

JFN, Bordeaux – 12 décembre 2013



Modèles animaux et troubles du comportement alimentaire

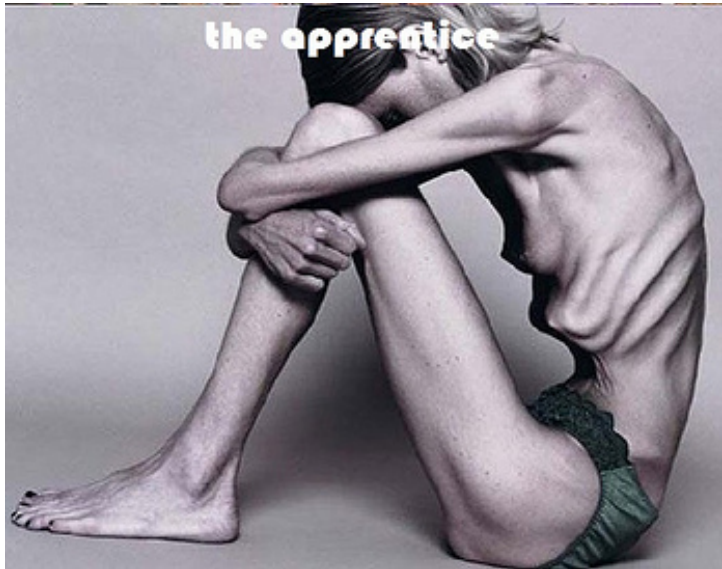
Odile Viltart, Mathieu Méquignon, Christophe Chauveau

UMR 837 INSERM, JPArc, Université Lille Nord de France (Lille 1), Lille

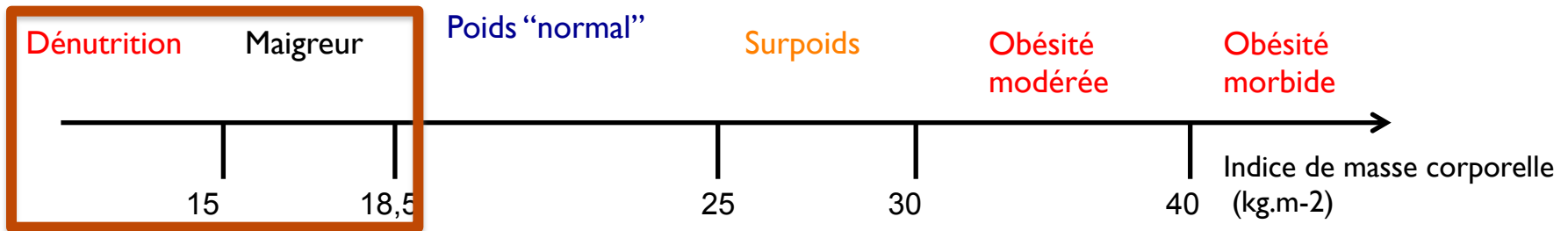
EA 4490, PMOI, Université du Littoral, Boulogne sur Mer



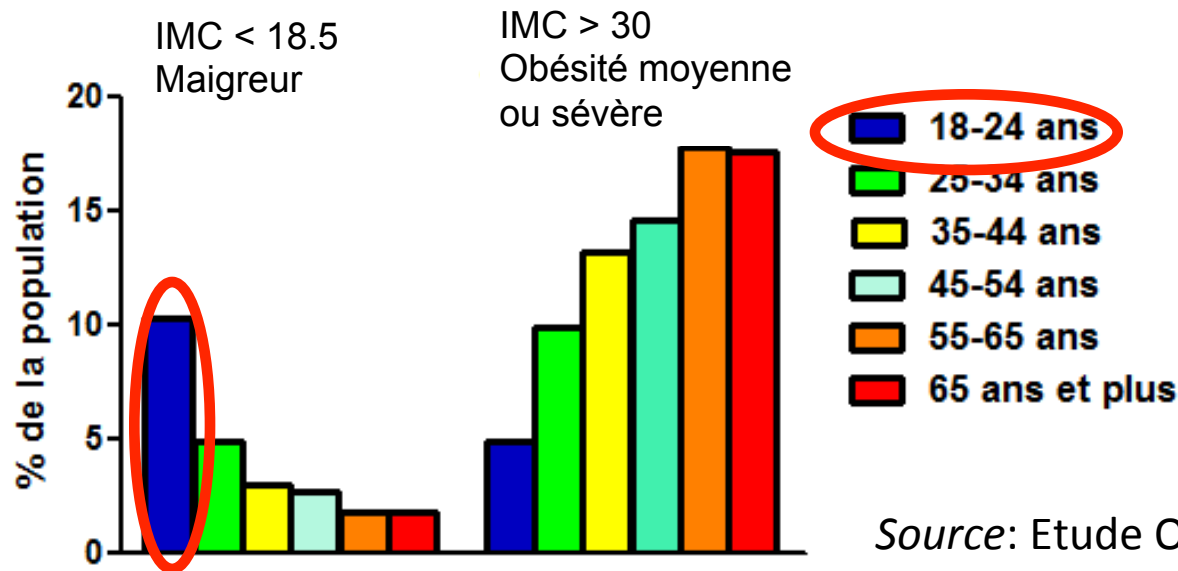
Anorexie mentale / Obésité



Indice de masse corporelle



Anorexie mentale



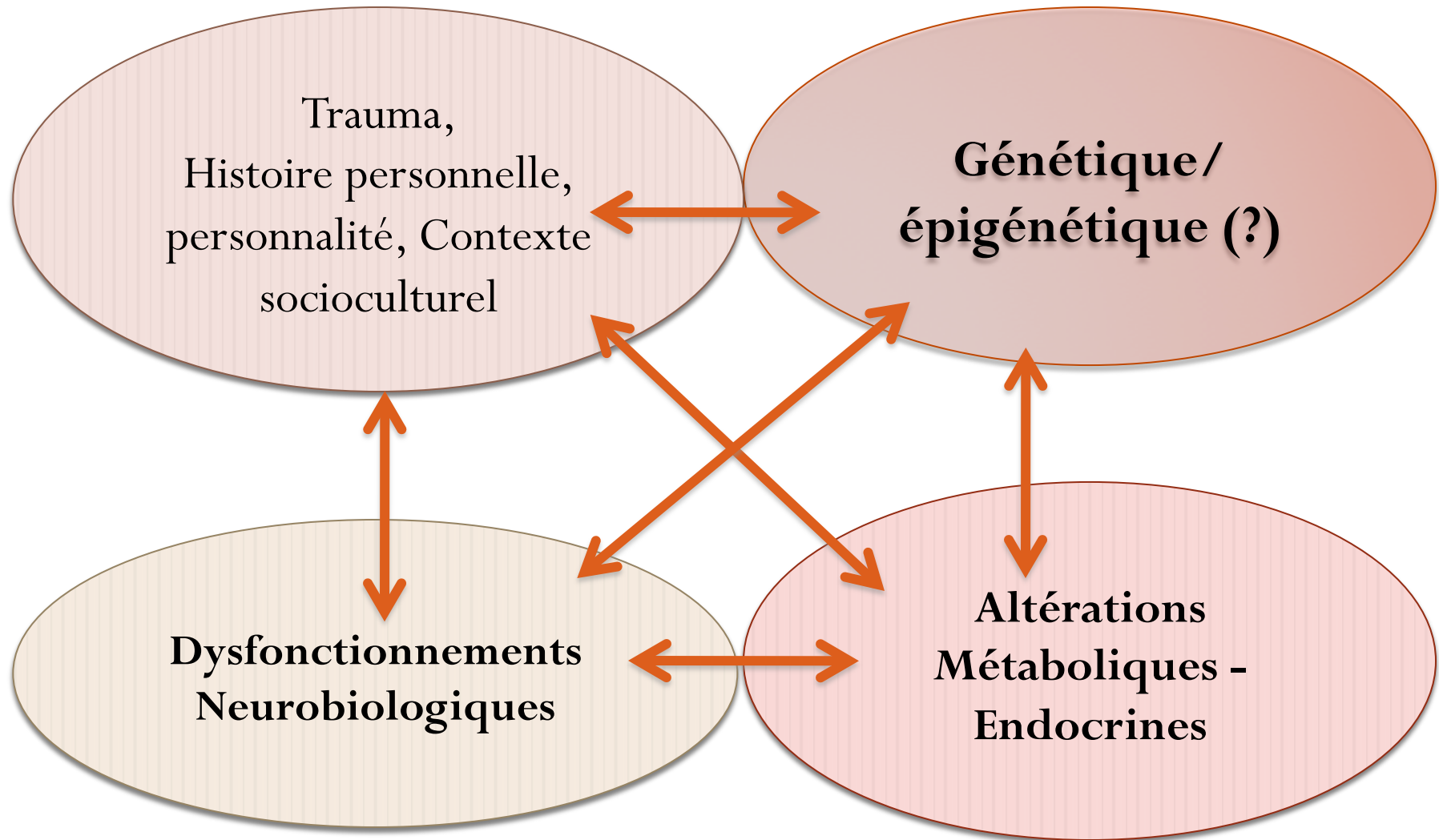
Entre 1 - 2 % de la population

Sex ratio male/female = 1 / 10

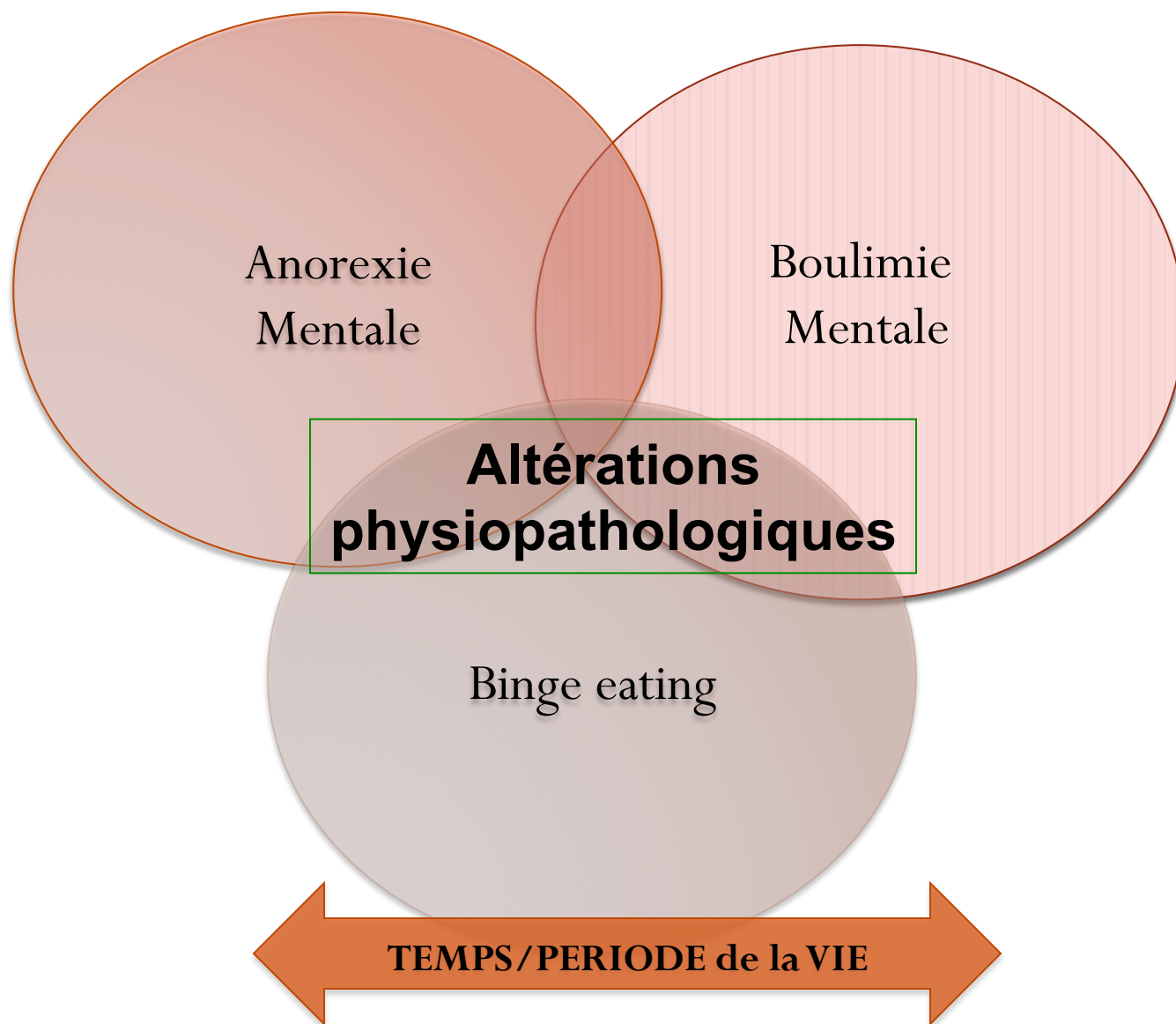
Taux de mortalité
élevé
13 to 25%

Sepsis
Bronchopneumonie
Asthénie musculaire
Gastroenterite
Suicide

Une étiopathogénie complexe



Quelques soient les causes (psychologique, psychiatrique, personnalité, trauma, génétique..)



