

Régulation physiologique du comportement alimentaire

Collège des Enseignants de Nutrition

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

INTRODUCTION.....	3
I Description du comportement alimentaire.....	3
I.1 Rythmicité des prises alimentaires.....	3
I.2 Description d'un épisode de prise alimentaire	4
II Les centres de régulation de la prise alimentaire	4
II.1 L'hypothalamus.....	4
II.2 Anatomie de l'hypothalamus (figure 1).....	5
II.3 Régions extra-hypothalamiques impliquées dans le contrôle de l'appétit	7
II.4 Populations neuronales hypothalamiques impliquées dans l'homéostasie énergétique 7	
III Signaux de régulation périphériques	8
III.1 La régulation à court et à moyen terme	9
III.2 La régulation à long terme de la prise alimentaire	11
IV Facteurs modulant la régulation homéostatique du comportement alimentaire	13
IV.1 Les facteurs socioculturels, psychoaffectifs et cognitifs.....	13
IV.2 La disponibilité et la composition de l'alimentation	14
V Pour approfondir.....	15
V.1 Comportement alimentaire et principe d'homéostasie énergétique.....	15
V.2 Populations neuronales hypothalamiques impliquées dans l'homéostasie énergétique (figure 2).....	15
VI Annexes.....	18
Glossaire.....	18

INTRODUCTION

Le comportement alimentaire désigne l'ensemble des conduites d'un individu vis-à-vis de la consommation d'aliments. La principale fonction physiologique de ce comportement est d'assurer l'apport des substrats énergétiques et des composés biochimiques nécessaires à l'ensemble des cellules de l'organisme. Il s'agit d'un comportement finement régulé. Sa régulation entre dans le cadre plus général de la régulation de l'homéostasie énergétique qui vise à assurer une situation d'équilibre énergétique (*cf. glossaire*) et permet de maintenir constant un niveau donné de masse grasse. Il existe également une régulation qualitative du choix des nutriments, démontrée par des expériences provoquant une carence protéique ou ionique qui montrent que l'animal carencé oriente son choix vers les aliments qui compensent cette carence. Toutefois cette dernière régulation n'a pas été démontrée chez l'homme et les voies régulatrices sont peu connues. Comme tous les comportements, le comportement alimentaire est contrôlé par le système nerveux central (SNC). Il est actuellement admis que les principaux centres de contrôle du comportement alimentaire se trouvent au niveau de l'hypothalamus. Les notions classiques opposant un centre de la faim (*cf. glossaire*) et un centre de la satiété ont été compliquées par la découverte progressive d'un grand nombre de neuromédiateurs, de récepteurs et de populations neuronales. Ces circuits neuronaux reçoivent par voie nerveuse et hormonale, des informations sur le statut énergétique de l'organisme permettant d'adapter avec une très grande précision les apports aux besoins. Cette régulation physiologique est modulée par des facteurs psychologiques, sociaux et environnementaux qui peuvent la perturber, expliquant la fréquence de l'obésité.

I DESCRIPTION DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

I.1 RYTHMICITE DES PRISES ALIMENTAIRES

Le comportement alimentaire se caractérise par des épisodes discontinus de prise alimentaire.

- Il existe une variation circadienne de la prise alimentaire opposant une période de prise alimentaire qui se fait pendant la période active (ou de vigilance), c'est-à-dire le jour pour les espèces diurnes comme l'homme, et une période de jeûne, qui correspond à la phase de repos (ou de sommeil). Ce caractère discontinu de la prise alimentaire, s'opposant à l'utilisation continue de substrats énergétiques par les cellules, implique une orientation différente des flux énergétiques (stockage ou libération de substrats énergétique à partir des réserves) pendant ces deux phases.

- Pendant la période d'alimentation la prise alimentaire est épisodique dans la plupart des espèces ; chez l'animal, l'intervalle entre deux prises alimentaires est un des facteurs régulant le niveau énergétique. Chez l'homme la répartition des épisodes de prise alimentaire est influencée par les normes sociales qui codifient le nombre et parfois la composition des prises alimentaires. Dans le cas de prises alimentaires codifiées par des règles sociales ou culturelles on parle de repas.

I.2 DESCRIPTION D'UN EPISODE DE PRISE ALIMENTAIRE

Il comprend trois phases :

- Une phase préingestive caractérisée par la sensation de faim,
- Une phase prandiale correspondant à la période de prise alimentaire et au processus progressif de rassasiement (*cf. glossaire*),
- Une phase postprandiale, caractérisée par l'état de satiété (*cf. glossaire*) dont la durée est variable.

La régulation des apports alimentaires peut se faire à la fois sur la quantité d'aliments ingérés au cours d'un épisode de prise alimentaire, ce qui met en jeu le processus de rassasiement, et sur la durée de l'intervalle entre deux prises alimentaires, qui correspond à la période de satiété et dépend notamment de l'action des facteurs de satiété de court terme décrits ultérieurement. Le comportement alimentaire est également dépendant de la disponibilité alimentaire qui constitue un facteur de régulation environnemental.

