

# Introduction

Pr Bairi A

Nous allons ici traiter de la régulation du comportement alimentaire (appétit, prise alimentaire, poids corporel, dépenses énergétiques) par les peptides orexigènes qui ont un effet favorisant la prise alimentaire, et les peptides anorexigènes qui ont l'effet opposé. Ces peptides sont présents dans notre corps au niveau périphérique (tractus digestif, tissu adipeux) et au niveau central (système nerveux central). Nous ne traiterons pas ici des hormones, car la liste des peptides impliqués est déjà plus que conséquente. De ce fait, nous avons fait le choix de nous attarder sur certains peptides que nous avons jugés principaux, plutôt que de traiter succinctement une plus large liste de peptides.

Cette synthèse a pour but de faire une mise à jour des données. Les connaissances principales nécessaires à la bonne compréhension du sujet seront rappelées.

Trois grandes parties seront développées : I) La régulation générale de l'appétit et du comportement alimentaire, aux niveaux périphérique et central ; II) La présentation des principaux peptides orexigènes et anorexigènes, de leur rôle et de leurs actions ; III) une partie thérapeutique dans laquelle nous avons décidé de traiter seulement de l'obésité, car elle est beaucoup plus répandue que l'anorexie.

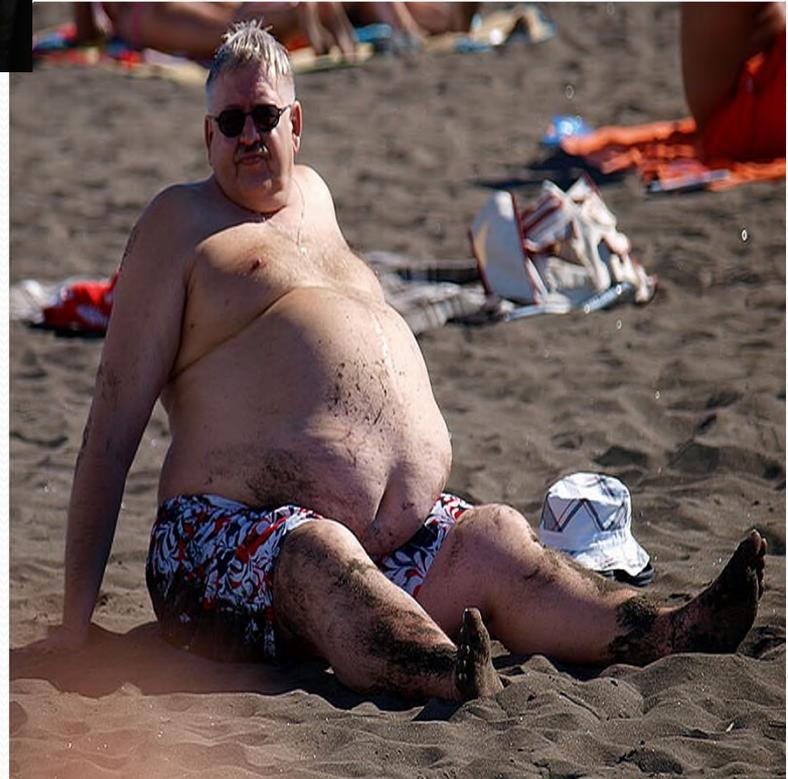
La régulation de l'appétit est étudiée depuis plus de quarante ans, et c'est aujourd'hui un sujet plus que jamais d'actualité avec la progression incessante de l'obésité dans le monde (Del Prete, Iadevaia, and Loguercio 2012).

- 
- Normalement la prise des aliments répond au besoin physiologique de croissance ou de maintien de l'homeostasie
  - Conforme au norme culturel
  - 3 à 4 repas par jour
  - A heurs fixe



**ANOREXIE**

**La boulimie**



# Les trouble du comportement alimentaire

- ✓ Une réduction ou accroissement drastique des apports alimentaire
- ✓ Cela Sous tendu par un trouble profond de l'image du corps

# I. Régulation de l'appétit et du comportement alimentaire

L'appétit et la prise alimentaire sont régulés à deux niveaux principaux : au niveau périphérique et au niveau central.

Au niveau périphérique, de nombreux peptides, orexigènes et anorexigènes entrent en jeu (Tableau 1).

**Tableau 1 : Principaux signaux, centraux et périphériques, impliqués dans la régulation de la prise alimentaire et de l'expression de l'appétit**

	<b>Molécules orexigènes</b>	<b>Molécules anorexigènes</b>
<b>Signaux centraux</b>	Neuropeptide Y (NPY)	Hormone stimulante de l'alpha-mélanocyte ( $\alpha$ -MSH)
	Agouti-related protéine (AgRP)	Peptides reliés à la cocaïne et aux amphétamines (CART)
	Hormone concentratrice de la mélanine (MCH)	Urocortine
	Galanine	Facteur libérateur de la corticotropine (CRF)
	Noradrénaline	Hormone libératrice de la thyrotropine (TRH)
	Orexines A et B	Neurotensine
	Opiïdes	Sérotonine
	Endocannabinoïdes (Matias et al. 2008)	
	$\beta$ -endorphine	
	Nesfatine-1	
<b>Signaux périphériques</b>	Ghréline	Leptine
	Progestérone	Insuline
		Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)
		Peptide YY <sub>3-36</sub> (PYY <sub>3-36</sub> )
		Oxyntomoduline
		Cholécystokinine (CCK)
		Entérostatine
		N-acyl phosphoéthanolamine (NAPE)
		Apeline (S.-Y. Lv et al. 2012)

D'après (Luquet and Cruciani-Guglielmacci 2009 ; Chen, Dong, and Jiang 2012 ; Harrold et al. 2012)

# A. Régulation périphérique

L'appétit et le comportement alimentaire sont régulés par des peptides, pour la plupart sécrétés par la paroi du tractus digestif.

En effet, après le repas, le bol alimentaire arrive dans le système digestif et stimule des mécanorécepteurs de la paroi gastrique couplés à des protéines G en la distendant (Sam et al. 2012).

Cela provoque la sécrétion de nombreux peptides (Tableau 2) et hormones anorexigènes qui entraînent la satiété et diminuent la prise alimentaire.

Au contraire, quand le tractus digestif est vide, la **ghréline**, hormone orexigène favorisant la prise alimentaire, est sécrétée.

Ces peptides empruntent la voie du nerf vague pour arriver jusqu'au système nerveux central (SNC) (Luquet and Cruciani-Guglielmacci 2009).

Certains autres peptides ne sont pas sécrétés par la paroi du tube digestif comme la leptine ou l'apeline mais par le tissu adipeux (Pénicaud, Meillon, and Brondel 2012 ; S.-Y. Lv et al. 2012).

Tableau 2 : Les peptides gastro-intestinaux et adipeux qui influent sur la satiété et la prise alimentaire

Peptide concerné	Effet sur la prise alimentaire
Cholécystokinine	Diminue
Oxyntomoduline	Diminue
Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)	Diminue
Peptide YY (3-36)	Diminue
<b>Leptine</b>	<b>Diminue</b>
<b>Apeline</b>	<b>Diminue</b>
Sérotonine	Diminue
Entérostatine	Diminue
Ghréline	Augmente

**En gras** : les peptides sécrétés par le tissu adipeux

Les entérocytes endocrines (aussi appelés « cellules-L ») sécrètent souvent plusieurs peptides. Par exemple, la synthèse du peptide PYY<sub>3-36</sub> est localisée dans les mêmes cellules du colon que le GLP-1 ou encore que la CCK. Au contraire, les cellules synthétisant de la sérotonine ne synthétisent quasiment jamais PYY<sub>3-36</sub>, GLP-1 ou CCK. Deux types d'entérocytes existent donc (Sam et al. 2012).

