

# 4

## Déterminants de la prise alimentaire

« Manger » est un comportement complexe en relation avec des mécanismes nerveux très diversifiés : les premiers, qualifiés d'états de motivations, directement liés aux procédures de l'acte alimentaire, sont la faim, la satiété, les préférences alimentaires et les appétits spécifiques pour les macronutriments et les micronutriments, dont le sel. Les seconds, sans spécificité particulière avec les comportements ingestifs, procèdent de mécanismes psychophysiologiques plus généraux en rapport avec le plaisir, le confort individuel, l'hédonisme. Les conduites alimentaires sont donc le résultat de l'intégration de plusieurs déterminismes neurobiologiques. Par ailleurs, gènes, expériences précoces de la vie et choix philosophiques et culturels ont des effets organisateurs importants sur ces déterminismes. Dans le cas de la dénutrition, cette pluralité de mécanismes est porteuse d'espoirs quant à la possibilité d'interventions thérapeutiques cohérentes suivant le contexte qui a conduit à l'état dénutri.

### Modélisation des comportements ingestifs

Bien loin d'un réflexe, la prise alimentaire procède d'un comportement contrôlé de façon complexe, à la fois dans le cadre de l'homéostasie physiologique (par exemple pour le maintien à l'équilibre de la balance énergétique) et dans le cadre de l'homéostasie comportementale (cas du plaisir né des caractéristiques palatales d'un aliment).

### Homéostasies physiologique et comportementale

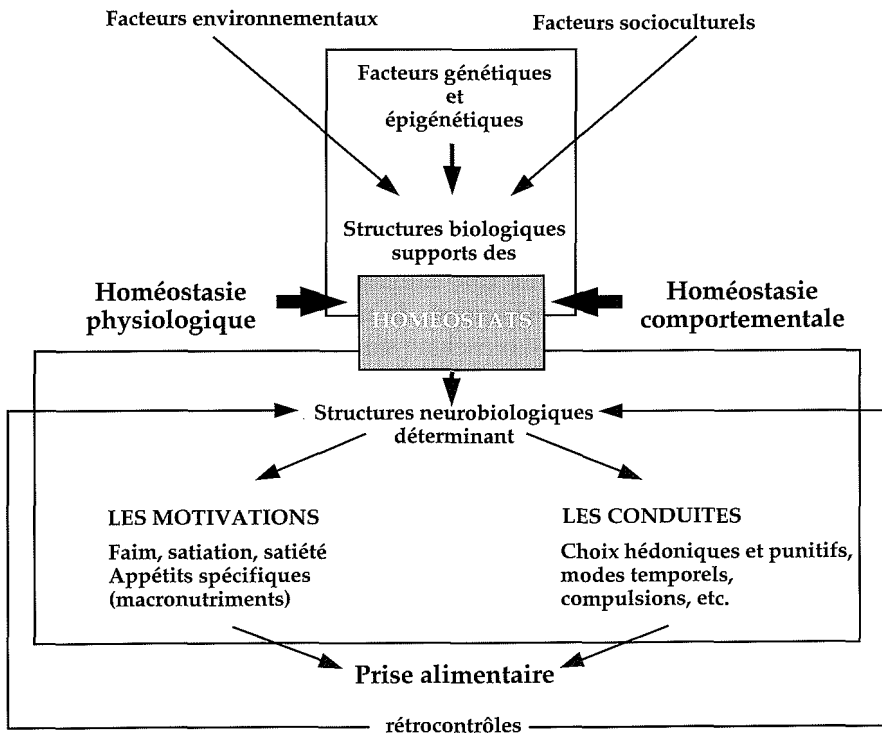
Que ce soit la « constance du milieu intérieur » introduite par Claude Bernard à la fin du siècle dernier, ou le concept d'homéostasie décrit au début de ce siècle par Walter Cannon, il est clair que l'homéostasie physiologique, modèle dominant la physiologie des régulations, s'appuie sur ces notions. Les bases fondamentales de ces mécanismes reposent sur un système de mesure et des effecteurs efficaces capables de maintenir à un niveau stable une variable

biologique. Pour les flux énergétiques, qui sont le fondement même de la vie, on peut considérer que les apports alimentaires ont deux objectifs : équilibrer les besoins énergétiques et maintenir constant un certain niveau des réserves. C'est dans les années cinquante que les hypothèses concernant deux systèmes homéostatiques ont été énoncées : la première, l'hypothèse glucostatique (Mayer, 1955), repose sur le rôle central joué par le glucose dans l'ensemble du métabolisme énergétique de nos cellules. La seconde, l'hypothèse lipostatique (Kennedy, 1953) s'appuie sur la fonction « stockage d'énergie » assurée par les adipocytes. La procédure qui assure l'état stable des systèmes repose sur le rétrocontrôle, ou *feed back*, négatif : il asservit le niveau des disponibilités cellulaires en glucides ou les réserves de lipides à une valeur précise (valeur de référence, valeur de consigne ou *set point*). Les effecteurs sont la faim et la satiété, ce sont les états de motivation qui modulent la prise alimentaire. D'autres homéostats physiologiques reposant sur des bases métaboliques probables ont été évoqués : l'aminostat, qui participe au maintien du capital protéique et gouverne la satisfaction des besoins protéiques et le modèle ischymétrique, qui se fonde sur le stock d'énergie immédiatement disponible au travers du rapport entre ADP et ATP.