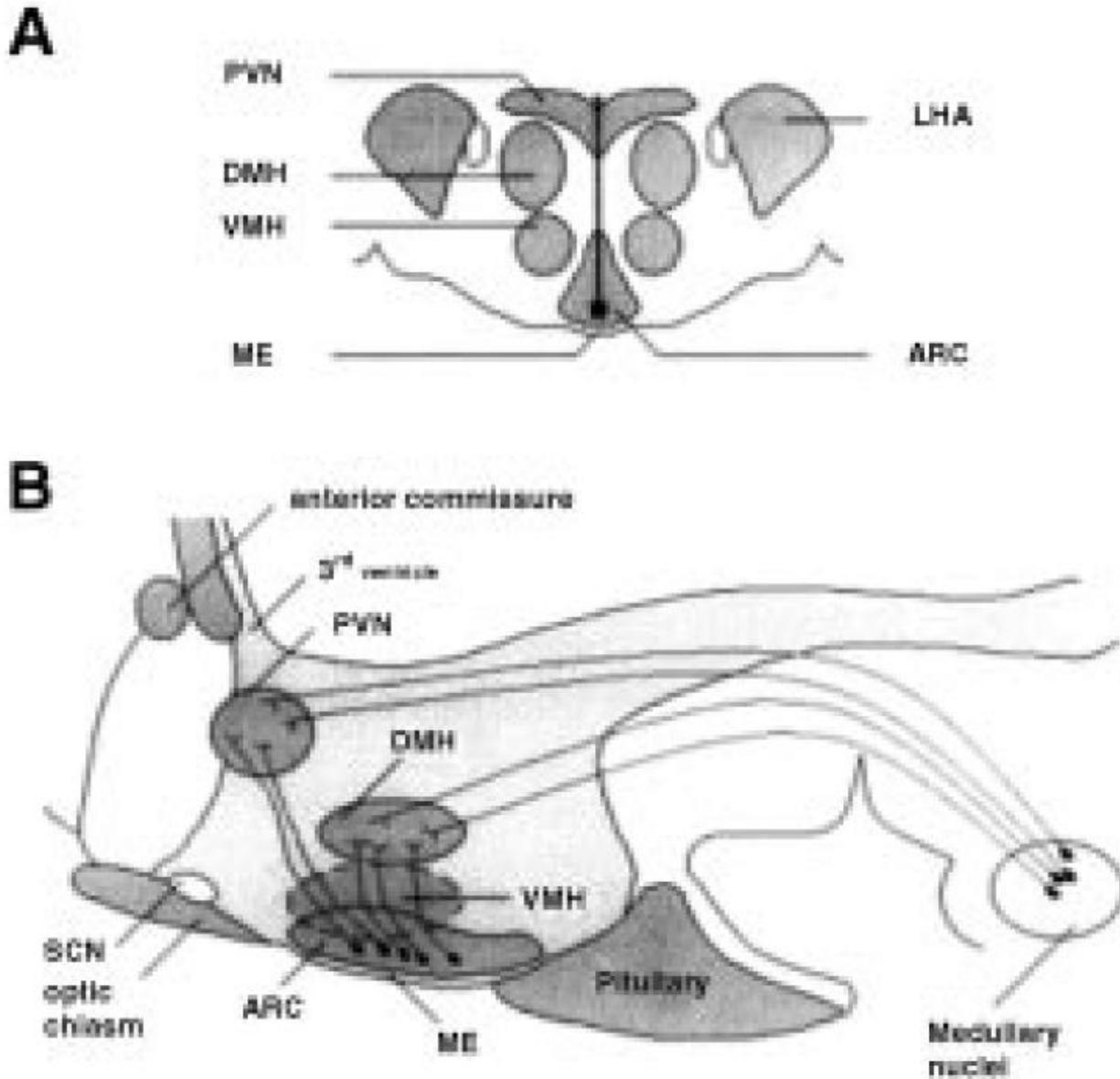
II LES CENTRES DE REGULATION DE LA PRISE ALIMENTAIRE

II.1 L'HYPOTHALAMUS

Des expériences réalisées dans les années 1940 ont montré que des stimulations électriques ou des lésions de régions spécifiques de l'hypothalamus modifiaient la prise alimentaire. Ces expériences avaient conduit à identifier un centre de la faim et un centre de la satiété. Les travaux de recherche de ces dernières années ont permis de mettre en évidence chez l'animal des populations neuronales exprimant des neurotransmetteurs spécifiques qui médient des effets sur la prise alimentaire et la dépense énergétique et sont régulés par des signaux spécifiques de l'état nutritionnel. Leur importance fonctionnelle, leurs interactions mutuelles et surtout leur rôle physiologique réel, en particulier chez l'homme reste cependant loin d'être défini.

II.2 ANATOMIE DE L'HYPOTHALAMUS (FIGURE 1)

Figure 1 : Anatomie de l'hypothalamus



Anatomie de l'hypothalamus : A section frontale montrant les positions respectives des différents noyaux : ARC noyau arqué, VMH hypothalamus latéral, PVN, noyau paraventriculaire, LHA hypothalamus latéral. B section sagittale (in G Williams et coll, Physiology and Behavior 2001 ; 74 : 683-701).

