



GFNG
Groupe Français de
Neuro-Gastroentérologie

2 et 3 mai 2024
-
Annecy

LE SYSTÈME NERVEUX ENTÉRIQUE : UNE CIBLE DES VÉSICULES EXTRACELLULAIRES FÉCALES DANS LES TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE

Martial CAILLAUD, PhD



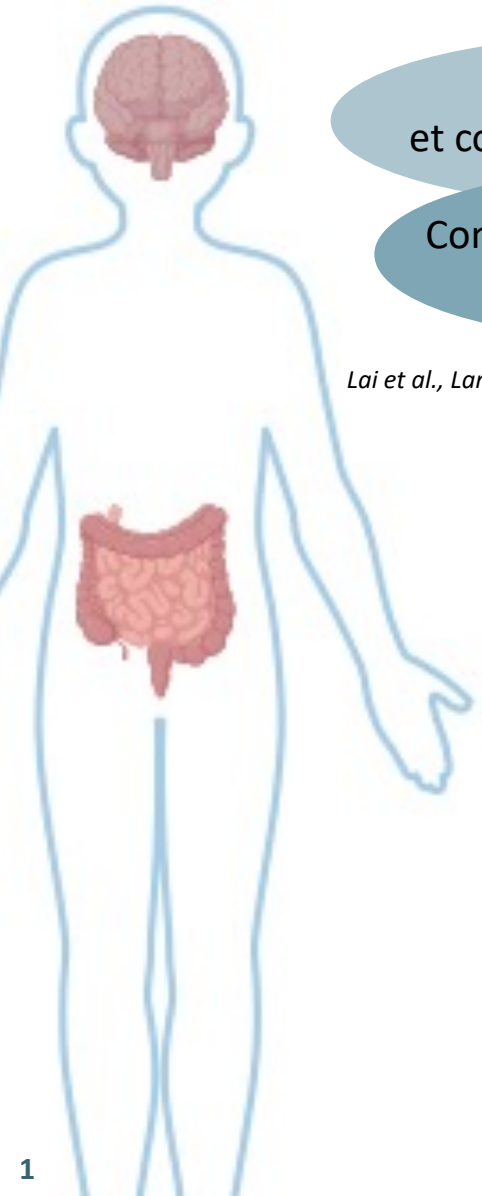
Les troubles du spectre de l'autisme (TSA) une maladie neurodéveloppementale mais pas que...

Symptômes comportementaux

Interaction sociale
et communication altérées

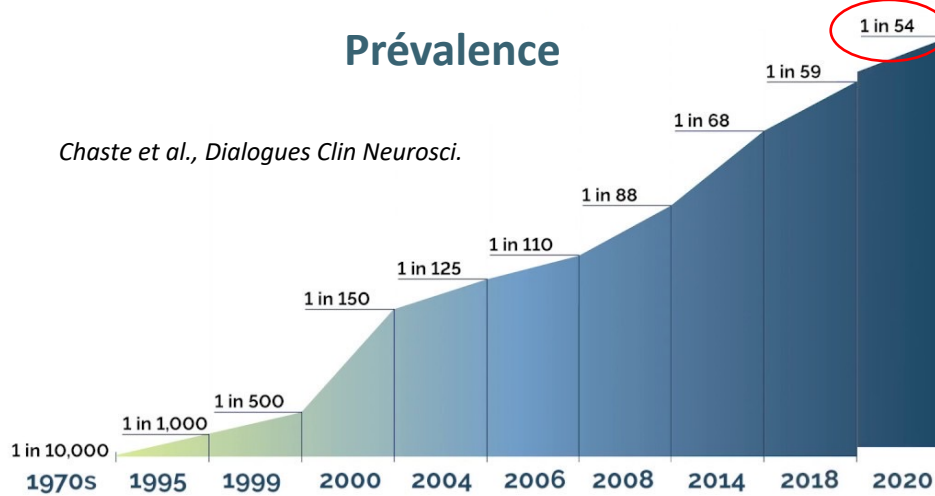
Comportement répétitif
intérêt restreint

Lai et al., Lancet. 2014

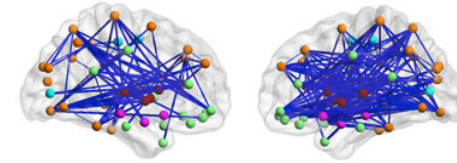


Prévalence

Chaste et al., Dialogues Clin Neurosci.



Défauts de connectivité et d'activité cérébrale



CTL

TSA

Holiga et al., Sci Transl Med. 2019

Les troubles du spectre de l'autisme (TSA) une maladie neurodéveloppementale mais pas que...

Symptômes comportementaux

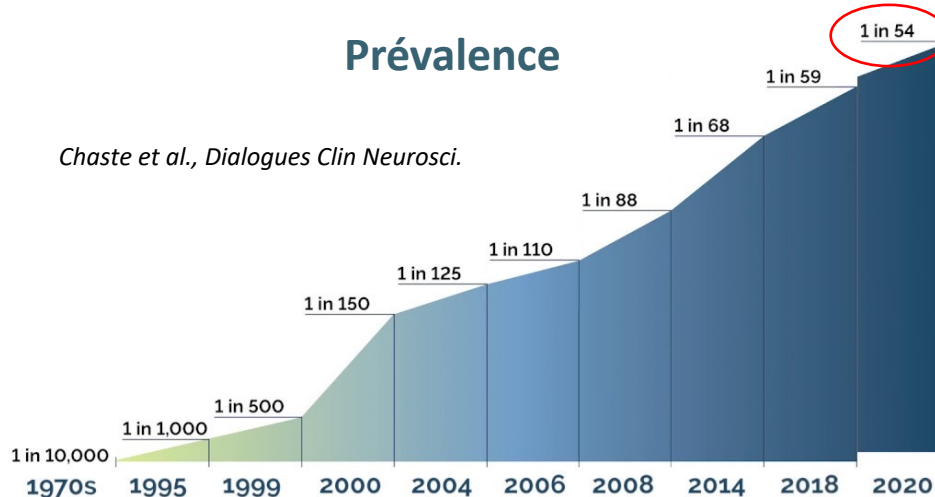
Interaction sociale et communication altérées

Comportement répétitif intérêt restreint

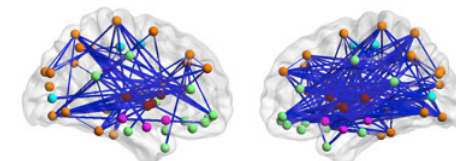
Lai et al., Lancet. 2014

Prévalence

Chaste et al., Dialogues Clin Neurosci.



Défauts de connectivité et d'activité cérébrale



CTL

TSA

Holiga et al., Sci Transl Med. 2019

Comorbidité fréquente : les symptômes gastro-intestinaux (GI)

