

Pourquoi vous avez faim... ou pas !

Gilles Mithieux

Pour réguler la sensation de faim, le cerveau sonde en permanence les réserves énergétiques et nutritionnelles de l'organisme. Les échanges nerveux avec le système digestif joueraient un rôle clef.

L'ESSENTIEL

- La sensation de faim, qui pousse à s'alimenter, permet de prévenir les carences énergétiques et nutritionnelles.
- Cependant, elle ne doit pas occuper l'esprit en permanence, sous peine de conduire à des excès.
- On a longtemps cru que pour réguler la faim, le cerveau ne se fondait que sur la tension de l'estomac et les informations véhiculées par la circulation sanguine.
- On découvre aujourd'hui que d'autres interactions directes avec l'appareil digestif, *via* les nerfs périphériques, jouent un rôle essentiel.

© Pictive / Sideways Design/shutterstock.com



A large white plate is shown from a top-down perspective, with a small, artistic drizzle of red sauce on its left side. To the right of the plate, a silver butter knife is positioned vertically. The background is a plain, light color.

Midi approche. Vous sentez la faim vous envahir. Cette sensation remplit une fonction physiologique cruciale, puisqu'elle vous pousse à vous alimenter quand vous manquez d'énergie et de nutriments. Elle vous permet ainsi de survivre. Comment est-elle déclenchée ? Et comment est-elle atténuée peu à peu au fil du repas, puis neutralisée pendant plusieurs heures ? La question est d'importance, à l'heure où l'obésité explose à l'échelle planétaire – au point que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) parle d'épidémie. Chez de nombreuses personnes en surpoids, la sensation de faim serait dérégulée.

On a longtemps pensé que, pour réguler cette sensation, le cerveau se fondait sur les informations hormonales véhiculées dans le sang, ainsi que sur des paramètres mécaniques tels que la tension de l'estomac. Cependant, les recherches récentes ont révélé des échanges complexes entre le cerveau et l'appareil digestif, *via* les nerfs périphériques.

■ L'AUTEUR



Gilles MITHIEUX est directeur de recherche au CNRS et dirige l'unité mixte Nutrition

et cerveau (Inserm-Université Lyon 1), à Lyon.

■ BIBLIOGRAPHIE

G. Mithieux et A. Gautier-Stein, Intestinal glucose metabolism revisited, *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 105(3), pp. 295-301 2014.

F. De Vadder et al., Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits, *Cell*, vol. 156, pp. 84-96, 2014.

J.-P. Warne et A.W. Xu, Metabolic transceivers: In tune with the central melanocortin system, *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 24, pp. 68-75, 2013.

G. Mithieux, Nutrient control of hunger by extrinsic gastrointestinal neurons, *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 24, pp. 378-384, 2013.

H.-R. Berthoud, Anatomy and function of sensory hepatic nerves, *Anat. Rec. A. Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.*, vol. 280, pp. 827-835, 2004.



CETTE IMAGE VOUS DONNE FAIM ? Rien d'étonnant, car cette sensation est fortement influencée par le plaisir associé à l'acte alimentaire – ou à sa simple évocation – et par la préférence pour certains aliments (très variable selon les individus). Qui n'a jamais eu une faim soudaine en voyant un plat apprécié ou en respirant une odeur de cuisine ? On comprend mal ces phénomènes, sans lien apparent avec le maintien de l'équilibre énergétique ou nutritionnel du corps, mais on cherche à les éclaircir, car leur dérèglement pourrait être impliqué dans l'obésité.

Ces échanges joueraient un rôle prépondérant, en particulier dans la satiété.

On se cantonnera ici aux systèmes de régulation visant au maintien de l'équilibre énergétique et nutritionnel du corps. D'autres phénomènes influent sur la sensation de faim, mais ils sont encore mal compris (voir la photographie ci-dessus).

