



HAL
open science

L'axe tube digestif-cerveau : avancées récentes obtenues sur un modèle d'obésité chez le porc

Charles-Henri Malbert

► To cite this version:

Charles-Henri Malbert. L'axe tube digestif-cerveau : avancées récentes obtenues sur un modèle d'obésité chez le porc. Séance de l'Académie Nationale de Médecine, Dec 2013, Paris, France. hal-02749687

HAL Id: hal-02749687

<https://hal.inrae.fr/hal-02749687>

Submitted on 3 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

COMMUNICATION

L'axe tube digestif-cerveau : avancées récentes obtenues sur un modèle d'obésité chez le porc

MOTS-CLÉS : MODÈLES ANIMAUX. COMPORTEMENT ALIMENTAIRE. OBÉSITÉ. DIAGNOSTIC PAR IMAGERIE

The brain-gut axis: insights from the obese pig model

KEY-WORDS (Index medicus): MODELS, ANIMAL. FEEDING BEHAVIOR. OBESITY. DIAGNOSTIC IMAGING

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

Charles-Henri MALBERT *

RÉSUMÉ

Par sa proximité avec l'homme, le porc et plus particulièrement le porc miniature est devenu un modèle privilégié en nutrition et neurosciences. Chez ce dernier, un environnement nutritionnel délétère permet d'induire une obésité accompagnée, tout comme chez l'homme, d'une augmentation dramatique de l'adiposité, d'une résistance à l'insuline, d'un bouleversement des comportements alimentaires, de modifications de la fonction gastrique et d'une altération de la sensibilité intestinale. Ces phénomènes sont associés à des changements d'activation et de métabolisme de diverses zones cérébrales. Ce même modèle animal a permis de reconsidérer le concept d'une double valence hédonique et homéostatique contrôlant la prise alimentaire. Sur cette base, nous avons développé une stratégie minimalement invasive et réversible de contrôle de la prise alimentaire utilisant la stimulation chronique du nerf vague qui est susceptible d'offrir une alternative à la chirurgie bariatrique.

SUMMARY

The pig, which shares several similarities with humans, is increasingly used for biomedical research, particularly in nutrition and neurosciences. Recent studies in minipigs have shown that a deleterious nutritional environment (e.g. a high-fat and high-sugar diet) induces obesity which, as in humans, is associated with increased adiposity, insulin resistance,

* Unité Alimentation & Adaptations Digestives, Nerveuses et Comportementales, INRA, Domaine de la Prise — 35590 Saint-Gilles, France ; e-mail : charles-henri.malbert@rennes.inra.fr

Tirés-à-part : Professeur Charles-Henri MALBERT, même adresse

Article reçu le 11 février 2013, accepté le 8 avril 2013

modified eating behaviour, and altered gastric function and intestinal sensitivity. These changes are accompanied by differences in the activation matrices and metabolic activity of several brain areas. Using this animal model, we have revisited the concept of dual hedonic and homeostatic control of food intake. We have thus developed a minimally invasive and potentially reversible surgical approach to the control of food intake, as an alternative to bariatric surgery, based on chronic vagal stimulation at the abdominal level.

Alors que la prévalence de l'obésité en France, était de 8,5 % en 1997, aujourd'hui 15 % des adultes de 18 ans et plus sont obèses [1]. L'importance de nouvelles voies de recherche sur cette maladie devient évidente. Parmi celles-ci, nos collègues américains et danois dans leurs plans stratégiques de recherche sur l'obésité insistent sur la nécessité de développer de nouveaux modèles animaux complémentaires des modèles murins (*Strategic Plan for NIH obesity research et Report of the Danish Consultation Process — obesity research towards 2020*). Parmi les options disponibles, le porc semble représenter un candidat intéressant pour de multiples raisons. D'une part, il existe un important corpus bibliographique montrant les multiples analogies entre la physiologie et l'anatomie digestive ou cérébrale du porc et de l'homme [2-5]. En outre, les publications récentes des génomes du porc [6] et du porc miniature [7] apportent des informations capitales pour l'utilisation du porc comme modèle biomédical d'animal de grande taille [8]. D'autre part, plusieurs souches de porcs miniatures telles que l'Ossabaw, le Yucatan et certains porcs chinois ont une prédisposition naturelle au développement d'une obésité, d'une résistance à l'insuline voire d'un diabète de type 2 et d'une athérosclérose en réponse à un régime riche en graisses ou riche en hydrates de carbone [9-13]. Les porcs miniatures Göttingen ont été également utilisés pour étudier le syndrome métabolique induit par un régime obésogène [14]. Enfin, la construction génétique par transfert de gènes lentiviral de porcs exprimant le récepteur GIP rend d'autant plus attrayant cette espèce comme modèle animal dans le domaine de la nutrition [15].

Récemment, nous avons réalisé une série d'expériences chez des miniporcs adultes Göttingen obèses pour étudier les effets préjudiciables d'un régime hyper calorique, riche en graisses et en glucides sur l'adiposité et la distribution des graisses, les réponses insulinémique et glycémique, la motricité gastro-intestinale et le comportement alimentaire. Une obésité expérimentale a été ainsi provoquée en fournissant *ad libitum* aux animaux adultes un régime riche en graisses et en glucides (énergie nette : 11,34 MJ / kg) de façon à comparer la répartition entre l'état d'adiposité chez les animaux normo-pondéraux et obèses [16]. Dans ce contexte, la tomodensitométrie (TDM) a été appliquée pour mesurer la distribution de l'adiposité et en particulier la répartition dans les compartiments sous-cutané, rétropéritonéaux et viscéraux. Seulement 15 semaines de ce régime sont suffisantes pour provoquer une augmentation spectaculaire de poids et de l'adiposité. Cet accroissement pondéral est associé à une diminution significative de la sensibilité à l'insuline mesurée après un test de tolérance au glucose par voie intraveineuse. En outre, l'adiposité mesurée par tomodensitométrie et surtout la quantité de tissu adipeux sous-cutané sont

négativement corrélées avec la sensibilité à l'insuline. L'utilisation d'un tel modèle [5] est donc pertinente pour étudier plus avant la relation entre les différents tissus adipeux, l'obésité et l'apparition de maladies métaboliques telles que le diabète de type 2 et plus généralement l'axe tube digestif — cerveau dans le contexte de l'obésité.