Anorexie mentale de type restrictif



**Restriction alimentaire
chronique**



**Activité physique
(40% to 80%)**

Anorexie mentale de type restrictif

OS



Osteopenie
Osteoporose



•osteocalcine \searrow
•adiponectine \nearrow

ENDOCRINE

REPRODUCTION

•LH \searrow
•FSH \searrow
•estradiol \searrow
•progesterone \searrow

METABOLISME

• leptine \searrow
• PYY \searrow
• insuline \searrow
• cortisol \nearrow
•ghreline \nearrow

• CENTRAL

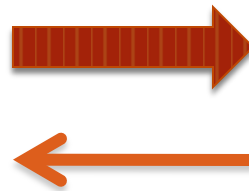


Altération de la prise alimentaire
(« *addiction à la privation ?* »)
Troubles de l'humeur (*anxiété..*)
Dysmorphophobie

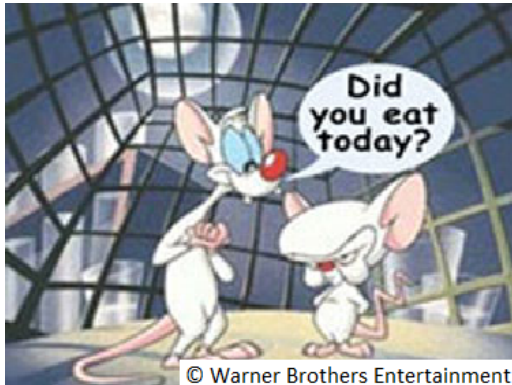
Du modèle animal au patient ?

Recherche translationnelle

Du laboratoire
(recherche fondamentale)



Au lit du patient
(recherche clinique)



Du modèle animal au patient ?



GIRAM

**Groupe Interdisciplinaire de
Recherche sur l'Anorexie Mentale**
(Pr P Hardouin, Dr J Vignau, Dr O Viltart)



GIR-AFDAS-TCA

GRUPE INTERDISCIPLINAIRE DE RECHERCHE DE L'AFDAS-TCA

**Groupe Interdisciplinaire de
Recherche de l'AFDAS-TCA**
(Pr B Estour – Pr P Gorwood...)



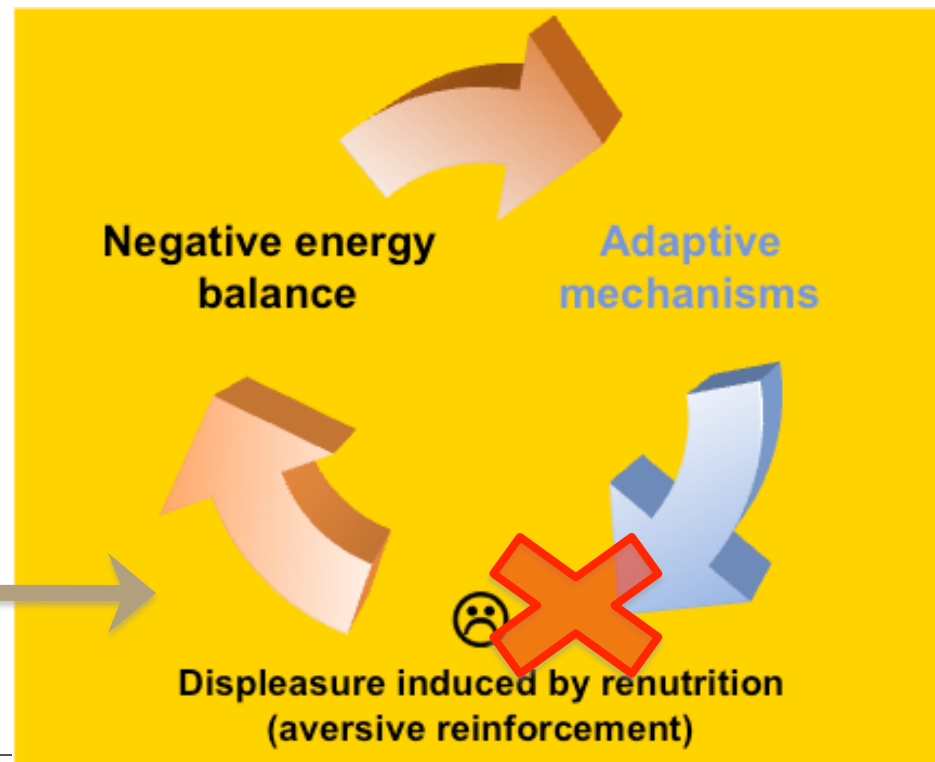
Utilité du modèle animal pour étudier l'AM-R ?



- mieux comprendre le « passage » entre la phase **d'adaptation** de l'organisme aux déficits énergétiques à **l'épuisement physiologique**
- trouver des biomarqueurs indicateurs de l'évolution de la maladie



Autres stratégies de « re-nutrition » ???



Modèles animaux et restriction alimentaire chronique

Modèles génétiques

vs

Modèles « environnementaux »



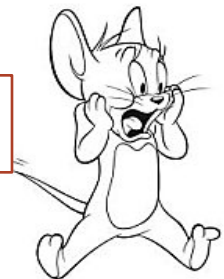
Restriction alimentaire chronique



Restriction alimentaire chronique + activité

Restriction alimentaire chronique + stress chronique

Modèle SBA (« separation-based anorexia »): Dr C Chauveau (Boulogne sur Mer)



For review : *Siegfried et al. (2003)*

Buts de l'étude

1

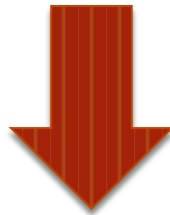
Développer un modèle animal où la restriction alimentaire chronique associée à l'activité induit des altérations similaires à celles des patients AM-R



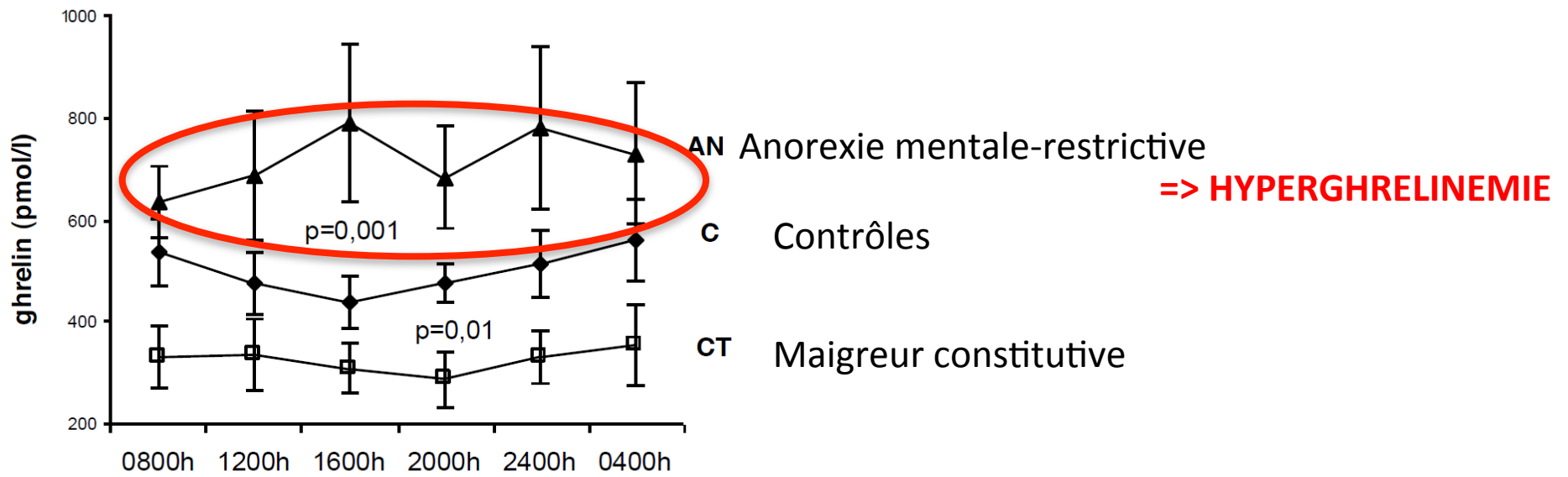
PHENOTYPAGE

Buts de l'étude

2 Evaluer l'impact de la ghréline



Notion de « GHRELINO-RESISTANCE » ?

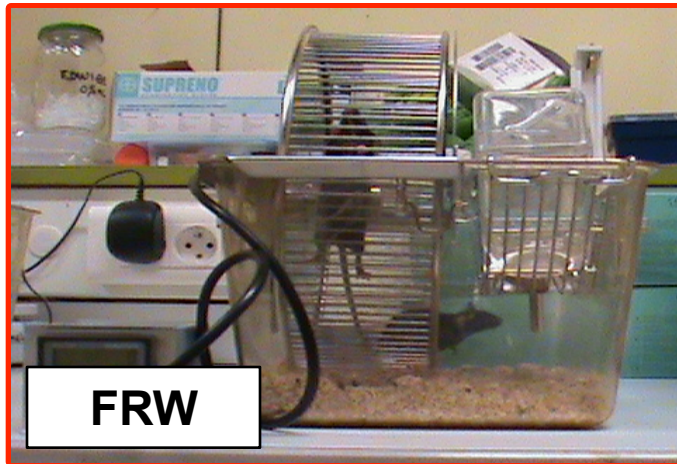


Germain *et al.*, 2010

Protocoles



Modèle animal de restriction alimentaire chronique



- * 2 femelles âgées de 8 semaines
- * Restriction quantitative => 30% puis 50%
- * Activité physique volontaire (roue)



4 groupes

FRW : food restriction+wheel

FR : food restriction

ALW : *ad libitum* + wheel

AL : *ad libitum*

n = 6 - 24

Protocoles

Court-terme:
2 semaines

Phase d'Adaptation :

Utilisation des
« réserves énergétiques »

Long-terme :
10 semaines

**De l'adaptation à la
survie :**

Déficit énergétique
important

récupération

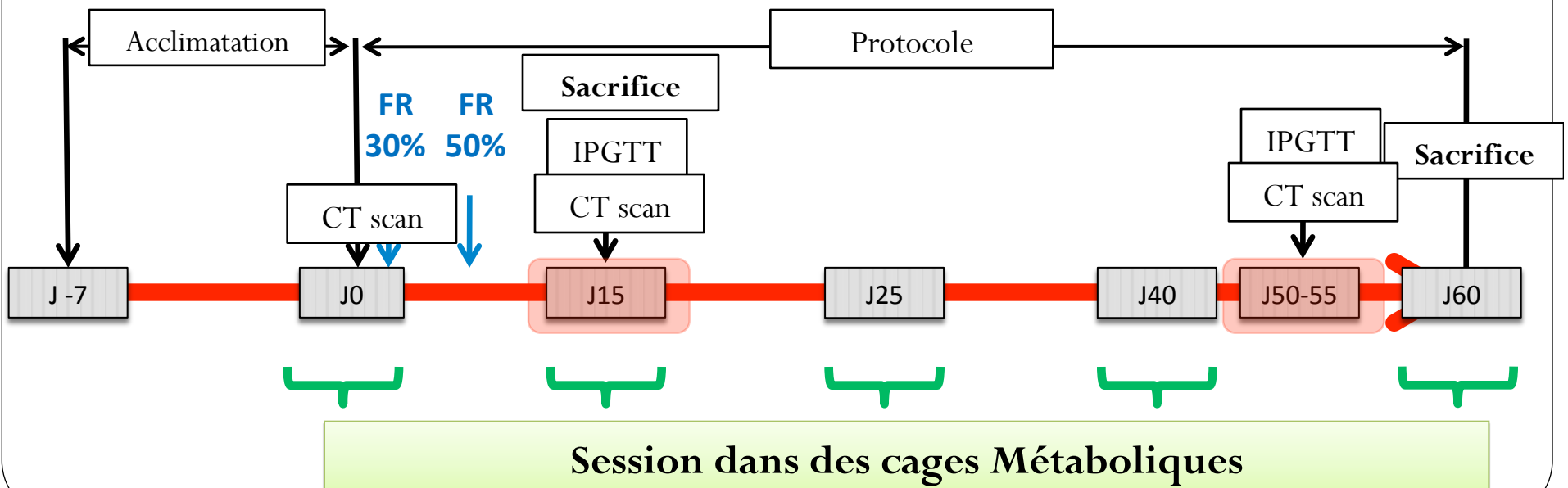
Réadaptation

Balance énergétique/
prise alimentaire

Protocoles



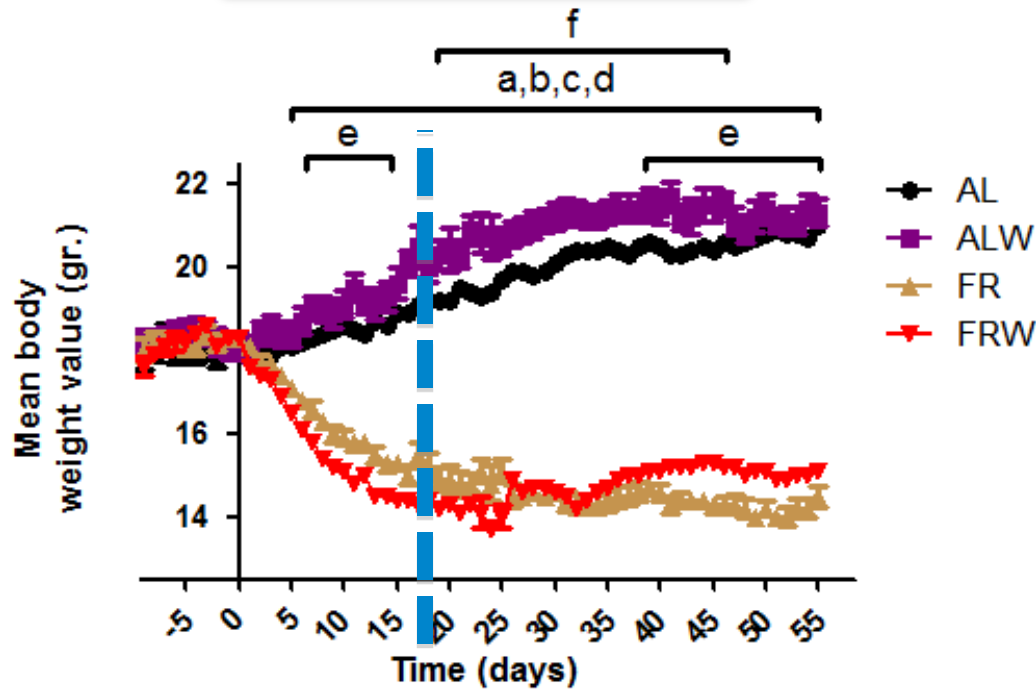
- * Cages métaboliques (*activité, prise alimentaire..*)
- * CT Scan / Piximus (*composition corporelle*)
- * Dosages (*GH, leptine, ghreline, corticostérone..*)
- * Impact central (*qPCR, immunohistochimie, HPLC*)
- * Tests comportementaux...



