

Balance énergétique, Régulation de la prise alimentaire et système neuroendocrinien

A) Introduction :

- Homéostasie énergétique : correspond à un **état d'équilibre dynamique** entre les **dépenses** (métabolisme de base, activité physique...) et les **apports d'énergie** (l'alimentation), permettant le maintien de la stabilité du milieu interne d'un organisme. Tous les mécanismes au niveau du SNC vont être à la base de cette régulation de l'homéostasie énergétique.
- L'homéostasie énergétique est **contrôlée et régulée** à plusieurs niveaux selon un **modèle de rétrocontrôle** (le dialogue entre la périphérie (TA, muscle, foie et système gastro-intestinal) et le système nerveux central informe le cerveau en continu sur le statut nutritionnel et métabolique de l'organisme qui orientera les différentes voies en fonction).
- Les interactions sont de natures hormonales, métaboliques ou nerveuses.
- L'**intégration** et le **traitement des signaux afférents** par le SNC impliquent la mise en jeu de plusieurs systèmes de **neurotransmetteurs**.

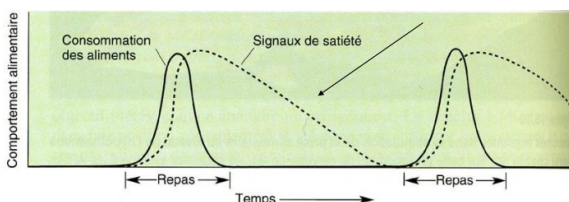
Ils permettent grâce au SNV (intégrations à court terme) et à l'axe hypothalamo-hypophysaire endocrinien (intégrations à long terme) :

- * L'adaptation de la prise alimentaire
- * L'adaptation du métabolisme

Cette régulation est **biphasique** (régulation à court terme puis à long terme)

- A court terme (sur un seul repas), l'apport énergétique est déterminé par la **taille** et la **valeur calorique** du repas. La régulation à court terme est indépendante du tissu adipeux.
- L'**homéostasie énergétique** se mesure sur du **long terme**, elle **se réalise sur plusieurs jours** et correspond à une **régulation** mettant en jeu des **phénomènes de stockage** et de **mobilisation des réserves**. Cette régulation à long terme est à la base de l'homéostasie énergétique.

B) Régulation physiologique du comportement alimentaire :



- **Rassasiement** (plénitude) / **satiété** (fin de faim).
- **Au cours du repas**, on va produire des signaux de satiété qui vont, à un moment, interrompre le repas et donc inhiber la prise alimentaire pour une certaine durée.
- En parallèle à ces signes de satiété, on aura toutes les voies métaboliques qui sont associées à une phase postprandiale, ou

à une phase post absorptive.

C) Les signaux de régulation périphériques :

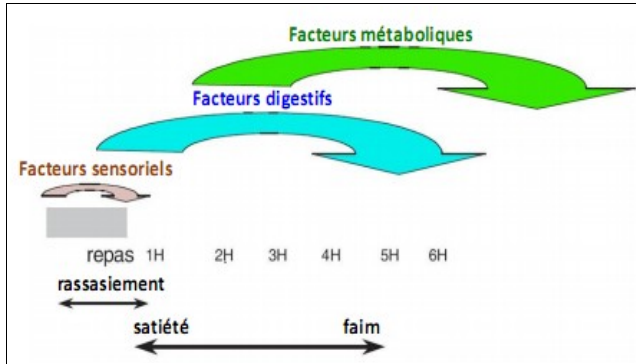
- Les neurones hypothalamiques reçoivent des **signaux périphériques** via le glucose, leptine, ghréline, adiponectine, résistine et l'insuline.
- Ils répondent à ces signaux en modifiant la **synthèse de neuropeptides**.
- Ces signaux afférents interagissent entre eux et peuvent être séparés en 2 catégories : les signaux de régulation à court terme, et ceux à long terme. (Long terme : hormones comme leptine, résistine, adiponectine qui sont des adipokines, reflet de la réserve énergétique au niveau du TA).

1. Les signaux de régulation à court terme

- Ils sont générés:
 - * **Indépendamment** de la masse adipeuse.
 - * **Relation directe** avec la prise alimentaire..
- La durée d'action de ces signaux correspond à l'**intervalle interprandial**.

