voie du TNF est prédominante telles que les MICI, la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis... Par ailleurs, des données montrent qu'au cours de l'ileus post-opératoire il y a une activation des macrophages péritonéaux lors de la mobilisation des viscères qui entraîne un ileus via une libération de TNF par ces macrophages. La stimulation du NV qu'elle soit pharmacologique, par des agonistes alpha7 nicotiques notamment, ou par neurostimulation, s'accompagne d'une inhibition de l'ileus post-opératoire [14].

Différentes approches sont possibles pour stimuler la VCA [1, 2]. Tout d'abord la voie pharmacologique des *agonistes alpha 7 nicotiques* tels que le GTS-21, le AR-R17779 qui ont montré leur intérêt dans des modèles d'ileus post-opératoire, de pancréatite aigüe. L'autre possibilité est *la voie nutritionnelle* telle que l'ingestion d'aliment riche en graisses qui vont stimuler, au niveau duodénal, la libération de cholecystokinine par les cellules I qui va agir sur des récepteurs des afférences vagales pour, par voie réflexe vago-vagale excitatrice, entraîner une activation de la VCA. A l'inverse, on connaît l'effet anti-inflammatoire du jeûne. Cet effet pourrait être médié par la libération de ghréline par le fundus qui activerait ensuite la VCA [15]. En effet, des souris invalidées pour la ghréline ont une suppression de la VCA comme démontré par une réduction de l'activité du NV et une augmentation des taux plasmatiques d'IL-1beta et d'IL-6. Cet effet est réversé par l'administration de ghréline ou de nicotine qui entraînent une activation de la VCA. Une activation du système cholinergique central entraînant une activation de la VCA a été décrite chez le rat après injection centrale (intra-cérébroventriculaire) de *CNI 1493* (semapimod), un guanylhydrazone tétravalent, inhibiteur des P38MAPkinase, qui active le noyau moteur dorsal du vague et donc la VCA. Il a été montré que l'injection de CNI 1493 stimulait l'activité électrique du NV. Cet effet est aboli par la vagotomie prouvant bien l'imputabilité du NV [16]. De même, l'administration périphérique d'un anti-cholinestérasique capable de franchir la barrière hémato-encéphalique et de stimuler le système cholinergique central, comme la *galantamine*, utilisé dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, est capable d'activer la VCA et d'inhiber la libération périphérique de TNF au cours d'un choc endotoxinique chez l'animal. Cet effet disparaît après administration d'un antagoniste muscarinique à action centrale ou chez l'animal invalidé pour les récepteurs alpha 7 nicotiques [17]. Chez l'animal, la galantamine est capable d'améliorer une colite expérimentale [18]. *L'hypnose* a un effet anti-inflammatoire probablement en partie en augmentant l'activité vagale comme cela a été démontré par l'étude de la variabilité cardiaque [19]. Il est probable également que d'autres techniques comme *la pleine conscience* (« *mindfulness* ») qui est capable d'activer la VCA a des propriétés anti-inflammatoires via une augmentation de la variabilité cardiaque [20]. Il en est de même pour *la méditation* [21]. *L'activité physique* est connue pour réduire l'activité inflammatoire systémique et elle est reconnue comme intervention à visée anti-inflammatoire. Par ailleurs, les individus avec activité physique régulière ont un risque moindre de développer des maladies chroniques. Si son mécanisme d'action n'est pas très bien connu, il pourrait impliquer la VCA dans la mesure où des niveaux d'activité physique élevés sont associés avec une augmentation du tonus vagal et des niveaux bas de CRP, un marqueur inflammatoire classique [22]. L'activité physique a donc un effet anti-inflammatoire potentiel dans les pathologies inflammatoires qu'elle soit utilisée de façon isolée ou associée à un traitement. Enfin, *la NSV* est une voie thérapeutique nouvelle, non médicamenteuse, des maladies inflammatoires chroniques à médiation TNF [1, 2].

La neurostimulation vagale dans le traitement des MICI

La NSV est classiquement utilisée dans le traitement de l'épilepsie réfractaire aux traitements [2]. Dans ce cas le principe est d'implanter une électrode spiralée autour du NV gauche relié à un neurostimulateur implanté en position sous-claviculaire gauche ou axillaire gauche après tunnelisation de l'électrode sous la peau au cours d'une intervention chirurgicale d'une durée d'environ 1 heure classiquement réalisée par un neurochirurgien. C'est le NV gauche qui est choisi pour être stimulé, tant chez l'Homme que chez l'animal, car le NV droit innerve le nœud sino-auriculaire et sa stimulation entraîne une réduction importante du



