Déclaration d'intérêts de Guillaume Ferreira

- Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports

  Non

- Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion

  Non

- Intérêts financiers (actions, obligations)

  Non

- Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance

  Non

- Réception de dons sur une association dont je suis responsable

  Non

- Perception de fonds d'une association dont je suis responsable et qui a reçu un don

  Non

- Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie

  Non

Du plaisir à la surconsommation: revue sur les circuits cérébraux de la récompense

Ferreira Guillaume

Unité NutriNeuro
INRA – Université de Bordeaux

Journées Francophones de Nutrition
(12-14 Décembre 2012, Lyon)

Symposium: Sucre et addiction

1 **Plaisir alimentaire**
et circuits cérébraux de la récompense

2 **Surconsommation, obésité**
et circuits cérébraux de la récompense

3 **Obésité et addiction alimentaire**

1 Plaisir alimentaire et circuits de la récompense:

a- Réponse hédonique spontanée aux aliments

b- Système dopaminergique et consommation

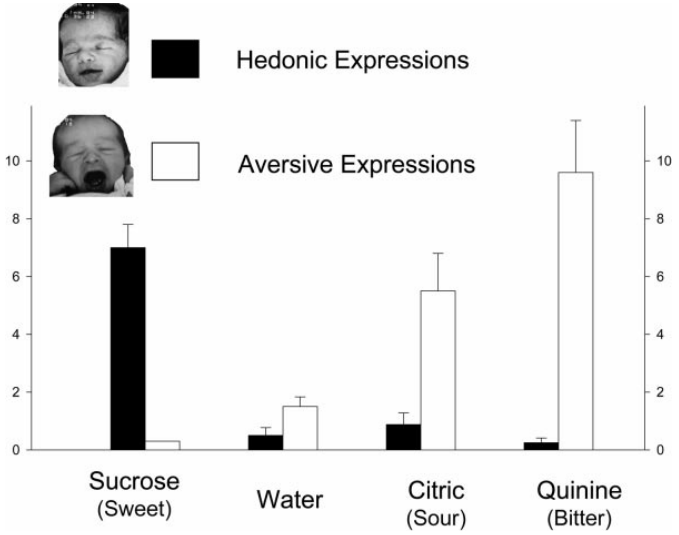
c- Dopamine et préférence alimentaire

d- Dopamine et anticipation

1a *Réponse spontanée (innée) aux aliments*

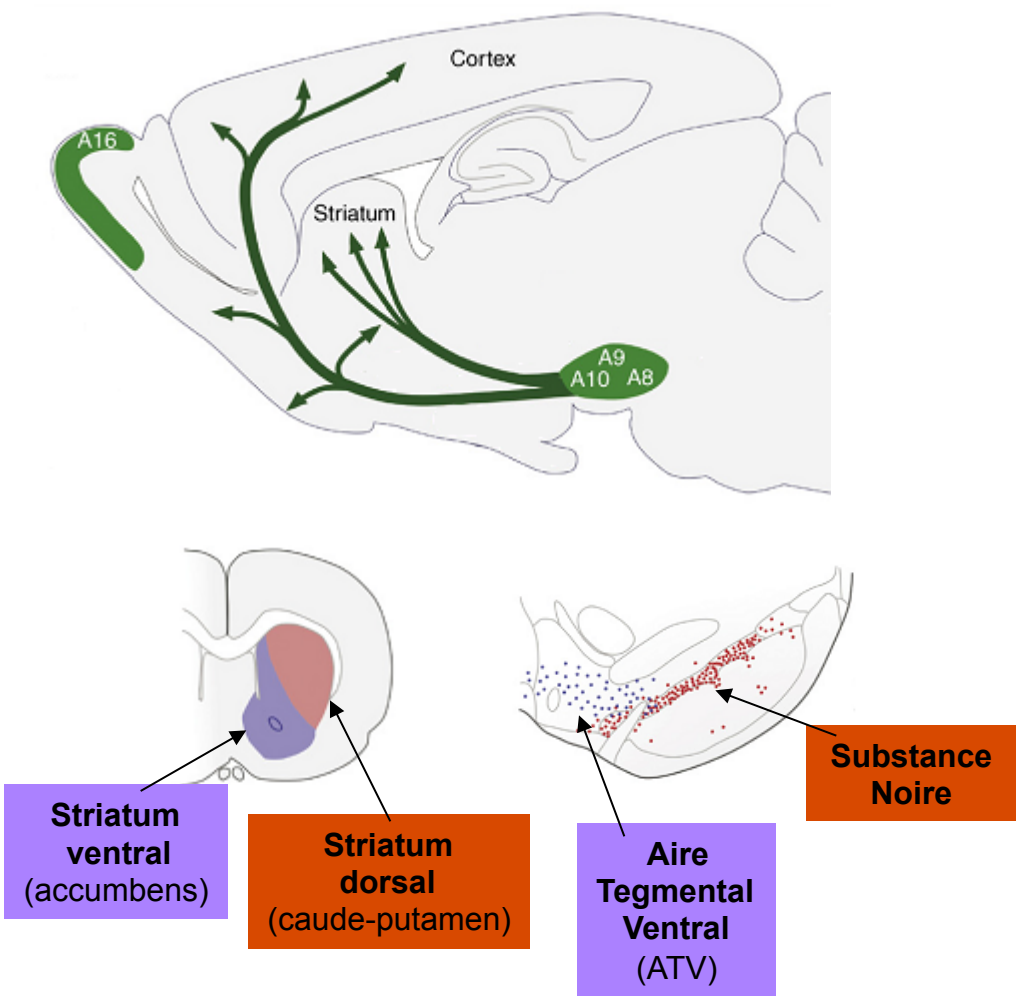
Réaction au sucre

Réaction à l'amer



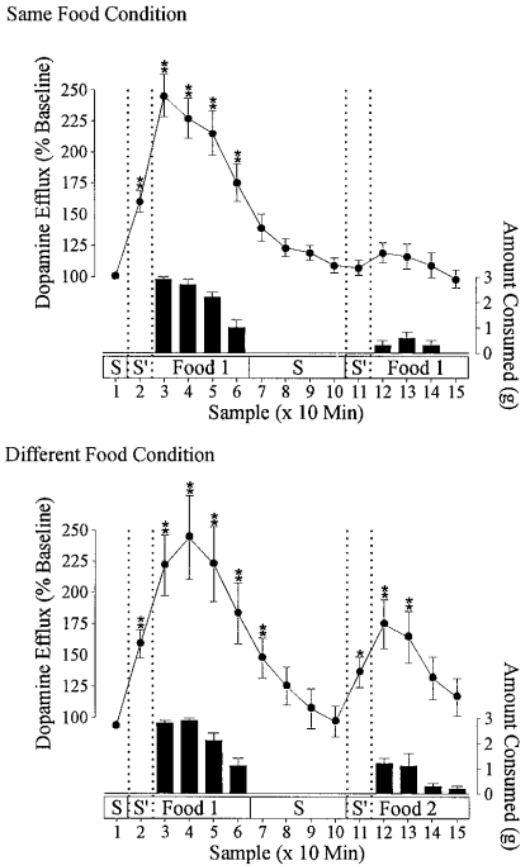
Berridge, ***Neuroscience and Biobehavioral Reviews,*** 2000

1b Système dopaminergique et consommation



Björklund and Dunnet, ***Trends in Neuroscience***, 2007

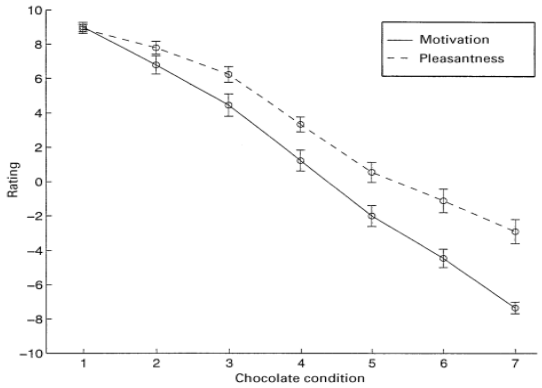
Libération de dopamine lors de la consommation d'un aliment palatable
(satiété sensorielle spécifique)