- L'information remonte via le nerf vague.
- Ils interviennent :
 - * **Sur le volume et la durée de la prise alimentaire qui le génère**
 - * **Sur la durée de la période de satiété qui fait suite à cette prise alimentaire.**
 - * **Sur le rassasiement lors de la prise alimentaire suivante**

La cascade de satiété correspond à la réponse à court terme, elle détermine la durée de satiété en fonction :



a) Facteurs sensoriels : (mécanismes réflexes) aspect/goût/odeur/texture des aliments.

b) Facteurs digestifs : dès que le bol alimentaire va arriver dans l'estomac, et au fur et à mesure qu'il va être transformé en molécules simples (AA, glucose, acides gras), il y aura **stimulation des mécanorécepteurs de la paroi gastrique**. C'est la 1^e vague d'infos :

- Intégration par le SNC : **effet satiétogène**.

Informations sur la quantité (+++) et la composition des

aliments ingérés

- Informations sensibles : transmises par voie vagale jusqu'au tronc cérébral (effet satiétogène transitoire) : * **Distension gastrique via des mécanorécepteurs.**

- * **Impact des glucides + lipides via des chémorécepteurs.**

- Hormones et peptides entéro-gastriques : production par les cellules neuroendocrines du tube digestif, du pancréas et du foie en réponse à l'arrivée des aliments dans le duodénum.

- **Cholécystokinine (CCK) :**

- * Sécrétion en réponse à l'arrivée de lipides et de protéines dans la lumière intestinale, son taux reste élevé jusqu'à 5h.

- * Peptide présent dans le **tractus gastro intestinal** et le **cerveau**.

- * Impliquée dans plusieurs fonctions physiologiques telles que l'activation de la sécrétion des sels biliaires, la stimulation de la sécrétion du pancréas, la motilité intestinale et l'inhibition de la motilité gastrique.

- * Agit en se liant aux récepteurs (Rc) CCKr. Les Rc CCK sont des Rc **couplés aux protéines G**.

L'administration de CCK inhibe la prise alimentaire par la réduction de la taille et de la durée du repas.

- **Peptide YY 3-36 (associé au glucagon) :**

- * Sécrété pendant la période postprandiale par les cellules de l'intestin grêle et le colon **proportionnellement au contenu énergétique du repas** (++ sécrété après un apport en graisse important)

- * Polypeptide de 36AA appartenant à la famille de peptide PP (NPY, PYY et PP).

- * 2 formes circulantes de PYY : **PYY 1-36 (forme complète)** et **PYY 3-36** (la forme prédominante).

- * **PYY 3-36 est un signal actif anorexigène** produit par le clivage N-term de Tyr-Pro.

- * Suite à une prise alimentaire, PYY est libéré dans la circulation avec un pic à 1-2h.

- * Ses récepteurs sont les récepteurs Y, il en existe 6 isoformes (1, 2 et 5 surtout).

- **Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) :**

- * Dans les cellules de l'intestin qui produisent du pro-glucagon (pro-glucagon= glucagon+peptide surajouté). Le clivage protéolytique produit un fragment : le glucagon-like peptide (GLP) -1.

- * Après un repas, GLP-1 est sécrété dans la circulation sanguine : **exerce un effet de satiété** (effet inhibiteur sur la prise alimentaire après injection intra-veineuse).

* Les cellules nerveuses exprimant le Rc du GLP-1 se trouvent essentiellement au niveau du noyau arqué (NA) de l'hypothalamus.

c) Facteurs métaboliques : métabolisme substrats énergétiques envoie des signaux permettant au cerveau de contrôler la prise alimentaire (et de déterminer la durée de la satiété après ce repas) :

* Diminution de l'utilisation du glucose, de l'oxydation des AG ou de l'ATP intra-hépatique => augmente la prise alimentaire.

* Production hépatique d'ATP : hypothèse du pool d'ATP hépatique dans les mécanismes contrôlant la prise alimentaire.

La sécrétion des peptides digestifs dépend de la quantité (volume) et de la qualité (apport en glucose ou lipide +/- important) du bol alimentaire. Elle permet donc de déterminer le temps de satiété nécessaire avant la prochaine prise alimentaire. Cette régulation à court terme n'intrègre **pas les réserves énergétiques déjà présentes dans l'organisme.**

2. Les signaux de régulation à long terme :

- Essentiellement de nature hormonale (action des peptides) :

* Leur intensité est liée à l'adiposité.

* Leur action est retardée par rapport à la prise alimentaire (PA).

- Mode d'action : * Modulent l'impact des signaux à court terme sur les régions cérébrales qui contrôlent la prise alimentaire.