Dans la réalisation de son comportement alimentaire, le sujet humain de nos sociétés développées met rarement en jeu ses variables physiologiques et les mécanismes qui les sous-tendent. Ce sont plutôt des aspects psychosociologiques et cognitifs qui sont concernés. Depuis les études princeps sur les jumeaux et l'adoption, les généticiens ont diversifié leurs outils d'analyse et il est maintenant clairement établi qu'une part du contrôle du poids corporel d'un individu dépend de facteurs génétiques. Dans cette perspective, il semble que le développement d'études sur les relations « gènes et comportements, gènes et traits psychologiques » soit plus prometteur pour la compréhension des déterminants du comportement alimentaire que celles conduites sur le thème « gènes et métabolismes ». L'emprise de la communication sur nos sociétés et sur les individus, et notamment la communication distribuée, conduit chacun d'entre nous à « instrumentaliser » son comportement alimentaire dans ses rapports avec l'autre et la société. Nos conduites alimentaires deviennent alors des outils d'insertion ou de désinsertion sociale, comme ce qui est fréquemment observé dans les situations de précarité ou chez la personne âgée. De nombreux auteurs n'hésitent plus alors à poser les principes d'une homéostasie comportementale. Toutefois, la définition des « variables comportementales » par analogie aux « variables physiologiques » est loin d'être aboutie : on peut cependant citer certains aspects hédoniques comme les préférences alimentaires, les appétits spécifiques pour le salé, le sucré ou le gras. Sur des aspects cognitifs, on peut évoquer les tabous alimentaires, les prises rituelles ou superstitieuses d'aliments, les aspects punitifs et rédempteurs du jeûne.

74 C'est au niveau du cerveau que sont gérés les prises de décision et les conflits possibles entre homéostasie physiologique et homéostasie comportementale

(figure 4.1). Deux types de procédures sont mis en œuvre : une procédure de régulation, qui fixe les valeurs de référence des variables à spectre large des différents homéostats (glucostat, lipidostat, aminostat, ischymétrie, adipostat et pondérostat). Ces niveaux de référence sont maintenus constants par un second type de procédures qui regroupe les contrôles de la prise alimentaire : ceux-ci reposent sur les principes de l'homéostasie physiologique, concernant l'ensemble de l'organisme, ou comportementale, faisant alors référence aux interactions avec l'environnement et les congénères. Les neurosciences disposent de peu de données concernant ces différents domaines de régulation. La confrontation entre approches psychologique et neurobiologique n'est pas encore productive d'hypothèses mécanistiques, on ne dispose d'aucune donnée sur les structures nerveuses, les réseaux neuronaux, la cascade de médiateurs impliqués dans ces processus décisionnels.



**Figure 4.1 : Modélisation des comportements ingestifs.**

CSF : liquide céphalo-rachidien.

L'autre intervention manifeste du système nerveux central se réalise dans la mise en place des procédures de la physiologie anticipatrice. Ce sont des mécanismes à court terme, tel le rassasiement (*satiété*) qui stoppe la prise alimentaire sur des informations liées à l'ingestion (sensorialité oropharyngée,

mécanoréception de la poche gastrique). Ce sont également des mécanismes à long terme comme ceux qui favorisent la constitution des tissus de réserve en prévision des saisons de faible disponibilité alimentaire ; dans ce domaine, les mécanismes de la récompense (*reward system*) facilitent et entretiennent la prise d'aliment à fort potentiel de stockage (sucres rapides et graisses).

### **Pondéostat et boucle leptine**

L'hypothèse glucostatique du contrôle de la prise alimentaire s'est trouvée assez rapidement confortée grâce à un ensemble de données expérimentales et physiopathologiques, notamment dans le cadre de la maladie diabétique. L'utilisation sur des modèles animaux d'agonistes toxiques du glucose (2-désoxy-D-glucose, aurothioglucose) a permis de développer le concept de neurone glucorécepteur ; ce sont des travaux électrophysiologiques, notamment ceux de Oomura (1976), qui en ont établi la crédibilité, le neurone étant à la fois le biocapteur du niveau des réserves cellulaires en glucides et l'effecteur capable d'initier la faim ou la satiété.

