

14

Comportement alimentaire et facteurs nutritionnels précoces

Le développement rapide du nombre d'obèses ne semble pas à l'heure actuelle lié à une modification du patrimoine génomique. Il semblerait découler d'une exacerbation du fonctionnement d'un ensemble de facteurs de régulation qui n'ont pas pu évoluer suffisamment vite pour s'adapter au passage des états de carence alimentaire observés dans la vie des hommes de la préhistoire jusqu'à il y a à peine un siècle, à des états d'abondance et de disponibilité alimentaire tels que nous les vivons actuellement dans nos sociétés évoluées.

Le déséquilibre énergétique positif à l'origine du développement de surpoids résulte non seulement de la quantité et de la qualité des aliments ingérés, mais également d'une importante diminution de l'activité physique liée entre autres aux progrès des moyens de locomotion, mais aussi au développement de modes de vie sédentaire (Martinez-Gonzales et coll., 1999 ; Jebb et Moore, 1999). A ces deux facteurs, il convient d'ajouter les changements de vie et de comportements dans la société actuelle où les interactions entre individus ont considérablement évolué. Le stress du « combat pour la nourriture dans un environnement naturel hostile » de nos ancêtres s'est souvent généralisé et multiplié en stress superficiels et/ou créés artificiellement par l'homme lors du changement de ses conditions de vie. L'impact de ce facteur « stress » est difficile à évaluer avec précision car d'une part, il est difficilement paramétrable et mesurable, et d'autre part, il est éminemment variable et dépendant de la sensibilité de chaque individu. L'ensemble de ces facteurs nutritionnels, environnementaux ou comportementaux, est perçu et intégré par le système nerveux central qui met en œuvre des processus de régulation afin de maintenir l'individu en vie dans les meilleures conditions possibles.

L'intérêt pour cette boîte noire que constitue le cerveau et son rôle dans la régulation du comportement alimentaire s'est manifesté bien avant l'explosion du phénomène « obésité » tel que nous le connaissons à l'heure actuelle. Il y a plus de cinquante ans, Hetherington et Ranson (1940) et Anand et Brobeck (1940) avaient émis l'hypothèse selon laquelle le comportement alimentaire résultait d'une interaction entre deux zones hypothalamiques, le noyau ventromédian et l'hypothalamus latéral. En effet, la lésion électrolytique du noyau ventromédian entraînait hyperphagie et obésité alors que celle de l'hypothalamus latéral induisait inanition et perte de poids. Le noyau

ventromédian était donc considéré comme le centre de la satiété alors que l'hypothalamus latéral était celui de la faim. A partir des années 1970, cette théorie des deux centres duals a été remise en question. De nouveaux noyaux hypothalamiques ont été impliqués dans cette régulation de la prise alimentaire. Ceci concerne en particulier le noyau paraventriculaire hypothalamique, mais aussi les noyaux dorsomédians, arqués et suprachiasmatiques. Les noyaux suprachiasmatiques jouent un rôle bien particulier puisqu'ils sont le siège de l'horloge interne présente dans le système nerveux central et qu'ils sont impliqués dans la régulation des rythmes biologiques et en particulier dans celle des rythmes de la prise alimentaire (Stoynev et Ikononov, 1987). L'ensemble de ces noyaux interagissent entre eux pour former des réseaux complexes de régulation par l'intermédiaire de nombreux médiateurs présents dans les populations neuronales de ces noyaux. Ces neuromédiateurs comprennent à la fois les neurotransmetteurs classiques tels que l'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine, la sérotonine et le GABA, mais aussi de nombreux neuropeptides (Morley, 1987). Ces noyaux reçoivent également des informations en provenance d'autres zones du cerveau comme le système limbique ou le tronc cérébral. Ce dernier est en particulier la zone d'arrivée de nombreuses informations provenant de la périphérie et entre autres véhiculée par le nerf vague.

Certaines informations sont liées directement à l'alimentation : le glucose, les acides gras, les acides aminés proviennent de la digestion et de l'absorption des aliments ingérés et induisent la sécrétion d'hormones pancréatiques et intestinales (figure 14.1). D'autres hormones jouant un rôle dans le métabolisme telles que les hormones sexuelles et la leptine, qui est le reflet du stockage de l'énergie ingérée dans le tissu adipeux, sont également des signaux importants. Parallèlement, l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien caractérisé par la cascade corticolibérine (CRH) hypothalamique - ACTH - cortisol prend en compte les réactions vis-à-vis des événements liés au stress (figure 14.1). Tous ces facteurs interagissent fortement entre eux et une intégration se fait au niveau hypothalamique. Le résultat de cette intégration conduit au comportement alimentaire.

Les principales données concernant les régulations centrales du comportement alimentaire ont été recueillies à partir de modèles animaux normaux ou obèses. Par ailleurs, elles ont été principalement recueillies sur des animaux adultes. Les données sont rares chez l'homme adulte ou enfant car le liquide céphalo-rachidien qui est le principal moyen d'abord du système nerveux central pour ce qui concerne les neuromédiateurs ne reflète pas avec exactitude ce qui se passe au niveau tissulaire dans les différentes zones du cerveau.

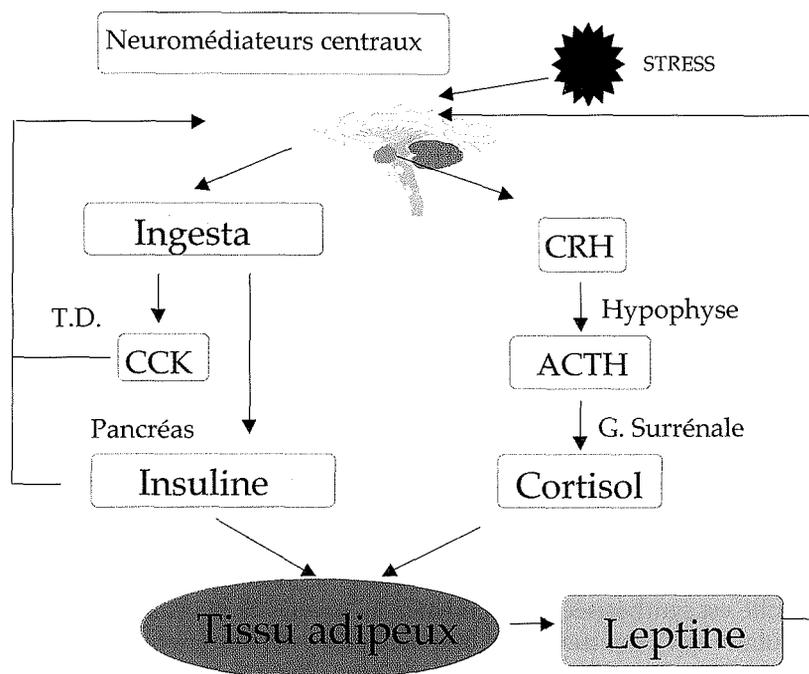


Figure 14.1 : Modèle simplifié des interactions entre périphérie et système nerveux central prenant en compte les aspects nutritionnels et environnementaux pour la régulation du comportement alimentaire. TD : tube digestif

Stress, axe hypothalamo-surrénalien et comportement alimentaire

Malgré de nombreuses études et en raison de sa complexité, le stress est mal défini en termes de statut neuropeptidergique et d'impact sur la régulation pondérale. Cependant, il est clair que l'hyperactivation de l'axe hypothalamo-surrénalien joue un rôle dans le développement de l'obésité en relation avec d'autres hormones comme l'insuline (Yukimura et coll., 1978 ; Chalew et coll., 1995 ; Tempel et Leibowitz, 1994 ; Strack et coll., 1995). Des études épidémiologiques ont montré que des augmentations modestes de cortisol sont associées avec une augmentation de la prévalence de l'obésité, de l'hypertension et du diabète. D'un point de vue mécanistique, les glucocorticoïdes contrarient l'action de l'insuline : ils inhibent la captation du glucose dans les tissus périphériques et stimulent la production de glucose par la gluconéogenèse hépatique. Ces effets anti-insuline sont généralement compensés par une augmentation de la sécrétion d'insuline pour maintenir la glycémie à un niveau normal. Ils ont un effet trophique sur le tissu adipeux ; ils stimulent la différenciation des préadipocytes en adipocytes en présence d'insuline, ce qui entraîne obésité du tronc (profonde) et hyperlipidémie.

