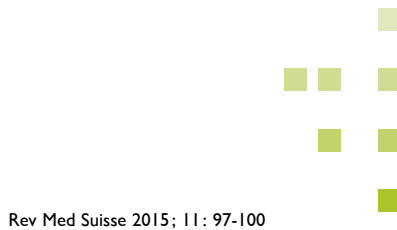




Nutrition-obésité

Effets métaboliques de l'ocytocine et ses applications potentielles pour le traitement de l'obésité



Rev Med Suisse 2015; 11: 97-100

J. Altirriba
Z. Pataky
A. Golay
F. Rohner-
Jeanrenaud

Oxytocin: metabolic effects and potential use for obesity treatment

Oxytocin is a hormone known for a long time, mainly used in the field of gynecology. Apart from these well-defined effects, the role of oxytocin in controlling the stress response or behavior and the regulation of glucose/lipid metabolism seems to be very interesting, especially in obese patients. Several clinical studies are currently underway to assess the impact of oxytocin in the treatment of obesity. Taking these new data into consideration, the use of this hormone for weight loss in obese patients or as a complementary treatment in diabetic patients seems to be promising.

L'ocytocine est une hormone connue depuis très longtemps, essentiellement utilisée dans le domaine de la gynécologie. En dehors de ces effets bien définis, le rôle de l'ocytocine dans le contrôle de la réponse au stress, de différents comportements ou encore du métabolisme glucidique/lipidique semble être très intéressant, particulièrement chez des patients obèses. Plusieurs études cliniques sont actuellement en cours pour évaluer l'impact de l'ocytocine dans le traitement de l'obésité. En tenant compte de ces nouvelles données, l'utilisation de cette hormone pour une perte de poids chez les patients obèses ou comme traitement complémentaire chez des patients diabétiques semble être prometteuse.

L'OCYTOCINE POUR UNE PERTE DE POIDS?

Nous connaissons tous l'hormone ocytocine et son importance chez la femme, surtout dans la période d'accouchement et de lactation. Elle est également en lien avec certaines de nos émotions et certains de nos comportements (empathie, confiance, comportement sexuel, etc.). Les dernières études montrent que l'ocytocine pourrait aussi influencer le métabolisme et avoir un effet bénéfique sur la perte de poids. Serait-elle une «nouvelle» molécule prometteuse pour nos patients obèses?

Dans cet article, nous avons résumé les effets principaux de l'ocytocine et plus particulièrement son influence sur le syndrome métabolique et le poids corporel.

ORIGINES DE L'OCYTOCINE

L'ocytocine est une hormone peptidique, connue depuis près d'un siècle, synthétisée par les noyaux paraventriculaire et supraoptique de l'hypothalamus, sécrétée ensuite par la neurohypophyse dans la circulation sanguine. L'hormone est également synthétisée en périphérie, dans différents organes (par exemple, ovaires, testicules, thymus, reins, cœur).

L'un des premiers effets de l'ocytocine a été décrit en 1906 par Henry Dale qui avait mis en évidence certaines propriétés contractiles des extraits hypophysaires. L'ocytocine elle-même n'avait pas encore été isolée à cette époque. C'est en 1927 que Kamm et coll.¹ l'ont purifiée pour la première fois et l'ont commercialisée sous le nom de *Oxytocin* (du grecque *oxutokia*: *ôxus* = rapide, *tokos* = accouchement).

