

REGULATION DE LA BALANCE ENERGETIQUE

Introduction

Le SNC est informé en permanence du statut énergétique de l'organisme grâce à des signaux d'origine nerveuses (afférences vagales), hormonales (leptine, insuline, ghréline) et de nutriments (glucose, acides gras).

Une fois ces signaux intégrés par des neurones spécialisés au niveau du SNC (le **noyau arqué de l'hypothalamus HT** : [NPY + AgRP] et **POMC** [α MSH +CART]

qui sont considérés comme de « 1^{er} ordre » de ce processus d'intégration et avec le noyau du tractus solitaire NTS du tronc cérébral ou le système mésolimbique dopaminergique. Ils participent au contrôle de la prise alimentaire.

- des messagers efférents quittent le SNC via le SNA pour permettre une régulation fine des flux énergétiques (Production hépatique du glucose, lipogenèse, lipolyse ...) et la prise alimentaire en fin de besoins de l'organisme.

Parmi les nutriments des variations quotidiennes de [] plasmatiques des ag libres sont détectés par les neurones spécialisés dans l' HT. Ces neurones sont sensibles aux AGL envoient des informations à des structures cérébrales supérieures (système limbique, hippocampe, cortex), ce qui participe également à la régulation de la balance énergétique.

L'hypothalamus et le système Mélanocortines,

Le noyau arqué de l'HT joue un rôle fondamental dans la signalisation et l'intégration des messages circulants de satiété et de faim qui ne peuvent franchir la Barrière hématoencéphalique « BHE » comme la leptine, l'insuline la ghréline ou le peptide Y3-36 (PYY3-36).

Le NARC contient 2 populations neuronales clés dans la régulation du comportement alimentaire : les neurones ; de NPY/AgRP et neurones de POMC, considérés de 1^{er} ordre dans ce processus de régulation.

Les neurones à NPY et AgRP

Le neuropeptide Y (NPY) et Agouti - Related - Peptide, AgRP 2 puissants stimulants de la prise alimentaire.

Les neurones de pro-opiomélanocortine (POMC)

Qui sécrètent la α MSH et la Cocain and Amphetamine Related Transcript (CART), qui sont des agents anorexigènes (inhibent la prise alimentaire). Ces 2 populations neuronales *NPY/AgRP* et *POMC/CART* sont considérés de 1^{er} ordre dans l'intégration des signaux périphériques de satiété et de faim. Elles interagissent entre elles de manière ANTAGONISTE et projettent vers les neurones de « second ordre » dans d'autres régions de l'HT comprenant :

Le Noyau paraventriculaire NPV

Le N ventromédian (VMN) ou

Le Hypothalamus Latéral (LH)

Les neurones *POMC/CART*

Réduisent l'appétit et augmentent la dépense énergétique en activant les récepteurs à la Mélanocortine MC3-R et MC4-R de l'HT latéral, HL qui freine la production de la « Melanocortating-Hormone » et Orexines,

et stimulent la production de NPV : CRH, TRH, ADH, OT tous inhibiteurs de la motricité gastro-intestinale

de plus les neurones *POMC/CART* expriment à leur surface l'isoforme Y1 du récepteur au NPY dont l'activation inhibe l'activité des neurones *POMC/CART*

Les neurones *NPY / AgRP*

Qui synthétisent aussi le GABA ont une action opposée en exerçant un tonus inhibiteur directement sur les neurones *POMC/CART* et au niveau du NPV

Le NPV

Au sein du NPV se trouvent notamment des neurones à corticolibérines CRH, TRH, ADH, OT (inhibiteurs de la motricité gastro-intestinale).

Ces neurones expriment les différents isoformes de récepteurs à la mélanocortine dont l'action se traduit par une diminution de la production de TRH lors des périodes de jeûnes.

L'hypothalamus Latéral LH (OREXIGENES)

Considérés comme un centre de la faim, comprend une grande population de neurones incluant des sous populations de neurones exprimant des peptides OREXIGENES.

Les OREXIGENES A et B (hypocrélines)

Melanin- Cocentrating- Hormone = MCH, elle est parfois colocalisée avec CART,

LH reçoit de nombreuses projections NPY et α MSH provenant de l'ARC, de plus il existe un tonus inhibiteur entre LH et le VMN basé sur la libération de GABA par des afférences LH sur le NVM inhibant l'action anorexigène de NVM.

Le NTS = Le noyau du Tractus Solitaire et le Noyau arqué (régulation homéostatique)

Le NTS du Tronc cérébral et N ARC hypothalamique sont les 2 portes d'entrée des informations périphériques et sont complémentaires puisque le

-NTS et le 1^{er} relais central des informations nerveuses provenant du tractus digestif, il est ainsi qualifié de « **relais viscérotensif** » tandis que

Le N arqué intègre principalement les informations d'origine circulante, hormones et nutriments '**est le relais Métabolique**'

Le NTS peut également recevoir des informations hormonales ; *la Leptine et l'insuline en provenance de la périphérie relayées ou non par l'ARC*

L'essentiel des informations périphériques est véhiculé au NTS par le nerf vague afférent.

Le principal neurotransmetteur de l'aire intestinale est la CCK et les neurones de NTS expriment l'isoforme A du récepteur à la CCK.

Certains neurones du NTS expriment du Glucagon- Like-Peptide 1 GLP-1 et se projettent vers des régions de HT (NPV).

Axe cerveau – Intestin

Il existe 3 composantes de la prise alimentaire :

a : la phase préingestive, caractérisée par la sensation de faim

b. la phase prandiale : qui correspond à la prise alimentaire (per se) et au processus progressif de rassasiement

c. la phase post prandiale

caractérisée par l'état de satiété dont la durée est variable. Chacune de ces 3 composantes fait l'objet d'un dialogue entre le tractus intestinal et le SNC, au niveau de l'HT et le tronc cérébral et représente la majeure partie du mécanisme de régulation à court terme de la prise alimentaire.