Le caractère pulsatile de la sécrétion de cortisol (maximum le matin et taux plus bas le soir) rend parfois le diagnostic difficile pour différencier syndrome de Cushing, obésité et sujets normaux surtout si on examine des valeurs ponctuelles. Les comparaisons entre taux de cortisol et d'ACTH sont également source de conflit. Cette variabilité des taux peut être réduite par une intégration des valeurs sur 24 h (valeurs de l'aire sous la courbe ; VAC) avec des prises de sang en continu ou très fréquentes. Ces VAC ne sont pas modifiées par l'âge et le sexe chez les sujets normaux. Ce n'est pas le cas chez les obèses. Les enfants obèses ont des VAC plus basses d'un écart type que celle des enfants normaux, mais le cycle nycthéral n'est pas modifié. Les VAC augmentent avec l'âge chez les obèses et sont multipliées par 2 ou 3 par rapport aux enfants. Chez les enfants obèses, les VAC faibles entraînent une réduction de l'exposition des tissus aux effets anti-insuline du cortisol. En revanche, avec l'âge, l'augmentation de la VAC se surajoute à l'insulinorésistance.

Au niveau central, la corticolibérine ou CRH (*corticotropin-releasing-hormone*) est à l'origine de l'activation de l'axe hypothalamo-surrénalien. Elle est la principale hormone hypothalamique stimulant la libération de l'ACTH hypophysaire qui à son tour stimule la sécrétion de corticostérogène des glandes surrénales. Elle est synthétisée en abondance au niveau de neurones du noyau paraventriculaire qui projettent vers la zone externe de l'éminence médiane. Elle est considérée comme le principal médiateur de la réponse au stress. Elle induit des effets anxiogènes chez le rat et son expression dans le noyau paraventriculaire est augmentée après différents types de stress (immobilisation éther, peur...). Ces stimuli ont également des effets au niveau du système à CRH des noyaux de l'amygdale. C'est dans cette zone qu'elle interagit très fortement avec le neuropeptide Y.

L'injection intracérébroventriculaire (ICV) de corticolibérine induit une diminution de la prise alimentaire normale physiologique chez le rat (période nocturne) ou après stimulation par un jeûne, l'insuline ou la noradrénaline (Richard, 1998). Aucun effet n'est observé lorsqu'elle est injectée dans le noyau ventromédian ou l'hypothalamus latéral. Son principal site d'action est le noyau paraventriculaire où son injection inhibe la prise alimentaire stimulée par le NPY, suggérant ainsi qu'elle pourrait inhiber de façon tonique l'action des neuromodulateurs orexigènes. Les récepteurs de type 2 (CRF2) seraient impliqués dans cette inhibition. Des liens existent également entre corticolibérine et interleukines. La corticolibérine pourrait donc jouer un rôle dans l'anorexie observée pendant les phases fébriles de la maladie.

Cependant, ses variations nycthérales ne sont pas liées à la répartition des repas. Son action pourrait donc se faire dans des conditions où la suppression ou la diminution de la prise de nourriture est associée à un stress. Cette notion a été récemment étendue à tout événement biologiquement significatif. La prise en charge d'un repas en fait partie. La mesure *in vivo* de la libération du CRH dans l'amygdale a permis d'apporter un certain nombre d'éléments en faveur de cette hypothèse (Merali et coll., 1998). En effet, cette libération est

augmentée en période prandiale et postprandiale. Le fait que cette libération puisse se produire à la fois dans des conditions « négatives » pour l'individu (stress d'immobilisation) ou « positives » pour l'individu suggère que la prise d'un repas pourrait être interprétée comme un élément de stress. L'observation du monde animal montre bien que cet événement requiert bien souvent vigilance et/ou agressivité (« *fight for food*! »). La sensibilité individuelle à ces événements est également à prendre en compte. Des différences ont ainsi pu être observées entre individus obèses et normaux. Un jeûne de courte durée induit une activation du système à CRH du noyau paraventriculaire chez le rat Zucker obèse alors qu'il est sans effet chez son homologue maigre (Timofeeva et Richard, 1997).

Chez l'homme, à l'heure actuelle, les conditions environnementales dans nos sociétés d'abondance ont pu conduire à l'évolution de cette situation. Un dysfonctionnement de ces mécanismes ne faisant pas la différence entre éléments positifs et négatifs de l'acte alimentaire pourrait donc être associé à des désordres du comportement alimentaire (anorexie, boulimie).

Neuromodulateurs et prise alimentaire

Le rôle des neurotransmetteurs classiques dans la régulation de la prise de nourriture est bien connu. Les principales drogues développées et commercialisées pour diminuer la consommation de nourriture (dexfenfluramine, sibutramine...) agissent sur les mécanismes sérotoninergiques et/ou catécholaminergiques.

Les neuropeptides et leurs mécanismes d'action constituent de nouvelles cibles thérapeutiques. Ces peptides ont tout d'abord été détectés au niveau du tractus digestif. La cholécystokinine (CCK) et la neurotensine ont été parmi les plus étudiées pour leur action anorexigène (Beck, 1992). Depuis la fin des années 1970 et le début des années 80, bien d'autres neuropeptides ont été mis en évidence (Morley, 1987) dans les noyaux hypothalamiques. Ils peuvent être soit stimulateurs, soit inhibiteurs de la prise de nourriture. Les peptides anorexigènes comprennent la vasopressine, la pro-opiomélanocortine (POMC) et ses molécules dérivées, ainsi que le CART (*Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript*) en plus de la corticolibérine et ceux cités ci-dessus (Kristensen et coll., 1998). Les principaux agents orexigènes sont le neuropeptide Y (NPY) et la galanine ainsi que l'hormone de mélanocortine (MCH), l'AgRP (*Agouti-Related Protein*) et les orexines A et B découvertes très récemment (Sakurai et coll., 1998 ; Bittencourt et coll., 1992).

Pour exercer leur action biologique, la plupart de ces neuropeptides utilisent plusieurs types de récepteurs. Ils sont au nombre de 5, voire 6 (dont 4 clonés)

pour le NPY, 3 pour la galanine, 2 pour la neurotensine et la CCK et 5 pour la pro-opiomélanocortine. Tous les types de récepteurs ne sont pas impliqués dans la régulation du comportement alimentaire. Par exemple, seuls les types Y_1 et Y_5 sont activés par le NPY (Inui, 1999), et la voie utilisée par la POMC et ses dérivés est celle médiée principalement par le récepteur de type 4 (MC 4-R) pour la régulation de ce comportement.

