

La ghréline : physiologie et perspectives thérapeutiques

Un acteur primordial de la régulation alimentaire

Dr Emmanuel Disse*

INTRODUCTION

La ghréline, découverte il y a une dizaine d'années, est un acteur primordial de la régulation de la prise alimentaire. Cette hormone régule la balance énergétique en favorisant la prise alimentaire, en augmentant la masse grasse et en limitant la dépense d'énergie. Comme la ghréline est la seule hormone décrite possédant un effet orexigène, elle a focalisé l'attention du monde scientifique, notamment dans le domaine de la recherche sur l'obésité. La ghréline a ainsi trouvé sa place, à côté de la leptine ou de l'insuline, parmi les signaux renseignant notre système nerveux central sur l'état et la disponibilité des réserves énergétiques de l'organisme. Les données scientifiques des dernières années attribuent à la ghréline de multiples fonctions physiologiques telles que la régulation de l'homéostasie du glucose ou de la récompense alimentaire. La découverte et la compréhension de celles-ci sont à même de permettre le développement de nouvelles approches thérapeutiques dans les domaines de l'obésité, des troubles du comportement alimentaire ou encore du diabète de type 2.

LA STRUCTURE DE LA GHRÉLINE

UNE HORMONE HAUTEMENT CONSERVÉE ENTRE LES ESPÈCES

La ghréline est synthétisée initialement sous la forme d'une pré-hormone de 117 acides aminés. Son clivage par la convertase PC1/3 donne deux formes matures de l'hormone, un peptide de 28 AA et un autre de 27 AA. La ghréline est hautement conservée entre les espèces et exprimée au sein de nombreux tissus témoignant de son **importance physiologique**. La ghréline de souris et la ghréline de rat sont identiques et ne diffèrent de la ghréline humaine que par 2 AA.

UNE PARTICULARITÉ STRUCTURALE UNIQUE

Une des particularités structurales de cette hormone est **l'existence d'un processus post-transcriptionnel additionnel entraînant l'acylation du peptide**, avec un acide n-octanoïque ou n-décanoïque, sur la sérine en position 3. La ghréline est la première hormone peptidique, et la seule décrite, présentant une telle modification avec l'ajout d'un acide gras. L'enzyme permettant cette acylation est la ghréline O-Acyltransférase (GOAT), découverte en 2008 et dont l'expression se retrouve ma-

ajoritairement dans les tissus sécrétant l'hormone, comme l'estomac, le pancréas et l'intestin (Fig. 1).

UNE CIBLE THÉRAPEUTIQUE SUPPLÉMENTAIRE

La découverte de cette acyltransférase offre une cible thérapeutique supplémentaire sur le système ghréline. En effet, il est largement admis que c'est la forme acylée du peptide qui est la forme biologiquement active de l'hormone.

Seul le peptide acylé a la capacité de se lier et d'activer l'unique récepteur identifié de la ghréline (GHS-R1a). De plus, l'administration pharmacologique des formes acylées du peptide ou de ses agonistes est la seule à déclencher des effets biologiques bien identifiables (sécrétion de GH et prise alimentaire). Plus spécifiquement, il a été démontré que les effets de la ghréline sur la balance énergétique et la libération de GH sont sous la dépendance d'une octanoylation en sérine-3.

Toutefois, des données récentes suggèrent également un rôle propre de la forme non octanoylée (des-acyl ghréline) notamment sur les cardiomyocytes et les cellules endothéliales où elle présenterait un effet cardioprotecteur. Un effet antiprolifératif de la des-acyl ghréline est également rapporté.

* Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, Centre Hospitalier Lyon Sud ; Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes

LES SITES SÉCRÉTOIRES DE LA GHRÉLINE

La majorité de la ghréline circulante est synthétisée et sécrétée par les cellules *X/A-like* localisées dans les glandes oxyntiques de la muqueuse du fundus gastrique (1). Ceci est confirmé par la chute drastique de 76 % de son taux circulant chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique comprenant une gastrectomie par rapport aux sujets sains (2). Toutefois, après gastrectomie, on observe une réascension progressive des taux circulants de l'hormone, suggérant une **origine sécrétoire compensatrice**. L'intestin grêle, deuxième site principal de synthèse de ghréline, paraît être un bon candidat. Notons également que, dans des quantités moindres, la ghréline est également produite par l'antéhypophyse, le pancréas, le poumon, le rein, les lymphocytes, le placenta, les testicules, les ovaires et le cerveau (hypothalamus et cortex). Le rôle propre de ses différentes sources sécrétoires reste imprécis.

