



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

LE RÔLE DE LA LEPTINE DANS LES RÉPONSES CÉRÉBRALES AUX STIMULI VISUELS DE NOURRITURE

(The role of leptin in the brain responses to visual food cues)

Etudiant

Do Nascimento Kevin

Tuteur

Tappy Luc
Dpt de Physiologie

Co-tuteur

Crézé Camille
Dpt de Physiologie

Expert

Pellerin Luc
Dpt de Physiologie

Lausanne, 25.01.2018

RÉSUMÉ

Une mauvaise alimentation peut entraîner divers problèmes de santé tels qu'obésité, diabète ou maladies cardiovasculaires. La prise alimentaire est déterminée au niveau du cerveau par des facteurs homéostatiques (métaboliques) et non-homéostatique (hédonique et cognitif).

La leptine est une hormone stockée dans le tissu adipeux et qui informe le système nerveux central sur la quantité d'énergie disponible. Elle agit comme un signal induisant la satiété, entre autres, et est impliquée dans la régulation à court et long-terme de la balance énergétique. Elle agit sur les systèmes homéostatiques et non-homéostatiques.

Les stimuli visuels de nourriture augmentent l'appétit et la consommation de nourriture. Notamment le lien entre les publicités pour des aliments riches en calories et une augmentation de la consommation des dits aliments a été observé. Ces signaux visuels promeuvent l'hyperphagie en amplifiant l'appétence en période de faim, mais agissent également lorsque les personnes sont rassasiées.

Le but de ce travail est de faire une revue de littérature systématique des études sur les effets des stimuli visuels de nourriture sur les différentes régions cérébrales, visualisées par IRM fonctionnel, et de déterminer le rôle de la leptine dans la régulation de l'activité de ces différentes zones.

Les régions fonctionnelles qui sont touchées par un déficit ou une supplémentation en leptine sont l'hypothalamus, le système de récompense, l'insula, la mémoire et le système limbique ainsi que les régions impliquées dans les fonctions exécutives, notamment l'inhibition.

Mots-clés : leptine, stimuli visuels, fMRI, alimentation, système de récompense

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION	4
1.1 Régulation de la prise alimentaire.....	5
1.2 Contrôle Homéostatique.....	6
1.3 Contrôle non-homéostatique.....	8
1.3.1 Système de récompense.....	8
1.3.2 Contrôle cognitif.....	9
1.4 Stimuli visuels.....	10
1.5 Leptine.....	11
1.6 But.....	12
2. MÉTHODOLOGIE	13
3. REVUE DE LITTÉRATURE	15
4. DISCUSSION	21
5. BIBLIOGRAPHIE	23

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Facteurs déterminant la prise alimentaire.....	5
Figure 2 : Hypothalamus et système de récompense dans la prise alimentaire.....	7

1. INTRODUCTION

Le surpoids est un grand défi de notre société moderne. En effet, l'obésité est à des niveaux pandémiques. En Suisse, le surpoids touche 41% de la population en 2012, 50,6% des hommes et 32% des femmes, dont environ 10% d'obèses (1). Une mauvaise alimentation peut entraîner divers problèmes de santé tels qu'obésité, diabète ou maladies cardiovasculaires. De plus, l'obésité est souvent corrélée à des symptômes anxieux et dépressifs, leur fréquence variant selon les études (2-4). La question d'une étiologie commune ou de facteurs prédisposant est débattue (5). Dans l'hyperphagie, la prise alimentaire, notamment riche en graisse ou sucre, peut servir de « comfort food », le sentiment de plaisir associé à la nourriture permet de soulager les symptômes dépressifs et anxieux (6). Mais la perte de contrôle et le « binge eating » augmentent le stress et les émotions négatives, mettant les patients dans un cercle vicieux (5).

L'obésité résulte d'une consommation de calories supérieures aux dépenses. Le facteur le plus souvent avancé pour expliquer ce phénomène est l'environnement moderne. Le stress et la plus grande disponibilité de nourritures palatables favorisent la prise alimentaire et le mode de vie sédentaire conduit à une baisse des dépenses énergétiques. Une faible disponibilité de nutriments stimule la prise alimentaire, mais à l'inverse, une forte disponibilité n'arrive pas à inhiber la consommation purement hédonique (figure 1).

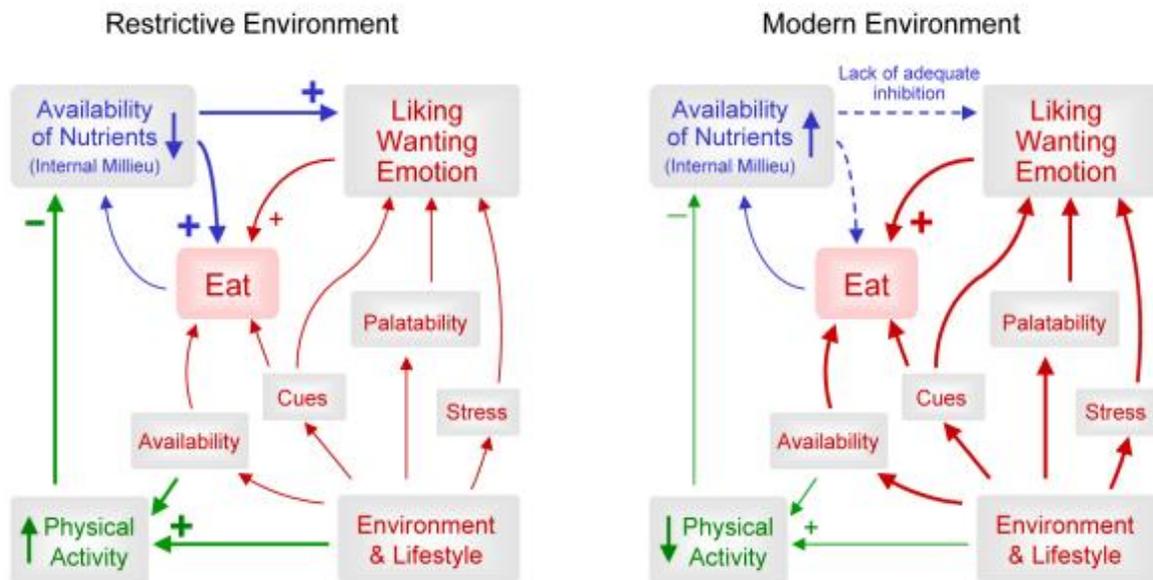
Figure 1 : Facteurs déterminant la prise alimentaire