Neuropeptides orexigènes et réseaux neuronaux

Le neuropeptide Y (NPY) est sans doute le neuropeptide le plus étudié au cours des 15 dernières années pour son action sur le comportement alimentaire (Stanley, 1993). Il a été découvert en 1984 et a fait l'objet de nombreuses études pour deux raisons principales. D'une part, c'est l'un des peptides les plus abondants présent dans le cerveau, ce qui facilite sa détection. D'autre part, ses effets stimulateurs sur la prise de nourriture lorsqu'il est injecté dans les ventricules cérébraux ou des noyaux hypothalamiques comme l'aire périfornicale, les noyaux paraventriculaires ou ventromédians, sont très puissants même chez des animaux rassasiés. Au niveau hypothalamique, il est principalement synthétisé dans des neurones du noyau arqué. Ceux-ci projettent vers les noyaux paraventriculaires et dorsomédians pour former un réseau purement peptidergique. Le noyau paraventriculaire reçoit également des afférences NPYergiques venant du tronc cérébral où le NPY est colocalisé avec les catécholamines (figure 14.2). Cependant, les mesures des variations du contenu en peptide des noyaux, de l'expression de son ARNm et de sa libération au niveau paraventriculaire ont permis de conclure à la prédominance de l'axe noyau arqué-noyau paraventriculaire pour les effets orexigènes du NPY. Le NPY stimule la prise de nourriture non seulement sur le plan quantitatif mais aussi sur le plan qualitatif. En effet, en situation de choix, il oriente préférentiellement la prise de nourriture vers la consommation de glucides. En retour, ceux-ci permettent de réguler les taux de NPY hypothalamiques à court et long terme (Beck, 1999). A long terme, lorsque les régimes sont denses en énergie, ces niveaux de NPY peuvent être aussi régulés par les lipides apportés par les régimes ingérés.

Parallèlement à ces effets orexigènes, le NPY exerce des effets métaboliques indépendants en inhibant la dépense énergétique et en facilitant le stockage d'énergie dans le tissu adipeux. On a ainsi pu rendre obèse des rats normaux avec des perfusions chroniques de NPY dans les ventricules cérébraux. Des taux élevés de NPY mesurés dans l'hypothalamus de modèles animaux d'obésité comme le rat Zucker contribuent au développement de leur surpoids et de leur hyperphagie. Cependant, l'exemple de la souris ob/ob knock-out pour le NPY qui conserve un surpoids certain montre bien qu'il existe une redondance des circuits cérébraux qui régulent le comportement alimentaire et impliquent de nombreux facteurs.

La galanine pourrait être un autre de ces facteurs. Injectée dans les ventricules cérébraux ou dans le noyau paraventriculaire, elle stimule aussi la prise de

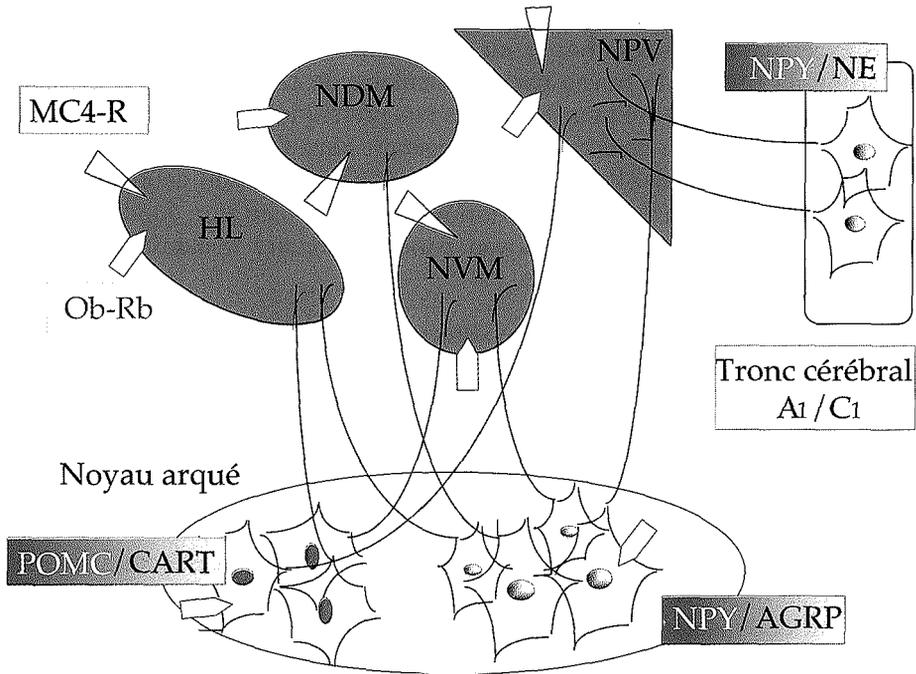


Figure 14.2 : Réseaux neuronaux impliqués dans la régulation du comportement alimentaire. NPY : neuropeptide Y ; POMC : pro-opiomélanocortine ; CART : *Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript* ; AgRP : *Agouti Related Protein* ; NE : norépinéphrine ; Ob-Rb : forme longue du récepteur de la leptine ; MC4-R : récepteur de type 4 de la mélanocortine. En italique, les différentes aires cérébrales : ARC : noyau arqué ; NPV : noyau paraventriculaire ; NDM : noyau dorsomédian ; NVM : noyau ventromédian ; HL : hypothalamus latéral.

nourriture mais de façon moins importante et sur une période plus courte que le NPY. Elle est synthétisée dans l'hypothalamus au niveau de deux populations neuronales : l'une dans le noyau arqué, l'autre dans le noyau paraventriculaire. Les neurones de ce dernier noyau ont des contacts avec des terminaisons NPYergiques provenant du noyau arqué. C'est cette population de neurones qui semble impliquée dans le comportement alimentaire. La population du noyau arqué, de par les interrelations existant entre galanine et GRF (*Growth Hormone Releasing Factor*) et les projections des neurones vers l'éminence médiane serait plutôt impliquée dans les mécanismes de régulation de l'hormone de croissance.

Un certain nombre de travaux ont montré que la galanine stimule préférentiellement la consommation de lipides (Leibowitz et coll., 1998). Ces travaux ont été discutés et certains chercheurs ont émis l'hypothèse que les préférences nutritionnelles de chaque individu pourraient influencer cette stimulation de la consommation de lipides (Crawley, 1999). Cependant, des travaux

récents ont permis de montrer une très forte association entre la consommation excessive de lipides chez le rat Brattleboro et une surexpression de la galanine au niveau du noyau paraventriculaire de ce rat (Odorizzi et coll., 1999). De même, il a été montré que les rats préférant les lipides ont des taux diminués de galanine dans ce noyau suggérant ainsi l'existence d'une libération accrue du peptide. Ils ont aussi des taux plus élevés de neuropeptide Y dans ce noyau. La préférence nutritionnelle est donc liée à un équilibre entre différents neuropeptides et le noyau paraventriculaire apparaît comme le centre intégrateur de ces peptides.

La découverte de l'AgRP découle directement de l'étude d'un modèle de souris obèse/hyperphage à pelage jaune (Tritos et Maratos-Flier, 1999). Le phénotype de cette souris est dû à l'hyperexpression de la protéine Agouti dans tout l'organisme de cet animal. Elle agit comme un antagoniste naturel au niveau des récepteurs de la mélanocortine ; les récepteurs de type 1 (MC1-R) sont impliqués dans la couleur anormale de ces souris tandis que ceux de type 3 et 4 (MC3-R et MC4-R) le sont dans les dérégulations de la prise alimentaire et le développement de l'obésité. Ceci a été confirmé par l'obtention de souris obèse lorsque l'on procède à une délétion du gène du récepteur de type 4. Ce récepteur s'exprime en quantité importante dans les neurones des noyaux paraventriculaires et dorsomédians ainsi que dans l'hypothalamus latéral. Son principal ligand est l' α MSH et l'injection aiguë d'antagonistes des MC4-R comme le SHU 9119, les HS 104 et HS 024 induisent de fortes augmentations de la prise de nourriture chez des rats rassasiés alors qu'à long terme on assiste aussi à une forte augmentation du poids corporel. Ces résultats indiquent l'existence d'une inhibition tonique de la prise de nourriture relayée par les récepteurs MC4-R. La protéine Agouti n'est pas exprimée dans le cerveau. C'est l'AgRP, une molécule apparentée découverte en 1997, et qui est un antagoniste des MC3-R et MC4-R, qui y est active. Elle est synthétisée dans le noyau arqué et en particulier dans de nombreux neurones synthétisant le NPY. Les neurones à AgRP du noyau arqué projettent vers le noyau paraventriculaire mais aussi vers d'autres sites hypothalamiques et extra-hypothalamiques. AgRP et NPY pourraient donc être co-libérés au niveau des terminaisons nerveuses dans le noyau paraventriculaire (figure 14.2). La fonction de l'AgRP serait donc de lever l'inhibition tonique induite par l' α MSH car l'hyperexpression de cette protéine conduit aussi au développement de l'obésité. Son expression est augmentée par le jeûne.

