



Prise alimentaire : pas uniquement une question de volonté !



Rev Med Suisse 2009 ; 5 : 769-72

G. Carrel
V. Giusti

Dr Guillaume Carrel
Département de physiologie
Université de Lausanne
1005 Lausanne
Guillaume.Carrel@unil.ch

Dr Vittorio Giusti
Service d'endocrinologie,
diabétologie et métabolisme
CHUV, 1011 Lausanne
Vittorio.Giusti@chuv.ch

Food intake : not only a question of will !

During many years, we thought that food intake was only a question of will. Nevertheless, in the second part on the XXth century, we identified several hormones regulating food intake and energy expenditure. Furthermore, these hormones seem to be implicated in the pathogenesis of obesity and in weight loss following bariatric surgery. This short review highlights the main mechanisms implicated in food intake and energy expenditure and also their implication in obesity and bariatric surgery.

Pendant de nombreuses années, on considérait que la prise alimentaire n'était qu'une question de volonté. Néanmoins, dans la deuxième partie du XX^e siècle, on a identifié de nombreuses hormones régulant la prise alimentaire et la dépense énergétique. De plus, ces hormones semblent impliquées dans la pathogenèse de l'obésité et dans la perte pondérale après chirurgie bariatrique. Cette revue met en avant les principaux mécanismes de régulation de la prise alimentaire et de la dépense énergétique, ainsi que leur rôle dans l'obésité et la chirurgie bariatrique.

INTRODUCTION

Pendant très longtemps, on a considéré que la prise alimentaire n'était qu'une affaire de volonté et que les personnes obèses pouvaient perdre du poids en faisant un effort pour contrôler leur consommation de nourriture.

Néanmoins, au cours du siècle dernier, ce concept a été largement revu avec la découverte progressive de nombreuses hormones impliquées dans le contrôle de la prise alimentaire et de la dépense énergétique. En effet, au début du siècle dernier déjà, le concept de sécrétine est introduit en montrant qu'une injection de muqueuse intestinale de rat stimulait les sécrétions pancréatiques. Dans la deuxième partie du vingtième

siècle, grâce au développement de nouvelles technologies de biochimie ces découvertes se sont accélérées. En 1973, par exemple, Coleman¹ suppose l'existence d'un facteur de satiété circulant qui est identifié en 1994.² la leptine, ce qui constitue une révolution dans la compréhension des mécanismes de régulation de la prise alimentaire et de la dépense énergétique.

Comme dans tout mécanisme endocrinien, la régulation de la prise alimentaire fait appel à des mécanismes de *feed-back*. En effet, le cerveau est en permanence informé par des hormones de l'état énergétique de l'organisme et peut alors modifier la prise alimentaire et la dépense énergétique en fonction des signaux reçus. Ces interactions créent un véritable axe adipotrope comparable aux autres axes endocriniens. Cet axe adipotrope est donc composé de messagers favorisant la prise alimentaire et d'autres la diminuant. Par ailleurs, ces signaux sont souvent classés en éléments agissant à long terme, comme la leptine, ou à court terme, comme les hormones gastro-intestinales ; les premiers renseignent l'organisme sur l'état des stocks d'énergie, tandis que les seconds l'informent essentiellement de la satiété. Finalement, la prise alimentaire étant vitale pour la survie de l'organisme, le système est composé d'éléments aux effets souvent redondants.

Nous nous proposons donc de passer en revue, organe par organe, les principaux acteurs de cette régulation et leur implication dans l'obésité et les troubles du comportement alimentaire (tableau 1).

SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Le cerveau est bien entendu l'élément central de la régulation de la prise alimentaire. On considère actuellement que deux régions cérébrales sont princi-



Tableau 1. Les principaux acteurs de la régulation de la prise alimentaire

POMC : pro-opiomélanocortine ; NPY : neuropeptide Y ; CCK : cholécystokinine ; PYY : peptide YY ; GLP-I : glucagon-like peptide-1.

Médiateurs	Lieux de production	Actions sur la prise alimentaire
POMC	Système nerveux central	• Inhibition
NPY		• Augmentation
Ghréline	Estomac, intestin grêle	Augmentation, en diminuant le NPY et la sécrétion de POMC
CCK	Intestin grêle	• Inhibition, via le nerf vague
PYY		• Inhibition, en diminuant le NPY
GLP-I		• Inhibition
Leptine	Tissus adipeux	Inhibition, jouerait également un rôle dans la plasticité neuronale
Insuline	Cellules β du pancréas	Inhibition

galement impliquées dans cette régulation : le noyau arqué de l'hypothalamus et le tronc cérébral.