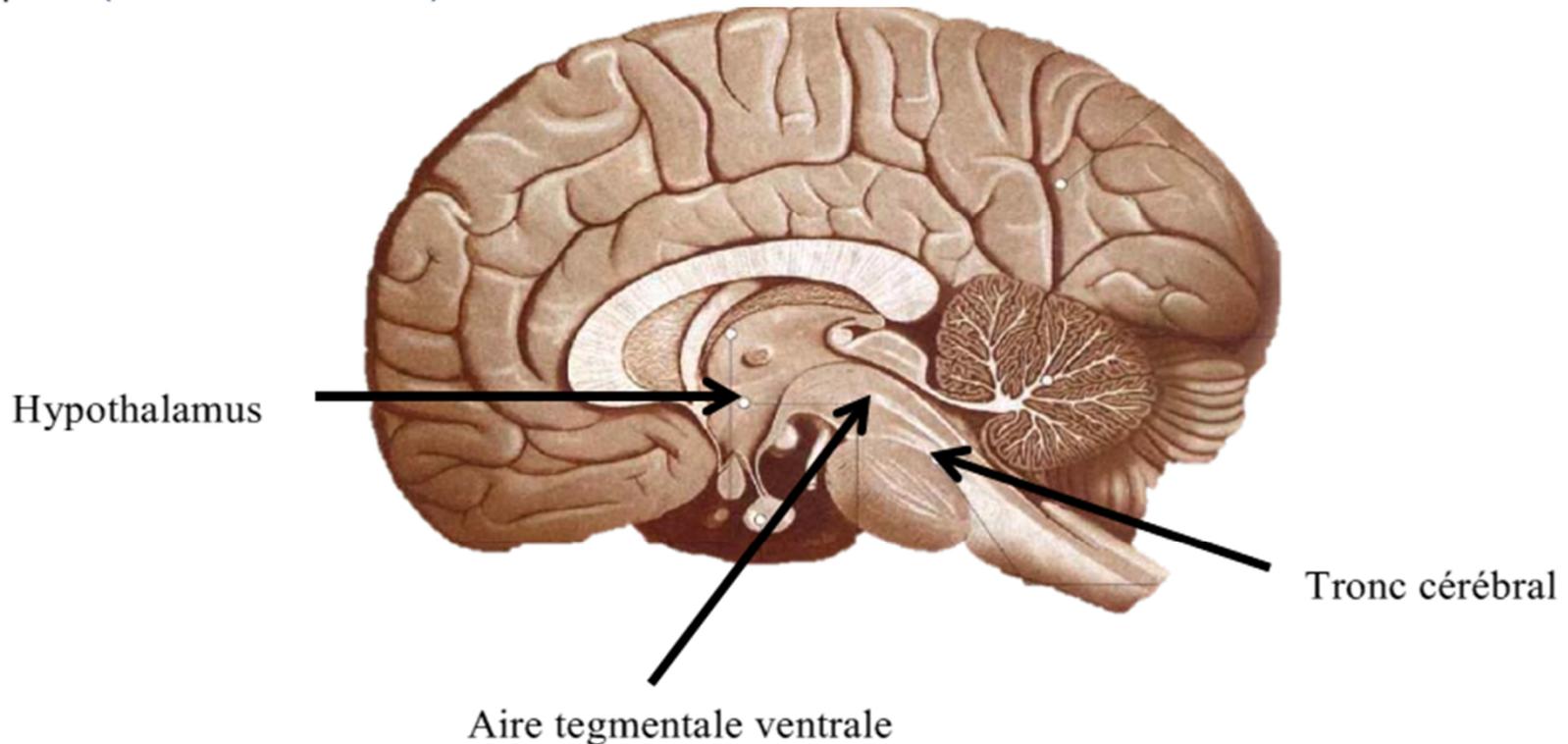
On peut classer les différents signaux initiés par les peptides en deux catégories. Premièrement, les signaux toniques, qui donnent une idée des besoins énergétiques sur le long terme (notamment initiés par la leptine). Et deuxièmement les signaux épisodiques, dûs à une prise alimentaire récente, qui génèrent des données à court-terme sur la satiété (ghréline et l'ensemble des autres peptides anorexigènes excepté la leptine) (Harrold et al. 2012).

Les peptides périphériques permettent de maintenir le poids corporel malgré les variations journalières des apports et des dépenses énergétiques (Harrold et al. 2012).

Une fois ces peptides arrivés au niveau central, d'autres peptides sécrétés par les centres régulateurs du système nerveux central prennent le relai.

## B. Régulation centrale

La régulation centrale est à la fois homéostasique et hédonique. Actuellement, plus de cinquante molécules, sécrétées par l'hypothalamus et d'autres structures régulatrices du comportement alimentaire du SNC (Figure 1), sont connues. Ces molécules agissent sur l'alimentation et sur le poids corporel (Harrold et al. 2012).



## B.1. Les axes intestin/cerveau et tissu adipeux / cerveau

Les peptides périphériques libérés par les cellules intestinales agissent sur le SNC soit directement, soit par l'intermédiaire du nerf vague (Sam et al. 2012) : c'est ce qu'on appelle l'axe intestin / cerveau. Les peptides anorexigènes libérés par les cellules du tissu adipeux suivent le même chemin vers le SNC (Figure 2).

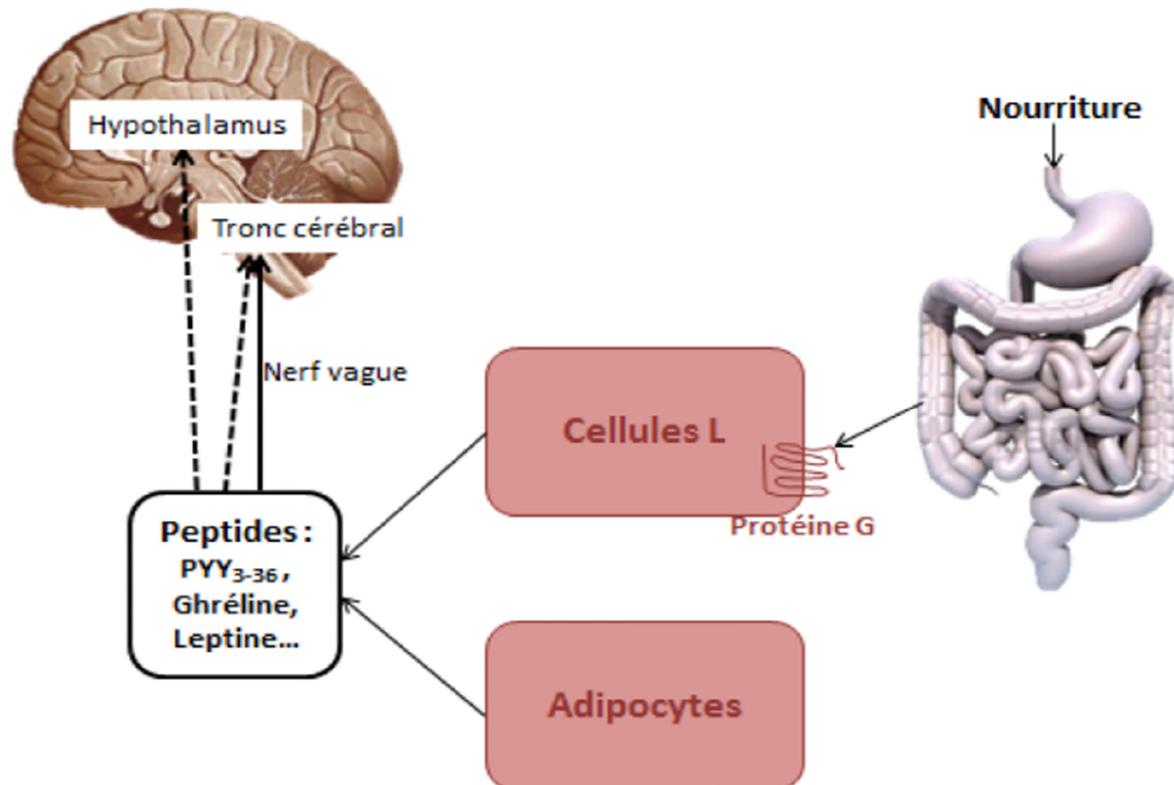


Figure 2 : Le fonctionnement de l'axe entre les organes de régulation périphériques et le SNC