Le noyau arqué joue un rôle fondamental dans la signalisation des messages périphériques aux autres structures pour plusieurs raisons :

- Situé entre le 3^e ventricule et l'éminence médiane, il est accessible aux messages circulants comme la leptine, l'insuline et la ghréline qui ne peuvent franchir la barrière hémato-méningée.

- Il est la seule zone de l'hypothalamus exprimant la synthase des acides gras, il est de ce fait sensible aux métabolites intermédiaires du métabolisme des acides gras.
- Il exprime des populations neuronales clés dans la régulation du comportement alimentaire (*tableau I*) : les neurones à neuropeptide Y (NPY) et agouti-gene related peptide (AGRP) deux puissants stimulants de la prise alimentaire et les neurones à pro-opiomélanocortine, cette dernière est un précurseur de l' α MSH et du cocaine andamphetamine related transcript (CART) qui sont des agents anorexigènes.

Tableau I : Neurotransmetteurs hypothalamiques impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire

	Régulation par les signaux d'adiposité (leptine, insuline)
Augmentent la prise alimentaire	
NPY	Diminue
MCH	Diminue
AGRP	Diminue
Orexines A et B	Diminue
Galanine	
Diminuent la prise alimentaire	
α MSH	Augmente
CRF	Augmente
CART	Augmente
CCK	?
Glucagon-like peptide1	?
5 HT	?

Le noyau paraventriculaire est un centre intégrateur, recevant des projections des neurones NPY/AGRP et POMC/CART et riche en terminaisons contenant des neurotransmetteurs impliqués dans la modification de l'appétit.

Le noyau ventro-médian longtemps considéré comme le centre de la satiété est riche en récepteurs de la leptine. Le noyau dorso-médian contient des récepteurs de l'insuline et de la leptine et joue un rôle dans l'initiation de la prise alimentaire. L'hypothalamus latéral, considéré comme le centre de la faim, contient des récepteurs à NPY ainsi que des neurones sensibles au glucose.

II.3 REGIONS EXTRA-HYPOTHALAMIQUES IMPLIQUEES DANS LE CONTROLE DE L'APPETIT

Régions extra-hypothalamiques impliquées dans le contrôle de l'appétit. L'intégration de l'homéostasie énergétique fait intervenir de nombreuses structures cérébrales qui ont des connexions avec l'hypothalamus :

- noyau du tractus solitaire sur qui convergent les informations d'origine vagale
- noyau para brachial
- thalamus qui joue un rôle dans la perception hédonique
- structures du lobe temporal
- système limbique (amygdale rhinencéphalique) impliqué dans les processus d'apprentissage et de conditionnement.

II.4 POPULATIONS NEURONALES HYPOTHALAMIQUES IMPLIQUEES DANS L'HOMÉOSTASIE ÉNERGÉTIQUE

De nombreux neurotransmetteurs trouvés dans l'hypothalamus affectent la prise alimentaire et le poids, s'ils sont injectés par voie centrale ou si leur activité est modifiée par des manipulations pharmacologiques ou génétiques. Les neurones qui expriment ces neurotransmetteurs reçoivent des informations de la périphérie de nature hormonale (leptine, insuline, ghréline) ou directement métaboliques par l'intermédiaire des neurones capteurs de glucose dont l'activité est modulée par des variations de la glycémie ou des taux d'acides gras libres circulants.

Ces populations neuronales interagissent entre elles de manière antagoniste ou synergique (*figure 2*) permettant l'adaptation aussi bien sur le court terme que sur le long terme. Ces interactions permettent également l'adaptation même. En cas de déficit sur l'un des circuits. Il semblerait toutefois que l'adaptation soit plus précise en face des situations de carence énergétique qu'en face de situation d'excès énergétique.

- *Les signaux de régulation à long terme* : Ces facteurs sont essentiellement de nature hormonale, leur intensité est liée à l'adiposité, leur action est retardée par rapport à la prise alimentaire. Ils agissent en modulant l'impact des signaux à court terme sur les régions cérébrales qui contrôlent la prise alimentaire et en exerçant des effets directs sur les voies hypothalamiques contrôlant l'équilibre énergétique.

