

Comportement alimentaire

Un exemple d'interaction entre les systèmes
endocrinien et nerveux

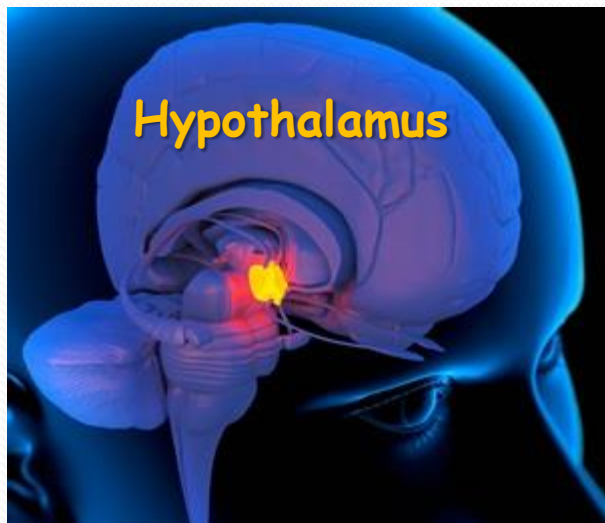


TD₂

Qu'est-ce qui déclenche la prise alimentaire?

Facteurs physiologiques

- Hypoglycémie
- Estomac « vide »
- Hormones (ghréline)
- Horloge biologique,...

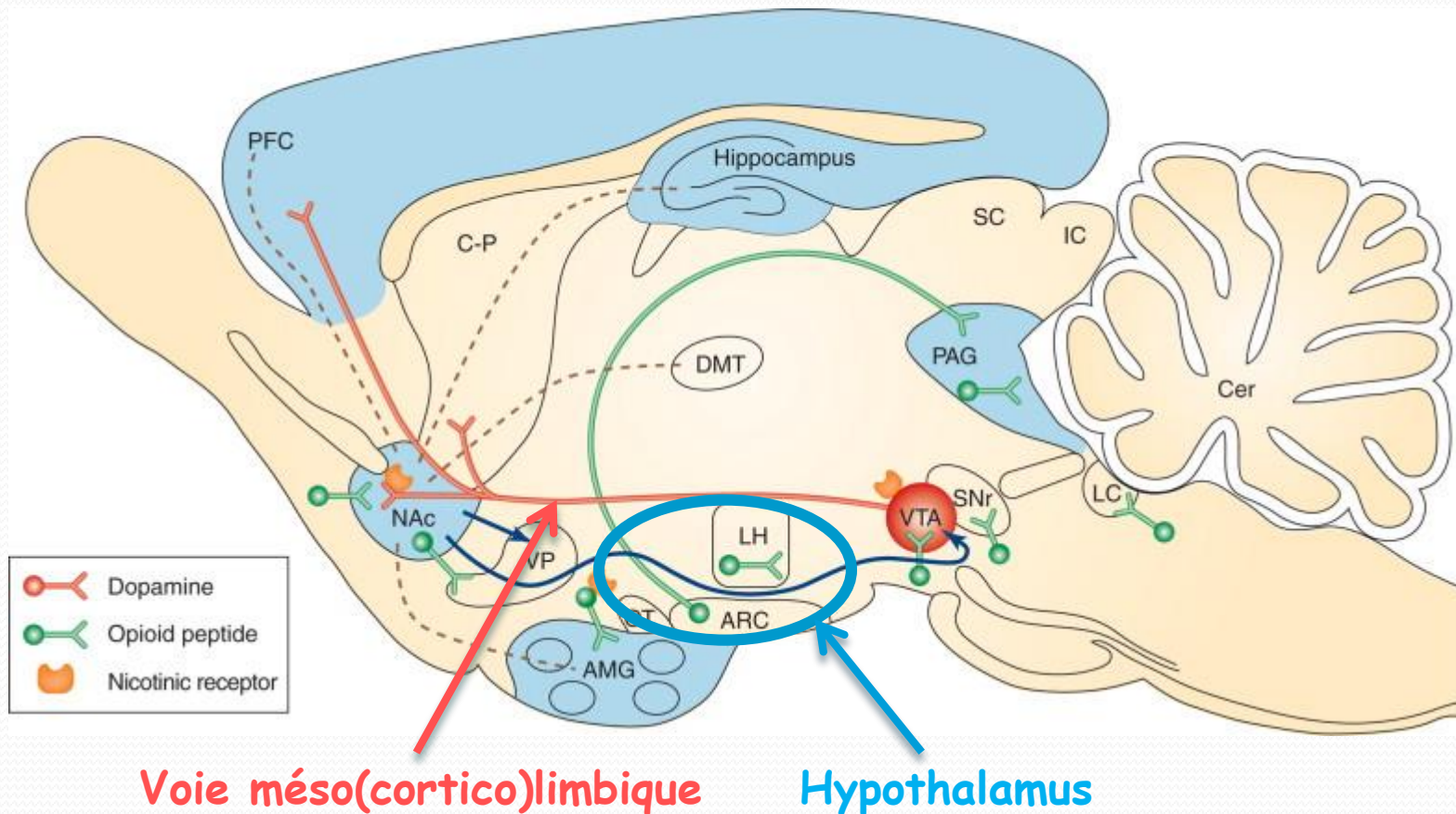


Facteurs psychosensoriels

- Facteurs sensoriels (vue, odorat)
- Etat psychologique (stress, ennui, dépression,...)
- Addiction,...



Hypothalamus/Voie méso(cortico)limbique



PAG: substance grise periaqueducule (produit sérotonine, endorphine); SNr/: substance noire ou pars reticulata; LC: locus coeruleus; SC: Sillon calcarin; Nac : noyau accumbens; VTA: Aire tegmentale ventrale (neurones dopaminergiques).

I- Contrôle hypothalamique de la faim

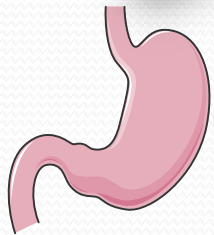
Etude 1: Rôle des neurones NPY/AgRP (Luquet et al., Science, 2005)

Etude 2: Rôle de la ghréline (McFarlane et al., Cell Metabolism, 2014)

Contrôle hypothalamique de la prise alimentaire: la voie orexigène



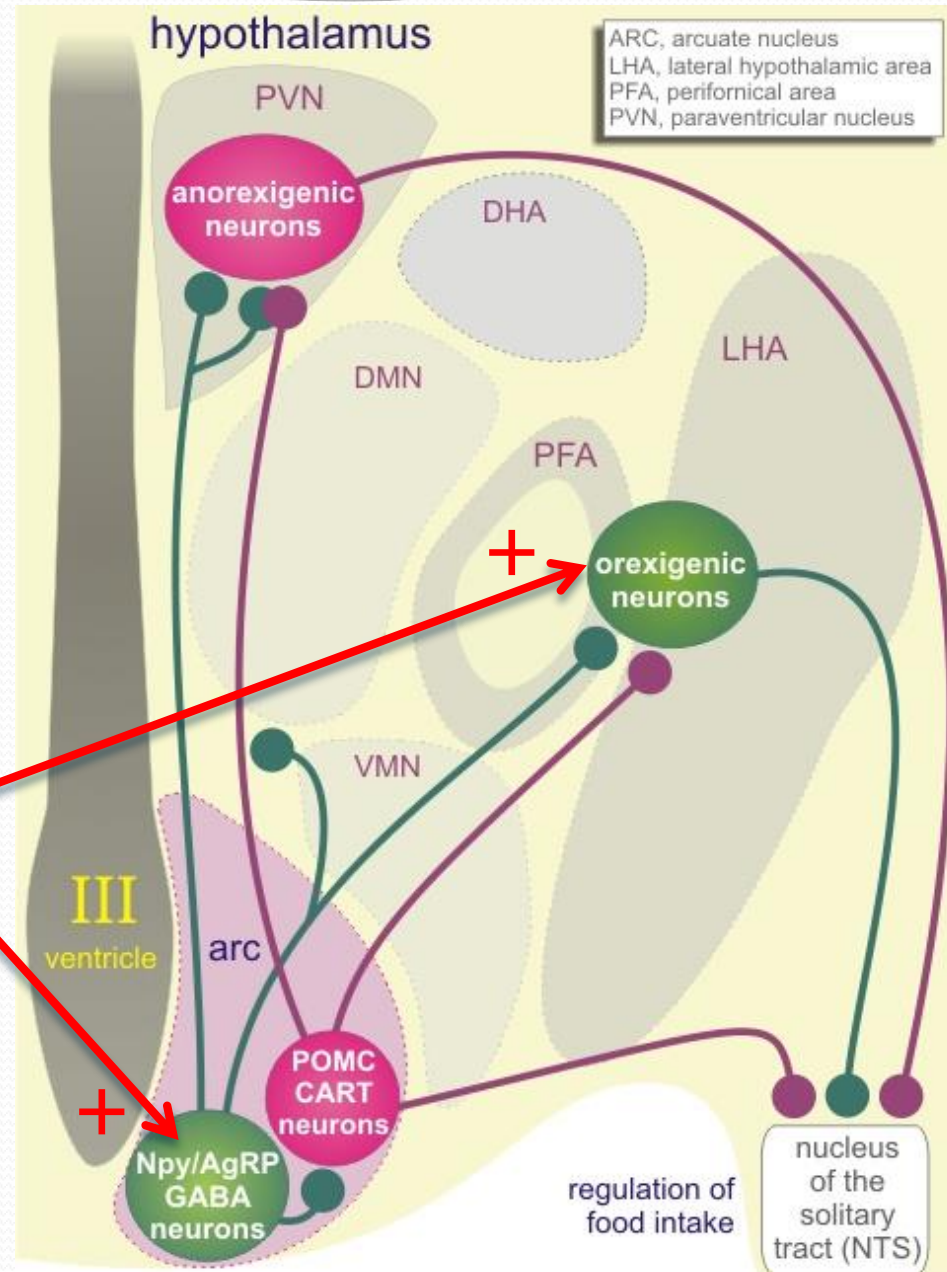
Hypoglycémie



Ghréline

Noyau

suprachiasmatique



Etude 1: Rôle des neurones NPY

NPY/AgRP Neurons Are Essential for Feeding in Adult Mice but Can Be Ablated in Neonates