LA CINÉTIQUE DE LA GHRÉLINE PLASMATIQUE

Les études avec administration exogène de ghréline montrent **une demi-vie plasmatique du peptide de 10 à 30 minutes** (dosage de la ghréline plasmatique totale). Compte tenu des difficultés de dosage, peu de données sont disponibles concernant la pharmacocinétique de la forme acylée de l'hormone. A côté de sa dégradation enzymatique, il est également rapporté une liaison de la ghréline active plasmatique avec certaines lipoprotéines (HDL) pouvant entraver l'interaction de l'hormone avec son récepteur.

Il est estimé qu'environ 20 % de la ghréline plasmatique sont sous forme acylée (3). Alors qu'une

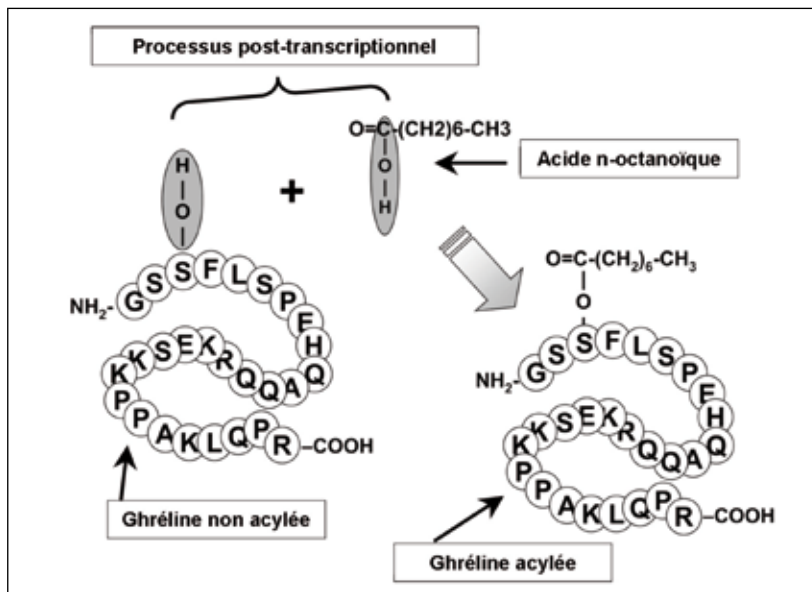


Figure 1 - Acylation de la ghréline. D'après Van der Lely (14).

large partie C-terminale de l'hormone n'est pas nécessaire à sa bioactivité, le groupement n-octanoyle en sérine-3 est par contre indispensable pour la liaison de l'hormone à son récepteur et son activation (4).

LA RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION DE GHRÉLINE

PRISE ALIMENTAIRE ET STATUT NUTRITIONNEL

Le facteur le plus important pour la régulation de la sécrétion de ghréline est la prise alimentaire et le statut nutritionnel. **Les taux plasmatiques de ghréline sont élevés au cours du jeûne (notamment le jeûne physiologique relatif nocturne) et abaissés après les prises alimentaires (5, 6) (Fig. 2)**. Ce constat suggère un lien entre le profil sécrétoire ultradien de la ghréline et le comportement ingestif individuel. Par ailleurs, il a été démontré que l'apprentissage d'un profil fixe de repas pouvait influencer le profil sécrétoire ultradien de la ghréline indépendamment du statut nutritionnel (7).