Schéma montrant les différents facteurs déterminant la prise alimentaire dans un milieu restrictif et moderne. Dans un milieu restrictif, la faible disponibilité de la nourriture et une activité physique élevée menaient à une baisse de la disponibilité des nutriments. Celle-ci promeut la prise alimentaire soit directement par une voie hypothalamique soit indirectement par la modulation du système de récompense. Dans l'environnement moderne, la disponibilité des nutriments due à la sédentarité et à la facilité d'accès à la nourriture n'arrive pas à supprimer la prise alimentaire hédonique. Celle-ci est favorisée par la disponibilité de nourriture, la palatabilité, les stimuli et le stress.

1.1 Régulation de la prise alimentaire

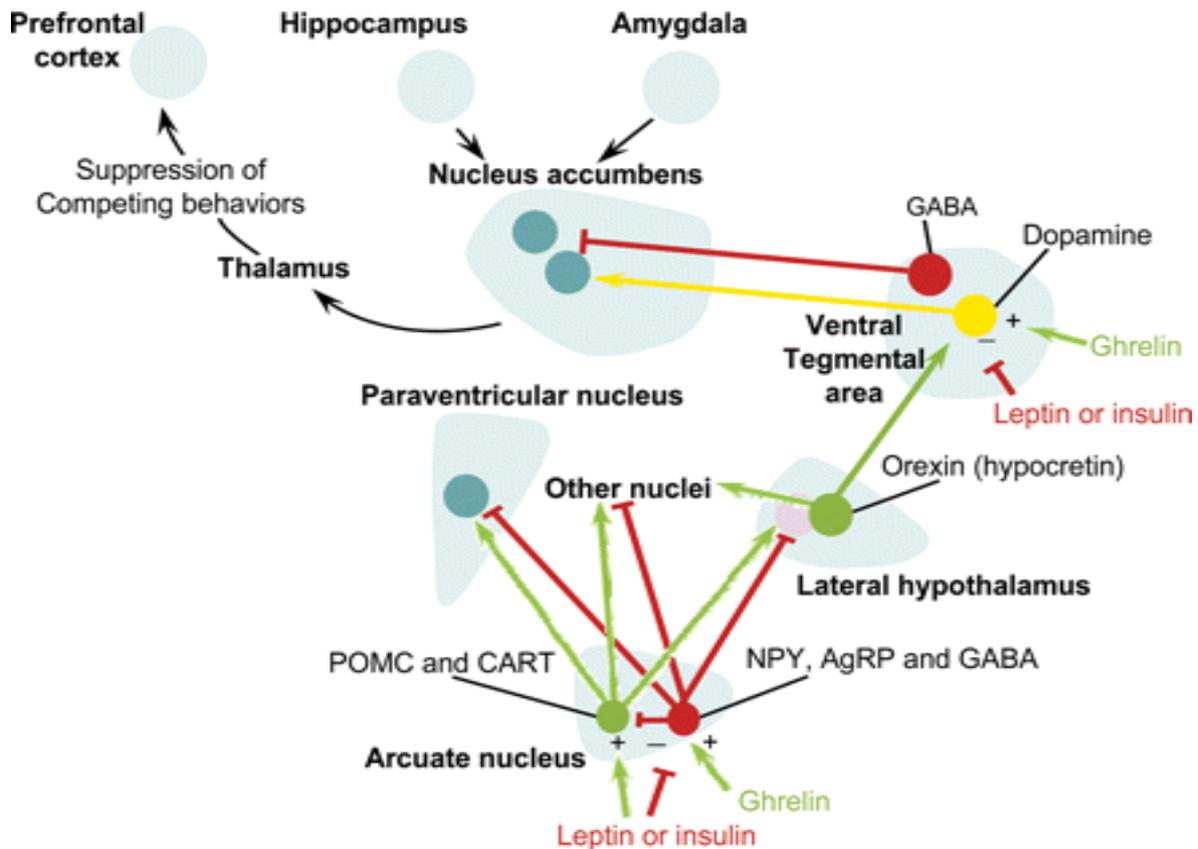
La prise alimentaire est déterminée au niveau du cerveau par des facteurs métaboliques (homéostatiques). Les régions impliquées dans le contrôle homéostatique sont dédiées à faire correspondre les apports alimentaires aux besoins énergétiques. Mais, elle est également déterminée par des facteurs hédoniques (non-homéostatiques), parmi lesquels les facteurs cognitifs et émotionnels, ainsi que le système de récompense jouent un rôle important (7).