**Serge Luquet, Francisco A. Perez, Thomas S. Hnasko,
Richard D. Palmiter***

www.sciencemag.org SCIENCE VOL 310 28 OCTOBER 2005

Rôle des neurones NPY/AgRP

Background

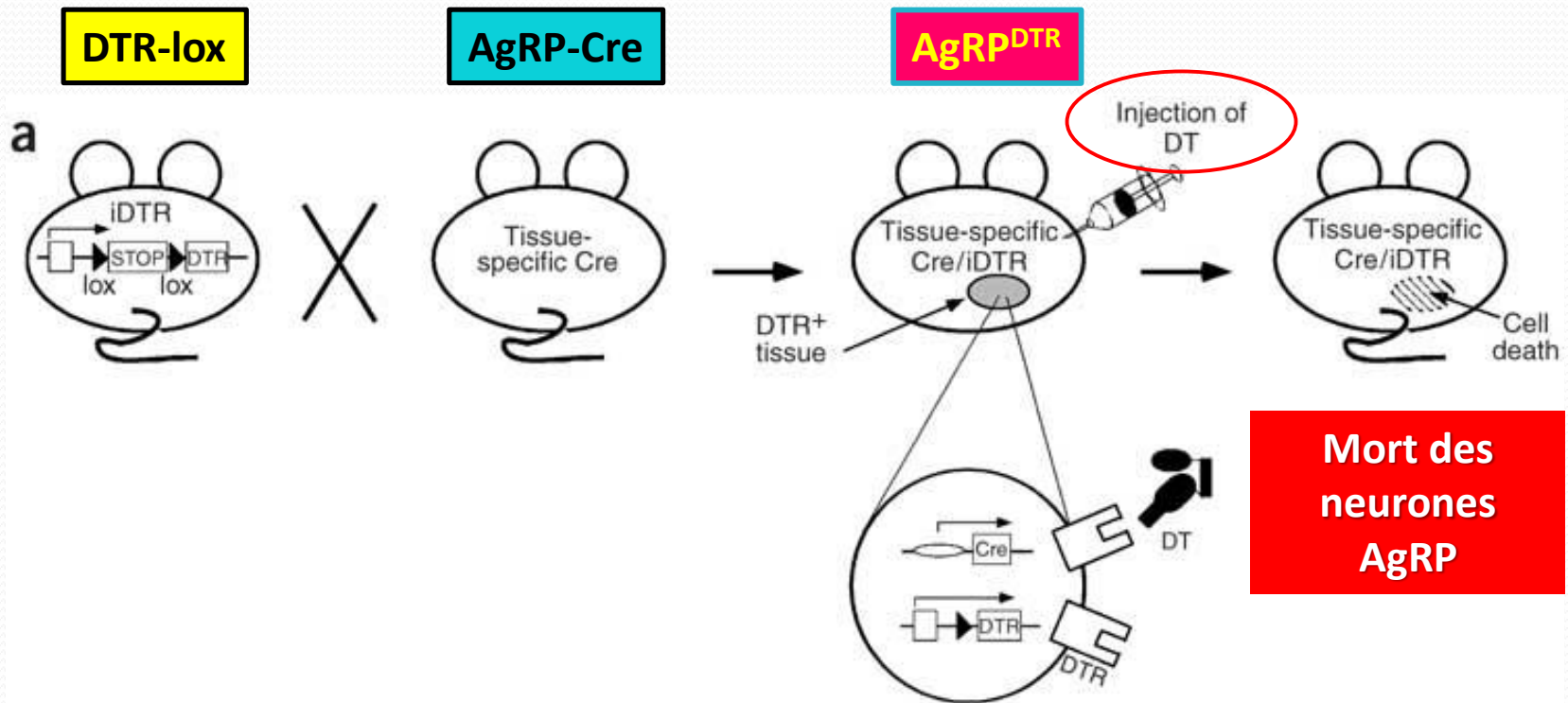
- Neurones NPY/AgRP dans l'ARC
- Si injection NPY →
↗ ↗ ↗ Prise alimentaire et Poids corporel
- KO NPY: Prise alimentaire et Poids corporel =

➡ Adaptations développementales?

KO conditionnel

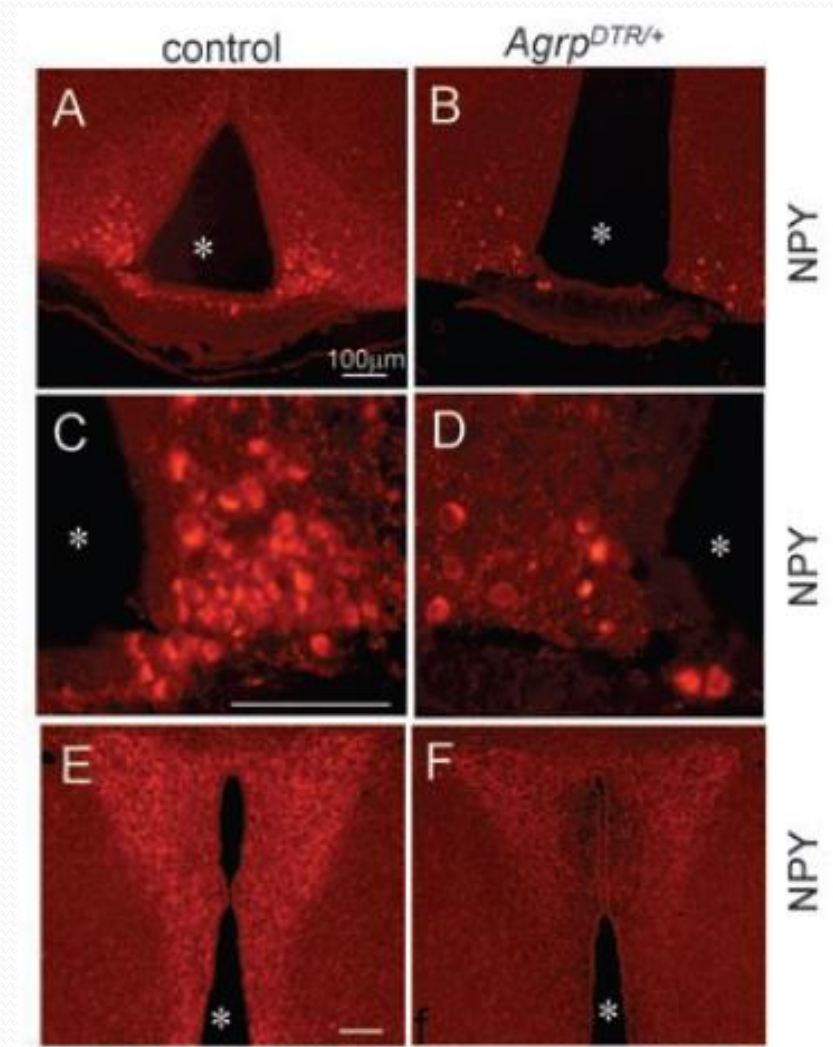
- Souris AgRP-Cre × DTR-lox (DTR= récepteurs de la toxine diphtérique)
- Les cellules exprimant AgRP vont exprimer DTR
- Si injection de DT (toxine diphtérique), les neurones AgRP meurent
= délétion spécifique des neurones AgRP au moment voulu

Le modèle AgRP^{DTR}



Effet de l'injection sur les neurones NPY/AgRP de l'ARC

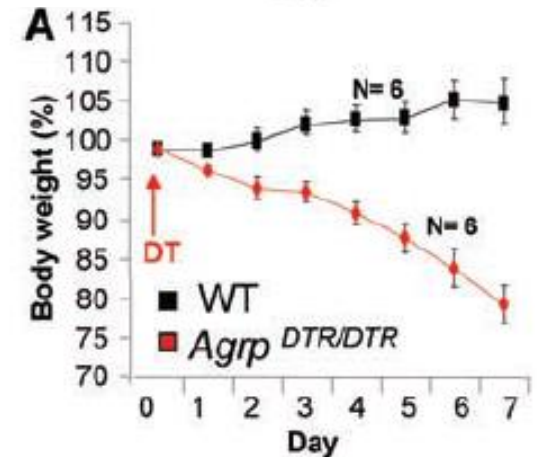
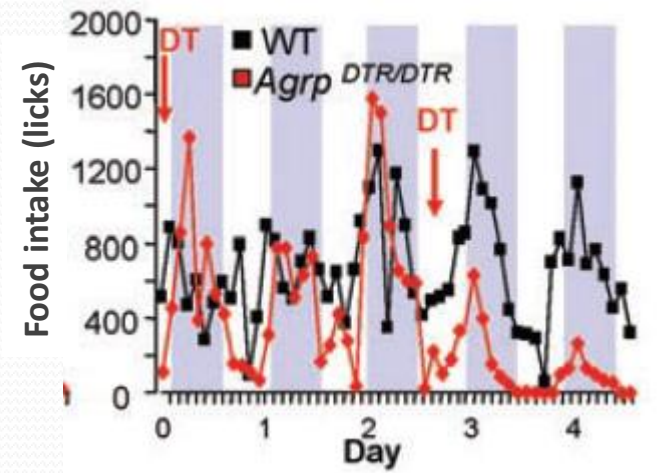
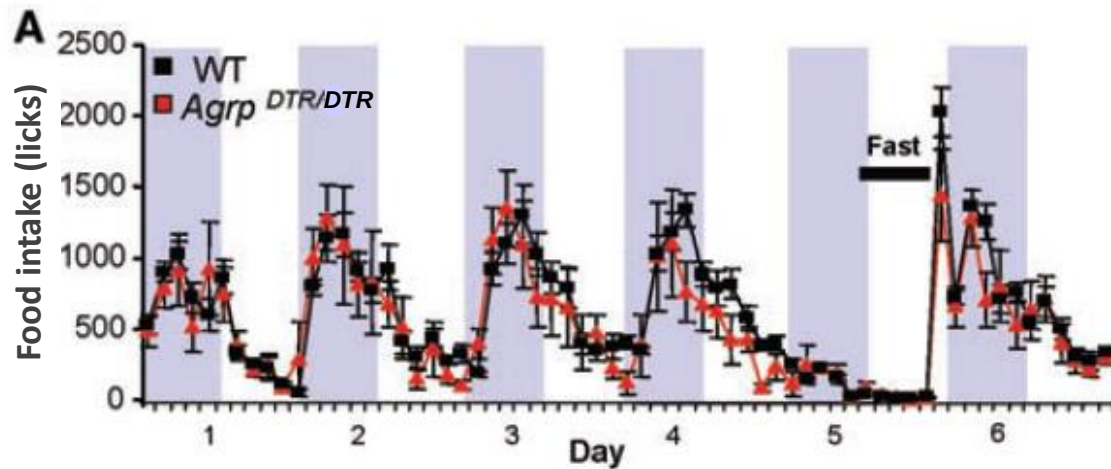
- 9 semaines après injection de la DT
- Détection immunohistochimique du NPY dans l'ARC (A-D; corps cellulaires) et dans le NPV (E-F; axones)



Effet de la suppression des neurones NPY/AgRP sur la prise alimentaire et le poids corporel

Adultes

Nouveau-nés



Conclusions

- Les neurones NPY/AgRP de l'ARC sont indispensables à la prise alimentaire = neurones orexigènes.

Etude 2: Rôle de la ghréline

Cell^{press}

Cell Metabolism
Article

Induced Ablation of Ghrelin Cells in Adult Mice Does Not Decrease Food Intake, Body Weight, or Response to High-Fat Diet

Matthew R. McFarlane,¹ Michael S. Brown,^{1,*} Joseph L. Goldstein,^{1,*} and Tong-Jin Zhao¹

¹Department of Molecular Genetics, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX 75390, USA

*Correspondence: mike.brown@utsouthwestern.edu (M.S.B.), joe.goldstein@utsouthwestern.edu (J.L.G.)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2014.04.007>

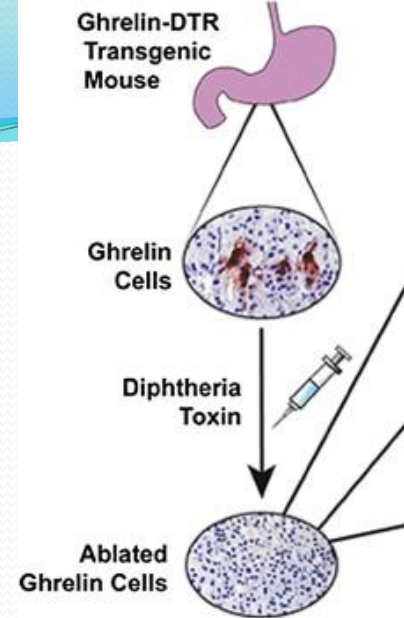
Rôle la ghréline

Background

- Si injection ghréline →
 - ↗ ↗ ↗ Prise alimentaire et Poids corporel
- Neurones de l'ARC expriment les récepteurs de la ghréline
- Jeun: ↗ ghrélinémie
- KO ghréline ou son R (GHSR): Prise alimentaire et Poids corporel =
- Adaptations développementales?