Dans ~50 - 70 % des cas
⇒ symptômes GI

diarrhée,
constipation,
ballonnements,
douleurs
abdominales



Qualité de vie altérée

Coury et al.,
Pediatrics. 2012

Prise en charge des
troubles GI dans les TSA




Presque inexistante

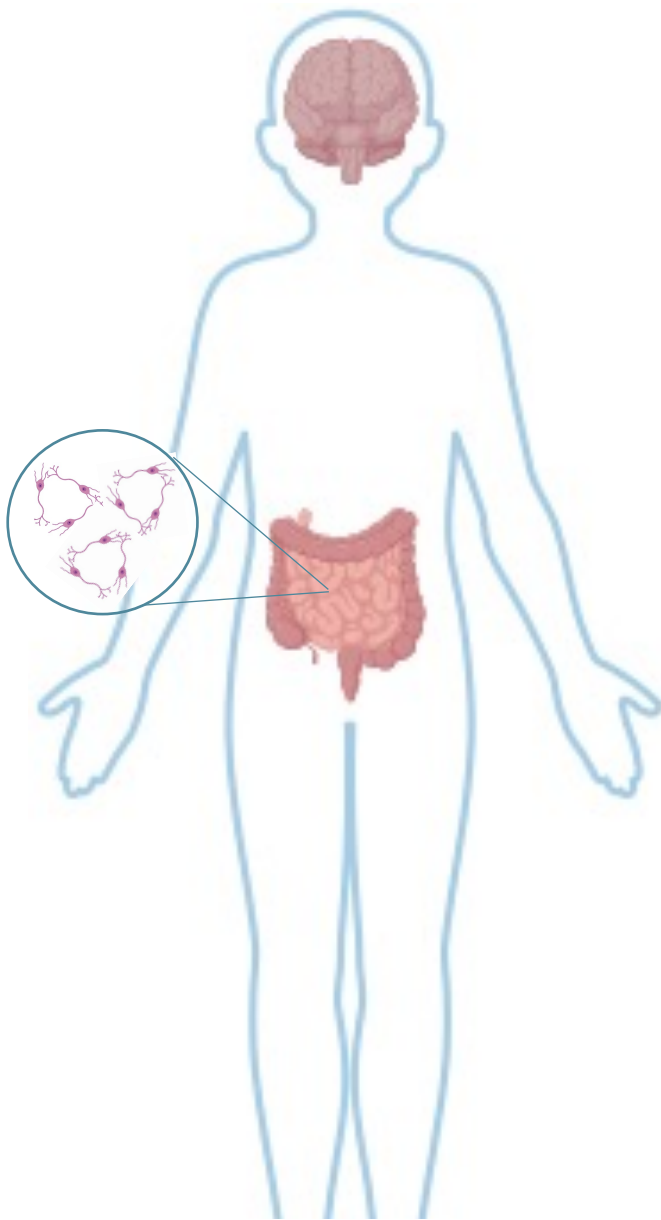
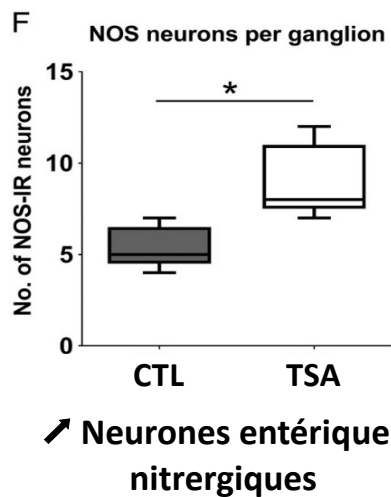
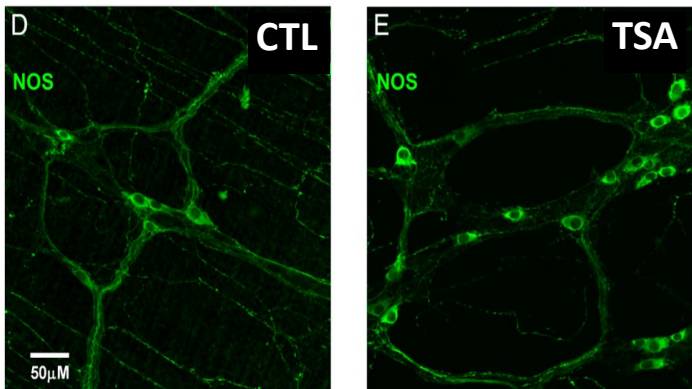


➔ Mieux comprendre la
physiopathologie des
troubles GI dans
l'autisme

SNE et microbiote : deux acteurs majeurs dans les troubles du spectre de l'autisme ?

Altération du système nerveux entérique dans les modèle de TSA

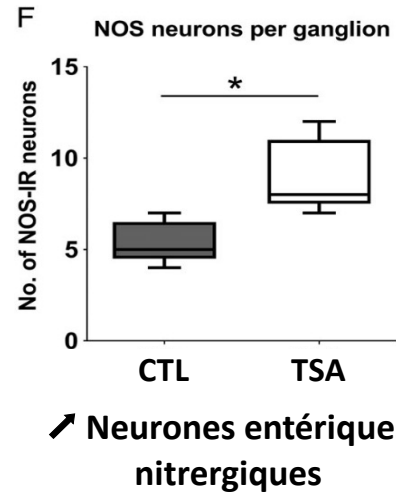
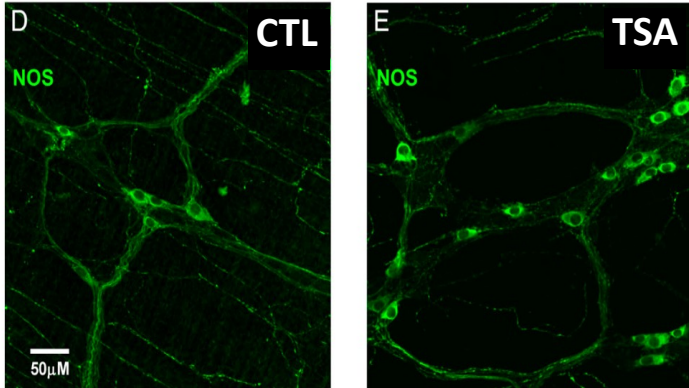
Modèle (Neurologin -/-) 



SNE et microbiote : deux acteurs majeurs dans les troubles du spectre de l'autisme ?

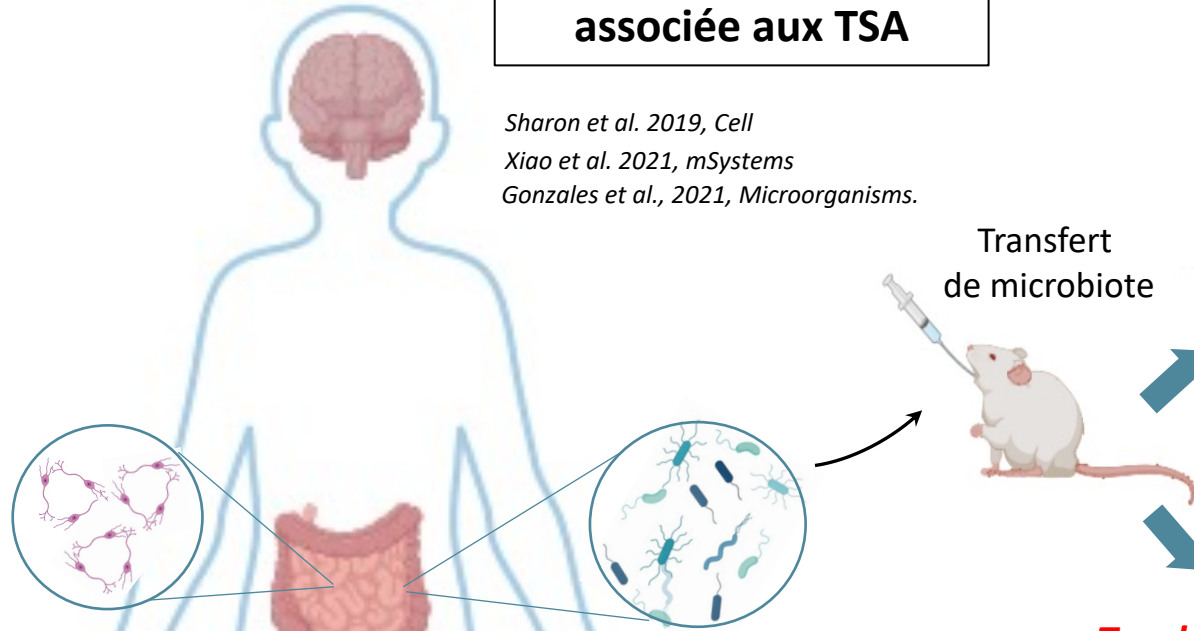
Altération du système nerveux entérique dans les modèle de TSA

Modèle (Neurologin -/-)

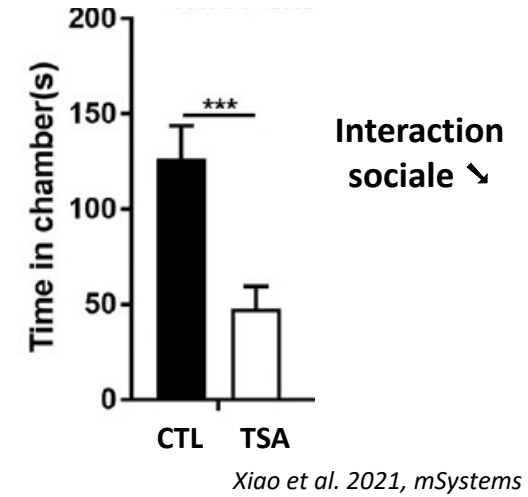


Dysbiose intestinale associée aux TSA

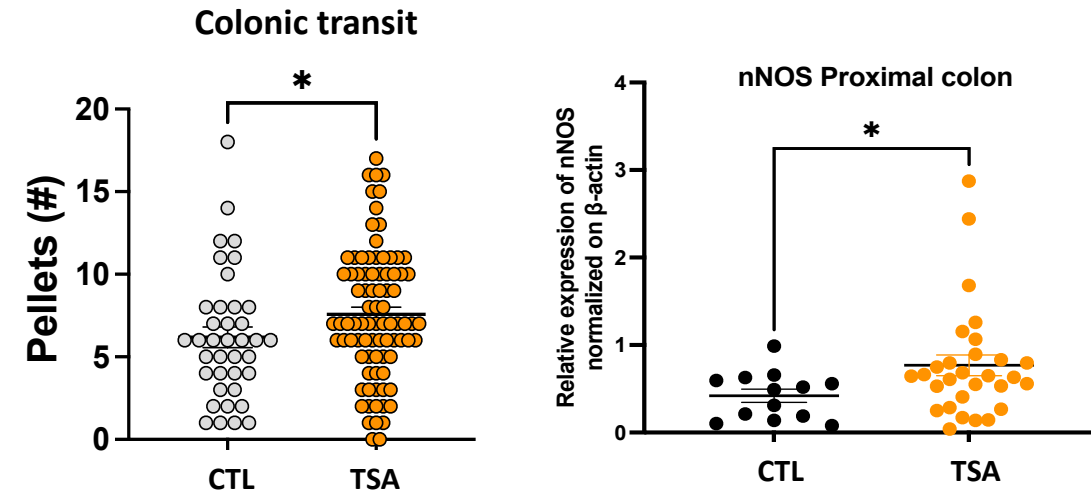
Sharon et al. 2019, Cell
Xiao et al. 2021, mSystems
Gonzales et al., 2021, Microorganisms.