1.2 Contrôle Homéostatique

L'hypothalamus joue un rôle central dans le contrôle homéostatique de la régulation de la balance énergétique et de la prise alimentaire. En particulier, l'action homéostatique des hormones périphériques a lieu dans le noyau arqué (ARC) qui intègre les signaux métaboliques périphériques, notamment fournies par la leptine, la ghréline et l'insuline, et favorise ou inhibe la prise alimentaire et les dépenses énergétiques. En particulier, la leptine, entre autres, stimule les neurones anorexigénique pro-opiomélanocortine et cocaine-and amphetamine-regulated transcript (POMC/CART) et inhibe les neurones orexigéniques Neuropeptide Y et Agouti-related peptide (NPY/AGRP). La ghréline quant à elle, ayant l'effet inverse, stimule les neurones orexigéniques. Enfin, les neurones NPY/AGRP inhibent les neurones POMC/CART au moyen du neurotransmetteur GABA (8-9). Ce groupe de neurones projette principalement dans le noyau paraventriculaire (VPN), mais également dans d'autres structures de l'hypothalamus comme le noyau ventromédial (VMH), le noyau dorsomédial (DMH) et l'hypothalamus latéral (LH) afin de moduler la prise alimentaire et la dépense énergétique (10-11). Le noyau arqué projette dans l'hypothalamus latéral, qui lui-même projette dans l'aire tegmentale ventrale, faisant ainsi le lien avec le système hédonique (figure 2). D'autres structures exercent également un rôle homéostatique, notamment le tronc cérébral, au niveau du noyau du tractus solitaire (NTS). Il intègre des signaux générés par la prise alimentaire, comme la distension gastrique ou les récepteurs oraux du goût. Ces différents

signaux sont transmis via le nerf vague au NTS, ce qui conduit à l'interruption du repas (12-13). Mais également l'insula qui intègre des informations gustatives et interoceptives (14).

Figure 2 : Hypothalamus et système de récompense dans la prise alimentaire



Représentation schématique des différents noyaux hypothalamiques impliqués dans la prise alimentaire. La leptine et l'insuline inhibent la prise alimentaire en stimulant les neurones POMC/CART et en inhibant les neurones NPY/AgRP, la ghreline ayant l'effet inverse. Ces hormones agissent également directement sur le système de récompense au niveau du VTA en inhibant ou stimulant les neurones à dopamine. Le système homéostatique communique directement avec le système de récompense via le LH. Le système de récompense communique avec les autres structures cérébrales (PFC, Hippocampe, amygdale) via le noyau accumbens.

1.3 Contrôle non-homéostatique

1.3.1 Système de récompense

Mis à part le contrôle homéostatique, d'autres systèmes ont été étudiés. Notamment, les circuits du système de récompense ont reçu une attention particulière.

La dopamine produite dans les cellules de l'aire tegmentale ventrale (VTA) est relâchée dans plusieurs structures comme l'hippocampe, le striatum ventral ou le cortex préfrontal et est associée à l'expérience ou l'attente de la récompense, autrement dit le « wanting », notamment lors de stimuli visuels (15-17). Dans le striatum ventral, la dopamine relâchée dans le noyau accumbens a été impliquée dans l'aspect purement hédonique de la nourriture ou de la prise de drogue, autrement dit le « liking », notamment à travers les récepteurs opiacés μ (18-20). La perception purement hédonique de la récompense liée à la nourriture passe par les informations générées par les récepteurs oraux du goût qui les transmettent au noyau du tractus supérieur (NTS), via le nerf vague, qui à son tour le transmet à divers autres sites, notamment l'aire tegmentale ventrale (VTA), le noyau accumbens (NAc), mais également au cortex cérébral (19).

Le mécanisme par lequel l'activation de la voie VTA-NAc pourrait promouvoir la consommation de nourriture palatable implique des projections dans l'hypothalamus latéral (LH). En effet, cette région reçoit des projections venant du striatum, mais également du cortex

orbitofrontal et préfrontal, du noyau arqué et d'autres régions hypothalamiques cruciales pour l'homéostasie énergétique. Ce qui pourrait faire du LH un nœud intégratif pour les signaux homéostatiques et hédoniques et ainsi stimuler la prise alimentaire (19). Il existe d'autres nœuds intégratifs tel que l'insula et le cortex orbitofrontal (OFC). L'insula, qui traite notamment les stimuli intéroceptifs, va discriminer le goût, l'apparence, les odeurs et la texture de la nourriture (21). Mais elle traite également les stimuli visuels de nourriture, notamment leur potentiel calorique et le futur plaisir associé à leur consommation (22). L'insula projette dans l'OFC qui va intégrer ces signaux et déterminer à quel point une nourriture est agréable et lui attribuer une valeur hédonique, puis projeter dans le cortex préfrontal (23).

1.3.2 Contrôle cognitif

Le cortex préfrontal (PFC) est région importante pour la prise de décision et les fonctions exécutives comme l'inhibition et la planification. Le PFC prend en compte la valeur hédonique de la nourriture, mais évalue également des buts à plus long-termes comme les aspects relatifs à la santé (24-25). Le PFC projette ensuite dans le cortex orbitofrontal et le système de récompense pour moduler leur activité. Il agirait aussi dans la phase de satiété. En effet, il joue un rôle important dans l'inhibition de réponses inappropriées (26). L'OFC et le PFC projettent également dans l'hypothalamus et dans les aires limbiques, dont le rôle est de générer des réponses affectives aux stimuli internes et seraient responsables notamment des sensations désagréables liées à la faim (27). Il est

intéressant de noter que le cortex orbitofrontal s'active moins lorsque la satiété pour une certaine nourriture est atteinte, conférant ainsi une sensation de plaisir moindre, connu sous le nom de « sensory-specific satiety » (28).

