

**TITRE DU PROJET : Réaction inflammatoire cérébrale postprandiale et rôle sur le comportement alimentaire : étude au cours du vieillissement normal et pathologique**

**1) Renseignements administratifs sur la direction de thèse (1 page maximum) :**

Directeur de thèse HDR :

Nom : Benani

Prénom : Alexandre

Co-directeur de thèse éventuel :

Nom : Trompier

Prénom : Doriane

**2) Descriptif du projet de thèse (devra inclure les rubriques suivantes) :**

- nom et label de l'unité de recherche (ainsi que l'équipe interne s'il y a lieu)

CSGA, Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation

Equipe Neurobiologie des Comportements Alimentaires

- localisation

9<sup>E</sup> boulevard Jeanne d'Arc, 21000 Dijon

- nom du directeur de thèse et du co-directeur s'il y a lieu

Directeur : Alexandre Benani

Co-directeur : Doriane Trompier

- adresse courriel du contact scientifique

[doriane.trompier@u-bourgogne.fr](mailto:doriane.trompier@u-bourgogne.fr)

- description du projet (2 pages maximum)

**Contexte scientifique**

Une réaction inflammatoire postprandiale se produit après avoir consommé un repas. Elle est observée aussi bien chez l'Homme que chez le rongeur. Elle se caractérise par une augmentation transitoire de facteurs pro-inflammatoires circulants dont l'IL-1 $\beta$ . Au niveau périphérique, la production d'IL-1 $\beta$  semble exercer un rôle positif sur le contrôle glycémique, stimulant la sécrétion d'insuline et favorisant l'utilisation de glucose<sup>1</sup>. Récemment, nous avons montré que la réponse inflammatoire postprandiale se produisait également dans le cerveau<sup>2</sup>. Au sein de l'équipe, nous avons observé que cette réponse consiste en l'activation des cellules microgliales, véritables sentinelles du cerveau, qui adoptent un phénotype inflammatoire. Cette réponse cérébrale postprandiale est localisée dans l'hypothalamus, une structure cérébrale impliquée dans la régulation de la prise alimentaire. Elle est spécifique des aliments

<sup>1</sup> Dror et al., Nat Immunol, 18(3):283-292, 2017

<sup>2</sup> Cansell et al., Glia, 69(1):42-60, 2021

ingérés et se produit après un repas gras, et n'est pas ou peu détectée après un repas équilibré standard. Elle est induite par l'hypertriglycéridémie postprandiale. Elle présente une valeur physiologique adaptée car elle favorise la satiété. En effet, le blocage ou la suppression du complexe inflammatoire intracellulaire au niveau cérébral ou plus spécifiquement au niveau des cellules microgliales par des approches pharmacologiques ou génétiques, rendent les animaux hyperphagiques. Ainsi une signalisation inflammatoire brève est activée dans le cerveau après un repas dans un contexte de physiologie normale.

Lors du vieillissement normal, l'ensemble des tissus de l'organisme et notamment le cerveau, présente un statut inflammatoire anormalement élevé, avec une production faible mais continue de facteurs pro-inflammatoires tels que l'IL-1 $\beta$ . Or, il est désormais bien établi que ces facteurs agissent directement sur les centres de contrôle de la prise alimentaire situés dans l'hypothalamus et génèrent une baisse d'appétit<sup>3</sup>. De plus, dans le cerveau vieillissant, les microglies « âgées » possèdent une morphologie anormale, dystrophique et sont susceptibles de déclencher des réponses inflammatoires exacerbées.

Lors d'un vieillissement pathologique, le statut inflammatoire du cerveau est particulièrement élevé et différentes maladies peuvent apparaître. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, la neuro-inflammation favorise clairement le déclin cognitif. Des changements d'appétit et de poids corporel sont fréquents au cours de cette maladie. Ils sont souvent observés plusieurs années avant l'apparition des symptômes cognitifs. On détecte aussi une accumulation de plaques  $\beta$ -amyloïde et de protéines tau dans l'hypothalamus<sup>4</sup>, et les microglies « Alzheimer » présentent une morphologie dystrophique et produisent des cytokines pro-inflammatoires<sup>5</sup>.

**Objectifs de l'étude :** La problématique actuelle consiste à savoir si la signalisation inflammatoire microgliale déclenchée à l'échelle d'un repas en condition de physiologie normale est altérée lors du vieillissement normal et/ou pathologique du cerveau. Il s'agit de déterminer si le statut neuro-inflammatoire élevé chez l'animal âgé et chez l'animal Alzheimer interfère avec ce mécanisme original de régulation homéostatique de la prise alimentaire et perturbe le contrôle satiétogène quotidien.