Troubles du comportement



Troubles du transit



Marchix et al. 2024, En préparation.

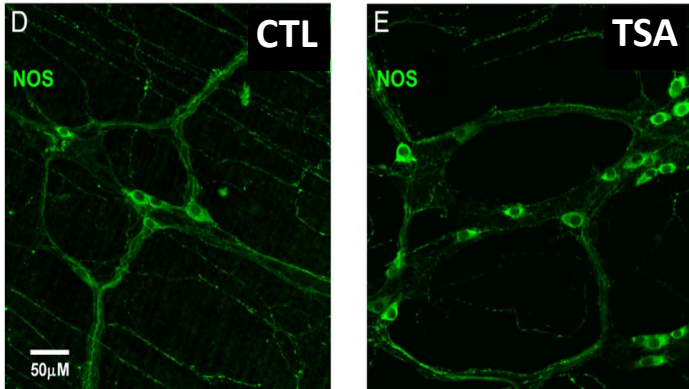
SNE et microbiote : deux acteurs majeurs dans les troubles du spectre de l'autisme ?

Altération du système nerveux entérique dans les modèle de TSA

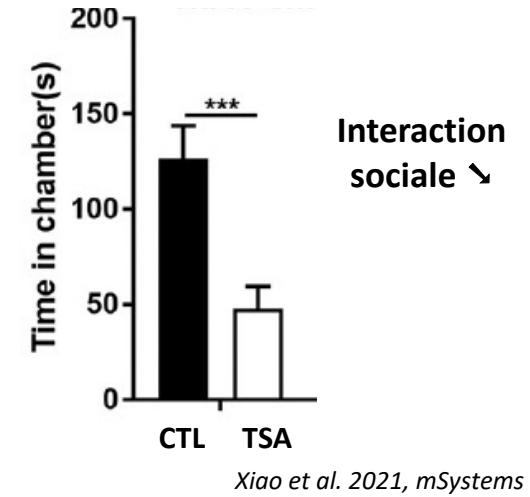
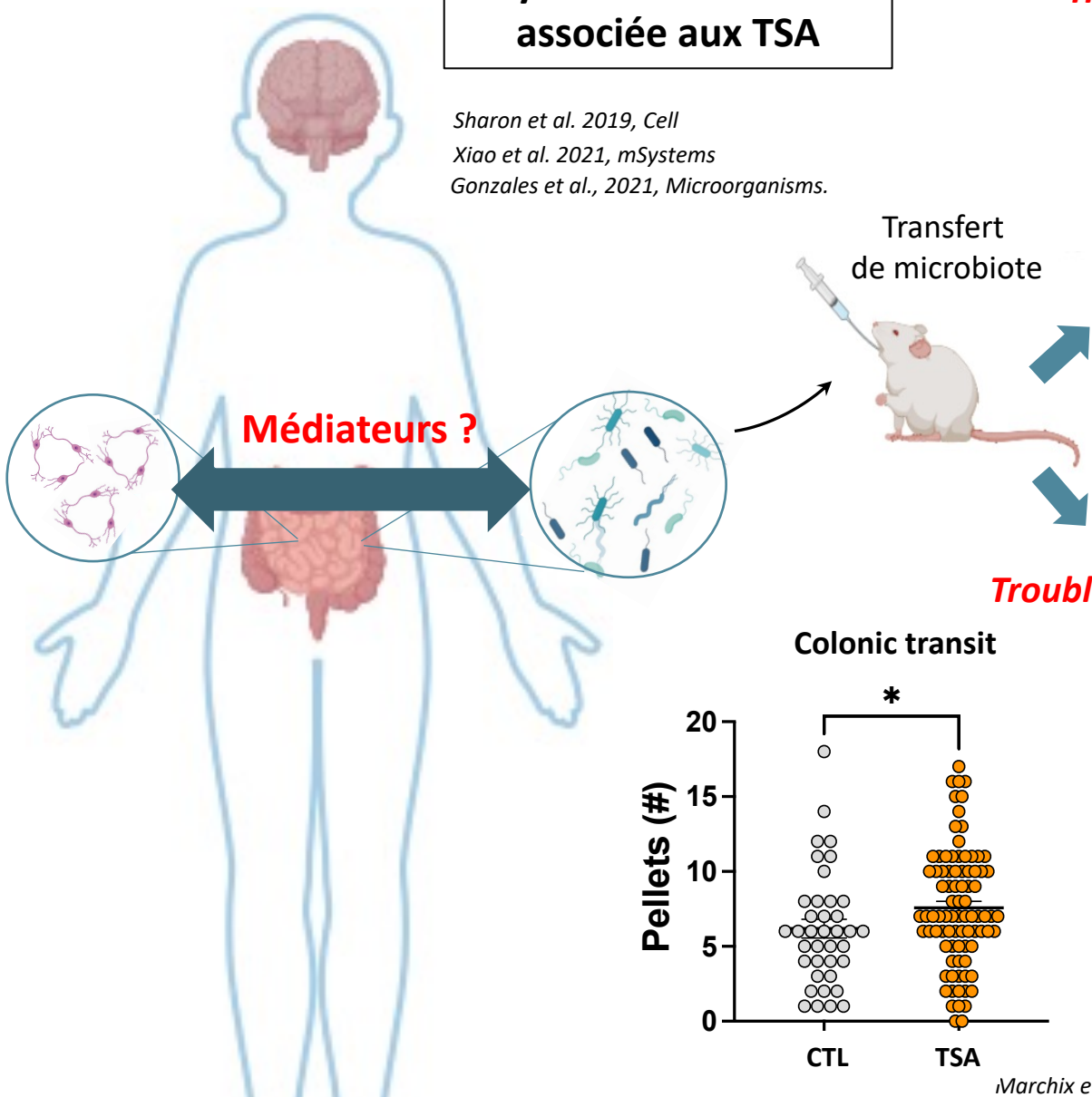
Dysbiose intestinale associée aux TSA

Troubles du comportement

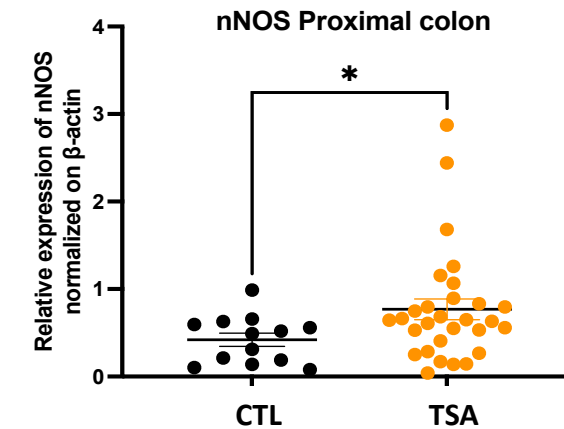
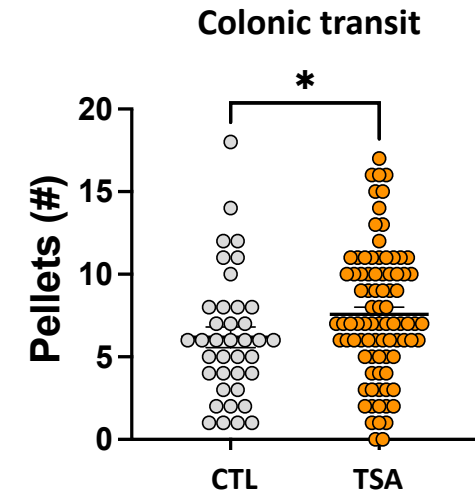
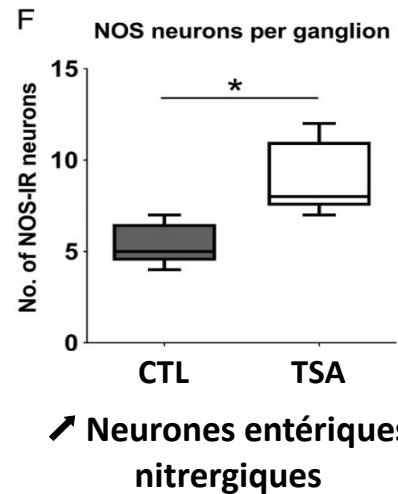
Modèle (Neurologin -/-)



Sharon et al. 2019, Cell
Xiao et al. 2021, mSystems
Gonzales et al., 2021, Microorganisms.