* Exercent des **effets directs** sur les voies hypothalamiques responsables de l'équilibre énergétique: -

Facteurs diminuant la prise alimentaire : **insuline** (informe le cerveau sur le statut glucidique mais le glucose franchit la BHE donc le glucose viendra aussi apporter l'info) / **leptine** [hormone de satiété] (sécritée par le TA en fonction des réserves de la masse adipeuse = informe le cerveau sur les stocks). **La quantité de leptine sécrétée est directement proportionnelle au volume de la goutte lipidique.**

- **Facteurs augmentant la PA :** **ghréline.**

2 zones du SNC vont intervenir : **la zone réflexe** qui nous échappe et **la zone de régulation localisée** dans l'hypothalamus. Ceci engendre 2 phénomènes : la satiété (court terme) provenant du tractus digestif et l'adiposité (long terme).

D) Régulation nerveuse :

- Une partie de la régulation de l'homéostasie énergétique est assurée **par le SNC et le SNA.**

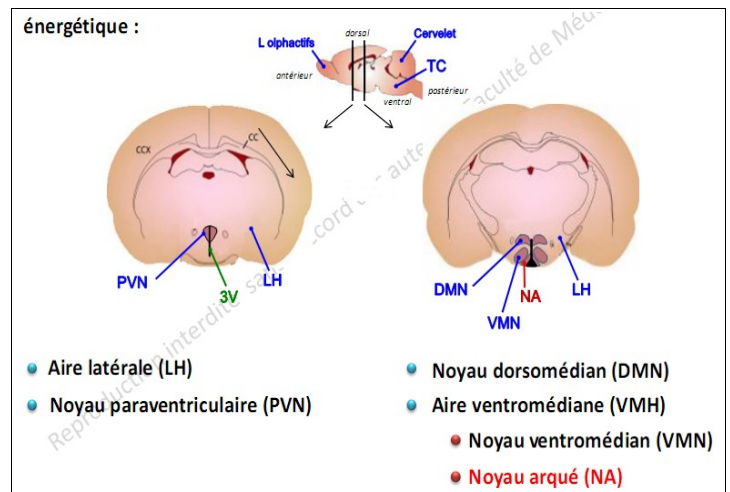
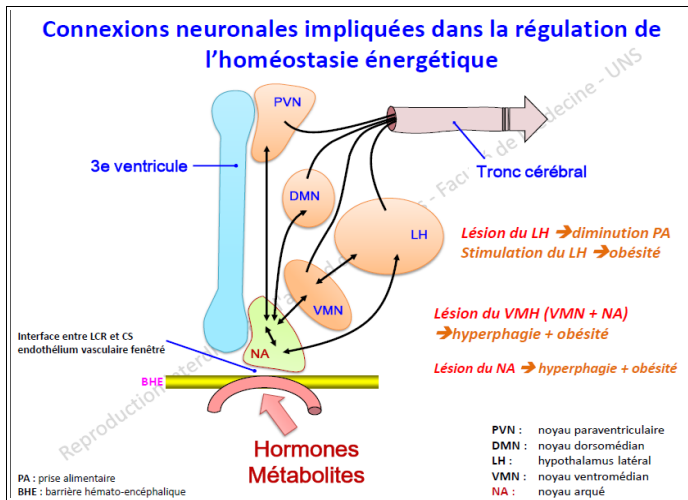
• SNC = **hypothalamus** : principal centre d'intégration des informations **en provenance et en partance vers les tissus périphériques.** Il intègre à la fois les signaux circulants métaboliques, hormonaux, et les signaux nerveux issus du tronc cérébral (SNA)

L'hypothalamus est localisé autour du 3^e ventricule. Les structures qui le composent sont impliquées dans la régulation de l'homéostasie énergétique :

* LH et PVN constituent les neurones de 2^e ordre => départ de l'info vers les tissus cibles.

* NA : élément régulateur de la prise alimentaire, associé au VMN => réception de l'info.

