

Facteurs de la faim et de la satiété dans la régulation du plaisir alimentaire

Sergueï O. Fetissov

Laboratoire Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe intestin-cerveau, Inserm UMR 1073, Université de Rouen Normandie, Faculté de Médecine et Pharmacie, 22 Boulevard Gambetta, 76183 Rouen, France

Auteur correspondant : Sergueï O. Fetissov, Serguei.Fetissov@univ-rouen.fr

Reçu le 2 novembre 2016

Résumé – Se nourrir est un comportement instinctif récompensé par une sensation de plaisir pendant l'obtention et l'ingestion d'aliments, correspondant respectivement aux phases de préparation et de consommation au cours d'un comportement motivé. La perception de cet état émotionnel, avec des sensations alternatives de faim et de satiété, entraîne le comportement alimentaire. Étant donné que les altérations de ce comportement, incluant l'hyperphagie ou l'anorexie, peuvent conduire respectivement à l'obésité et à la cachexie, comprendre les mécanismes neurochimiques de la régulation du plaisir de manger peut aider à développer de nouvelles thérapies pour ces maladies. Le système dopaminergique (DA) des projections mésolimbiques joue un rôle clé dans la récompense comportementale en général et est également impliqué dans la régulation du plaisir associé à la nourriture dans le cerveau, au niveau du noyau *accumbens* (NAc) et de l'aire hypothalamique latérale (LHA). Cela suggère que ce système DA peut être sélectivement activé par des facteurs spécifiques à différents types de comportements motivés, dont les hormones liées à la faim et à la satiété. Et, en effet, l'administration centrale soit de ghréline orexigène, soit d' α -MSH, anorexigène, augmente la libération de DA dans le NAc. Toutefois, on sait également que la DA, injectée dans la LHA historiquement connue comme un « centre de la faim », inhibe la prise de nourriture, ce qui indique l'implication fonctionnelle de la DA dans la régulation à la fois de l'appétit et du plaisir de manger. Bien que le NAc et la LHA contiennent tous deux des neurones qui expriment les récepteurs de la mélanocortine, seule la LHA reçoit les terminaisons des neurones producteurs d' α -MSH, issues du noyau arqué de l'hypothalamus, principal relais vers le cerveau des signaux périphériques de la faim et de la satiété. Une étude récente a montré que l' α -MSH de la LHA promeut la satiété et inhibe le plaisir tout en stimulant la libération de DA dans cette aire pendant les phases de préparation et de consommation lors de la prise de nourriture. Cela suggère que la signalisation par l' α -MSH au système DA, modifiée dans la LHA, pourrait être impliquée dans la physiopathologie de l'obésité et de l'anorexie. Les mécanismes sous-jacents éventuels sont discutés.

Mots clés : Appétit / obésité / anorexie / neuropeptides / dopamine

Abstract – Hunger and satiety factors in the regulation of pleasure associated with feeding behavior.

Feeding is an instinctive behavior accompanied by rewarding feeling of pleasure during obtaining and ingesting food, corresponding to the preparatory and consummatory phases of motivated behavior, respectively. Perception of this emotional state together with alternating feelings of hunger and satiety drives the feeding behavior. Because alterations of feeding behavior including either overeating or anorexia may lead to obesity and cachexia, respectively, understanding the neurochemical mechanisms of regulation of feeding pleasure may help to develop new therapies of these diseases. The dopamine (DA) system of the mesolimbic projections plays a key role in behavioral reward in general and is also involved in regulating feeding-associated pleasure

in the forebrain including the nucleus accumbens (NAc) and the lateral hypothalamic area (LHA). It suggests that this DA system can be selectively activated by factors specific to different types of motivated behavior including hunger- and satiety- related hormones. Indeed, central administrations of either orexigenic ghrelin or anorexigenic α -melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) increase DA release in the NAc. However, DA has also been shown to inhibit food intake when injected into the LHA, historically known as a « hunger center », indicating DA functional involvement in regulation of both appetite and feeding pleasure. Although both NAc and LHA contain neurons expressing melanocortin receptors, only the LHA receives the α -MSH containing nerve terminals from the α -MSH producing neurons of the hypothalamic arcuate nucleus, the main relay of the peripheral hunger and satiety signals to the brain. A recent study showed that α -MSH in the LHA enhances satiety and inhibits feeding pleasure while potently stimulating DA release in this area during both preparatory and consummatory phases of feeding. It suggests that altered signaling by α -MSH to the DA system in the LHA may be involved in the pathophysiology of obesity and anorexia and the possible underlying mechanisms are discussed.

Mots clés : Appetite / obesity / anorexia / neuropeptides / dopamine

Abréviations

α -MSH	<i>α-melanocyte-stimulating hormone</i>
AgRP	<i>Agouti-related protein</i>
AN	anorexie nerveuse
ARC	noyau arqué hypothalamique
ClpB	protéase B caséinolytique
DA	dopamine
IMC	index de masse corporelle
LHA	aire hypothalamique latérale
MC4R	<i>melanocortin receptor 4</i>
MCH	<i>melanin-concentrating hormone</i>
NAc	noyau <i>accumbens</i>
NPY	neuropeptide Y (Y : tyrosine)
POMC	pro-opiomélanocortine
SCP	stimulation cérébrale profonde
VTA	aire tegmentale ventrale

Le plaisir de manger est souvent défini comme une sensation positive (ou de bien-être) accompagnant la prise de nourriture. Toutefois, l'ingestion d'aliments n'est qu'une partie du comportement alimentaire, qui inclut également la recherche et la préparation de la nourriture, avant l'absorption et la digestion qui les suivent. Par conséquent, la définition du plaisir de manger doit être plus large pour comprendre la pertinence, dans ce contexte, des phases de préparation, de consommation et de post-consommation dans le comportement alimentaire. Une définition plus appropriée du plaisir de manger serait alors *les sensations positives accompagnant les comportements qui permettent d'obtenir la nourriture, son ingestion et sa digestion*. Les deux premières phases comportementales sont intrinsèquement liées aux motivations qui commandent le comportement alimentaire, basées sur les sensations de faim ou de son anticipation, tandis que la seconde et la troisième phases sont aussi déclenchées par les

sensations de satiété. Le comportement alimentaire est donc un type de comportement instinctif motivé, régulé par des sensations involontaires et par un plaisir anticipé, connu sous le nom de système de récompense cérébral.