### **Stratégie expérimentale**

Les expériences seront menées sur la souris de laboratoire, modèle permettant des études génétiques ciblées. Le projet de recherche consistera dans un premier temps à caractériser précisément la réaction inflammatoire cérébrale postprandiale dans des modèles de vieillissement normal ou de maladie d'Alzheimer, en apportant des données spatio-temporelles (cellules impliquées, cinétique d'effet) et mécanistiques (rôle de l'inflammasome, identification des médiateurs biologiques). Puis, les conséquences physiologiques associées habituellement à la réponse inflammatoire cérébrale postprandiale et déclenchées chez l'individu sain seront recherchées dans les modèles de vieillissement normal et pathologique en analysant finement le comportement alimentaire. Enfin, des études interventionnelles pharmacologiques et génétiques de perte de fonction, visant à inhiber la réaction inflammatoire cérébrale, seront mises en œuvre pour déterminer les liens de causalité entre inflammation cérébrale et comportement alimentaire.

L'étude du vieillissement normal sera effectuée chez la souris mâle C57BL6J pour laquelle l'âge chronologique et l'âge biologique seront examinés. Pour l'âge chronologique, des souris C57BL6/J de type jeune adulte, adulte mature et âgé seront étudiées. Pour l'âge biologique, des souris C57BL6/J en phase sénescence caractérisée par une perte de contrôle

---

<sup>3</sup> Costa et al., *Mechanisms of Ageing and Development*, 197:111512, 2021

<sup>4</sup> Ishii & Iadecola, *Cell Metabolism*, 22(5):761-76, 2015

<sup>5</sup> Malvaso et al., *Cells*, 12(24):2824, 2023

métabolique et une prise alimentaire diminuée, seront étudiées. Enfin, l'étude dans un contexte de vieillissement pathologique, sera réalisée dans deux modèles de souris Alzheimer : souris APP/PS1 et souris APP-NLF.

La réponse inflammatoire cérébrale postprandiale sera caractérisée principalement par imagerie (reconstruction 3D des cellules microgliales et analyse morphométrique unitaire). Le comportement alimentaire et le rythme naturel des repas seront étudiés grâce à un système d'enregistrement automatisé de la prise alimentaire en temps réel. Ce dispositif permet de définir la taille, la durée, et le nombre des repas, et d'en déduire les paramètres de rassasiement et satiété. Les études interventionnelles seront basées sur des approches pharmacologiques et génétiques. L'inhibition pharmacologique durable de la voie de l'inflammasome à l'étage cérébral, sera effectuée par administration de MCC950, antagoniste de l'inflammasome, infusé par voie intra-cérébro-ventriculaire à l'aide de mini-pompes osmotiques. L'invalidation génétique de l'inflammasome est basée sur l'utilisation de souris transgéniques *Asc<sup>MgKO</sup>* (créées au laboratoire) qui présentent une délétion d'ASC, élément de l'inflammasome, dans les microglies. Ces 2 approches distinctes devraient permettre de mieux appréhender le rôle de l'inflammasome cérébral lors du vieillissement normal et pathologique, dans un contexte neurodégénératif et neuro-inflammatoire lié à la maladie d'Alzheimer.

### **Résultats attendus**

L'état inflammatoire permanent dans le cerveau vieillissant ou malade, atteint d'Alzheimer, pourrait altérer la réponse postprandiale cérébrale impliquant une signalisation inflammatoire aiguë, en l'exacerbant (action synergique) ou au contraire en la noyant (action suppressive) et favoriser ainsi les troubles du comportement alimentaire observés chez la personne âgée ou chez le patient Alzheimer.

### **Faisabilité.**

Nous possédons l'infrastructure spécifique pour réaliser ce projet. Les animaux transgéniques utilisés dans ce projet sont déjà disponibles. Les procédures d'expérimentation animale ont été revues par le comité d'éthique local, et validées par le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche. Nous maîtrisons les techniques référencées dans ce projet (stéréotaxie, histologie, microscopie). De nombreux résultats préliminaires ont été obtenus assurant la faisabilité et la pertinence du projet. Ce projet a été soutenu par un financement ANR MicroFlamEat, attribué à Alexandre Benani (625 kEuros).