Régulation de la prise alimentaire

La distension gastrique

Les mécanorécepteurs de la paroi gastrique

stimulés par le passage du bol alimentaire vont envoyer un signal, qui en empruntant la voie vagale, transmet l'information au tronc cérébral, via le relais viscéro-sensitif NTS. Cet effet satietogène est transitoire, la terminaison effective du repas ainsi que la régulation de satiété impliquent une cascade d'hormones et de peptides entérodigestifs.

Donc l'arrivée du bol alimentaire dans le tube digestif entraîne la sécrétion d'un certain nombre d'hormones ou de peptides entéro-gastriques satietogène produit par le pancréas, le foie et du tube digestif tels que la CCK, l'insuline, le glucagon GLP-1, PYY3-36 et l'oxyntomoduline qui réduisent la prise alimentaire.

La cholécystokinine CCK (pré-ingestive)

Peptide sécrété par certains entérocytes dans la circulation en réponse à l'arrivée de lipides et de protéines dans la lumière intestinale. L'administration de la CCK chez l'animal comme chez l'homme diminue la PA, ce signal de satietogène de la CCK est relayé via le nerf vague jusqu'au NTS

.

Le Peptide YY3-36

Sécrète pendant la période post- prandiale par les cellules endocrines tapissant l'intestin grêle et le colon. La [] plasmatique en PYY3-36 est corrélée à la quantité de calories ingérées se maintiennent élevées plusieurs heures après la fin du repas.

L'action anorexigène du PYY3-36 intestinal implique une inhibition directe des neurones oréxigènes NPY/AgRP du noyau arqué via l'action du récepteur présynaptique Y2 du NPY et en diminuant le tonus GABAergique qu'exercent les neurones NPY/AgRP sur les neurones anorexigène à POMC

1.3. Endocannaboides de l'aire Intestinale =relais de l'information nutritionnelle (Anorexigène)

Sont des dérivés de lipides d'origine nutritionnelle qui lie la nature lipidique du bol alimentaire avec un mécanisme à court et à long terme de diminution de la prise alimentaire. Il existe 2 endocannaboides : OEA et NAPE

L'insuline = régulation à long terme de la prise Alimentaire

La sécrétion d'insuline pendant la période post prandiale est stimulée par l'arrivée du glucose dans la circulation portale

-l'effet de l'insuline sur la prise alimentaire dépend de la dose et de la voie d'administration

Le Glucagon –Like- Peptide GLP-1

Il est sécrété par les cellules de l'intestin grêle (iléon) lors du passage du glucose à leur niveau.

Il renforce la sécrétion de l'insuline, il a également un effet inhibiteur sur la PA

Des récepteurs au GLP-1 sont exprimés au niveau du noyau arqué ainsi que dans le tronc cérébral et l'injection périphérique ou centrale de GLP-1 chez les rongeurs diminue de façon très importante la PA.

La Leptine (anorexigène)

C'est une hormone peptidique (167 aa) codée par le gène Ob (1994)

Elle est synthétisée par les adipocytes. C'est la 1^{ère} hormone à être identifiée dans le tissu adipeux.

Elle régule les réserves de graisses dans l'organisme, et l'appétit en contrôlant la satiété qu'elle augmente

Le taux de leptine peut diminuer en cas de régime alimentaire, de tabagisme et de jeûne

Mode d'action de la leptine (voie des Janus Kinase /stat)

La leptine exerce son action anorexigène c'est dire diminution de la prise alimentaire en se fixant sur l'hypothalamus (N ARC)

Ainsi, l'activation du récepteur LepRB à la surface des neurones NPY/AgRP de traduisant par :

-Une inhibition de leur action orexigène en diminuant leur libération, inhibant ainsi à long terme la PA et augmentation de la dépense énergétique (même action que l'insuline)

Tandis que l'activation de ce récepteur à la surface des neurones POMC (α MSH) conduit à une augmentation de l'activité de ces neurones par libération accrue de α MSH augmentant ainsi La PA et diminution de la dépense énergétique

La ghréline (orexigène, 1999)

C'est une hormone peptidique de 28 aa sécrétée principalement par l'estomac (fundus) et le duodénum et secondairement par les cellules epsilon du pancréas

Elle est également produite dans le noyau arqué de l'hypothalamus, ou elle stimule l'hormone de croissance 'GH' par l'hypophyse antérieure. C'est la seule hormone circulante connue qui stimule l'appétit.

Son taux augmente avant les repas (pré-ingestive) et diminue après ceux-ci, elle est l'antagoniste de la leptine

Pour exercer son effet orexigène, la ghréline est acylée par une enzyme : Ghrelin-O6Acyl-Transferase (GOAT)

Chez l'homme et les rongeurs, l'administration de la ghréline se traduit par une augmentation de sensation de faim et de la PA, ainsi que des sécrétions acides et de la motricité gastrique

Mode d'action de la ghréline

Elle exerce son action orexigène (augmentation de PA et masse adipeuse) au niveau du noyau arqué de l'HT par l'intermédiaire de son récepteur sécrétagogue de l'hormone de croissance : **GHS-R**

Couplé aux Protéines G (GPCP), en interagissant directement sur les neurones NPY/AgRP via le tonus inhibiteur GABAergique sur les neurones POMC en libérant AgRP qui s'oppose à l'action de α MSH sur les récepteurs à la mélanocortine de type 4 MC4-R situés sur les neurones de 2nd ordre (HT lateral) et en libérant le NPY qui va inhiber les neurones POMC via l'activation du récepteur NPY-Y1 couplé aux protéines G.