Le système de récompense cérébral n'est pas exclusivement associé au comportement alimentaire mais est également essentiel à d'autres comportements motivés, comme par exemple le sommeil, l'hydratation, la reproduction, l'agression ainsi que d'autres comportements et processus d'apprentissage nécessaires aux fonctions vitales de tous les animaux. Le comportement d'ingestion, qui apporte au corps l'eau, les nutriments et les sels, est particulièrement nécessaire à la régulation du métabolisme énergétique et à la maintenance de l'homéostasie corporelle, selon le concept introduit par Claude Bernard en 1865 et développé par Walter Cannon (1935).

Le substrat neuroanatomique du système de récompense cérébral a été découvert par James Old et Peter Milner dans les années 50 du XXème siècle. Ces auteurs ont montré que des rats porteurs d'une électrode implantée dans la région septale du cerveau s'engageaient dans un comportement qui entraînait une décharge électrique (Olds & Milner, 1954). Les autres aires de récompenses cérébrales ont été identifiées plus tard dans l'aire hypothalamique latérale (LHA), le *nucleus accumbens* (NAc), les amygdales et le cortex médian préfrontal (Rolls, 1975). Ces aires, qui forment le système limbique (Broca, 1878; Maclean, 1952), sont innervées par des neurones dopaminergiques, issus de l'aire tegmentale ventrale (VTA), visualisée et classée par des neuroscientifiques suédois comme le groupe A10 (A- pour groupes catécholaminergiques incluant les neurones dopaminergiques et noradrénergiques,

B- pour les sérotoninergiques et C- pour les adrénérgiques) (Dahlström & Fuxe, 1964). Des études ultérieures ont montré que la signalisation par les monoamines passe à la fois par la transmission synaptique et volumique, c'est à dire qu'elle s'étend au delà de l'aire irradiée par les terminaisons nerveuses (Fuxe et al., 2007). Et, en effet, les neurones dopaminergiques de la VTA et leurs projections, également connus comme le système mésolimbique DA, jouent un rôle clé dans le système de récompense cérébral (Le Moal & Simon, 1991; Wise, 2006). La libération de DA dans le système mésolimbique régule les neurones post-synaptiques *via* deux types principaux de récepteurs, D1R et D2R, respectivement excitateur et inhibiteur (Shen et al., 2008). Dans l'ensemble du cerveau, le corps strié et sa portion ventrale, le NAc, montrent l'expression la plus élevée de D1R et D2R; ils ont en effet une fonction distincte dans la signalisation dopaminergique (Gerfen & Surmeier, 2011). En plus des projections DA mésolimbiques ascendantes, le système de récompense cérébral comporte aussi des projections glutamatergiques et gabaérgiques intermédiaires interconnectant toutes les aires cérébrales qui reçoivent une afférence DA (Russo & Nestler, 2013). Le système produit également les peptides opioïdes endogènes, signaux probables du plaisir associé à la nourriture et à d'autres comportements motivés (Castro & Berridge, 2007; Smith & Berridge, 2007).

Il est remarquable que la stimulation électrique du cerveau, qui a aidé à découvrir le système de récompense, ait été récemment développée en approche thérapeutique clinique. Après les premiers essais anecdotiques pour influencer le plaisir cérébral chez l'Homme, tels que ceux réalisés par le psychiatre américain Robert Heath de l'Université Tulane (Moan & Heath, 1972), des neurochirurgiens français de l'Université de Grenoble ont montré pour la première fois que la stimulation cérébrale profonde (SCP) peut être utile pour traiter la maladie de Parkinson (Benabid et al., 1987). Vingt cinq ans plus tard, la SCP est en effet devenue un outil de traitement pour différents désordres neurologiques du mouvement et est testée dans certaines maladies psychiatriques, incluant la dépression majeure et les désordres compulsifs obsessionnels (Hariz, 2012). Le fait que la SCP centrée sur deux régions mésolimbiques ait provoqué une amélioration de l'anorexie nerveuse (AN) est à noter ici. Un essai clinique a ciblé le NAc (Wu et al., 2013) et un autre la substance blanche cingulaire subcalléuse (Lipsman et al., 2013). Étant donné que l'allègement des symptômes de l'AN a été obtenu dans les deux essais par la stimulation à haute fréquence (180 et 130 Hz, respectivement), c'est-à-dire les paramètres utilisés pour la SCP dans la maladie de Parkinson pour imiter les effets des ablations

(Benabid et al., 2000), il est vraisemblable que le mécanisme sous-jacent aux effets positifs de la SCP dans l'AN peut reposer sur l'inhibition des neurones cibles ou de fibres de conduction (Breit et al., 2004). Par conséquent, et à titre spéculatif, il est possible que, dans les deux essais, la SCP ait inhibé la signalisation DA dans les aires cérébrales liées à la récompense, suggérant qu'une signalisation dopaminergique augmentée pourrait contribuer à l'AN. Une telle possibilité est compatible avec l'effet positif de l'olanzapine, un antipsychotique antagoniste du D2R chez les patients AN (Aigner et al., 2011).

Nonobstant les effets positifs de la SCP dans l'AN, les essais cliniques de SCP à haute fréquence visant la LHA chez les patients obèses n'ont malheureusement pas produit d'amélioration clinique claire (Whiting et al., 2013). En effet, la sélection de la LHA comme cible de la SCP, en vue d'un amaigrissement, s'appuyait sur des études antérieures de la stimulation électrique chez le rat (Olds, 1958). De plus, des lésions de la LHA ont provoqué anorexie et perte de poids chez des rats, justifiant la dénomination de centre de « l'alimentation » ou de la « faim » par opposition au centre de « satiété » de l'hypothalamus ventro-médian (Teitelbaum & Stellar, 1954; Bernardis & Bellinger, 1996). Pourtant, la LHA contient des neurones orexigènes, qui comprennent au moins deux populations distinctes de neurones à orexine et à MCH (*melanin-concentrating hormone*), ainsi que des terminaisons nerveuses dopaminergiques anorexigènes dérivées des projections à DA hypothalamiques et mésolimbiques (Leibowitz & Rossakis, 1979; Sawchenko, 1998). En fait, la DA diminue la prise de nourriture lorsqu'elle est administrée dans la LHA de rats aussi bien maigres (Leibowitz & Rossakis, 1929) qu'obèses (Yang et al., 1997). Il est donc probable que, dans un essai chez l'Homme, une inhibition non sélective par une SCP à haute fréquence produirait des résultats variables sur l'appétit, selon le type de neurones et de fibres de conduction ciblés; on peut donc encore concevoir l'utilisation dans le futur de cette technique dans l'obésité, si l'on raffine les cibles et le mode de stimulation (Franco et al., 2016).