Troubles du transit



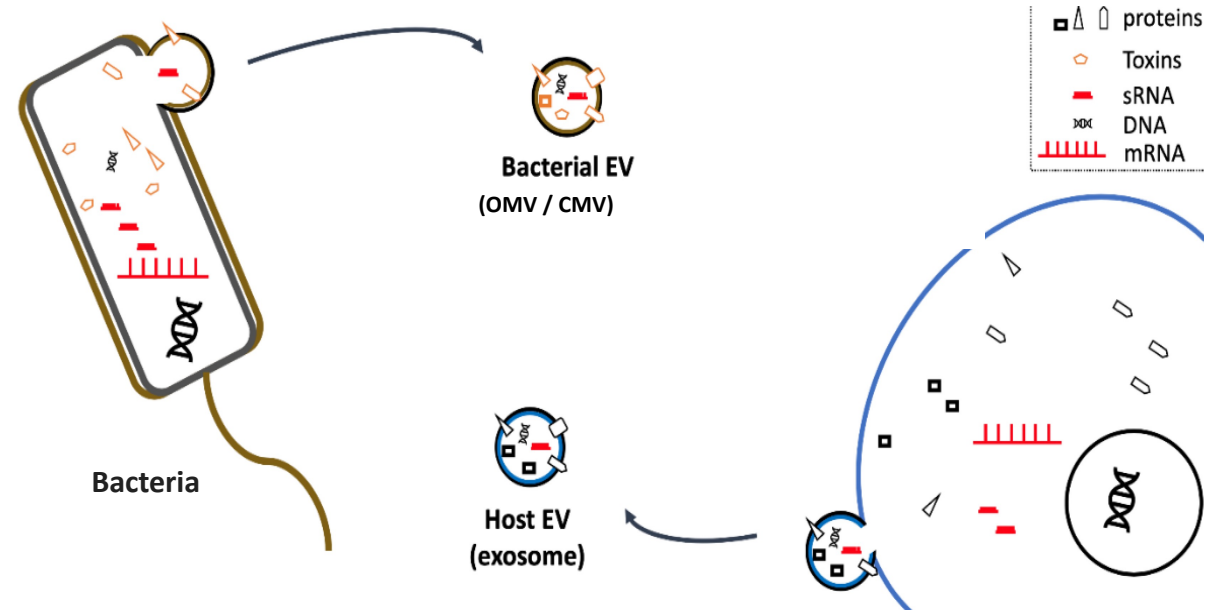
Marchix et al. 2024, En préparation.

Les vésicules extracellulaires dérivées du microbiote, un vecteur de communication vers l'hôte?



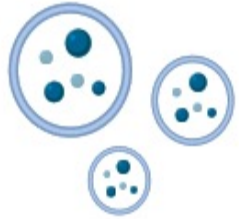
- Cargo de signalisation (protéines, acides nucléiques, lipides)
- Encapsulation ⇒ protège contre la dégradation
- Communication intercellulaire et inter-organe

Les vésicules extracellulaires :



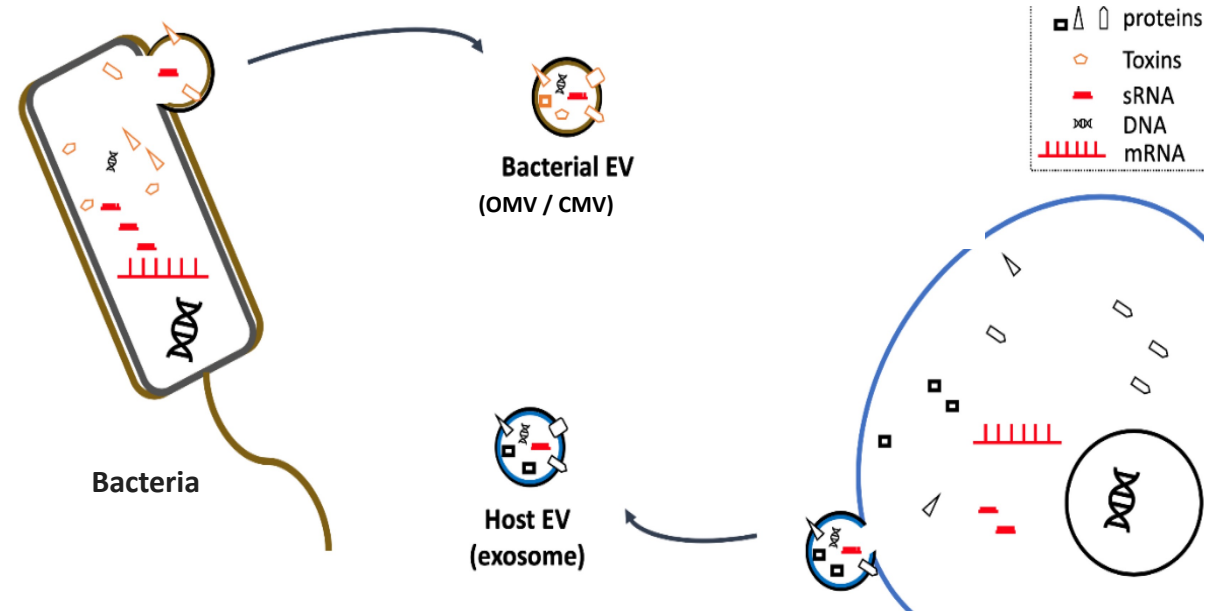
Lee H-J, 2019, IJMS

Les vésicules extracellulaires dérivées du microbiote, un vecteur de communication vers l'hôte?



- Cargo de signalisation (protéines, acides nucléiques, lipides)
- Encapsulation ⇒ protège contre la dégradation
- Communication intercellulaire et inter-organe

Les vésicules extracellulaires :



Lee H-J, 2019, IJMS

VE fécales : Pathologie chronique
(Ex: Hépatite - NASH)



Transfert de VE-f

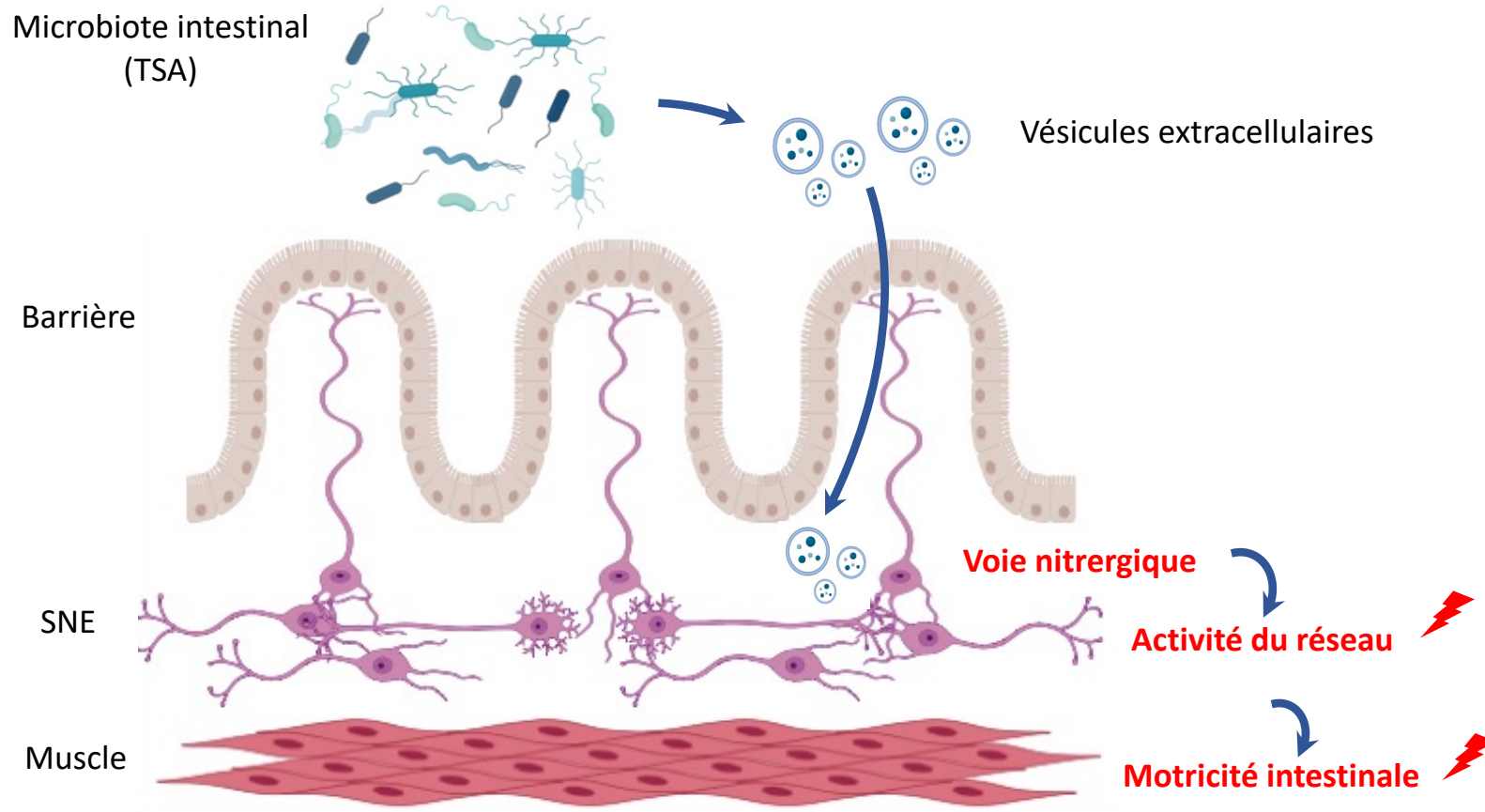


Transfert de la symptomatologie

→ **dysfonctions digestives**

Hypothèse générale du projet

Les VE du microbiote intestinal contribuent aux dysfonctions digestives dans les TSA