rythme cardiaque, ce qui n'est pas le cas du NV gauche. C'est la société Cyberonics (Houston, Texas, USA ; <http://us.cyberonics.com/en/>) qui commercialise les électrodes et les neurostimulateurs. La NSV a été approuvée pour le traitement de l'épilepsie par la FDA aux USA en 1997 et en 2001 en Europe. Elle est aussi approuvée pour le traitement de la dépression réfractaire au traitement. Dans ces deux indications, la stimulation se fait à haute fréquence (20-30 Hz) sensée activer les afférences vagales et donc avoir un effet central. Si son effet mécanistique est mal connu dans l'épilepsie et la dépression, il serait susceptible de passer par un effet sur certaines structures nerveuses centrales dont le locus coeruleus, principal noyau noradrénergique central situé au niveau du pont et dont les projections se font sur l'hippocampe, le cortex frontal. Le thalamus serait également impliqué de par ses projections sur le cortex, ainsi que des modifications du système limbique (amygdale et hippocampe). Classiquement, les paramètres utilisés dans la NSV à visée anti-épileptique/dépressive sont : intensité 0,5-3,5 mA, fréquence 20-30 Hz, largeur d'impulsion 500 microsecondes, stimulation ON 30-90 s et stimulation OFF 5 min. Par contre, pour stimuler la VCA, la NSV est utilisée à basse fréquence (5-10 Hz), sensée activer les efférences vagales, les autres paramètres étant identiques.

Dans le cadre des MICI, la première étude expérimentale ayant démontré un effet anti-inflammatoire de la VCA repose sur les travaux de Miceli & Jacobson [23] qui montraient que l'administration préalable d'anticholinestérasiques tels que la néostigmine ou la physostigmine entraînaient une amélioration d'une colite expérimentale chez le rat. Cet effet était plus marqué pour la physostigmine, qui franchit la barrière hémato-encéphalique, en faveur d'un mécanisme central prédominant. Ghia *et al.* [24] ont montré qu'une vagotomie entraînait une aggravation d'une colite expérimentale chez la souris, démontrant ainsi le rôle protecteur du NV. Nous avons démontré, pour la première fois, chez un animal vigile non vagotomisé, que la NSV à basse fréquence (5 Hz) entraînait une amélioration d'une colite expérimentale au TNBS, classiquement utilisée comme modèle de MC [25]. Nous avons aussi montré que, la stimulation à basse fréquence supposée stimuler les efférences vagales, stimule également les afférences vagales comme le démontre une étude d'IRM cérébrale chez l'animal ou la NSV à basse fréquence entraîne une désactivation dans le NTS, porte d'entrée des afférences vagales, ainsi que dans ses sites de projection [26]. Donc la NSV à basse fréquence stimule à la fois les efférences et les afférences vagales ce qui suppose qu'elle stimule les deux voies anti-inflammatoires du NV : la VCA et l'axe corticotrope. Cela confirme d'ailleurs des données IRMf chez l'Homme qui montre qu'une NSV à basse fréquence entraîne des modifications d'activité cérébrale. Dans le cadre d'une approche translationnelle pour passer de l'animal à l'Homme avec MC, nous menons une étude pilote de NSV chez des patients avec MC modérée à sévère en alternative aux anti-TNF ou chez des patients naïfs de traitement (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01569503). Nous avons implanté 7 patients dont 2 étaient en échec d'Imurel au moment de l'implantation et 5 naïfs de tout traitement. Deux patients ont été un échec : le premier patient a été opéré d'une résection iléo-caecale pour MC fistulisante naïve de tout traitement. Ce patient a choisi de poursuivre la NSV car il avait observé un effet bénéfique initialement de la NSV et qu'il ne voulait pas de traitement médicamenteux dont il craignait les effets secondaires. La deuxième patiente a été mise sous une association Rémicade + Imurel et elle est actuellement en rémission profonde (clinique, biologique, endoscopique). Les 5 autres patients sont en rémission uniquement sous NSV avec un recul de 6 à 38 mois. En particulier, le premier patient que nous avons implanté l'a été en avril 2012, alors qu'il était en poussée sous Imurel pour une MC iléale aux antécédents de résection iléo-caecale. Ce patient est actuellement en rémission profonde et nous avons pu arrêter l'Imurel depuis 24 mois, soit 14 mois après l'implantation de la NSV. Il s'agit du premier cas de NSV dans la MC que nous avons rapporté dans la littérature [27].

La NSV apparaît donc comme un traitement non médicamenteux intéressant dans la MC, soit comme alternative aux anti-TNF, du fait de ses propriétés anti-TNF, voire comme alternative aux traitements médicamenteux (cela a été le cas chez 5 de nos 7 patients). L'avantage est d'utiliser une voie anti-inflammatoire intrinsèque non médicamenteuse, de se prémunir des effets iatrogènes potentiels des traitements et des problèmes d'observance rapportés chez 30 à 50 % des patients avec MICI. Par ailleurs, la NSV permet une économie financière dans la mesure où l'ensemble électrode + neurostimulateur coûte environ 9000 euros. La batterie d'un neurostimulateur dure 5 à 10 ans.

