

■ 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 graisseuses – 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 graisseuses 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.

