



**HAL**  
open science

# Eating behavior and appetite regulation by the central nervous system

Patricia Parnet

► **To cite this version:**

Patricia Parnet. Eating behavior and appetite regulation by the central nervous system. Master. Graduate program MICAS bases neurobiologiques des comportements, Nantes university, France. 2023. hal-04399562

**HAL Id: hal-04399562**

**<https://hal.inrae.fr/hal-04399562>**

Submitted on 17 Jan 2024

**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.

# Le comportement alimentaire et la régulation centrale de l'appétit

Dr Patricia Parnet  
UMR 1280 PhAN

COURS M1 GP MICAS

1

# Plan du cours

2

- 1. Introduction à la neurobiologie du comportement alimentaire**
- 2. Les théories glucostatique et lipostatiques de la régulation de la prise alimentaire et des dépenses énergétiques**
- 3. Les centres hypothalamiques et les structures du tronc cérébral dans le contrôle de la faim (Cours G Ledréan)**
- 4. Plasticité hypothalamique dans le contrôle de la prise alimentaire**
- 5. Neurobiologie du plaisir, implications dans le contrôle de la prise alimentaire (Cours V Paillé)**
- 6. Les techniques pour l'étude des processus de l'homéostasie énergétique (TP/TD)**

# Comportement alimentaire ...

## Quelques définitions

3

Le comportement alimentaire désigne **l'ensemble des conduites** d'un individu vis-à-vis de la **consommation d'aliments**

Sa principale fonction physiologique : **assurer l'apport des substrats énergétiques** et des composés biochimiques nécessaires à l'ensemble des cellules de l'organisme afin d'être en équilibre énergétique

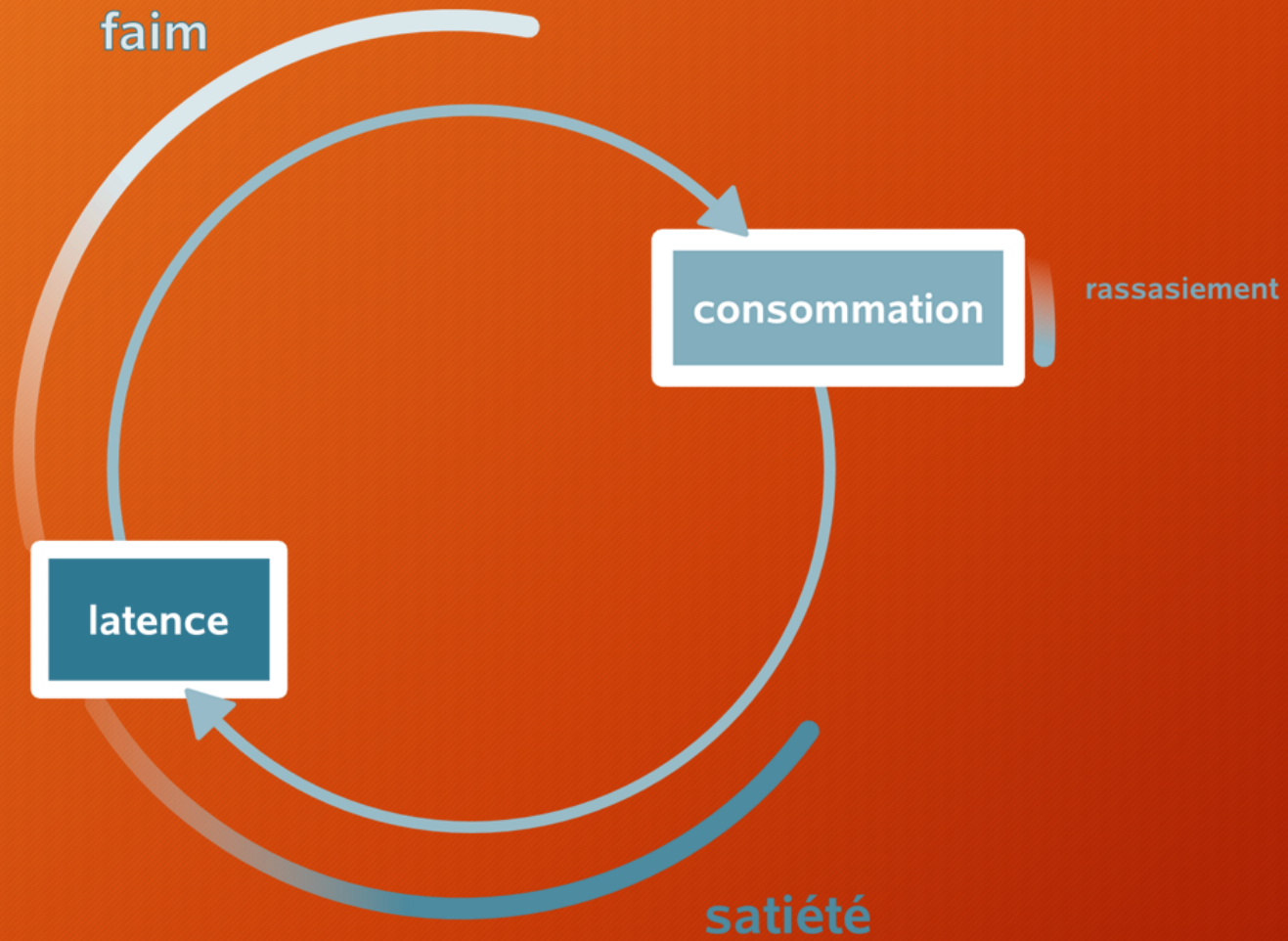
Rythmicité des prises alimentaires selon une **variation circadienne**

Même si une part du **comportement est commandée par des nécessités internes d'ordre énergétique**, la prise alimentaire reste un **comportement volontaire**, qui obéit à la **décision consciente** de l'individu

Le pouvoir de décision peut cependant se trouver dépassé par des facteurs externes et/ou psychoaffectifs, qui prennent une importance accrue par rapport aux nécessités internes qui régissent la faim et la satiété.

C'est ainsi que peuvent s'installer des **troubles du comportement alimentaire** responsables d'anomalies pondérales parfois importantes





# Les 3 phases de la prise alimentaire

5

Dans ce comportement, on peut distinguer 3 phases:

## 1- une phase cérébrale:

Série de processus physiologique et de signaux sensoriels multiples qui anticipe l'absorption des aliments..

Activation du système parasympathique entraînant des sécrétion salivaires, gastriques...

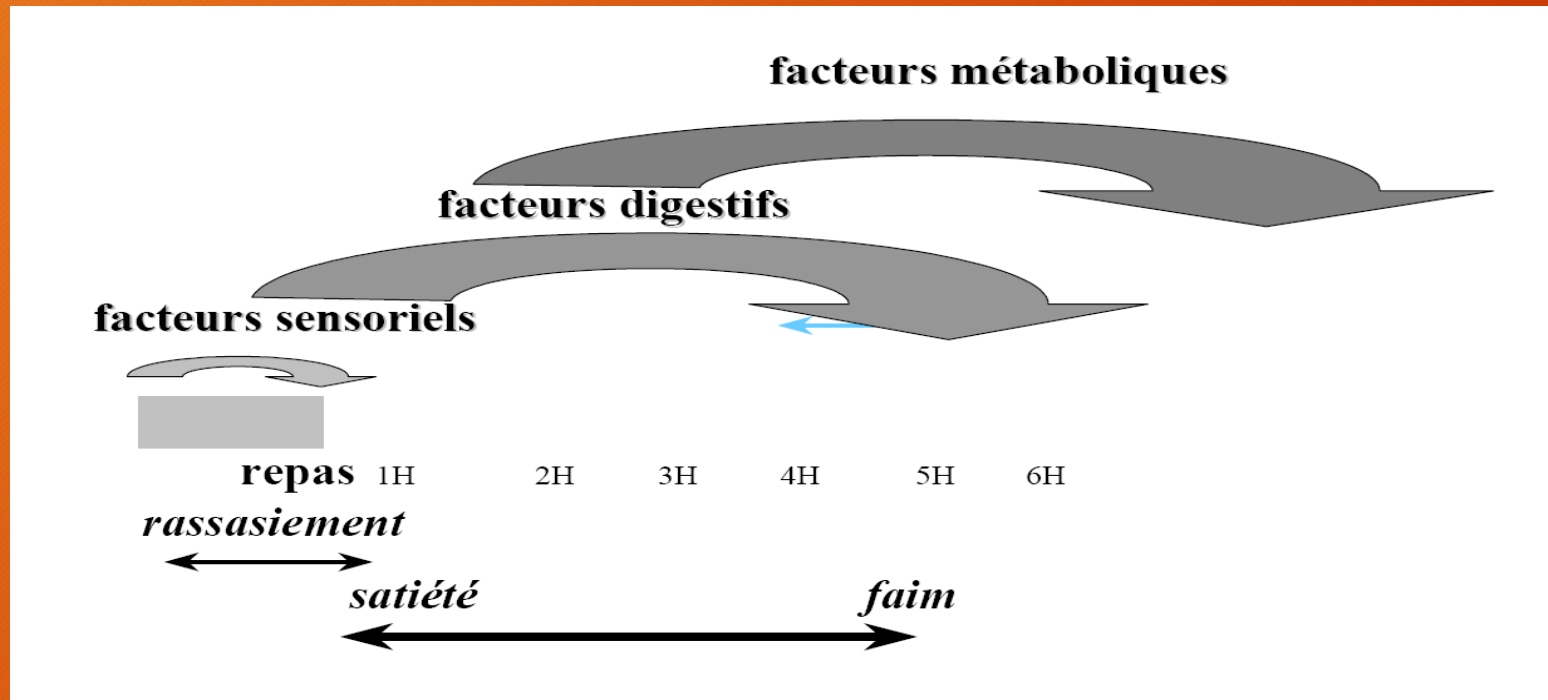
## 2- une phase gastrique

Mastication, ingestion, remplissage de l'estomac

## 3- une phase intestinale

Les aliments prédigérés commencent à transiter dans l'intestin. Les nutriments (acides aminés, glucose) sont alors absorbés et passent dans le sang.





**Faim** : Etat ou sensation perçue de façon consciente comme une nécessité interne qui se traduit par une augmentation de la motivation à rechercher des aliments et à initier une prise alimentaire.

**Rassasiement** : processus progressif mettant un terme à un épisode de prise alimentaire

**Satiété** : état d'inhibition de la sensation de faim

# Nutrition et bilan énergétique

7

Le comportement alimentaire s'inscrit dans l'ensemble des processus contribuant l'homéostasie nutritionnelle (= équilibre énergétique).

La nutrition est l'ensemble des fonctions qui assurent et régulent les échanges de substances entre les cellules et le milieu extérieur.

**Nutrition = ingestion + digestion + absorption**

Ingestion = consommation d'aliments mais implique la recherche, la sélection, et la préparation de l'aliment (comportement alimentaire du point de vue de l'éthologiste)

Digestion = transformation d'aliments en nutriments → passage de molécules complexes en molécules simples

Absorption = passage des nutriments dans la circulation sanguine (foie, système lymphatique)



# Métabolisme et bilan énergétique

8

métabolisme énergétique ; on en trouve deux types :

- Métabolisme de base : énergie dépensée par l'organisme lorsqu'il est au repos (respiration...)
- Métabolisme journalier : métabolisme de base + toutes les dépenses qui seront faites au cours de la journée

Le bilan énergétique :

Bilan E = Somme des apports E – somme des dépenses E

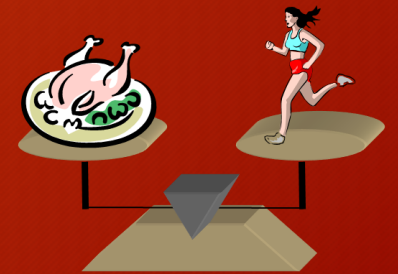
Pour qu'il y ait homéostasie, le bilan E doit environ être égal à zéro au cours de 24h.

Mais souvent, le bilan E est déséquilibré. On va alors avoir des mécanismes de régulation de l'équilibre énergétique.

Ex :

- ✚ jeun prolongé → diminution des réserves → diminution des dépenses énergétiques courantes (diminution du métabolisme de base)
- ✚ alimentation riche → augmentation des réserves → augmentation des dépenses énergétiques courantes.

Apports caloriques = Dépenses énergétiques



# Stockage énergétique

9

Besoin permanent en énergie → comportement alimentaire intermittent.

Pour que cela ait lieu, on a mise en place de réserves énergétique endogènes au niveau du foie, des muscles et du tissu adipeux. Il y a également une réserve temporaire : le tube digestif.

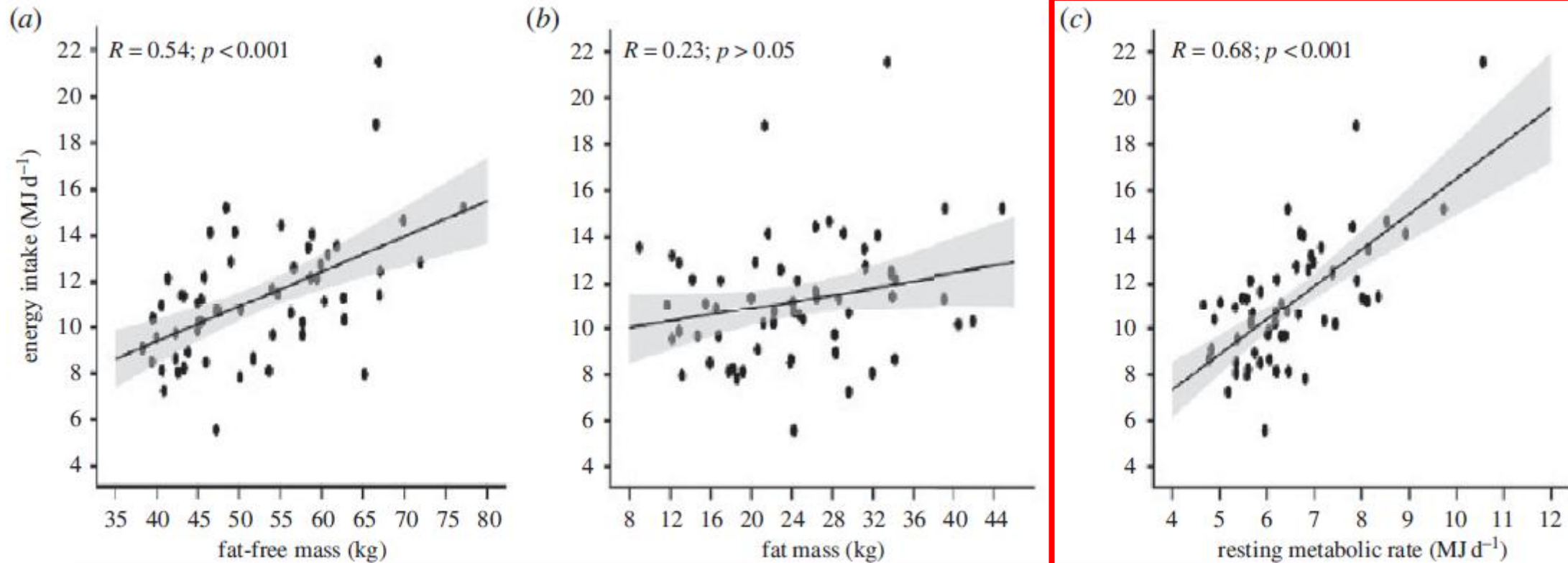
Deux voies métaboliques : **glycogène et triglycérides.**

Le glycogène :

- Faible part des réserves
- Issu de la polymérisation du glucose en phase post prandiale : glycogénèse
- Dans les tissus musculaires → besoin énergétique du muscle
- Dans le foie → besoin énergétique de tout l'organisme via le sang.

Les triglycérides :

- Lipides
- 80% des réserves : 12-15% du poids corporel
- Plus énergétiques que le glycogène
- Toutes les cellules du corps ont des réserves de triglycérides
- Les cellules spécialisées sont les adipocytes qui forment le tissu adipeux (tissu sous cutané et autour des reins et du cœur)



**Figure 1.** Associations between fat-free mass, fat mass and resting metabolic rate with energy intake. Adapted from Hopkins *et al.* [41].



# 2 modèles de la régulation de la prise alimentaire

11

- 1. Le modèle dit de « **déplétion-réplétion** », également appelé **modèle glucostatique**. Jean Mayer. Glucostatic mechanism of regulation of food intake. N Engl J Med. (1953) 249:13-6.

La régulation dépend des paramètres de l'énergie immédiatement disponible (ex: chute de glycémie)

Peu corrélée avec la dépense énergétique.

- 2. Le second modèle lie la prise alimentaire à la quantité d'énergie stockée et pas uniquement à la quantité d'énergie disponible. Le plus connu est **le modèle « lipostatique »** de G.C. Kennedy (1950).

Il postule l'existence de signaux proportionnels à la masse grasse qui sont intégrés avec d'autres facteurs régulateurs de la prise alimentaire (paramètres de besoins énergétiques immédiats, facteurs comportementaux, socio-environnementaux...)

