

Le comportement alimentaire et régulation physiologique

Le comportement alimentaire

Est une fonction physiologique, complexe, vitale, stimulée par la faim, les envies et les sensations hédoniques, assurant l'approvisionnement et la consommation périodique des substrats énergétiques et des composés biochimiques essentiels à l'organisme, afin de participer à la régulation de plusieurs mécanismes homéostatiques et le maintien d'équilibre entre ces apports nutritionnels et les dépenses énergétiques et métaboliques assurant la stabilité du milieu intérieur, cet équilibre se traduit par une stabilité du poids corporel et de la masse grasse.

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

- 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,
- Une phase postprandiale, caractérisée par l'état de satiété 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.

Il existe une variation circadienne de la prise alimentaire opposant une période de prise alimentaire qui a lieu pendant la période active, 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 (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 pendant ces deux phases.

Le contrôle du comportement alimentaire entre dans le cadre du contrôle de l'homéostasie énergétique qui vise à assurer une situation d'équilibre énergétique.

- **L'équilibre énergétique** correspond à la 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.
- Le comportement alimentaire et la balance énergétique des mammifères sont contrôlés par un réseau complexe, distribué et redondant qui implique au niveau central l'hypothalamus, le tronc cérébral, certains centres corticaux et en périphérie l'estomac, les intestins, le foie, la thyroïde et le tissu adipeux.
- Ce système de contrôle complexe est soumis à l'influence de **signaux périphériques** (signaux sensoriels issus du tube digestif, taux de métabolites circulants, niveau d'adiposité...) et **centraux** (psychologiques, sociaux et environnementaux) et met en jeu diverses populations neuronales et de multiples neurotransmetteurs, récepteurs et hormones... Ces populations neuronales interagissent entre elles de manière antagoniste ou synergique permettant l'adaptation aussi bien sur le court terme que sur le long terme.

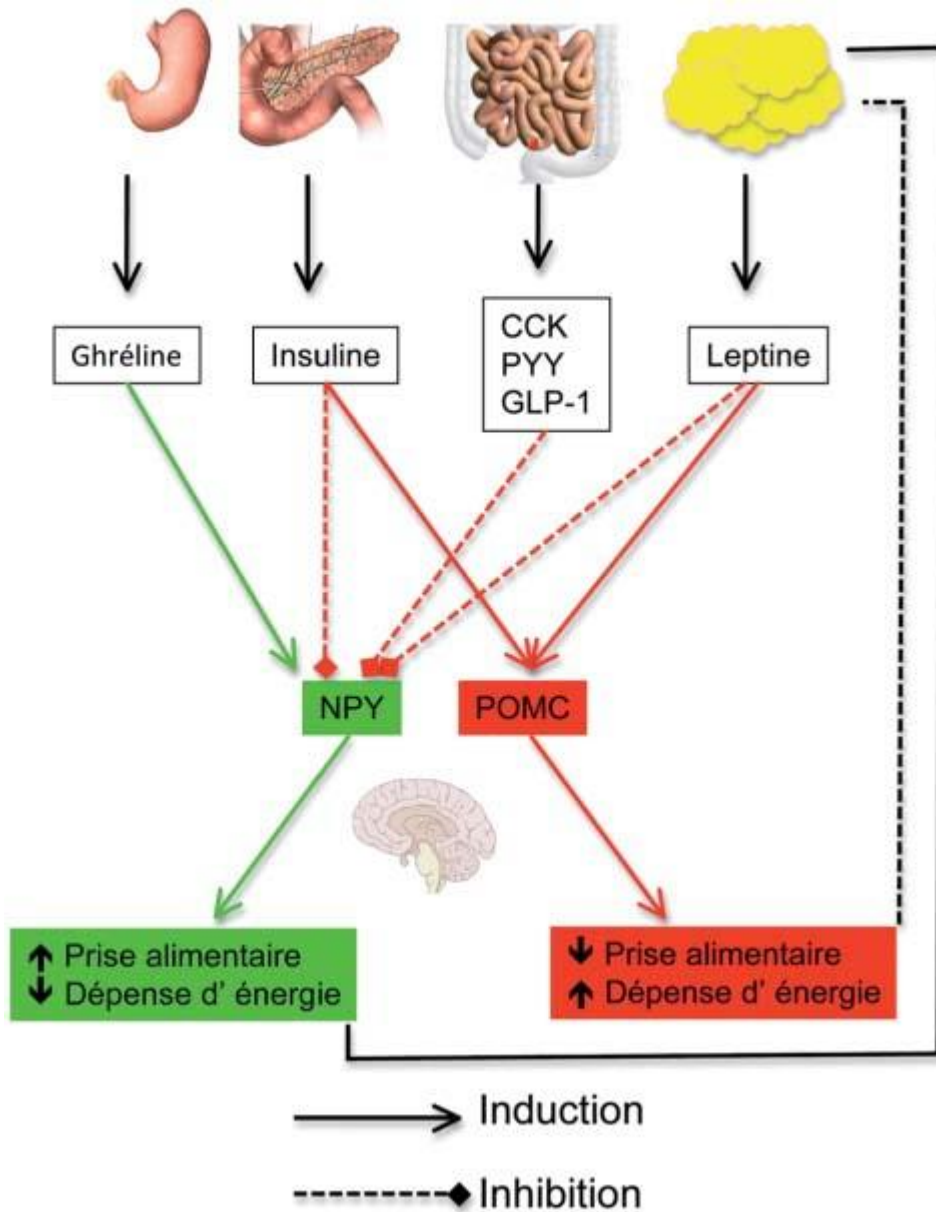
Les principaux centres de la régulation de la prise alimentaire