Les nutriments absorbés dans le système digestif activent des récepteurs couplés à des protéines G présents à la surface des cellules L. Ces récepteurs sont composés de sept domaines transmembranaires. Ils sont aussi appelés récepteurs GPR119. Ils font parti de la famille des récepteurs couplés aux protéines G sensibles aux nutriments. Ils sont activés par de nombreux ligands. La protéine G liée au récepteur change alors de conformation et s'en détache. Cela entraîne alors une cascade de signaux aboutissant à la synthèse de peptides tels que la cholécystokinine, le peptide YY ou encore la ghréline. Les adipocytes sécrètent quant à eux la leptine et l'apeline. Tous ces peptides vont agir sur le SNC de deux manières possibles. La première est une action sur le tronc cérébral via le nerf vague. La seconde consiste à agir directement sur le tronc cérébral et l'hypothalamus.

## B.2. L'hypothalamus

---

L'hypothalamus est au cœur de la régulation centrale du comportement alimentaire. Plusieurs des noyaux (trois principalement) composant l'hypothalamus jouent des rôles importants. Le noyau arqué (ARC) est une structure dite « de premier ordre » pour le traitement des signaux de satiété. Le noyau paraventriculaire (PVN) et le noyau ventromédial (VMN) en sont des structures secondaires (Harrold et al. 2012 ; Luquet and Cruciani-Guglielmacci 2009).

### *B.2.a) Le noyau arqué (ARC)*

Le noyau arqué de l'hypothalamus joue un rôle primordial. Il contient deux types de neurones différents : les premiers entraînant un effet orexigène, les seconds un effet anorexigène (Sam et al. 2012). Les neurones orexigènes sont les neurones à neuropeptide Y (NPY) et à « agouti related protein » (AgRP) (Sam et al. 2012). Les neurones à proopiomélanocortine (POMC) ont un effet

anorexigène grâce à leur production de l'hormone alpha stimulante de la mélanocortine ( $\alpha$ -MSH) et du régulateur à la transcription de cocaïne et d'amphétamines (CART). Ils activent directement les récepteurs à la mélanocortine MC3-R et MC4-R. Les neurones NPY/AgRP exercent un tonus inhibiteur sur les neurones POMC (Figure 3) (Luquet and Cruciani-Guglielmacci 2009).

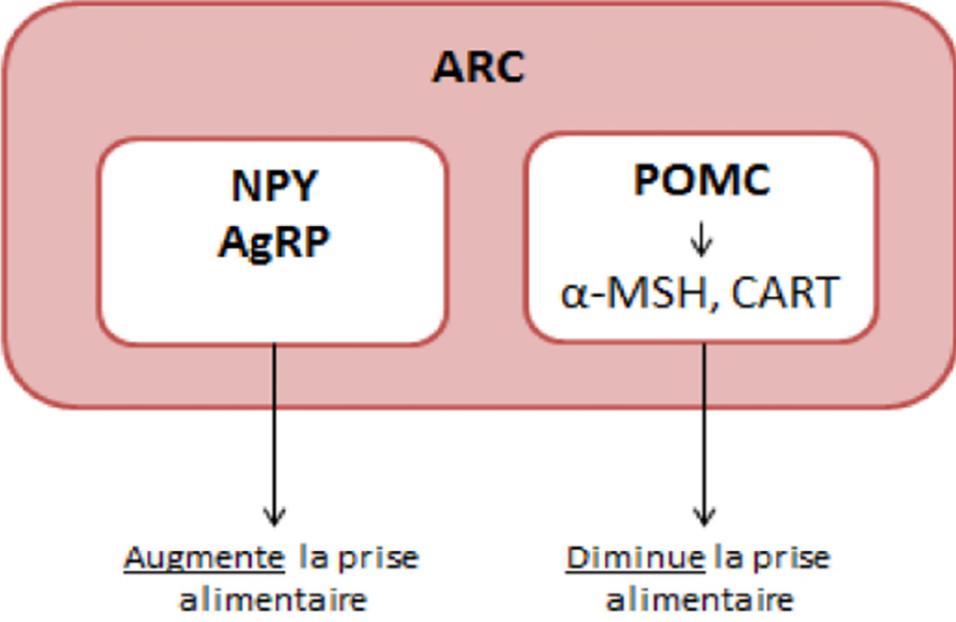


Figure 3 : Structure du noyau arqué (ARC)

ARC : noyau arqué ; NPY : neuropeptide Y ; AgRP : « agouti related protein » ; POMC : proopiomélanocortine ;  $\alpha$ -MSH : hormone alpha stimulante de la mélanocortine

(B.2.a.1)

## Les neurones à AgRP et à NPY

AgRP et NPY sont exprimés par les mêmes neurones de l'hypothalamus situés dans le noyau arqué (Aubert et al. 2010).

Les neurones NPY/AgRP synthétisent aussi l'acide gamma-amino butyrique (GABA). Ils ont une action anorexigène en allant inhiber les neurones POMC/CART grâce à l'antagonisme de l'AgRP sur le récepteur à la mélanocortine de type 4 (MCR-4) présent sur les neurones à POMC (Pénicaud, Meillon, and Brondel 2012 ; Luquet and Cruciani-Guglielmacci 2009).

Des expérimentations menées chez la souris ont montré que les sujets obèses avaient un plus fort taux d'AgRP circulant que les sujets ayant un poids corporel inférieur. Le taux de d'AgRP circulant va donc de pair avec le poids corporel (Aubert et al. 2010).

Le système à la mélanocortine est relativement complexe (Figure 4). Il se compose des différents noyaux de l'hypothalamus (PVN, VMN et ARC) ainsi que de l'hypothalamus latéral, reliés les uns aux autres. Ce système est anorexigène : de nombreuses études menées chez l'animal prouvent que si l'on élimine ne serait-ce qu'un composant de cette voie, l'animal développe une forte obésité (Luquet and Cruciani-Guglielmacci 2009).