**les besoins tissulaires sont couverts à la fois par les calories récemment ingérées et par l'utilisation de réserves énergétiques**



**La prise alimentaire est régulée à la fois à court et à long terme**

# Contrôle de la prise alimentaire à court et à long terme

12

## Régulation à court terme

- ❑ Discontinuité de la prise alimentaire journalière
- ❑ Succession faim, rassasiement et satiété
- ❑ Liée à la situation énergétique immédiate?
  - ✓ Disponibilité des substrats énergétiques
  - ✓ Digestion des aliments
  - ✓ Métabolisme des nutriments
- ❑ Manifestement imprécise:
  - ✓ Variabilité de la prise alimentaire journalière
  - ✓ Inadéquation entre apports et dépense énergétiques journaliers

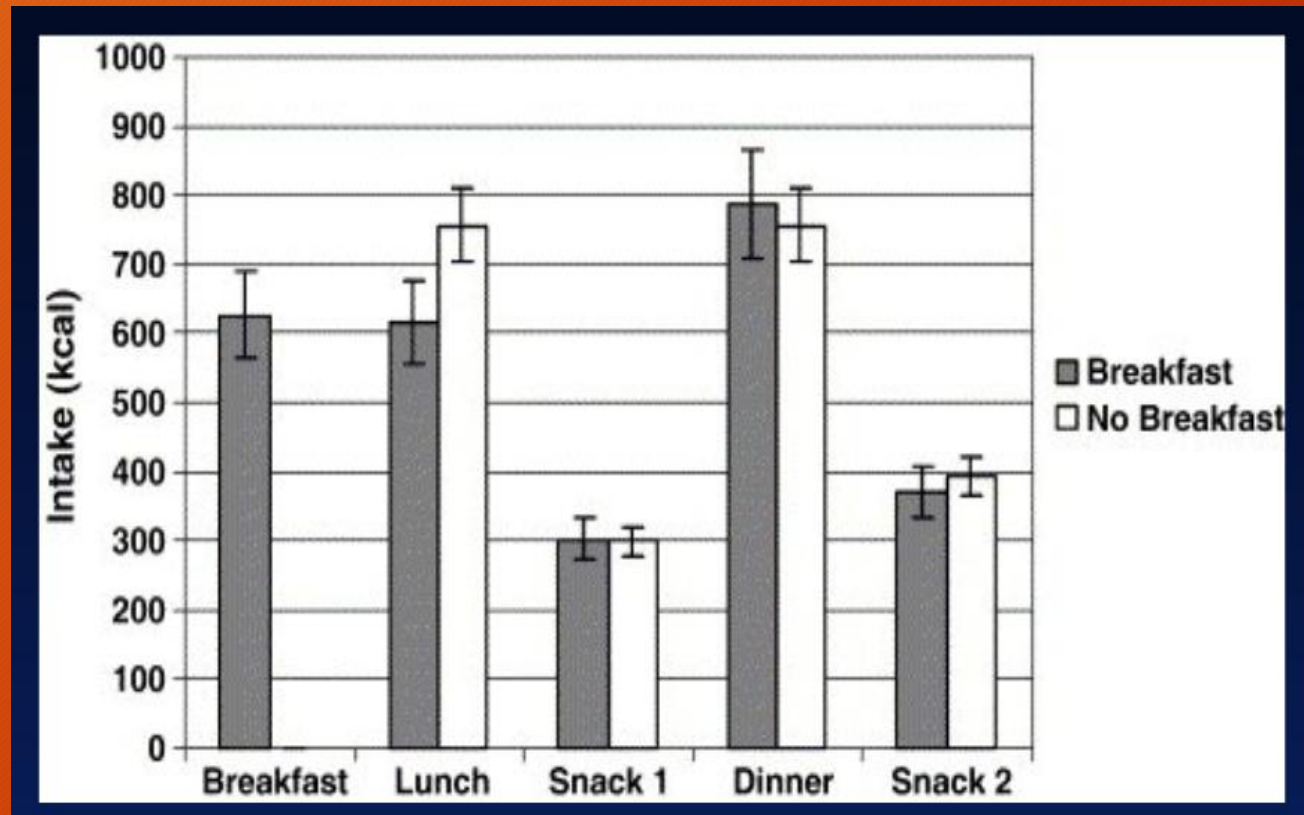


# CONTRÔLE DE LA PRISE ALIMENTAIRE

## régulation à court terme

13

Effet du saut d'un repas

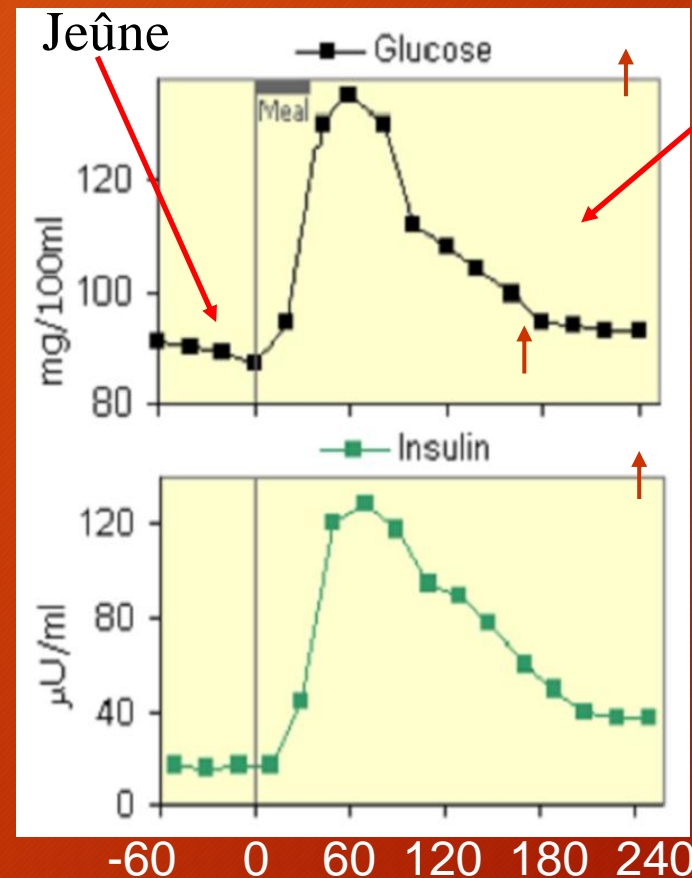




# Variation de la glycémie et sécrétion d'insuline (hormone pancréatique)

14

- Lors d'un repas, le glucose absorbé par le tube digestif arrive dans le système porte et va stimuler les cellules beta du pancréas. L'insuline est alors sécrétée et son action hypoglycémiante va consister à :
  - faire rentrer le glucose dans les organes insulino-dépendants
  - activer le métabolisme (production d'ATP, synthèse de glycogène et de triglycérides)
- Les taux élevés de glucose et d'insuline, vont agir comme des signaux satiétogènes. Selon la théorie glucostatique c'est l'utilisation du glucose qui régule l'appétit.
- L'insuline agit directement sur le comportement alimentaire (comme la leptine) en stimulant les neurones à peptide CART et à  $\alpha$ MSH du noyau arqué et les neurones du noyau ventromédian de l'hypothalamus.



Etat post-prandial

Problème des diabétiques type 1 non traités= tjrs rassasiés?

# Les failles de la théorie glucostatique

15

- Injection de glucagon: augmente le taux de glucose sanguin, prévient l'hypoglycémie et réduit la PA

## MAIS

Le pic de glucose a lieu 30 min après l'injection mais l'arrêt de PA a lieu de 2 à 5H plus tard.

- Injection d'Insuline: augmente l'utilisation de glucose

## MAIS

effet opposé à celui attendu: augmente la prise alimentaire

- Perfusion de glucose: ne provoque pas de baisse de la PA
- Observation par Louis Sylevestre et Le Magne (1980) chez l'homme d'une augmentation de l'utilisation de glucose (métabolisme) juste avant le repas



# Contrôle de la prise alimentaire signaux à court terme: signaux de faim

16

## Ghreline: le petit creux à l'estomac....

- ❑ Identification de la ghreline en 1999 (Kojuma et al., Nature 1999)
  - ✓ Ligand endogène du récepteur GHS
  - ✓ Production par l'estomac (Glandes oxyntiques du fundus)
  
- ❑ Action **orexigène** chez l'animal et l'homme
  - ✓ Augmentation de la prise alimentaire
  - ✓ Chez l'animal (Tschop et al. Nature 2000, Nakazato et al., Nature 2001)
  - ✓ Chez l'humain (Wren et al. JCEM 2001)
  
- ✓ Augmentation de poids si injections répétées
- ✓ S'oppose à l'action anorexigène de la leptine



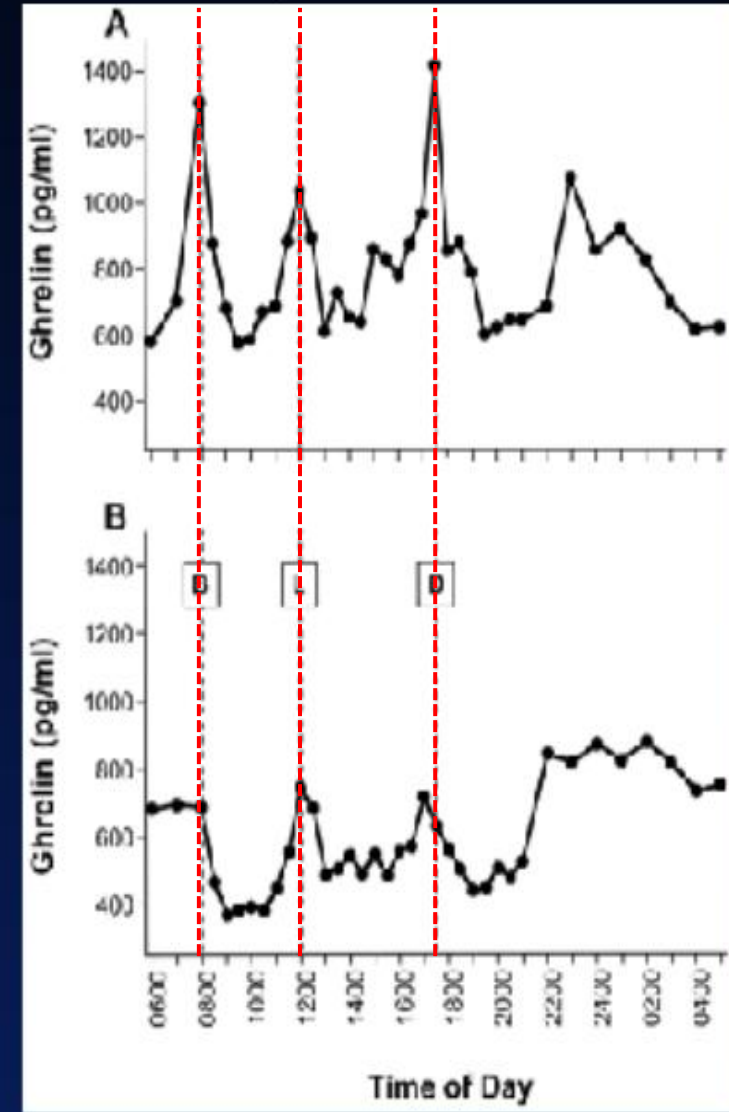
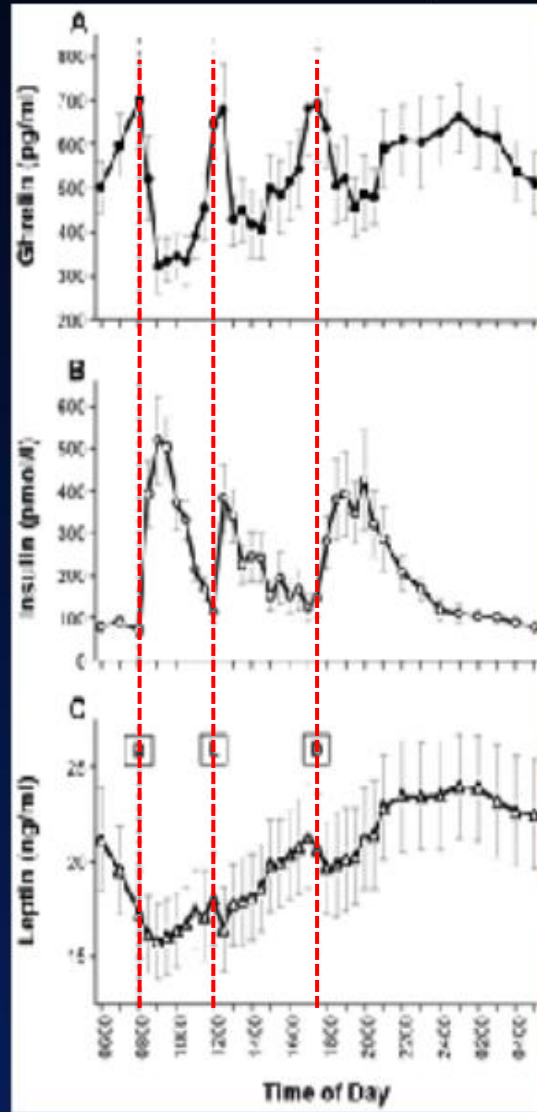
# Les repas sont précédés par une augmentation de ghreline

*(Cummings et al. Diabetes 2001)*

Ghreline

Insuline

Leptine

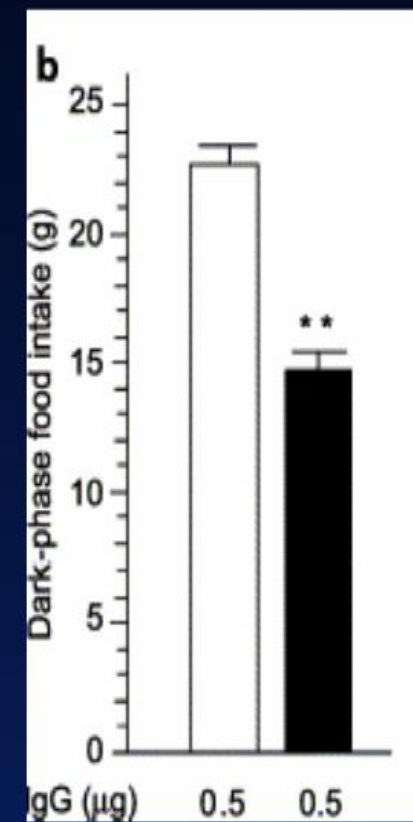
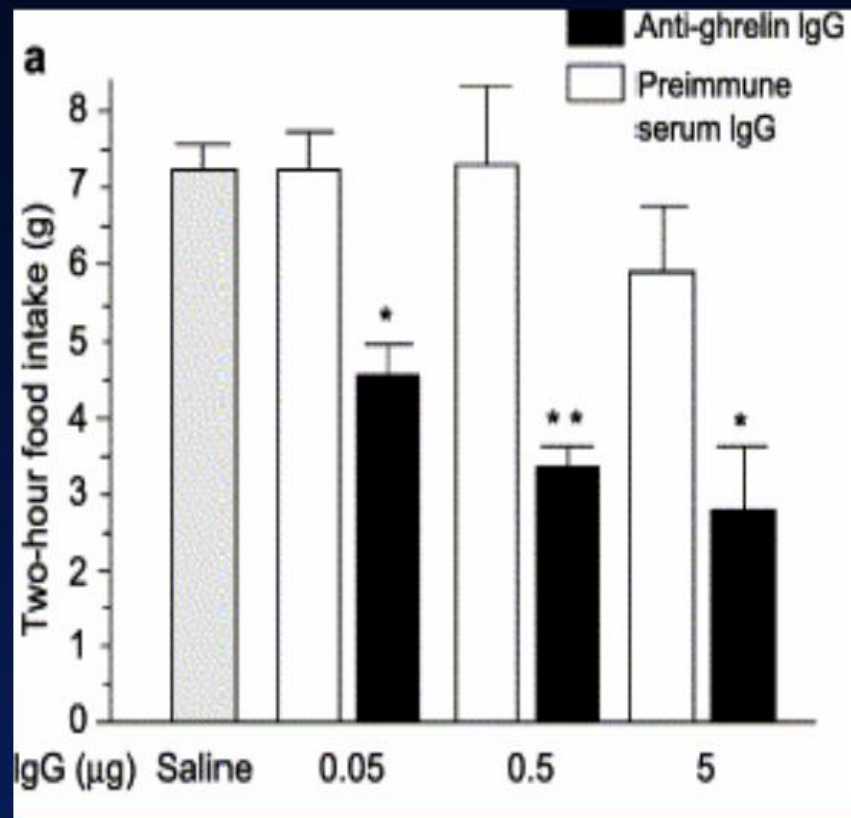


17

# La neutralisation de ghreline endogène inhibe la prise alimentaire chez le rongeur

18

*(Nakazato et al. Nature 2001)*



# CONTROLE DE LA PRISE ALIMENTAIRE

## régulation à long terme

19

- ❑ Stabilité pondérale malgré:
  - ✓ Variation de la prise alimentaire journalière
  - ✓ Variation de la dépense énergétique journalière
  
- ❑ Correction « spontanée » de la prise alimentaire:
  - ✓ restriction/suralimentation



# Signaux de long terme: la leptine

20

- ❑ La **théorie lipostatique** et les expériences de parabiose
- ❑ Découverte de la leptine et de ses récepteurs
- ❑ Leptine: signal des réserves énergétiques?

le tissu adipeux produit un signal humoral qui est proportionnel à la quantité de graisse et qui agit sur l'hypothalamus pour diminuer la prise alimentaire et augmenter la dépense énergétique

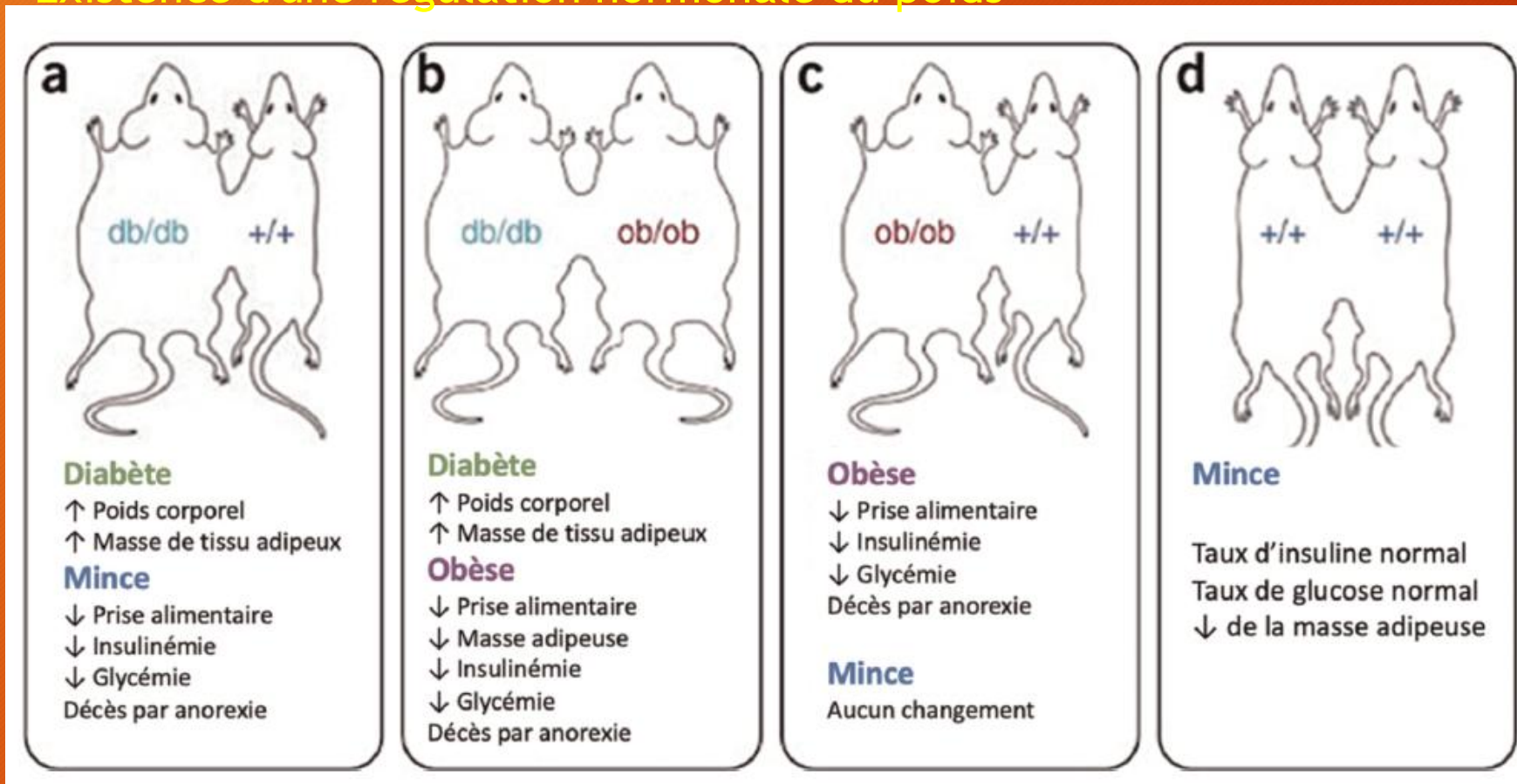
Kgordon Kennedy propose (1960) qu'une zone du cerveau, l'hypothalamus, agit comme un détecteur du niveau de réserves adipeuses. Quand le niveau est plus bas que celui déterminé par notre génétique, le cerveau donne le signal de manger et inversement.