EFFETS DE L'OCYTOCINE

L'hormone ocytocine est connue essentiellement pour ses effets utérotoniques (induction de l'accouchement) et pour stimuler la lactation pendant la période d'allaitement. En l'absence d'ocytocine, les souris *knockout* peuvent accoucher normalement mais, en raison d'un manque de lactation et d'une sécrétion insuffisante de lait maternel, en particulier, les petits meurent peu après leur naissance. Cela souligne l'importance de l'ocytocine dans la sécrétion lactée.²



L'ocytocine est aussi impliquée dans la natriurèse, la sécrétion d'insuline et celle de glucagon, la thermorégulation, la dépense énergétique, le remodelage osseux et le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien.³ Il est important de mentionner également que l'ocytocine est impliquée dans le contrôle des réponses au stress, la perception de la douleur et certains aspects du comportement. Il s'agit notamment du comportement en lien avec la relation mère-enfant, l'attachement socio-affectif, le développement de la confiance, de l'empathie, ainsi que le comportement sexuel.⁴

Le rôle comportemental de l'ocytocine n'est pas négligeable, surtout en lien avec l'obésité. En effet, il est bien connu que le stress peut être associé à une prise ou une perte de poids⁵ et que l'obésité elle-même peut modifier la réponse au stress.⁶ Ce qui peut être particulièrement intéressant, c'est que la prise alimentaire peut avoir un effet anxiolytique, dans certaines situations et chez certains sujets. D'autre part, l'isolement social est souvent décrit en lien avec les personnes souffrant d'obésité. Considérant les interactions métaboliques et moléculaires entre l'ocytocine et différentes composantes du comportement humain qui sont observées chez des personnes en surpoids ou obèses, on comprend que l'ocytocine soit devenue l'un des centres d'intérêt des scientifiques et des spécialistes de l'obésité. Ceci se traduit par l'existence de plusieurs études cliniques, actuellement en cours, pour tester l'efficacité de l'ocytocine dans le traitement de certaines maladies psychiatriques (autisme, anxiété, dépression postnatale, troubles compulsifs, schizophrénie, personnalité de type «borderline» et stress post-traumatique), mais aussi métaboliques (obésité, diabète).

EFFETS DE L'OCYTOCINE SUR LE MÉTABOLISME ET LE POIDS CORPOREL

Arletti et coll.⁷ ont décrit, en 1989, que l'administration d'ocytocine (par voie intrapéritonéale ou intracérébrale) induisait chez les rongeurs une diminution de l'apport en nourriture. Les rats recevant de l'ocytocine mangeaient ainsi moins fréquemment et quantitativement moins à chaque repas.

L'état de jeûne peut induire la réduction de l'expression de l'ocytocine au niveau hypothalamique, alors que l'administration de nourriture ou de leptine entraîne des effets opposés.⁸ Il a donc été suggéré que l'ocytocine ait des propriétés anorexigènes qui peuvent être véhiculées par la diminution du remplissage gastrique, du transit intestinal, ainsi que par la suppression de la faim.⁹

Il est intéressant d'observer que des animaux dépourvus de récepteurs à l'ocytocine ou d'ocytocine elle-même développent une obésité,^{10,11} sans changer leur façon de se nourrir. L'ocytocine contrôle donc l'homéostasie, non seulement au niveau de la modulation de la faim, mais aussi via ses effets sur la dépense énergétique¹⁰ et la lipolyse,¹² et ceci par une action directe et/ou indirecte sur le tissu adipeux.

Chez des rats obèses, l'administration centrale (ICV) ou périphérique (sous-cutanée) d'ocytocine diminue les taux de triglycérides, augmente la lipolyse et la bêta-oxydation

des acides gras dans le tissu adipeux. L'effet de l'ocytocine sur la bêta-oxydation est probablement médié par l'activation du gène *PPAR-alpha*, via la production de l'oléoylthanolamide (OEA).¹²

Il est intéressant de noter que le syndrome de Prader-Willi est accompagné par un déficit des neurones produisant de l'ocytocine au niveau du noyau paraventriculaire.¹³ Les patients atteints de ce syndrome sont connus pour une hyperphagie extrême, associée à une obésité morbide.