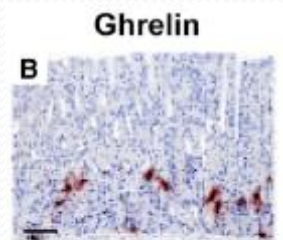
KO conditionnel

- Souris Ghrl-Cre × DTR-lox
- 24h après injection DT:
 - -80% cellules Ghrl de l'estomac
 - ↘ ghrélinémie pendant 1 mois

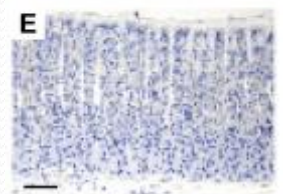


Immunohistochimie
anti-ghréline
dans l'estomac

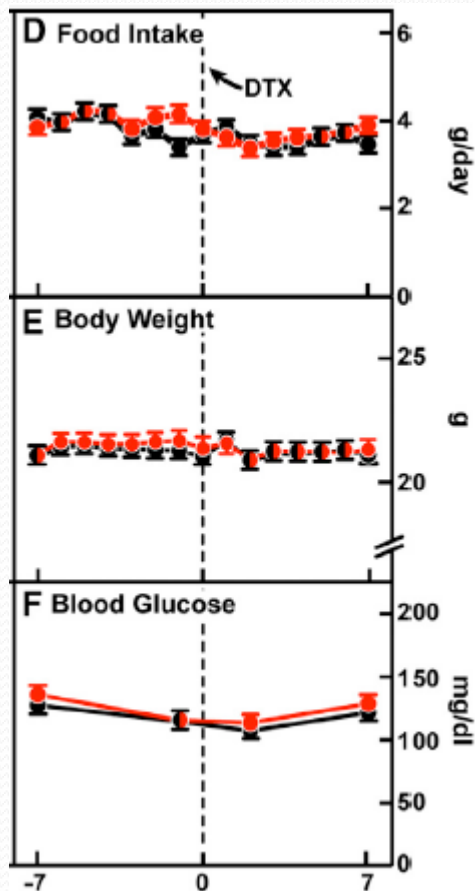
Control



Ghrl-DTR

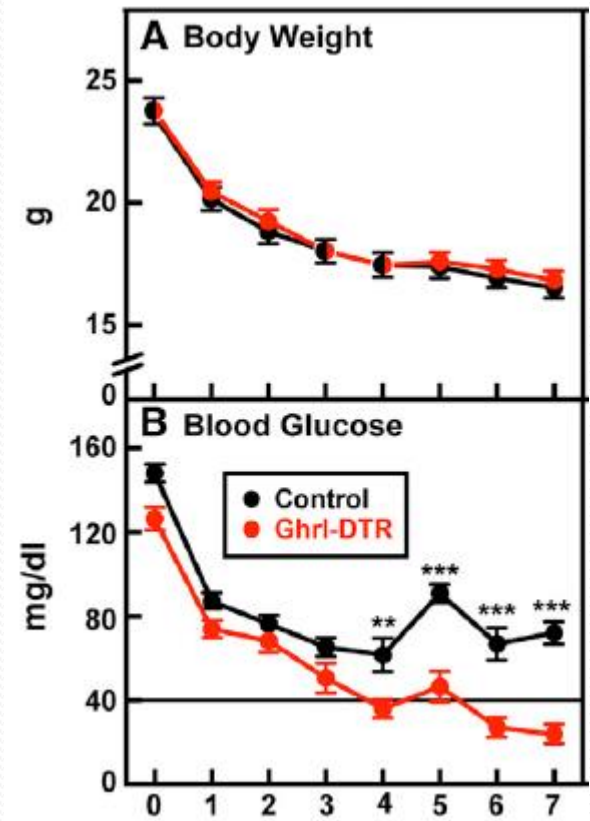


Effet de la suppression des cellules à ghréline sur la prise alimentaire, le poids corporel et la glycémie (adultes)



régime standard

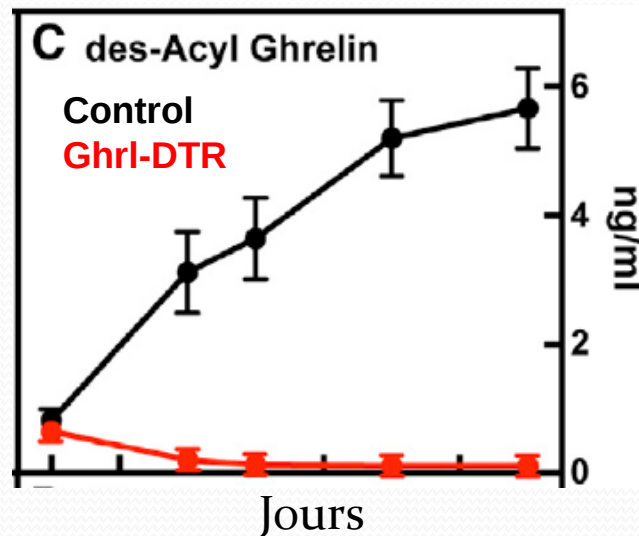
-60%
restriction calorique



Jours

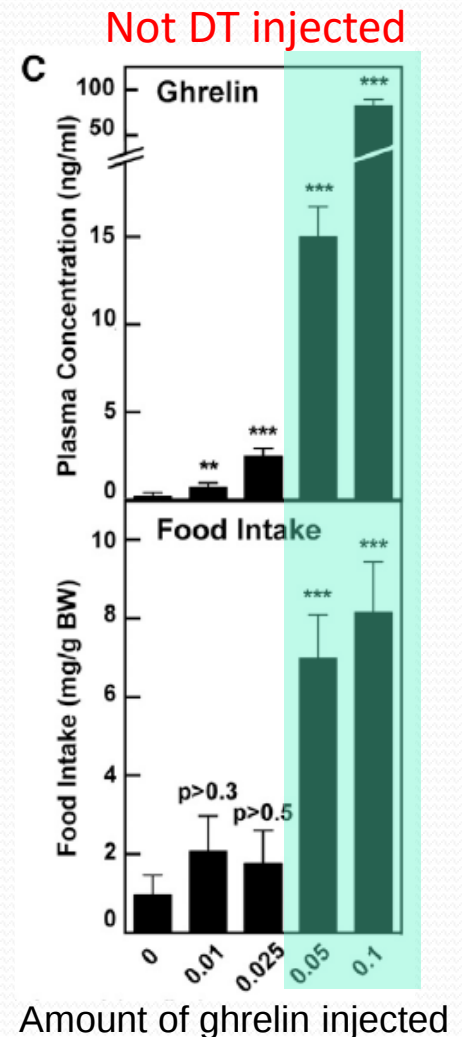
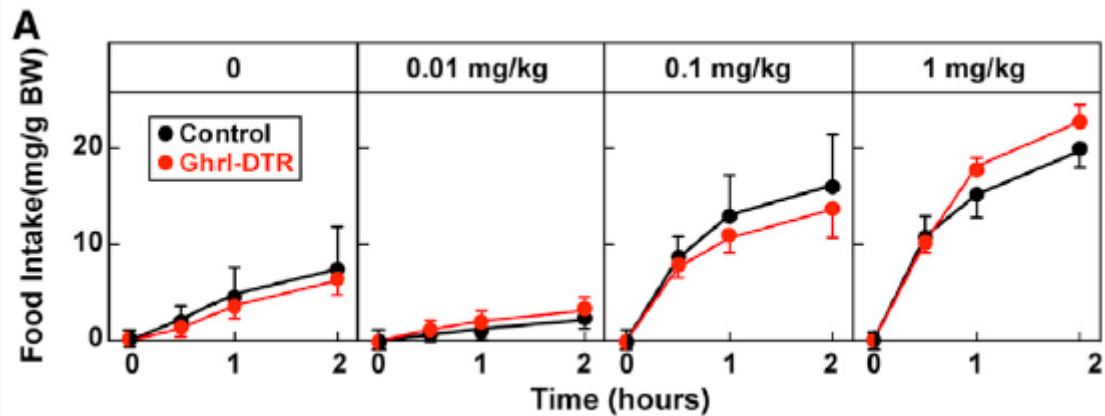
Pourquoi la ghréline n'agit-elle qu'en restriction calorique prolongée?

-60%
restriction calorique



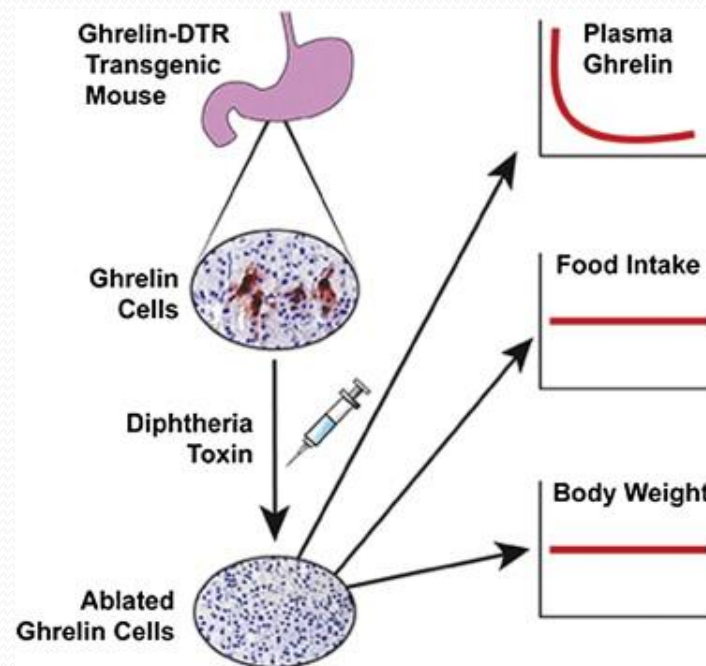
Pourquoi la ghréline n'agit-elle qu'en restriction calorique prolongée?

régime standard



Conclusion

- La ghréline agit pour maintenir la glycémie en condition de restriction calorique prolongée (famine)
- Effet rebond des régimes restrictifs (yoyo)



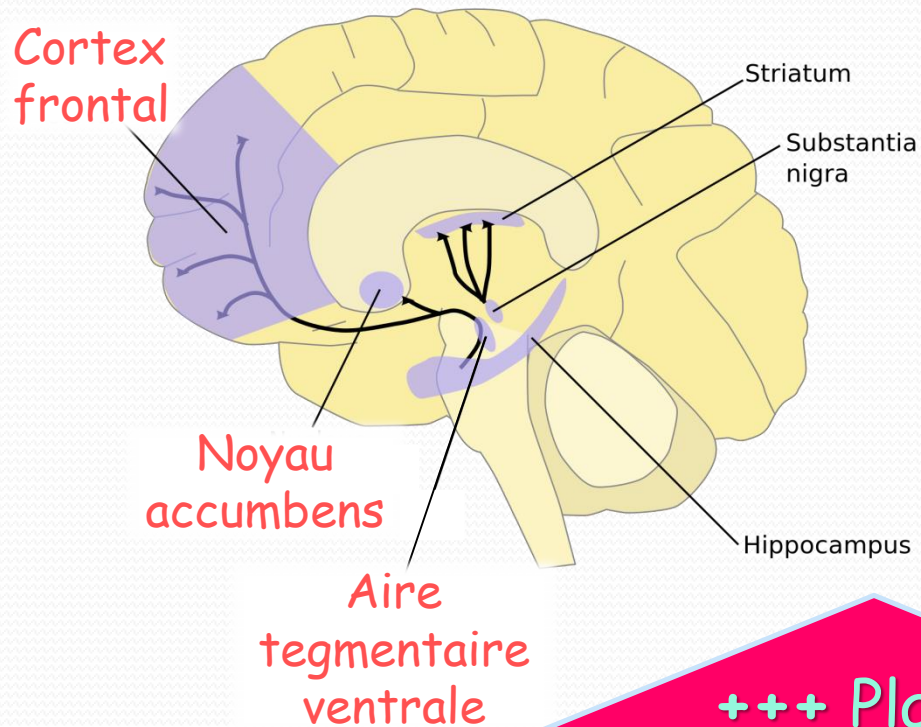
II- Influence du mésolimbique sur la prise alimentaire