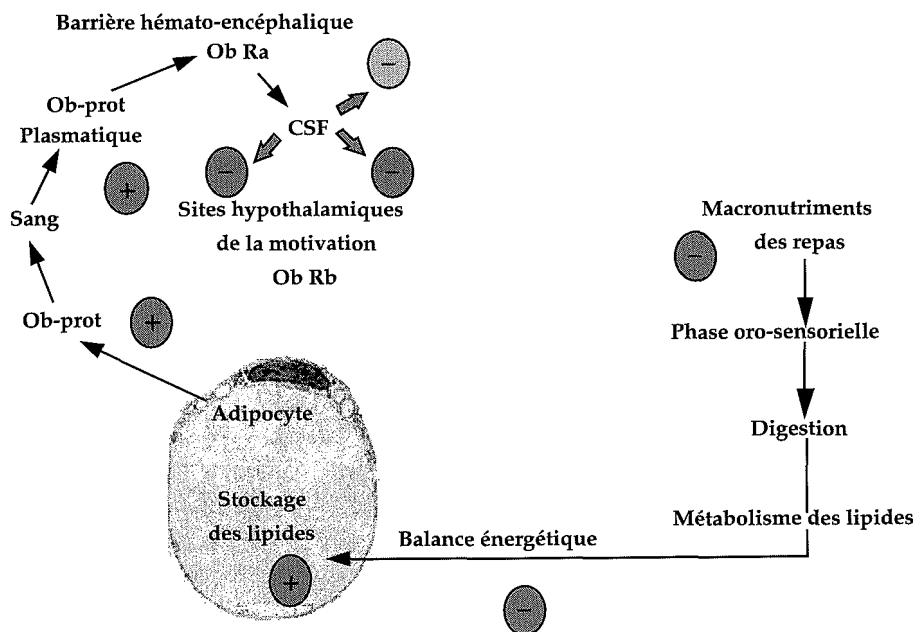
Le pondéostat est le modèle théorique qui s'est le plus imposé au regard du clinicien face au constat de l'échec relatif des techniques médicales d'amai-grissement, avec un retour progressif au poids de départ, voire au-delà. Tout se passe comme si la masse grasse était l'objet d'un rétrocontrôle asservi à une valeur de référence propre à chaque individu : le poids de confort. Toutefois, ce modèle a longtemps présenté une faiblesse tenant principalement à la méconnaissance du système intrinsèque de mesure de la masse grasse : par quel mécanisme le cerveau est-il renseigné sur le niveau d'adiposité de l'organisme ?

Dès 1978, des expériences de parabiose entre modèles génétiques de souris obèses de type ob/ob ou db/db conduisent Coleman à penser que le premier type d'obésité (ob/ob) est la conséquence d'une impossibilité génétique d'exprimer un facteur humoral, surexprimé dans le second type ; mais la souris db/db ne possède pas de récepteur pour ce facteur. Ce messenger chimique sanguin modulerait les deux aspects du bilan énergétique : il diminuerait la prise alimentaire et augmenterait les dépenses énergétiques.

Ce n'est qu'en 1994 que les généticiens et les biologistes moléculaires (Zhang et coll., 1994) ont identifié le gène muté chez la souris ob/ob et son homologue dans la souche sauvage. Ce gène code pour une protéine, l'Ob-protéine, biosynthétisée par les adipocytes et libérée dans le plasma et qui est également dénommée leptine. Sa concentration plasmatique est en corrélation avec la masse adipeuse du sujet (Stephens et Caro, 1998 pour revue) et varie en fonction du jeûne et de la renutrition. Le gène de son récepteur a également été identifié (Tartaglia et coll., 1995 ; Chen et coll., 1996) : il ne possède qu'un seul domaine transmembranaire et appartient à la famille des récepteurs aux cytokines. Il se présente sous deux isoformes, la forme courte du fait d'un domaine cytosolique réduit (ObRA) est présente sur les cellules à l'interface

entre le secteur plasmatique et le compartiment cérébral du liquide céphalo-rachidien. Il assure la translocation du message chimique émis par les tissus adipeux, de la circulation systémique vers le tissu nerveux au travers notamment des plexus choroïdes. La leptine diffuse dans le cerveau, elle se lie à ses récepteurs longs (ObRB) dont le domaine cytosolique complètement développé assure la transduction du message dans le neurone cible. Ces récepteurs longs sont très fortement exprimés dans les sous-populations de neurones hypothalamiques intervenant dans la diminution de la prise alimentaire (Håkansson et coll., 1998 ; Huang et coll., 1996 ; Mercer et coll., 1996).

Les éléments du mécanisme *feed-back* du lipostat peuvent maintenant s'enchaîner dans une boucle (figure 4.2). Cependant, les raisons de la non-fonctionnalité de ces mécanismes chez les sujets humains obèses posent de nombreuses questions et font l'objet de travaux intensifs. Par ailleurs, les implications de cette « boucle leptine » dans les états de maigreur ne sont que très peu documentées.



**Figure 4.2 : Boucle de la leptine (Ob-protéine).**

Ob-prot : Ob-protéine ; ObRa : forme courte du récepteur de la leptine ; ObRb : forme longue du récepteur de la leptine ; CSF : liquide céphalo-rachidien.