Le noyau arqué reçoit des informations d'autres régions cérébrales, du système nerveux entérique et directement de facteurs sanguins circulants. Il contient essentiellement deux populations de neurones interconnectées aux effets opposés. Premièrement, des neurones exprimant le neuropeptide Y (NPY) et l'*agouti related peptide* (AgRP) ont un effet favorisant la prise alimentaire et la prise pondérale en initiant et maintenant la consommation de nourriture (figure 1). A l'inverse une seconde population de neurones, exprimant la pro-opiomélanocortine (POMC) a un effet inhibiteur sur la prise alimentaire et le stockage d'énergie. La POMC est le précurseur d'un peptide anorexigène, l'*alpha melanocyte stimulating hormone* (α -MSH) exerçant une inhibition sur la prise alimentaire et le stockage d'énergie par son action sur le système nerveux central. En effet, des animaux transgéniques déficients en POMC sont hyperphagiques et obèses.

Dans le tronc cérébral, plusieurs régions sont impliquées, notamment par l'activation du nerf vague par certaines hormones secrétées par le système digestif. Les mécanismes par lesquels ces deux régions exercent leur contrôle ne sont pas encore complètement élucidés. Néanmoins, il est clair qu'elles sont étroitement interconnectées entre elles, et également avec d'autres régions cérébrales, influençant par exemple le système nerveux sympathique ou l'axe thyroïdien.^{3,4}

ESTOMAC

Ghréline

La ghréline est la seule hormone orexigène découverte jusqu'à présent. Elle est essentiellement sécrétée par l'estomac, ses taux augmentent lors du jeûne et chutent lors de la prise de repas. Par ailleurs, l'injection de ghréline chez des rongeurs stimule la prise alimentaire. Elle a donc été surnommée hormone de faim. Finalement, il a été démontré que ses taux sont inversement proportionnels au poids du sujet et augmentent après une perte pondérale.⁵ Ainsi, la

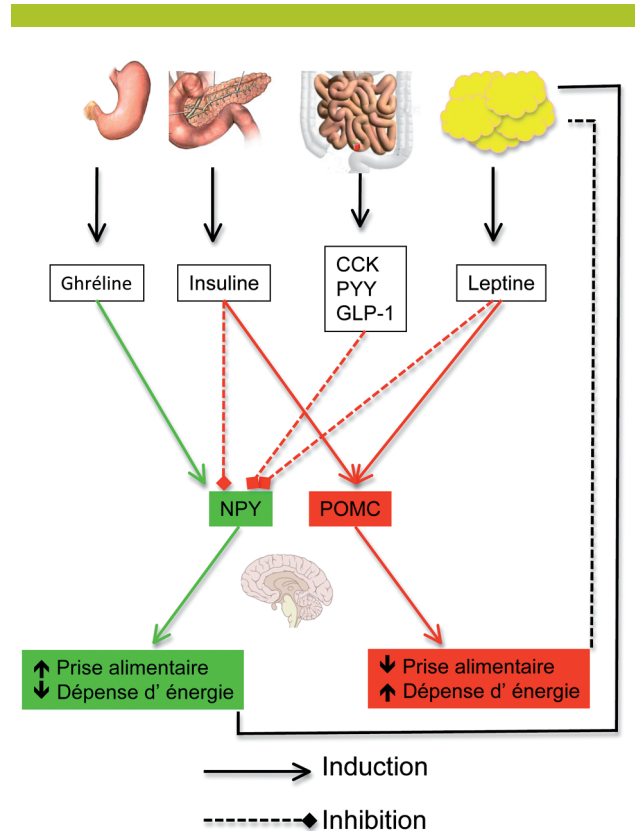


Figure 1. Mécanisme de régulation de la prise alimentaire

La prise alimentaire implique la sécrétion de multiples hormones qui influencent à leur tour la consommation de nourriture et le stockage d'énergie. POMC : pro-opiomélanocortine ; NPY : neuropeptide Y ; CCK : cholécystokinine ; PYY : peptide YY ; GLP-I : glucagon-like peptide-1.

ghréline aurait un effet inverse de celui de la leptine en informant le cerveau des stocks de graisse de l'organisme.