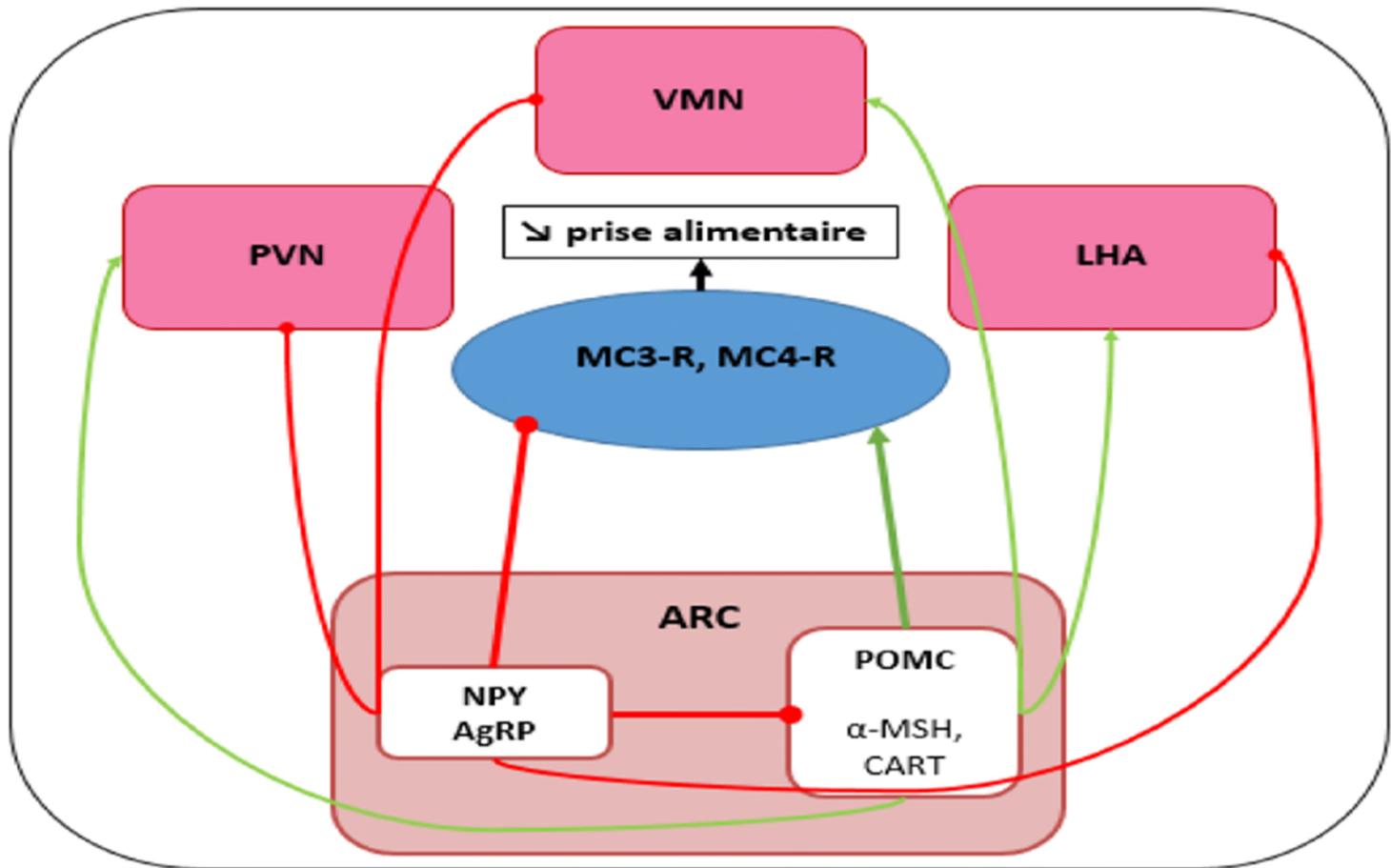


Figure 4 : Le système à mélanocortine dans l'hypothalamus

VMN : noyau ventromédial ; PVN : noyau paraventriculaire ; LHA : zone latéral de l'hypothalamus ; MC3-R : récepteur 3 à la mélanocortine ; MC4-R : récepteur 4 à la mélanocortine ; ARC : noyau arqué ; NPY : neuropeptide Y ; AgRP : « agouti related protein » ; POMC : proopiomélanocortine ;  $\alpha$ -MSH : hormone alpha stimulante de la mélanocortine.

## *B.2.b) Le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVN)*

Le PVN a pour fonction d'intégrer de nombreux signaux et de communiquer avec le tronc cérébral pour réguler le comportement alimentaire. Ces signaux viennent notamment de l'ARC (à la fois des neurones POMC et des neurones AgRP/NPY) (Harrold et al. 2012).

## *B.2.c) Le noyau ventromédial (VMN)*

---

Le noyau ventromédial est sensible aux apports de glucose (Harrold et al. 2012) et la leptine agit directement sur le VMN (Meguid et al. 2000).

Le VMN est strictement relié avec l'hypothalamus latéral. Cette relation permet d'agir à la fois sur les dépenses énergétiques mais aussi sur la prise alimentaire, et notamment sur la taille et la fréquence des repas (Meguid et al. 2000).

## B.3. Les noyaux du tractus solitaire (NTS)

Les noyaux du tractus solitaire sont situés dans la partie bulbaire du tronc cérébral. Le NTS est le tout premier relais du système nerveux central des informations provenant du système digestif. La plupart de ces informations arrivent par le nerf vague. La stimulation des neurones du NTS provoque la satiété, c'est-à-dire l'arrêt de l'alimentation qui entraîne la fin de la prise alimentaire (Luquet and Cruciani-Guglielmacci 2009).

## B.4. L'aire tegmentale ventrale (VTA)

C'est au niveau de l'aire tegmentale ventrale qu'est située la composante hédonique qui rentre en jeu dans la régulation du comportement alimentaire (Luquet and Cruciani-Guglielmacci 2009).

La composante hédonique de la prise alimentaire correspond à tout ce qui se rapporte au cinq sens : l'odeur, l'apparence, le goût des aliments et bien d'autre encore. Si l'aliment nous plaît, cette composante est augmentée, et si au contraire il ne nous plaît pas, elle est diminuée. Des facteurs environnementaux tels que le stress entrent en jeu dans cette régulation (Luquet and Cruciani-Guglielmacci 2009).

Ce système, aussi appelé système de récompense, entraîne la libération de dopamine (DA). Il communique avec l'hypothalamus latéral pour réguler la prise alimentaire en levant l'inhibition présente sur les neurones orexigènes grâce à l'action de la dopamine (Luquet and Cruciani-

La leptine (Pénicaud, Meillon, and Brondel 2012), tout comme la ghréline (King et al. 2011), agit directement sur le VTA pour moduler la libération de dopamine.

Les neurones dopaminergiques du VTA sont aussi activés par les orexines A et B qui entraînent la libération de dopamine. Les récepteurs à la ghréline du VTA sensibilisent ces neurones à l'action des orexines pour accroître son effet orexigène (King et al. 2011).

## II. Les peptides orexigènes et anorexigènes

### A.1. La Ghréline

La ghréline est un peptide orexigène. C'est le seul peptide orexigène sécrété par les organes de régulation périphérique connu à ce jour (Luquet and Cruciani-Guglielmacci 2009). Elle est principalement sécrétée par l'estomac mais aussi par la première partie de l'intestin grêle.

Sa cible est le récepteur du sécrétagogue à l'hormone de croissance (GHS-R) (Harrold et al. 2012). La ghréline agit à la fois sur les systèmes de régulation hédonique et homéostatique pour augmenter la prise alimentaire (Harrold et al. 2012). Des expérimentations menées chez l'humain ou le rongeur montrent que la ghréline augmente la faim et la prise alimentaire. Sa sécrétion débute donc pré-prandium et se stoppe juste après le repas entraînant la disparition du signal de faim (English et al. 2002).

La ghréline est issue du clivage de la proghréline. La ghréline correspond à la partie N-terminale de la proghréline composée de 28 acides aminés (Aa). La partie C-terminale restante correspond à l'obestatine (Yang et al. 2008).

La ghréline possède une sérine octanoylée en position 3 (Huda, Wilding, and Pinkney 2006). Cette octanoylation est effectuée par la ghréline O-acyl transférase (GOAT) et est essentielle pour que la ghréline ait un effet orexigène (Luquet and Cruciani-Guglielmacci 2009).

### *A.1.c) Mode d'action de la ghréline chez les mammifères*

La ghréline agit à différents niveaux sur le système nerveux central (Figure 5) :

- 1) Sur l'hypothalamus et notamment sur le noyau arqué en activant les neurones NPY/AgRP (King et al. 2011).
- 2) Sur le tronc cérébral via le nerf vague (Huda, Wilding, and Pinkney 2006).
- 3) Sur le VTA pour augmenter la libération de dopamine qui a un effet orexigène (King et al. 2011).

