

Développement d'un syndrome autistique suite à l'exposition périnatale à un régime alimentaire déséquilibré chez la souris : rôle de l'inflammation



Jérôme Becker

Chargé de Recherche à l'Inserm

Equipe Psychiatrie Neurofonctionnelle

iBrain, UMR-1253, Université de Tours, Inserm

Le régime alimentaire de la mère joue un rôle essentiel dans le statut métaboliques et la santé mentale de l'enfant



Nourriture saine

- Fruits
- Légumes
- Poisson
- Céréales complète



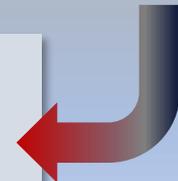
Aliments transformés
Riche en graisse
Riche en sucre



Western diet



- Dysbiose du microbiote
- Inflammation
- Troubles métaboliques
- Altérations comportementales



L'obésité maternelle est un facteur de risque pour les pathologies neurodéveloppementales



Les enfants nés de mère obèses sont plus à risque de développer:

- de l'obésité
- des troubles alimentaires
- des troubles métaboliques
- des troubles neurodéveloppementaux

- ↓
- Hyperactivité/ trouble de l'attention (TDAH, ↑~50%)
 - Trouble du spectre de l'autisme (↑~70%)
 - Trouble anxio-dépressif
 - Déficits cognitifs



Effets de l'exposition précoce à un régime de type « western diet » chez les rongeurs

Progéniture

Alimentation déséquilibrée

Riche en graisse

Désordres physiologiques/métaboliques:

- Augmentation de la masse corporelle
- Inflammation
- Troubles métaboliques
- Dysbiose du microbiote intestinal

Femelle gestante

Riche en graisse, riche en sucre

Désordres comportementaux:

- Hyperactivité
- Diminution de la sociabilité
- Anxiété
- Déficits cognitifs

“Cafeteria diet”: nourriture transformé/snack

Variable suivant les modèles

Phénotype autistique dans la descendance?

Implication du microbiote intestinal? Du système de récompense?

De l'inflammation?

Effets de l'exposition in-utéro et périnatale à un régime alimentaire de type cafétéria

