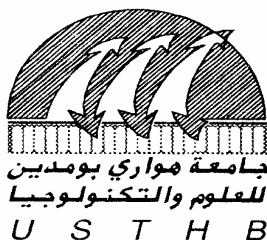


N° d'ordre :

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE HOUARI BOUMEDIENE
USTHB / ALGER



FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES

MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de MAGISTER
En : sciences de la nature

Spécialité : Biologie du Comportement

Par

HASSIBA BENBAIBECHE

SUJET

**INTERACTIONS ENTRE LES TROUBLES DU COMPORTEMENT
ALIMENTAIRE ET LES HORMONES DE L'AXE CORTICOTROPE
EN REPONSE AU STRESS NUTRITIONNEL CHEZ LES SUJETS
OBESE ET DIABETIQUE**

Soutenu publiquement le 18/06/2007, devant le jury composé de :

Mr B. ASSELAH, Professeur d'Université, FSB, USTHB.....Président
Mr EA. KOCEIR, Maître de conférences, FSB, USTHB.....Directeur de thèse
Mr N. ABADI, Professeur d'Université, Constantine.....Examineur
Mr M. OULD TALEB, Professeur de Médecine, CHU Drid Hocine.....Examineur
Mr B. OUDJIT, Professeur de Médecine, HCA de Ain-Nadja.....Examineur
Mme S. AOUICHAT-BOUGUERRA, Maître de conférences, FSB, USTHB.....Examineur

REMERCIEMENTS

Au terme de ce modeste travail qu'il me soit permis d'adresser mes profonds remerciements à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de cette thèse.

Ce travail a été effectué sous la direction scientifique du Docteur **E.A. KOCEIR**, Maître de Conférences en Physiologie Métabolique à la Faculté des Sciences Biologiques de l'USTHB et responsable de l'équipe de Bioénergétique et Métabolisme Intermédiaire du LBPO - FSB/USTHB. Je le remercie profondément d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de m'avoir proposé un sujet d'actualité. Je le remercie de m'avoir guidé tout au long de notre travail, de m'avoir orienté dans l'interprétation des résultats et dans la rédaction du mémoire.

A monsieur **B. OUDJIT**, Chef de service de Diabétologie à l'Hôpital Central de l'Armée de Ain-Nadja. Je le remercie vivement de m'avoir accueilli dans son service et de m'avoir permis de réaliser ce travail. Je voudrais qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

A monsieur **B. ASSELAH**, Professeur de Physiologie nerveuse et directeur du laboratoire de Neurosciences comportementales et cognitives. Qu'il trouve ici l'expression de mon profond respect, je le remercie très chaleureusement d'avoir bien voulu présider le jury de cette thèse et de m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce travail, à travers la post-graduation en biologie du comportement.

A monsieur **N. ABADI**, professeur de pharmacie à l'université de constantine, je le remercie de m'avoir honoré en acceptant d'examiner mon travail.

A monsieur le Professeur **M. OULD TALEB**, Psychiatre et chef de service en pédopsychiatrie à Garidi II, Hôpital de DRID HOCINE. Je le remercie de m'avoir consacré de son temps pour me donner de précieuses notions et d'avoir bien voulu examiner mon travail.

A madame **S. AOUICHAT- BOUGUERRA**, Maître de Conférences en physiologie cellulaire et moléculaire à la FSB de l'USTHB. Je voudrais lui exprimer ici mes remerciements d'avoir accepté d'évaluer mon travail. Je la remercie également pour sa modestie et son enthousiasme pour la recherche scientifique.

A monsieur **G. KACIMI**, Professeur de Pharmacie, Chef de service de Biochimie de l'HCA. Je tiens à le remercier de m'avoir aimablement autorisé à effectuer tous les bilans sériques se rapportant aux paramètres métaboliques.

A monsieur **M. HAFFAF**, Professeur d'hormonologie, Chef de service du laboratoire de médecine nucléaire de l'HCA. Je tiens à le remercier de m'avoir permis d'effectuer les dosages hormonaux. Je le remercie pour son accueil chaleureux, sa modestie, et pour son aide.

A l'équipe paramédicale du service de diabétologie : B. BELAKA., F. MORSL., M. BOUKCIR., A. DENDEN., A. DJEMAA., A. DELLA, pour leurs aide et accueil.

A Melle H. MEHENI., Mme N. ZERIAT., Melle S. BOULARAOUI, du laboratoire de radio-immunologie de la médecine nucléaire, je les remercie chaleureusement de m'avoir aidé et accueillis.

A monsieur **T. TOUAHRIA**, chargé de cours à l'USTHB. Je tiens à le remercier pour son aide.

A mes adorables parents ainsi qu'à mes chers sœurs et frères qui m'ont soutenu et encouragé tout au long de la réalisation de ce travail.

Merci à tous

DEDICACES

A mes chers parents

A la mémoire de ma défunte grande mère

A mes sœurs et frères

A mes nièces et neveux

A mes amis

Je dédie ce modeste travail

ABREVIATIONS

ACTH : adrenocorticotropin hormone
ADA : American Diabetes Association
ADH: Antidiuretic hormone ou vasopressine
ADRA2: Adrenalin Alpha 2 receptor
ADRB2: Adrenalin Beta 2 receptor
ADRB3: Adrenalin Beta 3 receptor
AgRP : Agouti-Related Protein
ALAT : Alanine AminoTransaminase
ALH ou AHL: Aire hypothalamique latérale
APOE: Apoprotein E
Arc : Noyau arqué
ASAT : Aspartate AminoTransaminase
ATP : Adénosine Triphosphate
ATP III: American Treatment Panel III
CA: comportement alimentaire
CART: Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript
CBG: Cortico binding Globulin
CCK: cholécystokinine
CETP: Cholesterol esterifiant transport protein
CRF: Corticotrophin-releasing-factor
CRH: Corticotropin-releasing-hormone
DIN : Diabétiques insulinonécessitants
DNIN : Diabétiques non insulinonécessitants
DT2: Diabète de Type 2
EGIR: European Group of Insulin Resistance
FABP2: Fatty acid binding protein 2
GC: Glucocorticoïdes
GHRF: Growth hormone releasing factor
GHS: Ghréline
GLP-1: Glucagon-like peptide1
GLUT: Glucose Transporter
GNG: Gluconéogenèse
HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale
HOMA: Homeostasis Model Assessment
HSL: Hormono-sensible lipase
I: Insuline
ICV: Intracérébroventriculaire
IGF1: Insulin growth factor 1
IMC : Indice de masse corporelle
IP1 : Inositol phosphate 1
IR : Insulinorésistance
IRS : Insuline Receptor Substrat
LCR: Liquide céphalo-rachidien
LDH : lacticodéshydrogénase
LEP: Leptine
LEPR: Leptin receptor
LPL: Lipoprotéine lipase
MAPK8: Mitogen activated prolipherator kinase 8
MB : Métabolisme de base

MC : Mélanocortine
MCH: melanocyte concentrating hormone
MC4R: Mélanocortin 4 receptor
MSH: Melanocyte stimulating hormone
NCEP: National Cholesterol Evaluation Program
NPV : Noyau paraventriculaire
NPY : Neuropeptide Y
NTS : Noyau du tactus solitaire
OMS: Organisation mondiale de la santé
ORX : Orexines
PC-1 : Pyruvate carboxylase
PEPCK: Phosphoenol pyruvate carboxylase
POMC: Pro-opiomélanocortine
PPAR: Peroxysome Proliferator Activated Receptor
PYY: Peptide YY
QUICKI : Quantitative Insulin Sentitivity Check Index
SGLT : Sodium Glucose Transporter
SM : Syndrome Métabolique
SMIR : Syndrome Métabolique d'Insulino-résistance
TCA : Troubles du Comportement Alimentaire
TNF α : Tumor necrosis alpha
UCP : Uncoupling proteins
UCP1: Uncoupling protein 1
UCP2: Uncoupling protein 2
UCP3: Uncoupling protein 3
VLDL: Very low density lipoproteins
VMH: Aire Ventromédiane hypothalamique
11 β -HSD: 11 β -hydroxysteroid déshydrogénase

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

A- PROBLEMATIQUE ET SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	1
A.1- ETAT DE LA QUESTION	1
A.2- LES OBJECTIFS DU TRAVAIL	7
B- COMPORTEMENT ALIMENTAIRE: Aspects physiologiques et cognitifs	8
B. 1 – DEFINITION ET ASPECT ENERGETIQUE	8
B. 2 – FONDEMENTS DE LA PHYSIOLOGIE DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE	9
B. 3 _ ANALYSE DES SEQUENCES DE LA PRISE ALIMENTAIRE	9
B. 3.1- PHASE PRE-INGESTIVE	10
B. 3.2- PHASE INGESTIVE	10
B. 3.3- PHASE POST-INGESTIVE.....	12
B. 4 – STIMULI METABOLIQUES, PSYCHOSENSORIELS ET HORMONAUX IMPLIQUES DANS LE CONTRÔLE DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE	12
B. 4.1 – STIMULI METABOLIQUES	13
B. 4.1.1 – Mécanismes glucostatiques et rôle du foie.....	13
B. 4.1.2- Mécanismes lipostatiques et cycle glucose/acide gras	15
B. 4.1.3 - Mécanismes aminostatiques.....	16
B. 4.1.4 - Mécanismes thermostatiques	17
B. 4.2 – STIMULI PSYCHOSENSORIELS	17
B. 4.2.1 – Rôle de la palatabilité des aliments	17
B. 4.2.2 – Rôle des sensations gastriques et intestinales	18
B. 4.2.3 – Rôle des facteurs psychosensoriels	18
B. 4.3 – STIMULI HORMONAUX	19
B. 4.3.1- Cholécystokinine.....	19
B. 4.3.2- Ghréline	20
B. 4.3.3 - Glucagon-like peptide-2	21
B.4.3.4- Leptine	21
B. 4.3.5 - Insuline	24
B. 4.3.6 - Le peptide YY	24
B. 5 – RÔLE DES NOYAUX ET DES NEUROPEPTIDES HYPOTHALAMIQUES DANS LA REGULATION DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE	25
B. 5.1 – HYPOTHALAMUS LATERAL	25
B. 5.1.1- Modulation neurochimique de l'AHL	26
B. 5.1.2- Modulation neuronales par les neuropeptides orexigènes	27
B. 5.1.3- Influence du système limbique sur l'AHL	32
B. 5.2 – HYPOTHALAMUS PARAVENTRICULAIRE	32
B. 5.3 – HYPOTHALAMUS VENTRO-MEDIAN	34
B. 5.4 – NOYAU ARQUE	35

C- LES TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE	35
C1- LES HYPERPHAGIES	36
C1.1- Hyperphagie prandiale	36
C1.2- Hyperphagies extra prandiales.....	36
C1.2.1- Le grignotage.....	36
C1.2.2- Les fringales	36
C1.2.3 - Compulsions alimentaires.....	36
C1.2.4 – Accès boulimiques.....	37
C1.3 – La désinhibition	37
C2- LES HYPOPHAGIES	37
C2.1- Le comportement de restriction cognitive	37
C2.1.1- Etat d’inhibition sans perte de contrôle.....	38
C2.1.2 -Etat d’inhibition avec perte de contrôle.....	38
C2.2- Anorexie métabolique.....	38
C2.3- Anorexie mentale	38
D- NOTIONS SUR LE SYNDROME METABOLIQUE	38
D.1- Définition	38
D.2- Physiopathologie du syndrome métabolique	39
E- NOTIONS SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L’OBESITE.....	40
E.1- DEFINITION ET CAUSES DE L’OBESITE.....	40
E.2- DIFFERENTS TYPES D’OBESITE.....	41
E.2.1- Obésités monogéniques.....	41
E.2.2- Obésités polygéniques	42
E.3- EVALUATION DE L’OBESITE	42
E.4 – CONSEQUENCES HORMONALES DE L’OBESITE	43
E.4.1 – Hyperinsulinisme.....	43
E.4.2 – Hypercorticisme.....	43
E.4.3 – Dysthyroïdie.....	44
E.4.4 – Troubles hormonaux hypophysaire de sécrétion de la GH.....	44
E.4.5 – Diabète de type 2.....	44
F- NOTIONS SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 2	45
F.1- Rappels physiologiques de la glycorégulation	46
F.2- Désordres métaboliques et hormonaux liés au diabète type 2.....	47
F.2.1- Désordres métaboliques majeurs	47
F.2.1.1- Intolérance au glucose.....	47
F.2.1.2- Les Transporteurs au glucose	48
F.2.1.3- Les dyslipidémies.....	48

F.2.2- Désordres hormonaux majeurs.....	49
F.2.2.1- Insulinorésistance.....	49
F.2.2.2- Hormone de croissance.....	49
F.2.2.3 - Le cortisol.....	50
F.3 - Relation diabète de type 2 - obésité et génétique.....	51
G - NOTIONS SUR LA THERAPEUTIQUE ANTIDIABETIQUE.....	52
G.1 Les Sulfonylurées.....	53
G.2 Les Biguanides : la metformine.....	53
SUJETS ET METHODES	
A- SUJETS DE L'ETUDE.....	55
A.1- GROUPE DES TEMOINS SAINS.....	55
A.2- GROUPE DES OBESES	55
A.3- GROUPE DES DIABETIQUES DE TYPE 2.....	55
A.3.1- DIABETIQUES NON INSULINO-NECESSITANTS.....	55
A.3.2- DIABETIQUES INSULINO-NECESSITANTS	55
B- METHODES D'ETUDE DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE.....	55
B.1- Le Three-Factor Eating	56
B.1.1-Le facteur F1.....	56
B.1.2-Le facteur F2.....	56
B.1.3-Le facteur F3	56
B.2- Le Dutch Eating Behaviour Questionnaire	56
B.2.1-La restriction alimentaire.....	56
B.2.2 - L'émotivité alimentaire.....	56
B.2.3 - L'externalité.....	56
C- METHODES ANTHROPOMETRIQUES	57
D- METHODES DES ANALYSES METABOLIQUES ET ENZYMATIQUES.....	57
D.1- PARAMETRES METABOLIQUES.....	57
D.2- PARAMETRES ENZYMATIQUES.....	57
E- METHODE DES ANALYSES HORMONALES	58
E.1- DOSAGE DE L'HORMONE DE CROISSANCE	
E.2- DOSAGE DU CORTISOL	58
E.3- DOSAGE DU PEPTIDE-C	59
E.4- DOSAGE DE L'INSULINE.....	59
E.5- DOSAGE DE L'ACTH.....	59
F- ANALYSE STATISTIQUE	60

Chapitre I : ETUDE DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES ET LES SUJETS OBESES	61
RESULTATS.....	61
1- LE TEST DU TFEQ	61
1.1- OBESES / TEMOINS.....	61
1.2- DIABETIQUES / TEMOINS.....	62
2- LE TEST DU DEBQ.....	63
2.1- OBESES / TEMOINS.....	63
2.2- DIABETIQUES / TEMOINS.....	63
DISCUSSION.....	64
1- ETUDE DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE CHEZ LE SUJET OBESE	64
2- ETUDE DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE	65
Chapitre II ETUDE ENDOCRINO-METABOLIQUE ET ANTHROPOMETRIQUE CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES ET LES SUJETS OBESES	68
A- ETUDE DU STATUT ANTHROPOMETRIQUE	68
A.1- OBESES / TEMOINS.....	68
A.2- DIABETIQUES / TEMOINS.....	68
B- ETUDE DU STATUT DE LA GLYCOREGULATION	71
C- ETUDE DU STATUT DE L'INSULINORESISTANCE	72
D- ETUDE DU STATUT LIPIDIQUE ET ATHEROGENE	75
D.1- STATUT LIPIDIQUE.....	75
D.2- STATUT ATHEROGENE	76
E- ETUDE DU STATUT RENAL.....	77
F- ETUDE DU STATUT HEPATIQUE.....	78
G- ETUDE DU STATUT HORMONAL	79
G1- Etude du profil de sécrétion du cortisol et de l'ACTH chez le sujet obèse et le patient diabétique	80
G.2- Etude du profil de sécrétion de l'hormone de croissance chez le sujet obèse et le patient diabétique	84
CONCLUSION GENERALE	
PERSPECTIVES	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	
INDEX DES TABLEAUX	
INDEX DES FIGURES	
ANNEXES	

« Une des liaisons essentielles de l'organisme avec le milieu qui l'entoure est celle qui le relie à certaines substances chimiques qui doivent être constamment incorporées par l'organisme, c'est-à-dire à la nourriture. Au bas de l'échelle animale, seul le contact immédiat entre la nourriture et l'organisme conduit essentiellement à l'échange alimentaire. A des échelons plus élevés, ces relations deviennent plus nombreuses et plus éloignées. Ce sont maintenant les odeurs, les bruits, les images qui dirigent les hommes vers la nourriture dans un périmètre toujours croissant du monde environnant »

Ivan PAVLOV, « le réflexe conditionné »

INTRODUCTION

A- PROBLEMATIQUE ET SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Les travaux ayant fait objet de cette thèse ont été réalisés au sein de l'équipe de BIOENERGETIQUE ET METABOLISME INTERMEDIAIRE, en collaboration avec l'équipe de NEUROSCIENCES COMPORTEMENTALES ET COGNITIVES, Laboratoire de Biologie et Physiologie des Organismes, faculté des Sciences Biologiques, Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene. Cette recherche a été effectuée en étroite collaboration avec trois services médicaux de l'Hôpital Central de l'Armée de Ain-Nadja: le service de Diabétologie, le laboratoire de Biochimie et le service de Médecine nucléaire.

A.1- ETAT DE LA QUESTION

Le comportement alimentaire humain est complexe. Pour l'étudier, il faut aborder plusieurs disciplines à la fois : les neurosciences cognitives, la nutrition humaine, l'endocrinologie, la biochimie métabolique et certains aspects socioculturels. Nos comportements vis-à-vis de la prise de nourriture sont très dépendants de nos fonctions psychiques. Les crises de boulimie devant des situations d'angoisse ou d'anorexie dans un climat de nervosité soulignent cette dépendance. Lorsque l'homme s'alimente, il répond à trois besoins: *énergétique, hédonique et psychosensoriel* (Figure 1).

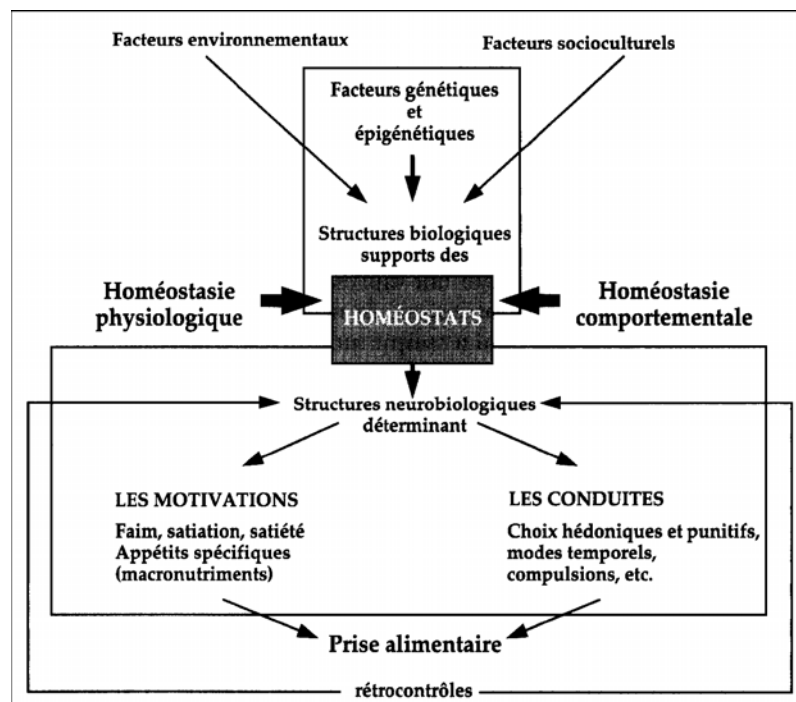


Figure 1 : Les déterminants du comportement alimentaire humain (SCHWARTZ et al., 2000)

Nos connaissances fondamentales sur les mécanismes régulateurs de ce comportement commencent à être mieux connues, mais ne sont pas complètement élucidées. Les sensations de faim et de satiété, le choix des aliments à consommer et l'environnement de la prise alimentaire sont les facteurs qui influencent le comportement alimentaire, ils font appel à des systèmes régulateurs multiples. L'axe hypothalamo-glandulaire endocrinien joue un rôle de premier plan

dans le contrôle du comportement alimentaire. La dualité d'interaction entre l'hypothalamus médian, centre de la satiété et l'hypothalamus latéral, celui de la faim (**HETHERINGTON et RANSON, 1940 ; ANAND et BROBECK, 1940**) a été remise en question. Des travaux récents ont mis en évidence l'implication de nouveaux noyaux hypothalamiques (**Figure 2**) dans la régulation de la prise alimentaire (**SCHWARTZ et al., 2000**), il s'agit des noyaux paraventriculaire, dorsomédian, arqué et suprachiasmatique. Il est admis que ces noyaux jouent un rôle important dans la régulation des rythmes biologiques (horloge interne) en particulier dans la régulation des rythmes de la prise alimentaire (**STOYNEV et IKONOMOV, 1987**).

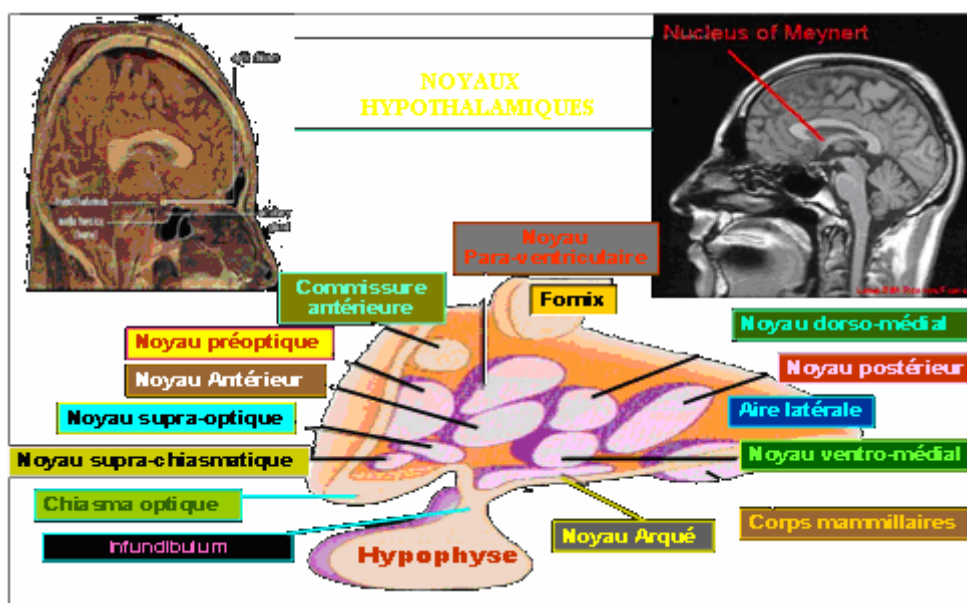


Figure 2 : Coupe sagittale anatomique du cerveau humain (en post-mortem à gauche et en tomomodensitométrie à droite) au niveau hypothalamique mettant en évidence les différents noyaux hypothalamiques impliqués dans le contrôle du comportement alimentaire (**SCHWARTZ et al., 2000**)

Ces noyaux interagissent entre eux pour former des réseaux complexes de régulation par l'intermédiaire de neurotransmetteurs classiques (GABA, dopamine, sérotonine, noradrénaline) dont le rôle dans la régulation de la prise alimentaire 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. Cependant, Depuis les années 80, d'autres neuropeptides ont été découverts dans les noyaux hypothalamiques (**MORLEY, 1987**). Ces neuropeptides peuvent être soit stimulateurs, soit inhibiteurs de la prise alimentaire (**Figure 3**). Les peptides *anorexigènes* comprennent la pro-opiomélanocortine (POMC) et ses molécules dérivées (ACTH, β -endorphine, pro- γ MSH), le CART (*Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript*) et la corticolibérine ou CRH (**KRISTENSEN et al., 1998**). Les principaux agents *orexigènes* sont le neuropeptide Y (NPY), la galanine et l'hormone de mélanocortine (MCH), l'AgRP (*Agouti-Related Protein*) et les orexines A et B (**SAKURAI et al., 1998 ; BITTENCOURT et al., 1992**). Pour exercer leurs actions biologiques, la plupart de ces neuropeptides utilisent plusieurs types de récepteurs qui ne sont pas tous impliqués dans la régulation du comportement alimentaire. Seuls les types Y1 et Y5 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 (MC4-R). Par ailleurs, ces noyaux hypothalamiques reçoivent d'autres informations provenant du système limbique (**CHARNAY et al., 2000**), en particulier de l'amygdale et du tronc cérébral (zone d'arrivée des informations provenant de la périphérie).

Cependant le chiffre véritable est vraisemblablement plus élevé et une augmentation est prévisible au cours des prochaines années. En 2025, il est prévu 400 millions, représentant environ 6,3% de la population mondiale (SIMON et al, 2005).

Diverses études ont montré que l'augmentation du nombre d'obèses (OPPERT et ROLLAND-CACHERA, 1998) et de diabétiques ne semble pas être liée au changement du patrimoine génomique, mais à une inadaptation des gènes contrôlant la prise alimentaire (SCHLUNDT et al. 1990 ; MOUSTAID-MOUSSA, 1998 ; BERDANIER, 2000) et la masse du tissu adipeux (BASDEVANT, 1998 ; MICHALIK et al. 2000). Sur le plan nutritionnel, les TCA entraînent des désordres métaboliques profonds (GUY-GRAND et al., 2001). Ils conduisent à une intolérance au glucose, une augmentation des triglycérides et du cholestérol total. Sur le plan anthropométrique, on assiste soit un à état cachectique ou alors une exacerbation de l'adiposité abdominale marquée par un tour de taille élevé (supérieur à 90cm). Dans cette dernière situation, les anomalies métaboliques et vasculaires affectant l'homéostasie générale sont regroupées sous le concept de *Syndrome Métabolique*. Ce syndrome est reconnu comme étant le facteur de risque primitif de développement du diabète de type 2 (REAVEN, 1995).

Au niveau central, de tous les systèmes à neuropeptides, le **système à corticolibérine** ou CRF ou CRH (*corticotrophin-releasing-hormone*) est l'un des systèmes majeurs impliqués dans la régulation de la balance énergétique. En plus de l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien, la corticolibérine contrôle la prise alimentaire par effet *anorexigène* et *thermogène*. Cet effet est dû essentiellement aux peptides dérivés de la POMC (tels que l'ACTH) dont la corticolibérine est le stimulateur principal. La CRH est synthétisée en abondance au niveau des neurones du noyau paraventriculaire qui se projettent vers la zone externe de l'éminence médiane de l'hypophyse.

La sécrétion de CRH est contrôlée par au moins deux types de stimulations : **le stress** et **l'horloge biologique** responsable du rythme circadien de l'axe hypophyso-surrénalien et du rythme de consommation des aliments. Les neurones à CRH reçoivent des signaux de nombreuses parties du cerveau. Des signaux excitateurs proviennent du noyau suprachiasmatique (régulateur des rythmes circadiens), de l'amygdale et des noyaux du raphé, alors que des inhibitions proviennent de l'hippocampe et du *locus coeruleus*. Les influences stimulatrices sont d'ordre *cholinergique* et *sérotoninergique* alors que celles de la *noradrénaline*, du GABA et des *opioïdes* endogènes sont inhibitrices (RICHARD, 1998). La corticolibérine est impliquée dans les anorexies induites par le stress, les œstrogènes, la caféine, l'interleukine 1β (RIVEST et al., 1990 ; DAGNAULT et al., 1993 ; UCHARA et al., 1989).

La CRH interagit avec les neurones à sécrétion du neuropeptide Y au niveau du noyau arqué. L'injection intra-cérébroventriculaire (icv) de corticolibérine induit une diminution de la prise alimentaire chez le rat que ce soit après un jeûne, après injection d'insuline ou de noradrénaline ou du NPY. Cependant aucun effet n'est observé lorsqu'elle est injectée dans le noyau ventromédian ou dans l'hypothalamus latéral. Ces travaux ont révélé que le principal site d'action du CRH est le noyau paraventriculaire, suggérant ainsi qu'elle pourrait inhiber de façon tonique l'action des neuromodulateurs orexigènes. Il semble que la CRH fait intervenir les récepteurs de type 2 (CRF2) impliqués dans l'inhibition de la prise alimentaire (RICHARD, 1998 ; CHIESI, 2001).

En plus de son action sur le contrôle de la dépense énergétique le système CRH est réceptif à différentes hormones : glucocorticoïdes (GC), insuline, leptine (**Figure 4**). En effet, certains travaux ont montré que la surrénalectomie chez des souris obèses stimule la synthèse de la CRH dans le noyau paraventriculaire et fait régresser l'état d'obésité, alors que l'injection de cortisol

inhibe cette sécrétion et entretient l'obésité des animaux (HUANG et al., 1998). D'autres données ont dévoilé que les GC modulent l'expression des gènes des récepteurs à CRH (MAKINO et al., 1995). Il faut noter que le système CRH est à régulation multifactorielle. En plus du CRF lui-même, ce système est contrôlé par les taux de sécrétion de *vasopressine*, d'*ocytocine*, d'*angiotensine II* et les *catécholamines* : (i) L'hypothalamus contient deux systèmes principaux à *ADH* dont certains neurones du noyau paraventriculaire contiennent simultanément le CRF et l'*ADH* (colocalisation des deux peptides). L'*ADH* agit en synergie avec le CRF. (ii) l'*ocytocine* exerce un effet inhibiteur sur la sécrétion d'*ACTH*. (iii) alors que l'*angiotensine II* stimule la sécrétion d'*ACTH* via une stimulation du CRF. Il est important de noter que le cerveau possède son propre système rénine angiotensine. (iv) les *catécholamines* (adrénaline et noradrénaline) potentialisent l'activité du CRF concomitante à une sécrétion d'*ACTH* (AGUILERA, 1983).

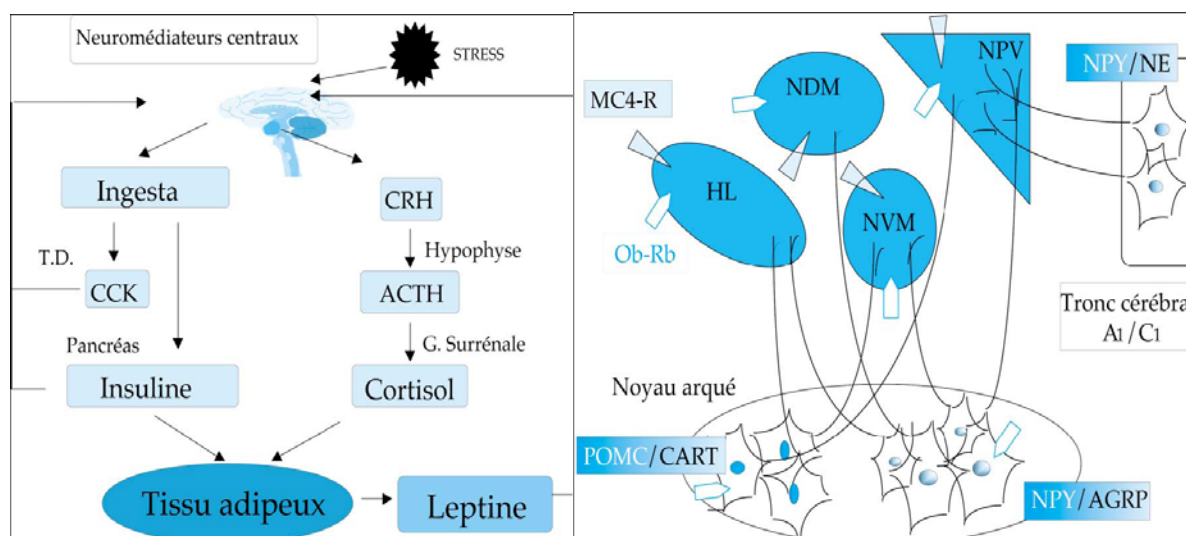


Figure 4 : Schéma simplifié des interactions entre périphérie et système nerveux central prenant en compte les aspects nutritionnels et réseaux neuronaux de l'axe corticotrope et des noyaux hypothalamiques impliqués dans la régulation du comportement alimentaire (RICHARD, 1998).

TD : tube digestif ; **CCK :** cholécystokinine. **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. **ARC :** noyau arqué ; **NPV :** noyau paraventriculaire. **NDM :** noyau dorsomédian ; **NVM :** noyau ventromédian. **HL :** hypothalamus latéral.

Les variations nyctémérales de la CRH ne sont pas liées à la répartition des repas. Sa libération pourrait se faire dans des conditions de suppression ou de diminution de la prise de nourriture associée à un stress. La mesure *in vivo* de la libération de la CRH dans l'amygdale a permis de comprendre la relation entre comportement alimentaire et stress (MERALI et al., 1998), l'amygdale est impliquée dans l'agressivité (chez l'homme, recherche de nourriture dans un climat de disette et dans les milieux défavorisés). En effet, cette libération est augmentée en période prandiale et postprandiale, mais pas à jeun. Ceci suggère que la prise d'un repas pourrait être interprétée comme un élément de stress (CABANAC et al., 2000). L'observation du monde animal montre que cet événement requiert souvent vigilance et/ou agressivité (combat des prédateurs pour s'accaparer la proie). 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 d'abondance ont pu conduire à l'évolution de cette situation devenue fort stressante.

La variation des taux de sécrétion de CRH influence les sécrétions hormonales de *l'axe corticotrope* : ACTH et cortisol, qui à leur tour exercent des effets sur le comportement alimentaire. Sur ce dernier, l'**ACTH** exerce un effet anorexigène. Cela a été mis en évidence chez des individus portant des mutations homozygotes ou hétérozygotes du gène POMC, ces mutations sont responsables d'un défaut de synthèse d'ACTH et d' α -MSH. Elles sont associées à une obésité sévère caractérisée par une hyperphagie. Sur le modèle animal porteur de cette mutation, l'injection intra-cérébroventriculaire de 5 μ g de CRH de rat augmente significativement les taux d'ACTH dans le sang et diminue la taille de la prise de nourriture (**KRUDE et al., 1998**).

Une personne normale non stressée présente 7 à 10 pics d'ACTH par jour (25-50 μ g/j), correspondant à autant de pics de CRH. Ceux-ci apparaissent tôt le matin et sont responsables de l'augmentation du *cortisol* matinal. La régulation de sécrétion de l'ACTH dépend de trois facteurs : le rythme nycthéral, le rétrocontrôle par le cortisol et le stress. La sérotonine et le système CRF stimulent la sécrétion d'ACTH de manière pulsatile selon un rythme nycthéral. Divers facteurs de stress influencent la sécrétion d'ACTH : l'hypoglycémie, l'exposition au froid, émotions violentes, états fébriles. L'ACTH a une action lipolytique sur le tissu adipeux (**IDELMAN, 1993**).

Les glucocorticoïdes (GC), principalement le **cortisol**, sont des hormones du stress ayant un rôle vital dans beaucoup de processus physiologiques, impliquant diverses voies métaboliques, inflammatoires et cardiovasculaires. Le retentissement du cortisol sur le comportement alimentaire dépend des effets de la CRH et de l'ACTH sur le rythme des prises alimentaires journalières. Le cortisol inhibe la synthèse de CRH il possède donc un effet orexigène. Il conduit à l'obésité en stimulant l'appétit et favorise le stockage des graisses par stimulation de la synthèse de lipoprotéines VLDL par le foie (**ANDREWS et al., 2002**).

Il est admis qu'un excès en cortisol exogène (cas d'un traitement anti-inflammatoire stéroïdien chronique) peut conduire à une anomalie de la glycorégulation et au diabète. Les glucocorticoïdes diminuent la captation de glucose dans les tissus périphériques et stimulent la production de glucose via la gluconéogenèse hépatique. Le cortisol inhibe le relargage de l'insuline (**GAILLARD, 1992**). Certains travaux sur des modèles animaux ont mis en évidence que l'hyperactivation de l'axe hypothalamo-surrénalien entraîne le développement d'une obésité et d'un diabète (**TEMPEL et LEIBOWITZ, 1994 ; CHALEW et al., 1995 ; STRACK et al., 1995**). Les effets hyperglycémisants des GC sont compensés par une augmentation de la sécrétion d'insuline pour maintenir la glycémie à un niveau normal. En présence d'insuline, le cortisol possède un effet trophique sur le tissu adipeux en stimulant la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes.

Les données cliniques et expérimentales sur les animaux transgéniques (souris *ob/ob*, rat Zucker *fa/fa*) ont mis en évidence le rôle du métabolisme du cortisol dans l'installation de l'obésité et de l'insulinorésistance. Anciennement décrit dans le syndrome de Cushing, l'hypersecretion d'ACTH (adénome hypophysaire) suivie d'hypersecretion de cortisol conduit à une obésité de type androïde, une hypertension, une dyslipidémie et une intolérance au glucose (**MARIN et al., 1992**).

En sus de l'axe corticotrope, d'autres hormones hypophysaires sont impliquées dans la balance énergétique, parmi celles-ci, **l'hormone de croissance**, qui exerce des effets puissants.

La GH est orexigène, sa sécrétion dépend de la ghréline. Différentes interactions ont été décrites, cependant ses effets sur le contrôle de la prise alimentaire ne sont pas directs mais via d'autres peptides orexigènes. Nous les résumons comme suit :

La GH exerce la majorité de ses effets somatogéniques en se fixant à des récepteurs spécifiques (GHR), particulièrement abondants au niveau du foie, elle stimule la production de l'*insuline-like growth factor-I* ou *IGF-I* au cours d'une prise alimentaire. Toutefois, le niveau de sécrétion de l'IGF est conditionné par les apports énergétiques et protéiques. Ainsi, après un jeûne prolongé les concentrations en IGF augmentent jusqu'à 70% si le régime alimentaire est équilibré en calories et en protéines. En revanche, les sécrétions d'IGF sont abolies si la ration alimentaire est déficiente en calories (VELDHUIS *et al.*, 1991). La conversion des glucides en lipides de dépôt est un facteur qui contrôle la sécrétion d'IGF. Ainsi, chez les obèses, les concentrations d'IGF sont diminuées, concomitantes à des niveaux bas en GH sérique. Cette réduction d'IGF plasmatique est proportionnelle à l'accumulation de graisses intra-abdominales (RASMUSSEN *et al.*, 1994).

La sécrétion de GH est stimulée au cours de la consommation de nourriture via un puissant peptide orexigène d'origine gastrique, la *ghréline*. Cette dernière stimule la prise alimentaire en activant les neurones à NPY du noyau arqué (WREN *et al.*, 2001).

A.2- LES OBJECTIFS DU TRAVAIL

Le sujet traité dans cette thèse concerne la recherche de Troubles du Comportement Alimentaire (TCA) chez le patient diabétique de type 2 et chez le sujet obèse, il s'agit de voir si les TCA affectent la régulation du métabolisme énergétique, principalement l'homéostasie glycémique et lipidique. Aussi notre étude a pour finalité de savoir si le diabète de type 2 et l'état d'obésité conduisent à des TCA (relation SMIR-TCA) et inversement, si les TCA ont déjà précédé de plusieurs années l'émergence du diabète et la constitution d'une obésité. L'exemple de l'anomalie de régulation de la glycémie observée chez le diabétique et l'intolérance au glucose chez l'obèse n'a-t-elle pas un lien direct avec les TCA, en d'autres termes savoir s'ils sont cause ou conséquence ?

Au cours de ce travail, nos investigations ont ciblé trois approches biologique et clinique: (1) une étude comportementale, (2) une étude endocrinienne, (3) et une étude anthropométrique. Une corrélation a été établie entre les trois études pour mettre en évidence l'existence d'interactions ou non entre les TCA et les métabolismes étudiés. Un même dénominateur commun relie les trois études: **le stress nutritionnel**. En effet, nous nous sommes posés la question si le rythme circadien de consommation des aliments entre état nourri et état de jeun, la valeur énergétique de la ration alimentaire, la durée des épisodes de jeûne court (travail posté), l'abus de consommation d'excitants qui stimulent la prise alimentaire, peuvent être des facteurs d'agression métabolique et altérer les mécanismes de régulation du métabolisme énergétique. Nous avons approché le problème en reliant directement l'étude du comportement alimentaire aux sécrétions d'hormones dites du « stress », en l'occurrence les hormones de l'axe corticotrope : CRH–ACTH–cortisol. L'hormone de croissance et l'insuline sont également impliquées dans cette régulation. Certains travaux incriminent ces différentes hormones dans les troubles du comportement alimentaire (LEE *et al.*, 1999).

Notre recherche a porté sur trois études séparées :

Sur le plan comportemental, l'étude des TCA a été réalisée par les tests du TFEQ (Three Factor Eating Questionnaire) et du DEBQ (Dutch Eating Behaviour Questionnaire). Ces tests sont reconnus comme étant fiables pour une bonne approche des TCA (STUNKARD et MESSICK, 1985 ; van STRIEN, 1985).

Sur le plan endocrinien, nous nous sommes intéressés à certaines hormones de l'axe corticotrope, à l'hormone de croissance et à l'insulinosécrétion (insuline et peptide C). L'axe corticotrope a concerné l'évaluation des taux de sécrétion de l'ACTH et du cortisol.

Sur le plan anthropo-métabolique, nous avons évalué divers paramètres biométriques (tour de taille, BMI) et sériques qui reflètent différentes fonctions physiologiques que nous avons classé en statuts : *statut de la glycorégulation* (glycémie à jeun, fructosamine), *statut lipido-athérogène* (Cholestérol total, Cholestérol-HDL, Cholestérol-LDL, Triglycérides), *statut de la fonction rénale* (créatinine, urée, acide urique, protéines), *statut de la fonction hépatique* (transaminases, LDH).

L'ensemble de nos travaux est regroupé en deux chapitres. (i) *Chapitre I-* Etude du comportement alimentaire chez le patient diabétique et chez le sujet obèse. (ii) *Chapitre II-* Etude endocrino-métabolique et anthropométrique chez le patient diabétique et le sujet obèse.

B- COMPORTEMENT ALIMENTAIRE: Aspects physiologiques et cognitifs

B. 1 – DEFINITION ET ASPECT ENERGETIQUE

Le comportement alimentaire est défini comme étant un ensemble de conduites intégrées d'un individu concourant à la consommation des aliments. La principale fonction physiologique de ce comportement est d'assurer l'apport de substrats énergétiques lors d'une sensation de faim (*besoin énergétique*). Cependant, contrairement à l'animal, l'homme consomme des aliments même s'il n'a pas faim. Ainsi, l'étude du comportement alimentaire ne se limite pas uniquement à l'acte alimentaire lui-même (prise de nourriture et arrêt de celle-ci après rassasiement), mais s'étend également à l'environnement dans lequel s'effectue cette prise alimentaire (besoin psychosocial), ainsi qu'au choix qualitatif des aliments à consommer (*besoin hédonique, émotif et affectif*). De ce fait, le comportement alimentaire participe à la fois à l'homéostasie énergétique et métabolique, mais également au *réconfort psychique* (NICOLAIDIS, 1977).

L'organisme est en demande permanente de nutriments renfermant de l'énergie, il s'agit de rétablir constamment *in situ*, les réserves de la molécule énergétique : ATP. Cette demande énergétique même si elle est réduite pendant la phase de sommeil, n'est jamais nulle, guère moins de 5% (GARBY et al., 1987 ; BITAR et al., 1995). L'homéostasie énergétique est gérée par trois facteurs interdépendants : *l'apport énergétique* dans les aliments, la *réorganisation des voies métaboliques* utilisant cette énergie alimentaire et la *dépense énergétique*. En d'autres termes, devant un excès d'apport calorique ou à l'opposé une réduction de cet apport, l'homéostasie changera à long terme : soit vers un organisme qui se maintient en équilibre dans sa balance énergétique par augmentation de ses dépenses ou réduction de celles-ci (*redistribution des voies métaboliques*) ; ou alors vers des désordres métaboliques et endocriniens qui aboutiront à l'obésité ou aux maigres.

Sur le plan énergétique, le comportement alimentaire se limite à la prise de nourriture, sans être synonyme de celle-ci : elle n'est qu'un de ses aboutissements. Elle répond à un équilibre énergétique entre les apports (prise alimentaire) et les dépenses. Les postes de dépense

énergétique les plus importants sont les tissus périphériques (muscles squelettiques, cœur, rein, viscères) et le cerveau. Certains états physiologiques particuliers tels que l'exercice musculaire intense, la grossesse, la lactation et la croissance augmentent les dépenses énergétiques. Ces différents types de dépenses font varier le flux de la prise alimentaire.

La prise alimentaire est caractérisée par des épisodes discontinus. Il existe une variation circadienne de cette prise opposant une période nourrie qui se fait pendant la période active ou de vigilance, le jour pour l'homme, et une période de jeûne, qui correspond à la phase de repos ou de sommeil. Pendant la période d'alimentation la prise alimentaire est épisodique, chez l'homme la répartition des épisodes de prise alimentaire est influencée par les normes sociales qui codifient le nombre et parfois la composition des prises alimentaires. Dans le cas de prises alimentaires codifiées par des règles sociales ou culturelles on parle de repas (**TREMOLIERES, 1977**).

B. 2 – FONDEMENTS DE LA PHYSIOLOGIE DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

THORNDIKE (1932), énonça deux lois fondatrices du conditionnement et du comportement: l'*exercice* et l'*effet*, lois qui s'appliquent parfaitement au comportement alimentaire. La *première loi* répond au concept de *stimulus - réponse*. Autrement, si on obtient une réponse à un stimulus donné, cela augmente la probabilité que ce même stimulus reproduit la même réponse. La *seconde loi* correspond à la notion de *réponse - conséquences*. Dans ce cas, la probabilité devient encore plus grande que ce stimulus sera recherché s'il a donné satisfaction au sujet ou alors rejeté dans le cas contraire.

Cinq ans avant Thorndike, **PAVLOV (1927)** avait déjà mis en évidence ces deux lois dans le comportement animal vis-à-vis de la prise de nourriture, connu sous le nom de *Réflexe conditionné de Pavlov*. Ce réflexe met en jeu une association neuronale entre une aire cérébrale et l'arc réflexe direct passant par la moelle épinière. Ce circuit nerveux est à la base de l'apprentissage et du conditionnement (*cas des animaux du cirque*). Pavlov a donc montré qu'un signal arbitraire ou conditionné peut se substituer à un stimulus causal vrai. Pavlov a pu obtenir une salivation chez le chien en lui donnant de la viande, couplée à une sonnerie. Après plusieurs répétitions, il retire la viande et maintien la sonnerie, la salivation réflexe est reproduite. Ce modèle pavlovien s'intègre parfaitement dans le comportement alimentaire humain. Les signaux ou stimuli externes arbitraires sont représentés par la texture de l'aliment, son odeur, sa saveur et même le lieu où il est consommé. Chez les sujets obèses, ces stimuli augmentent la fréquence de consommation des aliments. Lorsqu'un sujet parvient à associer un stimulus externe à la prise de nourriture, il fait preuve d'une activité motrice de type *motivation alimentaire*. Cette motivation est une réponse comportementale qui va produire une conséquence, le plus souvent agréable (très peu désagréable). A ce moment, la prise de nourriture sort du contexte de la faim physiologique et devient un but de satisfaction de l'humeur.

B.3 - ANALYSE DES SEQUENCES DE LA PRISE ALIMENTAIRE

Chez l'homme adulte, le cycle prandial est en moyenne de 3 à 5 repas /24 heures, alors qu'il est de 7 à 10 chez le nourrisson (**DUPAN, 1973**). La prise alimentaire est caractérisée par trois phases distinctes : *pré-ingestive*, *ingestive* ou prandiale et *post-ingestive* ou post-prandiale. La durée de chaque phase dépend du niveau de contrôle du comportement alimentaire de chaque individu. Il peut être normal, comme présentant des TCA. Dans ce sous-chapitre, nous n'exposant que les séquences d'une prise alimentaire d'un comportement normal. L'analyse d'une séquence comportementale d'une prise alimentaire fait émerger trois événements : l'*initiation* (acte inné ou psychique), la *poursuite* (acte volontaire) et l'*interruption* (rassasiement) de la prise alimentaire

(Le **BARZIC et al., 2000**). Nous distinguons deux aspects pour décrire un épisode d'une prise alimentaire : un *aspect comportemental* et un *aspect physiologique*.

B. 3.1- PHASE PRE-INGESTIVE

Cette phase est caractérisée par la sensation de faim. Elle est physiologique, liée le plus souvent à une hypoglycémie fonctionnelle cérébrale après une période de jeûne (**LEVIN et al., 1999**). D'ailleurs, la faim peut s'accompagner de nervosité, d'anxiété et d'irritabilité. Elle est décrite comme un « creux à l'estomac » ou des « crampes » épigastriques. **HALLER (1777)** a été le premier à formuler l'hypothèse que la sensation de faim est une sensation gastrique. Les travaux qui ont fait suite à sa théorie, ont révélé l'existence de mécanorécepteurs et chémorécepteurs dans la muqueuse musculaire gastrique impliqués dans les sensations de la faim (**ADOLPH, 1947**).

La motivation de manger est déclenchée par le phénomène physiologique de l'*appétit* (**RIGAUD, 2000**). L'appétit est donc un facteur important dans la prise alimentaire. C'est l'envie de manger un aliment ou une préparation d'aliments dont on attend du plaisir. L'appétit répond aux signaux métaboliques et cognitifs qui guident la personne vers le choix de l'aliment à consommer. En général, le sujet connaît l'aliment ou le repas et attend une sensation agréable, c'est grâce à l'appétit que le sujet procède à la sélection des aliments.