Midi approche, donc. On sait depuis une vingtaine d'années que trois hormones et des signaux mécaniques régulent le déclenchement de la faim et sa diminution progressive quand on mange. À l'«arrière-plan» de votre esprit s'exercent les effets de la leptine, une hormone produite par le tissu adipeux – les cellules grasses – en proportion de sa masse. Véhiculée par le sang, la leptine atteint le cerveau, en particulier l'hypothalamus. Cette aire cérébrale profonde est irriguée par des capillaires sanguins dits fenestrés, dont la paroi est percée de pores qui laissent passer certaines grosses molécules.

De ce fait, l'hypothalamus est plus sensible aux hormones que les autres structures cérébrales, isolées de la circulation sanguine par la barrière hémato-encéphalique. Cette série de couches de cellules et de protéines disposée autour des vaisseaux isole le cerveau des substances toxiques et des micro-organismes pathogènes présents dans le sang.

Parvenue à l'hypothalamus, la leptine se lie à des récepteurs spécifiques situés à la surface de certains neurones. En réaction,

la sensation de faim s'atténue (voir l'encadré page ci-contre). Quand la masse du tissu adipeux diminue, par exemple lorsqu'une personne maigrit, la leptine se raréfie dans le sang ; la faim augmente alors. Précisons cependant que les personnes dotées d'une quantité significative de graisse n'ont pas moins faim, car une résistance à la leptine s'installe. C'est l'un des problèmes rencontrés dans l'obésité.

La leptine exerce donc un rôle de témoin de l'état des réserves énergétiques du corps et signale au cerveau la nécessité ou non de les reconstituer. Ses effets sur la faim s'exerceraient en permanence, sans périodicité liée au rythme des repas.

Une faim réglée comme une horloge

Le déclencheur de la faim qui vous saisit à l'approche du petit-déjeuner, du déjeuner ou du dîner, serait alors la ghréline, une hormone produite par l'estomac. Sécrétée juste avant l'heure habituelle des repas, elle passe dans le sang et va aussi se lier à des récepteurs sur les neurones de l'hypothalamus. L'effet est inversé par rapport à la leptine : la faim augmente.

Les mécanismes qui entraînent la sécrétion de ghréline avant le repas sont encore mal connus. Ils pourraient être liés à l'horloge circadienne, une horloge biologique interne

qui déclenche des modifications cycliques dans l'organisme en se calibrant notamment sur la rythmicité des repas journaliers.

Poussé par la faim, vous entamez alors le repas. Celui-ci ne doit pas se poursuivre indéfiniment, sous peine de dépasser les limites tolérables par l'organisme ! Qu'est-ce qui fait disparaître la sensation de faim ?

La peau du « ventre » bien tendue... signal clef du rassasiement !

Plusieurs signaux contribuent au rassasiement. Le plus important semble être la tension de l'estomac, mesurée par divers capteurs « mécanosensibles ». D'autres signaux sont de nature hormonale. Ainsi, la concentration de ghréline circulante se met à diminuer dès que l'on commence à manger. Simultanément, la concentration d'insuline, une hormone qui régule la glycémie (la concentration de glucose dans le sang), augmente. Cette hormone est sécrétée par le pancréas en réponse à l'élévation de la glycémie consécutive au repas. Elle fait rapidement diminuer cette dernière, en particulier en déclenchant l'utilisation de glucose dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux. La glycémie retrouve sa valeur normale après que les nutriments ont fini d'être métabolisés.

L'insuline active les mêmes mécanismes moléculaires que la leptine dans l'hypothalamus et participe donc à la diminution de la faim consécutive au repas. Elle témoigne de la présence de nourriture en cours d'assimilation dans le système digestif et signale au cerveau l'inutilité de s'alimenter dans l'immédiat. Son rôle est complémentaire de celui de la leptine, qui est un signal à plus long terme.

Après la digestion, la tension de l'estomac ainsi que les concentrations de ghréline et d'insuline retrouvent des valeurs normales. Pourtant, il n'est pas encore temps de manger à nouveau, les réserves de nutriments et d'énergie étant reconstituées. Comment le cerveau prolonge-t-il l'état de non-faim, alors que les mécanismes du rassasiement n'agissent plus et que les nouvelles masses grasses n'ont pas encore eu le temps de produire de la leptine (une des hormones coupe-faim) ?