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-1 • Inhibition
 Leptine Tissus adipeux Inhibition, jouerait également un rôle dans la plasticité neuronale
 Insuline Cellules β du pancréas
 Inhibition

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-1		• Inhibition
Leptine	Tissus adipeux	Inhibition, jouerait également un rôle dans la plasticité neuronale
Insuline	Cellules β du pancréas	Inhibition

Le 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 principalement 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. 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.

Estomac

La 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. La 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. Logiquement, le blocage de ses récepteurs ou l'inhibition de sa sécrétion ont été envisagés comme piste thérapeutique de l'obésité.

Intestin grêle

Cholécystokinine

La CCK est une hormone peptidique gastro-intestinale sécrétée par certains entérocytes (cellules neuroendocrines) de la muqueuse du duodénum et relarguée dans la circulation sanguine en réponse à l'arrivée de lipides surtout insaturés et de protéines dans la lumière intestinale. Elle entraîne la **libération d'enzymes digestives pancréatiques** catalysant les lipides, les protéines et les glucides ingérés, l'augmentation de la production et de la libération de **bile** dans le duodénum et elle inhibe la mobilité gastrique. Elle a également une **action satiétogène** relayée au SNC par le nerf vague par l'intermédiaire de récepteurs de la cholécystokinine (CCKAR) spécifiquement situés sur les afférences vagues. Les signaux de fin de prise alimentaire sont transmis secondairement à l'hypothalamus et sont potentialisés par l'action de la leptine et de l'insuline.

La CCK semble diminuer la prise alimentaire par l'intermédiaire de récepteurs situés sur les terminaisons du nerf vague.

L'insuline

L'insuline est une hormone peptidique à deux chaînes d'acides aminés sécrétée par le pancréas (cellules β des îlots de Langerhans) au cours de la digestion, dès que le taux de glucose dans le sang (glycémie) dépasse 6.10^{-3} M dans la circulation porte. Elle agit comme une hormone hypoglycémisante en favorisant le retour de la glycémie à la valeur basale de 5.10^{-3} M. Elle inhibe la gluconéogenèse, la glycogénolyse et la lipolyse et active la glycogénogénèse et la lipogénèse. Sa concentration plasmatique est en rapport avec le niveau de tissu adipeux et, du fait de sa demi-vie courte et de l'ajustement rapide de son taux aux changements métaboliques, elle pourrait refléter l'interaction entre les processus métaboliques immédiats et le niveau d'adiposité.

Du fait de ses effets directs périphériques, le rôle satiétogène de l'insuline au niveau hypothalamique a pu être démontré par manipulation de ses taux ou de ses récepteurs au niveau central, par exemple par injection intraventriculaire chez l'animal. Ainsi, la perte de l'action de l'insuline au niveau central se traduit par une hyperphagie et une augmentation de la masse grasse alors que la perfusion centrale d'insuline provoque une diminution des prises alimentaires et une perte de poids.

Le peptide YY3-36 (PYY 3-36)

Cette hormone peptidique est sécrétée par les cellules endocrines de l'intestin grêle et du colon en période postprandiale, proportionnellement au contenu énergétique du repas: la concentration plasmatique en PYY 3-36 est directement en rapport avec la quantité de calories ingérées et reste élevée durant plusieurs heures après la fin du repas. Chez l'animal, le PYY 3-36 possède un **effet satiétogène** et inhibiteur de la prise alimentaire (**effet anorexigène**) au niveau du noyau arqué probablement moins par inhibition directe de la voie orexigène NPY/AgRP et facilitation de la voie α -MSH (par inhibition de la transmission GABAergique).