AXE TUBE DIGESTIF — CERVEAU ET OBÉSITÉ

Le comportement alimentaire, comme tout comportement *stricto sensu*, « traduit en action l'image de la situation telle qu'elle est élaborée, avec ses outils propres » [17]. Le préalable au déclenchement comme à l'arrêt de l'ingestion implique donc pour le cerveau d'engendrer au travers des multiples informations associées à l'aliment, une ou des représentations de ce dernier. Ces informations proviennent des organes sensoriels primaires (olfaction, gustation, vision) et du tube digestif. Dans ce contexte, ce dernier se comporte comme un vrai organe sensoriel mais dont les informations sont globalement traitées de façon inconsciente.

Modifications de la fonction gastrique chez l'obèse

L'hyperglycémie modifie en profondeur la motricité gastroduodénale, ce phénomène rendant plus complexe encore la régulation de la glycémie chez les diabétiques de type II. Sachant que la motricité gastroduodénale est sous le contrôle direct d'un réflexe vago-vagal [18], la question était de savoir si l'hyperinsulinémie qui est normalement associée à l'hyperglycémie pouvait moduler l'activité basale et stimuler des neurones vagues en provenance du duodénum. Afin de dissocier les effets respectifs de l'hyperglycémie et de l'hyperinsulinémie, nous avons mesuré l'activité des neurones vagues duodénaux durant l'administration d'insuline par voie intraveineuse ou intra-artérielle locale et durant un clamp euglycémique hyperinsulinémique pour s'affranchir d'un effet direct des variations de la glycémie [19]. L'utilisation de ces trois paradigmes induisant une variation de l'insulinémie avec ou sans répercussion glycémique permet de montrer que l'insuline accroît l'activité basale des neurones sensoriels vagues duodénaux, mais ne module pas leur mécanosensibilité. L'augmentation de la fréquence de décharge basale est due à l'hyperinsulinémie seulement car elle persiste au cours du clamp euglycémique. Au total, il existe une catégorie de mécanorécepteurs sensibles directement à l'insuline. L'information en provenance de ces récepteurs vagues vient compléter celle issue des récepteurs vagues glucosensibles [20] pour un meilleur contrôle de la glycémie notamment en période postprandiale.

De façon surprenante, alors que l'hyperinsulinémie comme l'hyperglycémie est détectée voire contrôlée par les afférents vagues [21], nous avons été incapables d'observer des effets significatifs sur la fonction d'évacuation de l'estomac mesurée par la méthode de référence pour ce paramètre i.e. la gamma scintigraphie [22]. Ainsi, notre modèle de porc miniature obèse montre une hyperinsulinémie basale,

une intolérance au glucose et une insulino-résistance, en l'absence d'effets majeurs au niveau de la vidange gastrique et de la balance nerveuse vaguesympathique (mesurée par la méthode de la variabilité du rythme cardiaque) [23]. De même, la vitesse d'ingestion réduite et le nombre plus grand de repas journalier observés chez le porc miniature obèse sont indépendants de la physiologie gastrique [24].

Altération de la sensibilité intestinale chez l'obèse

L'information périphérique en provenance du tube digestif proximal est véhiculée vers le cerveau principalement par l'intermédiaire du nerf vague. Cependant, cette information, complexe, n'est pas le reflet d'une simple traduction au niveau de l'extrémité libre de la fibre vagale. En effet, le régime alimentaire et l'environnement hormonal du tube digestif peuvent moduler cette information au niveau périphérique [25]. Les neurones vagues localisés dans le duodénum proximal sont sensibles à l'arrivée des nutriments. Cette sensibilité est principalement orientée vers les substrats lipidiques et glucidiques [26].

L'homme en cours de prise pondérale obtenue par l'ingestion excessive d'un régime de type européen présente une satiété retardée. Celle-ci provient vraisemblablement d'une modification de la perception et/ou de l'élaboration du message sensoriel inadapté en provenance de la sphère digestive à la suite du repas. En effet, un régime riche en lipides supprime probablement le frein gastro-duodénal. Ainsi avons-nous voulu étudier les conséquences fonctionnelles d'un tel phénomène et quelle en était l'origine. Un second objectif était de montrer si une telle désensibilisation était uniquement le fait des lipides ou si d'autres nutriments étaient susceptibles de participer au phénomène. À l'aide d'un modèle original combinant une stimulation périphérique et des régimes riches en lipides ou en glucides [27], nous avons démontré que l'ingestion de tels régimes supprime l'effet rassasiant d'une perfusion duodénale de lipides émulsifiés [28]. L'altération du comportement alimentaire s'accompagne d'une réduction de la sensibilité digestive aux lipides présents dans le duodénum puisqu'il n'existe plus de ralentissement de l'évacuation de l'estomac ; un phénomène à relier à un accroissement de la compliance gastrique et à une réduction de la pression pylorique [29]. De plus, nous avons montré que les effets fonctionnels observés à la suite de l'ingestion prolongée d'un régime riche en lipides sont également présents lorsque le régime comporte une forte proportion de glucides facilement absorbables. Ces effets ne dépendent pas de la quantité de calories présentes dans la ration. L'existence d'une désensibilisation croisée lipides/glucides, une découverte surprenante, pose la question du choix d'un régime alimentaire spécifique pour assurer une réduction pondérale chez l'obèse.

Altérations du métabolisme central et obésité

Atteindre le métabolisme du système nerveux central chez le porc de façon non terminale afin d'accéder à la dimension longitudinale des modifications survenant

au cours de l'acquisition de l'obésité a nécessité un saut méthodologique majeur [30]. L'identification des structures cérébrales activées ou désactivées au cours d'un paradigme expérimental nécessite un ensemble d'outils informatiques spécifiques de l'espèce et parfois de la race voire de l'âge [31]. En effet, l'analyse statistique en cartographie paramétrique demande (i) de normaliser chaque volume cérébral obtenu par tomographie d'émission positronique (TEP) ou par tomographie de photon unique (SPECT) dans un référentiel commun, le plus souvent calculé comme un volume moyen de plusieurs dizaines de cerveaux imagés par la même modalité de mesure, (ii) de recalcr ces volumes sur un référentiel anatomique [32]. Enfin, il est nécessaire de recalcr ce volume IRM dans un référentiel de stéréotaxie connu de façon à permettre l'identification des aires activées. Ces outils informatiques essentiels pour interpréter des expériences d'imagerie fonctionnelle n'existaient pas chez le porc. Une étape importante a été la construction d'un atlas tridimensionnel de cerveau de porc afin qu'il réponde au mieux aux exigences de l'imagerie fonctionnelle. Un atlas probabiliste a également été construit à partir de 3 cerveaux de porc. Nos résultats ont abouti à un atlas anatomique numérique et 3D comportant les données spatiales de 178 structures corticales, sous corticales et cérébelleuses dont 28 aires corticales. L'atlas probabiliste comporte des données spatiales de 62 structures sous corticales [33]. Cet atlas est à la disposition de la communauté scientifique (http://w3.rennes.inra.fr/senah/brain_atlas).

