

Système digestif et cerveau : quel dialogue au cours de la prise alimentaire ? Rôle des neuromédiateurs

Emmanuel Disse

Unité 1060 INSERM CarMen/ Univ.Lyon1 / INRA 1235

Faculté de Médecine LYON SUD

BP 12 -165 Chemin du Grand Revoyet - 69921 OULLINS CEDEX

Le rôle fondamental de l'alimentation est de fournir suffisamment de nutriments sources d'énergie pour répondre aux besoins métaboliques d'un individu et de donner au consommateur une sensation de satisfaction, voire de bien-être, par des vecteurs hédoniques comme le goût. La balance énergétique est finement régulée, pour permettre, dans un environnement donné, le maintien d'un stock suffisant d'énergie nécessaire au fonctionnement global de l'organisme. La prise alimentaire étant le seul moyen, pour l'homme et l'animal, d'accéder à l'énergie disponible dans notre environnement et ainsi maintenir sa survie, la connaissance de ses mécanismes régulateurs est d'un intérêt scientifique primordial. La prise alimentaire est un comportement résultant de l'intégration au niveau du système nerveux central de multiples signaux. Plusieurs systèmes cérébraux sont impliqués dans la régulation du comportement alimentaire : l'hypothalamus, considéré comme le chef d'orchestre de la régulation homéostatique de la balance énergétique et du poids corporel, le tronc cérébral, via le noyau du tractus solitaire (NTS) qui reçoit les afférences vagales, le système mésolimbique dopaminergique encore appelé système de la récompense dont l'importance dans la régulation du comportement alimentaire est maintenant clairement établie et enfin les structures corticales impliquées dans les décisions comportementales que doit prendre l'individu face aux pressions sociales et environnementales. Ces différents systèmes interagissent de manière complexe et coordonnée en réponse aux messages hormonaux, nutritionnels ou nerveux périphériques pour assurer le maintien de l'homéostasie. Cette communication entre la périphérie et le SNC a notamment permis de conceptualiser la notion d'axe système digestif – cerveau, au centre de cette session thématique.

La recherche scientifique des 20 dernières années a apporté de grandes avancées dans la compréhension des mécanismes cérébraux régulant la prise alimentaire et la balance énergétique. Les avancées les plus pertinentes ont été réalisées dans la description des mécanismes des voies neuropeptidergiques hypothalamiques répondant aux signaux métaboliques périphériques.

Le noyau arqué (ARC), noyau de l'hypothalamus médiobasal est au contact direct de la circulation sanguine du fait d'une barrière hémato-encéphalique incomplète. Cette structure est donc à même de percevoir directement les signaux hormonaux et nutritionnels du tube digestif. A ce niveau, deux populations neuronales impliquées dans le relais des signaux d'adiposité et des signaux nutritionnels ont été identifiées : les neurones à NPY/AgRP et les neurones à POMC/CART. Il est maintenant bien établi que l'activation des neurones du noyau arqué co-exprimant le neuropeptide Y (NPY) et l'Agouti related protein (AgRP) augmente la prise alimentaire, diminue la dépense énergétique et augmente l'adiposité corporelle. A l'inverse, l'activation des neurones exprimant la pro-opiomelanocortine (POMC) diminue la prise alimentaire ainsi que le poids corporel et augmente la dépense énergétique. Les neurones à NPY/AgRP et les neurones POMC/CART du noyau arqué sont les premiers neurones à détecter les variations des concentrations circulantes d'hormones impliquées dans la régulation de la prise alimentaire (ghréline, leptine, etc.), et les variations des réserves nutritionnelles. Le NPY, plus puissant orexigène de l'organisme, active les neurones à orexines de l'hypothalamus latéral (LH), stimulant la prise alimentaire et constituant ainsi la voie hypothalamique orexigène. La POMC quand elle est le premier neurotransmetteur de la voie anorexigène encore appelée voie des mélanocortines ; elle est le précurseur de plusieurs peptides mélanocortiniques dont l'ACTH, et l' α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH), cette dernière étant un puissant neurotransmetteur anorexigène. Cinq sous-types de récepteurs de la mélanocortine ont été identifiés, les récepteurs 3 et 4 étant fortement exprimés au niveau de l'hypothalamus. L' α -MSH active les neurones de second ordre du noyau paraventriculaire (PVN) exprimant le CRF et induisant une inhibition de la prise alimentaire. L'AgRP est un antagoniste/agoniste inverse de MC4R, et il présente donc des effets inverses à l' α -MSH. Notons que les voies NPY/AgRP et POMC/CART s'antagonisent permettant en fonction des signaux périphériques reçus de dégager un tonus orexigène ou anorexigène dominant.