## Neuromédiateurs et prise alimentaire

C'est à partir d'arguments cliniques (le syndrome hypothalamique latéral) et d'arguments expérimentaux de nature lésionnelle chez le rat que « aire hypothalamique latérale » (AHL) et « noyaux ventromédians de l'hypothalamus » (VMH) ont longtemps été qualifiés de centre de la faim et centre de la satiété, respectivement. Les neuroendocrinologues, par la multitude de travaux réalisés sur l'hypothalamus et la grande diversité technologique de leurs approches, ont mis en évidence une abondance de neuromédiateurs, le plus souvent peptidergiques, et une complexité morphofonctionnelle pour chacun des noyaux hypothalamiques actuellement impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire : noyaux arqués, noyaux suprachiasmatiques et noyaux paraventriculaires.

### Noyaux paraventriculaires hypothalamiques : un rôle clé

Les noyaux paraventriculaires (NPV), formations paires de l'hypothalamus dorso-médian, sont une cible expérimentale et pharmacologique très souvent évoquée dans plusieurs modèles du comportement alimentaire.

Les NPV de rats sont composés d'environ 20 000 neurones, divisés en sous-populations sur :

- des critères de morphologie neuronale (parties magnocellulaire et parvocellulaire) ;
- des caractéristiques neurochimiques, en particulier les coexistences peptide/peptide ou peptide/neurotransmetteur ;
- une systématisation des afférences, vers des zones fonctionnelles neuroendocrines (neurohypophyse et plexus porte adénohypophysaire de l'éminence médiane), ou vers des zones neuromodulatrices mésencéphaliques, rhombencéphaliques et médullaires).

Ils reçoivent de très nombreuses afférences nerveuses délivrant leurs informations à l'aide d'une grande diversité de neuromédiateurs. Plus de vingt neuropeptides et neurotransmetteurs ont été identifiés dans les soma neuronaux et les afférences paraventriculaires, plusieurs d'entre eux étant cosynthétisés dans les mêmes neurones, ajoutant ainsi à la complexité des mécanismes neurobiologiques. Une moitié d'entre eux environ se trouve concernée par la prise alimentaire (tableau 4.I).

Les informations reçues et intégrées par les NPV sont de deux natures. Elles peuvent être humorales, en provenance des glandes endocrines elles-mêmes ou d'organes possédant des fonctions endocrines, comme le tissu adipeux qui biosynthétise et libère la leptine. Ces messagers chimiques sont véhiculés par les liquides interstitiels du cerveau, soit à partir de zones sans barrières hématoencéphaliques (noyaux hypothalamiques arqués), soit à partir de translocations plasma/liquide céphalorachidien, comme cela a été évoqué précédemment. Les informations peuvent également être d'origine nerveuse, ascendantes

**Tableau 4.1 : Neuromédiateurs centraux contrôlant le comportement alimentaire, répartis suivant leurs effets anorexigène ou orexigène.**

Inhibiteurs de la prise alimentaire	Stimulants de la prise alimentaire
Sérotonine	Dopamine
Corticolibérine	Noradrénaline
Neurotensine	Neuropeptide Y
Vasopressine	Hormone de mélanocortination (MCH)
Protéine Agouti	Orexines A et B
Hormone de mélanostimulation (MSH)	Endorphines, dynorphines
<i>Tumor necrosis factor <math>\alpha</math></i> (TNF $\alpha$ )	Galanine
<i>Cocaïne-amphétamine regulated (CAR) transcript</i>	Hormone stimulant l'hormone de croissance (GHRH)

en provenance du tronc cérébral (centres neurovégétatifs, informations sensorielles), intrahypothalamiques notamment à partir des noyaux arqués, intralimbiques de l'hippocampe, de l'amygdale ou descendantes en provenance des zones corticales et septales, et des zones de sensorialité olfactive.

Il est clair que l'hypothalamus, et plus particulièrement les NPV, sont des éléments de la voie finale commune qui met en œuvre la stratégie alimentaire décidée par l'individu.

## Neuromédiateurs

La plupart des neurotransmetteurs (acétylcholine, catécholamines, indolamines, GABA, glutamate) sont identifiables dans les noyaux hypothalamiques concernés par la prise alimentaire. Ce sont dans les afférences qu'ils sont le mieux représentés. Dopamine, noradrénaline et sérotonine sont impliquées dans plusieurs mécanismes neurobiologiques déterminant soit la faim, soit la satiété. Il existe de nombreux travaux démontrant le rôle anorexigène des afférences sérotoninergiques dans l'hypothalamus.

## Neuropeptides orexigènes

À l'heure actuelle, deux peptides, le neuropeptide Y (NPY) et la galanine (GAL), semblent plus particulièrement impliqués dans les mécanismes de préférence alimentaire pour les macronutriments.