La détection du glucose au niveau des aires splanchniques est réalisée par des récepteurs sensoriels duodénaux et portaux mais l'importance fonctionnelle de ces sites de détection est encore l'objet de controverses et plus particulièrement sur le traitement par le système nerveux central de ces informations spatialement et probablement temporellement déconnectées. Afin de mieux comprendre les réseaux extra-hypothalamiques impliqués dans le traitement central de ces informations périphériques, nous avons évalué de façon concomitante le comportement alimentaire et l'activation cérébrale chez des animaux préparés chirurgicalement de façon à permettre une perfusion duodénale ou portale de glucose [34]. La perfusion de glucose à des concentrations qui ne provoquent pas d'hyperglycémie s'accompagne d'une réduction identique de la taille du repas quel que soit le site de perfusion. Elle est associée à l'activation d'un réseau central impliquant des structures connues pour participer à la perception d'une sensation viscérale, à la récompense et à l'évaluation d'une valeur hédonique de la nourriture. De façon surprenante, ces structures sont activées probablement par une voie humorale puisque qu'il n'existe pas d'activation des structures bulbaires comme le complexe dorsal vagal. De plus, une partie de ce réseau activé par l'administration de glucose est capable de distinguer l'origine spatiale du signal périphérique « glucose » puisque l'on observe une activation du cortex prépyriforme par exemple dans le cas uniquement d'une perfusion de glucose dans le duodénum. Au total, les stimulations digestives sont capables à elles seules d'activer les réseaux de la récompense. Cela signifie que notre niveau de compréhension est au moins partiellement incorrect en ce sens que notre comportement alimentaire n'est pas uniquement sous le contrôle d'un côté des

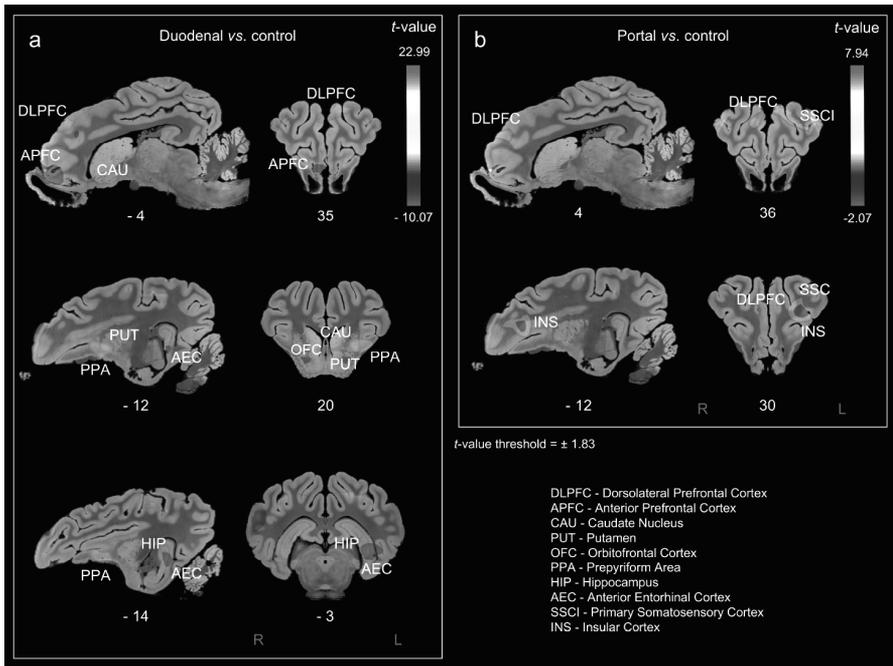


FIG. 1. — Activations et désactivations cérébrales observées 20 minutes après la fin d’une perfusion de 10 minutes de glucose (120 ml de glucose à 20 %) au niveau soit du duodénum soit de la veine porte par rapport à une perfusion de sérum physiologique (témoin). Seuls les groupes de voxels ayant une différence significative par rapport au témoin ($P < 0,05$) sont représentés. Les coordonnées x et y sont indiquées pour chaque section sagittale ou coronale (R — droit et L — gauche, les valeurs sont en mm par rapport à la ligne commissure antérieure et commissure postérieure définie comme le point zéro). D’après la référence 33.

structures conscientes qui activent le plaisir et d’un autre côté d’autres structures inconscientes qui régulent la sensation de faim [35, 36].

Pour autant, en divisant le paradigme « repas » en chacune de ses composantes : olfacto-gustative, volumétrique et chimique, nous avons pu identifier des activations préférentielles de certains réseaux de la matrice sensorielle viscérale en fonction de la nature du stimulus.

— La distension chronique ou aiguë de l’estomac conduit à l’activation de la seule entrée informative en provenance du complexe vagal dorsal. La distension aiguë, pour des pressions intra gastriques non douloureuses, induit une désactivation de l’hippocampe et de l’amygdale et une activation des cortex orbitaux frontaux, cingulaire antérieur et préfrontaux [37, 38]. À l’inverse, la distension chronique ne met en jeu que les cortex frontaux et préfrontaux. Un élément surprenant demeure, particulièrement pour la distension aiguë, la différence entre l’étendue

importante de la mise en jeu de la matrice sensorielle viscérale et la perception, somme toute limitée, de la distension.

- La présence de nutriments dans l'intestin grêle, conduit à une activation réduite de la matrice sensorielle viscérale. Ainsi, la présence de lipides dans le duodénum met-elle en jeu uniquement l'activation de l'hypothalamus et du bulbe rachidien, du thalamus et du cortex cingulaire antérieur [39]. De même, la présence de glucose dans l'intestin grêle, à des concentrations susceptibles de réduire l'ingestion, ne conduit-elle qu'à l'activation du bulbe rachidien et des cortex orbitaux frontaux et pré frontaux. Il est probable qu'il faut voir dans ces activations limitées le reflet de la nécessité d'une double information viscérale ; mécanique et chimique, pour l'expression complète du rassasiement.
- Même s'il est intellectuellement plus aisé de séparer les évènements ingestifs et post-ingestifs, la composante multi sensorielle du paradigme « repas » apparaît essentielle. En effet, nous sommes parvenus à montrer que la combinaison des perceptions viscérales et orales du saccharose possède un effet synergique sur la mise en place d'une préférence pour une boisson. En revanche, lorsque des porcs à jeun sont soumis à un test de motivation alimentaire couplé à une infusion de saccharose au niveau duodénal, les réponses ne varient pas selon que l'aliment proposé est lui-même sucré ou non, ce qui implique que les réponses motivationnelles sont dans ce contexte guidées plus par la faim que par des facteurs hédoniques. Malgré cela, nous avons pu détecter une activation des zones cérébrales impliquées dans l'évaluation hédonique et la motivation alimentaire (e.g. cortex préfrontal et striatum dorsal) uniquement lorsque les sphères orales et viscérales sont stimulées avec du sucre de manière simultanée, contrairement aux conditions contrôles où le sucre n'était infusé qu'au niveau de la langue ou du duodénum, voire totalement absent [40, 41]. L'ensemble de ces résultats montre que les facteurs hédoniques et homéostatiques liés à l'ingestion de sucre interagissent étroitement pour moduler les comportements alimentaires, et que la perception d'informations congruentes en provenance des sphères orale et viscérale active davantage le circuit de la récompense, même dans des conditions expérimentales ne permettant pas de détecter des différences comportementales.