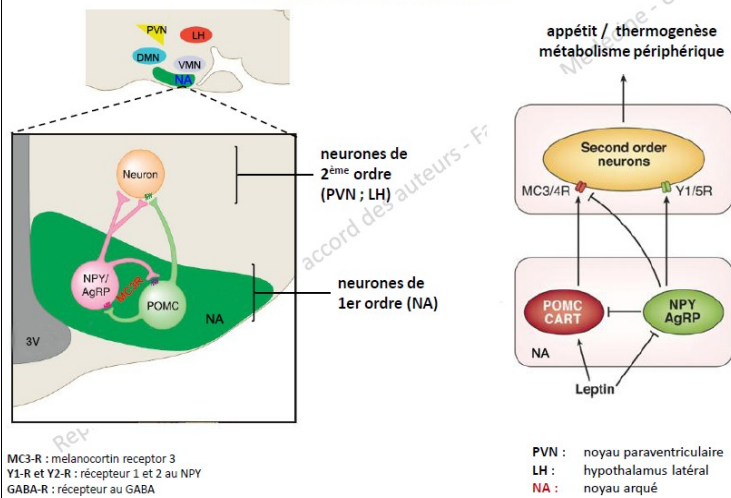
Les communications inter neuronales entre les différentes aires (NA++) permettent la régulation de l'homéostasie



1) Noyau arqué (NA)

- Localisé à proximité du 3e ventricule et de l'émence médiane, il est collé à la BHE. Il se trouve à l'interface entre LCR et la circulation sanguine.
- L'endothélium vasculaire **au niveau de l'émence médiane** présente la particularité d'être **fenêtré, il n'y a pas de réelle BHE qui protège le NA**. C'est au niveau de cette zone que vont pouvoir se faire les échanges et ainsi transmettre au SNC les infos portées par les hormones et par les différents métabolites.
- Le NA est la « clé de voute » de la réception de l'info périphérique au niveau du SNC et de l'adaptation de ce SNC à la préparation de la réponse aux infos afférentes qui lui ont été apportées. C'est le seule qui reçoit les infos !
- Hétérogénéité de neurotransmetteurs :
 - * Neurotransmetteurs : dopamine, **GABA**, somatostatine, neurotensine, sérotonine, GHRH, dynorphine, encéphalines. (pas spécifique des messages de satiété ou de prise alimentaire)
 - * Neuropeptides : **NPY**, **AgRP**, **alpha-MSH**, **CART** impliqués dans la régulation de l'homéostasie énergétique.
- Complexité des projections neuronales : il y a des connexions entre les neurones du NA, entre le NA et les autres noyaux de l'hypothalamus (**PVN**, **LH**, **DMN**, **VMN**) et entre le NA et les structures extra-hypothalamiques impliquées dans la régulation de l'homéostasie énergétique.
- **L'action de nutriments** (court terme) et/ou **hormones** (long terme) sur certains noyaux hypothalamiques en particulier le NA **modifie l'expression, la sécrétion et l'activité de neurotransmetteurs spécifiques** => changements dans l'apport et/ou la dépense énergétique.
- Au sein du NA coexistent des neurones qui coexpriment :
 - Des neurotransmetteurs stimulants la PA :**
 - * Neuropeptide Y (**NPY**)
 - * Agouti-related protein (**AgRP**)
 - Des neurotransmetteurs inhibants la PA :**
 - * Proopiomélanocortine (**POMC**)
 - * Cocaïne and amphetamine-regulated transcript (**CART**)
- Ces neurones répondent aussi bien aux signaux énergétiques de court terme qu'aux signaux de long terme.

interconnexions possibles entre les neurones à NPY et à POMC au sein du NA



2) Interconnexions possibles entre les neurones à NPY et à POMC au sein du NA :

- Le neurone NPY va produire des neuropeptides qui vont stimuler la PA et les neurones POMC vont produire des neuropeptides qui vont inhiber la PA.
- Le noyau paraventriculaire PVN et l'hypothalamus latéral LH (neurones secondaires) vont réceptionner et intégrer les infos venant des deux projections neuronales du NA et envoyer une réponse au tissus périphériques
- C'est une transmission via une connexion synaptique avec sécrétion de neurotransmetteurs qui, en se fixant sur leurs Rc spécifiques (Rc Y de la famille des peptides PP par ex avec l'action du

NPY), vont apporter l'info au niveau du neurone secondaire.

3) Neurotransmetteurs du NA impliqués dans la régulation de la prise alimentaire :

Neurotransmetteurs	Orexigènes	Anorexygènes
Non peptidiques	Glutamate GABA dopamine	Sérotonine
Peptidiques	NPY AgRP MCH orexines	α-MSH CART TRH CRH

Implications non spécifiques
Implications spécifiques

- Les cellules de l'hypothalamus expriment et sécrètent un certain nombre de neurotransmetteurs qui permettent de traduire l'information métabolique.
- Les neurotransmetteurs non peptidiques tels que glutamate, GABA, dopamine et la sérotonine sont associées à des mécanismes non spécifiques.

a. Les neuropeptides orexigènes (substance capable d'augmenter l'appétit)

