



**HAL**  
open science

# L'axe intestin cerveau dans la régulation de la prise alimentaire: le rôle du nerf vague

Gwenola Le Dréan

► **To cite this version:**

Gwenola Le Dréan. L'axe intestin cerveau dans la régulation de la prise alimentaire: le rôle du nerf vague. Master. Neuropsych, France. 2023. hal-04659231

**HAL Id: hal-04659231**

**<https://hal.inrae.fr/hal-04659231>**

Submitted on 22 Jul 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

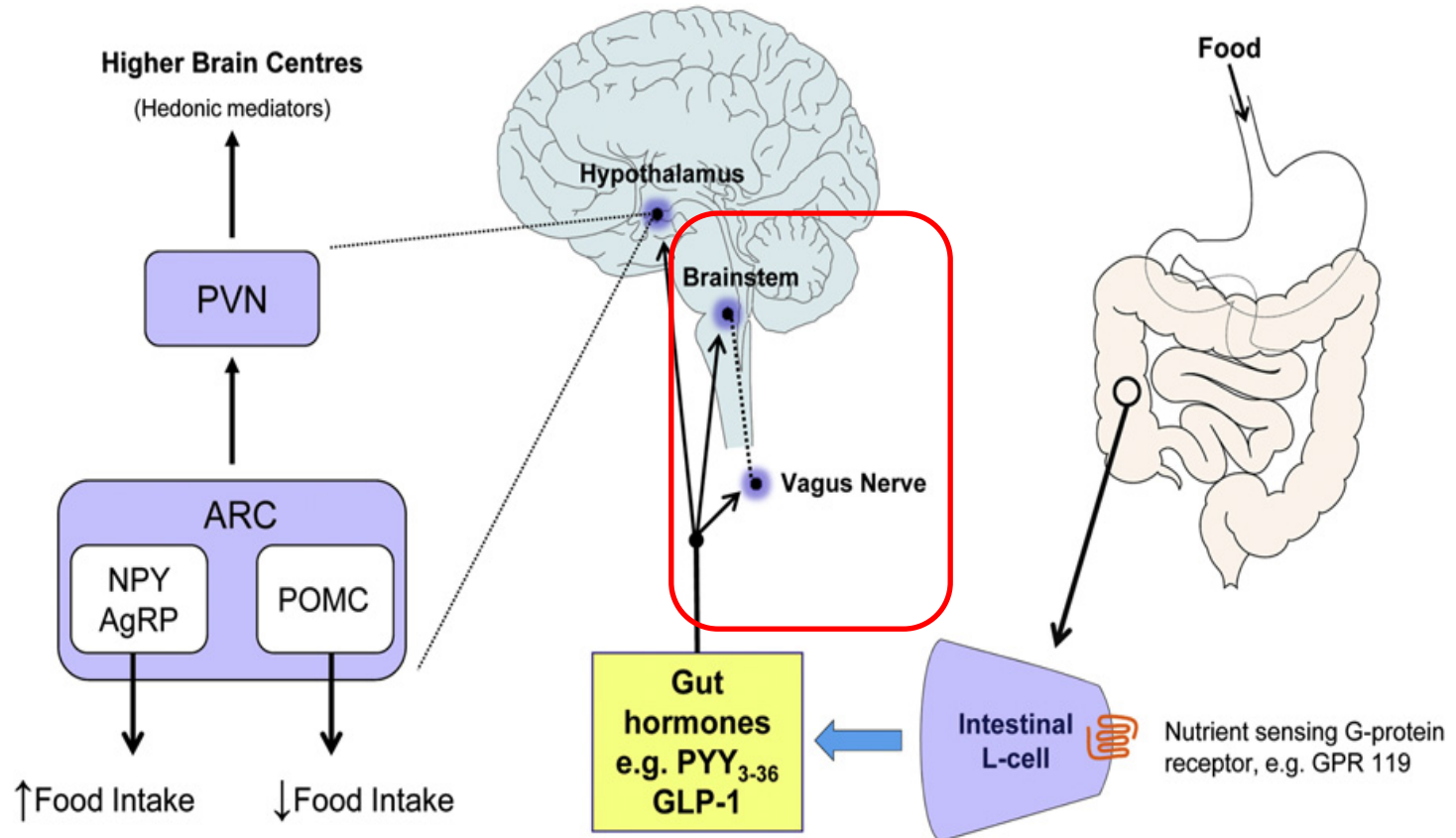
L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

➤ L'axe intestin cerveau dans la  
régulation de la prise alimentaire  
Nerf vague

Gwenola LE DREAN  
UMR 1280 PhAN INRAE-NU

# L'axe intestin cerveau dans la régulation de la prise alimentaire

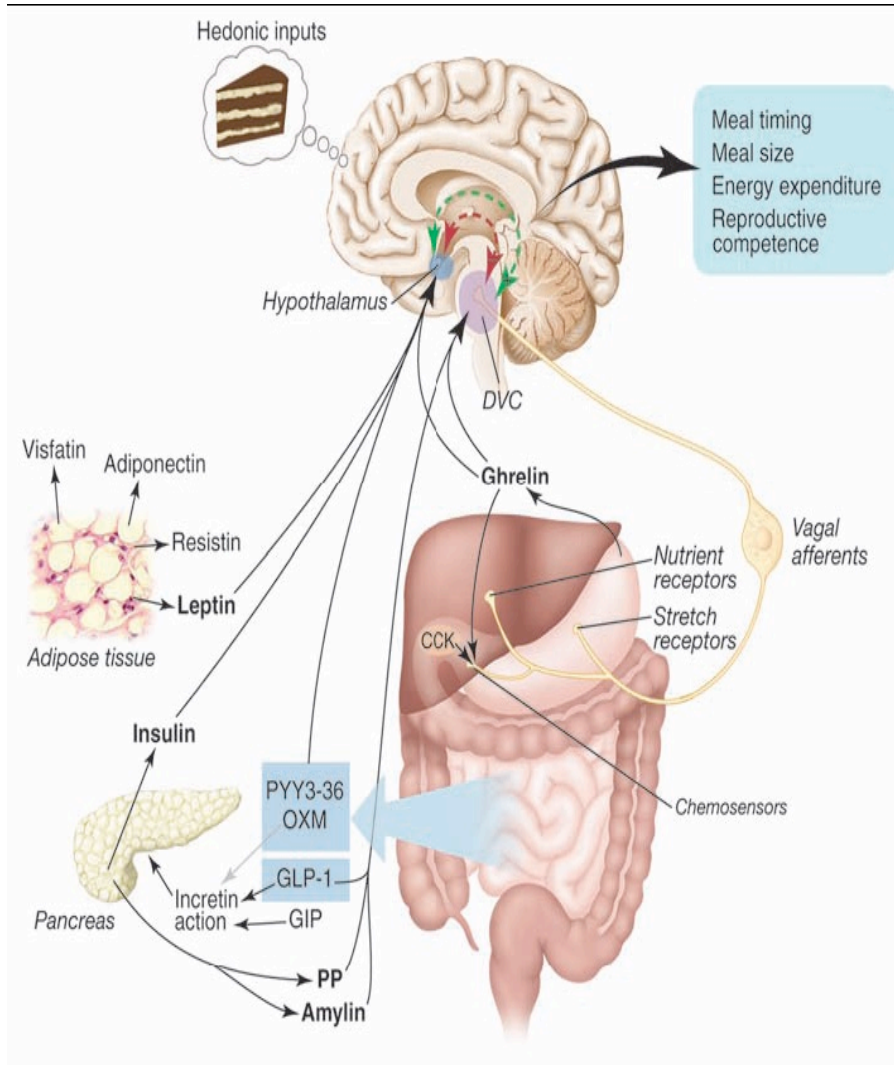
## Nerf vague



**Cours Patricia Parnet**

**UE SYSDIGE**

# Communication réciproque intestin/cerveau



**Infos sur la disponibilité en**

- aliments ingestibles
- aliments digestibles
- énergie/métabolites circulants
- énergie stockée (TA, foie)

