Nutrition périnatale et Santé adulte Master 2 Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire, Université d'Angers

Gwenola Le Drean

▶ **To cite this version:**

Gwenola Le Drean. Nutrition périnatale et Santé adulte Master 2 Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire, Université d'Angers. Master. France. 2018. hal-03309809

HAL Id: hal-03309809
https://hal.inrae.fr/hal-03309809

Submitted on 30 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UMR 1280 INRA-Université de Nantes
Physiopathologies des Adaptations Nutritionnelles

Gwenola Le Dréan

UNIVERSITÉ DE NANTES

L'Institut des Maladies de l'Appareil Digestif

DHU 2020

CRNH CENTRE DE RECHERCHE EN NUTRITION HUMAINE OUEST

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES

Nutrition périnatale et Santé adulte

DOHaD: Developmental Origin of Health and Disease

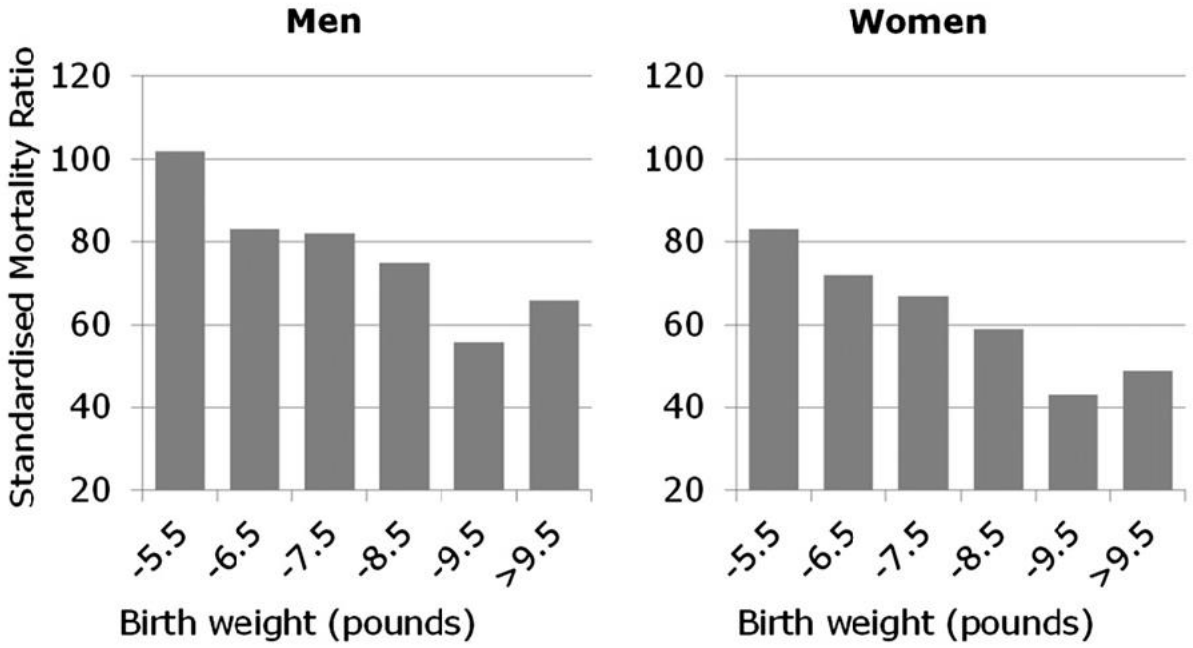
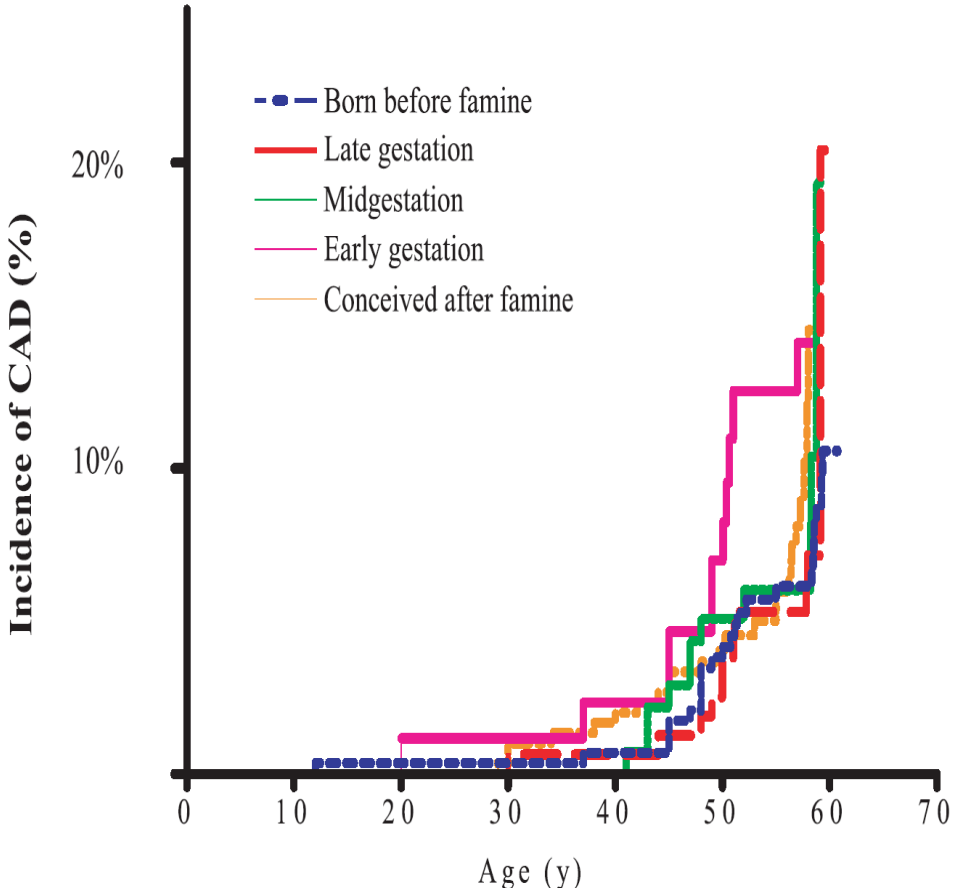


Fig. 1 — Mortality from coronary heart disease in 15,726 men and women in Hertfordshire.