1.4 Stimuli visuels

Les stimuli visuels de nourriture augmentent l'appétit et la consommation de nourriture (29). Notamment le lien entre les publicités pour des aliments riches en calories et une augmentation de la consommation des dits aliments a été observé (30). Ces signaux visuels promeuvent l'hyperphagie en amplifiant l'appétence en période de faim, mais agissent également lorsque les personnes sont rassasiées (31-32). Les stimuli visuels modulent également le plaisir associé à la consommation d'un aliment. En effet, une étude sur les effets des stimuli visuels avant la consommation d'un aliment neutre a montré que la visualisation d'images de nourritures riches en calories augmentait la sensation de plaisir lors de la consommation de l'aliment, comparativement à des images de nourritures pauvre en calories. Cet effet était principalement lié à l'activation de l'insula et de l'OFC (22). Une autre étude par imagerie a montré qu'une plus grande activation du noyau accumbens face à des stimuli visuels prédisait une future consommation de snacks (33). De plus, les personnes en surpoids ont une réponse neurale aberrante aux stimuli visuels de nourriture. En particulier, ils montrent une réponse striatale plus élevée à des stimuli anticipatoires (34). Une plus grande activation dans le striatum ventral, dans l'OFC ou dans l'insula face à des stimuli

visuels de nourriture est prédictive d'une future prise de poids ou d'un échec de perte de poids (35-37).

1.5 Leptine

Une grande avancée dans la compréhension des mécanismes par lesquels les organes périphériques informent le cerveau sur le statut énergétique du corps a été la découverte de la leptine. La leptine est issue du gène obese (OB). Les souris ayant une mutation homozygote sur ce gène étaient atteintes d'hyperphagie et d'obésité morbide (38).

La leptine est une hormone stockée dans le tissu adipeux et qui informe le système nerveux central (SNC) sur la quantité d'énergie disponible. En effet son taux est proportionnel à la teneur en graisse corporelle et elle pénètre dans le SNC en proportion de son niveau plasmatique (39). Elle agit comme un signal induisant la satiété, entre autres, et est impliquée dans la régulation à court et long-terme de la balance énergétique (40). Il est intéressant de noter que contrairement à ce que l'on pensait au début la leptine n'agit pas que sur l'hypothalamus, et donc le système homéostatique, mais également sur le système hédonique (7). Dans l'obésité les taux de leptine sont au-dessus de la normale, mais une baisse de la sensibilité à celle-ci apparaît, ce qui en découle une incapacité à induire la satiété malgré des réserves d'énergie élevées. Ce phénomène est appelé « résistance à la leptine » (41).

La leptine a son rôle homéostatique dans l'hypothalamus, plus précisément le noyau arqué, où elle stimule les neurones POMC/CART et

inhibe les neurones NPY/AGRP, mais elle agit également au niveau du noyau du tractus solitaire (NTS) où elle potentialise la réponse à d'autres signaux satiétogènes induits par la distension gastrique ou la cholecystokinine (12-13).

La leptine intervient également dans la composante hédonique de l'alimentation où elle module négativement les comportements liés à la récompense en inhibant les neurones dans l'hypothalamus latéral et dans le VTA. Un taux de leptine augmenté diminue les comportements liés à une récompense et ainsi l'appétence pour certains aliments. Au contraire, un taux de leptine abaissé dans le VTA augmente l'activité dopaminergique mésolimbique (42-43).

1.6 But

Le but de ce travail est de faire une revue de littérature systématique des études sur les effets des stimuli visuels de nourriture sur les différentes régions cérébrales, visualisées par IRM fonctionnel, et de déterminer le rôle de la leptine dans la régulation de l'activité de ces différentes zones.

2. MÉTHODOLOGIE

Pour ma recherche de littérature, j'ai utilisé différentes combinaisons des mots-clés *Leptin*, *Food cues*, *visual cues* et *fMRI* sur Pubmed et Google Scholar. Cela m'a permis de trouver vingt-cinq articles. Après un tri pour ne garder que les études concernant spécifiquement des imageries cérébrales de personnes visualisant de la nourriture avec la leptine comme variable j'ai retenu huit articles. Auquel il faut ajouter deux articles trouvés dans les différentes bibliographies des autres articles.

Six de ces articles concernent des personnes atteintes de déficit en leptine, une maladie qui provoque une hyperphagie et une obésité sévère :

1. Farooqi et al. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science*, 2007 (44).
2. Frank et al. Leptin therapy in a congenital leptin-deficient patient leads to acute and long-term changes in homeostatic, reward, and food-related brain areas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011 (45).
3. Frank et al. Long-term stabilization effects of leptin on brain functions in a leptin-deficient patient. *PLOS ONE*, 2013 (46).
4. Baicy et al. Leptin replacement alters brain response to food cues in genetically leptin-deficient adults. *PNAS*, 2007 (47).
5. Berman et al. Effects of leptin deficiency and replacement on cerebellar response to food-related cues. *Cerebellum*, 2013 (48).

6. Farr et al. Leptin therapy alters appetite and neural responses to food stimuli in brain areas of leptin-sensitive subjects without altering brain structure. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014 (49).

Deux articles portent sur la lipodystrophie, une maladie rare caractérisée par une perte du tissu adipeux et donc une faible concentration de leptine circulante :

7. Aotani et al. Functional magnetic resonance imaging analysis of food-related brain activity in patients with lipodystrophy undergoing leptin replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012 (50).
8. Schlögl et al. Leptin substitution in patients with lipodystrophy : neural correlates for long-term success in the normalization of eating behavior. *Diabetes*, 2016 (51).