C'est ici qu'intervient la satiété, dont on a clarifié les mécanismes au cours des dernières années. On la distingue du

Comment la faim naît dans le cerveau

La sensation de faim est contrôlée par l'hypothalamus, une aire cérébrale profonde. Il y a plusieurs dizaines d'années, des expériences sur des animaux ont montré que l'endommagement de cette zone perturbe le comportement alimentaire.

Plus précisément, la faim serait régulée par le noyau paraventriculaire, une des quelque 40 sous-régions qui forment l'hypothalamus. Le noyau paraventriculaire est connecté à plusieurs aires cérébrales : le noyau arqué, une autre sous-région de l'hypothalamus qui détecte les signaux hormonaux arrivant via la circulation sanguine, et le tronc cérébral, qui centralise les informations nerveuses en provenance de la périphérie. La diversité des récepteurs et des neurones présents dans cette région fait qu'elle peut augmenter ou atténuer la faim, selon les signaux qu'elle reçoit.

Plusieurs hormones, en particulier la leptine, l'insuline et la ghréline, influent sur l'activité du noyau arqué.

Les deux premières coupent progressivement la faim : quand elles se fixent sur les neurones du noyau arqué, ceux-ci libèrent dans le noyau paraventriculaire des hormones dites mélanotropes, qui font disparaître la sensation de faim ; en outre, elles inhibent une autre population de neurones, qui empêchent les hormones mélanotropes d'agir.

La ghréline a l'effet inverse : elle inhibe la libération des hormones mélanotropes et active les neurones qui empêchent ces dernières d'agir ; elle déclenche donc la faim.

De multiples autres hormones (telle la

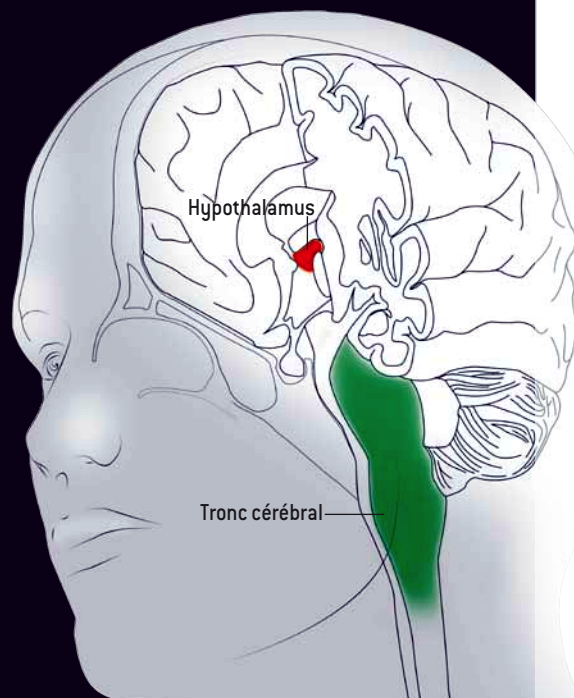
cholécystokinine, sécrétée par l'intestin) et neuromédiateurs (des substances assurant la communication entre neurones) peuvent aussi influencer la faim. Leurs rôles exacts et leurs mécanismes restent à préciser.

La concentration sanguine de ces substances varie en fonction de l'état des réserves énergétiques du corps et de l'éloignement du repas, d'où un effet variable sur la faim. La régulation hormonale est ainsi l'un des deux piliers de cette sensation.

Le second réside dans les interactions nerveuses. Des capteurs « mécanosensibles » mesurent la tension de l'estomac, dont l'évolution conduit le cerveau à couper peu à

peu la faim à mesure de l'ingestion des aliments. La satiété, qui survient plusieurs heures après le repas, est quant à elle déclenchée lorsque le système nerveux détecte du glucose dans la veine porte, à la sortie de l'intestin. Les signaux résultants arrivent au tronc cérébral.

