

TITRE DU PROJET (limité chacun à 255 caractères)

Régulation du comportement alimentaire chez le souriceau : rôle des microglies

1) Renseignements administratifs sur la direction de thèse¹ (1 page maximum) :

Directeur de thèse HDR :

Nom : [DATICHE](#)

Prénom : [Frédérique](#)

Section CNU : [69](#)

Grade : [Maître de conférences](#)

HDR : Date de soutenance : 11 Février 2005. Discipline : Neurosciences

L'HDR devra être soutenue, ou sa soutenance autorisée, au moment du dépôt du présent projet.

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : frederique.datiche@ube.fr / 03 80 68 16 81

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) :

[Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation](#)

[UMR6265 CNRS - UMR1324 INRAE - Institut Agro - Université Bourgogne Europe](#)

[9^E Boulevard Jeanne d'Arc](#)

[21000 Dijon](#)

Directeur : [Loïc Briand \(loic.briand@inrae.fr\)](#)

Co-directeur de thèse éventuel :

Nom : [MERLE](#)

Prénom : [Laetitia](#)

Section CNU : [69](#)

Grade : [Maître de conférences](#)

HDR : [non X](#) ; ~~oui ☐~~ ~~Date de soutenance.....~~ ~~Discipline :~~

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : laetitia.merle@ube.fr / 03 80 68 16 81

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) :

[Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation](#)

[UMR6265 CNRS - UMR1324 INRAE - Institut Agro - Université Bourgogne Europe](#)

¹ ATTENTION : selon l'article 16 de l'arrêté du 25 mai 2016, le total d'encadrants ne peut pas dépasser 2, sauf si l'un des encadrants appartient au monde socio-économique, qui peut venir en sus, ou en cas de co-tutelle; Le décompte des co-encadrements se fera au prorata du nombre d'encadrants : 1 pour 1 encadrant, ½ pour deux encadrants.

9^E Boulevard Jeanne d'Arc
21000 Dijon

Directeur : Loïc Briand (loic.briand@inrae.fr)

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
Équipe Neurobiologie des Comportements Alimentaires

- localisation

9^E boulevard Jeanne d'Arc, 21000 Dijon

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

Directrice : Frédérique Datiche
Co-directrice : Laetitia MERLE

- adresse courriel du contact scientifique

laetitia.merle@ube.fr

- titre du projet

Régulation du comportement alimentaire chez le souriceau : rôle des microglies

- description du projet (2 pages maximum)

Contexte scientifique

Le comportement alimentaire est essentiel à la survie, et sa régulation est complexe. Plusieurs régions cérébrales, telles que l'hypothalamus et le tronc cérébral, orchestrent le comportement alimentaire. Ces structures détectent des signaux périphériques (nutriments, hormones) qui renseignent sur l'état énergétique de l'organisme, et induisent une réponse comportementale adaptée. De nombreux réseaux neuronaux participent à la régulation du comportement alimentaire, mais les neurones ne sont pas les seules cellules cérébrales impliquées dans cette régulation. Notre équipe a récemment montré le rôle des cellules microgliales dans la régulation de la prise alimentaire chez le rongeur. Après un repas gras, les microglies de l'hypothalamus changent de forme, devenant hyper-ramifiées ; et modifient leur programme transcriptionnel, favorisant la modulation de la neurotransmission : c'est la réactivité microgliale postprandiale. Ce phénomène est spécifique des aliments ingérés. Il n'est pas ou peu détecté après un repas équilibré standard. Il présente une valeur physiologique adaptée car il favorise la satiété. En effet, son blocage expérimental provoque une hyperphagie. De manière intéressante, ce mécanisme homéostatique adaptatif est perdu chez des animaux génétiquement obèses ainsi que chez les animaux vieillissants.

A la naissance, un comportement alimentaire adapté doit se mettre en place pour assurer une nutrition optimale et un développement rapide du nouveau-né. Si les mécanismes sensoriels permettant d'initier l'ingestion de lait sont désormais bien documentés [1,2], les mécanismes métaboliques et neuroendocrinologiques régulant la tétée ne sont pas encore complètement élucidés. Comment le cerveau contrôle le comportement alimentaire du nouveau-né alors que les réseaux neuronaux sont encore immatures pendant les deux premières semaines de vie [3] ? Comprendre ces mécanismes pourrait améliorer la prise en

charge des troubles précoces du comportement alimentaire, dont certains mettent la vie du nouveau-né en danger.