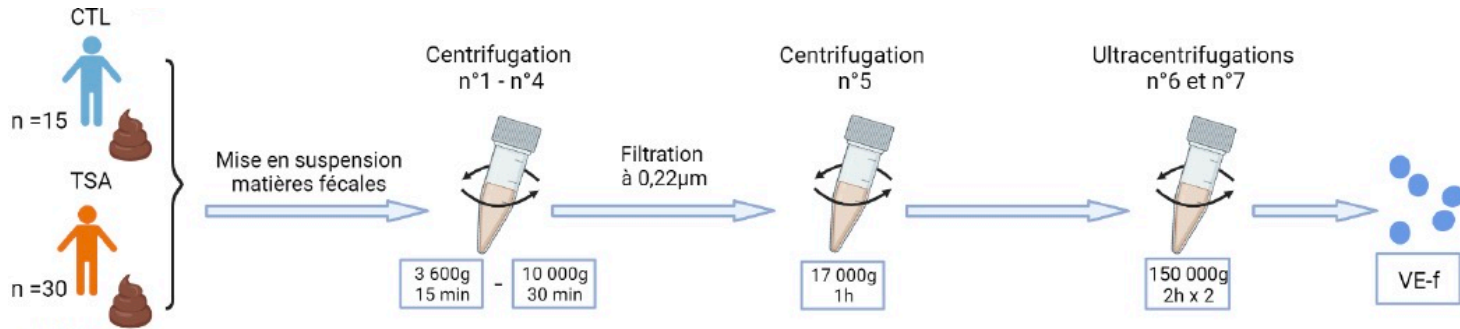
Objectif 1

Purifier / caractériser
les VE fécales

Objectif 2

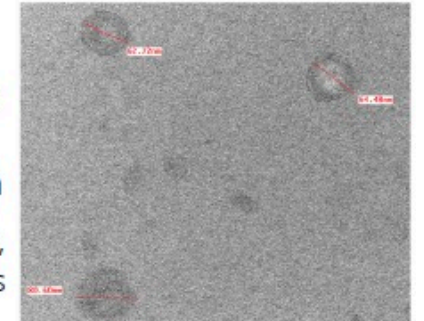
Etudier le rôle des VE
sur l'activité et la connectivité
des neurones entériques

