



LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Iseni F, Tournier JN. Une course contre la montre : création du SARS-CoV-2 en laboratoire, un mois après son émergence ! *Med Sci (Paris)* 2020 ; 36 : 797-802.
2. Robinson M, Schor S, Barouch-Bentov R, et al. Viral journeys on the intracellular highways. *Cell Mol Life Sci* 2018 ; 75 : 3693-714.
3. Ghosh S, Dellibovi-Ragheb TA, Kerviel A, et al. β -coronaviruses use lysosomes for egress instead of the biosynthetic secretory pathway. *Cell* 2020 ; 183 : 1520-35.e14.
4. Shang J, Ye G, Shi K, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* 2020 ; 581 : 221-4.
5. Hofmann I, Munro S. An N-terminally acetylated Arf-like GTPase is localised to lysosomes and affects their motility. *J Cell Sci* 2006 ; 119 : 1494-503.
6. Hetz C, Zhang K, Kaufman RJ. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020 ; 21 : 421-38.
7. Chu H, Chan CM, Zhang X, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus and bat coronavirus HKU9 both can utilize GRP78 for attachment onto host cells. *J Biol Chem* 2018 ; 293 : 11709-26.
8. Ha DP, Van Krieken R, Carlos AJ, et al. The stress-inducible molecular chaperone GRP78 as potential therapeutic target for coronavirus infection. *J Infect* 2020 ; 81 : 452-82.
9. Delevoeye C, Marks MS, Raposo G. Lysosome-related organelles as functional adaptations of the endolysosomal system. *Curr Opin Cell Biol* 2019 ; 59 : 147-58.
10. Langemeyer L, Fröhlich F, Ungermann C. Rab GTPase function in endosome and lysosome biogenesis. *Trends Cell Biol* 2018 ; 28 : 957-70.
11. Agola JO, Hong L, Surviladze Z, et al. A competitive nucleotide binding inhibitor: *in vitro* characterization of Rab7 GTPase inhibition. *ACS Chem Biol* 2012 ; 7 : 1095-108.
12. Friedman JR, Dibenedetto JR, West M, et al. Endoplasmic reticulum-endosome contact increases as endosomes traffic and mature. *Mol Biol Cell* 2013 ; 24 : 1030-40.
13. Wang R, Simoneau CR, Kulsuptrakul J, et al. Genetic screens identify host factors for SARS-CoV-2 and common cold coronaviruses. *Cell* 2021 ; 184 : 106-19.e14.
14. Miserey-Lenkei S, Trajkovic K, D'Ambrosio JM, et al. A comprehensive library of fluorescent constructs of SARS-CoV-2 proteins and their initial characterization in different cell types. *Biol Cell* 2021 ; doi : 10.1111/boc.20200158.
15. Miao G, Zhao H, Li Y, et al. ORF3a of the COVID-19 virus SARS-CoV-2 blocks HOPS complex-mediated assembly of the SNARE complex required for autolysosome formation. *Dev Cell* 2021 ; 56 : 427-42.e5.

NOUVELLE

Troubles des conduites alimentaires

Rôle des interneurons cholinergiques du striatum

Salah El Mestikawy^{1,2}, Mathieu Favier¹

¹Département de psychiatrie, Institut universitaire en santé mentale Douglas, Université McGill, 6875 boulevard Lasalle, H4H 1R2 Montréal, Québec, Canada.

²Sorbonne université, Université Pierre et Marie Curie UMR 119 - CNRS UMR 8246 - Inserm U1130, Neurosciences Paris Seine - Institut de biologie Paris Seine, Paris, France. mathieu.favier@mail.mcgill.ca

> Les troubles des conduites alimentaires tels que l'anorexie mentale, la boulimie ou l'hyperphagie boulimique sont des maladies psychiatriques graves [1]. L'anorexie mentale est difficile à traiter, en particulier chez l'adulte, et présente le taux de mortalité (5 à 10 %) le plus élevé de tous les troubles mentaux [2]. L'anorexie mentale se caractérise par une restriction persistante de l'apport alimentaire (anorexie mentale de type restrictif) ou par une consommation excessive de nourriture suivie d'épisodes de purge. La boulimie mentale et l'hyperphagie boulimique se définissent par la consommation d'une grande quantité de nourriture sur une courte période de temps, accompagnée d'une perte de contrôle sur la prise alimentaire. Les troubles des conduites alimentaires sont fréquemment associés à un manque de flexibilité cognitive, à une perturba-