Le neuropeptide Y est actuellement le plus puissant des peptides stimulant la prise alimentaire (Stanley, 1993). Lorsqu'il est injecté dans le noyau paraventriculaire hypothalamique (NPV) chez des animaux ayant un choix entre les trois sources de macronutriments purs supplémentés en vitamines et minéraux, il induit à faibles doses une très forte augmentation de la prise glucidique, et uniquement glucidique (Stanley et coll., 1985). Ceci est confirmé

lorsque le choix est proposé entre deux sources de macronutriments dont l'une est obligatoirement des glucides (Stanley et coll., 1985) ou entre deux régimes contrastés : soit très riche en glucides (amidon 68 %), soit très riche en lipides (huile + saindoux 68 %) (Morley et coll., 1987).

Un autre peptide orexigène, la galanine, injecté dans les mêmes conditions de choix entre les trois macronutriments, stimule préférentiellement la consommation de lipides (Tempel et coll., 1988). L'injection d'oligonucléotides antisens de la galanine dans le NPV induit une diminution de plus de 50 % de la consommation de lipides en situation de choix (Akabayashi et coll., 1994a). Cependant, cette spécificité d'action de la galanine sur les lipides a été discutée par d'autres équipes (Corwin et coll., 1995 ; Smith et coll., 1996), et il semble que la consommation basale de lipides de chaque animal ainsi que les conditions du choix proposé soient des facteurs qui interfèrent de façon importante dans l'effet de la galanine.

Des précisions intéressantes ont été apportées par des perfusions intracérébrales chroniques (répétées ou continues) de neuropeptide Y. Lorsque les injections sont répétées toutes les huit heures, une augmentation de la consommation de lipides est également enregistrée (Stanley et coll., 1989). Lorsque la perfusion est réalisée en continu pendant deux semaines grâce à l'utilisation de minipompes osmotiques de type Alzet (Beck et coll., 1992a) et que les animaux ont le choix entre un régime riche en glucides et un régime riche en lipides, la consommation de glucides est fortement stimulée pendant les neuf premiers jours de perfusion, alors que celle de lipides n'est augmentée que pendant les deux premiers jours de perfusion. La stimulation de la prise de lipides est donc saturable bien plus rapidement que celle de glucides.

Il existe un rétrocontrôle exercé par les macronutriments sur l'action et les taux des peptides. Ce point est particulièrement bien démontré pour le neuropeptide Y, que ce soit en situation aiguë, à court terme ou à long terme. À court terme (deux semaines), lorsque l'on augmente le rapport glucides/lipides dans un régime imposé, on observe une baisse des concentrations de NPY dans la partie parvocellulaire du noyau paraventriculaire. Si le régime n'est plus imposé et si l'on donne le choix à ces animaux entre un régime riche en lipides et un régime riche en glucides, cette relation est confirmée, le taux de neuropeptide Y dans ce noyau s'adaptant au choix alimentaire des animaux (Beck et coll., 1990, 1992b). À long terme, lorsque les animaux sont nourris avec ces régimes contrastés dès le sevrage et jusqu'à l'âge de 120 jours, on observe le même phénomène qu'à court terme. Le rétrocontrôle par le régime riches en glucides des taux de NPY dans le noyau paraventriculaire est également observé dans le noyau arqué (Beck et coll., 1994).

Il existe dans la littérature des arguments plus « spontanés » montrant le lien entre ces peptides et les préférences alimentaires. Le premier d'entre eux est d'ordre chronologique. Il s'agit des variations endogènes nycthémerales des peptides hypothalamiques associées au changement de préférences lors du cycle jour/nuite. Une augmentation importante des taux et de la libération de



NPY est observée dans le noyau paraventriculaire lors de la transition jour/nuit, qui est une période clé pour le déclenchement de la prise alimentaire (Jhanvar-Uniyal et coll., 1990 ; Stricker-Krongrad et coll., 1997). Des études parallèles ont montré que les premières heures de cette période, et surtout le premier repas nocturne, sont caractérisés par l'ingestion d'une très forte proportion de glucides lorsque les rats ont le choix entre les trois sources de macronutriments purs (Tempel et coll., 1989). De même, la consommation préférentielle de lipides en deuxième partie de période nocturne est associée à des taux élevés de galanine dans la partie médiodorsale de l'hypothalamus (Tempel et Leibowitz, 1990 ; Akabayashi et coll., 1994b).

Chez le rat Brattleboro qui a une préférence marquée pour les lipides, le *turn-over* de la galanine est augmenté au niveau du noyau paraventriculaire (Burllet et coll., 1996). Dans un groupe de rats Long-Evans normaux, parmi lesquels on a sélectionné des rats à préférence marquée pour les lipides et des rats à préférence marquée pour les glucides, on constate que les seules variations en neuropeptides hypothalamiques sont enregistrées au niveau du noyau paraventriculaire. Pour le neuropeptide Y, on retrouve le phénomène de régulation précédemment décrit, à savoir que les rats qui préfèrent les glucides ont des taux faibles de neuropeptide Y dans le noyau paraventriculaire. L'inverse est obtenu pour les rats qui ont une préférence marquée pour les lipides. La différence entre les deux groupes est de l'ordre de 30 %. Pour la galanine, un phénomène similaire est observé. Les rats à préférence marquée pour les lipides ont des concentrations dans le noyau paraventriculaire significativement plus faibles que celles des rats à préférence pour les glucides. Au vu de ces résultats, il semble donc que les préférences alimentaires résultent d'un équilibre entre neuropeptides hypothalamiques qui interagissent au niveau du noyau paraventriculaire (Horvath et coll., 1996).