Le neuropeptide Y (NPY)

- Neurotransmetteur appartenant à la famille des polypeptides pancréatiques qui est largement distribué dans le SNC ; il est sécrété par les cellules du pancréas et de l'intestin.
- Au niveau hypothalamique, les neurones à NPY proviennent essentiellement du NA (on en retrouve très peu au niveau du PVN et du LH).
- Son action passe par sa liaison à des Rc de type RCPG / Rc Y1R à Y6R. Les récepteurs Y1R, Y2R et Y5R, ont une meilleure affinité pour NPY (et pour PYY 3-36 aussi) et semblent être plus impliqués dans le contrôle de la PA.
- Injection de NPY dans l'hypothalamus => stimule la PA DIRECTEMENT, diminue les dépenses énergétiques et induit la lipogénèse dans le foie et le TA.
- Si le statut énergétique est négatif (jeûne, lactation [activité métabolique forte] ou déficit insuline) => augmentation de la concentration en NPY.
- Les neurones à NPY sont stimulés par une baisse des concentrations circulantes de leptine et insuline. Ces hormones inhibent directement l'expression du NPY par les neurones NPY).

AgRP (Agouti-Related Peptide)

- Le neurone AgRP est commun avec le neurone à NPY.
- Neuropeptide exprimé dans l'hypothalamus.

- Dans le système oréxigène, on parle du couple **NPY/AgRP** = 90% des neurones à **NPY du NA** synthétisent et libèrent des neuropeptides qui stimulent la PA.
- Exerce un effet **antagonisme direct** (≈inhibition compétitive) **sur α-MSH**, neuropeptide anorexigène, **sur les Rc de la satiété aux mélanocortines de type MC3-MC4** (neurones secondaires). **L'action orexigène d'AgRP n'induit pas un besoin de PA mais bloque toute info de satiété !**
- Les neurones à NPY du NA projettent principalement vers le PVN et le LH (neurones secondaires) mais également vers le VMN, le DMN et au sein même du NA sur les neurones POMC (satiété)

b. Les neuropeptides anorexigènes = coupe-faim = supprimeurs de l'appétit

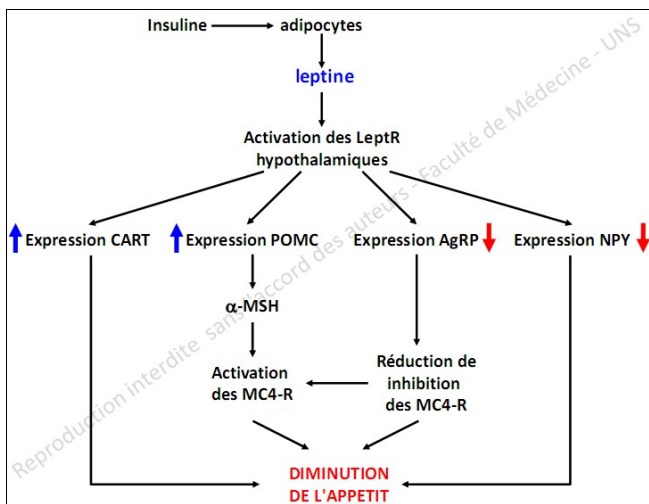
POMC

- Le principal neuropeptide anorexigène du NA est **l'α-MSH**, **il est produit par les neurones du NA : POMC**
- Ce peptide est clivé à partir de son précurseur, la pro-opiomélanocortine (POMC). La délétion du gène de la POMC entraîne une **obésité sévère** accompagnée d'insuffisance surrénalienne et d'anomalie de pigmentation.
- α-MSH exerce ses effets via sa fixation sur les isoformes MC3-R et MC4-R des Rc aux mélanocortines.
- Les neurones à α-MSH exercent un **tonus anorexigène permanent** via MC4-R. C'est AgRP qui joue le rôle d'antagoniste du récepteur MC4-R.
- Une stimulation de la PA résulte davantage de la suppression d'un tonus satiétogène par l'intermédiaire du système à AgRP.

CART

- Peptide retrouvé dans la majorité des neurones à POMC, ainsi le système anorexigène du NA est constitué de «**neurones à POMC/CART**».
- Ce peptide est également présent dans le DMN et le LH où il colocalise avec la MCH, neuropeptide orexigène et dans les VMN, PVN et NTS.
- L'injection intracérébro-ventriculaire chronique de CART **induit une diminution de la PA associée à une perte de poids et à une diminution des insulinémie et leptinémie.**

4) Les hormones



La leptine

La leptine est **l'élément régulateur de la PA et du poids** chez les mammifères, elle est exprimée sur le gène ob et est **synthétisée par le TA** (fonction endocrine). Une déficience en leptine est marquée par une obésité importante. L'administration de leptine réduit l'obésité, l'hyperphagie et favorise le déclenchement de la puberté si elle est retardée.