Sur le plan comportemental, au cours de cette phase pré-ingestive, le sujet s'oriente vers toute nourriture consommable dont il a fait l'expérience sans spécificité. Elle se traduit donc par une motivation ou un éveil orienté vers la recherche des aliments pour initier une prise alimentaire. Certains sujets peuvent montrer un besoin de manger, sans qu'il soit accompagné de plaisir, parfois sans sensation hédonique particulière. Cependant, dans la majorité des cas, d'autres événements cognitifs sont observés au cours du déroulement de cette phase : l'achat et le choix des aliments à consommer (qualités organoleptiques), la préparation culinaire de l'aliment sous forme de repas (application de recette gastronomique appréciée). Cette phase pré-ingestive est associée également aux autres aspects du comportement alimentaire : besoin socioculturel qui se manifeste dans un cadre ethnique (**JEAMMET et CORCOS, 2000**). En effet, par l'intermédiaire de sensations conscientes (visuelles, olfactives et oropharyngées) ou inconscientes (sensation de « bien être » post-ingestive) les aliments acquièrent très tôt (dès l'enfance) une valeur émotionnelle et affective qui déterminera en grande partie le choix des aliments. Ceci aura un rôle de cohésion sociale et familiale durant la vie de la personne (*exemple du couscous*). L'autre besoin est à signification symbolique, il fait appel à des éléments cognitifs (la marque d'un produit alimentaire, la pizzeria du coin, environnement humain, culturel et religieux).

B. 3.2- PHASE INGESTIVE

Cette phase est dite aussi : phase *prandiale*. Elle correspond à la période de consommation de l'aliment ou du repas. Elle est modulée par des facteurs sensoriels : aspect, goût, odeur et texture des aliments (**STUBBS RJ, 1999**). Elle est augmentée si les aliments sont palatables alors qu'elle est très vite inhibée si la sensation est désagréable. Au cours de cette phase, la personne perçoit le plaisir de consommer l'aliment, elle estime les quantités d'aliments absorbées ou taille du repas pour le conduire vers le *rassasiement*. Sur le plan physiologique, cette phase regroupe l'ensemble des étapes de la digestion et le métabolisme des nutriments contenus dans les aliments. L'arrivée des aliments dans l'estomac (*distension gastrique*) stimule les mécanorécepteurs de la paroi gastrique qui, par voie vagale, transmettent les informations au système nerveux central, principalement au niveau des noyaux hypothalamiques (**Figure 5**).

dopamine un agent de la satiété (**MEGUID et al, 2000**). Dans l'hypothalamus latéral, c'est plutôt l'effet contraire : la dopamine s'élève au début du repas, reste élevée durant toute la prise alimentaire, revient à son niveau basal à l'arrêt de la prise alimentaire (**YANG et MEGUID, 1995**).

B. 3.3- PHASE POST-INGESTIVE

Cette phase est appelée aussi : phase *post-prandiale* ou *post-absorptive*. Elle est caractérisée par un état de *satiété* où le sujet ne mange pas. Cette période de satiété est marquée par une phase de déplétion qui bloque tout comportement d'ingestion d'autres aliments. Elle dure jusqu'à la réapparition d'une autre faim qui initie la prise alimentaire suivante. Elle est ressentie comme une plénitude puis une réplétion qui va inhiber les sensations de faim. Les aliments consommés (car choisis) procurent un état de bien-être et de soulagement (le sujet mémorise les conséquences hédoniques du repas qu'il vient de prendre). Les phénomènes mécaniques et biochimiques de la digestion peuvent entraîner parfois un état de somnolence. Sur le plan métabolique, une hyperglycémie, une hyperamino-acidémie et une élévation modérée de la température corporelle sont observés (**GUY-GRAND, 1979**).

B. 4 – STIMULI METABOLIQUES, PSYCHOSENSORIELS ET HORMONAUX IMPLIQUES DANS LE CONTRÔLE DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

Nous venons de décrire les différentes séquences d'une prise alimentaire et les facteurs digestifs impliqués dans son contrôle. Nous allons maintenant exposer une analyse descriptive des mécanismes physiologiques centraux et périphériques par lesquels s'effectue le contrôle du comportement alimentaire.

Cette influence va s'exercer essentiellement sur la prise alimentaire (*aspect énergétique*) et secondairement sur le psychisme (*aspect hédonique et social*). Les principaux facteurs qui ont été incriminés et les plus étudiés sont les *stimuli métaboliques* et *hormonaux*, qui interagissent entre eux et influencent directement ou indirectement l'activité des noyaux hypothalamiques impliqués dans la régulation du comportement alimentaire. Il faut rajouter aussi l'implication de *l'effet thermique* des aliments après digestion (modification du métabolisme de base) et les capacités mécaniques de contraction de la paroi gastrique (**Figure 6**). L'aspect hédonique du comportement alimentaire chez l'homme semble jouer un rôle déterminant, les qualités organoleptiques des aliments peuvent stimuler la continuité de la prise alimentaire alors que l'état de satiété a été atteint. Ces aspects psychiques du comportement alimentaire ne sont pas encore compris.

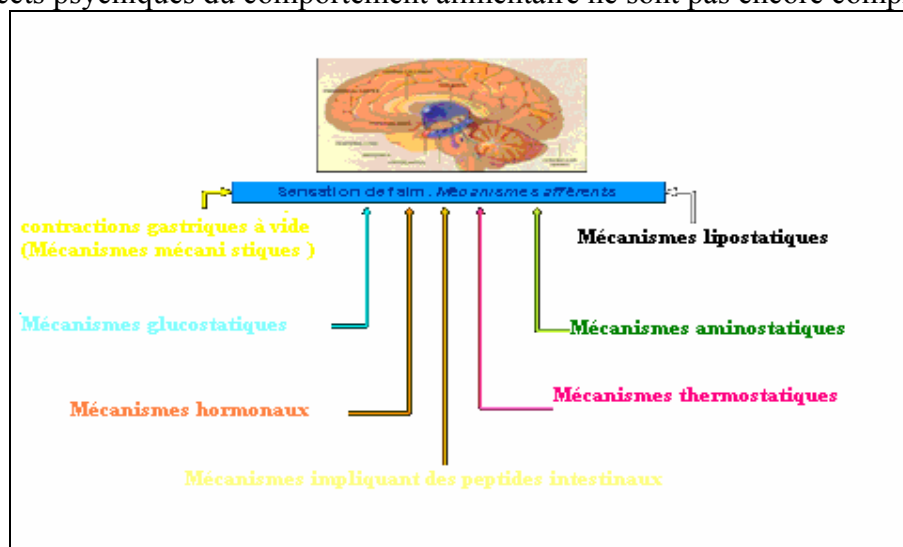


Figure 6 : Mécanismes métaboliques, hormonaux, thermogènes et mécaniques impliqués dans le contrôle du comportement alimentaire (**GUY-GRAND, 1979**)

B. 4.1 – STIMULI METABOLIQUES

Plusieurs travaux ont mis en évidence que la libération dans la circulation sanguine de certains métabolites (après digestion) contenus dans les nutriments, affecte le métabolisme énergétique et en conséquence l'appétit, la satiété et le rassasiement (**WURYMAN et WURYMAN, 1986 ; STUBBS, 1999**). Parmi les métabolites qui possèdent l'influence la plus dominante : le *glucose*, les *acides aminés* et les *acides gras*. Selon leur niveau de concentration dans le sang, ces métabolites modifient les flux énergétiques cellulaires qui sont à la base de l'homéostasie par des régulations très précises en processus *feed-back* (stockage/dégradation du glycogène et graisses), la concentration de ces métabolites se maintient constante autour d'une valeur de consigne ou *set point* (**GARROW, 1974**).

B. 4.1.1 – Mécanismes glucostatiques et rôle du foie

L'initiation de la prise alimentaire est considérée comme la réponse comportementale du cerveau à un déficit énergétique. En effet, la glycémie subit durant son cycle circadien une chute des concentrations plasmatiques en glucose de 6 à 8% dépendant de la consommation tissulaire du glucose. La faim survient dans les minutes qui suivent cette inflexion glycémique. Ceci est observé 5 à 6 minutes avant tous les repas lorsqu'ils sont espacés de 6 heures et durant la nuit. La gluconéogenèse devient maximale dès la concentration de 2 mmol/l, l'équivalent de 0,36 g/l de glycémie (**LOUIS-SYLVESTRE et LE MAGNEN, 1996**).

Cette hypoglycémie pré-prandiale chez l'homme persiste au moins une vingtaine de minute. Selon les individus, les auteurs distinguent deux types d'hypoglycémies : une hypoglycémie stable qui se maintient à une même valeur entre 0,60 et 0,70g/l ; alors que d'autres, montrent plutôt une fluctuation d'hypo (0,60 et 0,70g/l) et de normoglycémie (0,85 et 0,95g/l). Les sujets du premier type d'hypoglycémie sont dits « *blood glucose decline subjects* » et le deuxième type « *blood glucose dynamics subjects* » (**MELANSON et al., 1999**). Ces deux situations d'hypoglycémie ont été corrélées à l'état du stress qui n'est pas ressenti de la même ampleur entre individus différents. Par exemple les sujets qui sécrètent plus de cortisol ou d'adrénaline, voient leur hypoglycémie modérée et ne perçoivent pas une faim aiguë (**LAGAILLARD, 1985**). En revanche, chez l'obèse hyperinsulinémique et insulino-résistant, l'insuline en inhibant la glycogénolyse et la néoglucogenèse, précipite l'hypoglycémie et l'heure du repas (**LARUE-ACHAGIOTIS et Le MAGNEN, 1983**). Ces travaux ont révélé que ce n'est pas la valeur de la glycémie en absolue qui est détectée, mais plutôt un profil dynamique de la glycémie auquel répond le système nerveux central.

Ainsi l'idée que la disponibilité en glucose au niveau cérébral, (et non la glycémie en elle-même) est un stimulus de la prise alimentaire revient aux travaux de **MAYER, en 1955** qui a formulé la théorie dite *glucostatique* de la faim. La faim apparaît lorsque la variation glycémique (Δ glycémie) s'abaisse au-dessous de 30 à 40 mg/l. Tandis que la satiété apparaît lorsque le Δ glycémique dépasse les 100 mg/l. Cet auteur suggéra l'existence de glucorécepteurs au niveau du cerveau (glucodépendant) sensibles à la différence artério-veineuse, (à cette époque les GLUT et les SGLT n'ont pas été découverts). Une baisse d'utilisation de glucose serait ainsi détectée par ces glucorécepteurs cérébraux entraînant une sensation de faim qui déclenche la recherche de nourriture.

Les fluctuations de la glycémie peuvent être amples dans les heures qui suivent le repas, mais elles ne le sont que très peu dans l'heure qui précède le repas. Ceci semble être lié au rapport de concentration de glucose entre le plasma et le liquide interstitiel cérébral. Pour les périodes

interprandiales, ce rapport est de 3 : 6mM (1,08 g/l) de glycémie veineuse correspond à 2 mM (0,36g/l) de concentration de glucose dans le cerveau. Une diminution de 5% de la glycémie veineuse par rapport à la valeur basale (chute de 300µM de glucose), correspondrait à 100µM de déplétion en glucose au niveau cérébral, détectés par les neurones gluco-sensibles (**SMITH et CAMPFIELD, 1993**). Des travaux récents ont montré que de telles variations physiologiques de la glycémie veineuse aux périodes pré-, post- et interprandiales ont été parfaitement corrélées à l'activité des neurones gluco-sensibles (**ROUTH, 2002**) et à l'insulinosécrétion des cellules β des îlots de Langerhans (**YANG et al., 1999**). On notera que le lactate (produit du métabolisme anaérobie de la dégradation du glucose) s'est révélé capable de stimuler la population des neurones gluco-sensibles (**HIMMI et al., 2001**).

Ces mécanismes *glucostatiques* sont étroitement liés à la fonction de glycorégulation du foie. En effet, l'implication du foie dans la *satiété* a été rapportée par plusieurs auteurs (**Le MAGNEN et DEVOS, 1980 ; LOUIS-SYLVESTER et al., 1990 ; LANGHANS, 2003**). D'autre part l'augmentation de la concentration en glucose (**TORDOFF et al., 1989**), mais aussi en insuline (**VANDER-WEELE, 1994**) dans la veine porte, diminue la taille du repas, montrant ainsi que le relais métabolique via la transmission neuro-hormonale est une composante du rassasiement. D'ailleurs, les théories *hépatostatique* (**RUSSEK, 1981 ; KAHLER et al., 1999**) et *glycogénostatique* font partie des mécanismes glucostatiques. Les techniques récentes d'imagerie médicale (**LANGHANS, 2003**) peuvent visualiser la déplétion glycogénique du foie et donnent la possibilité de la corrélérer aux réponses vagales hépatiques vers le cerveau dans un état de manque énergétique et en retour un comportement de recherche ingestive de nourriture (**LANGHANS et SCHARRER, 1987**). En fait, la régulation de la glycémie au niveau hypothalamique fait impliquer en plus des neurones gluco-sensibles des noyaux du VMH, mais également les neurones sensibles à l'insuline (**OOMURA et KITA, 1981**), aux acides gras (**OOMURA et al., 1975**) et récemment à la leptine et orexines (**SHIRAISHI et al., 2000**) où des afférences ont été mises en évidence.

En raison de son rôle déterminant dans la redistribution des voies métaboliques via le métabolisme intermédiaire, le foie est capable de reconvertir non seulement les nutriments issus de l'alimentation, mais aussi les substrats d'un métabolisme vers l'autre. C'est le cas de la voie de la gluconéogenèse (GNG): glucose/lactate/glucose ; glucose/alanine/glucose ; glucose/glycérol/glucose ; de la liponéogenèse : glucose/acétyl-CoA/acide gras (via la voie du malonyl CoA) ; de l'aminonéogenèse : acide aminé/acide tricarboxylique du cycle de Krebs/acide aminé (via les transaminases). En outre, comme le tissu nerveux est glucodépendant, le foie est le seul organe capable de délivrer dans la circulation du glucose à l'état libre à partir du glycogène et de la GNG. Le foie devient alors le seul tissu contrôlant le niveau de la glycémie et de là le signal : *faim/satiété* exprimé par le cerveau à travers le comportement alimentaire. D'ailleurs, certains auteurs avancent l'idée que la sensation de faim est avant tout une faim cellulaire. Ces auteurs suggèrent que c'est la chute du rapport ATP/ADP hépatique qui déclenche la sensation de la faim via le nerf vague au niveau central et en conséquence le signal de la prise alimentaire (**FRIEDMAN, 1995**). Ce rapport du potentiel phosphate influe quant à lui le rapport hormonal insuline/glucagon qui contrôle le glucostat (**Figure 7**). Le dérèglement de ce glucostat est retrouvé associé le plus souvent aux anomalies de la gluconéogenèse qui devient exacerbée où la glucose-6phosphatase et la PEPCK sont surexprimées (**BALKS et JUNGEMANN, 1984**).

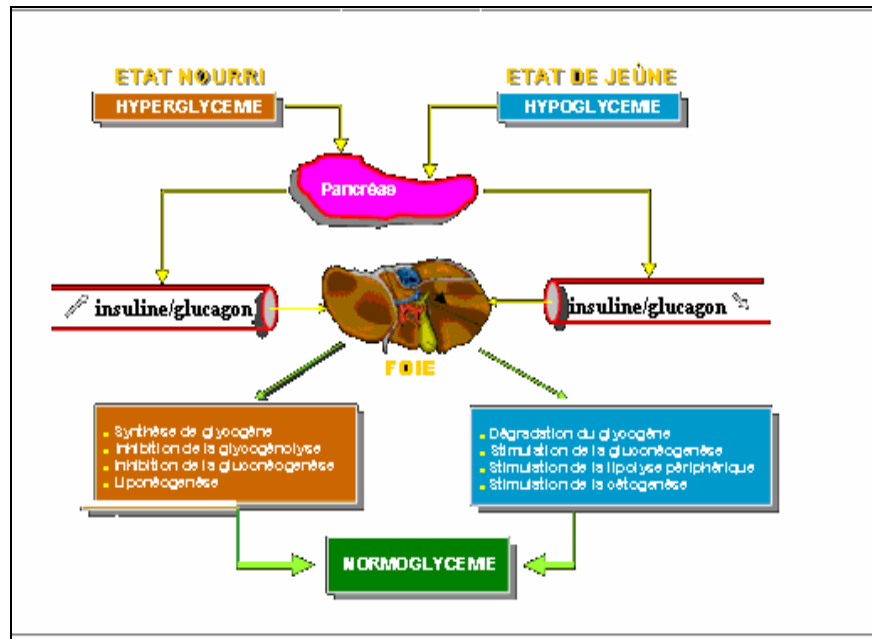


Figure 7 : Rôle du gradient hormonal, insuline/glucagon dans le contrôle de la glycémie lors des périodes de jeûne et nourri (BALKS et JUNGEMANN, 1984)

B. 4.1.2- Mécanismes lipostatiques et cycle glucose/acide gras

Dans la mesure où la prise alimentaire semble restituer les réserves énergétiques (majoritairement graisseuses) ayant subi une déplétion dans la période de jeûne, l'existence de stimuli d'origine lipidique paraît être probable (KENNEDY, 1953). Les taux plasmatiques en acides gras libres jouent un rôle dans la régulation de l'ingestion puisque la prise alimentaire si elle excède les dépenses énergétiques sera stockée sous forme de graisse. La masse grasse du tissu adipeux représente un *set point* pour maintenir un poids corporel constant. Cette valeur de consigne est dite *adipostat* qui est elle-même à l'origine du taux des AGL circulant ou *lipostat*.

Selon Le MAGNEN (1988), les mécanismes *glucostatiques* et *lipostatiques* interviennent conjointement, le second renforçant ou diminuant le premier dans le déclenchement de l'éveil spécifique que provoque la sensation de faim ou de rassasiement pour la satiété. L'ensemble du cycle alimentaire quotidien chez l'homme (minimum trois repas : petit-déjeuner, déjeuner et dîner) s'expliquerait par les variations cycliques de la disponibilité en glucose et en acides gras libres. Hyperphagie et lipogenèse se renforcent mutuellement le jour, hypophagie et lipolyse, la nuit. Ainsi, l'alternance lipogenèse/lipolyse refléterait le rythme circadien du système neuroendocrinien qui commande l'insulinosécrétion basale et post-stimulatrice (sous l'effet de la digestion des aliments) entretenant le cycle comportemental *faim/satiété* ou *hyperphagie/hypophagie*.

Pour expliquer l'implication des *mécanismes lipostatiques* dans le contrôle du comportement alimentaire, de nouveaux arguments plaident pour la compétition de substrats énergétiques. En effet, les données biochimiques révèlent que les acétyl CoA issus de la β -oxydation des acides gras ne peuvent s'oxyder dans le cycle de Krebs que s'il y a présence d'oxaloacétate, or ce dernier ne peut être produit que par le glucose et à une moindre mesure certains acides aminés. Ceci rend les acides gras tributaires du glucose pour fournir leur énergie (*les graisses brûlent au feu des sucres*). En effet, RANDLE et al., 1963, ont démontré l'existence d'un cycle d'épargne glucidique, glucose/acide gras ou cycle de Randle pour expliquer la relation inverse existant entre l'oxydation des glucides et l'oxydation des lipides.

Lorsque l'organisme voit ses apports et ses réserves en glucides réduits, il devient vital de conserver le glucose pour les tissus gluco-dépendants (cerveau, rétine, médullaire rénale, globules rouges). Dans ces situations, les acides gras mobilisés à partir du tissu adipeux (lipolyse périphérique) seront augmentés. Leur forte oxydation dans le muscle produit des quantités importantes d'acétyl-CoA intra-mitochondrial qui vont inhiber la pyruvate déshydrogénase. Ceci bloque la conversion du pyruvate (issu de la glycolyse) en acétyl-CoA. Dans cette situation, le pyruvate provenant essentiellement du lactate (abondant dans les tissus glycolytiques stricts) et de l'alanine, sera obligatoirement dévié vers la voie de l'oxaloacétate puisque le cycle de Krebs est inondé par les acétyl-CoA issus des acides gras. La pyruvate carboxylase va être par conséquent stimulée et le pyruvate est converti en oxaloacétate, de là vers la voie de la gluconéogenèse. Parallèlement, le citrate est fortement produit en ces circonstances dues à la condensation de l'acétyl-CoA avec l'oxaloacétate. Cet effet aura pour conséquence une inhibition de la glycolyse en bloquant la phosphofructo-kinase. Le fructose 6P sera accumulé et il inhibera à son tour la conversion du glucose 6P en glucose. Le résultat final au cours du jeûne aura pour but un effet d'épargne sur le glucose sanguin en évitant sa dégradation par les tissus hautement insulino-sensibles (muscle squelettique, cœur, tissu adipeux) et de le larguer vers les tissus gluco-dépendants, non-insulinodépendants, essentiellement le tissu nerveux. Sans cette fine régulation métabolique de la gluconéogenèse, l'organisme bascule fatalement dans l'hypoglycémie.

Ce mécanisme de protection de la molécule précieuse : le glucose, a été démontré *in vivo* chez l'homme et complété par d'autres travaux (VAAG *et al.*, 1994 ; SIDOSSIS *et* WOLFE, 1996). Il apparaît que dans un intervalle interprandial, l'épargne du glucose est assurée par les acides gras, jusqu'à épuisement des concentrations d'oxaloacétate. A ce moment, le cerveau devient glucopénique (*il s'adapte à l'utilisation des corps cétoniques comme source d'énergie*) et la faim apparaît.

Comme pour le glucostat, le foie intervient également dans le contrôle du lipostat via la synthèse des lipoprotéines VLDL. Le lipostat regroupe l'ensemble des mécanismes physiologiques qui contrôlent à la fois la synthèse des lipides et leur catabolisme via le contrôle des concentrations plasmatiques en acides gras libres. En effet le foie influence indirectement la leptinémie via les concentrations plasmatiques en acides gras libres, car la leptine réduit les concentrations intracellulaires d'acides gras et de triglycérides en inhibant directement l'activité de l'acétyl CoA carboxylase, enzyme clé de la synthèse des acides gras. L'inhibition de cette enzyme conduit par cascade à une réduction des concentrations de malonyl CoA, lui-même un inhibiteur de la carnityl-acyltransférase I et de la β oxydation mitochondriale. Par ce mécanisme, la leptine accentue l'oxydation des lipides et par conséquent elle réduit la synthèse des lipoprotéines VLDL et conduit à long terme à un amaigrissement (SHIMABUKURO *et al.*, 1997).

B. 4.1.3 - Mécanismes aminostatiques

MELINKOFF *et al.* (1956) ont proposé que l'amino-acidémie influence le comportement alimentaire. Ces auteurs ont observé une relation inverse entre la concentration sanguine en acides aminés et l'appétit et ils ont ensuite proposé que le cerveau pourrait être sensible aux taux d'acides aminés circulants indépendamment de leur rôle de fournisseurs d'énergie. En effet, l'ingestion ou l'injection d'acides aminés entraîne un rassasiement dans l'heure qui suit leur absorption. Cet effet de satiété provoqué par les protéines semble s'expliquer par l'effet thermique des protéines au cours de la digestion et l'assimilation cellulaire de celles-ci, anciennement appelé, Action Dynamique Spécifique ou ADS.

B. 4.1.4 - Mécanismes thermostatiques

La théorie thermostatique (**BROBECK, 1955**) s'appuie sur l'enregistrement de la température centrale qui diminue avant les repas et augmente après la prise alimentaire. Cette production de chaleur secondaire à l'utilisation des substrats énergétiques est enregistrée comme stimuli faim/satiété. Son influence semble s'exercer via les protéines découplantes, UCP (*Uncoupling protein*) impliquées dans la thermogenèse- leptine dépendante (**ROURU et al., 1999**). Dans ce contexte, il a été prouvé que le contrôle de la phosphorylation oxydative est régulé par les protéines découplantes. Ces protéines sont enchâssées dans la membrane mitochondriale interne et conduisent à une dissipation d'énergie sous forme de chaleur au lieu qu'elle soit emmagasinée sous forme d'ATP. De cette manière, elles interviennent dans la régulation de la masse grasse corporelle (**CHUNG et al., 1999**). Parmi les trois UCP décrites à ce jour, l'UCP2 et l'UCP3 sont incriminées comme étant des facteurs génétiques déclenchant l'obésité et le diabète de type 2 non insulino-nécessitant (**BENECKE et al., 2000**). Chez l'homme, l'UCP3 est exprimée essentiellement dans le muscle squelettique et l'UCP2 dans les autres tissus. Par contre, l'UCP1 n'est exprimée que dans le tissu adipeux brun, présent chez le nouveau-né et les animaux hibernants (**RICQUIER et BOUILLAUD, 1998**).

B. 4.2 – STIMULI PSYCHOSENSORIELS

Les facteurs métaboliques ne sont pas les seuls à moduler la faim et la satiété. Diverses observations du comportement alimentaire humain ont dévoilé que la prise alimentaire peut s'allonger même si le rassasiement est atteint, comme elle peut s'interrompre malgré la persistance de la faim (**CHARNAY et al., 2001**). Ces études ont montré que le comportement alimentaire est influencé par une série de stimuli liés à la nature des aliments (qualités organoleptiques et leur palatabilité), les sensations gustatives et gastriques et les déterminants psychosociaux qui environnent la prise alimentaire.

B. 4.2.1 – Rôle de la palatabilité des aliments

Chez l'homme, les aliments sont choisis, et consommés d'après leur goût, leur odeur, et leur texture (*qualités organoleptiques*). Cette propriété des aliments définit leur *palatabilité*. Elles sont génératrices de stimuli à l'origine des sensations gustatives, olfactives ou visuelles. Le caractère plus ou moins agréable de ces sensations permet d'attribuer à l'aliment le degré de plaisir ou de déplaisir à le consommer ou non sans tenir compte de sa *valeur nutritionnelle*.

L'observation courante indique que la palatabilité intervient dans le déclenchement de la prise alimentaire par l'intermédiaire de l'*appétit*. L'appétit peut accentuer la prise alimentaire : l'aliment à consommer est associé à un plaisir prévisionnel attendu des sensations agréables qu'il déterminera. Plus la palatabilité d'un aliment donné est forte, plus grande sera la quantité ingérée et inversement. L'appétit est sélectif aussi : plus les aliments présentés à manger sont nombreux et diversifiés, plus grande sera l'émotion de consommation du repas. Une alimentation diététique, monotone, provoque une tristesse et tend à diminuer la prise alimentaire. Cet appétit doit être distingué de la faim, sensation indiquant de consommer des calories. Ainsi appétit et faim sont des notions différentes mais elles sont liées dans la plupart des situations car elles concourent ensemble à la réaction *d'éveil spécifique* de la prise alimentaire.

Ainsi nous constatons que cette composante hédonique (*palatabilité des aliments*) du comportement alimentaire, sans rapport avec la valeur nutritionnelle de l'aliment, peut donner lieu à des excès extrêmes de consommation conduisant à des surpoids. L'abondance de nourriture, la standardisation des régimes parfois dictés par l'industrie agro-alimentaire et la

sédentarité sont la source des déséquilibres nutritionnels constatés (**BRAY, 1999 ; STICE et al., 2000**). Néanmoins, dans un comportement alimentaire normal, des mécanismes physiologiques sont mis en jeu pour freiner l'effet de la palatabilité des aliments et la continuité de la prise alimentaire.

A court terme, la valeur hédonique des stimuli alimentaires décroît au fur et à mesure que la prise alimentaire se poursuit ; la palatabilité tend à s'inverser, diminuant ainsi la motivation à consommer l'aliment, voire même une motivation inverse (*comportement de rejet et refus de consommer à nouveau*). Ceci contribue à mettre fin à la prise alimentaire qui coïncide d'ailleurs avec la sensation de rassasiement et de satiété. Il a été constaté que les protéines et les glucides sont fortement alliesthésiants (*sensation d'être rassasié*) par rapport aux lipides. Cette régulation comportementale de la prise alimentaire est associée sur le plan métabolique avec une chute significative des concentrations sanguines de ghréline et une augmentation concomitante d'insulinémie et de leptinémie (**BASKIN et al., 1999**).

A long terme, un déficit énergétique provoqué par une restriction alimentaire cognitive peut augmenter la valeur hédonique des stimuli externes et entraîner une tachyphagie (*ceci explique en partie, la reprise de poids chez un sujet obèse après un régime sévère non progressif*). Il a été constaté que lorsqu'on s'éloigne brutalement de la valeur de consigne de l'adipostat (quantité de masse grasse corporelle), l'alliesthésie des aliments est lente à obtenir (**Le BARZIC et al., 2000**), ce qui aura pour conséquence l'entretien de consommation des aliments pour une durée plus longue, le plus souvent fortement caloriques (sucres à assimilation rapide).

B. 4.2.2 – Rôle des sensations gastriques et intestinales

Il est admis que la perception de contractions d'estomac vide, correspond à la sensation de faim, et la plénitude gastrique s'accompagne de sensation de satiété. La motilité gastrique n'intervient qu'à titre révélateur de l'état de besoin énergétique dans la faim et de rassasiement dans la satiété. La réponse gastrique est secondaire aux événements métaboliques et nerveux (**GUY-GRAND, 1979**). En effet, la stimulation des *mécanorécepteurs* de la muqueuse gastrique par augmentation de la pression intra-gastrique lors de la prise alimentaire, est transmise par voie vagale aux noyaux de l'hypothalamus médian qui sécrètent des neuropeptides anorexigènes (CART, CRH) et il y'a arrêt de la prise alimentaire. En début d'ingestion des aliments (suite à une faim), les informations mécaniques à point de départ oropharyngien (mastication, déglutition) permettent d'estimer au fur et à mesure le volume de la prise alimentaire et la taille du repas à consommer qui aboutit à la satiété. Cependant, dans certaines situation de stress (angoisse, anxiété), des contractions gastriques peuvent survenir, non liées à la faim, trompeurs pouvant entraîner une prise alimentaire inutile du point de vue métabolique.

D'autres part, en plus de la sensibilité mécanique de l'estomac (mécanorécepteurs), il existe le long du duodénum, des *chémorécepteurs* sensibles aux concentrations de glucose et d'acides aminés, qui vont transmettre par voie vagale des informations aux noyaux de l'hypothalamus. Le relais nerveux entre le tube digestif et l'hypothalamus n'est pas le plus important, c'est surtout via la sécrétion d'entérohormones, tel que la ghréline, la CCK et l'entéroglucagon (**TOUNIAN et al., 2005**).

B. 4.2.3 – Rôle des facteurs psychosensoriels

En outre de leur rôle dans la recherche et la sélection des aliments, les informations psychosensorielles (réflexes à point de départ sensoriel : olfactif, visuel, gustatif) en rapport avec

les qualités organoleptiques de l'aliment à consommer, ont leur importance dans les phénomènes de digestion par effet anticipateur et amplificateur des sécrétions digestives et pancréatiques. Ceci aura pour conséquence une meilleure utilisation métabolique et une économie de substrats. L'ensemble de ces événements est regroupé sous le nom de *phase céphalique de la digestion*. En effet, par réflexe vagal, les viscères du tube digestif et le pancréas sont informés par voie nerveuse de l'arrivée des aliments. Il a été décrit des insulinosécrétions en absence d'hyperglycémie en montrant simplement un repas appétissant ou fictif à un sujet (**CAHILL, 1970**). Les mécanismes anticipateurs permettent de réduire le délai d'intervention du pancréas. Ce délai serait relativement lent si l'on considère le temps qui sépare la digestion buccale au début de l'hyperglycémie dans l'artère pancréatique (transit digestif, absorption, mise en circulation des substrats). Une intervention retardée du pancréas exposerait à une perte fécale et urinaire de substrats (glucidiques, mais surtout en acides aminés) aux temps initiaux de la période prandiale. Ainsi, une hyperglycémie brutale par injection intraveineuse de glucose, non limitée par une insulinosécrétion immédiate, entraîne une glycosurie (perte de substrats énergétiques), car l'ensemble des phénomènes digestifs amplificateurs sont court-circuités en conséquence une insulinosécrétion de moins importance.

B. 4.3 – STIMULI HORMONAUX

Plusieurs peptides d'origine entéro-gastriques et glandulaires connus pour leur influence sur la digestion des aliments, ont eu le statut d'hormones. Il s'agit essentiellement de la *Cholécystokinine ou CCK-PZ* et l'*entéroglucagon ou Glucagon-like peptide*. Cependant, d'autres peptides gastro-intestinaux à statut hormonal ont été découverts et ont permis de mieux comprendre la régulation du comportement alimentaire. Il s'agit de la *Leptine* et de la *Ghréline*. L'*insuline* est considérée aussi faisant partie du tractus gastro-intestinal dans la mesure où elle est influencée par les facteurs de digestion (phase céphalique). Ses effets suivent l'absorption et l'assimilation des aliments (effets anticipateurs et amplificateurs). Elle exerce à la fois des actions en périphérie sur les tissus insulino-dépendants, mais aussi des effets centraux au niveau hypothalamique et en conséquence sur la régulation du comportement alimentaire. Ces hormones agissent donc sur les besoins énergétiques des 24 heures (régulation à court terme), mais aussi sur la composition de la masse grasse corporelle et donc le poids corporel (régulation à long terme).

B. 4.3.1- Cholécystokinine (CCK)

La CCK ou pancréozymine (CCK-PZ) est une entérohormone de nature peptidique sécrétée par les cellules endocrines du duodénum et le système neurovégétatif intestinal. La CCK est un important stimulant de la sécrétion enzymatique du pancréas et de la vésicule biliaire. Elle est un stimulant de l'insulinosécrétion et du glucagon. La CCK est sécrétée en réponse à l'arrivée des lipides dans la lumière intestinale. Elle est produite en quantités plus importantes lorsque le régime est gras (**MORAN et al., 1993**). Deux formes actives de cette entérohormone : la CCK_A et la CCK_B (**EMOND et al., 1999**). La CCK est impliquée dans le rassasiement via le nerf vague. D'ailleurs, la section du nerf vague bloque ses effets. Certains travaux ont montré que la CCK envoie un signal satiétogène au noyau du tractus solitaire (NTS) via le nerf vague. Elle a donc un pouvoir anorexigène, son administration à l'animal comme à l'homme diminue la prise alimentaire. Cet effet est plus important lorsque la CCK est administrée par voie intra-péritonéale (**SMITH et al., 1974**). Un fait intéressant, les souris qui n'expriment pas le récepteur à la CCK_A sont obèses (**KOPIN et al., 1999**).

B. 4.3.2- Ghréline

La ghréline peptide orexigène d'origine gastrique (secondairement le duodénum) (TOUNIAN *et al.*, 2005). Son effet stimulant de la prise alimentaire restait étonnant, puisque tous les autres peptides d'origine digestive sont anorexigènes (CCK, GLP-1, peptide YY3-36, pancreatic polypeptide-PP). *Ghréline* (KOJIMA *et al.*, 1999) de *ghre*, en indou : croissance et *relin* : sécrétoire (*release*). La ghréline peut traverser la barrière hémato-encéphalique (BANKS *et al.*, 2002). Au niveau central, elle se fixe au niveau du noyau arqué grâce à son récepteur transmembranaire GHS-R1_a (MONDAL *et al.*, 2005). Ce récepteur est exprimé principalement au niveau de l'hypophyse et secondairement au niveau des autres noyaux de l'hypothalamus et du système limbique (GNANAPAVAN *et al.*, 2002). Chez l'homme à jeun, les taux circulants de ghréline sont de l'ordre de 100-150 pmol/l. Cette valeur double 1 à 2 h avant chaque repas et chute dans l'heure qui suit l'ingestion d'aliments (CUMMINGS *et al.*, 2001).

Le rôle de la ghréline dans le contrôle du comportement alimentaire a été mis en évidence par son implication dans la régulation du bilan énergétique. Son profil sécrétoire circadien est corrélé au rythme des prises alimentaires. La ghrélinémie dépend de la masse grasse corporelle, de l'IMC, de la taille des adipocytes et de la leptinémie (TSCHOP *et al.*, 2001). Une perte de poids, même de 5%, suffit pour augmenter la ghrélinémie (CUMMINGS *et al.*, 2005). Les sujets atteints d'anorexie mentale présentent des concentrations de ghréline plasmatique augmentées par rapport à des témoins de même âge et de même sexe. Cette observation a été traduite comme étant un signal permanent la stimulation de la prise alimentaire afin de bloquer la chute pondérale déjà existante, appelée par ailleurs « *l'hormone, gardienne de la survie* » (CANCELLO *et al.*, 2004). Elle intervient donc à la fois dans la régulation du bilan énergétique à court et à long terme. Des travaux récents ont dévoilé que l'administration de ghréline au rat entraîne dans l'heure qui suit une compulsion alimentaire et dure pendant 24h (NAKAZATO *et al.*, 2001). Les enfants traités à la ghréline pour retard de croissance montraient une faim irrésistible (KORBONITS *et al.*, 2004).

Le niveau de la ghrélinémie varie proportionnellement à la glycémie. Elle chute dès que s'installe une hyperglycémie post-prandiale et augmente en état hypoglycémique. L'administration intragastrique de glucose déclenche une chute de la ghrélinémie. Des travaux effectués chez l'homme ont montré que les glucides sont de puissants sécrétagogues de la ghréline et à une moindre mesure les protides suivis des lipides (WOODS, 2004).

Au niveau central, la ghréline stimule la prise alimentaire par différents mécanismes : (i) elle agit sur la sécrétion du neuropeptide Y et de l'AgRP (**Figure 8**) et inhibe indirectement la libération de l' α -MSH, catabolique des neuropeptides CART et POMC. (ii) inhibe l'activité neurovégétative du nerf vague aboutissant au noyau du tractus solitaire du tronc cérébral impliqué dans la satiété. (iii) stimule la motricité et la sécrétion gastrique acide en augmentant l'excitation des neurones efférents du noyau dorsomédian ventral du tronc cérébral. (iv) potentialise la libération de GABA et stimule directement la libération d'orexines par l'hypothalamus latéral (CUMMINGS *et al.*, 2005).

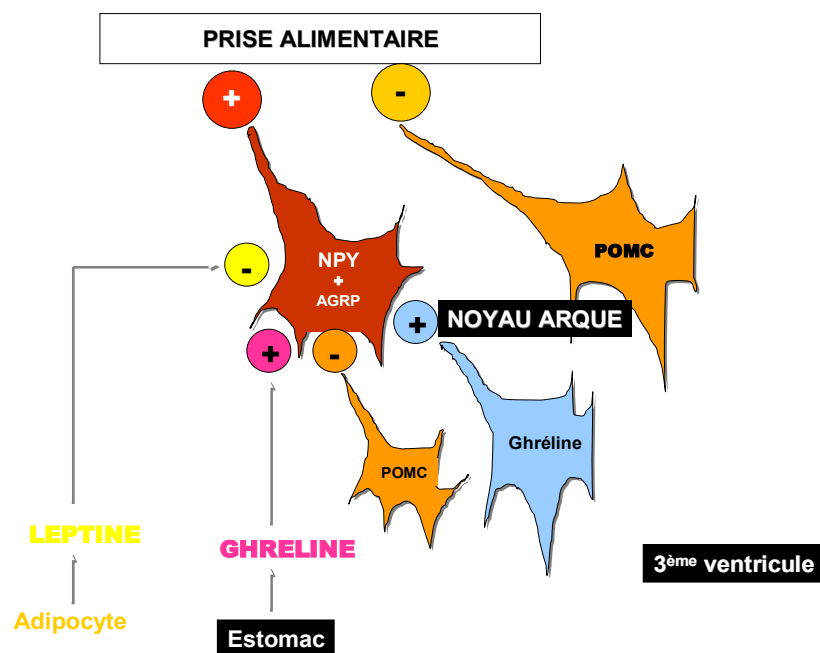


Figure 8 : Rôles de la Ghreline dans la régulation centrale de la prise alimentaire (GALAS et al., 2001)

Commentaires de la figure 8 : Le neuropeptide Y (NPY) et la protéine Agouti related protein (Agrp) produits par les neurones du noyau arqué stimulent la prise alimentaire, tandis que l' α MSH issue du clivage de la POMC l'inhibe. Plusieurs mécanismes sont susceptibles d'expliquer l'effet orexigène de la ghreline. Les neurones à ghreline localisés dans le noyau arqué exerceraient un effet stimulateur direct sur les neurones à NPY/Agrp. De plus, la ghreline produite par les cellules endocrines de la paroi gastrique pourrait passer la barrière hémato-encéphalique et stimuler également les neurones à NPY/Agrp. Enfin, la ghreline d'origine centrale et/ou périphérique pourrait aussi antagoniser les effets inhibiteurs de l' α MSH et de la leptine sur les neurones à NPY/Agrp.

B. 4.3.3 - Glucagon-like peptide-2 (GLP- 1 et 2)

Le GLP- 1 et 2 sont des peptides sécrétés par les cellules duodéno-jéjunales et à une moindre mesure par les neurones de l'hypothalamus. Le GLP-1 est un activateur neuronal (TANG-CHRISTENSEN et al., 2000). Il stimule l'activité des neurones à CCK et à α -MSH. Il inhibe la faim et renforce la satiété.

B.4.3.4 - Leptine

La leptine du grec *leptos* : minceur, est une protéine sécrétée par les adipocytes du tissu adipeux blanc, par l'estomac, le placenta, et le muscle (ZHANG et al., 1994). Grâce à deux modèles animaux d'obésité monogénique : la souris *ob/ob* et la souris *db/db*, le « système leptine » a été découvert. Le phénotype de ces deux types de souris mutantes est identique : il associe une obésité massive à développement précoce, une hyperphagie et une diminution de la dépense énergétique. A ces anomalies se greffe un défaut de la glycorégulation, un hyperinsulinisme et une infertilité. Les souris *ob/ob* ne produisent pas de leptine et les souris *db/db* sont hyperleptinémiques du fait de leur défaut en récepteur central. Chez l'homme, comme chez la souris, la mutation congénitale affectant le gène *ob* codant pour la leptine et le gène *db*

codant pour le récepteur central à la leptine entraîne une forte hyperphagie et une prise de poids (MONTAGUE *et al.*, 1997 ; CLEMENT *et al.*, 1998).

Le gène qui l'exprime est appelé « gène *ob* », correspondant à la souris obèse *ob/ob* dont le gène a subi une mutation et en conséquence la leptine n'est plus détectable dans le sang de cette souris. Chez l'homme, le gène *ob* est localisé sur le bras long du chromosome 7 (FRIEDMAN et HALAAS, 1998). La sécrétion de la leptine semble se faire selon un rythme nyctéméral : taux maximum entre 10h-14h et minimum entre 0h-2h (LUCINO *et al.*, 2004), mais également un rythme circannuel (HUKSHORN *et al.*, 2003). Ce rythme circadien de sécrétion de leptine est inversement corrélé au rythme de sécrétion de l'ACTH et du cortisol. Les valeurs normales sont situées à 12 ng/ml de plasma, alors que chez l'obèse et le diabétique de type 2, elles sont respectivement de 41 et 30 ng/ml de plasma. Il existe cependant un dimorphisme sexuel quant au taux de leptine circulante. A corpulence égale, la femme montre une leptinémie plus élevée que l'homme.

- *Relation Leptine – Régulation périphérique et cellulaire de la prise alimentaire*

Divers travaux ont démontré que la leptine est impliquée dans le contrôle de la prise alimentaire, elle est *anorexigène* (EDMOND *et al.*, 1999). Chez l'homme, une corrélation négative est retrouvée entre les concentrations de leptine et la taille du repas (CHAPELOT *et al.*, 2000). Autrement dit, à un niveau de leptinémie élevé s'accompagne une diminution de la consommation alimentaire. Il est important de souligner ici que contrairement à la leptine, les autres facteurs métaboliques (glucose, acide gras, acide aminés) et insuline n'entretiennent pas cette relation avec la quantité d'aliments ingérés. La leptine agit sur l'intervalle des repas en modifiant la durée de la satiété (CHAPELOT *et al.*, 2000). Elle agit en synergie avec la CCK, cette dernière potentialise les effets de la leptine par un puissant effet amaigrissant si elles sont toutes les deux injectées en périphérie (MATSON *et al.*, 2000). En outre, la leptine réduit la sécrétion d'insuline, augmente la lipolyse adipocytaire via une lipase hormonosensible et active la β -oxydation des acides gras au niveau mitochondrial. Ainsi, par ces effets métaboliques, la leptine épargne le glucose et diffère le signal de la faim provoqué par l'hypoglycémie.

Dans l'obésité humaine, la perte de poids sous régime diminue l'expression du gène *ob* dans le tissu adipeux sous-cutané et en même temps la leptinémie. Une perte de poids de 10% est associée à une diminution de leptinémie d'environ 50% (CARO *et al.*, 1996).

Au cours du jeûne total chez l'homme, les concentrations de leptine diminuent à partir de la douzième heure. Ni l'insuline, ni les corps cétoniques ne semblent être impliqués dans ces variations. La réalimentation normale (rapport glucides-proteines-lipides / 55-15-30%) entraîne une ré-ascension des taux de leptine. En revanche, une suralimentation massive hypercalorique entraîne l'effet inverse (chute de la leptinémie).

Chez l'homme, l'administration d'insuline ne paraît pas modifier l'expression du gène *ob* ou la leptinémie à court terme ; seule une hyperinsulinémie marquée et prolongée (plusieurs jours) pourrait stimuler la production de leptine. Une stimulation aiguë de l'axe corticotrope ne modifie pas la leptinémie à court terme. L'effet d'un hypercorticisme chronique sur la leptine plasmatique est discuté (OPPERT *et al.*, 1997). Cependant certains travaux ont révélé que chez l'homme, les glucocorticoïdes augmentent les taux circulants de leptine (BERNEIS *et al.*, 1996). Les principaux inhibiteurs de la sécrétion de leptine sont les catécholamines et les acides gras à longue chaîne. Chez l'homme, l'administration intraveineuse d'agonistes adrénergiques se traduit par une chute importante, rapide mais réversible de leptine plasmatique (PINKNEY *et al.*, 1998).

Les lipides sont des activateurs naturels de PPAR γ . L'activation de PPAR γ se traduit par une inhibition de la transcription de la leptine, empêchant ainsi le déclenchement du signal de satiété.

Sur un muscle de oxydatif (soléaire), au repos et en contraction, il a été montré que la leptine diminue les stocks de triglycérides intramusculaires par augmentation de leur hydrolyse et augmentation de l'oxydation des acides gras (STEINBERG *et al.*, 2002). La leptine stimule l'oxydation des acides gras au niveau du muscle en activant une protéine kinase activée par l'AMP, l'AMPK (Adénosine monophosphate kinase), qui elle-même phosphoryle l'ACC (acétylcoenzyme A carboxylase) et la rend donc inactive. En parallèle à son activation de l'AMPK, la leptine inhibe aussi directement l'activité de l'ACC. De ce fait, par inhibition de la synthèse de malonyl-CoA (sous la dépendance de l'ACC), l'afflux d'acides gras et la consommation d'acide gras par les mitochondries sont supérieurs. Toutes ces données permettent donc de fournir une explication à l'association de l'obésité, de l'insulinorésistance et du diabète.

L'administration quotidienne de leptine par voie intrapéritonéale à des souris *ob/ob* déficiente en leptine entraîne une réduction du poids corporel, de la masse grasse, de la prise alimentaire, de la glycémie et de l'insulinémie. De plus le traitement augmente la dépense énergétique, la température corporelle et l'activité locomotrice des animaux.

- **Relation Leptine – régulation centrale du comportement alimentaire**

Le mécanisme d'action de la leptine sur la prise alimentaire est presque exclusivement central au niveau des noyaux hypothalamiques. La leptine traverse la barrière hémato-encéphalique surtout sous sa forme liée et très peu sous forme libre (BANKS, 2001). Chez les obèses à masse grasse excessive, la fraction de leptine libre est plus élevée que celle liée (BRABANT *et al.*, 2000). D'ailleurs, il a été mis en évidence chez des modèles expérimentaux prédisposés génétiquement à développer une obésité par surcharge calorique, une population neuronale glucosensible plus faible par rapport aux animaux témoins et que leur fonctionnalité est détériorée (SONG *et al.*, 2001). Dans le même contexte ROUTH *et al.*, 2002, ont conclu que les neurones hypothalamiques glucosensibles ne sont pas uniquement des *sensors de glucose*, mais fonctionnent plutôt comme *intégrateur des voies métaboliques* qui permettent au cerveau de maintenir son *homéostasie énergétique*. Au niveau hypothalamique, la leptine se lie au récepteur *Ob-R* situé au niveau du *noyau arqué*.

Contrairement au gène *ob* de la leptine qui ne s'exprime quasi-exclusivement que dans l'adipocyte, le récepteur de la leptine est exprimé dans divers tissus périphériques (*foie, poumons, cœur, moelle hématopoïétique, rein, testicules, rate, pancréas*), mais essentiellement dans les noyaux de l'hypothalamus (*arqué, ventromédian, paraventriculaire et dorsomédian*) et le plexus choroïde (*lieu de formation du LCR dans la zone hypothalamique*). Au niveau du noyau arqué, la leptine active les voies *anorexigènes POMC* et inhibe les voies *orexigènes NPY/AGRP*. La leptine pourrait également exercer ses effets par l'intermédiaire d'autres neuropeptides comme le CRH (CONE *et al.*, 2001).

- **Relation Leptine – masse grasse corporelle**

Chez l'homme, il est actuellement établi que la leptine est un « marqueur » biologique de la quantité de masse grasse. Le rôle de la leptine dans l'*adiposité* chez l'homme paraît être celui d'un signal impliqué à *long terme*. L'expression du gène *ob* dans le tissu adipeux sous-cutané et les concentrations plasmatiques de leptine sont augmentées chez le sujet obèse par rapport au sujet de poids normal (BRAY, 1997). L'augmentation de leptine plasmatique chez l'obèse a conduit à envisager l'existence d'un phénomène de « résistance » à l'action de la leptine

endogène (**CARO et al., 1996**). Cette « leptinorésistance » (par similitude à l'insulinorésistance) pourrait résulter, au moins en partie, d'une diminution du transport de la leptine de la circulation générale vers le liquide céphalorachidien (LCR). La leptine circulante sera liée à une protéine de transport à cinétique très vite saturable. Chez l'homme, les taux de leptine sérique et celle du LCR sont équivalents. Toutefois, les capacités de transfert de la leptine du sang vers le LCR sont variables selon le niveau de régulation individuelle du tissu adipeux. Le rapport Leptine LCR/leptine sang est plus bas chez les sujets obèses.