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES DANS DES MODÈLES ANIMAUX D'OBÉSITÉ ET DE DIABÈTE

Chez des animaux de laboratoire, un traitement expérimental à l'ocytocine (administration sous-cutanée ou intracérébrale) induit une perte pondérale avec diminution de la masse adipeuse et améliorations concomitantes du métabolisme glucidique et de la sensibilité à l'insuline.^{12,14-16}

Une étude récente genevoise,¹² chez des rats obèses nourris par une alimentation riche en lipides, a démontré qu'une perfusion sous-cutanée d'ocytocine pendant quatorze jours induisait une perte pondérale significative (figure 1). Cette perte de poids était indépendante des effets anorexigènes de l'ocytocine car elle n'a pas été observée dans le groupe contrôle restreint (rats obèses perfusés par du NaCl 0,9% consommant la même quantité de nourriture que les animaux traités à l'ocytocine). Le traitement à l'ocytocine a eu également des effets surprenants sur la composition corporelle des animaux, avec une diminution de la masse adipeuse, indépendamment de la prise alimentaire (figure 2).

L'administration de faibles doses d'ocytocine, sans effet sur la prise de nourriture, permet donc de poser l'hypothèse selon laquelle certains effets de cette hormone sur le poids corporel seraient fortement indépendants de la prise alimentaire.^{12,16}

Il est à noter que les récepteurs à l'ocytocine sont hautement exprimés dans le tissu adipeux et sont surexprimés dans certains modèles animaux d'obésité, ce qui pourrait expliquer les effets spécifiques de l'ocytocine sur la masse adipeuse, ainsi que ses effets sur la lipolyse.¹²

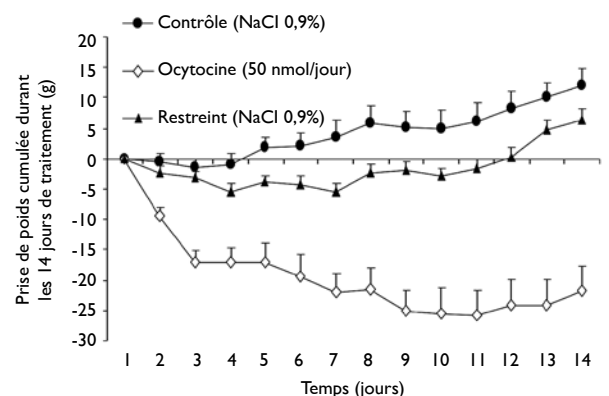


Figure 1. Effets du traitement à l'ocytocine sur le poids des rongeurs obèses (D'après réf. ¹²).

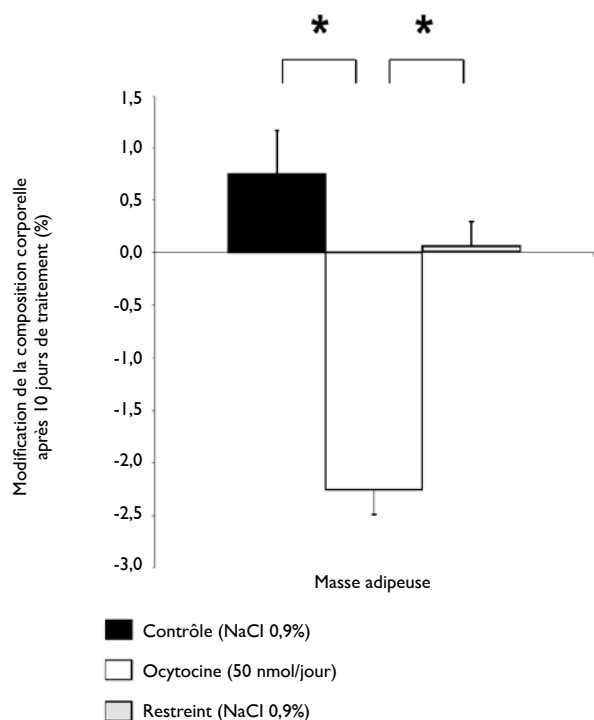


Figure 2. Effets du traitement à l'ocytocine sur la composition corporelle des rongeurs obèses (D'après réf.¹²).