Une approche pharmacologique de l'hyperphagie consistant à moduler la signalisation DA centrale est cependant plus attrayante, elle vise principalement à accroître la libération de DA et l'activation sélective du type D2R de récepteurs DA. Les mécanismes sous-jacents ressemblent étroitement aux modifications neurochimiques du système DA qui conduisent à l'addiction aux drogues (Everitt & Robbins, 2005; Kenny et al., 2011). Le scénario implique un rôle clé de D2R, dont l'expression insuffisante requiert une libération plus prolongée de DA, associée à la nécessité d'augmenter soit la dose de drogue soit le volume du repas. En fait, des études de microdialyse chez le rat

ont montré que la libération de DA, aussi bien dans le NAc que dans la LHA (Fetissov *et al.*, 2000 ; Avena *et al.*, 2008), est associée à la prise de nourriture et au volume du repas. Les rats obèses manifestent également une libération exagérée de DA hypothalamique lors de repas plus importants (Orosco *et al.*, 1995). Le rapport entre la sécrétion de DA hypothalamique et le plaisir de manger n'a pas été évalué dans ces études. Pourtant, chez l'Homme, l'activation de D2R dans le striatum dorsal comme ventral était directement proportionnel au plaisir perçu associé à la prise de nourriture (Small *et al.*, 2003). Le même groupe de recherches de Dana Small a démontré que l'activation striatale chez les patients obèses est inversement associée à leur index de masse corporelle (IMC) et s'aggrave chez les sujets porteurs de mutations de D2R (Stice *et al.*, 2008). Toutefois, un déficit fonctionnel de D2R peut découler, non pas d'une mutation génétique mais, dans beaucoup de cas, de son expression trop faible. En fait, la libération prolongée et répétée de DA diminue l'expression de D2R chez les rats Zucker obèses (Fetissov *et al.*, 2002b). Une activation striatale amplifiée par la prise de nourriture a également été observée chez les adolescents, dont le risque d'obésité était augmenté par l'obésité parentale (Stice *et al.*, 2011). Par conséquent, l'hyperphagie initiale et la libération accrue de DA peuvent désensibiliser le système D2R, conduisant à une déficience fonctionnelle de la signalisation D2R et au maintien de l'hyperphagie. Le rapport d'une telle déficience fonctionnelle de la signalisation D2R est toutefois spécifique du contexte comportemental, c'est à dire qu'il n'est pas forcément lié à l'hyperphagie et peut sous-tendre n'importe quelle addiction comportementale (Fetissov *et al.*, 2009). Par conséquent, alors qu'une signalisation médiée par D2R altérée peut contribuer au maintien de l'obésité, une question importante reste posée concernant la spécificité des facteurs moléculaires qui sous-tendent l'hyperphagie initiale chez les enfants ou les adultes qui développeront éventuellement une obésité.

Les animaux obèses présentent un pattern d'alimentation spécifique sous-jacent lié à leur hyperphagie : il comporte des rations augmentées à chaque repas mais un nombre réduit de repas journaliers (Fetissov & Meguid, 2010). De tels patterns suggèrent une régulation altérée du mécanisme de la satiété, alors que la satiété à long terme qui en dépend semble fonctionner normalement. En fait, les travaux de Jacques Le Magnan au Collège de France ont révélé que, chez les animaux nourris *ad libitum*, la durée de la période postprandiale est directement proportionnelle à la valeur calorique du repas précédent (Le Magnan & Devos, 1984). Les mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation de la faim et de la satiété ont été extensivement passés en revue, ils comportent des si-

gnaux hormonaux distincts, issus principalement du tractus digestif et du tissu lipidique et agissent sur le cerveau (Berthoud, 2002). Par exemple, la libération, induite par un repas, du PYY, une hormone de satiété de l'intestin distal, ainsi que de la leptine produite par le tissu lipidique, inhibe les neurones orexigènes aux neuropeptides Y (NPY)/ AgRP (*Agouti-Related Protein*) dans le noyau arqué hypothalamique (ARC), qui à leur tour désinhibent les neurones anorexigènes à α -MSH (Cowley *et al.*, 2001 ; Wynne & Bloom, 2006). Il est à noter que la libération de PYY est proportionnelle à la valeur calorique du repas (Adrian *et al.*, 1985).

Un modèle a été proposé, qui explique la régulation de l'appétit par des activités alternatives des neurones de l'ARC, dits de premier ordre, qui se projettent sur ceux de deuxième ordre en aval, soit orexigènes (*e.g.* à MHC et à orexine), soit anorexigènes (*e.g.* à ocytocine ou à CRH, *Corticotropin-Releasing-Hormone*) (Schwartz, 2000). Des études ultérieures, faisant appel à une approche optogénétique, ont confirmé l'existence de voies en aval de la faim et de la satiété, incluant toutes deux des projections hypothalamiques et d'autres vers le tronc cérébral (Berthoud & Münzberg, 2011 ; Wu *et al.*, 2012). D'après ce modèle simplifié, un repas augmente la production d' α -MSH anorexigène, tandis que la faim accroît la production de NPY et d'AgRP orexigènes. Ainsi, les niveaux relatifs de production de ces neuropeptides peuvent être détectés par les centres hypothalamiques capables d'intégrer l'information nutritionnelle et métabolique (Hillebrand *et al.*, 2002). Stelianos Nicolaidis (1981) a formulé l'hypothèse d'une capacité de la LHA à détecter la quantité d'énergie disponible à tout moment et à réguler l'alternance régulière faim/satiété ainsi que les phases correspondantes d'alimentation, hypothèse dite « ischiométrique » du contrôle du métabolisme énergétique.