Chez l'homme, le groupe de G. J. Wang a apporté un élément essentiel dans la compréhension des déficits cognitifs et motivationnels touchant les individus obèses morbides en identifiant, chez ces derniers, un hypométabolisme du cortex préfrontal et du cortex cingulaire antérieur i.e. les structures intégratrices finales de la matrice sensorielle viscérale [42, 43]. En utilisant, notre modèle animal porcin d'obésité acquise, nous avons montré que cet hypométabolisme était induit par la prise pondérale et constituait par la même une conséquence de l'obésité [44]. Comme l'apport chronique d'un régime riche en glucose ou en lipides conduit à une réduction du signal afférent vagal codant pour la présence de nutriments dans le duodénum, il est tentant de spéculer que la prise pondérale excessive provoque une inhibition des réseaux de la récompense du fait d'une réduction du flux d'information en provenance de l'aire sensorielle digestive.

MANIPULER LES INFORMATIONS VISCÉRALES POUR COMBATTRE L'OBÉSITÉ

La diversion gastroduodénale dite de Roux en Y (RYGB) est considérée actuellement comme la réponse thérapeutique de choix pour une perte de poids significative au long cours (i.e. après un an) chez l'obèse morbide [45]. Elle provoque également une réduction significative du diabète de type 2. Elle combine une réduction du volume de l'estomac (volet restrictif) à une transposition de la partie haute du jéjunum mis en contact avec la lumière gastrique (volet mal-absorptif). Elle met, s'il le faut, en exergue l'importance des informations viscérales dans le contrôle de la prise alimentaire.

Distension chronique de l'estomac

Le ballon intra-gastrique est utilisé comme alternative à une chirurgie bariatrique invasive mais son efficacité est limitée en clinique [46]. Ceci peut être la conséquence d'une altération de la fonction gastrique à la suite de l'insertion de ce dispositif par voie endoscopique. Notre objectif était d'évaluer, sur notre modèle de porc miniature, les modifications de motricité gastrique et de vidange provoquées par l'insertion sur le long terme d'un tel dispositif. La taille de l'estomac après son insertion a été suivie par tomographie X et par tomographie d'émission mono-photonique, des méthodes d'imagerie fonctionnelle invasives *a minima*. L'utilisation conjointe de ces méthodes au cours d'une étude longitudinale de 6 mois a conduit à démontrer que l'insertion du ballon dans l'estomac accroissait le volume de ce dernier du fait d'une augmentation de la compliancance pariétale [47]. Ceci conduisait à une réduction du temps de demi-vidange de l'estomac associée à une augmentation du tonus vagal. Pour autant et en dépit d'une réduction de l'activation probable des mécanorécepteurs gastriques en liaison avec cette augmentation de la compliancance pariétale, l'on observe sur notre modèle une activation des réseaux neuronaux centraux au cours de la distension chronique de l'estomac [48]. Ceux-ci sont majoritairement identiques à ceux décrits au cours de la distension aiguë de l'estomac chez l'homme à l'exception notable de celle du nucléus accumbens [49]. L'implication de ce dernier dans les processus motivationnels liés à la recherche de nourriture et à l'ingestion permet d'expliquer l'efficacité, certes relative, de la distension chronique de l'estomac dans la réduction pondérale.

Stimulation vagale chronique

De ce qui précède, il est légitimement possible d'affecter au nerf vague un rôle majeur dans le codage des informations splanchniques vis à vis du comportement alimentaire. Ainsi, sur la base de la stimulation chronique du nerf vague (SCV) gauche utilisée depuis une décennie comme traitement de l'épilepsie pharmacorésistante chez l'homme, avons-nous appliqué les connaissances acquises sur la modulation de l'activité vagale afférente. À l'origine, le but, purement cognitif, était

double. Nous désirions démontrer l'existence d'une réduction durable de la consommation chez le porc sain soumis à une SCV et d'autre part évaluer les structures cérébrales activées par cette SCV afin de comprendre l'origine de l'effet observé sur le comportement alimentaire. Ce but initial a évolué à la lumière des résultats expérimentaux en vue d'atteindre un objectif appliqué.

Nous avons montré que la SCV conduit au bout de cinq semaines à une réduction de la quantité d'aliment ingéré chez l'animal en croissance normopondéral [50, 51]. Cette réduction n'est pas la conséquence de la stimulation des efférences vagales ; la compliance ou l'évacuation de l'estomac n'étant pas modifiée [52]. Par contre, la SCV provoque une réorganisation de l'activation cérébrale mettant vraisemblablement en jeu les structures sous-corticales impliquées dans le processus de récompense. L'activation du bulbe olfactif au cours de la SCV est probablement l'un des éléments à l'origine des modifications drastiques des préférences alimentaires en défaveur des lipides. En effet, cette même altération des préférences alimentaires est retrouvée chez le porc miniature adulte rendu obèse puisque les sujets soumis à un choix alimentaire diminuent leur consommation de nourriture sucrée. De la même façon que chez les animaux en croissance normo-pondéraux, la stimulation vagale chronique chez le sujet adulte obèse se traduit par une réduction de consommation d'aliment et une perte de poids pérenne [53]. Ce dernier point milite en faveur de l'utilisation de cette stratégie dans le cadre d'une alternative à la chirurgie bariatrique de type Roux en Y.