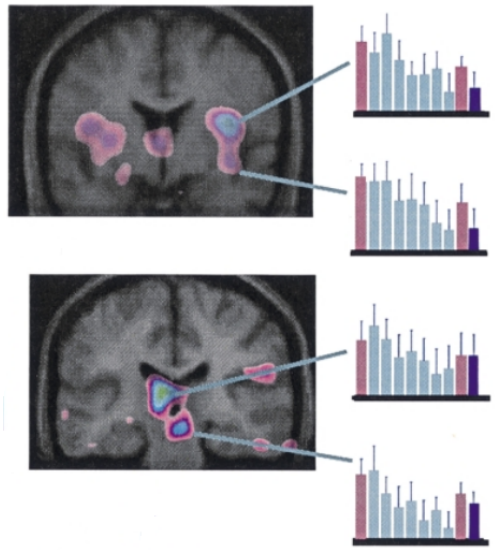


Ahn & Phillips, ***The Journal of Neuroscience***, 1999

1b *Système dopaminergique et consommation*

Activation des circuits de la récompense (ATV, striatum) lors de la consommation liée au plaisir *(IRMf)*



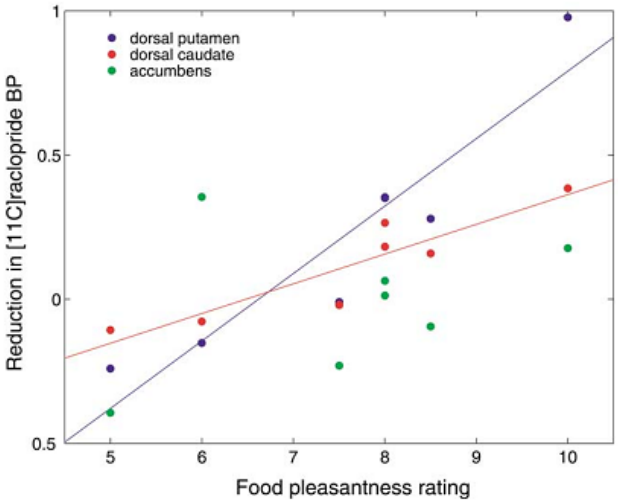


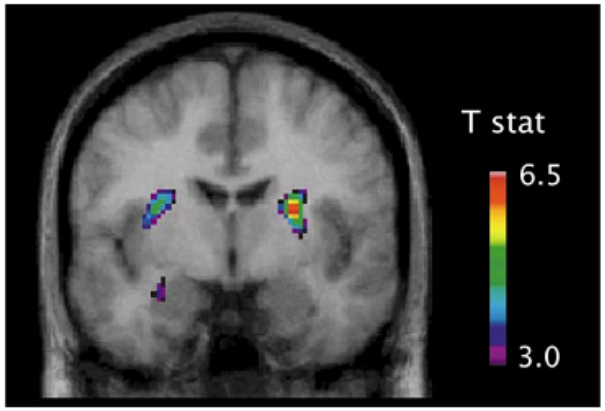
Putamen
Insula

ATV

Small et al., ***Brain,*** 2001

Libération de dopamine striatale lors de la consommation liée au plaisir ressentie *(TEP)*

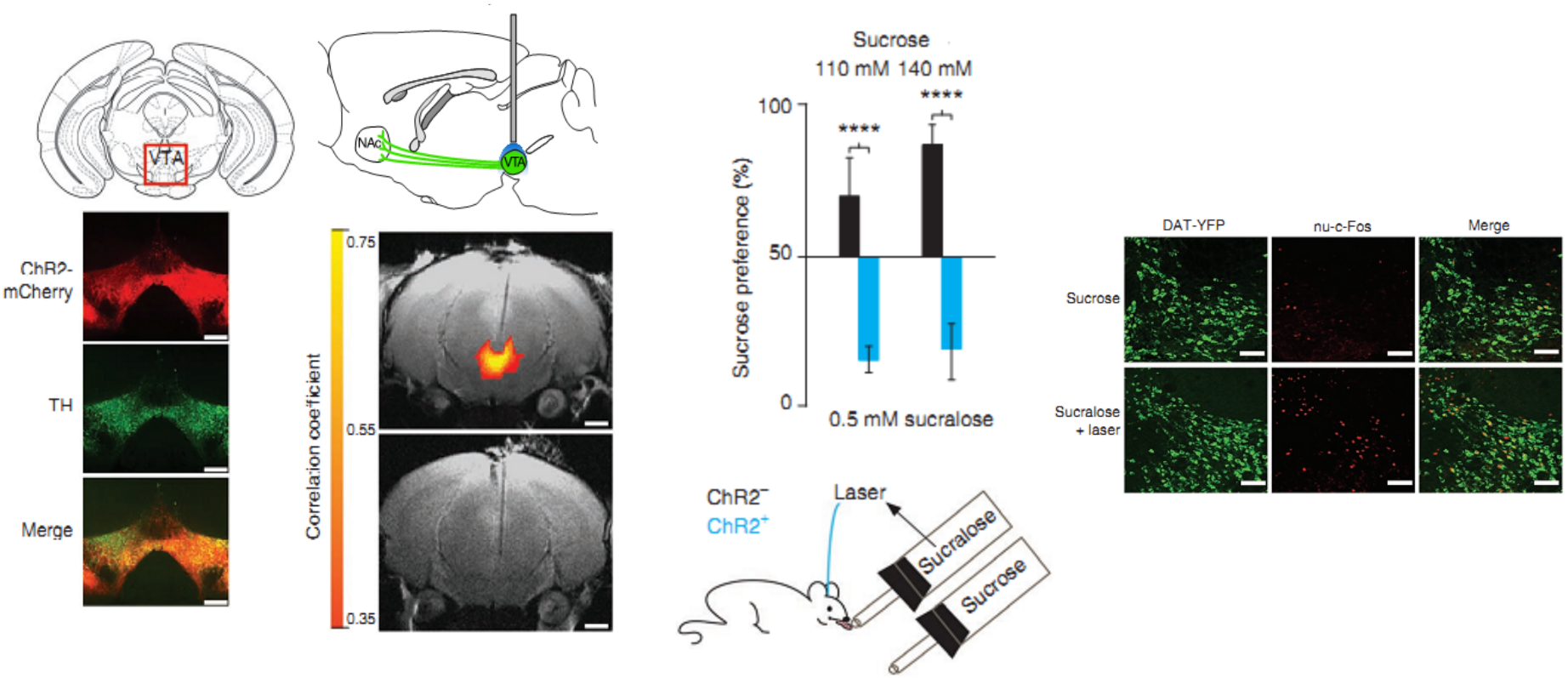




Small et al., ***NeuroImage,*** 2003

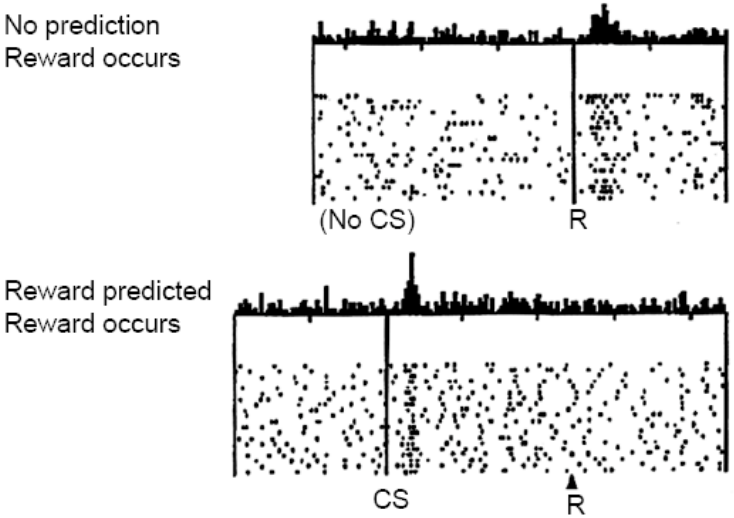
1c Dopamine et préférence alimentaire

La préférence alimentaire est dépendante de l'activation des voies dopaminergiques