Modèle écologique:
meilleure validité faciale

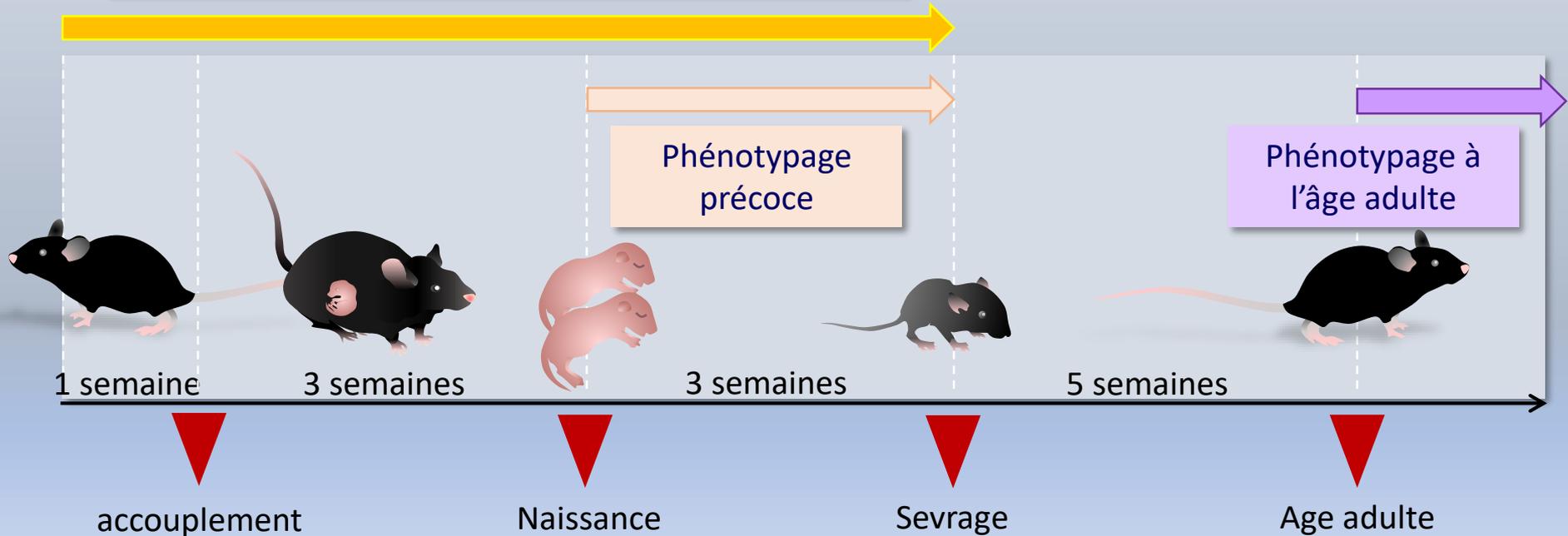


“Cafeteria diet”: nourriture hautement transformée/snacks (issus de l'alimentation humaine)

Choix entre 3 aliments différents tous les jours (au moins un salé et un sucré) en **complément de l'alimentation de laboratoire standard**

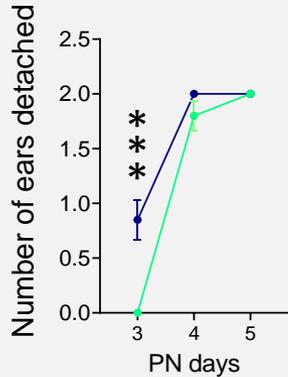
Nourriture contrôle

Alimentation de laboratoire standard

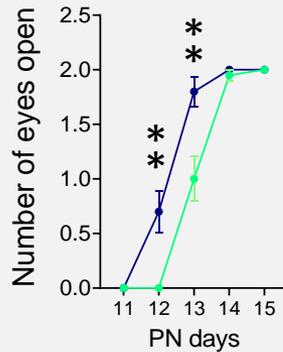


Modalités sensorielles

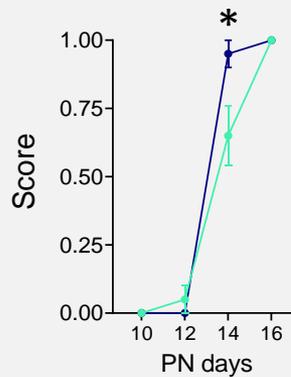
Détachement des oreilles



Ouverture des yeux

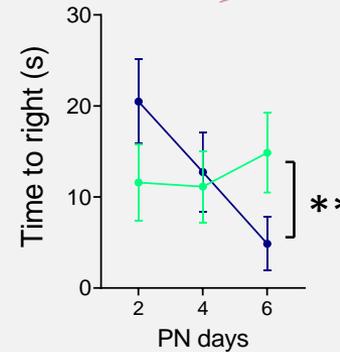
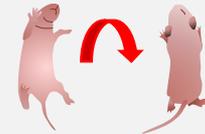


Sursaut acoustique

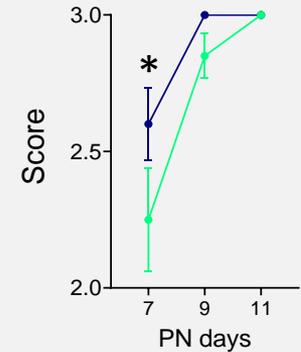


Motricité

Redressement

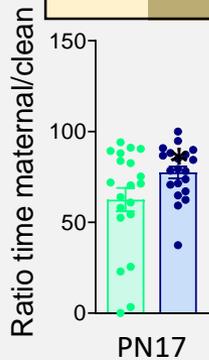
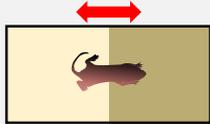