En ce qui concerne le rôle possible des voies de la faim et de la satiété dans la régulation du système DA mésolimbique, il est important que les neurones de l'ARC comme ceux de la LHA se projettent dans la VTA, reliant ainsi les régulations homéostatique et hédonique du comportement alimentaire (Lehninger *et al.*, 2009 ; Dietrich *et al.*, 2012). De plus, des hormones périphériques comme la ghréline sont capables d'activer directement les neurones à DA de la VTA qui expriment GHSR1 (Abizaïd, 2006). En fait la ghréline, hormone de la faim, dont les niveaux plasmatiques s'élèvent avant un repas (Cummings, 2006), stimule la libération de DA au cours de la phase d'anticipation du comportement alimentaire, *i.e.* elle participe à l'activation du système de récompense cérébral pendant l'obtention de nourriture. De plus la ghréline facilite le comportement d'anticipation chez les animaux qui ont été privés de nourriture

(Verhagen *et al.*, 2011). L'augmentation de la signalisation par la ghréline peut, par conséquent, contribuer à stimuler la sensation de faim et conduire à trop manger. Un des mécanismes possibles sous-jacents à une telle stimulation implique des auto-anticorps réactifs à la ghréline (ou anti-ghréline). La ghréline active existe sous forme d'un peptide acylé qui est hautement instable dans le plasma (Kojima *et al.*, 1999). Les IgG réactives à la ghréline protègent celle-ci de la dégradation dans le plasma et, de plus, peuvent même augmenter son signal orexigène, si ces IgG manifestent une affinité légèrement augmentée pour la ghréline, comme c'est le cas chez la souris et l'Homme obèses (Takagi *et al.*, 2013). Il reste à découvrir si de telles IgG peuvent aussi stimuler davantage la sécrétion de DA induite par la ghréline dans la phase de préparation à l'alimentation.

De plus, les signaux anorexigènes, tels que l' α -MSH, augmentent la sécrétion de DA dans le système mésolimbique, après administration systémique ou directe dans la VTA (Lichtensteiger & Lienhart, 1977; Lindblom *et al.*, 2001). La satiété induite par l' α -MSH pourrait donc entraîner la sécrétion de DA. Dans le cerveau, l' α -MSH est impliquée de manière critique dans la régulation de l'appétit et de la balance énergétique par l'intermédiaire de sa liaison au récepteur 4 de la mélanocortine (MC4R) (Cone, 1999). En effet, l'ablation génétique des neurones produisant l' α -MSH ou le *knock out* sélectif du gène codant pour son précurseur, la pro-opiomélanocortine (POMC), ou pour MC4R conduit inévitablement à l'hyperphagie et à l'obésité chez les rongeurs (Huszar *et al.*, 1997; Yaswen *et al.*, 1999). Bien que ces mutations soient rares chez l'Homme, elles pourraient être responsables d'environ 2% des obésités humaines (Farooqi, 2008). Toutefois, malgré la densité élevée de MCR4 dans le NAc chez la souris, le striatum dorsal comme le ventral ne reçoivent aucune ou très peu de terminaisons nerveuses à α -MSH (Mountjoy *et al.*, 1994; Hsu *et al.*, 2005). Une telle divergence neuro-anatomique n'existe pas au niveau de la LHA, qui contient des MCR4 et un réseau dense de fibres à α -MSH, indiquant que la production d' α -MSH par les neurones POMC de l'ARC, induite par un repas, peut réguler la libération de DA par la LHA.

De fait, une étude récente utilisant une technique de microdialyse pour suivre la sécrétion de DA simultanément dans le NAc et la LHA chez des rats avec libre accès à la nourriture a révélé que des infusions d' α -MSH dans ces régions du cerveau a des effets différentiels sur le comportement alimentaire et la libération de DA (Legrand *et al.*, 2015). Dans ce travail, pour analyser l'effet rassasiant de l' α -MSH, les rats ont été privés de nourriture pendant la nuit et, après le début de l'infusion d' α -MSH, la nourriture a été montrée pendant 30 minutes pour évaluer

l'influence possible de l' α -MSH sur la libération anticipée de DA. Ensuite, a été donné aux rats l'accès à la nourriture ainsi qu'à l'eau et à une solution de sucrose pendant 2 heures pour déterminer l'action de l' α -MSH sur les comportements alimentaires homéostatique et hédonique respectivement, ce dernier traduisant le plaisir de manger. Cette étude a montré que dans la LHA l' α -MSH réduisait la prise de nourriture à la fin de la période de renourrissage, ce qui est compatible avec le rôle de l' α -MSH dans le rassasiement et le début de la satiété (Azzara *et al.*, 2002). De manière intéressante, l'infusion d' α -MSH dans la LHA inhibait complètement la prise de la solution de sucrose, révélant ainsi que le rôle anorexigène de l' α -MSH peut s'expliquer au moins en partie par la réduction du plaisir de manger. En d'autres termes, les rats infusés dans la LHA sont anhédoniques mais consomment tout de même la nourriture habituelle, c'est à dire qu'ils maintiennent la régulation homéostatique de leur alimentation. La dissociation des contrôles homéostatique et hédonique cérébraux de l'alimentation a également été démontrée récemment chez des souris qui avaient subi une ablation des neurones NPY/AgRP de l'ARC (Denis *et al.*, 2015). En contraste avec la LHA, l'infusion d' α -MSH dans le NAc ne réduit les prises ni d'aliments ni de sucrose, mais au contraire accélère l'absorption d'une solution de sucrose. Ces résultats sont en accord avec l'activation du NAc associée à une stimulation du comportement de plaisir, telle que la consommation d'une boisson sucrée (Kelley *et al.*, 2002; Avena *et al.*, 2008). De plus, l'infusion d' α -MSH dans la LHA accroît dramatiquement la libération de DA selon une courbe bimodale pendant les phases d'anticipation et de consommation, en corrélation inverse avec la prise de sucrose. Par conséquent, la libération de DA induite par l' α -MSH dans la LHA apparaît comme un médiateur négatif du plaisir associé au repas et la sécrétion accrue de DA peut servir, lorsqu'elle atteint un certain seuil, de signal pour mettre fin au repas, passant instantanément d'agréable à désagréable. En ce qui concerne la régulation du comportement alimentaire, cela peut signifier que si plus de DA est libérée, moins de plaisir à manger est ressenti et inversement, et donc que la libération de DA dans la LHA peut contribuer à la régulation de la taille du repas en prolongeant ou en réduisant le plaisir de manger (Figure 1).