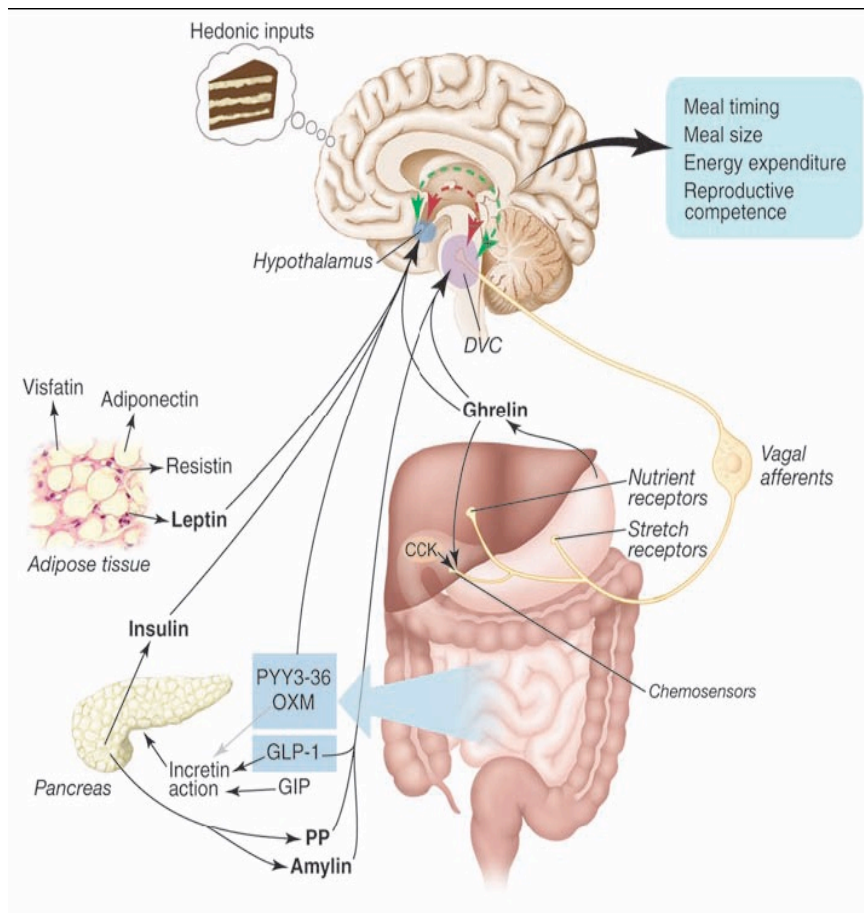


**Régulation de la PA**

- court-terme
- homéostasie E

# Axe intestin/cerveau dans la régulation de la prise alimentaire

Taille du repas: quantité et qualité des aliments ingérés. Signaux en provenance du TD



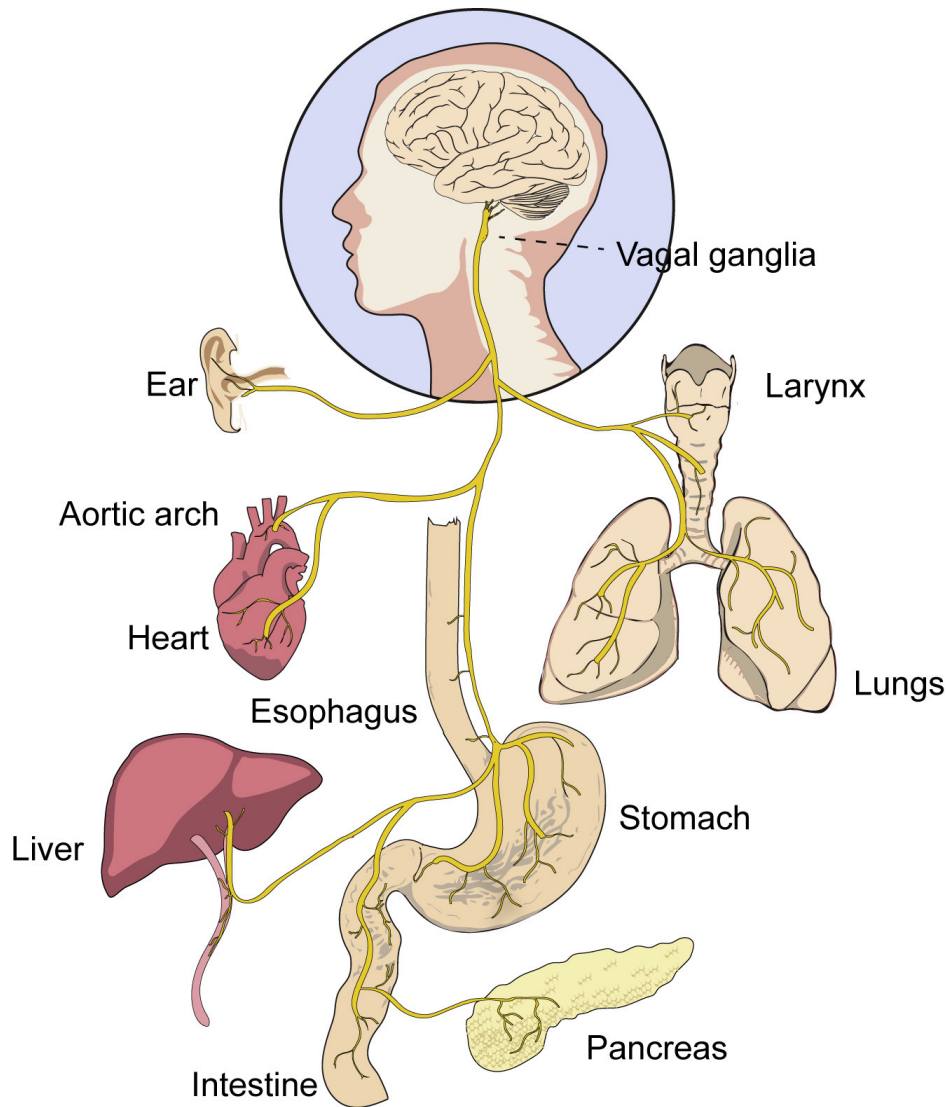
## Initiation de la Satiété

- distension du tractus digestif
  - détection de nutriments absorbés
- ➡ libération de peptides gastro-intestinaux