Et finalement les deux derniers articles portent sur des personnes obèses après perte de poids, dont certaines ont été substituées en leptine :

9. Rosenbaum et al. Leptin reverses weight loss-induced changes in regional neural activity responses to visual food stimuli. *J Clin Invest*, 2008 (52).
10. Hinkle et al. Effects of reduced weight maintenance and leptin repletion on functional connectivity of the hypothalamus in obese humans. *PLOS ONE*, 2013 (53).

3. REVUE DE LITTÉRATURE

Farooqi et al ont suivi deux patients atteints de déficit congénital en leptine avant et après sept jours de traitement de substitution en leptine. Lorsqu'ils sont soumis à des stimuli visuels de nourritures, le déficit en leptine était associé, que ce soit à jeun ou nourris, à une activation marquée du striatum ventral antéromédial (noyau accumbens et noyau caudé) ainsi que du striatum ventral postérolatéral (putamen et globus pallidus), deux régions impliquées dans le système de récompense. Après traitement, la leptine réduit l'activation dans ces deux zones à l'état nourri mais pas à jeun, un effet que l'on voit également chez les contrôles sains.

Une autre étude, menée par Frank et al, a porté sur deux paradigmes : la différence d'activation entre des stimuli de nourritures versus des stimuli neutres, ainsi que nourritures riches en calories versus nourritures pauvres en calories. L'étude a porté sur les effets à court terme (trois jours) et à long terme (six mois) après substitution en leptine, chez une patiente atteinte de cette maladie. Dans le premier paradigme, elle a montré, à court et long terme, une diminution de l'activation de l'amygdale ainsi que de l'aire tegmentale ventrale et une augmentation de l'activation dans le cortex orbitofrontal.

Dans le second paradigme, seul l'hypothalamus a montré une adaptation à long-terme avec une diminution de l'activation lors de la présentation

de nourritures riches en calories. De façon intéressante la substitution en leptine n'a eu qu'un effet à court-terme sur le système de récompense.

L'étude a été prolongée à douze et vingt-quatre mois pour voir les effets à très long terme de la substitution. On constate une stabilisation des effets dans l'amygdale et le cortex orbitofrontal. Il n'y a pas de différences significatives entre six, douze et vingt-quatre mois. Il y a également une diminution continue de l'activité du cortex préfrontal, suggérant une diminution du contrôle cognitif, probablement dû à l'arrêt du régime strict d'avant la substitution.

Baicy et al ont suivi trois patients qui étaient déjà supplémentés en leptine. Ils ont été étudiés avant arrêt du traitement, après trente-trois jours d'arrêt et de nouveau quatorze jours après reprise du traitement. La visualisation de nourriture durant le traitement est accompagnée, comparativement à l'état non-substitué, d'une diminution de l'activité dans la région limbique (gyrus parahippocampique) et dans les régions associées à l'attrait pour la nourriture (insula, cortex pariétal et temporal) et d'une augmentation de l'activation dans les régions liées à l'inhibition (cortex préfrontal). Une augmentation de l'activité au niveau cérébelleux a été également constatée, mais elle pourrait être due à une plasticité cérébelleuse en réponse au traitement de leptine.

Barman et al ont suivi le même protocole que Baicy et al sur trois patients également pour étudier l'effet de la leptine sur le cervelet. Ils ont montré qu'une substitution en leptine augmente l'activation neuronale dans le

cervelet lorsque les patients sont face à des stimuli de nourriture à l'état rassasié, tendant à démontrer que celui-ci pourrait jouer un rôle dans la prise alimentaire. Ceci est corroboré par le fait que les récepteurs à la leptine OB-Rb sont densément exprimés dans le cervelet. La plus grande activation pendant le traitement de leptine peut être expliquée par le fait que la densité en matière grise augmente dans le cervelet lors de la substitution et non nécessairement due à une augmentation de l'activité per se, la leptine ayant un effet sur la structure du cervelet.

Farr et al ont voulu savoir si cet effet structural était présent chez tous les déficients en leptine ou uniquement chez ceux déficients congénitaux. Ils ont donc étudié trois patientes atteintes de déficit acquis en leptine. Le déficit est dû à une activité physique intense et/ou un faible poids corporel, mais sans comorbidité, en particulier pas de troubles du comportement alimentaire. Les patientes ont été étudiées à jeun et après un repas standardisé, avant substitution et après une semaine et vingt-quatre semaines de traitement. Comme chez les déficients congénitaux, après traitement en substitution, il y a une diminution de l'activité dans les régions impliquées dans le système de récompense, dans les régions liées à l'attention ainsi qu'une baisse de connectivité entre l'hypothalamus et ces régions. Mais, il est intéressant de noter que l'effet structural n'apparaît que chez les personnes ayant un déficit congénital en leptine et non celles avec un déficit acquis, celles-ci possédant une

structure cérébrale similaire aux contrôles sains, que ce soit avant ou après traitement en leptine.

Aotani et al se sont eux penché sur la lipodystrophie. Dix personnes atteintes de cette maladie ont été étudiées. Chez les personnes saines ou malades il n'y a pas de différences au niveau de l'activité cérébrale lorsqu'on leur présente un stimulus visuel de nourriture à jeun. Mais lors de la phase postprandiale les patients souffrant d'un déficit en leptine ont une suppression de l'activité neuronale insuffisante dans diverses régions du cerveau, comprenant notamment l'amygdale, le noyau accumbens et caudé, le putamen, le globus pallidus ainsi que l'insula. Ceci est cohérent avec les observations cliniques. En effet, les patients atteints de lipodystrophie rapportent une sensation de satiété insuffisante après le repas. Après substitution en leptine, l'activité neuronale du système de récompense ainsi que la sensation de faim étaient diminuées en phase postprandiale et l'activité du cortex orbitofrontal augmentée.