1

Caractérisation phénotypique

Poids corporel



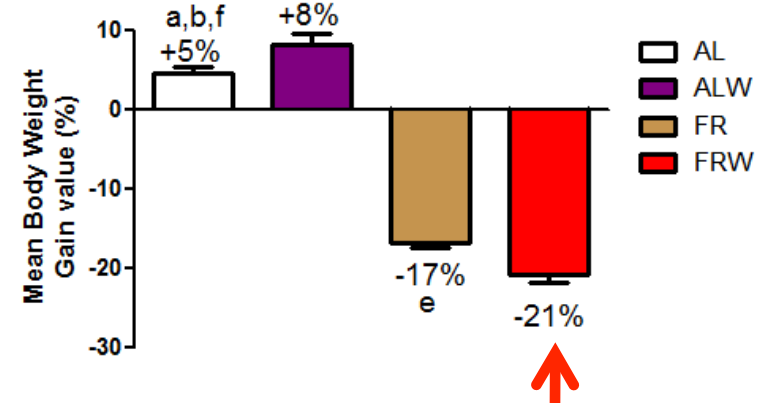
2 semaines

10 semaines

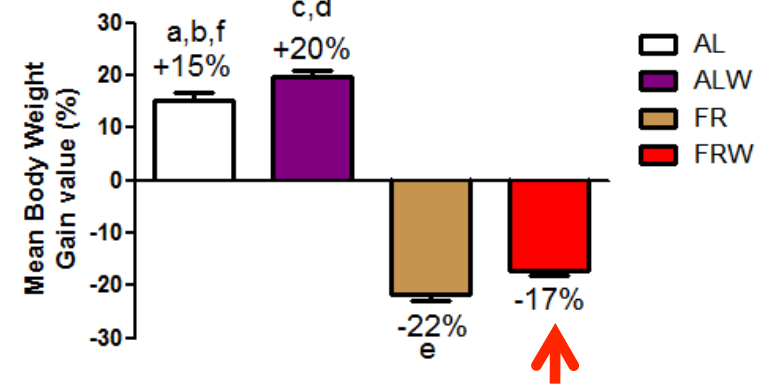
- Perte de poids rapide (-22%)
- Activité physique et regain de poids ?

Gain de poids

2 semaines



10 semaines

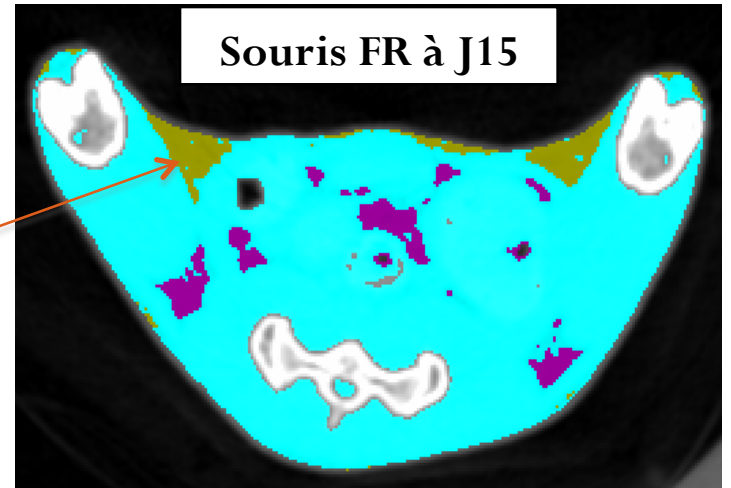


a AL vs FR
b AL vs FRW
c ALW vs FR

d ALW vs FRW
e FR vs FRW
f AL vs ALW

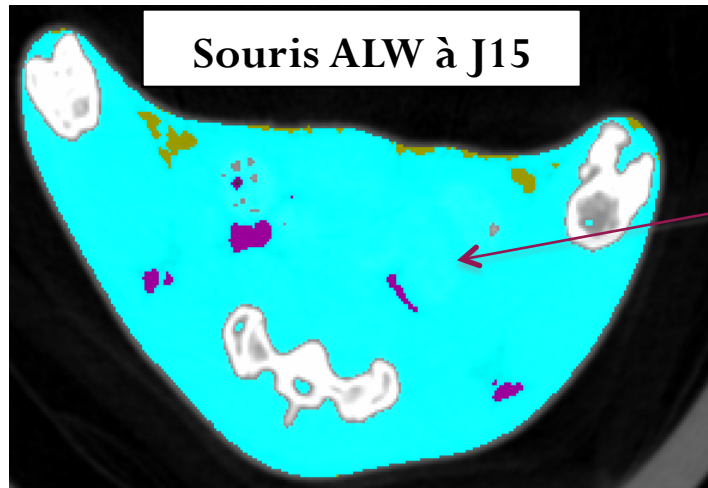
1

Caractérisation phénotypique : CT scan



Masse grasse sous-cutanée

Masse grasse viscérale



Masse maigre

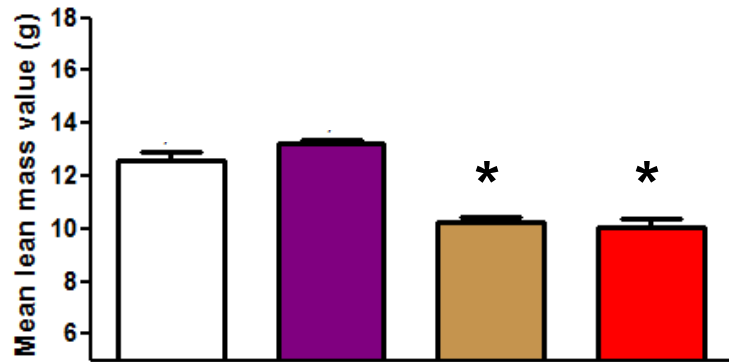
Os

1

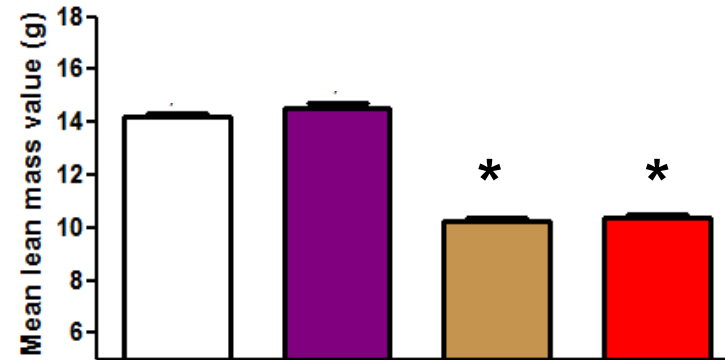
Jour 15

Masse maigre

Jour 55

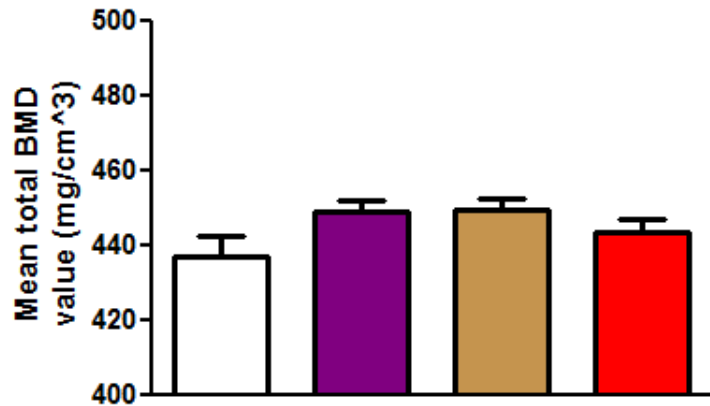


AL
ALW
FR
FRW

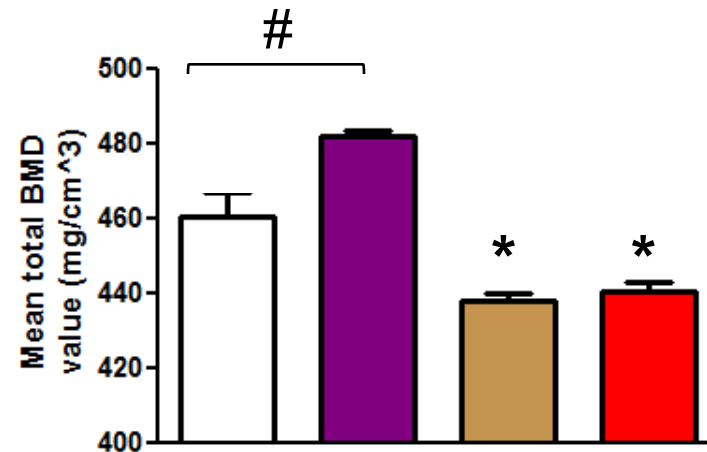


AL
ALW
FR
FRW

Densité minérale osseuse



AL
ALW
FR
FRW



AL
ALW
FR
FRW

* FR, FRW vs AL, ALW

AL vs ALW

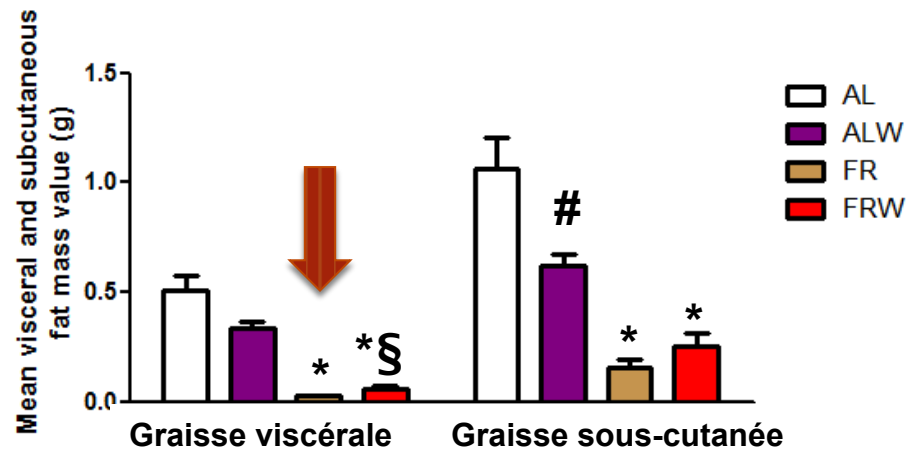
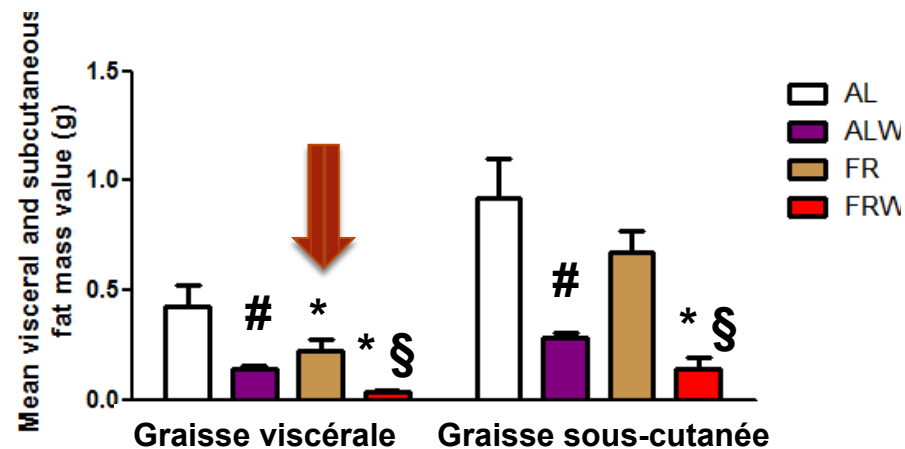
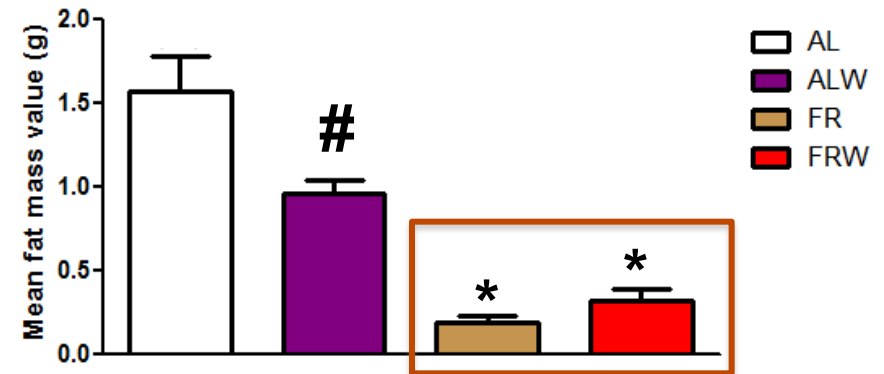
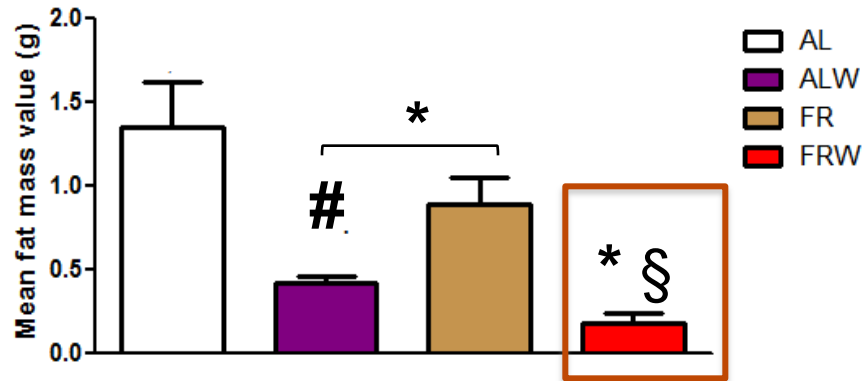
- Diminution de la masse maigre
- Altération DMO sur le long terme