Chez l'homme, certaines obésités monogéniques ont été également caractérisées. Ainsi, deux mutations inactivatrices du gène de la leptine ont été identifiées dans des familles consanguines. Une mutation homozygote du récepteur de la leptine a été aussi trouvée chez une famille kabyle : dans ce cas, il existe une « résistance » aux effets de la leptine qui est inefficace, même sécrétée en excès. Ces anomalies génétiques entraînent une obésité massive développée dès les premiers mois de la vie, et associée à des troubles du comportement alimentaire (**FROGUEL, 2001**).

B. 4.3.5 - Insuline

En dehors de ses effets sur la régulation de la glycémie et de la lipogenèse, l'insuline exerce une action *anorexigène* sur la prise alimentaire. L'administration intra-périventriculaire d'insuline induit une hypophagie et une perte de poids, alors qu'au niveau systémique, elle est lipogénique. Ceci a dévoilé un effet antagoniste de l'insuline sur le contrôle du poids corporel, (**SAAD et al., 1998**). Au niveau central (dans le noyau arqué), l'insuline inhibe l'expression du NPY qui est orexigène (**BASKIN et al., 1999**) et exprime la leptine, qui est anorexigène. Dans ce contexte, la majorité des études effectuées sur le comportement alimentaire, ont mis en évidence la relation taux circulants d'insuline et adiposité. Dans ces travaux, il a été montré que les variations de l'insulinémie sont transmises au liquide céphalorachidien (LCR) puis aux récepteurs à insuline au niveau des noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus. Chez le rat, lorsque l'insuline est perfusée à des doses physiologiques dans divers sites du VMH, elle provoque une diminution dose dépendante de la prise alimentaire. Alors que les mêmes perfusions faites dans la région périfornicale médiane diminuent légèrement la prise alimentaire et aucun effet n'a été observé dans l'hypothalamus latéral (LH). Ces expériences ont été corrélées positivement à la glycémie. En effet, l'inhibition de la prise alimentaire est toujours précédée d'une hyperglycémie qui se répercute sur la glycémie dans le LCR (hyperglycorachie) et inversement, l'hypoglycorachie puis l'hypoglycémie entraîne une stimulation de la prise alimentaire (**SCHWARTZ et al., 1992**). Cette stimulation a été associée également à l'augmentation des acides gras libres dans le sang et une légère perte de la masse grasse corporelle (**Le MAGNEN, 1988**).

B. 4.3.6 - Le peptide YY

Le peptide YY3-36 est sécrété par le tube digestif en phase post prandiale par les cellules endocrines tapissant l'intestin grêle et le côlon, proportionnellement au contenu des calories ingérées dans le repas. Il inhibe la prise alimentaire en agissant sur un récepteur spécifique Y2R situé au niveau du noyau arqué. Il diminue la libération de NPY orexigène et augmente la libération d' α -MSH, anorexigène. Le peptide YY3-36 induit une *sensation de satiété* pendant une période de 12 heures (**GUEVARA-AGUILAR et al., 1997**).

B. 5 – RÔLE DES NOYAUX ET DES NEUROPEPTIDES HYPOTHALAMIQUES DANS LA REGULATION DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

Les expériences de stimulation électrique et de lésion conduites dans les années 1950 ont mis en évidence le rôle majeur de l'hypothalamus dans le contrôle de la prise alimentaire et du poids corporel (**DELGADO et ARNAND, 1953**). Les centres de la "*faim*" et de la "*satiété*" ont été localisés respectivement au niveau de l'hypothalamus latéral (LH) et du noyau hypothalamique ventromédian (VMN). Les travaux de recherche de ces dix dernières années ont permis de mettre en évidence d'autres populations neuronales (**Figure 2**) exprimant de nouveaux neurotransmetteurs spécifiques qui influencent la prise alimentaire et la dépense énergétique (**MERCER et SPEAKMAN, 2001**). Ces différentes structures hypothalamiques interviennent dans le contrôle du comportement alimentaire *à court terme*, ils déclenchent et maintiennent l'activité alimentaire. En revanche, *à moyen et à long terme*, le comportement alimentaire est contrôlé par les réserves énergétiques adipeuses et par conséquent le poids corporel.

B. 5.1 – Hypothalamus latéral

L'aire hypothalamique latérale (AHL) ou ventro-latérale ou latéro-antérieure a été longtemps considérée comme étant le « *centre de la faim* » (**ARNAND et BROBECK, 1953**). Cette région s'étend le long de l'hypothalamus. Elle est composée à la fois de somas neuronaux et de fibres de passage, dont les plus importantes forment le faisceau médian du télencéphale (*medial fore-brain bundle*). Cependant, c'est le *faisceau dopaminergique nigrostriatal* qui est considéré comme la zone la plus importante de L'AHL contrôlant la prise alimentaire. Classiquement, l'AHL est considérée comme un *centre parasympathique*, par opposition à l'hypothalamus médian *orthosympathique* (**BERNARDIS et BELLINGER, 1993**).

Chez l'animal, la destruction de ces aires provoque une *aphagie* et une *adipsie* totales entraînant la mort. La stimulation électrique des zones de L'AHL entraîne une réponse ingestive immédiate chez le rat rassasié, mais en même temps provoque une décharge d'insuline et des contractions gastriques caractéristiques de l'état de faim. Les potentiels enregistrés dans les neurones de cette région montrent l'existence de glucorécepteurs dont la sensibilité à la glycémie varie en fonction du taux des acides gras circulants (**GUY-GRAND, 1979**). Par ailleurs, les stimulations électriques répétées en de nombreux sites de l'AHL du rat engendrent une hyperphagie et peuvent entraîner une obésité (**STEINBAUM et MILLER, 1965**). Les effets de cette stimulation s'exercent en périphérie via les systèmes ortho et parasympathique (**OOMURA et YOSHIMATSU, 1984**). Les enregistrements électrophysiologiques ont mis en évidence la réponse de neurones de l'AHL à la vue, à l'odeur ou au goût des aliments (**NORGREEN, 1970 ; NAKAMURA et al., 1989**). Les neurones de l'AHL sont capables d'intégrer des signaux sensoriels extéroceptifs provenant des aliments et des signaux internes de motivation alimentaire. Plus de la moitié de ces neurones sont capables de détecter une cytoglucopénie engendrée par une hypoglycémie préprandiale ou par injection d'insuline. Ces neurones dits « toniques » sont excitables avant et même après la prise de nourriture (**KATAFUCHI et al., 1985**).

Les neuromédiateurs les plus impliqués dans l'accroissement de la consommation de nourriture après stimulation de l'AHL -et libérés dans celle-ci- sont : les *catécholamines*, la *sérotonine*, le *glutamate*, les *opioïdes*. Les neurones à *MCH*, au *neuropeptide Y* et aux *Orexines* possèdent un rôle très important également. Notons que l'AHL contracte des connexions neuroniques avec le système limbique.

B. 5.1.1- Modulation neurochimique de l'AHL

-La voie noradrénergique

Parmi les fibres catécholaminergiques ascendantes provenant du tronc cérébral et qui traversent l'AHL certaines y envoient des terminaisons dont l'activité est fonction de l'état nutritionnel. Les effets de la noradrénaline dans le contrôle de l'adiposité via la leptine (COMMINS *et al.*, 1999) et de la thermogenèse sont les mieux connus (THOMAS et PALMITER, 1997). Dans l'anorexie provoquée par l'amphétamine, on retrouve une libération importante de catécholamines cérébrales, en particulier dans l'AHL périfornicale. Ce qui explique l'inhibition de la prise alimentaire avec une réduction spécifique des protéines (LEIBOWITZ et SHOR-POSNER, 1986). Ce sont les récepteurs β 2-adrénergiques et D2-dopaminergiques de l'AHL qui sont responsables de l'hypophagie. Inversement, le blocage de la transmission catécholaminergique dans l'AHL, engendre le déclenchement de la prise alimentaire et une hyperphagie (BLUNDELL et LATHAM, 1980). Ces données expérimentales suggèrent que les *catécholamines* sont *anorexigènes*.

-La voie dopaminergique

Comme tout comportement motivé, le comportement alimentaire est déclenché et maintenu par un processus de renforcement positif qui favorise la stimulation du sujet par la valeur hédonique des aliments et la poursuite de la prise alimentaire. Ce phénomène s'accompagne de l'activation du système dopaminergique mésolimbique qui relie notamment l'aire tegmentale ventrale au noyau accumbens. Ainsi, le degré d'activation du comportement alimentaire est fonction du niveau de motivation alimentaire (état de faim) et du caractère hédonique (palatabilité) de la nourriture présentée. Ce comportement s'accompagne de la *libération de dopamine* dans le noyau accumbens, libération qui est significativement plus importante chez le sujet à jeun ou lorsque les aliments consommés sont très palatables (WILSON *et al.*, 1995). Chez l'animal, si on provoque une dégénérescence des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale, le comportement de motivation alimentaire est supprimé, l'état de faim conduit à la mort de l'animal (PAPP et BAL, 1987). Les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale reçoivent des afférences directes de l'AHL (MOGENSON *et al.*, 1980) et en particulier des neurones à ORX.

- La voie sérotoninergique

C'est le neurotransmetteur le plus étudié dans le domaine de la prise alimentaire. On lui connaît actuellement une quinzaine de récepteurs. La plupart des molécules utilisées dans le traitement pharmacologique des TCA et de la prise de poids ont une composante sérotoninergique (BARNES et SHARP, 1999). Les systèmes sérotoninergiques périphériques et centraux contribuent à l'homéostasie énergétique. En général, leur activation par des agonistes réduit la prise alimentaire et stimule la thermogenèse (SIMANSKY, 1996; LEIBOWITZ et ALEXANDER, 1998; De VRY et SCHREIBER, 2000). Dans le cerveau, les projections 5-HT des noyaux du raphé vers l'hypothalamus sont à l'origine d'interactions entre cette amine et de très nombreux systèmes neuroendocriniens (RAAP et Van de KAR, 1999). Certaines de ces interactions pourraient contribuer aux effets *anorexigènes centraux de la sérotonine*. L'inhibition du système NPYergique du noyau arqué et ses projections vers le noyau paraventriculaire (NPV) joueraient un rôle majeur dans les effets anorexigènes et thermogènes du système sérotoninergique (DRYDEN *et al.*, 1996; CURRIE *et al.*, 1999). Cette inhibition opérerait via des récepteurs 5-HT1 et 5-HT2A/2C (DRYDEN *et al.*, 1996a ; CURZON *et al.*, 1997). L'activation des récepteurs 5-HT1B et 5-HT2C dans le NPV pourrait jouer un rôle dans la *satiété spécifique* pour certains macronutriments, tel que les graisses (SMITH *et al.*, 1999).

L'hypothalamus n'est pas la seule région concernée par les effets anorexigènes du système sérotoninergique. Les récepteurs 5-HT_{1B} sont localisés non seulement dans le NPV mais aussi dans des aires extra hypothalamiques, tel que le noyau central de l'amygdale. On peut enfin noter que le statut nutritionnel (régime alimentaire, jeûne) affecte la biosynthèse de la sérotonine, l'expression de ses récepteurs et de son transporteur membranaire dans le cerveau (**HALEEM et HAIDER, 1996; PARK et al., 1999**).

- La voie glutamanergique

L'injection directe de glutamate dans l'AHL induit une réponse alimentaire intense dans les 2 à 3 minutes qui suivent l'injection, cette réponse est dose dépendante. Dans les conditions physiologiques, le taux de glutamate augmente de plus de 300% dans la première minute de la prise alimentaire, revient au taux basal avant la fin de la consommation du repas et continue de chuter au moment du rassasiement. L'ensemble de ces données est en faveur d'un effet *orexigène* du glutamate. A l'opposé, les taux de GABA dans l'AHL présentent un profil différent de celui du glutamate et il sont associés plutôt au rassasiement (**RADA et al., 2003**).

- La voie des opioïdes

Les endorphines et les enképhalines sont les principaux peptides opiacés qui exercent un effet sur la prise alimentaire. La valeur hédonique des aliments est acquise au niveau central par leur intermédiaire. Chez le sujet obèse, il a été mis en évidence que l'injection de *naloxone* (antagoniste des peptides opiacés) abolit la réponse hédonique. Les opiacés semblent être des agents intermédiaires de l'appétit pour certains aliments. L'AHL et le NPV sont les sites hypothalamiques majeurs de synthèse d'opiacés. Les taux d'opioïdes varient en fonction du niveau de sensation de la faim. Les opiacés facilitent la prise alimentaire (**STANLEY et al., 1988**). Ils interagissent avec le système mésolimbique pour moduler la motivation alimentaire. Les opioïdes exercent donc une influence activatrice et tonique qui renforce la prise alimentaire. Cette influence met en jeu des récepteurs μ du noyau accumbens et, à une moindre mesure, des récepteurs μ_1 ou δ_2 de l'aire tegmentale ventrale (**RAGNAUTH et al., 1997**). L'effet hyperphagique des opioïdes met en jeu d'autres cibles neuronales, tel que les récepteurs μ du noyau paraventriculaire, du NTS, des neurones à ORX et du noyau central de l'amygdale (**GIRAUDO et al., 1998**).

B. 5.1.2- Modulation neuronales par les neuropeptides orexigènes

L'HLA contient diverses structures facilitatrices de la prise alimentaire, caractérisée par la présence de neurones à MCH qui se projettent dans le cortex et dans d'autres régions du cerveau, des neurones à Orexines, les neurones du noyau arqué à NPY et les neurones à galanine.

B. 5.1.2.1-Le neuropeptide Y (NPY) :

Le neuropeptide Y a été découvert en 1982 (**TATEMOTO et al., 1982**). C'est un peptide de 36 acides aminés, distribué largement dans le cerveau. Le site principal de sa synthèse est le noyau arqué. Les axones des neurones qui le synthétisent se projettent dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. L'AHL périfornicale étant le site majeur soumis aux effets du NPY (**STANLEY et al., 1993**). Les récepteurs du NPY sont classés en isoformes, les récepteurs NPY-Y1 et NPY-Y5, -présents dans l'hypothalamus- sont les plus impliqués dans l'effet orexigène, alors que les récepteurs Y2 participent à un rétrocontrôle négatif de la libération du NPY (**HU et al., 1996**).

Le NPY est le plus puissant *orexigène* connu. L'administration icv du NPY induit dans les minutes qui suivent l'ingestion massive de nourriture et maintient longtemps la motivation alimentaire (STANLEY, 1993). Le NPY stimule la prise de nourriture sur le plan quantitatif et qualitatif. En situation de choix alimentaire, il oriente préférentiellement la prise de nourriture vers la consommation de glucides (BECK et RICHY, 1999).

L'activité de la voie peptidergique noyau Arqué-AHL est contrôlée à court terme par une hormone à effet orexigène : la *ghréline*. Les neurones à NPY constituent la principale cible centrale de la *ghréline* (KAMEGAI et al., 2001). Quand le sujet est en état de faim, l'hormone libérée active les neurones à NPY de l'arc, qui expriment presque tous les récepteurs (type NPY5) de la *ghréline* au niveau de l'AHL (BAGNASCO et al., 2003). La *ghréline* possède également une action directe sur l'AHL (OLSZEWSKI et al., 2003), ainsi que sur les récepteurs du noyau du faisceau solitaire (FAULCONBRIDGE et al., 2003) influençant indirectement l'AHL par les voies ascendantes reliant les deux régions.

Au niveau hypothalamique, une micro-injection du NPY au niveau de l'AHL induit une augmentation spectaculaire de la taille et de la fréquence des repas même chez l'animal rassasié (BIVENS et al., 1998). Chez le sujet anorexique, le NPY limite l'anorexie consécutive au jeun et maintient l'activité de motivation alimentaire (BECK et al., 1990). Après plusieurs jours d'injection, il induit le syndrome d'insulinorésistance du sujet obèse (ZARJEVSKI et al., 1993). Cependant l'hyperinsulinisme déclenché de cette obésité par les injections du NPY est sous contrôle vagal, car la section bilatérale du nerf vague sous diaphragmatique empêche son développement (SAINSBURY et al., 1997).

Les injections icv de NPY font augmenter également les concentrations d'insuline et de corticostérone ou de cortisol (SAINSBURY et al., 1996_a). L'augmentation concomitante de corticostérone et d'insuline entraîne une stimulation de l'activité de la lipoprotéine lipase du tissu adipeux et une baisse d'utilisation du glucose par le muscle squelettique (ZARJEVSKI et al., 1994). Les conséquences d'hypersécrétion hormonales d'insuline et de corticostérone, favorisent la lipogenèse et la surexpression du gène *ob* codant pour la leptine dans le tissu adipeux (SAINSBURY et al., 1996). Dans les conditions physiologiques normales, la leptine agit comme facteur de satiété en se liant à son récepteur OB-Rb (forme longue du récepteur) situé principalement dans l'hypothalamus. La signalisation intracellulaire du message de la leptine passe par l'activation de la voie JAK-STAT qui représente la réponse physiologique de la leptine *in vivo* (décrit antérieurement). Chez le sujet normal, la boucle NPY/leptine a pour fonction essentielle de maintenir une prise alimentaire normo-calorique constante et à long terme un poids corporel stable. En revanche, chez l'homme obèse, cette boucle de régulation est altérée, principalement au niveau hypothalamique, le NPY est surexprimé et une résistance à l'action de la leptine (CONSIDINE et al., 1996), impliquant les glucocorticoïdes (UR et al., 1996). Cette observation est constatée dans le modèle animal d'obésité, tels que les rats *fa/fa* et les souris *db/db* et *ob/ob* (DRYDEN et al., 1994). Ces rongeurs génétiquement obèses sont caractérisés par une hyperphagie et un hyperinsulinisme (JEANRENAUD et al., 1985), associés à une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien qui entraîne une augmentation des concentrations de cortisol circulant, soit à l'état basal, soit en réponse au *stress* (GUILLAUME-GENTIL et al., 1990). Cependant, chez l'animal surrénalectomisé, l'administration de NPY ne conduit pas à une obésité. On conclue que durant la phase dynamique de constitution de l'obésité, la présence de *glucocorticoïdes* semble être indispensable pour permettre l'action centrale du neuropeptide Y. Il ressort de ces travaux que l'effet global des glucocorticoïdes se dirige vers un rôle de *modulateur* entre la périphérie et le système nerveux central: ils favorisent les effets du NPY et limitent ceux de la leptine (Figure 9). Chez ces modèles d'obésité, on note également une hypersécrétion de leptine. Cependant une résistance à l'action de leptine semble s'installer au

niveau hypothalamique et la prise alimentaire se maintient hyperphagique, car les concentrations du NPY persistent élevées. L'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien se maintient hyperactif, activant les efférences vagales qui stimulent la sécrétion d'insuline et chroniquement l'installation d'une obésité marquée.

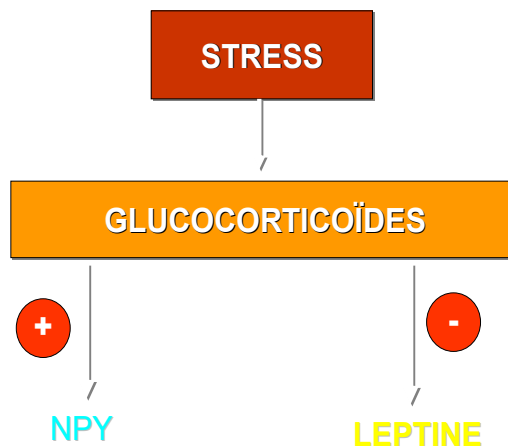


Figure 9 : Schéma simplifié d'une boucle de régulation entre le neuropeptide Y et la leptine médiée par les glucocorticoïdes devant un état de stress
(GUILLAUME-GENTIL *et al.*, 1990)

B. 5.1.2.2- Les orexines

Les orexines de deux types : ORX-A et ORX-B ou hypocrélines 1 et 2, sont orexigènes. Elles dérivent de la pré-pro-ORX localisée exclusivement dans l'AHL périfornicale (NAMBU *et al.*, 1999). L'expression du gène de la pré-pro-ORX dans l'AHL est significativement augmentée après restriction alimentaire (YAMAMOTO *et al.*, 2000) ou hypoglycémie induite par insuline (GRIFFOND *et al.*, 1999) ou une cytoglycémie induite par le 2-Dglucose (BAYER *et al.*, 2000). Ces données suggèrent que le signal hypoglycémiant initiateur du repas, reçu par les neurones glucodétecteurs de l'AHL, produit en partie son effet orexigène en activant les neurones à ORX de l'AHL. Après administration icv d'orexines. 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. 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 connections mentionnées ci-dessus, pourrait permettre d'activer le système à NPY et, par conséquent, déclencher la recherche et la prise de nourriture.

Les orexines sont impliquées également dans le niveau de vigilance en situation de faim (RODGERS *et al.*, 2002). En outre, les neurones à ORX sont innervés par les axones des neurones à CRH (BACKBERG *et al.*, 2002), à NPY et à α -MSH provenant du noyau arqué (ELIAS *et al.*, 1998). L'activation des ORX pourrait être déclenchée aussi par la sécrétion de ghréline (LAWRENCE *et al.*, 2002). En plus de l'hypothalamus, les axones à ORX innervent les structures nerveuses du système limbique, en particulier, l'amygdale et l'hippocampe (PEYRON *et al.*, 2002).

B. 5.1.2.3- Les mélanocortines

Découverte en 1983, la voie des mélanocortines joue un rôle majeur dans la régulation du comportement alimentaire, en particulier dans la satiété via la leptine. Il s'agit de la voie de l' α -MSH : *melanocyte stimulating hormone* (QU *et al.*, 1996 ; SHIMADA *et al.*, 1998). Les mélanocortines sont une famille de peptides produits à partir du clivage de la *proopiomélanocortine* POMC. Cette dernière est synthétisée dans le noyau du tractus solitaire et dans le noyau arqué. La famille des mélanocortines comprend l'ACTH et l' α -MSH.

Les récepteurs des mélanocortines sont de 5 types transmembranaires couplés aux protéines G : MC1-R (peau), MC2-R (surrénales), MC3-R et MC4-R (hypothalamus), MC5-R (à expression ubiquitaire). Le récepteur MC2-R est celui de l'ACTH, il régule la synthèse et la sécrétion des glucocorticoïdes (cortisol, corticostérone).

Dans l'hypothalamus, on note une interaction étroite entre les mélanocortines et les différents neuropeptides impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire. En effet, le NPY stimule la prise alimentaire, tandis que l' α MSH provoque, après la liaison à son récepteur MC4-R, une inhibition de la prise alimentaire. L'AgRP synthétisé aussi dans l'hypothalamus est un inhibiteur compétitif de la liaison de l' α MSH à son récepteur. Cette liaison pourrait aussi, via le récepteur MCR3-R, diminuer l'efficacité de la prise alimentaire (contrôle du poids corporel). La leptine, sécrétée par les adipocytes, se lie à ses récepteurs (R-lep) localisés sur les neurones du noyau arqué, et contrôle ce réseau neuropeptidergique en inhibant la synthèse du NPY et de l'AgRP et en stimulant celle de la POMC et donc de α MSH (**Figure 10**).

Les neurones à MCH (hormone de mélanocortine) sont localisés dans l'AHL, où ils ont une distribution semblable à celle des cellules à ORX. La MCH possède un effet orexigène (SCHWARTZ *et al.*, 2000).

Les travaux les plus récents ont montré que : (i) La MCH stimule la prise alimentaire après injection *icv* (DELLA ZUANA *et al.*, 2002) ; (ii) Le blocage des récepteurs MCH1-R et MCH2-R inhibe fortement la prise alimentaire, en particulier la consommation spontanée d'aliments palatables, et un traitement chronique engendre une diminution de poids (BOROWSKY *et al.*, 2002) ; (iii) A la différence du système ORX, le système à MCH n'est pas affecté par une glucoprivation (BAYER *et al.*, 1999) et ne relaye pas les effets orexigènes du NPY (DELLA ZUANA *et al.*, 2002) et de la ghréline (TOSHINAI *et al.*, 2003). Il ressort de ces travaux que les neurones à MCH n'influencent pas l'aspect énergétique ou nutritionnel du comportement alimentaire, mais il semble qu'ils sont liés au caractère hédonique des aliments (SAITO *et al.*, 2000).

B. 5.1.2.4- L'AgRP (*Agouti Related Peptid*)

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'hyper expression de la protéine Agouti dans l'organisme de cet animal, la protéine Agouti n'est pas exprimée dans le cerveau. C'est l'AgRP qui est active. Cette molécule apparentée à la protéine Agouti découverte en 1997, est un antagoniste des MC3-R et MC4-R. 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 NPV mais aussi vers d'autres sites hypothalamiques et extra hypothalamiques. L'AgRP et le NPY pourraient donc être co-libérés au niveau des terminaisons nerveuses dans le NPV. La fonction de l'AgRP serait donc de lever l'inhibition sévère induite par l' α -MSH car l'hyper expression de cette protéine conduit aussi au développement de l'obésité. Son expression est augmentée par le jeûne.

La protéine Agouti 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 induit de fortes augmentations de la prise de nourriture chez des rats rassasiés et à long terme on assiste à une forte augmentation du poids corporel. Ces résultats indiquent l'existence d'une inhibition de la prise de nourriture relayée par les récepteurs MC4-R (FROGUEL, 2001).

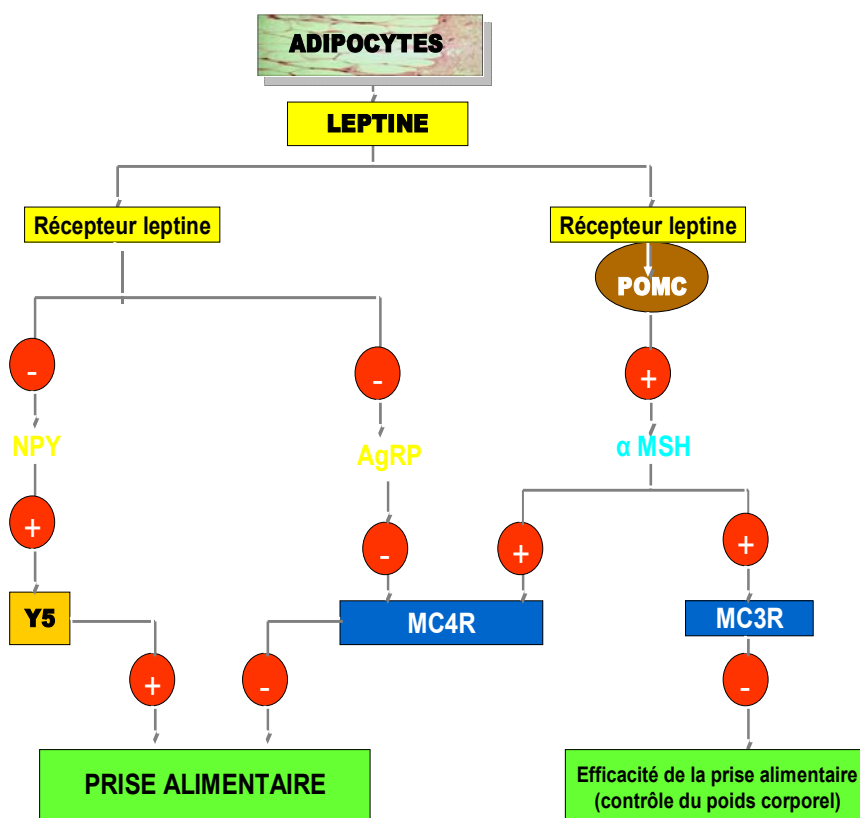


Figure 10 : Implication des mélanocortines dans la régulation centrale de la prise alimentaire. (FROGUEL, 2001)

B. 5.1.2.5- La galanine

La galanine est un neuropeptide orexigène synthétisé dans l'hypothalamus au niveau de deux populations neuronales : l'une dans le noyau arqué, l'autre dans le noyau paraventriculaire. Les neurones du NPV 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.

B. 5.1.3- Influence du système limbique sur l'AHL

Rôle de l'amygdale : Le complexe amygdalien reçoit des projections directes des relais gustatifs et des connexions denses avec l'AHL (BERTHOUD, 2002). La stimulation des noyaux de l'amygdale entraîne des réponses ingestives rapides de la nourriture. Le rat portant des lésions à l'amygdale peut consommer de la viande, aliment qu'il rejetait avant les lésions. Dans les conditions normales, l'animal acquiert très vite une aversion sélective pour un aliment auquel été associé une substance toxique ; si on porte des lésions bilatérales à l'amygdale, l'animal devient incapable de se référer à son expérience passée et consomme à nouveau l'aliment toxique. Ceci identifie le rôle de l'amygdale dans l'*automatisme alimentaire*, son implication dans le *choix des aliments* et dans la *mémorisation* de la nature des aliments à la base du vécu antérieur. (NISHIO et al., 2000). D'autres travaux, ont montré que des lésions bilatérales provoquées sur l'amygdale du chat, inhibent la compétition sur la nourriture en présence d'autres chats normaux. Ceci met en évidence, le rôle de l'amygdale dans l'*agressivité* et le combat pour l'acquisition de la nourriture (KAYSER, 1970). Il ressort de tous de ces travaux que l'amygdale possède différents rôles : réactions émotionnelles et hédoniques. A l'état général, il semble que l'amygdale participe aux processus du comportement alimentaire en deux phases : une première, *facilitatrice* qui participe à la prise alimentaire, expliquée par une *libération d'adrénaline* au sein de l'amygdale ; puis une seconde phase qui aboutit à la *satiété* par libération d'*acétylcholine* dans l'amygdale.

Rôle de l'hippocampe : Peu de travaux ont fait l'objet du rôle de l'hippocampe et du septum dans le contrôle du comportement alimentaire ; cependant certaines observations ont montré que des lésions portées à l'hippocampe reproduisent les mêmes effets que ceux observés suite à une lésion de l'amygdale, en particulier sur la gustation (palatabilité) d'un nouveau aliment pour le sujet (TRACY et al., 2001). Chez l'homme, les nouvelles informations hédoniques d'un aliment sont intégrées dans le *circuit de PAPEZ* : *hippocampo-mamillo-thalamique* pour être mémorisées. Sur le plan neuroanatomique, la formation hippocampique présente des connexions réciproques avec l'amygdale et l'AHL (BERTHOUD, 2002).

Rôle du septum : Le septum semble jouer un rôle dans le comportement alimentaire après la puberté. Il a été constaté que des stimulations provoquées dans la région postérieure du septum, accentuent l'aversion d'un aliment déjà connu, tel que le goût amer de la quinone. Ainsi, il s'est avéré que le septum a une action opposée à celle de l'amygdale sur l'aversion d'un aliment connu (*le septum tolère, alors que l'amygdale refuse*). Ceci explique le comportement de l'homme adulte vis-à-vis d'un médicament désagréable qu'il peut consommer, tandis que l'enfant ne peut pas. Il ressort que le septum agit comme un « atténuateur » des réactions émotionnelles.

B. 5.2 – HYPOTHALAMUS PARAVENTRICULAIRE

L'Hypothalamus paraventriculaire ou PVH est une structure inhibitrice de la prise alimentaire. Il intervient pour arrêter l'ingestion des aliments. Une électrocoagulation bilatérale du PVH provoque une hyperphagie et chroniquement une obésité. Par contre, si l'hyperphagie est empêchée par une restriction alimentaire, l'obésité ne se développe pas, ce qui indique que l'altération structurale du PVH peut ne pas conduire à un trouble métabolique (WEINGARTEN et al., 1985). Car, l'hyperinsulinisme n'apparaît qu'après l'installation de l'obésité. Ce qui a conduit les auteurs à conclure que ce type de lésions n'est pas du même type que ceux portées au noyau ventromédian. Dans les lésions à PVH, on constate que le sujet préfère les glucides aux protéines. Il semble ressortir de cette observation que le PVH exerce une inhibition sur la prise alimentaire en favorisant la consommation de glucides qui sont d'ailleurs des nutriments rassasiants.

- Activation des adrénorécepteurs α_1 et α_2

Sur le plan neuro-anatomique, le PVH reçoit une dense innervation noradrénergique provenant du tronc cérébral. Les récepteurs sont de type α_2 et α_1 respectivement excitateurs et inhibiteurs du comportement alimentaire (WELLMAN et al., 1993). En état de satiété, l'injection locale d'adrénaline ou de noradrénaline dans le PVH active la prise alimentaire au bout de deux minutes. Cette activation met en jeu les récepteurs α_2 alors que les α_1 stimulent les neurones du PVH et par conséquent arrêt de la prise alimentaire. L'effet orexigène via les récepteurs α_2 implique le système dopaminergique, mais aussi le système parasympathique. Cette même injection provoque une hyperglycémie (CHAFETZ et al., 1986). Cette régulation intervient lors de glucopénie cérébrale. En revanche, devant une hyperglycémie, le PVH est stimulé et il y a arrêt de la prise alimentaire, particulièrement le retrait de consommation des sucres alimentaires (SMYTHE et al., 1984).

- Action des opioïdes

L'injection de morphine ou d'un opiacé de synthèse dans le PVH déclenche la prise alimentaire, ce qui révèle que cette aire hypothalamique possède des récepteurs d'opiacés à action opioïde inhibiteurs du PVH. Cette ingestion alimentaire est indépendante de la valeur hédonique des aliments (GLASS et al., 2000).

- Action de la galanine

Les neurones noradrénergiques qui innervent le PVH présentent une colocalisation avec les neurones à galanine dont les sites de liaison avec ce peptide orexigène sont fortement présents dans le PVH. L'action locale de la galanine induit, comme celle de la noradrénaline, la consommation de glucides, mais elle stimule encore plus nettement l'ingestion de lipides (LEIBOWITZ, 1989). Le mécanisme d'action de la prise alimentaire par la galanine dans l'hypothalamus paraventriculaire dépend à la fois de la libération de la noradrénaline endogène et de l'intégrité des récepteurs α_2 , contrairement à l'action orexigène du NPY qui est indépendante de la noradrénaline (KYRKOULI et al., 1990).

- Action de la ghréline

Rappelons que cette hormone est libérée par l'estomac et a pour principale cible hypothalamique les neurones à NPY du noyau arqué qu'elle active. L'effet orexigène de la ghréline est supprimé après administration d'un antagoniste des récepteurs Y_1 et Y_5 , qui sont tous deux exprimés dans le PVH (BAGNASCO et al., 2003).

- Action des neurones à CRH

L'administration icv de CRH réduit la prise alimentaire, même chez des animaux hypophysectomisés (MORLEY et al., 1985). Il semble que le rôle anorexigène exercé par le PVH passe par l'intermédiaire des effets du CRH, car au niveau de cette aire hypothalamique la densité des neurones à CRH est importante. Ainsi, au cours de la prise d'un repas, la réduction progressive des concentrations en NPY dans le PVH et l'augmentation des taux d' α -MSH augmenterait l'activité des neurones à CRH. D'autre part, l'activation des récepteurs MC4 de la mélanocortine déclenche rapidement la transcription du gène CRH dans le PVH.

Ces différentes actions semblent montrer que la ghréline active les neurones à NPY du noyau arqué après un jeûne inter prandial, ils sont inhibés progressivement par la sécrétion du peptide YY3-36 au cours du repas. Il en résulte une augmentation des sécrétions de CRH du PVH

inducteurs d'effets anorexigènes sous le double effet de l'accroissement de l' α -MSH et de la diminution des taux de NPY.

B. 5.3 – HYPOTHALAMUS VENTRO-MEDIAN

Contrairement à l'hypothalamus latéral, l'hypothalamus ventromédian (HVM) a été longtemps pris comme « *centre de satiété* », des expériences d'électrocoagulation ou de lésion des noyaux de l'HVM conduisent à une hyperphagie, une prise de poids, un accroissement du tissu adipeux et un hyperinsulinisme (**FROHMAN et BERNADIS, 1968**). Cependant, cette conception de *centre de satiété* a été contestée par certaines expériences qui montrent que l'hyperinsulinisme et l'augmentation de l'adiposité précède de plusieurs jours l'hyperphagie. Ainsi il s'est dévoilé que la fonction essentielle de l'HVM n'est donc pas de déclencher la satiété, mais plutôt le contrôle de la sécrétion d'insuline en l'inhibant. Cet effet résulte d'un changement dans l'équilibre entre les influences opposées exercées par les nerfs ortho et parasympathique du système neurovégétatif sur les cellules β pancréatiques. Le parasympathique (branche pancréatique du nerf vague) devient dominant après lésions, ce qui explique l'hypersecrétion d'insuline.

L'utilisation de traceurs radioactifs a montré que les neurones de l'HVM sont reliés aux neurones pré-ganglionnaires du système végétatif via les fibres du système nerveux orthosympathique. Par ce relais, l'HVM peut réduire le tonus parasympathique et la sécrétion d'insuline. En même temps, les effets du sympathique vont favoriser la lipolyse du tissu adipeux qui est innervé par les fibres de ce système (**Le MAGNEN, 1992**).

En situation d'hypoglycémie, les neurones gluco-sensibles de l'HLA interviennent dans le déclenchement de la prise alimentaire glucopénique-induite, alors que les glucorécepteurs des neurones de l'HVM commandent les sécrétions hormonales qui favorisent la mobilisation des réserves énergétiques, notamment adipeuses. L'activation de ces neurones de l'HVM multiplie par 3 à 8 le turn-over de la noradrénaline dans différents organes, alors que l'HLA et PVH n'ont aucun effet sur la sécrétion de ce neuromédiateur (**SAITO et al., 1989**).

Le niveau des réserves graisseuses est contrôlé à long terme (degré d'adiposité traduit par les taux sanguins de leptine) et à court terme (niveau de la glycémie des 24h) par les neurones de l'HVM. Des signaux d'adiposité provenant du tissu adipeux informent l'HVM du volume du tissu adipeux. Pendant la phase active du nyctémère, la lipogenèse (due à l'ingestion des aliments) et l'insulinosécrétion post-prandiale sont importantes. Pendant les phases interprandiales et durant le sommeil, l'insulinémie est maintenue à un niveau très bas et la libération des catécholamines devient élevée, ce qui favorise à la fois la dégradation du glycogène, mais surtout la mobilisation graisseuse. Ainsi, le glucose est épargné au profit des tissus gluco-dépendants (ce qui explique l'effet Randel par l'HVM).

L'HVM contrôle cette périodicité lipostatique et hormonale circadienne, sous l'influence des signaux chronobiologiques de l'adiposité. Parmi ces signaux, la plus importante est une activité intracellulaire C-Fos (signalisation cellulaire) induite dans les neurones de l'HVM sous les effets de la leptine, car au niveau de cette aire hypothalamique la densité des récepteurs à la leptine est élevée (**ELMQUIST et al., 1997**). Cette action peut être indirecte via les récepteurs de types Y1 et MC4, fortement présents dans l'HVM (**INUI et al., 1999**).

B. 5.4 – NOYAU ARQUE (*nucleus arcuatus* : Arc)

Le noyau arqué (arc) est une des régions du SNC dites « *fêestrées* », c'est-à-dire dépourvues de barrière hémato-encéphalique. Il peut donc être pénétré par des polypeptides hormonaux circulants tels que l'insuline et la leptine. Le arc représente ainsi la cible principale des signaux de l'adiposité. Des expériences siamoises (circulation croisée) entre deux animaux ont démontré que toute manipulation sur l'un des animaux le rendant obèse provoque l'obésité chez l'autre animal (**PARAMESWARAN et al., 1977**).

Le noyau arqué contient deux populations distinctes de neurones peptidergiques qui exercent des effets opposés sur le contrôle de la prise alimentaire, ces neurones expriment le récepteur de la leptine. Les neurones appartenant à chacun de ces deux groupes se projettent sur le PVH et l'AHL, ils projettent aussi leurs axones au sein même du noyau arqué, ce qui sous-tend des interactions étroites entre les deux systèmes. D'une façon générale, lorsque l'un des groupes de neurones est stimulé, l'autre est freiné (**SCHWARTZ et al., 2000**).

Les neurones exprimant le NPY sont localisés dans la partie médiane du arc dont la synthèse est inhibée par la leptine. L'injection d'infimes doses de NPY (de l'ordre de nanomole) dans les ventricules cérébraux ou directement dans le PVH ou l'AHL entraîne une prise alimentaire considérable (**STANLEY et al., 1993**). Ces données suggèrent que l'effet rassasiant de la leptine passe par le blocage des neurones à NPY. Cet effet supprime l'action tonique de leurs projections sur deux autres structures nerveuses : levée d'inhibition exercée par les neurones du PVH et d'activation des neurones de « faim » de l'AHL. Ces actions de la leptine seront renforcées par l'insuline et par le glucose lui-même, car certains neurones à NPY expriment les gènes du GLUT2 et la glucokinase, deux protéines clés dans la glucodétection.

Dans le arc, un autre neuropeptide est colocalisé dans les neurones à NPY : le peptide de type « Agouti » (AgRP) qui est un antagoniste endogène des récepteurs de mélanocortine. Son administration centrale a un puissant effet orexigène qui s'ajoute à celui du NPY et le prolonge dans le temps (**HAGAN et al., 2001**). Comme pour le NPY, la synthèse de l'AgRP est régulée négativement par les taux de leptine (**ELIAS et al., 1999**). A court terme, la ghréline à effet orexigène régule positivement la synthèse à la fois du NPY et de l'AgRP (**KAMEGAI et al., 2001**).

Dans les neurones du arc, on retrouve également deux autres neuropeptides qui inhibent la prise alimentaire : l' α -MSH et le CART. L'activité métabolique des neurones exprimant ces deux neuropeptides, mesurée par l'expression de C-Fos est augmentée par la leptine (**ELIAS et al., 1999**). Leur mise en jeu contribuerait à la fois à favoriser les effets anorexigènes en stimulant les neurones de « rassasiement » du PVH et d'inhiber les « neurones de faim » de l'AHL, via la libération d' α -MSH dans les deux structures hypothalamiques. L'effet global est de réduire la prise alimentaire.

C- LES TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

Le changement des habitudes alimentaires et des « modes » de civilisation contemporaine a conduit à une forte fréquence des troubles du comportement alimentaire (TCA), en particulier dans les sociétés industrialisées. Les causes de ces troubles sont liées à un comportement de consommation d'aliments hypercaloriques en excès (*comportements de boulimie et de compulsion*) ou au contraire à un comportement de restriction dans le but de maigrir. Les TCA

induisent des désordres métaboliques et des altérations de l'état nutritionnel parfois sévère et grave. La restriction cognitive et l'anorexie conduisent à un état de dénutrition, les hyperphagies conduisent souvent à l'obésité.

Nous avons présenté dans le chapitre précédent les séquences et l'analyse d'un comportement alimentaire normal, nous allons maintenant exposer les différentes anomalies du comportement alimentaire (CA), il est important au cours de l'anamnèse du sujet de distinguer entre un symptôme et un syndrome du CA. L'anorexie (perte momentanée de l'envie de manger) est un symptôme qui se retrouve dans différentes circonstances pathologiques. A l'opposé, *l'anorexie mentale* est un syndrome. Il est tout à fait normal qu'un sujet fébrile montre une hypophagie ; alors que l'hyperphagie est le symptôme d'un *syndrome anorexie boulimie*. Nous allons donc présenter les signes qui conduisent à une augmentation ou à une diminution de la prise alimentaire, décrits par certains auteurs (**GUY-GRAND et al., 2001**).

C1- LES HYPERPHAGIES

C1.1- Hyperphagie prandiale

L'hyperphagie prandiale correspond à une augmentation des apports caloriques au moment des repas. Elle peut être liée soit à :

- Une exagération de la faim et /ou de l'appétit
- Une sensibilité excessive au plaisir sensoriel (excitation du centre hédonique) de l'aliment
- Un recul du rassasiement ou à l'absence de satiété
- Un dépassement de la satiété

Au cours de cette hyperphagie, si le sujet a tendance à consommer rapidement son repas avec ingestion de grandes portions, l'hyperphagie devient une tachyphagie. Il faut souligner que la notion d'hyperphagie est mal identifiée, car la consommation alimentaire chez chaque individu est liée à son apprentissage préalable et la norme d'une consommation sera donc relative.

C1.2- Hyperphagies extra prandiales

C1.2.1- Le grignotage

Le grignotage est caractérisé par l'ingestion répétée, quasi automatique, de petites quantités de divers aliments non spécifiques sans ressentir de faim ou d'appétit, bien que les aliments consommés soient souvent jugés agréables. Il s'agit d'un comportement "passif" où la disponibilité des aliments, facilement accessibles, joue un rôle essentiel. Le grignotage est facilement admis par les patients, car il ne s'accompagne pas spécifiquement d'un sentiment de culpabilité. Sa quantification est souvent difficile du fait de son caractère passif, répété et automatique.

C1.2.2- Les fringales

Il s'agit d'un besoin impérieux de manger en dehors des repas. Cette consommation alimentaire rapide, en général sucrée est due à une hypoglycémie fonctionnelle.

C1.2.3 - Compulsions alimentaires

Les compulsions alimentaires décrivent une consommation impulsive, brutale d'un aliment (ou une catégorie d'aliments) donné, souvent apprécié, en dehors des repas, typiquement en

réponse à une envie plutôt qu'à une faim. Le début de consommation de l'aliment s'accompagne initialement d'un soulagement, voire d'un plaisir, puis d'un sentiment de culpabilité chez les personnes obèses. La notion de compulsion est indépendante du volume de la prise alimentaire. Ces épisodes surviennent fréquemment en fin de journée en rapport avec l'angoisse émergente du milieu social, avec la perte du contrôle sur la prise alimentaire lors du retour à domicile. Les compulsions sont fréquentes aussi chez les patients sous régime restrictif hypocalorique. Ce comportement témoigne de la difficulté du sujet à se retenir devant cette compulsion.

C1.2.4 – Accès boulimiques

L'accès boulimique devant des prises alimentaires massives est défini comme étant une crise. Les crises surviennent en dehors des repas en l'absence de sensation de faim. Au cours de l'accès, le sujet ingère de grandes quantités de nourriture (tachyphagie) au-delà de toute satiété, la qualité gustative des aliments est généralement indifférente, c'est en général la contenance gastrique qui constitue le facteur limitant le volume de la prise. Le sujet s'arrête à cause de l'apparition de douleurs gastriques ou par vomissements spontanés. Pendant les crises, le sujet est seul et le comportement boulimique est en général caché à l'entourage. Il est généralement conscient du caractère anormal de son comportement et ressent une culpabilité. La boulimie peut être liée ou non à des vomissements. La forme compulsive avec vomissements ne conduit pas à l'obésité, alors que la forme sans vomissements conduit à l'obésité.

Par ailleurs, on peut observer des TCA mixtes qui associent à la fois boulimie et compulsion. Les prises alimentaires sont nocturnes connues sous le nom de *Night Eating Syndrome*. Les sujets atteints se réveillent et se lèvent pour manger sur un mode de compulsions boulimiques (JEAMMET et CORCOS, 2000).

C1.3 – La désinhibition

Ce TCA représente un état transitoire d'hyperphagie pendant lequel le contrôle sur la prise alimentaire se relâche brutalement. Cette perte de contrôle n'est pas due à des facteurs humoraux, mais à des facteurs cognitifs. Le sujet sous-estime la valeur calorique réelle de l'aliment. L'abandon du contrôle est généralement déclenché par des événements stressants tel que l'émotion et l'anxiété. Il est très important de préciser que la désinhibition peut ne pas résulter d'une restriction alimentaire préalable.

C2- LES HYPOPHAGIES

Les hypophagies peuvent avoir plusieurs origines :

- Une anorexie mentale
- Une anorexie par absence de faim et/ou d'envie de manger à l'heure habituelle des repas.
- Un refus de manger malgré la présence de signaux de faim
- Une restriction alimentaire volontaire ou cognitive pouvant aller jusqu'au jeûne total

C2.1- Le comportement de restriction cognitive

La restriction cognitive se définit comme l'intention consciente et délibérée de limiter la prise alimentaire en inhibant les sensations de faim dans le but de perdre du poids et/ou de le maintenir (HERMAN ET POLIVY 1990, BASDEVANT, 2000). Cependant, cette restriction cognitive peut être interrompue par des épisodes de *désinhibition* avec des accès hyperphagiques. On distingue deux états d'inhibition liés ou non à une perte de contrôle sur la consommation des aliments (APFELDORFER et ZERMATI, 2001).

C2.1.1- Etat d'inhibition sans perte de contrôle

Cet état est hypophagique. Il est dominé par des informations cognitives. Au cours de celui-ci, le sujet renonce délibérément à se soumettre à ses sensations de faim et de satiété pour contrôler son poids par des règles alimentaires restrictives. Cependant, l'application de ces règles conduit à un comportement alimentaire en décalage avec les mécanismes de régulation de la prise alimentaire. La faim, les appétits et le rassasiement ne sont plus pris en compte et ne contrôlent plus les prises alimentaires.

C2.1.2 - Etat d'inhibition avec perte de contrôle

Cet état alternatif est reconnu par des accès hyperphagiques. Il survient souvent après la phase de restriction cognitive. Il peut être diagnostiqué comme une hyperphagie boulimique, décrit sous le nom de *Bulimia nervosa* ou de Binge eating disorder. Les facteurs déclenchants sont divers: exposition à des aliments interdits, émotions, prise de médicaments.

C2.3- Anorexie métabolique

C'est un maintien assez prolongé de l'état de satiété malgré que le sujet perçoive les signaux de faim. Cette forme d'anorexie est due à la libération dans le sang d'une quantité importante de corps cétoniques en rapport avec une lipolyse intense et qui inhibent l'envie de manger. La prise alimentaire qui s'en suit est très réduite en volume et un nouvel état de satiété s'installe rapidement. Les sujets atteints par l'anorexie métabolique sont maigres, mais non asthéniques.