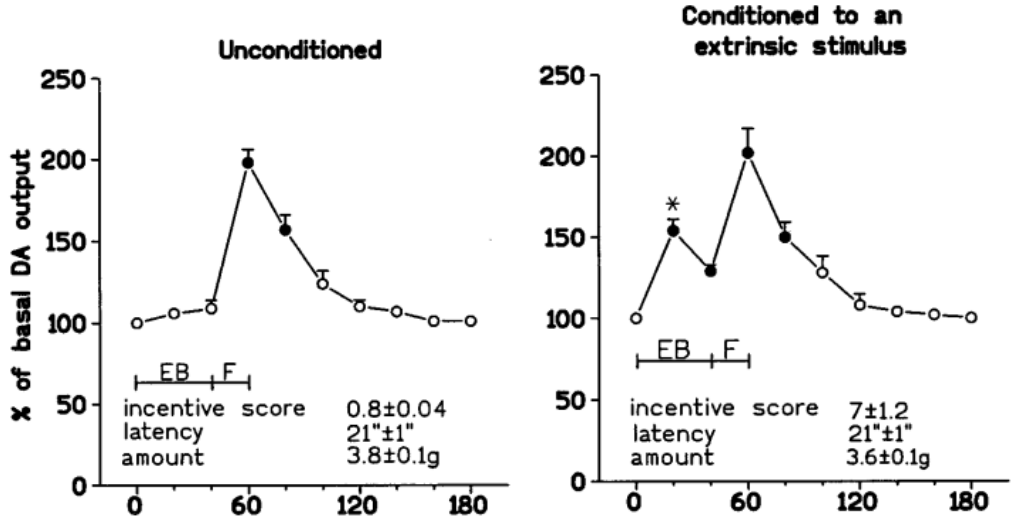


Domingos et al., ***Nature Neuroscience***, 2011

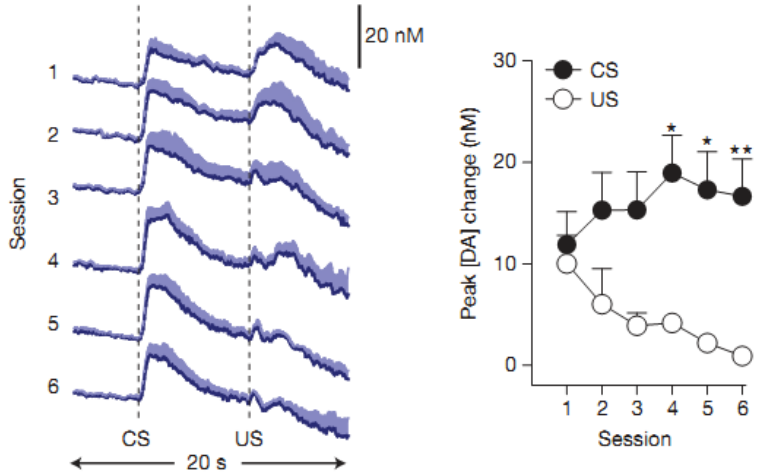
1d Dopamine et anticipation consommatoire (prédiction de l'aliment)



Schultz et al., ***Science***, 1997



Bassaero & Di Chiara, ***The Journal of Neuroscience***, 1997



Flagel et al., ***Nature***, 2011

Conclusion partie 1

Plaisir alimentaire et circuit de la récompense

Activation du ***système dopaminergique*** *lors de la* ***consommation d'un aliment palatable***

Rôle de la ***dopamine*** *dans la* ***préférence alimentaire***

Rôle de la ***dopamine*** *(après apprentissage) dans l'****anticipation consommatoire***

② Surconsommation, obésité et circuit de la récompense:

a- Déficience du système de la récompense dans l'obésité

→ *surconsommation pour compenser*

b- Hypersensibilité du circuit de la récompense dans l'obésité

c- Modèle dynamique de vulnérabilité à l'obésité

182 *Current Drug Abuse Reviews*, 2011, *4*, 182-189

Variability in Reward Responsivity and Obesity: Evidence from Brain Imaging Studies

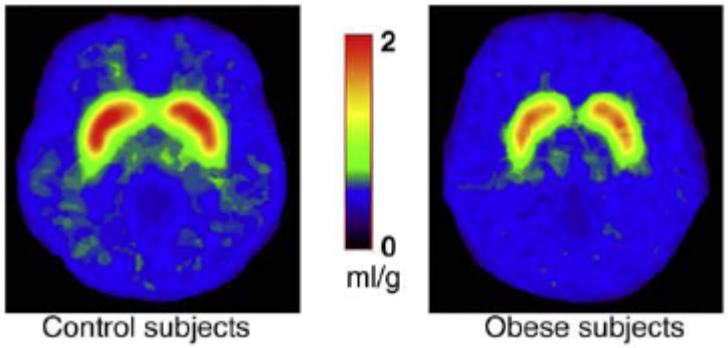
Kyle S. Burger and Eric Stice*

Eric Stice
Oregon Research Institute
USA

2a *Déficience du circuit de la récompense dans l'obésité*

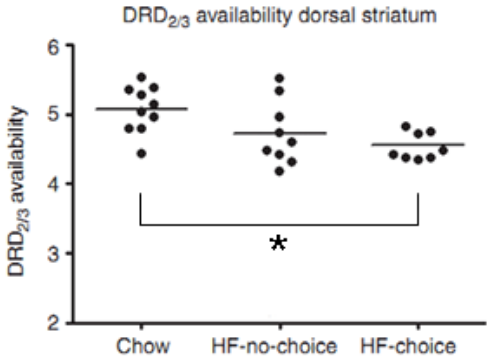
↓ disponibilité/expression des récepteurs à la dopamine au niveau du striatum

Activation striatale *(TEP)*



Wang et al., ***Lancet***, 2001

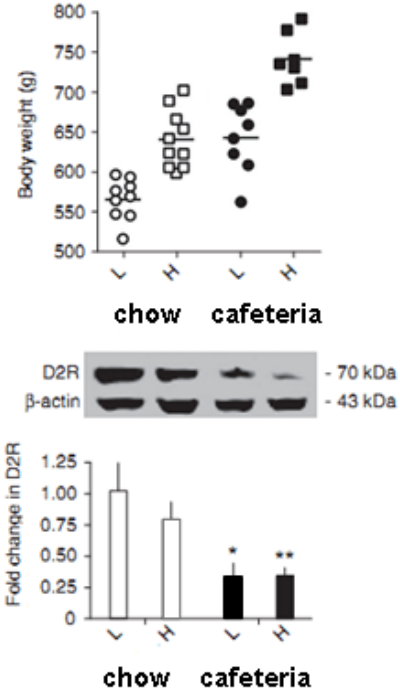
Importance de la palatabilité du régime



Van de Giessen et al., ***Obesity***, 2012

Vulnérabilité ou conséquence?