Activité ambulatoire

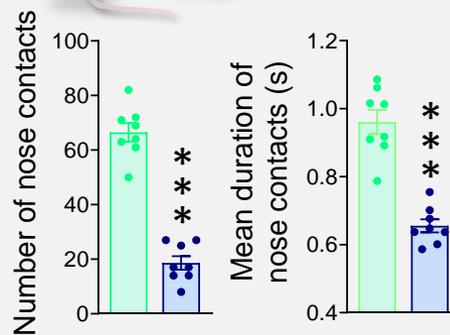


Comportement social

Préférence olfactive

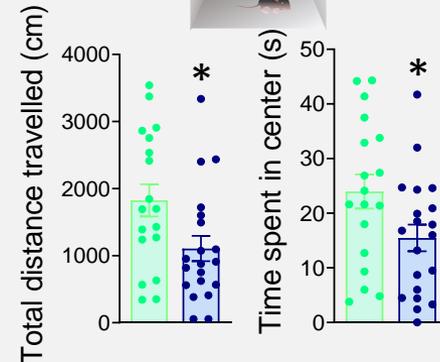


Interaction sociale (PN23)



Anxiété

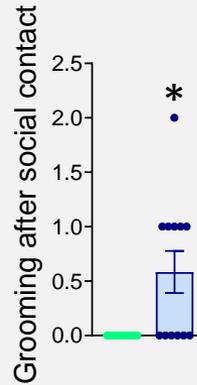
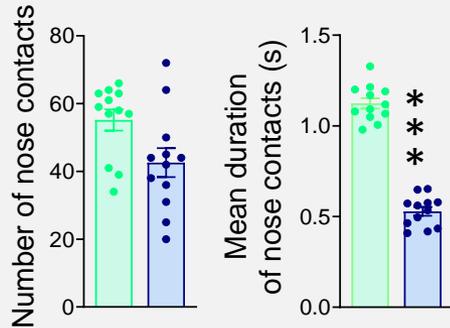
Open field (PN19)



Les souriceaux exposés à un régime de type cafétéria se développent plus rapidement et présentent un déficit de comportement social

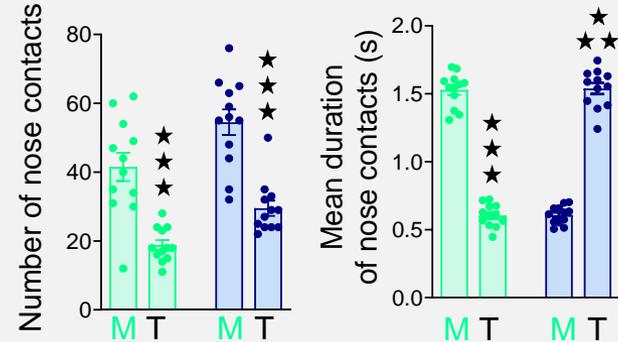
Comportement social

Interaction sociale



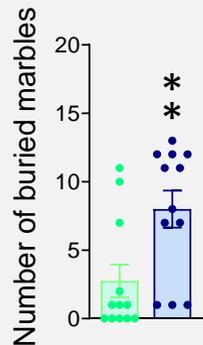
Test des 3-chambres

Souris (M)