Ceci est corroboré par une étude de Schlögl et al sur l'effet à long-terme de la leptine chez des personnes atteintes de lipodystrophie. Neuf personnes suivies un jour avant substitution et après 1, 4, 12, 26 et 52 semaines de traitement. Après substitution, il y a une forte diminution de l'appréciation d'images d'aliments riches en calories à l'état nourri et une sensation de faim pré- et post-prandiale également diminuée. Les imageries par IRM fonctionnelle au repos ont montré une augmentation de la connectivité après traitement à trois niveaux. Au niveau de

l'hypothalamus, le centre homéostatique, de l'insula, une région impliquée dans l'interoception et également importante dans les processus de récompense, ainsi que du cortex préfrontal, impliquée dans l'attribution d'une valeur motivationnelle à la nourriture.

Rosenbaum et al se sont intéressés aux effets de la substitution en leptine sur les patients obèses ayant perdu du poids. En effet, ces patients ont un taux de rechute de l'ordre de 75-95% (54). La perte de poids entraînant une hypoleptinémie relative accompagnée par une baisse des dépenses énergétiques et une augmentation de la sensation de faim (55-56). Pour cette étude, ils ont suivi six obèses qu'ils ont nourris avec une alimentation liquide standardisée jusqu'à ce qu'ils perdent 10% de leur poids initial. Ensuite les patients ont été randomisés et ont reçu pendant cinq semaines soit une solution saline soit de la leptine. Les doses de leptine ont été adaptées de façon à ce que la concentration en leptine circulante soit similaire à celle d'avant la perte de poids. Les imageries ont été faite avant la perte de poids et cinq semaines après substitution. Après une perte de poids de 10%, les patients contrôles visualisant des images de nourritures ont une augmentation de l'activité cérébrale dans le système limbique ainsi que dans les régions liées aux fonctions exécutives et à la prise de décision, ainsi qu'une baisse d'activité dans l'hypothalamus et dans les régions liées au contrôle cognitif. Ces effets n'apparaissent pas chez les patients qui ont reçu les doses de leptine qui ont une activité cérébrale similaire à celle d'avant la perte de poids,

suggérant un rôle pivot de la leptine dans la médiation de la sensation de faim après perte de poids.

Hinkle et al ont prolongé l'étude, mais cette fois en s'intéressant plus particulièrement à la différence de connectivité de l'hypothalamus entre placebo et substitution en leptine. Chez les patients ayant perdu du poids et sous placebo il y a eu une augmentation de la connectivité de l'hypothalamus avec les aires visuelles et les régions impliquées dans l'attention et la mémoire. Chez les patients substitués en leptine, il y a notamment une diminution de la connectivité de l'hypothalamus avec le système de récompense et des aires liées à l'attention et une augmentation de la connectivité avec les régions liées à l'intéroception.

4. DISCUSSION

Les structures exactes s'activant lors de la visualisation de nourriture varient d'une étude à l'autre. Néanmoins, ce sont les mêmes régions fonctionnelles qui sont touchées par un déficit ou une supplémentation en leptine. Ces régions sont l'hypothalamus, le système de récompense, l'insula, la mémoire et le système limbique ainsi que les régions impliquées dans les fonctions exécutives, notamment l'inhibition. Dans l'obésité provoquée par l'alimentation, ce sont les mêmes régions qui sont touchées, renforçant l'hypothèse d'une résistance à la leptine chez les personnes obèses.

La limitation de cette revue de littérature est le faible nombre d'articles associant stimuli visuels alimentaires et leptine, ce champ de recherche étant relativement récent. Les études sont elles-mêmes limitées par un nombre de patients faibles, ainsi que la différence de design des protocoles entre chaque étude qui fait que les résultats ne sont pas totalement comparables. Ceci expliquerait les discrédances entre les régions exactes qui sont plus ou moins activées lors de la visualisation de nourriture.

Après une perte de poids, le taux de reprise de poids chez les obèses est important (54). Ce phénomène serait dû à une hypoléptinémie relative, une baisse du taux de leptine plus rapide que la baisse réelle du tissu adipeux. Celle-ci provoquerait notamment une baisse des dépenses énergétiques et une augmentation de la sensation de faim couplée à une

diminution de la sensation de satiété qui favorisent l'augmentation de la prise alimentaire (55). Cette hypoléptinémie relative est inversée par une substitution en leptine, ouvrant la porte à une possible thérapie complémentaire pour aider les personnes obèses souhaitant perdre du poids (56). Néanmoins d'autres études doivent être menées pour déterminer s'il y a un réel bénéfice à long-terme sur le taux de rechute. Une étude menée par Cornier et al sur les effets de l'exercice sur les réponses neurales à des stimuli visuels a montré qu'en cas de perte de poids liée à des exercices physiques il n'y aurait pas d'hypoléptinémie relative, par des mécanismes encore peu clairs (57). Là encore il faudrait d'autres études comparatives pour démontrer s'il y a une réelle différence selon le moyen de perte de poids utilisé et en établir les mécanismes éventuels. Cette étude n'a pas été réalisée avec une substitution en leptine, il serait donc intéressant de voir si la pratique d'exercices physiques combinée avec une substitution en leptine pourrait agir en synergie pour une perte de poids plus importante et un taux de rechute plus faible.

