



## Neurobiologie de la prise alimentaire

**Monique Laviolle**

Directeur de Recherche Honoraire

**Roland Salesses**

Directeur de Recherche Honoraire

Unité de Neurobiologie de l'Olfaction INRA—Jouy-en-Josas, France.

Manuscrit révisé le 18 décembre 2014 - Publié le 1<sup>er</sup> février 2015

**Résumé :** On s'accorde désormais à considérer le cerveau comme l'organe majeur de l'alimentation. En effet, c'est lui qui intègre les signaux internes (métaboliques, nerveux et hormonaux), les signaux sensoriels (visuels, olfactifs, gustatifs) mais aussi, et il ne faut pas l'oublier, les conditions sociales, culturelles et économiques qui constituent des déterminants majeurs de la qualité de la ration.

Devant cette complexité, notre article s'en tiendra à l'exposé des mécanismes neurobiologiques de la prise alimentaire.

Le rythme circadien (rythme sur 24 heures), piloté par le cerveau, fixe le cadre temporel du comportement alimentaire, tandis que les choix alimentaires eux-mêmes sont basés en grande partie sur des apprentissages olfacto-gustatifs qui commencent sans doute in utero puis évoluent en fonction du cadre familial et culturel.

On peut considérer l'hypothalamus comme la "tour de contrôle" de la prise alimentaire. Situé dans le diencephale ventral, il intègre de nombreux indices métaboliques (glycémie par exemple), endocrines (comme la leptine ou l'insuline), nerveux (via le nerf vague).

Mais la décision de s'alimenter dépend aussi de structures profondes liées aux émotions (système limbique) et aux circuits de la récompense (noyau accumbens, aire tegmentale ventrale), ainsi que de structures corticales "conscientes" impliquées dans les représentations mentales des aliments et de leur valeur hédonique, et enfin des structures corticales qui leur sont connectées et qui supportent la décision et l'exécution de l'acte alimentaire.

Ces vingt dernières années, ce tableau s'est encore compliqué du fait de la découverte de modifications épigénétiques de l'ADN qui, sans altérer sa séquence, altèrent l'expression des gènes : c'est le phénomène d'empreinte métabolique. Ces modifications sont apportées (ou effacées) progressivement au cours de la vie, et peuvent même passer à la descendance, tandis que les bactéries intestinales sont désormais considérées comme un organe à part entière dont les perturbations expliqueraient certaines maladies métaboliques, dont le diabète et l'obésité.

Cette complexité fait que les recommandations nutritionnelles devraient être adaptées à chaque individu, tout en lui fournissant les moyens d'échapper aux pièges de la publicité et de l'entraînement social.

## 1. Introduction

Le comportement alimentaire est une fonction physiologique vitale assurant l'approvisionnement des substrats énergétiques et des composés biochimiques essentiels à l'organisme. Sa bonne régulation permet de maintenir l'équilibre entre ces apports nutritionnels et les dépenses énergétiques et métaboliques. Cet équilibre se traduit par une stabilité du poids corporel et de la masse grasse. Le comportement alimentaire est contrôlé par le système nerveux central (SNC) dont les principaux centres se trouvent au niveau de l'hypothalamus. Les notions anciennes opposant un centre de la faim et un centre de la satiété ont été compliquées par la découverte progressive d'un grand nombre de neuromédiateurs, de récepteurs et de populations neuronales. Ces circuits neuronaux reçoivent, par voie nerveuse et humorale, des informations sur le statut énergétique de l'organisme permettant d'adapter les apports aux besoins.

L'accumulation de graisse corporelle en excès (associée à l'obésité) se produit lorsque l'apport énergétique est supérieur à la dépense énergétique dans le long terme. Dans un pays comme la France, on considérait en 2012<sup>1</sup> que près de 15% des adultes étaient obèses et 32% en surpoids, soit environ 21 millions de personnes. Par contre, si cette population augmente d'année en année, on note un ralentissement de cette croissance, ce qui laisse espérer que le "réservoir" de victimes s'épuise. Mais le même rapport souligne bien que le premier corrélât de cette pathologie est la condition sociale, puisque près d'un quart des gens qui gagnent moins de 1200 euros par mois est touchée, contre seulement 8,5% de ceux qui gagnent plus que 3800 euros. Bien manger dépend donc d'un statut social qui permet un choix informé de son alimentation mais aussi un choix libéré des contraintes économiques (voir encadré).

### Actions publiques de prévention du diabète et de l'obésité

La prise alimentaire est modulée par des facteurs psychologiques, sociaux et environnementaux qui peuvent la perturber. Bien que notre article traite des régulations neurophysiologiques de la prise alimentaire, nous ne pouvons passer sous silence, dans l'introduction, le cadre socio-économique de cette question.

Pour prévenir l'obésité et le diabète grâce à une alimentation équilibrée, la France a développé des actions grand public dont le Programme national nutrition-santé, avec son site "manger-bouger"<sup>1</sup> destiné à donner des conseils nutritionnels. Mais leur portée est très limitée. D'une part, on sait qu'en matière alimentaire, la compliance<sup>2</sup> est faible, c'est-à-dire que les "bonnes résolutions" ne tiennent pas longtemps. D'autre part, le budget communication de ce Programme ne représente que 0,5% de celui de la publicité agro-alimentaire à la télévision<sup>3</sup>. C'est le pot de terre contre le pot de fer, d'autant plus que le secteur agro-alimentaire représente le premier chiffre d'affaire de l'économie française (138 milliards d'euros en 2007, source : INSEE) et, à ce titre, constitue d'une part un des piliers de notre économie mais aussi, par voie de conséquence, de l'industrie publicitaire.

Face à ce géant socio-économique, les régulations physiologiques peuvent paraître bien ténues et fragiles. C'est cependant sur elles que l'on compte pour se nourrir au mieux et aussi, il ne faut pas l'oublier, pour nourrir les animaux de rente dont l'alimentation représente environ la moitié du coût des élevages.

<sup>1</sup> Programme national nutrition-santé, mis en place en 2001 ; <http://www.mangerbouger.fr/>

<sup>2</sup> Compliance = observation des règles (ici, les règles alimentaires).

<sup>3</sup> Bourdillon F et Hercberg S "Lutte contre l'obésité : soyons cohérents !" Le Monde du 25 février 2010 : 3 pages.

Mais bien manger contribue également à l'amélioration de la santé publique puisque prévenir ou soigner l'obésité réduit les risques de mortalité et de morbidité de façon spectaculaire<sup>2</sup>. Cela justifie les intenses recherches de ces dernières années, associant les disciplines de l'endocrinologie, de la gastroentérologie, de la neurobiologie et même de la microbiologie, et dont nous donnons un aperçu ici. N'oublions pas non plus que, si le cerveau est l'organe principal de régulation de la prise alimentaire, il est en retour dépendant de celle-ci, à la fois pour son approvisionnement énergétique mais aussi pour son fonctionnement.

## 2. Distribution temporelle de la prise alimentaire

Le comportement alimentaire, comme toutes les activités de l'organisme, présente un rythme journalier tel que la prise alimentaire concorde avec la période d'activité (ou d'éveil) et le jeûne avec la période de repos (phase de sommeil).

Il est important de rappeler que le métabolisme général est très différent durant ces deux phases (Orsini, 2003). Durant le jour (phase d'activité), les produits de l'alimentation sont à la fois stockés et consommés. Le stockage énergétique se fait sous forme de glycogène (sucres) dans le foie et les muscles et de lipides dans les adipocytes. D'autre part l'organisme synthétise tout ou partie des produits nécessaires au renouvellement de ses composants cellulaires (protéines, acides nucléiques, lipides membranaires). Quant à la consommation, elle est très orientée vers le métabolisme glucidique, qui génère de l'énergie par oxydation des sucres.

Par contre, de nuit, le métabolisme est orienté uniquement vers la consommation, et essentiellement la consommation des graisses préalablement stockée durant le jour précédent.