Objectifs de la thèse

La problématique de la thèse consiste à explorer la réactivité microgliale postprandiale chez le nouveau-né. Il s'agit de savoir comment se met en place ce phénomène physiologique en réponse à un repas, et à quel moment au cours du développement post-natal.

Le premier objectif sera de cartographier les microglies à l'état basal chez le souriceau nouveau-né et à différents âges jusqu'au sevrage (à 21 jours de vie). En effet la morphologie des microglies évolue avec l'âge. Cela a été démontré dans l'hippocampe [4], zone cérébrale de la mémoire. Ces informations sont manquantes concernant les régions cérébrales impliquées dans la régulation de la prise alimentaire.

Le deuxième objectif visera à caractériser la réactivité microgliale postprandiale au cours du développement. Une comparaison de la morphologie des microglies avant et après tétée sera réalisée, et ce à différents âges pour déterminer à quel moment du développement le mécanisme d'hyper-ramification des microglies en réponse à un repas apparaît. Une analyse moléculaire et fonctionnelle de cette dynamique microgliale sera menée en parallèle.

Le troisième objectif interrogera la pertinence de ce mécanisme en condition de diabète gestationnel à travers une alimentation maternelle déséquilibrée. Cette situation est largement répandue chez les femmes enceintes, mais peut passer inaperçue car les symptômes sont parfois impossibles à déceler sans une analyse métabolique poussée. Pourtant, le diabète gestationnel et l'alimentation maternelle déséquilibrée pendant la grossesse et l'allaitement altèrent le neurodéveloppement chez le fœtus et le nouveau-né [5,6], avec des répercussions à long terme sur le comportement alimentaire. L'impact sur la morphologie basale et dynamique des microglies reste cependant peu connu.

Stratégie expérimentale

Cette étude sera menée chez des souris C57BL6, mâles et femelles, afin d'évaluer un possible dimorphisme sexuel. L'étude morphologique des microglies sera réalisée par marquages immunohistochimiques sur tranches de cerveau, imagerie microscopique et reconstruction 3D pour une analyse fine de la longueur et de la complexité des prolongements microgliaux. Cette étude morphologique des microglies est maîtrisée et réalisée en routine dans notre équipe de recherche. Le paradigme expérimental pour étudier la morphologie en dynamique a déjà été mis au point, et consistera en un isolement des souriceaux (séparation de leur mère) pendant 4h pour la condition pré-prandiale avant tétée ; et un isolement de 4h suivi d'une remise en tétée de 3h (réintroduction de la mère) pour la condition post-prandiale après tétée. De cette manière, l'état nutritionnel des souriceaux sera standardisé selon deux conditions bien précises. Enfin, le diabète gestationnel sera induit par l'exposition des mères à une alimentation grasse et sucrée pendant la gestation et la lactation. Ce modèle a déjà été utilisé et caractérisé par notre équipe. Les analyses moléculaires sur microglies isolées seront réalisées après tri cellulaire. Les analyses fonctionnelles seront réalisées *in vitro*.

Résultats attendus

Le mécanisme d'hyper-ramification des microglies pourrait être présent dès la naissance et constituer un système précoce de régulation de la prise alimentaire, avant même le développement et le fonctionnement de systèmes neuronaux plus complexes. Un effet de l'alimentation maternelle déséquilibrée sur la morphologie de base des microglies des souriceaux est attendu. En effet, une augmentation du nombre des microglies et de la taille de leurs corps cellulaires a déjà été rapportée chez des souriceaux nés de mères exposées à une alimentation riche en graisse [5]. Concernant l'impact sur la morphologie dynamique des microglies, l'alimentation maternelle déséquilibrée pourrait supprimer la réactivité

microgliale post-prandiale, de manière similaire à ce qui est observé chez la souris adulte obèse, ou au contraire l'exacerber, rendant le mécanisme moins efficace et favorisant les troubles précoces du comportement alimentaire.

Faisabilité

Nous possédons l'infrastructure spécifique pour réaliser ce projet. Les procédures d'expérimentation animale ont déjà été validées par un comité d'éthique et par le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche. Nous maîtrisons les techniques référencées dans ce projet (histologie, microscopie, modèle de diabète gestationnel). De plus, nous avons optimisé nos méthodes de mise en reproduction des souris pour obtenir des portées viables et robustes de souriceaux, de manière régulière et reproductible.