# EXPERIENCES DE PARABIOSE

## D Coleman 1973

21

### Existence d'une régulation hormonale du poids



la mutation *ob/ob* est associée à l'insuffisance de production d'un facteur circulant de satiété

la mutation *db/db* entraîne une surproduction de ce facteur tout en y étant insensible

*Coleman et al, Diabetologia, 1978*



# Découverte de la leptine

Jeffrey Friedman 1994  
co-découvreur Rudolf Leibel

22



Protéine « cytokine-like » de 16 kDa après le clonage et l'expression du gène ob

Synthétisée et sécrétée par les adipocytes du tissu adipeux blanc  
(+ tissu adipeux brun, estomac, placenta, ...)

Concentration plasmatique directement proportionnelle à la quantité d'adipocytes

Tissus cibles: Hypothalamus (+ tissus périphériques)

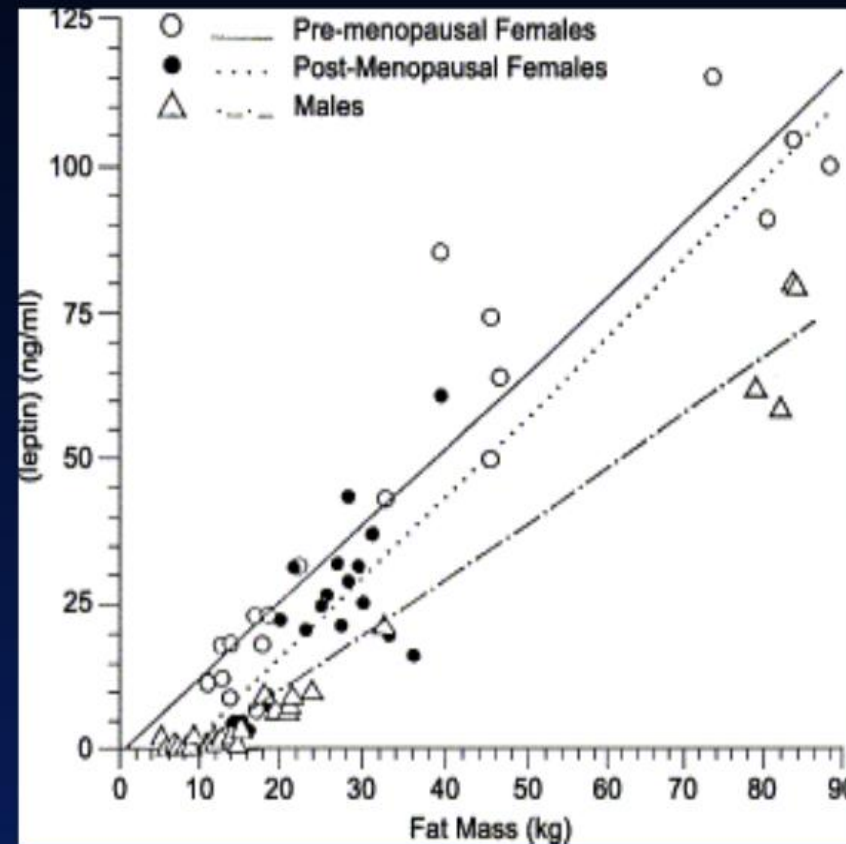
Récepteurs spécifiques (Lep-R)



# La leptine proportionnelle aux réserves adipeuses

23

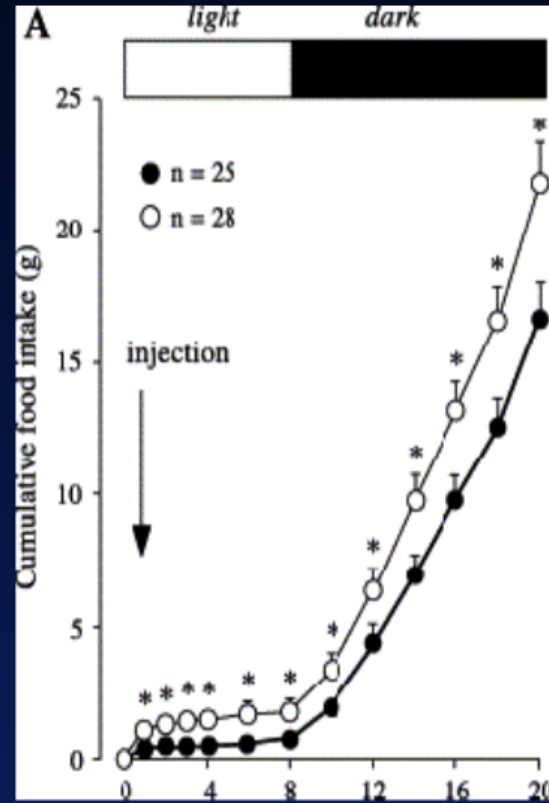
*(Rosenbaum et al. JCEM 1996)*



# Neutralisation de la leptine= prise alimentaire

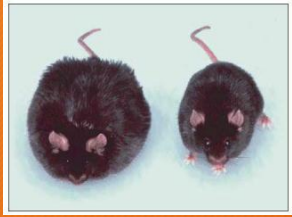
24

(Brunner et al. *Int J Obes* 1997)





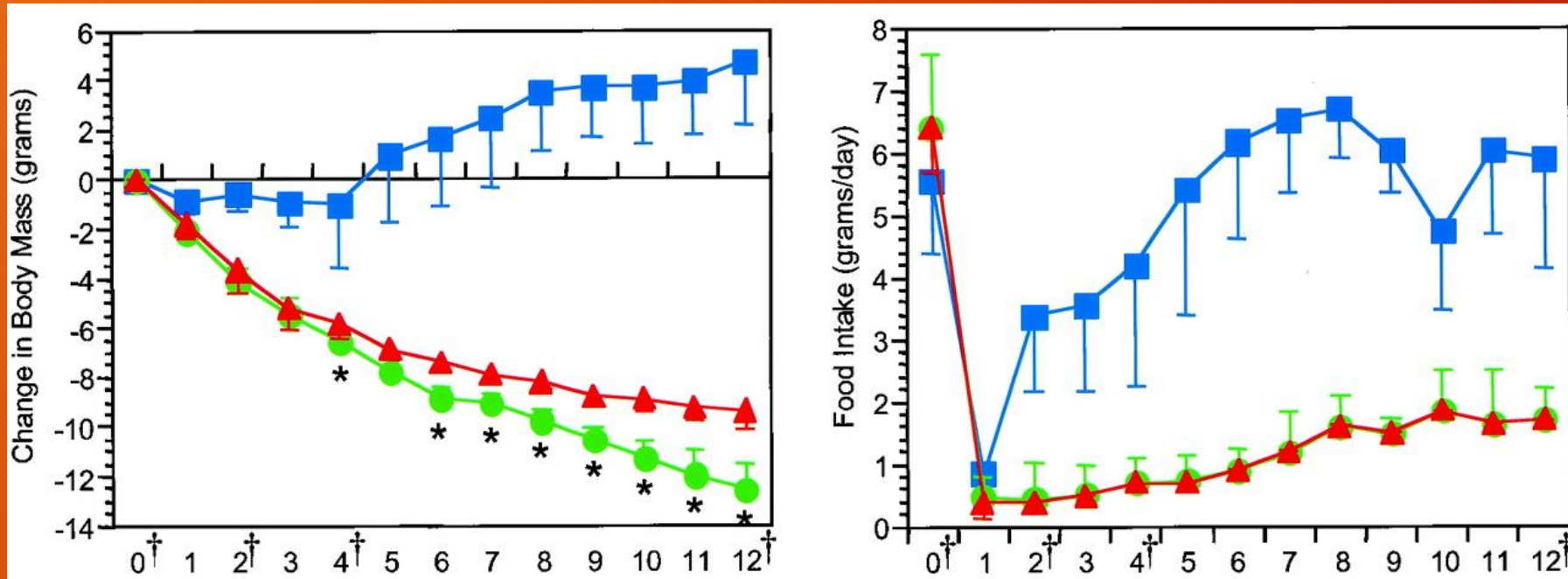
# Effet d'un traitement à la leptine chez la souris *ob/ob*



D poids corporel  
(g)

Prise alimentaire  
(g / jour)

25



Implantation d'une mini pompe osmotique

COURS M1 GP MICAS

NaCl

NaCl + « pair-feeding »

Leptine

*Soukas et al, Gene & Dev, 2000*



# Leptine et traitement de l'obésité

26

- Obésité morbide liée à une absence de synthèse de leptine ou une mutation du récepteur de la leptine: **maladie rare**
- Poids de naissance normal MAIS prise de poids très rapide dès quelques mois de vie
- 58% de TA
- Hyperphagie intense, agressivité quand refus de le nourrir, absence de satiété
- Mortalité infantile élevée par infection
- Stéatose hépatique, hyperinsulinémie, hypothyroïdisme , hypogonadisme
- Pas de rebond de croissance à la puberté, taille réduite
- **L'obésité et les autres désordres disparaissent par des injections journalière de leptine humaine recombinante (Farooqi et al. 1999, Licinio et al. 2004)**



3yr old weighing 42 kg

7yr old weighing 32 kg

**Figure 1**

A 3-year-old boy with congenital leptin deficiency, weighing 42 kg before (left) and 32 kg after (right) 4 years of treatment with recombinant leptin therapy.

# Les failles de la théorie “lipostatique”

27

- Comme pour la souris , la personne obèse ne produit pas moins de leptine **MAIS plus**
- L'obésité n'est pas induite par le manque de leptine mais pas la **diminution de la sensibilité à la leptine**
- Pendant le jeûne de la journée et la perte de poids qui en résulte la leptinémie diminue beaucoup plus vite que la réduction du TA et retourne à un niveau normal immédiatement après le repas donc plus vite que la reconstitution du TA
- La leptine n'est probablement pas le seul mécanisme de la régulation de la prise alimentaire et de la satiété



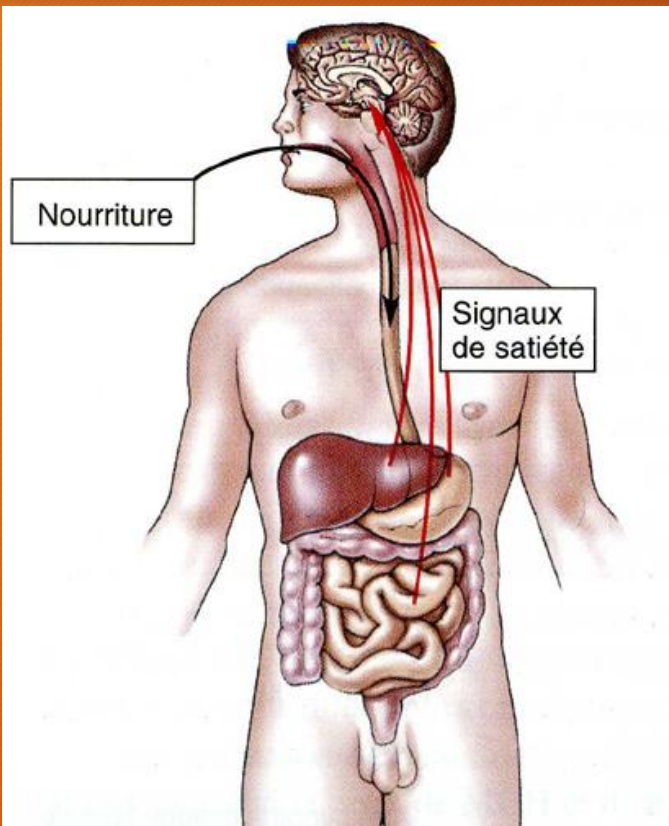
Le repas se termine par l'action concertée de plusieurs signaux:

1. la distension de l'estomac (intervention de mécanorécepteurs).
2. la sécrétion de nombreux peptides gastrique lors de l'arrivée de lipides et de protéines dans le tube digestif
3. la sécrétion d'insuline



# Evolution des signaux de satiété

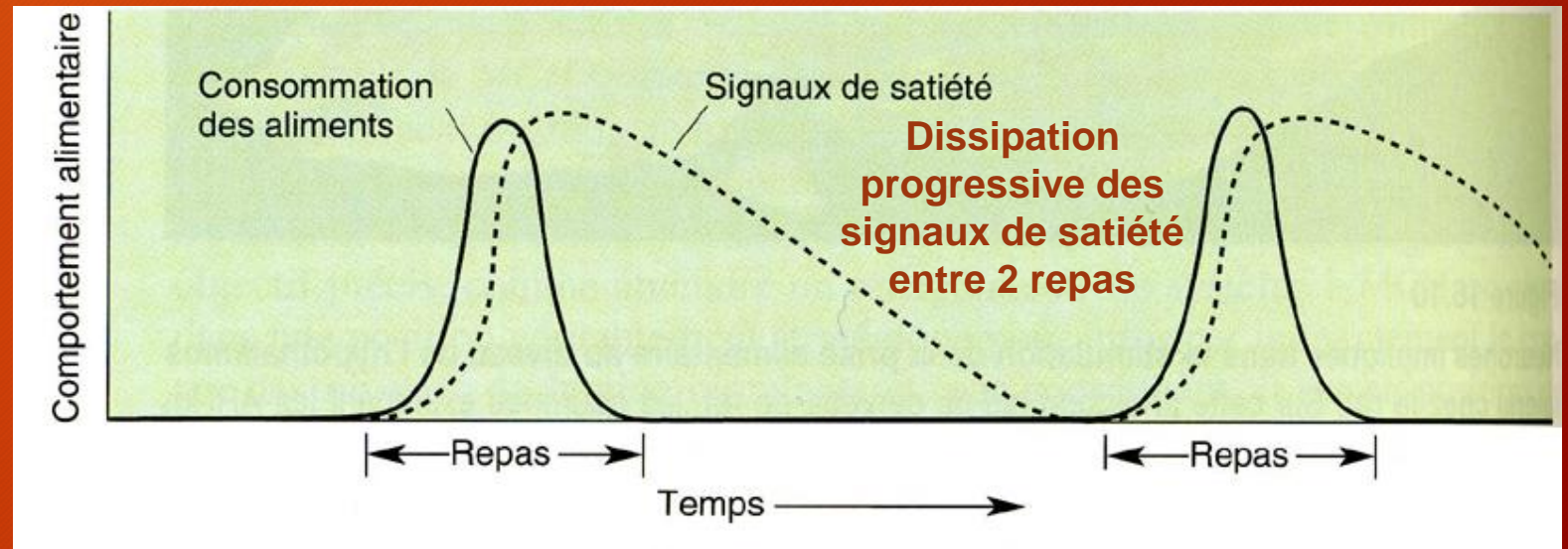
29



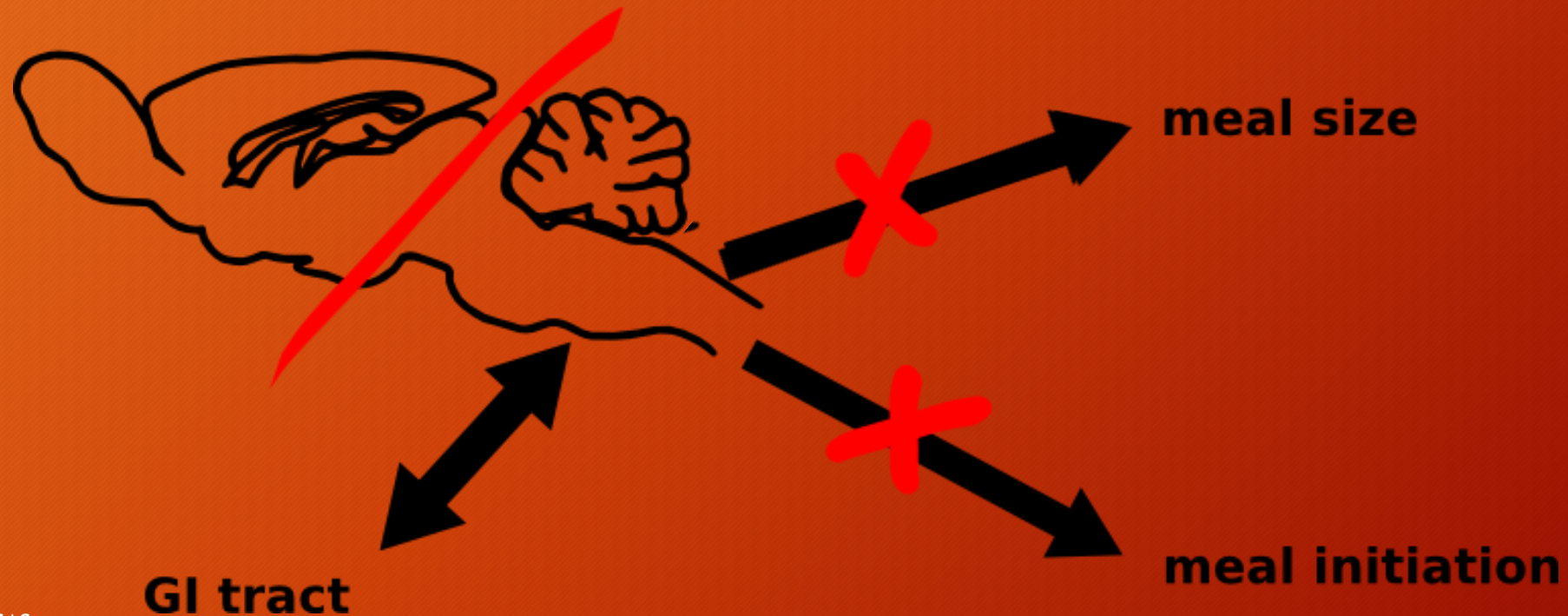
Le rôle de ces signaux est de terminer le repas et d'inhiber la prise alimentaire pour une certaine durée.