Ce dernier est connecté au noyau paraventriculaire, dont il pourrait moduler l'activité, ce qui déclencherait l'effet coupe-faim. Le tronc cérébral pourrait aussi produire directement cet effet. Ainsi, depuis les années 1990, de nombreuses études ont montré qu'il est capable de contrôler en partie la faim en l'absence d'hypothalamus. Il a d'ailleurs également des neurones qui synthétisent des hormones mélanotropes et d'autres qui sont dotés des récepteurs associés. En outre, les hormones véhiculées dans le sang y accèdent assez facilement, de même que dans l'hypothalamus.



rassasiement, une diminution de la sensation de faim intervenant en cours de repas, qui incite à le terminer et qui dure jusqu'à la fin de la digestion, soit quatre à cinq heures après le repas chez l'homme. On a alors la sensation d'avoir l'estomac plein. La satiété, quant à elle, est une sensation de non-faim qui persiste plusieurs heures après l'assimilation des nutriments.

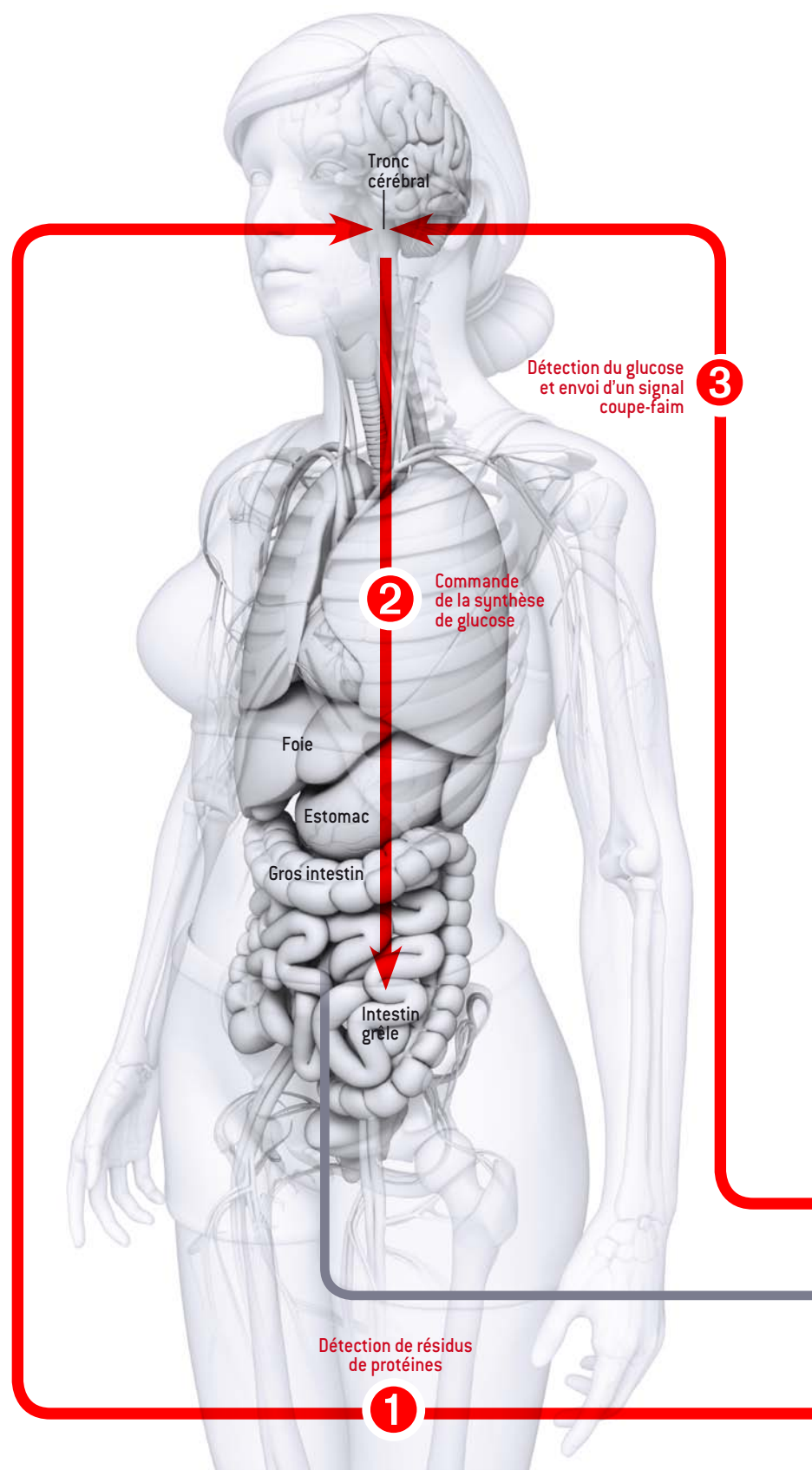
On sait depuis les années 1980 que la détection de glucose à la sortie de l'appareil digestif entraîne un signal coupe-faim. Cette détection s'opère dans la veine porte, qui réunit les veines irriguant l'intestin et déverse son contenu dans le foie. Cette veine est en position idéale pour détecter les informations nutritionnelles issues des repas : c'est le seul organe exposé directement à l'ensemble des signaux résultant de l'alimentation, avant la métabolisation par le foie. Un réseau dense d'astrocytes (les cellules nourricières des neurones) et de terminaisons neuronales traverse ses parois. Les terminaisons présentent à leur surface plusieurs récepteurs activés par divers produits de la digestion.