Conséquence d'un régime obésogène chez le rat

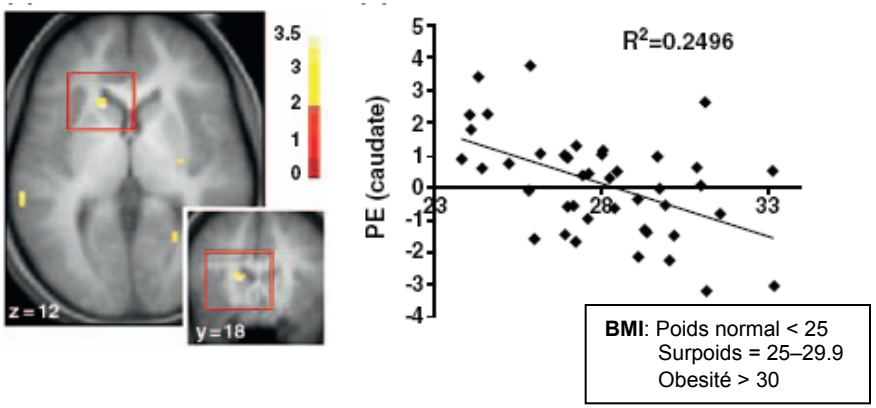


Johnson & Kenny, ***Nature Neuroscience***, 2010

2a *Déficience du circuit de la récompense dans l'obésité*

Consommation d'aliment palatable

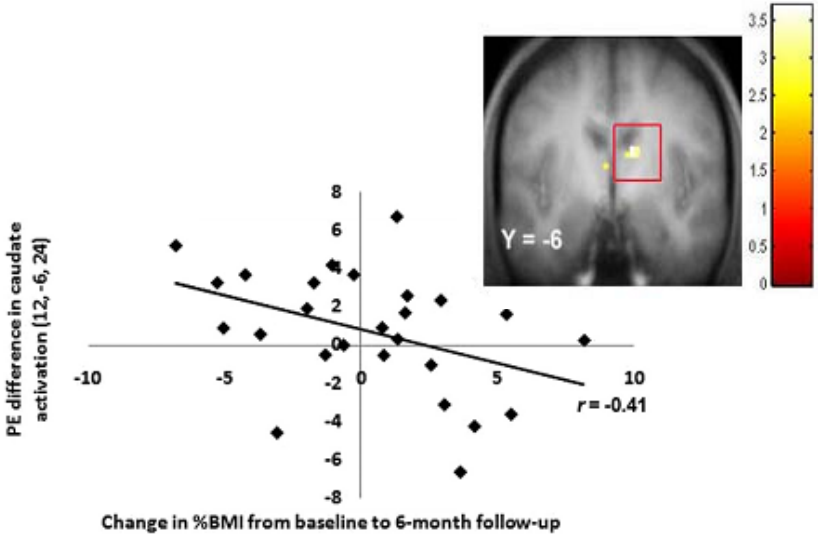
Activation striatale *(IRMf)*



Stice et al., ***Science***, 2008

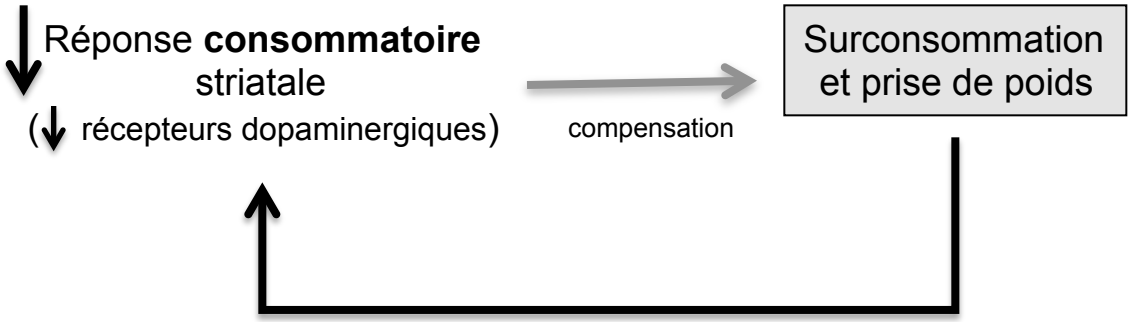
Conséquence de la prise de poids?

Etude chez l'homme sur 6 mois
(striatum - IRMf)



Stice et al., ***The Journal of Neuroscience***, 2010

2a *Déficience du circuit de la récompense dans l'obésité*

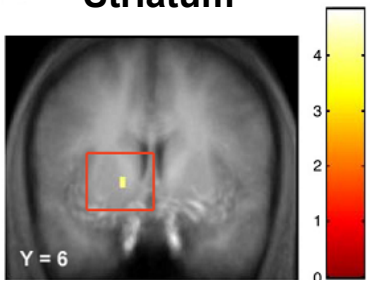


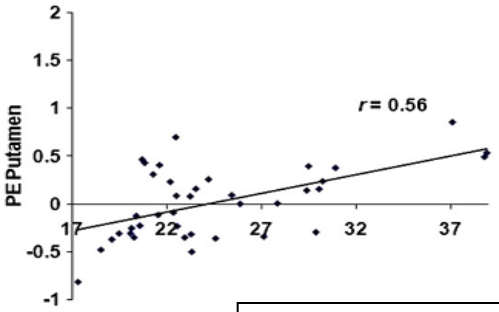
2b *Hypersensibilité du circuit de la récompense dans l'obésité*

Images d'aliments appétants

Activation cérébrale *(IRMf)*

Striatum

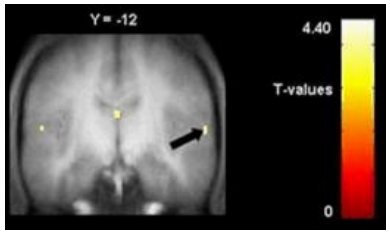


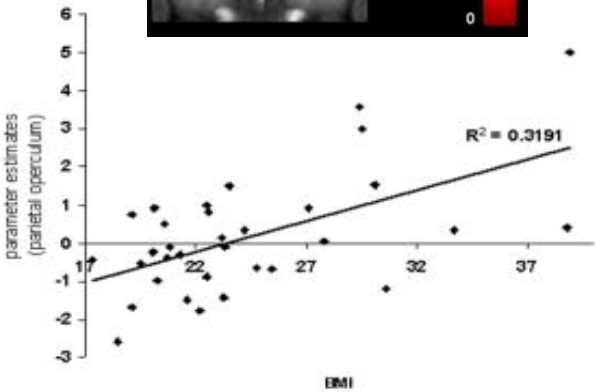


BMI: Poids normal < 25
Surpoids = 25–29.9
Obesité > 30

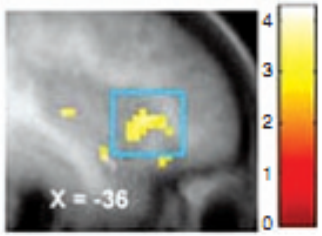
Stice et al., ***NeuroImage***, 2010

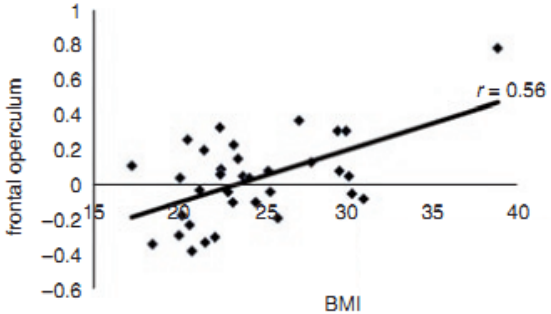
Cortex somato-sensoriel *(palatabilité)*





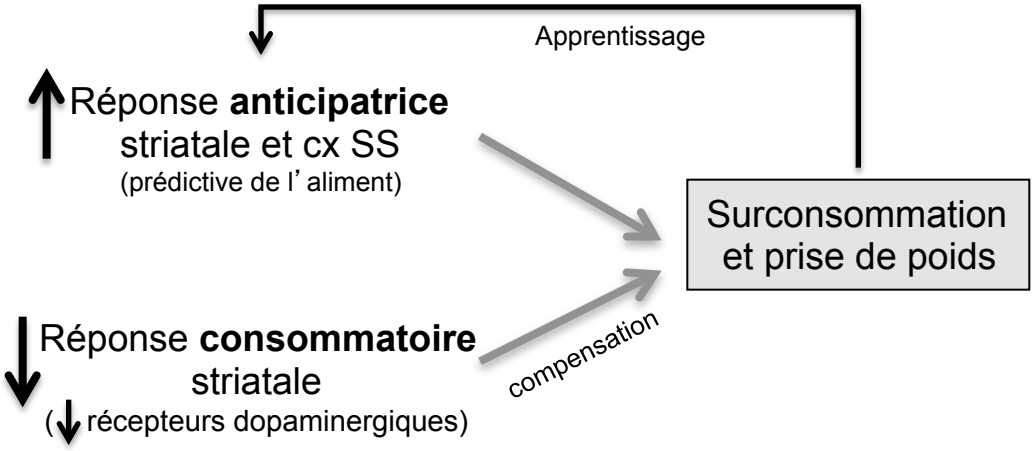
Stice et al.,
Journal of Abnormal Psychology, 2008



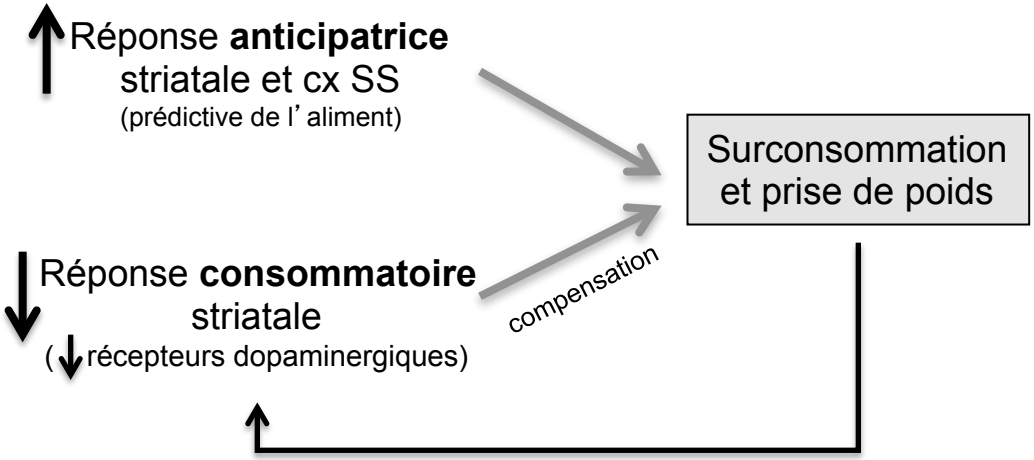


Yokum et al., ***Obesity***, 2011

2a *Déficience initial du circuit de la récompense dans l'obésité*



2b *Hypersensibilité du circuit de la récompense dans l'obésité*



2c *Modèle dynamique de vulnérabilité à l'obésité*

Vulnérabilité initiale ?