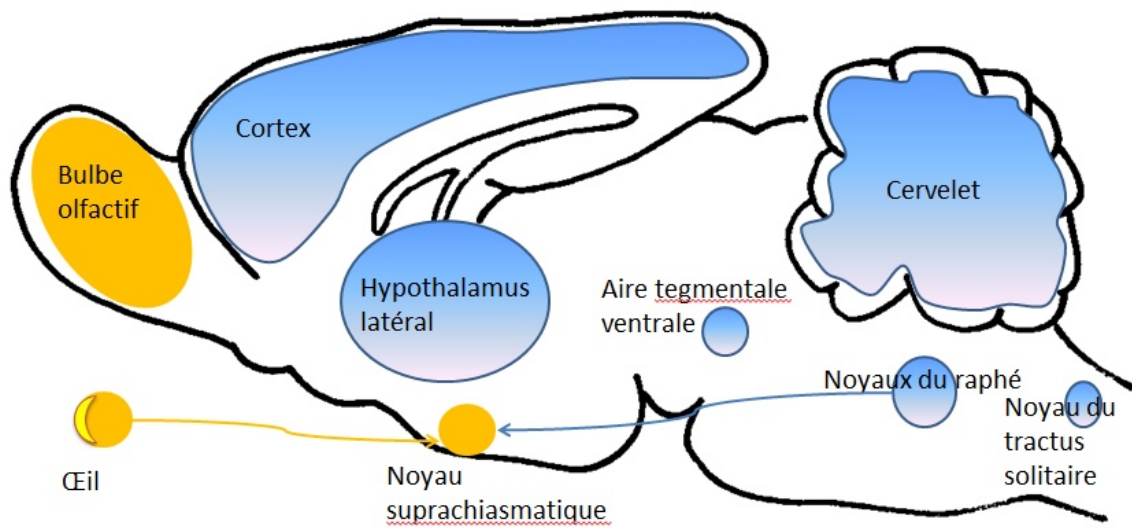
Ce sont des données dont il faut tenir compte dans notre alimentation quotidienne et pour conseiller des régimes. Des sucres ingérés tard le soir feront grossir, mais pas ceux ingérés le matin.

Ce rythme nyctéméral se trouve associé à de nombreux autres rythmes circadiens qui eux-mêmes influencent la prise alimentaire, tels que les sécrétions hormonales (Dibner et al, 2010), la discrimination et la sensibilité aux odeurs fortement augmentée (6 fois) en début de nuit chez la souris (Granados-Fuentes et al, 2011). L'ensemble de ces rythmes (veille/sommeil, température corporelle, sécrétion hormonale et prise alimentaire) se trouvent sous l'égide de l'horloge principale localisée dans le noyau suprachiasmatique (NSC) de l'hypothalamus (**figure 1**). Par contre si le système circadien réglant les performances olfactives n'est pas encore clairement identifié, il est intéressant de noter qu'il fonctionne en synchronie avec le NSC. Les variations de sensibilité olfactives sont par ailleurs indépendantes des variations de l'état de motivation ou de vigilance régulées, elles, par le NSC.

Un certain nombre de données montrent que la désorganisation des rythmes induite par le travail décalé ou nocturne conduit à long terme au surpoids, à l'accumulation de graisse au niveau abdominal et à l'apparition des indicateurs du syndrome métabolique (Schernhammer et Thompson, 2011 ; Salgado-Delgado et al, 2013). Chez le rat, l'activité forcée pendant la période

---

<sup>2</sup> Une étude rétrospective de personnes obèses ayant subi la chirurgie bariatrique (qui diminue l'absorption intestinale, soit en réduisant le volume de l'estomac soit en by-passant une partie de l'intestin) montre une réduction de 40% de la mortalité, dont une baisse de 92% de décès dus au diabète, de 60% des décès par cancer et la réduction de 56% des décès dus aux maladies coronariennes (Adams et al, 2007)



**Figure 1** : Principaux supports cérébraux du rythme nyctéméral chez le rat.

**En jaune** : les oscillateurs autonomes, avec le principal d'entre eux, le noyau suprachiasmatique (NSC), qui intègre les signaux lumineux (en provenance des cellules ganglionnaires de la rétine, indépendamment du système de la vision) et les signaux nerveux en provenance du raphé (neuromédiateur = sérotonine). On remarque que le bulbe olfactif est lui-même le siège d'un rythme circadien synchronisé avec le noyau suprachiasmatique.

**En bleu** : les zones oscillant sous la conduite de l'horloge principale, et notamment : l'hypothalamus latéral, l'aire tegmentale ventrale impliquée dans les phénomènes de récompense et le cortex qui commande les comportements. Quant au noyau du tractus solitaire, il connecte le cerveau aux viscères via le nerf vague. Le cervelet est impliqué dans la coordination des mouvements corporels. D'après Dibner et al (2010).

de repos induit un changement temporel de la prise alimentaire, des perturbations du foie et des paramètres métaboliques (dont le rythme de la glycémie), cependant sans effet sur les rythmes hormonaux (Salgado-Delgado et al, 2008).

Quant aux repas eux-mêmes, ils sont non seulement régulés par l'horloge interne, mais aussi par le besoin énergétique et par les facteurs socio-culturels qui jouent sur leur nombre, leur répartition et leur composition.

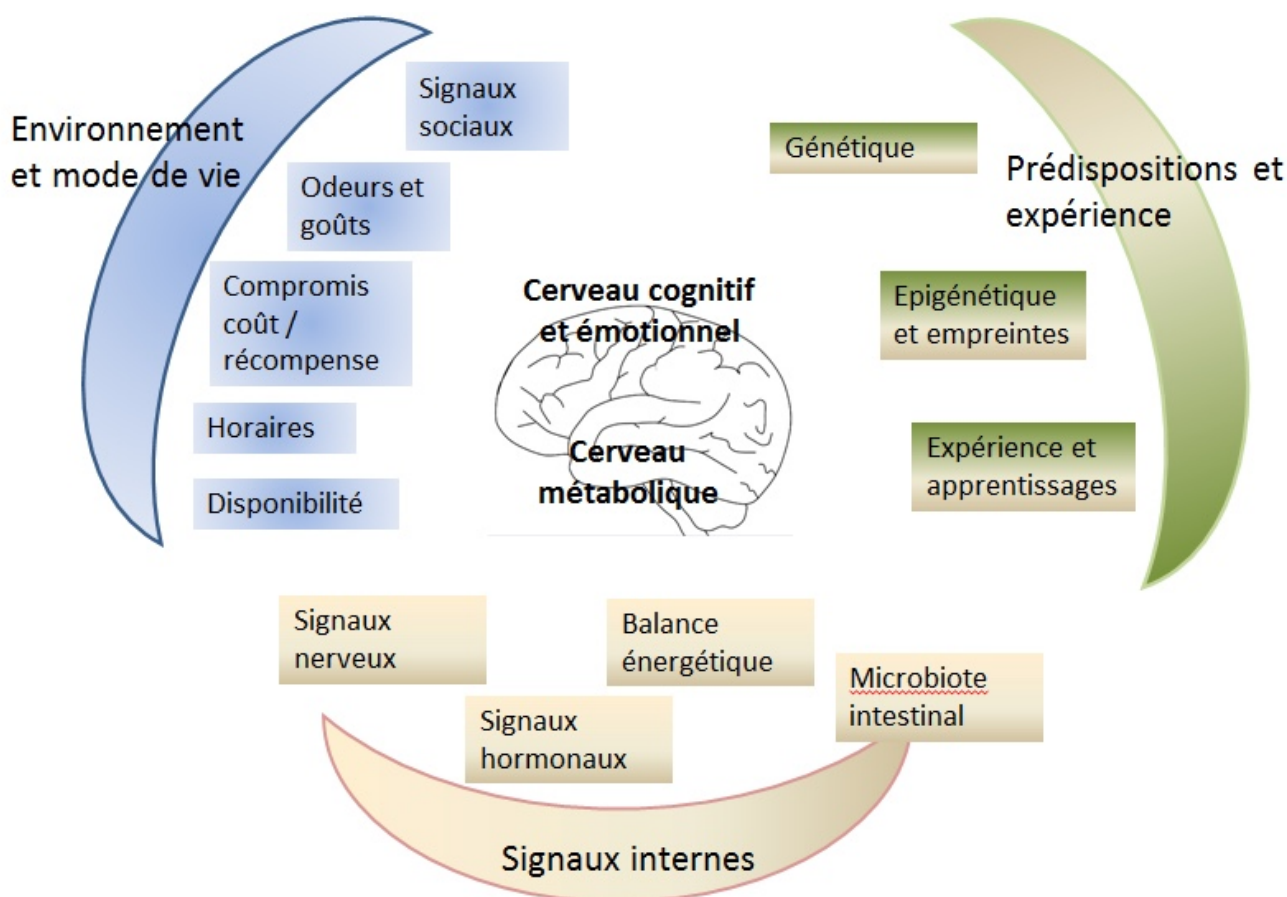
On caractérise 3 phases prandiales :