Barker et al, The Lancet, 1989

Effets de la famine de Rotterdam, 60 ans plus tard…

People are queuing for potatoes at the Potato House in Rotterdam, The Netherlands, Winter of 1944

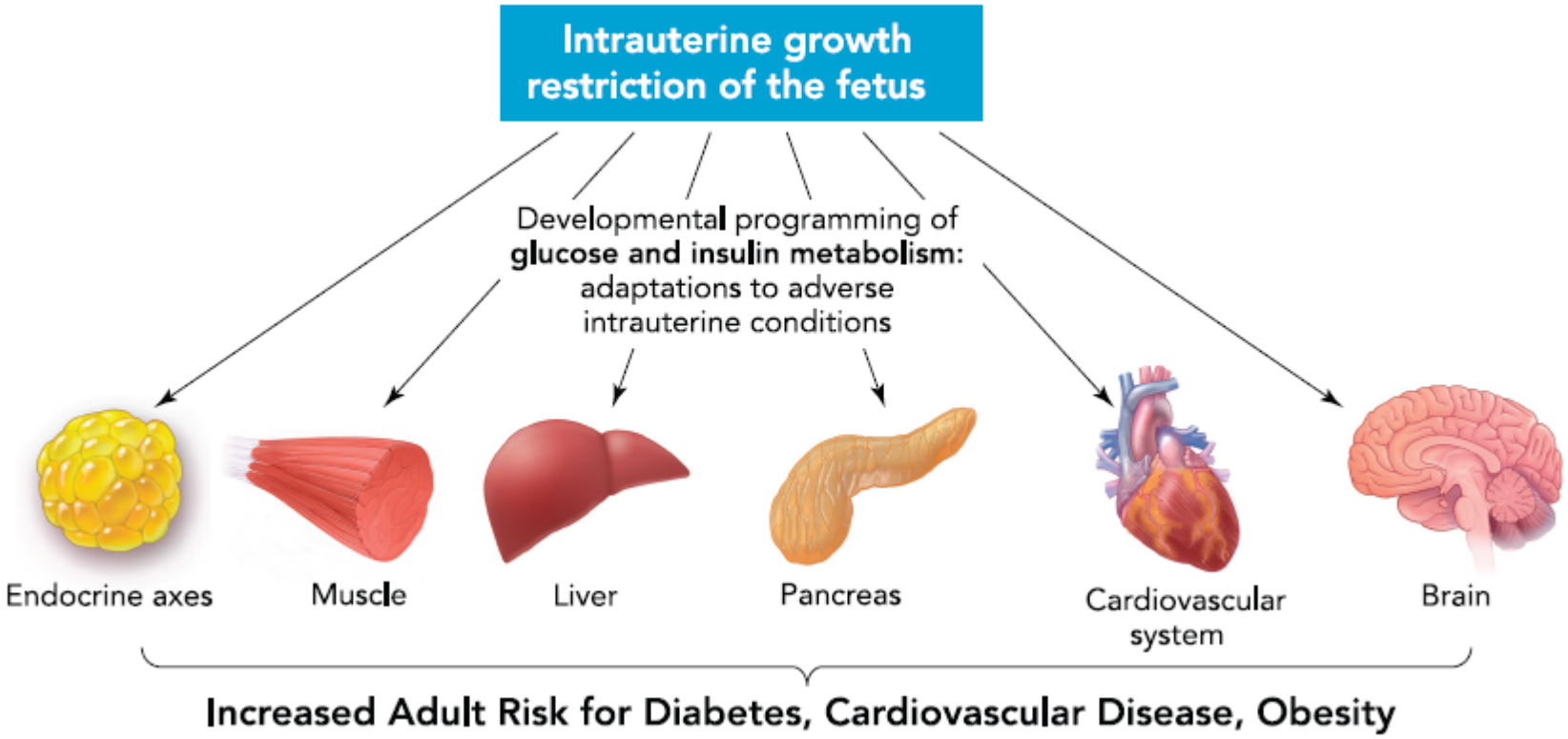


Painter RC, et al. *Am J Clin Nutr* 84:322-327,2006

Effet d'un retard de croissance intra-utérin sur les organes: la programmation nutritionnelle

-mécanismes épigénétiques

-phénotype « économe »: mismatch entre adaptation à la restriction nutritionnelle fœtale et disponibilité (voire pléthore) postnatale



Devaskar et Chu, 2018 Symonds et al. , 2009

Objectif général de l'unité

Déterminer comment l'environnement (nutritionnel) **au début de la vie** (*in utero* et en période néonatale) **produit des effets à long terme (*empreinte*)**

sur 2 organes-clés de la nutrition:

a) l'intestin **(y compris son microbiote)**

b) le cerveau: les circuits neuronaux impliqués dans la **régulation de la prise alimentaire et du métabolisme**