↑ Réponse **anticipatrice** striatale et cx SS
(prédictive de l'aliment)

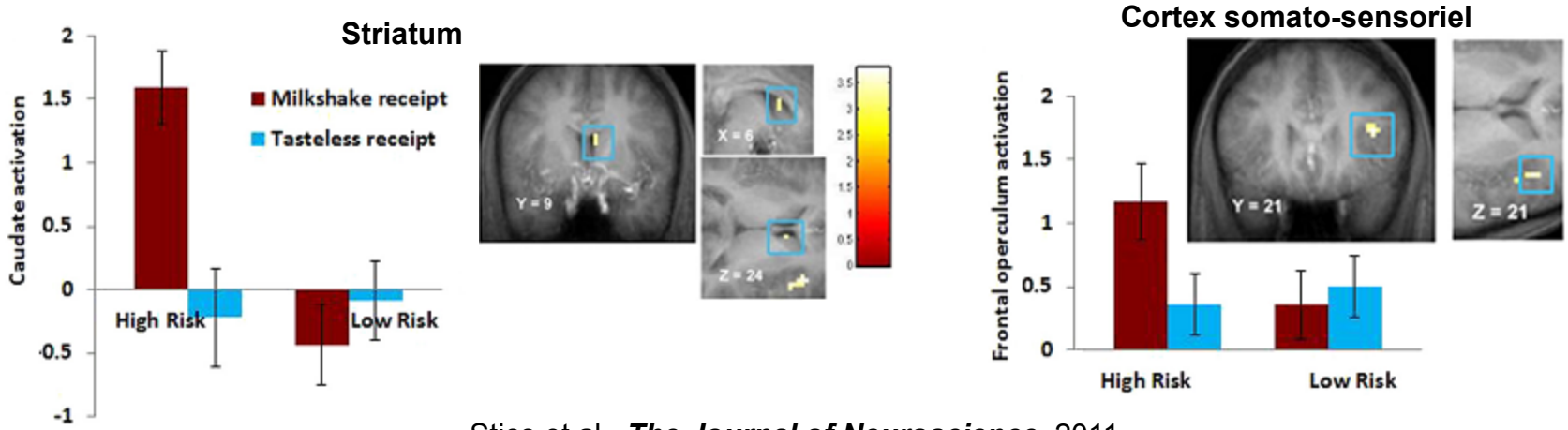
↓ Réponse **consommatoire** striatale
(↓ récepteurs dopaminergiques)

compensation

Surconsommation et prise de poids

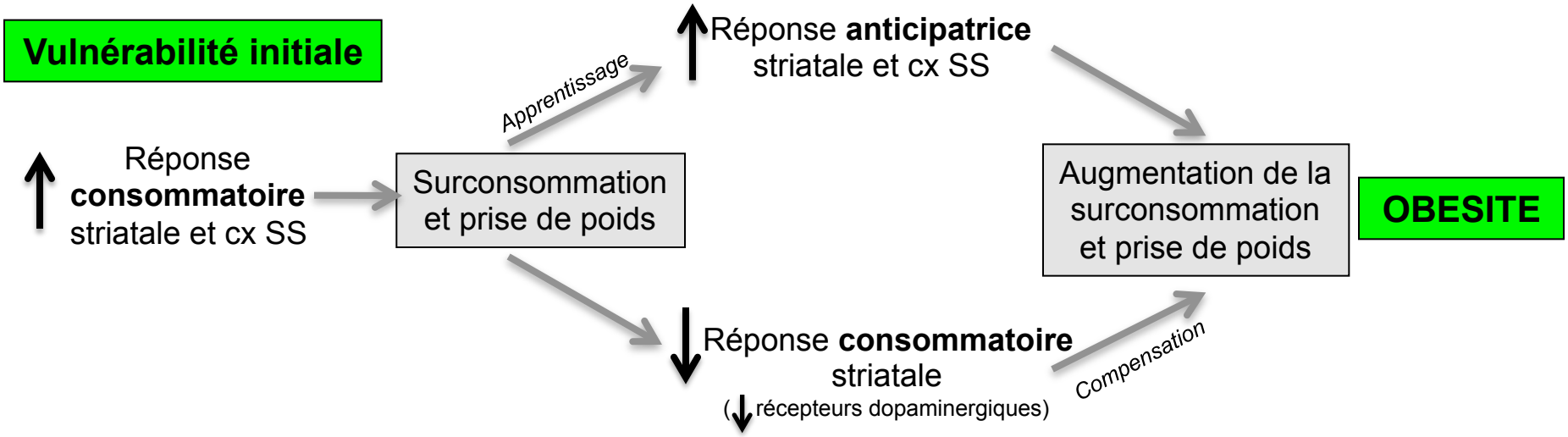
2 groupes d'adolescents minces (de même poids)
- faible risque d'obésité (2 parents minces)
- fort risque d'obésité (2 parents obèses)

Réponse anticipatrice = **Réponse consommatoire ≠**



Stice et al., ***The Journal of Neuroscience***, 2011

2c *Modèle dynamique de vulnérabilité à l'obésité*



Adapté de Burger & Stice, ***Current Drug Abuse Reviews***, 2011

3 Obésité et addiction alimentaire

Common cellular and molecular mechanisms in obesity and drug addiction

Paul J. Kenny

NATURE REVIEWS | NEUROSCIENCE VOLUME 12 | NOVEMBER 2011

Obesity and addiction: neurobiological overlaps

N. D. Volkow[1], G.-J. Wang[2], D. Tomasi[2] and R. D. Baler[1]

obesity reviews © 2012 International Association for the Study of Obesity

Obesity and the brain: how convincing is the addiction model?

Hisham Ziauddeen, I. Sadaf Farooqi and Paul C. Fletcher

NATURE REVIEWS | NEUROSCIENCE VOLUME 13 | APRIL 2012

The drive to eat: comparisons and distinctions between mechanisms of food reward and drug addiction

Ralph J DiLeone, Jane R Taylor & Marina R Picciotto

VOLUME 15 | NUMBER 10 | OCTOBER 2012 NATURE NEUROSCIENCE

3 *Obésité et addiction alimentaire: comparaison avec l'addiction aux drogues*

Différences :

- **Besoin physiologique** : aliment = OUI drogue = NON
- **Prévalence**: Obésité: forte (≥ 20%) Addiction drogue: faible (≤ 5%)

Similitudes :

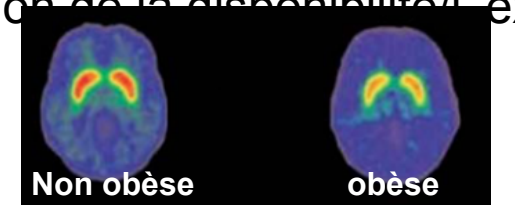
- Perte de contrôle : **Troubles compulsifs** (alimentaires : 3 x plus chez obèses / non obèses)

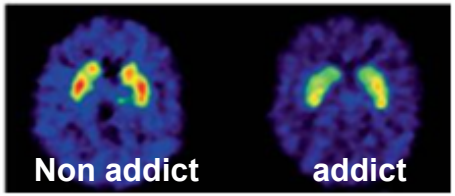
Problèmes: majorité des obèses ne présentent pas de troubles compulsifs
modèle animaux « binge-like eating » pas obèses

- Action *via* le **système de la récompense** (dopamine)

Problème: habituation pour nourriture (↓ libération dopamine) pas pour drogues

- Diminution de la disponibilité/l'exp **rgiques**





Conclusion

Activation des circuits de la récompense

(système striatale dopaminergique)

Plaisir alimentaire	***Surconsommation***	***Obésité***
Consommation Anticipation	Consommation ↑	Consommation ↓ Anticipation ↑

Limites

Striatum: - ventral *versus* dorsal (impulsivité *versus* compulsivité)
- autres structures importantes (cortex frontal) dans le système de récompense

Autres systèmes : - système opioïde (*liking* – *wanting*)
- peptides impliqués dans la prise alimentaire (leptine, insuline, ghréline, orexine …)

Mécanismes d'altération: inflammation / axe corticotrope

Perspectives Labo NutriNeuro

1

Chez l'homme obèse: effet bénéfique de la chirurgie bariatrique sur les activations frontostriatales *(IRMf)*

Projet ANR **OBEPSY** *(2011 - 2014)* L. Capuron

2

Tester chez l'animal le « ***Modèle dynamique de vulnérabilité à l'obésité*** »

- Evaluer la **libération de dopamine striatale** *avant* et *après* régime obésogène (microdialyse)
- Améliorer les performances en **augmentant la libération de dopamine** striatale par **optogénétique**