1

Jour 15

Masse grasse

Jour 55



* FR, FRW vs AL, ALW

AL vs ALW

§ FR vs FRW

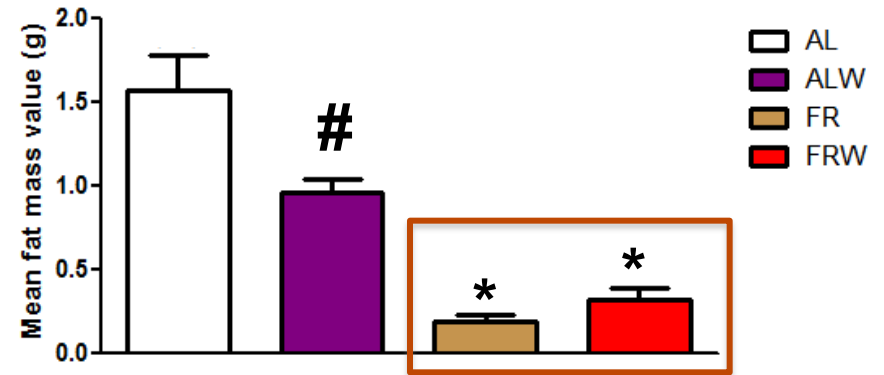
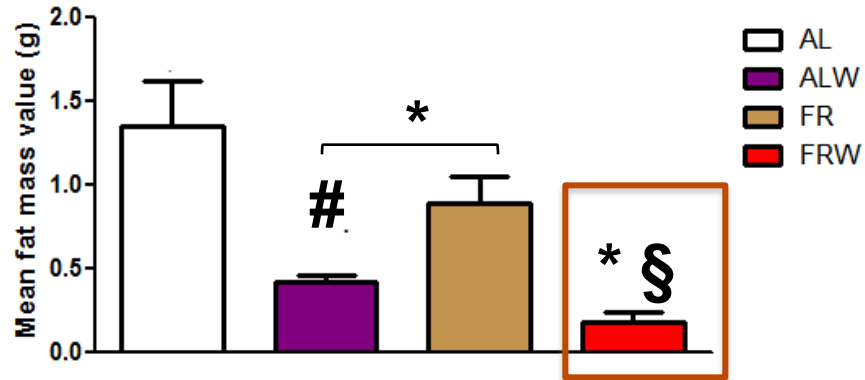
- **A court terme**, l'activité physique participe à la perte de masse grasse (viscérale)
- **A long terme**, l'activité physique "minimise" la perte de masse grasse (viscérale)

1

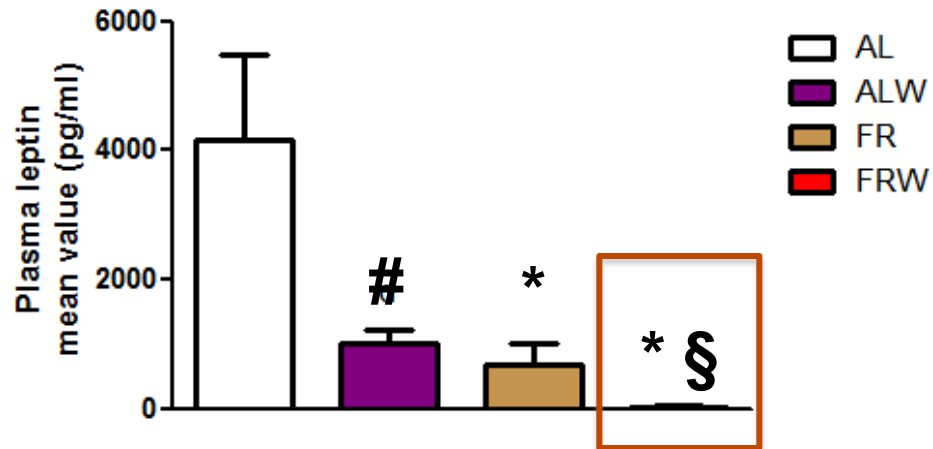
Jour 15

Masse grasse

Jour 55



Leptine plasmatique

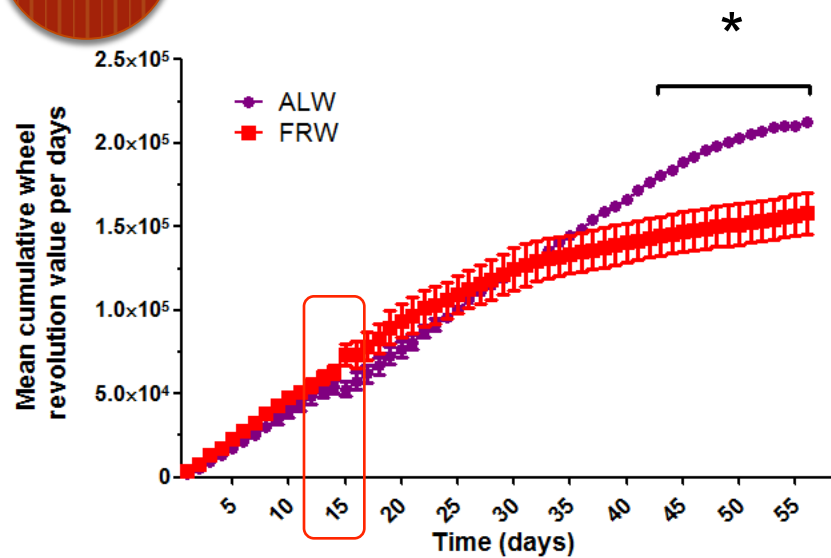


* FR, FRW vs AL, ALW
 # AL vs ALW
 § FR vs FRW

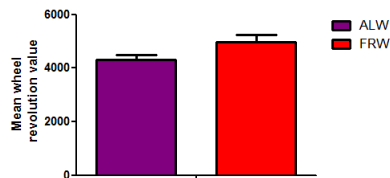
- A court terme, chute des taux de leptine plus importante chez les FRW.
- A plus long terme => en cours.

Activité physique : 2 semaines

1

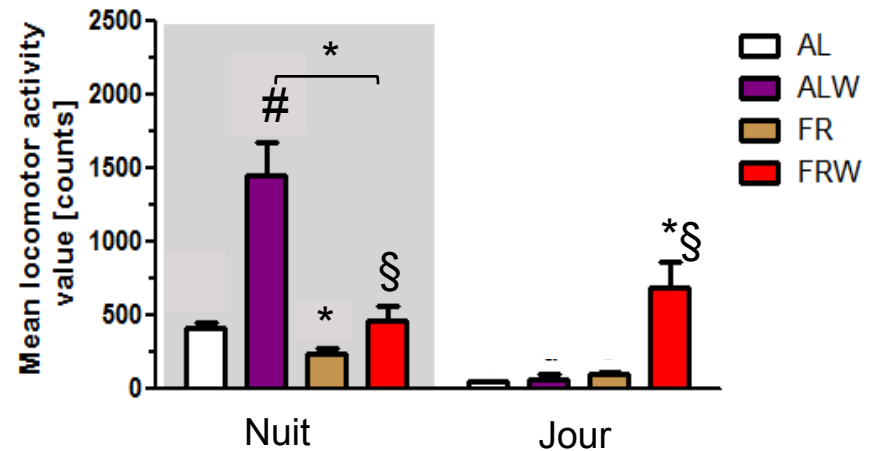


24 heures

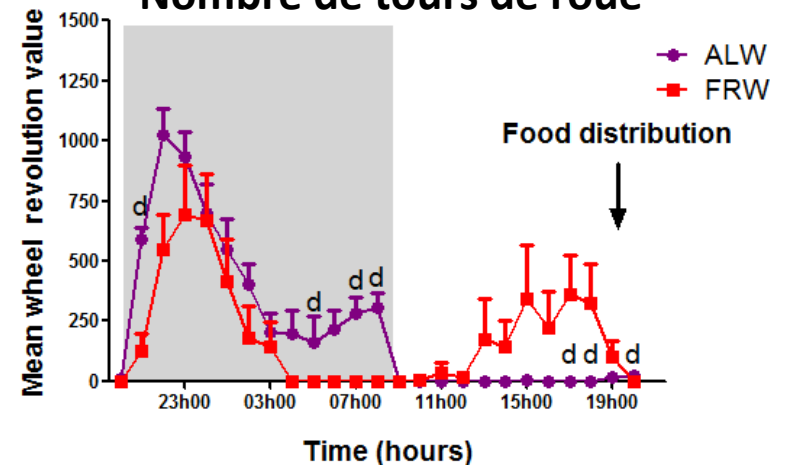


* FR, FRW vs AL, ALW
AL vs ALW
§ FR vs FRW

Activité ambulatoire



Nombre de tours de roue

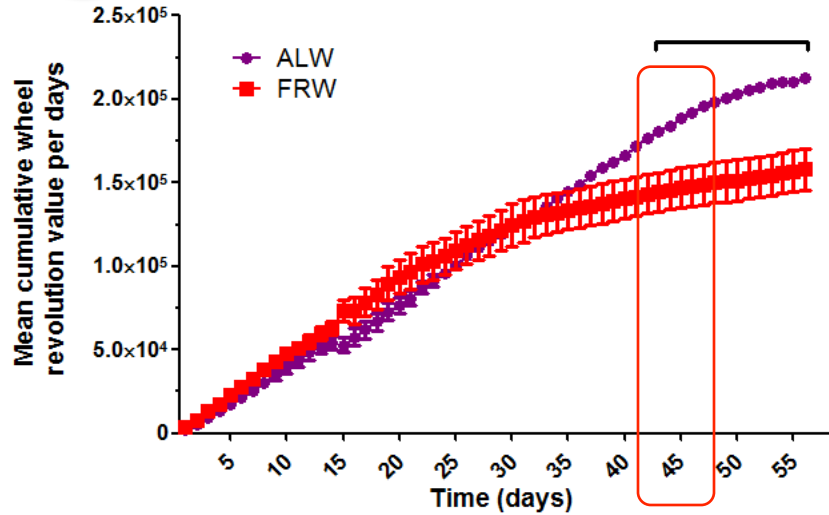


- Pas de changement sur 24h
- Glissement de l'activité physique de la période nocturne à la période diurne chez les souris FRW / **activité anticipatoire** à la prise de nourriture