Le proglucagon-derived glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

Le GLP-1 est une hormone peptidique gastro-intestinale issue du précurseur du glucagon, sécrété par l'intestin pendant la période postprandiale en réponse essentiellement à un repas

lipidique. Ses effets incluent une action insulinothrompe sur les cellules pancréatiques et une inhibition de la vidange gastrique.

La leptine

La leptine est une hormone peptidique produite principalement par les adipocytes, et sa concentration plasmatique est proportionnelle à l'importance de la masse graisseuse. Ceci explique que le niveau de leptine est anormalement élevé en cas d'obésité et diminue avec l'activité physique. La leptine est un marqueur de variation des stocks énergétiques, et son rôle apparaît notamment très important dans les situations de carence énergétique.

Le gène codant pour la leptine est le gène *ob* découvert en 1994; la sélection de mutations de ce gène a permis la création d'un modèle de souris obèse et une avancée majeure dans la compréhension des mécanismes de contrôle de la balance énergétique.

Elle agit par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques situés au niveau du noyau arqué hypothalamique (récepteurs LRB) en **activant le système anorexigène** des neurones à mélanocortine (POMC/ α -MSH) et en **inhibant le système orexigène** (neurones NPY/AGRP). Elle a une **action à court terme** en diminuant la prise alimentaire, ses taux augmentant de manière retardée après un repas, et un **effet à long terme** en inhibant la prise de nourriture et en augmentant la dépense énergétique. La leptine a donc des **effets antagonistes de ceux de la ghréline** au niveau hypothalamique. La leptine régule la sensibilité de l'organisme à l'insuline et l'équilibre glucidique de deux manières: d'une part à travers son action sur le niveau d'adiposité (une augmentation de l'adiposité conduit à une insulinothrompe) et d'autre part de manière indépendante de l'adiposité à travers la régulation de la production hépatique de glucose.

Facteurs modulant le comportement alimentaire

1. 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 horaires de repas)

ou les impératifs de l'emploi du temps qui peuvent amener à avancer ou retarder une prise alimentaire.

2. Les facteurs psychoaffectifs

Des facteurs psychoaffectifs (**humeur, émotions, anxiété, stress psychologique...**) influencent clairement le comportement alimentaire. Les signaux sensoriels (aspect, odeur, goût des aliments) liés à la prise alimentaire sont traités par ce même système limbique qui régule l'humeur, les émotions de l'individu. Ces structures permettent donc une intégration des informations sensorielles et de l'état affectif du sujet.

3. Le contrôle cognitif de la prise alimentaire

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.

4. 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, 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.

5. 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 augmente dans l'alimentation, l'apport énergétique spontané tend à être plus élevé que lorsque l'alimentation est riche en glucides pour deux raisons :

- Ils ont une densité énergétique plus élevée (9 calories/g) et, à volume ingéré constant, ils apportent davantage d'énergie

- 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.

6. Les agressions physiques

Les 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.

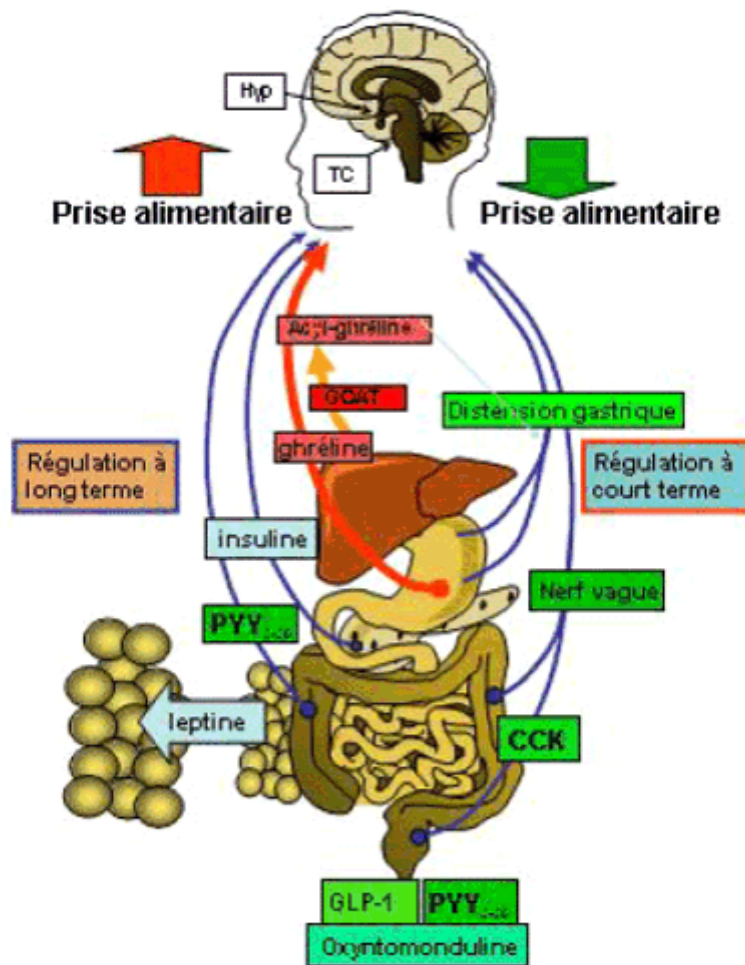
Les stress physiques intéroceptifs (qui correspondent à des agressions ayant des conséquences sur le milieu intérieur) peuvent également moduler la prise alimentaire. Les infections bactériennes ou virales ou d'autres maladies comme les cancers ou les syndromes inflammatoires influencent la prise alimentaire (diminution en général) par l'intermédiaire de cytokines et d'autres médiateurs de l'inflammation qui agissent au niveau du système central.