C2.4- Anorexie mentale

C'est le syndrome le plus anciennement connu, plus particulièrement chez la fille adolescente. Ce syndrome peut être soit autonome, soit un symptôme d'une pathologie psychiatrique, telle que la schizophrénie. Ecartant cette dernière, l'anorexie mentale est caractérisée par une réduction volontaire des apports alimentaires avec maîtrise de la sensation de faim. Dans l'anorexie mentale, les activités sociales (scolaires, sportives) sont conservées et parfois exagérées alors que le sujet est cachectique (*il montre qu'il est en bonne santé*). L'origine de cette affection est psychologique et remonte à l'enfance (conflit parental, refus de la féminité, crainte de prendre du poids).

D- NOTIONS SUR LE SYNDROME METABOLIQUE ou SYNDROME D'INSULINORESISTANCE

D.1- Définition

Individualisé il y a une dizaine d'années sous le nom de syndrome X de REAVEN (**REAVEN, 1988**) ou syndrome d'insulinorésistance, le syndrome métabolique a été situé depuis, au centre d'une constellation complexe de troubles métaboliques majeurs reconnus comme facteurs de risque cardiovasculaire (obésité androïde, hyperinsulinisme, dyslipidémies). Ce syndrome vient d'être révisé par la fédération internationale du diabète (**ALBERTI et al., 2005**) et par REAVEN lui-même (**REAVEN, 2005**) où certains facteurs de risques sont revus à la baisse, en particulier l'intolérance au glucose et les triglycérides. Le rapport albumine/créatinine et l'estimation du tissu adipeux viscéral ont été rajoutés. Notons toutefois, au vu de l'épidémie mondiale de l'obésité et du diabète de type 2, que le SM fait encore l'objet de grands débats scientifiques et de controverses où un consensus n'est pas encore atteint entre l'OMS et les autres

organismes scientifiques de santé, tel que la NCEP-ATPIII et l'ADA (KAHN *et al.*, 2005). Cependant, on admet qu'un sujet est touché par le SM s'il cumule trois paramètres parmi les six facteurs de risque suivants (tableau 1):

Tableau I : Principaux éléments diagnostiques du syndrome métabolique

Glycémie à jeun (intolérance au glucose) : $> 1 \text{ g/l} < 1,26 \text{ g/l}$, Triglycérides sériques : $> 1,30 \text{ g/l}$, Cholestérol HDL : $< 0,45 \text{ g/l}$ chez l'homme et $< 0,50 \text{ g/l}$ chez la femme, Tour de taille : $> 90 \text{ cm}$ chez l'homme et $> 80 \text{ cm}$ chez la femme, Pression artérielle : $> 130/85 \text{ mmHg}$, Albumine/créatinine : $> 30 \text{ mg/g}$.

L'intérêt du syndrome métabolique revient au fait qu'il soit responsable d'un accroissement du risque cardiovasculaire. Il doit être reconnu précocement et traité par des moyens hygiéno-diététiques et éventuellement pharmacologiques, pour réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire et son évolution vers un diabète de type 2.

Les sujets à risque sont les sujets sédentaires ayant une surcharge pondérale tronculaire ou abdominale dite de type viscéral ou androïde, ayant des antécédents familiaux de diabète de type 2 ou présentant des facteurs de risque d'athérosclérose tels qu'une dyslipidémie, une intolérance au glucose, une hypertension artérielle et une hérédité coronarienne. Les principaux critères diagnostiques sont regroupés dans le *tableau I*. D'autres expressions pathologiques doivent faire évoquer la possibilité d'un syndrome métabolique. La goutte peut s'exprimer dans ce contexte métabolique comportant habituellement une hyperuricémie.

D.2- Physiopathologie du syndrome métabolique

La physiopathologie de l'insulinorésistance est l'élément central du syndrome métabolique. Les facteurs pathogéniques les plus importants sont l'obésité, la sédentarité et la prédisposition génétique.

L'insulinorésistance (IR) correspond à une diminution de la réponse des organes cibles à l'insuline. Un état de résistance à l'action de l'insuline s'installe lorsque des concentrations circulantes normales d'insuline n'arrivent pas à produire les effets biologiques de l'hormone. Au cours de cette phase constitutionnelle de l'IR, le pancréas augmente sa capacité de produire l'insuline qui régularise la glycémie tout en amplifiant les vitesses de stockage des graisses en augmentant l'activité des enzymes de la lipogenèse. Cette situation entraîne une hypersécrétion réactionnelle d'insuline. Cette hypersécrétion compensatoire permet dans un premier temps de maintenir la glycémie dans la normale. Néanmoins, après plusieurs années d'hypersécrétion d'insuline, les cellules β du pancréas ne peuvent plus assurer un accroissement complémentaire de la production d'insuline. Ce stade inaugure l'intolérance au glucose (entre 1,10 et 1,26 g/l de glycémie). A ce stade, le profil de sécrétion de l'insuline par les cellules β pancréatiques commence à présenter des anomalies. L'effet biologique maximal de l'insuline est observé pour une occupation de 10 à 20% de la totalité des récepteurs selon les tissus. L'IR est dans la majorité des cas liée à une diminution du nombre de récepteurs ou de l'affinité des récepteurs (KAHN, 1978). Chez le diabétique insulino-traité des doses d'insuline quotidiennes élevées sont nécessaires pour obtenir les mêmes effets biologiques par rapport à un sujet normal.

Sur le plan constitutionnel, l'adiposité abdominale déterminée par le tour de taille semble refléter le mieux l'état d'insulinorésistance. Sur le plan systémique, une diminution de l'insulino-sensibilité périphérique, particulièrement au niveau du muscle squelettique est un élément clé de l'insulinorésistance. Elle est évaluée par le modèle du HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) ou le clamp hyperinsulinémique-euglycémique. L'augmentation de la masse grasse, en particulier le tissu adipeux viscéral s'accompagne d'une lipolyse accrue. Il en résulte une élévation des acides gras libres circulants dont l'oxydation par le muscle réduit l'utilisation périphérique du glucose. Le tissu adipeux viscéral est plus sensible à l'action des glucocorticoïdes parce qu'il est le siège d'une expression élevée des récepteurs aux glucocorticoïdes et de l'activité 11 bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase de type I qui amplifie l'action de ces hormones (**SECKL et WALKER, 2001**).

La dyslipidémie du syndrome métabolique, très fréquente sinon constante, souligne le rôle clé de l'insuline dans le métabolisme lipidique. Des études par clamp hyperinsulinique ont montré une association entre la dyslipidémie et l'insulinorésistance indépendamment de l'indice de masse corporelle et de l'obésité abdominale. L'afflux des acides gras libres au niveau hépatique induit une accumulation des triglycérides dans le foie et augmente la production de lipoprotéines VLDL enrichies en triglycérides ce qui, en association avec la réduction de l'activité de la lipoprotéine- lipase liée à l'insulinorésistance, entraîne une hypertriglycéridémie. L'excès des triglycérides circulants entraîne une augmentation des fractions LDL et diminution des HDL. Ces différents mécanismes expliquent le profil lipidique athérogène caractéristique du syndrome métabolique: hypertriglycéridémie et diminution du HDL cholestérol (**VERGES, 1999**).

E- NOTIONS SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OBESITE

E.1- DEFINITION ET CAUSES DE L'OBESITE

L'obésité est une pathologie multifactorielle. Elle peut être d'origine monogénique, dans laquelle l'environnement joue un rôle permissif ou alors polygénique (formes les plus nombreuses > 90-95%). Toutefois, dans le cas général, l'obésité est une pathologie résultant d'un déséquilibre chronique entre les apports caloriques et les dépenses énergétiques, l'excédent d'énergie étant stocké sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux. La genèse de l'obésité est un phénomène complexe. Chaque personne est différente face à tous les facteurs favorisant l'obésité. En effet, l'exacerbation du tissu adipeux peut être assimilée à un stockage d'énergie sous forme de triglycérides afin de prévenir des périodes de jeûne long. Pour cela, il faut que les apports caloriques alimentaires aient été supérieurs aux dépenses. La constitution d'une obésité peut donc être la conséquence :

- d'un excès d'apport alimentaire,
- d'une réduction des dépenses énergétiques, surtout celles de l'activité musculaire,
- d'une diminution des dépenses par des mécanismes orientant le métabolisme intermédiaire vers des voies énergétiques plus économiques (**LUBETZKI et al., 1978**).

Les deux premiers facteurs sont les causes de l'obésité exogène, tandis que le troisième serait prépondérant dans les obésités « endogènes » ou génétiques.

Dans l'espèce humaine, la masse adipeuse normale doit représenter 13 à 18% du poids corporel. Les différentes méthodes de mesure donnent pour *référence* (homme de 25 ans pesant

65 kg) une masse grasse adipeuse égale à environ 13% du poids corporel. Chez la femme, ce pourcentage s'élève à 18%. Physiologiquement, la masse adipeuse varie selon l'âge, elle augmente durant la puberté (surtout chez la fille) et chez le sujet âgé en raison de la diminution de la masse musculaire.

Selon la répartition corporelle de l'excès de la masse grasse, l'obésité qui en découle aura des caractéristiques phénotypiques et génotypiques différentes (BOUCHARD *et al.*, 1993). On distingue :

- *Les obésités gynoïdes* où le dépôt graisseux est maximal au niveau pelvien dans la zone iliaque du bassin et des membres inférieurs.

- *Les obésités androïdes* caractérisées par la prédominance de la surcharge adipeuse au niveau scapulaire dans les zones de l'abdomen et du thorax, voire même autour du cou et de la nuque.

La distinction entre ces deux types d'obésité, peut être appréciée quantitativement en calculant le rapport adipo-musculaire brachial et fémoral ou simplement par un relevé du tour de taille au ruban mètre.

Sur le plan histologique, l'*obésité gynoïde* est de type cellulaire *hyperplasique*, caractérisé par l'augmentation congénitale ou acquise du nombre des adipocytes dont le volume est normal. Cette obésité est appelée aussi *endogène* ou *constitutionnelle*. Le nombre des cellules adipeuses n'étant pas susceptible d'être réduit et par conséquent ni la restriction calorique alimentaire, ni l'exercice physique ne pourraient réduire l'excès de masse grasse corporelle. Cependant, cette forme d'obésité n'a pas été corrélée aux maladies métaboliques, tel que le diabète.

A l'opposé, l'*obésité androïde*, est de type cellulaire *hypertrophique*, caractérisé par l'accroissement du volume cellulaire de l'adipocyte. Cette obésité exogène (due à un excès d'apport calorique alimentaire) répond à un régime restrictif calorique et à l'exercice physique. Cependant, l'obésité androïde se complique de diabète de type 2 et d'hypertension artérielle. Elle s'accompagne souvent d'hyperuricémie et de dyslipidémies. L'ensemble de ces désordres métaboliques et vasculaires est regroupé sous l'entité nosologique de *syndrome métabolique d'insulinorésistance*.

On peut retrouver des formes *mixtes d'obésités* comportant à la fois hyperplasie et hypertrophie avec des proportions variables entre *gynoïde* et *androïde*.

E.2- DIFFERENTS TYPES D'OBESITE

E.2.1- Obésités monogéniques

Les obésités liées à une seule altération génique sont rares. Ces obésités sont très sévères et débutent généralement dans l'enfance. Moins de 100 individus dans le monde, sont concernés par la mutation de l'un des 5 gènes suivants : le gène de la leptine (MONTAGUE *et al.*, 1997), le gène du récepteur à la leptine (CLEMENT *et al.*, 1998), le gène de la POMC (KRUEDE *et al.*, 1998), le gène de la proconvertase 1 (enzyme de maturation des hormones, dont l'insuline et la POMC), le gène du récepteur hypothalamique aux mélanocortines : MC4R (VAISSE *et al.*, 2000).

E.2.2- Obésités polygéniques

De nombreux gènes interviennent dans la susceptibilité à l'obésité commune, dite multifactorielle. Plus de 250 gènes ont été décrits, dont les variations ont un impact sur l'obésité et/ou ses complications. Il existe de manière certaine une prédisposition génétique (liée à de multiples gènes et non à un seul), qui rend un individu donné, ou une famille d'individus, plus exposés à l'obésité dans un contexte d'environnement donné (LEE *et al.*, 1997). Il est important de souligner que l'obésité a été reconnue comme une épidémie mondiale (OKASHA *et al.*, 2003).

E.3- EVALUATION DE L'OBESITE

L'excès de masse grasse est le plus souvent apparent. Cependant il ne s'agit là que du tissu adipeux sous-cutané. Il faut rappeler qu'il existe au moins quatre autres types de tissus adipeux : le *péri-gonadique*, le *péri-rénal*, le *péri-pancréatique* et le *viscéral* dit aussi *graisse abdominale*. Ce dernier est lui-même divisé en : *omental*, *mésentérique* et *péri-ombilical*. L'expression quantitative de la masse grasse nécessite des méthodes qui doivent approcher le plus correctement le poids du tissu adipeux sans le confondre avec le poids de la masse musculaire et la densité osseuse. Pour cela différentes formules ont été proposées depuis la formule de Broca à l'impédancimétrie et au potassium marqué en passant par la formule de LORENTZ.

L'augmentation du poids corporel se fait graduellement en fonction de l'accroissement du tissu adipeux (mais aussi le tissu musculaire). QUETELET a introduit une formule anthropométrique, à partir du poids corporel et de la taille est calculé l'index de masse corporelle (IMC) ou body mass index (BMI). Il s'agit du poids (kg) divisé par la taille (m²) : $IMC = P / T^2$. Cet indice évalue en réalité la corpulence entière de l'individu, et non pas uniquement la masse grasse. L'OMS l'a utilisé pour proposer les limites définissant le degré d'obésité.

- IMC normal chez l'homme adulte compris entre 20 et 25 kg/m² et entre 18 et 24 kg/m² chez la femme
- Un surpoids si l'IMC est compris entre 25 et 30 kg/m² dans les deux sexes
- Une obésité modérée si l'IMC est compris entre 30 et 40 kg/m² dans les deux sexes
- Une obésité massive ou morbide si l'IMC est supérieur à 40 kg/m² dans les deux sexes

L'estimation du degré de l'adiposité abdominale est obtenue en mesurant le tour de taille (cm) par un ruban mètre. Cette mesure de la circonférence de la taille, se fait à mi-distance entre les fausses côtes et l'épine iliaque. Le risque lié aux maladies cardiovasculaires est multiplié par 2,5 à 4 si le tour de taille est : ≥ 90 cm chez l'homme et ≥ 80 cm chez la femme.

La mesure du rapport : tour de taille/tour de hanche permet d'estimer le type d'obésité : androïde ou gynoïde. Les valeurs normales se situent entre 0,64 et 0,84 chez la femme et entre 0,85 et 1 chez l'homme. Ce rapport est utilisé également comme un facteur de risque aux affections cardio-vasculaires. Il est morbide s'il est : > 1 chez l'homme et $> 0,84$ chez la femme.

Parmi tous les types de tissus adipeux, la graisse viscérale ou abdominale est corrélée au diabète et aux cardiomyopathies. Cette graisse viscérale ne représente que 10-15% de la masse grasse totale. Son évaluation par IRM (imagerie à résonance magnétique) montre que l'expansion de la *graisse omentale* (autour de l'estomac) est celle qui est corrélée au syndrome métabolique d'insulinorésistance et à l'obésité androïde. Des travaux récents ont montré que cette graisse est riche en récepteurs α adrénergiques et par conséquent elle est très vulnérable aux effets de l'adrénaline (LAFONTAN, 2005). La lipolyse qui en suit devient exagérée avec une forte

libération d'acides gras libres. Ces AGL rentrent en compétition avec le glucose pour les besoins énergétiques de la fibre musculaire squelettique (cycle de Randle). L'intolérance au glucose qui s'installe chez les sujets obèses est expliquée en partie par ce phénomène de compétition aux substrats. Cette modification du métabolisme énergétique est l'un des facteurs de prédisposition génétique au diabète chez les obèses. Chez le patient diabétique de type 2, l'accumulation de la graisse viscérale a un impact négatif sur le contrôle glycémique (GASTALDELLI et al., 2002).

E.4 – CONSEQUENCES HORMONALES DE L'OBESEITE

E.4.1 – Hyperinsulinisme

Un hyperinsulinisme est constaté dans la majorité des cas chez les sujets obèses, particulièrement dans *l'obésité androïde*. Il est retrouvé à l'état de jeun ou mis en évidence par des épreuves dynamiques de stimulation de la sécrétion pancréatique d'insuline par des insulinosécréteurs comme le *tolbutamide* (sulfonyluré). Cependant cet hyperinsulinisme n'est pas toujours associé à un trouble de la glycorégulation recherché par un test d'HGPO. La courbe d'hyperglycémie provoquée est normale.

Deux conceptions se sont opposées sur les relations entre obésité et hyperinsulinisme :

- *La première considère que l'hypersécrétion d'insuline est un phénomène primitif*, induisant l'obésité du fait des propriétés lipogéniques de l'insuline. Cette opinion n'a pas été admise car certains travaux ont démontré que la suralimentation s'accompagne d'un hyperinsulinisme qui n'existait pas avant et que la réduction pondérale par restriction calorique alimentaire est suivie d'un retour à une normo-insulinémie (VAGUE et al., 1969). De plus, dans ces travaux, il n'a pas été mis en évidence un état d'hypoglycémie malgré les taux élevés d'insuline circulante. Ceci amène à conclure que le sujet obèse montre plutôt un phénomène de résistance périphérique à l'action de l'insuline.

- *La deuxième considère que l'hyperinsulinisme est conséquent à une insulino-résistance*. Cette conception est la plus admise. Il a été proposé que la résistance à l'action de l'insuline est dissociable. A son stade inaugural, l'insulino-résistance affecte en premier lieu le muscle squelettique, alors que le tissu adipeux continue de répondre aux effets lipogéniques de l'insuline, ce qui explique d'ailleurs l'accroissement de la masse grasse chez l'obèse et l'augmentation de son poids corporel. Chroniquement, le foie et le tissu adipeux seront touchés par l'insulino-résistance.

Comme nous l'avons cité plus haut, la libération importante d'acides gras libres (AGL) par le tissu adipeux viscéral peut conduire à un hyperinsulinisme, car les AGL s'opposent à l'action de l'insuline par effet Randle (RANDLE et al., 1963). Ces travaux se sont orientés vers la piste : *volume adipocytaire et besoin d'insuline*. Les taux plasmatiques d'insuline dépendraient donc de la quantité de graisse, mais beaucoup plus liés à celle qui est hypertrophiée et non hyperplasiée. On constate donc que l'obésité androïde est celle qui revient en corrélation avec l'insulino-résistance.

E.4.2 – Hypercorticisme

Chez les obèses massifs de type androïde (IMC > 35 kg/m²) on observe dans 40% des cas une hyperproduction de cortisol reconnue par l'augmentation de l'élimination urinaire des 17-hydroxy-corticostéroïdes en rapport avec le turn-over du cortisol. L'hypersécrétion de cortisol est

proportionnelle à sa dégradation, car la cortisolémie est dans la plupart des cas normale. Ceci semble témoigner d'un phénomène adaptatif du métabolisme du cortisol. Cet hypercorticisme sans hypercortisolémie observée chez le sujet obèse diffère de celui décrit dans le syndrome de Cushing. Chez le sujet obèse, l'administration de dexaméthasone (cortisol de synthèse) freine toute nouvelle production de cortisol. Ce qui suggère que l'effet feed-back n'est pas aboli par diminution de la sécrétion d'ACTH. Le rythme nyctéméral contrôlant les sécrétions de cortisol persiste également. Toutefois, il a été prouvé que cet hypercorticisme n'est pas primitif, mais secondaire à l'obésité d'où la dénomination d'*hypercorticisme d'entraînement*.

Le mécanisme biochimique induisant l'hypersécrétion de cortisol dans l'obésité restait longtemps obscur jusqu'au jour où on découvrit que le tissu adipeux est lui-même une deuxième source de production de cortisol grâce à la présence d'enzyme de conversion de la cortisone en cortisol. Il s'agit principalement de la CBG (*corticosteroid-binding globulin*) et de l'enzyme 11 β -hydroxysteroid déshydrogénase (11 β -HSD), deux protéines impliquées dans l'action du cortisol. Il est admis que le cortisol n'exerce ses actions métaboliques que sous sa forme libre, la CBG représente une forme de réserve du cortisol. Dans ce sens, il a été constaté chez des sujets femmes obèses dont l'IMC est supérieur à 35 kg/m² une déficience en CBG et une activation de la 11 β -HSD (PAULMYER-LACROIX et al., 2003). Ces données récentes ont mis en évidence l'implication du métabolisme du cortisol dans le développement du syndrome métabolique d'insulinorésistance.

E.4.3 – Dysthyroïdie

Parmi les deux dysthyroïdies majeurs, l'*hypothyroïdie* a été corrélée positivement à l'obésité et au syndrome métabolique d'insulinorésistance. Dans cette forme de dysthyroïdie, le MB est diminué de 30 à 40%, ce qui explique l'hypersensibilité au froid des hypothyroïdiens. Il est admis que les taux de cholestérol influencent d'une manière inversement proportionnelle l'état thyroïdien : (i) Hypothyroïdie / Hypercholestérolémie ; (ii) Hyperthyroïdie / Hypocholestérolémie. Cette dysrégulation, glande thyroïde - métabolisme du cholestérol a été accusée dans l'altération de l'endothélium vasculaire (PAPAIOANNOU et al., 2004). Ce qui explique l'association cardiomyopathies dysthyroïdie. L'effet global des hormones thyroïdiennes (T3 et T4) sur le métabolisme des lipides est la résultante de deux effets opposés : un effet lipogénique sur le cholestérol (augmentation de l'activité de l'HMGCoA réductase) et un effet lipolytique sur le tissu adipeux par stimulation de la triglycéride lipase, ce qui explique l'accroissement de la lipémie après traitement thyroïdique.

E.4.4 – Troubles hormonaux hypophysaire de sécrétion de la GH

Les propriétés lipolytiques de l'hormone de croissance ont envisagé sa participation à la genèse de l'obésité et du diabète. Chez le sujet obèse, les épreuves de stimulation par l'insuline ou de l'arginine montrent une sécrétion de GH normale ou abaissée.

E.4.5 – Diabète de type 2

Le diabète de type 2 est la conséquence fréquente de l'obésité, essentiellement celle de type androïde. Il est souvent observé chez les diabétiques que dans la phase inaugurale de la maladie, la longue phase d'hyperinsulinisme fait place à un état d'hypoinsulinisme absolu ou relatif, ce qui explique d'ailleurs l'amaigrissement des diabétiques de découverte récente. Le passage de l'obésité normoglycémique au diabète de type 2 semble s'établir en trois phases :

- *Première phase : Obésité sans diabète.* Le test d'HGPO est normal, l'hyperinsulinémie est souvent présente. Les taux d'insulinémie dépassent les 25 mU/l de plasma.

- *Deuxième phase : Obésité avec diabète latent.* La courbe d'hyperglycémie provoquée est de type diabétique (la normoglycémie n'est obtenue qu'après 2 heures du test). Il existe encore un hyperinsulinisme relatif (en fonction de la valeur de la glycémie) ou absolu (indépendamment de la glycémie). A un stade tardif de cette 2^{ème} phase, l'hyperinsulinisme ne devient que absolu.

- *Troisième phase : Obésité avec diabète patent.* On constate une diminution brutale du poids corporel qui correspond à un hypoinsulinisme absolu.

F- NOTIONS SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 2

Anciennement appelé diabète de type II ou diabète non insulino-dépendant ou diabète pléthorique. Le *diabète de type 2* est reconnu comme une véritable épidémie. Il n'existe pas un diabète de type 2, mais plusieurs sous-classes de ce diabète. Le démembrement de ce diabète a dépassé 30 sous-types. Sa caractéristique principale est la persistance de l'insulinosécrétion qui reste longtemps préservée. Cependant, l'action de l'insuline montre très tôt une résistance au niveau des tissus périphériques, en particulier, le muscle squelettique. Sur la base d'innombrables données de la littérature, il est admis que l'insulinorésistance est reconnue comme l'anomalie primitive au développement de ce type de diabète chez des sujets obèses androïdes (**REAVEN, 1997**).

Il faut préciser que les anciennes dénominations de diabète insulino-dépendant (DID) et de diabète non insulino-dépendant (DNID) sont supprimées de la nouvelle nomenclature de classement du diabète par l'ADA (*American Diabetes Association, 1997*). La nouvelle classification définit le diabète de type 1, le diabète de type 2 (en chiffres arabes et non romains) et les autres diabètes d'étiologies spécifiques. Cette nouvelle classification complète la précédente en précisant mieux l'étiologie du diabète.

Les nouveaux critères de l'ADA qui ont été adoptés par l'OMS (1997), sont basés sur la valeur critique de la glycémie (seuil de l'intolérance au glucose) associée aux complications cardio-vasculaires primitives discrètes. Dans l'ancienne nomenclature ce seuil a été limité à 1,40 g/l à jeun et à 2g/l après une charge glucosée (test d'HGPO). Cependant, l'étude UKPDS menée en Angleterre sur plus de 6000 malades diabétiques et sur une durée dépassant 15 ans, a montré qu'à ces anciens seuils, le risque microvasculaire est déjà présent (essentiellement les rétinopathies). Ainsi, l'ancienne valeur du seuil critique de la glycémie à jeun qui définit le diabète lorsqu'elle est $\geq 1,40$ g/l est ramenée à 1,26 g/l retrouvée deux fois de suite. L'objectif de ces nouvelles recommandations de l'OMS est de prévenir les risques vasculaires (**Tableau II**).

Tableau II : Variations de la glycémie à jeun et postprandiale chez le sujet normal, intolérant au glucose et diabétique (D'après les recommandations de l'OMS)

Etat	à jeun	Nourri (après 2h)	HGPO à 2h
Diabète	$\geq 1,26$ g/l	≥ 2 g/l	≥ 2 g/l
Intolérance au glucose	$\geq 1,10 \leq 1,26$ g/l		$\geq 1,40 \leq 2$ g/l
Normal	$\leq 1,10$ g/l		$\leq 1,40$ g/l

Le diabète de type 2 se caractérise par deux phénomènes physiopathologiques: l'insulinorésistance et les troubles de l'insulinosécrétion. Les travaux de **REAVEN (1988)** ont

mis en évidence que le déficit en insuline n'est pas le trouble primaire responsable de cette maladie. En effet, il existe initialement une hypersécrétion d'insuline par le pancréas. En revanche, les organes cibles tels que le muscle strié, le tissu adipeux et le foie ne sont plus en état d'utiliser correctement l'insuline, ce qui définit l'insulinorésistance. La notion d'IR a été reconnue lorsqu'on a pu montrer chez des espèces animales prédisposées à développer une obésité et un diabète, qu'une hypersécrétion d'insuline avec des concentrations dix fois plus que la normale n'était pas accompagnée d'une hypoglycémie.

L'insulinorésistance joue un rôle central dans une constellation de troubles métaboliques généralisés qui précèdent de plusieurs années l'expression clinique du diabète de type 2 et aboutissent, à terme, à une anomalie du métabolisme glucidique et aux complications microangiopathiques. Néanmoins, il faut souligner que l'insulinorésistance n'entraîne pas inéluctablement l'apparition d'un diabète de type 2 de sorte que l'anomalie de la sécrétion pourrait correspondre à une anomalie génétique primitive (REAVEN *et al.*, 1993).

F.1- Rappels physiologiques de la glycorégulation

Chez l'homme normal, la concentration de glucose dans le sang, ou *glycémie*, est pratiquement constante. Elle varie entre 0,80 et 1,10 g/l. Cette homéostasie glycémique se maintient toujours entre cet intervalle de valeurs même si la ration alimentaire est hypocalorique ou hypercalorique (LOUIS-SYLVESTRE et LE MAGNEN, 1996).

Une glycémie constante résulte d'un équilibre entre les apports de glucose endogènes et/ou exogènes et leur utilisation ou mise en réserve. En d'autre terme, la glycémie de chaque instant représente un équilibre entre la quantité de glucose qui est déversée dans le courant sanguin et la quantité de glucose qui est prélevée par les tissus périphériques et par unité de temps.

Parmi l'ensemble des tissus de l'organisme, le tissu hépatique possède le rôle régulateur central de la glycémie. En effet, le foie contracte des échanges physiologiques et métaboliques importants avec l'intestin (système porte entéro-hépatique) et avec le pancréas (système porte hépato-insulaire). Grâce à son équipement multi enzymatique quasi-total, le foie constitue une glande centrale qui maintient la glycémie constante.

La molécule de glucose est facilement utilisée par toutes les cellules de l'organisme à des fins énergétiques (molécule hautement diffusible), de ce fait sa disponibilité est parfois sujette à un manque (cas d'hypoglycémie après un jeûne long) qui serait fatal aux tissus gluco-dépendants, en particulier, le cerveau (70% de l'utilisation totale de glucose). Devant ces situations, le foie est le pourvoyeur de cette molécule glucidique. Il commence par libérer le glucose stocké sous forme de glycogène hépatique (95 g dans un foie humain) pour maintenir la glycémie constante. Cependant, 12 heures après le dernier repas (jeûne nocturne), la réserve glycogénique hépatique se voit effondrée et le foie doit maintenir cette constante dans les limites de la normale, malgré la privation de nourriture. Cette synthèse *de novo* de glucose va se faire à travers la voie de la gluconéogenèse à partir de substrats non glucidiques (acides aminés, lactate, glycérol).

Deux hormones capitales interviennent dans la régulation de la glycémie, entre l'état de jeûne et l'état nourri (**figure 7**). Se sont l'insuline et le glucagon. Ces deux hormones antagonistes agissent sous forme d'un gradient hormonal, pour ne pas basculer dans l'hypoglycémie (effet de l'insuline) ou dans l'hyperglycémie (effet du glucagon).

A l'état nourri, l'hyperglycémie stimule l'insulinosécrétion, le rapport Insuline/glucagon s'élève. Ceci aura pour conséquence une augmentation des réserves en glycogène hépatique, une inhibition de la glycogénolyse, une inhibition de la gluconéogenèse et secondairement l'excès de glucose est converti en lipides. En fin de processus, la glycémie se normalise. En revanche en situation de jeûne, l'état d'hypoglycémie inhibe l'insulinosécrétion et stimule la sécrétion de glucagon. Le rapport insuline/glucagon s'effondre. Ceci aura pour conséquences une dégradation du glycogène, une augmentation de la gluconéogenèse et par effet de cascade une stimulation de la cétogenèse. Le foie devient un producteur de glucose afin de normaliser la glycémie.

F.2- Désordres métaboliques et hormonaux liés au diabète type 2

F.2.1- Désordres métaboliques majeurs

F.2.1.1- Intolérance au glucose

L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante connue jusqu'à l'heure actuelle. Une diminution de sa sécrétion est évoquée le plus souvent à l'origine de l'installation d'un état hyperglycémique patent conduisant à un diabète. Cependant avant cette situation pathologique, le diabétique passe par des stades antérieurs marqués par une intolérance au glucose. Le plus souvent cette phase insidieuse du diabète peut être mise en évidence par le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale ou test d'HGPO. Chez les sujets obèses, l'insulinémie de base est en moyenne supérieure à la normale. Après une charge glucosée orale à jeun (75 g de glucose dans 250 ml d'eau), les taux dépassent souvent ceux des sujets normaux alors que la glycémie à jeun est normale. Cet hyperinsulinisme est constaté à la 90^{ème} et la 120^{ème} minute du test. Ce retard de l'insulinosécrétion est anciennement connu et c'est la caractéristique principale de tous les sujets diabétiques obèses à la découverte de leur diabète (**CERASI et LUFT, 1967**). Ce retard de la sécrétion d'insuline coïncide avec le retour de la glycémie à sa valeur normale qui s'observe généralement après la deuxième heure du test.

En revanche chez le sujet diabétique non obèse (sujet n'ayant jamais eu un surpoids ou alors d'anciens obèses ayant maigri), l'HGPO révèle une diminution de l'insulinémie dès la 30^{ème} minute du test. Dans le cas général, devant un diabète inaugural, plus l'hyperglycémie est forte (> 2g/l), plus l'hypoinsulinisme est accentué et retardé devant une charge glucosée.

Différentes méthodes ont été proposées pour l'étude des corrélations insulinémie-glycémie :

- *Le rapport insulinémie / glycémie*
- *Le rapport de l'aire d'insulinémie au-dessus de l'insulinémie de base à l'aire de glycémie au-dessus de la glycémie de base.*
- *Le coefficient d'insulinosécrétion basé sur le calcul du rapport de l'insulinémie de chaque dosage à l'insulinémie du sujet normal pour la glycémie correspondante.*

En tenant compte de toutes les méthodes qui traitent la relation entre insulinémie et glycémie, dans la majorité des cas de diabétiques (obèses ou non), l'insulinémie reste inférieure à la normale comparativement à un sujet sain après quelques années d'évolution du diabète. Il faut rajouter également qu'une dyslipidémie à triglycérides (>1,30g/l) à jeun est retrouvée le plus souvent chez les sujets intolérants au glucose (**VAAG et al., 1994; SIDOSSIS et WOLFE, 1996**). Suite à une lipolyse intense du tissu adipeux sous les effets de l'adrénaline, un flux important d'acides gras libres (AGL) est déversé dans la circulation sanguine. La production

accrue d'acétyl CoA au niveau mitochondrial par β oxydation entraîne une inhibition de l'oxydation du glucose suite à une inhibition de la pyruvate déshydrogénase. En ces conditions, le citrate est fortement produit, ce qui va inhiber la phosphofructokinase. Le fructose 6P va s'accumuler dans la cellule musculaire et entraîne une inhibition de l'héxokinase. Les stocks de glycogène musculaire restent non entamés, ce qui va conduire à une intolérance au glucose (**Figure 11**). Le muscle squelettique devient progressivement insulino-résistant puisqu'il fait partie des tissus insulino-dépendants. Alors qu'à l'opposé, les AGL stimulent la production hépatique de glucose via la voie de la gluconéogenèse, ce qui va aggraver l'intolérance au glucose. Chez le sujet obèse, la graisse péritonéale et viscérale est riche en récepteurs adrénergiques et fournirait en conséquence au foie une grande quantité d'AGL.

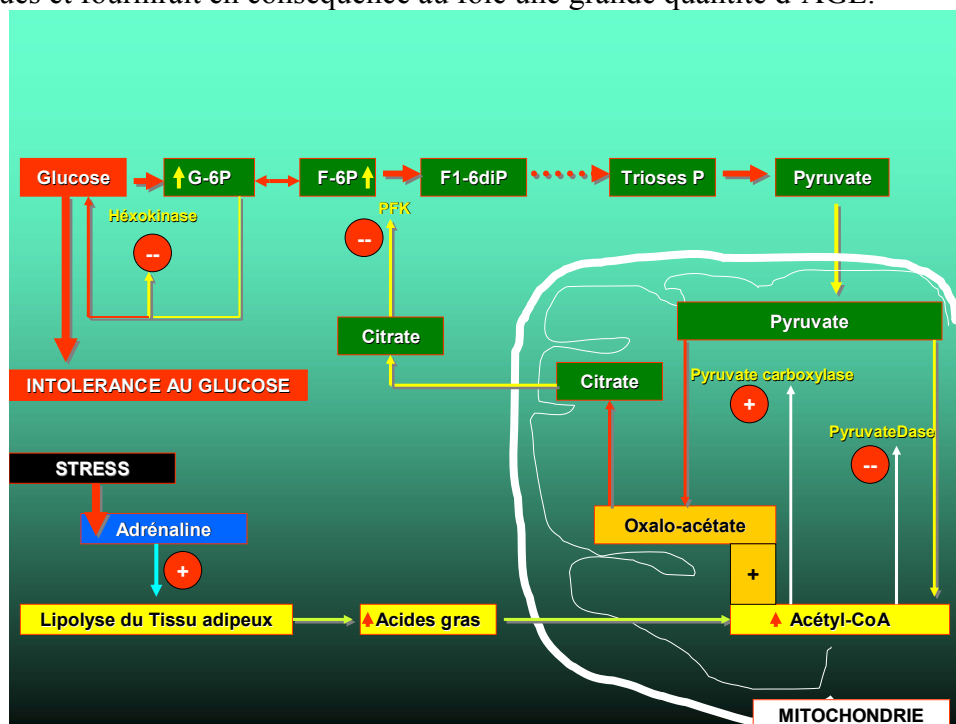


Figure 11 : Interactions acides gras - insulino-résistance: Rôle clé du Cycle de RANDLE (RANDLE, 1963)

F.2.1.2- Les Transporteurs au glucose

Au niveau post-récepteur, l'insuline favorise la translocation des transporteurs au glucose dans les tissus hautement insulino-sensibles. On distingue différents transporteurs de la famille des GLUT (*Glucose transporter*) selon le tissu. Le GLUT2 dans le foie et le pancréas, le GLUT 4 dans le muscle squelettique et le tissu adipeux. Chez le sujet obèse diabétique, il est décrit au niveau du tissu adipeux une diminution du nombre de GLUT 4, alors qu'au niveau du muscle squelettique, l'anomalie semble porter sur l'activité de la translocation des transporteurs engendrée par l'insulino-résistance. L'insulinothérapie corrige en partie ce désordre, néanmoins elle provoque une « sur-correction » en exagérant les activités lipogéniques au niveau du tissu adipeux, ce qui explique la prise de poids chez les diabétiques insulino-traités.

F.2.1.3- Les dyslipidémies

F.2.1.3.1- Dyslipidémie aux lipoprotéines VLDL

L'anomalie la plus fréquemment rencontrée au cours du diabète de type 2, est un taux élevé de VLDL qui entraîne une augmentation des taux plasmatiques des triglycérides (FERRE, 2005).

Une surproduction des VLDL est due à deux facteurs : (i) L'incapacité de l'insuline à réduire leur synthèse hépatique et une augmentation des acides gras libres (AGL) circulants avec un flux hépatique important. Ce flux d'AGL entraîne une augmentation de la synthèse hépatique des VLDL. D'une part la diminution de l'activité de la LPL entraîne une hypertriglycémie.

F.2.1.3.2- Dyslipidémie aux lipoprotéines LDL

La concentration plasmatique de LDL cholestérol est le plus souvent « sub-normale » dans le diabète de type 2. Les taux circulants peuvent être modérément élevés surtout en cas de déséquilibre glycémique (FERRE, 2005).

F.2.1.3.3- Dyslipidémie aux lipoprotéines HDL

Les HDL sont généralement diminués chez les patients atteints de diabète de type 2. Cette diminution concerne principalement la sous fraction des HDL2, ceci semble être lié à une augmentation du catabolisme des HDL. L'insuline joue un rôle important dans le métabolisme des HDL, l'insulinorésistance et le syndrome métabolique sont associés à des taux bas en HDL. D'autre part, l'augmentation de l'activité de la lipase hépatique (LH) qui catabolise les HDL2 en HDL3 plus petites entraîne une diminution des HDL2, alors que les particules HDL3 sont augmentées.

F.2.2- Désordres hormonaux majeurs

F.2.2.1- Insulinorésistance

Chez le sujet obèse diabétique, on observe une diminution du nombre de récepteurs à l'insuline d'environ 30%. L'hyperinsulinisme de l'obèse régule négativement la densité des récepteurs (comme si l'organisme cherchait à se protéger d'un excès hormonal insulinique). Chez le sujet normal, la liaison de l'insuline à son récepteur membranaire entraîne une internalisation de l'hormone dans la cellule, le récepteur est recyclé vers la membrane plasmique. Par contre chez le sujet diabétique obèse, l'hyperinsulinisme de la phase obèse, augmente chroniquement l'internalisation et diminue en conséquence le recyclage du récepteur (vu l'abondance des molécules d'insuline circulante). Ce contexte hormonal conduit aussi à une insulinorésistance. Ceci explique le besoin de doses supra-physiologiques d'insuline qui caractérise le patient diabétique pour atteindre l'effet biologique de l'hormone (normalisation de la glycémie, chute de l'hypertriglycéridémie).

F.2.2.2- Hormone de croissance

La régulation de la sécrétion de GH est principalement sous la dépendance de la glycémie (l'hyperglycémie freine sa sécrétion et l'hypoglycémie l'a fait accroître). Ainsi la GH a une action essentielle sur le métabolisme des glucides : inhibe l'utilisation du glucose, pour cela elle est appelée « *hormone diabétogène* », et exerce des actions sur le métabolisme des lipides en favorisant la lipolyse et par conséquent elle augmente le flux d'acides gras libres dans le sang. Elle exerce une action significative sur la synthèse protéique et sur la formation de l'os chez l'enfant, tant que persiste le cartilage de conjugaison. L'hypersécrétion de GH se traduit par le gigantisme ou acromégalie et son hyposécrétion par le nanisme.

Son taux s'élève après une activité musculaire et après un repas riche en protéines. Par contre, sa concentration est diminuée chez le sujet sédentaire et chez l'obèse massif. La thérapeutique hypoglycémiante (sulfonyluré, insulinothérapie) la fait augmenter, alors qu'une alimentation riche en sucres ou une thérapeutique hyperglycémiante (glucagon, adrénaline) la fait diminuer. L'hormone de croissance est impliquée dans la genèse du syndrome métabolique par plusieurs mécanismes qui font intervenir différents facteurs (hormonaux et métaboliques), ils sont schématisés sur la **figure 12**.

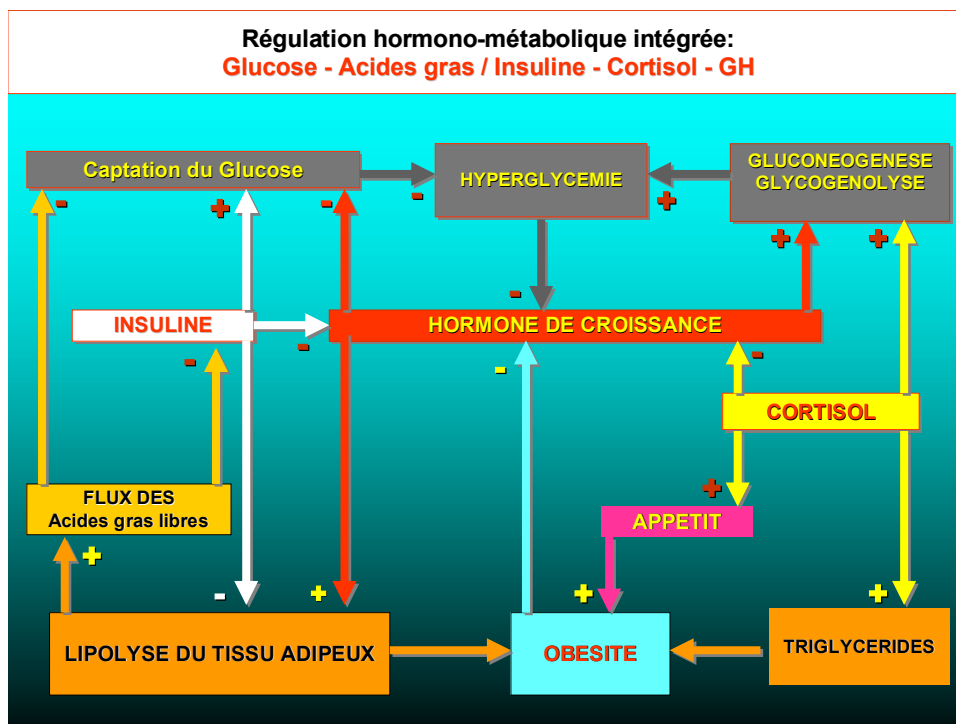


Figure 12 : Régulation du métabolisme du glucose et des acides gras par l'insuline, le cortisol et la GH (LEE ZSK et al, 1999).

La GH accentue la lipolyse et augmente les concentrations en AGL circulants, elle inhibe l'utilisation du glucose par les tissus périphériques, elle stimule la glycogénolyse et la gluconéogenèse.

L'obésité, le cortisol, l'insuline et l'hyperglycémie inhibent la sécrétion de GH. Le cortisol conduit à l'obésité en stimulant l'appétit et favorise le stockage des graisses par stimulation de la synthèse de lipoprotéines VLDL par le foie. L'insuline exerce un effet opposé : elle inhibe la lipolyse périphérique à partir du tissu adipeux, elle inhibe la production hépatique de glucose via l'inhibition de la gluconéogenèse et la dégradation du glycogène.

F.2.1.3 - Le cortisol

Les glucocorticoïdes (GC), principalement le cortisol et la corticostérone sont sécrétés par la zone fasciculée de la corticosurrénale. Leur sécrétion dépend de la sécrétion d'ACTH hypophysaire, qui elle-même dépend de la libération du CRF hypothalamique déversé dans l'hypophyse antérieure. Ainsi, la sécrétion de cortisol répond à une régulation en feed-back selon l'axe hypothalamo-hypophysaire corticosurrénalien.

Le rôle des glucocorticoïdes a été mis en évidence par les expériences de destruction bilatérale du cortex surrénal chez le rat provoquant des manifestations physiologiques comparables à celles de l'hypophysectomie : chute de la glycémie, fonte du glycogène hépatique, hypersensibilité à l'insuline. Il est anciennement décrit que des expériences d'ablation du pancréas (apparition d'une hyperglycémie permanente) suivie de la surrénalectomie ou de l'injection de glucocorticoïdes atténuent l'hyperglycémie. Aussi un traitement intense et prolongé par les glucocorticoïdes peut provoquer un diabète *transitoire* chez la plupart des animaux normaux avec hyperplasie des cellules β pancréatiques (INGLE, 1940). Chez l'homme, les mêmes manifestations sont observées lors d'un traitement prolongé aux glucocorticoïdes.

Les mécanismes moléculaires par lesquels le cortisol exerce ses effets physiologiques en conduisant : à l'insulinorésistance, aux dyslipidémies et à l'intolérance au glucose ne sont pas complètement élucidés, cependant certains ont été proposés. Chez les obèses massifs dont le BMI est $> 40 \text{ kg/m}^2$, l'hyperinsulinisme est associé à un état d'hypercortisolisme. Dans le foie, le cortisol augmente l'expression de l'ARNm de la PEPCK et de la glucose 6-phosphatase, deux enzymes dominantes dans la production de glucose via la voie de la gluconéogenèse. Le cortisol est impliqué dans la synthèse des acides gras hépatiques et stimule la triglycéridogenèse hépatique. Les patients traités chroniquement aux glucocorticoïdes présentent une stéatose hépatique. En outre, le cortisol stimule la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes (effet trophique du cortisol), ce qui conduit à l'augmentation de la masse grasse. Tous ces événements physiologiques exagérés du cortisol expliquent son implication dans le développement du syndrome métabolique (ANDREWS *et al*, 2002).

F.3 - Relation diabète de type 2 - obésité et génétique

La génétique moléculaire a permis de mieux élucider la relation entre le diabète de type 2, l'obésité et la génétique. Une étude anglaise sur une vaste série de population (OKASHA *et al*, 2003) suivie pour l'évolution du poids corporel depuis les années 1950 a montré qu'entre 1948 et 1968 l'IMC moyen des hommes a augmenté de $0,36 \text{ kg/m}^2$ chaque décade alors que celui des femmes est resté stable. Ces données ont montré que l'augmentation de l'IMC chez les hommes a commencé dès la fin de la seconde guerre mondiale. Certains facteurs environnementaux ont été modifiés dès cette période en particulier le facteur alimentaire où l'abondance des aliments est plus favorable.

De l'ensemble de ces données, il s'avère qu'un *génotype d'épargne* contrôle le niveau énergétique de l'organisme en fonction des apports caloriques et plus particulièrement devant des restrictions alimentaires. Cette donnée est tout de même ancienne (NEEL, 1962), elle a été reprise sous le concept de la théorie du "*foetal programming*" (JUNIEN, 2002). Selon cette théorie, au stade *in utero*, l'homéostasie énergétique est régulée par l'activation de plusieurs gènes. Le génome régulant la balance énergétique du fœtus est activé définitivement en fonction des niveaux caloriques correspondant à ses ingesta à travers la barrière placentaire de la mère. Au cours de la vie adulte, selon le niveau d'expression des gènes (déjà mémorisé au stade fœtal), la régulation du métabolisme énergétique se maintient à un maximum pré-établi et ne peut s'équilibrer avec une surcharge calorique dépassant ce seuil énergétique. Il a été mis en évidence que chez les sujets de faible poids à la naissance, à l'âge adulte, l'excès calorique ingéré et la sédentarité chronique conduisent vers le diabète de type 2.

Plusieurs gènes ont été incriminés dans ce *génotype d'épargne*, particulièrement ceux intervenant dans la régulation du comportement alimentaire en rapport avec le développement de l'obésité. Les gènes les plus importants identifiés sont comme suit : LEPR, LEP, POMC, MC4R,

GHS, CART, PPAR γ , ADRA2A, ADRB2, ADRB3, FABP2, IGF1, UCP1-UCP2-UCP3, INS, APOD, TNF α . Lorsque cette obésité massive se complique en diabète de type 2, une batterie d'autres gènes contrôlant le métabolisme énergétique sont soit surexprimés ou réprimés, il s'agit : PPAR γ , GLUT4, MAPK8IP1, CETP, PC-1, IRS1, UCP1, UCP3, INS, APOE, AGT, ADRB3, LPL. On constate que l'émergence du diabète de type 2 est réellement polygénique.

L'explication d'une protection contre l'apparition du diabète parmi des sujets prédisposés d'une famille de diabétiques est soutenue par la thèse du "*foetal programming*". En effet, comme le diabète est polygénique, chaque individu avant sa naissance hérite d'un lot particulier d'allèles de susceptibilité et d'allèles protecteurs de différents gènes. Chez certains sujets, en interaction avec des facteurs environnementaux et comportementaux, l'obésité peut se développer et se compliquer en diabète de type 2, comme elle peut être constitutionnelle, génétique. En effet, la surexpression des PPAR γ dans la différenciation des adipocytes peut expliquer le développement de l'obésité gynoïde qui ne se complique pas en diabète. Les ligands naturels de PPAR γ comprenant des acides gras, le rapport acides gras poly insaturés/acides gras saturés (AGP/AGS) pourrait être impliqué. Les récepteurs nucléaires au PPAR γ sont fortement insulinosensibles. Il faut souligner que le rapport AGP/AGS est très important dans la diététique du diabétique obèse et les nouvelles molécules thérapeutiques anti-diabétiques oraux, de la famille des thiazolidinédiones (rosiglitazone) sont d'une extrême efficacité. Leur mode d'action passe par les récepteurs des PPAR γ (DURAN-SANDOVAL et al., 2003).