Galanine et neuropeptide Y ne sont pas les seuls peptides impliqués dans les préférences alimentaires. Des peptides périphériques tels que la leptine ou l'insuline, qui sont également sensibles à la composition des régimes (Beck et coll., 1994 ; Masuzaki et coll., 1995) sont également modifiés chez les rats à préférence alimentaire marquée (Beck et coll., 1997). Ces peptides interagissent avec les systèmes de régulation hypothalamiques et en particulier avec le neuropeptide. Enfin, il ne faut pas oublier le rôle de peptides inhibiteurs de la prise alimentaire comme la cholécystokinine, l'entérostatine ou la neurotensine, fortement liés à la nature des ingesta (Beck, 1992 ; Erlanson-Albertsson et York, 1997) et peuvent contribuer à la détermination des choix alimentaires (Beck et coll., 1997).

### **Neuropeptides anorexigènes**

Il paraît intéressant d'évoquer ici l'intervention d'un autre peptide qui semble jouer un rôle intégrateur dans le contrôle de la prise alimentaire, il s'agit de la corticolibérine (ou *corticotropin-releasing hormone* – CRH) qui est à la fois hormone et neuromodulateur. Hormone, elle l'est principalement en raison

de sa synthèse dans les neurones parvocellulaires des noyaux paraventriculaires hypothalamiques et de sa libération en direction de l'adénohypophyse, dans la circulation porte de l'éminence médiane. Substance neuromodulatrice, elle a pour origine les neurones des noyaux centraux de l'amygdale, ceux du lit de la strie terminale, des aires préoptiques et de l'hypothalamus latéral mais aussi, au niveau du tronc cérébral, les neurones de l'olive inférieure, des noyaux parabrachiaux, et des noyaux du tractus solitaire (Petrusz et Merchenthaler, 1992). La CRH humorale contrôle *in fine* la synthèse et la libération des glucostéroïdes. Elle est le pivot d'interactions comportementales et métaboliques qui modulent de façon majeure la prise alimentaire. Il faut cependant ajouter la CRH neuromodulatrice à la liste des neuropeptides centraux qui sont impliqués dans ce contrôle.

Peu d'années après l'isolement et l'identification de la CRH, une équipe américaine montre que l'injection d'une petite quantité de ce peptide diminue la prise alimentaire (Morley et Levine, 1982). Il est alors précisé que l'injection près des noyaux paraventriculaires hypothalamiques est la plus efficace, et qu'à l'effet sur la prise alimentaire s'ajoute une stimulation de l'activité générale qui est indépendante de l'activation de l'axe hypothalamo-adénocorticotrope (Britton et coll., 1986). Ces dernières expériences reprises chez le rat Zucker obèse ont confirmé l'indépendance de l'activation corticotrope et de la diminution de la prise alimentaire. Ainsi, l'injection aiguë intracérébroventriculaire de 5 µg de CRH de rat augmente significativement le taux d'hormone corticotrope dans le sang (ACTHémie), et diminue la taille du premier repas. L'injection de dexaméthasone (0,5 mg/kg par voie intrapéritonéale), stéroïde de synthèse à effet adénohypophysaire majeur, inhibe l'augmentation de l'ACTHémie induite par la CRH, tandis que la diminution de la prise alimentaire reste significative.

Le clonage des différents récepteurs centraux à la CRH est encore trop récent pour que la participation de chacun des sous-types de récepteurs à des régulations complexes soit largement argumentée. Il n'en reste pas moins intéressant de noter que l'ARN messager des récepteurs CRHR1 varie différemment au cours du jeûne chez le rat Zucker obèse et chez son homologue maigre (Timofeeva et Richard, 1997). Ajoutons encore l'identification d'un nouveau peptide, l'urocortine, qui possède comme la CRH un pouvoir anorexigène spécifique, et présente une meilleure affinité pour les récepteurs de type 2 de la CRH que la CRH elle-même (Spina et coll., 1996).

Il ne faut oublier dans les effets anorexigènes de la CRH ni les interactions avec d'autres neuropeptides centraux, ocytocine (Olson et coll., 1991) ou neuropeptide Y (Menzaghi et coll., 1993), ni celles avec différents neurotransmetteurs, la sétonine par exemple, ni celles avec des messagers de l'immunostimulation comme les interleukines. Il n'est donc pas déraisonnable de penser que les différentes sous-populations de neurones hypothalamiques, voire paraventriculaires, synthétisant la CRH participent à des aspects du

contrôle de la prise alimentaire qui restent à explorer et qui ne passent pas obligatoirement par la mise en jeu des glucostéroïdes.

