



MÉTABOLISME

Quand les neurones du tube digestif régulent l'appétit

Dans le tube digestif, des millions de neurones sensitifs transmettent en permanence des signaux nerveux vers le cerveau.

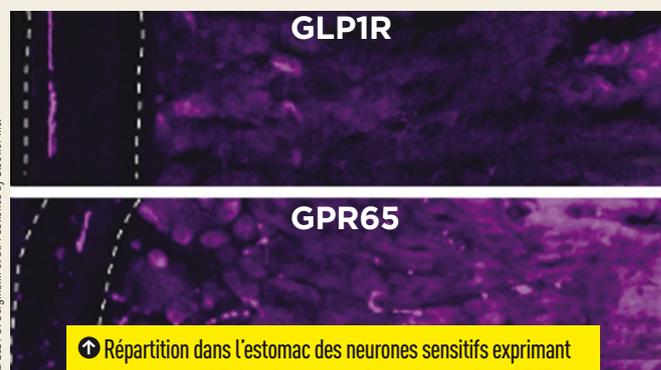
Pour mieux comprendre la signification de certains de ces messages, une équipe codirigée par Jens Brüning et Henning Fenslau, de l'université de Cologne, a étudié chez la souris deux types de cellules nerveuses présentes dans les fibres afférentes du nerf vague. Ces fibres nerveuses prennent naissance dans le tube digestif, et se projettent vers le système nerveux central, composé du cerveau et de la moelle épinière, pour y transmettre des informations sensibles.

Les chercheurs montrent que, au niveau de l'estomac et de l'intestin, les neurones sensitifs qui expriment le récepteur GLP-1 – et sont connus pour leur sensibilité à l'étirement stomacal qui se produit après l'ingestion de nourriture – relaient, s'ils sont stimulés, un signal de satiété au cerveau. Parallèlement, ils

améliorent temporairement la tolérance de l'organisme au pic glycémique consécutif à une prise d'aliment... ce qui se traduit par une baisse de la glycémie. À l'inverse, dans l'intestin, l'activation des neurones sensoriels exprimant la protéine GPR65, sensibles aux variations de pH et à certains lipides, augmente le taux

de glucose dans le sang, sans effet sur la sensation de faim. Reste à déterminer comment utiliser ces nouvelles données pour interférer dans la communication système digestif-cerveau, afin d'améliorer la prise en charge de l'obésité et du diabète. **J. P.**

D. Borgmann *et al.* *Cell Meta.*, 26 mai 2021 ; doi : 10.1016/j.cmet.2021.05.002



© 2021 D. Borgmann *et al.* Published by Elsevier Inc.



LE POINT AVEC



Claude Knauf

spécialiste de l'axe intestin-cerveau, professeur et chercheur à l'université Toulouse III - Paul Sabatier

En quoi ces travaux sont-ils particulièrement intéressants ?

Claude Knauf : Cette étude montre, de manière inédite, qu'il existe au sein des populations de neurones afférents vagaux deux types de neurones sensitifs avec des effets différents sur le contrôle de la prise alimentaire et de la glycémie. Jusqu'ici, les approches ex-

périmentales concernant l'influence de l'axe intestin-cerveau sur le sentiment de satiété et la glycémie permettaient de cibler « grossièrement » des populations de neurones afférents, via des méthodes pharmacologiques ou chirurgicales. Après plusieurs années de recherche, les auteurs ont créé différents modèles de souris génétiquement modifiées qui ont permis d'établir une cartographie des populations nerveuses afférentes du nerf vague. C'est une avancée majeure !

Comment agir sur ces neurones sensoriels pour lutter contre le diabète et l'obésité ?

C. K. : Dans le diabète de type 2 et l'obésité, l'axe intestin-cerveau est fortement perturbé. Les informations nerveuses qui proviennent de l'intestin sont « erronées », et le cerveau, à son tour, répond de façon inappropriée aux signaux liés à la consommation de nourriture. On observe alors une augmentation de la prise alimentaire, une diminution de la sensibilité à l'insuline, l'hormone qui permet de réguler la glycémie, voire une hyperglycémie à jeun dans le cas du diabète de type 2. À terme, il faudrait activer les populations neuronales intestinales afférentes qui ont un effet bénéfique, ou inhiber celles qui ont un effet délétère sur la prise alimentaire et/ou le métabolisme des sucres.

Que reste-t-il à découvrir pour mettre en place une stratégie thérapeutique ?

C. K. : Tout d'abord, il est nécessaire de vérifier comment ces neurones sensoriels fonctionnent dans un modèle de souris obèse et/ou diabétique. Pour ce faire, il faut réutiliser ces nouveaux modèles expérimentaux de souris et leur faire suivre un régime riche en graisses pendant trois mois. Aussi, il est important d'identifier précisément tous les « neurones centraux », présents dans le système nerveux central, qui vont intégrer les messages délivrés par les deux types de neurones sensoriels. Ce sont eux qui contrôlent directement la prise alimentaire et la glycémie. Nous devons nous assurer que l'activation de ce chemin neuronal n'engendrera pas, par exemple, des effets secondaires néfastes sur le comportement des personnes traitées. Enfin, il faudra trouver un moyen de cibler ultra-spécifiquement, par des méthodes pharmacologiques, les deux types de neurones sensoriels et, ainsi, de restaurer partiellement ou totalement l'axe intestin-cerveau des personnes obèses et/ou diabétiques.

Propos recueillis par Julie Paysant

Claude Knauf : unité 1120 Inserm/Inra/Université Toulouse III - Paul Sabatier/École nationale vétérinaire, Institut de recherche en santé digestive