L'hormone de mélanocortine (MCH) a été découverte en 1983 mais est revenue dans l'actualité après la mise en évidence de ses effets sur le comportement alimentaire en 1996 (Qu et coll., 1996 ; Shimada et coll., 1998). Elle est synthétisée dans une population de neurones de l'hypothalamus latéral et la zone incerta qui projettent entre autres vers l'aire périfornicale et de nombreuses zones extra hypothalamiques (figure 14.3).

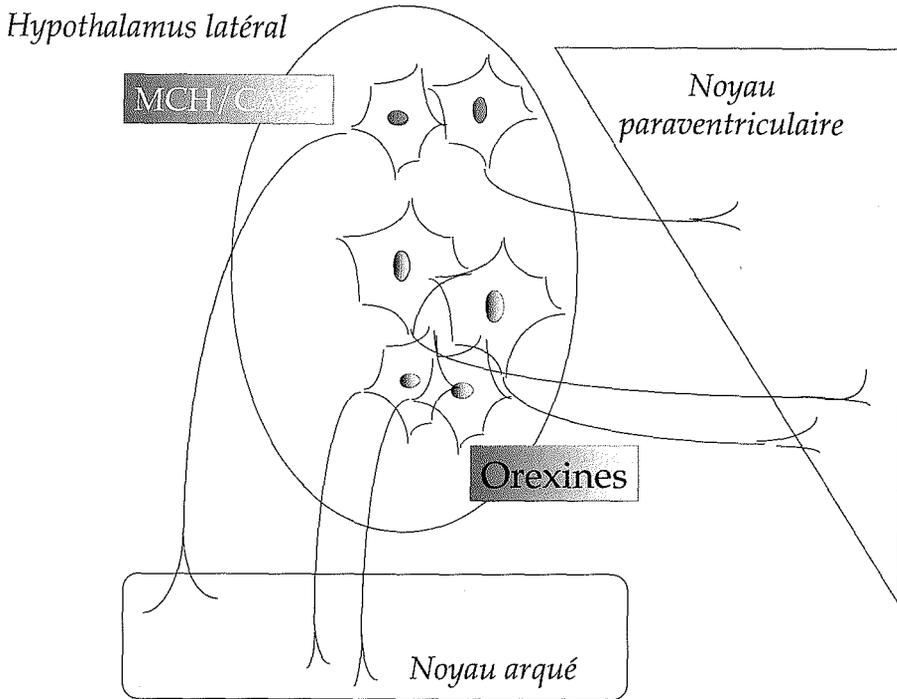


Figure 14.3 : Projections hypothalamiques des neurones de l'hypothalamus latéral synthétisant la MCH (hormone de mélanocortine) et les orexines.

Par ses effets et ses variations, elle ressemble au NPY à moindre échelle. La stimulation de la prise de nourriture est plus faible et de plus courte durée. Elle n'a pas d'effet sur la prise cumulée de nourriture sur 24 h. A très faible dose, des effets anorexigènes ont même été observés mais ces résultats n'ont pas été confirmés. Le jeûne n'induit qu'une augmentation modérée de son ARNm dans l'hypothalamus latéral. Cette expression est aussi augmentée chez la souris *ob/ob*. Par contre, à l'inverse du NPY, son injection chronique (2 fois/jour pendant 8 jours) n'a pas d'effet sur le poids corporel et on observe une accoutumance après 5 jours où la stimulation de la prise alimentaire pendant les 2 heures suivant l'injection disparaît. Son action pourrait se faire en liaison avec l' α MSH puisque l'injection d'un peptide à des doses 2 à 3 fois supérieures inhibe l'action de l'autre peptide.

Cette action pourrait se rapprocher de celle observée avec l'AgRP et décrite ci-dessus mais les mécanismes restent cependant encore inconnus.

Les orexines A et B appelées aussi hypocrétines ont été mises en évidence en 1998 (Sakurai et coll., 1998). Elles constituent une nouvelle famille de peptides impliqués dans le comportement alimentaire. Elles sont synthétisées dans une population de neurones de l'hypothalamus latéral, distincte de celle synthétisant la MCH, dans la partie dorsale de l'hypothalamus et la zone

pérfornicale (figure 14.3). Des projections importantes sont observées dans les noyaux hypothalamiques mais aussi dans le locus coeruleus ou dans le noyau du lit de la strie terminale. Les neurones à orexines de l'hypothalamus latéral ont des contacts synaptiques directs avec les neurones à NPY du noyau arqué.

Les effets orexigènes des orexines sont moins importants que ceux du NPY. Ces effets sont observés pour l'orexine A lorsqu'elle est injectée dans les ventricules cérébraux, dans l'hypothalamus latéral et l'aire pérfornicale. Dans le noyau paraventriculaire, les effets ne sont visibles qu'à plus haute dose. Des effets contradictoires ont été décrits pour l'orexine B.

Au niveau fonctionnel, il existe des différences importantes avec le NPY. Comme pour le NPY, le jeûne induit une augmentation de l'expression des ARNm des orexines mais, une restriction calorique faible, qui n'a aucun effet sur les contenus en NPY, induit une forte diminution de l'orexine A dans l'hypothalamus latéral. De même, les concentrations sont diminuées dans cette zone chez la souris ob/ob. Ces résultats semblent donc indiquer que les orexines constitueraient une première étape dans la réaction de l'organisme lors d'une diminution des apports énergétiques (Beck et Richy, 1999). Une libération accrue d'orexines, en particulier au niveau du noyau arqué grâce aux connexions mentionnées ci-dessus, pourrait permettre d'activer le système à NPY et, par conséquent, déclencher la recherche et la prise de nourriture.

Neuropeptides anorexigènes et réseaux neuronaux

En dehors de la corticolibérine dont les effets ont été décrits ci-dessus, le CART (*Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript*) est le plus récent peptide hypothalamique anorexigène découvert puisque ses effets inhibiteurs de la prise alimentaire ont été mis en évidence en 1997/1998 (Kristensen et coll., 1998).

Ce peptide est synthétisé dans le noyau arqué mais aussi dans le noyau paraventriculaire et l'hypothalamus latéral. Les neurones du noyau arqué co-expriment aussi la POMC (figure 14.2). Plusieurs faits expérimentaux, en dehors de sa localisation dans les noyaux hypothalamiques, plaident en faveur de son action anorexigène. L'injection d'anticorps anti-CART stimule la prise de nourriture chez le rat pendant la phase nocturne. L'expression de son ARNm dans le noyau arqué est diminuée par le jeûne et chez les animaux obèses (rat Zucker fa/fa et souris ob/ob). Enfin, son injection centrale inhibe la prise de nourriture stimulée par le NPY. Cet effet pourrait être lié aux terminaisons NPYergiques proche des neurones à CART du noyau paraventriculaire. Le CART pourrait donc jouer un rôle régulateur non négligeable.

