

Système digestif et cerveau : quel dialogue au cours de la prise alimentaire ? Signaux périphériques

Pr Fabrizio Andreelli

Service de Diabétologie, CHU Pitié Salpêtrière, 47 boulevard de l'hôpital, 75013 Paris

Le cerveau intègre de très nombreuses informations provenant des tissus périphériques. En retour, le cerveau est capable de moduler à la fois l'homéostasie énergétique et l'appétit. Depuis que Claude Bernard a montré que la piqûre du plancher du 4^{ème} ventricule provoque une hyperglycémie, une abondante littérature a montré le rôle important du système nerveux (en particulier végétatif) dans les régulations de la dépense énergétique, de la production hépatique de glucose, de la sécrétion et la sensibilité à l'insuline. Plus récemment, le chemin inverse a été conceptualisé et il est maintenant reconnu que de nombreux phénomènes survenant dans les tissus périphériques influencent le fonctionnement de nombreuses aires cérébrales. Ainsi, un dialogue permanent entre les tissus périphériques et le cerveau s'établit dans le but de conserver l'ensemble des variables quantitatives (glycémie, poids, dépense énergétique...) dans une fourchette de valeurs appropriées à chaque individu.

L'analyse des effets centraux de tel ou tel effecteur périphérique est la résultante de plusieurs approches combinées dont les résultats convergent vers une vision cohérente. Ainsi, la découverte de nouvelles hormones (prenons l'exemple du GLP-1, incrétine sécrétée par l'intestin lors du repas) se prolonge par l'analyse des cellules endocrines spécialisées qui les sécrètent (ici les cellules L) et de leur régulation, par la description des effets de l'invalidation du gène codant pour le GLP-1 ou son récepteur chez le rongeur, de la description des effets de l'administration du GLP-1 à la fois en périphérie et au niveau central.

La prise alimentaire est un véritable défi physiologique qui nécessite une coordination inter-organes parfaitement minutée. En effet, la prise alimentaire est plus que la situation inverse du jeûne. Les odeurs et la vue des aliments déclenchent une sécrétion d'insuline dépendante de l'activation du nerf vague et nommée phase céphalique de l'insulinosécrétion. Les récepteurs du goût présents sur la langue permettent une analyse déjà extrêmement détaillée de la composition de l'aliment ce qui provoque l'activation d'aires spécifiques cérébrales [1]. Ainsi, le sucre et les édulcorants n'activent pas les mêmes aires cérébrales [2]. L'intégration au niveau central de ce type d'information ne nécessite pas les phases de digestion et d'absorption des nutriments. Plus tard, l'arrivée du bol alimentaire dans l'estomac provoque une distension de la paroi de l'estomac qui active des mécanorécepteurs spécifiques connectés au tronc cérébral via le vague. L'électrostimulation de ces mécanorécepteurs provoque la satiété même si l'estomac est vide suggérant que la distension de l'estomac est un facteur clef de la satiété. Lors de la prise alimentaire, le taux de ghréline (hormone orexigène) est réduit (même si cela reste discuté par certains) ce qui favorise la réduction de la faim. L'arrivée du bol alimentaire dans l'intestin provoque de nombreuses modifications. Tout d'abord, l'intestin est probablement l'organe périphérique le plus innervé [3]. Le contact des nutriments sur la muqueuse digestive provoque une modification immédiate de l'activité des neurones entériques dont les informations vont être adressées au cerveau par les fibres afférentes du nerf vague. Ces modifications d'activité neuronale ne nécessitent pas l'absorption digestive des nutriments. Tout se passe dans la lumière intestinale et à la surface des villosités où des cellules spécialisées (comme les cellules L) détectent les substrats ce qui provoque la libération de neurotransmetteurs ou d'hormones du côté baso-latéral de ces cellules. D'autre part, la prise alimentaire va provoquer l'augmentation de l'insulinémie, des incrétones, du PYY, des substrats énergétiques (comme le glucose, les triglycérides, les acides aminés), autant de signaux périphériques intégrés au niveau central. Par exemple, l'augmentation de la concentration de glucose dans la veine porte a un rôle majeur à la fois dans le contrôle de l'appétit et la régulation de la production hépatique de glucose et de la sensibilité à l'insuline du muscle squelettique [4]. Enfin, la flore intestinale joue un rôle important dans la modulation de la perméabilité intestinale et dans la transduction des informations de la lumière intestinale vers les fibres nerveuses afférentes du nerf vague et donc vers le cerveau [5].

On voit donc que plus qu'une rupture du jeûne, la prise alimentaire est un « orage » métabolique dont l'intégration, complexe, peut être altérée dans certaines pathologies comme l'obésité, le diabète de type 2, les troubles du comportement alimentaire. D'ailleurs, la découverte du dialogue nécessaire

entre intestin et cerveau lors de la prise alimentaire renouvelle les hypothèses physiopathologiques concernant les causes de ces pathologies [6].

Références

- 1- Simon SA, de Araujo IE, Gutierrez R, Nicolelis MA. The neural mechanisms of gustation: a distributed processing code. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7(11):890-901
- 2- Frank GK, Oberndorfer TA, Simmons AN, Paulus MP, Fudge JL, Yang TT, Kaye WH. Sucrose activates human taste pathways differently from artificial sweetener. *Neuroimage.* 2008; 39(4):1559-69.
- 3- Zagorodnyuk VP, Brookes SJ, Spencer NJ. Structure-function relationship of sensory endings in the gut and bladder. *Auton Neurosci.* 2010; 153(1-2):3-11.
- 4- Mithieux G, Misery P, Magnan C, Pillot B, Gautier-Stein A, Bernard C, Rajas F, Zitoun C. Portal sensing of intestinal gluconeogenesis is a mechanistic link in the diminution of food intake induced by diet protein. *Cell Metab.* 2005; 2(5):321-9.
- 5- Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009; 6(5):306-14.
- 6- Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci.* 2011; 12(8):453-66.