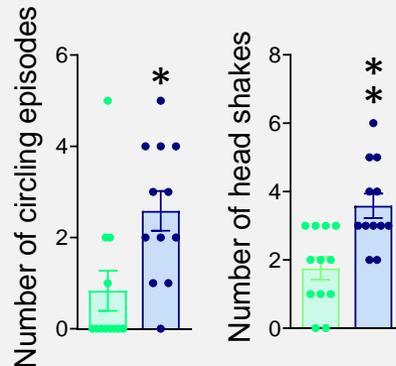


Comportement stéréotypés

Enfouissement de billes

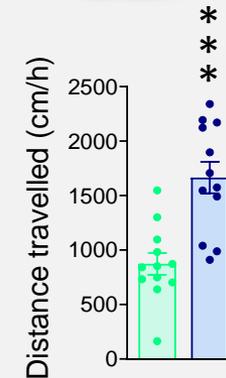


Séréotypies motrices



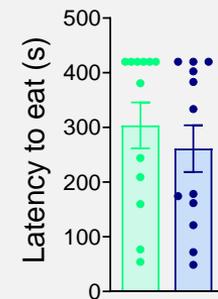
Activité

Locomotion

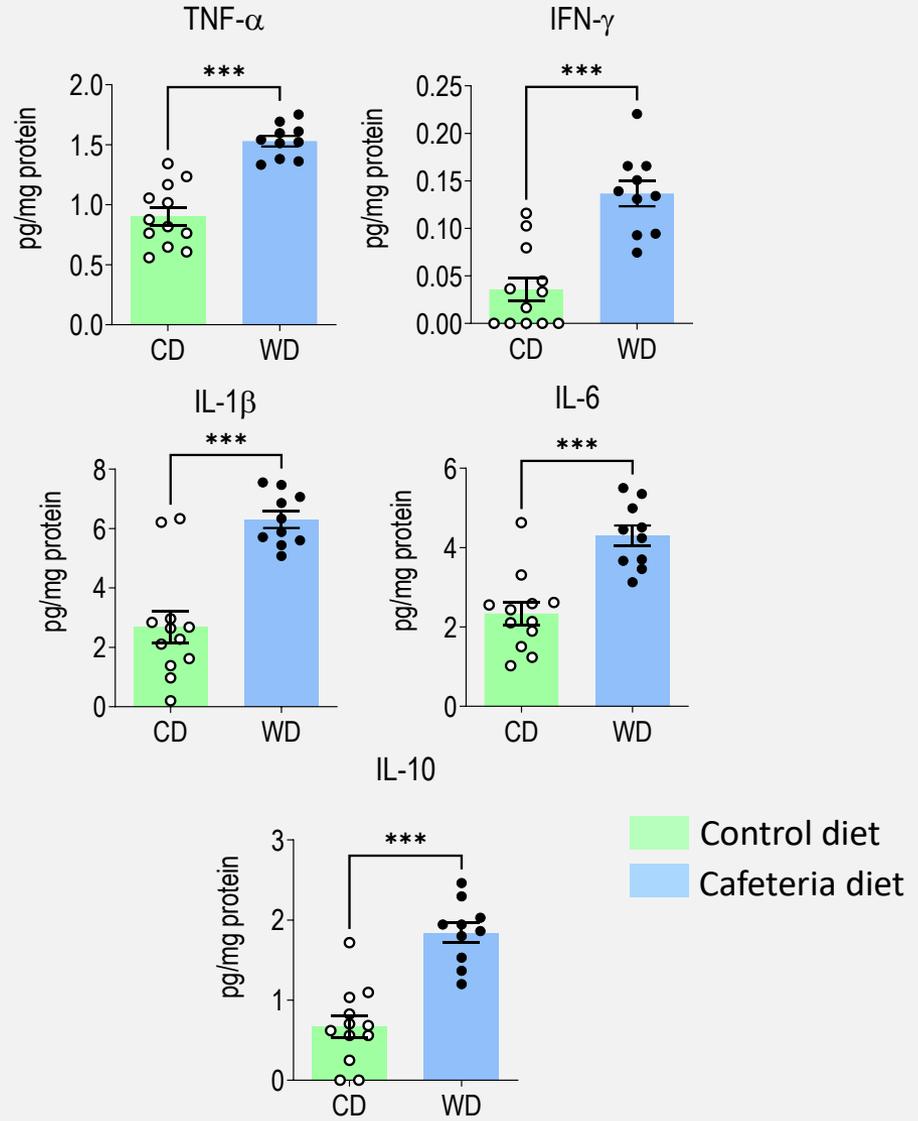
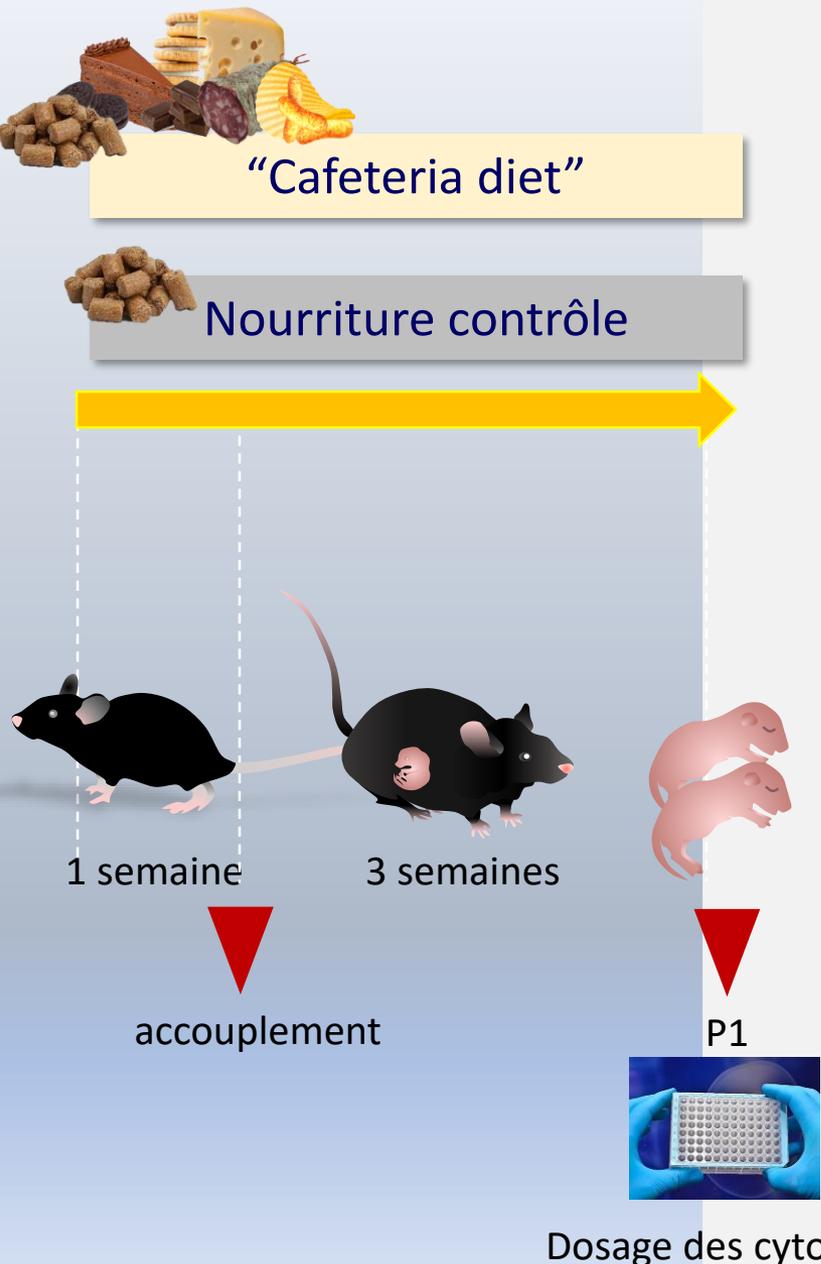