- Financement du projet – partie Recherche (montants acquis, type de contrat)  
ANR MicroFlamEat, attribué à Alexandre Benani (625 kEuros)

- connaissances et compétences requises

Formations recherchées : Master de Physiologie, Master de Neurosciences, Master de Biologie Cellulaire. Connaissances attendues en Neuroendocrinologie, Physiologie de la Nutrition, Neurosciences, Immunité. Compétences requises en Histologie, Imagerie, Expérimentation animale

### **Résumé en français et anglais (limité chacun à 1800 caractères)**

Une réaction inflammatoire se produit après avoir consommé un repas. Elle se caractérise par la sécrétion systémique de facteurs pro-inflammatoires circulants dont l'IL-1 $\beta$ . Au niveau périphérique, la production d'IL-1 $\beta$  semble exercer un rôle positif sur le contrôle glycémique, stimulant la sécrétion d'insuline et favorisant l'utilisation de glucose. Récemment, nous avons montré que la réponse inflammatoire postprandiale se produisait également dans

le cerveau et en particulier dans l'hypothalamus, zone de contrôle de la prise alimentaire. Cette réponse consiste en l'activation des cellules microgliales, véritables sentinelles du cerveau, qui adoptent un phénotype inflammatoire. Elle est spécifique des aliments ingérés et se produit après un repas gras. Elle présente une valeur physiologique adaptée car elle favorise la satiété.

L'état inflammatoire permanent dans le cerveau vieillissant ou atteint d'Alzheimer, pourrait altérer la réponse postprandiale cérébrale impliquant une signalisation inflammatoire aiguë, en l'exacerbant ou au contraire en la noyant et favoriser ainsi les troubles du comportement alimentaire observés chez la personne âgée ou chez le patient Alzheimer.

Le projet vise à explorer si la signalisation inflammatoire microgliale déclenchée à l'échelle d'un repas en condition de physiologie normale est altérée lors du vieillissement normal et pathologique du cerveau. Il s'agit de déterminer si le statut neuro-inflammatoire élevé chez l'animal âgé et l'animal Alzheimer perturbe le contrôle satiétogène quotidien. Le projet de recherche consistera à i) caractériser la réaction inflammatoire cérébrale postprandiale dans des modèles animaux de vieillissement normal ou de maladie d'Alzheimer, 2) déterminer les conséquences physiologiques en analysant le comportement alimentaire, 3) mettre en place des études interventionnelles pharmacologiques et génétiques de perte de fonction de la réaction inflammatoire cérébrale pour déterminer les liens de causalité entre inflammation cérébrale et comportement alimentaire.

An inflammatory reaction occurs after consuming a meal. This reaction is characterized by the systemic secretion of circulating pro-inflammatory factors including IL-1 $\beta$ . At the peripheral level, IL-1 $\beta$  production appears to play a positive role in glycemic control, stimulating insulin secretion and promoting glucose use. Recently, we showed that the postprandial inflammatory response also occurs in the brain and in particular in the hypothalamus, an area that controls food intake. The sentinels of the central nervous system i.e. microglial cells become reactive and adopt an inflammatory phenotype. This response is specific to the nutrients and occurs after a high fat meal. The postprandial inflammatory response triggers an adaptive physiological valence promoting satiety.

The permanent inflammatory state in aging brain or in Alzheimer's brain could alter the postprandial cerebral response involving acute inflammatory signalling, by exacerbating it or on the contrary by masking it and thus could promote the eating disorders observed in old people or in Alzheimer's patients. The project aims to explore whether microglial inflammatory signalling elicited at the time scale of a meal under normal physiological conditions is altered during normal and pathological aging of the brain. The aim is to determine whether the elevated neuroinflammatory status in old animals and Alzheimer's animals disrupts the daily control of satiety. The research project will consist of i) characterizing the postprandial cerebral inflammatory reaction in animal models of normal aging or Alzheimer's disease, 2) determining the physiological consequences by analysing the eating behavior, 3) setting up pharmacological and genetic interventional studies to inhibit or delete the brain inflammatory response. The project will explore the causal links between brain inflammation and eating behavior.

**Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous (2 choix possibles maximum – ne pas modifier les intitulés : ils sont imposés par certains sites web) :**

Biologie

Santé, médecine humaine, vétérinaire

**Mots clés :**

Prise alimentaire, homéostasie énergétique, inflammation, microglie, vieillissement