- La phase pré-ingestive qui correspond à la sensation de faim motivée par des stimuli externes (visuels, olfactifs) ou internes (niveau de glycémie, ghréline)
- La phase prandiale qui comprend la prise alimentaire proprement dite et le rassasiement qui est un processus progressif (en particulier sous l'influence de signaux mécaniques - réplétion de l'estomac-, sensoriels et humoraux) qui met fin à l'épisode de prise alimentaire
- La phase post-prandiale caractérisée par la satiété qui marque la période inter-prandiale sans motivation pour la nourriture dont la durée est liée à la qualité du repas et au pouvoir satiétogène des nutriments ingérés et des molécules issues de la digestion (acides aminés, glucose, acides gras libres, hormones). Ce sont des signaux à court terme.

### 3. La régulation de la prise alimentaire

La compréhension progressive des mécanismes qui régulent l'appétit est un enjeu majeur pour aider aux développements de stratégies pour combattre les troubles du comportement alimentaire. Les processus en jeu sont complexes et enchevêtrés d'interactions multiples (Berthoud, 2002).

Après un repas l'activation des mécanorécepteurs de l'intestin, la modification des taux circulants de nutriments, et la libération des hormones intestinales anorexigènes<sup>3</sup> conduisent tous à une réduction de l'alimentation. Des signaux d'adiposité tel que la leptine interagissent aussi avec les circuits du système nerveux central (SNC) pour réguler la prise alimentaire. Cependant, une variété d'autres facteurs influence la prise alimentaire. Il s'agit notamment de l'aspect de l'aliment, la saveur et la disponibilité en plus des influences sociales, culturelles et économiques. Il y a aussi une modulation exercée par le circuit de la récompense qui apporte la sensation de satisfaction ou de plaisir. Le consensus actuel est donc qu'il existe une interaction entre les entrées homéostatiques et non homéostatiques, qui conduisent ensemble à la coordination en termes d'induction d'une réponse soit orexigène ou anorexigène. La **figure 2** résume les principaux déterminants de contrôle de l'appétit.

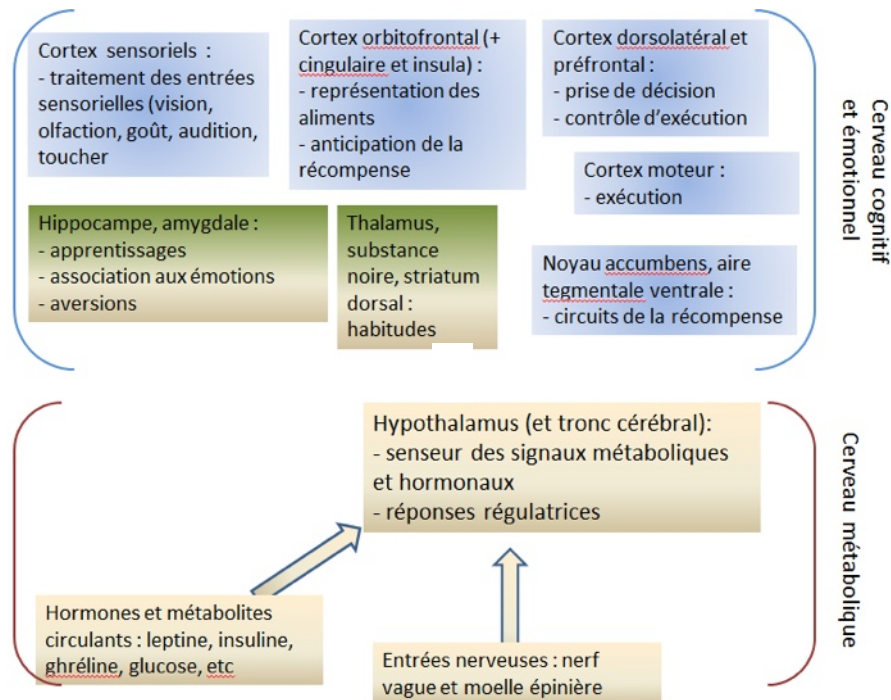


**Figure 2** : La régulation nutritionnelle résulte de la prise en compte par le cerveau d'un grand nombre de facteurs environnementaux, internes, innés et acquis. Dans ces conditions, le cerveau "métabolique" qui gère les stricts besoins physiologiques est loin d'être un acteur majeur face au cerveau "cognitif et émotionnel" qui gère l'ensemble de ces influences. D'après Berthoud (2011).

<sup>3</sup> Anorexigènes : qui provoque l'arrêt de l'alimentation ; orexigène : qui fait manger.

### 3.1. Les structures et fonctions cérébrales impliquées

La figure 3 schématise les structures et les fonctions cérébrales impliquées dans les traitements d'une part métabolique et d'autre part cognitif et émotionnel du comportement alimentaire.



**Figure 3** : A l'intérieur du cerveau, certaines structures sont plus particulièrement impliquées dans des fonctions spécifiques. L'hypothalamus est le centre intégrateur et régulateur du métabolisme. Mais d'autres zones interviennent dans la construction du comportement alimentaire. Des éléments du système limbique : l'hippocampe et l'amygdale ; des aires du système de récompense : noyau accumbens et aire tegmentale ventrale ; et enfin plusieurs zones du cortex qui participent à l'intégration de tous les signaux, effectuent la prise de décision et commandent les comportements. La figure ne représente pas les relations nombreuses entre les différents centres. D'après Berthoud (2011).

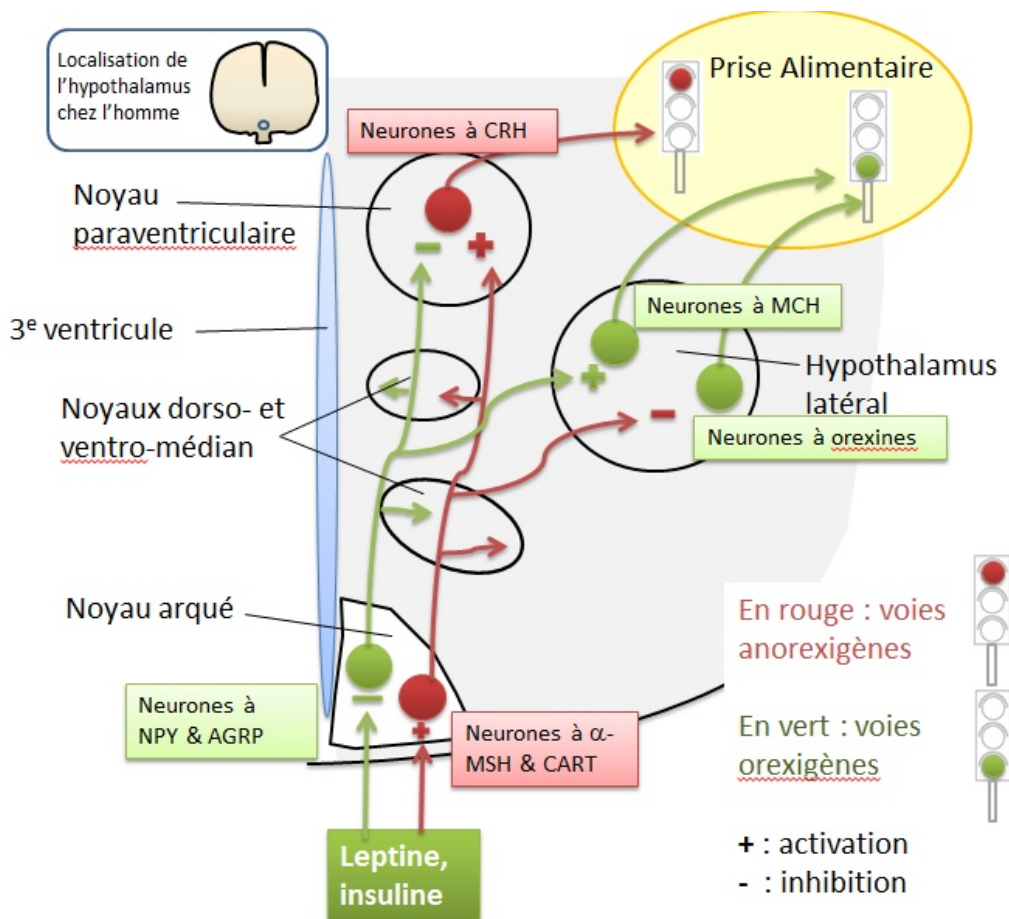
#### 3.1.1. L'hypothalamus (figure 4)