Etude 1: Récepteurs D₁ et prise alimentaire
(Land,..., DiLeone, Nat. Neurosci., 2014)

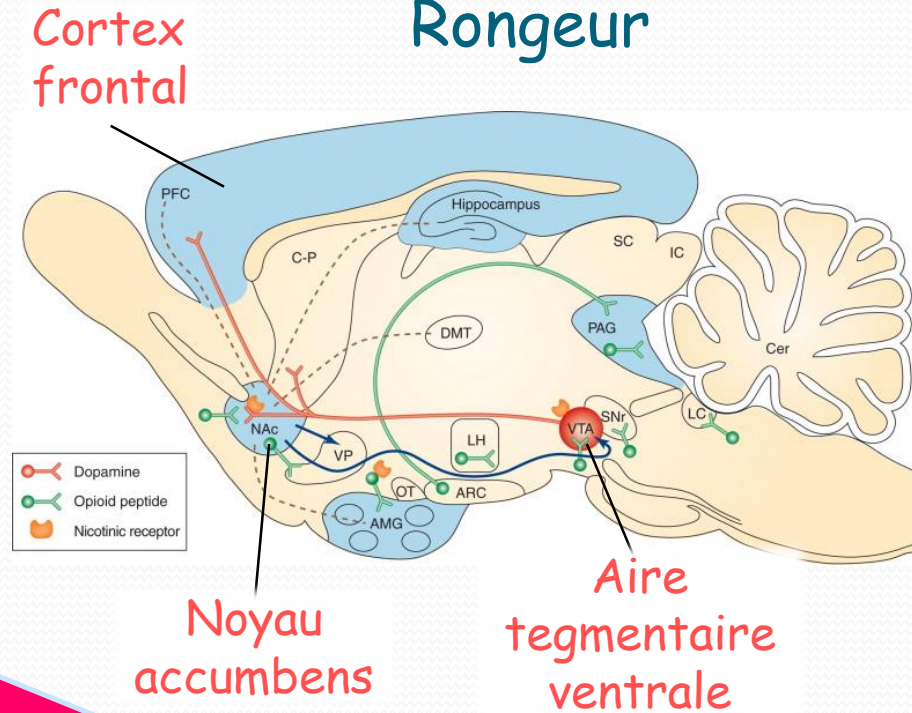
Etude 2: Récompense au sucré (Lenoir,..., Ahmed, PlosOne, 2007)

La voie dopaminergique mésocorticolimbique

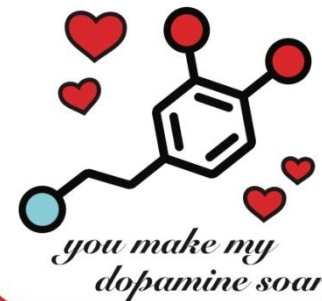
Humain



Rongeur



+++ Plaisir
Récompense (Reward)
Motivation
Addiction



Etude 1: Récepteurs D1 et prise alimentaire

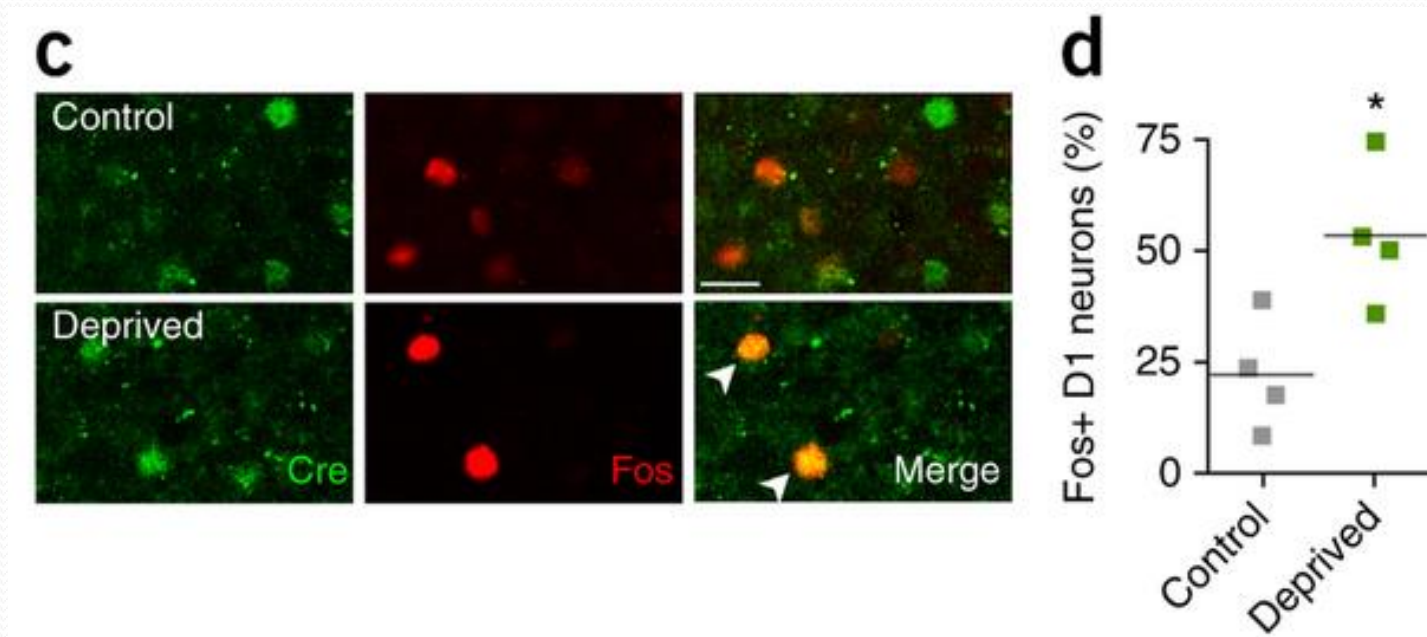
ARTICLES

nature
neuroscience

Medial prefrontal D1 dopamine neurons control food intake

Benjamin B Land¹, Nandakumar S Narayanan^{1,2}, Rong-Jian Liu¹, Carol A Gianessi¹, Catherine E Brayton¹, David M Grimaldi¹, Maysa Sarhan¹, Douglas J Guarnieri^{1,5}, Karl Deisseroth^{3,4}, George K Aghajanian¹ & Ralph J DiLeone¹

Effet du jeun sur l'activité des neurones D1R-positifs du cortex préfrontal (PFC)

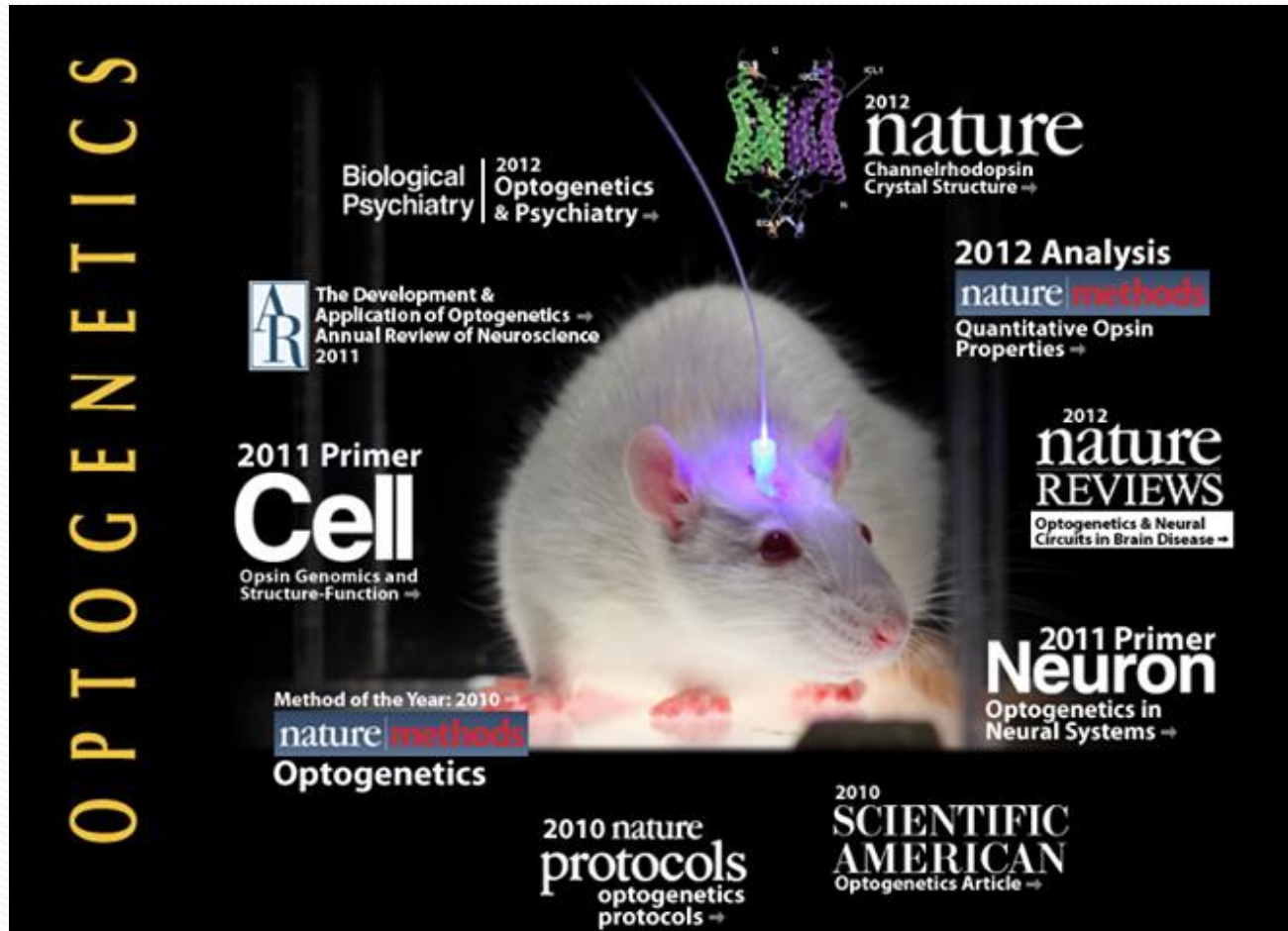


Souris soumises à un jeun pendant 24h, puis croquettes pendant 90 min.
Cre=souris D1R-GFP