COMPOSITION MACRO-NUTRITIONNELLE

La composition macronutritionnelle des repas est un facteur régulateur des niveaux plasmatiques de ghréline puisque **les hydrates de carbone, les protéines et les lipides diminuent les niveaux de ghréline avec une efficacité respectivement décroissante** (8, 9). L'inhibition postprandiale des niveaux de ghréline est proportionnelle à la charge énergétique du repas (10). Chez les rongeurs et les humains de poids normal, la chute postprandiale de ghréline est plus

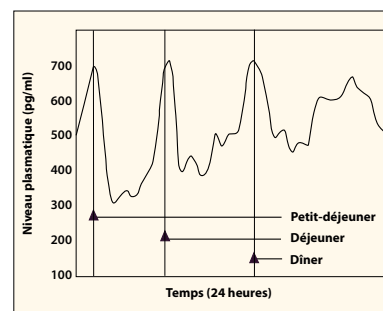


Figure 2 - Niveaux plasmatiques moyens de ghréline sur 24 heures, chez 10 sujets consommant un petit-déjeuner, un déjeuner et un souper à respectivement 8h, 12h et 17h30. Adapté de Cummings et al. (5).

prononcée après un repas riche en hydrates de carbone qu'après un repas riche en graisses. Chez le sujet obèse, il semble exister un défaut de la suppression postprandiale de

la distension gastrique n'influence pas la sécrétion de ghréline, et la diminution de son taux plasmatique n'est observée qu'après la vidange gastrique (effet postgastrique).

dans l'inhibition des niveaux plasmatiques de ghréline semble donc être **l'insuline**.

Les facteurs les plus importants pour la régulation de la sécrétion de ghréline sont la prise alimentaire et le statut nutritionnel.

ghréline plasmatique (11, 12). Les études de clamps hyperinsulinémiques et d'administration de glucose chez les sujets sains et obèses suggèrent que la réponse postprandiale de la ghréline est corrélée à la réponse insulínique et au niveau de sensibilité à l'insuline. Alors que les mécanismes précis expliquant l'effet inhibiteur des nutriments sur le niveau de ghréline sont encore incertains, il semble, en tout cas, que la suppression du taux de ghréline par l'alimentation fasse intervenir des signaux plasmatiques plutôt qu'un signal mécanique digestif: en effet,

AUTRES FACTEURS

Par ailleurs, il est rapporté que le **jeûne prolongé** inhibe l'acylation de la ghréline alors que le taux de ghréline totale reste inchangé. Les niveaux de ghréline sont diminués par **la somatostatine** et augmentés par les **agonistes cholinergiques**. Le rôle physiologique de **la leptine**, de **la GH** et des **hormones thyroïdiennes** dans la régulation endogène de la sécrétion de ghréline est encore discuté de manière controversée. La principale hormone impliquée

LE RÉCEPTEUR DE LA GHRÉLINE : GROWTH HORMONE SECRETAGOGUE RECEPTOR-1A

La ghréline exerce la majorité de ses effets biologiques via le récepteur GHSR-1a (13), un récepteur couplé aux protéines G classique, présent à haute densité à la fois dans l'hypothalamus et dans l'antéhypophyse. Chez les souris *Knock out* pour GHSR-1a, l'administration aiguë de ghréline ne déclenche plus de prise alimentaire ni de libération de GH, et ces souris ne développent pas d'obésité en réponse à une diète riche en lipides. GHSR-1a est exprimé dans le noyau arqué hypothalamique principalement au niveau des neurones coexprimant NPY et AGRP. **Les plus fortes densités de**

Tableau 1 - Effets physiologiques et physiopathologiques de la ghréline.

Cible	Fonction
Sécrétion de GH	Stimule la sécrétion de GH
Prise alimentaire et homéostasie du glucose	Stimule l'appétit et la prise alimentaire
	Participe à la récompense alimentaire
	Augmente le poids corporel
	Augmente la glycémie
	Altère la sensibilité à l'insuline
Système digestif	Stimule la sécrétion et la motricité gastrique
	Protège contre les atteintes de la muqueuse
Système cardiovasculaire	Diminue la pression artérielle
	Améliore la fonction endothéliale
	Supprime l'activité sympathique
	Améliore la cachexie d'origine cardiaque
	Diminue l'apoptose des cardiomyocytes
Reproduction	Protège contre l'ischémie/reperfusion
	Inhibe LH et la sécrétion de testostérone
	Inhibe la spermatogenèse
Système immunitaire	Inhibe le développement des cellules de Leydig
	Stimule la prolifération des cellules immunitaires
Os	Diminue les cytokines pro-inflammatoires
Prolifération cellulaire	Stimule la prolifération des ostéoblastes
	Stimule la prolifération de lignées cellulaires

GHSR-1a sont retrouvées dans l'hypothalamus et l'hypophyse, mais ce récepteur est également exprimé au niveau central dans l'hippocampe, le mésencéphale et le rhombencéphale. GHSR-1a est exprimé également dans les afférences vagales, la thyroïde, le pancréas, la rate, les cellules immunitaires, le myocarde, les ovaires et les glandes surrénales.