Les signaux de satiété augmentent au fur et à mesure que l'individu se nourrit.

Quand ces signaux sont au plus haut, la prise alimentaire est inhibée.



Grill et Norgren (1978) montrent que le tronc cérébral (NTS) peut contrôler le comportement alimentaire à court terme, indépendamment de l'hypothalamus.



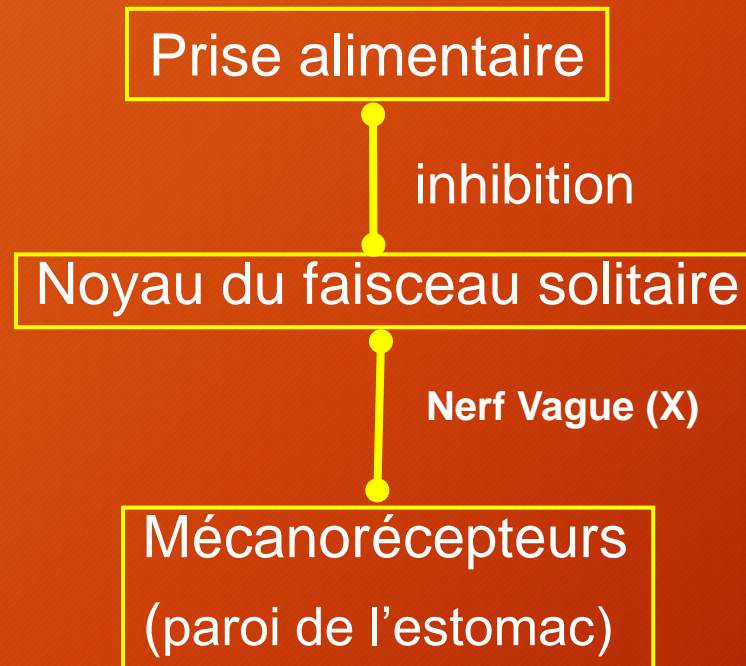


# Effet mécanique

31

la distension de l'estomac (intervention de mécanorécepteurs).

Ce signal est très fort. Pour le comprendre, il suffit de s'imaginer « repu » après un repas copieux.

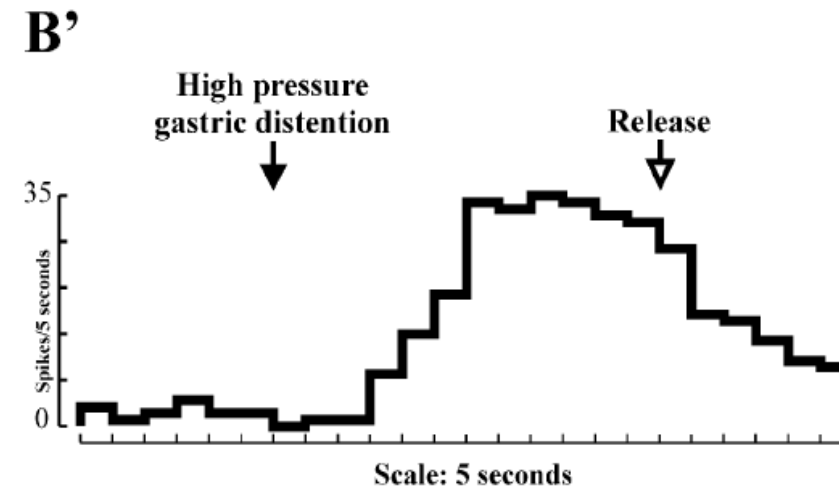
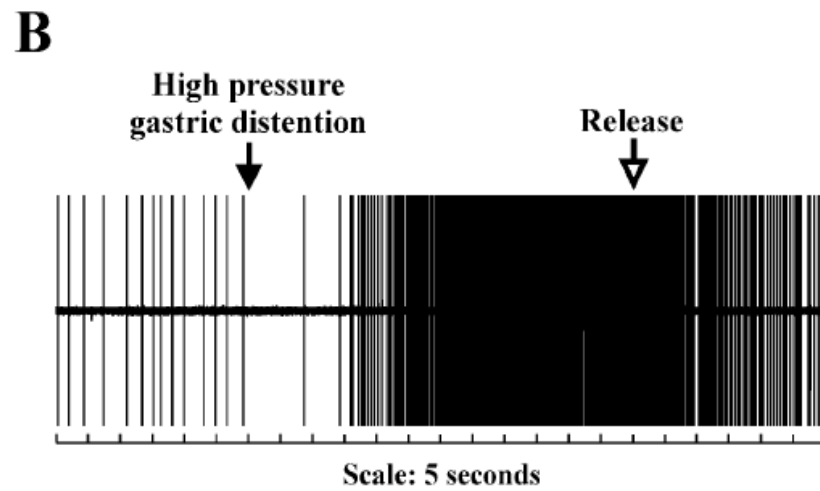
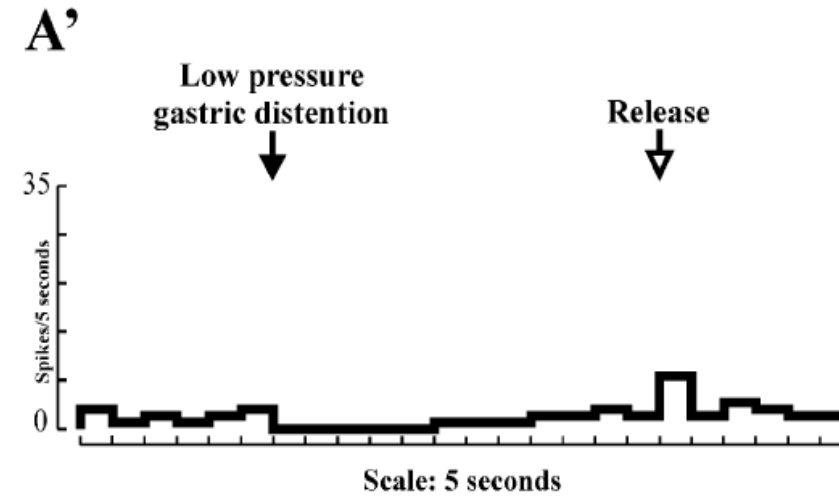
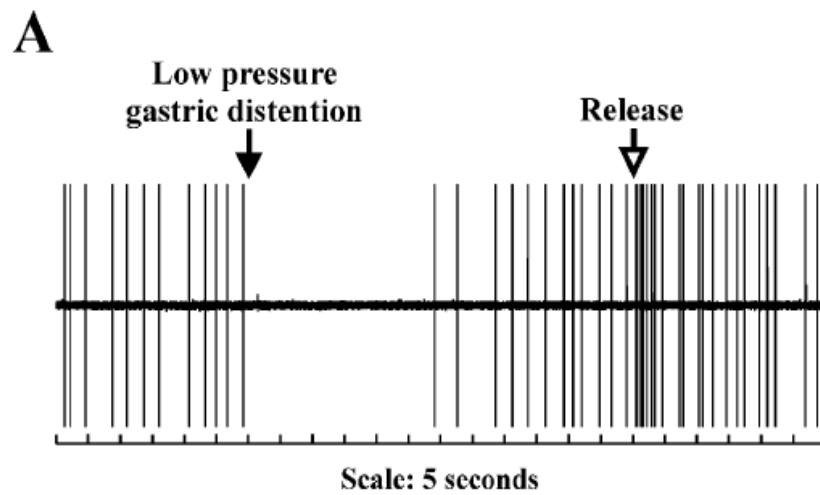


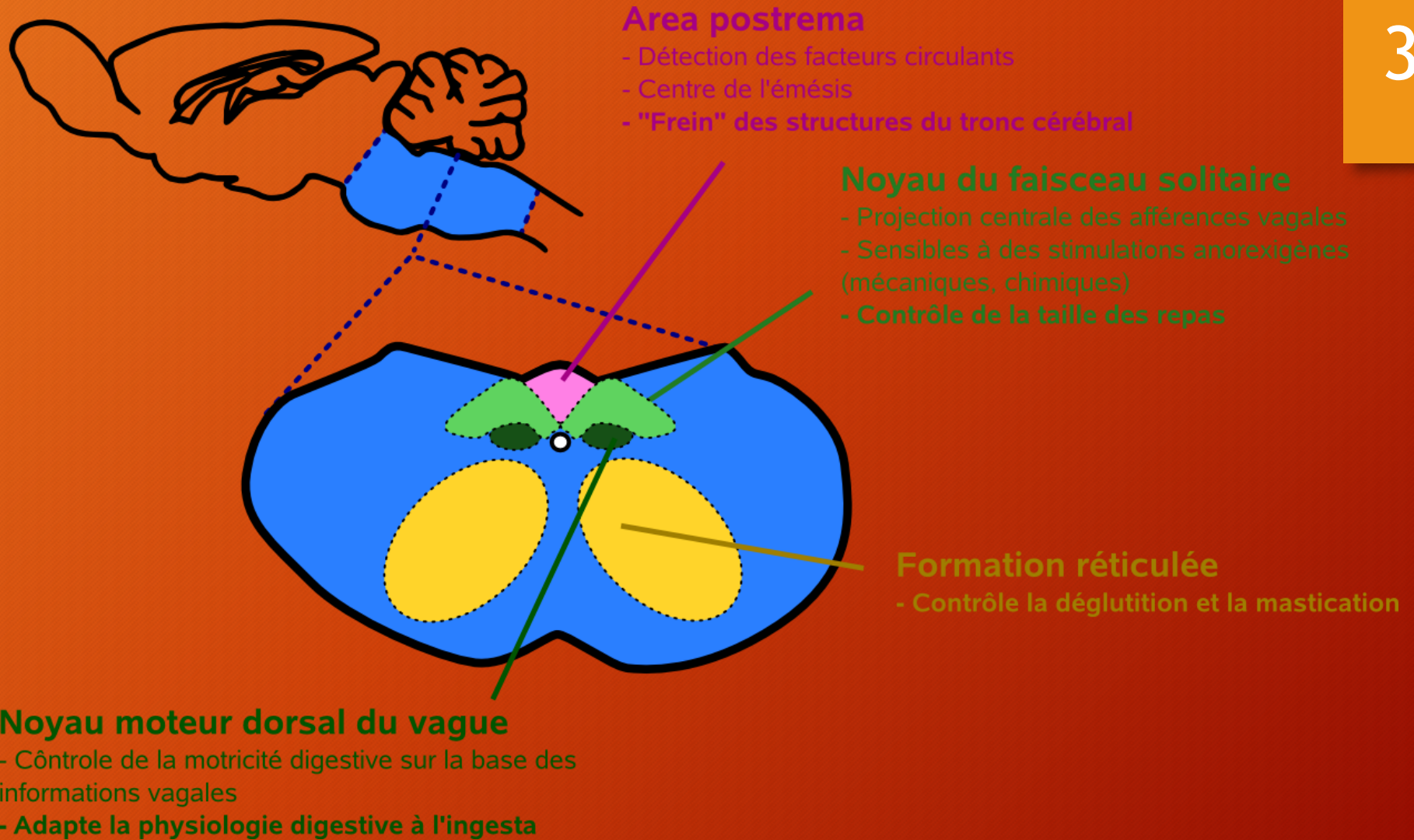
Centre intégrateur  
Afférences gustatives, viscérales  
Efférences viscéromotrice



# Activité électrique du Noyau du faisceau solitaire

32





## Area postrema

- Détection des facteurs circulants
- Centre de l'émésis
- "Frein" des structures du tronc cérébral

## Noyau du faisceau solitaire

- Projection centrale des afférences vagales
- Sensibles à des stimulations anorexigènes (mécaniques, chimiques)
- Contrôle de la taille des repas

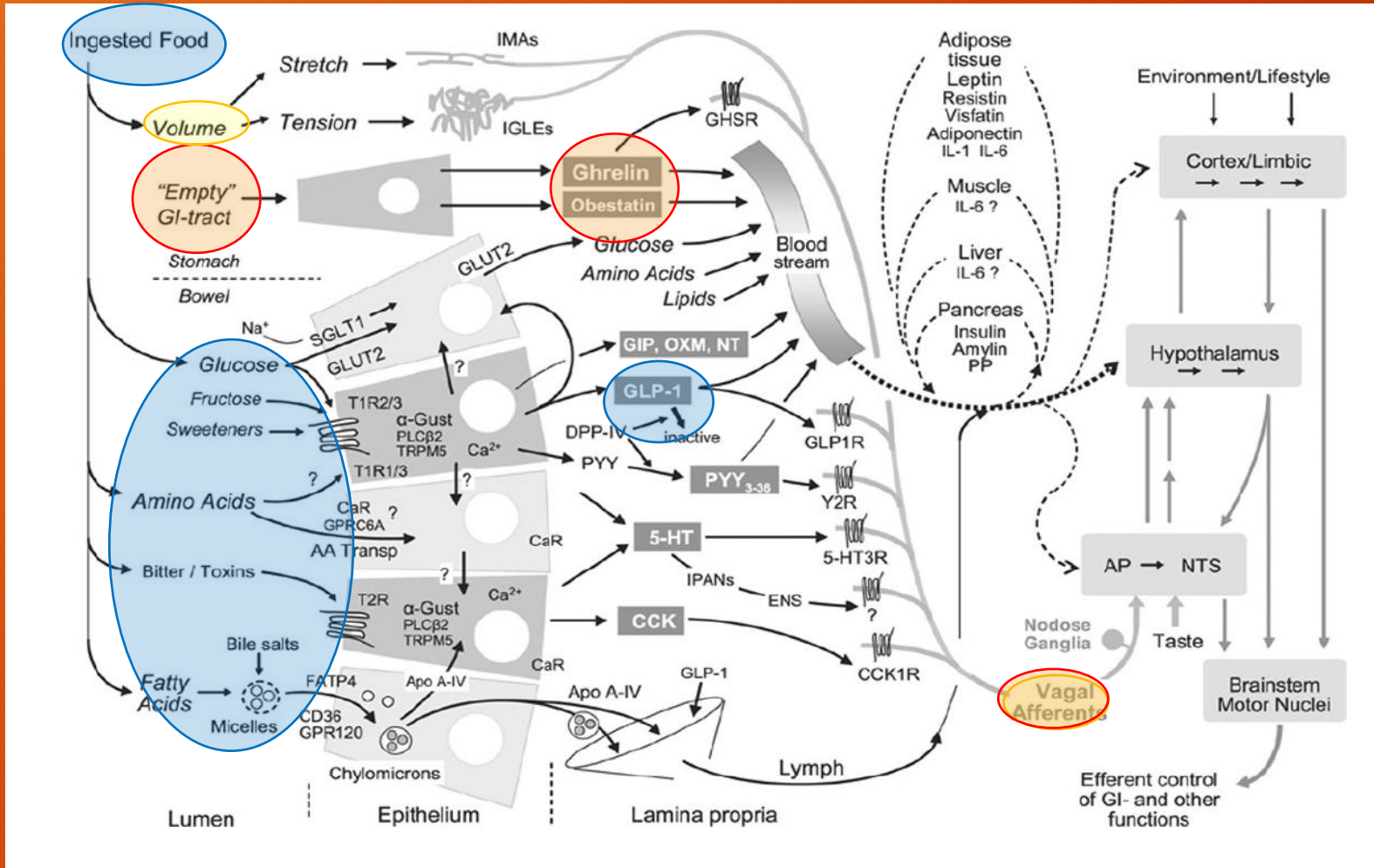
## Formation réticulée

- Contrôle la déglutition et la mastication

## Noyau moteur dorsal du vague

- Contrôle de la motricité digestive sur la base des informations vagales
- Adapte la physiologie digestive à l'ingesta