- La leptinémie (=concentration de leptine dans le sang) est **proportionnelle à la quantité de cellules graisseuses** dans l'organisme => [leptine] élevée dans le cas de l'obésité.
- La leptine est une protéine **anorexigène** => présente en **grande quantité dans le sang**, elle provoque la **diminution de**

la PA.

- Peptide de 167AA libéré dans le sang; il passe la BHE uniquement au niveau du NA et agit sur des **Rc OB** (deux isoformes : Lr-1 et Lr-2) dont les principaux sont localisés au niveau **de l'hypothalamus**.

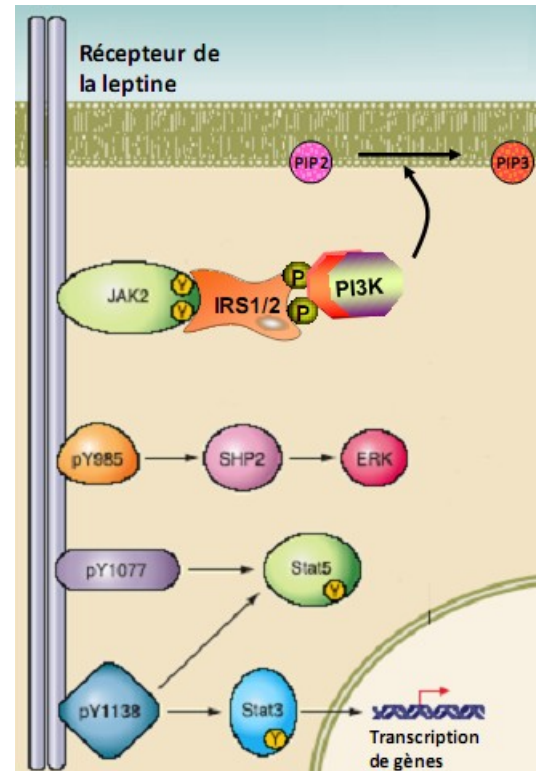
- La leptine : * **inhibe** directement les neurones **oréxigènes NPY/AgRP**.
* **stimule** directement les neurones **anoréxigènes POMC/CART**.
- Principaux effets : * Réduction de l'appétit.
* Augmentation de la thermogénèse.

Actions par modifications de l'expression des neurotransmetteurs **α -MSH, CART, AgRP et NPY** => **stimulation du système sympathique**.

- Le Rc de la leptine est constitué de :
 - * Un domaine extracellulaire où se fixe le ligand.
 - * Un seul domaine transmembranaire.
 - * Un domaine cytoplasmique de signalisation.
- Il fait partie de la famille des Rc de cytokines de classe 1 (Rc dépourvu d'activité tyrosine/kinase).
- Les Rc de la leptine impliquent **la voie de signalisation spécifique aux cytokines JAK/STAT** qui conduit à des modifications de la transcription de certains gènes.
- En réponse à la fixation du ligand, la Tyr kinase JAK2 se fixe sur le Rc et s'active.

Elle phosphoryle alors 3 Tyr (**Tyr985, Tyr1077, Tyr1138**) => constituent autant de points d'ancrages associés au départ de voies de signalisation différentes.

JAK va permettre l'activation de la lipide kinase et la phosphorylation du facteur de transcription **Stat 3** (phospho : dimère -> facteur de transcription) qui va ensuite migrer au noyau, se fixer sur la séquence consensus et **activer les gènes Stat 3 dépendants**.