La détection de glucose par ces terminaisons entraîne l'émission d'un signal nerveux, qualifié de signal glucose portal et transmis au cerveau par les nerfs vagues (qui arrivent directement au tronc cérébral) et splanchniques (qui passent par la moelle épinière). Les recherches récentes ont montré que ce signal est à l'origine de la satiété, grâce à une synthèse secondaire de glucose à partir d'autres nutriments plusieurs heures après le repas.

Pourquoi le glucose directement issu de la digestion ne coupe-t-il pas la faim bien plus tôt ? Un fort débit de ce dernier se déverse pourtant dans la veine porte, en moyenne 30 minutes après l'ingestion du premier aliment (cette durée est très variable selon le type de repas). Il représente jusqu'à deux fois la quantité totale de glucose endogène produite par le corps pour réguler la glycémie en dehors des repas ou pendant la nuit.

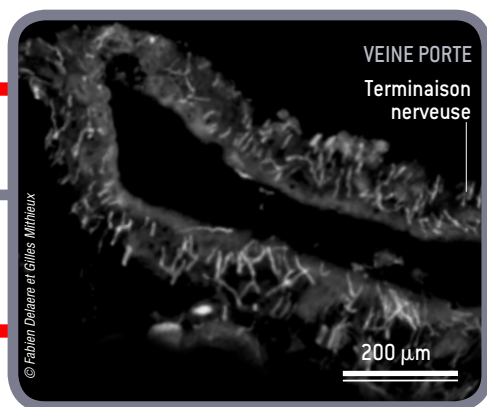
Cependant, en 2007, John-Paul Baird, du *Amherst College*, aux États-Unis, et ses collègues ont montré que lorsque le glucose parvenait dans l'appareil digestif pendant le repas, cela n'accélérait pas la fin de ce dernier, mais diminuait la taille du suivant. On pense donc que lors d'un repas, les autres signaux coupe-faim, tels que la tension de l'estomac, masquent le signal nerveux issu de la détection du glucose. Ce n'est plus le

© S. K. Chavan/shutterstock.com



Q uatre ou cinq heures après le déjeuner ou un autre repas conséquent, la digestion est presque terminée. Pourtant, la faim n'est – *a priori* ! – pas encore là. À la place règne une sensation de satiété, déclenchée par certains types d'aliments.