Il a été identifié un autre récepteur de la même classe, GHS-R1b, dont le ligand et la fonction restent à définir. Par ailleurs, le récepteur activé par la forme non acylée de la ghréline est encore inconnu.

LES FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA GHRÉLINE

Les principaux effets physiologiques et physiopathologiques de la ghréline sont présentés dans le **tableau 1**.

La ghréline présente un large spectre d'effets biologiques.

STIMULATION DE LA SÉCRÉTION DE GH

La ghréline stimule la sécrétion de GH (14). **Il s'agit du premier effet décrit de l'hormone qui lui a également donné son nom.** Cet effet est dépendant des récepteurs GHSR-1a et implique avant tout une action de la GHRH, bien qu'il existe, à un moindre degré, un effet direct de la ghréline sur la sécrétion hypophysaire de GH. Ghréline et GHRH agissent de manière synergique pour réguler le niveau de GH, la ghréline amplifiant le profil sécrétoire de base.

AUTRES EFFETS

La ghréline stimule également la sécrétion d'acide gastrique et la motilité gastrique par l'intermédiaire du nerf vague. Elle présente des propriétés anti-

inflammatoires et protège contre le choc endotoxémique en inhibant l'expression de cytokines pro-inflammatoires par les monocytes et les cellules endothéliales. La ghréline décroît la pression artérielle et protège contre la dysfonction cardiaque.

Enfin, notons qu'il existe des données conflictuelles actuellement sur la potentielle oncogénicité de la ghréline : **elle est mitogène sur les cellules d'hépatocarcinome** alors qu'elle présente un effet antiprolifératif in vitro sur les cellules cancéreuses pulmonaires.

LA GHRÉLINE ET LA PRISE ALIMENTAIRE

QUEL RÔLE DANS LA STIMULATION DE LA PRISE ALIMENTAIRE ?

Chez l'animal et chez l'homme, **l'administration de ghréline augmente l'appétit et stimule la prise alimentaire.** En 2000, Tschöp a décrit pour la première fois l'effet de la ghréline sur la stimulation de la prise alimentaire et la prise de poids (15). Depuis, de nombreuses études ont confirmé ces données, que la ghréline soit administrée en périphérie ou centralement (ICV) chez les rongeurs ou chez l'homme (16, 17). Ainsi, l'injection intraveineuse de ghréline chez l'homme sain augmente de 28 % environ les apports énergétiques au cours d'un buffet *ad libitum* et augmente les scores d'appétit (EVA) (17).

QUEL RÔLE DANS L'INITIATION DES REPAS ?

Les niveaux de ghréline sont élevés pendant le jeûne et décroissent en réponse à la prise alimentaire, suggérant un rôle de cette hormone dans l'initiation des repas

(17). Chez l'homme sain qui initie volontairement ses repas, en l'absence de toute information temporelle ou alimentaire, on observe une élévation des taux de ghréline juste avant les prises alimentaires et un profil sécrétoire d'évolution similaire à celui de la sensation subjective de faim (18). Comme l'apparition des pics de ghréline au cours de la journée est en relation avec le profil alimentaire habituel du sujet, plusieurs études ont suggéré que **la ghréline permettait l'anticipation de la prise alimentaire, plutôt que le déclenchement du repas.**

MÉCANISMES MIS EN JEU

■ Au niveau du système nerveux central

La régulation de la prise alimentaire est intégrée au niveau du système nerveux central. Le noyau arqué hypothalamique (ARC) est considéré comme le chef d'orchestre de la régulation de la prise alimentaire. Deux populations neuronales impliquées dans le relais des signaux d'adiposité et des signaux nutritionnels ont été identifiées à ce niveau : les neurones à NPY/AgRP et les neurones à POMC/CART. Il est maintenant bien établi que l'activation des neurones du noyau arqué co-exprimant le neuropeptide Y (NPY) et l'*agouti related protein* (AgRP) augmente la prise alimentaire, diminue la dépense énergétique et augmente l'adiposité corporelle. À l'inverse, l'activation des neurones exprimant la pro-opiomélanocortine (POMC) diminue la prise alimentaire ainsi que le poids corporel et augmente la dépense énergétique. Bien qu'ayant une large distribution dans le SNC, le récepteur de la ghréline est très majoritairement exprimé dans les neurones du noyau arqué hypo-