La ghréline exerce ses effets au niveau central en activant la sécrétion de NPY et d'AgRP, induisant ainsi la prise alimentaire. De plus, des études chez le rongeur laissent penser que la ghréline jouerait également un rôle dans la régulation du poids à plus long terme, en favorisant l'adipogenèse.⁶ Logiquement, le blocage de ses récepteurs ou l'inhibition de sa sécrétion ont été envisagés comme piste thérapeutique de l'obésité. Mais, s'il a pu être démontré qu'un antagoniste de ces récepteurs ou qu'un vaccin anti-ghréline avaient des effets sur le poids de rongeurs, une telle approche n'a pas encore été envisagée chez l'homme.⁴

INTESTIN GRÊLE

Cholécystokinine

Si l'effet de la cholécystokinine (CCK) sur la vésicule biliaire est connu de très longue date, son rôle dans la régulation de la prise alimentaire n'a été mis en évidence que dans la deuxième partie du XX^e siècle. Sécrétée essentiellement par des cellules duodénales et iléales, la CCK semble diminuer la prise alimentaire par l'intermédiaire de récepteurs situés sur les terminaisons du nerf vague.



Peptide YY (PYY)

De la même famille que le NPY, le PYY se lie aux mêmes récepteurs. Sécrété tout au long de l'intestin grêle, le PYY diminue la prise alimentaire, probablement en inhibant la sécrétion de NPY dans le noyau arqué. De plus, il a été montré il y a quelques années que les taux de PYY sont plus bas chez des sujets obèses comparés à des gens de poids normal, suggérant ainsi un possible rôle du PYY dans la pathogenèse de l'obésité.⁵

GLP-1

Le *glucagon-like peptide-1* est sécrété par l'intestin grêle en réponse à la prise alimentaire. Essentiellement connu pour ses très importants effets sécrétagogues de l'insuline, le GLP-1 a également un effet inhibiteur sur la prise alimentaire. A nouveau, on trouve des récepteurs au GLP-1 dans le noyau arqué ainsi que dans le tronc cérébral, et l'injection périphérique ou centrale de GLP-1, chez le rongeur, diminue de façon très importante la prise alimentaire. L'intérêt pour le GLP-1 s'est encore accru avec le développement de nouveaux anti-diabétiques oraux avec un effet agoniste sur les récepteurs au GLP-1 (exénatide) qui semble également pouvoir mener à une perte pondérale.

De plus, d'importantes modifications du pattern de sécrétion des hormones gastro-intestinales et notamment du GLP-1 après un *bypass* gastrique ont maintenant bien été mises en évidence,⁷ nous indiquant que ces hormones pourraient également contribuer à la perte pondérale après une telle chirurgie.

TISSUS ADIPEUX

Leptine

La leptine a été identifiée définitivement en 1994. On supposait déjà l'existence de cette hormone dans les années 70. En effet, à cette époque, Coleman réussit à mettre en évidence l'existence de facteurs de satiété circulants régulant la prise alimentaire grâce à des expériences de parabiose, c'est-à-dire en reliant les systèmes circulatoires de deux souris différentes: en reliant une souris génétiquement obèse (ob/ob) à une souris normale, la prise pondérale de la souris obèse est nettement diminuée. De plus, une paire constituée d'une souris obèse (ob/ob) et d'une souris obèse et diabétique (db/db) mène à une perte de poids rapide de l'animal ob/ob. Coleman conclut donc que la souris ob/ob ne produit pas assez de facteurs de satiété mais qu'elle y est sensible, alors que la souris db/db en produit mais n'y est pas sensible.¹

On sait maintenant que la leptine est produite par les adipocytes et que son taux circulant est proportionnel à la masse grasseuse. Une administration périphérique ou centrale de leptine diminue la prise alimentaire et augmente la dépense énergétique, à nouveau en modulant la sécrétion de NPY et de POMC au niveau hypothalamique. Par ailleurs, il semble que la leptine joue un rôle dans la plasticité neuronale des régions cérébrales impliquées dans le contrôle de la prise alimentaire. En effet, la leptine semble être nécessaire pour permettre aux neurones NPY et POMC d'obtenir des connexions correctes dans le déve-

loppement de l'hypothalamus.⁸ Finalement, les taux de leptine sont augmentés chez les personnes obèses, suggérant que ces dernières pourraient souffrir d'une forme de résistance à cette hormone.⁹

Par ailleurs, il est intéressant de relever que l'insuline elle-même semble jouer un rôle de signal d'adiposité comparable à celui de la leptine. En effet, ses taux sont également proportionnels à l'adiposité et elle influence également la transcription de neurones des centres de régulation de la prise alimentaire.