UMR Physiopathologie des adaptations nutritionnelles
Approches expérimentales et cliniques

Axe 1
Vecteurs de la transmission mère-enfant d'altérations métaboliques et comportementales

Malnutrition
Sous-nutrition
Obésité
Hypercholestérolémie
Compléments alimentaires

Transfert placentaire

Lait maternel

Microbiote

Axe 2
Mécanismes cellulaires et moléculaires

Croissance /Développement cognitif/ Métabolisme/Comportement alimentaire

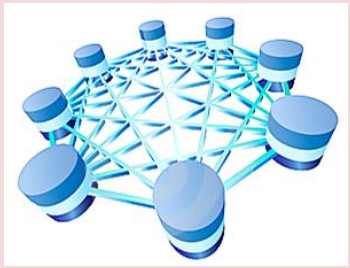
Maladies de l'adulte

Altérations métaboliques et fonctionnelles:
- **Des organes du métabolisme**
- **De la barrière intestinale**
- **Axe intestin-cerveau**

Régulation épigénétique
Effet programmateur du microbiote

UMR Physiopathologie des adaptations nutritionnelles
Approches expérimentales et cliniques

Axe 3: Recherche de biomarqueurs précoces et prédictifs



Métabolome plasma/urine/sang du cordon
Transcriptome/miRNAs/Epigénome
Génes bactériens mére/enfant
Métabolites du lait

Données de croissance/Composition corporelle

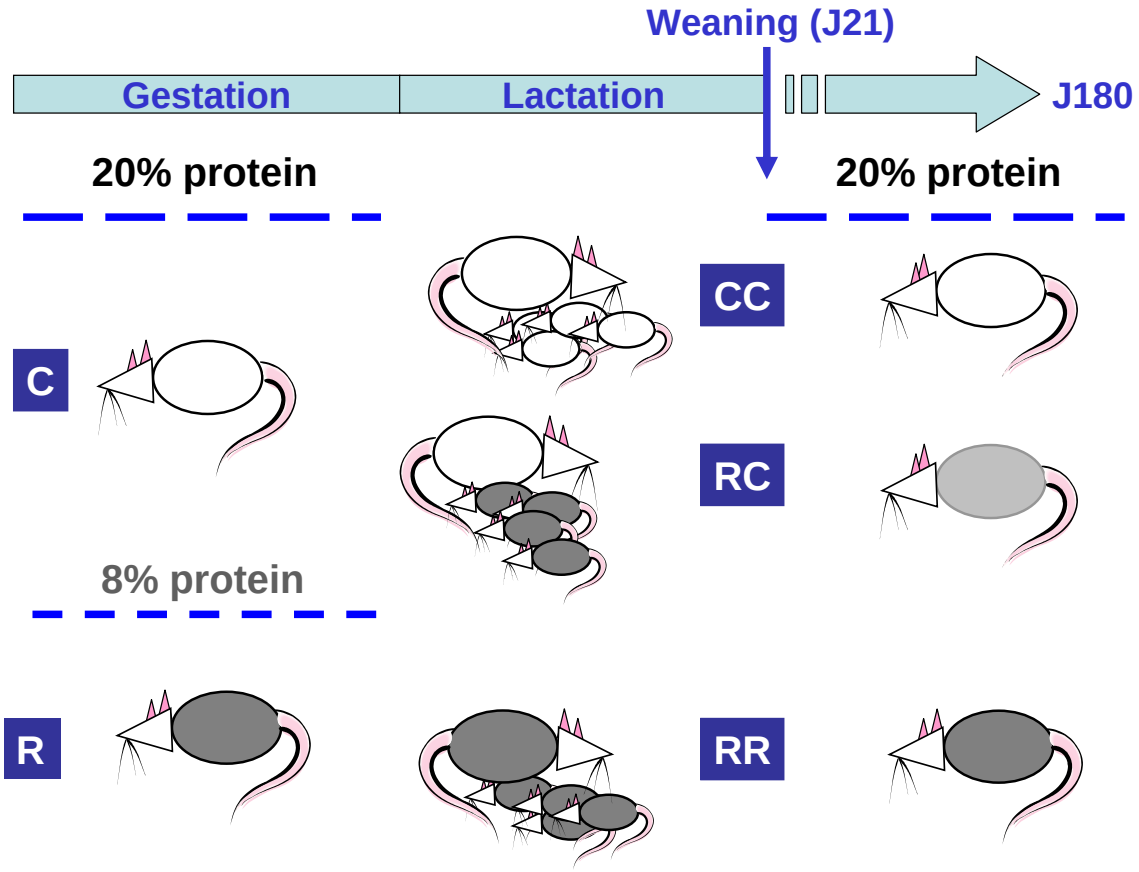
Index de Résistance à l'insuline
Paramètres de comportement (psychomoteur, cognitif/alimentaire)

Cohortes gérées par HUGOPEREN

Axe 4: Stratégie Nutritionnelles de prévention/traitement de la mère ou de l'enfant