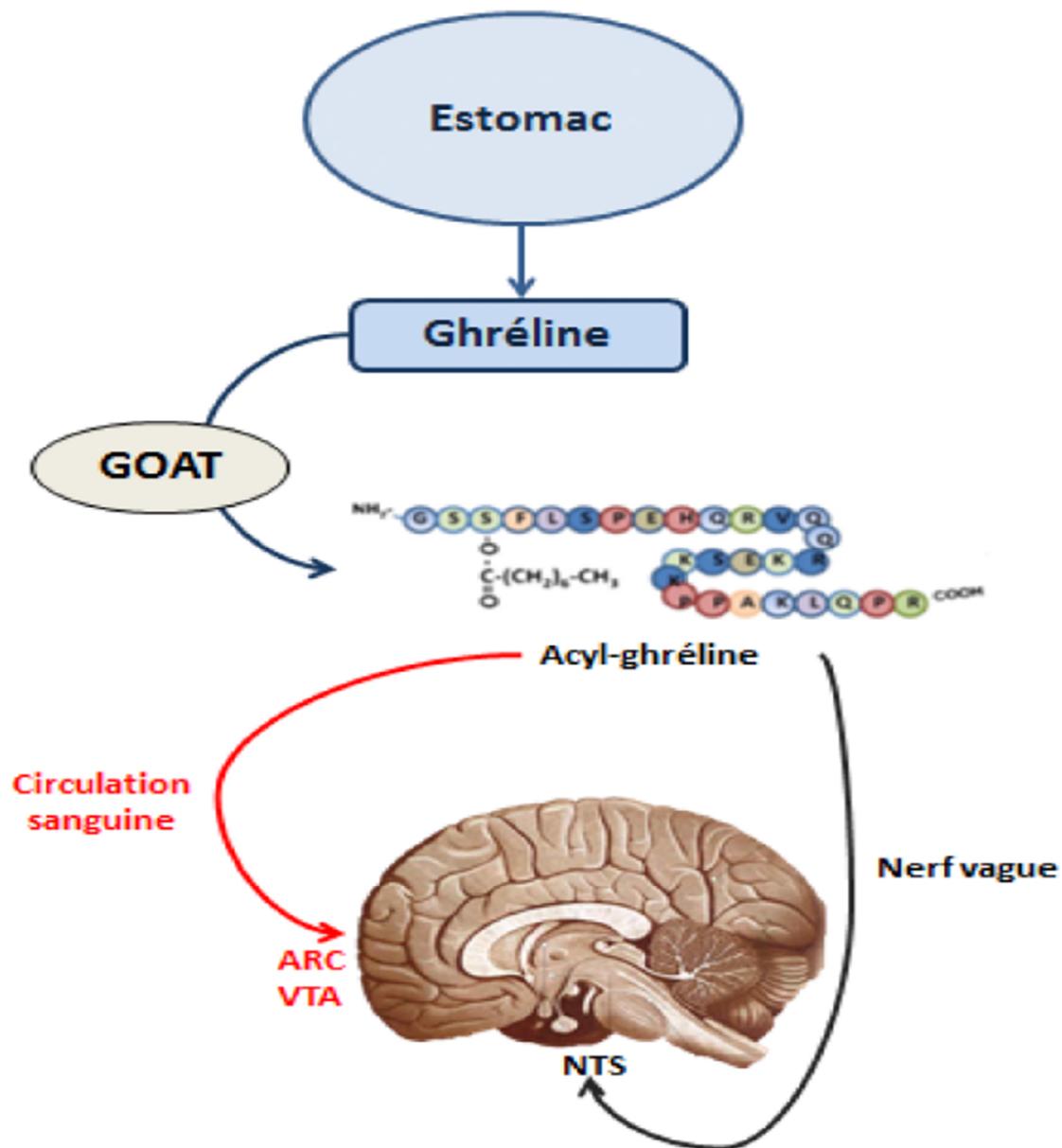


Figure 5.14.6. (from [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2702002/figure/fig1](#))

## A.1.d) Les actions de la ghréline

---

### (A.1.d.1) Actions orexigènes

La ghréline stimule la prise alimentaire, que ce soit chez les humains ou les rongeurs. La concentration plasmatique de ghréline augmente donc lors du jeûn pour inciter à s'alimenter tandis qu'elle diminue post-prandium (Jonaidi et al. 2012).

Les actions orexigènes de la ghréline sont multiples :

- Une étude menée sur les humains a démontré que la ghréline augmentait la motilité de l'estomac, et seulement de l'estomac, sans affecter celle de l'intestin ou du colon (Falkén et al. 2010).
- Des études menées sur les rats démontrent que la ghréline augmente fortement le taux de dopamine sécrétée par le VTA, ce qui augmente leur prise alimentaire et oriente leurs préférences vers des mets fortement palatables (Schellekens et al. 2012).
- Leur action sur les neurones NPY/AgRP de l'ARC dans l'hypothalamus augmente fortement la prise alimentaire (King et al. 2011).

La synthèse de ghréline répond à la prise de nourriture, mais elle est aussi corrélée avec le poids corporel. En effet, selon une étude menée sur les humains, les personnes obèses ont un taux de ghréline circulant plus faible que la normale et qui ne varie pas en fonction de la prise alimentaire. Chez les personnes obèses, le taux de ghréline plasmatique ne diminue pas à satiété, ce qui peut entraîner une obésité accentuée (Harrold et al. 2012).

## (A.1.d.2) Les effets de l'âge

En général, le vieillissement est associé avec une baisse de l'appétit et de l'alimentation, ce qui à terme peut entraîner des problèmes de mortalité. Plusieurs facteurs sont impliqués dans ce phénomène, comme par exemple la diminution de la perception sensorielle qui réduit l'attraction par la nourriture.

Aussi, selon des études menées sur les souris, on note un taux d'acyl-ghréline plus élevé chez les sujets âgés que chez les plus jeunes, ce qui devrait normalement accroître la prise alimentaire. Dans cette même étude, on note qu'une souris âgée stimulée par de l'acyl-ghréline ne réagit pas alors que chez les sujets plus jeunes, cela entraîne la prise alimentaire. En conclusion, on peut voir que la baisse d'appétit chez les sujets âgés ne vient pas d'une sous-production de ghréline, puisqu'elle augmente, mais d'une baisse de sensibilité des récepteurs à la ghréline (Akimoto et al. 2012).

### (A.1.d.3)

## Le cas particulier des galliformes

Chez les poules, l'effet stimulateur de la ghréline sur la prise alimentaire n'est pas retrouvé, et au contraire, la ghréline possède un effet inhibiteur (Jonaidi et al. 2012). La ghréline chez les poules est constituée de 26 Aa et possède seulement 54% de similitude avec la ghréline humaine (Xu, Siegel, and Denbow 2011).

Chez les mammifères, l'effet orexigène de la ghréline est principalement médié par le neuropeptide Y. Chez les poules, la ghréline n'interagit pas avec le NPY mais avec le facteur libérateur de la corticotropine (CRF), qui induit un effet anorexigène par un mécanisme qui n'est pas encore bien défini à ce jour (Saito et al. 2005 ; Jonaidi et al. 2012).

De nouvelles études ont montré que l'effet anorexigène de la ghréline chez les poules pourrait être aussi dû à son action sur GABA qui a lui-même une action stimulant la prise alimentaire. En effet, la ghréline diminue l'expression des ARNm des gènes codant pour la synthèse de GABA chez les poussins nouveaux nés, ce qui limite l'effet orexigène de GABA et diminue la prise alimentaire (Jonaidi et al. 2012).