Plusieurs noyaux de l'hypothalamus ont un rôle majeur dans la régulation de la prise alimentaire, en particulier le noyau arqué (ARC), le noyau paraventriculaire (PVN), le noyau ventro-médian (VMN) et enfin l'hypothalamus latéral (LH). Le noyau arqué joue un rôle pivot. A la base du cerveau, à proximité de l'éminence médiane (un organe circumventriculaire caractérisé par une barrière hémato-encéphalique incomplète permettant la diffusion de molécules circulantes dans le parenchyme cérébral), l'ARC est idéalement positionné pour coordonner la prise alimentaire. Des lésions de l'ARC induisent l'hyperphagie et l'obésité chez la souris (Olney, 1969). Le noyau arqué contient 2 groupes de neurones fortement impliqués dans la régulation alimentaire. Le premier comprend les neurones à neuropeptide Y (NPY) et *Agouti-Related Protein* (AgRP), tous deux orexigènes. Le second comprend les neurones anorexigènes à pro-opiomélanocortine (POMC) et *Cocain and Amphetamine Related Transcript* (CART). POMC est le précurseur de l' $\alpha$ -melanocyte-stimulating-hormone ( $\alpha$ -MSH) qui agit sur les récepteurs à mélanocortine (principalement le récepteur MC4R) pour réduire la prise alimentaire. AgRP est un antagoniste des récepteurs à mélanocortine. Ces deux groupes neuronaux paraissent antagonistes. En effet, les neurones NPY/AgRP sont capables d'inhiber les neurones POMC/CART via la production d'acide  $\gamma$ -amino butyrique (GABA) (Horvath, 2005). Cependant, en fonction de son site d'action, CART peut avoir des effets soit orexigène soit anorexigène ; l'administration intracérébroventriculaire de CART réduit la prise alimentaire alors que l'injection directement dans l'ARC ou le PVN l'augmente.

**Figure 4** : Détail des noyaux neuronaux dans l'hypothalamus du rat (en cartouche, l'hypothalamus humain, situé à la base du cerveau, a la taille d'un morceau de sucre).

On a représenté l'hypothalamus gauche (le 3<sup>e</sup> ventricule, en bleu, suit l'axe vertical du cerveau).

Les voies anorexigènes sont symbolisées en rouge (= arrêt d'alimentation), les voies orexigènes en vert. Le noyau arqué intègre les signaux circulants (en particulier leptine, insuline et ghréline et signaux métaboliques). Deux populations de neurones, l'une orexigène (à NPY et AGRP) et l'autre anorexigène (à  $\alpha$ -MSH et CART) répondent en activant leurs voies spécifiques, en particulier vers le noyau paraventriculaire et l'hypothalamus latéral. D'après Orsini (2003).



Les 2 groupes de neurones envoient des afférences vers les autres noyaux hypothalamiques dont le PVN dont la destruction entraîne l'hyperphagie et l'obésité chez le rat.

En ce qui concerne le VMN, celui-ci a longtemps été considéré comme le «centre de la satiété» au niveau hypothalamique puisque sa lésion bilatérale induit une hyperphagie prononcée menant à l'obésité chez le rat (Hetherington et Ranson, 1942). Toutefois, les mécanismes moléculaires impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire par ce noyau sont à l'heure actuelle peu connus.

### 3.1.2. Le tronc cérébral

Le complexe vagal dorsal (CVD) comprend le noyau du tractus solitaire (NTS), l'*area postrema* (AP) et le noyau moteur dorsal du vague. Le CVD est un lien de communication important entre les signaux périphériques de la prise alimentaire et les noyaux hypothalamiques. La barrière hémato-encéphalique incomplète au niveau de l'AP facilite cette communication. Le NTS envoie des projections vers l'hypothalamus et vice-versa. Le NTS est un centre intégrateur où convergent les informations d'origine vagale et sensorielle en provenance directe du tube digestif. La section des afférences vagales intestinales entraîne une augmentation de la taille et de la durée des repas. De plus, le NTS constitue le premier relais gustatif au niveau central.

Le NTS renvoie des informations vers le tractus digestif via des fibres vagales efférentes. Ce circuit est responsable de la phase céphalique de la digestion induite par le système gustatif et entraîne une sécrétion digestive anticipatoire préparant l'organisme à l'arrivée des nutriments.

### 3.1.3. Les circuits de la récompense

La propension à choisir et à consommer les nutriments palatables est fortement influencée par les effets de récompense des aliments. Les processus neuronaux intégrant la récompense, les états émotionnels et la prise de décision peuvent supplanter les signaux de satiété pour favoriser l'apport calorique excessif et la prise de poids. Alors que les habitudes alimentaires sont influencées par les mécanismes neuronaux de récompense, la nutrition et ses conséquences sur le métabolisme énergétique jouent en retour un rôle important dans la maîtrise de la récompense alimentaire.

Les centres cortico-limbiques de la récompense comprennent l'hippocampe, l'amygdale, le noyau accumbens, le striatum dorsal et ventral, le cortex cingulaire antérieur et pré-frontal. La communication entre ces régions et le NTS ou l'hypothalamus s'établit étroitement lors de la prise alimentaire. Chez des rats entraînés à associer la présentation de la mangeoire avec la disponibilité de la nourriture (autrement dit une prise alimentaire conditionnée, même en situation de satiété) le conditionnement est aboli par la rupture des connections amygdale-hypothalamus. Les parties du cerveau qui contrôlent la récompense et la mémorisation semblent également impliquées dans le codage de l'information gustative, notamment l'aire tegmentale ventrale qui est à l'origine du système mésolimbique dopaminergique, le noyau accumbens impliqué dans l'hédonisme (récompense et motivation) et le pallidum ventral.

Le système de récompense du cerveau est impliqué dans le contrôle de l'alimentation hédonique<sup>4</sup>. Il met en jeu les voies dopaminergiques mésolimbiques et mésocorticales. La consommation d'aliments agréables au goût provoque une libération de dopamine dans l'aire tegmentale ventrale (VTA), dont les neurones activent à leur tour le noyau accumbens (NA). Par ailleurs l'alimentation hédonique est modulée par des signaux métaboliques tels que la leptine qui agit sur les neurones dopaminergiques de la VTA pour inhiber la prise de nourriture (Hommel et al, 2006). Inversement, le plaisir apporté par l'aliment rendre les signaux de satiété inopérants.

### 3.2. Les signaux périphériques

La détection de la sensation de faim ou de satiété par le système nerveux central est issue d'informations périphériques de différents ordres.

Les signaux de régulation à court terme sont directement liés à la prise alimentaire. La prise alimentaire ou la sensation de faim surviennent après une inflexion glycémique atteignant 10 à 12% du niveau basal. Dès le début du repas le cerveau reçoit un ensemble de signaux périphériques. Il s'agit de messages sensoriels, neuronaux et hormonaux déclenchés pendant la prise alimentaire, la digestion et la métabolisations des nutriments. Ils interviennent sur le volume et la durée de la prise alimentaire qui les génère, sur la durée de la période de satiété.