TD 3

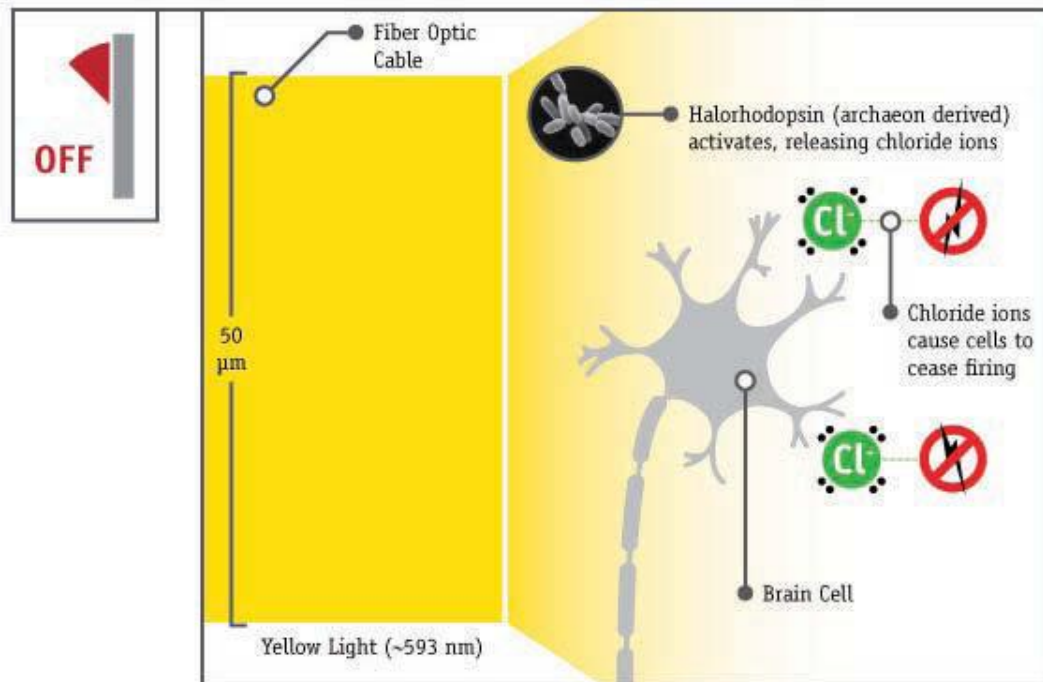
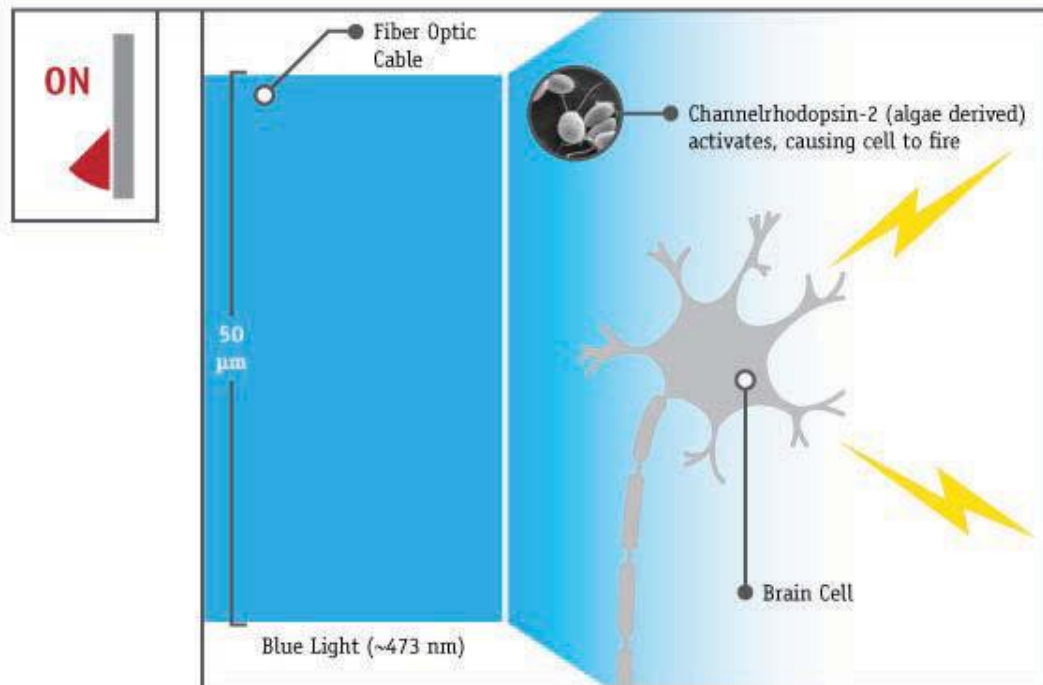
Optogénétique

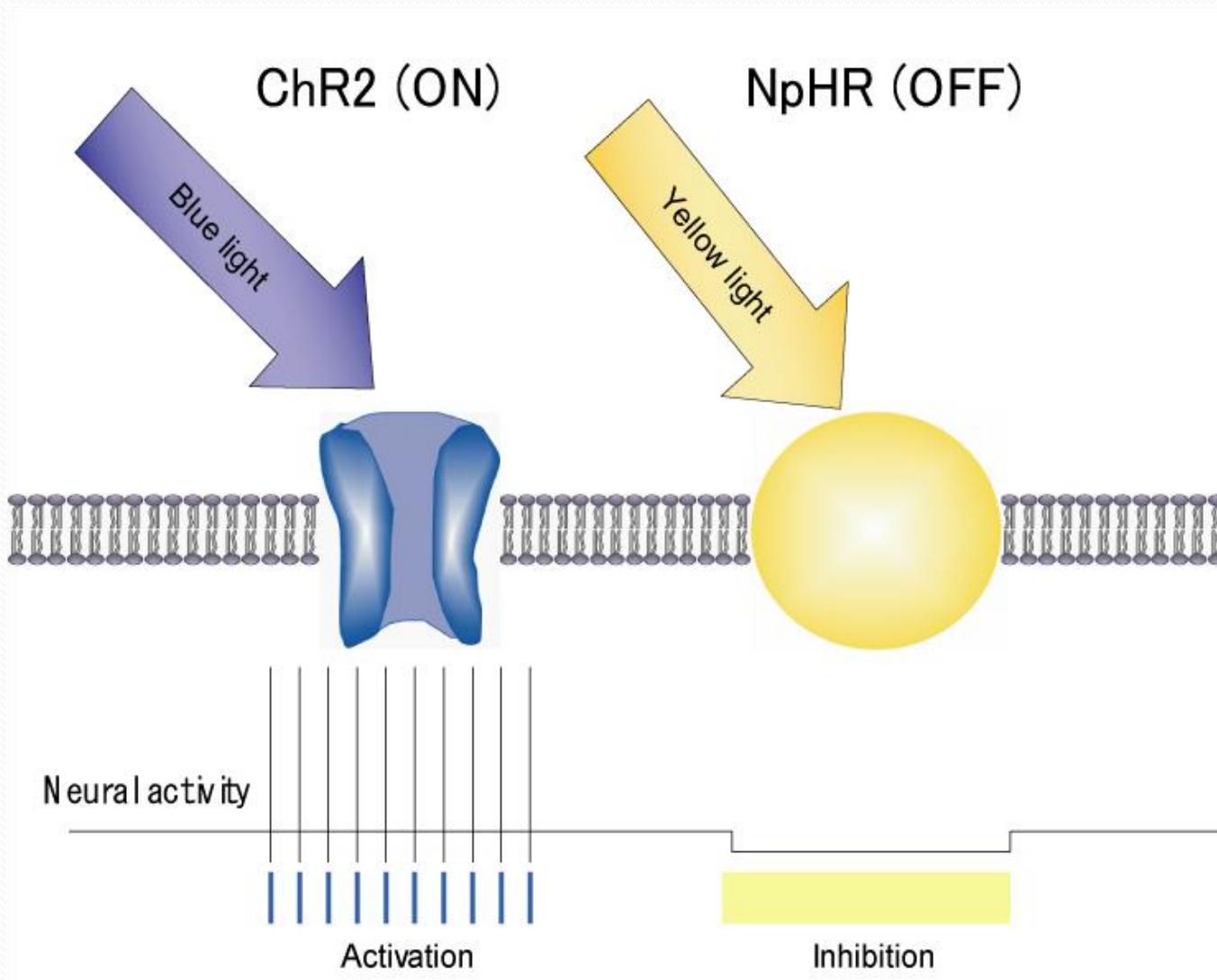


Optogénétique

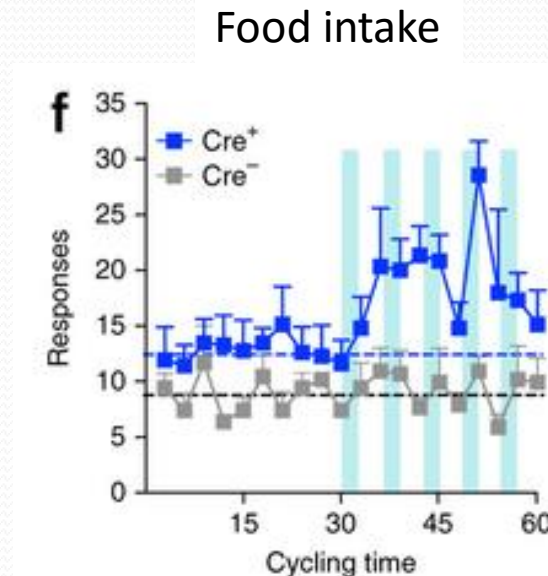
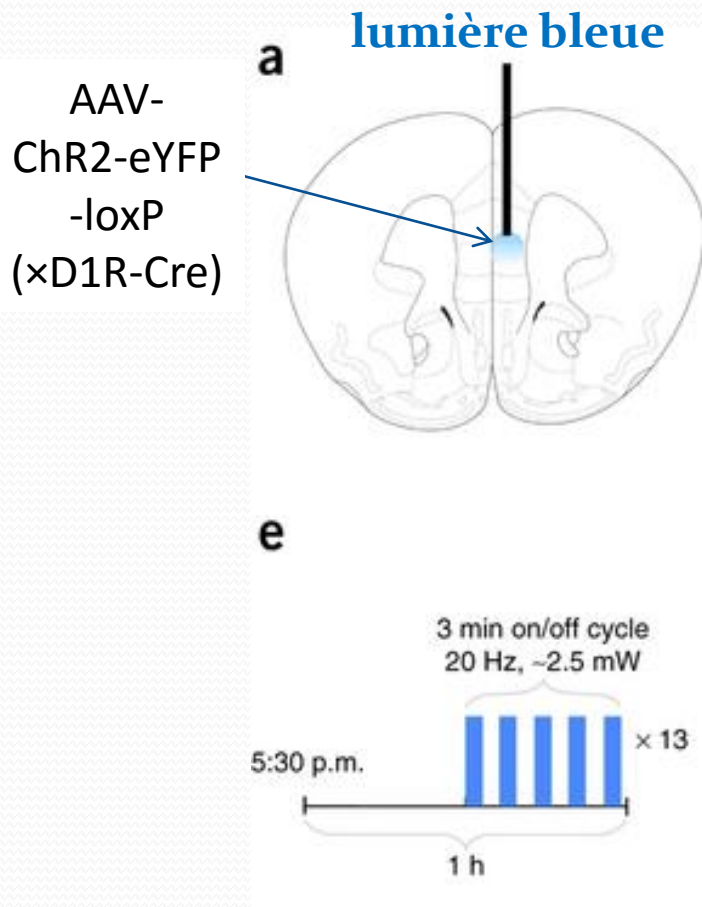
- **Recombinaison de photorécepteurs**
- **Channelrhodopsin-2 (ChR2):**
 - Activated by blue light
 - Coupled to a Na⁺ Channel
 - Depolarization of the membrane (**activation** of the cell)
- **Halorhodopsin (HaloR):**
 - Activated by yellow/orange light
 - Coupled to a Cl⁻ Channel
 - Hyperpolarization of the membrane (**inhibition** of the cell)