via afférences vagales  
vers le noyau du tractus solitaire

voie endocrine  
directement au niveau  
hypothalamique

# Le nerf vague



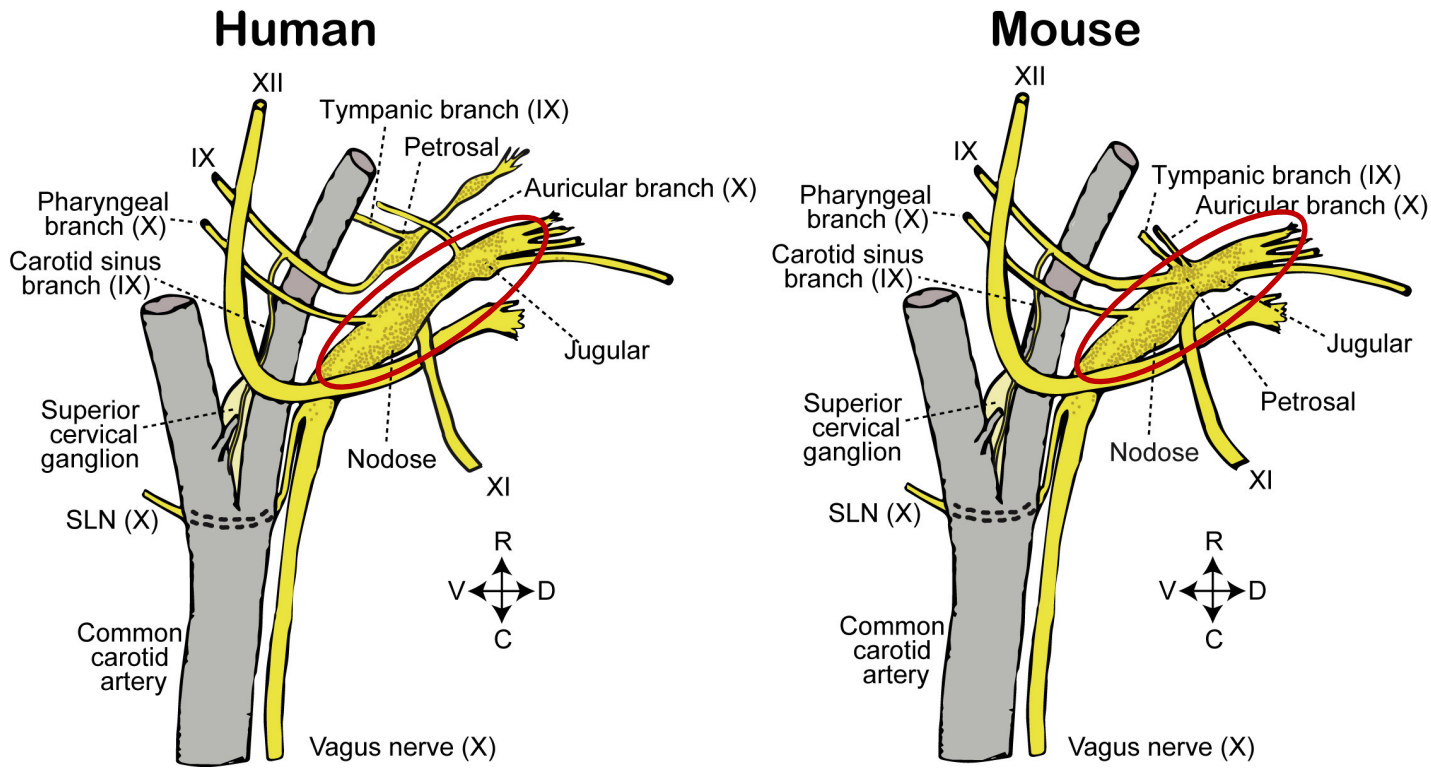
10<sup>ème</sup> nerf crânien, le plus long  
Trajectoire « errante » dans  
l'abdomen et le thorax

# De quoi est fait le nerf vague?

- Fibres efférentes = motrices : env 20% des fibres
- Fibres afférentes = sensorielles: 80% des fibres

Corps cellulaires se regroupent dans ganglions : jugulaire (supérieur) et plexiforme (inférieur)

= ganglion noueux  
= nodose ganglia





# Quels types de fibres?

## Neurones moteurs efférents

- cholinergiques (système nerveux parasympathique) localisés dans le noyau moteur dorsal du tronc cérébral

## Neurones sensoriels afférents

- glutamatergiques, se projettent vers les neurones du noyau du tractus solitaire (tronc cérébral)
- fibres C majoritaires dans les viscères: petites, à vitesse de conduction lente car non myélinisées
- fibres myélinisées
- sensibles à la capsaïcine (alcaloïde du piment stimule les nocicepteurs)



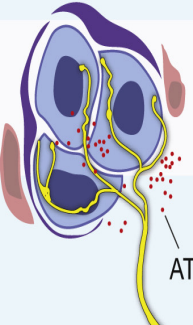
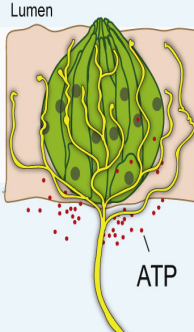
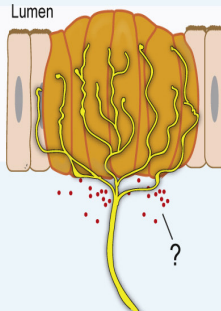
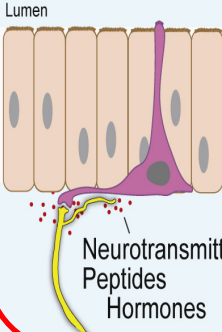
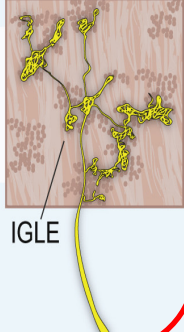
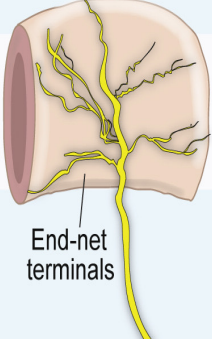
Fibres hétérogènes

axones périphériques : terminaisons sensorielles spécialisées dans la détection « chimique » (muqueuse intestinale, cryptes et villosités) ou dans la détection « mécanique » (IGLE: intraganglionic laminar endings) ou encore les IMA (intramuscular arrays)



# Afférences vagales: détection des signaux intéroceptifs

## Classification traditionnelle

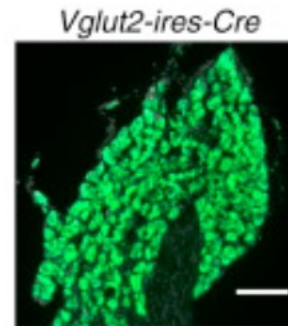
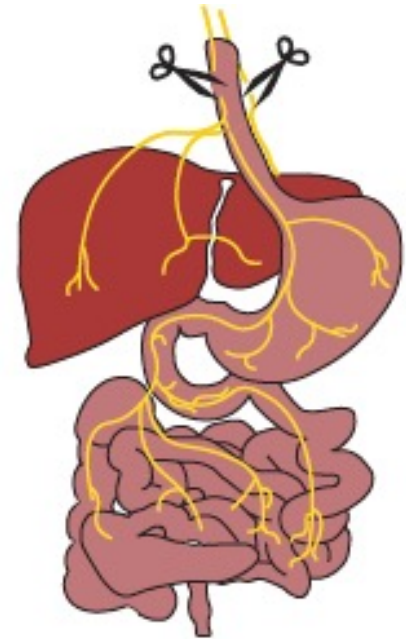
	Chemosensory neurons			Mechanosensory neurons		
Anatomical site	Carotid body	Larynx	Lung	Intestine	Esophagus, stomach, intestine	Aortic arch, carotid sinus
First-order sensory cell	Glomus cell	Laryngeal taste cell	Neuroepithelial bodies	Enteroendocrine cell	Sensory neuron and/or enteric neuron	Sensory neuron
Proposed stimuli	Hypoxia, hypercapnia, lactate	Water, acid	Hypoxia, force irritants	Gut nutrients, microbial metabolites, catecholamines	Gut distension	Arterial distension
Physiological response	Hypoxic ventilatory response (↑respiration)	Airway protection (cough/swallow/apnea)	?	Satiety, metabolism control	Satiety	Baroreflex (↓heart rate/blood pressure)
Morphology						
Neurotransmitter	ATP	ATP	?	Neurotransmitters, Peptides, Hormones	IGLE	End-net terminals

D'après Prescott & Liberles, Neuron 110, 2022

# Le nerf vague

## Outils d'étude

- Vagotomie chirurgicale ou chimique (déafférenciation à la capsaïcine) ou stimulation du nerf : non spécifique
- Marquage/traçage rétrograde (TrueBlue): colorant injecté dans les organes périphériques qui emprunte la voie afférente vers le ganglion plexiforme
- CCK-SAP: hormone dont les récepteurs sont exprimés par le nerf vague couplé à de la saporine qui inhibent les ribosomes (*Diepenbroeck et al., 2017*). Ablation des afférences de l'intestin proximal (pas le côlon)
- Souris transgénique: transporteur vésiculaire du glutamate, vGlut2  
Ex souris ires-Cre : 99% des fibres sensorielles sont marquées dans le GP



*Chang et al., Cell 2015*

(système Cre-Lox)

# Profil transcriptomique des fibres des ganglions plexiformes et jugulaires

*Kupari et al., Cell 2019*

Single-cell RNA-seq de 1825 neurones dissociés (Souris)