En conclusion, les formidables avancées scientifiques des dernières décennies tant chez les modèles animaux que chez l'homme ont mis l'accent sur le dialogue permanent entre le tube digestif et le système nerveux central. L'imagerie fonctionnelle cérébrale par la compréhension qu'elle apporte au fonctionnement du cerveau au cours de la prise alimentaire, renverse le dogme d'une dichotomie entre une valence hédonique associée aux organes sensoriels et une valence homéostatique provenant du tube digestif. Ce dernier se comporte comme un organe sensoriel au vrai sens du terme : il génère des informations susceptibles d'une intégration centrale de nature hédonique. Le modèle porc, en appuyant le concept d'axe tube digestif — cerveau, a, comme d'autres avant lui, autorisé l'émergence de nouvelles cibles fonctionnelles centrales contrôlant la prise alimentaire sur le long terme.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] CHARLES M.A., ESCHWEGE E., & BASDEVANT A. — Monitoring the obesity epidemic in France: the Obepi surveys 1997-2006. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16, 2182-2186.
- [2] LIND N.M., MOUSTGAARD A., JELSING J., *et al.* — The use of pigs in neuroscience: modeling brain disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2007, 31, 728-751.
- [3] SPURLOCK M.E. & GABLER N.K. — The development of porcine models of obesity and the metabolic syndrome. *J. Nutr.*, 2008, 138, 397-402.

- [4] VODICKA P., SMETANA K., JR., DVORANKOVA B., *et al.* — The miniature pig as an animal model in biomedical research. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2005, 1049, 161-171.
- [5] SAULEAU P., LAPOUBLE E., VAL-LAILLET D., *et al.* — The pig model in brain imaging and neurosurgery. *Animal*, 2009, 3, 1138-1151.
- [6] GROENEN M.A.M., ARCHIBALD A.L., UENISHI H., *et al.* — Analyses of pig genomes provide insight into porcine demography and evolution. *Nature*, 2012, 491, 393-398.
- [7] FANG X., MU Y., HUANG Z., *et al.* — The sequence and analysis of a Chinese pig genome. *GigaScience*, 2012, 1, 1-11.
- [8] AIGNER B., RENNER S., KESSLER B., *et al.* — Transgenic pigs as models for translational biomedical research. *J. Mol. Med.*, 2010, 88, 653-664.
- [9] CLARK B.A., ALLOOSH M., WENZEL J.W., *et al.* — Effect of diet-induced obesity and metabolic syndrome on skeletal muscles of Ossabaw miniature swine. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2011, 300, E848-857.
- [10] DYSON M.C., ALLOOSH M., VUCHETICH J.P., *et al.* — Components of metabolic syndrome and coronary artery disease in female Ossabaw swine fed excess atherogenic diet. *Comp. Med.*, 2006, 56, 35-45.
- [11] LIU Y., WANG Z., YIN W., *et al.* — Severe insulin resistance and moderate glomerulosclerosis in a minipig model induced by high-fat/ high-sucrose/ high-cholesterol diet. *Exp. Anim.*, 2007, 56, 11-20.
- [12] XI S., YIN W., WANG Z., *et al.* — A minipig model of high-fat/high-sucrose diet-induced diabetes and atherosclerosis. *Int. J. Exp. Pathol.*, 2004, 85, 223-231.
- [13] NEEB Z.P., EDWARDS J.M., ALLOOSH M., *et al.* — Metabolic syndrome and coronary artery disease in Ossabaw compared with Yucatan swine. *Comp. Med.*, 2010, 60, 300-315.
- [14] JOHANSEN T., HANSEN H.S., RICHELSEN B., *et al.* — The obese Gottingen minipig as a model of the metabolic syndrome: dietary effects on obesity, insulin sensitivity, and growth hormone profile. *Comp. Med.*, 2001, 51, 150-155.
- [15] RENNER S., FEHLINGS C., HERBACH N., *et al.* — Glucose intolerance and reduced proliferation of pancreatic β -cells in transgenic pigs with impaired glucose-dependent insulinotropic polypeptide function. *Diabetes*, 2010, 59, 1228-1238.
- [16] VAL-LAILLET D., BLAT S., LOUVEAU I., *et al.* — A computed tomography scan application to evaluate adiposity in a minipig model of human obesity. *British Journal of Nutrition*, 2010, 104, 1719-1728.
- [17] BLOCH H., CHEMAMA R., DÉPRET E., *et al.* — (1999) *Grand Dictionnaire de la Psychologie* (Larousse, Paris) p. 1062.
- [18] BLAT S., GUÉRIN S., CHAUVIN A., *et al.* — Dorsal vagal trunk has a preponderant role to control gastric emptying in pigs. *Neurogastroenterology and Motility*, 1999, 10, 467.
- [19] BLIGNY D., BLAT S., CHAUVIN A., *et al.* — Reduced mechanosensitivity of duodenal vagal afferent neurons after an acute switch from milk-based to plant-based diets in anaesthetized pigs. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2005, 56 Suppl 3, 89-100.
- [20] MEI N. — Intestinal chemosensitivity. *Physiol. Rev.*, 1985, 65, 211-237.
- [21] BLAT S. & MALBERT C.H. — The vagus is inhibitory of insulin secretion under fasting conditions. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 281, E782-788.
- [22] MALBERT C.H., MATHIS C., BOBILLIER E., *et al.* — Measurement of gastric emptying by intragastric gamma scintigraphy. *Neurogastroenterology and motility*, 1997, 9, 157-165.
- [23] VAL-LAILLET D., GUERIN S., & MALBERT C.H. — Slower eating rate is independent to gastric emptying in obese minipigs. *Physiol. Behav.*, 2010, 101, 462-468.