A côté de l'ARC, un autre lien majeur existe entre le tube digestif et cerveau via le nerf vague. Les fibres afférentes du nerf vague abdominal se projettent en effet sur le tronc cérébral notamment au niveau du noyau sensitif du tractus solitaire qui, à son tour, émet des projections sur l'hypothalamus et régule ainsi le tonus orexigène ou anorexigène hypothalamique.

Parmi les acteurs de l'axe système digestif-cerveau, les signaux hormonaux digestifs post-prandiaux (GLP-1, oxyntomoduline, PYY, PP, CCK) vont présenter un effet d'inhibition de la prise alimentaire qui fera intervenir l'activation de la voie des mélanocortines ou l'inhibition de la voie NPY de manière indirecte via le nerf vague et le NTS. La ghréline est une hormone digestive d'intérêt majeur dans la régulation de la prise alimentaire. Il s'agit de la seule substance plasmatique possédant une action orexigène. Sa structure peptidique acylée est unique. Son niveau plasmatique augmente avec le jeûne et diminue après le repas. Elle est considérée comme un des déclencheurs du repas compte tenu de son profil sécrétoire. Elle agit principalement au niveau hypothalamique en activant les neurones à NPY et en inhibant la voie des mélanocortines. Notons que cette hormone a également la capacité d'activer le système de la récompense et augmenter ainsi la motivation à s'alimenter. L'hypothalamus possède également un sensor macro-nutritionnel permettant d'ajuster la prise alimentaire en conséquence. Le principal candidat pour cette fonction est l'AMP Kinase (AMPK) : l'activation de l'AMPK au sein de l'ARC, en réponse à une déplétion énergétique cellulaire, augmente la prise alimentaire et induit une prise de poids. Cet effet est induit par la ghréline et inhibé par la leptine et l'insuline. Ainsi, il est maintenant admis que l'hypothalamus médiobasal est le principal centre pour la perception de la biodisponibilité des nutriments et pour générer en conséquence une réponse intégrative adaptée aux déviations éventuelles du niveau de réserves énergétiques.

Alors que les informations concernant le statut métabolique sont encodées préférentiellement par l'hypothalamus, les aspects cognitifs et émotionnels sont encodés au niveau des structures limbiques et corticales qui attribuent aux objets leur valeur motivationnelle. L'activation de ces systèmes est susceptible d'outrepasser les signaux régulateurs hypothalamiques pour augmenter ou diminuer la prise alimentaire. La récompense alimentaire qui comprend la motivation à s'alimenter (wanting) et l'évaluation hédonique de l'alimentation (liking) fait intervenir le système mésolimbique dopaminergique qui est en train d'émerger comme un acteur important de la régulation non-homéostatique de la prise alimentaire. Ce système de la récompense, dont la dopamine et les opiacés sont les principaux neuromédiateurs, est également impliqué dans des pathologies comportementales telles que l'addiction aux drogues. Certains acteurs périphériques hormonaux comme la leptine ou encore la ghréline peuvent directement interagir avec ce système qui, par ailleurs, est connecté avec les structures hypothalamiques médiobasales. La téléologie d'un tel système reste probablement l'évitement de la déplétion énergétique et le maintien de l'homéostasie énergétique.

Ainsi la communication entre le système digestif et le cerveau est au cœur de la régulation de la prise alimentaire et du poids corporel à travers des mécanismes conscients et inconscients en interaction à la fois avec le milieu interne et l'environnement extérieur.

Références

Sarah Stanley et al. Hormonal regulation of food intake. *Physiol Rev* Octobre 2005 vol. 85 no. 4 1131-1158

Michael Lutter et al. Homeostatic and Hedonic signals interact in the regulation of food intake. *The Journal of Nutrition*. Janvier 2009 629-32

Paul Kenny. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. *Neuron* 69. février 2011. 664-678