→ atlas des sous-types moléculaires des fibres afférentes vagales

**Ganglion jugulaire:** 6 sous-types similaires aux neurones nociceptifs et somatosensoriels du ganglion racinaire dorsal

(DRG du nerf spinal accessoire, le XI)

**Ganglion plexiforme :** 18 sous-types

Séparation des populations selon leur taux d'enrichissement sur l'expression de certains gènes

- Scn1: canal voltage dépendant: 11 sous-types , barorécepteurs et mécanorécepteurs du poumon (myélinisés)

- Scn 10a (Nav1.8, sous-unité 10 du canal ): 7 sous-types nocicepteurs (plus importants numériquement), mécanorécepteurs de l'intestin et chémorécepteur de la muqueuse intestinale

**La plupart des sous-types expriment les récepteurs aux deux types de stimuli**  
**- mécaniques et chimiques -**

**Toutes les fibres sont polymodales**

# Les neurones sensitifs dans la muqueuse gastrointestinale

....avant l'ère du single-cell

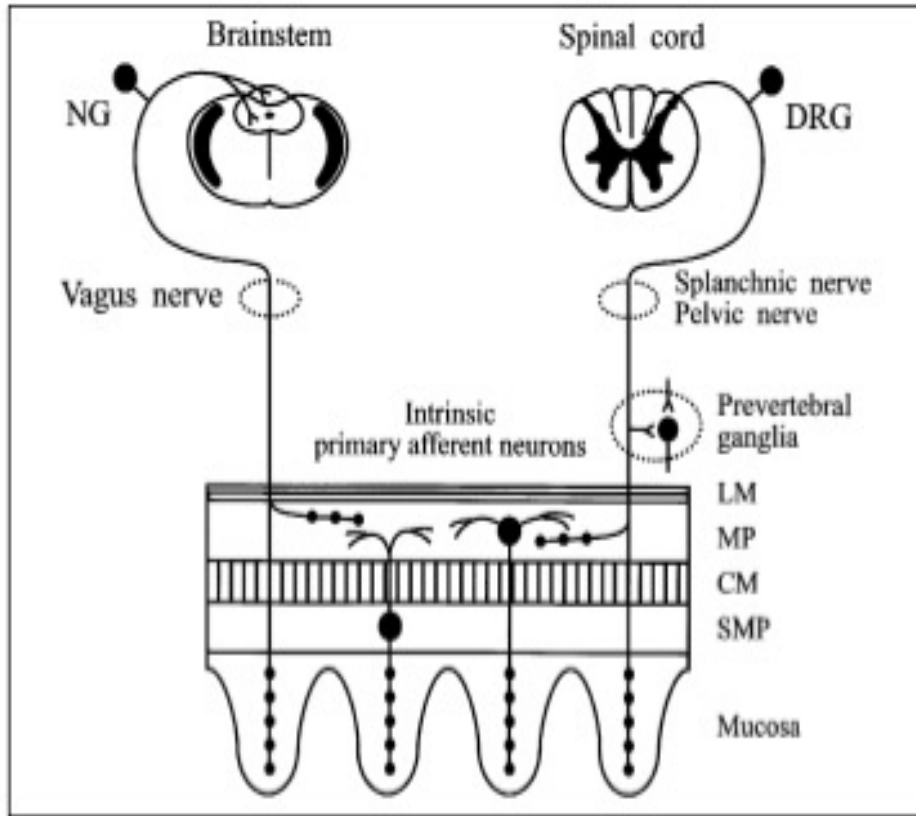


Fig. 1. Innervation of the GI tract by intrinsic and extrinsic sensory neurons. The two populations of intrinsic primary afferent neurons originate in the submucosal plexus (SMP) and myenteric plexus (MP), respectively. The two populations of extrinsic sensory neurons are vagal afferents originating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

P. Holzer et al. 2001

Neurones sensoriels du vague: partie proximale du TD (oesophage, estomac, intestin (grêle) vers GP (NG, nodose ganglia)

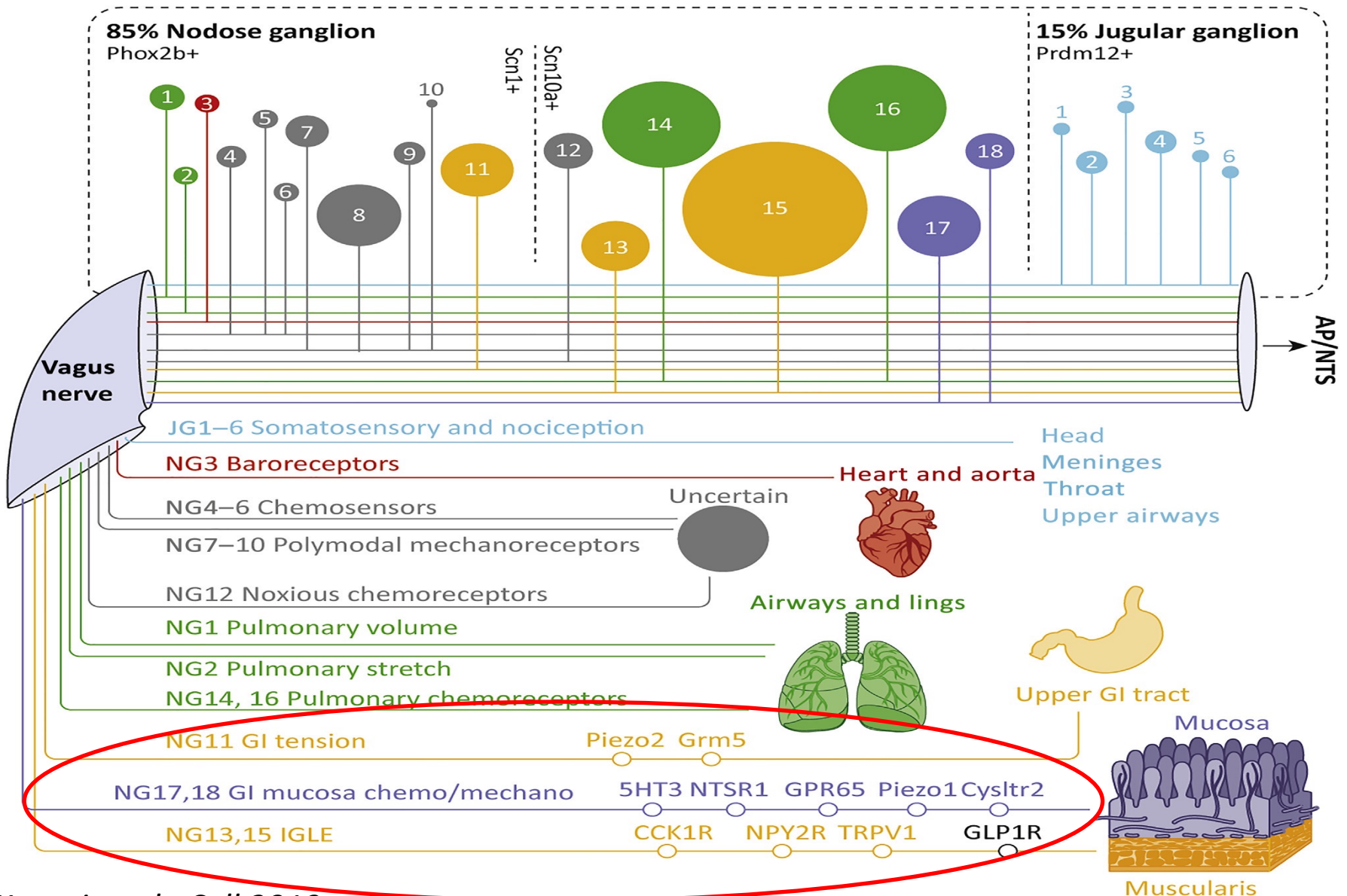
Neurones sensoriels spinaux : partie distale de l'intestin, rectum (corps cellulaires dans le DRG, ganglion racinaire dorsal)

Muqueuse: détection chimique via chémorécepteurs (hormones)

Musculeuse: détection mécanique via des mécanorécepteurs (étirement)

# Les neurones sensitifs dans la muqueuse gastrointestinale

...aujourd'hui



# Résultats de l'étude sc-RNAseq

- Afférences de la **muqueuse intestinale** enrichies en récepteurs déjà connus

5HT3: récepteurs à la sérotonine

NTSR1: récepteurs à la neurotensine

Inattendus

GPR65: proton sensing recepteur

Piezo: mécanorécepteurs

- Afférences de **la musculature**: CCK1R, NPY2R, récepteurs à des peptides gastrointestinaux satiétogènes

Régulation de la prise alimentaire par le nerf vague?