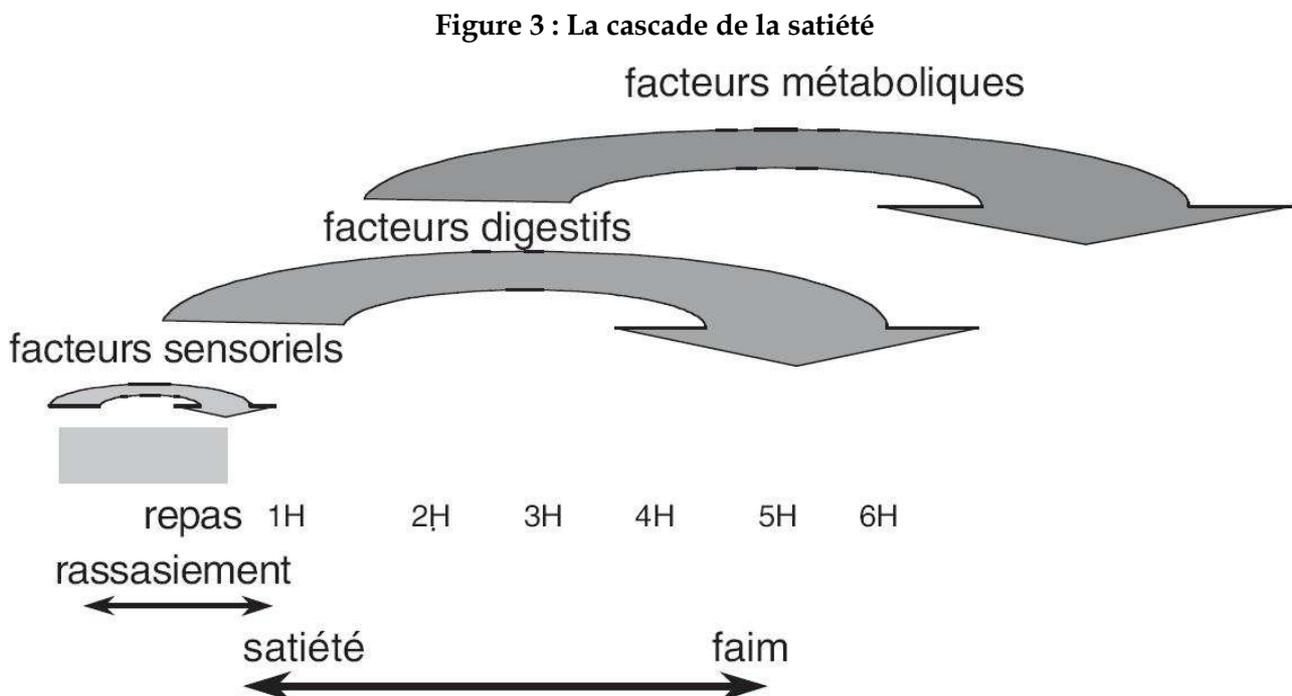
III.1 LA REGULATION A COURT ET A MOYEN TERME

Déclenchement de la prise alimentaire : la faim

Historiquement, l'initiation de la prise alimentaire était considérée comme la réponse comportementale à la perception par le cerveau d'un déficit énergétique. La nature du signal a été identifiée d'abord chez le rat, puis chez l'homme comme une baisse transitoire de la glycémie, atteignant en moyenne 10 à 12 % du niveau basal. Cette baisse très transitoire ne peut être objectivée que par un dosage continu de la glycémie. La prise alimentaire ou la faim surviennent dans les minutes qui suivent cette inflexion glycémique.

La satiété

Dès le début du repas, le système nerveux reçoit des signaux périphériques, interagissant entre eux et désignés collectivement par le terme « cascade de la satiété » (fig. 3).



La cascade de la satiété (Blundell JE Stubbs RJ, Eur J Clin Nutr 1999, 53, S1-S163).

Les signaux sensoriels

Pendant la phase ingestive, la prise alimentaire est modulée par des facteurs sensoriels : aspect, goût, odeur et texture des aliments. Elle est augmentée si les aliments sont palatable (*cf. glossaire*) et alors qu'elle s'arrête très vite si la sensation est désagréable. Cette régulation sensorielle de la prise alimentaire est modulée par deux phénomènes :

- L'adaptation anticipatoire : l'expérience antérieure permet d'associer la saveur d'un aliment aux réactions postingestives et ainsi d'associer par anticipation l'ensemble des caractéristiques sensorielles à la valeur énergétique et nutritionnelle d'un aliment. L'adaptation anticipatoire peut dans des situations plus rares conduire au phénomène d'aversion, qui amène par un phénomène de conditionnement, à refuser la consommation d'un aliment lorsque ses caractéristiques sensorielles sont associées à une expérience antérieure négative (nausée, malaises).
- L'alliesthésie : c'est la diminution du caractère agréable d'un aliment avec la quantité ingérée.

Les signaux digestifs

La distension gastrique : l'arrivée des aliments dans l'estomac stimule les mécanorécepteurs de la paroi gastrique qui, par voie vagale, transmettent les informations au système nerveux central. Cet effet est toutefois transitoire.

Les hormones et peptides entéro-digestifs : l'arrivée des aliments dans le tube digestif entraîne la sécrétion d'un certain nombre d'hormones ou de peptides (insuline, cholécystokinine PYY 3-36, bombésine, entérostatine, glucagon-like peptide-1, apoprotéine A-IV...) qui réduisent la prise alimentaire. L'importance physiologique de la plupart de ces peptides n'est pas encore établie. Trois d'entre eux jouent un rôle important et démontré chez l'homme dans la satiété postprandiale : la cholécystokinine et l'insuline et le PYYY 3-36.

- La cholécystokinine (CCK). Ce peptide est sécrété par certains entérocytes dans la circulation en réponse à l'arrivée de lipides et de protéines dans la lumière intestinale. L'administration de CCK chez l'animal comme chez l'homme diminue la prise alimentaire. Cet effet est plus important lorsque la CCK est administrée par voie intra péritonéale. La vagotomie bloque les effets de la CCK injectée en périphérie sur la satiété, ce qui suggère que le message satiétogène de la CCK est relayé au cerveau par le nerf vague.
- L'insuline. La sécrétion d'insuline pendant la période post prandiale est stimulée par l'arrivée de glucose dans la circulation porte. L'effet de l'insuline sur la prise alimentaire dépend de la dose et de la voie d'administration. L'insuline injectée dans la veine porte hépatique n'affecte pas la prise alimentaire, mais lorsqu'elle est

injectée en intra cérébro-ventriculaire, elle la diminue. Les effets de l'insuline sur la satiété chez l'homme sont difficiles à mettre en évidence en raison de l'hypoglycémie qui survient lorsque l'insuline est injectée en périphérie.