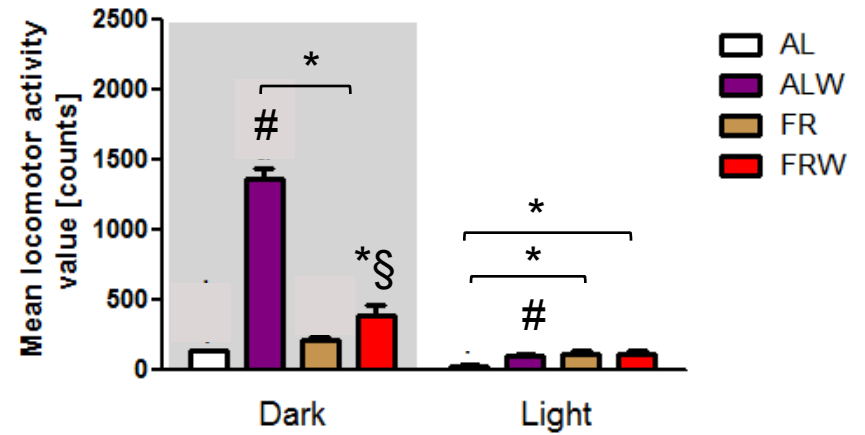
1

Activité physique : 6-8 semaines

Nombre de tours de roue *

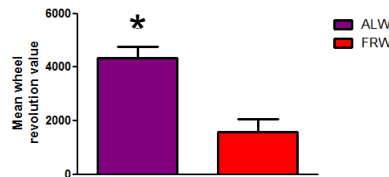


Activité ambulatoire

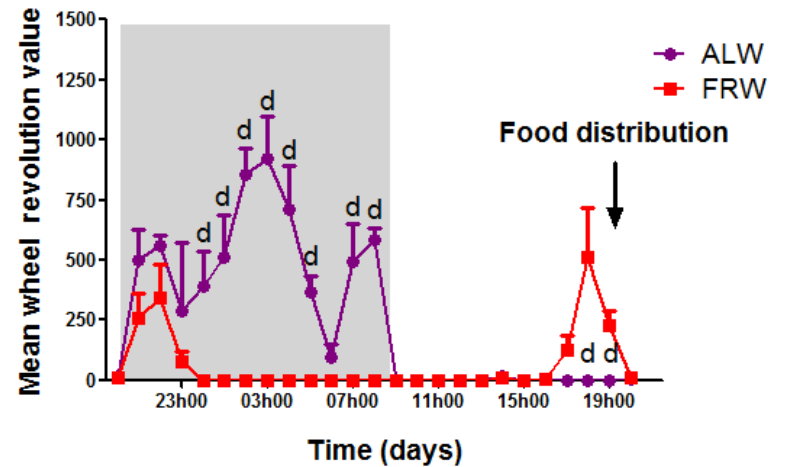


24 heures

* FR, FRW vs AL, ALW
AL vs ALW
§ FR vs FRW



Nombre de tours de roue

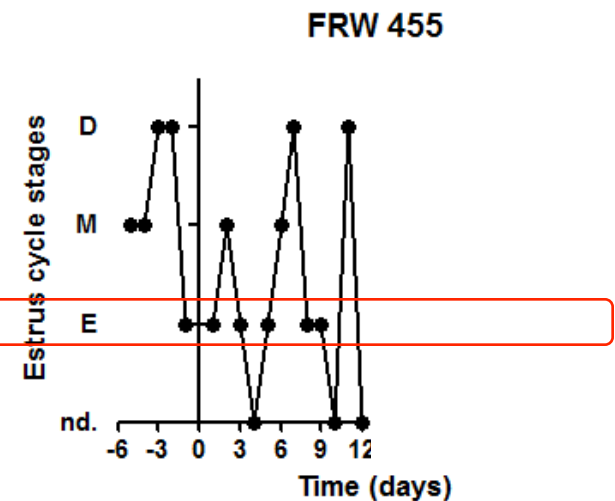
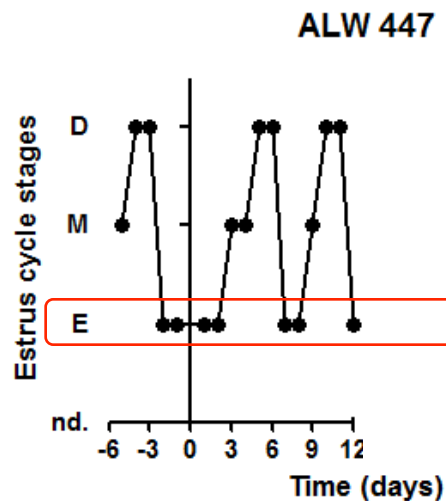
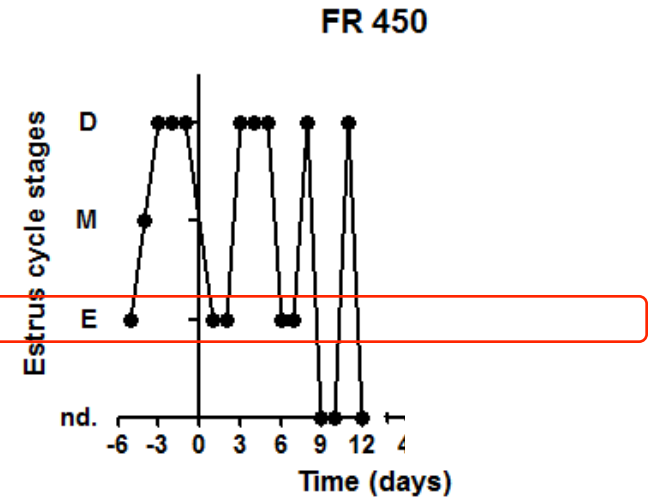
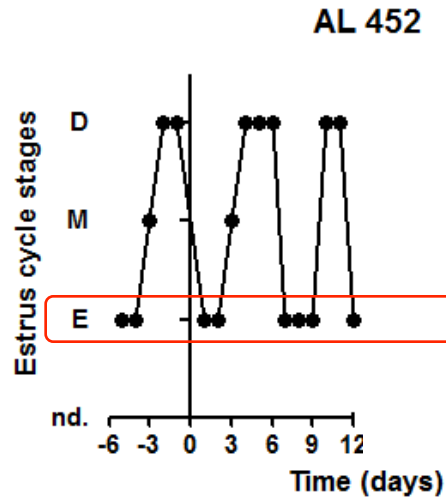


* Diminution de l'activité globale
* Maintien de l'activité anticipatoire

Cycle oestral

Frottis vaginal

E : Estrus
M : Met-estrus
D : Diestrus



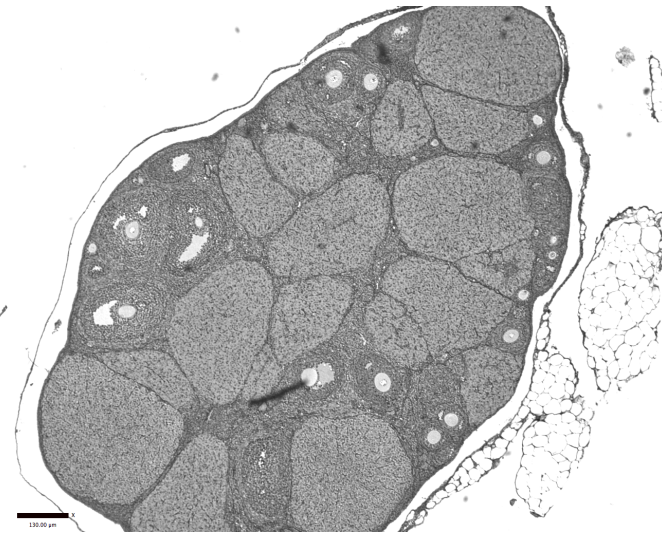
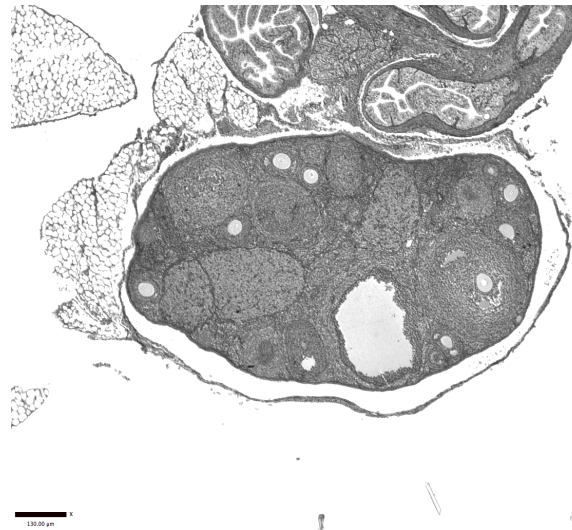
Disparition du cycle oestral chez les souris FR et FRW
=> Impact sur le nombre de follicules dans les ovaires?

Cycle oestral

Souris FRW

Souris ALW

Ovaires



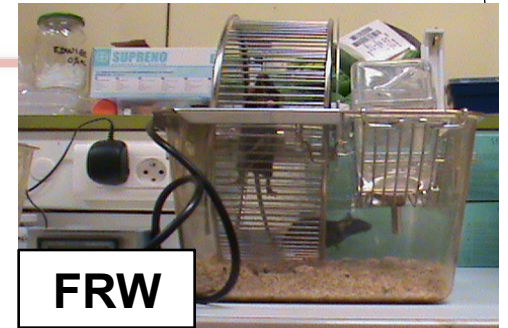
	<i>Longueur (μm)</i>	<i>Largeur (μm)</i>
Souris FRW	1079,9±42,8*	690,9±47,7*
Souris ALW	1492,9±61,1	10894±58,2

Réduction de la taille des ovaires et du nombre de cellules

Phenotypage => CONCLUSION 1



Périphérie



- ❖ Perte de poids importante
- ❖ Activité

❖ Dérégulation du métabolisme énergétique

❖ Altérations endocrines et immunes

❖ Ostéopoénie/ostéoporose

- Perte de poids=> 18-22%
- Modification circadienne de l'activité physique

➤ **Altérations métaboliques**

=> masse grasse

=> métabolisme glucidique/lipidique

➤ **Modifications endocrines**

=> hypoleptinémie

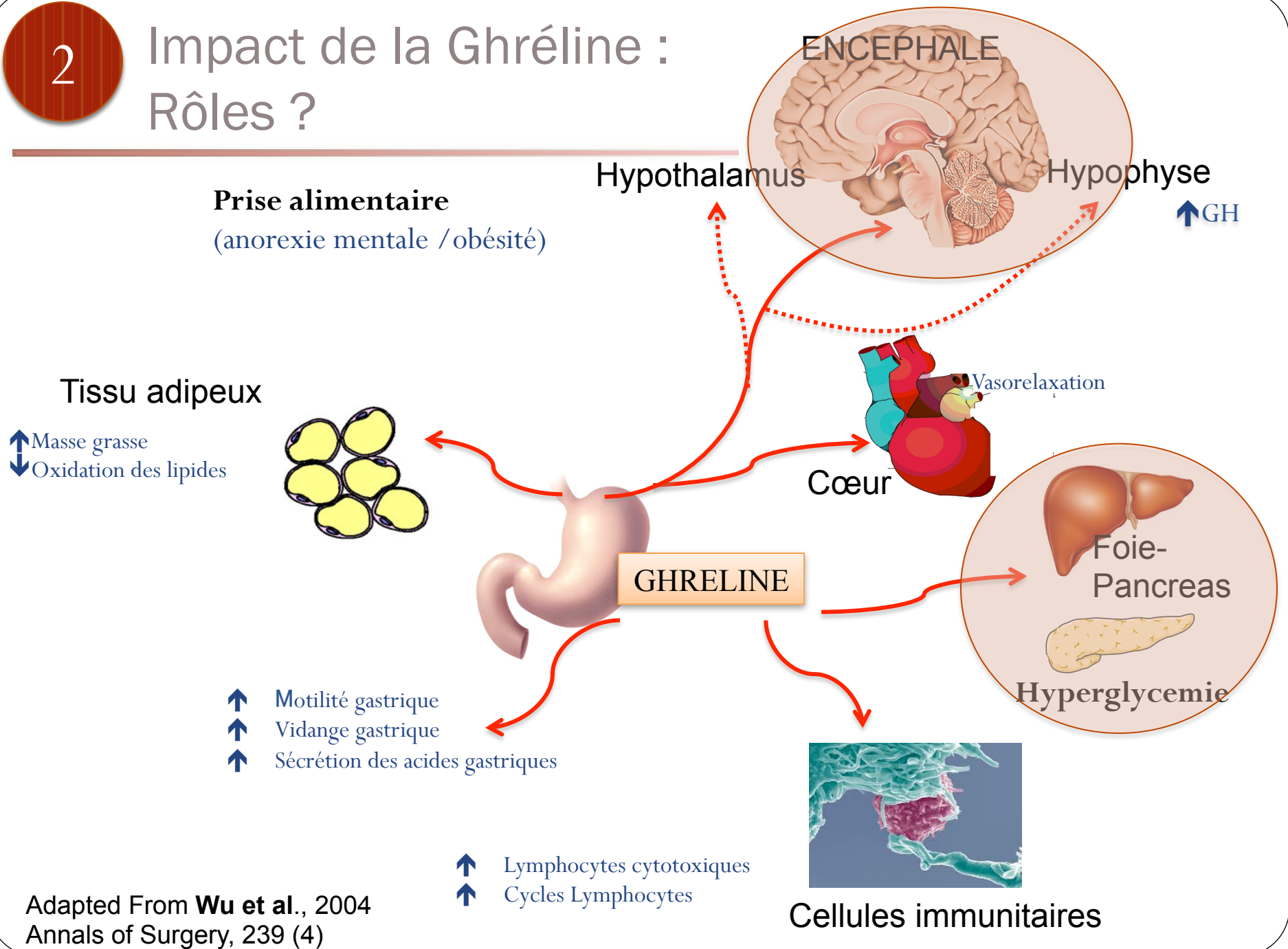
=> hypercortisolémie

=> reproduction

- Diminution de la densité minérale osseuse

2

Impact de la Ghréline : Rôles ?

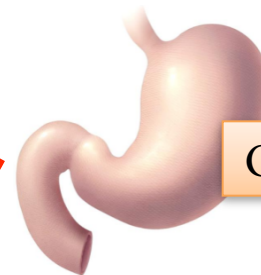
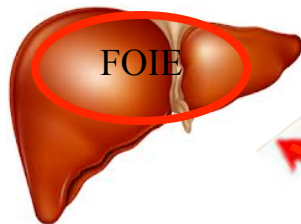


Adapted From **Wu et al.**, 2004
Annals of Surgery, 239 (4)

2

Impact de la GHRELINÉ => périphérie

Homéostasie du
glucose



GHRELINÉ

2

Concentrations plasmatiques de GHRELINÉ

Hyperghrélémie ?