7. Les thérapeutiques

- **Médicaments faisant prendre du poids:** certains psychotropes comme le lithium, les antidépresseurs (tricycliques surtout), les neuroleptiques et antiépileptiques (valproate, carbamazépine...), corticoïdes, androgènes, anabolisants.
- **Médicaments faisant perdre du poids:** amphétamines, topiramate (antiépileptique), molindone (antipsychotique), pimozone (antipsychotique)

La régulation de la prise alimentaire

Plusieurs organes interviennent dans la régulation de la prise alimentaire comme l'illustre le schéma suivant.



i) La régulation à court terme de la prise alimentaire

L'axe intestin/cerveau est un composant essentiel de la régulation à court terme de la prise alimentaire.

L'arrivée des aliments dans l'estomac entraîne une distension gastrique : les mécanorécepteurs de la paroi gastrique sont stimulés et transmettent, par voie vagale, les informations au système nerveux central.

L'intestin joue également un rôle important dans la régulation de la prise alimentaire dans la mesure où l'arrivée des aliments dans le tube digestif entraîne la sécrétion d'hormones dont le GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1), l'oxyntomoduline et le PYY₃₋₃₆ (peptide YY) qui envoient au cerveau un message de satiété. En outre, l'intestin est un acteur majeur dans l'absorption et le métabolisme des lipides.

Le noyau du tractus solitaire (NTS) est le premier relais central des informations nerveuses provenant du tractus digestif (« relais viscérosensitif »), tandis que le noyau arqué intègre principalement les informations circulantes, hormones et nutriments (« relais métabolique »). Le NTS et le noyau arqué sont en étroite communication grâce à un réseau neuronal très développé.

(ii) La régulation à long terme de la prise alimentaire

D'autres hormones interviennent également à long terme dans la régulation de la prise alimentaire en envoyant des signaux au cerveau :

- l'insuline produite par le pancréas (effet anorexigène);
- la leptine produite par le tissu adipeux (effet anorexigène) ;
- la ghréline produite par l'estomac (seule hormone circulante à potentialité orexigène^{4(*)}). Il existe un pic avant chacun des principaux repas.

La leptine, du grec letpos qui veut dire « mince » a été découverte dans les années 90 et est à l'origine d'une grande partie de l'intérêt qui est maintenant porté sur les neurones de l'hypothalamus.

Cette molécule est une hormone sécrétée par le tissu adipeux. Plus le tissu adipeux stocke d'énergie (après un bon repas notamment) et plus la sécrétion de leptine par les cellules adipeuses augmente.

La leptine entre au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus pour activer un signal au niveau de ces réseaux neuronaux de premier ordre qui va promouvoir :

- la diminution de la prise alimentaire
- l'augmentation de la dépense énergétique.

Lorsque la masse grasse diminue (lors d'un jeûne par exemple) il y a moins de leptine sécrétée et le signal satiétogène diminue donc d'autant. A ce stade le signal prépondérant sera celui de se nourrir.

A l'inverse en période d'abondance, l'augmentation de la masse adipeuse entraînant une sécrétion accrue de leptine, elle se traduira par un signal prépondérant au niveau du cerveau indiquant le besoin d'arrêter la prise alimentaire et d'augmenter la dépense énergétique.

Au contraire, la ghréline, est une hormone sécrétée par l'estomac principalement et est à ce jour la seule hormone circulante connue ayant la propriété d'augmenter la prise alimentaire