## B. Les peptides anorexigènes

### B.1. La leptine

La leptine est l'un des grands régulateurs du comportement alimentaire. Elle a un effet anorexigène. La leptine est synthétisée par les adipocytes dans le but de maintenir le corps à un poids constant (Harrold et al. 2012 ; Kanoski et al. 2011). Elle est sécrétée en strictes proportions avec la masse grasseuse corporelle : quand on maigrit, la synthèse de leptine diminue, alors que quand on grossit la synthèse de leptine augmente (Pénicaud, Meillon, and Brondel 2012).

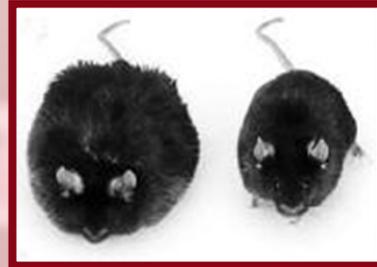
En résumé, la leptine fournit à l'hypothalamus les informations concernant les réserves graisseuses mais aussi les apports énergétiques. C'est ainsi que sa sécrétion augmente après le repas (Tomiyaama et al. 2012).



# DÉFINITION DE LA LEPTINE

- Hormone « **coupe-faim** » synthétisée à partir du **gène *ob***
- La mutation du gène *ob* entraîne l'**obésité**
- Sécrétée par les **réserves adipeuses**

Souris *ob/ob*



Souris WT

- Récepteurs exprimés dans les **neurones DA mésolimbiques**

La leptine agit sur les neurones de l'ARC dans l'hypothalamus mais aussi sur les neurones dopaminergiques du VTA (Billes, Simonds, and Cowley 2012).

La leptine agit sur les neurones de l'ARC de l'hypothalamus pour diminuer la prise alimentaire et sur les récepteurs à la dopamine pour inhiber le système de récompense. Elle aide aussi à répondre aux signaux indiquant la satiété en inhibant l'activité des neurones à sérotonine dans le tronc cérébral (Figure 6) (Pénicaud, Meillon, and Brondel 2012).

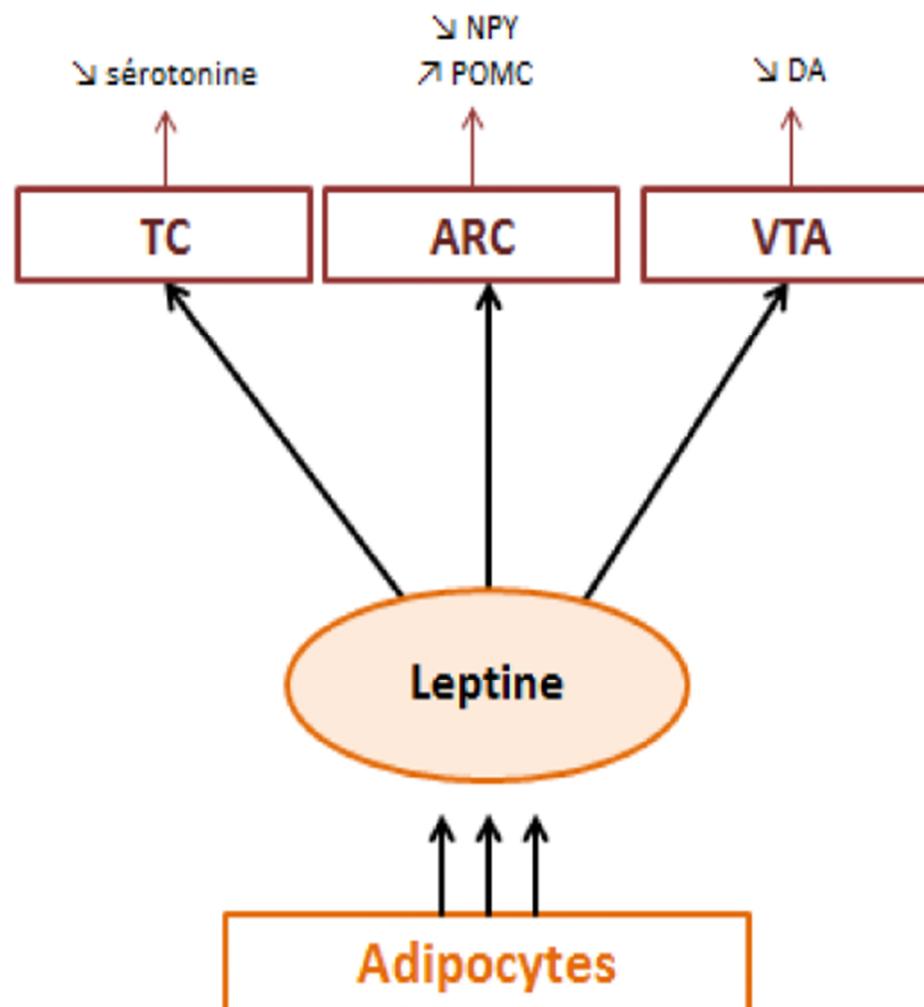


Figure 6 : Synthèse et mode d'action de la leptine

VTA : aire tegmentale ventrale ; ARC : noyau arqué ; TC : tronc cérébral ; NPY : neuropeptide Y ; POMC : proomiomélanocortine ; DA : dopamine

La leptine est synthétisée par les adipocytes. Elle va ensuite agir au niveau du système nerveux central sur trois cibles. Elle diminue la libération de dopamine (orexigène) dans le VTA. Elle augmente l'activité des neurones POMC (anorexigènes) et diminue l'activité des neurones NPY (orexigènes) dans l'ARC de l'hypothalamus. Elle diminue la sérotonine (orexigène) dans le tronc cérébral. Toutes ces actions entraînent une diminution de l'appétit et de la prise alimentaire.

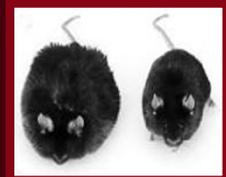
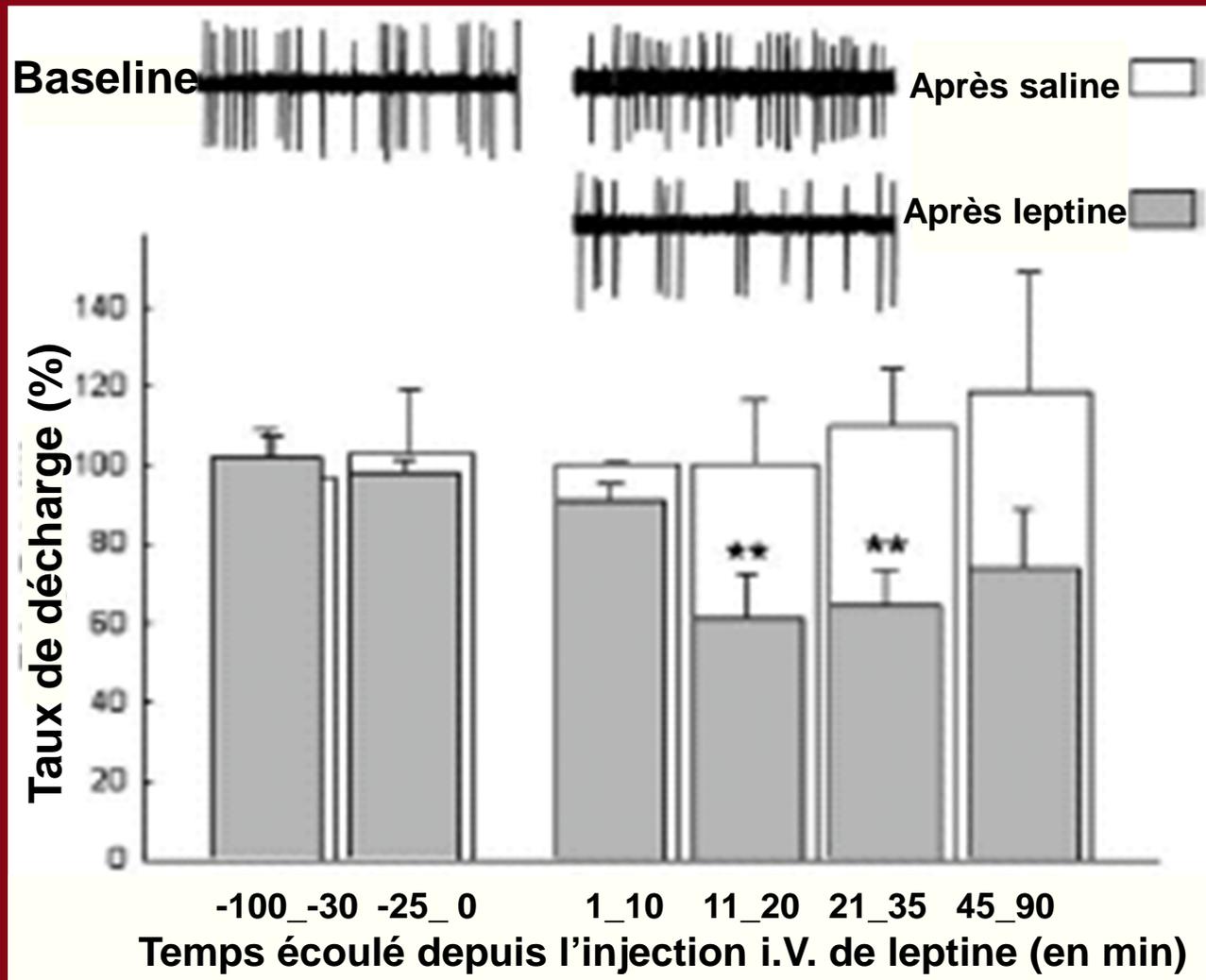
La leptine joue sur l'activité dopaminergique du VTA. Elle agit sur le comportement alimentaire en le modifiant : les aliments consommés sont moins palatables (Pénicaud, Meillon, and Brondel 2012). Des études menées sur les rongeurs ont confirmé cette activité sur le système hédonique (Billes, Simonds, and Cowley 2012).