tion du système de la récompense, ou à un trouble obsessionnel-compulsif. L'incapacité des patients à interrompre le comportement alimentaire anormal en dépit de ses conséquences négatives suggère une base commune avec d'autres troubles compulsifs [3]. Malgré la gravité de ces troubles des conduites alimentaires, il n'existe actuellement aucun traitement biologique spécifique. Chez l'homme ou chez la souris, chaque action reflète un équilibre entre deux types d'apprentissages : les comportements dirigés par un but et les comportements habituels (habitudes) [4]. Les comportements dirigés par un but sont observés lorsque les individus sont engagés dans une action visant à atteindre un objectif spécifique. Dans ce cas, la sélection de l'action est régie par son résultat. Les comportements dirigés par un but se caractérisent par une prise

en compte des conséquences futures et une flexibilité adaptative aux changements de l'environnement. La répétition, avec succès, des comportements dirigés par un but entraîne une automatisation de ces comportements et la formation d'habitudes, qui sont donc façonnées par l'expérience passée. Contrairement aux comportements dirigés par un but, les habitudes sont découplées du résultat et sont enclenchées par les stimulus environnementaux. Elles se caractérisent par l'efficacité et la rigidité [4]. L'automatisme des habitudes permet au cerveau de libérer des ressources attentionnelles et décisionnelles, mais elle peut également être préjudiciable, menant à l'apparition de comportements automatiques inadaptés, qui peuvent aboutir à des troubles compulsifs [5]. Nous avons cherché à déterminer si un déséquilibre entre les comportements dirigés par