Interactions entre neuropeptides du système nerveux central et hormones périphériques

Parmi les paramètres liés aux aspects nutritionnels, l'insuline est une hormone qui interagit de manière importante avec le système nerveux central. Sa sécrétion résulte directement de l'absorption de nourriture et son action inhibitrice en retour sur les systèmes hypothalamiques classiques (dont celui du NPY) a été largement décrit (Schwartz et coll., 1992).

La découverte de la leptine en 1994 a permis de relancer les études sur les relations entre système périphérique et système nerveux central. Elle est sécrétée par le tissu adipeux, en quantité proportionnelle à son importance et reflète donc l'état des réserves énergétiques de l'organisme. Sa physiologie a également fait l'objet de nombreuses revues (Campfield et Smith, 1998 par exemple) de même que ses liens avec le système à NPY (Beck, 1998). Sa production par le tissu adipeux est liée à la composition des régimes ingérés et en particulier à la teneur en lipides (Stricker-Krongrad et coll., 1998). Une étude récente a aussi pu montrer que sous régime hyperlipidique, le niveau de sécrétion de leptine pouvait être prédictif du gain de poids ultérieur (Ahren, 1999).

Ces deux hormones périphériques interagissent avec les systèmes neuropeptidiques centraux grâce à des récepteurs spécifiques localisés principalement sur le noyau arqué mais aussi dans d'autres zones impliquées dans le comportement alimentaire comme le noyau ventromédian ou l'hypothalamus latéral (figure 14.2). Les récepteurs à forme longue de la leptine (Ob-Rb) sont localisés sur des populations distinctes de neurones dans le noyau arqué : l'une synthétise NPY et AgRP et l'autre les dérivés de la POMC (α MSH surtout) et le CART. Ces relations sont avérées par une diminution des ARNm de la POMC et du CART chez la souris ob/ob déficiente en leptine ou par les conséquences d'un jeûne à l'origine de la chute brutale des taux de leptine. À l'inverse, l'administration de leptine stimule l'expression des ARNm du CART dans le noyau arqué et active ces neurones ainsi que le montre l'expression des gènes précoces comme le c-fos.

Des liens entre leptine et CCK, CRH et neurotensine sont bien établis. Ainsi, l'administration de leptine combinée avec de la CCK d'une part, ou avec de la neurotensine d'autre part, induit une inhibition synergique de la prise alimentaire à très court terme. L'injection ICV de leptine induit une augmentation des contenus hypothalamiques de CRH alors que le blocage du CRH par un antagoniste spécifique (CRH 9-41 α -hélicale) s'accompagne d'une diminution des effets anorexigènes de la leptine. La leptine stimule aussi *in vitro* la libération de CRH dans les coupes d'hypothalamus de façon dose-dépendante. Il existe donc une relation entre stress et gestion de l'énergie ingérée et particulièrement avec son stockage dans le tissu adipeux. La leptine produit donc ses effets anorexigènes à la fois en inhibant les circuits stimulateurs et en stimulant les circuits inhibiteurs avec une prise en compte du paramètre stress.

Les principaux peptides et zones hypothalamiques impliqués dans la régulation du comportement alimentaire sont indiqués sur la figure 14.4. L'ensemble forme un réseau extrêmement complexe qui gère l'équilibre entre neuropeptides orexigènes et anorexigènes pour réguler la prise de nourriture tant sur le plan quantitatif que sur le plan qualitatif. Cette multirégulation complexe permet une certaine redondance des circuits afin de pouvoir pallier une déficience dans l'un ou l'autre des mécanismes. Le cerveau est averti du statut nutritionnel de l'individu ainsi que de ses réserves énergétiques par deux messagers principaux, l'insuline et la leptine, qui possèdent des récepteurs hypothalamiques présents sur des populations de neurones distinctes synthétisant et/ou co-synthétisant des neuropeptides différents. Les systèmes hypothalamiques de régulation sont mis en place très tôt dans la vie, ce qui augure bien l'importance qu'ils ont dans le développement de l'individu.

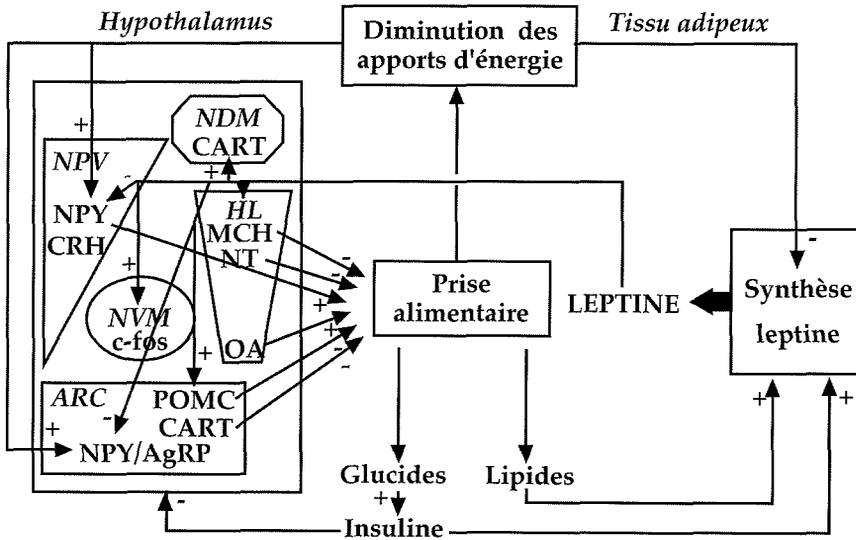


Figure 14.4 : Schéma simplifié de la régulation neuropeptidergique du comportement alimentaire en liaison avec les hormones périphériques liées à la prise de nourriture. CRH : corticolibérine ; NT : neurotensine ; OA : orexine A ; autres abréviations, voir les figures 14.2 et 14.3.

Ontogénèse des neuropeptides, conditions de vie précoces et régulation pondérale

Des études sur l'ontogénèse des neuropeptides ont été faites pour deux des plus importants neuropeptides orexigènes, le NPY et la galanine par des techniques d'immunohistochimie et de mesures radioimmunologiques des contenus cérébraux.

Ontogénèse des systèmes hypothalamiques orexigènes

Le NPY est détecté dès le 14^{ème} jour de la vie fœtale dans le diencéphale et dans le tronc cérébral (Kagotani et coll., 1989). Il apparaît donc en même temps que la somatostatine mais avant la plupart des médiateurs hypothalamiques tels que les catécholamines, la substance P, la corticolibérine, détectées respectivement les 15^{ème}, 16^{ème} et 17^{ème} jours. Il n'est pas détecté avant le 19^{ème} jour de la vie fœtale dans le cortex, l'hippocampe et le mésencéphale.

Dans le mésencéphale et le diencéphale, la concentration de NPY augmente rapidement dans les derniers jours de la vie fœtale et les premiers jours après la naissance. Elle est multipliée par 3 entre le 19^{ème} jour de la vie fœtale et le jour de la naissance, approchant ainsi celle du rat adulte.

Au niveau hypothalamique, la première apparition de NPY a lieu au 14^{ème} jour dans le noyau arqué, dans l'aire hypothalamique dorsolatérale, au 16^{ème} jour dans le noyaux paraventriculaires et dorsomédians, et au 18^{ème} jour dans le noyau suprachiasmatique. Après la naissance, le nombre de cellules immunoréactives au NPY augmente dans le noyau arqué et dans l'aire hypothalamique dorsolatérale. Les fibres à NPY apparaissent vers le 17^{ème} ou le 19^{ème} jour de la vie fœtale, tout spécialement dans les noyaux arqués et paraventriculaires. Dans l'aire préoptique et le noyau suprachiasmatique, elles ne sont apparues qu'après la naissance.