Ces récentes données de la génétique moléculaire ont été confirmées sur les Indiens Pima d'Arizona et ceux habitants des îles Nauru du Pacifique Ouest. Ils sont marqués par une prévalence d'apparition d'obésité androïde massive et de diabète de type 2 qui est la plus élevée au monde. Elle est de 70% chez l'adulte entre 55 et 64 ans et le pic d'incidence se situe vers l'âge de 40 ans (CHARLES, 2000). Ces indiens ont vécu pendant de nombreux siècles, des difficultés alimentaires et des périodes de disette pour se procurer la nourriture. Les indiens Pima en particulier ont développé par sélection naturelle, un "support génétique" qui leur a permis de survivre à des apports caloriques infimes. Ils ont donc acquis des "gènes protecteurs" contre la famine et contre la sous-alimentation et par conséquent ont développé un métabolisme d'épargne (ou *gène économe*). Ce "support génétique" est défini comme étant une expression polygénique d'une adaptation métabolique face à un changement nutritionnel du milieu, en général dans des situations qui limitent l'accès à la nourriture.

Lorsque ces indiens Pima ont été mis dans des conditions favorables et abondantes d'alimentation, ils ont développé une obésité massive. Elle est observée dans 50% des cas chez les jeunes Pima où l'IMC est largement supérieur à 30 kg/m². Leurs gènes n'ont pas pu se modifier avec les changements rapides de l'environnement (alimentation). Cette étude a permis de comparer également les Indiens Pima vivant en Arizona et les Indiens Pima vivant à Maycoba au nord du Mexique vivant d'une alimentation encore de type traditionnel. Ces derniers, n'ont pas développé d'obésité (bien qu'ils aient une prédisposition génétique).

G - NOTIONS SUR LA THERAPEUTIQUE ANTIDIABETIQUE

Les anti-diabétiques oraux (ADO) ne sont utilisés qu'après échec ou effet insuffisant des mesures hygiéno-diététiques et lorsque l'hémoglobine glycosylée : HbA1c est supérieure à 6.5 %. On distingue deux familles d'anti-diabétiques oraux.

La prise en charge thérapeutique du patient atteint d'un DNIN répond à une stratégie qui comporte des objectifs métaboliques (glycémie, hémoglobine glyquée, poids) et des objectifs de prévention vasculaire, qui visent à corriger les facteurs de risque.

Le traitement du diabétique de type 2 repose sur l'hygiène de vie (alimentation, activité physique) seule ou associée à des antidiabétiques oraux (Sulfonylurés hypoglycémiants, biguanides) et en cas d'échec à l'insuline. Les différents médicaments utilisés en thérapeutique anti-diabétique sont :

- Sulfonylurés
- Biguanides

G.1 Les Sulfonylurés

À court terme, les sulfonylurés ont les effets suivants :

- Libération d'insuline endogène à partir des cellules β du pancréas.
- Potentialisation de l'action d'insuline.
- Action cytotrophique permettant la création de cellules β à partir de cellules pancréatiques indifférenciées.

Les sulfonylurés stimulent la sécrétion d'insuline, ceci a été démontré aussi bien in vivo qu'in vitro. Cette stimulation est augmentée par l'administration concomitante de glucose. Le mécanisme exact de la stimulation de la sécrétion d'insuline par les sulfonylurés reste encore partiellement inexpliqué. L'hypothèse la plus vraisemblable est celle de la modification de la concentration du calcium libre ionisé du cytosol. Les sulfonylurés en se liant à la structure phospholipidique de la membrane de la cellule β , modifieraient ainsi le gradient transmembranaire du calcium.

Les sulfonylurées augmentent l'action périphérique de l'insuline, vraisemblablement par augmentation de la sensibilité des cellules cibles à l'hormone hypoglycémiante. Cette potentialisation de l'action de l'insuline est principalement due à un effet post-récepteur. In vitro et à haute concentration, un effet anti-agrégant plaquettaire a pu être démontré (**SCHOEDERET, 1989**).

G.2 Les Biguanides : la metformine

L'étude des biguanides est anciennement connue par Watanabe qui en 1918 reconnaît au chlorhydrate de guanidine un pouvoir hypoglycémiant. En 1926, Frank et collaborateurs, notent l'action hypoglycémiante des guanidines ainsi que des biguanidines. Ce n'est qu'en 1958, que Sterne et Duval, introduisent un nouveau biguanide présentant le maximum d'action pour une toxicité minimale : il s'agit du NN- diméthyl- biguanide ou metformine ou L.A 6023. Seule la metformine est restée sur le marché pharmaceutique, vu son innocuité d'acidose lactique.

La metformine n'est pas métabolisée chez l'homme, elle est éliminée par le rein sous forme biologiquement active. Si la clearance rénale est supérieure à 120 ml/min, 50-85 % de la dose initiale se retrouve dans les urines des premières 24 h. La plupart des mécanismes d'action expliquant l'effet hypoglycémiant de la metformine ne sont pas liés à l'augmentation de la sécrétion d'insuline. La metformine diminue l'absorption gastro-intestinale du glucose et des

acides aminés, cet effet étant couplé à un léger effet anorexigène. Elle augmente aussi l'utilisation du glucose par les tissus périphériques (muscle et tissu adipeux), et inhibe la gluconéogenèse hépatique, en favorisant la glycogénolyse. Des études récentes montrent qu'elle a un effet sur la sensibilité périphérique de l'insuline (effet au niveau récepteur ou post-récepteur). A l'échelon moléculaire, la metformine se concentre dans les mitochondries, et se lie aux membranes phospholipidiques. Le radical guanidine de la metformine déplace les cations bivalents, en particulier le calcium, de leurs liaisons avec les membranes plasmiques et mitochondriales, ce qui explique certains effets biologiques de ces agents hypoglycémiant (SCHOEDERET, 1989).

Contrairement aux sulfonylurées, la metformine ne stimule pas la sécrétion d'insuline : elle n'a pas d'effet hypoglycémiant chez le sujet non diabétique. Chez le diabétique, elle permet de réduire l'hyperglycémie sans entraîner d'accident hypoglycémiant.

A- SUJETS DE L'ETUDE

Les groupes de notre étude sont formés de 80 sujets, classés en témoins sains, sujets obèses et patients diabétiques.

A.1- GROUPE DES TEMOINS SAINS

Ce groupe est formé de 20 sujets sains:10 femmes et 10 hommes, âgés entre 40 et 60 ans. Ces sujets ont été choisis dans la population générale selon des critères anthropométriques, essentiellement le poids corporel qui est normal. Par la suite, la clinique et les résultats des bilans sanguins ont confirmé leur état de *bonne santé*. Ce groupe a été constitué parmi le personnel paramédical.

A.2- GROUPE DES OBESES

Ce groupe est formé de 20 sujets obèses : 10 femmes et 10 hommes non diabétiques, non soumis à des traitements médicamenteux, âgés entre 25 et 45 ans. Comme pour les sujets sains, les patients obèses sont sélectionnés selon leur poids corporel.

A.3- GROUPE DES DIABETIQUES DE TYPE 2

Les diabétiques de notre étude au nombre de 40 patients sont classés selon les critères de l'OMS dans le diabète de type 2. Nous avons réparti ce groupe de diabétiques en deux sous groupes selon leur thérapeutique.

A.3.1- DIABETIQUES NON INSULINO-NECESSITANTS (DNIN)

Ce sous-groupe est formé de 20 patients diabétiques : 10 femmes et 10 hommes, non insulino-nécessitants traités aux anti-diabétiques oraux (ADO). Ils sont âgés entre 40 et 60 ans.

Les traitements institués à ces malades sous ADO sont comme suit :

- Groupe METFORMINE sous Glucophage 850 mg ou 500 mg/jour
- Groupe METFORMINE+SULFONYLURES sous Glucophage+Daonil 2,5mg ou 5mg/jour.

A.3.2- DIABETIQUES INSULINO-NECESSITANTS (DIN)

Ce sous-groupe est formé de 20 patients diabétiques : 10 femmes et 10 hommes, insulino-nécessitants traités à l'insuline à différentes doses ou à l'association insuline + metformine. Ils sont âgés entre 40 et 60 ans. Ces patients sont classés comme suit :

- Groupe INSULINE traité à raison de 20 Unités/jour
- Groupe INSULINE + METFORMINE (500 mg/jour).

B- METHODES D'ETUDE DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

Dans cette partie de notre recherche nous avons utilisé deux tests pour évaluer certains troubles du comportement alimentaire (TCA). Il s'agit du Three Factor Eating Questionnaire ou TFEQ et le Dutch Eating Behavior Questionnaire ou DEBQ. Ces tests sont décrits comme étant les plus fiables pour étudier les TCA parmi d'autres, tel que le test de FAIRBURN et COOPER, 1993.

B.1- Le TFEQ ou Three-Factor Eating

Ce test a été décrit par STUNKARD et MESSICK (1985). Il est utilisé pour mettre en évidence un TCA de type hypophagique : *restriction cognitive* (facteur 1 ou F1), un TCA de type hyperphagique : *désinhibition* (facteur 2 ou F2) et un TCA de la « *susceptibilité* » à la faim (facteur 3 ou F3). Parmi les 51 questions ou items du TFEQ, 21 questions représentent la restriction cognitive, 16 la désinhibition et 14 la « *susceptibilité* » à la faim. L'ensemble des questions du TFEQ nécessite des réponses et des notations différentes (voir annexe). Le TCA est caractérisé par un score.

B.1.1-Le facteur F1: ce facteur évalue la *restriction cognitive* ou restriction consciente du sujet vis-à-vis de son comportement alimentaire. Elle est calculée à partir des questions 4, 6, 10, 14, 18, 21, 23, 28, 30, 32, 33, 35, 37, 38, 40, 42, 43, 44, 46, 48, 50. Une restriction cognitive est établie si le score est supérieur à dix. Le score de cette restriction peut aller de zéro à vingt un.

B.1.2-Le facteur F2 : ce facteur évalue la perte de contrôle du sujet sur sa prise alimentaire ou *désinhibition*. Elle est calculée à partir des questions 1, 2, 7, 9, 11, 13, 15, 16, 20, 25, 27, 31, 36, 45, 49, 51. Ce TCA est retrouvé si le score est supérieur à huit. Le score de cette désinhibition peut aller de zéro à seize.

B.1.3-Le facteur F3 : ce facteur recherche l'*anomalie de perception de la faim*. Elle est calculée à partir des questions 3, 5, 8, 12, 17, 19, 22, 24, 26, 29, 34, 39, 41, 47. Le score varie entre zéro et quatorze.

B.2- Le DEBQ ou Dutch Eating Behavior Questionnaire

Le DEBQ a été décrit par Van STRIEN, SWETS, ZEITLINGER (1985) et établi à partir du TFEQ. Ce test a la particularité d'évaluer à la fois un TCA de type hypophagique, qui est la *restriction alimentaire*, et des *facteurs psychoaffectifs* modulant la prise alimentaire : l'*émotivité* et l'*externalité*. Parmi les 33 questions du DEBQ, 10 déterminent la *restriction*, 13 l'*émotivité alimentaire* et 10 l'*externalité*. Les questions qui représentent ce test ont différents types de réponses dont chacune possède une notation spécifique (voir annexe). Pour chaque sujet on calcule un score brut qui correspond à la somme des points de chaque question. Par la suite, on calcule un score moyen qui est le score brut divisé par le nombre d'items ou de questions. Nos résultats seront présentés sous formes de scores moyens.

B.2.1-La restriction alimentaire: ce TCA est déterminé par les questions 4, 7, 11, 14, 17, 19, 22, 26, 29, 31. Le sujet présente un trouble par rapport à un score moyen établi chez le sujet témoin.

B.2.2 - L'émotivité alimentaire: cette partie du test DEBQ évalue le degré d'émotion du sujet. Elle comprend des items qui font référence à des émotions susceptibles de déclencher des réponses de prises alimentaires. Les questions portent en particulier sur l'exagération de l'appétit ou de la prise alimentaire en rapport avec les états d'humeur. Le score d'émotivité est calculé à partir des questions : 1, 3, 5, 8, 10, 13, 16, 20, 23, 25, 28, 30, 32.

B.2.3 - L'externalité: cette partie du test DEBQ mesure la sensibilité des sujets aux stimuli alimentaires externes. Les questions portent spécifiquement sur l'exagération de l'appétit ou de la prise alimentaire en rapport avec les qualités organoleptiques et sensorielles des aliments. Le score d'externalité est calculé à partir des questions : 2, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 33.

C- METHODES ANTHROPOMETRIQUES

Le bilan anthropométrique est évalué par le tour de taille, le rapport : tour de taille / tour de hanche (T/H), et le calcul de l'IMC : kg/m^2 (poids/taille^2). Ces paramètres sont fiables pour estimer le degré d'insulinorésistance. L'IMC ou indice de Quetelet permet d'évaluer la corpulence du patient et le degré d'obésité.

Dans notre étude, nous avons utilisé l'IMC et le tour de taille. La taille est mesurée sur une toise. Le relevé du poids corporel, la mesure du tour de taille ont été faits à jeun (juste avant le prélèvement sanguin), le tour de taille se prend au niveau de l'ombilic, en position debout, jambes légèrement écartées et en légère expiration.

Il est intéressant de préciser que le calcul du tour de taille permet d'apprécier le degré d'insulinorésistance et par conséquent il reflète indirectement la sévérité du syndrome métabolique. Dans notre étude nous avons retenu les critères de l'OMS.

D- METHODES DES ANALYSES METABOLIQUES ET ENZYMATIQUES

D.1- PARAMETRES METABOLIQUES

Chez l'ensemble des sujets étudiés, nous avons évalué certains paramètres biochimiques sanguins reflétant leurs statuts métabolique (Glucose, Triglycérides, Cholestérol total, Lipoprotéines LDL et HDL, Fructosamine), et rénal (Créatinine, Urée, Acide urique, Protides totaux). Cette analyse a été effectuée après un jeûne de 12 heures. Les prélèvements sanguins ont été faits entre 8 et 9 heures du matin. Le sang veineux est ponctionné au niveau du pli du coude à l'aide d'une aiguille épicroténienne. Le sang prélevé dans des tubes secs est immédiatement centrifugé à 2500 tours/min pendant 15 minutes. Le sérum, séparé des éléments figurés du sang (hématies, globules blancs, plaquettes) est prélevé puis stocké à $+4^{\circ}\text{C}$. Si les dosages de ces différents métabolites ne sont pas effectués dans les 24 heures qui suivent la ponction sanguine, les sérums sont conservés à -20°C . L'ensemble de ces paramètres a été évalué par des techniques spectrophotométriques à l'automate (analyseur COBAS).

Au même titre que l'hémoglobine glycosylée l'HbA1c (glucose+hémoglobine), le dosage de la fructosamine, SFA (glucose+albumine) est considéré comme un bon marqueur du contrôle glycémique sur une estimation des moyennes de glycémies précédentes de quinze jours le dosage de la fructosamine (2 à 3 semaines pour l'albumine). L'HbA1c est de deux mois (8 à 10 semaines pour l'Hb). Le dosage de la fructosamine représente une évaluation de la glycation des protéines qui dépend de la concentration en glucose du milieu dans lequel baignent les protéines. La fructosamine se forme comme suit: Glucose + albumine $\rightarrow$ aldimine (base de Schiff labile) $\rightarrow$ Fructosamine (1-amino-1 déoxy-fructose). La fructosamine est déterminée par méthode colorimétrique selon la technique de **FLÛCKIGER et al. (1982)**. Les taux normaux sont compris entre 0,19 et 0,31 mmol/l.

D.2- PARAMETRES ENZYMATIQUES

Dans cette étude nous avons déterminé les concentrations des transaminases: TGO et TGP et de la LDH. Leur dosage a été réalisé par automate Technicon.

Les Normes internationales fixent : La GOT (ASAT) et la GPT (ALAT) entre 10 – 50 UI/l chez l'homme et entre 10 – 35 UI/l chez la femme.

La LDH est une enzyme intracellulaire comme pour les transaminases. Elle catalyse une réaction réversible productrice à la fois du lactate et du pyruvate. Les normes sont fixées entre 240 et 480 UI/l.

E- METHODE DES ANALYSES HORMONALES

E.1- DOSAGE DE L'HORMONE DE CROISSANCE

L'hormone de croissance ou hormone somatotrope (STH) est un polypeptide de 190 acides aminés. Le contenu hypophysaire en GH chez l'homme adulte est de 5 à 15 mg. Elle est sécrétée par les cellules acidophiles du lobe antérieur de l'hypophyse. La demi-vie de la GH dans le plasma est de l'ordre de 17 à 45 min et le taux de sécrétion chez l'adulte normal est 400 µg/24h. Elle est sécrétée dans la journée sous forme de pics d'intensité variable, avec une nette accentuation au début du sommeil, à l'état de jeun le matin ; elle chute après la prise alimentaire. Sa variation suit les variations de la glycémie.

Dans notre étude le dosage de l'hormone de croissance est effectué dans le sérum par technique immunoradiométrique ou méthode *sandwich* à l'aide de la trousse hGH-RIACT.

Le principe de la technique *sandwich* est réalisé sur phase solide. Deux anticorps monoclonaux ont été préparés contre deux sites antigéniques éloignés l'un de l'autre sur la molécule d'hGH, le premier est absorbé sur la phase solide, le second marqué à l'iode 125 est utilisé comme traceur.

Les molécules d'hGH présentes dans les standards ou les échantillons à tester sont pris en « sandwich » entre les deux anticorps. L'excès de traceur est aisément éliminé par une étape de lavage, il ne reste donc sur le tube revêtu que le complexe anticorps adsorbé/antigène/anticorps marqué.

La radioactivité liée aux tubes revêtus est mesurée à l'aide d'un scintillateur gamma.

Valeurs normales 0 à 11 mU/l

E.2- DOSAGE DU CORTISOL

Le dosage du cortisol a été réalisé par méthode radioimmunologique à l'aide de trousse CORT-CT2. Cette analyse peut se faire soit dans le sérum, le plasma, l'urine ou la salive.

La sécrétion du cortisol est liée à un rythme circadien qui peut correspondre à l'activité des centres cérébraux et de l'hypophyse. La cortisolémie atteint son maximum vers 8h du matin, puis diminue brusquement durant l'après-midi et le soir ; le taux le plus bas est atteint aux environs de minuit.

Le principe du dosage repose sur la compétition entre le cortisol marqué et le cortisol contenu dans les standards ou les échantillons à mesurer, vis-à-vis d'un nombre donné et limité de sites anticorps anti-cortisol fixés sur la phase solide (tubes revêtus). A la fin de la période d'incubation. L'excès de traceur est aisément éliminé par une étape de lavage.

La radioactivité liée aux tubes revêtus est mesurée à l'aide d'un scintillateur gamma réglé sur la mesure de l'iode 125.

Valeurs normales : 154 à 638nmol/l de 8h à 10h.

E.3- DOSAGE DU PEPTIDE-C

Le peptide C ou *Connecting peptide* est un polypeptide qui, initialement, lie les deux chaînes A et B de la pro-insuline. Après clivage de cette dernière, le peptide C est libéré en proportion équimolaire avec l'insuline. Il reflète fidèlement l'insulinosécrétion, car le dosage de l'insulinémie ne reflète pas les capacités sécrétoires du pancréas. En effet, près de la moitié de l'insuline sécrétée est dégradée dans le courant sanguin portal. De plus, la demi-vie de l'insuline plasmatique (après sa sécrétion) est < 8 min, alors que celle du peptide C peut aller jusqu'à 30 minutes.

Le dosage du peptide C sérique a été réalisé par méthode radioimmunologique. Ce dosage détecte également la pro-insuline. De ce fait on parle de dosage de la CPR (peptide immuno-réactive) et non pas de peptide C uniquement. Le dosage repose sur la compétition entre une quantité fixe de tyr-C-peptide marqué à l'iode 125 et le C-peptide contenu dans les standards ou les échantillons à doser, vis à vis d'un nombre limité de sites anti-C- peptide fixés sur la paroi des tubes. L'excès de traceur est éliminé par simple lavage des tubes revêtus. Les concentrations en peptide-C des échantillons à doser sont alors déterminés par interpolation sur la courbe étalon. La radioactivité liée aux tubes revêtus est mesurée à l'aide d'un scintillateur gamma. L'utilité de ce dosage est d'approcher la fonction résiduelle pancréatique du patient diabétique, s'il est nécessaire de passer à l'insulinothérapie ou non.

Les taux normaux du peptide C sont compris entre 1,4 et 4,9 ng/ml.

E.4- DOSAGE DE L'INSULINE

Le dosage de l'insuline a été effectué par méthode radioimmunologique à l'aide de trousse INSULIN-CT. Le dosage s'effectue uniquement sur sérum ou plasma recueilli sur EDTA.

Le principe du dosage repose sur la compétition entre l'insuline marquée à l'iode 125 (*hormone chaude*) et l'insuline contenue dans les standards ou les échantillons à doser (*hormone froide*), vis à vis d'un nombre limité de sites anticorps anti-insuline fixés sur la phase solide. La radioactivité liée aux tubes revêtus est mesurée à l'aide d'un scintillateur gamma réglé sur la mesure de l'iode 125.

Valeurs normales : 4,3 à 19,9 μ UI/ml

E.5- DOSAGE DE L'ACTH

Le dosage de L'ACTH ou adénocorticotrophine a été effectué dans le plasma par méthode immunoradiométrique à l'aide de trousse ELSA-ACTH. Le dosage repose sur la technique « sandwich » (déjà décrite pour la GH). Il s'effectue directement sur plasmas prélevés sur EDTA. Il est indispensable d'utiliser des tubes de verre siliconés ou des tubes de plastique. Les tubes de verre non siliconés fixent L'ACTH. L'échantillon de sang doit être centrifugé le plutôt possible à froid. La radioactivité liée à l'ELSA est mesurée à l'aide d'un scintillateur gamma.

Valeurs normales : <60 pg/ml.

F- ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique des résultats concerne le calcul de la moyenne, affectée de l'erreur standard à la moyenne (SEM). Le test *t* de Student est appliqué pour la comparaison des moyennes. Le degré de signification *P* lu sur la table de Student permet de fixer le degré de signification. La différence entre deux moyennes X_a et X_b est significative si : $P < 0,05^*$, très significative si : $P < 0,01^{**}$, hautement significative : $P < 0,001^{***}$, non significative si : $P > 0,05$. Les groupes d'études ont été comparés entre eux par le test ANOVA.

Pour l'étude comportementale, en plus du test de *student* nous avons appliqué le coefficient de corrélation de SPERMAN.

Chapitre I-

ETUDE DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES ET LES SUJETS OBESES

RESULTATS

Les résultats de cette étude ont été obtenus par les tests du TFEQ (*Three factor eating questionnaire*) et le DEBQ (*Dutch Eating Behavior Questionnaire*). Le premier test regroupe trois TCA distincts : Restriction cognitive, Désinhibition et le trouble de la Faim. Le deuxième test rassemble la Restriction, l'Emotivité et l'Externalité. Nous allons présenter successivement les résultats de ces deux tests.

1- LE TEST DU TFEQ

Tableau III : Variations des scores moyens du TFEQ obtenues dans les groupes : témoins, obèses et diabétiques distinguées entre hommes et femmes

GROUPE HOMMES			
	Témoins	Obèses	Diabétiques
Restriction cognitive	3 ±1,15	2,6 ±1,9 ns	8,05 ±3,99**
Désinhibition	4,3± 1,34	8,5± 1,58***	5,3± 3,16 *
Faim	4,9± 1,92	6,6± 2,24 *	5,75± 2,55 ns
GROUPE FEMMES			
	Témoins	Obèses	Diabétiques
Restriction cognitive	5,4± 1,9	5,8± 3,16 ns	9,1± 2,71 **
Désinhibition	5,7± 1,16	10,4±2,32***	7,15± 2,78*
Faim	3±1	4,9± 1,97 *	6,1± 2,43 **

ns : non significative, * : significative, ** : très significative, *** : hautement significative.

1.1- OBESES / TEMOINS

Dans le groupe des hommes : Si on examine les données obtenues nous remarquons que contrairement au patient diabétique le sujet obèse n'exhibe pas de restriction cognitive (**Tableau III**). La différence est non significative par rapport au sujet témoin. En revanche, l'obèse présente un TCA de désinhibition associé au TCA du trouble de la faim. La différence est hautement significative pour la désinhibition (*** $p < 0,001$) et significative pour le trouble de la faim (* $p < 0,05$) par rapport au témoin.

Dans le groupe des femmes : De manière similaire à l'homme obèse, la femme obèse présente les mêmes troubles du comportement alimentaire. Nous avons mis en évidence un TCA

de désinhibition associé à un trouble de la faim, mais pas de restriction cognitive (**Tableau III**). La désinhibition est très forte (différence hautement significative:*** $p<0,001$) couplée à un trouble de la faim (différence significative:*** $p<0,05$)

Si on s'intéresse à établir un lien entre les TCA et l'obésité, il est important de constater que la désinhibition est positivement corrélée à la valeur de l'IMC. En effet, les données portées sur le **tableau IV** révèlent que le coefficient de corrélation est positif chez l'ensemble des sujets obèses. Les scores de la désinhibition augmentent avec l'IMC que ce soit chez les hommes ou chez les femmes. On a enregistré respectivement, $r = 0,53$ et $r = 0,64$.

Tableau IV : Corrélation entre la désinhibition et l'indice de masse corporelle chez le sujet obèse.

Facteurs du TFEQ	Désinhibition
Hommes obèses	0,53
Femmes obèses	0,64

1.2- DIABETIQUES / TEMOINS

Dans le groupe des hommes : Les données consignées dans le **tableau III** montrent que les patients diabétiques présentent des TCA réels par rapport aux sujets témoins. La restriction cognitive est importante. La différence est très significative (** $p<0,01$). Le second TCA retrouvé est marqué par une désinhibition. La différence est significative comparativement aux sujets témoins (* $p<0,05$). Par contre, dans ce groupe d'hommes diabétiques nous n'avons pas relevé de troubles de la sensation de faim. La différence reste non significative.

Dans le groupe des femmes : Contrairement aux hommes, les patientes diabétiques de cette étude ont nettement dévoilé les trois types de TCA. Le trouble de la faim qui n'a pas été observé chez les hommes, a été retrouvé chez les femmes diabétiques (**Tableau III**). Comparativement aux sujets témoins, la différence est très significative pour la restriction cognitive et le trouble de la sensation de faim (** $p<0,01$) et elle est significative pour la désinhibition (* $p<0,05$).

Si on examine l'aspect relationnel entre les TCA et l'IMC, nous observons que la désinhibition est corrélée aux valeurs de l'IMC. En effet, les données consignées dans le **tableau V** montrent que le coefficient de corrélation est positif cependant à un degré moindre par rapport au sujet obèse.

Tableau V : Corrélation entre la désinhibition et l'indice de masse corporelle chez le patient diabétique.

Facteurs du TFEQ	Désinhibition
Hommes obèses	0,18
Femmes obèses	0,11

2- LE TEST DU DEBQ

Tableau VI : Variations des scores moyens du DEBQ obtenus dans les groupes : témoins, obèses et diabétiques distinguées entre hommes et femmes

GROUPE HOMMES			
	Témoins	Obèses	Diabétiques
Restriction	1,18± 0,31	1,41± 0,47 ns	2,42± 0,92 ***
Emotivité	1,47± 0,32	2,65± 1,24 **	1,89± 0,91 *
Externalité	1,4± 0,32	3,75± 0,49 **	2,86± 0,54 **
GROUPE FEMMES			
	Témoins	Obèses	Diabétiques
Restriction	1,3± 0,42	1,5± 0,45 ns	2,57± 0,67 **
Emotivité	1,71± 0,92	3,09± 1,27 **	2,44± 1,19 *
Externalité	1,96± 0,39	3,4± 0,58 **	3,02± 0,69 **

2.1- OBESES / TEMOINS

Dans le groupe des hommes : Les données portées sur le **tableau VI** dévoilent des TCA marqués par une forte émotivité et une importante externalité. La différence est très significative par rapport aux sujets témoins (**p<0,01). Par contre ils ne présentent pas de restriction alimentaire. La différence reste non significative par rapport aux sujets témoins.

Dans le groupe des femmes : Le profil des troubles relevé dans ce groupe est le même que celui qu'on vient de décrire chez les hommes obèses.

2.2- DIABETIQUES / TEMOINS

Dans le groupe des hommes : Dans ce groupe de diabétiques tous les TCA propres au DEBQ ont été observés. Les résultats mentionnés sur le **tableau VI** mettent en évidence une restriction alimentaire très importante comparativement au sujet témoin (différence hautement significative:***p<0,001). Ce TCA est associé à une externalité excessive (différence très significative:**p<0,01) et à une émotivité (différence significative:*p<0,05).

Dans le groupe des femmes : Comparativement aux hommes, les femmes diabétiques ont dévoilé les mêmes troubles du comportement alimentaires avec le même degré de sévérité, cependant il semble que la restriction alimentaire soit moins aiguë que dans le groupe des hommes diabétiques. Par rapport aux sujets témoins de l'étude, la différence reste significative à très significative (**Tableau VI**).

DISCUSSION

Nous venons de présenter les résultats des principaux TCA retrouvés dans notre étude chez les sujets obèses et patients diabétiques obtenus par les tests du TFEQ et du DEBQ. A la lumière des données de littérature, nous allons les discuter.

1- ETUDE DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE CHEZ LE SUJET OBESE

Nous rappelons que les obèses de notre étude ont été classés dans ce groupe principalement à la base de leur IMC lorsqu'il est supérieur à 30 kg/m². Les résultats de cette partie de l'étude seront détaillés dans le chapitre suivant.

Dans ce groupe d'obèses, les résultats les plus marquants obtenus ont révélé que ces sujets ne montrent pas des TCA caractérisant l'hypophagie. La restriction cognitive alimentaire est absente chez eux dans 95% des cas. Cette observation a été notée aussi bien chez les hommes que chez les femmes. En revanche, ils montrent des TCA de type hyperphagique identifiés par la désinhibition et le trouble de la sensation de faim. Dans 60% des cas, l'hyperphagie des obèses de cette étude est caractérisée par une forte désinhibition. A ces troubles, s'associent une externalité et une émotivité très élevées, ce qui souligne l'importance des stimuli psychosensoriels chez l'obèse.

Nos obèses se caractérisent beaucoup plus par un comportement alimentaire de type hyperphagique extra-prandial, car le trouble de la sensation de la faim est moins aigu que celui de la déshinhibition. En effet, dans les hyperphagies prandiales, la sensation de faim est exagérée, ce qui n'est pas notre cas.

Si on considère le facteur déshinhibition, qui est reconnu comme étant un TCA d'hyperphagie extra-prandiale, nous concluons sur cette base que la consommation alimentaire de nos sujets obèses s'effectue en dehors de la sensation de faim. Les données que nous avons obtenues sur la déshinhibition, l'émotivité et l'externalité confirment que la prise alimentaire est de type compulsif.

Nos propres observations confirment ces troubles, car dans la majorité des cas, nos sujets obèses affirment que leur mode de consommation alimentaire est compulsif. Si on se réfère aux données de l'émotivité et de l'externalité, il semble que les obèses sont influencés par différents stimuli sensoriels (visuel et olfactif) et psychoaffectifs en rapport avec la palatabilité des aliments. En effet nous avons souvent observé chez nos sujets à plusieurs moments de la journée la consommation d'aliments à forte charge hédonique (gâteaux, chocolat, limonades...).

Notre travail concorde avec plusieurs données de la littérature qui montrent que les troubles du comportement alimentaire sont plus fréquents chez les sujets obèses que chez les sujets non obèses. Dans la majorité des cas, ces TCA correspondent à des épisodes de compulsion ou de grignotage (**BASDEVANT., 1995**). Certains travaux menés sur un grand nombre de sujets obèses ont mis en évidence l'influence des stimuli externes sur la prise alimentaire, en particulier la disponibilité et la palatabilité des aliments qui entraînent à long terme des TCA hyperphagiques (**FAIRBURN., 1993**). Par ailleurs l'association entre désinhibition et absence de restriction alimentaire chez le sujet obèse a été décrite dans d'autres travaux (**BASDEVANT., 2002**).

Dans ce sens, plusieurs données de la littérature ont mis l'accent sur la relation entre les TCA de type hyperphagique en particulier pour la désinhibition et IMC chez le sujet obèse (**LINDROOS et al., 1997 ; BOSCHI et al., 2001 ; HAYS et al., 2002**). D'autres travaux ont mis en évidence que la désinhibition serait le déterminant majeur du gain de poids (**KARLSSON et al., 1994 ; HAYS et al., 2002**). D'après **LAWSON et al., 1995**, une forte désinhibition est associée au degré d'adiposité. Dans ces travaux, les auteurs utilisent l'IMC pour évaluer les effets des TCA sur l'accroissement de la masse grasse corporelle.

Sur le plan métabolique, Il a été décrit que malgré une leptinémie élevée chez le sujet obèse, la diminution de la sensation de faim et l'augmentation de la dépense énergétique, n'ont pas été observées. La forte leptinémie ne diminue pas l'appétit des obèses, elle s'accompagne d'hyperphagie et de prise de poids. De ce fait les auteurs ont suggéré des mécanismes moléculaires impliquant une résistance à la leptine à la fois au niveau périphérique et central, (**WANG et al., 2001**). Chez ces sujets obèses les concentrations en leptine sont très élevées, elles peuvent augmenter jusqu'à 10 fois plus qu'un sujet normal. Il a été postulé que le transport de la leptine circulante vers les zones cibles hypothalamiques serait altéré. Cette hypothèse repose essentiellement sur le fait que, chez les obèses, la leptine se concentre dans le liquide céphalo-rachidien et atteint un plateau de saturation qui inhibe tout transport de la leptine du courant circulatoire vers le courant liquido-rachidien (**LE STUNFF et al., 1999**). Certains mécanismes ont été évoqués pour expliquer la leptinorésistance dont : (i) déficit en récepteur de la leptine au niveau cérébral, (ii) une diminution des transporteurs de la leptine à travers la barrière hémato-encéphalique, (iii) une inhibition des voies de signalisation de la leptine au niveau des neurones hypothalamiques (**JEQUIER, 2002**).

En enfin, il faut souligner que les TCA hyperphagiques du patient obèse aggravent la pathologie de l'obésité vers des complications le plus souvent en rapport avec des dysfonctionnements respiratoires, ostéo-articulaires et cardio-vasculaires (**MARCHESINI et al., 2000**).

2- ETUDE DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE

Les sujets diabétiques sont identifiés comme diabétiques de type2. Leur classification est basée sur les critères de l'OMS et ceux de l'ADA. Les résultats de cette partie de notre travail seront détaillés dans le chapitre suivant.

Les patients de ce groupe montrent d'emblée l'ensemble des TCA explorés par les tests du TFEQ et DEBQ. Cependant, contrairement aux patients obèses, les diabétiques dévoilent à la fois des TCA de type hyper et hypophagique. De même, nous n'avons pas observé une forte désinhibition comparativement au sujet obèse. Néanmoins, nous avons relevé une certaine hétérogénéité entre les hommes et les femmes diabétiques sur l'intensité de l'ensemble des désordres. En effet, le trouble de la sensation de faim est absent chez les hommes alors qu'il est présent chez les femmes; la restriction alimentaire est moins intense chez la femme que chez l'homme. Concernant l'émotivité et l'externalité, les diabétiques des deux sexes présentent le même degré d'anomalie.

Le trouble du comportement alimentaire d'hypophagie de nos patients diabétiques, caractérisé par la restriction cognitive, semble être réactionnel. Autrement dit, le patient diabétique contrôle sa prise alimentaire d'une manière sélective, particulièrement en évitant les aliments hypercaloriques par peur d'aggraver son hyperglycémie et de basculer dans les complications du diabète (*réponses eues à l'anamnèse*). De ce fait, nous pouvons avancer que le

TCA hypophagique de nos malades peut conduire à une anorexie qui peut s'installer progressivement. En effet, dans 60% des cas la restriction alimentaire cognitive a été observée dans notre étude principalement chez l'homme diabétique. Ceci est confirmé par l'absence de troubles de la faim chez l'homme et à une moindre mesure chez la femme diabétique. Toutefois cette restriction est interrompue par des accès hyperphagiques, interprétés par des épisodes de désinhibition (*nos résultats*).

Concernant le TCA hyperphagique observé chez nos malades, caractérisé par une déshinhibition, les données obtenues révèlent que l'intensité de ce trouble n'est pas aussi importante que celui retrouvé chez nos patients obèses. L'absence d'anomalie de la sensation de faim, peut expliquer ce résultat. Il apparaît que le patient diabétique contrôle sa prise alimentaire sous l'impulsion des informations nutritionnelles et des mesures diététiques qui font partie de son traitement et influent sa qualité de vie (CERRELLI *et al.*, 2005).

Chez les patients diabétiques révélant une forte désinhibition, un mauvais contrôle glycémique est retrouvé, prouvé par les taux élevés d'HbA1C. La prise de poids est également élevée où l'IMC dépasse souvent les 30 kg/m² (CROW *et al.*, 2001). D'autres travaux ont souligné la gravité des TCA s'ils ne sont pas corrigés (APFELDORFER *et ZERMATI*, 2001).

Toutefois, il est très important de souligner que les corps cétoniques possèdent un effet anorexigène. En effet, il est admis que le patient diabétique présente plusieurs troubles métaboliques, parmi ceux-ci l'anomalie de la cétogenèse qui conduit dans la majorité des cas à une production élevée de corps cétoniques suite à une lipolyse et une libération accrue d'acides gras libres dans le sang. L'exagération de la cétogenèse peut développer une anorexie métabolique chez le patient diabétique (Le MAGNEN, 1992).

En sus des TCA précédents, nous avons également mis en évidence l'influence des facteurs psychosensoriels sur le comportement alimentaire du patient diabétique. En effet le test du DEBQ nous a révélé une forte émotivité et une externalité élevée. Ceci dévoile l'interférence de ces stimuli dans l'ensemble des dysfonctionnements métaboliques du diabète. Nos observations nous ont permis de mettre en évidence des accès hyperphagiques importants chez certains diabétiques qui conduisent souvent vers un déséquilibre glycémique. L'état psychologique des patients diabétiques s'approche de celui des obèses massifs (CROW *et al.*, 2001).

Par ailleurs, d'autres études réalisées sur l'interaction comportement alimentaire- diabète, ont révélé que le diabétique perd souvent le contrôle de sa prise alimentaire dû à la pression de l'émotivité et de l'externalité. Dans ces circonstances le diabétique adopte un comportement alimentaire compulsif (SLAMA *et al.*, 2005).

En définitive, il ressort de cette étude comportementale, que les TCA majeurs retrouvés chez les **sujets obèses** sont essentiellement de type hyperphagique, prouvés par le test du TFEQ : *désinhibition et troubles de sensations de la faim*. Ces TCA sont associés à des troubles psychosensoriels caractérisés par *l'externalité et l'émotivité*. L'ensemble de ces troubles, conduit le sujet obèse à consommer ses aliments dans un environnement *compulsif*. Cette prise alimentaire semble combler des déficits psychoaffectifs et non énergétiques, c'est ce que révèle le test du DEBQ.

Chez le **patient diabétique**, les TCA retrouvés sont mixtes, à la fois de type hypo et hyperphagique. Il semble qu'au cours de l'évolution de la maladie, le diabétique traverse des périodes de troubles de son comportement alimentaire, qui le conduisent vers des restrictions alimentaires (*TFEQ d'hypophagie de restriction cognitive*) et brutalement, il bascule dans

l'hyperphagie (*TFEQ de désinhibition*). Le patient diabétique semble souffrir doublement : (i) d'un déficit énergétique lié au dérèglement de sa glycorégulation, comme corollaire l'insulinorésistance et (ii) d'une peur de vaciller dans les complications dégénératives du diabète, donc il se prive d'aliments hypercaloriques, voire même limite sa ration alimentaire. Chroniquement, les effets de l'insulinorésistance affectent à la fois les centres nerveux hypothalamiques (*faim et satiété*) et l'utilisation périphérique des substrats énergétiques (glucose, acides gras, acides aminés, lactate, glycérol, corps cétoniques). Ces profonds bouleversements métaboliques, hormonaux et nerveux conduisent dans leur globalité, le patient diabétique à une vague d'alternance entre des TCA hypophagiques (Restriction) et des TCA hyperphagiques (désinhibition).

Chapitre II-

ETUDE ENDOCRINO-METABOLIQUE ET ANTHROPOMETRIQUE CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES ET LES SUJETS OBESES

A- ETUDE DU STATUT ANTHROPOMETRIQUE

On rappelle que ce statut est représenté par le poids corporel, le tour de taille et le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC). Les données de cette partie de l'étude sont consignées dans le **Tableau VII**.

Tableau VII: Effets des antidiabétiques oraux et de l'insulinothérapie sur le statut anthropométrique du patient diabétique de type 2

Paramètres	Poids (kg)	IMC (kg/m ²)	Tour de taille (cm)
F-T	59 ± 1	23 ± 1	75 ± 2
H-T	77 ± 5	25 ± 2	79 ± 3
F-O	89 ± 5	34 ± 1	105 ± 3
H-O	99 ± 1	31 ± 1	109 ± 1
F-M	72 ± 3	28 ± 2	103 ± 4
H-M	73 ± 1	25 ± 1	99 ± 2
F-M+S	68 ± 5	26 ± 3	104 ± 5
H-M+S	72 ± 4	25 ± 1	97 ± 5
F-I	72 ± 1	28 ± 1	100 ± 1
H-I	73 ± 1	24 ± 1	94 ± 2
F-I+M	73 ± 6	27 ± 2	97 ± 4
H-I+M	76 ± 8	26 ± 3	96 ± 7

F: femme; H: homme; T: témoin; O: obèse; M: metformine; I: insuline; S: Sulfonyluré

A.1- OBESES / TEMOINS

Les sujets obèses sont identifiés par leur IMC qui permet de les classer dans ce groupe. Que ce soit chez les femmes ou chez les hommes, nous relevons des valeurs dépassant les 30 kg/m² (**Figure 13**). La différence est hautement significative par rapport au sujet témoin de l'étude (**p<0,001). Le paramètre du tour de taille est en faveur d'une adiposité abdominale franche chez l'ensemble des obèses quelque soit le sexe (**Figure 14**). Nous rappelons que les normes de l'OMS définissent un tour de taille morbide s'il dépasse 90 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme. Les données enregistrées sont rehaussées de 17 et 23%, respectivement chez les hommes et chez les femmes. (**p<0,001). Nous remarquons que le poids corporel n'est pas un paramètre fiable pour identifier un syndrome métabolique ou un état d'insulinorésistance sauf s'il est corrélé à l'IMC et au tour de taille.

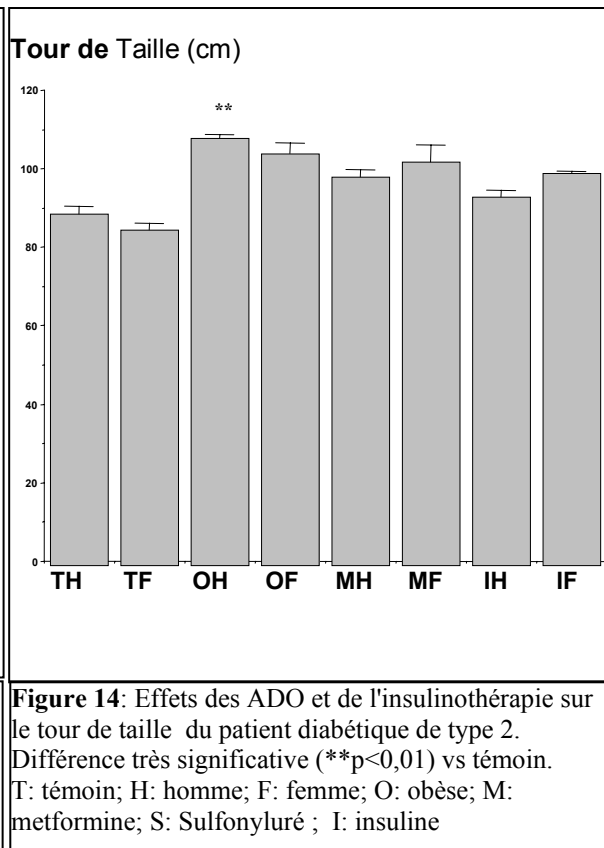
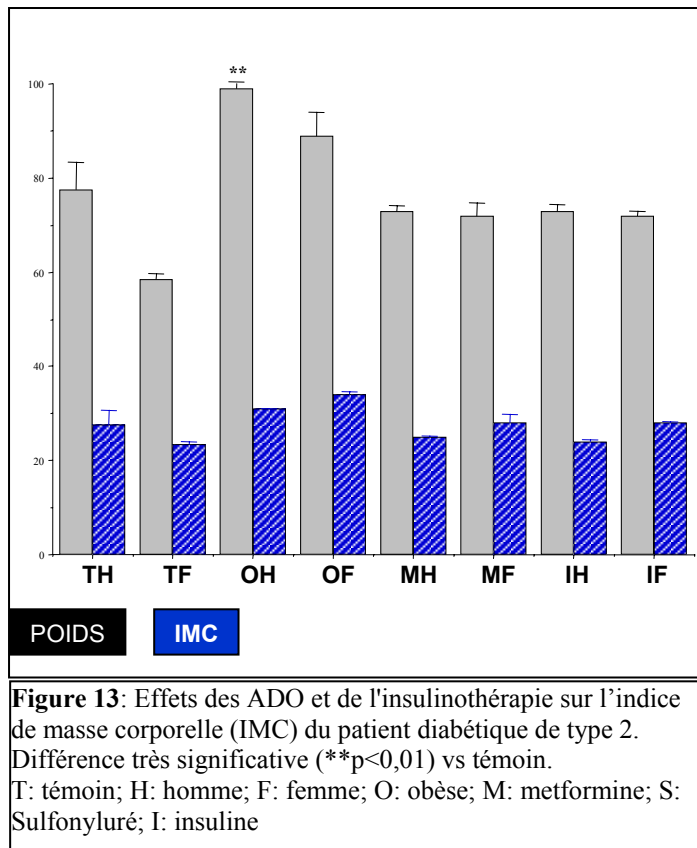
A.2- DIABETIQUES / TEMOINS

Si on se réfère à la valeur de l'IMC, les patients diabétiques ne présentent pas de signes d'obésité, mais uniquement un surpoids. Ceci a été observé dans le groupe des femmes quelque

soit le traitement. Chez les hommes diabétiques, il semble qu'ils sont normopondéraux et leur IMC est normal à l'exception du groupe traité à l'association metformine-insuline qui présente un surpoids (**Figure 13**).

En revanche, si on se rapporte au tour de taille, on constate que ce paramètre anthropométrique est en faveur d'une nette adiposité abdominale chez l'ensemble des diabétiques. Chez la femme diabétique, l'exacerbation du tissu adipeux dans la région abdomino-pelvienne varie en fonction des traitements. En effet, le tour de taille est augmenté de 17%, 20%, 22% et 23%, respectivement dans les groupes : I+M, I, M et M+S.

Chez l'homme, nous avons également relevé une élévation du tour de taille, cependant cette augmentation n'est pas aussi importante que celle des femmes diabétiques. Elle est de 4 à 9 % par rapport au témoin. La différence reste tout de même significative (**Figure 14**).



Divers travaux ont souligné l'importance du tour de taille comme facteur de risque prédictif des affections cardio-vasculaires, en particulier l'insuffisance coronaire (**BERNARD et MOULIN, 1999**). Le tour de taille et l'IMC sont à la base de la définition de l'insulinorésistance et du syndrome métabolique (SM). Notons toutefois, que la définition véritable du SM fait encore l'objet de controverses où un consensus n'est pas encore trouvé entre l'OMS (**WHO, 1999**) et les autres organisations internationales scientifiques de santé (**ESCHWEGE et BALKAU, 2003**). Il s'agit essentiellement de l'EGIR et NCEP-ATPIII (**Tableau VIII**).

Tableau VIII: Principaux critères d'identification cliniques du syndrome métabolique

	(OMS, 1999)	(EGIR, 1999)	(NCEP- ATPIII, 2001)
- Glycémie à jeun (mmol/l)	≥ 6,10	≥ 6,10	≥ 6,10
- Glycémie post-prandiale à 2h (mmol/l)	≥ 7,8	-	-
- Traitement	+	(exclu)	-
- Triglycérides (mmol/l)	≥ 1,7	> 2,0	≥ 1,7
- HDL-cholestérol (mmol/l)	< 0,9 (H) < 1,0 (F)	< 1,0 (H et F) < 1,29 (F)	< 1,04 (H)
- Traitement	-	+	-
- Pression artérielle systolique (mmHg)	> 140	> 140	> 130
Pression artérielle diastolique (mmHg)	> 90	> 90	> 85
- Traitement	-	+	-
- IMC (kg/m ²)	> 30	-	-
- Tour de taille/Tour de hanche	> 0,9 (H) > 0,85(F)	-	-
- Tour de taille (cm)	-	> 94 (H) > 80 (F)	> 102 (H) > 88 (F)
- Insulinorésistance (Clamp hyperinsulinémique-euglycémique)	< Q1	> Q4	-
- Clairance de la microalbuminurie (mg/min)	> 20	-	-
- Rapport Albumine /créatinine (mg/g)	≥ 30	-	-

Les trois organismes internationaux de santé s'accordent sur la présence de trois critères pour identifier le SM chez un sujet :

- *Selon les critères de l'OMS*: insulinémie et / ou glycémie + deux autres critères.
- *Selon les critères de l'EGIR*: insulinémie à jeun + deux autres critères
- *Selon les critères de l'NCEP-ATPIII* : Trois critères (non définis)

Dans notre travail, nous avons opté pour les critères de l'OMS, car il semble que ces critères s'appliquent mieux à notre cohorte de patients. En effet, l'EGIR a établi ses critères sur la base des règles d'hygiène de vie des sociétés européennes et la NCEP-ATPIII sur celles de la société américaine.