Ces données pourraient avoir une implication importante pour la compréhension des mécanismes qui altèrent le plaisir de manger, soit dans les désordres alimentaires comme l'anorexie nerveuse, soit dans la boulimie ou l'obésité hyperphagique. Tandis que les premiers manifestent de l'anhédonie, c'est à dire une absence de plaisir alimentaire, les patients obèses au contraire peuvent manifester un appétit vorace indépendant de l'alimentation compulsive. On peut

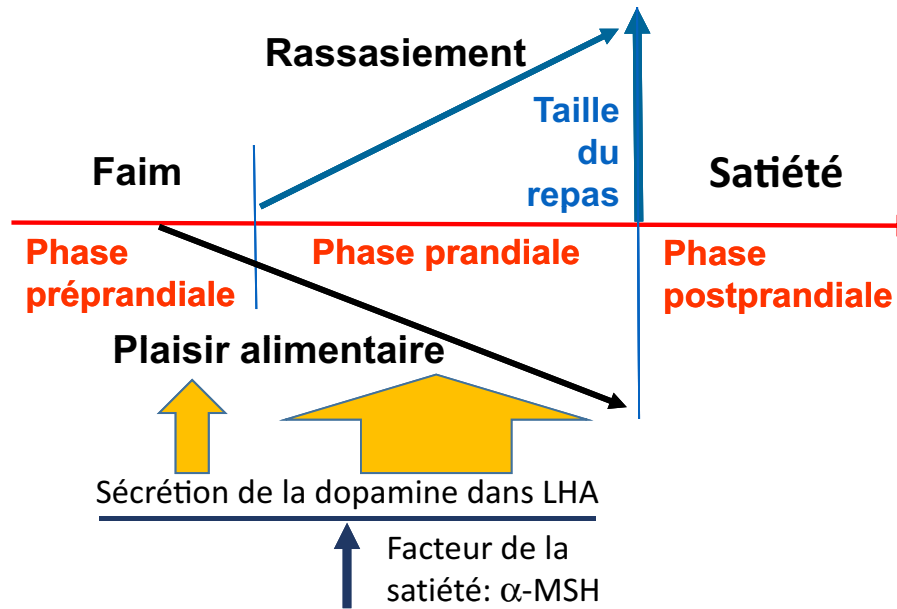


Fig. 1. Représentation schématique des phases d'appétit et de prise de nourriture avec le plaisir de manger et la sécrétion de dopamine (DA) dans l'aire hypothalamique latérale (LHA). La sécrétion de DA s'opère en deux phases : 1) anticipation et 2) consommation. L' α -MSH, un facteur hypothalamique de satiété, est libérée durant la prise de nourriture et stimule dans la LHA la sécrétion de DA, qui va jouer un rôle pour terminer la phase de consommation. Un niveau trop élevé du signal α -MSH peut augmenter la libération de DA dès la phase préprandiale, ce qui accroît l'activité de préparation mais va aussi inhiber le plaisir de manger, une situation qui peut exister dans l'anorexie nerveuse. À l'inverse, un signal α -MSH insuffisant peut retarder la libération de DA, ce qui augmente le plaisir associé à la nourriture et peut conduire à l'hyperphagie dans l'obésité.

spéculer qu'une signalisation par l' α -MSH accrue, stimulant la libération de DA dans l'hypothalamus des patients anorexiques, peut sous-tendre leur anhédonie et contribuer à une absorption alimentaire très faible. De manière intéressante, les patients anorexiques sont typiquement préoccupés de rituels alimentaires préparatoires mais ne s'engagent pas dans la prise alimentaire elle-même. Cela peut correspondre à une suractivation par l' α -MSH du centre du plaisir du LHA faisant partie du comportement alimentaire préparatoire ; cette suractivation serait alors trop forte et inhiberait également l'ingestion. À l'inverse, chez les patients obèses, l'activation insuffisante de la libération de DA dans la LHA pourrait prolonger le plaisir de manger, conduisant à l'hyperphagie. L'hyperphagie compulsive (*binge eating*) pourrait combiner une altération mixte des contrôles homéostatique et hédonique du comportement alimentaire : alimentation anhédonique et satiété retardée. En fait, les patients boulimiques présentent une activation réduite de l'aire limbique du cerveau pendant l'attente des aliments, mais augmentée pendant leur consommation (Simon *et al.*, 2016).

Quels peuvent être les mécanismes impliqués dans la signalisation altérée entre l' α -MSH et le système mésolimbique à DA chez les patients atteints d'obésité

et de troubles du comportement alimentaire ? Comme on l'a vu plus haut, les mutations génétiques de MC4R peuvent ne concerner que peu de cas d'obésité et d'hyperphagie. Un autre mécanisme peut impliquer des auto-anticorps contre l' α -MSH. Bien que ces auto-anticorps aient été détectés initialement chez des patients atteints de troubles du comportement alimentaire (Fetissov *et al.*, 2002a), ils sont normalement présents chez l'Homme et l'animal ; des études récentes indiquent qu'ils ne neutralisent pas mais peuvent au contraire augmenter la signalisation de l' α -MSH sur MC4R (Lucas *et al.*, 2014). Le rapport des IgG anti- α -MSH avec les désordres alimentaires a été montré par des corrélations significatives entre leur niveau plasmatique et des traits psychologiques de ces patients (Fetissov *et al.*, 2005). De même que les auto-anticorps réactifs contre la ghréline, les IgG anti- α -MSH présentent chez les patients et les individus sains des cinétiques d'activité différentes qui, à leur tour, peuvent être responsables d'une activation différentielle de MC4R (Lucas *et al.*, 2014). L'origine des auto-anticorps anti- α -MSH a pu être reliée à la stimulation antigénique par des protéines bactériennes intestinales. Une de ces protéines, homologue de la protéase B caséinolytique (ClpB), produite par *Enterobacteria*,

a été récemment identifiée (Tennoune *et al.*, 2014). Des corrélations ont également été trouvées entre les taux d'anticorps anti-ClpB et plusieurs traits psychiatriques chez les patients atteints de désordres alimentaires, y compris l'anhédonie (Tennoune *et al.*, 2014). Le mimétisme moléculaire entre α -MSH et ClpB peut aussi sous-tendre un effet direct de la protéine bactérienne sur le système mélanocortine de l'hôte (Breton *et al.*, 2016a, 2016b), d'après le nouveau modèle homéostatique du contrôle de l'appétit qui intègre les besoins de l'hôte mais aussi de ses bactéries intestinales (Fetissov, 2017). Ainsi les auto-anticorps anti- α -MSH qui croisent avec les antigènes bactériens pourraient constituer un des liens moléculaires entre les bactéries intestinales et l'hôte incluant la régulation du plaisir alimentaire.