- Le PYY 3-36 sécrété par le tube digestif proportionnellement au contenu énergétique du repas (*cf. glossaire*)

La présence de nutriments dans l'intestin grêle : La perfusion de nutriments dans le tube digestif avant et pendant un repas induit une sensation prématurée de satiété et une diminution de la prise alimentaire. Le mélange à un repas de gomme de guar qui augmente le temps de contact des nutriments avec les cellules intestinales prolonge l'effet satiétant de celui-ci. Ces expériences démontrent l'importance des chémorécepteurs intestinaux dans la durée de la satiété postprandiale. Ces chémorécepteurs sont situés le long de l'intestin grêle et sont spécifiques de chaque type de nutriment.

L'oxydation des nutriments

Le métabolisme des substrats énergétiques génère des signaux qui permettent au cerveau de contrôler la prise alimentaire. La diminution de l'utilisation du glucose, de l'oxydation des acides gras ou du contenu intra-hépatique de l'ATP augmente la prise alimentaire. Le catabolisme des glucides et des lipides conduit à la phosphorylation oxydative et à la production d'ATP. Ainsi, il apparaît que l'oxydation intra-hépatique et/ou intra cérébrale des substrats génère des signaux qui modifient la prise alimentaire du repas suivant. Un certain nombre d'observations suggèrent que la production hépatique d'ATP est un mécanisme contrôlant la prise alimentaire.

III.2 LA REGULATION A LONG TERME DE LA PRISE ALIMENTAIRE

Mise en évidence

La régulation du niveau de masse grasse par un facteur hormonal a été démontrée au début des années 1950 par les expériences de parabiose (*cf. glossaire*) de Hervey. Ces expériences ont été réalisées avec un rat rendu obèse par lésion de l'hypothalamus ventromédian et un rat normal. Dans ces conditions l'animal normal développait une anorexie et une perte de poids. Cette expérience suggérait qu'un signal hormonal ment obèses par mutation autosomique récessive au niveau du locus du gène *ob* (souris *ob/ob*) avec des souris normales. Dans ce cas, le comportement des souris normales demeurait inchangé alors que la prise alimentaire et le poids diminuaient chez les souris obèses. Coleman en a déduit que l'obésité des souris *ob/ob* était la conséquence d'un défaut de production d'un signal hormonal qui supprimait la prise alimentaire. Ce n'est que 25 ans plus tard que le gène *ob* a pu être cloné et que la protéine qu'il exprime a été synthétisée et dénommée leptine.

Facteurs hormonaux impliqués dans la régulation à long terme du bilan énergétique

Facteurs diminuant la prise alimentaire

- *L'insuline* : Les taux d'insuline circulant sont proportionnels à la masse du tissu adipeux blanc, et l'administration intra cérébrale d'insuline induit hypophagie et perte de poids. Toutefois la demi-vie de l'insuline est courte et la sécrétion d'insuline s'ajuste très rapidement aux changements métaboliques. Elle apparaît ainsi comme un signal reflétant l'interaction entre les processus métaboliques immédiats et le niveau d'adiposité.
- *La leptine* : Les taux circulants de leptine reflètent la totalité de la masse adipeuse, ce qui explique que le niveau de leptine s'élève avec l'obésité. Toutefois le niveau de masse adipeuse n'est pas le seul déterminant de la concentration de leptine, c'est ainsi qu'à adiposité égale, elle est plus élevée chez la femme que chez l'homme. Contrairement aux premières descriptions, la leptine est sensible à l'apport alimentaire, elle diminue lors du jeûne et s'élève après le repas. Cette élévation postprandiale, est tardive, elle commence 4 à 5 heures après la prise alimentaire, elle est proportionnelle à la quantité d'insuline sécrétée. L'activité physique diminue également la leptine circulante. Ainsi la leptine est un marqueur de variation des stocks énergétiques, et son rôle apparaît notamment très important dans les situations de carence énergétique. La leptine inhibe la prise alimentaire et augmente la dépense énergétique par l'intermédiaire de son interaction avec ses récepteurs spécifiques de l'hypothalamus. Elle active les voies anorexigènes (POMC) et inhibe les voies orexigènes (NPY/AGRP) (*figure 2*).

Facteurs augmentant la prise alimentaire

- *La ghréline* : La ghréline est un peptide sécrété par l'estomac et le duodénum. Elle augmente la prise alimentaire chez le rat et l'homme. Son taux est diminué chez les sujets obèses et augmente après amaigrissement. Elle a au niveau de l'hypothalamus une action antagoniste de la leptine: elle active les neurones à NPY, et diminue l'action anorexigène de la leptine (*figure 2*).