- [24] GAULTIER A., MEUNIER-SALAUN M.C., MALBERT C.H., *et al.* — Flavour exposures after conditioned aversion or preference trigger different brain processes in anaesthetised pigs. *Eur. J. Neurosci.*, 2011, 34, 1500-1511.
- [25] KENTISH S., LI H., PHILP L.K., *et al.* — Diet-induced adaptation of vagal afferent function. *J. Physiol.*, 2012, 590, 209-221.
- [26] BLACKSHAW L.A., BROOKES S.J.H., GRUNDY D., *et al.* — Sensory transmission in the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2007, 19, 1-19.
- [27] ANDREWS J.M., DORAN S.M., HEBBARD G.S., *et al.* — Nutrient-induced spatial patterning of human duodenal motor function. *Am. J. Physiol. Gastro.*, 2001, 280, G501-509.
- [28] BLIGNY D., GUERIN S., & MALBERT C.-H. — Modification du comportement alimentaire secondaire à une réponse inadaptée du tube digestif soumis à des régimes riches en lipides ou en sucres chez le porc. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 2010, 24.
- [29] BLIGNY D., GUERIN S., CHAUVIN A., *et al.* — Long term high lipids or high carbohydrates diets alter antro-duodenal motor patterns irrespective of their caloric contents. *Gastroenterology*, 2008.
- [30] DERBYSHIRE S.W. — Visceral Afferent Pathways and Functional Brain Imaging. *The Scientific World Journal*, 2003, 3, 1065-1080.
- [31] KIM S.G. & UGURBIL K. — High-resolution functional magnetic resonance imaging of the animal brain. *Methods*, 2003, 30, 28-41.
- [32] EICKHOFF S., STEPHAN K., MOHLBERG H., *et al.* — A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage*, 2005, 25, 1325-1335.
- [33] SAIKALI S., MEURICE P., SAULEAU P., *et al.* — A three-dimensional digital segmented and deformable brain atlas of the domestic pig. *Journal of Neuroscience Methods*, 2010, 192, 102-109.
- [34] BOUBAKER J., VAL-LAILLET D., GUERIN S., *et al.* — Brain processing of duodenal and portal glucose sensing. *J. Neuroendocrinol.*, 2012, 24, 1096-1105.
- [35] BERTHOUD H.-R. & MORRISON C. — The brain, appetite, and obesity. *Annu. Rev. Psychol.*, 2008, 59, 55-92.
- [36] BERTHOUD H.-R. — Vagal and hormonal gut-brain communication: from satiation to satisfaction. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2008, 20 Suppl 1, 64-72.
- [37] LAPOUBLE E., GUÉRIN S., & MALBERT C.H. — Regional brain activation during proximal gastric distension in pigs. *Neurogastroenterol. and Motil.*, 2006.
- [38] LAPOUBLE E., GUERIN S., & MALBERT C.H. — Vagal versus non vagal gastric afferent signals processing in the brain. *Gastroenterology*, 2007.
- [39] LASSMAN D.J., MCKIE S., GREGORY L.J., *et al.* — Defining the role of cholecystokinin in the lipid-induced human brain activation matrix. *Gastroenterology*, 2010, 138, 1514-1524.
- [40] CLOUARD C., MEUNIER-SALAUN M.C., & VAL-LAILLET D. — Food preferences and aversions in human health and nutrition: how can pigs help the biomedical research? *Animal*, 2012, 6, 118-136.
- [41] CLOUARD C., JOUHANNEAU M., MEUNIER-SALAUN M.C., *et al.* — Exposures to conditioned flavours with different hedonic values induce contrasted behavioural and brain responses in pigs. *PLoS One*, 2012, 7, e37968.
- [42] WANG G.-J., VOLKOW N.D., TELANG F., *et al.* — Evidence of gender differences in the ability to inhibit brain activation elicited by food stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.*, 2009, 106, 1249-1254.

- [43] VAOLKOW N.D., WANG G.-J., TELANG F., *et al.* — Inverse Association Between BMI and Prefrontal Metabolic Activity in Healthy Adults. *Obesity (Silver Spring)*, 2009, 17, 60-65.
- [44] VAL-LAILLET D., LAYEC S., GUERIN S., *et al.* — Changes in Brain Activity After a Diet-Induced Obesity. *Obesity*, 2011, 19, 749-756.
- [45] FRIED M., HAINER V., BASDEVANT A., *et al.* — Inter-disciplinary European guidelines on surgery of severe obesity. *Obes. Facts*, 2008, 1, 52-59.
- [46] IMAZ I., MARTÍNEZ-CERVELL C., GARCÍA-ÁLVAREZ E.E., *et al.* — Safety and Effectiveness of the Intra-gastric Balloon for Obesity. A Meta-Analysis. *Obesity Surgery*, 2008, 18, 841-846.
- [47] LAYEC S., VAL-LAILLET D., HERESBACH D., *et al.* — Gastric tone, volume and emptying after implantation of an intra-gastric balloon for weight control. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2010, 22, 1016-1021, e1265-1016.
- [48] LAYEC S., LAPOUBLE E., VAL-LAILLET D., *et al.* — Chronic but not acute gastric distension activates brain reward circuit. *Gastroenterology*, 2009, *DDW Chicago*.
- [49] VAN OUDENHOVE L., VANDENBERGNE J., DUPONT P., *et al.* — Cortical deactivations during gastric fundus distension in health: visceral pain-specific response or attenuation of &apos ; default mode&apos ; brain function? A H(2)(15)O-PET study. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2008, 21, 259-271.
- [50] BIRABEN A., GUERIN S., BOBILLIER É., *et al.* — Activation centrale à la suite d'une stimulation vagale chronique chez le porc: apports de l'imagerie fonctionnelle. *Bull. Acad. Vét. France*, 2008, 161, 441-448.
- [51] VAL-LAILLET D., BIRABEN A., BOBILLIER E., *et al.* — Chronic Vagus Nerve Stimulation Induces Long Lasting Weight Gain and Daily Consumption Reductions in Adult Obese Animals. *Gastroenterology*, 2009, 136, A-584.
- [52] BIRABEN A., GUERIN S., & MALBERT C.H. — Gastric emptying is not altered by chronic vagal stimulation. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2006, *Join International Meeting. Boston*.
- [53] VAL-LAILLET D., BIRABEN A., RANDUINEAU G., *et al.* — Chronic vagus nerve stimulation decreased weight gain, food consumption and sweet craving in adult obese minipigs. *Appetite*, 2010, 55, 245-252.

DISCUSSION

M. Jacques PHILIPPON

Dans le cadre des relations cerveau-tube digestif, qu'en est-il des expériences qui avaient été tentées par stimulation directe de l'hypothalamus pour augmenter la sensation de faim et augmenter les possibilités de gavage ?

Dans les années 60, des expériences menées chez le rat ont montré une suppression de l'ingestion pouvant perdurer près de 5 jours au cours de la stimulation de l'hypothalamus ventro-médian à la fréquence de 60Hz [1]. De façon connexe, une réduction pondérale était observée. De plus, ces résultats suggèrent que la stimulation de l'hypothalamus ventro-médian déclenche une lipolyse au travers de l'utilisation de la masse adipeuse périphérique [2]. Vraisemblablement cette lipolyse par l'activation de la voie sympathique conduit à une réduction du comportement alimentaire [3]. La situation est bien moins claire pour l'homme chez qui des effets néfastes ont été

décrits incluant notamment des attaques de panique et des modifications mnésiques [4]. L'insertion d'électrodes de grande taille (relativement au volume de l'hypothalamus) au travers du ventricule rend un positionnement précis de la stimulation problématique et peut expliquer une partie de ces effets néfastes. Plus récemment, une équipe de l'Université UCLA a présenté un étude sur 4 porcs miniatures implantés vs 4 animaux témoins [5]. Les résultats de cette dernière étude sont limités à 2 mois de suivi mais montrent une réduction du gain pondéral d'environ 20 % entre les deux groupes. Cependant, la forte variabilité individuelle rend difficile l'interprétation des résultats en l'état.