Les signaux périphériques de nature hormonale impliqués dans l'homéostasie énergétique sont souvent qualifiés de signaux d'adiposité à long terme. La leptine et l'insuline régulent globalement le poids corporel en modulant à court terme les facteurs gastro-intestinaux sensibles aux nutriments ingérés, influençant ainsi la composition qualitative des repas.

---

<sup>4</sup> Hédonique : qui apporte du plaisir



À une exception près (la ghréline gastro-intestinale), tous les facteurs périphériques qui participent à la fois à court et à long terme au contrôle de la prise alimentaire et de l'adiposité sont anorexigènes.

### 3.2.1. Les signaux sensoriels

Pendant la phase ingestive une variété de facteurs influence la prise alimentaire, à savoir l'aspect, le goût, l'odeur et la texture de l'aliment. Cette régulation est modulée par l'expérience antérieure positive ou négative qui permet d'associer par anticipation les caractéristiques sensorielles d'un aliment à sa valeur énergétique et nutritionnelle. On parle d'adaptation anticipatoire. L'alliesthésie est un autre phénomène qui désigne le fait qu'un même stimulus peut-être perçu comme agréable ou désagréable selon l'état interne du sujet qui le reçoit (exemple : la diminution du caractère agréable d'un aliment avec la quantité ingérée ; Cabanac 1971).

Cependant, on peut être rassasié par un aliment et éprouver un intérêt si l'on présente un nouveau plat. C'est le rassasiement spécifique qui fait que le cerveau réagit moins à l'odeur du premier plat (en partie parce qu'on est désensibilisé à son odeur) mais demeure tout-à-fait sensible à l'aliment nouveau dont l'odeur suffit à redonner de l'appétit (Rolls, 2001 ; Baly et al, 2012). C'est pourquoi certains régimes préconisent un seul plat par repas. Mais il faut s'y tenir !

### 3.2.2. Signaux liés aux nutriments

En plus des hormones, les nutriments par eux-mêmes peuvent être des signaux de satiété transmis à l'hypothalamus. Celui-ci détecte les variations de glycémie (*glucose sensing*) : une chute de 7-10% du taux de glucose induit la prise alimentaire dans les minutes qui suivent ; à l'inverse, l'hyperglycémie induit, *via* le nerf vague, la sécrétion rapide et transitoire d'insuline qui diminue la prise alimentaire lors d'une réalimentation après un jeûne.

L'obésité (au moins chez les rats Zucker) est associée à une hypersensibilité au glucose qui déclenche certes une sécrétion d'insuline, mais néanmoins inefficace car ils sont également résistants à l'insuline (Colombani et al, 2009).

De même, les acides gras libres circulants ont un effet anorexigène qui est médié, dans les neurones, par des canaux ioniques potassiques sensibles à l'ATP. Dans les neurones hypothalamiques, les acides gras intermédiaires (malonyl CoA) et les acides gras à longue chaîne (acyl-CoA) sont décrits comme signaux de satiété (Morton et al, 2006). En outre, la leucine peut aussi induire la satiété en activant la voie mTOR<sup>5</sup> au niveau hypothalamique (Cota et al, 2006).

On ignore beaucoup de choses des signaux sensoriels d'origine périphérique. On sait que l'intestin est pourvu de capteurs capables de distinguer la qualité des aliments (par exemple, sucres, protéines, graisses) et que ces informations remontent au cerveau par le nerf vague. Certains capteurs sont identiques aux récepteurs gustatifs situés en bouche : c'est ainsi qu'on a pu identifier le récepteur du goût sucré dans l'intestin.

---

<sup>5</sup> La protéine mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*) est un senseur énergétique intracellulaire qui régule la synthèse protéique.

### 3.2.3. Les signaux d'adiposité

La leptine est une hormone protéique produite par les adipocytes blancs et libérés dans la circulation. Les concentrations plasmatiques de leptine augmentent en proportion de la masse de graisse corporelle et peuvent donc être utilisés comme marqueurs de l'adiposité. La leptine circulante pénètre dans le cerveau via la barrière hémato-encéphalique. Les récepteurs de la leptine sont fortement exprimés dans les neurones de l'hypothalamus, en particulier l'ARC où la leptine se lie à la forme longue de ses récepteurs (Ob-Rb). Elle active les neurones POMC/CART alors qu'elle diminue l'activité des neurones NPY/AgRP, entraînant une réduction de la prise alimentaire et une augmentation de la dépense énergétique.

La leptine est également produite dans l'épithélium gastrique et amplifie localement les signaux de satiété de l'intestin comme la cholécystokinine (CCK). La leptine affecte également les seuils de perception du goût sucré.

L'administration de leptine traite avec efficacité l'hyperphagie et l'obésité chez l'homme et les rongeurs déficients en leptine. Cependant, la plupart des humains obèses possèdent des taux plasmatiques de leptine élevés, suggérant une résistance à la leptine plutôt qu'une déficience.

L'insuline, autre hormone peptidique majeure, est rapidement sécrétée par les cellules  $\beta$  du pancréas pendant la période post prandiale et transportée au cerveau. Le taux d'insuline à jeun présente une corrélation positive avec la masse de graisse corporelle : l'insuline est considérée comme un marqueur de substitution de l'adiposité. Dans le système nerveux central, des récepteurs à l'insuline sont exprimés dans les noyaux hypothalamiques (ARC, noyau dorso-médian ou DMN et PVN) impliqués dans la régulation de la prise alimentaire, et dans les voies sensorielles (bulbes olfactifs). Comme la leptine, l'insuline se lie à ses récepteurs sur les neurones de l'ARC, activant (*via* la voie IRS-2) les neurones POMC et inhibant les neurones NPY / AgRP (Taniguchi et al, 2006). Par ces effets, l'insuline transmet un signal anorexigène au cerveau. Le rôle de l'insuline dans la régulation de la balance énergétique a été validé par des travaux montrant que la suppression de l'adaptateur IRS-2 provoque l'obésité chez les souris (Bruning et al, 2000).

### 3.2.4. Les signaux du tractus gastro-intestinal

La distension gastrique liée à l'arrivée des aliments dans l'estomac induit la stimulation de mécanorécepteurs qui, via le nerf vague, envoient des informations au noyau du tractus solitaire (NTS) du tronc cérébral.

Les signaux hormonaux sont induits par l'arrivée des aliments dans le tube digestif. Le tractus gastro-intestinal est l'organe endocrine le plus important de l'organisme et secrète plus de 30 hormones peptidiques. Plusieurs de ces hormones sont stimulées par le contenu intestinal et interagissent avec des récepteurs à différents points de l'axe intestin-cerveau intervenant dans la sensation à court et moyen terme de faim ou de satiété. Pendant et après le repas, les nutriments ingérés modifient la libération des hormones peptidiques intestinales qui modulent la prise alimentaire (Moran, 2009).

La ghréline est le seul signal orexigène provenant du tractus gastro-intestinal. Elle est principalement synthétisée dans les cellules endocrines de l'estomac et exerce différentes actions dont les effets sur l'homéostasie du glucose, la motilité de l'intestin, la sécrétion exocrine du pancréas, la fonction cardio-vasculaire, l'immunité et l'inflammation (Van Der Lely

et al, 2004). Il semble que le rôle majeur de la ghréline soit d'intervenir dans la régulation de la balance énergétique. A court terme elle stimule la prise alimentaire. Elle est la seule à présenter cet effet lors d'injections centrale ou périphérique, et la seule qui induit la prise alimentaire chez l'homme (Wren et al, 2001 ; Schmid et al, 2005). Son action passerait par la stimulation de la synthèse du neuropeptide Y (NPY) et de *Agouti-Related Protein* (AgRP) dans les neurones du noyau arqué de l'hypothalamus qui, en retour, augmentent la prise alimentaire (Gil-Campos et al, 2006).