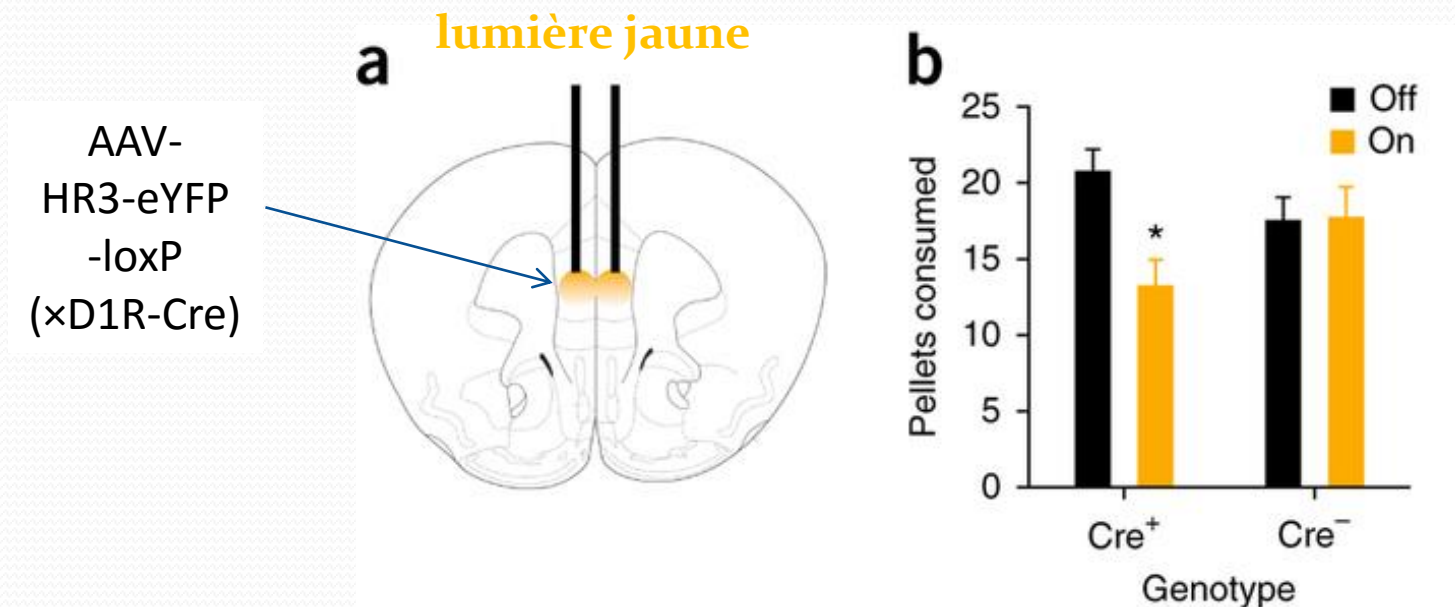




Effet de la stimulation des neurones D1 du PFC sur la prise alimentaire



Effet de l'inhibition des neurones D1 du PFC sur la prise alimentaire



Conclusions

La prise alimentaire est associée à une activation du cortex préfrontal par la voie dopaminergique mésocorticolimbique.

Addiction/Obésité



KEEP
CALM

AND

BLOCK THOSE
DOPAMINE RECEPTORS

KeepCalmAndPosters.com

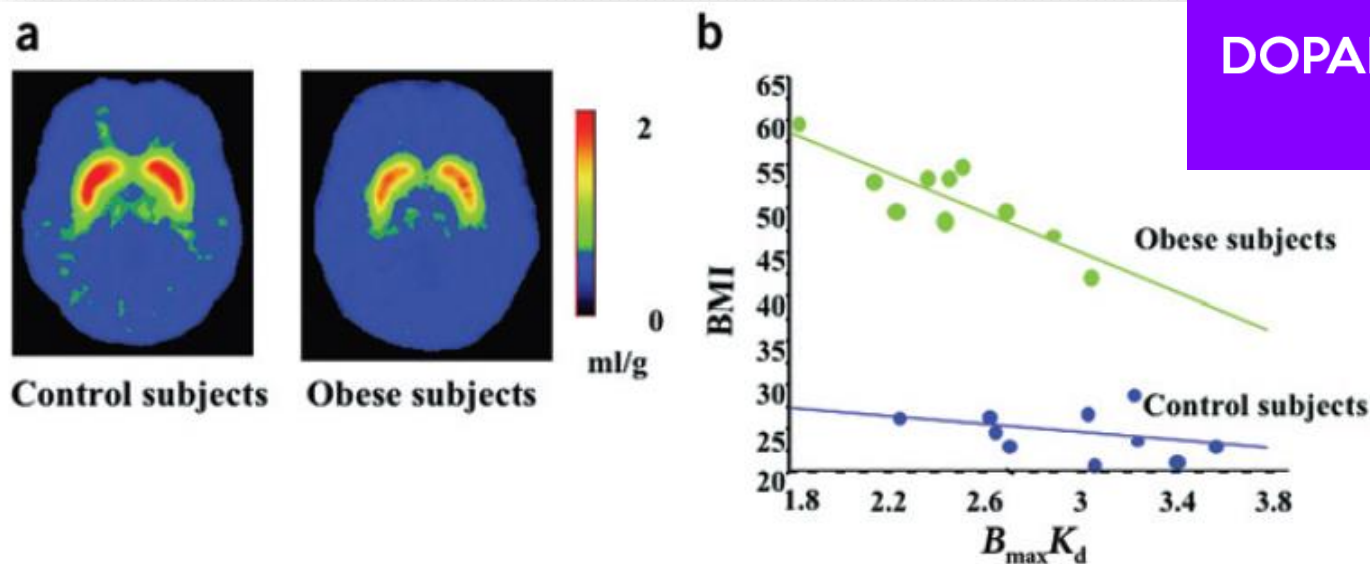


Figure 3 Role of dopamine D2 receptors in obesity. (a) Dopamine D2 receptors in controls and in obese individuals. (b) Relationship between D2 receptors and body mass index (BMI).

Etude 2: Récompense au sucré

OPEN  ACCESS Freely available online



Intense Sweetness Surpasses Cocaine Reward

Magalie Lenoir[¶], Fuschia Serre[¶], Lauriane Cantin, Serge H. Ahmed*

University Bordeaux 2, Université Bordeaux 1, CNRS, UMR 5227, Bordeaux, France



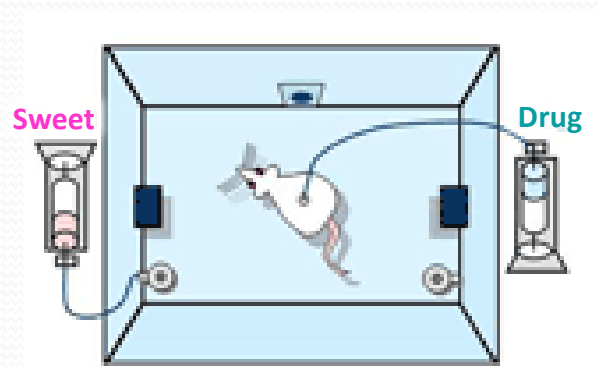
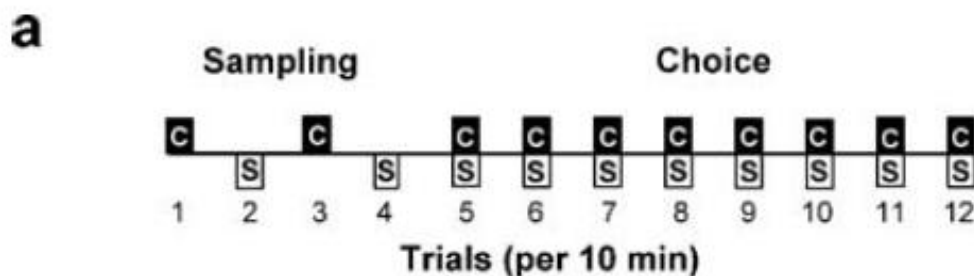
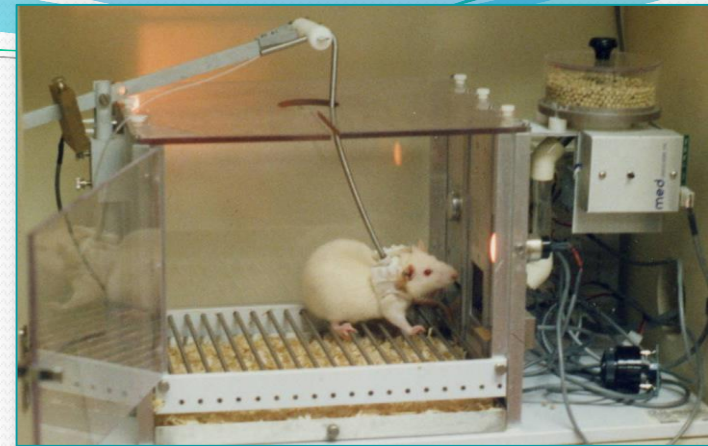
PLOS ONE | www.plosone.org

1

August 2007 | Issue 8 | e698

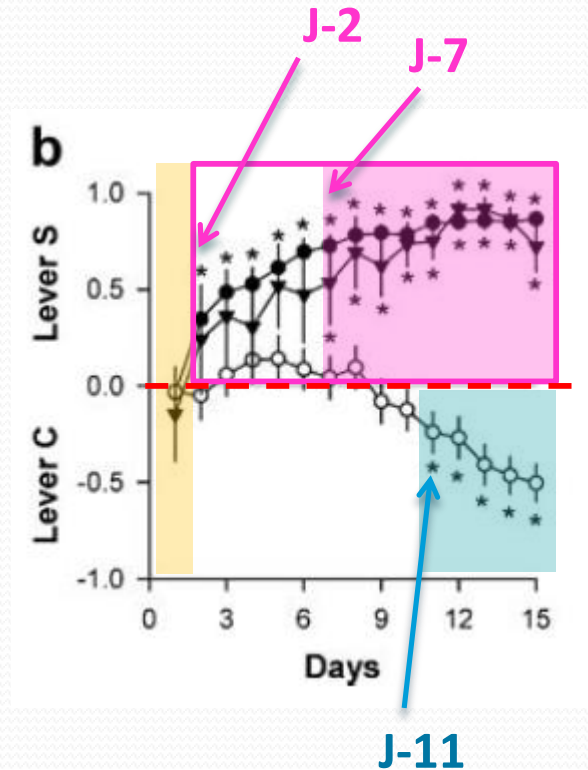
Protocole

- Rats Wistar naifs
- 2 leviers au choix:
 - C: délivrance de 0.25 mg de **cocaïne**, i.v.
 - S: délivrance d'eau sucrée (**saccharine**) pdt 20 sec
- La veille: les rats peuvent tester chaque levier 2 fois
- Puis, on mesure le nb d'appuis/levier dans 3 groupes:
 - S-/C+: seul le levier C récompense
 - S+/C-: seule le levier S récompense
 - S+/C+: les 2 leviers récompensent