IV FACTEURS MODULANT LA REGULATION HOMEOSTASIQUE DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

IV.1 LES FACTEURS SOCIOCULTURELS, PSYCHOAFFECTIFS ET COGNITIFS

Les facteurs socioculturels, psychoaffectifs et cognitif Des signaux élaborés reflétant l'humeur, des émotions, un état d'anxiété ou de stress psychique, la mémoire d'expériences antérieures, ou un conditionnement éducatif, familial ou social, peuvent aussi avoir une incidence importante sur le comportement alimentaire, en renforçant ou au contraire en antagonisant les signaux liés au statut énergétique.

Les facteurs socioculturels et familiaux

Ils interviennent notamment en réglant les temps et les normes de la prise alimentaire. C'est ainsi que le temps qui sépare deux prises alimentaires n'est pas, chez l'homme, réglé uniquement par la durée de la satiété mais aussi par des règles sociales (les heures de repas) ou les impératifs de l'emploi du temps qui peuvent amener à avancer ou retarder une prise alimentaire. L'apprentissage alimentaire de la petite enfance et les habitudes alimentaires familiales conditionnent aussi le comportement alimentaire futur de façon notable. De même, la perception culturelle de l'idéal corporel (minceur ou au contraire rondeur voire obésité selon les cultures) peut influencer le comportement alimentaire.

Les facteurs psychoaffectifs

Des facteurs psychoaffectifs (humeur, émotions, anxiété, stress psychologique...) influencent clairement le comportement alimentaire. Ils peuvent interagir en particulier avec les signaux sensoriels liés à la prise alimentaire (aspect, odeur, goût des aliments). Ainsi, un « traitement » des informations sensorielles par les structures limbiques et le cortex cérébral permet une « interprétation » de ces informations et une confrontation à l'expérience antérieure, l'humeur, l'état émotionnel... Les signaux sensoriels peuvent ainsi prendre une dimension émotionnelle et susciter des sensations ou sentiments élaborés qui influencent la prise alimentaire, par exemple : plaisir anticipé, envie, culpabilité, frustration, dégoût...

Le contrôle cognitif de la prise alimentaire

Même s'il s'agit d'un comportement motivé par des nécessités internes d'ordre énergétique, la prise alimentaire reste un comportement volontaire, qui obéit à la décision consciente de

l'individu. Ainsi, si des nécessités internes conduisent à une sensation de faim et à un niveau élevé de motivation vis-à-vis de la prise alimentaire, l'individu conserve le pouvoir volontaire de ne pas consommer des aliments. Ce contrôle cognitif peut exercer une influence importante sur le comportement alimentaire. Par exemple, dans certaines situations particulières, des comportements urgents ou prioritaires (faire face à un danger, répondre à une obligation sociale ou professionnelle...) peuvent être privilégiés et conduire à supprimer ou retarder une prise alimentaire. La volonté de perdre du poids peut également conduire à une restriction volontaire de la prise alimentaire. Dans cette dernière situation appelée **restriction cognitive**, ce ne sont plus les sensations de faim et de satiété qui règlent la prise alimentaire mais la décision consciente de s'autoriser à manger ou de se l'interdire. Le pouvoir de décision peut cependant se trouver dépassé par des facteurs externes et/ou psychoaffectifs (vue d'aliments suscitant des émotions comme l'envie, stress ou situations anxieuses par exemple), qui prennent une importance accrue par rapport aux nécessités internes qui régissent la faim et la satiété. C'est ainsi que peuvent s'installer des troubles du comportement alimentaire responsables d'anomalies pondérales parfois importantes.

IV.2 LA DISPONIBILITE ET LA COMPOSITION DE L'ALIMENTATION

L'abondance des aliments disponibles

Elle a un impact notable sur la quantité d'aliments ingérés par un individu. Ainsi, à l'échelle de populations dont le mode de vie a changé rapidement, il a été clairement démontré que le passage d'un mode de vie traditionnel (alimentation obtenue par la chasse, la cueillette, voire une agriculture et un élevage traditionnels) à un mode de vie urbain occidental (alimentation facilement disponible, abondante et peu onéreuse) se traduit par une augmentation de la quantité d'énergie ingérée et par une augmentation de la masse grasse.

La composition de l'alimentation

Les principaux nutriments énergétiques sont les glucides et les lipides dont les proportions respectives varient inversement. Lorsque le pourcentage de lipides est élevé dans l'alimentation, l'apport énergétique spontané tend à être plus élevé que lorsque l'alimentation est riche en glucides. Les lipides tendent en effet à provoquer une surconsommation énergétique pour deux raisons : ils ont une densité énergétique plus élevée (9 calories/g) et à volume ingéré constant apportent donc davantage d'énergie ; par ailleurs ils sont plus palatables, à la fois par la texture agréable qu'ils donnent aux aliments (crémeuse ou croquante), et par leur rôle de renforçateur d'arômes. De plus les lipides stimulent moins la sécrétion de leptine que les glucides et pourraient ainsi exercer un effet inhibiteur moindre sur la prise alimentaire à long terme.