Le taux plasmatique de ghréline présente un maximum en période pré-ingestive chez des sujets privés d'indices temporels et libres de la décision du moment du repas (Cummings et al, 2004). Chez l'animal, la réduction plasmatique du taux de ghréline est proportionnelle aux calories ingérées à volume et contenu constants. Il est à noter que, par calorie, les lipides semblent induire la ghréline moins efficacement que les glucides ou les protéines. Ceci pourrait en partie expliquer la moindre satiété et une prise de poids supérieure associés aux régimes hyperlipidiques.

La ghréline est aussi un régulateur à long-terme de l'homéostasie énergétique. L'administration chronique de ghréline entraîne une hyperphagie prolongée et augmente durablement le poids corporel chez de nombreuses espèces, dont les humains, en raison des effets anabolisants sur la prise alimentaire, la dépense énergétique et l'utilisation des réserves.

**La cholecystokinine (CCK)** agit comme signal de satiété à court terme et optimise la digestion. La CCK est majoritairement synthétisée dans le duodénum et le jéjunum et rapidement libérée dans la circulation après l'ingestion et particulièrement après les repas riches en lipides et protéines. Ses principales actions consistent à retarder la vidange gastrique par stimulation de la sécrétion d'enzymes pancréatiques et contraction de la vésicule biliaire. Par ailleurs, elle inhibe la prise alimentaire qui se traduit par une réduction de la taille du repas et de sa durée.

Les récepteurs CCK-A exprimés par les neurones afférents vagues sont une cible importante pour la CCK dans la sensation de satiété (Dockray, 2004). Il est suggéré que la réduction de la prise alimentaire résulterait d'un effet paracrine/neurocrine dans la mesure où de fortes concentrations de CCK ont été mesurées localement au niveau du site de libération sans augmentation significative des concentrations plasmatiques. La CCK est un modulateur à très court terme de l'appétit (demi-vie de 1 à 2 min).

**L'amyline** est un polypeptide amyloïde libéré avec l'insuline des cellules B du pancréas en réponse à l'ingestion de nourriture. L'amyline inhibe la sécrétion de glucagon, retarde la vidange gastrique, réduit la sensation de faim et a sur le métabolisme glucidique des effets complexes, parfois opposés à ceux de l'insuline. Une administration supraphysiologique d'amyline peut réduire la prise alimentaire.

**Le GLP-1** ou glucagon-like peptide-1 est un polypeptide à effet anorexigène sécrété par le tractus digestif, principalement l'iléon et le colon et par les cellules B du pancréas. Sa sécrétion est stimulée par la prise alimentaire. Le principal effet du GLP-1 est de stimuler la sécrétion d'insuline et de réduire la sécrétion de glucagon. Il inhibe par ailleurs la sécrétion et la motilité gastriques, stimule des récepteurs centraux distribués dans les structures contrôlant la balance

énergétique dont l'hypothalamus et le tronc cérébral, inhibant l'appétit et la prise alimentaire (Drucker 2006 ; Hayes et al, 2010).

Le peptide YY est une hormone intestinale, dont les plus fortes concentrations sont trouvées au niveau du colon et du rectum. Il est libéré dans la circulation après un repas. Il existe 2 isoformes PYY1-36 qui prédomine dans la circulation en période de jeûne, alors qu'en période post-prandiale PYY3-36 est la forme circulante majoritaire qui s'élève rapidement après l'ingestion (dès 15min) pour atteindre un maximum à 90min et reste élevée pendant 6h. Le niveau de libération est proportionnel aux calories ingérées. Sa libération rapide avant que les nutriments n'atteignent l'intestin grêle et le colon laisse supposer un contrôle neuronal. Une libération plus tardive est observée avec la digestion et est particulièrement stimulée par un régime hyperlipidique (Essah et al, 2007).

Son action au niveau des récepteurs Y2R du noyau arqué de l'hypothalamus inhibe la prise alimentaire. Une administration périphérique aigüe réduit la prise alimentaire chez les rongeurs et l'homme.

#### 4. L'empreinte métabolique

De plus en plus de travaux mettent en évidence que l'apparition des troubles métaboliques chez l'adulte résulte en partie d'événements de la vie fœtale ou postnatale.

Des études épidémiologiques chez l'Homme ont initialement montré que la dénutrition maternelle entraîne un retard de croissance intra-utérin (RCIU) et un faible poids de naissance associés à un risque accru de troubles de l'équilibre énergétique à long terme. L'obésité maternelle et le diabète associés à un poids de naissance élevé, à une nutrition excessive chez le nouveau-né et à la croissance rapide de rattrapage augmentent également le risque d'obésité à l'âge adulte.

Le tissu adipeux est l'unité de stockage principalement impliquée dans le maintien de l'homéostasie énergétique. Les études chez de nombreux modèles animaux ont montré que le tissu adipeux est au centre des événements de programmation du développement de façon spécifique au sexe. Or, le tissu adipeux est la principale source de leptine. Cette hormone, on l'a vu, est capitale dans la régulation de l'alimentation mais elle joue aussi un rôle important dans la maturation de l'hypothalamus lors de la vie fœtale et néonatale. Chez les rongeurs, le développement du tissu adipeux est particulièrement actif au cours de la période périnatale, en particulier au cours de la dernière semaine de gestation et durant la période postnatale précoce. Si l'on injecte un antagoniste de la leptine durant la première semaine de vie, on observe à l'âge adulte le développement d'une résistance à la leptine caractéristique de l'obésité (Attig et al, 2008b). Dans l'expérience inverse, des porcelets victimes de RCIU peuvent en partie récupérer une croissance normale et des structures hypothalamiques normales si on leur injecte de la leptine dans une fenêtre d'une dizaine de jours après la naissance (Attig et al, 2008a).

Cependant, chez les mammifères supérieurs, ce processus d'empreinte se déroule essentiellement avant la naissance. Il s'établit une sorte de programmation parallèle du cerveau et du tissu adipeux. La progéniture de mères malnutries présente un tissu adipeux avec une série d'altérations concernant la capture de glucose, la résistance à l'insuline et à la leptine, une inflammation à bas bruit, l'activité du système sympathique modifiée avec une innervation

noradrénergique réduite. Ces modifications jouent sur le métabolisme du tissu adipeux en changeant la répartition et la composition des graisses et, en augmentant l'adipogenèse, prédisposent la descendance à l'accumulation de graisse. Chez les rongeurs, les manipulations nutritionnelles de la mère entraînent dans la descendance des perturbations à long terme de l'axe hypothalamus-tissu adipeux associées à l'obésité chez l'adulte (Breton, 2013).

Les perturbations métaboliques sont telles qu'elles peuvent passer non seulement d'une mère aux enfants, mais également aux petits-enfants. On s'interroge sur le mécanisme mais il semble que les spermatozoïdes et/ou l'ovule pourraient porter des modifications épigénétiques<sup>6</sup> transmissibles à la descendance.

## 5. Prise alimentaire et vieillissement

Le vieillissement s'accompagne généralement d'un apport quotidien inférieur à celui recommandé. Ce comportement est présent dans près de 30% des personnes entre 70 et 80 ans, vivant de façon autonome dans leur propre maison. Ce phénomène est plus important si on prend en compte les sujets âgés résidant dans les établissements de soins. La malnutrition chez la personne âgée augmente le risque de morbidité et de mortalité (Donini et al. 2013).

Chez la personne âgée, le principal changement dans le comportement alimentaire concerne le choix de la nourriture influencée par l'interaction de plusieurs facteurs : physiologiques (signaux de satiété dépendant des nutriments et de l'apport énergétique), la palatabilité (texture de la nourriture, goût, olfaction, et stimuli visuels), les facteurs économiques, les composantes sociales (accès à la nourriture, niveau d'autonomie, degré d'éducation, l'environnement social et familial) ainsi que des facteurs psychologiques (dépression, stress).

La nourriture représente une stimulation sensorielle multiple (odorat et goût, mais aussi vision, anticipation d'un bien-être, etc). Le déclin des performances sensorielles retentit donc sur la prise alimentaire. D'autre part, un certain nombre de médicaments sont susceptibles d'altérer le goût et l'odorat, quand ce n'est pas la digestion ou l'attention. Enfin, l'ambiance prandiale elle-même n'est pas sans effet : un cadre avenant, du temps et une compagnie agréable augmentent la prise alimentaire.