Dans notre étude, le statut anthropométrique est en faveur d'un état d'obésité dans le groupe des obèses, plus marquée chez la femme. Cette observation a été déjà décrite dans d'anciens travaux qui soulignent l'importance de la différenciation sexuelle vis-à-vis de la répartition graisseuse corporelle (**VAGUE, 1947**). Le diabétique ne présente pas d'obésité, mais uniquement un surpoids. En revanche, le critère du tour de taille, nous a permis d'identifier une adiposité abdominale nette dans tous les groupes: obèses et diabétiques. Si on prend en considération ces deux paramètres anthropométriques: Tour de taille et IMC, nous pouvons avancer que l'ensemble de nos patients présenterait un état d'insulinorésistance, qui reflète une exagération trophique de la masse adipeuse qui s'accumule dans la région pelvo-abdominale, ce qui marque la présence d'une obésité androïde. Cette observation est particulièrement accentuée chez la femme diabétique. L'obésité androïde est corrélée positivement à l'exagération du tissu adipeux viscéral d'où la notion d'obésité viscérale (**FREEDLAND, 2004**). Cette obésité est en rapport avec le flux des hormones de stress, en l'occurrence le cortisol et la cortisone (**LIVINGSTONE et al., 2000**) cet aspect sera développé dans l'étude du statut hormonal.

Les traitements antidiabétiques aux ADO et à l'insuline exercent des effets modérés sur le statut anthropométrique. Nous ne pouvons pas spéculer d'avantage sur l'effet de la thérapeutique antidiabétique, car les effets sont beaucoup plus marqués sur les paramètres métaboliques et hormonaux, ce qui sera développé ultérieurement.

B- ETUDE DU STATUT DE LA GLYCOREGULATION

Nous rappelons que ce statut a fait l'objet de deux analyses distinctes : la glycémie à jeun et la fructosamine. Cette protéine glycosylée nous a permis d'évaluer la moyenne des glycémies de 15 jours. Les résultats de cette partie de l'étude sont présentés dans le **tableau IX**.

Tableau IX : Effets des antidiabétiques oraux et de l'insulinothérapie sur le statut glycémique du patient diabétique de type 2

Paramètres	Glycémie à jeun (g/l)	Fructosamine (mmol/l)
T	0,88 ± 0,01	0,19 ± 0,08
O	0,95 ± 0,02	0,23 ± 0,01
M	1,77 ± 0,08	0,35 ± 0,01
M+S	1,89 ± 0,01	0,39 ± 0,01
I	1,61 ± 0,08	0,33 ± 0,03
I+M	1,40 ± 0,02	0,32 ± 0,01

Les données obtenues dévoilent que comparativement au sujet témoin, le sujet obèse est normoglycémique malgré sa surcharge pondérale. En revanche, chez le patient diabétique, traité aux ADO et à l'insuline, la glycémie à jeun se maintient encore élevée, dépassant les normes (elle doit être inférieure à 1,26 g/l). Cette observation a été notée chez l'ensemble des patients diabétiques, hommes et femmes. Cette augmentation est très apparente dans les groupes : association S+M, et M, elle est de 82% dans le groupe I et 59% dans le groupe association I+M.

Si on compare les valeurs moyennes des glycémies à jeun en fonction des traitements, il semble que l'insuline exogène et l'association I+M, donnent de meilleurs résultats. En effet, l'accroissement de l'hyperglycémie est modéré, il n'est que de 27% et 11%, respectivement. A l'opposé, l'hyperglycémie persiste plus accentuée dans le groupe metformine et S+M. Cette augmentation est de 40% et 50%, respectivement par rapport à 1,26 g/l.

La fructosamine suit la même évolution que la glycémie chez le diabétique. Elle reste supérieure à 0,31 mmol/l (normes de l'OMS) dans tous les groupes de traitements. Cette situation reflète l'état chronique de l'hyperglycémie. Chez l'obèse, les concentrations en fructosamine sont normales, concomitantes à la glycémie à jeun également normale (**tableau IX**).

Il faut noter toutefois que le sujet obèse, malgré un état de normoglycémie, montre une légère augmentation des taux de fructosamine par rapport au témoin de l'étude (**figure 15**). Cette élévation modérée des glycémies moyennes de 15 jours se maintient dans la fourchette des valeurs normales au prix d'une hypersécrétion d'insuline. En effet comme nous allons le décrire, nous avons retrouvé des concentrations circulantes élevées d'insuline et de peptide-C, ce qui démasque un état d'insulinorésistance en rapport avec le statut anthropométrique (nos résultats). L'importance de cette partie de notre étude (relation obésité-intolérance au glucose-diabète) a été déjà décrite dans plusieurs travaux ayant utilisé le test d'HGPO qui ont mis en évidence une intolérance au glucose au cours du développement de l'obésité associée aux

différents facteurs du SM, en particulier les dyslipidémies (**SIDOSSIS et WOLFE, 1996**). Ce qui explique l'aspect épidémiologique mondial du diabète de type 2 ayant comme cause majeure l'obésité (**ZIMMET, 1999**). Les mêmes auteurs ont pu vérifier que le développement d'un état d'obésité sévère est insidieusement lié aux facteurs de risque délétères du SM (**ZIMMET, 2001**).

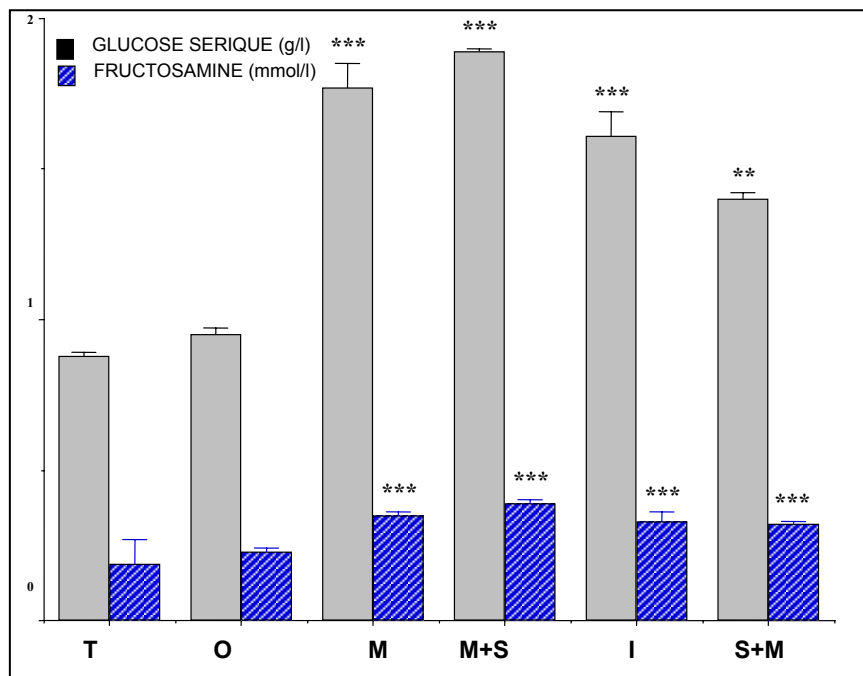


Figure 15 : Effets des ADO et de l'insulinothérapie sur la glycémie et la fructosamine du patient diabétique de type 2. Différence hautement significative (***) $p < 0,001$ vs témoin. T: témoin ; O: obèse M: metformine; S: Sulfonyluré.

C- ETUDE DU STATUT DE L'INSULINORESISTANCE

Comme nous l'avons déjà exposé dans l'étude anthropométrique, la valeur du tour de taille peut nous informer sur l'état d'insulinorésistance (IR) chez l'obèse et le diabétique de type 2. Néanmoins cette évaluation de l'IR se limite uniquement à une approche trophique de l'accroissement du tissu adipeux purement abdominal, sans autres renseignements à l'échelle systémique (actions de l'insuline sur les tissus insulinodépendants).

Cependant, d'autres méthodes mathématiques ont été développées pour évaluer cette insulinorésistance, il s'agit principalement de deux méthodes d'approche de l'homéostasie glycémique: le modèle HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) développé par **MATTHEWS et al., (1985)** et le modèle du QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*) par **KATZ et al., (2000)**. Ces méthodes déterminent l'insulinorésistance directement à partir des valeurs de l'insulinémie et de la glycémie à jeun et à la même heure. Par le modèle HOMA, une corrélation positive a été établie entre les résultats de ce test et ceux du clamp euglycémique-hyperinsulinémique (**De FRONZO et al., 1979**).

Dans notre travail nous avons appliqué le modèle HOMA dont la formule est la suivante : $HOMA = \text{insulinémie } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucose (mmol/l)} / 22,5$. Il est admis que la valeur normale de l'index HOMA est située entre 1,21 et 2,6 (sans unités). Dans notre étude nous avons complété

l'approche de l'insulinorésistance par les capacités insulinosécretoires du pancréas évaluées par les taux de peptide-C. Les données de cette étude sont présentées dans le **tableau X**.

Tableau X : Effets des antidiabétiques oraux sur l'insulinorésistance du patient diabétique de type 2

Paramètres	Insuline (mU/l)	Peptide-C (ng/l)	Index du HOMA
T	8 ± 1	1,71 ± 0,05	2 ± 0,1
O	25 ± 3	3,11 ± 0,07	6 ± 0,4
M	34 ± 1	1,68 ± 0,11	15 ± 1,2
M+S	33 ± 3	2,69 ± 0,96	16 ± 1,1
I	-	2,72 ± 0,52	-
I+M	-	2,23 ± 0,16	-

Nous remarquons d'emblée que les sujets obèses et les patients diabétiques présentent un état d'hyperinsulinisme franc par rapport aux sujets témoin. En effet les taux d'insuline circulants sont exacerbés. Cette hypersécrétion d'insuline est associée à des augmentations en concentrations circulantes du peptide-C (**tableau X**). Comparativement au témoin, l'augmentation en peptide-C est de 81 et 59% essentiellement dans les groupes obèse et diabétique insulinotraité. Différence hautement significative (**p<0,001) vs témoin (**figure 17**).

L'hypersécrétion d'insuline chez l'obèse semble être compensatoire, au vu des valeurs de glycémies à jeun encore normales dans ce groupe. Pendant une certaine durée de la vie de l'obèse, la glycémie est maintenue dans la fourchette de la normale au prix d'un hyperinsulinisme important. Néanmoins, après plusieurs années d'évolution, les capacités sécrétoires des cellules β du pancréas ne peuvent plus assurer un accroissement complémentaire de la production d'insuline. Ce stade inaugure l'intolérance au glucose (1,10 à 1,26 g/l de glycémie).

Le test du HOMA nous a permis de mettre en évidence un état d'insulinorésistance à la fois chez l'obèse et chez le diabétique. Les données obtenues portées dans le **tableau X** montrent que l'IR est surélevée chez le sujet obèse, et chez le patient diabétique. Différence hautement significative (**p<0,001) vs témoin (**figure 16**). Cette résistance périphérique à l'action de l'insuline est profondément altérée au cours du diabète et ceci malgré la thérapeutique antidiabétique.

A la base de nos résultats HOMA, nous confirmons que l'insulinorésistance à l'échelle systémique se répercute sur les tissus insulinosensibles (muscle squelettique, tissu adipeux, foie), essentiellement le tissu adipeux abdominal. En effet nous avons retrouvé une nette relation entre les valeurs de l'index HOMA et les mesures du tour de taille. Ces observations ont été décrites par plusieurs travaux qui ont utilisé le modèle HOMA pour étudier l'insulinorésistance (**STACZKOWSKI et al., 2004 ; RIBEIRO et al 2003**). Les auteurs soulignent l'impact du degré de l'insulinorésistance sur l'installation des complications cardiovasculaires.

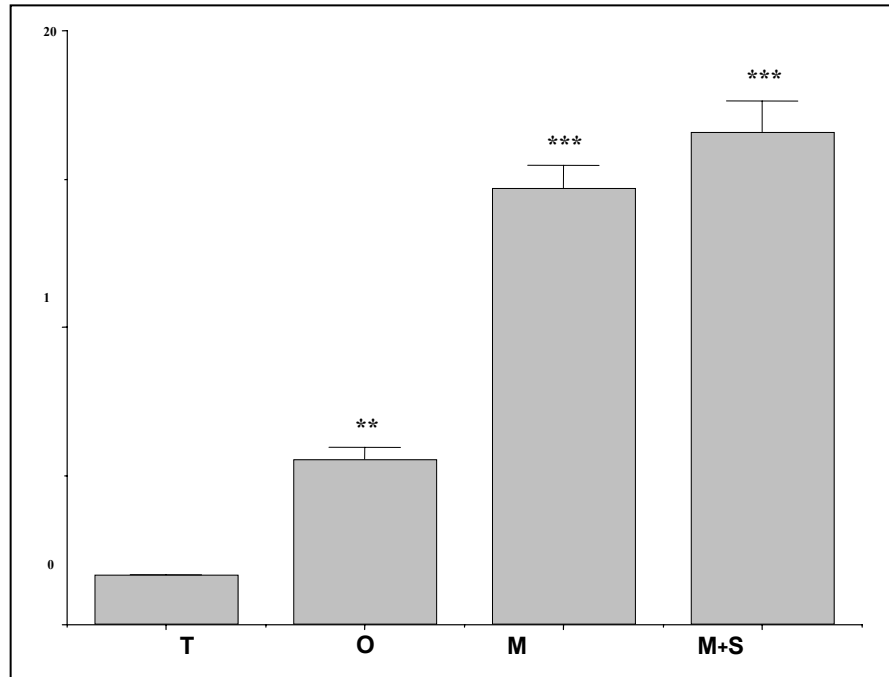


Figure 16 : Effets des ADO sur l'insulinorésistance (Modèle HOMA). Différence hautement significative (**p<0,001) vs témoin. T : témoin ; O : obèse ; M: metformine; S: Sulfonyluré ; I : insuline.

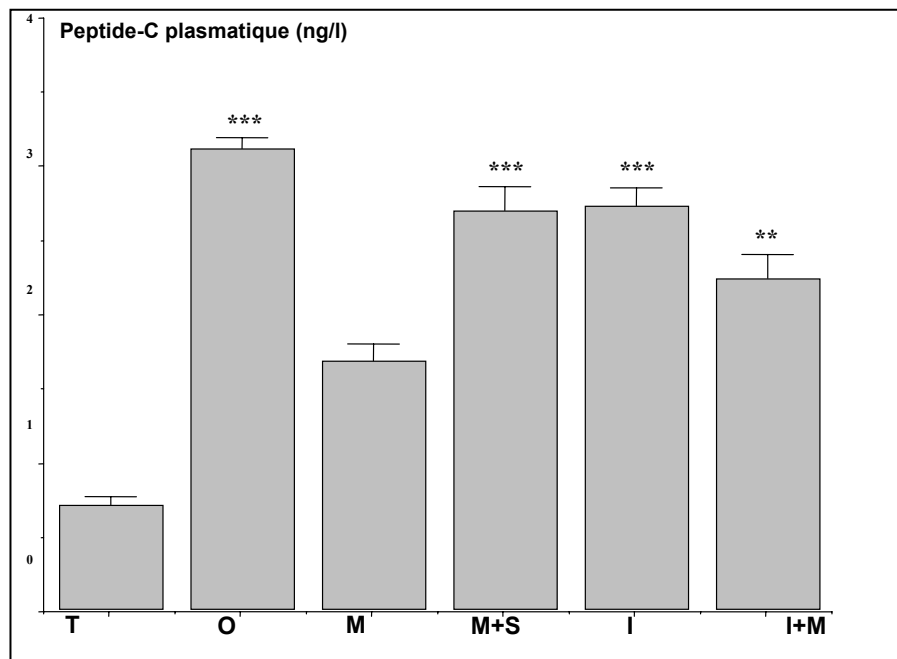


Figure 17: Effets des ADO et de l'insulinothérapie sur les concentrations du peptide C du patient diabétique de type 2. Différence hautement significative (**p<0,001) vs témoin. T : témoin ; O : obèse ; M: metformine; S: Sulfonyluré; I: insuline

D- ETUDE DU STATUT LIPIDIQUE ET ATHEROGENE

Dans notre étude le statut lipidique est représenté par les taux sériques en cholestérol total et en triglycérides (TG). Le statut athérogène est évalué par les concentrations en lipoprotéines LDL et HDL. Les données obtenues de ces deux statuts sont exposées dans le **tableau XI**.

Tableau XI : Effets des antidiabétiques oraux et de l'insulinothérapie sur les statuts lipidique et athérogène du patient diabétique de type 2

Paramètres	Cholesterol total (g/l)	Triglycérides (g/l)	HDLc (g/l)	LDLc (g/l)
T	1,82 ± 0,12	0,87 ± 0,2	0,55 ± 0,05	1,05 ± 0,13
O	1,96 ± 0,21	1,41 ± 0,15	0,42 ± 0,01	1,22 ± 0,14
M	2,01 ± 0,12	1,51 ± 0,15	0,39 ± 0,04	1,19 ± 0,13
M+S	1,73 ± 0,11	1,31 ± 0,06	0,43 ± 0,07	0,99 ± 0,06
I	2,04 ± 0,12	1,33 ± 0,29	0,48 ± 0,01	1,23 ± 0,04
I+M	1,91 ± 0,14	0,93 ± 0,06	0,48 ± 0,06	1,46 ± 0,14

LDLc: cholesterol-LDL; HDLc: cholesterol-HDL

D.1- ETUDE DU STATUT LIPIDIQUE

Nous rappelons que les normes internationales ont été revues à la baisse que ce soit pour le cholestérol ou pour les TG. Ils sont de 2g/l au lieu de 2,50g/l pour le cholestérol, et de 1,30g/l au lieu de 1,50 g/l pour les TG (**WHO, 2001**). A la base de ces critères nous observons que la dyslipidémie à cholestérol est absente chez l'obèse, alors qu'elle est présente chez le diabétique, dans les groupes M et I. Il semble que la thérapeutique qui associe la metformine à l'insuline ou à un sulfonuluré corrige l'hypercholestérolémie. Concernant la dyslipidémie à TG nous l'avons retrouvé à la fois chez l'obèse et le diabétique. La thérapeutique antidiabétique ne semble pas exercer des effets notables sur l'hypertriglycémie sauf le groupe I+M. Comparativement au témoin, nous avons enregistré 62% d'augmentation chez le sujet obèse, et une élévation qui varie entre 7 et 73% chez le diabétique par rapport au témoin (**figure 18**).

La persistance de l'hypertriglycémie chez l'obèse et le diabétique dévoile une altération du métabolisme des TG qui pourrait être liée soit à l'épuration des lipoprotéines VLDL et par conséquent l'action de la lipoprotéine lipase, soit à une production exagérée des TG par le foie dû à l'afflux important des acides gras libres et du glucose. Ceci aura pour conséquence une stimulation exagérée de la gluconéogenèse (via l'accélération du cycle de Randle), ce qui explique l'état d'hyperglycémie permanent chez le diabétique. Chez l'obèse, le même processus d'altération du métabolisme des TG semble se dérouler ce qui accentue la lipogenèse et l'accroissement du tissu adipeux. Durant cette phase il semble que l'état d'insulinorésistance n'a pas encore affecté le muscle squelettique et la glycorégulation est maintenue encore normale ce qui n'est pas le cas pour le diabétique. Ces différentes altérations métaboliques en rapport avec les dyslipidémies à TG ont été évoqués dans plusieurs travaux (**RANDLE, 1963 ; ROBERTSON et al., 2000**).

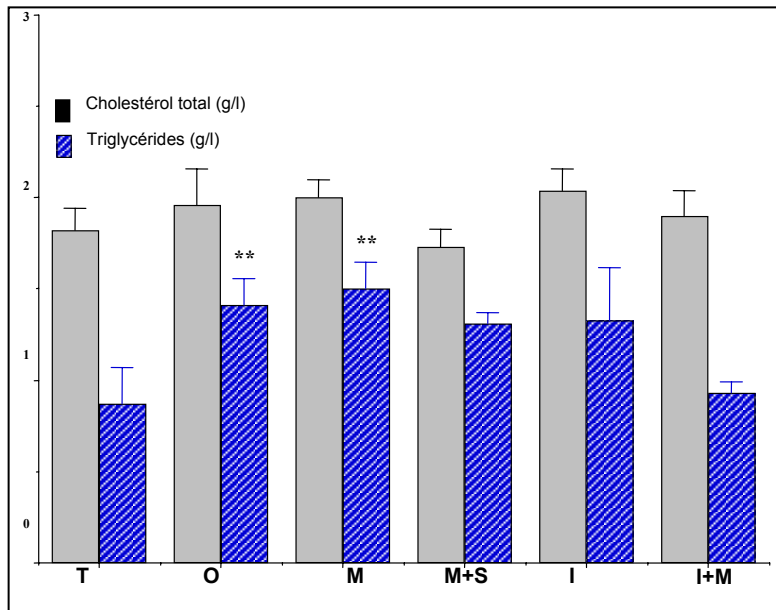


Figure 18 : Effets des ADO et de l'insulinothérapie sur le cholestérol total et les triglycérides sériques du patient diabétique de type 2. Différence très significative (** $p < 0,01$) vs témoin. M: metformine; S: Sulfonurée; I: insuline

D.2- ETUDE DU STATUT ATHEROGENE

Comme pour les TG les normes ont été également revues. Pour le LDL-c la valeur ne doit pas dépasser 1,30g/l, pour le HDL-c elle doit être supérieure à 0,45g/l. Dans notre étude, nous n'avons pas relevé de dyslipidémie majeure à HDL ni à LDL. Toutefois nous notons une légère altération de ce métabolisme dans le groupe I et I+M cependant la différence reste non significative. Il se dégage de nos résultats l'absence d'atteinte athérogène (**figure 19**).

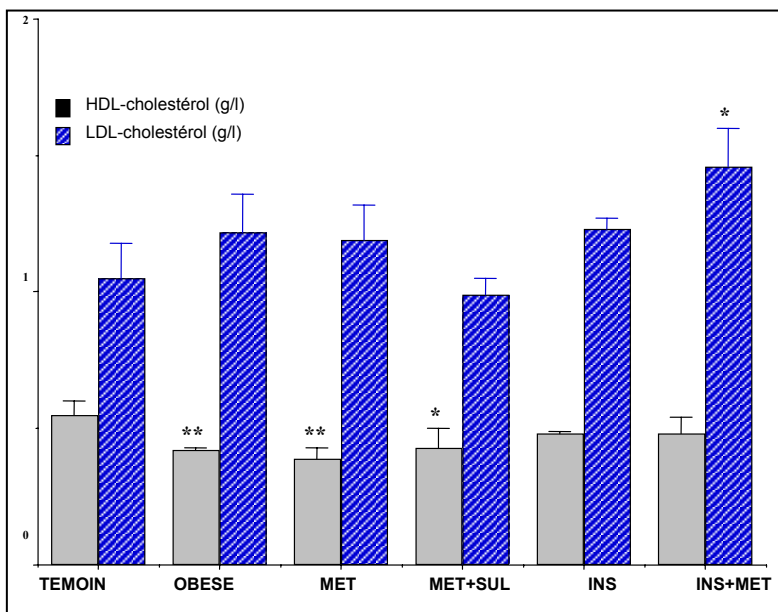


Figure 19: Effets des ADO et de l'insulinothérapie sur le cholestérol HDL et LDL du patient diabétique de type 2. Différence hautement significative (** $p < 0,001$) vs témoin. M: metformine; S: Sulfonurée; I: insuline

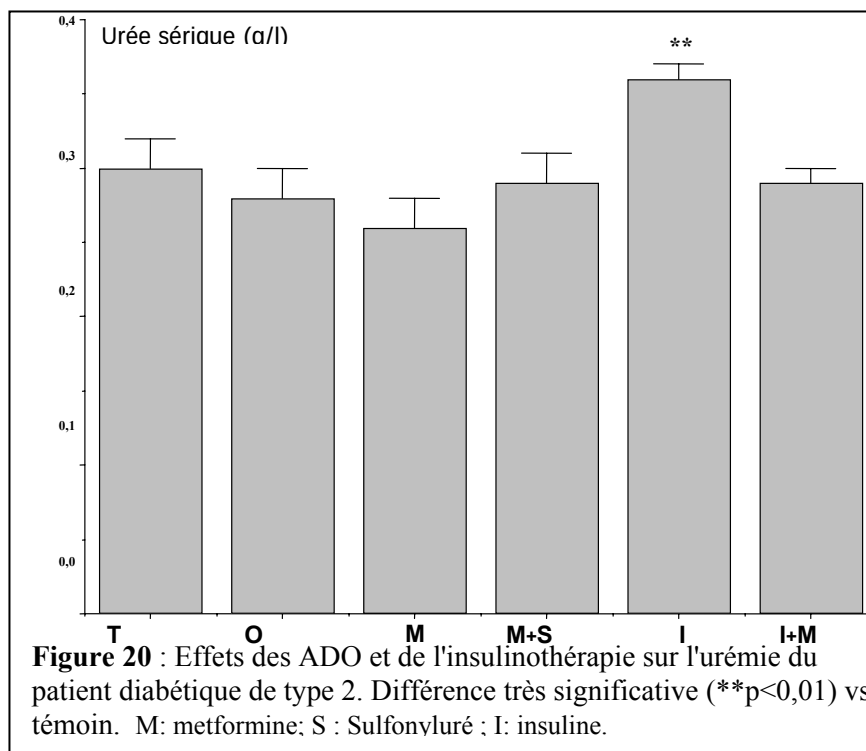
E- ETUDE DU STATUT RENAL

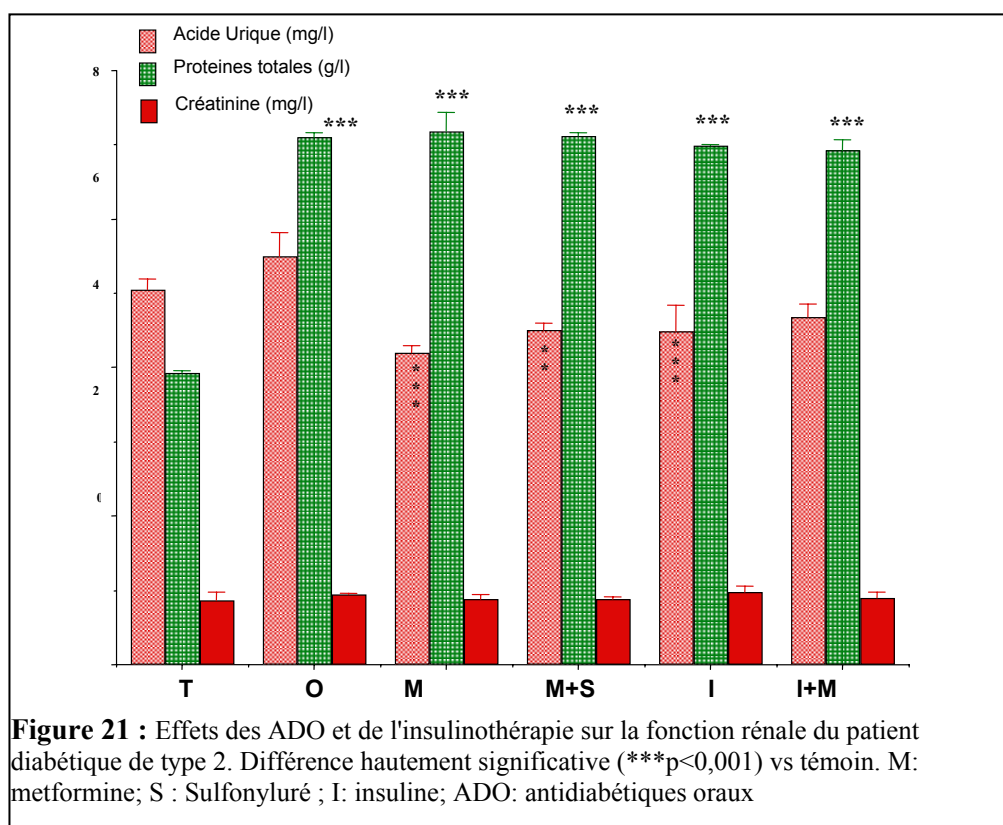
Ce statut est représenté par quatre paramètres distincts : créatinine, urée, acide urique et protéines totales. L'ensemble de nos résultats est porté dans le **tableau XII**.

Tableau XII : Effets des antidiabétiques oraux sur le statut rénal du patient diabétique de type 2

Paramètres	Créatinine (mg/l)	Urée (g/l)	Acide urique (mg/l)	Protéines totales (g/l)
T	8,73 ± 1,04	0,31 ± 0,02	50 ± 1,34	69 ± 0,29
O	9,47 ± 0,11	0,28 ± 0,02	55 ± 3,33	71 ± 0,64
M	8,78 ± 0,65	0,26 ± 0,02	42 ± 0,96	72 ± 0,56
M+S	8,80 ± 0,33	0,29 ± 0,02	45 ± 1,01	71 ± 0,56
I	9,81 ± 0,81	0,36 ± 0,01	45 ± 3,49	70 ± 0,04
I+M	9,04 ± 0,76	0,29 ± 0,01	47 ± 1,74	69 ± 0,34

Si on se réfère aux normes internationales nous ne relevons aucune altération de la fonction rénale que ce soit, chez l'obèse ou chez le diabétique. Nous concluons, que nos patients diabétiques ne semblent pas présenter de troubles vasculaires majeurs, essentiellement la néphropathie (**figures 20, 21**).





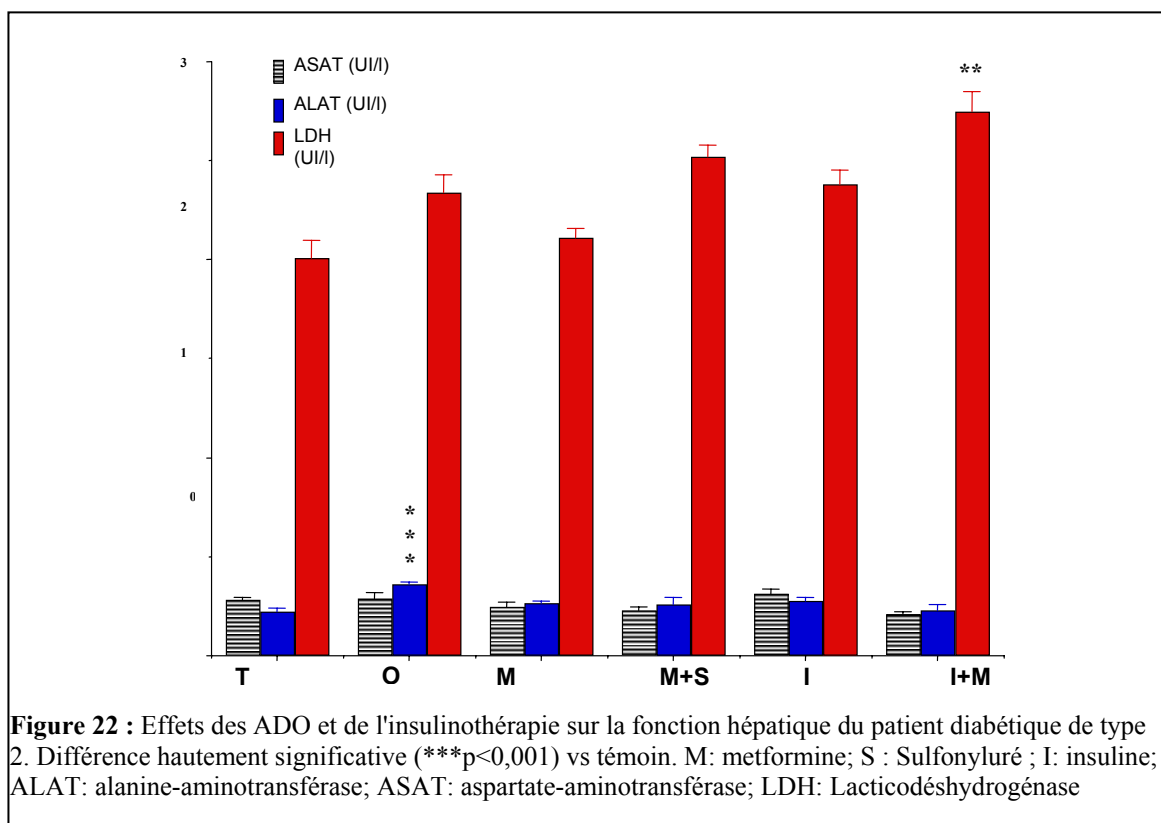
F- ETUDE DU STATUT HEPATIQUE

Les résultats mentionnés dans le **tableau XIII** regroupent l'essentiel des paramètres de la fonction hépatique, en l'occurrence les transaminases (ASAT, ALAT) et la LDH. Comparativement au témoin de l'étude, le sujet obèse et patient diabétique montrent une fonction hépatique normale (**figure22**).

Tableau XIII : Effets des antidiabétiques oraux sur le statut hépatique du patient diabétique de type 2

Paramètres	Transaminase ASAT (UI/l)	Transaminase ALAT(UI/l)	LDH (UI/l)
T	28 ± 1,06	22 ± 1,94	201 ± 9
O	29 ± 3,41	36 ± 1,48	234 ± 9
M	25 ± 1,92	26 ± 1,07	211 ± 5
M+S	23 ± 1,87	26 ± 3,47	252 ± 6
I	31 ± 2,13	27 ± 1,71	238 ± 7
I+M	21 ± 0,80	29 ± 2,94	275 ± 10

ASAT: aspartate-aminotransférase; ALAT: alanine-aminotransférase; LDH: lactate-deshydrogénase



G- ETUDE DU STATUT HORMONAL

Ce statut regroupe l'insuline, le peptide-C, le cortisol, l'ACTH et la GH. L'insuline et le peptide-C ont fait l'objet du statut de l'insulinorésistance, nous allons présenter et discuter les résultats des trois autres hormones. L'ensemble des données obtenues est regroupé dans le **tableau XIV**.

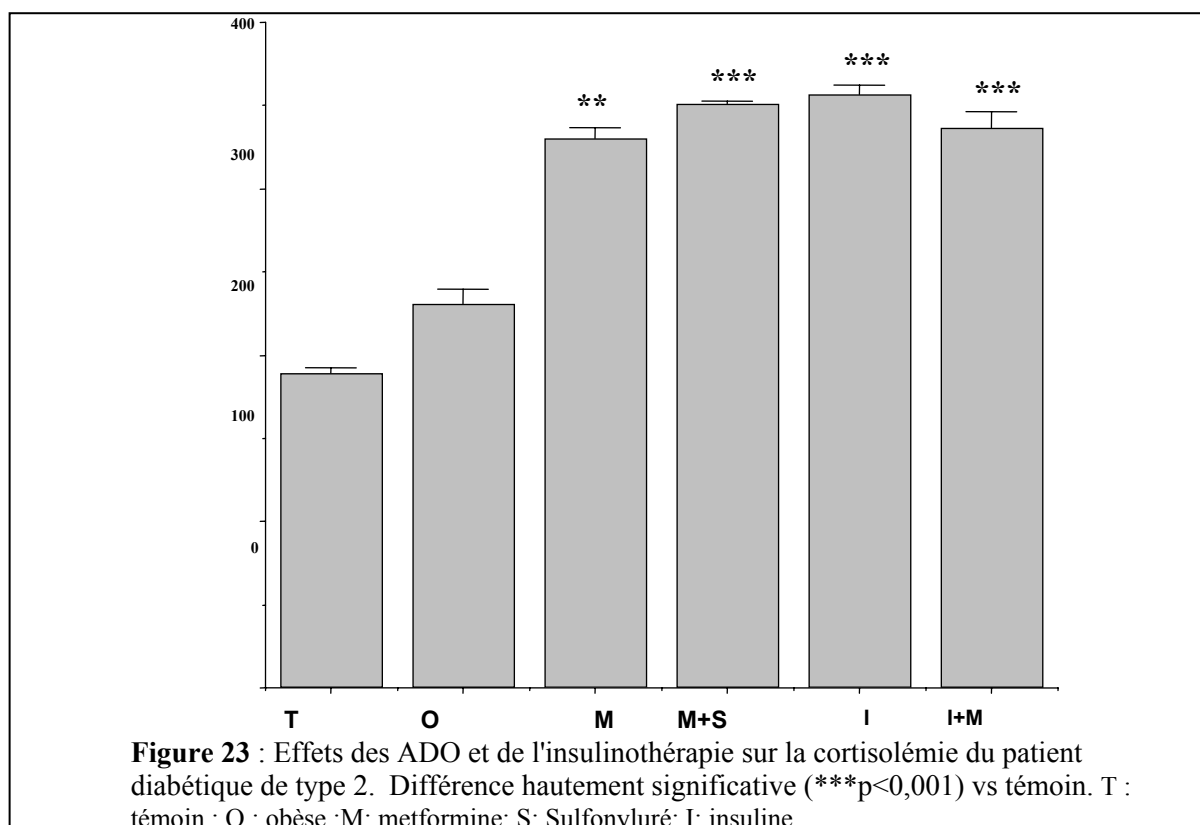
Tableau XIV : Effets des antidiabétiques oraux et de l'insulinothérapie sur le statut hormonal du patient diabétique de type 2

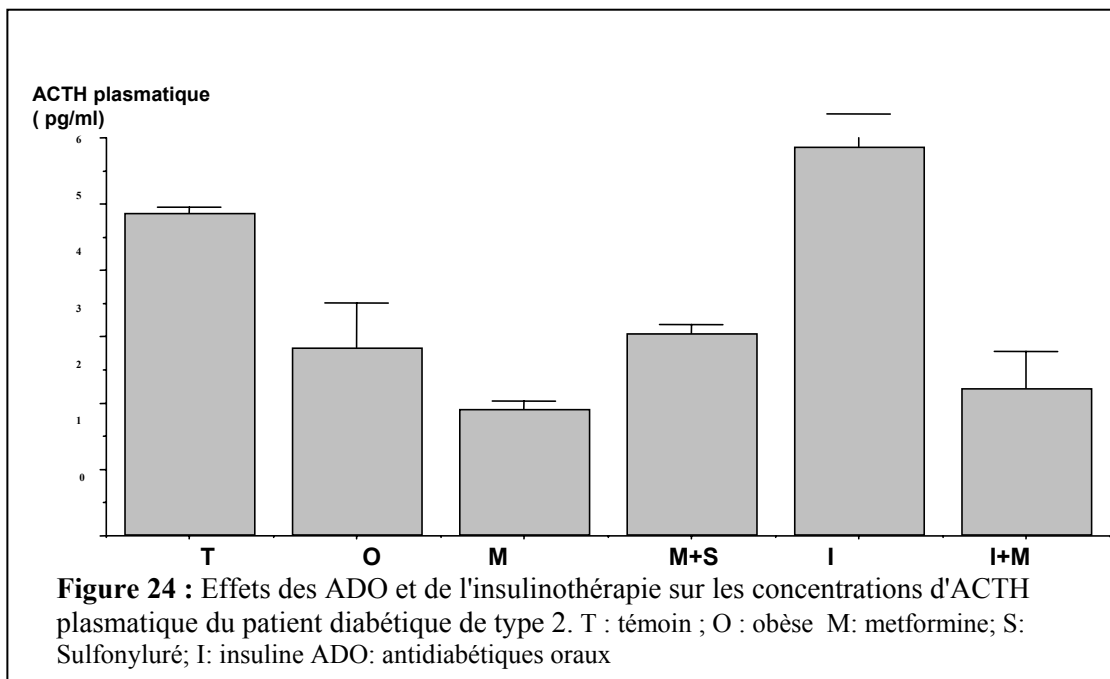
Paramètres	GH (mU/l)	Cortisol (nmol/l)	ACTH (pg/ml)
T	1,46 ± 0,11	189 ± 3	48 ± 0,80
O	0,68 ± 0,02	231 ± 9	28 ± 6,83
M	1,06 ± 0,08	330 ± 7	19 ± 1,20
M+S	1,60 ± 0,02	351 ± 2	30 ± 1,35
I	0,63 ± 0,08	357 ± 5	58 ± 4,84
I+M	1,25 ± 0,07	337 ± 9	22 ± 5,49

Si on se réfère aux normes internationales qui sont respectivement de : 0 - 11,5 mu/l pour la GH ; 154–638 nmol/m pour le cortisol ; et < 60 pg/ml pour l'ACTH. Les données présentées dans le **tableau XIV** montrent que les sujets de notre étude présentent des concentrations normales en ces trois hormones.

G1- Etude du profil de sécrétion du cortisol et de l'ACTH chez le sujet obèse et le patient diabétique

Le profil hormonal sérique en cortisol, ACTH (*Adrenocorticotropin hormone*) et GH (*Growth hormone*) semble être modifié chez le sujet obèse et diabétique comparativement au témoin de l'étude. En effet, si on considère la cortisolémie, on s'aperçoit qu'elle est relativement élevée par rapport au témoin sain. Cette observation a été notée à la fois chez l'obèse et chez le diabétique. Nous avons enregistré une augmentation de 22% chez l'obèse et de 74 à 88% chez le diabétique (**Tableau XIII, Figure 23**). Toutefois les valeurs sont normales, et la sécrétion du cortisol semble répondre au *feed-back*. En effet, en fonction du niveau de la cortisolémie, les sécrétions d'ACTH sont augmentées ou diminuées. Lorsque l'organisme voit ses réserves sanguines en cortisol diminuées (le cortisol est transporté dans le sang sous forme de CBG ou transcortine), l'ACTH est produite massivement, ce qui permet en retour de stimuler la sécrétion de cortisol dans les cellules fasciculées de la surrénale. Inversement, si la cortisolémie est élevée, la sécrétion d'ACTH est inhibée (**BAULIEU, 1972**). Dans notre étude, il apparaît que ce processus de régulation endocrinienne est maintenu. Nous remarquons que les concentrations en ACTH sont nettement diminuées dans l'ensemble des groupes (à l'exception du groupe I) par rapport au témoin. Cette diminution relative varie de 41% chez l'obèse à 60% chez le diabétique traité à la metformine. La différence est hautement significative (**Tableau XIII, Figure 24**).





L'exception du groupe des diabétiques traités à l'insuline a retenu notre attention. En effet, chez ces patients, malgré les taux normaux de cortisol, on remarque que sa sécrétion semble ne pas être soumise au mécanisme de retro-contrôle hormonal comme nous venons de le décrire. Dans notre situation, la cortisolémie est plus élevée que celle du témoin, elle est augmentée de 88%. Cette augmentation devrait être suivie d'une diminution relative des concentrations en ACTH par rapport au témoin, ce qui n'est pas le cas. Les taux d'ACTH sont augmentés de 20%. En revanche chez le diabétique traité à l'association I+M, les taux d'ACTH sont diminués par rapport au témoin. Ceci nous laisse supposer que la metformine exerce une régulation positive sur l'axe corticotrope (comme dans les groupes M et M+S), ce que l'insuline exogène ne semble pas atteindre. Il s'avère que chez le diabétique insulinotraité strict, les effets délétères de l'insulinorésistance au niveau cellulaire s'aggravent davantage, en particulier dans le tissu adipeux (tissu hautement insulinodépendant), les chiffres modérés de l'hyperglycémie observés chez ces patients, semblent montrer que le muscle squelettique répond à l'insuline exogène en favorisant la pénétration intracellulaire de glucose. L'insuline exogène pourra interférer avec les voies de signalisation de sécrétion de cortisol au sein du tissu adipeux, en particulier le viscéral.

En effet, il est intéressant de revenir à la comparaison entre le groupe témoin de l'étude et les autres groupes. La divergence en cortisolémie entre les groupes, nous laisse supposer qu'au cours de la phase de développement de l'obésité et durant la genèse du diabète de type 2, la sécrétion d'ACTH semble être freinée, car la cortisolémie se montre relativement élevée par rapport au témoin (effet du feed-back). Cet excès relatif de cortisol circulant pourrait ne pas provenir de la corticosurrénale, mais plutôt d'autres tissus périphériques, en particulier le tissu adipeux. Au vu des différents désordres métaboliques et anthropométriques liés à l'insulinorésistance observés chez nos patients, nous émettons l'hypothèse que les glucocorticoïdes sont impliqués dans la genèse du syndrome métabolique, voire même l'installation de complications. Plusieurs études confortent cet aspect. Dans différents travaux il a été observé chez des patients exposés à un traitement chronique aux glucocorticoïdes, la présence d'une masse grasse viscérale importante. L'excès graisseux abdominal entraîne le plus souvent une obésité qui se complique par de nombreuses pathologies telles que l'hypertension artérielle, la coronaropathie, les dyslipidémies et le diabète de type 2. D'ailleurs d'anciens travaux ont pu mettre en évidence ces conséquences d'obésité viscérale ou androïde (VAGUE, 1947). En outre il est décrit que les glucocorticoïdes agissent par action trophique sur la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes, ce qui aggrave cette adiposité (Figure 25, ODILE et al., 2003).

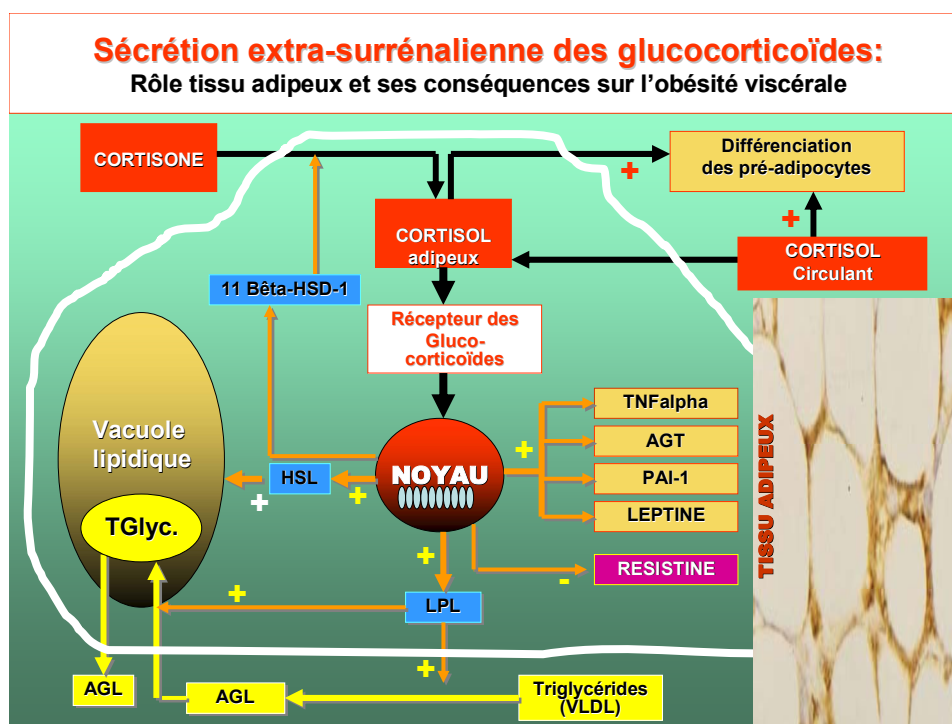


Figure 25 : Rôle du tissu adipeux dans la synthèse de cortisol extra-surrénalien (ODILE et al., 2003)

Récemment, il a été mis en évidence un second mécanisme de régulation de l'action des glucocorticoïdes, sous la dépendance d'une enzyme : la *11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase* ou *11 β -HSD* (BRIAN et al., 2006). La 11 β -HSD active ou inactive les glucocorticoïdes (cortisol ou cortisone) circulants et assure ainsi une modulation de leur action à spécificité tissulaire, en particulier dans le tissu adipeux (Figure 26). Plusieurs équipes médicales décrivent chez les patients obèses, une sécrétion de cortisol augmentée (y compris sa clairance). L'élévation de la sécrétion du cortisol peut être expliquée soit par une stimulation chronique des facteurs centraux de régulation (BJÖRNTORP et ROSMOND, 2000), soit par une diminution du rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes (JESSOP et al., 2001). L'accroissement de la clairance du cortisol est probablement consécutif à une augmentation de l'activité 5 α -réductase et à une diminution de l'activité 11 β -déshydrogénase dans le foie (RASK, WALKER, SÖDERBERG, 2002).

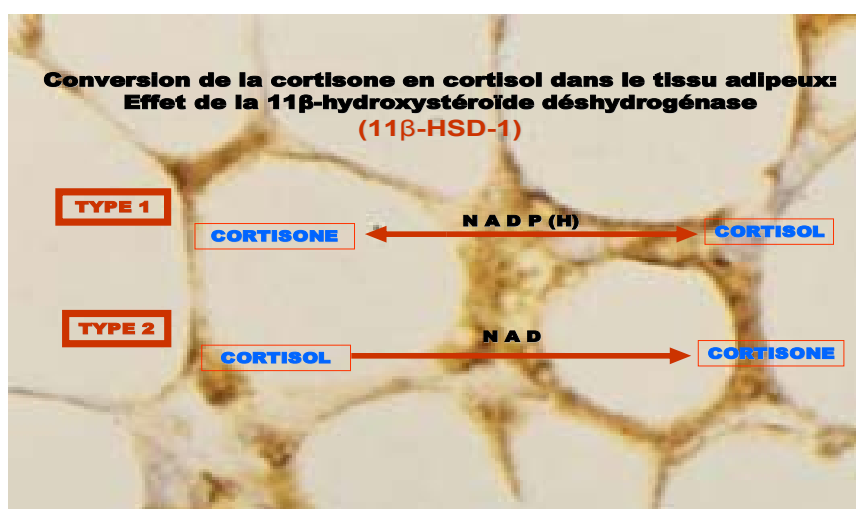


Figure 26 : Rôle de la 11 β -HSD dans la conversion de la cortisone en cortisol dans le tissu adipeux (RASK, WALKER, SÖDERBERG, 2002)

Les anomalies de régulation du métabolisme du cortisol dans le tissu adipeux via la 11 β -HSD-1 ont été clairement établies chez des modèles animaux d'obésité génétique, tel que le rat Zucker *fa/fa* (MASUZAKI *et al.*, 2001). Chez ce modèle de rat obèse, l'augmentation de l'activité 11 β -HSD-1 est très marquée dans le tissu adipeux viscéral concomitante à des teneurs élevées en cortisol cellulaire (LIVINGSTONE, JONES et SMITH, 2000). Le niveau d'expression de cette enzyme a été trouvé le même que celui existant dans des biopsies de tissu adipeux viscéral humain provenant de patients obèses (KATZ *et al.*, 1999 ; BUJALSKA *et al.*, 1999). Une corrélation positive a été établie également entre l'activité de la 11 β -HSD1, l'IMC et le HOMA (RASK *et al.*, 2002). Cette obésité viscérale ou abdominale s'accompagne d'une augmentation des concentrations circulantes d'acides gras libres et de leptine, d'une hypertriglycéridémie et d'une diminution de la sensibilité à l'insuline. L'hyperphagie des patients a été également corrélée positivement à ces désordres métaboliques et hormonaux. Ce que nous avons retrouvé d'ailleurs avec les TCA de *désinhibition* et de *la sensation de la faim*. L'ensemble de ces désordres définit le phénotype du syndrome métabolique qui caractérise ces patients.