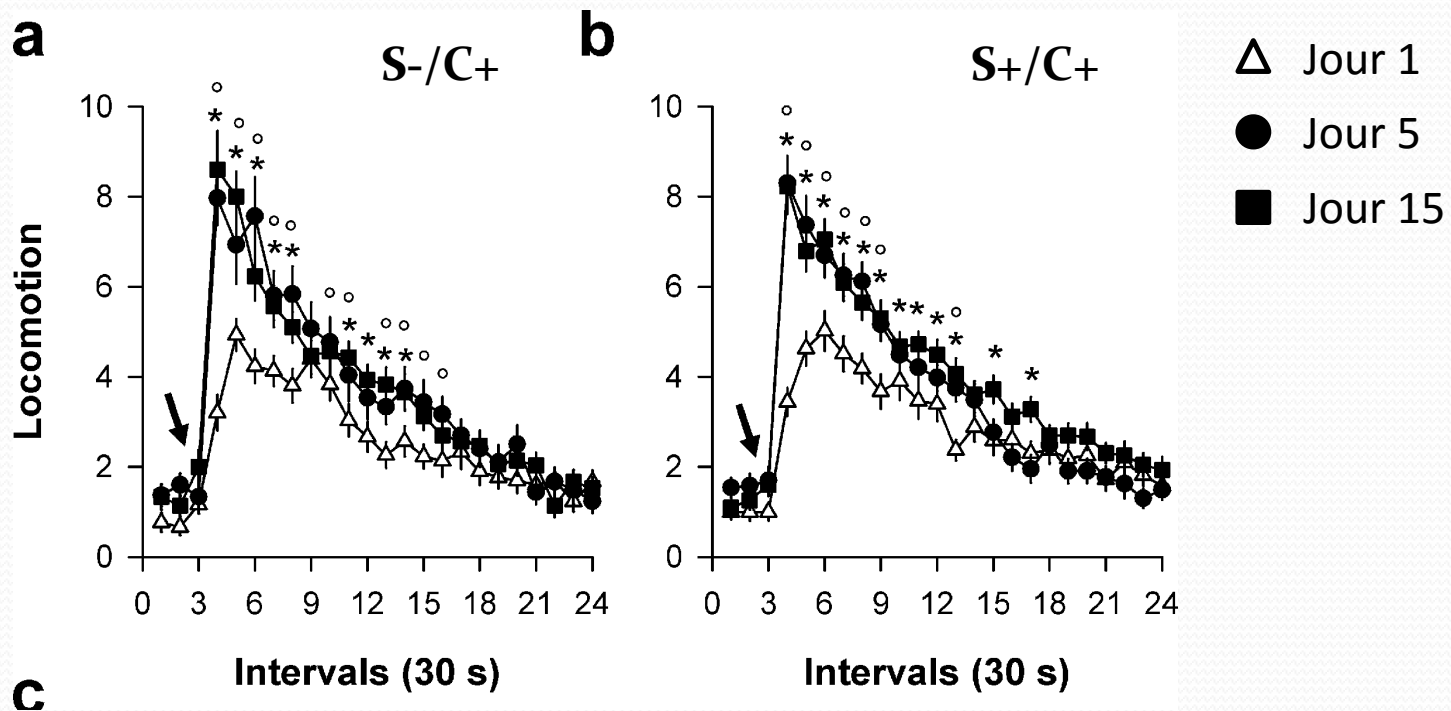


Résultat

- S-/C+
- ▼ S+/C-
- S+/C+



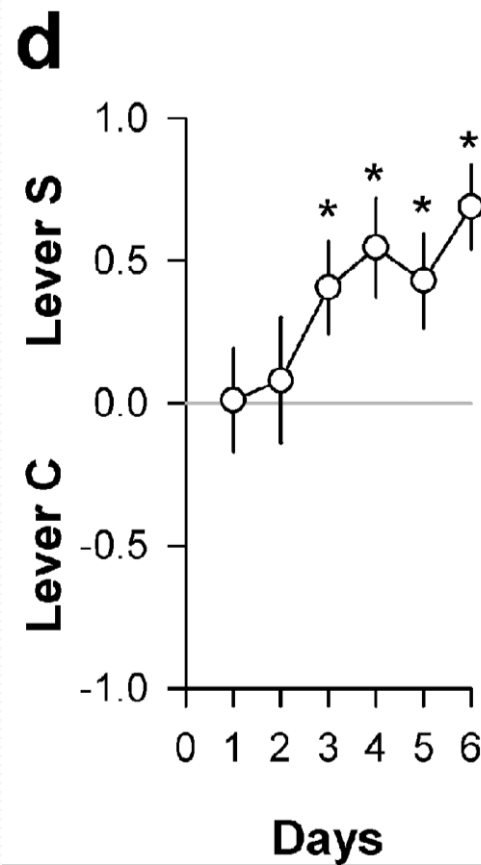
Développement de la **sensibilisation comportementale** suite à l'autoadministration répétée de cocaïne



Effet stimulant moteur de la cocaïne (**restent stables** 5e-15e jour)

Résultat

Rats cocaïnomanes



Conclusions

- Le goût sucré procure une récompense plus forte que la cocaïne



Addiction (Obésité)

- Idem pour les AG et les TG (Cansell et al., Mol Psy, 2014)?



Etude 3: Récompense au gras

Molecular Psychiatry (2014), 1–11

© 2014 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 1359-4184/14

www.nature.com/mp



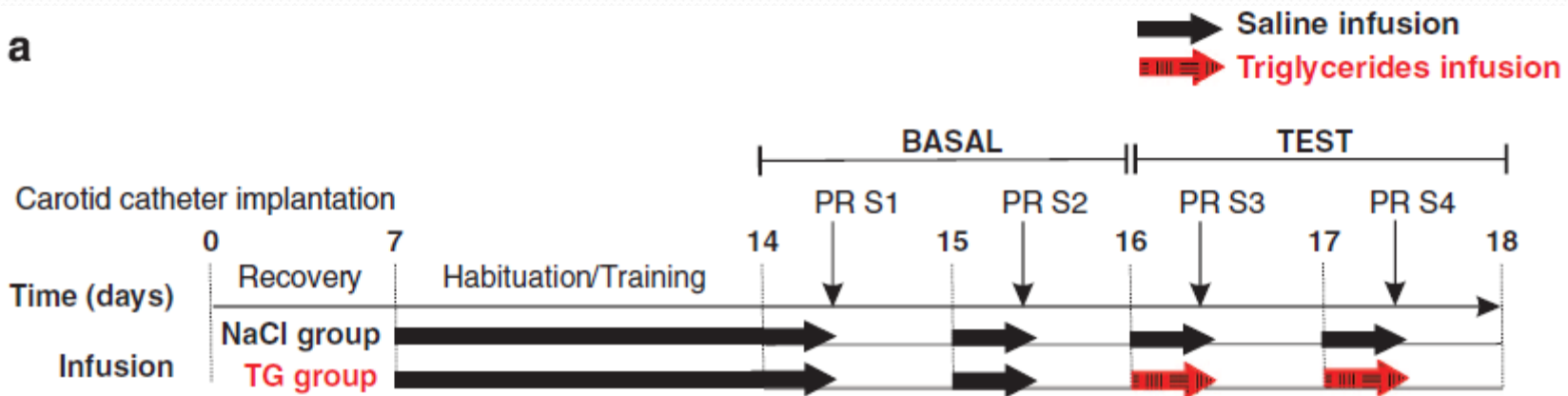
ORIGINAL ARTICLE

Dietary triglycerides act on mesolimbic structures to regulate the rewarding and motivational aspects of feeding

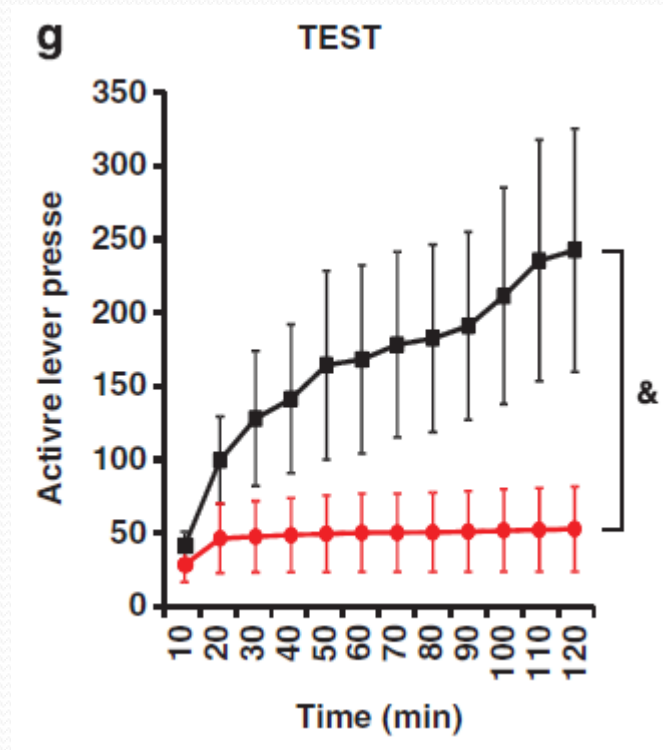
C Cansell¹, J Castel¹, RGP Denis¹, C Rouch¹, A-S Delbes¹, S Martinez¹, D Mestivier², B Finan³, JG Maldonado-Aviles⁴, M Rijnsburger⁵, MH Tschöp^{3,6}, RJ DiLeone⁴, RH Eckel⁷, SE la Fleur⁵, C Magnan¹, TS Hnasko⁸ and S Luquet¹