Une alternative à la NSV dite invasive neurochirurgicale pourrait être la NSV non invasive par voie transauriculaire (ta-NSV) dont le but est de stimuler la concha de l'oreille (*concha auricularae*), partie de l'oreille innervée par la branche auriculaire du nerf vague, dont la stimulation activerait le « réflexe inflammatoire ». Une étude d'imagerie cérébrale fonctionnelle a récemment montré que la neurostimulation de cette région s'accompagnait d'une activation cérébrale dans la zone du NTS et de ses projections [28]. D'ailleurs, la ta-NSV est déjà utilisée dans l'épilepsie dans le cadre d'essais cliniques (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02004340) et on dispose de quelques données publiées [29]. L'appareillage est commercialisé sous le nom de Nemos par la société Cerbomed (Erlangen, Allemagne).

La NSV peut aussi être utilisée dans le traitement d'autres pathologies à médiation TNF telles que la polyarthrite rhumatoïde. Des données expérimentales ont montré son intérêt [30] et un essai clinique



est terminé depuis mai 2014 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01552941) et les résultats sont en attente, mais également dans le psoriasis bien qu'aucun essai ne soit enregistré sur ClinicalTrials.gov à ce jour. Le syndrome de l'intestin irritable, classiquement décrit comme une anomalie des relations neuro-digestives et qui est caractérisé, comme les MICI, par des anomalies de la balance sympatho-vagale avec notamment une hypotonie vagale et inversement une hypertonie sympathique [12], et classiquement décrit par certains comme une MICI à minima, est potentiellement une cible thérapeutique de la NSV. D'ailleurs, dans le cadre d'une collaboration avec des collègues de Lyon et de St-Etienne, nous menons une étude pilote dans ce sens (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02420158). Une étude est également en cours dans le cadre de la NSV per-opératoire pour prévenir l'ileus post-opératoire (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01572155).

Conclusion

Le NV a des propriétés intrinsèques liées à ses fibres afférentes, par activation de l'axe corticotrope, et à ses fibres efférentes, par activation de la VCA à effet anti-TNF. Une activation de cette dernière voie a un intérêt potentiel dans le traitement des MICI mais également de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres pathologies (psoriasis, ileus post-opératoire, syndrome de l'intestin irritable...). Dans ce contexte, la NSV qu'elle soit invasive (neurochirurgicale) ou non invasive (trans-auriculaire) a un intérêt potentiel.

Références

1. Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013 Jan;144(1):36-49.
2. Bonaz B, Picq C, Sinniger V, Mayol JF, Clarençon D. Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Neurogastroenterol Motil* 2013 Mar;25(3):208-21.
3. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. 1936. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998 Spring;10(2):230-1.
4. Taché Y, Brunnhuber S. From Hans Selye's discovery of biological stress to the identification of corticotropin-releasing factor signaling pathways: implication in stress-related functional bowel diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Dec;1148:29-41.
5. Porcher C, Sinniger V, Juhem A, Mouchet P, Bonaz B. Neuronal activity and CRF receptor gene transcription in the brains of rats with colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004 Oct;287(4):G803-14.
6. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000 May 25;405(6785):458-62.
7. Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, Li JH, Wang H, Yang H, Ulloa L, Al-Abed Y, Czura CJ, Tracey KJ. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003 Jan 23;421(6921):384-8.
8. Pavlov VA, Wang H, Czura CJ, Friedman SG, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol Med* 2003 May-Aug;9(5-8):125-34.
9. Rosas-Ballina M, Ochani M, Parrish WR, Ochani K, Harris YT, Huston JM, Chavan S, Tracey KJ. Splenic nerve is required for cholinergic antiinflammatory pathway control of TNF in endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008 Aug 5;105(31):11008-13.
10. Martelli D, McKinley MJ, McAllen RM. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a critical review. *Auton Neurosci* 2014 May;182:65-9.
11. Taché Y, Bonaz B. Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function. *J Clin Invest* 2007 Jan;117(1):33-40.
12. Pellissier S, Dantzer C, Canini F, Mathieu N, Bonaz B. Psychological adjustment and autonomic disturbances in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2010 Jun;35(5):653-62.
13. Pellissier S, Dantzer C, Mondillon L, Trocme C, Gauchez AS, Ducros V, Mathieu N, Toussaint B, Fournier A, Canini F, Bonaz B. Relationship between vagal tone, cortisol, TNF-alpha, epinephrine and negative affects in Crohn's disease and irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2014 Sep 10;9(9):e105328.
14. de Jonge WJ, van den Wijngaard RM, The FO, ter Beek ML, Bennink RJ, Tytgat GN, Buijs RM, Reitsma PH, van Deventer SJ, Boeckxstaens GE. Postoperative ileus is maintained by intestinal immune infiltrates that activate inhibitory neural pathways in mice. *Gastroenterology* 2003 Oct;125(4):1137-47.
15. Mao Y, Tokudome T, Kishimoto I, Otani K, Nishimura H, Yamaguchi O, Otsu K, Miyazato M, Kangawa K. Endogenous ghrelin attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy via a cholinergic anti-inflammatory pathway. *Hypertension* 2015 Jun;65(6):1238-44.
16. Bernik TR, Friedman SG, Ochani M, DiRaimo R, Ulloa L, Yang H, Sudan S, Czura CJ, Ivanova SM, Tracey KJ. Pharmacological stimulation of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Exp Med* 2002 Mar 18;195(6):781-8.
17. Pavlov VA, Parrish WR, Rosas-Ballina M, Ochani M, Puerta M, Ochani K, Chavan S, Al-Abed Y, Tracey KJ. Brain acetylcholinesterase activity controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav Immun* 2009 Jan;23(1):41-5. doi: 10.1016/j.bbi.2008.06.011. Epub 2008 Jun 27.