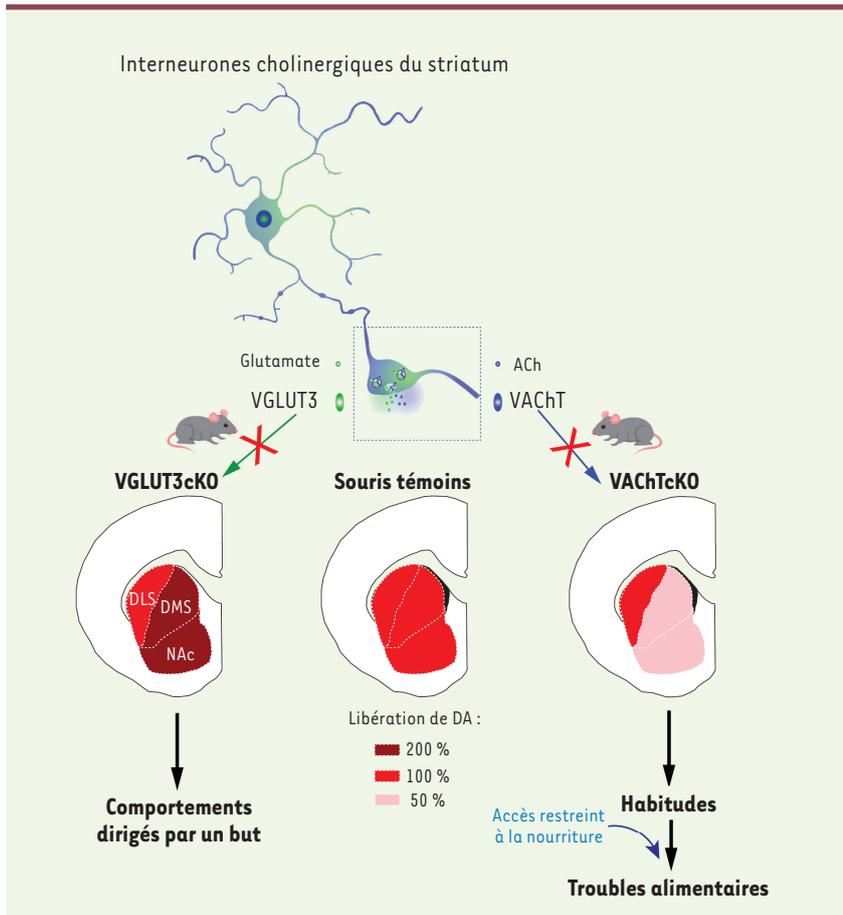


Figure 1. Contrôle de la transmission dopaminergique par les interneurons cholinergiques du striatum et équilibre entre comportements dirigés par un but et comportements habituels. Les sous-compartiments du striatum représentés dans ce schéma sont le noyau accumbens (NAc), impliqué dans les comportements guidés par la récompense, le striatum dorso-médian (DMS, ou noyau caudé chez l'homme), impliqué dans les comportements dirigés par un but, et le striatum dorso-latéral (DLS, ou putamen chez l'homme), impliqué dans les habitudes. Les régions cérébrales qui contrôlent le comportement suivent donc une transition progressive du NAc vers le DMS, puis vers le DLS. Cette transition est parallèle à la bascule d'un comportement volontaire de recherche de récompense vers des comportements compulsifs, et elle est finement contrôlée par la dopamine. Chez les souris mutantes VGLUT3cKO, privées du transporteur vésiculaire de type 3 du glutamate dans les interneurons cholinergiques du striatum, la libération de dopamine (DA) est augmentée dans le NAc et le DMS, mais reste inchangée dans le DLS (par rapport aux souris témoins). Ces souris sont résistantes à la formation d'habitudes et favorisent les comportements dirigés par un but.

En revanche, chez les souris mutantes VACHTcKO, privées du transporteur vésiculaire de l'acétylcholine (ACh) dans ces interneurons, la libération de dopamine est réduite d'environ 50 % à 70 % dans le NAc et le DMS, et n'est toujours pas modifiée dans le DLS. Le déséquilibre de la neurotransmission dopaminergique dans le NAc et le DMS par rapport au DLS conduit à une transition accélérée des comportements dirigés par un but vers les habitudes. Dans des conditions normales (accès *ad libitum* à la nourriture), les souris VACHTcKO se nourrissent de manière similaire aux souris témoins. À l'inverse, des conditions stressantes comme, par exemple, un accès restreint à la nourriture, entraînent l'apparition des comportements alimentaires compulsifs inadaptés (anorexie ou boulimie) chez ces souris mutantes.

un but et les comportements habituels pouvait être un facteur de vulnérabilité dans les troubles des conduites alimentaires [6, 7].

Rôle des habitudes dans les troubles des conduites alimentaires

Dans la première partie de notre étude, nous avons utilisé une tâche neurocognitive informatisée pour évaluer la formation des habitudes chez l'homme [8]. Nous avons constaté qu'un sous-groupe de patients souffrant d'anorexie mentale de type restrictif était plus enclin à un comportement habituel que le groupe des sujets sains. De plus, la tendance

exacerbée à former des habitudes était corrélée à un déficit de flexibilité cognitive chez ces patients.

Afin de déchiffrer les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent une dérégulation de la formation des habitudes et l'apparition de troubles du comportement alimentaire, nous avons également utilisé différents modèles de souris. Le striatum dorso-médial (noyau caudé chez l'homme) est crucial pour l'acquisition des comportements flexibles dirigés par un but, alors que le striatum dorso-latéral (putamen chez l'homme) contrôle l'expression des comportements habituels rigides [4].

La neurotransmission dopaminergique joue un rôle essentiel dans la transition des comportements dirigés par un but vers les habitudes [9, 10]. Les interneurons cholinergiques sont également des modulateurs majeurs du réseau striatal. En revanche, leur rôle dans la transition des comportements dirigés par un but vers les habitudes et dans les troubles du comportement alimentaire était mal connu. Ces interneurons ont une particularité remarquable : ils expriment à la fois le transporteur vésiculaire de l'acétylcholine (VACHT) et le transporteur vésiculaire du glutamate de type 3 (VGLUT3), et possèdent donc la capacité



d'utiliser comme neurotransmetteur non seulement l'acétylcholine, mais aussi le glutamate.