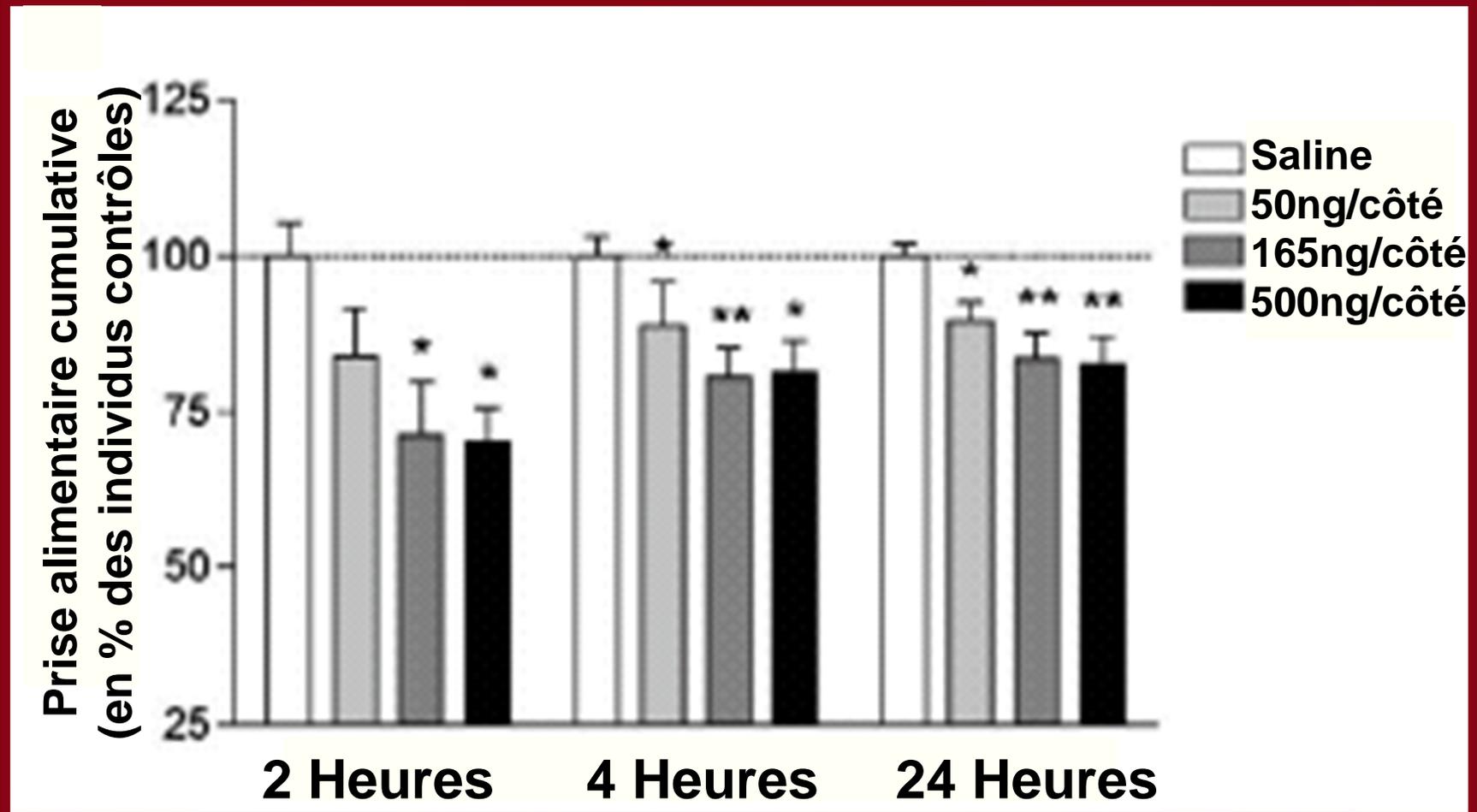
# NOUVELLES APPROCHES

- Les comportements alimentaires influencés aussi par les **propriétés de récompense** des aliments
  - Homéostasie = hypothalamus
  - Propriétés de récompense = voie de signalisation VTA-NAc
- Parallélisme entre **addiction** et **comportements alimentaires excessifs** (suralimentation, boulimie, obésité)
- La **DOPAMINE** indispensable à la régulation de l'homéostasie énergétique
- Un **nouveau rôle** pour la leptine?

- Mesures électrophysiologiques : l'administration de leptine entraîne une baisse du taux de décharge des neurones DA de la VTA



- L'administration en aigu de leptine dans la VTA entraîne une diminution de la prise alimentaire sur une période de 24H



## B.2. La cholécystokinine (CCK)

La cholécystokinine (CCK) est sécrétée par les entérocytes du duodénum et du jéjunum suite à l'arrivée d'aliments dans l'intestin grêle (Huda, Wilding, and Pinkney 2006). Il est aussi sécrété par les mêmes cellules que celles qui sécrètent PYY<sub>3-36</sub>, les cellules L (Sam et al. 2012 ; Harrold et al. 2012). La CCK diminue la prise alimentaire : c'est un peptide anorexigène (Luquet and Cruciani-Guglielmacci 2009). Le CCK va de l'intestin au SNC, et plus particulièrement au NTS, par le nerf vague. De nombreuses recherches ont établi que ce peptide était celui de la satiété et de la fin de repas.

Les récepteurs à la CCK qui régulent le comportement alimentaire sont les récepteurs CCK-1. On les retrouve massivement dans le NTS mais on en retrouve aussi dans l'hypothalamus, ce qui indique que la CCK doit certainement aussi agir directement sur ce dernier, sans passer par le tronc cérébral.

La stimulation des récepteurs CCK1 entraîne la libération de PYY, qui est aussi un peptide anorexigène, et empêche la libération de ghréline (Sam et al. 2012).