Des études s'appuyant sur les techniques d'hybridation *in situ* et l'autoradiographie ont montré que le profil de développement des récepteurs à NPY est similaire à celui des neurones à NPY (Tong et coll., 1997). Dans la plupart des régions cérébrales, l'apparition des ARN messagers du récepteur $Y_{1\text{ent}}$ impliqué dans la régulation du comportement alimentaire survient dès le 14^{ème} jour de la vie fœtale. Il augmente et arrive à son plateau après la naissance ; il reste élevé durant 2 semaines et atteint sa concentration définitive à la 3^{ème} semaine. Dans l'hypothalamus, le récepteur Y_1 a été détecté le 18^{ème} jour de la vie fœtale.

À la naissance, le système NPYergique est presque complètement mature. Cette mise en place précoce suggère que ce neuropeptide joue un rôle important dans le processus de maturation du système nerveux central (Tong et coll., 1997).

La galanine possède un profil de développement tout à fait différent du NPY. Présente uniquement après la naissance, elle est détectée en très petites quantités pour la 1^{ère} fois le 2^{ème} jour après la naissance dans le noyau paraventriculaire. Une augmentation nette y est observée à 7 jours. Puis ses taux continuent à augmenter jusqu'à 28 jours dans toutes les zones cérébrales pour atteindre l'état observable chez l'animal adulte (Sizer et coll., 1990 ; Giorgi et coll., 1995).

Ainsi, chacun de ces deux peptides possède sa propre période d'apparition au cours du développement du système nerveux central. Le neuropeptide Y apparaît dans la période embryonnaire, et la galanine plus tardivement dans la

période post-natale. Cette observation montre que selon le temps où ils sont actifs, les facteurs externes et environnementaux peuvent ne pas avoir le même effet d'un système à l'autre.

Conditions nutritionnelles précoces et systèmes neuropeptidergiques

Pendant la phase de différenciation neuronale, ces systèmes sont sensibles aux conditions nutritionnelles et métaboliques précoces. En effet, les fœtus sont totalement dépendants de l'alimentation de leur mère. Ceci est aussi valable pendant la période d'allaitement postnatale où la qualité et la quantité du lait maternel dépend des aliments ingérés par la mère. Les déséquilibres nutritionnels peuvent également engendrer des changements hormonaux et en particulier pour les hormones interagissant avec les systèmes hypothalamiques. Ces déséquilibres peuvent être qualitatifs ou quantitatifs.

Aspects qualitatifs

L'influence de l'équilibre glucido-lipidique du régime maternel a été abordée dans une étude récente (Kozak et coll., 1998). Les mères ont été nourries du début de la gestation jusqu'à la fin de l'allaitement soit avec un régime contrôle équilibré soit avec un régime très riche en lipides (RL) soit avec un régime très riche en glucides (RG). Au sevrage, les petits ont été nourris avec le régime équilibré. Durant la période de gestation, le type de régime n'altère pas la capacité de reproduction chez les rats femelles, ni la durée de gestation. Le nombre de petits par portée et la survie des ratons nés de mères RG ou RL ne sont pas affectés par rapport au groupe contrôle. A la naissance, les petits RG sont cependant plus lourds que les petits contrôle ou RL. La performance maternelle durant la période de lactation a été estimée par la mesure du gain de poids chez les nourrissons. Ils montrent que la performance des mères RL est altérée par rapport au groupe contrôle tandis que la performance des mères RG est comparable à celle des mères contrôles. Cela se traduit par une croissance des ratons RL moins rapide que celle des deux autres groupes jusqu'au sevrage. Ce déficit pondéral est observable jusqu'à l'âge adulte.

La glycémie et l'insulinémie sont gravement perturbées chez les ratons RL nés de mères nourries avec le régime hyperlipidique. La diminution importante du taux plasmatique de ces deux paramètres indiquent l'existence d'un état carencé. Ils pourraient être en partie responsable de la croissance moins forte de ces animaux jusqu'à l'âge adulte. Les concentrations de ces paramètres se normalisent cependant à l'âge adulte après 4 mois d'ingestion d'un régime équilibré mais il est probable que leur fonctionnement n'est pas optimal ainsi que le montre leur déficit pondéral non résorbé. La tendance nette à l'augmentation des triglycérides circulants au sevrage ou à l'âge adulte est un élément supplémentaire en faveur de cette hypothèse.

246 Ces variations des paramètres liés au métabolisme général sont associées à des modifications comportementales mises en évidence lors de tests de choix

alimentaire (Beck, communication personnelle). Les rats « contrôle » montrent une préférence sensible pour les glucides au sevrage. C'est une situation classique déjà décrite dans la littérature. Elle diminue légèrement jusqu'à l'âge adulte. Chez les rats nés de mères nourries avec des régimes déséquilibrés, l'apparition de cette préférence est décalée dans le temps. Ce décalage est plus important pour les rats RL que pour les rats RG. En effet, un délai supplémentaire de 30 jours au moins est nécessaire à l'installation de cette préférence pour les glucides chez les rats RL. Ces modifications de préférences alimentaires pourraient avoir des répercussions à la fois utiles et néfastes pour un animal placé dans un milieu où existe une certaine diversité alimentaire. D'une part, elles pourraient constituer une adaptation au « stress » nutritionnel précoce en permettant à l'animal d'orienter ses choix vers des sources d'énergie plus riche pour compenser son retard de croissance et améliorer son état métabolique. D'autre part, dans une finalité opposée, ces choix vers des aliments riches en énergie pourraient amplifier les désordres observés et conduire à des troubles plus graves (obésité, problèmes cardiovasculaires, diabète). Seule une expérimentation à long terme sur des rats RG et RL placés en situation de choix permettrait de détecter si cette adaptation est plutôt positive ou négative.

Les neuropeptides hypothalamiques, NPY et galanine, mesurés dans cette expérimentation ne varient pas significativement dans les noyaux arqués et paraventriculaires au sevrage. Cette absence de variation ne permet cependant pas d'affirmer que ces peptides fonctionnent normalement dans ces deux noyaux. Une étude dynamique de la libération extra-cellulaire de peptides grâce à la technique de microdialyse/push-pull ou la mesure des sites récepteurs devrait apporter des indications précieuses concernant leurs rôles dans ces zones.

Les seuls changements importants sont observés dans le noyau ventromédian chez les animaux au sevrage. Une augmentation globale des concentrations est détectée pour le NPY et la galanine (Kozak et coll., 1998). Les taux se normalisent à l'âge adulte mais le fonctionnement du système à NPY reste perturbé. En effet, lors des tests de stimulation de la prise alimentaire par le NPY exogène, on constate une diminution de la sensibilité des rats RG par rapport aux rats contrôle, mais avec une réponse maximale comparable dans les deux groupes. A l'inverse, les rats RL ont sensibilité nettement plus élevée au NPY avec une réponse maximale obtenue dès la plus petite dose injectée. Cependant, le niveau maximum de cette réponse est très inférieure à celle des deux autres groupes et n'évolue plus avec des injections de doses plus élevées (Beck, communication personnelle).

Le dernier point intéressant à souligner dans cette expérimentation est la baisse des taux de galanine dans l'éminence médiane des rats RL. Il est peu probable que cela joue un rôle dans les choix alimentaires mais cette diminution pourrait jouer un rôle dans le déficit pondéral car la galanine et l'hormone de croissance sont impliquées dans des systèmes de régulation étroitement liés.

Parallèlement à ces effets métaboliques, les régimes hyperlipidiques ingérés pendant les périodes de fin de gestation et d'allaitement ont un impact sur l'axe hypothalamo-surrénalien des petits après le sevrage (Trottier et coll., 1998). La sécrétion d'ACTH en situation de stress est ainsi plus élevée que chez des petits nés de mères nourries avec un régime contrôle. Le déséquilibre alimentaire pendant ces périodes précoces est donc aussi à l'origine de perturbations dans la perception de l'environnement qui peuvent amplifier les désordres métaboliques.