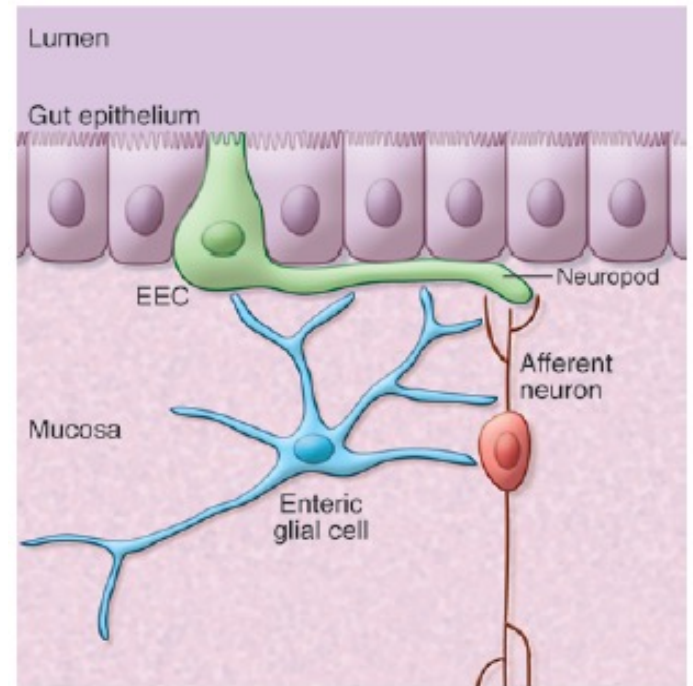
# Régulation de la prise alimentaire par le nerf vague

**Signaux hormonaux et mécaniques** relayés par les afférences vagales = mise en place du rassasiement et de la satiété

- **voie hormonale:** cholécystokinine, PYY, GLP-1, sécrétées par les cellules entéro-endocrines en réponse à l'arrivée des nutriments dans la lumière intestinale

Actions directes? Paracrines? Synaptic-like?

- **distension gastrique:** stimulations des IGLÉ qui innervent les couches musculaires de l'estomac



*Bohorquez et al, 2015*

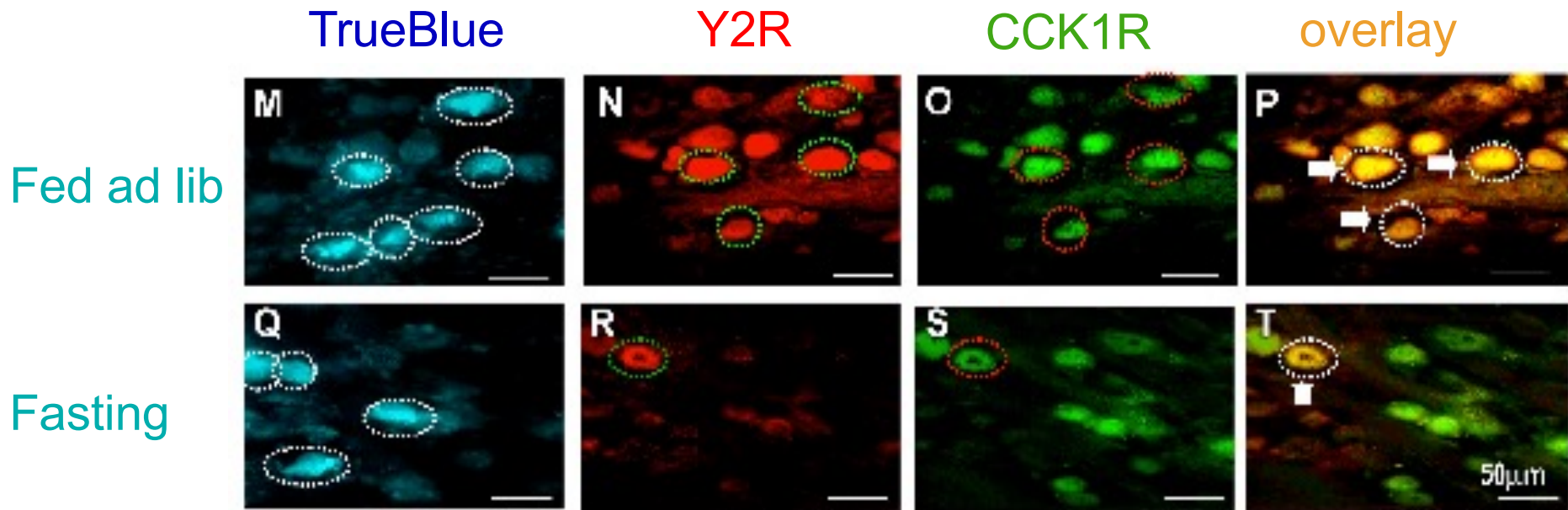
**Quels neurones du nerf vague sont impliqués spécifiquement?**



# Exemple de traçage rétrograde des afférences vagales

*Raybould et al, 2012*

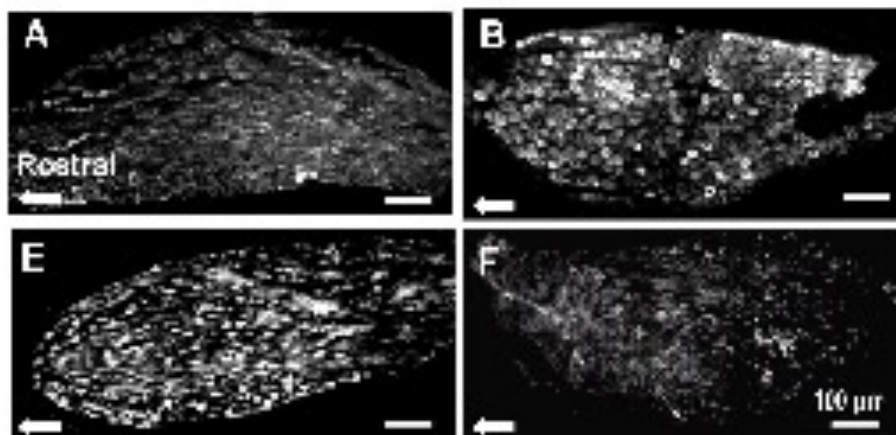
## ESTOMAC



Identification des récepteurs par immunofluorescences

Quelles observations?