RÔLE DES HORMONES DE RÉGULATION DANS LES TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

Des modifications dans la sécrétion des hormones de régulation de la prise alimentaire pourraient jouer un rôle dans la pathogenèse des troubles du comportement alimentaire (TCA). Néanmoins, si des différences ont été observées chez des patients souffrant de TCA, il est difficile de savoir si ces différences sont une cause ou une conséquence des changements nutritionnels.

Il a par exemple été montré que les taux de leptine sont inférieurs chez des patients souffrant d'anorexie mentale. De plus, lors d'une rénutrition trop rapide, les taux de leptine augmentent de façon trop importante, pouvant ainsi contribuer aux difficultés rencontrées par ces patients pour maintenir le poids regagné.¹⁰ Par ailleurs, certaines études ont montré que la réponse postprandiale de la ghréline est altérée chez des patients souffrant de boulimie, participant potentiellement au sentiment de satiété perturbé rencontré par ces patients. Finalement, des polymorphismes dans certains récepteurs centraux, notamment dans un certain type de récepteur à la mélanocortine, ont été associés à la présence de troubles du comportement alimentaire.¹¹

RÔLE DES HORMONES DE RÉGULATION DANS LA CHIRURGIE BARIATRIQUE

Un autre domaine important dans lequel les hormones de régulation de la prise alimentaire sont de plus en plus étudiées est la chirurgie bariatrique. En effet, avec l'épidémie d'obésité rencontrée actuellement dans les pays industrialisés, le nombre de ces procédures est en constante augmentation.

Si la perte de poids est essentiellement due aux modifications de l'anatomie digestive entraînant dans le cas du *bypass* gastrique une restriction ainsi qu'une malabsorption, de nombreuses études ont mis en évidence des changements importants dans les profils de sécrétion des hormones gastro-intestinales. On a par exemple observé une augmentation postprandiale importante du pic de GLP-1 chez les patients ayant subi un *bypass* gastrique en Y selon Roux. De plus, la ghréline est supprimée de façon plus importante après chirurgie bariatrique.¹² En outre, chez le rongeur, il a été montré qu'une transposition de l'iléon dans la partie proximale de l'intestin grêle induit une perte de poids et modifie les sécrétions d'hormones gastro-intestinales, confirmant leur rôle indépendant de la malabsorption dans la



perte pondérale après *bypass* gastrique.¹³ Toutes ces modifications pourraient donc contribuer à la diminution de la prise alimentaire chez les patients bénéficiant d'une chirurgie bariatrique.

CONCLUSION

Il est maintenant clair que la prise alimentaire est régulée par de nombreux facteurs, impliquant des mécanismes neuro-endocriniens complexes dont la connaissance n'est encore que partielle. De plus, si des perturbations dans ces mécanismes de régulation sont certainement impliquées dans la pathogenèse de l'obésité et des troubles du comportement alimentaire, il semble difficile de les envisager comme cible d'un agent thérapeutique simple en raison de leurs caractères très souvent redondants et

certainement expliqués par le caractère absolument vital de la prise alimentaire et du stockage d'énergie. ■

Implications pratiques

- > La prise alimentaire et la dépense énergétique sont régulées par de nombreuses hormones sécrétées par l'intestin, le pancréas, le tissu adipeux
- > Des dérèglements de ces mécanismes de régulation pourraient être impliqués dans la pathogenèse de l'obésité et des troubles du comportement alimentaire
- > Les modifications du pattern de sécrétion des hormones gastro-intestinales sont impliquées dans la perte pondérale après chirurgie bariatrique

Bibliographie

- 1 Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 1973;9:294-8.
- 2 Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
- 3 Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:158-68.
- 4 ** Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature* 2006;444:854-9.
- 5 ** Park AJ, Bloom SR. Neuroendocrine control of food intake. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:228-33.
- 6 Wren AM, Bloom SR. Gut hormones and appetite control. *Gastroenterology* 2007;132:2116-30.
- 7 ** le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg* 2006;243:108-14.
- 8 Elmquist JK, Flier JS. Neuroscience. The fat-brain axis enters a new dimension. *Science* 2004;304:63-4.
- 9 Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-5.
- 10 Monteleone P, Castaldo E, Maj M. Neuroendocrine dysregulation of food intake in eating disorders. *Regul Pept* 2008;149:39-50.
- 11 Branson R, Potoczna N, Kral JG, et al. Binge eating as a major phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutations. *N Engl J Med* 2003;348:1096-103.
- 12 Rodieux F, Giusti V, et al. Effects of gastric bypass and gastric banding on glucose kinetics and gut hormone release. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:298-305.
- 13 Strader AD, Vahl TP, Jandacek RJ, et al. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E447-53.

* à lire

** à lire absolument