18. Ji H, Rabbi MF, Labis B, Pavlov VA, Tracey KJ2, Ghia JE. Central cholinergic activation of a vagus nerve-to-spleen circuit alleviates experimental colitis. *Mucosal Immunol* 2014 Mar;7(2):335-47.
19. Yüksel R, Ozcan O, Dane S. The effects of hypnosis on heart rate variability. *Int J Clin Exp Hypn* 2013;61(2):162-71.
20. Azam MA, Katz J, Fashler SR, Changoor T, Azargive S, Ritvo P. Heart rate variability is enhanced in controls but not maladaptive perfectionists during brief mindfulness meditation following stress-induction: A stratified-randomized trial. *Int J Psychophysiol* 2015 Jun 25. pii: S0167-8760(15)00215-9.
21. Lumma AL, Kok BE, Singer T. Is meditation always relaxing? Investigating heart rate, heart rate variability, experienced effort and likeability during training of three types of meditation. *Int J Psychophysiol* 2015 Jul;97(1):38-45.
22. Lujan HL, DiCarlo SE. Physical activity, by enhancing parasympathetic tone and activating the cholinergic anti-inflammatory pathway, is a therapeutic strategy to restrain chronic inflammation and prevent many chronic diseases. *Med Hypotheses* 2013 May;80(5):548-52.
23. Miceli PC, Jacobson K. Cholinergic pathways modulate experimental dinitrobenzene sulfonic acid colitis in rats. *Auton Neurosci* 2003 Apr 30;105(1):16-24.
24. Ghia JE, Blennerhassett P, El-Sharkawy RT, Collins SM. The protective effect of the vagus nerve in a murine model of chronic relapsing colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007 Oct;293(4):G711-8.
25. Meregnani J, Clarençon D, Vivier M, Peinnequin A, Mouret C, Sinniger V, Picq C, Job A, Canini F, Jacquier-Sarlin M, Bonaz B. Anti-inflammatory effect of vagus nerve stimulation in a rat model of inflammatory bowel disease. *Auton Neurosci* 2011 Feb 24;160(1-2):82-9.
26. Reyt S, Picq C, Sinniger V, Clarençon D, Bonaz B, David O. Dynamic Causal Modelling and physiological confounds: a functional MRI study of vagus nerve stimulation. *Neuroimage*. 2010 Oct 1;52(4):1456-64.
27. Clarençon D, Pellissier S, Sinniger V, Kibleur A, Hoffman D, Vercueil L, David O, Bonaz B. Long term effects of low frequency (10 Hz) vagus nerve stimulation on EEG and heart rate variability in Crohn's disease: a case report. *Brain Stimul* 2014 Nov-Dec;7(6):914-6.
28. Frangos E, Ellrich J, Komisaruk BR. Non-invasive Access to the Vagus Nerve Central Projections via Electrical Stimulation of the External Ear: fMRI Evidence in Humans. *Brain Stimul* 2015; 8: 624-36.
29. Aihua L, Lu S, Liping L, Xiuru W, Hua L, Yuping W. A controlled trial of transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014 Oct;39:105-10.
30. Koopman FA, Schuurman PR, Vervoordeldonk MJ, Tak PP. Vagus nerve stimulation: a new bioelectronics approach to treat rheumatoid arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014 Aug;28(4):625-35.

Liens d'intérêt : aucun