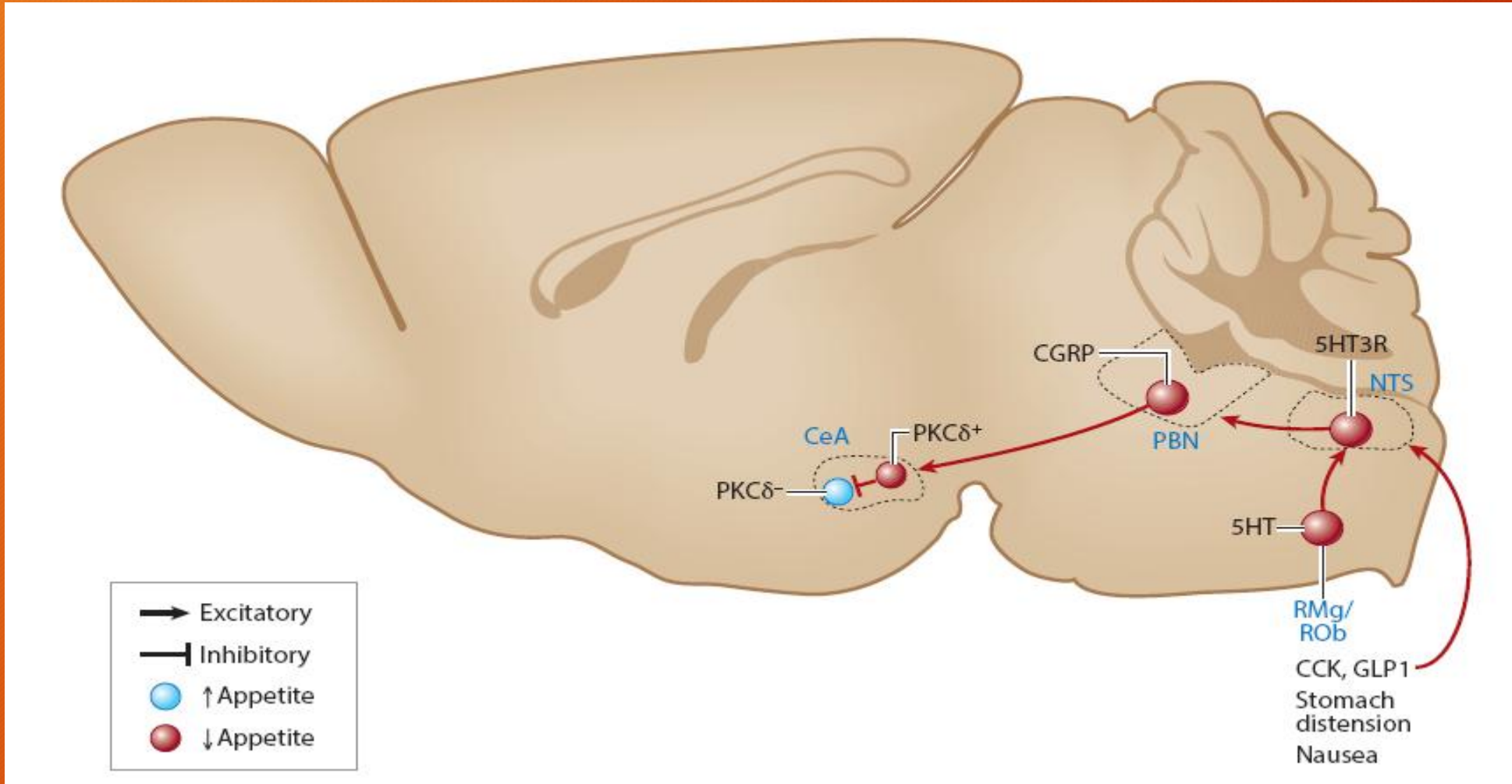
# Les acteurs de la sphère gastro-intestinale et l'axe intestin-cerveau



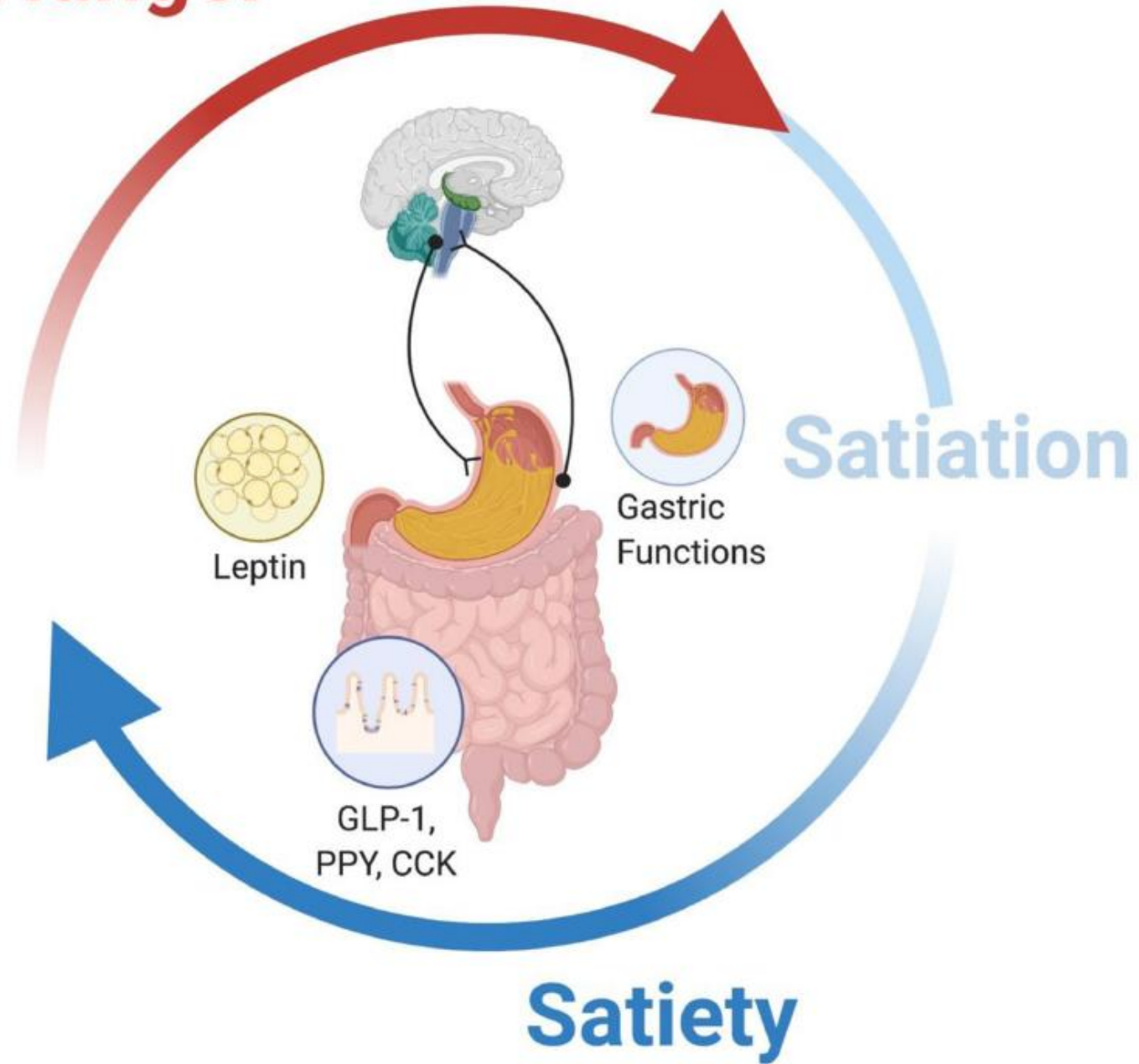


# Circuits nerveux du processus de satiété au niveau du TC

35



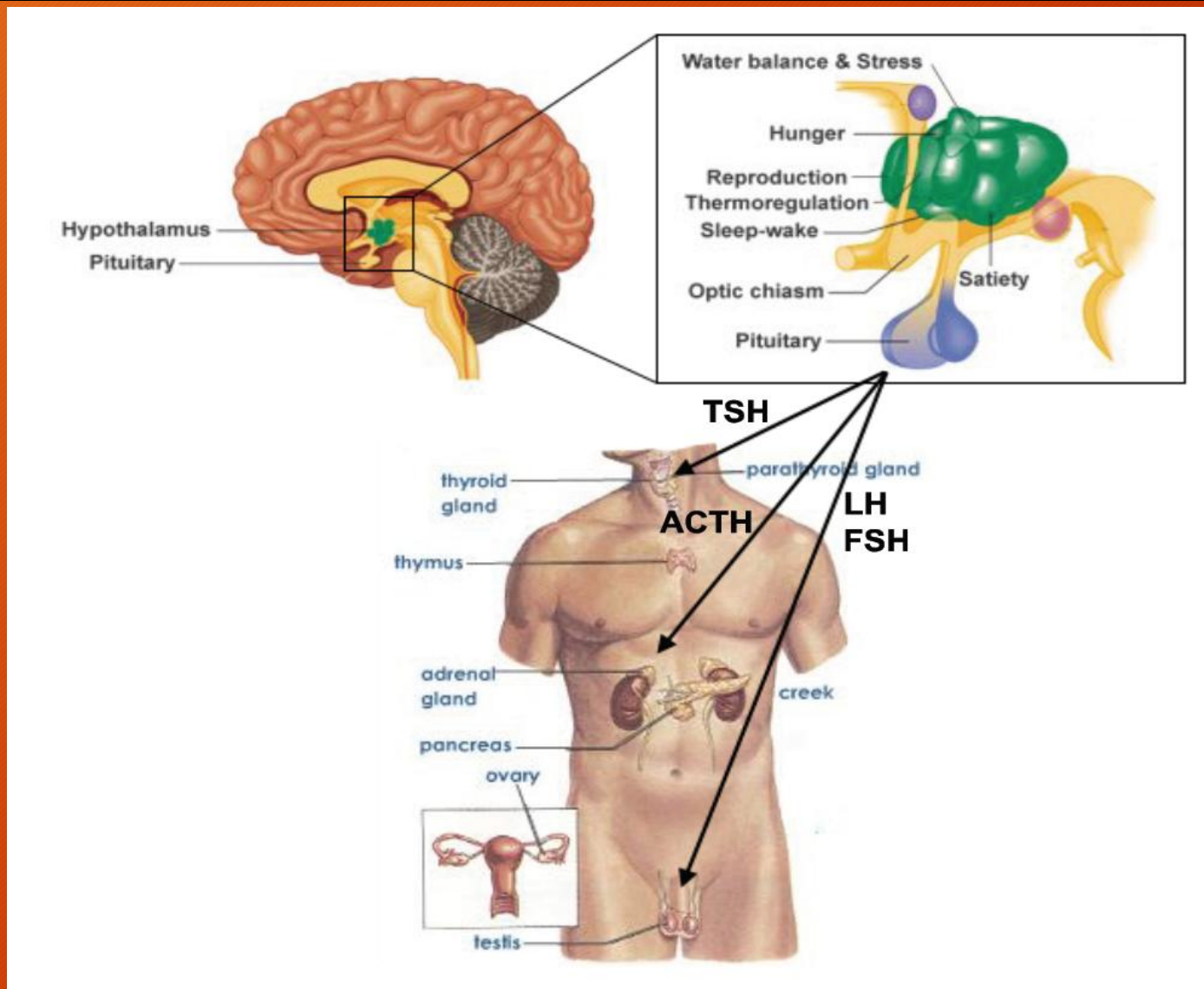
# Hunger



36

# L'hypothalamus : le contrôleur central des grandes fonctions physiologiques

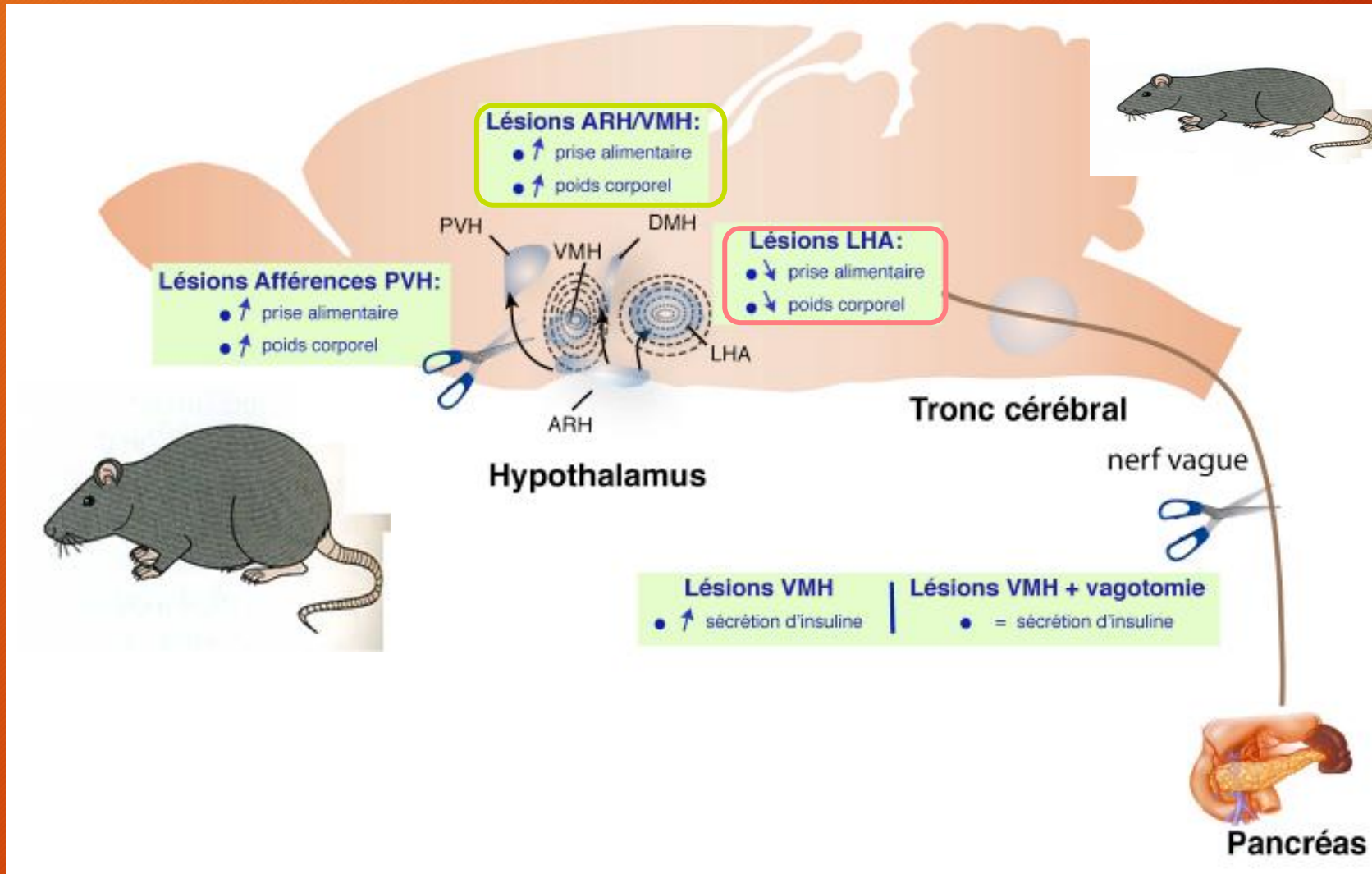
37





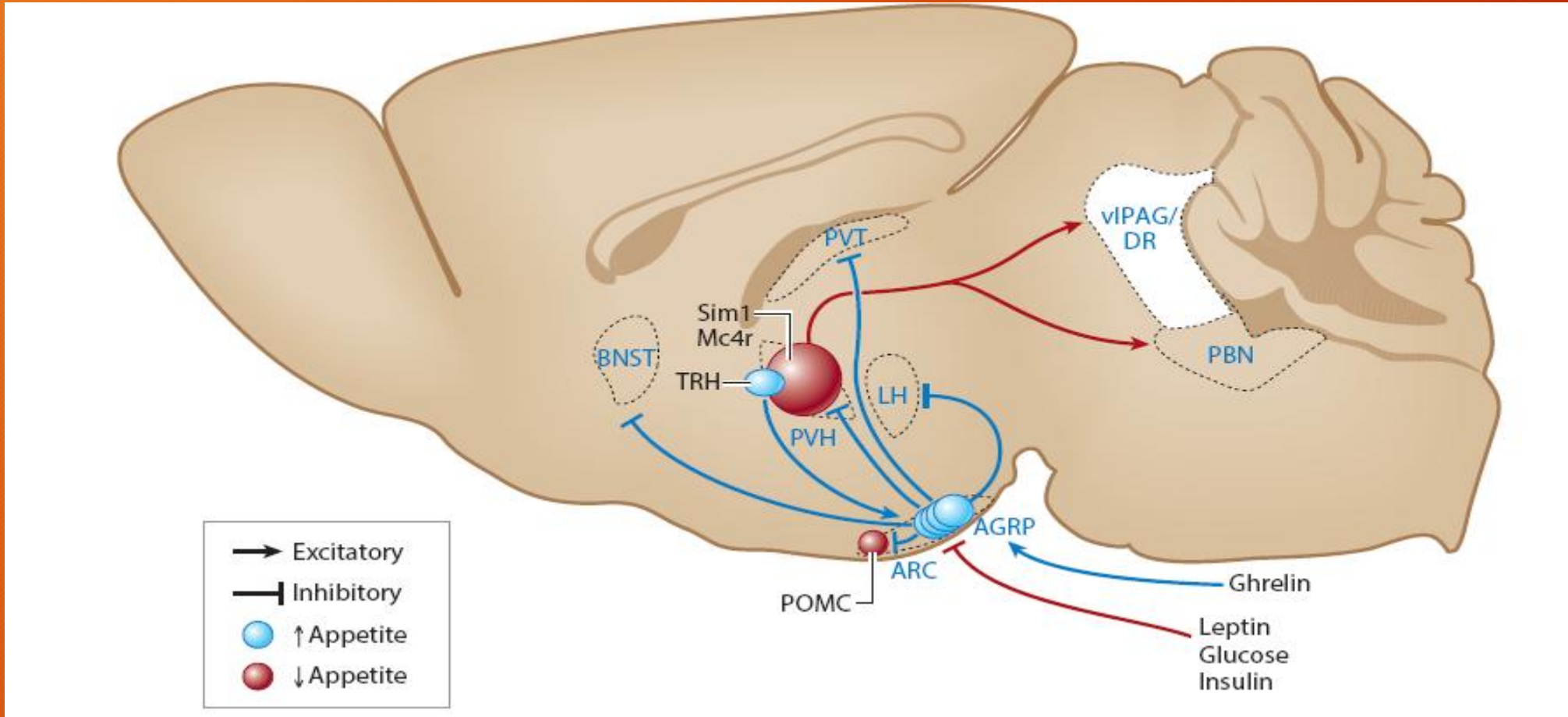
# L'hypothalamus : structure clé de la régulation de l'appétit la preuve par les lésions