Les agressions physiques

Des stress physiques extéroceptifs (d'origine externe : stimulus douloureux ou stimulus sensoriel désagréable comme un environnement très bruyant par exemple) peuvent influencer la prise alimentaire. Les mécanismes mis en jeu sont mal caractérisés. Ils font le plus souvent appel à une élaboration consciente et aux processus psychoaffectifs et cognitifs déjà décrits. Les stress physiques entéroceptifs (qui correspondent à des agressions ayant des conséquences sur le milieu intérieur) peuvent également moduler la prise alimentaire. Les infections bactériennes ou virales ou d'autres maladies comme les cancers ou les syndromes inflammatoires s'apparentent à des stress entéroceptifs. Ces maladies influencent la prise alimentaire (diminution en général) par l'intermédiaire de cytokines et d'autres médiateurs de l'inflammation qui agissent au niveau du système nerveux central.

V POUR APPROFONDIR

V.1 COMPORTEMENT ALIMENTAIRE ET PRINCIPE D'HOMÉOSTASIE ÉNERGETIQUE

Le comportement alimentaire, comme la plupart des processus physiologiques vitaux, obéit au principe général d'homéostasie. L'homéostasie énergétique, qui vise à assurer une situation d'équilibre énergétique, constitue ainsi le principal facteur de régulation du comportement alimentaire. La régulation de la prise alimentaire ne représente qu'un des éléments de la régulation de l'homéostasie énergétique, dont la 2^e composante, la régulation de la dépense énergétique, s'opère de façon coordonnée et schématiquement opposée.

Le caractère régulé du niveau des réserves énergétiques et donc du niveau de la masse grasse a été mis en évidence par de nombreuses expériences réalisées chez l'animal comme chez l'homme montrant qu'après une restriction énergétique la réponse normale est d'augmenter l'apport alimentaire. À l'opposé, si la masse grasse est augmentée par une période de suralimentation forcée, une diminution compensatoire de la prise alimentaire survient jusqu'à restauration du niveau antérieur de la masse grasse. Cette régulation diffère toutefois de celle de la plupart des paramètres biologiques comme la température corporelle ou la glycémie, caractérisée par un « set-point » endogène, vers lequel les phénomènes de contrôle et rétrocontrôle ramènent rapidement la variable.

Le niveau des réserves énergétiques est stable sur le long terme pour un individu donné, mais ce niveau est variable suivant les individus entre les individus et, pour un même individu, il peut varier au cours de la vie.

V.2 POPULATIONS NEURONALES HYPOTHALAMIQUES IMPLIQUÉES DANS L'HOMÉOSTASIE ÉNERGETIQUE (FIGURE 2)

Un certain nombre de populations neuronales sont impliquées dans la régulation, le NPY/AGRP, POMC/CART, les orexines. Leur régulation et leur rôle précis ne sont pas toujours parfaitement connus, notamment chez l'homme. Seuls sont présentés les circuits les mieux connus.

Le NPY

Le NPY est un neurotransmetteur de 36 acides aminés distribué largement dans le cerveau. Le site hypothalamique principal du NPY est le noyau arqué où 90 % des neurones contiennent également l'AGRP. Le NPY est le plus puissant orexigène connu, il agit également en diminuant la dépense énergétique. La synthèse et la libération du NPY dans l'hypothalamus sont régulées notamment par des facteurs hormonaux: elle est inhibée par l'insuline et la leptine et stimulée par la ghréline et les glucocorticoïdes. La réponse hyperphagique au NPY se fait par différents récepteurs répartis dans l'hypothalamus. Six différents récepteurs ont été identifiés, les isoformes Y1 et Y5 sont les plus impliqués dans l'effet orexigène, alors que d'autres récepteurs comme Y2 et Y4 participeraient à un rétrocontrôle négatif de la libération de NPY.

La présence de NPY n'est toutefois pas indispensable pour la réponse hyperphagique au jeûne, comme l'atteste la réponse normale des souris knock-out pour NPY. Il existe en effet un système de substitution : l'AGRP qui est coexprimé dans la plupart des neurones à NPY est un antagoniste endogène du MC4-R qui médie l'effet anorexigène de l' α MSH, son action complète donc par des voies différentes l'action orexigènes du NPY.

Les mélanocortines et le MC4-R

Les mélanocortines sont une famille de peptides dérivés de la pro-opiomélanocortine (POMC). Le POMC est synthétisé dans le noyau du tractus solitaire et le noyau arqué. La famille des mélanocortines comprend l'ACTH, sécrétée par l'antéhypophyse, et l' α -MSH synthétisée dans la peau et dans les neurones à POMC du noyau arqué (NA) de l'hypothalamus. Ces peptides se lient aux récepteurs des mélanocortines dont il existe 5 sous-types appelés MC1-R à MC5-R. Le récepteur MC2-R est le récepteur de l'ACTH et régule la synthèse et la sécrétion des glucocorticoïdes surrénaliens. Le récepteur MC1-R est exprimé dans la peau et relaye l'action pigmentogène de l'ACTH et de l' α -MSH sur la peau et les poils. La caractérisation du mécanisme physiopathologique responsable de l'obésité génétique des souris *yellow* a permis de mettre en évidence en 1997 une nouvelle voie hypothalamique de régulation du poids qui met en jeu le récepteur MC4-R des mélanocortines. Les souris *yellow* ont un pelage jaune-rouge et développent une obésité majeure en raison d'une mutation du gène *Agouti*. Ce gène code pour une protéine cutanée qui diminue la coloration des poils et de la peau, en se liant au récepteur MC1-R et en

