

L'intestin, carrefour des régulations du métabolisme lipidique

L'intestin grêle a longtemps été considéré comme une simple barrière sélective séparant le milieu intérieur et extérieur dont le rôle se limitait à la digestion des aliments et à l'absorption des nutriments. On sait aujourd'hui qu'il s'agit d'un organe d'une grande complexité ayant des impacts multiples, parfois inattendus, au niveau de l'organisme. Le rappel de quelques chiffres clés permet de mieux appréhender son niveau de sophistication. Le grêle est le siège d'une prolifération intense. Avec une production/desquamation quotidienne d'environ 17 milliards de cellules, la muqueuse intestinale est totalement renouvelée en moyenne tous les 3 jours chez l'Homme. Des études récentes ont permis de mettre en évidence que les lipides alimentaires sont capables de réguler cette prolifération, ce qui pourrait, au final, retentir sur l'efficacité de l'absorption (voir l'article de Tran et al. dans ce dossier). Il existerait donc une certaine « plasticité » de la muqueuse intestinale sous contrôle de facteurs alimentaires, notamment des lipides. L'intestin grêle est aussi une glande endocrine produisant de nombreuses hormones agissant aussi bien au niveau local (e.g. contrôle de la vidange gastrique et de la motricité intestinale) que périphérique (e.g. régulation de la production/sécrétion d'insuline et de la prise alimentaire). On sait depuis longtemps que les nutriments énergétiques, notamment les lipides, sont impliqués

dans le contrôle de la sécrétion de ces hormones gastro-intestinales.

À cette complexité intrinsèque s'ajoute une autre d'origine extrinsèque. La sous-muqueuse intestinale abrite environ 200 millions de neurones, soit l'équivalent cellulaire de la moelle épinière. Ce « cerveau entérique », relevant du système nerveux autonome, est encore mal connu. En dialogue permanent avec le système nerveux central via la voie vagale, il véhicule des informations multiples d'origine sensitive affectant non seulement la digestion, le péristaltisme ou la vasomotricité intestinale, mais aussi le comportement alimentaire. En effet, les récepteurs de nombreuses hormones anorexigènes d'origine intestinale (e.g. CCK, GLP1, PYY), dont la sécrétion est contrôlée par les lipides alimentaires, ont été identifiés au niveau de certaines fibres entériques sensibles (voir la revue de Schwartz et Holst, Cell Metab 2010 ; 11 : 445-7). On trouve également au niveau de la sous-muqueuse intestinale plus de 70 % des cellules immunitaires de l'organisme. Ce système immunitaire associé à la muqueuse intestinale a des effets multiples. Il contribue, entre autres, à la lutte contre les pathogènes et à la mise en place de la tolérance orale limitant ainsi les risques d'allergie alimentaire. Il est également responsable d'une réponse inflammatoire locale qui, lorsqu'elle n'est plus contrôlée, peut déboucher sur des pathologies

INTRODUCTION

graves (e.g. maladie de Crohn). Enfin, l'intestin abrite un microbiote très dense (voir l'article de Philippe Gérard dans ce dossier). En effet, le nombre de bactéries colonisant l'intestin humain est 10 fois supérieur à celui des cellules constitutives de l'organisme (10^{14} vs 10^{13} cellules). L'étude européenne métaHIT a récemment établi que le nombre de gènes bactériens est 150 fois supérieur à celui du génome humain constituant ainsi un « second génome » dont l'impact au niveau de l'organisme, encore mal connu, est parfois inattendu (e.g. implication dans l'obésité, lien avec des désordres psychiatriques). Ce microbiote exerce de multiples fonctions : effet barrière vis-à-vis de bactéries pathogènes, digestion de fibres alimentaires, synthèse de vitamines, production de signaux stimulant le système immunitaire, effets trophiques sur la muqueuse intestinale, impact sur le comportement, etc. Il a été montré que la teneur en lipides du régime, et probablement leur qualité, affecte profondément l'équilibre de cet écosystème bactérien, un régime hyperlipidique chronique favorisant la prolifération de bactéries Gram positives (firmicutes) au détriment des Gram négatives (bactéroïdées). Ce déséquilibre est à l'origine d'une inflammation systémique favorisant, entre autres, l'apparition d'une insulino-résistance.

Les travaux récents démontrent que l'ensemble de ce système complexe est intimement interconnecté (voir revue de Kau et al., Nature 2011 ; 474 : 327-36). On constate notamment que les lipides et certains de leurs dérivés exercent un rôle majeur

sur ce système entérique. Ce contrôle est en partie médié par des lipido-récepteurs spécifiques appartenant principalement aux récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) localisés au niveau des cellules entéroendocrines. Plusieurs récepteurs orphelins de cette famille se sont avérés être des lipido-récepteurs présentant une spécificité plus ou moins étroite pour les acides gras à chaîne courte (GPR41, GPR43), à chaîne moyenne (GPR 40) ou à chaîne longue (GPR40, GPR120), pour les acides biliaires (GPR131) et pour des molécules apparentées aux endocannabinoïdes comme l'oléoyltanolamide (GPR119). Au cours du repas, l'activation de ces différents récepteurs, localisés le long du tractus intestinal, entraîne la sécrétion d'hormones intestinales contrôlant ainsi en temps réel l'ingestion, la digestion, l'absorption et le devenir métabolique des nutriments.

Des études convergentes indiquent qu'une chimiodétection des lipides alimentaires existe également au niveau de la membrane apicale des cellules absorbantes (entérocytes). Cette fonction nouvelle est portée par les protéines dites « scavenger » SR-B1 et CD36, initialement identifiées, au niveau entérocytaire, comme étant des transporteurs respectivement du cholestérol et d'acides gras à longue chaîne (voir les articles de Tran et al. et de Beaslas et al. dans ce dossier). Durant la période post-prandiale, SR-B1 interagit avec les micelles mixtes et CD36 avec les acides gras à longue chaîne présents dans la lumière intestinale à proximité immédiate des microvillosités entérocytaires. Ce « sensing » lipidique entérocytaire déclenche des casca-

des de signalisation affectant, au final, la synthèse des lipoprotéines riches en triglycérides (chylomicrons) et donc l'absorption des lipides alimentaires. Ce mécanisme pourrait également expliquer l'implication de SR-B1 et de CD36 dans l'absorption de micronutriments lipidiques véhiculés par les chylomicrons comme la vitamine E et les caroténoïdes (voir l'article de Patrick Borel dans ce dossier).

En bref, il apparaît au regard des travaux récents que les lipides alimentaires modulent de façon importante la physiologie intestinale en agissant directement sur son métabolisme et son environnement immédiat (microbiote, systèmes nerveux et immunitaire entériques). Ces changements affectent non seulement la capacité d'absorption intestinale mais aussi la production d'informations destinées aux autres organes dont le cerveau. Cet axe de recherche a le mérite de mettre en exergue le rôle potentiel, longtemps négligé, joué par l'intestin dans l'étiologie des pathologies de surcharge. Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires, cellulaires et physiologiques mis en jeu devait, à terme, déboucher sur de nouvelles approches thérapeutiques et/ou stratégies nutritionnelles ciblant le tractus intestinal et permettant de lutter plus efficacement contre le risque d'obésité et les maladies associées qui posent un véritable problème de santé publique.

Philippe Besnard
<philippe.besnard@u-bourgogne.fr>
Physiologie de la Nutrition
& Toxicologie (NUTox),
UMR U866 INSERM/
Université de Bourgogne/
AgroSup Dijon

INTRODUCTION