M. Claude JAFFIOL

Avez-vous mesuré le niveau des hormones d'origine digestive ou cérébrale au vu de vos expérimentations ?

Nous n'avons pas encore obtenu de résultats sur l'évolution des concentrations sériques des principales hormones impliquées dans la régulation du comportement alimentaire. La littérature souligne les effets marginaux de la stimulation chronique du nerf vague cervical gauche chez le rat sur la concentration des hormones clés contrôlant l'ingestion. Ainsi, Gil *et al.* [6-7] montrent-ils une augmentation modérée mais significative de la concentration de Ghrelin et une diminution de la concentration de leptine. Par contre, la stimulation unilatérale semble sans effet sur la concentration de Nesfatin. À l'inverse, Sobocki *et al.* [8], exposent une absence d'effet significatif sur la leptine chez le porc.

M. Daniel COUTURIER

Vos travaux font apparaître que l'obésité est principalement la conséquence d'un dérèglement de la sensibilité intestinale qui perturbe la satiété, d'un autre côté on insiste depuis ces dernières années sur le rôle du microbiote intestinal dans l'obésité. Peut-on rapprocher ces deux abords physiopathologiques de l'obésité ?

Diverses équipes dont la mienne ont montré récemment l'implication d'une réduction de la sensibilité intestinale, vagale notamment, dans le décours de l'obésité [9, 10]. Ainsi, chez l'homme comme chez le porc, un régime riche en lipides réduit-il la sensibilité duodénale à ces mêmes composés réduisant par conséquence les signaux de satiété en provenance du tube digestif vers le cerveau. Cette désensibilisation est rapide et survient après deux semaines de régime riche en lipides. De façon connexe, la modification de la flore intestinale produite par ce même régime conduit par divers mécanismes à une augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale [11]. Cet accroissement permet aux composés lipidiques d'atteindre plus aisément les structures primaires de détection localisées sous la muqueuse. Rendre sa compétence à la muqueuse est donc une cible thérapeutique de choix dans ce contexte pathologique.

M. Pierre CORVOL

Quelle est la participation éventuelle de l'intestin terminal dans les phénomènes de satiété d'origine centrale ?

Il existe de nombreuses preuves expérimentales montrant l'existence d'un frein iléal induit par l'exposition de la muqueuse à des lipides, des glucides ou des protéines [12].

L'activation de ce frein déclenche une réduction de la motricité digestive et de l'évacuation de l'estomac. L'impact sur la prise alimentaire est plus limité. Elle n'a pu être objectivée que pour une perfusion de lipides directement dans l'intestin terminal [13]. Par contre l'administration orale de lipides même protégés de la dégradation reste sans effet significatif [14].

M. Jean-Yves LE GALL

Vos résultats ont été obtenus sur une variété de porcs à fond génétique particulier. Peuvent-ils être étendus à l'ensemble des « races » de porcs ?

Mes résultats ont été obtenus sur trois races de porcs miniatures : Gottingen, Pittman Moore et Yucatan. Les données en ma possession ne me permettent pas actuellement d'identifier un effet significatif de la race. L'extension de mes données à l'ensemble des « races » de porcs est donc valide en première approche.

M. Jean-François ALLILAIRE

On sait que chez l'homme, le tube digestif est, après le cerveau, l'organe le plus riche en récepteurs 5-HT de l'organisme. Est-ce aussi le cas chez le porc ?

Ma question annexe est : l'hypofrontalité chez le porc est-elle liée à un dysfonctionnement sérotoninergique directement ou indirectement comme vous l'avez évoqué via une médiation dopaminergique ? (Impact sur le striatum ventral et/ou dorsal ?)

Le porc est la seule espèce mammalienne avec l'homme exprimant le récepteur 5HT₄ sur les neurones digestives cholinergiques et à ce titre sert d'espèce modèle pour le développement de nombreuses molécules sérotoninergiques à visée digestive [15]. Il exprime également des récepteurs 5HT_{2a} et 5-HT_{2c} dans les mêmes structures cérébrales que l'homme [16]. Cette particularité permet d'utiliser le porc pour développer les modèles pharmacocinétiques nécessaires à la quantification par tomographie positronique de la densité des récepteurs chez l'homme [17]. La réduction du métabolisme du glucose au niveau préfrontal chez le porc et l'homme obèse procède plus d'une modification de la densité des récepteurs à la dopamine qu'à la sérotonine. En effet, un déficit de la disponibilité en récepteurs D₂/D₃ est-il objectivé chez l'obèse par TEP [18]. Par contre, de façon surprenante, le transporteur striatal de la dopamine reste inchangé chez l'obèse [19]. Ces résultats contradictoires, en dépit du nombre important de patients impliqués dans chaque étude, militent en faveur d'une étude contrôlée chez l'animal modèle rendu obèse à l'aide d'un régime alimentaire unique.

M. Jean-Pierre OLIÉ

La littérature a mentionné que les boulimies orientées vers les aliments sucrés pourraient être liées à un déficit en sérotonine à la différence des boulimies à orientation salée.

L'équilibration des choix alimentaires de l'animal après stimulation du pneumogastrique est-elle corrélée à un facteur humoral identifié ?

Les modifications des préférences alimentaires au cours de la stimulation chronique des troncs vagues sont inattendues. L'implication d'une neuromodulation du noyau parabrachial est actuellement la piste la plus prometteuse. En effet, il se comporte comme un relais essentiel dans le réseau neuronal émergent des noyaux du complexe vagal dorsal [20]. À ce titre, son métabolisme est altéré par la stimulation vagale chronique ainsi que le montre l'imagerie positronique. En outre, son rôle est central dans les fonctions associées à la gustation et aux préférences alimentaires [21, 22].

M. Claude-Henri CHOUARD

Les récepteurs de la muqueuse digestive sensibles aux graisses sont-ils d'aspect et de localisation différents des récepteurs sensibles aux sucres et ne peuvent-ils être considérés comme des bourgeons du goût ?