**En conclusion**, à coté des fonctions primaires « manger » et « boire », l'individu affirme également son existence à travers ses fonctions cognitives et relationnelles. Ces registres ne sont pas indépendants les uns des autres et les contrôles réalisés dans le cadre de l'homéostasie physiologique de l'individu se complètent d'interactions assurant l'homéostasie comportementale. De nombreux neuromédiateurs et circuits nerveux, surtout localisés dans l'hypothalamus, le système limbique et le tronc cérébral, interviennent dans ces mécanismes. L'état pathologique, au travers de la communication entre les systèmes immunitaire et nerveux, peut entraîner la mise en jeu des systèmes neuronaux anorexigènes ou satiétants. Il est devenu important de prendre en compte l'évolution multifactorielle d'une dénutrition et de mettre en œuvre des réponses appropriées aux facteurs de nature socio-économique, culturelle, psychologique ou relationnelle.

## BIBLIOGRAPHIE

- AKABAYASHI A, KOENIG JI, WATANABE Y, ALEXANDER JT, LEIBOWITZ SF. Galanin-containing neurons in the paraventricular nucleus : a neurochemical marker for fat ingestion and body weight gain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994a, **91** : 10375-10379
- AKABAYASHI A, ZAIA CTBV, KOENIG JI, GABRIEL SM, SILVA I, LEIBOWITZ SF. Diurnal rhythm of galanin-like immunoreactivity in the paraventricular and suprachiasmatic nuclei and other hypothalamic areas. *Peptides* 1994b, **15** : 1437-1444
- BECK B. Cholecystokinin, neurotensin and corticotropin-releasing factor - 3 important anorexic peptides. *Ann Endocrinol* 1992, **53** : 44-56
- BECK B, STRICKER-KRONGRAD A, BURLET A, NICOLAS JP, BURLET C. Influence of diet composition on food intake and hypothalamic neuropeptide Y (NPY) in the rat. *Neuropeptides* 1990, **17** : 197-203
- BECK B, STRICKER-KRONGRAD A, NICOLAS JP, BURLET C. Chronic and continuous intracerebroventricular infusion of neuropeptide Y in Long-Evans rats mimics the feeding behaviour of obese Zucker rats. *Int J Obesity* 1992a, **16** : 295-302
- BECK B, STRICKER-KRONGRAD A, BURLET A, NICOLAS JP, BURLET C. Specific hypothalamic neuropeptide-Y variation with diet parameters in rats with food choice. *Neuroreport* 1992b, **3** : 571-574
- BECK B, STRICKER-KRONGRAD A, BURLET A, MAX JP, MUSSE N et coll. Macronutrient type independently of energy intake modulates hypothalamic neuropeptide Y in Long-Evans rats. *Brain Res Bull* 1994, **34** : 85-91
- BECK B, STRICKER-KRONGRAD A, BURLET C. Neurotensin as possible mediator of the inhibitory of leptin on food intake. *Soc Neurosci Abstr* 1997, **23** : 851
- BRITTON KL, VARELA M, GARCIA A, ROSENTHAL M. Dexamethasone suppresses pituitary-adrenal but not behavioral effects of centrally administered CRF. *Life Sci* 1986, **38** : 211-216

- BURLET A, ODORIZZI M, BECK B, MAX JP, FERNETTE B et coll. Hypothalamic expression of galanin varies with the preferential consumption of fat. *Soc Neurosci Abstr* 1996, **22** : 1685
- CHEN H, CHARLAT O, TARTAGLIA LA, WOOLF EA, ELLIS SJ et coll. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor : identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996, **84** : 491-495
- COLEMAN DL. Obese and diabetes : two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 1978, **14** : 141-148
- CORWIN RL, ROWE PM, CRAWLEY JN. Galanin and the galanin antagonist M40 do not change fat intake in a fat-chow choice paradigm in rats. *Am J Physiol* 1995, **38** : R511-R518
- ERLANSONALBERTSSON C, YORK D. Enterostatin - A peptide regulating fat intake. *Obes Res* 1997, **5** : 360-372
- HÅKANSSON ML, BROWN H, GHILARDI N, SKODA RC, MEISTER B. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *J Neurosci* 1998, **18** : 559-572
- HORVATH TL, NAFTOLIN F, LERANTH C, SAHU A, KALRA SP. Morphological and pharmacological evidence for neuropeptide Y-galanin interaction in the rat hypothalamus. *Endocrinology* 1996, **137** : 3069-3077
- HUANG XF, KOUTCHEROV I, LIN S, WANG HQ, STORLIEN L. Localization of leptin receptor m-RNA expression in mouse brain. *Neuroreport* 1996, **7** : 2635-2638
- JHANWAR-UNIYAL M, BECK B, BURLET C, LEIBOWITZ SF. Diurnal rhythm of neuropeptide Y-like immunoreactivity in the suprachiasmatic, arcuate and paraventricular nuclei and other hypothalamic sites. *Brain Res* 1990, **536** : 331-334
- MASUZAKI H, OGAWA Y, HOSODA K, KAWADA T, FUSHIKI T, NAKAO K. Augmented expression of the obese gene in the adipose tissue from rats fed high-fat diet. *Biochem Biophys Res Comm* 1995, **216** : 355-358
- MAYER J. Regulation of energy intake and the body weight – the glucostatic theory and the lipostatic hypothesis. *Am N Y Acad Sci* 1955, **633** : 15-42
- MENZAGHI F, HEINRICHS SC, MERLO-PICH E, WEISS F, KOOB G. The role of limbic and hypothalamic corticotropin -releasing factor in behavioral responses to stress. *Ann NY Acad Sci* 1993, **697** : 142-154.
- MERCER JG, HOGGARD N, WILLIAMS LM, LAWRENCE CB, HANNAH LT, TRAYHURN P. Localization of leptin receptor m-RNA and the long form splice variant (ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. *FEBS Lett* 1996, **387** : 113-116
- MORLEY JE, LEVINE AS. Corticotropin-releasing factor, grooming and ingestive behaviors. *Life Sci* 1982, **31** : 1459-1464
- MORLEY JE, LEVINE AS, GOSNELL BA, KNEIP J, GRACE M. Effect of neuropeptide Y on ingestive behaviors in the rat. *Am J Physiol* 1987, **252** : R 599-R 609
- OLSON BR, DRUTAROSKY MD, STRICKER EM, VERBALIS JG. Brain oxytocin receptors mediate corticotropin-releasing hormone-induced anorexia. *Am J Physiol* 1991, **260** : R448-R452