Par ailleurs, d'autres travaux décrivent une élévation des concentrations cellulaires en cortisol dans le tissu adipeux des souris transgéniques obèses, tel que la souris *ob/ob* et *db/db*. Cette exacerbation du métabolisme du cortisol est associée à une surexpression de plusieurs facteurs qui jouent un rôle majeur dans les complications de l'obésité, tel que : la *lipoprotéine lipase* (activation de la lipolyse), l'*angiotensinogène* (hypertension artérielle), le *tumor necrosis factor α* (Inflammation). Les techniques d'hybridation *in situ* semi-quantitative ont mis en évidence une augmentation des concentrations des ARNm de la 11 β -HSD-1 dans le tissu adipeux de patients obèses, à la fois dans les adipocytes du tissu adipeux sous-cutané et dans le stroma (tissu conjonctif qui entoure les adipocytes) du tissu adipeux viscéral (PAULMYER-LACROIX *et al.*, 2003)(Figure 27).

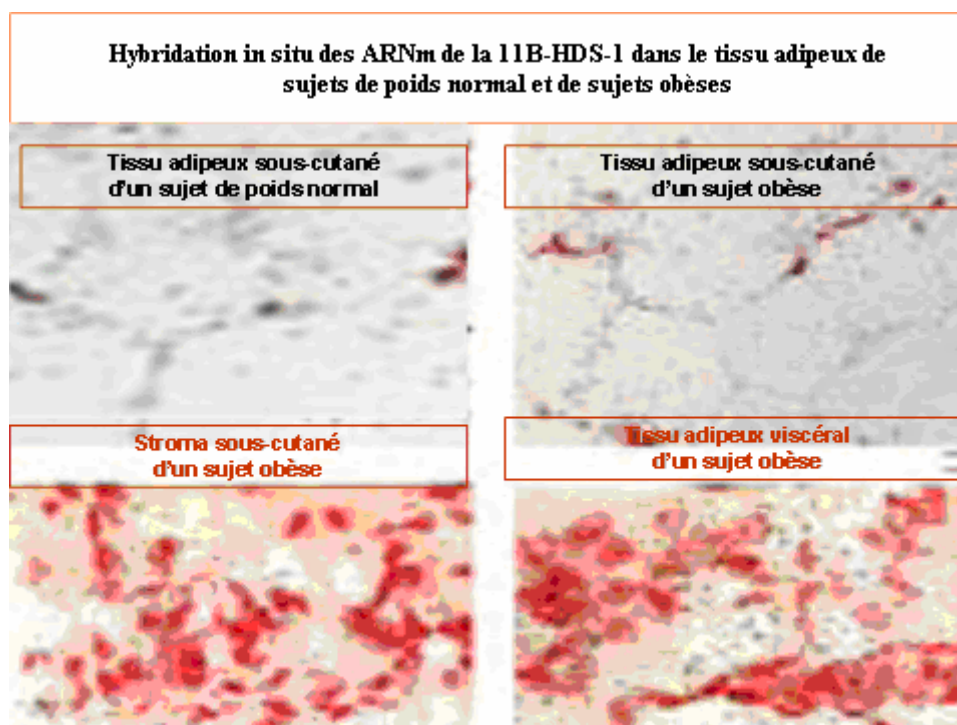


Figure 27: Hybridation *in situ* des ARNm de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase dans le tissu adipeux de sujets de poids normal et de sujets obèses (PAULMYER-LACROIX *et al.*, 2003)

Sur le plan moléculaire, ces travaux suggèrent un effet biphasique des glucocorticoïdes : (i) Sous l'effet de la 11 β -HSD-1, le cortisol néoformé pourrait permettre la prolifération des pré-adipocytes (effet trophique) ; (ii) secondairement, l'augmentation de la conversion de cortisone en cortisol pourrait favoriser leur différenciation en adipocytes (BUJALSKA *et al.*, 2002). Dans l'adipocyte mature, un hypercorticisme local entraînera une stimulation de l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) et celle de la triglycéride lipase hormono-sensible (HSL). Ceci aura pour conséquence une libération accrue d'acides gras libres dans la circulation porte, ce qui conduit à une insulino-résistance au niveau hépatique et une stimulation de la gluconéogenèse (*activation du cycle de Randle*) (BASTELICA, MORANGE et BERTHET, 2002).

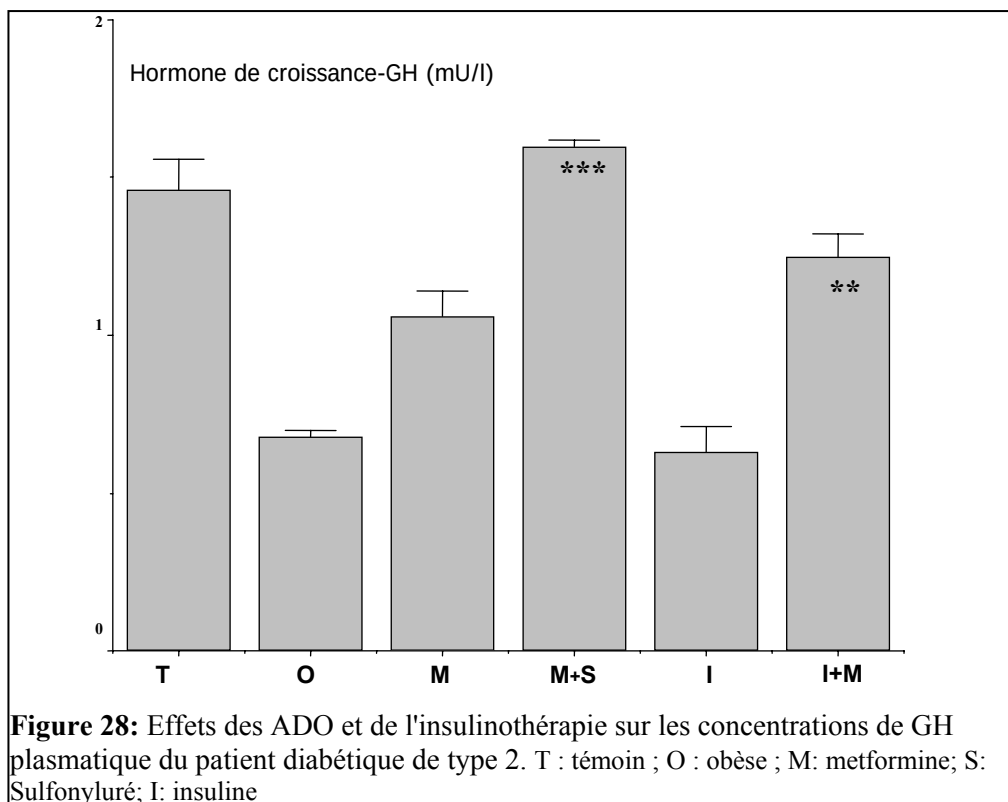
Les mécanismes responsables de la régulation de l'expression et de l'action de la 11 β -HSD-1 ne sont pas complètement élucidés. Cependant certains auteurs ont proposé une liste de facteurs hormonaux et ligands qui influencent le métabolisme local des glucocorticoïdes dans le tissu adipeux en agissant sur l'expression de la 11 β -HSD-1 (SECKL et WALKER, 2001). Ce sont : les hormones thyroïdiennes, les stéroïdes sexuels, l'hormone de croissance (GH), l'*insulin-like growth factor-1*, l'insuline, les cytokines et les PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor*).

Ces nouvelles données sur le métabolisme local du cortisol dans le tissu adipeux vont permettre de mieux comprendre le rôle des glucocorticoïdes dans l'obésité et ses complications. L'impact majeur de ces recherches et bien entendu des applications qui pourront déboucher sur des approches thérapeutiques en développant des inhibiteurs spécifiques de la 11 β -HSD-1.

G.2- Etude du profil de sécrétion de l'hormone de croissance chez le sujet obèse et le patient diabétique

Le profil de sécrétion de l'hormone de croissance ou GH dans tous les groupes est normal. Les données de cette partie de l'étude sont répertoriées dans le (**tableau XIV**). Le sujet obèse semble montrer une déplétion en GH comparativement au témoin de l'étude. Nous avons enregistré une diminution de 53%, la différence est très significative. De même le diabétique insulino-traité, montre une diminution de concentration en GH par rapport au témoin de l'étude. Les concentrations en GH sont réduites de 56%, la différence est très significative. Dans les autres groupes, la différence est non significative par rapport au témoin de l'étude, même si on a enregistré une légère augmentation dans le groupe M+S et une diminution modérée dans les groupes M et I+M. Dans la plupart des groupes la GH est diminuée comparativement au témoin de l'étude. Ce résultat concorde avec les travaux de la littérature où l'hyperglycémie inhibe la sécrétion de GH (LEE *et al.*, 1999). Dans notre étude, tous nos patients diabétiques présentent une hyperglycémie dépassant 1,26 g/l, les concentrations de GH chutent, de l'ordre de 55%.

Les résultats obtenus chez l'obèse, nous permettent d'établir un lien avec la cortisolémie. En effet, l'étude a dévoilé des différences importantes des groupes obèses et diabétiques insulino-traités par rapport au témoin : (**Figure 28**). Cependant, la corrélation entre cortisol et GH semble être inversement proportionnelle à leur progression. Comparativement au témoin, les taux de GH sont diminués, alors que les teneurs en cortisol sont élevées. Si on se réfère aux travaux de la littérature, nous retrouvons que la GH est un inhibiteur de la 11 β -HSD-1. En effet, chez des patients insuffisants anté-hypophysaires, le traitement par la GH entraîne une diminution du rapport des métabolites cortisol/cortisone. En revanche, chez l'obèse, il est décrit une diminution de la sécrétion de GH (nos résultats concordent avec la littérature), ce qui conduit à une levée d'inhibition de l'effet inhibiteur de la GH sur la 11 β -HSD-1 (WEAVER, THAVENTHIRAN et NOONAN, 1994).



CONCLUSION GENERALE

Notre travail, nous a permis de faire diverses conclusions nous les résumons comme suit :

L'étude comportementale, a dévoilé que les TCA majeurs retrouvés chez les **sujets obèses** sont essentiellement de type hyperphagique: *désinhibition et troubles de sensations de la faim*. Ces TCA sont associés à des troubles psychosensoriels qui se traduisent par *l'externalité et l'émotivité*. L'ensemble de ces troubles, conduit le sujet obèse à consommer ses aliments dans un environnement *compulsif*. Cette prise alimentaire semble combler des déficits psychoaffectifs et non énergétiques.

Le **diabétique** présente des TCA de type hypo et hyperphagique de restriction cognitive et de désinhibition. Il semble souffrir doublement : (i) d'un déficit énergétique lié au dérèglement de sa glycorégulation, comme corollaire l'insulinorésistance et (ii) d'une peur des complications dégénératives du diabète. A la longue, les effets de l'insulinorésistance affectent à la fois les centres nerveux hypothalamiques (*faim et satiété*) et l'utilisation périphérique des substrats énergétiques essentiels (glucose, acides gras). Une interaction entre les ADO+/- insuline et les TCA semble exister.

L'étude anthropométrique, nous a permis de mettre en évidence un état d'obésité viscérale chez les sujets obèses. Cependant, le patient diabétique ne présente pas d'obésité, mais uniquement un surpoids. A l'opposé, le critère du tour de taille, a permis l'identification d'une nette adiposité abdominale dans tous les groupes de diabétiques et d'obèses traduisant un état d'insulinorésistance trophique du tissu adipeux, confirmé par le HOMA associé à un hyperinsulinisme marqué. L'obèse et le diabétique présentent les signes majeurs du SM.

L'obèse montre une glycorégulation normale, contrairement au diabétique. L'effet chronique de l'hyperglycémie semble être entretenu par l'hypertriglycémie.

L'étude hormonale, a dévoilé que les sécrétions de cortisol peuvent ne pas répondre à l'axe corticotrope et que le tissu adipeux pourrait être à l'origine d'une autre source de glucocorticoïdes. Au vu des concentrations d'ACTH et de GH, il apparaît que le métabolisme du cortisol est fortement impliqué dans la genèse à la fois de l'obésité et du diabète de type 2.

PERSPECTIVES

SUR LES TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE,

- Mieux adapter les protocoles d'étude des troubles du comportement alimentaire (TFEQ et DEBQ) à la population Algérienne en tenant compte des aspects socio-culturels.
- Envisager des thérapeutiques des TCA

AU NIVEAU HYPOTHALAMIQUE,

- Etudier les structures anatomiques des noyaux hypothalamiques qui contrôlent le comportement alimentaire chez l'humain, essentiellement le noyau arqué (imagerie médicale, scintigraphie). Envisager des recherches sur le modèle expérimental animal de l'obésité et du diabète, tel que le *Psammomys obesus*.
- Etudier les interactions entre le flux hormonal périphérique qui contrôle la balance énergétique (insuline, leptine, ghréline) et les neurohormones hypothalamiques (Mélanocortines, neuropeptide NPY, Agrp): récepteurs, transporteurs, signalisation cellulaire

AU NIVEAU TISSULAIRE,

- Etudier l'insulinorésistance au niveau des tissus insulinosensibles et le syndrome métabolique chez le sujet obèse et le patient diabétique en rapport avec les TCA
- Sur modèle animal, étudier les activités enzymatiques et hormonales impliquées dans le métabolisme des glucocorticoïdes, essentiellement au niveau du tissu adipeux

AU NIVEAU CELLULAIRE,

- Sur modèle animal, mettre en place la technique d'isolement des neurones hypothalamiques impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire et étudier in vitro et en culture les effets de différents ligands et drogues pharmacologiques.
- Etudier les récepteurs cytosoliques et nucléaires des neurohormones à effet paracrine et autocrine

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ADOLPH E.F (1947):** Urges to eat and drink in rats (*Amer. J. Physiol.*, 151, 110-125). In : Physiologie : historique et fonctions de nutrition, C. Kayser, Flammarion, 1970.
- AGUILERA G. (1983):** Mechanisms of action of corticotrophin-releasing factor and other regulators of corticotrophin release in rat pituitary cells. *J Biol Chem*, 258, 8039-8045.
- ALBERTI K.G.M.M., ZIMMET P.Z., SHAW J.E (2005):** The metabolic syndrome. A new world-wide definition from the international diabetes federation consensus. *Lancet*, volume 366, Issue 9491, pp. 1059-1062.
- ANDREWS RC, HERLIHYO, LIVINGSTONE DE, ANDREW R, WALKER BR (2002):** -" Abnormal cortisol metabolism and tissue sensitivity to cortisol in patients with glucose intolerance ". *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 5587-5593.
- ANAND BK et BROBECK JR. (1940):** Hypothalamic control of food intake in rats and cats. Yale. *J Biol Med* , 24, 123-140
- APFELDORFER G., ZERMATI JP. (2001) :** La restriction cognitive face à l'obésité, histoire des idées, description clinique. *La Presse Médicale*, 30, 1575-1580.
- ARNALDI G, ANGELI A, ATKINSON AB, BERTAGNA X, CAVAGNINI F, CHROUSOS GP, FAVA GA, FINDLING JW, GAILLARD RC, GROSSMAN AB, KOLA B, LACROIX A, MANCINI T, MANTERO F, NEWELL-PRICE J, NIEMAN LK, SONINO N, VANCE ML, GIUSTINA A, BOSCARO M (2003):** Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 5593-5602.
- BACKBERG M, HERVIEU G, WILSON S, MEISTER B (2002) :** Orexin receptor-1 (OX-R1) immunoreactivity in chemically identified neurons of the hypothalamus : focus on orexin targets involved in control of food and water intake. *Eur J Neurosci*, 15, 315-328.
- BAGNASCO M, TULIPANO G, MELIS MR, ARGOLAS A, COCCHI D, MULLER EE (2003):** Endogenous ghrelin is an orexigenic peptide acting in the arcuate nucleus in response to fasting. *Regulatory Peptides*, 111, 161-167.
- BALKS HJ et JUNGERMANN K (1984):** Regulation of the peripheral insulin/glucagon ratio by the liver. *Eur J Biochem*, 141, 645-650.
- BANKS WA (2001):** Leptin transport across the blood-brain barrier: implications for the cause and treatment of obesity. *Curr Pharm Des*, 7, 125-133
- BANKS TSCHOP M, ROBINSON SM, HEIMAN ML (2002):** Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. *J Pharmacol. Exp. Ther*, 25, 27-68
- BARNES NM, SHARP T (1999):** A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 38, 1083-152.
- BASDEVANT A. (1998) :** Clinique des obésités de l'adulte. *Medecine/Sciences*, 14, 925-34.
- BASDEVANT A. (2000) :** Analyse clinique du comportement alimentaire. *Rev Prat*, 50, 484-88
- BASKIN DG, FIGLEWICZ LATTERMANN D, SEELEY RJ. (1999):** Insulin and leptin: dual adiposity signals to the brain for the regulation of food intake and body weight. *Brain Res*, 848, 114-23.
- BASTELICA D, MORANGE P, BERTHET B (2002):** Stromal cells are the main plasminogen activator inhibitor-1-producing cells in human fat: evidence of differences between visceral and subcutaneous deposits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 22: 173-8.
- BAULIEU E (1972) :** Les hormones. Flammarion, 3^{ème} édition
- BAYER L, PONCET F, FELLMANN D, GRIFFOND B (1999):** melanin concentrating hormone expression in slices cultures of rat hypothalamus is not affected by 2-deoxyglucose. *Neurosci Lett*, 267, 77-80.
- BAYER L, COLARD C, NGUYE N NU, RISOLD PY, FELLMANN D, GRIFFOND B (2000):** Alteration of the expression of the hypocretin (orexin) gene by 2-deoxyglucose in the rat lateral hypothalamic area. *Neuroreport*, 11, 531-533.
- BECK B, JHANWARUNİYAL M, BURLET A, CHAPLEUR-CHATEAU M, LEIBOWITZ SZ, BECK B. (1992):** Cholecystokinin, neurotensin and corticotropin-releasing factor - 3 important anorexic peptides. *Ann Endocrinol*, 53, 44-56
- BECK B, RICHY S. (1999):** Hypothalamic hypocretin/orexin and neuropeptide Y: Divergent interaction with energy depletion and leptin. *Biochem Biophys Res Comm* 258, 119-122
- BENECKE H., HALLENSLEBEN M., SCHÖL C., MÜHLEN V.Z., SCHUPPERT F. (2000):** A study on the genetics of type 2 diabetes mellitus : Influence of polymorphisms of the uncoupling protein 1 (UCP1) on incidence and complications. *Klinische Endokrinologie, Medizinische Hochschule*.
- BERDANIER C.D. (2000) :** Nutrient-Gene Interactions. *Nutrition today*, 35, 8-17.
- BERNARD et MOULIN (1999) :** le syndrome obésité – insulinorésistance : attitude diagnostique et thérapeutique. *Concours médical*, 121, 311-15.

BERNARDIS LL et BELLINGER LL (1993): The lateral hypothalamic area revised : Neuroanatomy body weight regulation neuroendocrinology and metabolism. *Neurosci Biobehav Rev*, 17, 141-193.

BERNEIS K,VOSMEER S, KELLER U (1996): Effects of glucocorticoids and growth hormone on serum leptin concentrations in men. *Eur J Endocrinol*, 135:663–5.

BERTHOUD HR (2002): Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26, 393-428.

BITAR A, VERMOREL M, FELLMANN N, COUDERT J (1995): Twenty-four-hour energy expenditure and its components in prepubertal children as determined by whole-body indirect calorimetry and compared with young adults. *Am J Clin Nutr*, 62, 308-315.

BITTENCOURT JC, PRESSE F, ARIAS C, PETO C, VAUGHAN J (1992): The melanin concentrating hormone system of the rat brain: an immuno- and hybridization histochemical characterization. *J Comp Neurol*, 319, 218-245

BIVENS CLM, THOMAS WJ, STANLEY BG (1998): Similar feeding patterns are induced by perifornical neuropeptide Y injection and by food deprivation. *Brain Res*, 782, 271-280.

BJÖRNTORP P, ROSMOND R (2000): The metabolic syndrome: a neuroendocrine disorder? *Br J Nutr*, 83,S49-57.

BLUNDELL JE et LATHAM CJ (1980): Characterisation of adjustments to the structure of feeding behavior following pharmacological treatment: effect of amphetamine and fenfluramine and the antagonism produced by pimozide and methergoline. *Pharmacol Biochem Behav*, 12, 717-722.

BOROWSKY B, DURKIN MM, OGOZALEK K, MARZABADI MR, DeLEON J, HEURICH R, LICHTBLAU H, SHAPOSHNIK Z, DANIEWSKA I, BLACKBURN TP, BRANCHEK TA, GERALD C, VAYSSE PJ, FORRAY C (2002): Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentration hormone-1 receptor antagonist. *Nature Medicine*, 8, 825-830.

BOURAS C (2000): Central control of food intake: new connections of interest in biological psychiatry? *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*, 151, 236–46.

BRABANT G, HORN R, VON ZUR MÜHLEN (2000): Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia*, 43, 438-442

BRAY GA et YORK DA (1997): Leptin and clinical medicine: a new piece in the puzzle of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 2771-6.

BRIAN R. WALKER AND RUTH ANDREW (2006): Tissue Production of Cortisol by 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 and Metabolic Disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1083, 165–184

BRUBECK JR (1955): Neural regulation of food intake. *Ann NY Acad Sci*, 63, 44-45.

BRUNING JC, GAUTAM D, BURKS DJ. (2000): Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science*, 289, 2122–5.

BUJALSKA IJ, WALKER EA, HEWINSON M, STEWART PM. A (2002): switch in dehydrogenase to reductase activity of 11 β - hydroxysteroid dehydrogenase type 1 upon differentiation of human omental adipose stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 1205-10.

BURKS DJ, DE MORA JF, SCHUBERT M. (2000): IRS-2 pathways integrate female reproduction and energy homeostasis. *Nature*, 407, 377–82.

BURLET C (1990): Rapid and localized alterations of neuropeptide-Y in discrete hypothalamic nuclei with feeding status. *Brain Res*, 528, 245-

CABANAC M, MICHEL C, GOSSELIN C. (2000): Corticotropin releasing hormone and body weight regulation: the behavioral approach. *Nutr Neurosci*, 2, 385 – 401.

CAHILL GF (1970): Starvation in man. *New Engl J Med*, 282, 668-675.

CANCELLO R, TOUNIAN A, POITOU C, CLEMENT K (2004): Adiposity signals, genetic and body weight regulation in human. *Diabetes*, 30, 215-27

CARO JF, SINHA MK (1996): Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes*, 45, 1455-62.

CERRELLI F, MANINI R, FORLANI G, BARALDI L, MELCHIONDA N, MARCHESINI G (2005) : Eating behavior affects quality of life in type 2 diabetes mellitus. *Eat Weight Disord.*, 10, 251-7.

CHAFETZ MD, PARKO K, DIAZ S, LEIBOWITZ SF (1986): Relationship between medical hypothalamic alpha-2 receptor binding noradrenaline and circulating glucose. *Brain Res*, 384, 404-408.

CHALEW S, NAGEL H, SHORE S (1995): The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obesity. *Obes Res*, 3, 371-382.

CHAPELOT D, AUBERT R, MARMONIER C, CHABERT M, LOUIS-SYLVESTER J (2000) : An endocrine and metabolic definition of the intermeal interval in humans : evidence for a role of leptin on the prandial pattern through fatty acid disposal. *Am J Clin Nutr*, 72, 421-431

CHARNAY Y, CUSIN I, ROHNER- GUY-GRAND B., Le BARZIC M., BASDEVANT A. (2001) : Sémiologie des troubles du comportement alimentaire de l'adulte. *Cah. Nutr. Diét.*, 36, 2S57-2S62.

CHIESI P. (2001): Eating disorders. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 80 (3rd Series Vol. 2) The Human Hypothalamus: Basic and Clinical Aspects, Part II. D.F. Swaab. © 2004 Elsevier B.V.

CHUNG WK., LUKE A., COOPER RS. (1999): Genetic and Physiologic Analysis of the Role of uncoupling protein 3 in Human Energy Homeostasis. *Diabetes*, 48, Number 9.pp.

CLEMENT K, VAISSE C, LAHLOU N (1998): A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*, 392:330–1.

COMMINS SP, MARSH DJ, THOMAS SA (1999): Norepinephrine is required for leptin effects on gene expression in brown and white adipose tissue. *Endocrinology*, 140, 4772–8.

CONE RD, COWLEY MA, BUTLER AA, FAN W, MARKS DL, LOW MJ. (2001): The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis. *Int J obesity*, 25, 563–7.

CONSIDINE RV, SINHA MK, HEIMAN ML, KRIAUCIUNAS A, STEPHENS TW, NYCE MR (1996): Serum immuno-reactive-leptin concentration in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*, 334, 292–5

COWLEY MA, PRONCHUK N, FAN W, DINUCLESCU DM, COLMERS WF, CONE RD (1999): Integration of NPY, AGRP and melanocortin signals in the hypothalamic paraventricular nucleus: Evidence of a cellular basis for the adipostat. *Neuron*, 24, 155–163.

CRITCHELEY JAJH (1999): Plasma insulin, growth hormone, cortisol, and central obesity among young chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes care*, 22, 1450–1457.

CROW S, KENDALL D, PRAUS B, THURAS P (2001): Binge eating and other psychopathology in patients with type II diabetes mellitus. *Int J Eat Disord.*, 30, 222–6

CUMMINGS DE, PURNELL JQ, FRAYO RS, SCHMIDOVA K, WISSE BE, WEIGLE DS (2001): A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 50, 1714–9

CUMMINGS DE, FOSTER-SCHUBERT KE, OVERDUIN J (2005): Ghrelin and energy balance: focus on current controversies. *Curr. Drug Targets*, 6, 153–169.

CURRIE PJ, SAXENA N, TU AY (1999): 5-HT(2A/2C) receptor antagonists in the paraventricular nucleus attenuate the action of DOI on NPY-stimulated eating. *Neuroreport*, 10, 3033–6.

CURZON G, GIBSON EL, OLUYOMI AO (1997): Appetite suppression by commonly used drugs depends on 5-HT receptors but not on 5-HT availability. *Trends Pharmacol Sci*, 18, 21–5.

DAGNAULT A., OUERGI D., RICHARD D. (1993): Treatment with α -helical-CRF-₍₉₋₄₁₎ prevents the anorectic effect of 17- β -estradiol. *Brain Res Bull*, 32, 689–92.

De FRONZO RA, TOBIN JD, ANDRES R (1979): Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*, 237, E214–E223.

DELGADO J.M.R and ARNAND B.K (1953): Increase of food intake induced by electrical stimulation of the lateral hypothalamus (*Amer. J. Physiol.*, 202, 743–750). In : Physiologie : historique et fonctions de nutrition, C. Kayser, Flammarion, 1970.

DELLA ZUANA O, PRESSE F, ORTOLA C, DUHAULT J, NATHON JL, LEVENS N (2002): Acute and chronic administration of melanin-concentrating hormone enhances food intake and body weight in Wistar rat and Sprague-Dawley rats. *Int J Obes*, 26, 1289–1295.

De VRY J et SCHREIBER R (2000): Effects of selected serotonin 5-HT(1) and 5-HT(2) receptor agonists on feeding behavior: possible mechanisms of action. *Neurosci Biobehav Rev*, 24, 341–53.

DRYDEN S, FRANKISH H, WANG Q, WILLIAMS G (1994): Neuropeptide Y and energy balance : one way ahead for the treatment of obesity ? *Eur J Clin Invest*, 24, 293–308.

DRYDEN S, FRANKISH HM, WANG Q (1996): Increased feeding and neuropeptide Y (NPY) but not NPY mRNA levels in the hypothalamus of the rat following central administration of the serotonin synthesis inhibitor p-chlorophenylalanine. *Brain Res*, 724, 232–7.

DRYDEN S, WANG Q, FRANKISH HM (1996a): Differential effects of the 5-HT 1B/2C receptor agonist mCPP and the 5-HT1A agonist flesinoxan on hypothalamic neuropeptide Y in the rat: evidence that NPY may mediate serotonin's effects on food intake. *Peptides*, 17, 943–9.

DuPAN M (1973): Remarques à partir de la régulation des besoins énergétiques par les nouveaux-nés. In : Régulation de l'équilibre énergétique chez l'homme (« *Energy balance in man* ») sous la direction de M Apfelbaum, Masson, Paris, 317–322.

EDMOND M, SCHWARTZ GJ, LADENHEIM EE, MORAN TH (1999): Central leptin modulates behavioral and neural responsivity to CCK. *Am J Physiol*, 276, R1545–R1549

ELIAS CF, SAPER CB, MARTOS-FLIER E, TRITOS NA, LEE C, KELLY J, TATRO JB, HOFFMAN GE, OLLMANN MM, BARSH GS, SAKURAI T, YANAGISAWA M, ELMQUIST JK (1998): Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area. *J Comp Neurol*, 402, 442–459.

ELIAS CF, ASCHEKENASI C (1999) : Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron*, 23, 775–786.

ELMQUIST JK, AHIMA RS, MARATOS-FLIER E, FLIER JS, SAPER CB (1997): Leptin activates neurons in ventrobasal hypothalamus and brainstem. *Endocrinol*, 138, 839–842.

ESCHWEGE E et BALKAU B. (2003): Syndrome métabolique ou syndrome d'insulinorésistance. Données épidémiologiques récentes. *Ann. Endocrinol.* ; 64, Suppl, 3, 1S32 – 1S36.

FAULCONBRIDGE LF, CUMMINGS DE, KAPLAN JM, GRILL HJ (2003): Hyperphagic effects of brainstem ghrelin administration. *Diabetes*, 52, 2260–2265.

FREEDLAND E. S (2004): Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates: a review. *Nutrition & Metabolism*, 1:12 doi:10.1186/1743-7075-1-12

FRIEDMAN MI (1995): Control of energy intake by energy metabolism. *Am J Clin Nutr*, 62, 1096S–1100S

FRIEDMAN JMF et HALAAS JL. (1998): Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395, 763-770.

FORGUEL P (2001): Récepteurs de la mélanocortine et obésité humaine. *médecine/sciences*, 17, 266-8

FROHMAN LA et BERNADIS LL (1968) : Growth hormone and insulin level in weaning rats with ventromedial hypothalamic lesions. *Endocrinol*, 82, 1125-1132.

GAILLARD RC (1992): Régulateurs de la fonction hypothalamo-hypophysaire. In Schoederet: "Pharmacologie : Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques". Vol.1, Ch 29, 430-436.

GALLANT C, KENNY P (1986): Oral glucocorticoids and their complications. *J Am Acad Dermatol*, 14, 161-177.

GARBY L, KURZER MS, LAMMERT O, NIELSEN E (1987): Energy expenditure during sleep in men and women: evaporative and sensible heat losses. *Human Nutr Clin Nutr*, 41, 225-233.

GARROW JS. (1974): Energy balance and obesity in man. 1 vol. Elsevier.

GIRAUDO SQ, KOTZ CM, BILLINGTON CJ, LEVINE AS (1998): Association between the amygdala and nucleus of the solitary tract in mu-opioid induced feeding in the rat. *Brain Res*. 802, 184-188.

GLASS MJ, BILLINGTON CJ, LEVINE AS (2000): Naltrexone administered to central nucleus of amygdala or PVN: neural dissociation of diet and energy. *Am J Physiol*, 279, R86-R92.

GNANAPAVAN S, KOLA B, BUSTIN SA, MORRIS D, McGEE P, FAIRCLOUGH P, BHATTACHARYA S, CARPENTIER R, GROSSMAN AB, KORBONITS M (2002) : The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 2988-91.

GRIFFOND B, RISOLD PY, JACQUEMARD C, COLARD C, FELLMANN D (1999): Insulin-induced hypoglycaemia increases preprohypocretin (orexin) mRNA in the rat lateral hypothalamic area. *Neurosci Lett*, 262, 77-80.

GUEVARA-AGUILAR R, JIMENEZ-MONTUFAR LL, GARCIA-DIAZ DE, WAYNER MJ, ARMSTRONG DL (1997): Olfactory and visceral projections to the paraventricular nucleus. *Brain Res Bull*, 20, 799-802.

GUILLAUME-GENTIL C, ROHNER-JEANRENAUD F, ABRAMO F, BESTETTI GE, ROSSI GL, JEANRENAUD B (1990): Abnormal regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the genetically obese fa/fa rat. *Endocrinology*, 126, 1873-9.

GUY-GRAND B. (1979): Comportement alimentaire. In Nutrition - métabolismes et diététique, Tchobrousky G. et Guy-Grand B., 2^{ème} Edition, *Pathologie Médicale*, Flammarion Médecine.

GUY-GRAND B, LE BARZIC M, BASDEVANT A (2001) : Sémiologie des troubles du comportement alimentaire de l'adulte. *Cah. Nutr. Diet*, 36, hors série 1, 2S57-2S62.

HAGAN MM, BENOIT SC, RUSHING PA, PRITCHARD LM, WOODS SC, SEELEY RJ (2001): Immediate and prolonged patterns of agouti-related peptide -(83-132)- induced c-Fos activation in hypothalamic and extrahypothalamic sites. *Endocrinol*, 142, 1050-1056.

HALEEM DJ, HAIDER S (1996): Food restriction decreases serotonin and its synthesis rate in the hypothalamus. *Neuroreport*, 7, 1153-6.

HALLER A (1777): *Fames et sitis* (elementa physiologica, 6, livre XIX, Sect. II, p. 185, 2^e éd., Lausanne, Pott éd). In : Physiologie : historique et fonctions de nutrition, C. Kayser, Flammarion, 1970.

HIMMI T, PERRIN J, DALLAPORTA M, ORSINI JC. (2001): Effects of lactate on glucose-sensing neurons in the solitary tract nucleus. *Physiol Behav*, 74, 391-397.

HUANG Q., RIVEST R., RICHARD D. (1998): Effect of leptin on corticotropin-releasing factor (CRF) synthesis and CRF neuron activation in the paraventricular hypothalamic nucleus of obese (ob/ob) mice. *Endocrinology*, 139, 1524-32.

HU Y, BLOOMQUIST BT, CORNFIELD LJ, DeCARR LB, FLORES-RIVEROS JR, FRIEDMAN L (1996): Identification of a novel hypothalamic neuropeptide Y receptor associated with feeding behavior. *J Biol Chem*, 271, 26315-9.

HUKSHORN CJ, WESTERTEP-PLANTENGA MS, SARIS WH (2003): Peglyated human recombinant leptin (PEG-OB) causes additional weight loss in severely energy-restricted, over-weight men. *Am J Clin Nutr*, 77, 771-776

IDELMAN S. (1993) : Endocrinologie : Fondements physiologiques. *Collection Grenoble Sciences*, Chap. I, 23-64.

INUI A (1999): Neuropeptide Y feeding receptors: are multiple subtypes involved ? *Trends Pharmacol Sci*, 20, 43-4

JEAMMET P., CORCOS M. (2000) : Désordres nutritionnels et pathologie psychiatrique. *Traité de Nutrition clinique*. Flammarion Médecine Sciences

JEANRENAUD F, MUZZIN P, STEIMER T, ARCHINARD M, HETHERINGTON AW et RANSON SW. (1940): Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat Rec*, 78, 149-172

JEANRENAUD B, HALIMI S, Van de WERE G (1985): Neuro-endocrine disorders seen as triggers of the triad : obesity-insulin resistance- abnormal glucose intolerance. *Diabetes/Metab Rev*, 1, 261-91.,

JEQUIER E. (2002): leptin signalling, adiposity and energy balance. *Ann Ny Acad Sci*, 967: 379-388.

JESSOP DS, DALLMAN MF, FLEMING D, LIGHTMAN SL (2001): Resistance to glucocorticoid feedback in obesity. *J Clin Endocrinol. Metab*, 86, 4109-14.

JUNIEN C (2002): Obésité-diabète: génotype et/ou phénotype d'épargne ? *Bulletin Choléc-doc*, 69, 1-6.

KAHLER A, ZIMMERMANN M, LANGHANS W (1999): Suppression of fatty acid oxidation and food intake in men. *Nutrition*, 15, 819-828.

KAHN RC. (1978): Insulin resistance, insulin insensitivity and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism*, 27, 1893-902.

KAMEGAI J, TAMURA H, SHIMIZU T, ISHII S, SUGIHARA H, WAKABAYASHI I (2001): Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes*, 50, 2438-2443.

KATAFUCHI T, OOMURA Y, YOSHIMATSU H (1985): Single neuron activity in the rat lateral hypothalamus during 2-deoxy-D-glucose induced and natural feeding behaviour. *Brain Res*, 359, 1-10.

KATZ JR, MOHAMED-ALI V, WOOD PJ, YUDKIN JS, COPPACK SW. (1999): An *in vivo* study of the cortisolcortisone shuttle in subcutaneous abdominal adipose tissue. *Clin Endocrinol* 50: 63-8.

KATZ A, NAMBI SS, MATHER K (2000): Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 2402-10.

KAYSER C (1970) : Régulation de l'équilibre pondéral : Faim et appétit. *In : Physiologie : historique et fonctions de nutrition*, C. Kayser, Flammarion, 1970.

KENNEDY GG (1953): The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc B*, 140, 578592.

KAHN R., BUSE J., FERRANNINI E., STERN M. (2005): The Metabolic Syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetes Care*, 28, 2289-2304.

KOJIMA M, HOSODA H, DATE Y, NAKAZATO M, MATSUO U, KANGAWA K (1999): Ghrelin is a growth-hormone-releasing acetylated peptide from stomach. *Nature*, 402, 656-60.

KOPIN AS, MATHES WF, McBRIDE EW, NGUYEN M, AL-HAIDER W, SCHMITZ F, BONNER-WEIR S, KANAREK R, BEINBORN M (1999): The cholecystokinin-A receptor mediates inhibition of food intake yet is not essential for the maintenance of body weight. *J Clin Invest*, 103, 383-391

KORBONITS M, GOLDSTONE AP, GUEORGUIEV M, GROSSMAN AB (2004) : Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol.*, 25, 27-68

KORNER G et LEIBEL A (2003): To eat or not to eat. How the Gut Talks to the Brain. *NEJM*, 349, 926-928

KRISTENSEN P, JUDGE ME, THIM L, RIBEL U, CHRISTJANSEN KN (1998): Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature*, 393, 72-76

KRUDE H., BIEBERMANN H., LUCK W., HORN R., BRABANT G., GRUTERS A. (1998): Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet*, 19, 155-7.

KYRKOULI SE, STANLEY BG, HUTCHINSON R, SEIRAFI RD, LEIBOWITZ SF (1990): Peptide amine Interactions in the hypothalamic paraventricular nucleus-Analysis of galanin and neuropeptide-Y in relation to feeding. *Brain Res*, 521, 185-191.

LAGAILLARD M (1985): Contribution à l'étude du stimulus initiateur du repas chez l'homme. *Thèse de doctorat*. Université Paris VI.

LANGHANS W. (2003): Role of the liver in the control of glucose-lipid utilization and body weight. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 6, 449-455.

LANGHANS W. et SCHARRE E (1987): Evidence for a vagally mediated satiety signal derived from hepatic fatty acid oxidation. *J Auton Nerv Syst*, 18, 13-18.

LARUE-ACHAGIOTIS C et Le MAGNEN J (1983): Effects of a daytime infusion of exogenous insulin on subsequent nocturnal food intake and body weight in men and rats. *Physiol Behav*, 30, 573-576.

LAWRENCE CB, SNAPE AC, BAUDOIN FM, LUCKMAN SM (2002): Acute central ghrelin and GH secretagogues induce feeding and activate brain appetite centers. *Endocrinol*, 143, 155-162.

Le BARZIC M., BASDEVANT A., GUY-GRAND B. (2000) : Analyse clinique du comportement alimentaire. *Traité de nutrition clinique*. Flammarion Médecine Sciences.

LEIBOWITZ SF et SHOR-POSNER G (1986) : Hypothalamic monoamine systems for control of food intake. Analysis of meal patterns and macronutrient selection. *In: Carruba MO, Blundell JE. Pharmacology of eating disorders. Theoretical and clinical development*. Raven Press, New York, 29-51.

LEIBOWITZ SF (1989): hypothalamic neuropeptide-Y and galanin. Functional studies of coexistence with monoamines. *In: Mutt V, Hokfelt T, Fuxe K, Lundberg JM. Neuropeptide Y. Karolinska Institute Nobel Series*. Raven Press, New York, 267-283.

LEIBOWITZ SF, ALEXANDER JT (1998): Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. *Biol Psychiatry*, 44, 851-64.

LEE ZSK, CHAN JCN, YEUNG VTE, CHOW CC, LAU MSW, KO GTC, LI JKY, COCKRAM CS, CRITCHELEY JAJH (1999): Plasma insulin, growth hormone, cortisol, and central obesity among young chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes care*, 22, 1450-1457.

LEE ZSK, CHAN JCN, YEUNG VTE, CHOW CC, LAU MSW, KO GTC, LI JKY, COCKRAM CS, HALFORD JC, BLUNDELL JE (2000): Separate systems for serotonin and leptin in appetite control. *Ann Med*, 32, 222-32.

Le MAGNEN J. et DEVOS M. (1980): Variations of meal-to-meal liver glycogen in rats. *Neurosci Biobehav Rev*, 4 (suppl.1), 29-32

Le MAGNEN J. (1988) : Faim et satiété. Prise alimentaire et régulation nutritionnelle. *Encycl. Méd. Chir., Glandes-Nutrition*, 10308 C10, 5, 14 p.

Le MAGNEN J. (1992): Neurobiology of feeding and nutrition. Academic Press, San Diego.

Le MAGNEN J. (1992): Neurobiology of feeding and nutrition. Academic Press, San Diego.

LEVIN BE, DUNN-MEYNELL AA, ROUTH VH (1999): Brain glucose sensing and body energy homeostasis: role in obesity and diabetes. *Am J Physiol*, 276, R1223–31.

LINDROOS A.K., LISSNER L., MATHIASSEN M.E. (1997): Dietary intake in relation to restrained eating, disinhibition, and hunger in obese and nonobese Swedish women. *Obes. Res.* 5, 175-182.

LIVINGSTONE DEW, JONES GC, SMITH K, et al. (2000) : Understanding the role of glucocorticoids in obesity: tissue-specific alterations of corticosterone metabolism in obese Zucker rats. *Endocrinology*, 141: 560-3.

LOUIS-SYLVESTER J, LARUE-ACHAGIOTIS C., MICHEL A., HOUSSIN D (1990): Feeding pattern of liver-transplanted rats. *Physiol Behav*, 48, 321-326.

LOUIS-SYLVESTER J et Le MAGNEN J (1996): A fall in blood glucose level precedes meal onset in free-feeding rats. *Obesity Res*, 4, 497-500.

LUCINO J, CAGLAYAN S, OZATA M, YILDIZ BO, de MIRANDA PB, O’KIRWAN F, WHITBY R, LIANG L, COHEN P, BHASIN S, KRAUSS RM, VELDHUIS JD, WAGNER AJ, DePAOLI AM, McCANN SM, WONG ML (2004): Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behaviour in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101, 4531-4536

MAKINO S., SCHULKIN J., SMITH MA, PACAK K., PAKOVITS M, GOLD PW. (1995): Regulation of corticotropin-releasing hormone receptor messenger ribonucleic acid in the rat brain and pituitary by glucocorticoids and stress. *Endocrinology*, 136, 4517-25.

MARCHESINI G, SOLAROLI E, BARALDI L, NATALE S, MIGLIORINI S, VISANI F, FORLANI G, MELCHIONDA N(2000) : Health-related quality of life in obesity: the role of eating behaviour. *Diabetes Nutr Metab.*,13, 156-64.

MARTEL P. et FANTINO M. (1996): Mesolimbic dopaminergic system activity as a function of food reward: a microdialysis study. *Pharmacol Biochem Behav.* 53, 221-226.

MASUZAKI H, PATERSON J, SHINYAMA H, (2001): A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science*, 294, 2166-70.

MATSON CA, REID DF, CANNON TA, RITTER RC (2000): Cholecystokinin and leptin act synergistically to reduce body weight. *Am J Physiol Regul Integ Comp Physiol*, 278, R882-R890

MATTHEWS DR, HOSKER JP, RUDENSKI AS (1985): Homeostasis Model Assessment: insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28, 412-19.

MAYER J. (1955): Regulation of energy intake and the body weight: the glucostatic theory and the lipostatic hypothesis. *Ann NY Acad Sci*, 73, 15-42

MEGUD M. M., FETISSOV S. O., VARMA M., SATO T., ZHANG L., LAVIANO A, ROSSI-FANELLI F. (2000): Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. *Nutrition*, 16, 843-857.

MELANSON KJ, WESTERTERP-PLANTENGA MS, CAMPFIELD LA, SARIS WH (1999): Appetite and blood glucose profiles in humans after glycogen-depleting exercise. *J Appl Physiol*, 87, 947-954.

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

MERCER J. G. et SPEAKMAN J. R. (2001): Hypothalamic neuropeptide mechanisms for regulating energy balance: from rodent models to human obesity. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 25: 101-116.

MICHALIK L., DESVERGNE B., WAHLI W. (2000): Les bases moléculaires de l’obésité : vers de nouvelles cibles thérapeutiques ? *Médecine/Sciences*, 16, 1030-9.

MOGENSEN GJ, JONES DL, YIM CY (1980): From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress Neurobiol*, 14, 69-97

MONDAL MS, DATE Y, YAMAGUCHI H, TOSHINAI K, TSURUTA T, KANGAWA K, NAKAZATO M (2005) : Identification of ghrelin and its receptor in neurons of the rat arcuate nucleus. *Regul Pept.*, 15, 55-9

MONTAGUE C, FAROOQI I, WHITEHEAD J, SOOS MA, RAU H, WAREHAM NJ (1997): Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, 387:903–8.

MORAN TH, AMEGLIO PJ, SCHWARTZ GJ, PEYTON HJ, McHUGH PR (1993): Endogenous cholecystokinin in the contrôle of gastric emptying of liquid nutrient loads in rhesus monkeys. *Am J Physiol*, 265, R371-R375.

MORLEY JE, LEVINE AS, GOSNELL BA, MITCHELL JE, KRAHN DD, NIZIELSKI SE (1985): Peptides and feeding. *Peptides*, 6 (suppl.2), 181-192.

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

MOUSTAID-MOUSSA N. (1998) : La protéine Agouti et son rôle dans les syndromes d’obésité. *Médecine/Sciences*, 14, 898-906.

MURPHY A. et BLOOM J. (2004): Gut hormones in the control of appetite. *Exp. Physiol*, 89, 507-516.

NAKAMURA K, ONO T, TAMURA R, INDO M, TAKASHIMA Y, KAWASAKI M (1989): Characteristics of rat lateral hypothalamic neuron responses to smell and taste in emotional behavior. *Brain Res*, 491, 15-33.

NAKAZATO M, MURAKAMI N, DATE Y, KOJIMA M, MATSUO H, KANGAWA K, MATSUARA S (2001) : A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 409, 194-8

NAMBU T, SAKURAI T, MIZUKAMI K, HOSOYA Y, YANAGISAWA M, GOTO K (1999) : Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res*, 827, 243-260.

NICOLAIDIS S. (1977) : Physiologie du comportement alimentaire. In *Physiologie Humaine*, P.Meyer, Ed., 1 vol., Paris, Flammarion.

NISHIJO H, ONO T, UWANO T, KONDOH T, TORII K (2000): Hypothalamic and amygdalar neuronal responses to various tastant solutions during ingestive behaviour in rats. *J Nutr*, 130, 954S-959S.

NORGREEN R (1970): Gustatory responses in the hypothalamus. *Brain Res*, 21, 63-77.

ODILE PAULMYER-LACROIX, SANDRINE BOULLU-CIOCCA, CHARLES OLIVER, ANNE DUTOUR, MICHEL GRINO (2003) : Glucocorticoïdes, 11 β -hydroxystéroïde Déshydrogénase de type 1 et obésité viscérale. *Medecine/sciences*, 19, 473-6

OLSZEWSKI PK, GRACE MK, BILLINGTON CJ, LEVINE AS (2003): Hypothalamic paraventricular injections of ghrelin: effect on feeding and c-Fos immunoreactivity. *Peptides*, 24, 919-923.

O.M.S (2003) : Rapport d'un groupe d'étude sur la prévention du diabète sucré. *Séries de rapports techniques*. Genève, Suisse.

OOMURA Y, NAKAMURA T, SUGIMORI M, YAMADA Y (1975): Effect of free acid on the rat lateral hypothalamic neurons. *Physiol Behav*, 14, 483-486.

OOMURA Y et KITA H (1981): Insulin acting as a modulator of feeding through the hypothalamus. *Diabetologia*, 20, 290-298.

OOMURA Y et YOSHIMATSU H (1984): Neural net work of glucose monitoring system. *J Auton Nerv Syst*, 10, 359-372.

OPPERT JM et ROLLAND-CACHERA MF (1998) : Prévalence, évolution dans le temps et conséquences économiques de l'obésité. *Médecine/Sciences*, 14, 939-43.

ORSINI JC (2003) : Neurobiologie du comportement alimentaire. *Editions scientifiques Gordon & Breach, Paris*.