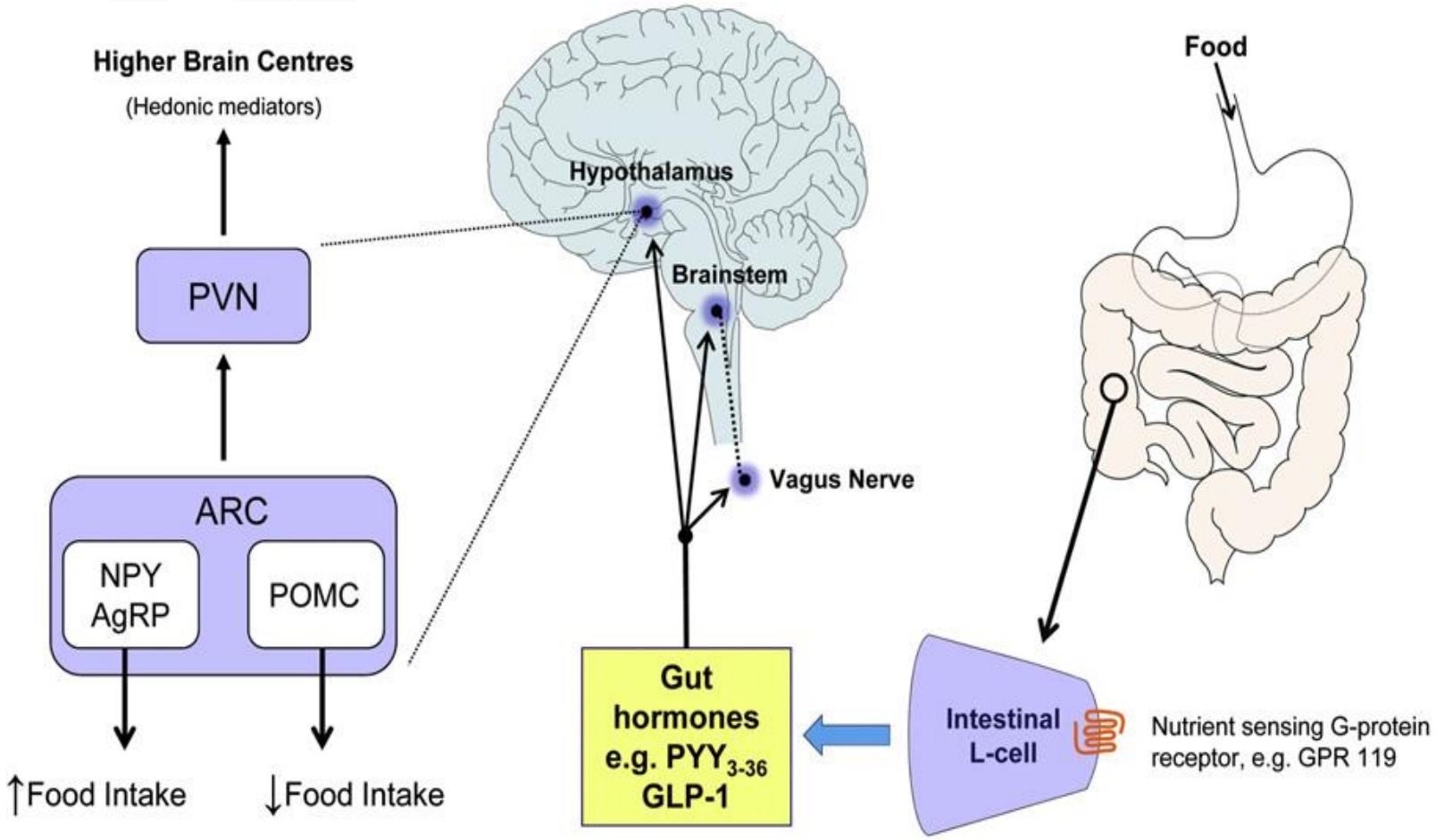
Apports de nutriments spécifiques en prévention :
du stress du réticulum (Phénylbutyrate, glutamine)
du stress oxydant (donneurs de NO, N-Acétylcystéine)
Nutrition parentérale pour prévenir le RCEU
Probiotiques

Modèle d'empreinte nutritionnelle: rats nés avec un retard de croissance intra-utérin (RCIU) par restriction protéique maternelle



Axe 2
Mécanismes cellulaires et moléculaires de l'empreinte

Gut Brain axis: régulation de la prise alimentaire



A.H. Sam et al. / Neuropharmacology 63 (2012) 46–56

Dénutrition périnatale: troubles de la prise alimentaire (adulte)

- désorganisation du système neuropeptidergique de l'hypothalamus
- altérations du rythme nycthéméral de prise alimentaire
- mise en place de préférences (gras, sucré)
- retard à la satiété…

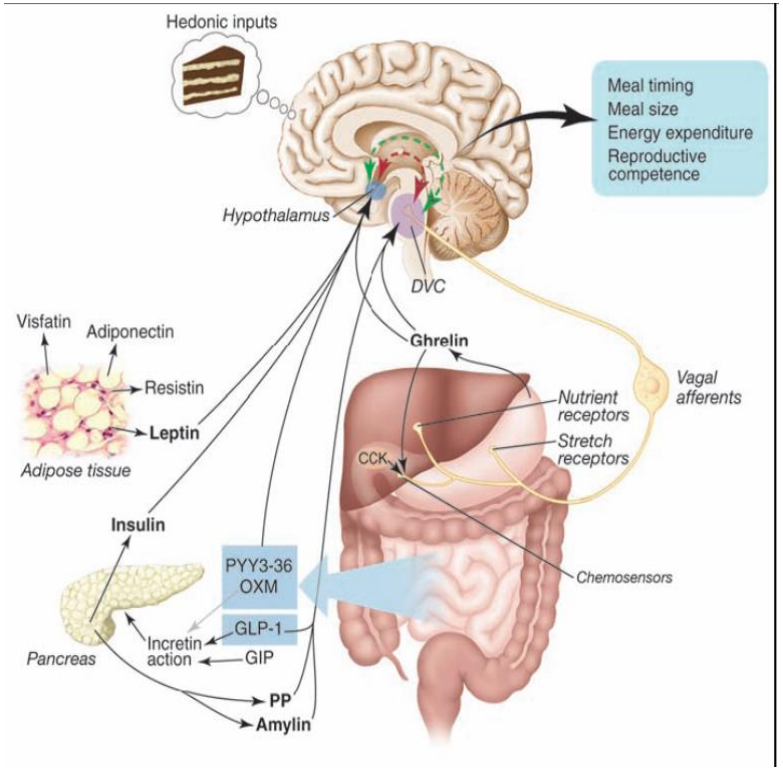
Orozco-Solis et al., 2009; Coupé et al., 2009, 2010, 2012; Martin-Agnoux et al., 2013

Hypothèses:

Diminution de l'efficacité des signaux de rassasiement?