En conclusion, les données expérimentales montrent que les hormones peptidiques de la faim aussi bien que de la satiété peuvent activer le système à dopamine du cerveau impliqué dans la régulation du plaisir alimentaire. De telles interactions ont lieu pendant les deux phases de préparation et de consommation du comportement alimentaire, qui sont normalement associées au plaisir d'obtenir et de consommer la nourriture. Une régulation altérée du passage d'une phase à l'autre peut contribuer à des anomalies du comportement alimentaire. La libération exagérée ou insuffisante de dopamine pendant les phases préparatoire et de consommation peut modifier la perception du plaisir et conduire à l'anorexie ou à l'hyperphagie, respectivement. Cela suggère aussi un rôle clé des liens hormonaux de la faim et de la satiété avec le système à dopamine du cerveau dans la physiopathologie d'un appétit altéré dans les désordres alimentaires et l'obésité. D'autres recherches sont nécessaires pour clarifier les mécanismes qui sous-tendent la signalisation par les hormones de la faim et de la satiété, en considérant un rôle possible des auto-anticorps réactifs contre les peptides ainsi que leur éventuelle origine microbienne.

Remerciements. L'auteur remercie la Société de Biologie de l'avoir invité à présenter la conférence qui a servi de base à cet article lors de la Session du 19 octobre 2016 à L'Institut Curie à Paris, ainsi que le Dr. Carole Rovère pour l'organisation de cette session consacrée au contrôle cérébral de l'équilibre énergétique.

Références

- Abizaid, A., Liu, Z.-W., Andrews, Z.B., Shanabrough, M., Borok, E., Elsworth, J.D., Roth, R.H., Sleeman, M.W., Picciotto, M.R., Tschöp, M.H., Gao, X.B., Horvath, T.L. (2006). Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *J Clin Invest*, 116, 3229-3239.
- Adrian, T.E., Ferri, G.L., Bacarese-Hamilton, A.J., Fuessli, H.S., Polak, J.M., Bloom, S.R. (1985). Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology*, 89, 1070-1077.
- Aigner, M., Treasure, J., Kaye, W., Kasper, S., & The WFSBP Task Force on Eating Disorders. (2011). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of eating disorders. *World J Biol Psychiatry*, 12, 400-443.
- Avena, N.M., Rada, P., Hoebel, B.G. (2008). Underweight rats have enhanced dopamine release and blunted acetylcholine response in the nucleus accumbens while bingeing on sucrose. *Neuroscience*, 156, 865-871.
- Azzara, A.V., Sokolnicki, J.P., Schwartz, G.J. (2002). Central melanocortin receptor agonist reduces spontaneous and scheduled meal size but does not augment duodenal preload-induced feeding inhibition. *Physiol Behav*, 77, 411-416.
- Benabid, A.L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S., de Rougemont, J. (1987). Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*, 50, 344-346.
- Benabid, A.L., Krack, P.P., Benazzouz, A., Limousin, P., Koudsie, A., Pollak, P. (2000). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: methodologic aspects and clinical criteria. *Neurology*, 55, S40-S44.
- Bernard, C. Lectures on the Phenomena of Life Common to Animals and Plants. Charles C Thomas, Springfield, Illinois, USA, 1974.
- Bernardis, L.L., Bellinger, L.L. (1996). The lateral hypothalamic area revisited: Ingestive behavior. *Neurosci Biobehav Rev*, 20, 189-287.
- Berthoud, H.-R., Münzberg, H. (2011). The lateral hypothalamus as integrator of metabolic and environmental needs: From electrical self-stimulation to optogenetics. *Physiol Behav*, 104, 29-39.
- Berthoud, H.R. (2002). Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci Biobehav Rev*, 26, 393-428.
- Breit, S., Schulz, J.B., Benabid, A.L. (2004). Deep brain stimulation. *Cell Tissue Res*, 318, 275-288.
- Breton, J., Legrand, R., Akkermann, K., Järv, A., Harro, J., Déchelotte, P., Fetissov, S.O. (2016a). Elevated plasma concentrations of bacterial ClpB protein in patients with eating disorders. *Int J Eat Disord*, 49, 805-808.
- Breton, J., Tennoune, N., Lucas, N., François, M., Legrand, R., Jacquemot, J., Goichon, A., Guérin, C., Peltier, J., Pestel-Caron, M., Chan, P., Vaudry, D., do Rego, J.C., Liénard, F., Pénicaud, L., Fioramonti, X., Ebenezer, I.S., Hökfelt, T., Déchelotte, P., Fetissov, S.O. (2016b). Gut commensal *E.coli* proteins activate host satiety pathways following nutrient-induced bacterial growth. *Cell Metab*, 23, 324-334.