Augmentation des concentrations plasmatiques de **ghréline** dans les groupes **FR** et **FRW** comparé aux groupes **AL**

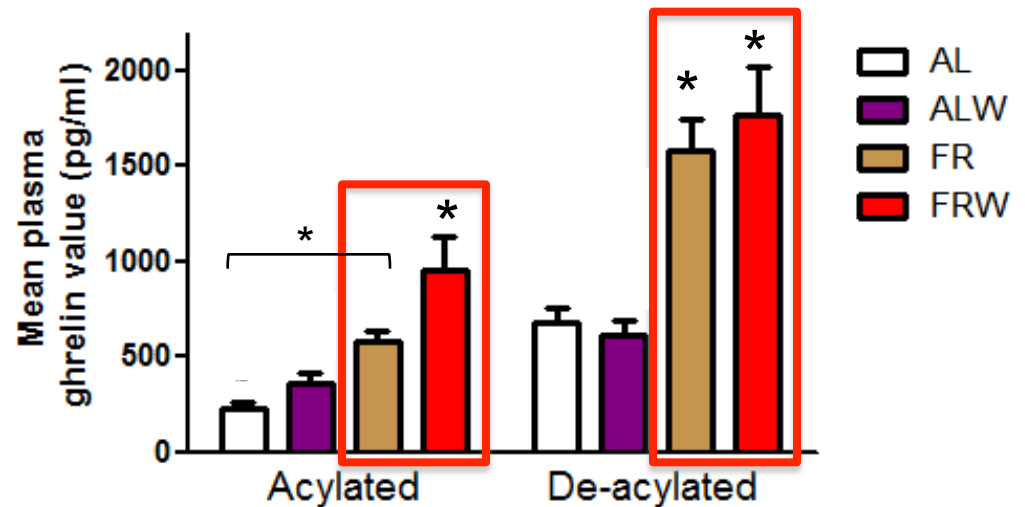
Augmentation de la ghréline active uniquement chez les **FRW**

* FR, FRW vs AL, ALW

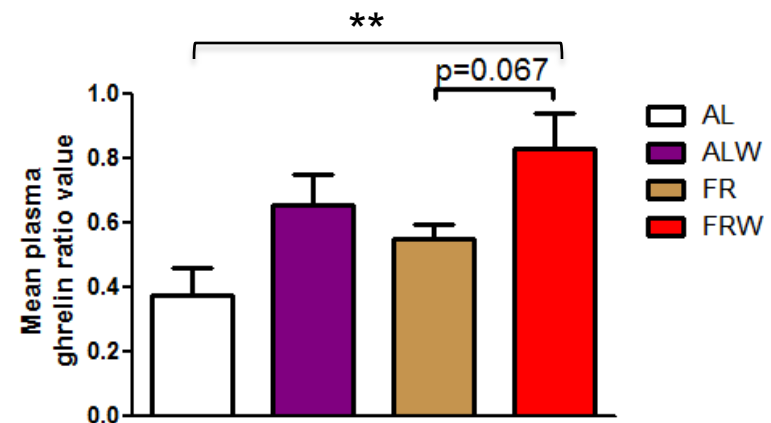
AL vs ALW

§ FR vs FRW

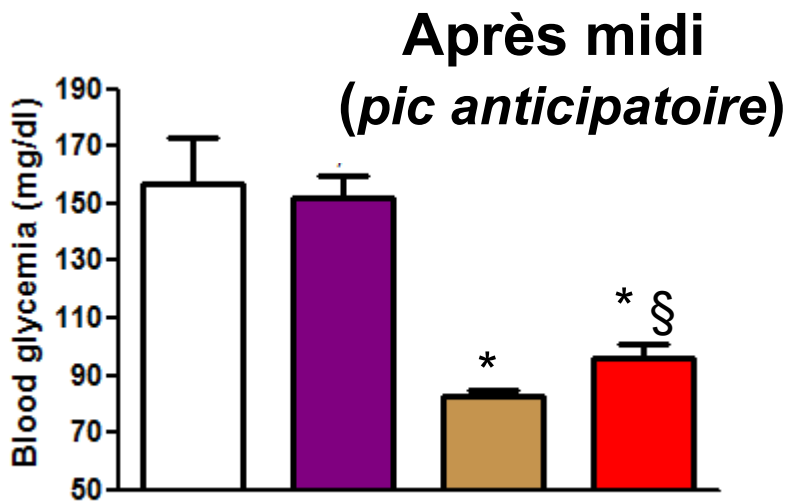
Après midi (pic anticipatoire)



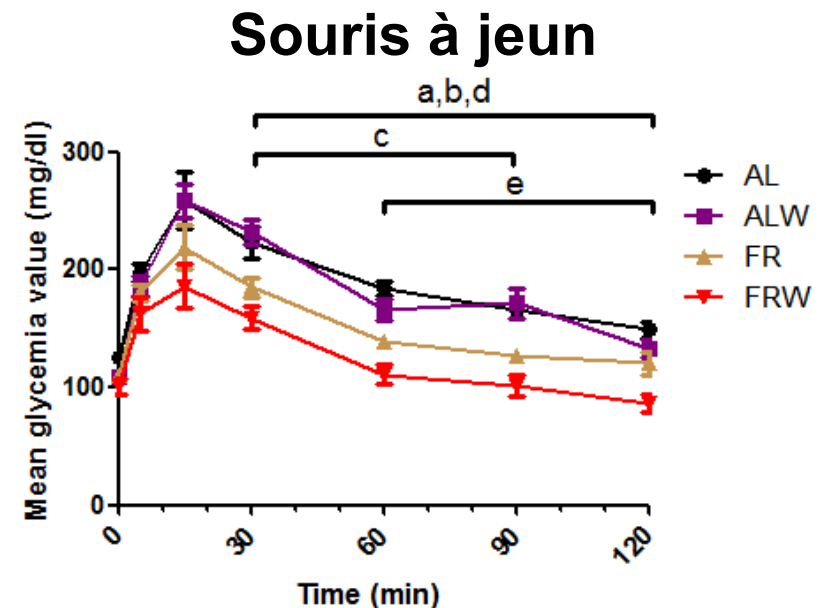
Ratio



Glycémie

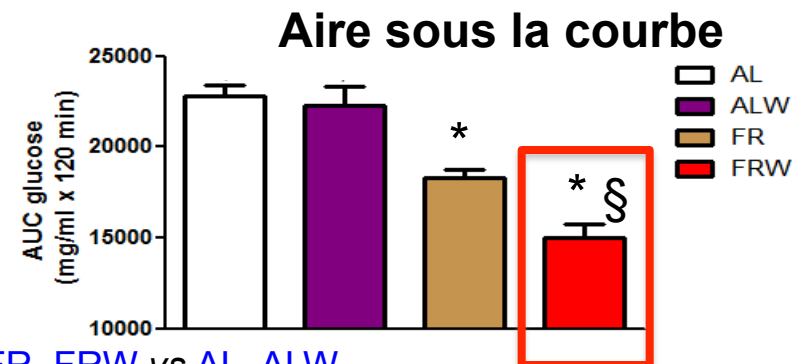


Test de tolérance au glucose



Relative hypoglycémie chez les FRW
=> **Action « Protectrice » de la ghréline ?**

Amélioration de la capture du glucose
=> **Action « Protectrice » de la ghréline ?**



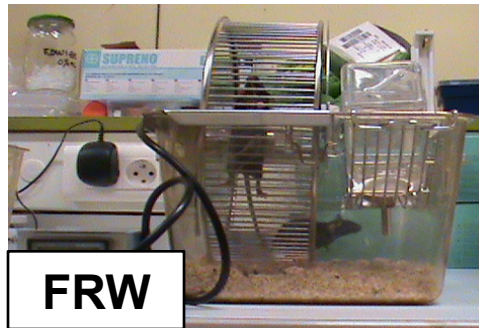
* FR, FRW vs AL, ALW

AL vs ALW

§ FR vs FRW

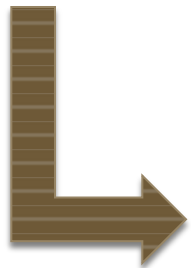
2

Impact de la GHRELINÉ : sensibilité périphérique



FR \neq FRW : sensibilité différente à la ghréline

- * Souris FRW : concentration de ghréline active plus importante
- * Souris FRW : meilleure utilisation du glucose ?

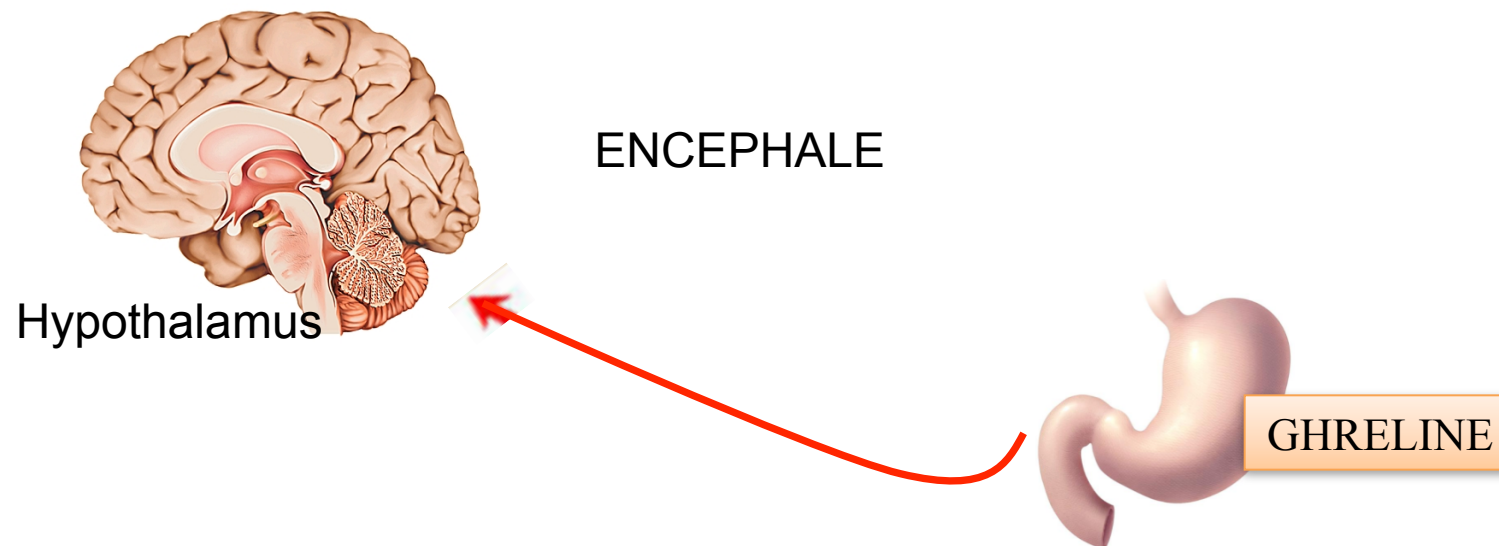


Meilleure adaptation des souris FRW sur le court terme ?

2

Impact de la GHRELIN => Central

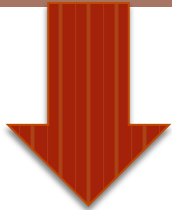
« Cerveau
homéostatique »
=> Prise alimentaire



2

Impact de la GHRELIN => hypothalamus

Noyau arqué (ARC)

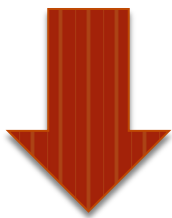


Peptides orexigenes :

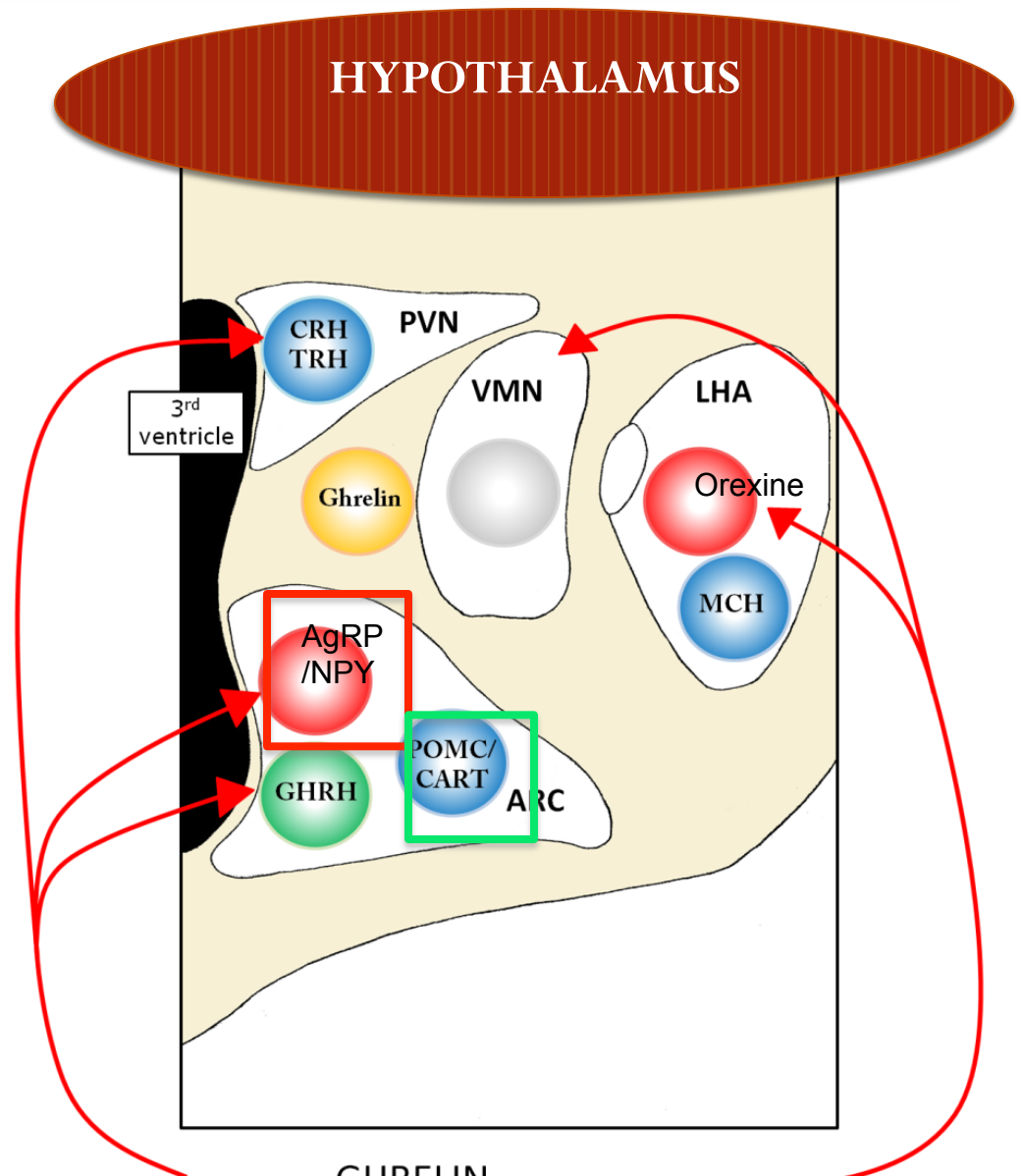
- * NPY: neuropeptide Y
- * AgRP: agouti related peptide