Purification des VE fécales et caractérisation

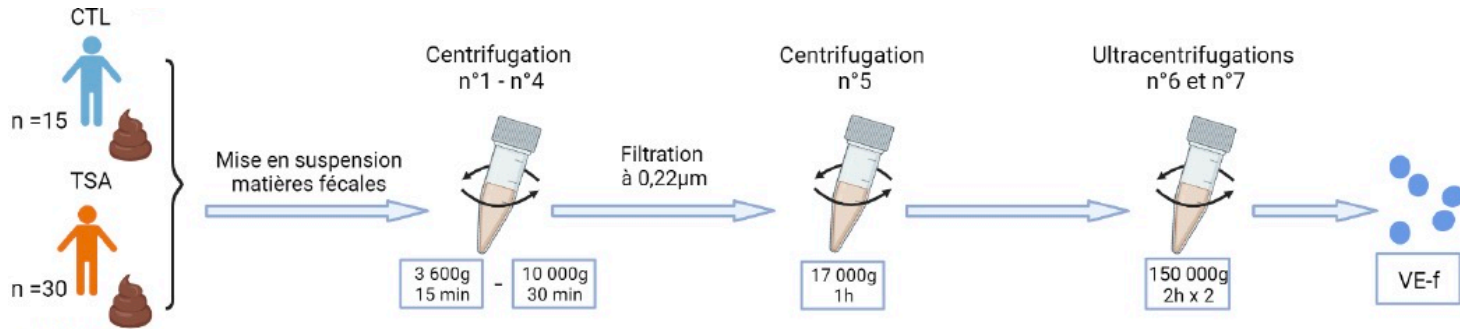


1- Microscopie électronique à transmission

Laboratoire Sopam, Université d'Angers

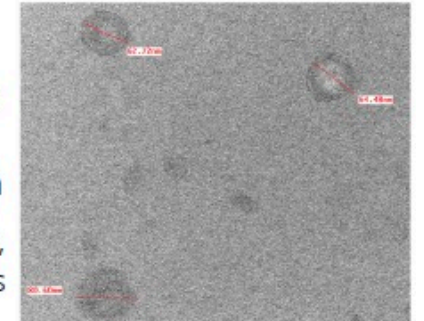


Purification des VE fécales et caractérisation

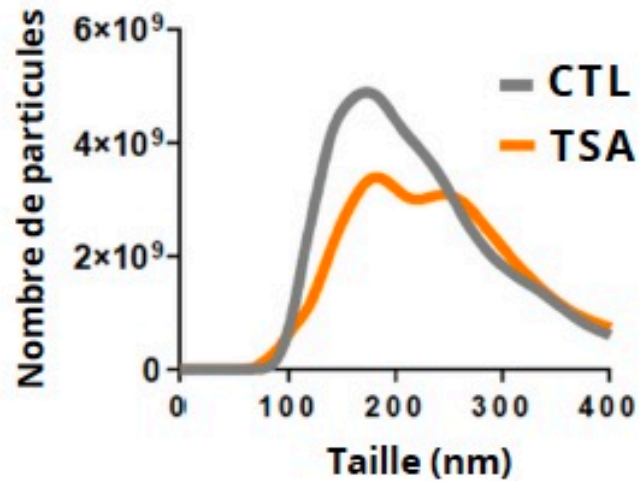


1- Microscopie électronique à transmission

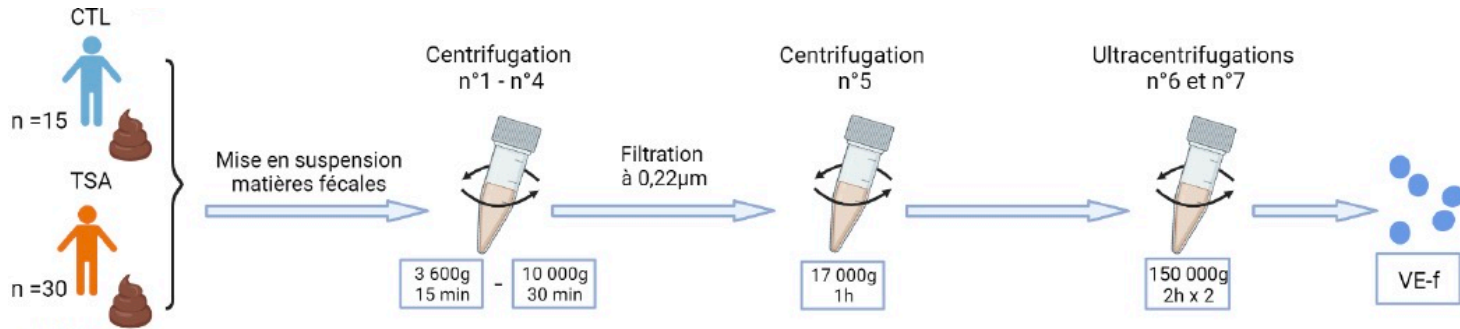
Laboratoire Sopam, Université d'Angers



2- Analyse du suivi de nanoparticules

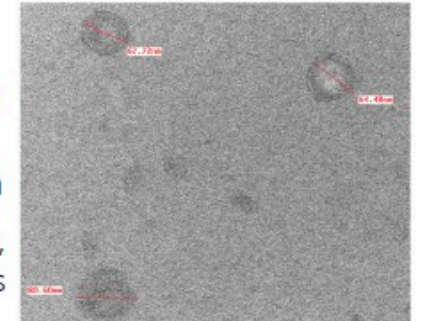


Purification des VE fécales et caractérisation

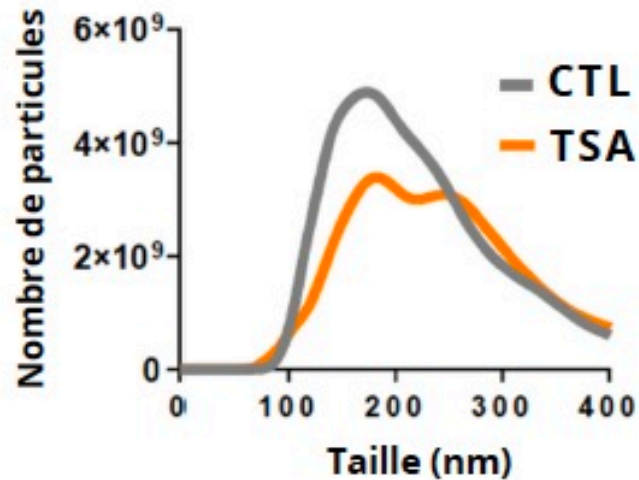


1- Microscopie électronique à transmission

Laboratoire Sopam, Université d'Angers

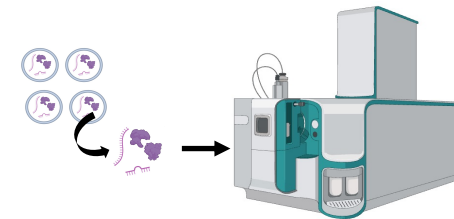


2- Analyse du suivi de nanoparticules



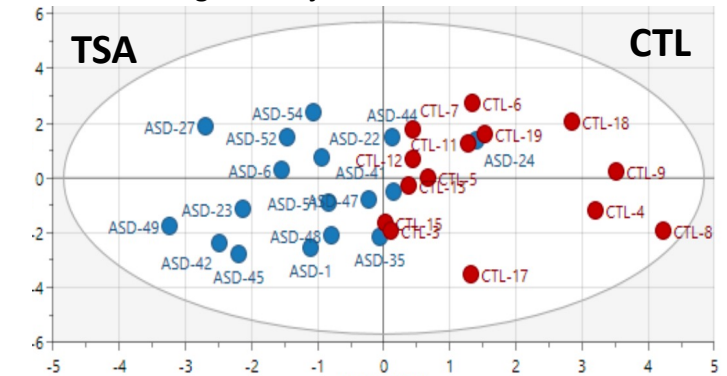
Différence de profil / composition des VE-f entre les CTL et les patients TSA

3- Analyse métabolomique

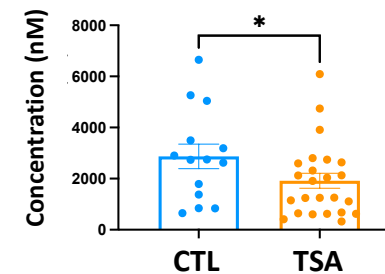


HPLC-HRMS

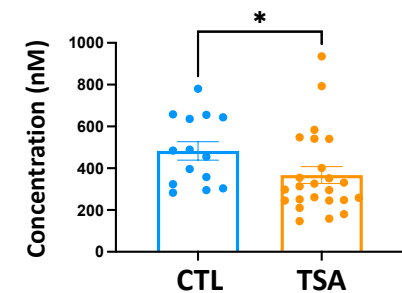
Orthogonal Projection to Latent Structure



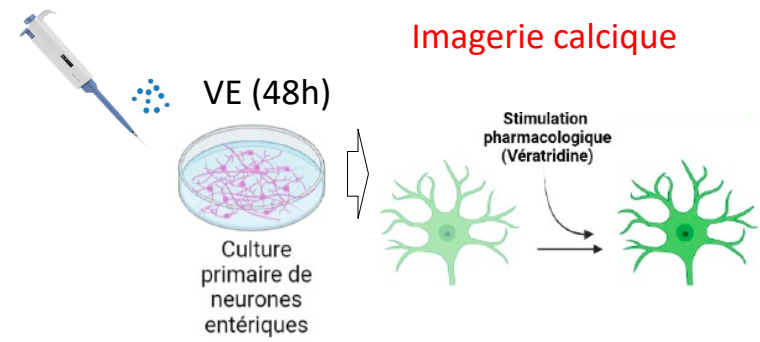
Butyrate



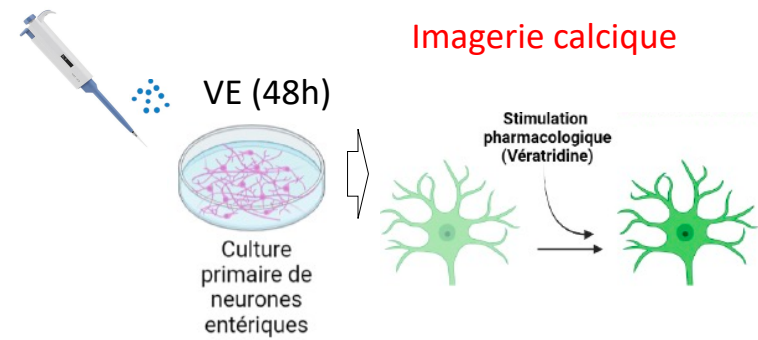
Valerate



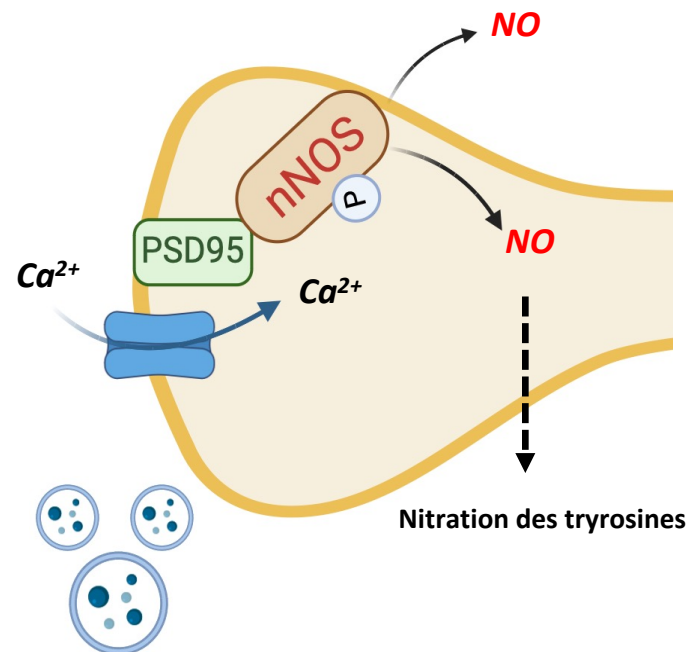
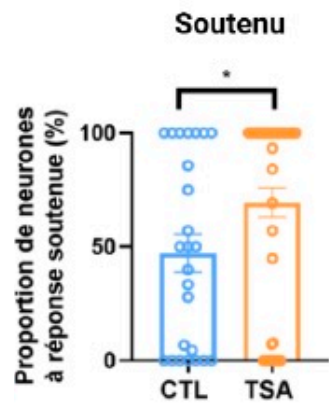
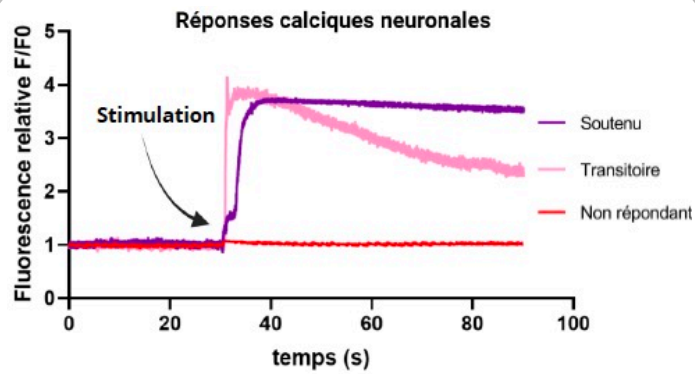
Impact des VE fécales sur l'activité des neurones entériques : nitreergiques