La ghréline

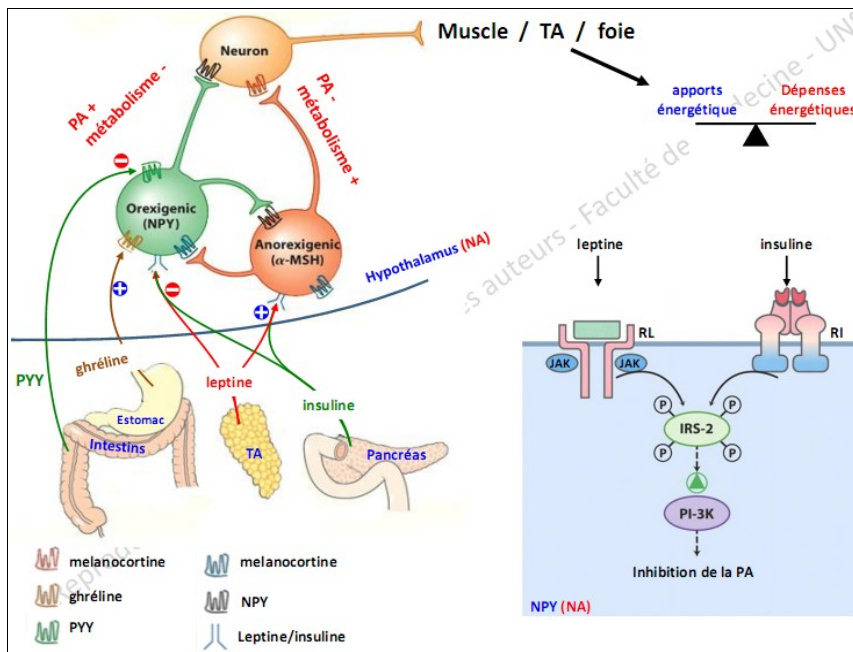
- Sécrétée principalement par l'estomac.
- Effet **oréxigène** = effet opposé de la leptine.
- Elle est présente dans l'hypothalamus où elle **active les neurones NPY/AgRP et inhibe l'activité des neurones POMC** => **stimulation de l'alimentation et la diminution des dépenses énergétiques**.
- La ghrélinémie est diminuée au cours de l'obésité humaine, et est élevée chez les patients souffrant d'anorexie mentale.
- La ghréline exerce ses effets sur la PA via le Rc GHS-R. Le Rc GHS-R1a est exprimé au niveau des neurones NPY/AgRP dans le NA de l'hypothalamus.

5) Intégration du bilan énergétique par le cerveau

La régulation globale de l'homéostasie énergétique à long terme se fait par l'action :

- * Des 2 hormones anoréxigènes, leptine et insuline, qui agissent sur les neurones POMC et répriment les neurones NPY.

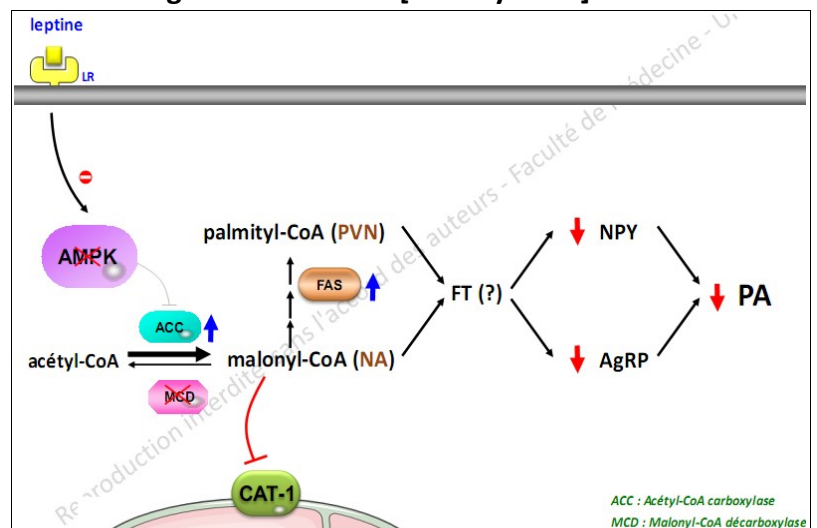
* De l'hormone oréxigène : la ghréline, qui stimule les neurones NPY/AgRP et réprime les neurones POMC.



E. Contrôle de l'appétit au niveau SNC en POSTPRANDIAL

- Glycémie et insulinémie augmentent => **inhibition de l'AMPK**.
- **Augmentation insuline** => diminution de la sécrétion de ghréline (blocage de l'effet oréxigène).
- Le **tractus gastro-intestinal** sécrète du **GLP-1**, ce qui induit la satiété et potentialise la sécrétion pancréatique d'insuline.
- En même temps, diminution de l'AMPK par :
 - * Augmentation des [leptine] et de [α-MSH].
 - * Diminution des [AgRP] et [NPY].
- MAIS : Inhibition de AMPK => **activation de l'ACC => augmentation de la [malonyl-CoA]**.
- Augmentation de la [malonyl-CoA] : **inhibe CPT-1** des cellules de l'hypothalamus => **induction d'une diminution de l'appétit**.