➡ **Peptides gastro-intestinaux**

➡ **Voie vagale : axe majeur de la communication intestin-cerveau**



Malgré une sécrétion postprandiale de CCK plus importante, les quantités ingérées restent plus élevées chez les rats RCIU

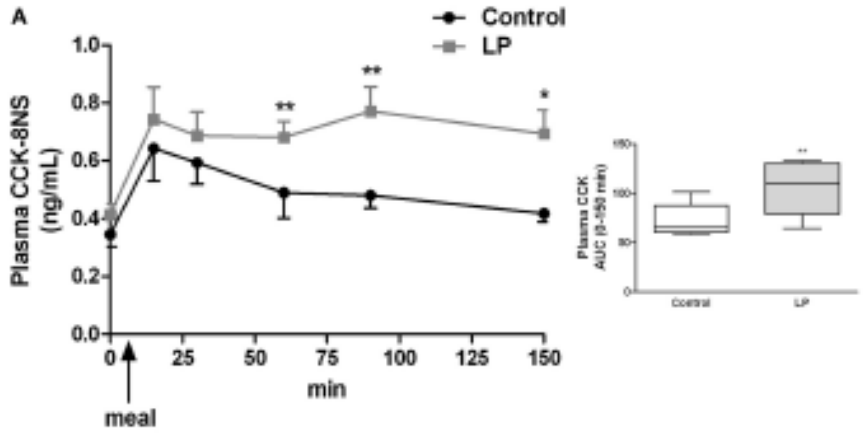


FIGURE 3 | **(A)** Basal and postprandial cholecystokinin (CCK) secretion measured in plasma at different times before and after refeeding by ELISA in control ($n = 9$) and low-protein (LP) rats ($n = 9$). In the box are represented the area under curve (AUC) calculated over the 0- to 150-min period. Rats were fasted 15 h before refeeding at light off indicated by an arrow. **(B)** Cumulative food intake [g/kg bodyweight (BW)] measured by food weighing in the same groups of rats. BWs (mean ± SD) were 658 ± 57 and 621 ± 90 g in control and LP groups, respectively. Values are means ± SEM. Significant differences between control and LP groups at $^{*}P < 0.05$ and $^{**}P < 0.01$, respectively (Mann–Whitney test).

Hypothèse d'une résistance aux effets satiétogènes de la CCK

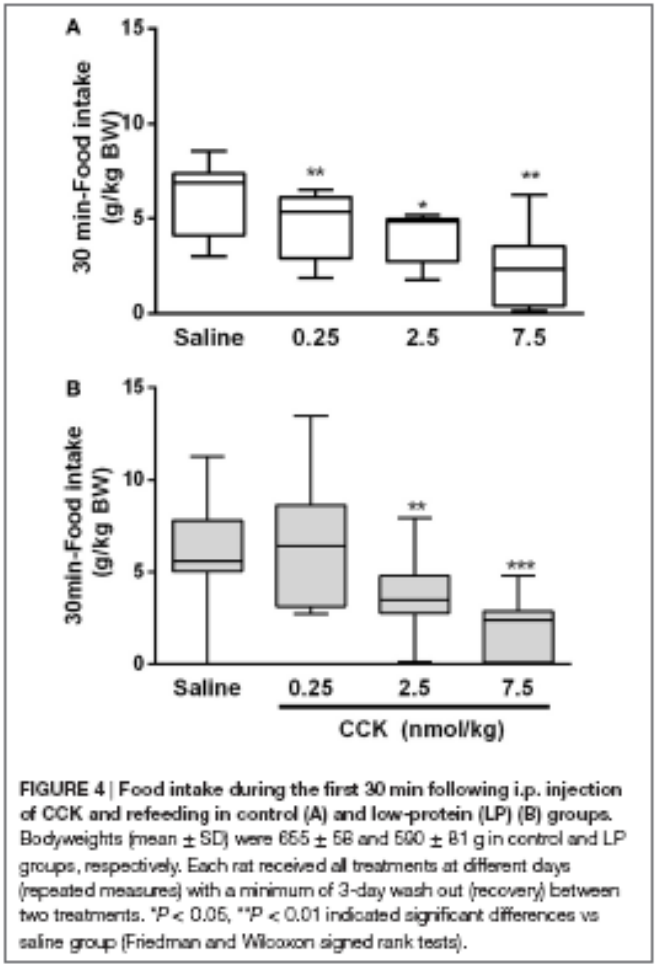


FIGURE 4 | Food intake during the first 30 min following i.p. injection of CCK and refeeding in control (A) and low-protein (LP) (B) groups. Bodyweights (mean ± SD) were 655 ± 58 and 590 ± 81 g in control and LP groups, respectively. Each rat received all treatments at different days (repeated measures) with a minimum of 3-day wash out (recovery) between two treatments. *$P < 0.05$, **$P < 0.01$ indicated significant differences vs saline group (Friedman and Wilcoxon signed rank tests).