38

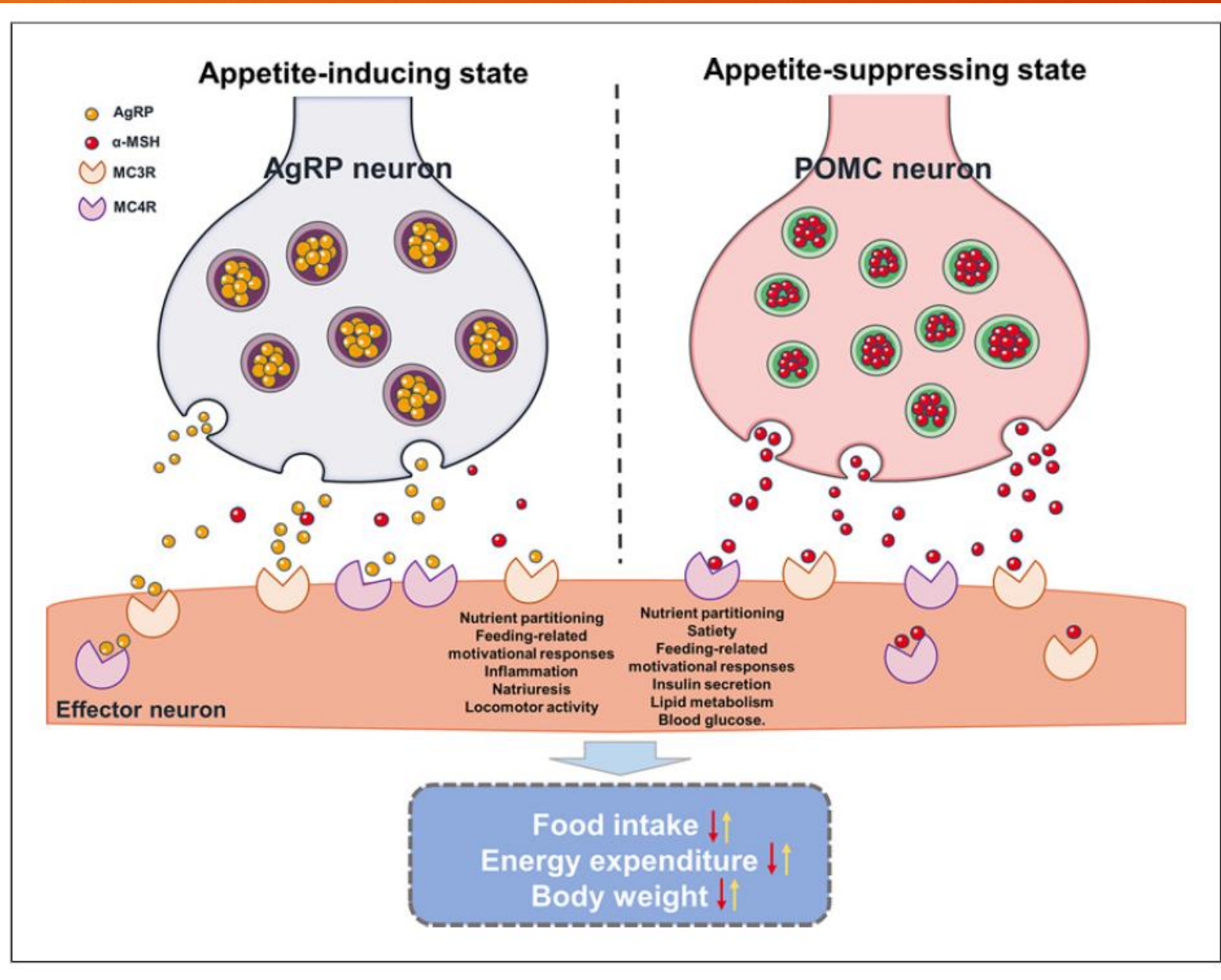


# L'hypothalamus : structure clé de la régulation de l'appétit

39



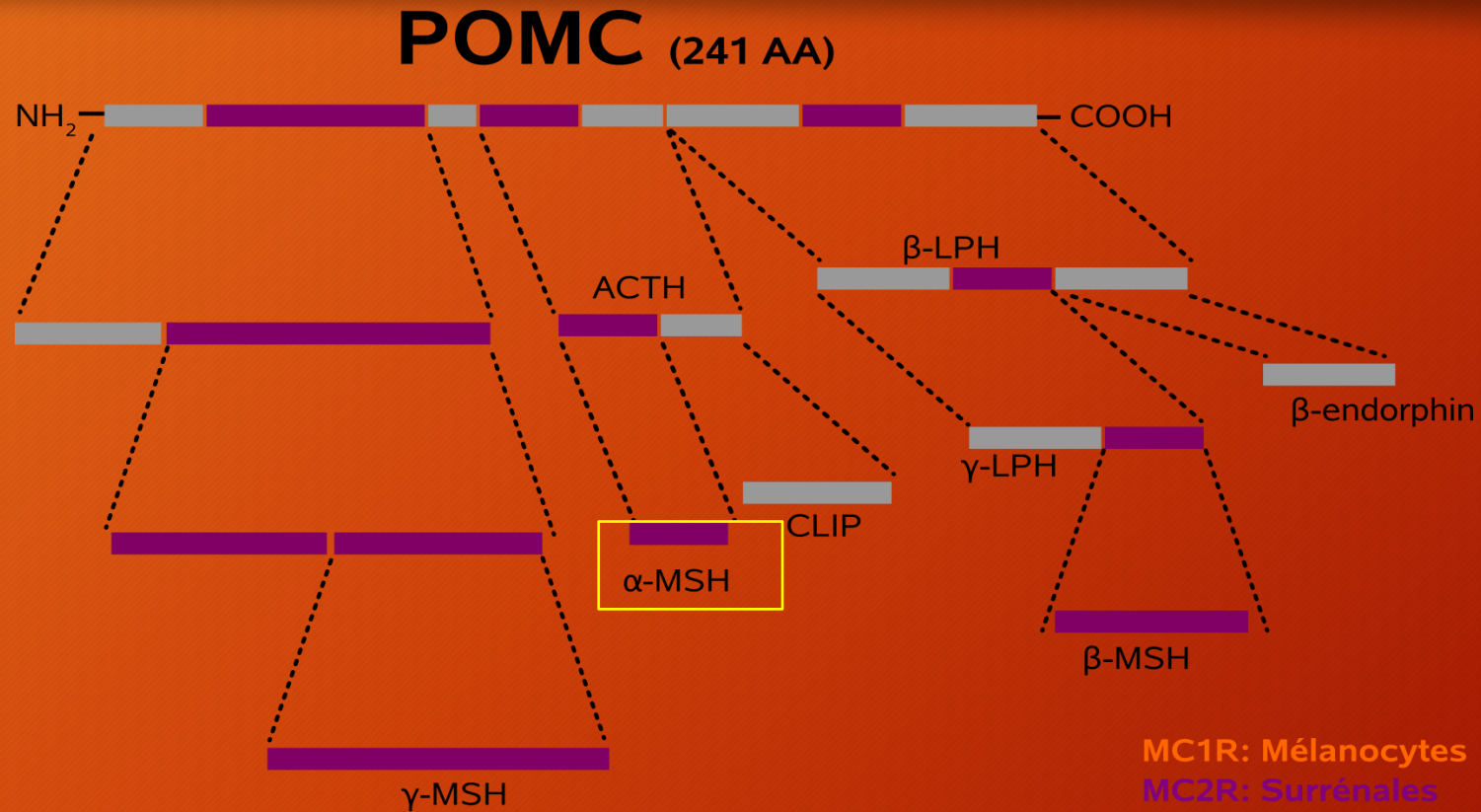






# POMC et ses transcrits

41

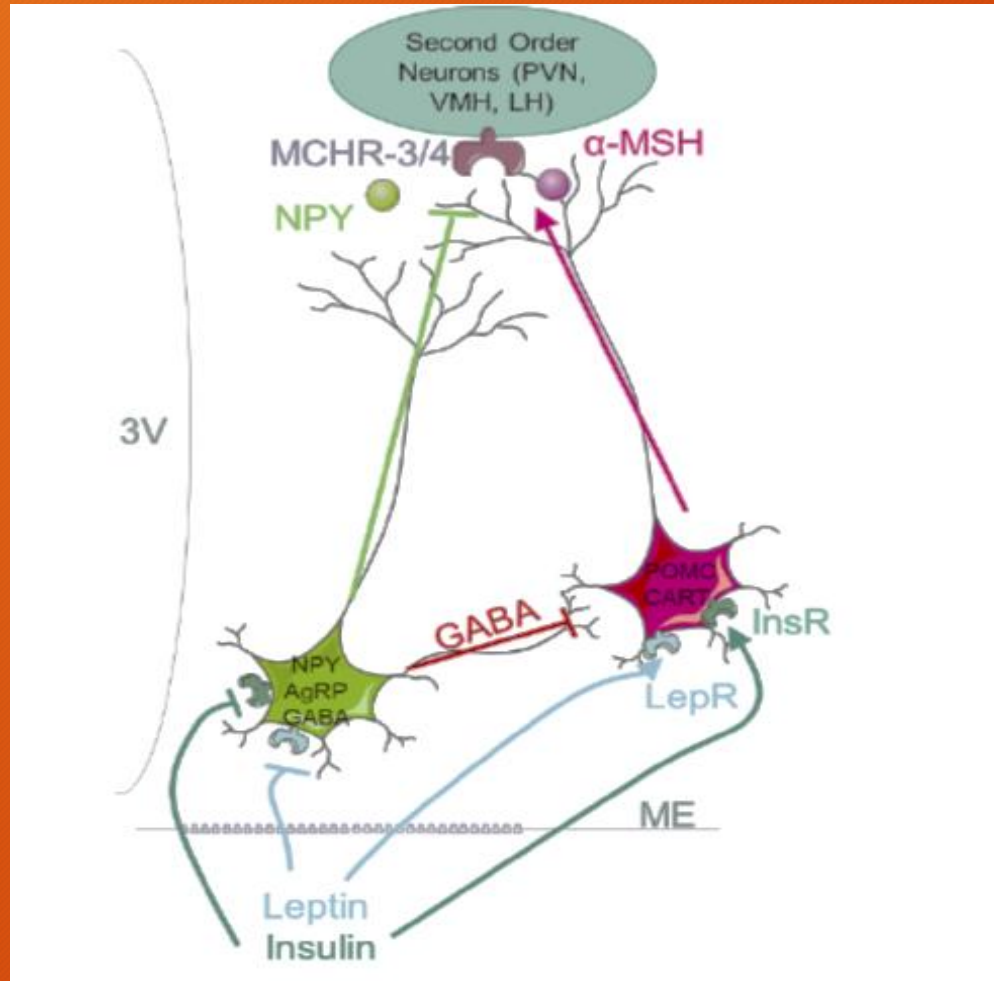


ACTH: Adrenocorticotrop hormone  
CLIP: Corticotropin-like intermediate peptide  
LPH: Lipotropin hormone

MC1R: Mélanocytes  
MC2R: Surrénales  
MC3R: Cerveau  
MC4R: Cerveau  
MC5R: Peau

# Le noyau arqué et le système à mélanocortine

42



- Sert de senseur métabolique
- Régule la prise alimentaire via les 5 récepteurs à la mélanocortine (MCR) et leur ligands endogènes: AgRP et les peptides dérivés de POMC
- $\alpha$ -MSH, est un ligand agoniste du récepteur MC4-R.
- AgRP est un antagoniste endogène de MC4R
- Comporte un ensemble de neurones Exprimant POMC/CART et NPY/AgRP
- Et des cible neuronales effectrices exprimant MC3R ou MC4R

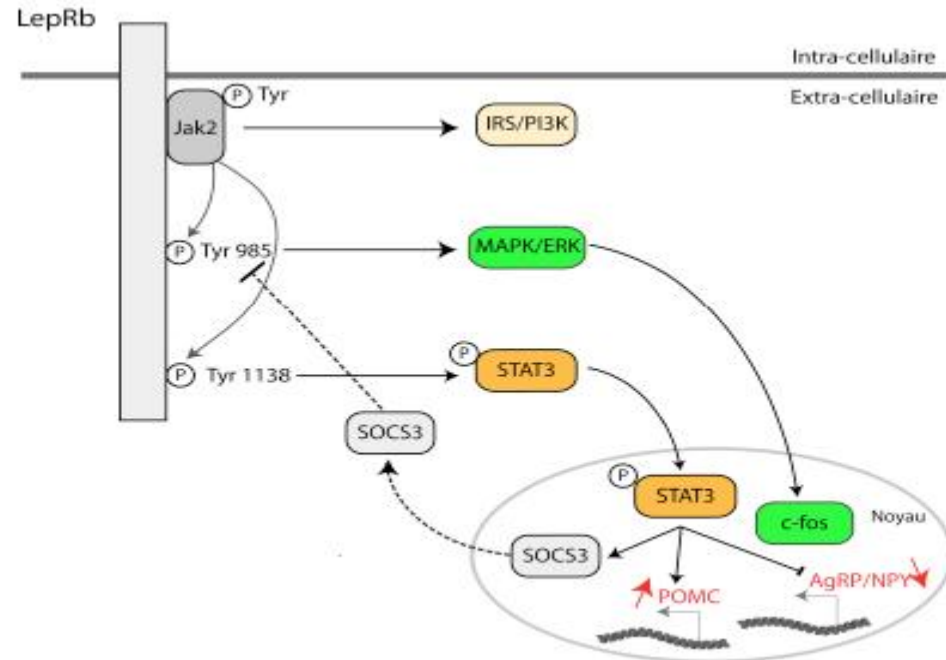
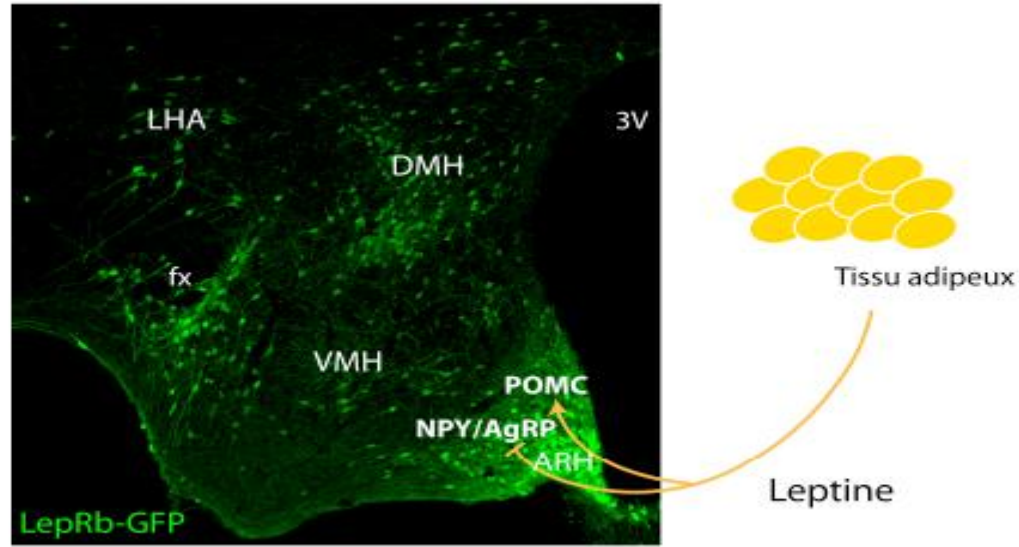
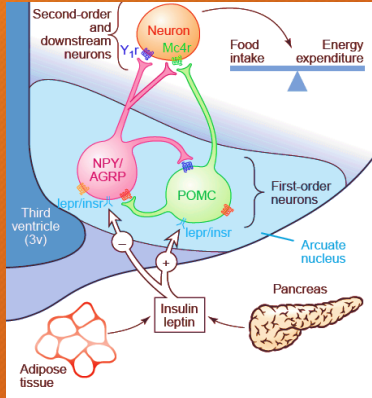


# Principales hormones de l'homéostasie énergétique action sur le système à mélanocortine

43

Hormone (Site de production- stimulation de la production)	Cibles	Effet
<b>Insuline</b> -produite par les cellules b pancréatique  - sécrétion stimulée essentiellement par l'hyperglycémie	Hypothalamus  Neurones AgRP/NPY  Neurones POMC/CART	Anorexigène  Diminue l'expression et la libération de NPY  Augmente l'expression et la libération de POMC
<b>Leptine</b> -produite par les adipocytes  -production stimulée par l'augmentation de la masse grasse	Hypothalamus  Neurones AgRP/NPY  Neurones POMC/CART	Anorexigène  Diminue l'expression et la libération de NPY/AgRP  Augmente l'expression et la libération des peptides anorexigènes
<b>Ghreline</b> -cellules oxyntique de l'estomac et du duodenum  -production augmentée avant le repas	Hypothalamus  Neurones AgRP/NPY  Neurones POMC/CART	Oréxigène  Augmente la libération de NPY  Non défini