Hypothèse actuelle : ce serait le malonyl-CoA du NA et le palmitoyl-CoA du PVN qui seraient les éléments responsables de l'induction des facteurs de transcription ou des mécanismes de régression des gènes codant pr les neuropeptides oréxigènes. Donc il y a diminution/blocage de la production de NPY et d'AgRP et on garde alors le tonus satiétogène.



F. Contrôle de l'appétit au niveau SNC en POSTABSORPTIVE/JEÛNE

- Pas d'inhibition de l'AMPK car les taux de leptine, gréline et MSH sont diminués
- Activation de l'AMPK hypothalamique car les concentrations de ghréline et AgRP sont augmentées

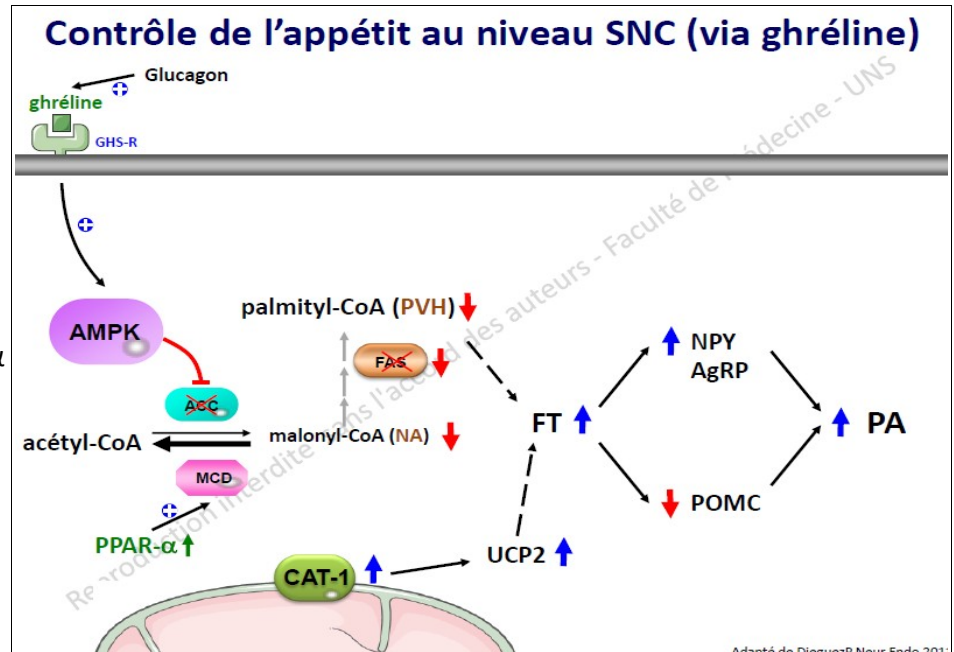
- **AMPK activée => inhibition de ACC** (Acétyl-CoA carboxylase).
- Le jeûne est également associée à l'augmentation de **PPAR- α** (facteurs de transcription) => **augmente l'expression de MCD**.
- **Inhibition de ACC et augmentation de MCD => baisse du [malonyl-CoA] hypothalamique => stimulation de l'appétit.**

En phase post absorptive, le glucagon favorise la production de ghréline qui se fixe alors sur son Rc dans le NA. La ghréline induit ensuite la production des neuropeptide oréxigènes (favorise l'expression de MCD) et active l'AMPK (inhibe l'ACC). En même temps la ghréline augmente l'expression de PPAR- α qui augmente la synthèse de MCD. S'il n'y a plus de malonyl-CoA, CAT-1 fonctionne et il y a catabolisme des AG produits par le SNC.

On aura une induction de la protéine découplante UCP2

(neutralise le gradient de protons et crée un phénomène de thermogénèse) qui va agir sur l'expression de facteurs de transcription (au niveau du NA et du PVN) qui vont favoriser la production de peptides orexigènes et l'inhibition de peptides anorexigènes.

En phase de **jeûne**, les cellules adipocytaires produisent de l'**adiponectine** qui va venir amplifier l'effet d'activation de la ghréline = effet surajouté.



Conclusion :

Lorsqu'on a faim, on a :

- * Un taux de ghréline augmenté.
- * L'insuline et la leptine sont basses.
- * Plus de malonyl-CoA dans votre SNC.
- * chaud (thermogénèse).
- * une synthèse de NPY.