Cette expérimentation a permis de montrer que les conditions nutritionnelles précoces ont des répercussions à long terme sur les systèmes hypothalamiques et hormonaux associés. Placés dans des conditions de vie non idéales, les individus ayant ces perturbations voient leurs systèmes de régulation pondérale altérés.

Aspects quantitatifs

Différentes études ont montré qu'une suralimentation pendant les premiers temps après la naissance induite chez le rat en diminuant la taille des portées entraîne pendant toute la vie une hyperphagie et une obésité qui sont associées à des modifications des systèmes neuropeptidergiques (Plagemann et coll., 1992a, 1998a et b ; 1999a, b et c ; Heidel et coll., 1999, Voits et coll., 1996). Les études des systèmes centraux ont principalement comparé l'importance des populations de neurones synthétisant les neuromédiateurs entre rats normaux (portée de 10 ratons) et rats suralimentés jusqu'au sevrage (portée de 3 ratons). Ces données morphologiques devront cependant être confirmées par des analyses plus fines de contenus et de l'expression des peptides.

Les premiers signes d'obésité des ratons suralimentés dès la naissance sont associés à une diminution du nombre des neurones à CCK dans le noyau paraventriculaire (Plagemann et coll., 1998a). Ces animaux présentent également une absence de réaction aux effets anorexigènes de faibles doses de CCK injectées intrapéritonéalement (Voits et coll., 1996). La suralimentation précoce est aussi associée à une augmentation du nombre des neurones à galanine dans les noyaux paraventriculaires et arqués (Plagemann et coll., 1999a et b) corrélée au poids corporel et à l'insulinémie. Une augmentation de la population des neurones à NPY a également été détectée sans changement des concentrations locales (Plagemann et coll., 1999c). Parallèlement, on a pu constater chez les rats obèses une plus grande inhibition par le NPY des neurones du noyau ventromédian qui signalent la satiété (Heidel et coll., 1999). Des modifications des neurotransmetteurs classiques (catécholamines, dopamine) sont également observées (Plagemann et coll., 1998b).

L'ensemble de ces données indique qu'une suralimentation néonatale s'accompagne de variations importantes des populations neuronales synthétisant les différents neuromédiateurs centraux. Elle est associée au développement d'une obésité à l'âge adulte.

Perturbations métaboliques périnatales et systèmes neuro-peptidergiques

Les différentes études publiées dans la littérature se sont surtout intéressées à l'insuline. Des troubles métaboliques chez la mère pendant la gestation tels que diabète ou hyperinsulinisme sont aussi annonciateurs du développement d'obésité pour la descendance (Plagemann et coll., 1992b, 1997 ; Dorner et Plagemann, 1994). Là aussi, des augmentations du nombre de neurones à NPY et galanine sont observées au sevrage dans le noyau arqué des petits nés de ces mères métaboliquement perturbées (Plagemann et coll., 1998c, 1999d). Ces modifications contribuent à la dysrégulation du comportement alimentaire et de la régulation pondérale plus tard à l'âge adulte.

En conclusion, en raison de la multiplicité des neuromodulateurs impliqués et de la redondance des circuits neuronaux activés dans la détermination du comportement alimentaire, le traitement des hyperphagies, et de l'obésité qui en découle, ne pourra plus se faire en ciblant spécifiquement un neuropeptide ou un neurotransmetteur à l'aide de drogues antagonistes. Comme dans le cas du SIDA, la mise en place d'une multithérapie apparaît comme la meilleure solution pour obtenir des effets significatifs et durables dans le temps. Ces traitements longs et donc coûteux, pourraient être plus efficaces en privilégiant la prévention pendant les phases précoces de la vie (gestation, prime enfance), lorsque ces circuits se mettent en place au niveau central. Un bon équilibre, à la fois sur le plan nutritionnel et environnemental (émotionnel) devrait permettre une optimisation du fonctionnement de ces divers circuits cérébraux. La détermination des conditions de cet équilibre apparaît comme un challenge pour la recherche future dans ce domaine.

BIBLIOGRAPHIE

AHREN B. Plasma leptin and insulin in C57Bl/6J mice on a high-fat diet : relation to subsequent changes in body weight. *Acta Physiol Scand* 1999, **165** : 233-240

ANAND BK, BROBECK JR. Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *Yale. J Biol Med* 1940, **24** : 123-140

BECK B. Cholecystokinin, neurotensin and corticotropin-releasing factor - 3 important anorexic peptides. *Ann Endocrinol* 1992, **53** : 44-56

BECK B. Neuropeptide Y, insuline, leptine et contrôle de la masse grasse. In : La masse grasse - Aspects physiopathologiques. B MESSING, MS BILLAUX, Eds, Arnette Editions : Vélizy-Villacoublay, 1998 : 37-52

BECK B. Quantitative and macronutrient-related regulation of hypothalamic neuropeptide Y, galanin and neurotensin. In : Neural and metabolic control of macronutrient intake. Berthoud HR, Seeley RJ, Eds CRC Press : Boca Raton (USA), 1999 : 461-470

- BECK B, RICHY S. Hypothalamic hypocretin/orexin and neuropeptide Y : Divergent interaction with energy depletion and leptin. *Biochem Biophys Res Comm* 1999, **258** : 119-122
- BITTENCOURT JC, PRESSE F, ARIAS C, PETO C, VAUGHAN J et coll. The melanin concentrating hormone system of the rat brain : an immuno- and hybridization histochemical characterization. *J Comp Neurol* 1992, **319** : 218-245
- CAMPFIELD LA, SMITH FJ. Overview : neurobiology of OB protein (leptin). *Proc Nutr Soc* 1998, **57** : 429-440
- CHALEW S, NAGEL H, SHORE S. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obesity. *Obes Res* 1995, **3** : 371-382
- CONE RD. Le système de la mélanocortine centrale et son rôle dans l'homéostasie énergétique. *Ann Endocrinol* 1999, **60** : 3-9
- CRAWLEY JN. The role of galanin in feeding behavior. *Neuropeptides* 1999, **33** : 369-375
- DORNER G, PLAGEMANN A. Perinatal hyperinsulinism as possible predisposing factor for diabetes mellitus, obesity and enhanced cardiovascular risk in later life. *Horm Metab Res* 1994, **26** : 213-221
- GIORGI S, FORLONI G, BALDI G, CONSOLO S. Gene expression and in vitro release of galanin in rat hypothalamus during development. *Eur J Neurosci* 1995, **7** : 944-950
- HEIDEL E, PLAGEMANN A, DAVIDOWA H. Increased response to NPY of hypothalamic VMN neurons in postnatally overfed juvenile rats. *Neuroreport* 1999, **10** : 1827-1831
- HETHERINGTON AW, RANSON SW. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat Rec* 1940, **78** : 149-172
- INUI A. Neuropeptide Y feeding receptors : are multiple subtypes involved ? *Trends Pharmacol Sci* 1999, **20** : 43-46
- JEBB SA, MOORE MS. Contribution of a sedentary lifestyle and inactivity to the etiology of overweight and obesity : current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 1999, **31** : S534-S541
- KAGOTANI Y, HASHIMOTO T, TSURUO Y, KAWANO H, DAIKOKU S, CHIHARA K. Development of the neuronal system containing neuropeptide Y in the rat hypothalamus. *Int J Develop Neurosci* 1989, **7** : 359-374
- KOZAK R, MERCER JG, BURLET A, MOAR KM, BURLET C, BECK B. Hypothalamic neuropeptide Y content and mRNA expression in weanling rats subjected to dietary manipulations during fetal and neonatal life. *Regulat Pept* 1998, **75** : 397-402
- KRISTENSEN P, JUDGE ME, THIM L, RIBEL U, CHRISTJANSEN KN et coll. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998, **393** : 72-76
- LEIBOWITZ SF, AKABAYASHI A, WANG JA. Obesity on a high-fat diet : Role of hypothalamic galanin in neurons of the anterior paraventricular nucleus projecting to the median eminence. *J Neurosci* 1998, **18** : 2709-2719
- MARTINEZ-GONZALEZ MA, MARTINEZ JA, HU FB, GIBNEY MJ, KEARNEY J. Physical inactivity, sedentary lifestyle and obesity in the European Union. *Int J Obes* 1999, **23** : 1192-1201