thalamique. Plusieurs études électrophysiologiques ont démontré que les neurones du noyau arqué étaient les principales cibles de la ghréline pour moduler la balance énergétique. **La prise alimentaire induite par la ghréline est sous la dépendance de l'activation des neurones NPY/AgRP.** En effet, les antagonistes du récepteur au NPY, la mutagenèse dirigée contre les neurones NPY/AgRP ou encore l'ablation de ces neurones inhibent en grande partie l'effet orexigène de la ghréline ou des agonistes de GHSR-1a. L'influence respective de NPY et d'AgRP dans l'effet orexigène de la ghréline reste discutée. Toutefois, la délétion ciblée du gène de NPY ne semble pas critique pour la réponse orexigène à l'injection de ghréline et la ghréline induit plus fortement l'expression de l'ARNm d'AgRP que de NPY, suggérant que l'effet orexigène de la ghréline peut impliquer avant tout AgRP et le système mélanocortine. La ghréline agit également sur les neurones à POMC, qu'elle inhibe, prévenant ainsi le relargage d' α -MSH. Il est également démontré qu'elle peut activer directement les neurones de l'hypothalamus exprimant les orexines.

■ Rôle du nerf vague

A côté des voies orexigènes et anorexigènes hypothalamiques, la ghréline pourrait également stimuler l'appétit via le nerf vague, faisant le lien entre le tube digestif et le cerveau. Ainsi, certains auteurs ont démontré que l'effet orexigène de la ghréline est altéré après vagotomie chirurgicale ou chimique. De plus, il a été démontré que la ghréline administrée en périphérie transmettait son signal orexigène en partie via le nerf vague et le noyau du tractus solitaire (NTS).

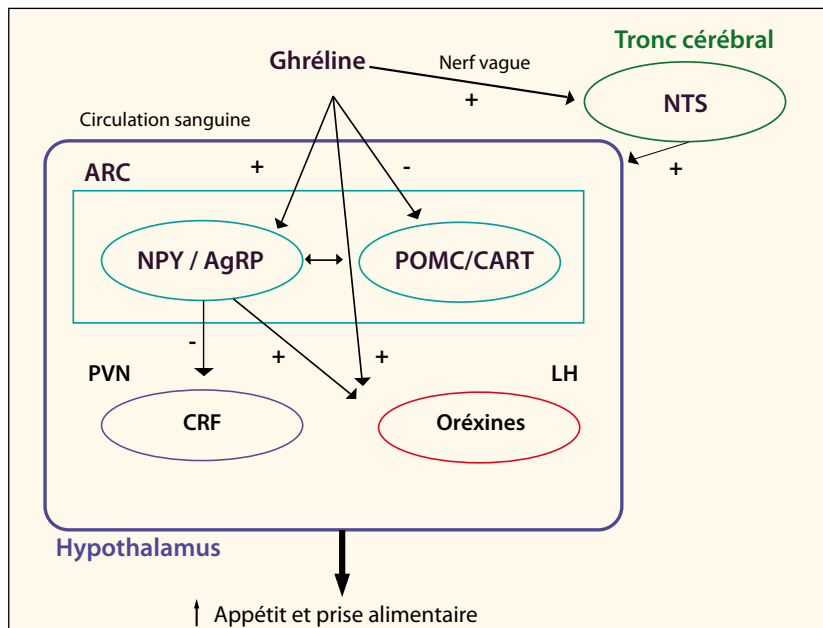


Figure 3 - Mécanismes d'action de la ghréline, au niveau central, pour réguler l'appétit et la prise alimentaire. ARC : noyau arqué, PVN : noyau paraventriculaire, LH : hypothalamus latéral, NTS : noyau du tractus solitaire.

Les mécanismes d'action de la ghréline pour contrôler la prise alimentaire sont synthétisés sur la figure 3.