## Effet d'une hormone sur l'expression d'un récepteur: Hybridation in situ

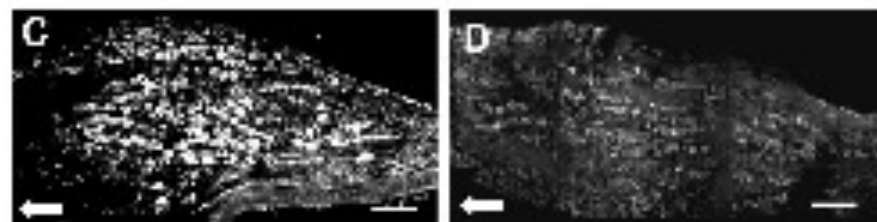


A: 48h à jeun

B: nourris ad libitum

E: refeeding rats after 48h fasting

F: E + antago des CCK1R

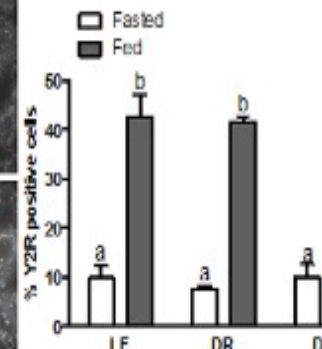
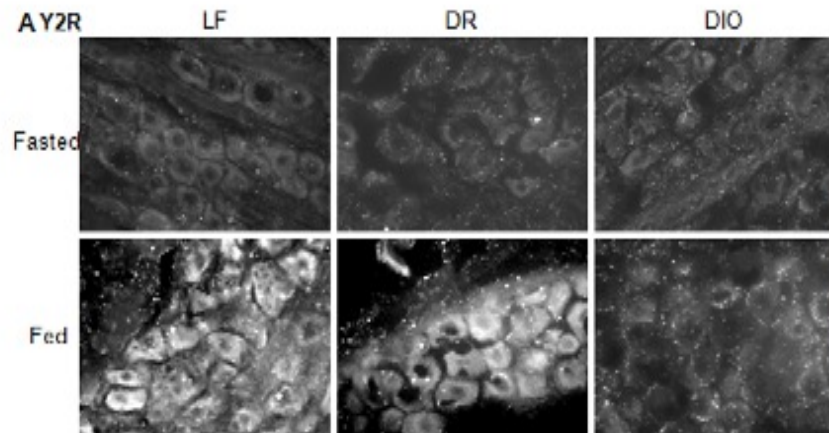
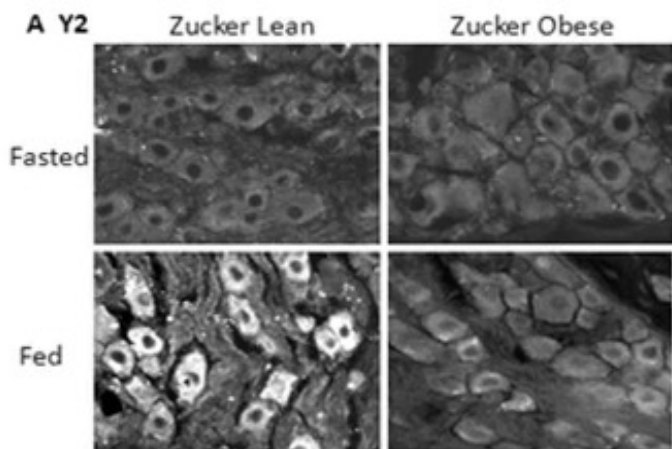


CCK8S (10nmol ip)

vehicle

*Burdyga et al., 2008*

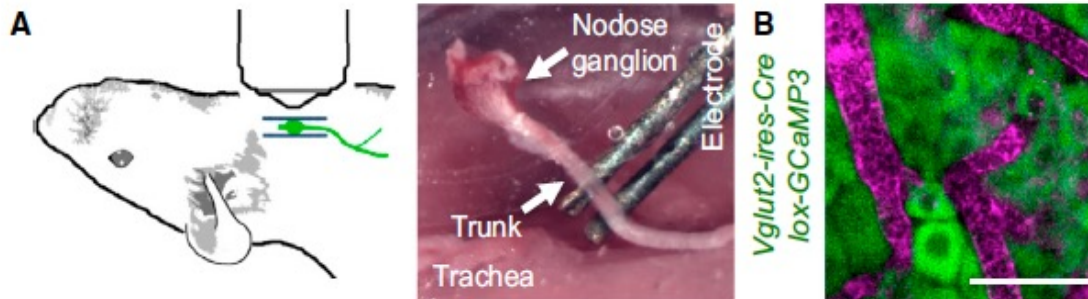
## Etude dans un contexte de dérégulation de la prise alimentaire: obésité



*Raybould et al. 2012*

## D'où viennent les fibres afférentes dans le GP?

Imagerie calcique *in vivo* du ganglion plexiforme (souris Tg pour GCaMP3)



VGlut2-ires-Cre exprimant GCaMP3  
Toutes les afférences sont GFP

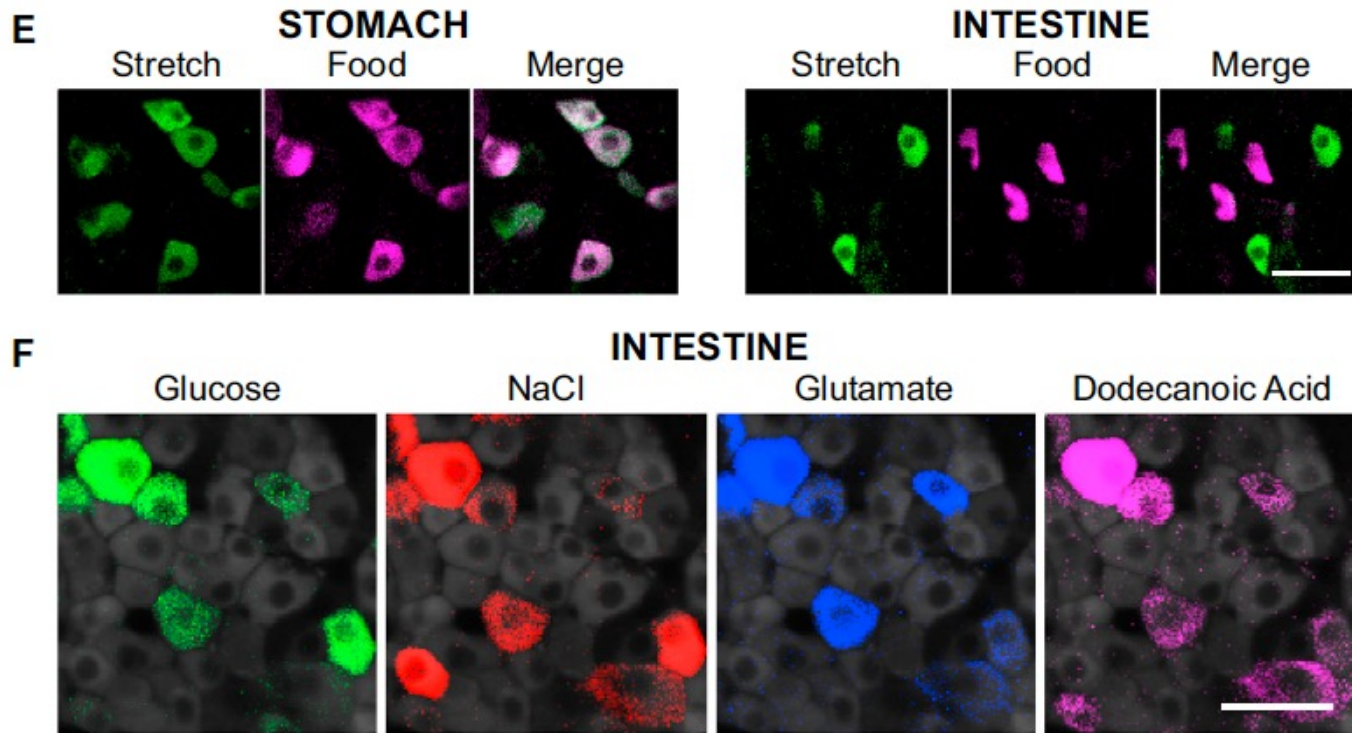
Exposition chirurgicale du ganglion plexiforme, connexions maintenues avec organes périphériques

Analyse neurones par microscopie confocale, durée 6h (viabilité?)