Les protéines sont les seules pour lesquelles le mécanisme est établi de façon certaine. Après l'ingestion, elles sont décomposées dans l'appareil digestif. Les produits résultants passent dans la veine porte, à la sortie de l'intestin (cette veine est « enfouie » sous ce dernier sur l'illustration ci-contre). Là, ils activent les terminaisons nerveuses qui traversent la paroi (*en blanc sur l'image ci-dessous*). Ces terminaisons sont celles des nerfs vagues et splanchniques, qui desservent presque tous les organes de la cavité abdominale : le foie, l'estomac, les intestins, les reins.... Ils se connectent au tronc cérébral, directement pour les nerfs vagues et en passant par la moelle épinière pour les nerfs splanchniques. Ils forment des voies nerveuses à double sens, transmettant des informations du cerveau vers la périphérie, telles que des commandes musculaires ou des signaux influant sur la production de glucose, et dans l'autre sens, des influx sensitifs. La détection des résidus de protéines dans la veine porte entraîne l'envoi d'un signal nerveux au cerveau, plus précisément au tronc cérébral (1). En réaction, le cerveau déclenche la néoglucogenèse dans l'intestin – la production de glucose à partir des résidus de protéines (2). Le glucose produit est détecté dans la veine porte, ce qui provoque l'envoi d'un nouveau message nerveux au tronc cérébral (3). Qualifié de signal glucose portal, ce signal entraîne la satiété.



cas plusieurs heures après, et ce signal peut alors exercer une influence significative.

L'arrivée tardive de glucose dans la veine porte peut avoir plusieurs causes. L'amidon, les protéines et les fibres en seraient à l'origine. Ainsi, une hypothèse suggère que la digestion de l'amidon fournit du glucose plusieurs heures après le repas ; elle serait lente, car cette molécule est résistante et ne se laisse pas décomposer facilement.

Si cette hypothèse reste à confirmer, les choses se précisent pour les protéines et les fibres. En 2012, nous avons reconstitué pour la première fois les mécanismes de la satiété dans le cas des protéines (*voir l'encadré ci-contre*). Après l'ingestion de ces dernières, les peptides issus des premières étapes de la digestion sont détectés par des récepteurs particuliers (les récepteurs μ -opioïdes) des terminaisons neuronales tapissant les parois de la veine porte. Un signal est alors transmis au cerveau, là encore *via* les nerfs vagues et splanchniques. En retour, le cerveau lance une synthèse tardive de glucose dans l'intestin, à partir de substrats issus de divers autres composés alimentaires digérés, tels que des fragments de protéines. Cette néoglucogenèse est par ailleurs essentielle pour réguler la glycémie lorsqu'on n'ingère pas de glucose.

Le message nerveux entraîne, dans les cellules de la muqueuse intestinale, l'expression de gènes codant des enzymes qui transforment les fragments de protéines en glucose. Du glucose est ainsi produit dans l'intestin, quatre à cinq heures après le repas. Il passe ensuite dans la veine porte, ce qui entraîne l'émission du signal glucose portal et déclenche la satiété.

Les effets des fibres contre le diabète et l'obésité enfin expliqués

En 2014, nous avons montré que les fibres alimentaires, présentes essentiellement dans les fruits et certains légumes, activent aussi la néoglucogenèse et le signal glucose portal. Les enzymes des mammifères sont impuissantes à les digérer, mais les bactéries intestinales peuvent en décomposer certaines en acides gras à courte chaîne (acétate, propionate et butyrate). Une partie de ces derniers active les terminaisons nerveuses de la veine porte, *via* le récepteur des acides gras FFAR3. De même que pour les protéines, un signal est transmis au cerveau, qui déclenche la

Maigrir avec des protéines ?