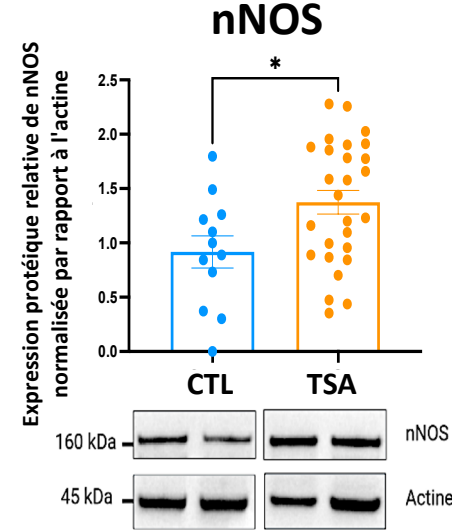
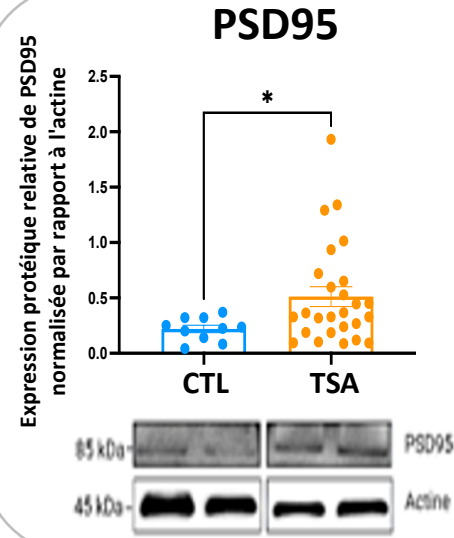
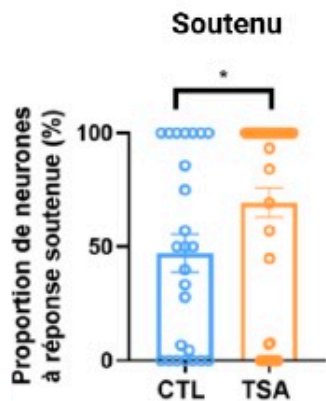
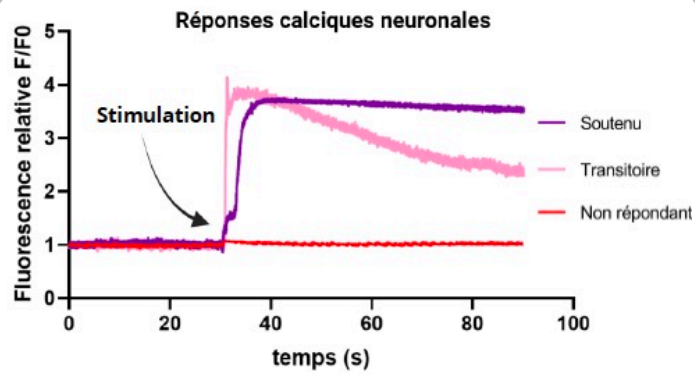
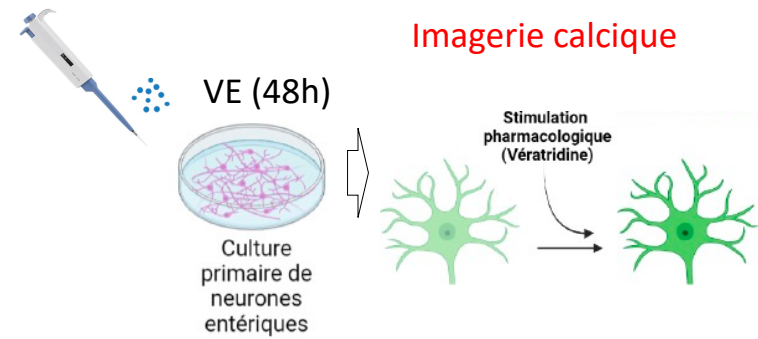
Impact des VE fécales sur l'activité des neurones entériques : nitreergiques



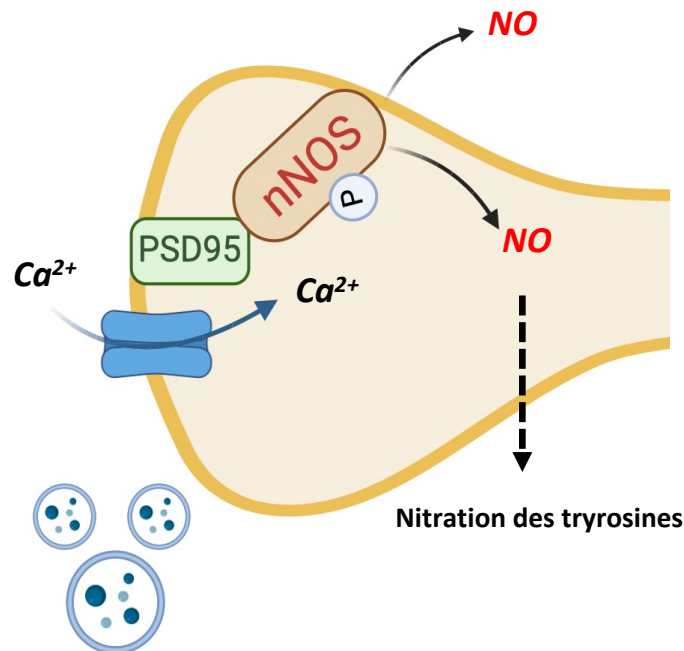
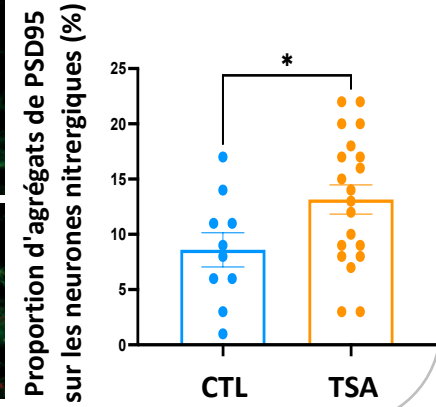
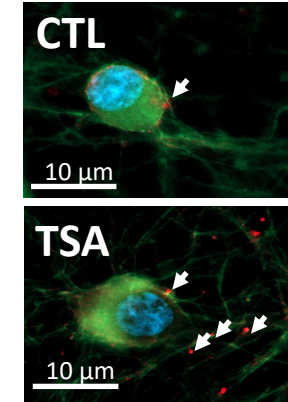
Imagerie calcique



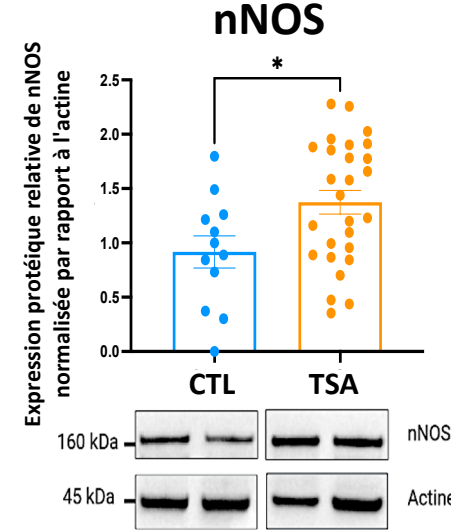
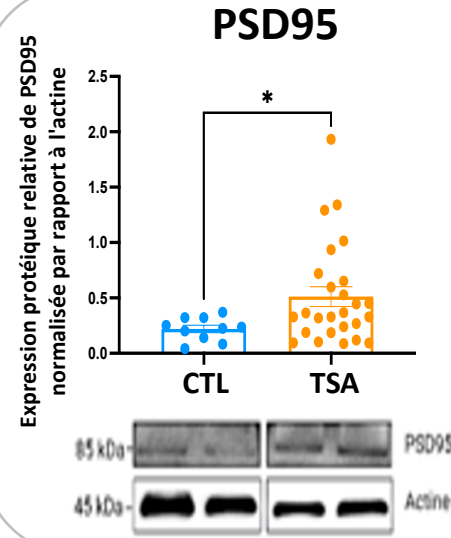
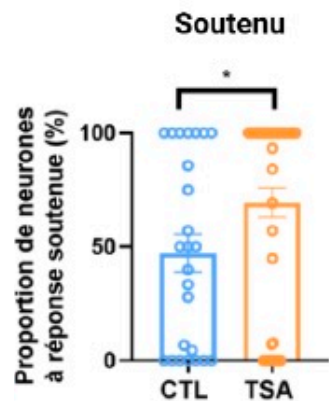
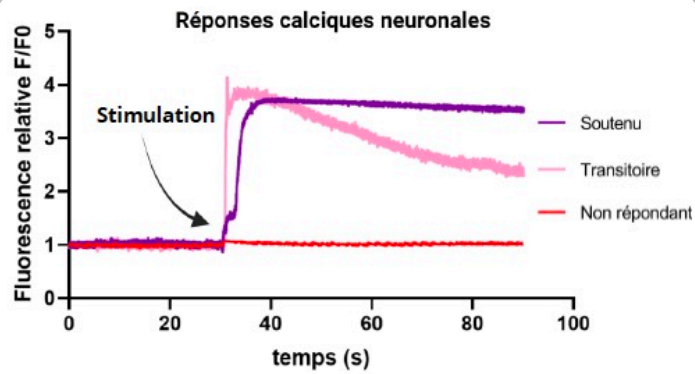
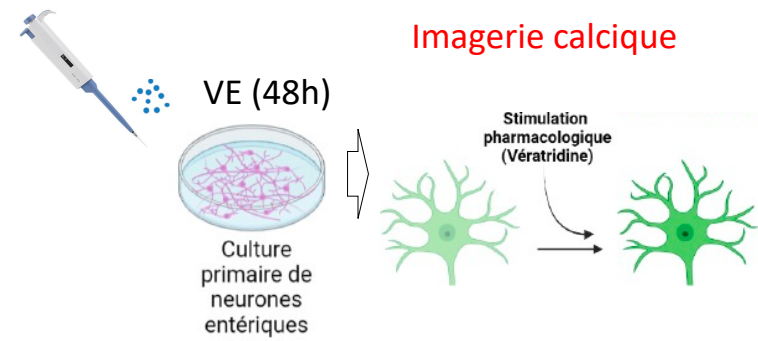
Impact des VE fécales sur l'activité des neurones entériques : nitreurgiques