- Broca, P. (1878). Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales: Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la série des mammifères. *Revue d'Anthropologie*, 1, 385-498.
- Cannon, W.B. (1935). Stresses and strains of homeostasis. *Am J Med Sci*, 189, 13-14.
- Castro, D.C., Berridge, K.C. (2014). Opioid hedonic hotspot in nucleus accumbens shell: mu, delta, and kappa maps for enhancement of sweetness "liking" and "wanting". *J Neurosci*, 34, 4239-4250.
- Cone, R.D. (1999). The Central Melanocortin System and Energy Homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*, 10, 211-216.
- Cowley, M.A., Smart, J.L., Rubinstein, M., Cerdan, M.G., Diano, S., Horvath, T.L., Cone, R.D., Low, M.J. (2001). Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*, 411, 480-484.
- Cummings, D.E. (2006). Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav*, 89, 71-84.
- Dahlström, A., Fuxe, K. (1964). Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol Scand*, 62 (Suppl. 232), 1-55.
- Denis, R.G.P., Joly-Amado, A., Webber, E., Langlet, F., Schaeffer, M., Padilla, S.L., Cansell, C., Dehouck, B., Castel, J., Delbès, A.S., Martinez, S., Lacombe, A., Rouch, C., Kassis, N., Fehrentz, J.A., Martinez, J., Verdié P, Hnasko, T.S., Palmiter, R.D., Krashes, M.J., Güler, A.D., Magnan, C, Luquet, S. (2015). Palatability can drive feeding independent of AgRP neurons. *Cell Metabolism*, 22, 646-657.
- Dietrich, MO, Bober, J., Ferreira, J.G., Tellez, L.A., Mineur, Y.S., Souza, D.O., Gao, X.B., Picciotto, M.R., Araújo I, Liu, Z.W., Horvath, T.L. (2012). AgRP neurons regulate development of dopamine neuronal plasticity and nonfood-associated behaviors. *Nat Neurosci*, 15, 1108-1110.
- Everitt, B.J., Robbins, T.W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci*, 8, 1481-1489.
- Farooqi, I.S. (2008). Monogenic human obesity. *Front Horm Res*, 36, 1-11.
- Fetissov, S.O., Meguid, M.M., Chen, C., Miyata, G. (2000). Synchronized release of dopamine and serotonin in the medial and lateral hypothalamus of rats. *Neuroscience*, 101, 657-663.
- Fetissov, S.O., Hallman, J., Orelund, L., af Klinteberg, B., Grenbäck, E., Hulting, A.L., Hökfelt, T. (2002a). Autoantibodies against α -MSH, ACTH, and LHRH in anorexia and bulimia nervosa patients. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99, 17155-17160.
- Fetissov, S.O., Meguid, M.M., Sato, T., Zhang, L.H. (2002b). Expression of dopaminergic receptors in the hypothalamus of lean and obese Zucker rats and food intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 283, R905-910.
- Fetissov, S.O., Harro, J., Jaanisk, M., Järv, A., Podar, I., Allik, J., Nilsson, I., Sakhivel, P., Lefvert, A.K., Hökfelt, T. (2005). Autoantibodies against neuropeptides are associated with psychological traits in eating disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102, 14865-14870.
- Fetissov, S.O., Meguid, M.M. (2009). On dopamine, D2 receptor, and Taq1A polymorphism in obesity and anorexia. *Nutrition*, 25, 132-133.
- Fetissov, S.O., Meguid, M.M. (2010). Serotonin delivery into the ventromedial nucleus of the hypothalamus affects differently feeding pattern and body weight in obese and lean Zucker rats. *Appetite*, 54, 346-353.
- Fetissov, S.O. (2017). Role of the gut microbiota in host appetite control: bacterial growth to animal feeding behaviour. *Nat Rev Endocrinol*, 13, 11-25.
- Franco, R., Fonoff, E., Alvarenga, P., Lopes, A., Miguel, E., Teixeira, M., Damiani, D., Hamani, C. (2016). DBS for Obesity. *Brain Sci*, 6, 21.
- Fuxe, K., Dahlstrom, A., Hoistad, M., Marcellino, D., Jansson, A., Rivera, A., Diaz-Cabiale, Z., Jacobsen, K., Tinner-Staines, B., Hagman, B., Leo, G., Staines, W., Guidolin, D., Kehr, J., Genedani, S., Belluardo, N., Agnati, L.F. (2007). From the Golgi-Cajal mapping to the transmitter-based characterization of the neuronal networks leading to two modes of brain communication: wiring and volume transmission. *Brain Res Rev*, 55, 17-54.
- Gerfen, C.R., Surmeier, D.J. (2011). Modulation of Striatal Projection Systems by Dopamine. *Ann Rev Neurosci*, 34, 441-466.
- Hariz, M. (2012). Twenty-five years of deep brain stimulation: Celebrations and apprehensions. *Mov Dis*, 27, 930-933.
- Hillebrand, J.J., de Wied, D., Adan, R.A. (2002). Neuropeptides, food intake and body weight regulation: a hypothalamic focus. *Peptides*, 23, 2283-2306.
- Hsu, R., Taylor, J.R., Newton, S.S., Alvaro, J.D., Haile, C., Han, G., Hruby, V.J., Nestler, E.J., Duman, R.S. (2005). Blockade of melanocortin transmission inhibits cocaine reward. *Eur J Neurosci*, 21, 2233-2242.
- Huszar, D., Lynch, C.A., Fairchild-Huntress, V., Dunmore, J.H., Fang, Q., Berkemeier, L.R., Gu, W., Kesterson, R.A., Boston, B.A., Cone, R.D., Smith, F.J., Campfield, L.A., Burn, P., Lee, F. (1997). Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell*, 88, 131-141.
- Kelley, A.E. (2004). Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neurosci Biobehav Rev*, 27, 765-776.
- Kenny, P.J. (2011). Common cellular and molecular mechanisms in obesity and drug addiction. *Nat Rev Neurosci*, 12, 638-651.
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402, 656-660.
- Le Magnen, J., Devos, M. (1984). Meal to meal energy balance in rats. *Physiol Behav*, 32, 39-44.