Anxiété

Novelty-suppressed feeding



Les souris exposées précocément à un régime de type cafétéria présentent un déficit de comportement social, des stéréotypies et de l'hyperactivité

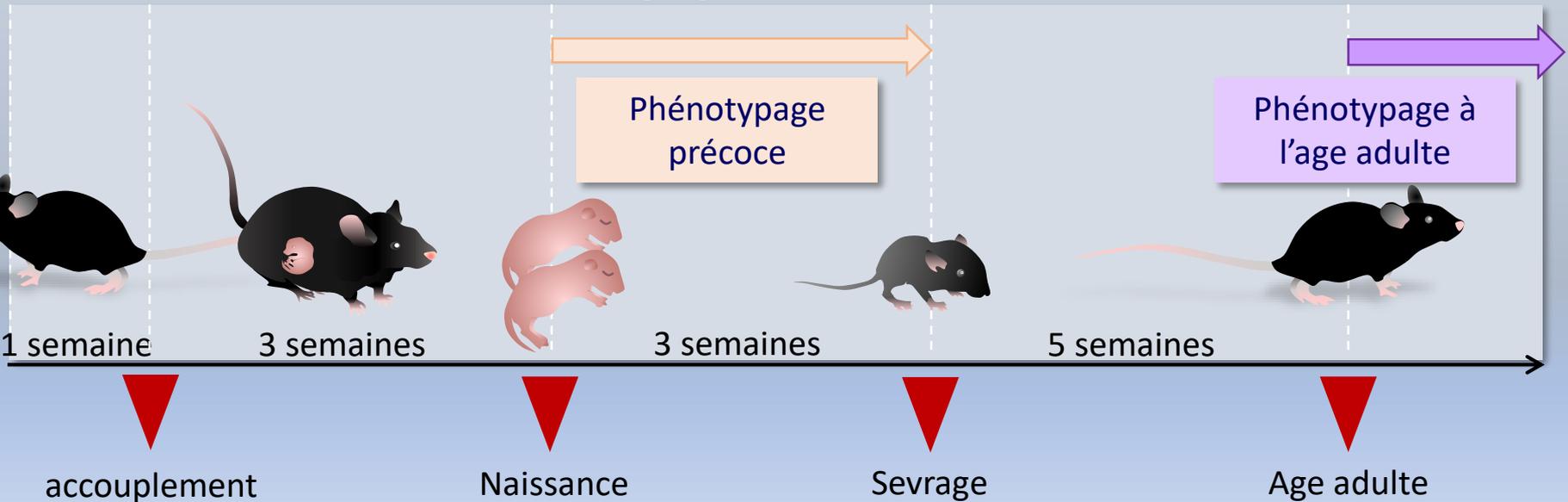


L'exposition précoce au régime de type cafétéria augmente les niveaux de cytokines dans le cerveau :
Rôle de la neuroinflammation ?

Rôle de la neuroinflammation dans les altérations comportementales des animaux exposés à une nourriture de type cafétéria

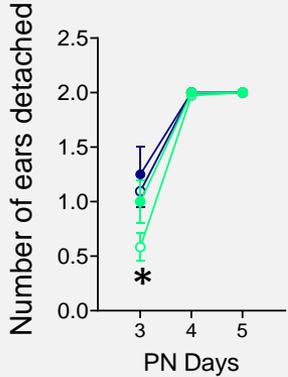


+/- corticostérone (0.3 mg/kg)

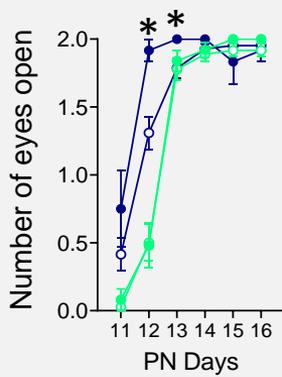


Modalités sensorielles

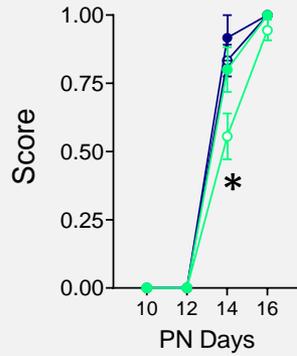
Détachement des oreilles



Ouverture des yeux

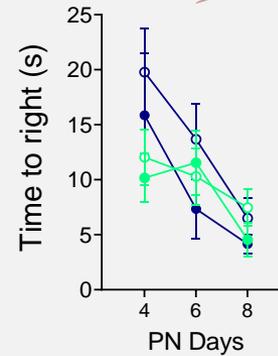
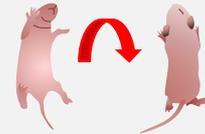


Sursaut acoustique

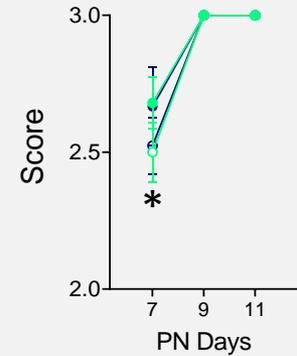


Motricité

Redressement

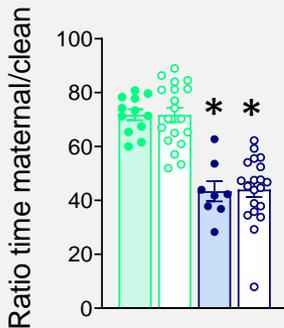
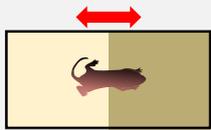


Activité ambulatoire

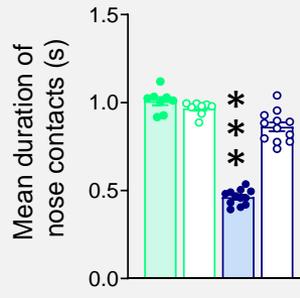
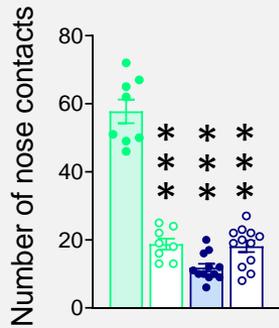