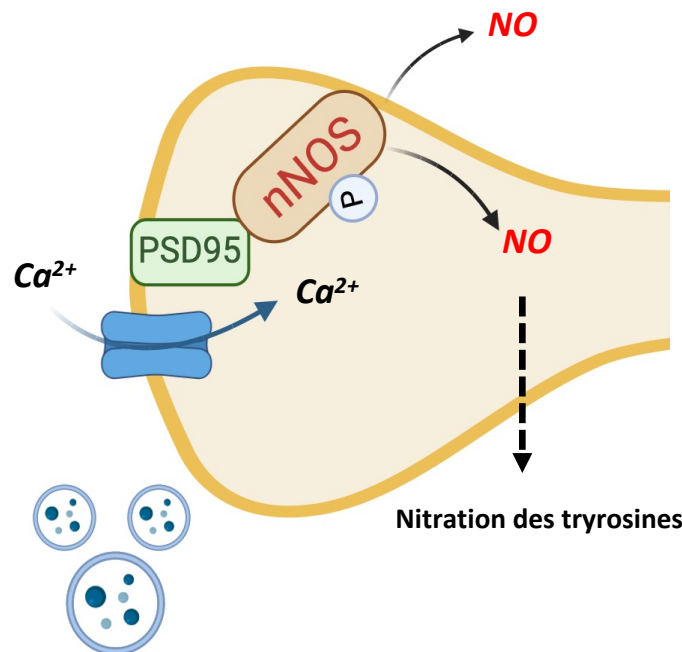
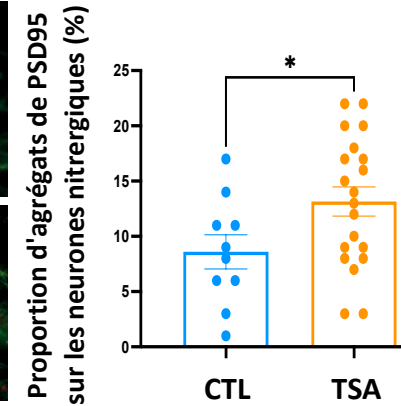
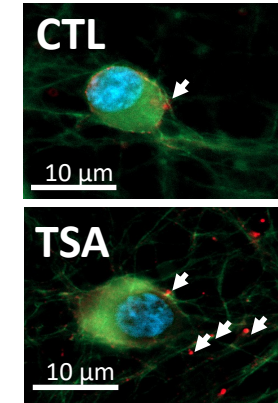
Nombre de clusters de PSD95 sur neurones nNOS+



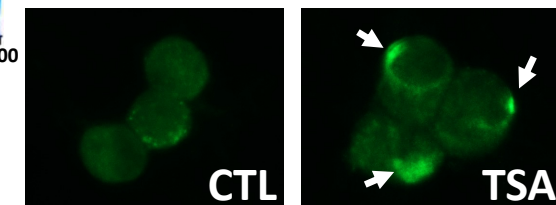
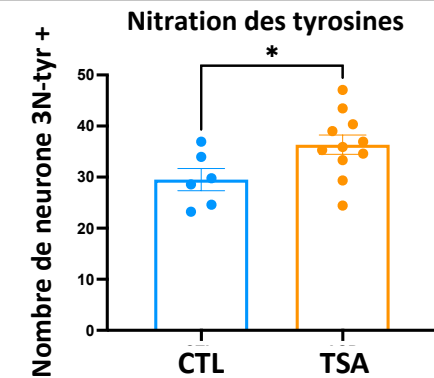
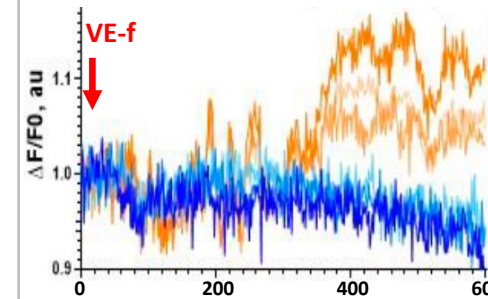
Impact des VE fécales sur l'activité des neurones entériques : nitreurgiques



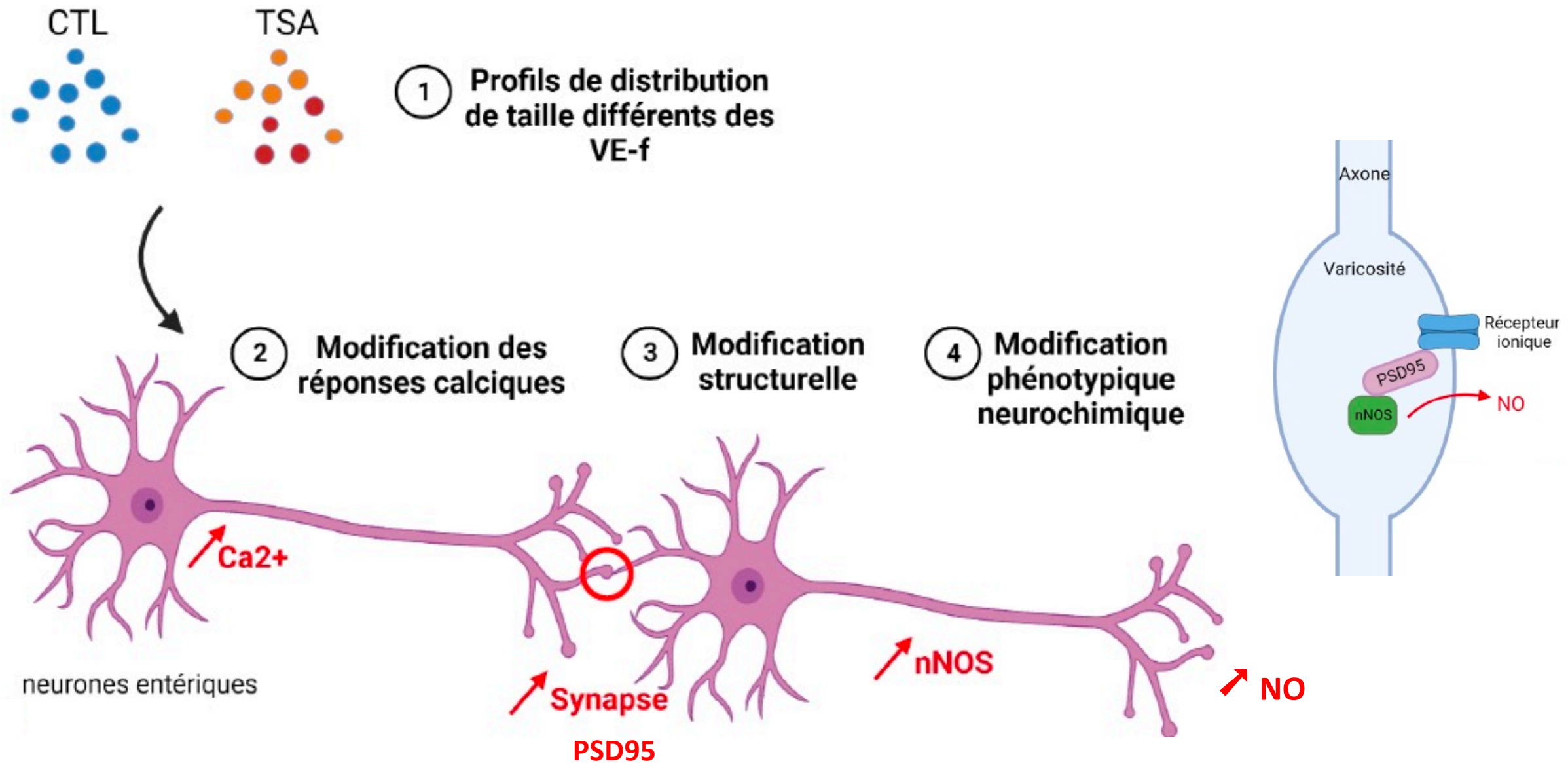
Nombre de clusters de PSD95 sur neurones nNOS+



Production de NO par les neurones entériques



CONCLUSION



TENS Lab – Inserm UMR1235



Baptiste GANACHAUD (PhD Stud.)
Mathéus MOREAU (PhD Stud.)
Dr Hélène BOUDIN
Dr Michel NEUNLIST
Catherine LE BERRE-SCOUL (Tech.)
Dr Justine MARCHIX
Dr Morgane LE DRÉAN

Merci

Questions?



Steven Nedellec, Philippe Hulin

COLLABORATIONS :

iBrain Inserm U1253 (Tours)

Dr Patrick EMOND

Dr Frédérique BONNET-BRILHAULT

Dr Jérôme BECKER

Dr Julie LE MERRER

STLO INRAe U1253 (Rennes)

Dr Eric GUEDON

PHAN Lab - INRAe U1280 (Nantes)

Dr Vincent PAILLÉ

SOPAM lab - Inserm U1063 (Angers)

Dr Ramaroson ANDRIANTSITOHAINA

Institut Mondor de Recherche

Biomédicale – Inserm U955 (Paris)

Dr Marion LEBOYER