Il existe une identité entre les récepteurs des bourgeons du goût présents sur la langue et ceux découvert dans l'estomac, l'intestin grêle et le pancréas. Ces récepteurs indépendamment de leurs localisations détectent les goûts salé, sucré, umami et lipidique [23]. Chez l'homme sain, les récepteurs du goût transmettent des signaux qui contrôlent la sécrétion des hormones digestives et l'expression de transporteurs pour certains nutriments afin de maintenir l'homéostasie du métabolisme du glucose. Chez le malade, des adaptations de la sensibilité de ces récepteurs et de leurs voies de signalisation peuvent affecter la physiologie digestive et le métabolisme. L'ensemble de ces récepteurs est différent de ceux présentés dans mon article. En effet, alors que les récepteurs au goût sont localisés au niveau muqueux, les récepteurs aux nutriments qui projettent vers les noyaux dorsaux du nerf vague sont eux situés en position sous muqueuse. Ils sont directement sensibles à la sécrétion paracrine de 5HT et de CCK en provenance de la cellule entérochromaffine qui agit comme intermédiaire de détection [24].

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES DE LA DISCUSSION

- [1] MORGANE, P.J. — Distinct « feeding » and « hunger motivating » systems in the lateral hypothalamus of the rat. *Science (New York, NY)*, 1961, 133(3456), 887-888.
- [2] RUFFIN, M., & NICOLAÏDIS S. — Electrical stimulation of the ventromedial hypothalamus enhances both fat utilization and metabolic rate that precede and parallel the inhibition of feeding behavior. *Brain Research*, 1999, 846(1), 23-29.
- [3] THORNHILL, J., & HALVORSON, I. — Intrascapular brown adipose tissue (IBAT) temperature and blood flow responses following ventromedial hypothalamic stimulation to sham and IBAT-denervated rats. *Brain Research*, 1993, 615(2), 289-294.
- [4] WILENT, W. B., OH, M. Y., BUETEFISCH, C. M., BAILES, J. E., CANTELLA, D., ANGLE, C., & WHITING, D. M. — Induction of panic attack by stimulation of the ventromedial hypothalamus. *J. Neurosurg.*, 2010, 112(6), 1295-1298.
- [5] MELEGA, W. P., LACAN, G., GORGULHO, A. A., BEHNKE, E. J., & DE SALLES, A. A. F. — Hypothalamic deep brain stimulation reduces weight gain in an obesity-animal model. *PLoS ONE*, 2012, 7(1), e30672.

- [6] GIL K., BUGAJSKI A., KURNIK M., & THOR P. — Electrical chronic vagus nerve stimulation activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats fed high-fat diet. *Neuro Endocrinology Letters*, 2013, 34(4), 314-321.
- [7] GIL K., BUGAJSKI A., & THOR P. — Electrical vagus nerve stimulation decreases food consumption and weight gain in rats fed a high-fat diet. *Journal of Physiology and Pharmacology : an Official Journal of the Polish Physiological Society*, 2011, 62(6), 637-646.
- [8] SOBOCKI J., FOURTANIER G., ESTANY J., & OTAL P. — Does vagal nerve stimulation affect body composition and metabolism? Experimental study of a new potential technique in bariatric surgery. *Surgery*, 2006, 139(2), 209-16.
- [9] BOYD K. A., O'DONOVAN D. G., DORAN S., WISHART J., CHAPMAN I. M., HOROWITZ M., & FEINLE C. — High-fat diet effects on gut motility, hormone, and appetite responses to duodenal lipid in healthy men. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2003, 284(2), G188-96.
- [10] BIGNY D., BLAT S., CHAUVIN A., GUERIN S., & MALBERT C.H. — Reduced mechanosensitivity of duodenal vagal afferent neurons after an acute switch from milk-based to plant-based diets in anaesthetized pigs. *Journal of Physiology and Pharmacology : an Official Journal of the Polish Physiological Society*, 2005, 56 Suppl 3, 89-100.
- [11] DUCA F. A., SAKAR Y., & COVASA M. — The modulatory role of high fat feeding on gastrointestinal signals in obesity. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2013, 24(10), 1663-1677.
- [12] MALBERT C.H. — The ileocolonic sphincter. *Neurogastroenterology and Motility*, 2005, 17 Suppl 1, 41-49.
- [13] CUCHE G., CUBER J. C., & MALBERT C.H. — Ileal short-chain fatty acids inhibit gastric motility by a humoral pathway. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2000, 279(5), G925-30.
- [14] SHIN H.S., INGRAM J.R., MCGILL A.-T., & POPPITT S.D. — Lipids, CHOs, proteins: can all macronutrients put a “ brake ” on eating? *Physiology & Behavior*, 2013, 120, 114-123.
- [15] PRIEM E. K. — Predominant mucosal expression of 5-HT 4(+h)receptor splice variants in pig stomach and colon. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 2013, 19(24), 3747.
- [16] ETTRUP A., HOLM S., HANSEN M., WASIM M., SANTINI M.A., PALNER M., et al. — Preclinical Safety Assessment of the 5-HT_{2A} Receptor Agonist PET Radioligand [11C]Cimbi-36. *Molecular Imaging and Biology : MIB : the Official Publication of the Academy of Molecular Imaging*, 2013, 15(4), 376-383.
- [17] FINNEMA S.J., STEPANOV V., ETTRUP A., NAKAO R., AMINI N., SVEDBERG M., et al. — Characterization of [11C]Cimbi-36 as an agonist PET radioligand for the 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors in the nonhuman primate brain. *NeuroImage*, 2014, 84(C), 342-353.
- [18] MICHAELIDES, M., THANOS, P. K., KIM, R., CHO, J., ANANTH, M., WANG, G.-J., & VOLKOW, N.D. — PET imaging predicts future body weight and cocaine preference. *Neuro-Image*, 2012, 59(2), 1508-1513.
- [19] VAN DE GIESSEN, E., HESSE, S., CAAN, M. W. A., ZIENTEK, F., DICKSON, J. C., TOSSICI-BOLT, L., et al. — No association between striatal dopamine transporter binding and body mass index: A multi-center European study in healthy volunteers. *NeuroImage*, 2013, 64(C), 61-67.
- [20] BERTHOUD, H.-R. — Vagal and hormonal gut-brain communication: from satiation to satisfaction. *Neurogastroenterology and Motility*, 2008, 20 Suppl 1, 64-72.
- [21] ARORA, S., & ANUBHUTI. — Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity — A review. *Neuropeptides*, 2006, 40(6), 375-401.
- [22] DE ARAUJO I. E. — Gustatory and Homeostatic Functions of the Rodent Parabrachial Nucleus. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2009, 1170(1), 383-391.

- [23] DEPOORTERE I. — Taste receptors of the gut: emerging roles in health and disease. *Gut*, 2013, 63(1), 179-190.
- [24] KENTISH S., LI H., PHILP L. K., O'DONNELL T. A., ISAACS N. J., YOUNG R. L., *et al.* — Diet-induced adaptation of vagal afferent function. *The Journal of Physiology*, 2012, 590(Pt 1), 209-221.