Injections i.p. de doses croissantes de CCK et mesure des quantités ingérées

Rats contrôle (nés de mères C):
- diminution des quantités ingérées
en réponse à la plus faible dose satiétogène de CCK

Rats « low-protein (nés de mères R)
- pas d'effet

Voie vagale?

Diminution significative de l'expression des récepteurs CCK dans le ganglion plexiforme des rats LP

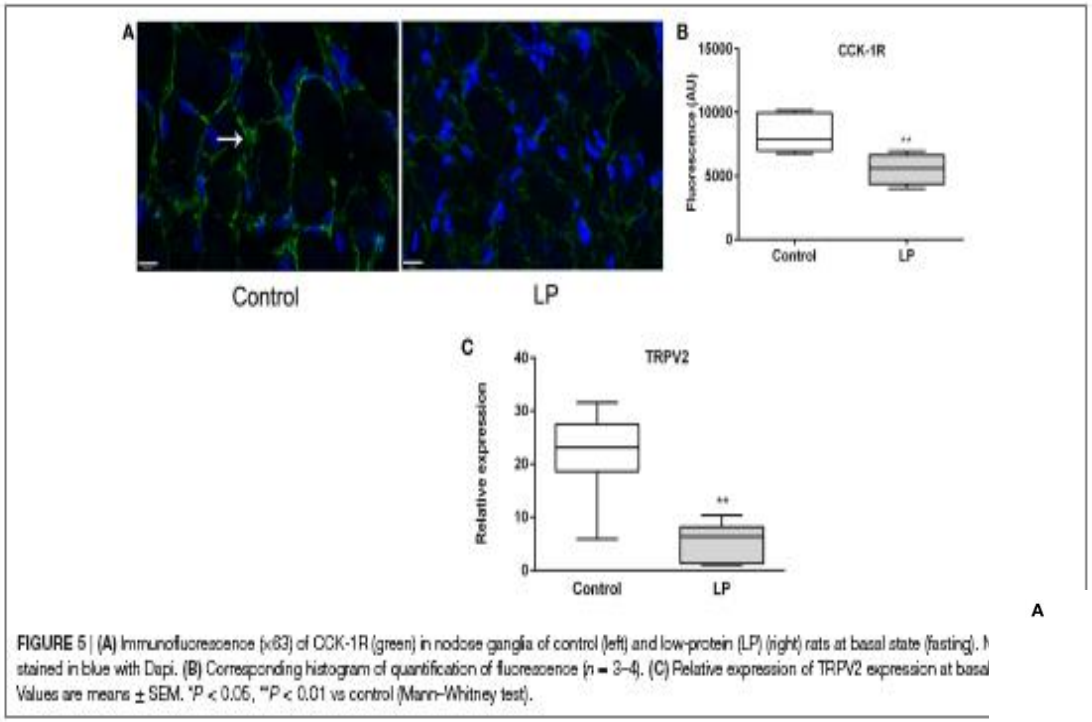
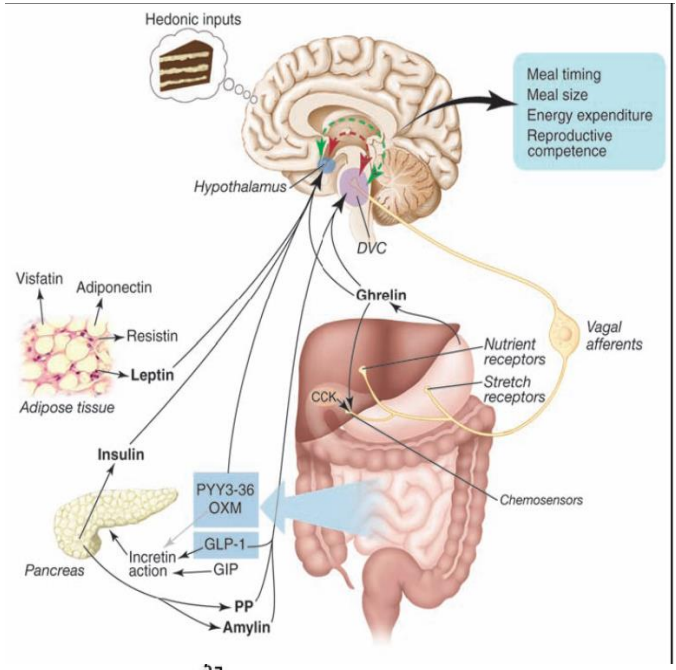
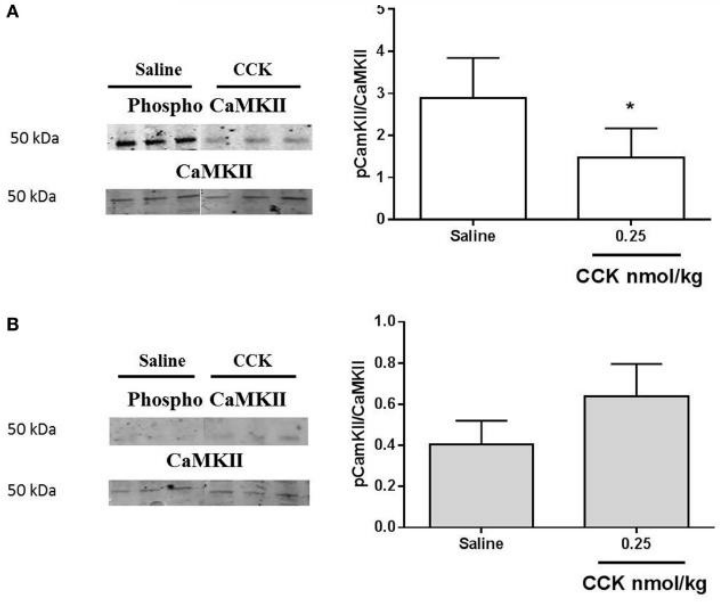


FIGURE 5 | (A) Immunofluorescence (x63) of CCK-1R (green) in nodose ganglia of control (left) and low-protein (LP) (right) rats at basal state (fasting). N stained in blue with Dapi. (B) Corresponding histogram of quantification of fluorescence (n = 3–4). (C) Relative expression of TRPV2 expression at basal Values are means ± SEM. *P < 0.05, **P < 0.01 vs control (Mann–Whitney test).