Stimulation des organes innervés

- distension gastrique (ballon azote)
- bolus nutriment au niveau duodéal (perfusion)
- distension intestinale

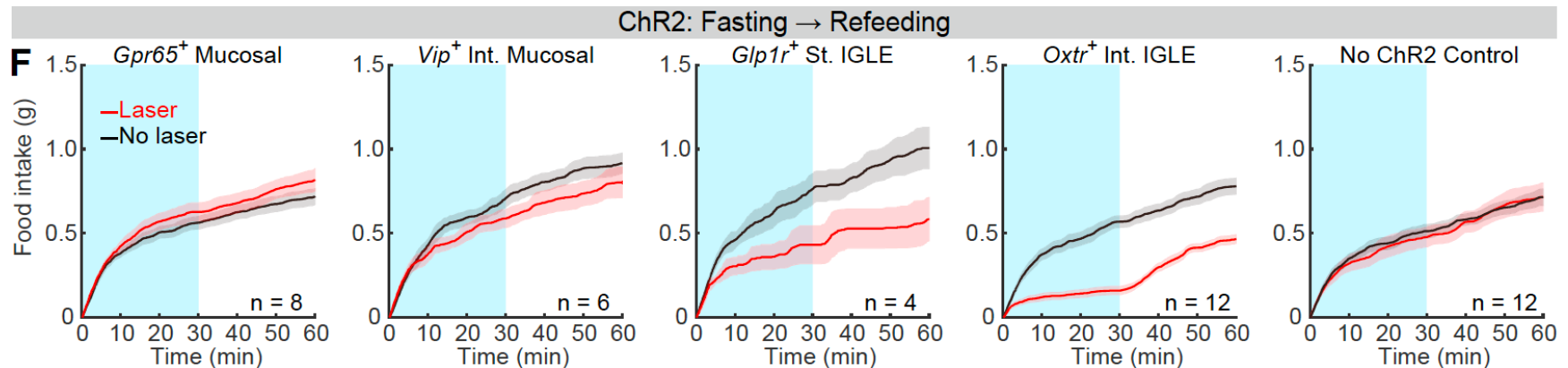
# Imagerie calcique *in vivo* du ganglion plexiforme (souris Tg pour GCaMP3)



Quelles observations?

# Quels neurones sensoriels du nerf vague sont impliqués dans la régulation de la prise alimentaire?

- Test sur 4 types de fibres afférentes (4 lignées murines Tg différentes): 2 innervant la muqueuse et 2 innervant les muscles de l'estomac et de l'intestin (IGLE)
- Activation optogénétique (ChR2) ou chemogénétique (CNO) de ces fibres
  - Mesure de la prise alimentaire après 24h de jeune



*Bai et al, Cell 2019*

Régulation de la satiété implique des mécanorécepteurs localisés dans les muscles du TD

Et non les chémorécepteurs localisés dans la muqueuse

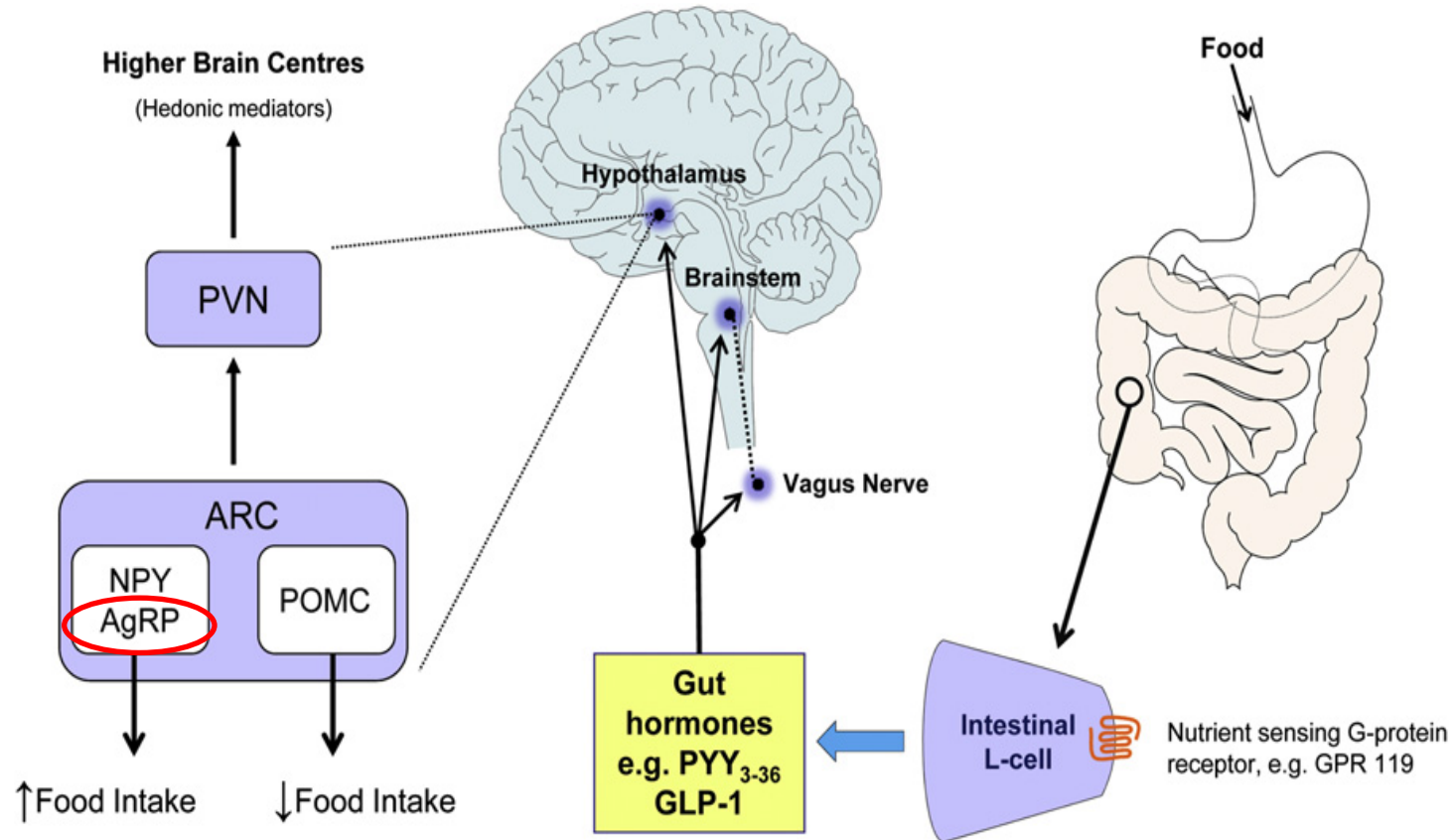
GPR65: sensible aux nutriments (cf Williams et al, 2016)

Fibres Vip, GPR65, GLP-1R et Oxtr: expriment CCKaR (CCK=cholécystokinine, hormone de la satiété)



# Intégration dans le SNC

## Neurones AgRP dans l'hypothalamus



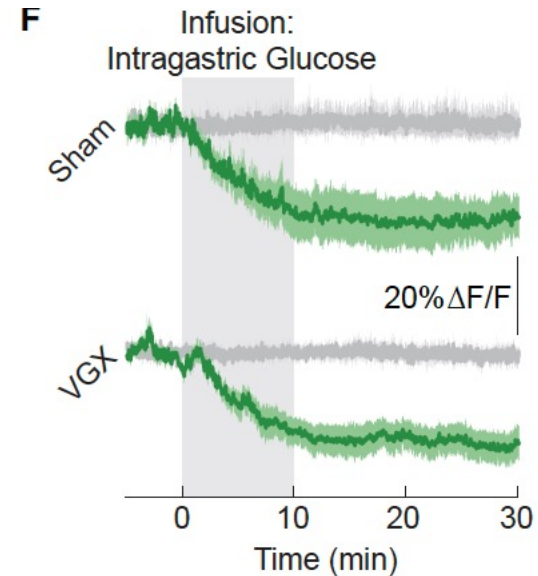
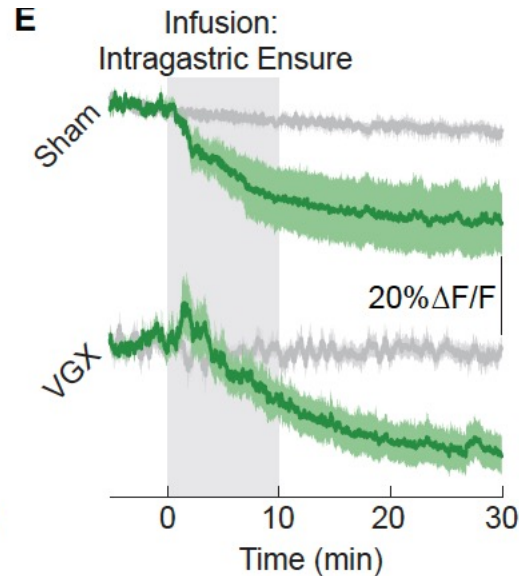
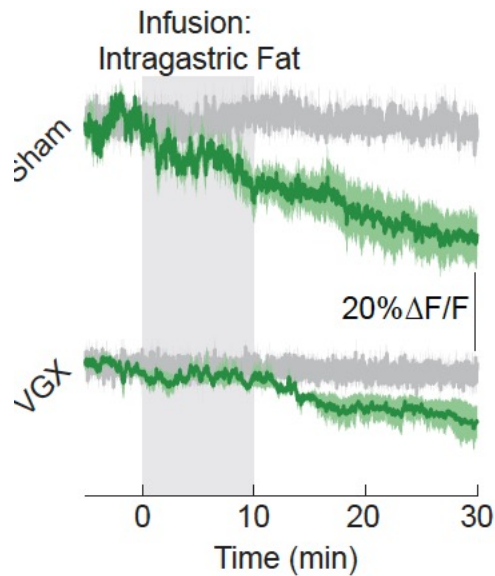
# Détection des nutriments par les neurones AgRP de l'hypothalamus