Peptide anorexigenes :

- * POMC: pro-opiomelanocortin
- * CART: cocaine-amphetamine related transcript



PRISE ALIMENTAIRE



GHRELIN

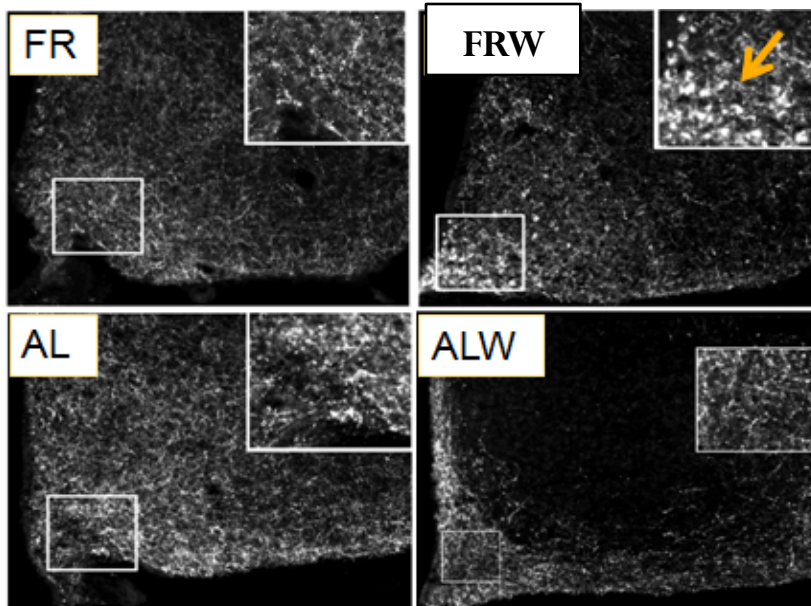
Source: Méquinion *et al.*, 2013

2

Impact de la GHRELIN : Conditions basales

Neurones de 1^{er} ordre => Marquage AgRP

Noyau Arqué

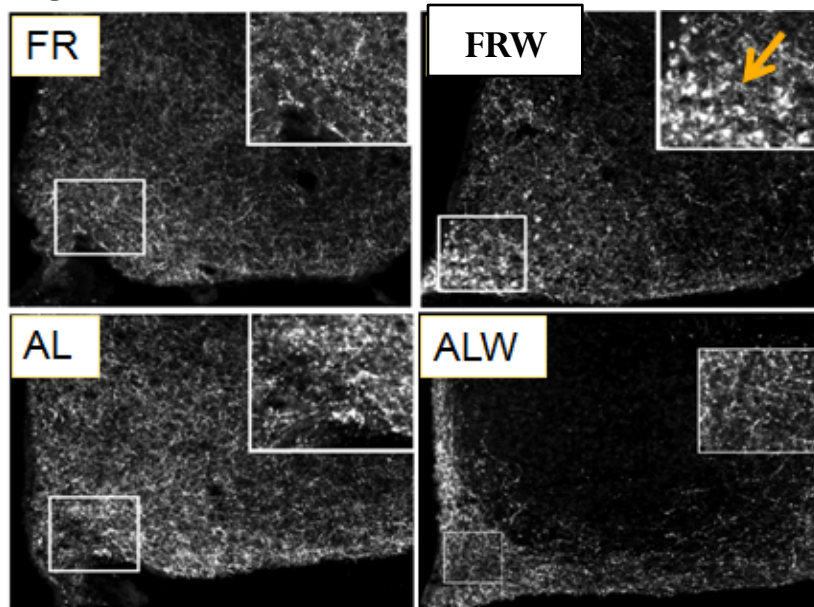


FRW:

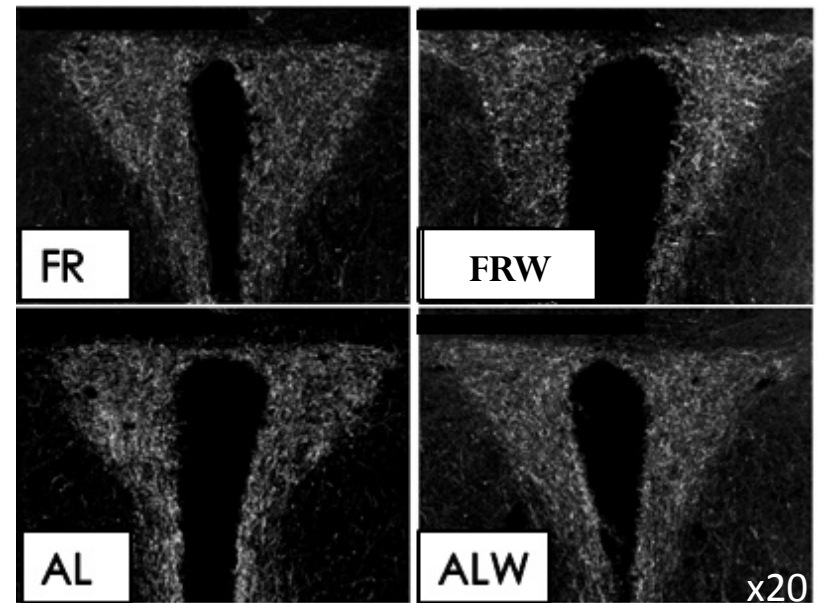
⇒ Accumulation du peptide orexigène AgRP dans l'ARC **chez les FRW**

Neurones de 1^{er} ordre => Marquage AgRP

Noyau Arqué



Noyau paraventriculaire



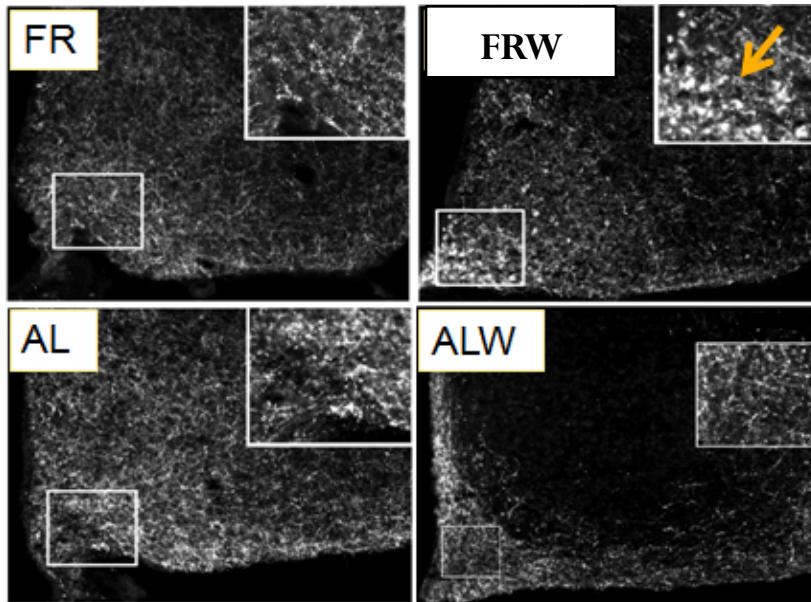
FRW:

* Accumulation du peptide orexigène AgRP dans l'ARC **chez les FRW => adaptation ?**

* Pas de changements dans la densité de fibres dans le noyau paraventriculaire => **altération dans la transmission du signal ?**

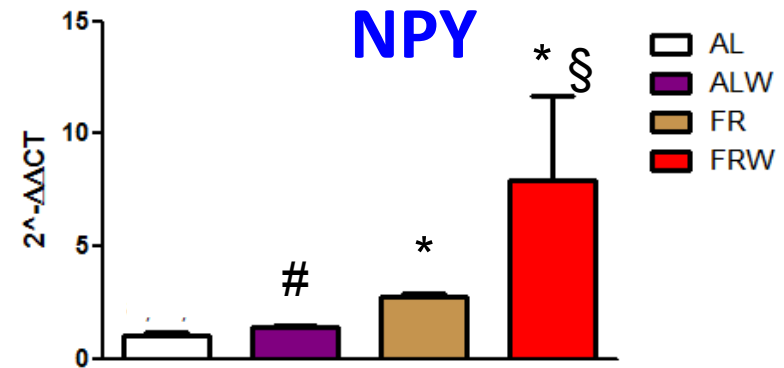
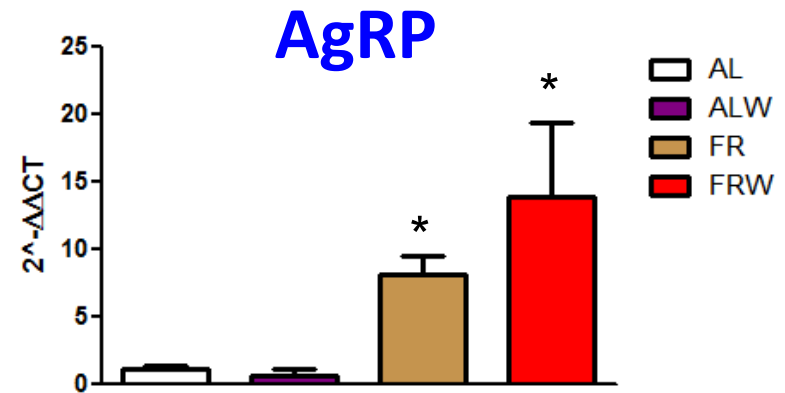
Neurones de 1^{er} ordre => Expression ARNm

Noyau Arqué



Accumulation du peptide AgRP associée à une upregulation de l'expression de l'ARNm du NPY et AgRP chez les FRW => adaptation ?

Peptides orexigènes (qPCR)



* FR, FRW vs AL, ALW

AL vs ALW

§ FR vs FRW

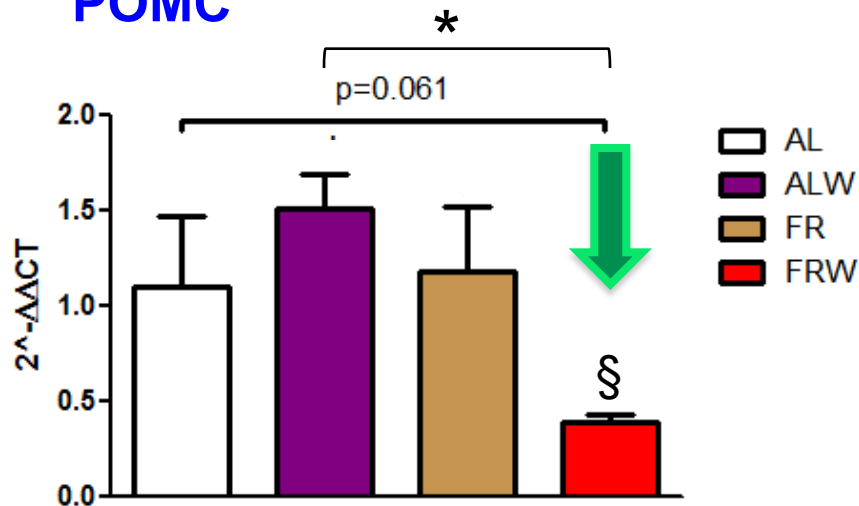
Dr C Rovère

Impact de la GHRELIN : Conditions basales

Neurones de 1^{er} ordre => Expression ARNm

Noyau Arqué : peptides anorexigènes

POMC



Downregulation de l'expression du POMC seulement chez les **FRW mice** => **Adaptation ?**

Diminution de l'expression du récepteur à la ghréline => **diminution de la sensibilité centrale à la ghréline** ou **rétrocontrôle ?**

* FR, FRW vs AL, ALW

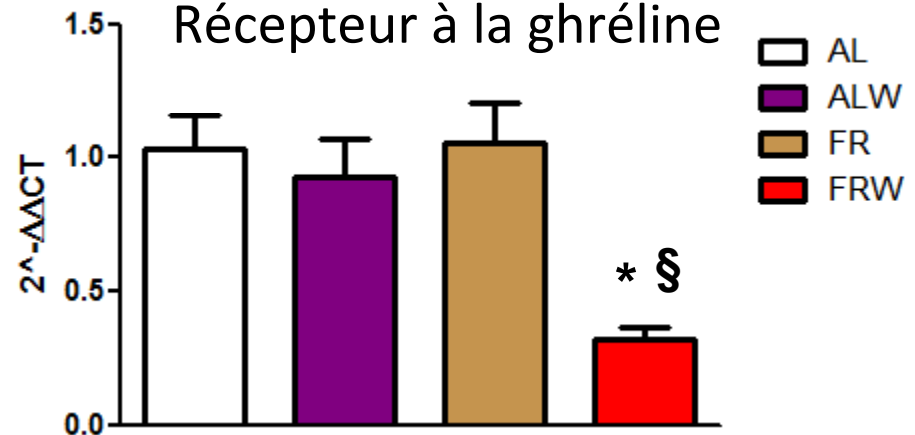
AL vs ALW

§ FR vs FRW

Dr N Chartrel
Dr C Rovère

Hypothalamus:

Récepteur à la ghréline



2

Impact de la GHRELINÉ : Conditions basales



→ Les neurones de 1^{er} ordre des souris FRW

- * Accumulation des peptides orexigéniques AgRP/NPY
- * Downregulation **adaptative** de l'expression de la POMC
- * Downregulation de l'expression du récepteur à la ghreliné

FR ≠ FRW

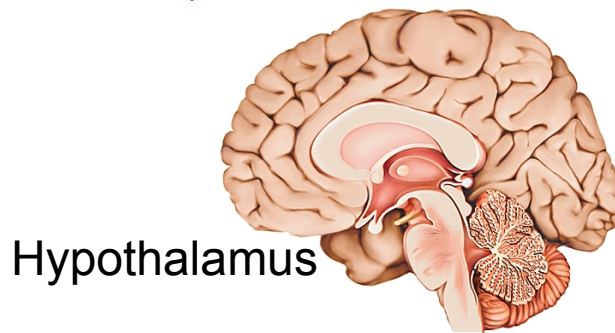
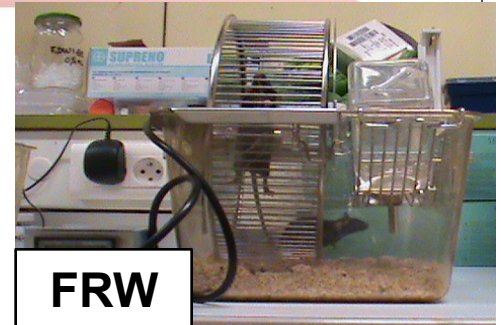
Modification de la sensibilité à la ghreliné au niveau central ?