LA GHRÉLINE ET LE PLAISIR ALIMENTAIRE

ACTIVATION DU SYSTÈME DE LA RÉCOMPENSE

A côté de son rôle régulateur sur l'homéostasie de la prise alimentaire et de la balance énergétique, il existe maintenant des données convergentes démontrant que la ghréline active le système de la récompense et pourrait promouvoir la recherche de récompense. Alors que la circuiterie neuronale qui participe au maintien d'un apport calorique suffisant en stimulant la prise alimentaire est principalement hypothalamique, celle encodant la palatabilité et la motivation pour l'alimentation se situe dans les structures mésolimbiques dopaminergiques.

ACTION AU NIVEAU DES STRUCTURES HYPOTHALAMIQUES ET MÉSOLIMBIQUES

Dans ce contexte, il est intéressant de constater que la ghréline est capable d'induire une prise alimentaire lorsqu'elle est injectée dans les structures hypothalamiques régulant la balance énergétique, mais également dans les structures mésolimbiques de la récompense, ce qui laisse supposer un rôle de la ghréline dans ces deux aspects distincts de la consommation alimentaire. L'expression du récepteur de la ghréline dans l'aire tegmentale ventrale (VTA), structure clé du système mésolimbique de la récompense, et dans l'hippocampe, indique là encore que la ghréline pourrait agir sur la circuiterie de la récompense pour moduler le comportement alimentaire dans le but de satisfaire les besoins énergétiques. Ainsi, il a été démontré, dans une étude d'imagerie cérébrale fonctionnelle, que chez le volontaire sain, l'administration

de ghréline par voie intraveineuse entraînait, en réponse à la présentation d'images alimentaires, une réponse neuronale dans diverses zones cérébrales impliquées, dans la valeur hédonique de l'alimentation, incluant l'amygdale, le cortex préfrontal, l'insula et le striatum. La sur-activation du système central de la récompense a été récemment incriminée dans la physiopathologie de l'anorexie mentale et du syndrome de Prader-Willi, deux états pathologiques caractérisés par des niveaux élevés de ghréline systémique (19, 20).

BALANCE ÉNERGÉTIQUE

La ghréline induit une prise de poids et l'augmentation de la masse grasse en stimulant la prise alimentaire (en particulier avec l'ingestion de lipides), en facilitant le stockage lipidique et en réduisant la dépense énergétique et l'utilisation des lipides. L'action adipogénique de la ghréline est médiée au niveau hypothalamique et fait intervenir à la fois le système mélanocortine et le système nerveux sympathique efférent indépendamment de la prise alimentaire.

PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

CIBLE THÉRAPEUTIQUE POUR L'OBÉSITÉ ?

■ Des résultats contradictoires

Les niveaux plasmatiques de ghréline sont inversement corrélés à l'indice de masse corporelle. En effet, **les patients obèses et anorexiques présentent, respectivement, des taux plus bas et plus élevés de ghréline plasmatique que les sujets sains.** Les variations pondérales s'accompagnent d'une réponse com-

pensatoire du niveau de ghréline. La perte de poids induite par la restriction calorique et l'activité physique prolongée augmente le niveau de ghréline (21, 22). Toutefois la perte de poids induite par le by pass gastrique a donné des résultats contradictoires sur les niveaux de ghréline : une augmentation, une diminution, ou l'absence d'effet. Inversement, la prise de

hibition des taux plasmatiques de ghréline qui pourraient stimuler la prise alimentaire et augmenter la masse adipeuse ne sont pas des caractéristiques de l'obésité commune. **Il est possible toutefois que l'élévation de la ghréline en réponse à la restriction calorique et à la perte pondérale puisse être un des facteurs explicatifs de la reprise pondé-**

La ghréline induit une prise de poids et l'augmentation de la masse grasse en stimulant la prise alimentaire

poids induite par une suralimentation, la grossesse, un traitement psychotrope par olanzapine ou une alimentation riche en graisses va diminuer les niveaux plasmatiques de ghréline. Toutefois, les patients obèses porteurs d'un syndrome de Prader-Willi (PWS) présentent des taux plus élevés de ghréline que la population générale. Ces niveaux élevés de ghréline ne chutent pas en réponse à la prise alimentaire, suggérant leur participation dans l'obésité et l'appétit insatiable de ces sujets.