OOMURA Y. Significance of glucose, insulin and free fatty acids on the hypothalamic feeding and satiety neurons. In : *Hunger : basic mechanisms and clinical implications*. New York : Raven Press, 1976 : 145-158

PETRUSZ P, MERCHENTHALER I. The corticotropin-releasing factor system. In : *Neuroendocrinology*. Nemeroff CB Ed. Boca Raton : CRC Press, 1992 : 129-183

SMITH BK, YORK DA, BRAY GA. Effects of dietary preference and galanin administration in the paraventricular or amygdaloid nucleus on diet self-selection. *Brain Res Bull* 1996, **39** : 149-154

SPINA M, MERLO-PICH E, CHAN RKW, BASSO AM, RIVIER J et coll. Appetite-suppressing effects of urocortin, a CRF-related neuropeptide. *Science* 1996, **273** : 1561-1563

STANLEY BG. Neuropeptide Y in multiple hypothalamic sites controls eating behavior, endocrine, and autonomic systems for body energy balance. In : *Biology of neuropeptide Y and related peptides*. Colmers WF, Wahlestedt C Eds. Totowa : Humana Press Inc, 1993 : 457-509

STANLEY BG, DANIEL DR, CHIN AS, LEIBOWITZ SF. Paraventricular nucleus injections of peptide YY and neuropeptide Y preferentially enhance carbohydrate ingestion. *Peptides* 1985, **6** : 1205-1211

STANLEY BG, ANDERSON KC, GRAYSON MH, LEIBOWITZ SF. Repeated hypothalamic stimulation with neuropeptide Y increases daily carbohydrate and fat intake and body weight gain in female rats. *Physiol Behav* 1989, **46** : 173-177

STEPHENS TW, CARO JF. To be lean or not to be lean. Is leptin the answer ? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1998, **106** : 1-15

STRICKER-KRONGRAD A, KOZAK R, BURLET C, NICOLAS JP, BECK B. Physiological regulation of hypothalamic neuropeptide Y release in lean and obese rats. *Am J Physiol* 1997, **273** : R2112-R2116

TARTAGLIA LA, DEMSKI M, WENG X, DENG N, CULPEPPER J et coll. Identification and expression cloning of leptin receptor, obR. *Cell* 1995, **83** : 1263-1271

TEMPEL DL, LEIBOWITZ SF. Diurnal variations in the feeding responses to norepinephrine, neuropeptide-Y and galanin in the PVN. *Brain Res Bull* 1990, **25** : 821-825

TEMPEL DL, LEIBOWITZ KJ, LEIBOWITZ SF. Effects of PVN galanin on macronutrient selection. *Peptides* 1988, **9** : 309-314

TEMPEL DL, SHOR-POSNER G, DWYER D, LEIBOWITZ SF. Nocturnal patterns of macronutrient intake in freely feeding and food-deprived rats. *Am J Physiol* 1989, **256** : R 541-R 548

TIMOFEEVA E, RICHARD D. Functional activation of CRH neurons and expression of the genes encoding CRH and its receptors in food-deprived lean (FA/?) and obese (fa/fa) Zucker rats. *Neuroendocrinology* 1997, **66** : 327-340

ZHANG Y, PROENCA R, MAFFEI M, BARONE M, LEOPOLD L, FRIEDMAN JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994, **372** : 425-432