La sécrétion de CCK aide aussi à la vidange intestinale et à la sécrétion d'enzymes pancréatiques et de bile dans le duodénum ce qui facilite la digestion (Sam et al. 2012).

## B.3. Le peptide YY (3-36) (PYY<sub>3-36</sub>)

---

Le peptide YY existe sous deux formes : PYY<sub>1-36</sub> et PYY<sub>3-36</sub>. La forme jouant sur la régulation alimentaire est PYY<sub>3-36</sub> (Sam et al. 2012 ; Huda, Wilding, and Pinkney 2006).

Le PYY<sub>3-36</sub> est sécrété après la prise alimentaire par les cellules sécrétrices de l'iléon et du colon (Ueno et al. 2008). Son taux plasmatique commence à augmenter dès 15 minutes après avoir commencé à manger et reste élevé pendant plusieurs heures après le repas. Sa libération est proportionnelle à l'apport énergétique du repas (Sam et al. 2012). Il réduit la prise alimentaire et le poids corporel à la fois chez les humains et les animaux, en procurant une impression de satiété sur le long terme (Luquet and Cruciani-Guglielmacci 2009 ; Ueno et al. 2008).

Le PYY<sub>3-36</sub> a une action anorexigène grâce à plusieurs voies (Figure 7):

- 1) Le PYY<sub>3-36</sub> active les récepteurs Y2 des neurones NPY dans ARC (Ueno et al. 2008). Cela leur permet d'inhiber les neurones NPY qui relâchent alors leur inhibition sur POMC (Luquet and Cruciani-Guglielmacci 2009). C'est la voie principale (Sam et al. 2012). Il va aussi au NTS via le nerf vague, et agit ensuite sur l'ARC (Sam et al. 2012).
- 2) PYY<sub>3-36</sub> agit localement pour réguler la vidange gastrique et la motilité intestinale (Sam et al. 2012).
- 3) Quand la concentration de PYY<sub>3-36</sub> est très forte, il ne contrôle plus le comportement alimentaire par le système homéostasique mais par le système hédonique, via le système de récompense (Harrold et al. 2012).

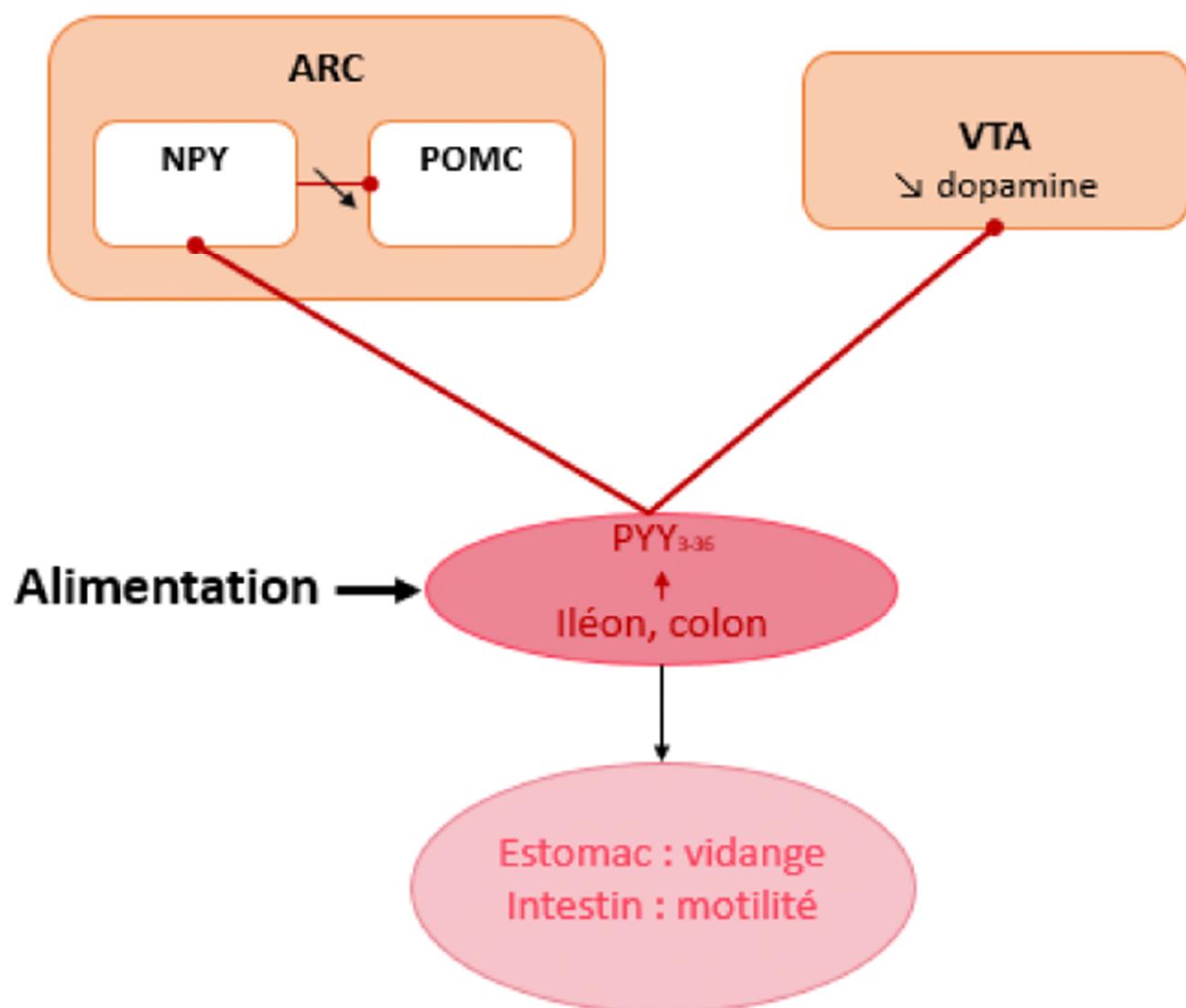


Figure 7 : les actions du PYY<sub>3-36</sub> participant à la régulation du comportement alimentaire

## B.2. La leptine face au stress

Sous l'action du stress, les humains mais aussi les animaux ont tendance à surconsommer des aliments riches en graisses et en sucres (nourriture de confort). Le stress accru faisant partie de notre société actuelle, il peut avoir un rôle aggravant l'obésité épidémique (Tomiyaama et al. 2012).

Selon une étude menée sur quarante femmes, le stress entraîne une augmentation du taux de leptine circulant. Ce phénomène prédit une diminution de la consommation de nourriture de confort, via l'action de la leptine sur le VTA. La leptine peut donc agir en tant que modulateur de l'alimentation sous l'action du stress (Tomiyaama et al. 2012).

Les personnes souffrant d'obésité semblent insensibles aux actions de la leptine au niveau du SNC (Pénicaud, Meillon, and Brondel 2012 ; Tomiyaama et al. 2012).

# IV. Conclusion

La régulation du comportement alimentaire par les peptides orexigènes et anorexigènes est aujourd'hui globalement bien connue. Cette régulation joue sur de nombreuses cibles grâce à d'encore plus nombreux peptides. Ce sont autant de cibles qui doivent être étudiées comme de potentielles pistes thérapeutiques efficaces dans le traitement de l'obésité épidémique qui chaque année touche un peu plus de personnes à travers le monde. Actuellement, les pistes les plus prometteuses concernent les sécrétagogues des peptides et hormones intestinaux, mais des traitements innovants, comme celui qui combine la leptine et le rimonabant sont aussi étudiés. Malgré la quantité de travail restant, cela laisse de bons espoirs quant à l'avenir des traitements anti-obésité.

A red circular logo with a thin red border, containing the text "Pr Bairi A" in red.

Pr Bairi A