MERALI Z, MCINTOSH J, KENT P, MICHAUD D, ANISMAN H. Aversive and appetitive events evoke the release of corticotropin-releasing hormone and bombesin-like peptides at the central nucleus of the amygdala. *J Neurosci* 1998, **18** : 4758-4766

MORLEY JE. Neuropeptide regulation of appetite and weight. *Endocr Rev* 1987, **8** : 256-287

ODORIZZI M, MAX JP, TANKOSIC P, BURLET C, BURLET A. Dietary preferences of Brattleboro rats correlated with an overexpression of galanin in the hypothalamus. *Eur J Neurosci* 1999, **11** : 3005-3014

PLAGEMANN A, HEIDRICH I, GOTZ F, ROHDE W, DORNER G. Obesity and enhanced diabetes and cardiovascular risk in adult rats due to early postnatal overfeeding. *Exp Clin Endocrinol* 1992a, **99** : 154-158

PLAGEMANN A, HEIDRICH I, ROHDE W, GOTZ F, DORNER G. Hyperinsulinism during differentiation of the hypothalamus is a diabetogenic and obesity risk factor in rats. *Neuroendocrinol Lett* 1992b, **14** : 373-378

PLAGEMANN A, HARDER T, KOHLHOFF R, ROHDE W, DORNER G. Overweight and obesity in infants of mothers with long-term insulin-dependent diabetes or gestational diabetes. *Int J Obes* 1997, **21** : 451-456

PLAGEMANN A, RAKE A, HARDER T, MELCHIOR K, ROHDE W, DORNER G. Reduction of cholecystokinin-8S-neurons in the paraventricular hypothalamic nucleus of neonatally overfed weanling rats. *Neurosci Lett* 1998a, **258** : 13-16

PLAGEMANN A, HARDER T, LINDNER R, RAKE A, JANERT U et coll. Catecholamines and tyrosine hydroxylase expression in the hypothalamus of neonatally overnourished weanling rats. *Biogenic Amines* 1998b, **14** : 273-291

PLAGEMANN A, HARDER T, RAKE A, MELCHIOR K, RITTEL F et coll. Hypothalamic insulin and neuropeptide Y in the offspring of gestational diabetic mother rats. *Neuroreport* 1998c, **9** : 4069-4073

PLAGEMANN A, HARDER R, RAKE A, MELCHIOR K, ROHDE W, DORNER G. Increased number of galanin-neurons in the paraventricular hypothalamic nucleus of neonatally overfed weanling rats. *Brain Res* 1999a, **818** : 160-163

PLAGEMANN A, HARDER T, RAKE A, VOITS M, FINK H et coll. Perinatal elevation of hypothalamic insulin, acquired malformation of hypothalamic galanineric neurons, and syndrome X-like alterations in adulthood of neonatally overfed rats. *Brain Res* 1999b, **836** : 146-155

PLAGEMANN A, HARDER T, RAKE A, WAAS T, MELCHIOR K et coll. Observations on the orexigenic hypothalamic neuropeptide Y-system in neonatally overfed weanling rats. *J Neuroendocrinol* 1999c, **11** : 541-546

PLAGEMANN A, HARDER T, MELCHIOR K, RAKE A, ROHDE W, DORNER G. Elevation of hypothalamic neuropeptide Y-neurons in adult offspring of diabetic mother rats. *Neuroreport* 1999d, **10** : 3211-3216

QU DQ, LUDWIG DS, GAMMELTOFT S, PIPER M, PELLEYMOUNTER MA et coll. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* 1996, **380** : 243-247

RICHARD D. Le rôle du système à corticolibérine dans la régulation du bilan d'énergie. *Med Sci* 1998, **14** : 877-888

- SAKURAI T, AMEMIYA A, ISHII M, MATSUZAKI I, CHEMELLI RM et coll. Orexins and orexin receptors : A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998, **92** : 573-585
- SCHWARTZ MW, FIGLEWICZ DP, BASKIN DG, WOODS SC, PORTE DJR. Insulin in the brain - a hormonal regulator of energy balance. *Endocr Rev* 1992, **13** : 387-414
- SHIMADA M, TRITOS NA, LOWELL BB, FLIER LS, MARATOSFLIER E. Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean. *Nature* 1998, **396** : 670-674
- SIZER AR, RÖKAEUS A, FOSTER GA. Analysis of the ontogeny of galanin in the rat central nervous system bt immunochemistry and radioimmunoassay. *Int J Develop Neurosci* 1990, **8** : 81-97
- STANLEY BG. Neuropeptide Y in multiple hypothalamic sites controls eating behavior, endocrine, and autonomic systems for body energy balance. In : *Biology of Neuropeptide Y and Related Peptides*. Eds. COLMERS WF, WAHLESTEDT C. Humana Press Inc : Totowa (USA), 1993 : 457-509
- STOYNEV AG, IKONOMOV OC. Circadian regulation of feeding in rats : suprachiasmatic versus ventromedial hypothalamic nuclei. *Appetite* 1987, **9** : 217-229
- STRACK AM, SEBASTIAN RJ, SCHWARTZ MW, DALLMAN ME. Glucocorticoids and insulin : Reciprocal signals for energy balance. *Am J Physiol* 1995, **37** : R142-R149
- STRICKER-KRONGRAD A, CUMIN F, BURLET C, BECK B. Hypothalamic neuropeptide Y and plasma leptin after long-term high-fat feeding in the rat. *Neurosci Lett* 1998, **254** : 157-160
- TEMPEL DL, LEIBOWITZ SF. Adrenal steroid receptors : interactions with brain neuropeptide systems in relation to nutrient intake and metabolism. *J Neuroendocrinol* 1994, **6** : 479-501
- TIMOFEEVA E, RICHARD D. Functional activation of CRH neurons and expression of the genes encoding CRH and its receptors in food-deprived lean (Fa/?) and obese (fa/fa) Zucker rats. *Neuroendocrinology* 1997, **66** : 327-340
- TONG YA, DUMONT Y, SHEN SH, QUIRION R. Comparative developmental profile of the neuropeptide Y Y-1 receptor gene and protein in the rat brain. *Mol Brain Res* 1997, **48** : 323-332
- TRITOS NA, MARATOS-FLIER E. Two important systems in energy homeostasis : melanocortins and melanin-concentrating hormone. *Neuropeptides* 1999, **33** : 339-349
- TROTTIER G, KOSKI KG, BRUN T, TOUFEXIS DJ, RICHARD D, WALKER CD. Increased fat intake during lactation modifies hypothalamic-pituitary-adrenal responsiveness in developing rat pups : A possible role for leptin. *Endocrinology* 1998, **139** : 3704-3711
- VOITS M, FORSTER S, RODEL S, VOIGT JP, PLAGEMANN A, FINK H. Obesity induced by unspecific early postnatal overfeeding in male and female rats : hypophagic effect of CCK-8S. *Naunyn - Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1996, **354** : 374-378
- YUKIMURA Y, BRAY GA, WOLFSEN AR. Some effects of adrenalectomy in the fatty rat. *Endocrinology* 1978, **103** : 1924-1928