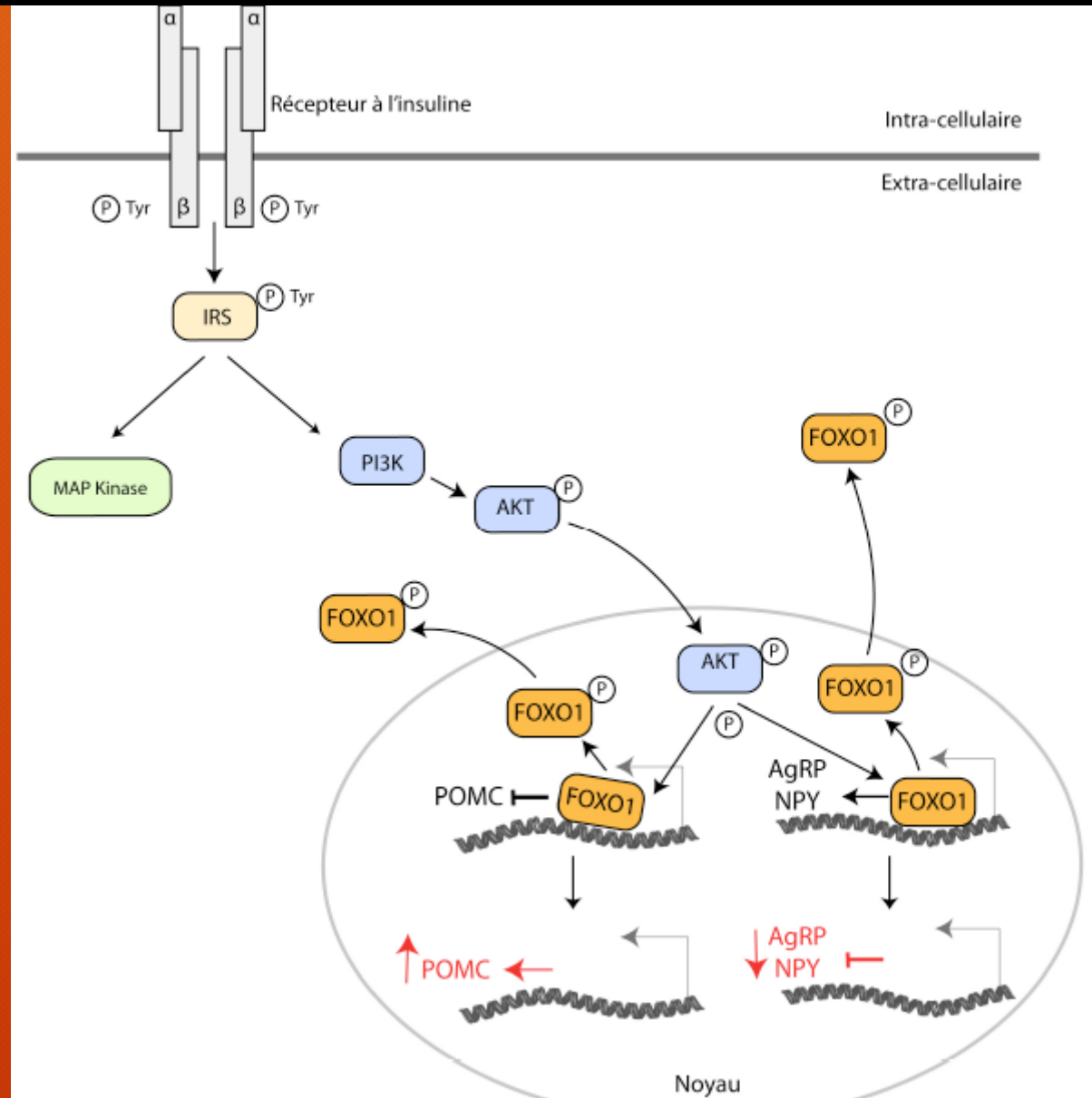
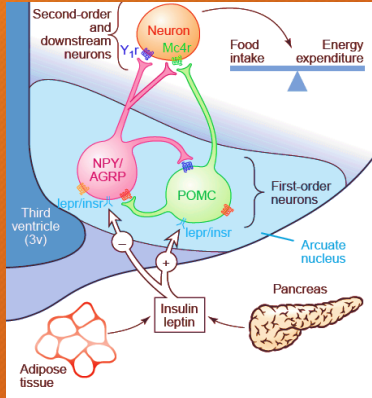
# L'action de la leptine



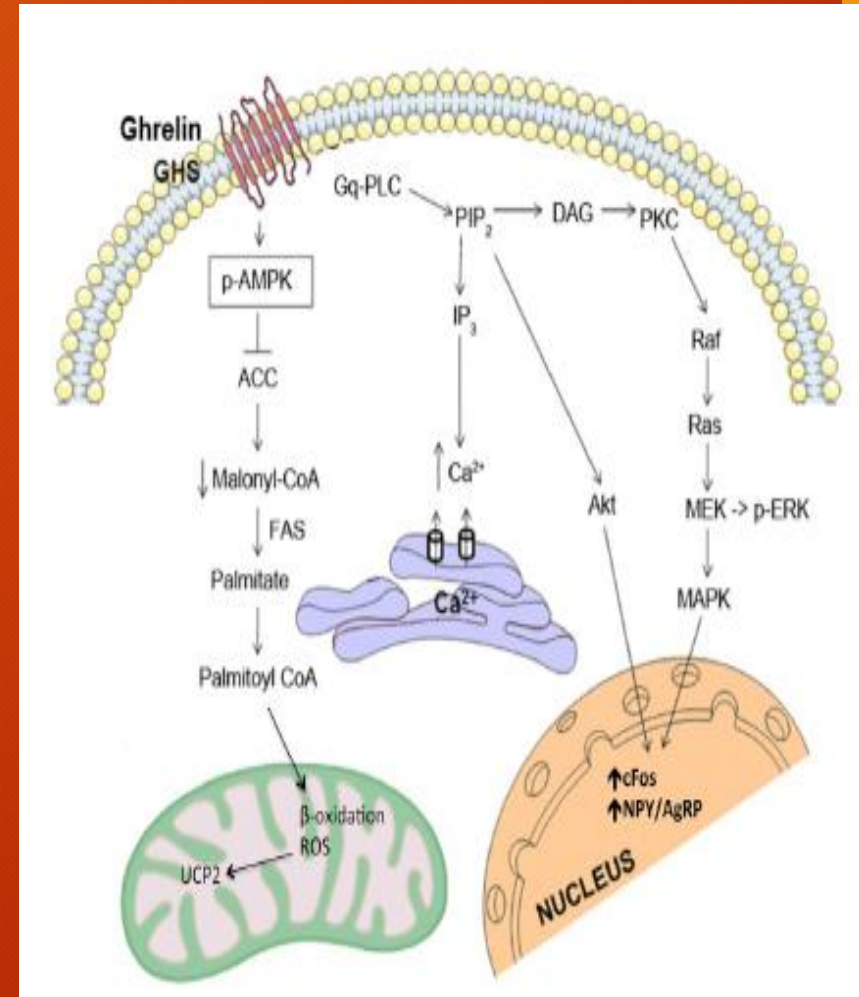
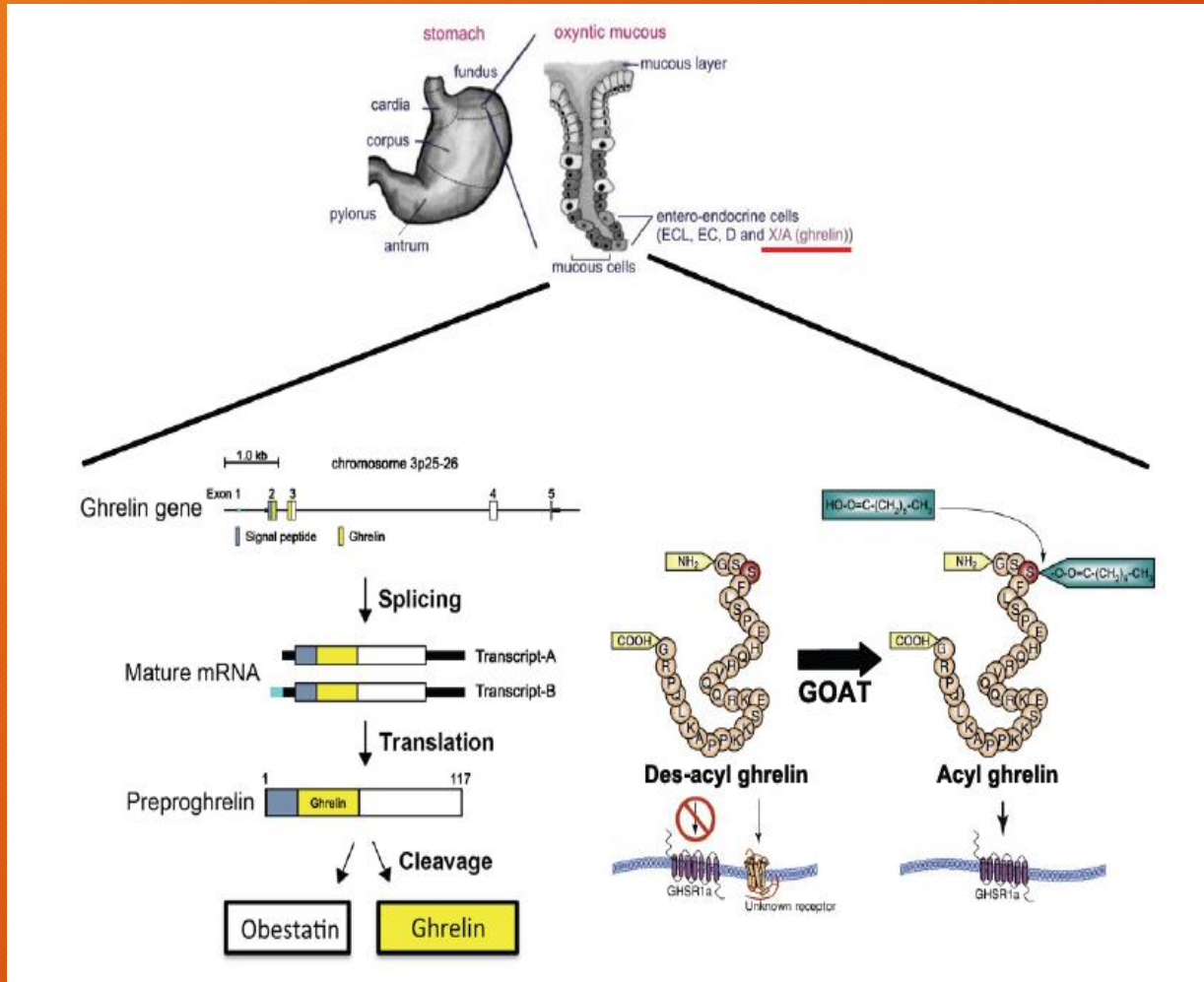
44