Voie de signalisation CaMKII moins exprimée chez LP

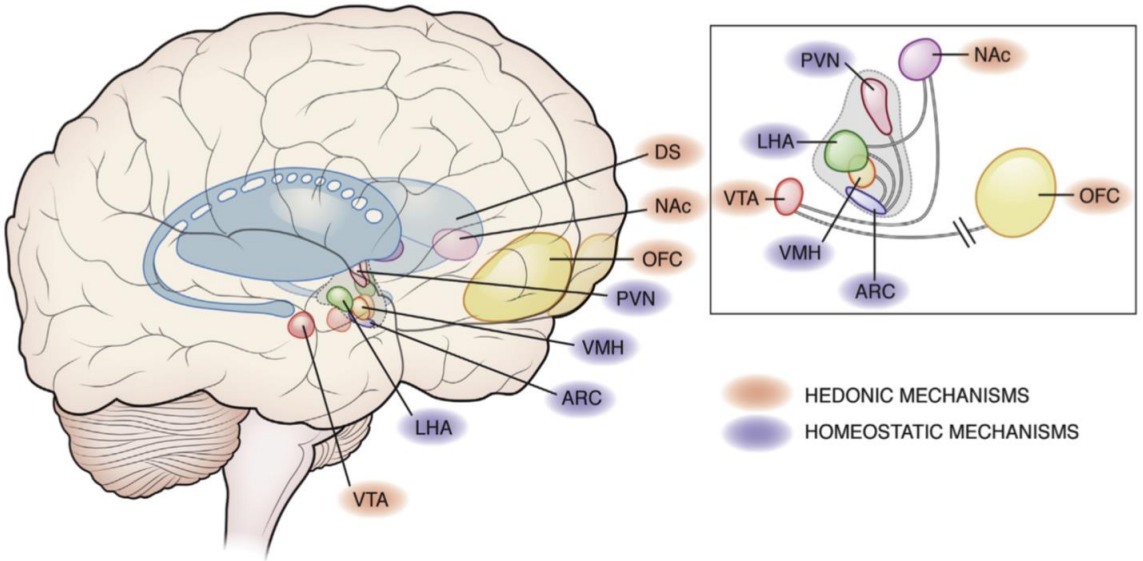


Conclusion:

Restriction protéique maternelle chez le rat:
À l'âge adulte, perte de sensibilité vagale à la cholécystokinine, peptide gastrointestinal clef de la régulation homéostatique de la prise alimentaire.

Composante hédonique?

Les circuits de la récompense, “pilote” de l’alimentation hédonique



D’après Tulloch et al., 2015

Régulation de la prise alimentaire

2 systèmes parallèles:

Hédonique

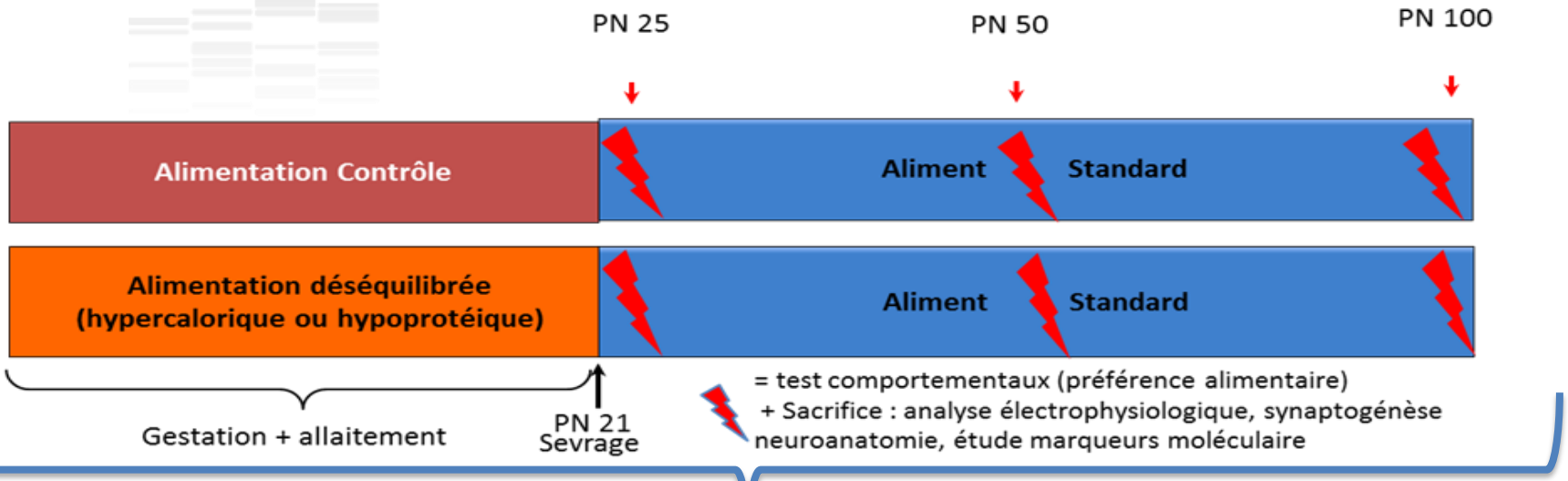
⇕

Homéostatique

Circuits Dopaminergiques indispensables

- Lésion DA bilatéral = Aphagie (Ungerstedt et al;, 1971 ; Paillé et al., Mov Dis 2007)
- Inactivation du gène TH = Aphagie (Szczypka et al., Neuron 1999, 2001 ; Zhou and Palmiter Cell 1995)
- La palatabilité peut shunter les circuits homéostatiques (Denis et al., Cell Metab 2015)