■ Des résultats encourageants

Ainsi, en dehors de rares exceptions, les niveaux de ghréline sont abaissés chez les sujets obèses, ce qui est concordant avec le rôle de cette hormone dans le maintien d'une balance énergétique stable. Il n'est pas indiqué, à ce jour, de doser la ghréline plasmatique chez le sujet obèse, en dehors de la suspicion d'un PWS. Chez le sujet maigre, le dosage de ghréline plasmatique peut aider à différencier une maigreur constitutionnelle d'une anorexie mentale, puisque la ghrélinémie sera plus élevée en cas de restriction alimentaire. Une augmentation ou un défaut d'in-

raie. Ainsi, le positionnement thérapeutique du blocage du système ghréline pourrait se situer après la perte de poids, pour limiter la reprise pondérale généralement observée et responsable de l'habituel "yoyo" pondéral. La diminution des niveaux de ghréline induite par certaines techniques de chirurgie bariatrique comme le by pass gastrique et la gastrectomie longitudinale en manchon, bien qu'inconstante dans la littérature, pourrait participer à la diminution de l'appétit, à la diminution de la prise alimentaire et au maintien du poids perdu à distance de la chirurgie.

NOUVELLE CIBLE THÉRAPEUTIQUE POUR LE DIABÈTE DE TYPE 2 ?

■ Rôle dans la régulation de l'homéostasie glucidique

Les nombreuses études qui ont été réalisées jusqu'à présent sur le rôle de la ghréline dans la régulation de l'homéostasie glucidique ont permis d'établir les fonctions suivantes : **la ghréline est une hormone hyperglycémiant et cet effet est indépendant de l'hormone de croissance.** En effet, la ghréline administrée de manière

aiguë induit une hyperglycémie et une réduction des niveaux d'insulinémie chez l'homme sain, durant quelques heures (23). L'administration aiguë de ghréline en périphérie inhibe l'insulinosécrétion gluco-induite par une action directe sur le pancréas endocrine. En effet, l'administration in situ de ghréline sur des pancréas isolés et perfusés

antagoniste des récepteurs de la ghréline, le GHRP-6, pendant plusieurs jours, la glycémie s'abaisse et le niveau d'insuline décroît modérément, suggérant que l'antagonisme de GHS-R1a améliore la sensibilité à l'insuline sur le long terme (24). Chez ces mêmes souris, la délétion du gène de la ghréline s'accompagne d'une améliora-

l'attention du monde scientifique sur la dernière décade compte tenu de son rôle de premier plan dans la régulation de la prise alimentaire. Elle reste la seule substance plasmatique à posséder une action orexigène. La découverte de l'absence d'anomalie significative de régulation de la ghréline chez les sujets obèses, comme ce fut le cas pour la leptine, a déçu les premiers espoirs portés par la découverte de cette hormone pour le traitement de l'obésité. La place des modulations pharmacologiques du système ghréline dans la prise en charge des problèmes pondéraux (obésité, anorexie, cachexie) reste toutefois un sujet d'actualité. Par ailleurs, le rôle émergent de la ghréline dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose ouvre, pour les années à venir, de nouvelles perspectives thérapeutiques pour le diabète de type 2. ■

La ghréline est une hormone hyperglycémiant agissant sur l'insulinosécrétion gluco-induite et sur le niveau de sensibilité à l'insuline.

ne modifie pas l'insulinosécrétion basale, mais inhibe l'insulinosécrétion induite par le glucose.

Par ailleurs, le blocage du récepteur de la ghréline, GHS-R1a, associé à l'immuno-neutralisation de la ghréline endogène augmente fortement l'insulinosécrétion gluco-induite d'un pancreas perfusé.

■ Action sur le niveau de sensibilité à l'insuline

A côté de cet effet direct de la ghréline sur le pancréas endocrine, plusieurs études ont également rapporté chez l'homme comme chez le rongeur **une altération de la sensibilité à l'insuline en réponse à l'administration de ghréline, indépendamment des niveaux de GH**. Ainsi, quand les souris ob/ob, modèle génétique d'obésité et de diabète avec insulino-résistance, sont traitées par un

tion marquée de l'homéostasie du glucose à la fois par une élévation de l'insulinémie et une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Ainsi, pour résumer, la ghréline est une hormone hyperglycémiant agissant sur l'insulinosécrétion gluco-induite et sur le niveau de sensibilité à l'insuline.