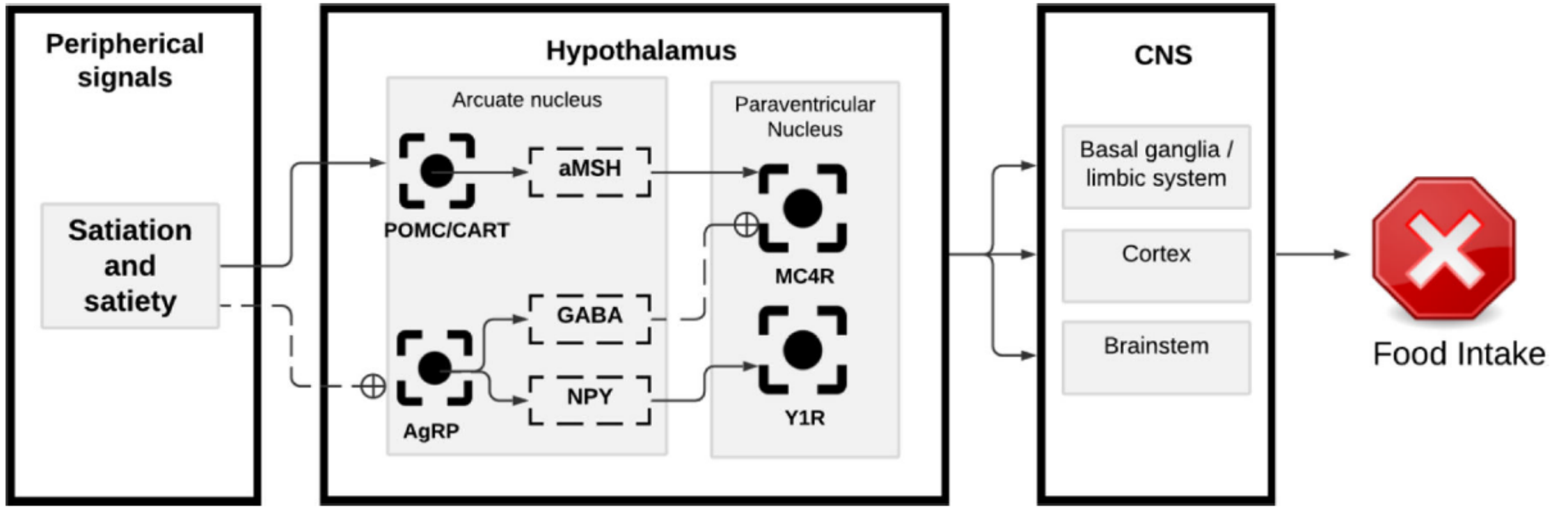


# L'action de l'insuline



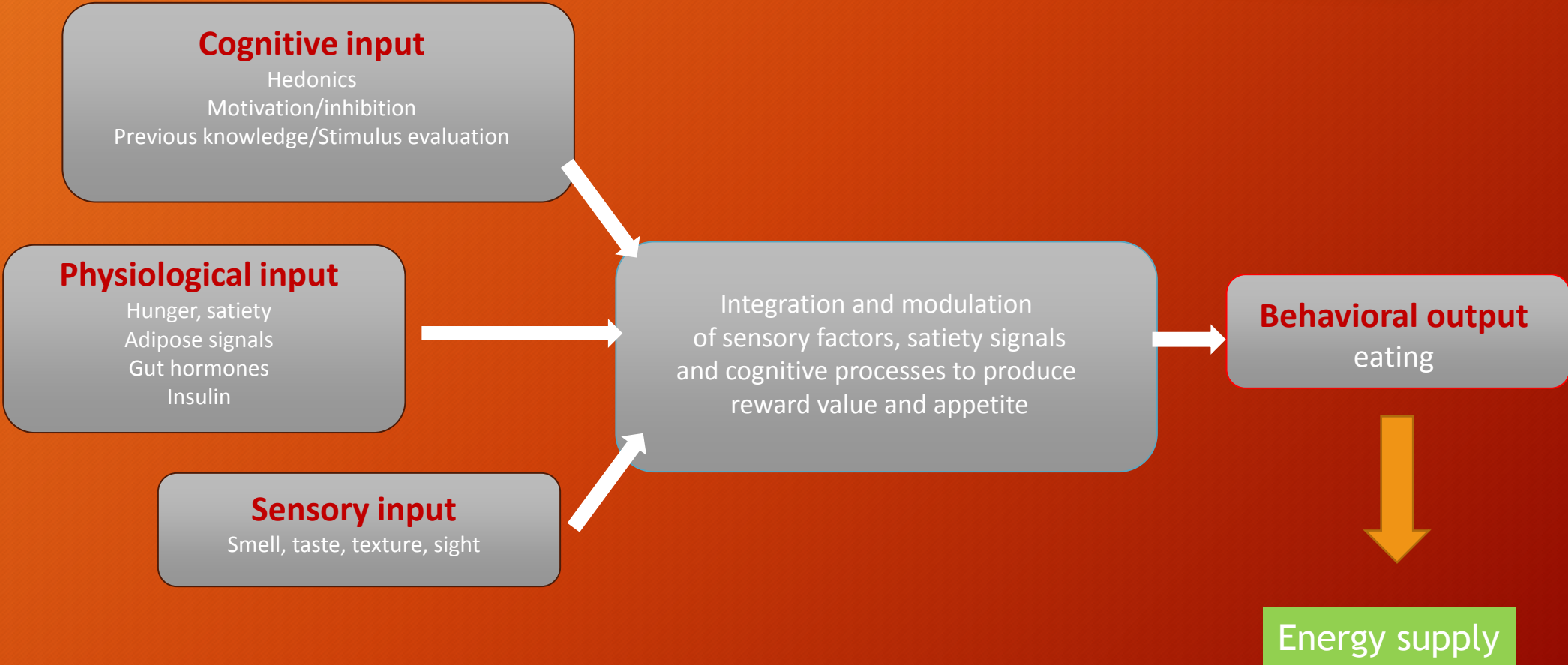
45





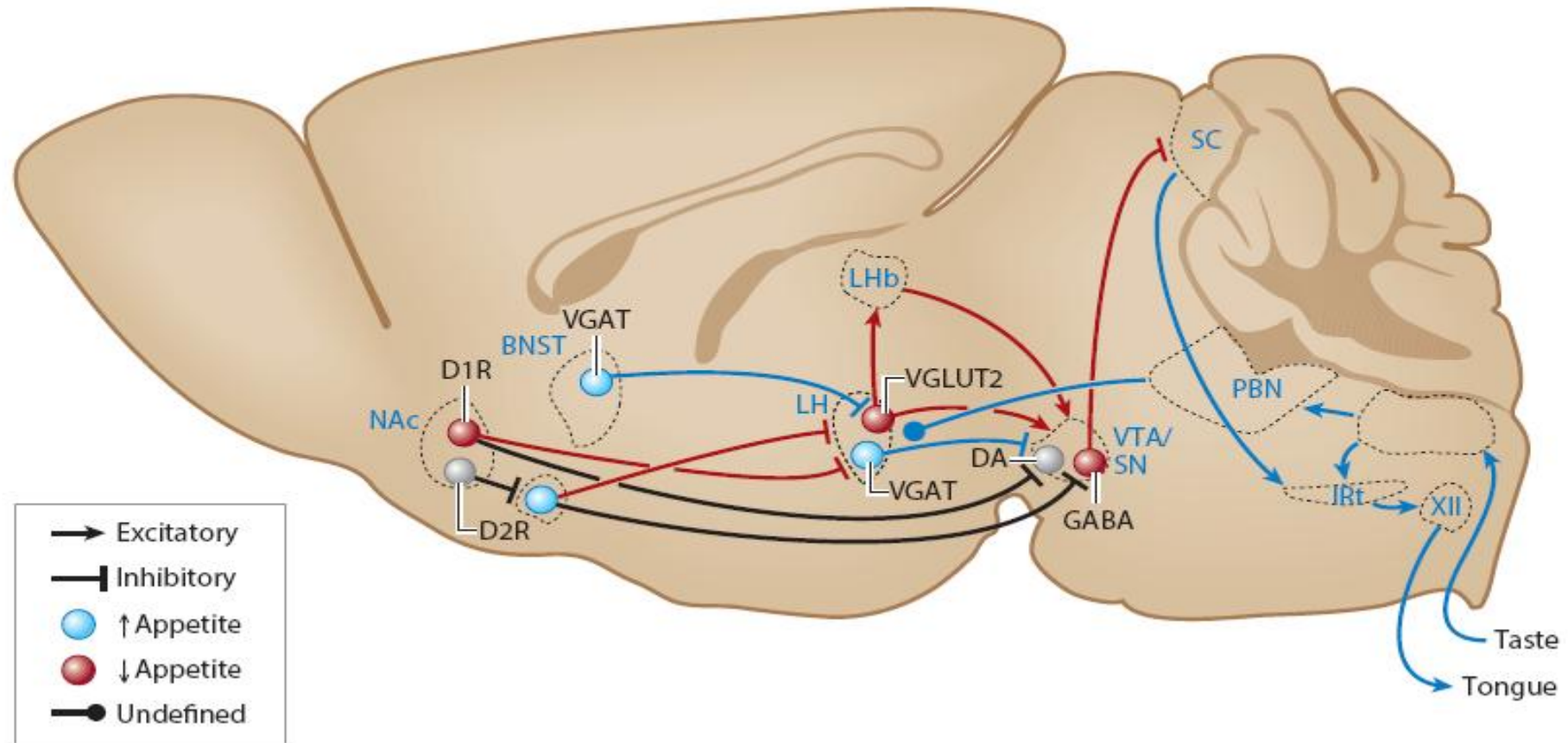


# Le comportement alimentaire: est-ce qu'un processus physiologique?

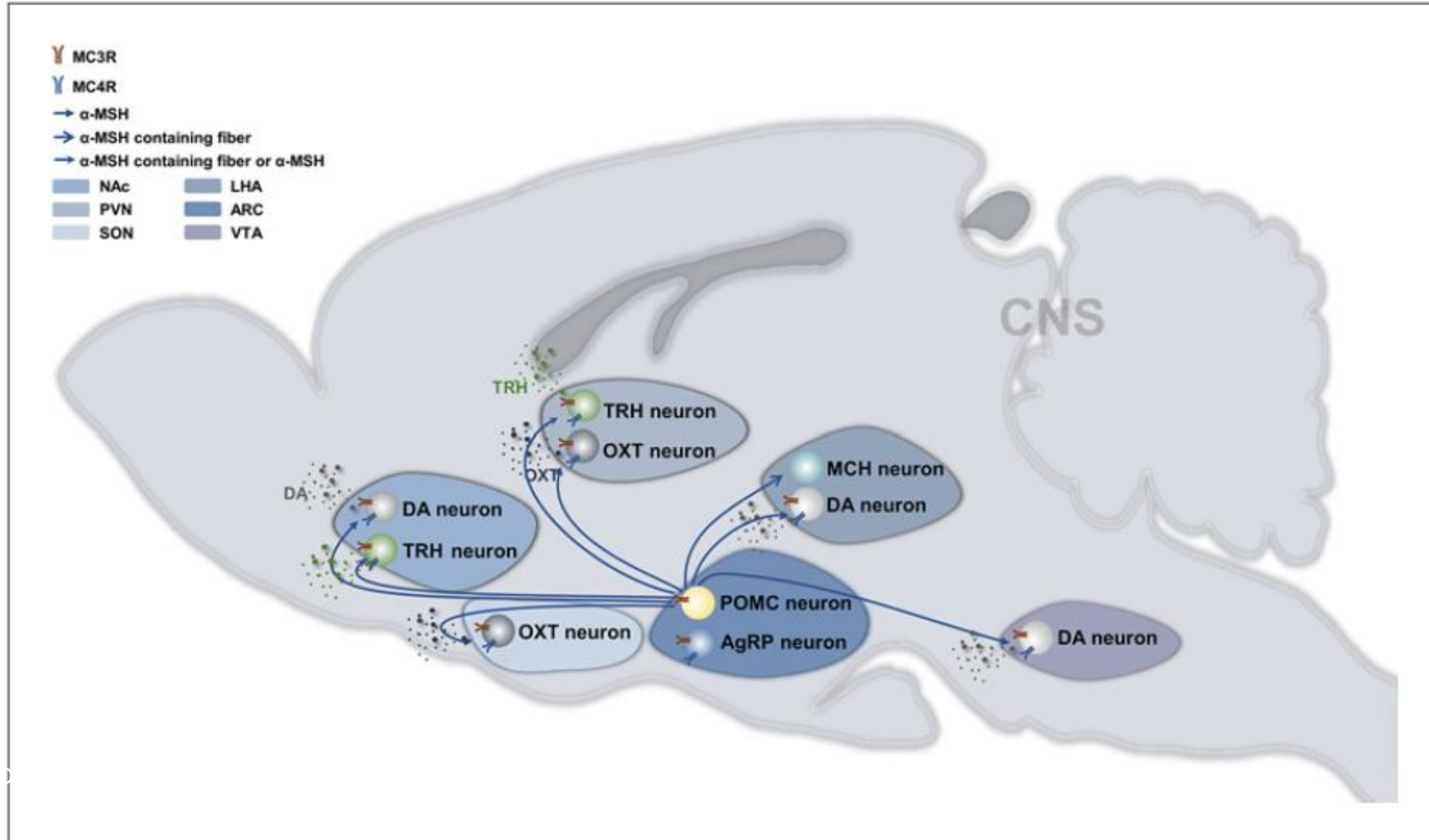


# Des structures et réseaux neuronaux qui codent pour l'anticipation, le plaisir, les choix

49

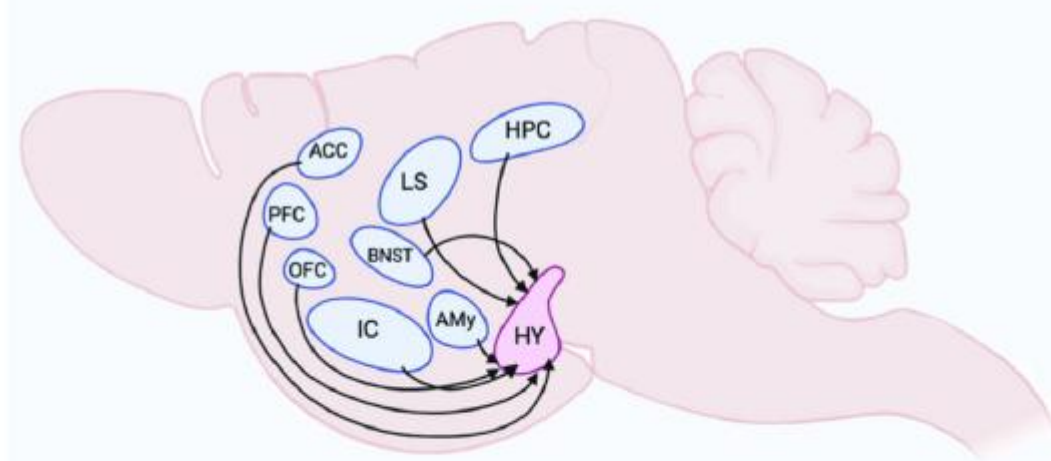


*The LH is especially sensitive to palatable food sources  
The neurons in the LH are both homeostatically sensitive and  
also mediate rewarding responses to palatable food*

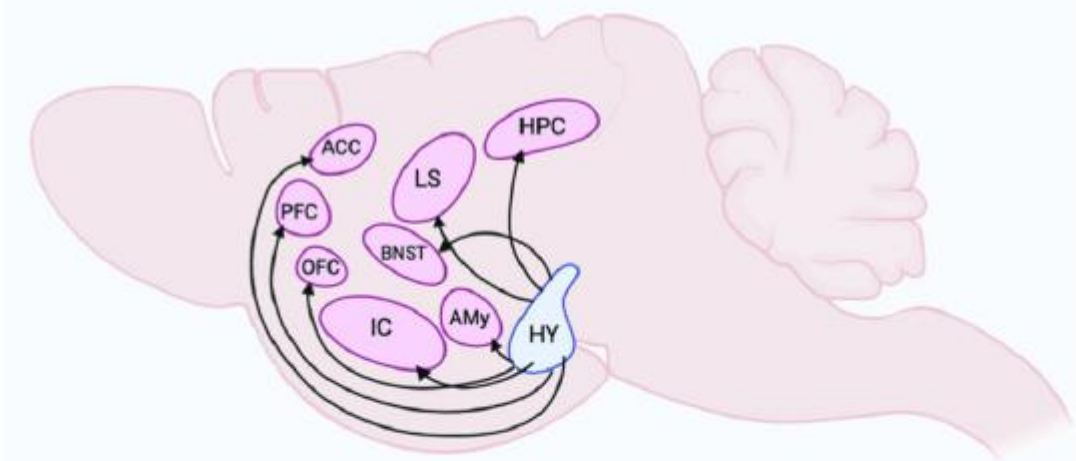


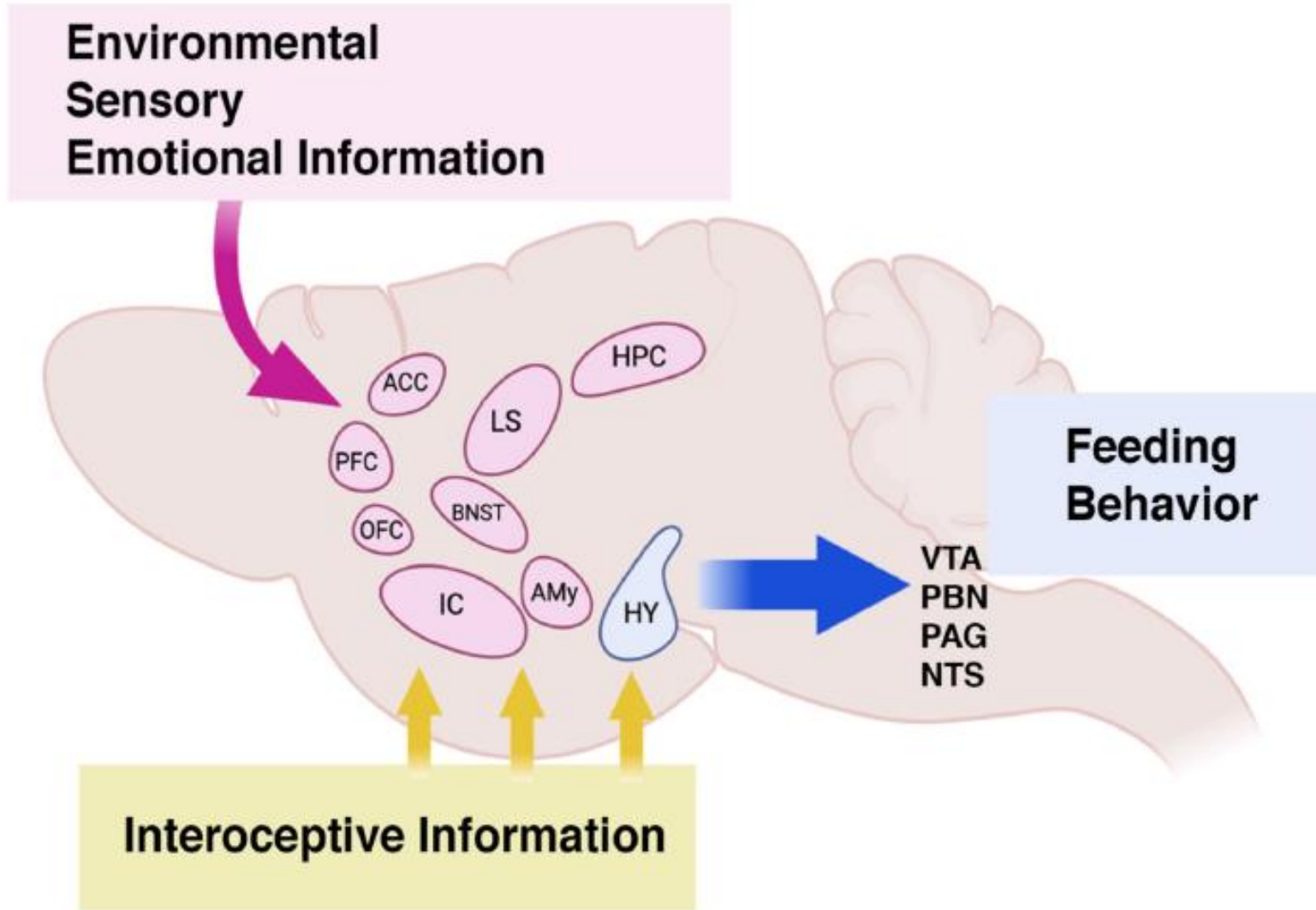


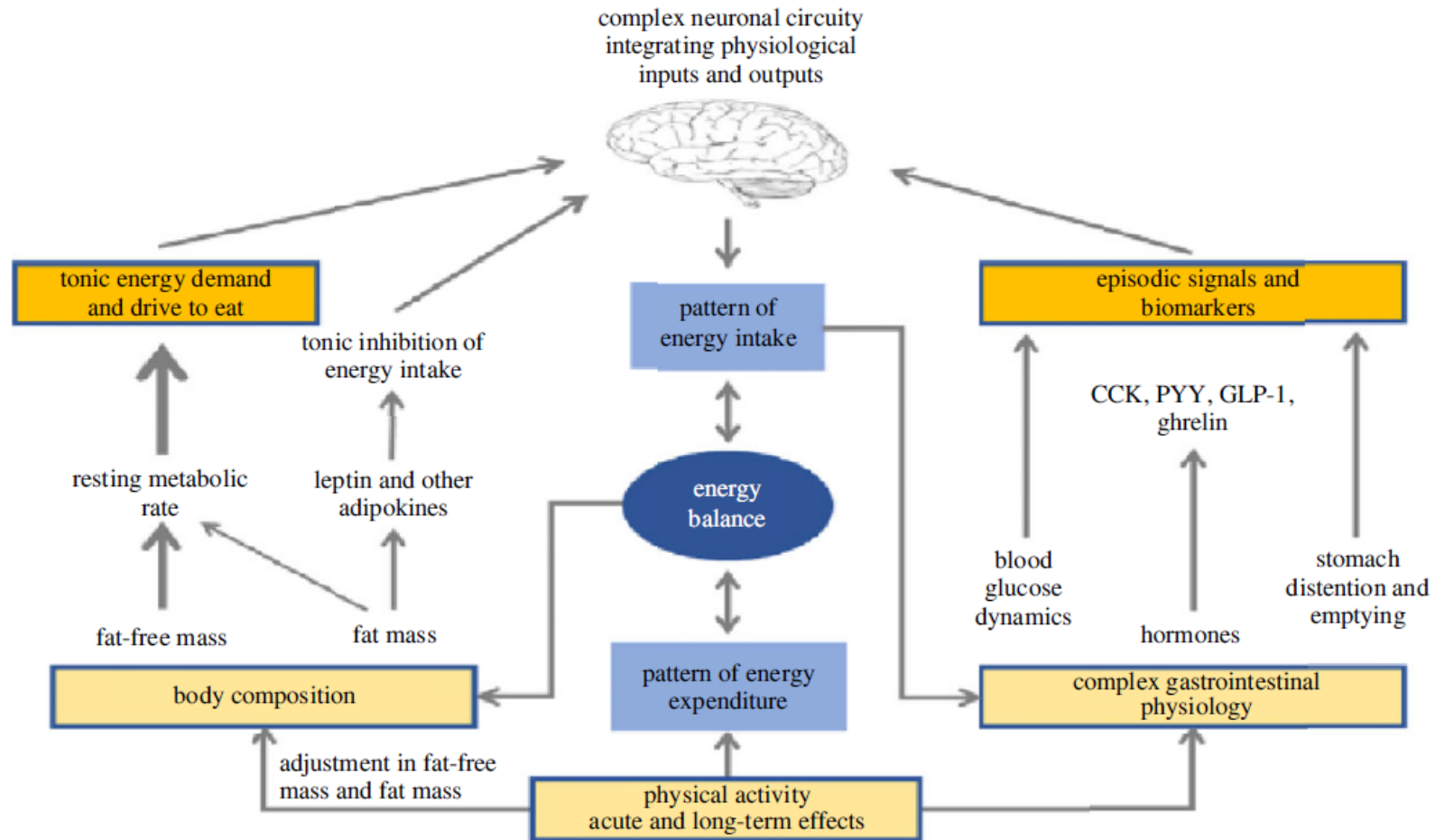
# Top-down



# Bottom-up







**Figure 2.** Theoretical model of appetite illustrating the tonic and episodic physiological processes of appetite control in which it is proposed that body composition influences appetite via both drive (fat-free mass and energy expenditure) and an inhibitory system (fat mass). Adapted from Blundell *et al.* [69].



# A retenir

54

- ✓ La régulation de la prise alimentaire est un processus physiologique (mais pas que...) qui sous-tend l'homéostasie énergétique
- ✓ Le comportement alimentaire est une succession de trois états: la faim, la satiété, la satiété
- ✓ On reconnaît des signaux régulateurs à court terme et des signaux à long terme
- ✓ La ghrelina est le seul médiateur gastro-intestinal associé à un signal de faim
- ✓ Le NTS est la structure clé du tronc cérébral qui reçoit 3 types de signaux: mécaniques, chimiques, nerveux provenant de la sphère gastro-intestinale
- ✓ L'hypothalamus est la structure cérébrale qui intègre tous les signaux de la régulation de la prise alimentaire. Il est informé en permanence des besoins énergétiques et des réserves du corps par des signaux métaboliques (les nutriments), endocriniens (les hormones), nerveux (les influx afférents)
- ✓ Le système mélanocortine localisé dans différents noyaux HT est un système complexe, hautement organisé, plastique
- ✓ L'appétit est également un comportement motivé qui résulte de l'intégration de signaux internes, externes, d'habitudes et de choix