Projet Européen **NOVABRAIN** *(déposé en Février 2013)*

3

Manipulation du système de la récompense → choix alimentaires (HF/HS)

surexpression viral de récepteurs dopaminergiques → développement de l'**obésité**

Adapté de Trifilieff et al., *en révision*

Projet Européen **NUTRIMENTAL** (*déposé en Février 2013*)

2c Modèle dynamique de vulnérabilité à l'obésité

Surconsommation et prise de poids

↑ Réponse **anticipatrice** striatale et cx SS
(prédictive de l'aliment)

↓ Réponse **consommatoire** striatale
(↓ récepteurs dopaminergiques)

compensation

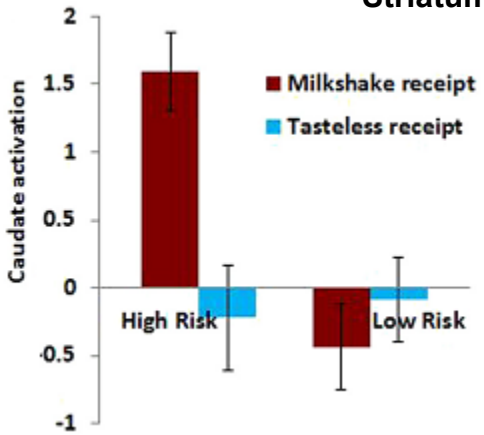
Augmentation de la surconsommation et prise de poids

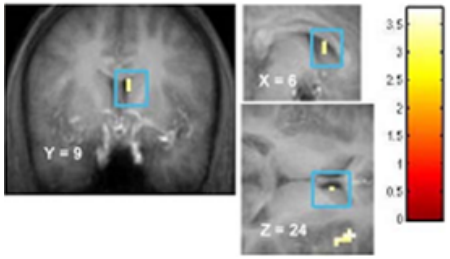
Vulnérabilité initiale ?

2 groupes d'adolescents minces (et de même poids) :
- faible risque d'obésité (2 parents minces)
- fort risques d'obésité (2 parents obèses)

Consommation d'un aliment palatable - *Activation cérébrale (IRMf)*

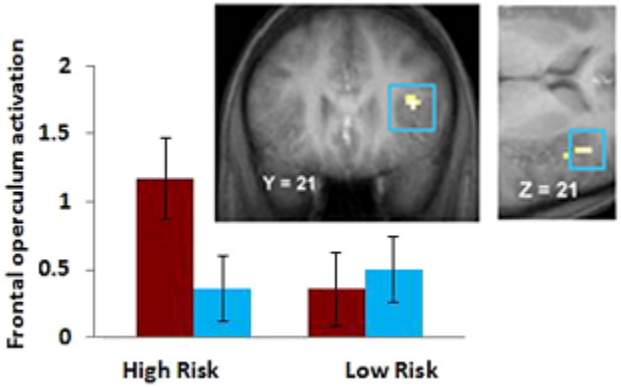
Striatum





Réponse striatale anticipatrice =
(prédictive de l'aliment)

Cortex somato-sensoriel



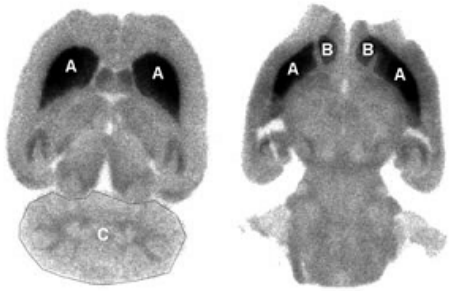
Stice et al., ***The Journal of Neuroscience***, 2011

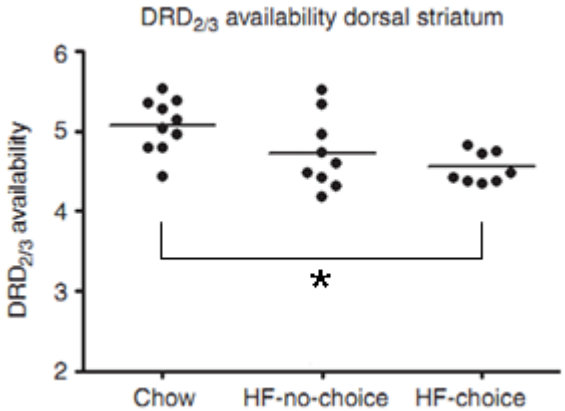
2a *Déficience du circuit de la récompense dans l'obésité*

↓ disponibilité/expression des récepteurs à la dopamine au niveau du striatum

Conséquence d'un régime obésogène chez le rat

Importance de la palatabilité du régime

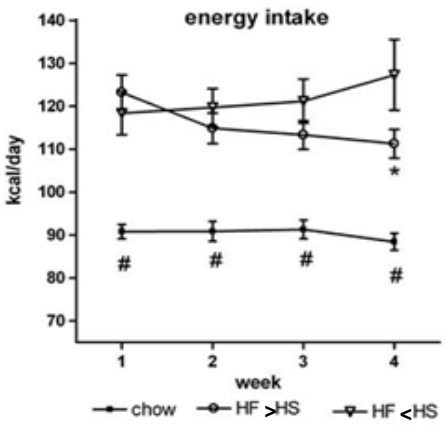


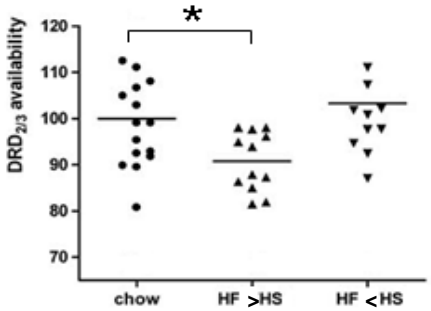


Van de Giessen et al., ***Obesity***, 2012

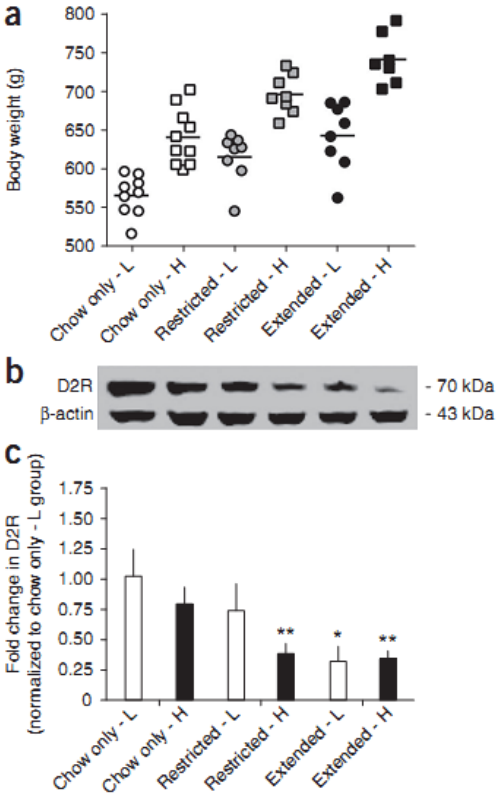
Importance du ratio lipide/carbohydrate

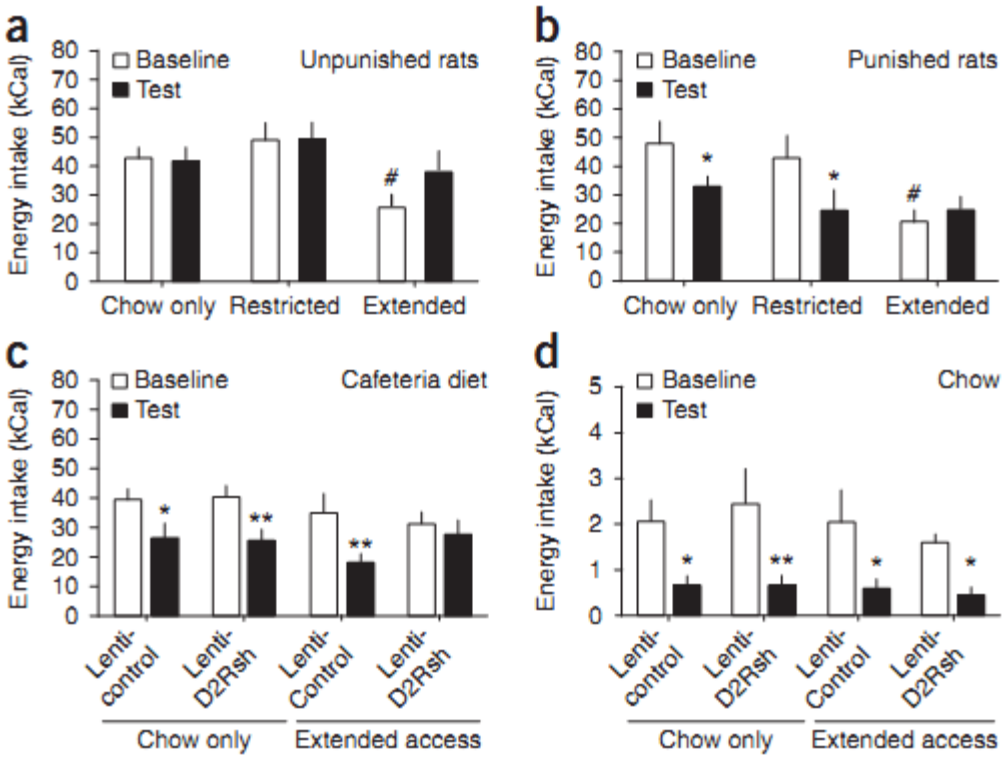
(pas l'énergie consommée, ni la prise de poids, ni l'adiposité)