Au niveau physiologique, les modifications liées à l'âge affectent le système gastro-intestinal (difficultés à mâcher, réduction de la fonction des glandes salivaires, déficit de la motilité oesophagienne, diminution de la sécrétion gastrique, réduction de la surface d'absorption intestinale) maintenant plus longtemps une impression de satiété. Celle-ci est renforcée, par des niveaux plus élevés de cholécystokinine (CCK) et de GLP-1. Quant à la ghréline, au contraire, son taux diminue légèrement, favorisant là-aussi l'anorexie (Morley, 2012). Chez les personnes âgées, le taux de leptine augmente, produisant le même effet.

Dans l'hypothalamus, les résultats obtenus chez les rongeurs montrent une diminution des neurotransmetteurs orexigènes, et une augmentation des anorexigènes.

Enfin, chez la personne âgée il existe une anorexie pathologique qui est la conséquence de maladies intercurrentes telles que le cancer (où les cytokines issues du tissu tumoral agissent comme agent anorexigène), les attaques cérébrales (difficultés à déglutir), la constipation chronique (donnant une sensation de satiété), la démence (indifférence à la nourriture), les syndromes de dépression (l'anorexie étant due à une augmentation hypothalamique du CRF ;

---

<sup>6</sup> Les modifications épigénétiques n'altèrent pas la séquence de l'ADN (ce ne sont pas des mutations) mais modulent l'expression des gènes.

voir figure 4). Ce type d'anorexie est essentiellement diagnostiqué chez les personnes placées en établissement. De plus, l'anorexie chez les personnes âgées peut être un effet secondaire de traitements pharmacologiques.

A l'inverse, il a été montré que la restriction calorique (RC), donc la diminution de la prise alimentaire, a un effet anti-âge (Szafranski K, Mekhail 2014). Les premiers constats chez la souris de l'incidence de la RC sur la longévité ont ensuite été observés sur des organismes très variés (levures, nématodes, drosophile<sup>7</sup>, poissons, mammifères ; Piper et Bartke, 2008). Chez la drosophile, une alimentation restreinte allonge la durée de vie d'environ 30 %. Si l'on fait seulement sentir l'odeur de nourriture aux mouches en restriction calorique, elles vieillissent aussi vite que les insectes contrôles. Il a été suggéré que l'action de la RC sur la longévité passerait par la protection contre la détérioration de fonctions biologiques retardant et réduisant le risque de nombreuses pathologies liées à l'âge. Les mécanismes biologiques de la restriction calorique incluent les changements dans le métabolisme énergétique, le stress oxydant, la sensibilité à l'insuline, l'inflammation, l'autophagie et les fonctions neuroendocrines. Chez l'Homme, les effets bénéfiques de la restriction calorique se concrétisent par une amélioration de la pression artérielle et des fonctions vasculaires et une baisse de la lipidémie, ce qui pourrait prolonger la vie, au moins la vie en bonne santé. Cependant la plupart des gens ne peut se contraindre à un programme alimentaire aussi rigoureux. Nombre de travaux de recherche se développent avec pour objectif l'étude de la faisabilité et de l'efficacité de molécules ou de traitements naturels ou pharmacologiques mimétiques de la restriction calorique sans diminuer la prise alimentaire, particulièrement au cours du vieillissement.

## 6. Une perspective récente : microbiote, alimentation et cerveau

Qu'est-ce que le microbiote ? C'est l'ensemble des microorganismes que nous hébergeons dans et sur notre corps. Grâce aux très récents programmes de séquençage de leur ADN, on estime leur nombre à 100 mille milliards ( $10^{14}$ ), soit dix fois plus que de cellules dans notre corps. On peut calculer qu'ils apportent 150 fois plus de gènes que nous n'en possédons dans notre génome (3,3 millions contre 22 500). Ces nouveaux résultats de la biologie moléculaire renforcent la vieille idée que ce microbiote constitue réellement un organe supplémentaire dont les troubles sont associés aux maladies métaboliques et à des défauts de développement, y compris nerveux. C'est ainsi que la flore microbienne d'une souris diabétique, transférée à une souris saine, la rend diabétique. Chez l'Homme, les individus dont la flore intestinale est pauvre montrent un excès d'adiposité associée à la résistance à l'insuline et à une inflammation chronique (Le Chatelier et al, 2013).

Les études dans ce domaine ne font que commencer : il est donc sans doute trop tôt pour en tirer des conclusions générales concernant l'impact du microbiote sur le comportement alimentaire, bien que les microbes influent très directement sur la digestion. Cependant, quelques résultats obtenus chez les rongeurs axéniques<sup>8</sup> suggèrent que l'absence de microbes se traduit quelquefois par une anxiété accrue, une plasticité cérébrale réduite et des défauts de mémoire (Stilling et al, 2014). On n'en est pas encore à "soigner le cerveau" avec des microbes,

---

<sup>7</sup> Mouche du vinaigre, insecte courant très utilisé en laboratoire.

<sup>8</sup> Les animaux axéniques sont nés et élevés en incubateurs stériles : ils sont dépourvus de microorganismes. On peut ainsi les comparer aux animaux standards.

mais certains médecins ont déjà tenté avec succès de soigner des patients victimes de maladies du tube digestif en leur transfusant une flore microbienne de patients sains<sup>8</sup>.

## 7. Conclusion

Cette revue offre un aperçu de la complexité des facteurs et des interactions qui gouvernent le comportement alimentaire. Les mécanismes neuroendocrines généraux ont fait l'objet de l'essentiel des études jusqu'à une période récente. Mais, depuis une vingtaine d'années, on s'est aperçu que ces régulations semblaient quelquefois insuffisantes pour expliquer ce qu'on a appelé "l'épidémie" de surpoids avec son cortège de maladies métaboliques et cardiovasculaires.

Tout d'abord, c'est peut-être la première fois dans l'histoire de l'humanité que nous disposons (au moins dans les pays riches) d'une telle abondance alimentaire. Auparavant, l'Homme adaptait sa consommation et ses choix en fonction des saisons. Encore aujourd'hui, l'animal sauvage répond aux contraintes climatiques en favorisant l'accumulation de réserves en période favorable et par une activité ralentie pendant les périodes de froid (allant jusqu'à l'hibernation). La survie dans des conditions de disettes récurrentes aurait sélectionné les mécanismes physiologiques d'accumulation de réserves (graisse surtout) en période "riche" pour les consommer en période pauvre. Si bien qu'aujourd'hui, la surabondance de nourriture et l'ignorance des rythmes biologiques (liées à la publicité et au contexte socio-économique) entraînent une surconsommation responsable des dérégulations métaboliques. Cinquante ans de bouleversement de nos habitudes de vie n'ont pas suffi pour modifier un héritage de millions d'années d'Évolution.

Ensuite, les connaissances les plus récentes nous apprennent l'importance de l'environnement périnatal comme facteur déterminant de la physiologie digestive de l'adulte. Et même, ces modifications dites "épigénétiques" peuvent dans certains cas passer à la descendance. Bien que le lamarckisme (hérédité des caractères acquis) ait été banni de l'enseignement traditionnel de la génétique, il revient grâce aux preuves expérimentales : on a mis en évidence des modifications de la chromatine<sup>9</sup> qui, si elles n'altèrent pas la séquence de l'ADN, la rendent plus ou moins compacte, entraînant respectivement l'inactivation ou l'activation des gènes, donc des effets métaboliques différents. L'intérêt de l'épigénétique, face à la lenteur de l'évolution du patrimoine génétique, est que ses supports moléculaires sont modifiables et effaçables rapidement en fonction des conditions environnementales. Ces résultats montrent que le paysage déjà complexe de la régulation alimentaire se complique encore, au point que les principaux mécanismes énoncés ci-dessus reçoivent des modulations parfois importantes liées à l'histoire des individus. Ces phénomènes d'empreinte affectent en effet non seulement les tissus périphériques mais aussi le développement et le fonctionnement du cerveau, que ce soit l'hypothalamus, "centre" de la régulation énergétique ou bien les zones corticales impliquées dans les décisions et les comportements adaptatifs.