Neurones AgRP activés pour stimuler la prise alimentaire (à jeun)

Inhibés par l'arrivée des nutriments lors du repas pour mise en place satiété

Mesure de leur activité électrique (imagerie calcique in vivo, GCaMP3))

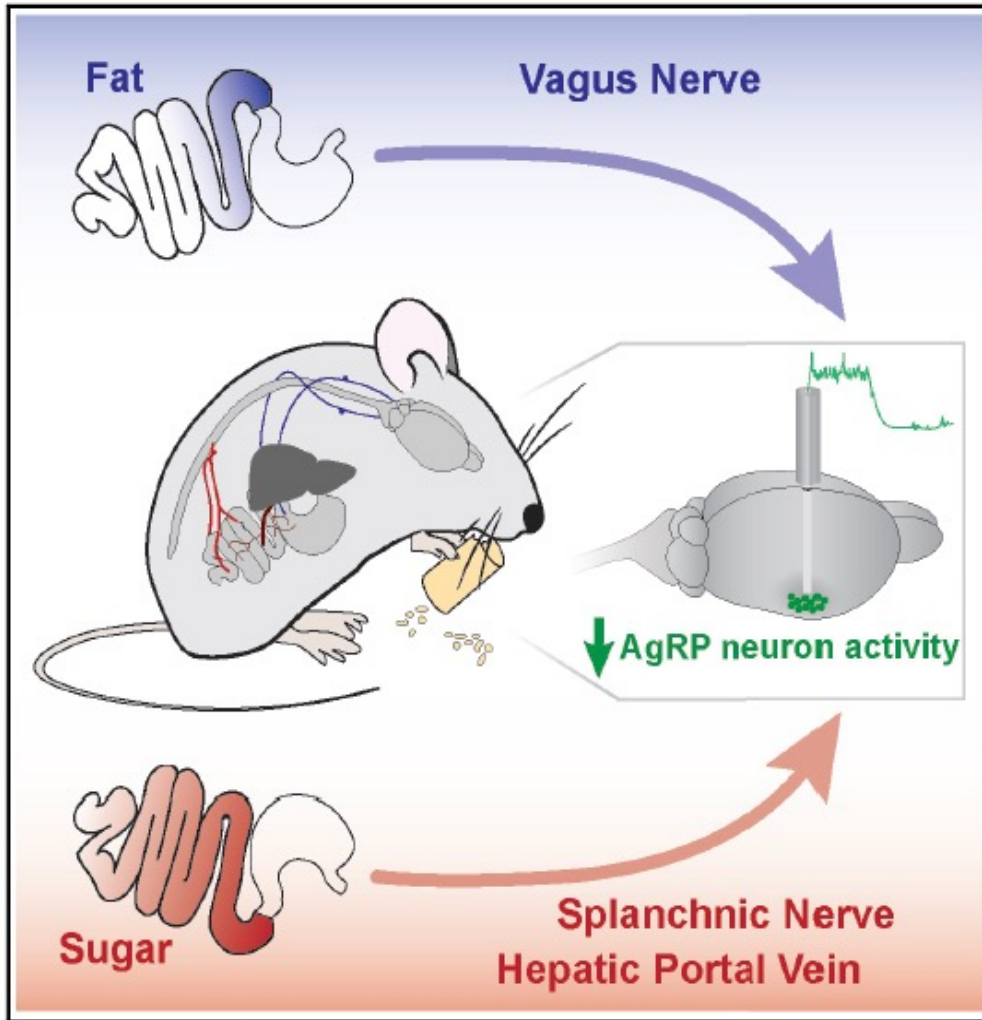
Selon stimulation par du gras ou du sucre avec ou sans vagotomie complète



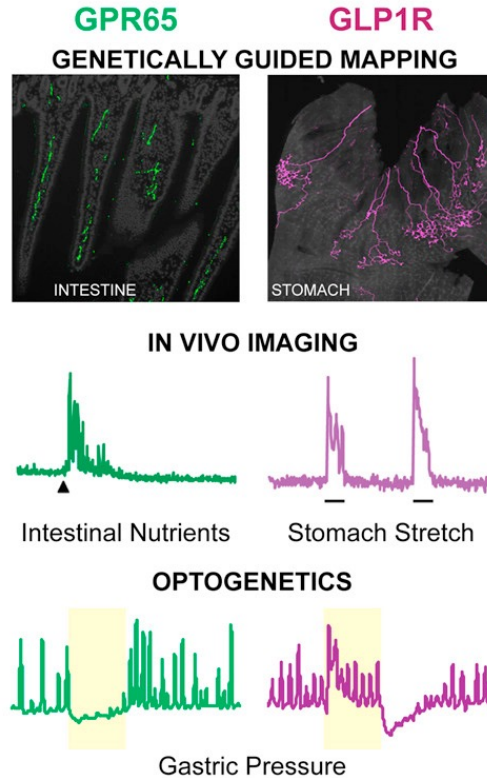
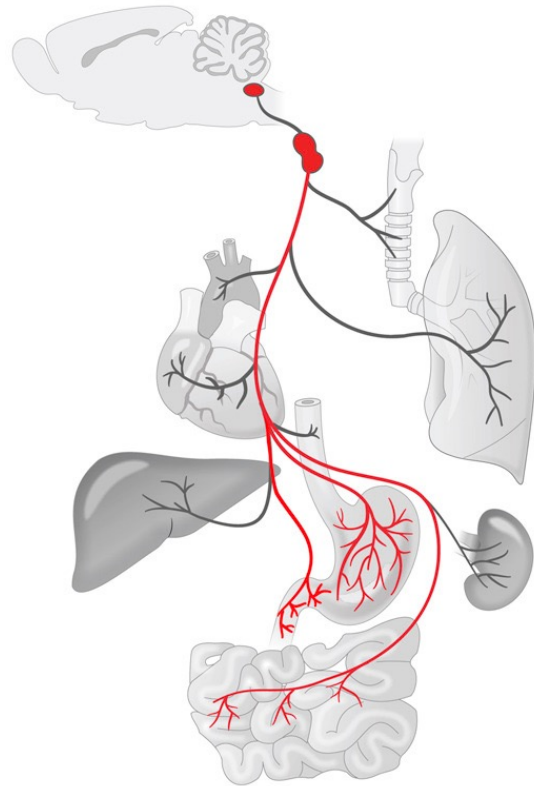
Observations?



## Voies nerveuses utilisées différentes (et inattendues)



# Détection étirement vs nutriments : nouvelles données



Les fibres GLP-1r proviennent de l'estomac  
Les fibres GPR65 innervent les villosités intestinales

Nutriments activent neurones GPR65 (sensibles à la sérotonine)  
Étirement active neurones GLP-1R

Activation optogénétique de GPR65 bloque les contractions gastriques