Comportement social

Préférence olfactive

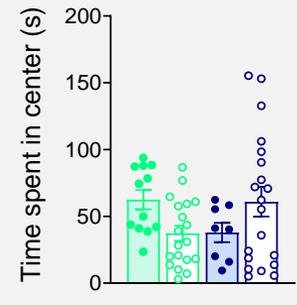
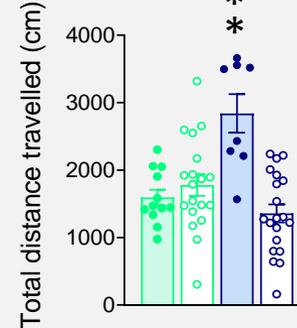


Interaction sociale (PN23)



Anxiété

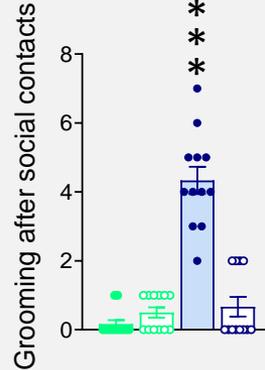
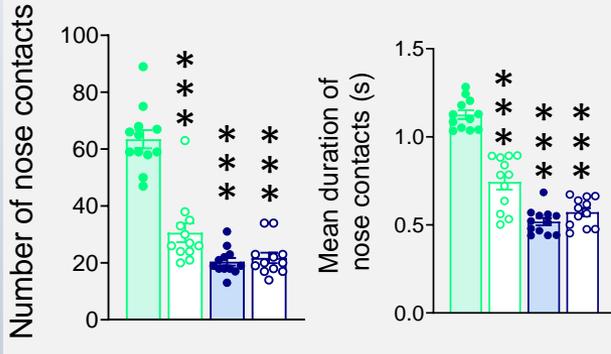
Open field (PN19)



Durant le développement précoce, la corticostérone montre un effet bénéfique sur développement accéléré, la sociabilité et l'hyperactivité des souriceaux exposés à un régime « cafétéria »

Comportement social

Interaction sociale

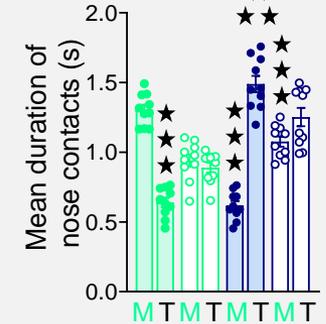
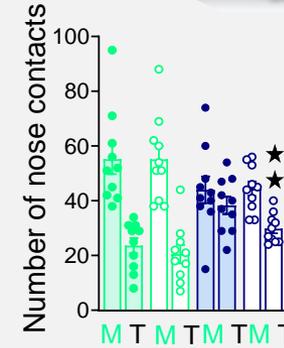
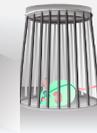


Test des 3-chambres

Souris (M)

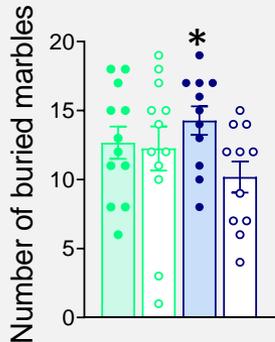


Jouet (T)

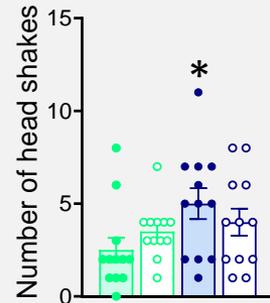
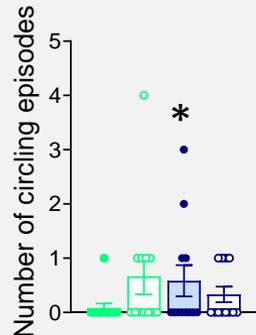