Ghréline-resistance ? => CONCLUSION 2

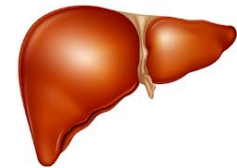
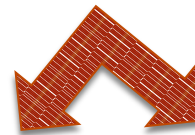


✧ Augmentation de la ghréline plasmatique

➤ Augmentation de la ghréline plasmatique



Hypothalamus



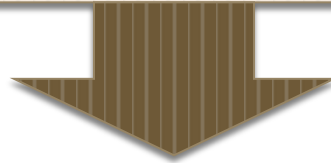
Amélioration à court terme du métabolisme glucidique

Modification de la sensibilité des neurones orexigéniques dans l'hypothalamus

Du modèle animal au patient AM-R ?

Apport des modèles environnementaux (SBA, FRW-ABA)

Reproduction de plusieurs symptômes observés dans l'AM de type restrictif

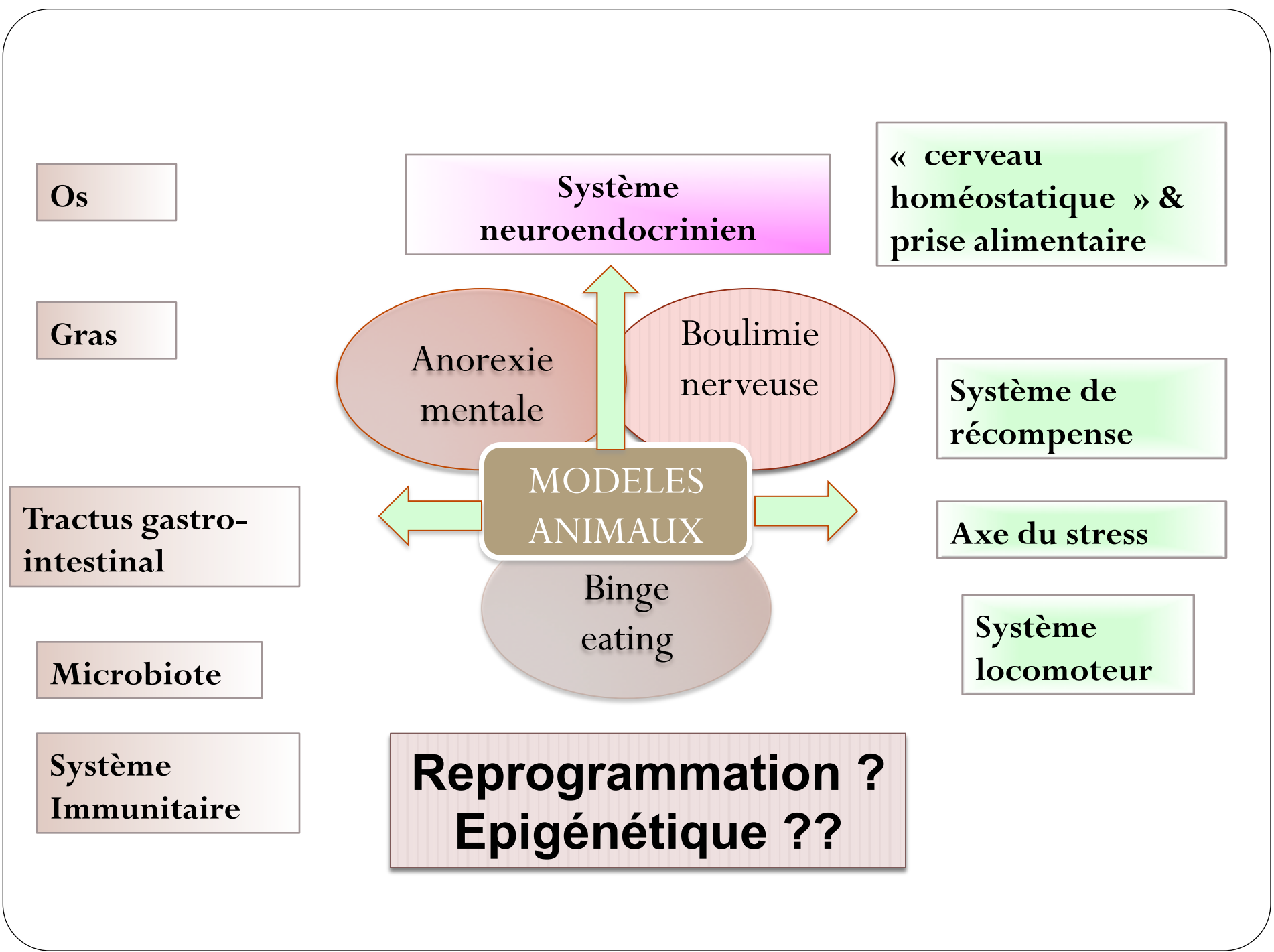


Dissection des rôles potentiels :
* De l'activité physique
* Du stress chronique

Système de récompense
(DA, SER..)

Hormones
(reproduction, stress...)

Prise alimentaire et métabolisme



Os

Gras

Tractus gastro-intestinal

Microbiote

Système Immunitaire

Système neuroendocrinien

Anorexie mentale

Boulimie nerveuse

MODELES ANIMAUX

Binge eating

Reprogrammation ?
Epigénétique ??

« cerveau homéostatique » & prise alimentaire

Système de récompense

Axe du stress

Système locomoteur

Many thanks to...

*Development and Plasticity of Postnatal
brain, UMR 837 INSERM, Lille*

Dir: Dr V Prévot

Mathieu Mequinion

Emilie Caron, PhD

Nicole Bellefontaine, PhD

Anne Loyens, IE

*Animalerie Haute Technologie
Faculté de Médecine, Pôle Recherche, Lille*

Delphine Taillieu

*Neurogenetics Dept, Karolinska Institutet,
Stockholm, Sweden*

Dir: Dr M Schalling

Ida Nilsson, PhD

*Laboratory of Cellular and Molecular
Neuroendocrinology, UMR 413 INSERM,
Rouen*

Dir: Dr H Vaudry

Nicolas Chartrel, PhD

*EA 4490, PMOI, Université du Littoral,
Boulogne sur Mer*

Dir : Pr P Hardouin

Sarah Zgheib

Christophe Chauveau, PhD

Stéphanie Lucas, PhD

Damien Leterme, PhD

*Centre de Psychiatrie et de Neurosciences
Paris Descartes, UMR 894 INSERM*

Dir : Dr J Epelbaum

Virginie Tolle, PhD

Philippe Zizzari, PhD

*Institut de Pharmacologie Moléculaire et
Cellulaire, Unité CNRS 907, Sophia Antipolis*

Dir: Dr JL Nahon

Carole Rovère, PhD



AFDAS-TCA
ASSOCIATION FRANÇAISE POUR LE DÉVELOPPEMENT DES APPROCHES SPÉCIALISÉES DES
TROUBLES DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

GIR-AFDAS-TCA

GRUPE INTERDISCIPLINAIRE DE
RECHERCHE DE L'AFDAS-TCA

**2^{ème} colloque de Recherche
Multidisciplinaire du
GIR-AFDAS-TCA**

6 février 2014

**Amphithéâtre
Hôpital Georges Pompidou
Paris**

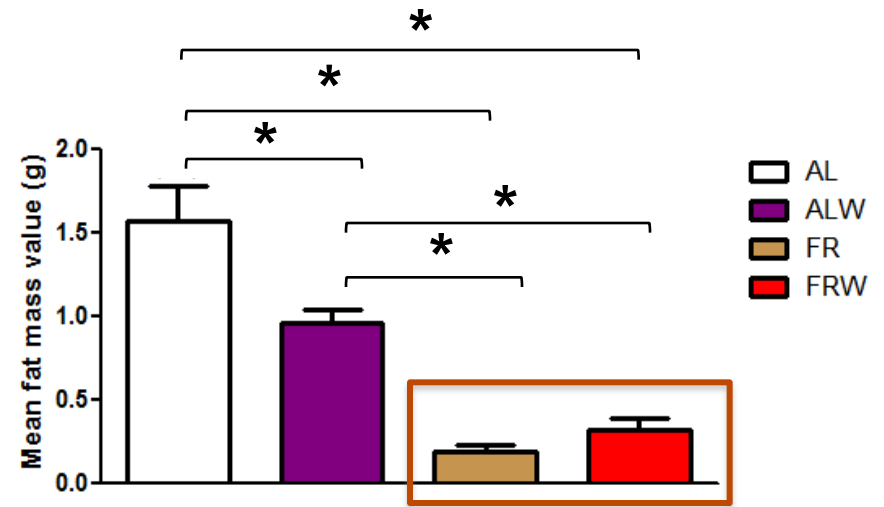
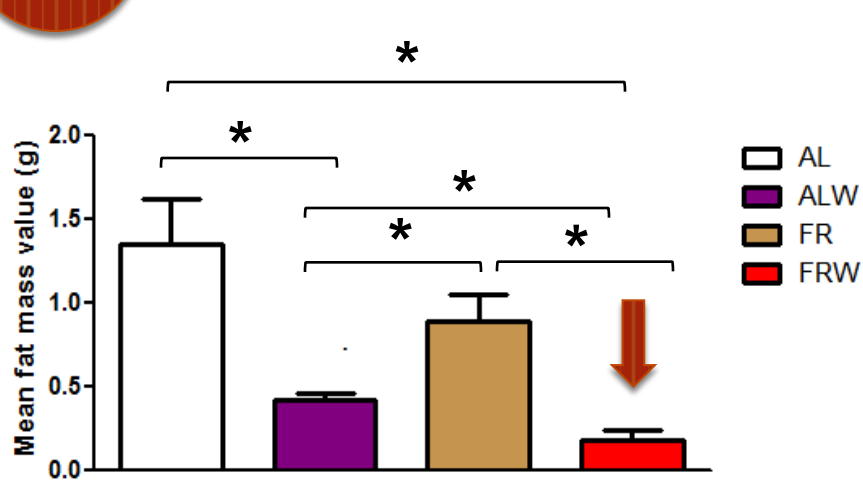
**Comprendre l'Anorexie :
Hypothèses et Controverses**

1

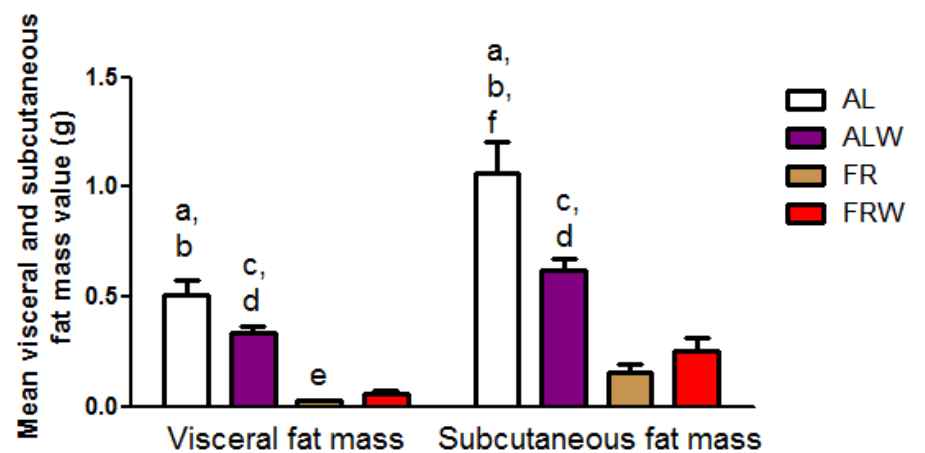
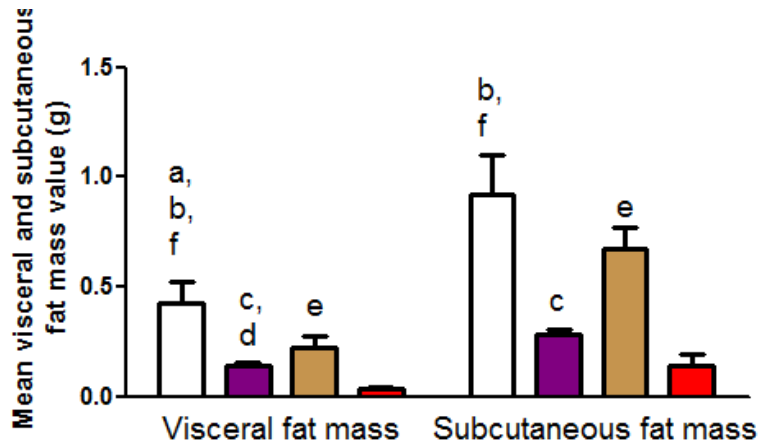
Jour 15

Masse grasse

Jour 55



OU CETTE FORMULE CI qui me paraît plus complexe



a AL vs FR c ALW vs FR e FR vs FRW
 b AL vs FRW d ALW vs FRW f AL vs ALW

•FR, FRW vs AL, ALW