5. BIBLIOGRAPHIE

1. <https://www.bfs.admin.ch/bfsstatic/dam/assets/1380306/master> (office fédéral de la statistique)
2. Pallister E, Waller G. Anxiety in the eating disorders : Understanding the overlap. *Clinical Psychology Review*. 2008; 28 :366-86.
3. Godart N, Radon L, Curt F, Duclos J, Perdereau F, Lang F, Venisse JL, Halfon O, Bizouard P, Loas G, Corcos M, Jeammet P, Flament MF. Mood disorders in eating disorder patients: Prevalence and chronology of ONSET. *J Affect Disord* 2015; 185:115-22.
4. Meng X, D'arcy C. Comorbidity between lifetime eating problems and mood and anxiety disorders: results from the Canadian Community Health Survey of Mental Health and Well-being. *Eur Eat Disord Rev* 2015; 23(2):156-62.
5. Rossetti C, Halfon O, Boutrel B. Controversies about a common etiology for eating and mood disorders. *Front Psychol* 2014; 5:1205.
6. Dallman MF, Pecoraro NC, la Fleur SE. Chronic stress and comfort foods : Self-medication and abdominal obesity. *Brain Behav Immun* 2005; 19(4):275-80.
7. Monteleone P, Maj M. Dysfunctions of leptin, ghrelin, BDNF and endocannabinoids in eating disorders : Beyond the homeostatic control of food intake. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38 :312-330.
8. Horvath TL, Naftolin F, Kalra SP, Leranth C. Neuropeptide-Y innervation of beta-endorphin-containing cells in the rat mediobasal hypothalamus : a light and electron microscopic double immunostaining analysis. *Endocrinology* 1992; 131 :2461-7.
9. Pu S, Jain MR, Horvath TL, Diano S, Kalra PS, Kalra SP. Interactions between neuropeptide Y and gamma-aminobutyric acid in

stimulation of feeding : a morphological and pharmacological analysis. *Endocrinology* 1999; 140 :933-40.

10. Elmquist JK. Hypothalamic pathways underlying the endocrine, autonomic, and behavioral effects of leptin. *Physiol Behav* 2001; 74 :703-8.

11. Karla SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999; 20 :68-100.

12. Emond M, Schwartz GJ, Ladenheim EE, Moran TH. Central leptin modulates behavioural and neural responsivity to CCK. *Am J Physiol* 1999; 276 :1545-49.

13. Grill HJ. Evidence that the caudal brainstem is a target for the inhibitory effect of leptin on food intake. *Endocrinology* 2002; 143 :239-46.

14. Avery JA, Kerr KL, Ingeholm JE, Burrows K, Bodurka J, Simmons WK. A common gustatory and interoceptive representation in the human mid-insula. *Human brain mapping* 2015; 36(8):2996-3006.

15. Wise RA. Dopamine and food reward : back to the elements. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286 :R13.

16. Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosc* 2004; 5 :483-94.

17. Wise RA, Rompre PP. Brain dopamine and reward. *Annu Rev Psychol* 1989; 40 :191-225.

18. Kelley AE. Functional specificity of ventral striatal compartments in appetitive behaviors. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 877 :71-90.

19. Kelley AE, Baldo BA, Pratt WE, Will MJ. Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation : integration of energy, action and reward. *Physiol Behav* 2005 ; 86 :773-95.

20. Kelley AE, Berridge KC. The neuroscience of natural rewards : relevance to addictive drugs. *J Neurosci* 2002 ; 22 :3306-11.
21. Yaxley S, Rolls ET, Sienkiewicz ZJ. The responsiveness of neurons in the insular gustatory cortex of the macaque monkey is independent of hunger. *Physiol Behav* 1988; 42: 223–9.
22. Ohla K, Toepel U, le Coutre J, Hudry J. Visual-Gustatory Interaction: Orbitofrontal and Insular Cortices Mediate the Effect of High-Calorie Visual Food Cues on Taste Pleasantness. Meyerhof W, ed. *PLoS ONE* 2012; 7(3):e32434.
23. Rolls ET, Baylis LL. Gustatory, olfactory, and visual convergence within the primate orbitofrontal cortex. *J Neurosci* 1994; 14:5437–52.
24. Hare TA, Malmaud J, Rangel A. Focusing attention on the health aspects of foods changes value signals in vmPFC and improves dietary choice. *J Neurosci* 2011; 31:11077–87.
25. Rangel A. Regulation of dietary choice by the decision-making circuitry. *Nat Neurosci* 2013; 16:717–24.
26. Kelley AE. Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 27:765–76.
27. Tataranni PA, Gautier JF, Chen K et al. Neuroanatomical correlates of hunger and satiation in humans using positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:4569–74.
28. Kringelbach ML, O’Doherty J, Rolls ET, Andrews C. Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cereb Cortex* 2003; 13: 1064–71.
29. Stice E, Spoor S, Bohon C, Veldhuizen MG, Small DM. Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: a functional magnetic resonance imaging study. *J Abnorm Psychol* 2008; 117 :924–35.