Comportement stéréotypés

Enfouissement de billes

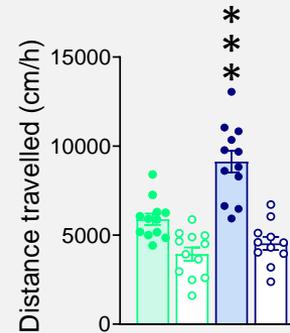


Stéréotypies motrices



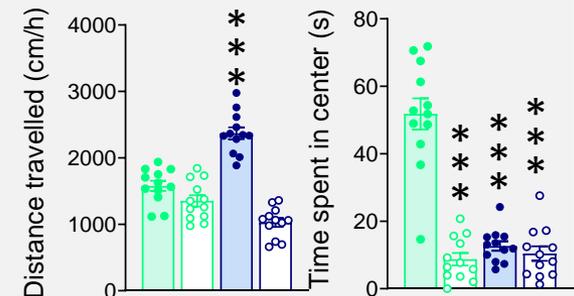
Activité

Locomotion



Anxiété

Open field



A l'âge adulte, le traitement anti-inflammatoire corrige les stéréotypies motrices et l'hyperactivité des souris exposées au régime « cafétéria » mais n'améliore pas la sociabilité

CONCLUSION



- L'exposition précoce à un régime de type cafétéria accélère le développement précoce, compromet le comportement social et augmente l'anxiété chez les souriceaux,
- Une fois adultes, les souris exposées à un régime de type cafétéria présentent un déficit de comportement social et des comportements stéréotypés évocateurs d'un syndrome autistique, associés à une hyperactivité (Galera et al., 2018 : cohorte EDEN).

Déficits comportementaux	Développement précoce		Age adulte			
	Développement accéléré	Hyperactivité	Déficit d'interaction sociale	Stéréotypies motrices	Hyperactivité	Anxiété
Effets de la corticostérone	✓	✓	~	✓	✓	✗

- Le traitement avec un anti-inflammatoire permet de soulager les déficits comportementaux induits par l'exposition à un régime « cafétéria » pendant le développement précoce,
- A l'âge adulte, ces effets sur le comportement social s'estompent mais restent bénéfiques sur les comportements stéréotypés,
- Chez les souris contrôles, le traitement anti-inflammatoire a des effets néfastes à tous les stades de développement.



Les aliments transformés riches en graisse et en sucre peuvent modifier la composition du microbiote intestinal:

Les troubles comportementaux des souris exposées à un régime cafétéria peuvent-il résulter d'une dysbiose intestinale ?



- ❖ Séquençage du microbiote intestinal
- ❖ Transfert de flore intestinale



Oui, le microbiote est impliqué

Les aliments transformés sont capables d'induire une addiction (Gearhardt et al. 2023), en altérant le circuit de la récompense:

Les troubles comportementaux des souris exposées à un régime cafétéria peuvent-il résulter d'une altération du circuit de la récompense?

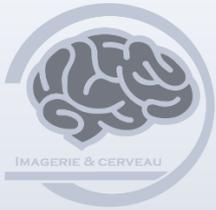


- ❖ Etude transcriptomique dans plusieurs régions du circuit
- ❖ Séquençage en cellule unique dans le noyau accumbens (en cours)



Oui, le circuit de la récompense est impliqué

REMERCIEMENTS

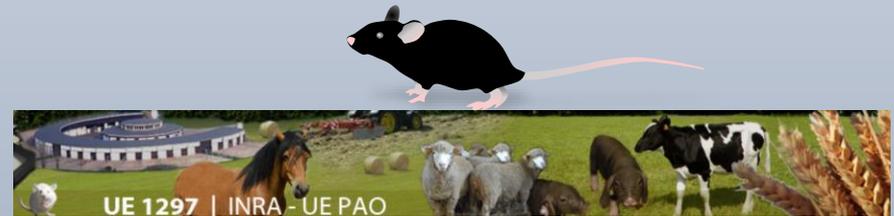


Deficits of reward, GPCRs and sociability



Juliette Canaguier
Marie Robini
Susana Barbosa
Laetitia Davidovic
Nicolas Glaichenhaus

Pauline Monguillon
Agathe Brugoux
Thibaut Laboute
Mathieu Fonteneau
Alexandre Duguet
Mélanie Morin
Enola Roussin
Jérôme Becker
Julie Le Merrer



Aurélie Gasnier
Deborah Jaccaz
Tiphaine Aguirre-Lavin