PAPP M, BAL A (1987): Separation of the motivational and motor consequences of 6-hydroxy-dopamine lesions of the mesolimbic or nigrostriatal system in rats. *Behav. Brain Res*, 23, 221-231.

PARAMESWARAN SV, STEFFENS AB, HERVEY GR, de-UITER L (1977) : Involvement of a humoral factor in regulation of body weight in parabiotic rats. *Am J Physiol*, 232, R150-157.

PARK S, HARROLD JA, WIDDOWSON PS (1999): Increased binding at 5-HT(1A), 5-HT(1B), and 5-HT(2A) receptors and 5-HT transporters in diet-induced obese rats. *Brain Res*, 847, 90-7.

PARKER SL, KALRA SP, CROWLEY WR (1991): Neuropeptide Y modulates the binding of a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog to anterior pituitary GnRH receptor sites. *Endocrinology*, 128, 2309-16.

PAULMYER-LACROIX O, BOULLU-CIOCCA S, OLIVER C, DUTOUR A, GRINO M (2003): Glucocorticoïdes, 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 et obésité viscérale. *Medecine/sciences*, 19, 473-6

PAVLOV I (1927): Les reflexes conditionnés. Trad. Franc. N&G. Gricouroff, Paris, Alcan 1927; 1932 (*Les reflexes conditionnels*), Paris, PUF, 1977.

PEYRON C, TIGHE DK, Van-den-POL AN, de LECEA L, HELLER HC, SUTCLIFFE JG, KILDUFF TS (2002): Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci*, 18, 9996-10015.

PINKNEY JH, COPPACK SW, MOHAMED-ALI V (1998): Effect of isoprenaline on plasma leptin and lipolysis in humans. *Clin Endocrinol*, 48:40711.

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

RAAP DK, Van de KAR LD (1999): Selective serotonin reuptake inhibitors and neuroendocrine function. *Life Sci*, 65:1217-35.

RADA P, MENDIALDUA A, HERNANDEZ L, HOEBEL BG (2003): Extracellular glutamate increases in the lateral hypothalamus during meal initiation, and GABA peaks during satiation: Microdialysis measurements every 30 s. *Behav Neurosci*, 117, 222-227.

RAGNAUTH A, RUEGG H, BODNAR RJ (1997): Evaluation of opioid receptor subtype antagonist effects in the ventral tegmental area upon food intake under deprivation, glucoprivic and palatable conditions. *Brain Res*, 767, 8-16.

RANDLE PJ, HALES CN, GARLAND PB and NEWSHOLME EA. (1963): The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *The Lancet*, 1, 785-789.

RASK E, WALKER BR, SÖDERBERG S (2002): Tissuespecific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increased adipose 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 3330-6.

RASMUSSEN MH, FRYSTYK J, ANDERSEN T., BREUM L., CHRISTIANSEN JS., HILSTED J. (1994): The impact of obesity, fat distribution, and energy restriction on insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF-binding protein-3, insulin, and growth hormone. *Metabolism*, 43, 315-9.

REAVEN G.M. (1988): Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37, 1595-1607.

REAVEN GM. (1995): Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev*, 75, 473-486.

REAVEN G.M. (2005): The metabolic syndrome: requiescat in place. *Clin. Chem.* 51 (8) : 1352-1354.

RIBEIRO-FILHO F F., FARIA AN., KOHLMANN NE.B., ZANELLA MT et FERREIRA SR.G (2003): Two-Hour Insulin Determination Improves the Ability of Abdominal Fat Measurement to Identify Risk for the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*, 26, 1725-1730.

RICHARD D (1998) : Le rôle du système à corticolibérine dans la régulation du bilan d'énergie. *Médecine/Sciences*, 14, 877-888

RICQUIER D. et BOUILLAUD F. (1998) : Les protéines découplantes mitochondriales. *Médecine/sciences*, 14, 889-897.

RIGAUD D. (2000) : L'anorexie mentale : un modèle de dénutrition par carence d'apport. *Ann Méd Interne (Paris)*, 151, 549-55.

RIVEST S. et RICHARD D. (1990): Involvement of corticotrophin-releasing factor in the anorexia induced by exercise. *Brain Res Bull*, 25, 169-72.

ROBERTSON R.P., HARMON J.S., TANAKA Y (2000): Glucose toxicity of the beta-cell : cellular and molecular mechanisms. In : D Le ROITH, S.I. Taylor, J.M. OLEFSKY, Diabetes Mellitus. *A fundamental and clinical text*. 2nd edition, Philadelphia, LIPPINCOTT WILLIAMS et WILLIAMS, 125-132.

RODGERS RJ, ISHII Y, HAFORD JCG, BLUNDELL JE (2002) : Orexins and appetite regulation. *Neuropeptides*, 36, 303-325.

ROLLS BJ, ROLLS ET, ROWE EA, SWEENEY K (1981): Sensory specific satiety in man. *Physiol Behav*, 27, 137-142.

ROLLS BJ, HETHERINGTON M, BURLEY VJ (1988): Sensory stimulation and energy density in the development of satiety. *Physiol Behav*, 44, 727-733.

ROLLS BJ, HETHERINGTON M, BURLEY VJ (1988): The specificity of satiety: the influence of foods of different macronutrient content on the development of satiety. *Physiol Behav*, 43, 145-153

ROURU J, CUSIN I, ZAKRZEWSKA KE (1999): Effects of intravenously infused leptin on insulin sensitivity and on the expression of uncoupling proteins in brown adipose tissue. *Endocrinology*, 140, 3688-92.

ROUTH VH (2002): Glucose-sensing neurons: are they physiologically relevant? *Physiol Behav*, 76, 403-413

RUSSEK M (1981): Current status of the hepatostatic theory of food intake control. *Appetite*, 2, 137-143.

SAAD MF, KHAN A, SHARMA A, MICHAEL R, RIAD-GABRIEL M. G, BOYADJIAN R (1998): Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes*, 47, 544-9.

SAINSBURY A, ROHNER-JEANRENAUD F, GROUZMANN E, JEANRENAUD B (1996a): Acute intracerebroventricular administration of neuropeptide Y stimulates corticosterone output and feeding but not insulin output in normal rats. *Neuroendocrinology*, 63, 318-26.

SAINSBURY A, CUSIN I, DOYLE P, ROHNER-JEANRENAUD F, JEANRENAUD B (1996b): Intra-cerebroventricular administration of neuropeptide-Y to normal rats increases *obese* gene expression in white adipose tissue. *Diabetologia*, 39, 353-6.).

SAINSBURY A, ROHNER-JEANRENAUD F, CUSIN I, ZARKREWSKA KE, HALBAN PA, GAILLARD RC, JEANRENAUD B (1997): Chronic central neuropeptide Y infusion in normal rats: status of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and vagal mediation of hyperinsulinaemia. *Diabetologia*, 40, 1269-77.

SAITO M, MINOKOSHI Y, SHIMAZU T (1989): Accelerated norepinephrine turnover in peripheral tissues after ventromedial hypothalamic stimulation in rats. *Brain Res*, 481, 298-303.

SAITO Y, NOTHACKER HP, CIVELLI O (2000): Melanin- concentrating hormone receptor: An orphan receptor fits the key. *Trends Endocr Metab*, 11, 299-303.

SAKURAI T, AMEMIYA A, ISHII M, MATSUZAKI I, CHEMELLI RM (1998): Orexins and orexin receptors : A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 92, 573-585

SCHICK RR, ZIMMERMANN JP, WALDE TV, SCHUSDZIARRA V (2003): Peptide that regulate food intake - Glucagon-like peptide 1-(7-36) amide acts at lateral and medial hypothalamic sites to suppress feeding in rats. *Am J Physiol*, 284, R1427-R1435.

SCHLUNDT D., HILL JO., SBROCCO T., POPE-CORDLE J., KASSER T. (1990): Obesity: A biogenetic or behaviour problem. *International Journal of Obesity*, 14, 815-828

SCHWARTZ MW, FIGLEWICZ D.P., BASKIN D.G., WOODS S.C., PORTE D. (1992): Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocrine Reviews*, 13, 387-414

SCHWARTZ MW, WOODS SC, PORTE D, SEELEY RJ, BASKIN DG (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404, 661-71

SECKL J.R., WALKER B.R. (2001): Minireview: 11 β hydroxysteroid deshydrogénase type 3. A tissue-specific amplifier of glucocorticoid action. *Endocrinology*, 142, 1371-6.

SHIMABUKURO M, KOYAMA K et CHEN G. (1997): Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94, 4637-4641.

SHIMADA M, TRITOS NA, LOWELL BB, FLIER LS, MARATOSFLIER E. (1998): Mice lacking melaninconcentrating hormone are hypophagic and lean. *Nature* 396, 670-674

SHIRAISHI T OOMURA Y, SASAKI K, WAYNER MJ (2000): Effect of leptin and orexin-A on food intake and feeding related hypothalamic neurons. *Physiol Behav*, 71, 251-261.

SIDOSSIS LS et WOLFE RR (1996): Glucose and insulin-induced inhibition of fatty acid oxidation: the glucose-fatty acid cycle reversed. *Am J Physiol*, 270, E733-E738

SIMANSKY KJ (1996): Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Behav Brain Res*, 73, 37-42.

SIMON D, FAGOT-CAMPAGNA A, ESCHWEGE E, BALKAU B (2005) : Diabète : définition, dépistage et épidémiologie" In Traité de Diabétologie, coordonnateur Grimaldi A. *Médecine-Sciences*, Flammarion, 3-21.

SLAMA G., COLAS C., DALIX AM (2004) : Comportement alimentaire et recherche de la minceur chez des femmes diabétiques de type 1. Comparaison avec un groupe témoin. *Congrès international de diabétologie*.

SMITH GP. , GIBBS J. YOUNG RC. (1974): Cholecystokinin and intestinal satiety in the rat. *Fed Proc*, 33, 1146-1149.

SMITH FJ et CAMPFIELD LA (1993): Meal initiation occurs after experimental induction of transient declines in blood glucose. *Am J Physiol*, 265, R1423-R1429

SMITH BK, YORK DA, BRAY GA (1999): Activation of hypothalamic serotonin receptors reduced intake of dietary fat and protein but not carbohydrate. *Am J Physiol*, 277, R802-11.

SMYTHE GA, GRUNSTEIN HS, BRADSHAW JE, NICHOLSON MV, COMPTON JP (1984): Relationship between brain noradrenergic activity and blood glucose. *Nature*, 308, 65-67.

SONG Z, LEVIN BE, McARDLE JJ, BAKHOS N, ROUTH VH (2001): Convergence of pre-and postsynaptic influences on glucosensing neurons in the ventromedial hypothalamic nucleus. *Diabetes*, 50, 2673-2681

SPANSWICK D, SMITH MA, MIRSHAMSI S. (2000): Insulin activates ATP-sensitive K⁺ channels in hypothalamic neurons of lean, but not obese rats. *Nat Neurosci*, 3, 757-8.

STACZKOWSKI M., STEPIEN A., KOWALSKA I. (2004): Comparison of simple indices of insulin sensitivity using the euglycemic hyperinsulinemic clamp technique. *Med. Sci. Monit.* 10, CR480-484..

STANLEY BG, LANTHIER D, LEIBOWITZ SF (1988): Multiple brain sites sensitive to feeding stimulation by opoïd agonistd: a cannula-mapping study. *Pharmacol Biochem Behav*, 31, 825-833.

STANLEY BG (1993): 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), 457-509

STANLEY BG, MAGDALIN W, SEIRAFI A, THOMAS WJ, LEIBOWITZ SF (1993a): The perifornical area: the major focus of (a) patchy distributed hypothalamic neuropeptide Y-sensitive feeding system (s). *Brain Res*, 604, 304-317.

STEINBAUM EA et MILLER NE (1965): Obesity from eating elicited by daily stimulation of hypothalamus. *Am J Physiol*, 208, 1-5.

STEINBERG GR, BONEN A, DYCK DJ (2002): Fatty acid oxidation and triacylglycerol hydrolysis are enhanced after chronic leptin treatment in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 282, E593-600.

STOYNEV AG, IKONOMOV OC. (1987): Circadian regulation of feeding in rats: suprachiasmatic versus ventromedial hypothalamic nuclei. *Appetite*, 9, 217-229

STRACK AM, SEBASTIAN RJ, SCHWARTZ MW, DALLMAN MF (1995): Glucocorticoids and insulin: Reciprocal signals for energy balance. *Am J Physiol*, 37, R142-R149

STUBBS RJ (1999): Peripheral signals affecting food intake. *Nutrition*, 15, 614-25.

STUNKARD A.J., MESSICK S. (1985): The three factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition, and hunger. *J. Psychosom. Res.* 29, 71-83.

TANG-CHRISTENSEN M., LARSEN PJ., THULESEN J. (2000): The proglucagon-derived peptide, glucagon-like peptide-2, is a neurotransmitter involved in the regulation of food intake. *Nat Med*, 6, 802-7.

TATEMOTO K, CARLQUIST M, MUTT V (1982): Neuropeptide Y: a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature*, 296, 659-60

TEMPEL DL, LEIBOWITZ SF (1994): Adrenal steroid receptors: interactions with brain neuropeptide systems in relation to nutrient intake and metabolism. *J Neuroendocrinol*, 6, 479-501

THOMAS SA, PALMITER RD. (1997): Thermoregulatory and metabolic phenotypes of mice lacking noradrenaline and adrenaline. *Nature*, 387, 94-7.

THORNDIKE EL (1932): Fundamentals of learning. *Teachers College Press*, Columbia Univ. New York

TIMOFEEVA E, RICHARD D. (1997): 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*, 66, 327-340

TORDOFF MG, TLUCZEK JP, FRIEDMAN MI (1989): Effect of hepatic portal glucose concentration on food intake and metabolism. *Am J Physiol*, 257, R1474-R1480.

TOSHINAI K, DATE Y, MURAKAMI N, SHIMADA T, GUAN JL, WANG QP, FUNAHASHI H, SAKURAI T, SHIODA S, MATSUKURA S, KANGAWA K, NAKAZATO M (2003) : Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinol*, 144, 1506-1512.

TOUNIAN A., LAFERRERE B., GUY-GRAND B. (2005): La ghréline: seule hormone orexigène connue. *Cah. Nutr. Diét.*, 40, 270-279.

TRACY AL, JARRARD LE, DAVIDSON TL (2001): The hippocampus and motivation revisited: appetite and activity. *Behav Brain Res*, 127, 13-23

TREMOLIERES J. (1977) : Nutrition : Physiologie du comportement alimentaire. *Dunod*

TRITOS NA, MARATOS-FLIER E. (1999): Two important systems in energy homeostasis : melanocortins and melanin-concentrating hormone. *Neuropeptides*, 33, 339-349

TSCHOP M, WEYER C, TATARANNI PA, DEAVANARAYAN V, RAVUSSIN E, HEIMAN ML (2001): Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*, 50, 707-9

UCHARA A., SEKUYA C., TAKASAKI Y., NAMIKI M., ARMURA A. (1989): Anorexia induced by interleukin I: involvement of corticotrophin-releasing factor. *Am J Physiol*, 257, R616-7.

UR E, GROSSMAN A, DESPRES JP (1996): Obesity results as a consequence of glucocorticoid induced leptin resistance. *Horm Metab Res*, 28, 744-7.

VAAG AA, HANDBERG A, SKOU P, RICHTER EA, BECK-NIELSEN H (1994): Glucose-fatty acid cycle operates in humans at the levels of both whole body and skeletal muscle during low and high physiological plasma insulin concentration. *Eur J Endocrinol*, 130, 70-79.

VAGUE J. (1947) : La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med*, 30: 339-40.

VANDER-WEELE DA (1994): Insulin is a prandial satiety hormone. *Physiol Behav*, 56, 619-622

VAN STRIEN T. (1985): Eating behavior, personality traits and body mass in women. *Addict Behavior*, 10, 333-343.

VELDHUIS JD., IRANMANESH A., HO KKY, WATERS MJ, JOHSON ML, LIZARRALDE G. (1991): Dual defects in pulsatile GH secretion and clearance subserve the hyposomatotropism of obesity in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 72, 51-9.

VERGES B. (1999): Dyslipidemia in diabetes mellitus. Review of the main lipoprotein abnormalities and their consequences on the development of atherogenesis. *Diabetes Metab.*, 25 (S3), 32-40.

WANG J, OBICI S, MORGAN K, BARZILAI N, FENG Z, ROSSETTI L (2001): Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance. *Diabetes*, 50:2786-91.

WEAVER JU, THAVENTHIRAN L, NOONAN N (1994): The effect of growth hormone replacement on cortisol metabolism and glucocorticoid sensitivity in hypopituitary adults. *Clin Endocrinol*, 41, 639-48.

WEINGARTEN HP (1985): Stimulus control of eating: implications for a two-factor theory of hunger. *Appetite*, 6, 387-401.

WELLMAN PJ, DAVIES BT, MORIEN A, McMAHON L (1993): Minireview-modulation of feeding by hypothalamic paraventricular nucleus alpha-1-adrenergic and alpha-2- adrenergic receptors. *Life Sci*, 53, 669-679.

WETTSTEIN JG, EARLEY B, JUNIEN JL (1995): Central nervous system pharmacology of neuropeptide Y. *Pharmacol Ther*, 65, 397-414.

WHO (1999): Consultation, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part.I Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organisation, non-communicable disease surveillance. *Technical report NCS/99-2*. WHO Geneva.

WILSON S, WILLIAMS G (1997): Interactions between leptin and hypothalamic neuropeptide Y neurons in the control of food intake and energy homeostasis in the rat. *Diabetes*, 46, 335-341.

WILSON C, NOMIKOS GG, COLLU M, FIBIGER HC (1995): Dopaminergic correlates of motivation behavior: importance of drive. *J Neurosci*, 15, 5169-5178.

WOODS SC (2004): Gastrointestinal satiety signals I. An over-view of gastrointestinal signals that influence food intake. *Am J Gastrointest. Liver. Physiol.*, 286, G7-13

WREN AM., SMALL CJ., ABBOTT CR., DHILLO WS., SEAL LJ., COHEN MA., BATTERHAM RL., TAHERI S., STANLEY SA., GHATEI MA., BLOOM SR (2001): Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes*, 50, 2540-2547.

WURTMAN RJ, WURTMAN JJ. (1986): Carbohydrate craving, obesity and brain serotonin. *Appetite*, 7, 99-103.

YAMAMOTO Y, UETA Y, SERINO R, NOMURA M, SHIBUYA I, YAMASHITA H (2000): Effects of food restriction on the hypothalamic prepro-orexin gene expression in genetically obese mice. *Brain Res Bull*, 51, 515-521.

YANG XJ, KOW LM, FUNABASHI T, MOBBS CV (1999): Hypothalamic glucose sensor : similarities to and differences from pancreatic beta-cell mechanisms. *Diabetes*, 48, 1763-1772.

YANG ZJ, MEGUID MM (1995): LHA dopaminergic activity in obese and lean Zucker rats. *Neuroreport*, 6, 1191-1194.

ZARJEVSKI N, CUSIN I, VETTOR R, ROHNER-JEANRENAUD F (1993): Chronic intra-cerebro-ventricular neuropeptide-Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. *Endocrinology*, 133, 1753-8.

ZARJEVSKI N, CUSIN I, VETTOR R, ROHNER-JEANRENAUD F, JEANRENAUD B (1994): Intra-cerebro-ventricular administration of neuropeptide-Y to normal rats has divergent effects on glucose utilization by adipose tissue and skeletal muscle. *Diabetes*, 43, 764-9.

ZHANG Y, PROENCA R, MAFFEI M, BARONE M, LEOPOLD L, FRIEDMAN JM (1994): Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372, 425-432.

ZIMMET P, BOYKO EJ, COLLIER GR et DE COURTEN M (1999): Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players. *Ann N Y Acad Sci*, 18, 25-44.

ZIMMET P, ALBERTI KG et SHAW J (2001): Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 414, 782-7.

ANNEXES

Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ)

Questionnaire Néerlandais de T.Van Strien © Swets & Zeitlinger b.v, Lisse

1. Quand vous êtes irrité(e), avez-vous envie de manger ?

- ☐ Jamais
- ☐ Rarement
- ☐ Parfois
- ☐ Souvent
- ☐ Très souvent
- ☐ Je ne suis jamais irrité(e)

2. Si vous trouvez un plat savoureux, en mangez-vous plus que d'habitude ?

- ☐ Jamais
- ☐ Rarement
- ☐ Parfois
- ☐ Souvent
- ☐ Très souvent

3. Avez-vous envie de manger lorsque vous n'avez rien à faire ?

- ☐ Jamais
- ☐ Rarement
- ☐ Parfois
- ☐ Souvent
- ☐ Très souvent
- ☐ J'ai toujours quelque chose à faire

4. Quand vous avez pris un peu de poids, mangez-vous moins que d'habitude ?

- ☐ Jamais
- ☐ Rarement
- ☐ Parfois
- ☐ Souvent
- ☐ Très souvent
- ☐ Je ne prends jamais de poids

5. Avez-vous envie de manger lorsque vous êtes déprimé(e) ou découragé(e) ?

- ☐ Jamais
- ☐ Rarement
- ☐ Parfois
- ☐ Souvent
- ☐ Très souvent
- ☐ Je ne suis jamais déprimé(e) ou découragé(e)

6. Si un plat vous paraît appétissant par son odeur ou son aspect, en mangez-vous plus que d'habitude ?

- ☐ Jamais
- ☐ Rarement
- ☐ Parfois
- ☐ Souvent
- ☐ Très souvent

7. Vous arrive-t-il de refuser de la nourriture ou des boissons que l'on vous offre parce que vous voulez faire attention à votre poids ?

- ☐ Jamais
- ☐ Rarement
- ☐ Parfois
- ☐ Souvent
- ☐ Très souvent

8. Avez-vous envie de manger lorsque vous vous sentez seul(e) ?

- ☐ Jamais
- ☐ Rarement
- ☐ Parfois

- ☐ Souvent
 - ☐ Très souvent
 - ☐ Je ne me sens jamais seul(e)
9. Quand vous voyez ou vous sentez quelque chose d'appétissant, l'envie vous prend-elle de manger ?
- ☐ Jamais
 - ☐ Rarement
 - ☐ Parfois
 - ☐ Souvent
 - ☐ Très souvent
10. Quand vous vous sentez abandonné(e), avez-vous envie de manger ?
- ☐ Jamais
 - ☐ Rarement
 - ☐ Parfois
 - ☐ Souvent
 - ☐ Très souvent
 - ☐ Je ne me sens jamais abandonné(e)
11. Aux repas, essayez-vous de manger moins que ce que vous auriez envie de manger ?
- ☐ Jamais
 - ☐ Rarement
 - ☐ Parfois
 - ☐ Souvent
 - ☐ Très souvent
12. Si vous disposez de quelque chose d'appétissant, le mangez-vous immédiatement ?
- ☐ Jamais
 - ☐ Rarement
 - ☐ Parfois
 - ☐ Souvent
 - ☐ Très souvent
13. Quand vous êtes fâché(e), avez-vous envie de manger ?
- ☐ Jamais
 - ☐ Rarement
 - ☐ Parfois
 - ☐ Souvent
 - ☐ Très souvent
 - ☐ Je ne suis jamais fâché(e)
14. Surveillez-vous exactement ce que vous mangez ?
- ☐ Jamais
 - ☐ Rarement
 - ☐ Parfois
 - ☐ Souvent
 - ☐ Très souvent
15. Lorsque vous passez devant une boulangerie, l'envie vous prend-elle d'acheter quelque chose ?
- ☐ Jamais
 - ☐ Rarement
 - ☐ Parfois
 - ☐ Souvent
 - ☐ Très souvent
16. Lorsque quelque chose de désagréable vous attend, avez-vous envie de manger ?
- ☐ Jamais
 - ☐ Rarement
 - ☐ Parfois
 - ☐ Souvent
 - ☐ Très souvent
17. Mangez-vous volontairement des nourritures peu caloriques ?
- ☐ Jamais
 - ☐ Rarement
 - ☐ Parfois

- ☐ Souvent
☐ Très souvent
18. Lorsque vous voyez d'autres personnes manger, l'envie vous prend-elle de manger également ?
- ☐ Jamais
☐ Rarement
☐ Parfois
☐ Souvent
☐ Très souvent
19. Quand vous avez trop mangé, mangez-vous moins le lendemain que d'habitude ?
- ☐ Jamais
☐ Rarement
☐ Parfois
☐ Souvent
☐ Très souvent
☐ Je ne mange jamais trop
20. Avez-vous envie de manger lorsque vous êtes inquiet(e), soucieux (euse) ou tendu(e) ?
- ☐ Jamais
☐ Rarement
☐ Parfois
☐ Souvent
☐ Très souvent
☐ Je ne suis jamais inquiet(e), soucieux(euse) ou tendu(e)
21. Pouvez-vous résister à des nourritures délicieuses ?
- ☐ Jamais
☐ Rarement
☐ Parfois
☐ Souvent
☐ Très souvent
22. Mangez-vous volontairement un peu moins pour ne pas grossir ?
- ☐ Jamais
☐ Rarement
☐ Parfois
☐ Souvent
☐ Très souvent
23. Quand quelque chose vous contrarie ou ne se déroule pas comme vous le souhaitiez, avez-vous envie de manger ?
- ☐ Jamais
☐ Rarement
☐ Parfois
☐ Souvent
☐ Très souvent
24. Si vous passez devant un snack-bar ou un café, avez-vous envie d'entrer prendre quelque chose de bon ?
- ☐ Jamais
☐ Rarement
☐ Parfois
☐ Souvent
☐ Très souvent
25. Lorsque vous êtes énervé(e), avez-vous envie de manger ?
- ☐ Jamais
☐ Rarement
☐ Parfois
☐ Souvent
☐ Très souvent
☐ Je ne suis jamais énervé(e)
26. Essayez-vous de ne pas manger entre les repas parce que vous surveillez votre poids ?
- ☐ Jamais

- ☐ Rarement
 - ☐ Parfois
 - ☐ Souvent
 - ☐ Très souvent
27. Mangez-vous plus que d'habitude en voyant d'autres gens manger ?
- ☐ Jamais
 - ☐ Rarement
 - ☐ Parfois
 - ☐ Souvent
 - ☐ Très souvent
28. Avez-vous envie de manger quand vous vous ennuyez ou quand vous ne tenez pas en place ?
- ☐ Jamais
 - ☐ Rarement
 - ☐ Parfois
 - ☐ Souvent
 - ☐ Très souvent
 - ☐ Je ne m'ennuie jamais ou je suis toujours calme
29. Pendant la soirée, essayez-vous de ne pas manger parce que vous surveillez votre poids ?
- ☐ Jamais
 - ☐ Rarement
 - ☐ Parfois
 - ☐ Souvent
 - ☐ Très souvent
30. Quand vous êtes anxieux (euse), avez-vous de manger ?
- ☐ Jamais
 - ☐ Rarement
 - ☐ Parfois
 - ☐ Souvent
 - ☐ Très souvent
 - ☐ Je ne suis jamais anxieux (euse)
31. Lorsque vous mangez, tenez-vous compte de votre poids ?
- ☐ Jamais
 - ☐ Rarement
 - ☐ Parfois
 - ☐ Souvent
 - ☐ Très souvent
32. Lorsque vous êtes déçu(e), avez-vous envie de manger ?
- ☐ Jamais
 - ☐ Rarement
 - ☐ Parfois
 - ☐ Souvent
 - ☐ Très souvent
 - ☐ Je ne suis jamais déçu(e)
33. Quand vous préparez un repas, avez-vous tendance à manger quelque chose ?
- ☐ Jamais
 - ☐ Rarement
 - ☐ Parfois
 - ☐ Souvent
 - ☐ Très souvent

Score global d'émotivité calculé à partir des questions 1, 3, 5, 8, 10, 13, 16, 20, 23, 25, 28, 30, 32

Sous échelle : **Emotivité diffuse** 3, 8, 10, 28 et **émotivité définie** 1, 5, 13, 16, 20, 23, 25, 30, 32

Les scores bruts correspondent à la somme des points de chaque question. Les scores moyens sont la moyenne : score brut divisé par le nombre d'items, les résultats sont exprimés sous forme de moyenne.

Cotation : DEBQ

DEBQ		Jam	rar	par	sou	tsou	0
	No Q	1	2	3	4	5	0
EMDE	1	1	2	3	4	5	0
EX	2	1	2	3	4	5	
EMDI	3	1	2	3	4	5	0
R	4	1	2	3	4	5	0
EMDE	5	1	2	3	4	5	0
EX	6	1	2	3	4	5	
R	7	1	2	3	4	5	
EMDI	8	1	2	3	4	5	0
EX	9	1	2	3	4	5	
EMDI	10	1	2	3	4	5	0
R	11	1	2	3	4	5	
EX	12	1	2	3	4	5	
EMDE	13	1	2	3	4	5	0
R	14	1	2	3	4	5	
EX	15	1	2	3	4	5	
EMDE	16	1	2	3	4	5	
R	17	1	2	3	4	5	
EX	18	1	2	3	4	5	
R	19	1	2	3	4	5	0
EMDE	20	1	2	3	4	5	0
EX	21	5	4	3	2	1	
R	22	1	2	3	4	5	
EMDE	23	1	2	3	4	5	
EX	24	1	2	3	4	5	
EMDE	25	1	2	3	4	5	
R	26	1	2	3	4	5	
EX	27	1	2	3	4	5	
EMDI	28	1	2	3	4	5	0
R	29	1	2	3	4	5	
EX	30	1	2	3	4	5	0
R	31	1	2	3	4	5	
EMDE	32	1	2	3	4	5	0
EMDE	33	1	2	3	4	5	

Jam : jamais, rar : rarement, par : parfois, sou : souvent, tsou : très souvent

Le TFEQ (Three Factors Eating Questionnaire) ou Test de Stunkard et Messick

Première partie

1. Lorsque je sens l'odeur d'un steak en train de cuire ou que je vois un morceau de viande bien juteux, il m'est très difficile de me retenir de manger, même si je viens juste de terminer un repas. V F
2. Je mange en général trop lorsque je sors en groupe, comme par exemple dans des réceptions ou des pique-niques. V F
3. J'ai habituellement tellement faim que je mange plus de 3 fois par jour. V F
4. Une fois que j'ai mangé ma ration de calories, je parviens habituellement facilement à ne plus manger. V F
5. Suivre un régime m'est difficile pour la simple et bonne raison que cela me donne trop faim V F
6. Je me sers délibérément des petites portions pour pouvoir contrôler mon poids V F
7. Parfois, ce que je mange est si bon, que je continue à manger même si je n'ai plus faim V F
8. Comme j'ai souvent faim, je souhaiterais parfois, pendant que je mange, qu'un spécialiste me dise que j'ai assez mangé ou que je peux encore manger quelque chose. V F
9. Quand je suis inquiet (e), j'ai tendance à manger. V F
10. La vie est trop courte pour se soucier de régime. V F
11. Comme mon poids monte et descend, il m'est arrivé plus d'une fois de faire un régime amaigrissant. V F
12. J'ai souvent si faim qu'il faut alors à tout prix que je mange. V F
13. Lorsque je suis en compagnie de quelqu'un qui mange trop, je mange habituellement trop, moi aussi. V F
14. J'ai une assez bonne idée du nombre de calories contenues dans les aliments courants. V F
15. Parfois quand je commence à manger, je ne peux plus m'arrêter. V F
16. Il ne m'est pas difficile de laisser quelque chose dans mon assiette. V F
17. A certains moments de la journée, je commence à avoir faim parce que j'ai pris l'habitude de manger à ce moment-là. V F
18. Lorsque je suis au régime, si je mange quelque chose qui ne m'est pas autorisé, je mange volontairement moins pendant un certain temps pour me rattraper. V F
19. Le fait d'être en compagnie de quelqu'un qui mange me donne souvent suffisamment faim pour que je mange aussi. V F
20. Quand j'ai le cafard, il m'arrive souvent de manger trop. V F
21. Manger est un plaisir trop grand pour que je la gâche en comptant les calories ou en surveillant mon poids. V F
22. Lorsque je vois un plat particulièrement savoureux, je me mets souvent à avoir si faim qu'il faut absolument que je mange tout de suite. V F
23. Je m'arrête souvent de manger sans être complètement rassasié (e), pour limiter délibérément la quantité d'aliments que je mange. V F
24. J'ai tellement faim que j'ai souvent l'impression que mon estomac est comme un gouffre. V F
25. Mon poids n'a pratiquement pas changé ces dix dernières années. V F
26. Comme j'ai toujours faim, il m'est difficile d'arrêter de manger avant d'avoir fini mon assiette. V F
27. Quand je me sens seul (e), je me console en mangeant. V F
28. Je me retiens volontairement de manger pendant les repas pour ne pas prendre de poids V F

- | | | |
|---|---|---|
| 29. Je me mets parfois à avoir très faim, tard le soir ou pendant la nuit. | V | F |
| 30. Je mange ce que je veux, quand je le veux. | V | F |
| 31. Sans même y penser, je prends beaucoup de temps pour manger. | V | F |
| 32. Je compte délibérément les calories pour contrôler mon poids. | V | F |
| 33. Je ne mange pas certains aliments parce qu'ils me font grossir. | V | F |
| 34. J'ai toujours suffisamment faim pour manger n'importe quand. | V | F |
| 35. Je fais très attention aux changements de ma silhouette. | V | F |
| 36. Lorsque je suis au régime, si je mange un aliment qui ne m'est pas autorisé, il m'arrive alors souvent de « m'empiffrer » et je mange alors d'autres aliments riches en calories. | V | F |

Deuxième partie

37. À quelle fréquence faites-vous un régime délibérément pour contrôler votre poids ?

Rarement	Parfois	La plupart du temps	Toujours
1	2	3	4

38. Une variation de poids de 2.5 kg modifierait-elle votre façon de vivre ?

Pas du tout	Légèrement	Moyennement	Beaucoup
1	2	3	4

39. À quelle fréquence avez-vous faim ?

Seulement au moment des repas	Parfois entre les repas	Souvent entre les repas	Presque toujours
1	2	3	4

40. Le fait que vous vous sentiez coupable de trop manger vous aide-t-il à contrôler votre alimentation ?

Jamais	Rarement	Souvent	Toujours
1	2	3	4

41. À quel point vous serait-il difficile de vous arrêter de manger au milieu du repas et de ne pas manger pendant les 4 heures suivantes ? Ce (ne) serait :

Absolument pas difficile	Quelque peu difficile	Moyennement difficile	Très difficile
1	2	3	4

42. A quel point êtes-vous conscient de ce que vous mangez ?

Pas du tout	Légèrement	Moyennement	Extrêmement
1	2	3	4

43. A quelle fréquence évitez-vous de stocker des aliments tentants ?

Presque jamais	Rarement	La plupart du temps	Presque toujours
1	2	3	4

44. Quand vous faites les courses, avez-vous tendance à acheter des aliments «basses calories » ?

Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup
1	2	3	4

45. Mangez-vous raisonnablement en présence d'autres gens et vous «empiffrez-vous » quand vous êtes seul (e) ?

Jamais	Rarement	Souvent	Toujours
1	2	3	4

46. Avez-vous tendance à manger délibérément lentement dans le but de manger moins ?

Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup
1	2	3	4

47. A quelle fréquence vous passez-vous de dessert parce que vous n'avez plus faim ?

Presque jamais	Rarement	Au moins 1 fois par semaine	Presque tous les jours
1	2	3	4

48. Avez-vous tendance à manger délibérément moins que vous le voulez ?

Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup
1	2	3	4

49. Vous arrive-t-il de vous «goinfrer », même si vous n'avez pas faim ?

Jamais	Rarement	Parfois	Au moins une fois pas semaine
1	2	3	4

50. Sur une échelle de 0 à 5, où 0 signifie « pas de restriction de l'alimentation » (c'est-à-dire, vous mangez ce que vous voulez quand vous le voulez) et où 5 signifie « restriction totale » (c'est-à-dire, vous limitez continuellement votre alimentation sans jamais « craquer »), quel chiffre vous correspond le mieux ?

Vous mangez ce que vous voulez, quand vous le voulez	0
Vous mangez habituellement ce que vous voulez, quand vous le voulez	1
Vous mangez souvent ce que vous voulez, quand vous le voulez	2
Vous limitez souvent votre alimentation mais vous « craquez » souvent	3
Vous limitez habituellement votre alimentation et vous « craquez » rarement	4
Vous limitez constamment votre alimentation et vous ne « craquez » jamais	5

51. Dans quelle mesure l'affirmation suivante décrit-elle votre comportement alimentaire ?

« Je me mets au régime le matin, mais en raison des événements de la journée, quand arrive la soirée, j'ai abandonné et je mange ce que je veux, tout en me promettant de recommencer le régime le lendemain. »

Cela ne me ressemble pas	Cela me ressemble un peu	Cela me décrit assez bien	Cela me décrit parfaitement
1	2	3	4

F1 total des facteurs 1	restriction cognitive	> 10 = restriction
F2 total des facteurs 2	désinhibition, craquage	> 8 = désinhibition
F3 total des facteurs 3	perception de la faim	> 7 = faim élevée

Cotation : TFEQ

No question	VRAI	FAUX	Facteurs
1	1		2
2	1		2
3	1		3
4	1		1
5	1		3
6	1		1
7	1		2
8	1		3
9	1		2
10		1	1
11	1		2
12	1		3
13	1		2
14	1		1
15	1		2
16		1	2
17	1		3
18	1		1
19	1		3
20	1		2
21		1	1
22	1		3
23	1		1
24	1		3
25		1	2
26	1		3
27	1		2
28	1		1
29	1		3
30		1	1
31		1	2
32	1		1
33	1		1
34	1		3
35	1		1
36	1		2
37	0(1, 2)	1(3,4)	1
38	0(1,2)	1(3,4)	1
39	0(1,2)	1(3,4)	3
40	0(1,2)	1(3,4)	1
41	0(1,2)	1(3,4)	3
42	0(1,2)	1(3,4)	1
43	0(1,2)	1(3,4)	1
44	0(1,2)	1(3,4)	1
45	0(1,2)	1(3,4)	2
46	0(1,2)	1(3,4)	1
47	1(1,2)	0(3,4)	3
48	0(1,2)	1(3,4)	1
49	0(1,2)	1(3,4)	2
50	0(0-2)	1(3-5)	1
51	0(1,2)	1(3,4)	2

INDEX DES TABLEAUX

Tableau I : Principaux éléments diagnostiques du syndrome métabolique

Tableau II : Variations de la glycémie à jeun et postprandiale chez le sujet normal, intolérant au glucose et diabétique (D'après les recommandations de l'OMS)

Tableau III : Variations des scores moyens du TFEQ obtenues dans les groupes : témoins, obèses et diabétiques distinguées entre hommes et femmes

Tableau IV : Corrélation entre les TCA (désinhibition, sensation de faim) et l'indice de masse corporelle chez le sujet obèse.

Tableau V : Corrélation entre les TCA (désinhibition, sensation de faim) et l'indice de masse corporelle chez le sujet diabétique.

Tableau VI : Variations des scores moyens du DEBQ obtenus dans les groupes : témoins, obèses et diabétiques distinguées entre hommes et femmes

Tableau VII: Effets des antidiabétiques oraux et de l'insulinothérapie sur le statut anthropométrique du patient diabétique de type 2

Tableau VIII: Principaux critères d'identification cliniques du syndrome métabolique

Tableau IX : Effets des antidiabétiques oraux et de l'insulinothérapie sur le statut glycémique du patient diabétique de type 2

Tableau X : Effets des antidiabétiques oraux sur l'insulinorésistance du patient diabétique de type 2

Tableau XI : Effets des antidiabétiques oraux et de l'insulinothérapie sur les statuts lipidique et athérogène du patient diabétique de type 2

Tableau XII : Effets des antidiabétiques oraux sur le statut rénal du patient diabétique de type 2 non compliqué

Tableau XIII : Effets des antidiabétiques oraux sur le statut hépatique du patient diabétique de type 2 non compliqué

Tableau XIV : Effets des antidiabétiques oraux et de l'insulinothérapie sur le statut hormonal du patient diabétique de type 2 non compliqué

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Les déterminants du comportement alimentaire humain

Figure 2 : Coupe sagittale anatomique du cerveau humain (en post-mortem à gauche et en tomодensitométrie à droite) au niveau hypothalamique mettant en évidence les différents noyaux hypothalamiques impliqués dans le contrôle du comportement alimentaire

Figure 3: Intégration centrale des signaux périphériques liés à la prise alimentaire vers les centres supérieurs des noyaux de l'hypothalamus qui contrôlent le comportement alimentaire

Figure 4 : Schéma simplifié des interactions entre périphérie et système nerveux central prenant en compte les aspects nutritionnels et réseaux neuronaux de l'axe corticotrope et des noyaux hypothalamiques impliqués dans la régulation du comportement alimentaire

Figure 5 : Principales voies de régulation de la prise alimentaire au niveau central par les glandes gastro-intestinales et le tissu adipeux

Figure 6 : Mécanismes métaboliques, hormonaux, thermogènes et mécaniques impliqués dans le contrôle du comportement alimentaire

Figure 7 : Rôle du gradient hormonal, insuline/glucagon dans le contrôle de la glycémie lors des périodes de jeûne et nourri

Figure 8 : Rôles possibles de la Ghréline dans la régulation centrale de la prise alimentaire

Figure 9: Schéma simplifié d'une boucle de régulation entre le neuropeptide Y et la leptine médiée par les glucocorticoïdes devant un état de stress

Figure 10 : Implication des mélanocortines dans la régulation centrale de la prise alimentaire

Figure 11 : Interactions acides gras - insulino-résistance: Rôle clé du Cycle de Randle

Figure 12 : Régulation du métabolisme du glucose et des acides gras par l'insuline, le cortisol et la GH

Figure 13: Effets des ADO et de l'insulinothérapie sur l'indice de masse corporelle (IMC) du patient diabétique de type 2

Figure 14: Effets des ADO et de l'insulinothérapie sur le tour de taille du patient diabétique de type 2

Figure 15 : Effets des ADO et de l'insulinothérapie sur la glycémie et la fructosamine du patient diabétique de type 2

Figure 16 : Effets des ADO sur l'insulinorésistance (Modèle HOMA)

Figure 17 : Effets des ADO et de l'insulinothérapie sur les concentrations du peptide C du patient diabétique de type 2

Figure 18: Effets des ADO et de l'insulinothérapie sur le cholestérol total et les triglycérides sériques du patient diabétique de type 2

Figure 19: Effets des ADO et de l'insulinothérapie sur le cholestérol HDL et LDL du patient diabétique de type 2

Figure 20 : Effets des ADO et de l'insulinothérapie sur l'urémie du patient diabétique

Figure 21 : Effets des ADO et de l'insulinothérapie sur la fonction rénale du patient diabétique de type 2

Figure 22 : Effets des ADO et de l'insulinothérapie sur la fonction hépatique du patient diabétique de type 2

Figure 23 : Effets des ADO et de l'insulinothérapie sur la cortisolémie du patient diabétique de type 2

Figure 24 : Effets des ADO et de l'insulinothérapie sur les concentrations d'ACTH plasmatique du patient diabétique de type 2

Figure 25 : Rôle du tissu adipeux dans la synthèse de cortisol extra-surrénalien

Figure 26 : Rôle de la 11 β -HSD dans la conversion de la cortisone en cortisol dans le tissu adipeux

Figure 27: Hybridation *in situ* des ARNm de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase dans le tissu adipeux de sujets de poids normal et de sujets obèses

Figure 28: Effets des ADO et de l'insulinothérapie sur les concentrations de GH plasmatique du patient diabétique de type 2

INTERACTIONS ENTRE LES TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE ET LES HORMONES DE L'AXE CORTICOTROPE EN REPONSE AU STRESS NUTRITIONNEL CHEZ LE SUJET OBESE ET DIABETIQUE

RESUME :

L'étude comportementale, a dévoilé que les TCA (Troubles du comportement alimentaire) majeurs retrouvés chez les **sujets obèses** sont essentiellement de type hyperphagique, prouvés par le test du TFEQ : *désinhibition et troubles de sensations de faim*. Ces TCA sont associés à des troubles psychosensoriels exprimés par *l'externalité et l'émotivité*. L'ensemble de ces troubles, conduit le sujet obèse à consommer ses aliments dans un environnement *compulsif*. Cette prise alimentaire « anarchique » semble combler des déficits psychoaffectifs et non énergétiques, ce que révèle le test du DEBQ. Paradoxalement, Chez le **patient diabétique**, malgré l'hyperglycémie, les TCA retrouvés sont mixtes, à la fois de type hypo et hyperphagique. Il semble qu'au cours de l'évolution de la maladie, le diabétique passe par des périodes de restriction alimentaire (*TFEQ hypophagie de restriction cognitive*) et brutalement, il bascule dans l'hyperphagie (*TFEQ de désinhibition*). Le patient diabétique semble souffrir doublement : (i) d'un déficit énergétique lié au dérèglement de sa glycorégulation, comme corollaire l'insulinorésistance et (ii) d'une peur de vaciller dans les complications dégénératives du diabète, il se prive d'aliments hypercaloriques, voire même limite sa ration alimentaire. Cette observation est particulièrement accentuée chez la femme diabétique. Chroniquement, les effets de l'insulinorésistance affectent à la fois les centres nerveux hypothalamiques (*faim et satiété*) et l'utilisation périphérique des substrats énergétiques essentiels (glucose, acides gras). Ces profonds bouleversements métaboliques, hormonaux et nerveux conduisent le patient diabétique à une vague d'alternance entre des TCA hypophagiques (Restriction) et des TCA hyperphagiques (désinhibition). Une interaction entre les ADO+/- insuline et les TCA semble exister. L'étude anthropométrique, nous a permis de faire ressortir un état d'obésité viscérale chez les sujets obèses. Cependant, le patient diabétique ne présente pas d'obésité, mais un surpoids. A l'opposé, le critère du tour de taille, nous a permis d'identifier une nette adiposité abdominale dans tous les groupes des patients. Cet état d'insulinorésistance trophique du tissu adipeux a été confirmé par le modèle HOMA associé à un hyperinsulinisme marqué. A l'opposé du sujet obèse qui montre une glycorégulation normale, chez l'ensemble des diabétiques elle persiste perturbée, les glycémies à jeun et les taux de fructosamine dépassent les normes. L'effet chronique de l'hyperglycémie semble être entretenu par l'hypertriglycéridémie. L'ensemble de ces résultats nous amène à conclure que le sujet obèse et le patient diabétique présentent les signes majeurs du syndrome métabolique. Toutefois, le statut athérogène reste négatif. De même, les fonctions hépatiques et rénales sont normales chez tous les groupes de l'étude. L'étude hormonale, a montré que les sécrétions de cortisol peuvent ne pas répondre à l'axe corticotrope et que le tissu adipeux pourrait être à l'origine d'une autre source de glucocorticoïdes. Au vu des concentrations d'ACTH et de GH, il apparaît que le métabolisme du cortisol est fortement impliqué dans la genèse à la fois de l'obésité et du diabète de type 2, voire même les complications de ces deux pathologies endémiques mondiales.

MOTS CLES: TCA, TFEQ, DEBQ, Obésité, Diabète de type 2, Syndrome métabolique, Stress nutritionnel, Cortisol, ACTH, Hormone de croissance, Insuline, Antidiabétiques oraux.

INTERACTIONS BETWEEN THE BEHAVIOR EATING DISORDER AND THE CORTICOTROPE AXIS HORMONES TO THE NUTRITIONAL STRESS IN OBESE AND DIABETIC SUBJECT**SUMMARY:**

The behaviour study, made us revealed that the major BED (Behaviour Eating Disorder) is found in **obese subjects**. They are hyperphagic model, confirmed by the TFEQ test: *désinhibition and disorders of feelings of hunger*. These BED are associated psycho-sensory disorders characterized by *the externality and emotivity*. The whole of these disorders, leads the obese subject to consume its food in a compulsif *environment*. The DEBQ test reveals the psycho-emotional and non-energy deficits. Paradoxically, in **diabetic patient**, the mixed BED is found: hypophagic and hyperphagic model. It seems that during the diabetes evolution, the patient cross of the disorders periods of its food behaviour: it towards food restrictions (*hypophagia of cognitive restriction*) and brutally, he rocks in the hyperphagia (*desinhibition*). The diabetic patient seems to endure doubly: (i) an energy deficit related to the disordered state of its glyco-regulation, like corollary the insulinorésistance and (ii) in the degenerative complications of the diabetes, it is deprived of food hypercaloric, and even to limit its feed ration. This observation is particularly accentuated at the diabetic woman. Chronically, the effects of the insulinorésistance affect at the same time the nerve centres hypothalamic (*hunger and satiety*) and the peripheral use of the essential energy substrates (glucose, fatty acids). Finally, these deep metabolic, hormonal and nervous lead the patient diabetic in a wave of alternation between hypophagic (*Restriction*) and hyperphagic (*Desinhibition*). An interaction between ADO+/- insulin treatments and the BED seems to exist. The anthropometric study enabled us to emphasize a state of visceral obesity at the obese subjects. However, the diabetic patient does not have obesity, but only one overweight. The on the other hand, the criterion of the waist measurement, enabled us to clearly identify an abdominal adiposity in all the groups of the patients. This insulin resistance on fat abdominal was confirmed by HOMA model associated with a marked hyperinsulinemia. In obese subject, the glycoregulation state is normal. At opposite, in diabetic patient the chronic effect of the hyperglycemia seems to be maintained by the hypertriglyceridemia disturbed. These results led us to conclude that the obese subject and the patient diabetic present the major signs of the metabolic syndrome. However, not atherogen sign was found. In the same way, the hepatic and renal functions are normal at all the groups. The hormonal study, made us reveal that cortisol secretions with exposed at another tissue origin (adipose tissue). Within sight of the concentrations of ACTH and GH, it appears the metabolism of cortisol is strongly implied in the genesis at the same time of the obesity and the type 2 diabetes, and even towards the complications of these two world endemic affections.

KEY WORDS: BED, Obesity, Type 2 diabetes mellitus, Metabolic syndrome, Nutritional stress, GH, cortisol, ACTH, insulin, oral antidiabetic.