Enfin, on comprend de mieux en mieux comment la qualité du microbiote intestinal peut non seulement conditionner le fonctionnement digestif (et donc le métabolisme), mais aussi comment ce microbiote retentit sur toutes les fonctions physiologiques, et en particulier sur le

<sup>9</sup> La chromatine est l'ensemble de l'ADN et des protéines – notamment les histones – qui lui sont associées. Lorsque la chromatine est compacte (forte association histones-ADN), les gènes sont inactifs ; lorsqu'elle est relâchée, les gènes peuvent s'exprimer. Cette structure de la chromatine est maintenue ou modifiée par des enzymes présents dans le noyau des cellules.

développement et le fonctionnement cérébral que ce soit par des voix immunitaires ou neuronales.

Si le comportement alimentaire apparaît aujourd'hui comme un facteur déterminant de la santé, on comprend que les recommandations nutritionnelles devraient intégrer des composantes propres à chaque individu. Cette situation est encore loin d'être établie, aussi bien en alimentation humaine qu'en alimentation animale (on sait que, face à une même ration, les animaux de rente grossissent à des rythmes différents malgré l'homogénéité génétique de ces troupeaux). C'est dire qu'il faut exercer un contrôle conscient sur son alimentation pour ne pas succomber aux excès gastronomiques, d'autant que le consommateur est confronté en permanence aux affichages publicitaires avec un surenchérissement d'aliments dont l'allégation santé peut être contestable. À vous de jouer maintenant !

## Bibliographie

- Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, LaMonte MJ, Stroup AM et Hunt SC (2007) Long-term mortality after gastric bypass surgery. *New England J. Med.* 357:8, 753-761.
- Attig L, Djiane J, Gertler A, Rampin O, Larcher T, Boukthir S, Anton PM, Madec JY, Gourdou I, Abdennebi-Najar L (2008a). Study of hypothalamic leptin receptor expression in low-birth-weight piglets and effects of leptin supplementation on neonatal growth and development. *Am. J. Physiol.* 295: 5, E1117-E1125.
- Attig L, Solomon G, Férézou-Viala J, Abdennibi-Najar L, Taouis M, Gertler A et Djiane J (2008b) Early postnatal leptin blockage leads to a long-term leptin resistance and susceptibility to diet-induced obesity in rats. *Int. J. Obesity* 32:7, 1153-1160.
- Baly C, Caillol M, Congar P et Renou M (2012) Développement, plasticité et neuroendocrinologie des systèmes olfactifs périphériques. In "Odorat et goût : De la neurobiologie des sens chimiques aux applications"; Ed. R. Salesse et R. Gervais, QUAE (Versailles), p 109-130.
- Berthoud HR (2002) Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26, 393-428.
- Berthoud HR (2011) Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss? *Current Opinion in Neurobiology*, 21:6, 888-896.
- Breton C (2013) The hypothalamus-adipose axis is a key target of developmental programming by maternal nutritional manipulation. *J. Endocrinol.* 216:2, R19-R31.
- Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, Klein R, Krone W, Muller-Wieland D et Kahn CR (2000). Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science*, 289: 5487, 2122-2125.
- Cabanac M (1971) Physiological role of pleasure. *Science*, 173:4002, 1103-1107.
- Colombani AL, Carneiro L, Benani A, Galinier A, Jaillard T, Duparc T, Offer G, Lorsignol A, Magnan C, Casteilla L, Pénicaud L et Leloup C (2009) Enhanced hypothalamic glucose sensing in obesity alteration of redox signaling. *Diabetes*, 58:10, 2189-2197.



- Cota D, Proulx K, Smith KA, Kozma SC, Thomas G, Woods SC et Seeley RJ (2006) Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science*, 312: 5775, 927-930.
- Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, Aubert R et Chapelot D (2004) Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 287, E297-304.
- Dibner C, Schibler U et Albrecht U (2010) The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu. Rev. Physiol.*, 72, 517-549.
- Dockray G (2004) Gut endocrine secretions and their relevance to satiety. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 4, 557-560.
- Donini LM, Poggiogalle E, Piredda M, Pinto A, Barbagallo M, Cucinotta D, Sergi G. Anorexia and eating patterns in the elderly. *PLoS One*. 2013; 8(5):e63539.
- Drucker, DJ (2006) The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 3, 153-165.
- Essah PA, Levy JR, Sistrun SN, Kelly SM et Nestler JE (2007) Effect of macronutrient composition on postprandial peptide YY levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 92, 4052-4055.
- Gil-Campos M, Aguilera CM, Canete R et Gil A (2006) Ghrelin: a hormone regulating food intake and energy homeostasis. *Br. J. Nutr.*, 96, 201-226.
- Granados-Fuentes D, Ben-Josef G, Perry G, Wilson DA, Sullivan-Wilson A et Herzog ED (2011) Daily rhythms in olfactory discrimination depend on clock genes but not the suprachiasmatic nucleus. *J. Biol. Rhythms*, 26:6, 552-560.
- Hayes MR, De Jonghe BC et Kanoski SE (2010) Role of the glucagon-like-peptide-1 receptor in the control of energy balance. *Physiol. Behav.*, 100:5, 503-510.
- Hetherington AW et Ranson SW (1942) The spontaneous activity and food intake of rats with hypothalamic lesions. *American Journal of Physiology*, 136:4, 609-617.
- Hommel JD, Trinko R, Sears RM, Georgescu D, Liu ZW, Gao XB, Thurmon JJ, Marinelli M et DiLeone RJ (2006) Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron*, 51, 801-810.
- Le Chatelier E et 80 (!) autres auteurs (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 500:7464, 541-546.
- Moran TH (2009) Gut peptides in the control of food intake. *Int. J. Obes. (London)*, 33:Suppl 1, S7-S10.
- Morley JE (2012) Pathophysiology of the anorexia of aging. *Curr. Opin. Clin Nutr. Metab. Care*, 16:1, 27-32.
- Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS et Schwartz MW (2006) Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*, 443, 289-295.
- Olney JW (1969) Brain lesions, obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science*, 164, 719-721.

- Orsini JC (2003) Neurobiologie du comportement alimentaire. GB Science Publisher, Paris, 175 p.
- Piper MDW et Bartke A (2008) Diet and aging. *Cell Metab.*, 8:6, 99-104.
- Rolls ET (2001) The rules of formation of the olfactory representations found in the orbitofrontal cortex areas in primates. *Chemical Senses*, 26:5, 595-604.
- Salgado-Delgado R, Angeles-Castellanos M, Buijs MR et Escobar C (2008) *Neuroscience*, 154:3, 922-931.
- Salgado-Delgado RC, Saderi N, del Carmen Basualdo M, Guerrero-Vargas NN, Escobar C et Buijs RM (2013) Shift work or food intake during the rest phase promotes metabolic disruption and desynchrony of liver genes in male rats. *PLoS One*, 8:4, e60052.
- Schernhammer ES et Thompson CA (2011) Light at night and health: the perils of rotating shift work. *Occup. Environ. Med.*, 68:5, 310-311.
- Schmid DA, Held K, Ising M, Uhr M, Weikel JC et Steiger A (2005) Ghrelin stimulates appetite, imagination of food, GH, ACTH, and cortisol, but does not affect leptin in normal controls. *Neuropsychopharmacology*, 30, 1187-1192.
- Stilling RM, Dinan TG et Cryan JF (2014) Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes, Brain and Behavior*, 13, 69-86.
- Szafranski K, Mekhail K (2014) The fine line between lifespan extension and shortening in response to caloric restriction. *Nucleus*, 5 (1):1-10.
- Taniguchi CM, Emanuelli B et Kahn CR (2006) Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nature Rev. Mol. Cell. Biol.*, 7:2, 85-96.
- Van Der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML et Ghigo E (2004) Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocrine Rev.*, 25, 426-7.
- Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA et Bloom SR (2001) Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86:12, 5992-5995.