Nous avons utilisé deux modèles de souris génétiquement modifiées n'exprimant plus VAcHT (souris VAcHTcKO) ou VGLUT3 (souris VGLUT3cKO) dans les interneurons cholinergiques du striatum (Figure 1). La perte de VGLUT3, qui bloque la libération de glutamate par ces interneurons, favorise les comportements dirigés par un but et n'a pas d'effet sur le comportement alimentaire des souris. En revanche, l'inactivation de la libération d'acétylcholine par ces interneurons chez les souris VAcHTcKO induit un déficit de flexibilité comportementale et accélère la formation d'habitudes. De plus, ces souris présentent des comportements alimentaires de type boulimique ou anorexique (Figure 1). Il est important de noter que les troubles compulsifs du comportement alimentaire de ces souris ne sont observés que dans des conditions environnementales stressantes, telles qu'un accès restreint à la nourriture, et sont absents dans les conditions habituelles d'élevage des souris dans des cages standard avec un accès *ad libitum* à la nourriture.

Rôle de la transmission dopaminergique striatale dans les troubles des conduites alimentaires
Chez les souris VAcHTcKO, nous avons observé que la libération de dopamine était diminuée dans le striatum dorso-médial, mais restait inchangée dans le striatum dorso-latéral. Cette obser-

vation suggérait qu'un déséquilibre de la transmission dopaminergique entre les différents sous-compartiments du striatum était à l'origine de la formation excessive d'habitudes et des comportements alimentaires compulsifs observés chez ces souris (Figure 1). Enfin, l'augmentation du tonus cholinergique ou de la neurotransmission dopaminergique par l'administration d'un inhibiteur de l'acétylcholine estérase (donépézil) ou d'un précurseur de la dopamine (L-DOPA), respectivement, a permis de réduire significativement les symptômes anorexiques des souris VAcHTcKO.

Perspectives

Ces travaux mettent en évidence des mécanismes neuronaux sous-jacents aux troubles des conduites alimentaires. Ils identifient la coexistence d'une neurotransmission par l'acétylcholine et par le glutamate dans certains interneurons du striatum comme une cible potentielle pour corriger les comportements habituels excessifs et les comportements alimentaires pathologiques. Ils ouvrent la voie à l'identification d'un sous-groupe spécifique de patients souffrant de troubles du comportement alimentaire qui pourraient bénéficier de thérapies ciblées innovantes. L'efficacité du donépézil chez des patients souffrant d'anorexie mentale sera d'ailleurs prochainement évaluée, dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe médicale du Pr Philip Gorwood (Clinique des maladies mentales et de l'encéphale, Hôpital Sainte-Anne, Paris).

Enfin, les mécanismes découverts dans cette étude pourraient également permettre d'améliorer la compréhension et la prise en charge d'autres maladies impliquant un dysfonctionnement de la formation des habitudes, comme l'addiction ou les troubles obsessionnels compulsifs. ♦

Dysregulation of habit formation and vulnerability to eating disorders: Role of striatal cholinergic interneurons

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Fairburn CG, Harrison PJ. Eating disorders. *Lancet* 2003 ; 361 : 407-16.
2. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry* 2011 ; 68 : 724-31.
3. Godier LR, Park RJ. Compulsivity in anorexia nervosa: a transdiagnostic concept. *Front Psychol* 2014 ; 5 : 778.
4. Balleine BW, O'Doherty JP. Human and rodent homologies in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. *Neuropsychopharmacology* 2010 ; 35 : 48-69.
5. Belin D, Belin-Rauscent A, Murray JE, Everitt BJ. Addiction: failure of control over maladaptive incentive habits. *Curr Opin Neurobiol* 2013 ; 23 : 564-72.
6. Steinglass J, Walsh BT. Habit learning and anorexia nervosa: a cognitive neuroscience hypothesis. *Int J Eat Disord* 2006 ; 39 : 267-75.
7. Favier M, Janickova H, Justo D, et al. Cholinergic dysfunction in the dorsal striatum promotes habit formation and maladaptive eating. *J Clin Invest* 2020 ; 130 : 6616-30.
8. Ersche KD, Gillan CM, Jones PS, et al. Carrots and sticks fail to change behavior in cocaine addiction. *Science* 2016 ; 352 : 1468-71.
9. Belin-Rauscent A, Everitt BJ, Belin D. Intra-striatal shifts mediate the transition from drug-seeking actions to habits. *Biol Psychiatry* 2012 ; 72 : 343-5.
10. Wickens JR, Horvitz JC, Costa RM, Killcross S. Dopaminergic mechanisms in actions and habits. *J Neurosci* 2007 ; 27 : 8181-3.



Tarifs d'abonnement m/s - 2021

Abonnez-vous
à *médecine/sciences*

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org