Van de Giessen et al., ***International Journal of Obesity***, 2012

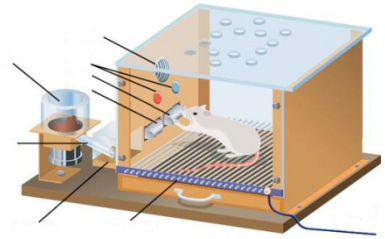




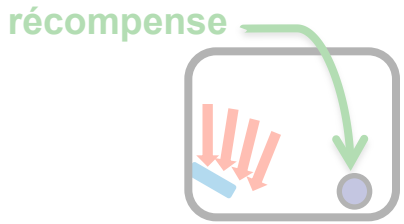
Johnson & Kenny, Nature Neuroscience, 2010

1 Caractérisation de l'addiction alimentaire

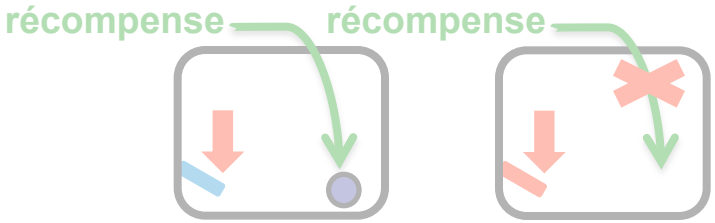
Basé sur le DSM IV (addiction), inspiré des tests chez l'animal (addiction drogues)



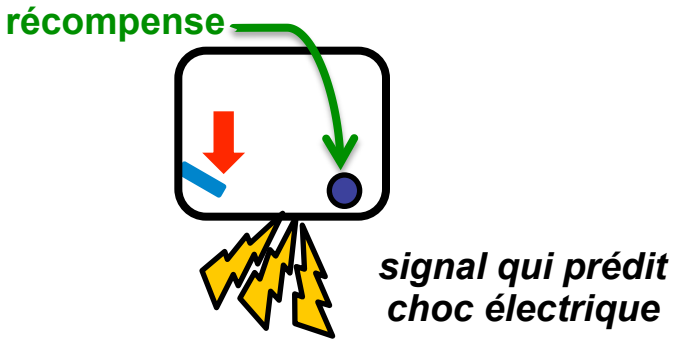
Forte motivation



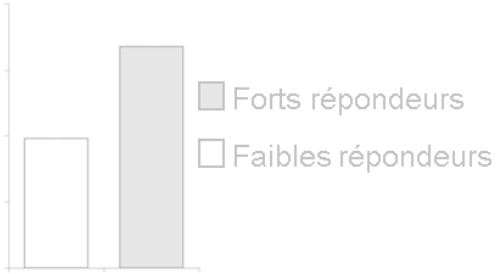
Difficulté pour limiter ou stopper la prise



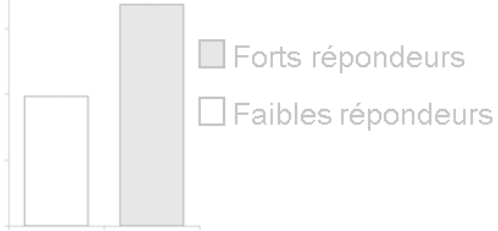
Consommation malgré conséquences négatives



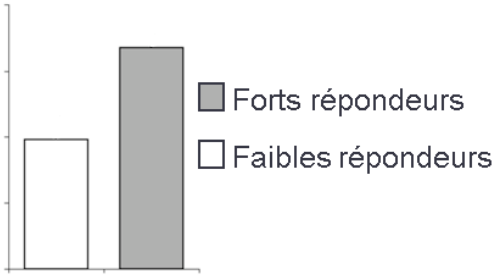
Nombre d'appui maximal



Ratio nombre d'appui / croquettes



Croquettes (% ligne de base)



1 Caractérisation de l'addiction alimentaire

- Forte motivation
- Difficulté pour limiter ou stopper la prise
- Consommation malgré conséquences négatives

Addict → **Forts répondeurs** aux 3 critères

Non addict → **Faibles répondeurs** aux 3 critères

1 Addiction alimentaire et susceptibilité à l'obésité

Addict

Non addict

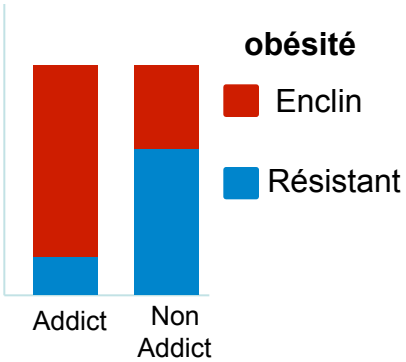
Régime obèsogène
(hyper palatable
riche en graisse/sucre)

3 mois

Enclin à l'obésité

Résistant à l'obésité

Résultat attendu



2 Addiction/obésité et fonctionnalité des voies dopaminergiques

Caractérisation de l'addiction

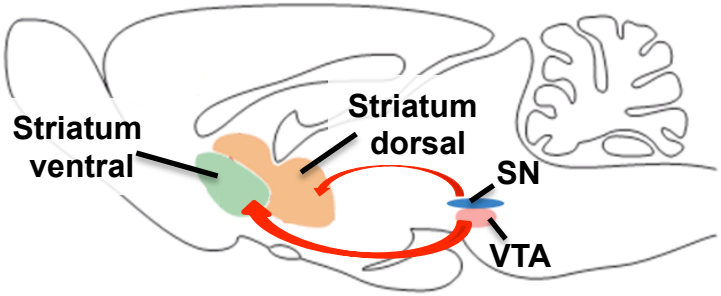
Souris addict ou non addict

Caractérisation neuro-anatomique **(A)**

(3 mois)

Régime obésogène

Caractérisation neuro-anatomique **(B)**

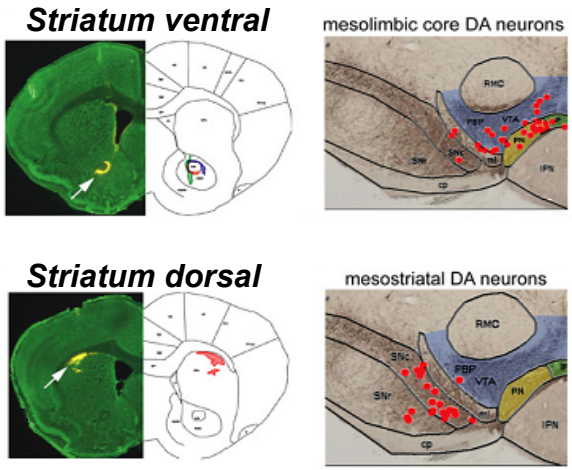


Caractérisation des voies dopaminergiques

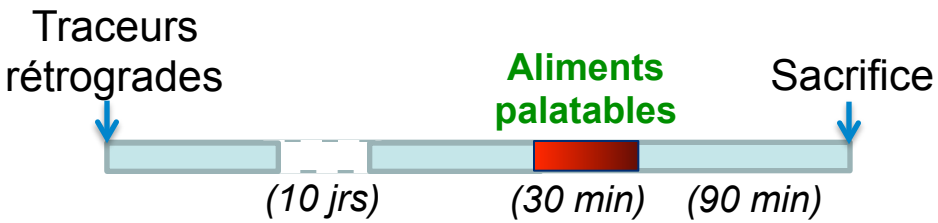
Traceurs rétrogrades

Activation des voies dopaminergiques

Marqueur d'activité (c-fos)