Protocole: le *reward seeking behavior*

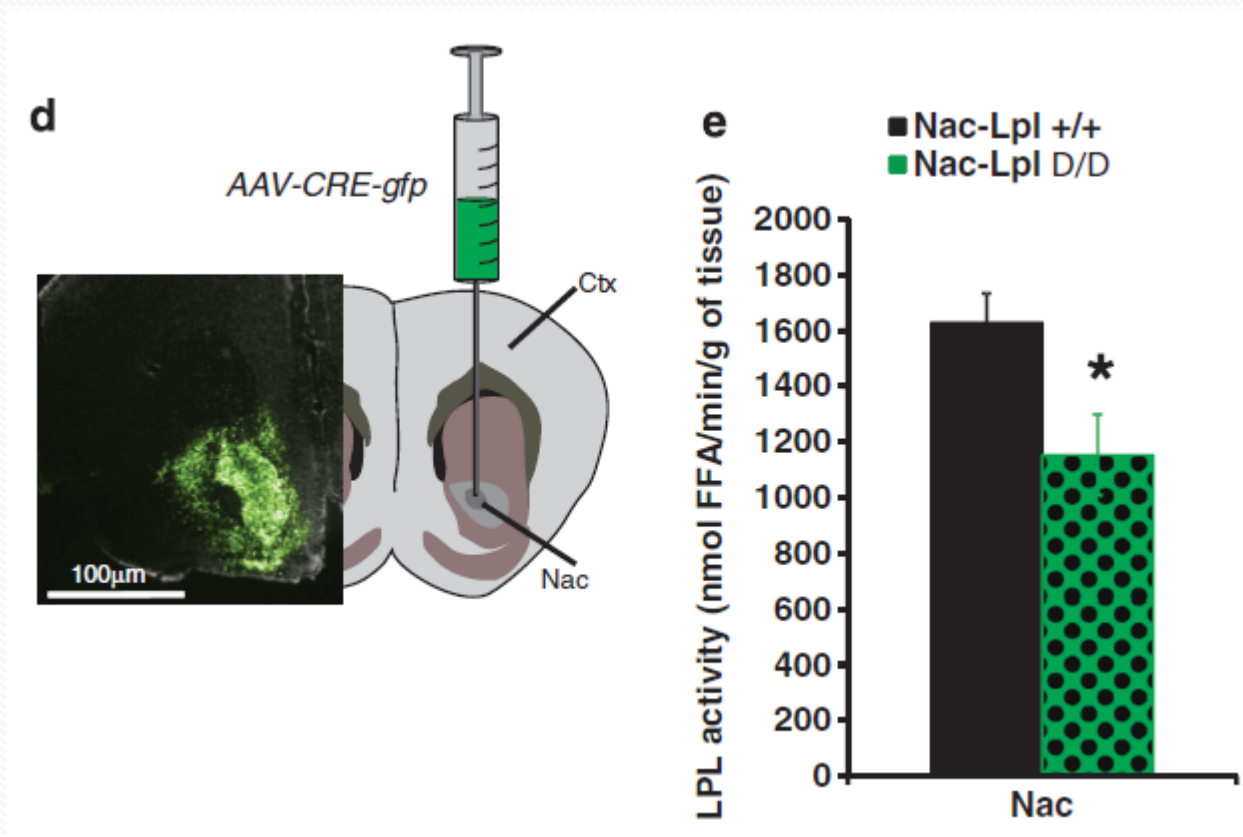
- Perfusion de TG par la carotide (voie d'accès naturelle pour le cerveau) pendant 6h
- Performance au PR (Progressive Reward) test= mesure de l'effort (appuis levier) qu'un animal manifeste pour obtenir une récompense alimentaire (croquette **sucrée**)
- Basal: 2 sessions S1 et S2 avec NaCl
- Test: 2 sessions S3 et S4 avec ou sans TG
- On compte le nombre d'appuis sur le levier



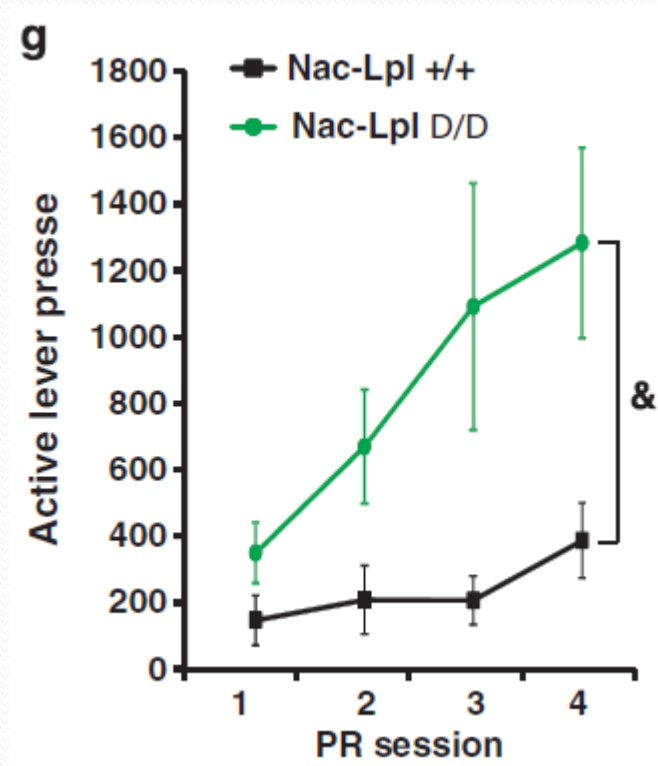
Résultats



Et si l'on empêche l'hydrolyse des TG dans le noyau accumbens?



Résultats



Sous TG

Conclusions

- Les TG sont perçus comme une récompense
 - Implication du noyau accumbens
- Après un repas, les TG alimentaires pourraient stimuler les circuits de la récompense, et atténuer la régulation homéostatique (hypothalamique)
 Obésité



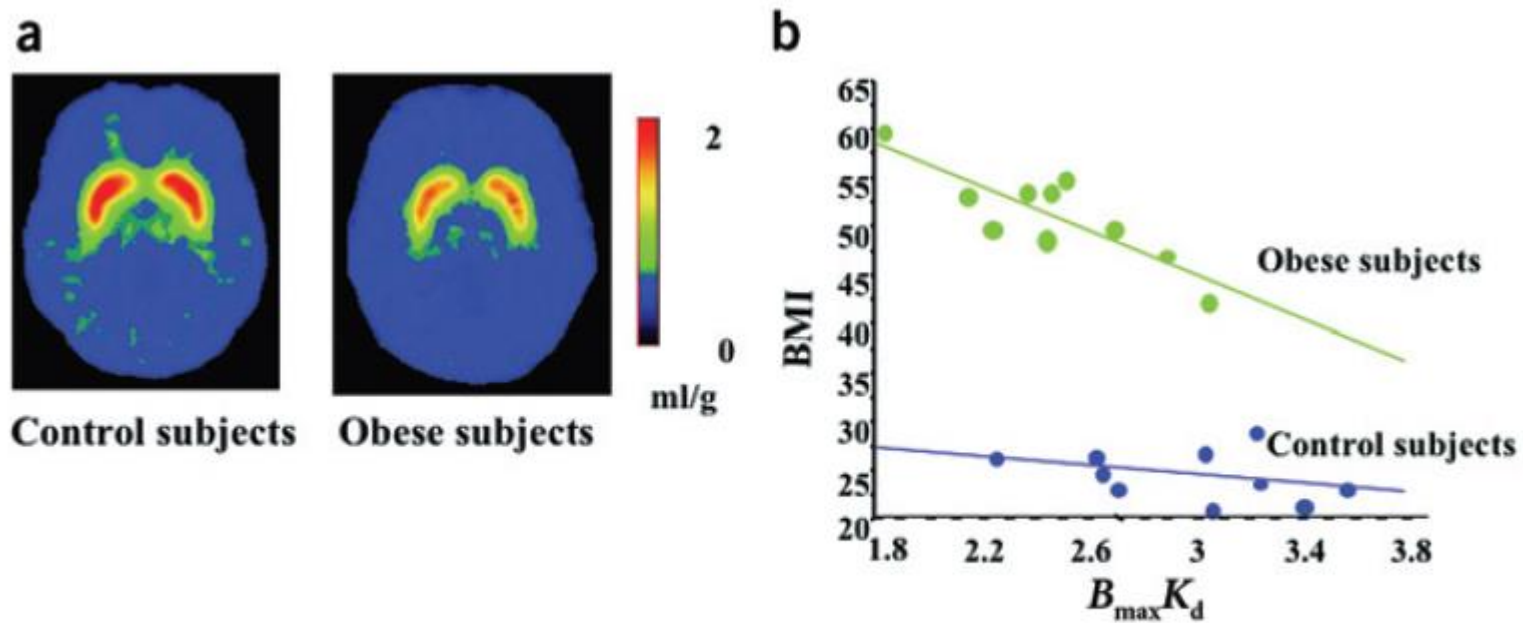
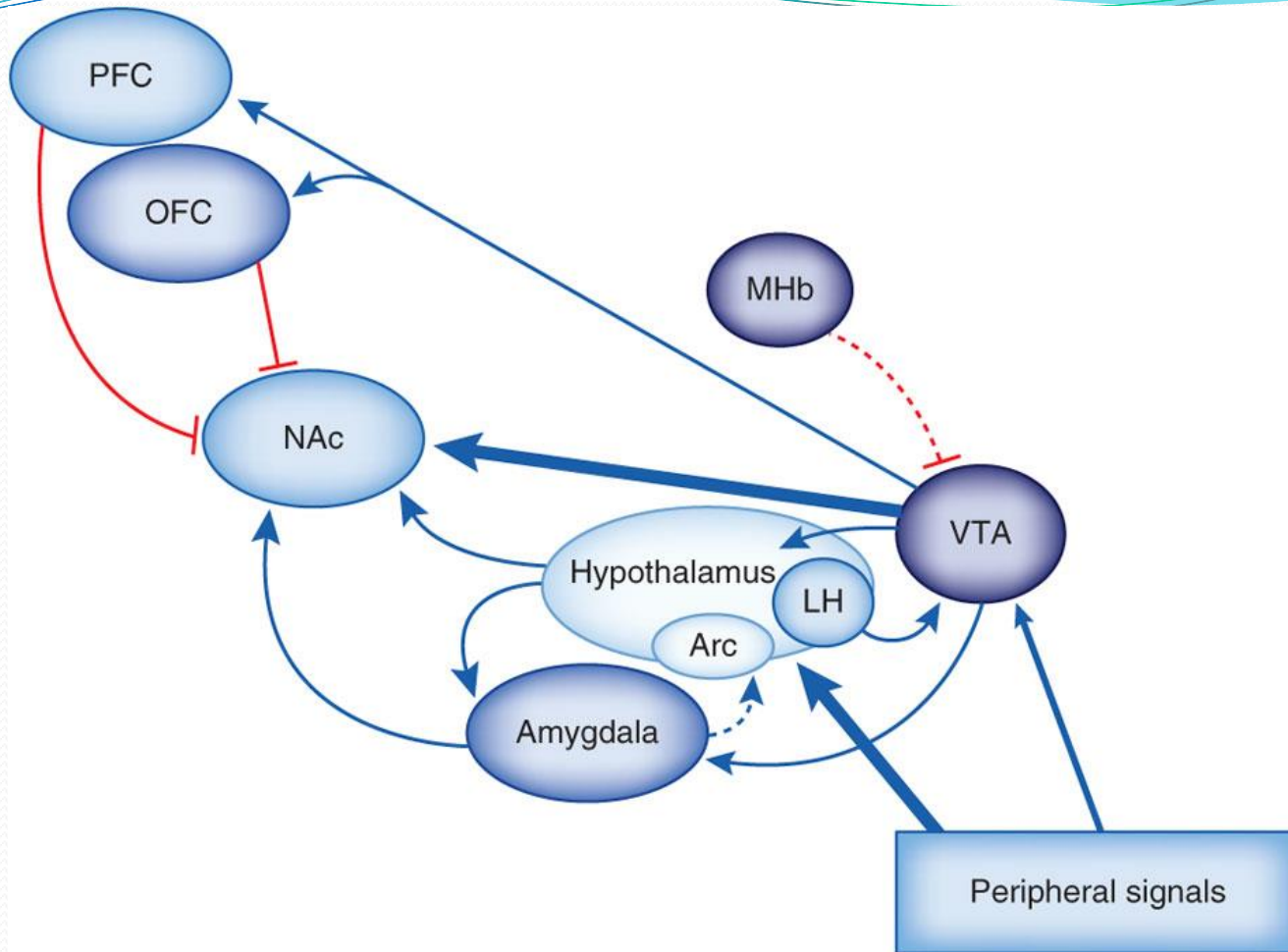


Figure 3 Role of dopamine D2 receptors in obesity. (a) Dopamine D2 receptors in controls and in obese individuals. (b) Relationship between D2 receptors and body mass index (BMI).



**KEEP
CALM
AND**

**BLOCK THOSE
DOPAMINE RECEPTORS**



PFC: cortex préfrontal; OFC: cortex frontal orbital; MHb: midbrain-hindbrain boundary; VTA : aire tegmentaire ventrale, Nac: noyau accumbens.