Les protéines coupent la faim quatre à cinq heures après le repas. Est-ce à dire que les régimes hyperprotéinés sont efficaces ? Non, car si les protéines aident à supporter une perte de poids rapide, celle-ci enclenche une réaction de défense de l'organisme, qui favorise le stockage de l'énergie – en d'autres termes, la production de graisse. La fin du régime entraîne alors un effet yoyo ! Pour perdre du poids durablement, il faut privilégier une stratégie très progressive, en mangeant un peu moins et des aliments peu énergétiques...

néoglucogenèse. Les briques de construction du glucose ne sont pas ici des fragments de protéines, mais d'autres composés, tels que le propionate (l'un des acides gras issus de la fermentation des fibres, qui joue donc le double rôle de messenger et de matériau). Notons que le butyrate, un autre produit de la fermentation des fibres, entraîne aussi directement l'expression des gènes codant les enzymes de la néoglucogenèse.

Les fibres empêchent-elles également d'avoir un petit creux quelques heures après le repas ? Le sujet est controversé. Certains chercheurs ont constaté un effet coupe-faim important, mais nos résultats suggèrent que dans le cas des fibres, il reste léger et que le principal effet du signal glucose portal est d'augmenter la dépense énergétique de repos (en dehors de tout exercice physique) : à ce signal, l'organisme, bien qu'au repos, brûlerait plus d'énergie. On observe en tout cas une accumulation moins importante de tissus graisseux, et donc un effet anti-obésité. Cet effet se retrouve aussi, dans une moindre mesure, avec les protéines.

Les bactéries intestinales donnent-elles faim ?

En 2014, l'équipe de Sergueï Fetissov, de l'Inserm, a montré que certaines bactéries intestinales influent sur la sensation de faim. Elles déclenchent la libération par le système immunitaire d'anticorps qui interagissent avec l'hypothalamus, une aire cérébrale régulant la faim. Cependant, cette influence doit être confirmée et ses mécanismes explicités. En effet, les biologistes ont montré qu'elle provoque tantôt l'anorexie et tantôt la boulimie, ce qui semble difficile à expliquer.

Ces deux types d'aliments entraînent également une meilleure régulation de la glycémie et protègent donc contre le diabète. En effet, certains types de diabète se caractérisent par une augmentation de la glycémie, que l'insuline est impuissante à réguler. Quand on incorpore des protéines ou des fibres alimentaires dans des aliments gras et sucrés donnés à des animaux diabétiques, l'efficacité de l'insuline est rétablie, mais seulement lorsque la néoglucogenèse fonctionne. C'est donc bien elle, à travers le signal glucose portal, qui en serait responsable. Pour les fibres, les effets anti-obésité et anti-diabète étaient connus depuis plus de 30 ans, mais sans qu'on en comprenne les mécanismes.

Le cerveau et le système digestif interagissent donc en permanence, par les voies sanguines et nerveuses. Quatre à cinq heures après le déjeuner, vous ressentez alors une sensation de satiété, plus ou moins intense en fonction de la richesse du repas en amidon, en protéines ou en fibres. Cette sensation devrait durer quelques heures... De quoi tenir jusqu'au dîner ! ■

france culture **C'EST POUR VOUS**

LA MARCHÉ DES SCIENCES

AVENTURES SAVANTES AU FIL DE L'HISTOIRE
AURÉLIE LUNEAU / JEUDI 14H - 15H

EN PARTENARIAT AVEC **POUR LA SCIENCE**

écoutez, réécoutez et podcastez l'émission sur franceculture.fr



L'ESSENTIEL
Cerveau & Psycho

L'ESSENTIEL Cerveau & Psycho

Actuellement
en kiosque

D'où vient le **mental**? des champions ■

La performance
éclairée par
les neurosciences



EXCLUSIF !

Entretien avec Luc Abalo

Le joueur du PSG-Handball se confie
à notre expert en psychologie

L'ESSENTIEL
FÉVRIER - AVRIL 2015



France métro.: 7,50 €, Bel.: 9,20 €, Lux.: 9,20 €, Maroc: 95 mds, Port. Cont.: 9,60 €, Suisse: 19,50 s, Canada: 12,90 \$ can., TOM: 12,90 \$, DOM: 8,90 €

n°21 - 96 pages - prix de vente : 6,95 €

Feuilletez les premières pages sur
www.cerveauetpsycho.fr



Disponible sur