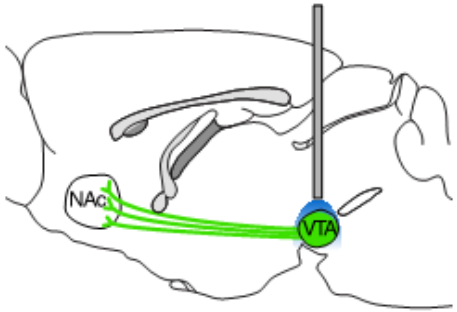
(Lammel et al., 2008)



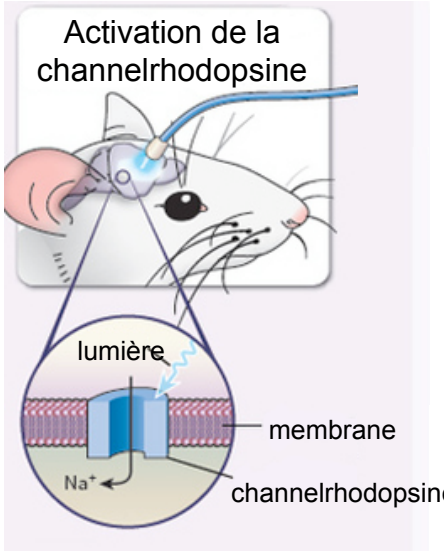
3 Manipulation spécifique des voies dopaminergiques

(collaboration : Dr Kravitz, NIH/NIDDK, Bethesda, USA)

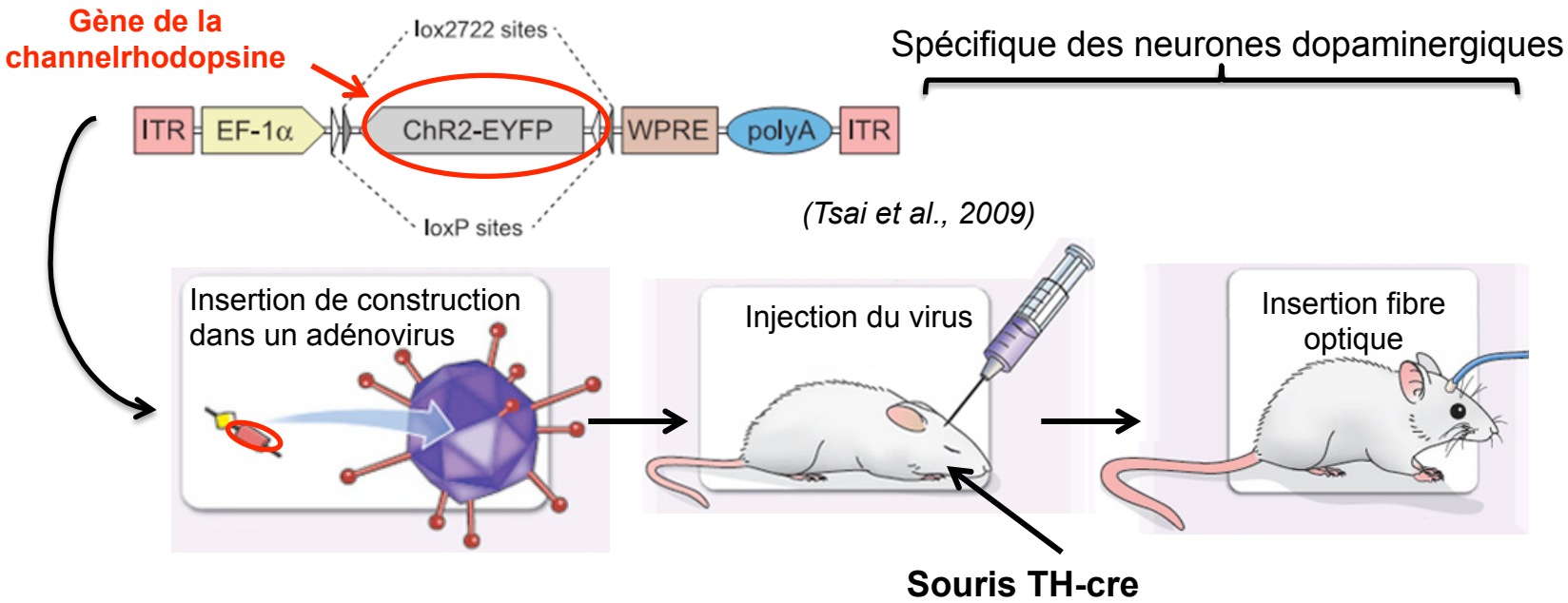
Stimulation de la voie méso-limbique



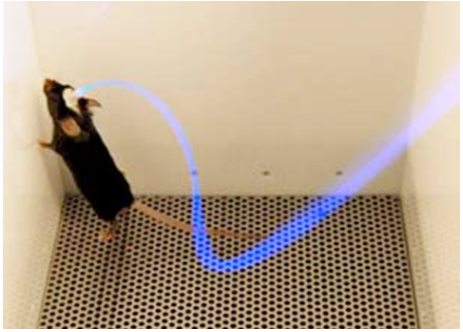
Optogénétique



Stimulation spécifique de la voie dopaminergique

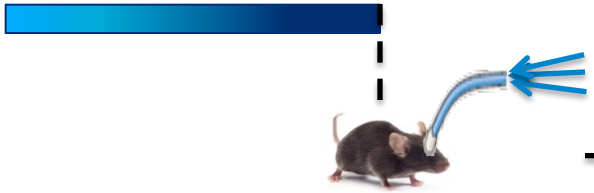


3 Diminution de l'addiction alimentaire et de l'obésité par la manipulation spécifique d'une voie dopaminergique



Impact sur l'addiction alimentaire

Caractérisation de l'addiction



Laser (lumière bleue)

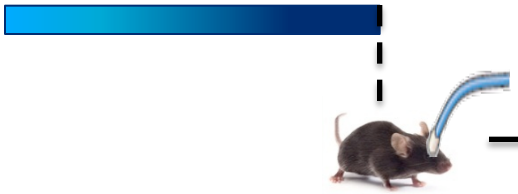
Souris **addict**

→ Effet sur les 3 critères d'addiction alimentaire

⇒ **Résultats attendus** : ↘ réponse aux tests comportementaux

Impact sur l'obésité

Caractérisation de l'addiction

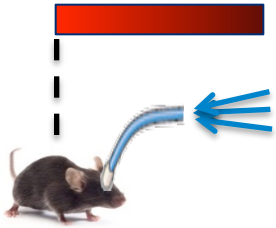


Souris **addict**

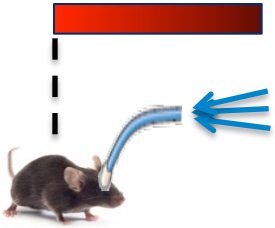
→

J1 ----> *J5*

Régime obésogène



Régime obésogène



Laser (lumière bleue)

→ Effet sur la consommation

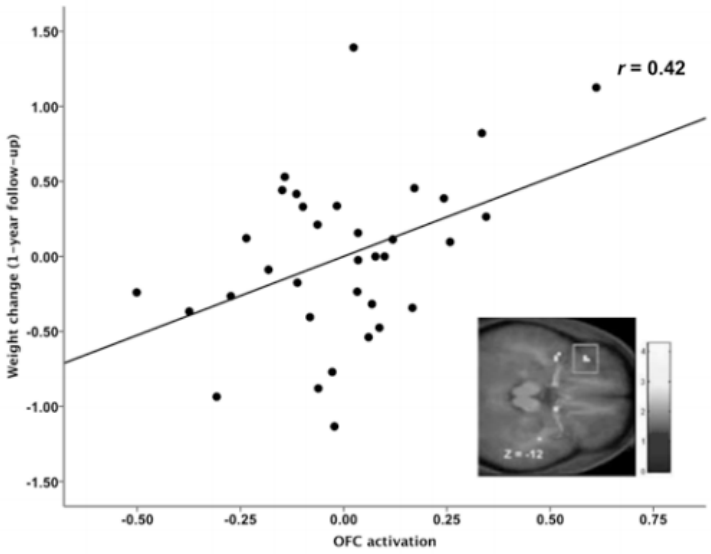
⇒ **Résultats attendus** : ↘ consommation pour les animaux stimulés

2 *Hypersensibilité du circuit de la récompense dans l'obésité*

Images d'aliments appétants

Conséquence de la prise de poids?

Etude chez l'homme sur un an *(IRMf)*



Yokum et al., ***Obesity***, 2011