- 1 Al Aïn S et al. (2014). The response of newly born mice to odors of murine colostrum and milk: Unconditionally attractive, conditionally discriminated. *Developmental Psychobiology*.
- 2 Al Aïn S et al. (2013). How does a newly born mouse get to the nipple? odor substrates eliciting first nipple grasping and sucking responses. *Developmental Psychobiology*.
- 3 Bouret S et al. (2006). Developmental programming of hypothalamic feeding circuits. *Clinical Genetics*. 2006
- 4 Cengiz P et al. (2019). Developmental differences in microglia morphology and gene expression during normal brain development and in response to hypoxia-ischemia. *Neurochemistry International*.
- 5 Valdearcos M et al. (2025). Microglia mediate the early-life programming of adult glucose control. *Cell Reports*.
- 6 Mendoza-Romero HN et al. (2025). Microglia are required for developmental specification of AgRP innervation in the hypothalamus of offspring exposed to maternal high-fat diet during lactation. *Elife*.

- Financement du projet – partie Recherche (montants acquis, type de contrat)

Le projet sera financé sur les crédits récurrents du laboratoire (acquis), grâce au soutien de la région Bourgogne Franche Comté (acquis), et grâce à des financements de l'Agence Nationale de la Recherche (contrat ANR en cours d'obtention).

- Connaissances et compétences requises

Formations recherchées : master de physiologie, master de neuroscience, master de biologie cellulaire.

Connaissances attendues en neuroendocrinologie, neurodéveloppement, physiologie de la nutrition, neuroscience.

Compétences requises en expérimentation animale (rongeur) et histologie.

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

Le comportement alimentaire est finement régulé par des structures cérébrales comme l'hypothalamus et le tronc cérébral, qui intègrent les signaux périphériques liés à l'état énergétique et induisent une réponse comportementale adaptée. Outre les neurones, les microglies participent à cette régulation. Chez le rongeur adulte, notre équipe a montré qu'un repas gras induit dans l'hypothalamus une hyper-ramification des microglies et un changement de leur programme transcriptionnel. Cette réactivité microgliale favorise la satiété : son inhibition rend les animaux hyperphagiques. Ce mécanisme adaptatif disparaît chez les animaux obèses ou âgés.

Chez le nouveau-né, la mise en place d'un comportement alimentaire efficace est cruciale, alors que les circuits neuronaux hypothalamiques sont encore immatures. Si les mécanismes sensoriels d'initiation de la tétée sont bien documentés, les mécanismes neuroendocrines qui en assurent l'arrêt restent mal compris. Cette question est centrale pour mieux appréhender les troubles alimentaires précoces.

Le projet de thèse vise à déterminer quand et comment apparaît le phénomène satiétogène de réactivité microgliale chez le souriceau au cours du développement. Le premier objectif est de cartographier la morphologie basale des microglies de la naissance au sevrage. Le deuxième objectif consiste à comparer leur morphologie avant et après tétée, afin d'identifier l'émergence du mécanisme. Enfin, l'impact d'un diabète gestationnel induit par une alimentation maternelle déséquilibrée sur la morphologie basale et dynamique des microglies sera évalué. Ce projet permettra d'approfondir les connaissances sur la neurobiologie de la tétée et d'identifier des leviers pour la prise en charge des troubles précoces du comportement alimentaire.

Feeding behavior is tightly regulated by brain structures such as the hypothalamus and brainstem, which integrate peripheral signals reflecting the body's energy status and orchestrate appropriate behavioral response. Beyond neurons, microglial cells also contribute to this regulation. In adult rodents, our team has shown that a high-fat meal induces a hyper-ramified morphology of hypothalamic microglia and a shift in microglia transcriptional profile. This microglial reactivity promotes satiety: its inhibition leads to hyperphagia. This adaptive homeostatic mechanism is lost in genetically obese and aged animals.

In newborns, establishing appropriate feeding behavior is critical for optimal nutrition and development, while hypothalamic neuronal circuits remain immature during the first two postnatal weeks. Although the sensory mechanisms underlying nipple attachment and milk ingestion are well described, the neuroendocrine mechanisms responsible for terminating milk intake are poorly understood. Clarifying these early processes is essential for understanding neonatal feeding disorders.

The PhD project aims to determine when and how the satiety-associated microglial reactivity emerges in mouse pup. The first objective is to map basal microglia morphology from birth to weaning. The second objective is to compare microglia morphology before and after suckling at different ages to identify when the mechanism appears. Finally, the impact of gestational diabetes induced by maternal high fat diet on basal and dynamic microglia morphology will be assessed. The project will deepen our understanding of the neurobiology of suckling and help identify potential targets for the management of early feeding behavior disorders.

Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous :

- Biologie
- Psychologie, neurosciences

Indiquez quelques mots clés concernant votre sujet :

Comportement alimentaire, souriceau, microglie, alimentation périnatale, diabète gestationnel