30. Jones SC, Mannino N, Green J. “Like me, want me, buy me, eat me”: relationship-building marketing communications in children’s magazines. *Public Health Nutr* 2010; 13:2111–8.
31. Berridge KC, Ho C-Y, Richard JM, Difeliceantonio AG. The tempted brain eats: pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders. *Brain Res* 2010; 1350:43–64.
32. Weingarten HP. Conditioned cues elicit feeding in sated rats: a role for learning in meal initiation. *Science* 1983; 220:431–3.
33. Lawrence NS, Hinton EC, Parkinson JA, Lawrence AD. Nucleus accumbens response to food cues predicts subsequent snack consumption in women and increased body mass index in those with reduced self-control. *Neuroimage* 2012; 63(1):415-22.
34. Burger KS, Berner LA. A functional neuroimaging review of obesity, appetitive hormones and ingestive behavior. *Physiol Behav* 2014 ; 136 :121-7.
35. Yokum S, Ng J, Stice E. Attentional bias to food images associated with elevated weight and future weight gain : an fMRI study. *Obesity* 2011 ; 19 : 1775-83.
36. Demos KE, Heatherton TF, Kelley WM. Individual differences in nucleus accumbens activity to food and sexual images predict weight gain and sexual behavior. *J Neurosci* 2012 ; 32 : 5549-52.
37. Murdaugh DL, Cox JE, Cook EW III, Weller RE. fMRI reactivity to high-calorie food pictures predicts short- and long-term outcome in a weight-loss program. *Neuroimage* 2012 ; 59 : 2709-21.
38. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–32.

39. Schwartz M. W. et al. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nature Med* 199; 2(5):589-93.
40. Blundell JE, Goodson S, Halford JCG. Regulation of appetite, role of leptin in signalling systems for drive and satiety. *Int J Obesity* 2001; 25 (suppl. 1): S29-S34.
41. Haitao Pan, Jiao Guo, Zhengquan Su. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity. *Physiology & Behavior*. 2014; 130 :157–169.
42. Leininger GM, Jo Y-H, Leshan RL, Louis GW, Yang H, Barrera JG, Wilson H, Opland DM, Faouzi MA, Gong Y, et al. Leptin acts via leptin receptor-expressing lateral hypothalamic neurons to modulate the mesolimbic dopamine system and suppress feeding. *Cell Metab* 2009; 10:89–98.
43. Opland DM, Leininger GM. Modulation of the mesolimbic dopamine system by leptin. *Brain Res* 2010; 1350:65–70.
44. Farooqi S, Bullmore E, Keogh J, Gillard J, O’Rahilly S, Fletcher PC. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science* 2007 ; 317 :1355.
45. Frank S, Heni M, Moss A, von Schnurbein J, Fritsche A, Häring HU, Farooqi S, Preissl H, Wabitsch M. Leptin therapy in a congenital leptin-deficient patient leads to acute and long-term changes in homeostatic, reward, and food-related brain areas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 96 (8): E1283-7.
46. Frank S, Heni M, Moss A, von Schnurbein J, Farooqi S et al. Long-term stabilization effects of leptin on brain functions in a leptin-deficient patient. *PLoS ONE* 2013; 8(6) doi:10.1371/journal.pone.0065893.e65893.

47. Baicy K, London ED, Monterosso J, Wong ML, Delibasi T, Sharma A, Licinio J. Leptin replacement alters brain response to food cues in genetically leptin-deficient adults. *PNAS* 2007; 104(46):18276-9.
48. Berman SM, Paz-Filho G, Wong ML et al. Effects of leptin deficiency and replacement on cerebellar response to food-related cues. *Cerebellum* 2013 ; 12(1) :59-67.
49. Farr OM, Fiorenza C, Papageorgiou P et al. Leptin therapy alters appetite and neural responses to food stimuli in brain areas of leptin-sensitive subjects without altering brain structure. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 ; 99(12) :E2529-38.
50. Aotani D, Ebihara K, Sawamoto N et al. Functional magnetic resonance imaging analysis of food-related brain activity in patients with lipodystrophy undergoing leptin replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ; 97(10) :3663-71.
51. Schlögl H, Müller K, Horstmann A et al. Leptin substitution in patients with lipodystrophy : Neural correlates for long-term success in the normalization of eating behaviors. *Diabetes* 2016 ; 65 :2179-86.
52. Rosenbaum M, Sy M, Pavlovich K, Leibel RL, Hirsch J. Leptin reverses weight loss-induced changes in regional neural activity responses to visual food stimuli. *J Clin Invest* 2008 ; 118 :2583-91.
53. Hinkle W, Cordell M, Leibel R, Rosenbaum M, Hirsch J. Effects of reduced weight maintenance and leptin repletion on functional connectivity of the hypothalamus in obese humans. *PLoS One*. 2013; 8 doi: 10.1371/journal.pone.0059114.
54. Tsai A, Wadden T. Systematic review : an evaluation of major commercial weight loss programs in the United States. *Ann Int Med* 2005 ; 142 :56-66.

55. Maclean P et al. Peripheral metabolic responses to prolonged weight reduction that promote rapid, efficient regain in obesity-prone rats. *Am J Physiol* 2006 ; 290 :R1577-88.

56. Rosenbaum M et al. Low dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. *J Clin Invest* 2005 ; 115 :3579-86.

57. Cornier MA, Melanson E, Salzberg A, Bechtell JL, Tregellas JR. The effects of exercise on the neuronal response to food cues. *Physiol Behav* 2012 ; 105(4) :1028-34.

Figure 1. Zheng H, Lenard N, Shin A, Berthoud H-R. Appetite control and energy balance regulation in the modern world: Reward-driven brain overrides repletion signals. *Int J Obes* 2009; 33(Suppl 2):S8-13.

Figure 2. Van Vugt DA. Brain imaging studies of appetite in the context of obesity and the menstrual cycle. *Hum Reprod Update*. 2010; 16(3):276-92.