■ Une action prometteuse

La diminution de la production de ghréline active (par exemple en bloquant l'enzyme GOAT qui permet son acylation) ou encore l'antagonisme du récepteur de la ghréline sont des voies thérapeutiques prometteuses pour la pharmacologie du diabète de type 2.

CONCLUSION

La ghréline est une hormone de découverte récente qui a focalisé

Mots clés :

Régulation, Prise alimentaire, Effet orexigène, Récompense alimentaire, Growth Hormone Secretagogue Receptor-1a, Hormone hyperglycémiant

► BIBLIOGRAPHIE

1. Sakata I, Nakamura K, Yamazaki M et al. Ghrelin-producing cells exist as two types of cells, closed- and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract. *Peptides*, 2002 ; 23 : 531-6.
2. Leonetti F, Silecchia G, Jacobellis G et al. Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003 ; 88 : 4227-31.
3. Espelund U, Hansen TK, Ørskov H, Frystyk J. Assessment of ghrelin. *APMIS Suppl* 2003 ; 109 : 140-5.
4. Bednarek MA, Feighner SD, Pong SS et al. Structure-function studies on the new growth hormone-releasing peptide, ghrelin : minimal sequence of ghrelin necessary for activation of growth hormone secretagogue receptor 1a. *J Med Chem* 2000 ; 43 : 4370-6.
5. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001 ; 50 : 1714-9.
6. Tschöp M, Wawarta R, Riepl RL et al. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 2001 ; 24 : RC19-21.
7. Drazen DL, Vahl TP, D'Alessio DA et al. Effects of a fixed meal pattern on ghrelin secretion : evidence for a learned response independent of nutrient status. *Endocrinol* 2006 ; 147 : 23-30.
8. Bowen J, Noakes M, Trenerry C, Clifton PM. Energy intake, ghrelin, and cholecystokinin after different carbohydrate and protein preloads in over-weight men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 1477-83.
9. Foster-Schubert KE, Overduin J, Prudom CE et al. Acyl and total ghrelin are suppressed strongly by ingested proteins, weakly by lipids, and biphasically by carbohydrates. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 : 1971-9.
10. Callahan HS, Cummings DE, Pepe MS et al. Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 1319-24.
11. English PJ, Ghatei MA, Malik IA et al. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 2984.
12. Tentolouris N, Kokkinos A, Tsigos C et al. Differential effects of high-fat and high-carbohydrate content isoenergetic meals on plasma active ghrelin concentrations in lean and obese women. *Horm Metab Res* 2004 ; 36 : 559-63.
13. Howard AD, Feighner SD, Cully DF et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996 ; 273 : 974-7.
14. Van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004 ; 25 : 426-57.
15. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000 ; 407 : 908-13.
16. Arvat E, Maccario M, Di Vito L et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans : comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 1169-74.
17. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 5992.
18. Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C et al. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004 ; 287 : E297-304.
19. Miller JL, James GA, Goldstone AP et al. Enhanced activation of reward mediating prefrontal regions in response to food stimuli in Prader-Willi syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 ; 78 : 615-9.
20. Fladung AK, Grön G, Grammer K et al. A neural signature of anorexia nervosa in the ventral striatal reward system. *Am J Psychiatry* 2010 ; 167 : 206-12.
21. Purnell JQ, Cummings D, Weigle DS et al. Changes in 24-h area-under-the-curve ghrelin values following diet-induced weight loss are associated with loss of fat-free mass, but not with changes in fat mass, insulin levels or insulin sensitivity. *Int J Obes (Lond)* 2007 ; 31 : 385-9.
22. Beck B, Richey S. Dietary modulation of ghrelin and leptin and gorging behavior after weight loss in the obese Zucker rat. *J Endocrinol* 2009 ; 202 : 29-34.
23. Broglio F, Arvat E, Benso A et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 5083-6.
24. Asakawa A, Inui A, Kaga T et al. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut* 2003 ; 52 : 947-52.

Publiez votre annonce en 1 clic sur le site



Offres d'emploi, Demandes d'emploi, Remplacements, Installations, Immobilier, Matériel médical...



Pour tout renseignement,
contactez Marie-Laure Le Roux au 01 49 29 29 20
ou par mail : clesaint@expressions-sante.fr