Le traitement à l'ocytocine est aussi efficace chez des animaux avec une déficience en leptine.¹⁷ Puisque l'ocytocine semble interagir avec certains effets de la leptine, il est possible que le traitement à l'ocytocine puisse court-circuiter la résistance à la leptine en cas d'obésité.¹⁸

Il est important de mentionner que l'ocytocine a démontré son efficacité dans d'autres modèles animaux, notamment en améliorant le métabolisme glucidique chez des souris avec un diabète induit par la streptozotocine¹⁹ ou en induisant une perte de poids chez des souris ovariectomisées.²⁰

UTILISATION DE L'OCYTOCINE POUR LE TRAITEMENT DE L'OBÉSITÉ CHEZ L'HOMME

Nous ne disposons actuellement que de deux études effectuées chez l'homme qui ont évalué les effets de l'ocytocine sur la prise alimentaire, le poids corporel et le métabolisme, essentiellement glucidique et lipidique. Dans un collectif de vingt sujets en bonne santé, l'administration d'une dose unique de 24 UI d'ocytocine sous forme d'un spray nasal a induit une inhibition de la récompense alimentaire sans affecter la faim, une atténuation des taux des hormones corticotropes (basaux et postprandiaux) et une diminution de la glycémie postprandiale, sans affecter la dépense énergétique.²¹

Dans une autre étude, l'ocytocine intranasale a été administrée chez des patients obèses à raison de 24 UI quatre fois par jour pendant huit semaines.¹⁹ Les auteurs ont observé une diminution significative du poids (-9 kg) et

une réduction de LDL-cholestérol à la fin de l'étude. Aucun effet secondaire n'a été observé au cours de ce traitement.

PERSPECTIVES

Nous ne disposons aujourd'hui que de très peu d'études sur l'utilisation de l'ocytocine dans le traitement de l'obésité et/ou des troubles métaboliques chez l'homme. De plus, il serait important d'avoir des résultats d'essais cliniques, non seulement chez des patients obèses, mais également chez des patients diabétiques de type 2. En effet, dans une étude récente, Ott et coll.²¹ ont montré une amélioration du contrôle glycémique en réponse à l'administration aiguë d'ocytocine chez des volontaires sains. D'autres études, avec un plus grand nombre de patients, devraient permettre de clarifier les mécanismes moléculaires du traitement à l'ocytocine, ainsi que les liens potentiels de cette hormone avec les cellules pancréatiques ou avec l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. ■

Conflit d'intérêts

Le Pr Françoise Rohner-Jeanrenaud a déposé un brevet (PCT/IB2011/052156) concernant les nouvelles applications thérapeutiques de l'ocytocine.

Implications pratiques

- > L'ocytocine est une hormone connue essentiellement pour ses effets utérotoniques, elle est importante pendant la période d'accouchement et de lactation
- > L'ocytocine influence également nos émotions et nos comportements tels que l'empathie, la confiance, notre comportement sexuel, etc.
- > Les études récentes montrent des effets de l'ocytocine sur le métabolisme glucidique/lipidique, ainsi que sur le poids corporel
- > Des études cliniques sont actuellement en cours pour tester l'ocytocine chez les patients obèses dans un but de perte de poids et chez des patients diabétiques de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique

Adresses

Dr Jordi Altirriba
Pr Françoise Rohner-Jeanrenaud
Laboratoire du métabolisme
Service d'endocrinologie, diabétologie, hypertension et nutrition
Département de médecine interne des spécialités et Université de Genève
CMU, 1211 Genève 4
jorge.altirriba@unige.ch
francoise.jeanrenaud@unige.ch

Dr Zoltan Pataky
Pr Alain Golay
Service d'enseignement thérapeutique pour maladies chroniques
Centre collaborateur de l'OMS
Département de médecine communautaire, de premier recours et des urgences
HUG et Université de Genève
1211 Genève 14
zoltan.pataky@hcuge.ch
alain.golay@hcuge.ch