- Le Moal, M., Simon, H. (1991). Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiol Rev*, 71, 155-234.
- Legrand, R., Lucas, N, Breton, J., Déchelotte, P., Fetissov, S.O. (2015). Dopamine release in the lateral hypothalamus is stimulated by α -MSH in both the anticipatory and consummatory phases of feeding. *Psychoneuroendocrinol*, 56, 79-87.
- Leibowitz, S.F., Rossakis, C. (1979). Mapping study of brain dopamine- and epinephrine-sensitive sites which cause feeding suppression in the rat. *Brain Res*, 172, 101-13.
- Leininger, G.M., Jo, Y.-H., Leshan, R.L., Louis, G.W., Yang, H., Barrera, J.G., Wilson, H., Opland, D.M., Faouzi, M.A., Gong, Y., Jones, J.C., Rhodes, C.J., Chua, S. Jr., Diano, S., Horvath, T.L., Seeley, R.J., Becker, J.B., Münzberg, H., Myers, M.G. Jr. (2009). Leptin acts via leptin receptor-expressing lateral hypothalamic neurons to modulate the mesolimbic dopamine system and suppress feeding. *Cell Metab*, 10, 89-98.
- Lichtensteiger, W., Lienhart, R. (1977). Response of mesencephalic and hypothalamic dopamine neurones to alpha-MSH: mediated by area postrema? *Nature*, 266, 635-637.
- Lindblom, J., Opmane, B., Mutulis, F., Mutule, I., Petrovska, R., Klusa, V., Bergström, L., Wikberg, J.E. (2001). The MC4 receptor mediates alpha-MSH induced release of nucleus accumbens dopamine. *Neuroreport*, 12, 2155-2158.
- Lipsman, N, Woodside, D.B., Giacobbe, P., Hamani, C., Carter, J.C., Norwood, S.J., Sutandar, K., Staab, R., Elias, G., Lyman, C.H., Smith, G.S., Lozano, A.M. (2013). Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-refractory anorexia nervosa: a phase 1 pilot trial. *Lancet*, 381, 1361-1370.
- Lucas, N., Legrand, R., Akkermann, K., Harro, J., Bole-Feysot, C., Breton, J., Déchelotte, P., Fetissov, S.O. (2014). Anti- α -melanocyte-stimulating hormone autoantibodies in patients with eating disorders and melanocortin 4 receptor signaling. *Eur Neuropsychopharmacol*, 24, S704-S705.
- Maclean, P.D. (1952). Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 4, 407-418.
- Meguid, M.M., Yang, Z.J., Koseki, M. (1995). Eating induced rise in LHA-dopamine correlates with meal size in normal and bulbectomized rats. *Brain Res Bull*, 36, 487-490.
- Moan, C.E., Heath, R.G. (1972). Septal stimulation for the initiation of heterosexual activity in a homosexual male. *J Behav Therap Exp Psych*, 3 23-30.
- Mountjoy, K.G., Mortrud, M.T., Low, M.J., Simerly, R.B., Cone, R.D. (1994). Localization of the melanocortin-4 receptor (MC4-R) in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain. *Mol Endocrinol*, 8, 1298-1308.
- Nicolaidis, S. (1981). Lateral hypothalamic control of metabolic factors related to feeding. *Diabetologia*, 20 Suppl, 426-434.
- Olds, J., Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol*, 47, 419-427.
- Olds, J. (1958). Self-stimulation of the brain; its use to study local effects of hunger, sex, and drugs. *Science*, 127, 315-24.
- Orosco, M., Rouch, C., Meile, M.J., Nicolaidis, S. (1995). Spontaneous feeding-related monoamine changes in rostromedial hypothalamus of the obese Zucker rat: a microdialysis study. *Physiol Behav*, 57, 1103-1106.
- Rolls, E.T. (1975). The neural basis of brain-stimulation reward. *Prog Neurobiol*, 3, 73-160.
- Russo, S.J., Nestler, E.J. (2013). The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat Rev Neurosci*, 14, 609-625.
- Sato, T., Meguid, M.M., Fetissov, S.O., Chen, C., Zhang, L. (2001). Hypothalamic dopaminergic receptor expressions in anorexia of tumor-bearing rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 281, R1907-1916.
- Sawchenko, P.E. (1998). Toward a new neurobiology of energy balance, appetite, and obesity: the anatomists weigh in. *J Comp Neurol*, 402, 435-441.
- Schwartz, M.W. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404, 661-671.
- Shen, W., Flajolet, M., Greengard, P., Surmeier, D.J. (2008). Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity. *Science*, 321, 848-851.
- Simon, J.J., Skunde, M., Walther, S., Bendszus, M., Herzog, W., Friederich, H.-C. (2016). Neural signature of food reward processing in bulimic-type eating disorders. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 11, 1393-1401.
- Small, D.M., Jones-Gotman, M., Dagher, A. (2003). Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage*, 19, 1709-1715.
- Smith, K.S., Berridge, K.C. (2007). Opioid limbic circuit for reward: interaction between hedonic hotspots of nucleus accumbens and ventral pallidum. *J Neurosci*, 27, 1594-1605.
- Stice, E., Spoor, S., Bohon, C., Small, D.M. (2008). Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by TaqIA A1 allele. *Science*, 322, 449-452.
- Stice, E., Yokum, S., Burger, K.S., Epstein, L.H., Small, D.M. (2011). Youth at risk for obesity show greater activation of striatal and somatosensory regions to food. *J Neurosci*, 31, 4360-4366.
- Takagi, K., Legrand, R., Asakawa, A., Amitani, H., François, M., Tennesse, N., Coëffier, M., Claeysens, S., do Rego, J.C., Déchelotte, P., Inui, A., Fetissov, S.O. (2013). Anti-ghrelin immunoglobulins modulate ghrelin stability and its orexigenic effect in obese mice and humans. *Nat Commun*, 4, 2685.
- Teitelbaum, P., Stellar, E. (1954). Recovery from the failure to eat produced by hypothalamic lesions. *Science*, 120, 894-895.

- Tennoune, N., Chan, P., Breton, J., Legrand, R., Chabane, Y.N., Akkermann, K., Järv, A., Ouelaa, W., Takagi, K., Ghouzali, I., François, M., Lucas, N., Bole-Feysot, C., Pestel-Caron, M., do Rego, J.C., Vaudry, D., Harro, J., Dé, E., Déchelotte, P., Fetissov, S.O. (2014). Bacterial ClpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide [alpha]-MSH, at the origin of eating disorders. *Transl Psychiatry*, 4, e458.
- Verhagen, L.A.W., Egecioglu, E., Luijendijk, M.C.M., Hillebrand, J.J.G., Adan, R.A.H., Dickson, S.L. (2011). Acute and chronic suppression of the central ghrelin signaling system reveals a role in food anticipatory activity. *Eur Neuropsychopharmacol*, 21, 384-392.
- Whiting, D.M., Tomycz, N.D., Bailes, J., de Jonge, L., Lecoultre, V., Wilent, B., Alcindor, D., Prostko, E.R., Cheng, B.C., Angle, C., Cantella, D., Whiting, B.B., Mizes, J.S., Finnis, K.W., Ravussin, E., Oh, M.Y. (2013). Lateral hypothalamic area deep brain stimulation for refractory obesity: a pilot study with preliminary data on safety, body weight, and energy metabolism. *J Neurosurg*, 119, 56-63.
- Wise, R.A. (2006). Role of brain dopamine in food reward and reinforcement. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 361, 1149-1158.
- Wu, H., Van Dyck-Lippens, P.J., Santegoeds, R., van Kuyck, K., Gabriels, L., Lin, G., Pan, G., Li, Y., Li, D., Zhan, S., Sun, B., Nuttin, B. (2013). Deep-brain stimulation for anorexia nervosa. *World Neurosurg*, 80, S29 e1-10.
- Wu, Q., Clark, M.S., Palmiter, R.D. (2012). Deciphering a neuronal circuit that mediates appetite. *Nature*, 483, 594-597.
- Wynne, K., Bloom, S.R. (2006). The role of oxyntomodulin and peptide tyrosine-tyrosine (PYY) in appetite control. *Nat Clin Pract End Met*, 2, 612-620.
- Yang, Z.J., Meguid, M.M., Chai, J.K., Chen, C., Oler A. (1997). Bilateral hypothalamic dopamine infusion in male Zucker rat suppresses feeding due to reduced meal size. *Pharmacol Biochem Behav*, 58, 631-635.
- Yaswen, L., Diehl, N., Brennan, M.B., Hochgeschwender, U. (1999). Obesity in the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin. *Nat Med*, 5, 1066-1070.