antagonisant l'action pigmentogène des mélanocortines. En raison de la mutation du gène *Agouti*, la production de la protéine Agouti est dérégulée : elle est produite en quantité excessive, et non seulement dans la peau, mais aussi de façon ectopique dans le système nerveux central. L'effet excessif de la protéine Agouti sur les récepteurs MC1-R cutanés explique la couleur pâle, jaune-rouge du pelage des souris *yellow*. Leur obésité s'explique par l'action antagoniste de la protéine Agouti sur les récepteurs MC4-R exprimés dans l'hypothalamus (NPV et NDM en particulier) et d'autres régions du système nerveux central, et dont la fonction était jusqu'à présent inconnue. Cette découverte a permis d'établir le rôle fonctionnel dans la régulation pondérale du récepteur MC4-R et de deux neuropeptides hypothalamiques qui sont les ligands physiologiques des récepteurs MC4-R dans l'hypothalamus : l' α MSH qui était déjà connue et l'Agouti-related peptide AgRP identifié en 1997. Cette « voie MC4-R » est particulièrement sophistiquée puisqu'elle met en jeu deux populations de neurones du noyau arqué : des neurones synthétisant la pro-opiomélanocortine POMC et son fragment l' α -MSH, et des neurones synthétisant l'Agouti-related peptide AgRP. L' α -MSH, est un ligand agoniste du récepteur MC4-R. En interagissant avec ce récepteur, elle inhibe la prise alimentaire et a donc un effet anorexigène. L'AgRP par contre est un antagoniste naturel du récepteur MC4-R ; il stimule puissamment la prise alimentaire en bloquant l'action anorexigène de l' α -MSH. Les neurones à POMC et à AgRP expriment des récepteurs de la leptine. POMC et AgRP sont régulées de façon opposée par la leptine (elle augmente la transcription du gène de la POMC et diminue celle du gène de l'AgRP). Ces neuropeptides constituent vraisemblablement deux effecteurs supplémentaires des actions inhibitrices de la leptine sur la prise alimentaire. Les deux neuropeptides sont également régulés de façon opposée par le jeûne et la prise alimentaire. Chez la souris, le « knock-out » du gène du récepteur MC4-R ou la surexpression transgénique du gène de l'AgRP provoquent une obésité majeure. Des mutations du récepteur MC4-R ont été décrites chez l'homme et conduisent à une augmentation de la prise alimentaire et au développement d'une obésité massive. Des mutations du gène de la POMC provoquent une insuffisance surrénalienne en raison de l'absence d'ACTH (au niveau hypophysaire), mais aussi une obésité massive vraisemblablement en raison de l'absence d' α -MSH au niveau de l'hypothalamus. Ces données démontrent le rôle physiologique capital de cette voie de régulation chez l'humain comme chez le rongeur. De façon inattendue, l'AgRP et le NPY, dont les effets orexigènes sont comparables mais relayés par des récepteurs différents, sont synthétisés par les mêmes neurones du noyau arqué (*figure 2*).

Les neurones sensibles au glucose (glucosensing neurons)

Les neurones sensibles au glucose sont des neurones qui utilise le glucose non comme un substrat énergétique, mais comme un signal modifiant la fonction de la cellule et l'activité neuronale. L'importance de ces neurones a été soulignée par la démonstration d'obésité

induite par l'aurothiogluose qui détruit sélectivement les neurones glucosensibles de l'hypothalamus ventro-médian. Ces neurones sont disséminés dans les aires hypothalamiques impliquées dans la régulation énergétique et contiennent des récepteurs de leptine et d'insuline, ils sont également sensibles aux autres métabolites circulants comme les acides gras libres. Les neurones NPY et POMC apparaissent comme des prototypes de cette classe de neurones.

VI ANNEXES

GLOSSAIRE

- **équilibre énergétique** : situation où l'apport énergétique résultant de la prise alimentaire est égal à la dépense d'énergie de l'organisme. Une situation d'équilibre se traduit par la stabilité du niveau des réserves énergétiques, et donc de la masse grasse et du poids qui en sont le reflet.
- **faim** : état ou sensation perçue de façon consciente comme une nécessité interne qui se traduit par une augmentation de la motivation à rechercher des aliments et à initier une prise alimentaire.
- **palatable** : définit le caractère agréable d'un aliment. Il résulte de la perception qu'a le sujet du goût, de l'odeur et de la texture de cet aliment.
- **parabiose** : Technique chirurgicale consistant à mettre en contact le tissu sous-cutané de deux animaux, ce qui permet la diffusion de facteurs humoraux d'un animal à l'autre.
- **rassasiement** : processus progressif mettant un terme à un épisode de prise alimentaire.
- **repas** : prise alimentaire normée. La prise d'un repas, répond à des facteurs socioculturels qui influencent la répartition de la prise alimentaire dans la journée.
- **satiété** : état d'inhibition de la sensation de faim.