Bibliographie

- 1 Kamm OAT, Grote IW, et al. The active principles of the posterior lobe of the pituitary gland. I: The demonstration of the presence of two active principles. II: The separation of the two principles and their concentration in the form of potent solid preparations. *J Am Chem Soc* 1928;50:573-601.
- 2 Young WS, Shepard E, Amico J, et al. Deficiency in mouse oxytocin prevents milk ejection, but not fertility or parturition. *J Neuroendocrinol* 1996;8:847-53.
- 3 Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: Structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 2001;81:629-83.
- 4 Onaka T, Takayanagi Y, Yoshida M. Roles of oxytocin neurons in the control of stress, energy metabolism, and social behaviour. *J Neuroendocrinol* 2012;24:587-98.
- 5 Nyberg ST, Heikkila K, Fransson EI, et al. Job strain in relation to body mass index: Pooled analysis of 160,000 adults from 13 cohort studies. *J Intern Med* 2012;272:65-73.
- 6 Dallman MF. Stress-induced obesity and the emotional nervous system. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:159-65.
- 7 Arletti R, Benelli A, Bertolini A. Influence of oxytocin on feeding behavior in the rat. *Peptides* 1989;10:89-93.
- 8 Tung YC, Ma M, Piper S, et al. Novel leptin-regulated genes revealed by transcriptional profiling of the hypothalamic paraventricular nucleus. *J Neurosci* 2008;28:12419-26.
- 9 Blevins JE, Ho JM. Role of oxytocin signaling in the regulation of body weight. *Rev Endocr Metab Disord* 2013;14:311-29.
- 10 Takayanagi Y, Kasahara Y, Onaka T, et al. Oxytocin receptor-deficient mice developed late-onset obesity. *Neuroreport* 2008;19:951-5.
- 11 Camerino C. Low sympathetic tone and obese phenotype in oxytocin-deficient mice. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:980-4.
- 12 ** Deblon N, Veyrat-Durebex C, Bourgoin L, et al. Mechanisms of the anti-obesity effects of oxytocin in diet-induced obese rats. *PLoS One* 2011;6:e25565.
- 13 Swaab DF, Purba JS, Hofman MA. Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome: A study of five cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:573-9.
- 14 Zhang G, Bai H, Zhang H, et al. Neuropeptide exocytosis involving synaptotagmin-4 and oxytocin in hypothalamic programming of body weight and energy balance. *Neuron* 2011;69:523-35.
- 15 Morton GJ, Thatcher BS, Reidelberger RD, et al. Peripheral oxytocin suppresses food intake and causes weight loss in diet-induced obese rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012;302:E134-44.
- 16 Maejima Y, Iwasaki Y, Yamahara Y, et al. Peripheral oxytocin treatment ameliorates obesity by reducing food intake and visceral fat mass. *Aging (Albany NY)* 2011;3:1169-77.
- 17 Altirriba J, Poher AL, Caillon A, et al. Divergent effects of oxytocin treatment of obese diabetic mice on adiposity and diabetes. *Endocrinology* 2014;155:4189-201.
- 18 Proietto J, Thorburn AW. The therapeutic potential of leptin. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12:373-8.
- 19 * Zhang H, Wu C, Chen Q, et al. Treatment of obesity and diabetes using oxytocin or analogs in patients and mouse models. *PLoS One* 2013;8:e61477.
- 20 Beranger GE, Pisani DF, Castel J, et al. Oxytocin reverses ovariectomy-induced osteopenia and body fat gain. *Endocrinology* 2014;155:1340-52.
- 21 Ott V, Finlayson G, Lehnert H, et al. Oxytocin reduces reward-driven food intake in humans. *Diabetes* 2013;62:3418-25.

* à lire

** à lire absolument