Comment l'alimentation périnatale modifie les choix alimentaires en agissant sur les circuits de la récompense ?



Etablir l'effet de l'alimentation périnatale sur les préférences alimentaires

Rechercher si l'alimentation périnatale modifie le développement de ces circuits

Thèse en cours Julie Paradis

Etude sur le fonctionnement électrophysiologique des structures de la récompense

Etude sur la communication entre le circuits dopaminergiques et les circuits hypothalamiques (DREADD)

Sujet de Master 2 – 2018-2019

Axe 1
Vecteurs de la transmission mère-enfant d'altérations métaboliques et comportementales

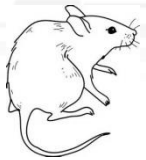
Hypothèse

Transfert de la mère à l'enfant d'un microbiote programmant une obésité (obésogène) ?

Transfert microbiote «obésogène»
(intestinal, vaginal, lait maternel)

Obésité, maladies métaboliques
(âge adulte)

1) Microbiote intestinal → Obésité ?



Souris obèse

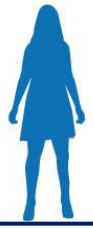
Souris axénique

Bäckhed & al., 2004

Masse grasse
Résistance Insuline ↗

Jumelles

Obèse



Mince

Transfert Microbiote intestinal

Souris axénique

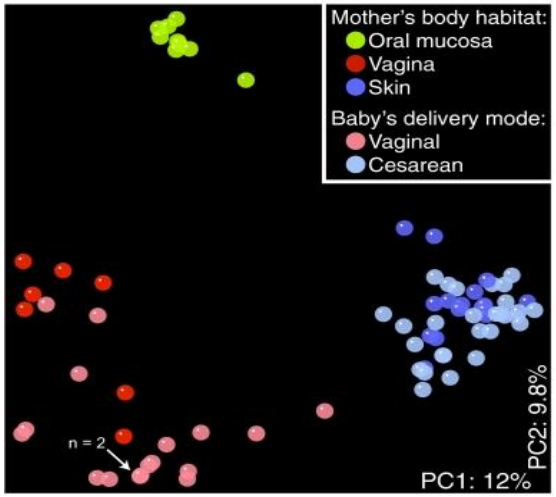
→ Obésité

→ Ø Obésité

Ridaura & al., 2013

2) Primo-colonisation maternelle

Transfert microbiote (mise-bas) :



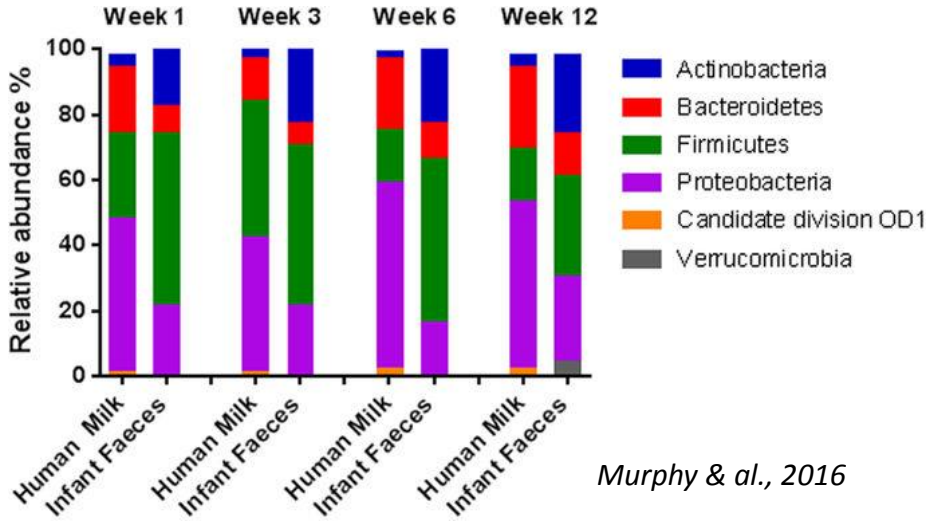
Dominguez-Bello & al., 2010

Risque obésité nouveau-né :

césarienne (mère obèse) > Voie basse (mère obèse)

Mueller & al., 2017

Transfert microbiote (allaitement) :



Murphy & al., 2016

Adoption mère résistante à l'obésité

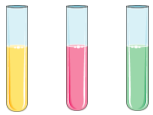
Ratons (mère obèse)

↘ Obésité et prise alimentaire

Gorski & al., 2006

Transfert des microbiotes maternels Obese Prone (OP) et Obese Resistant (0R) à des ratons Fischer

Mères OP/OR



Microbiotes (NaCl Glycérol)
(Fécaux, vaginaux, lait maternel)

Interactions hôte microbiote

Contenus caecaux : caractérisation microbiote

Ratons Fischer

Mise en place circuits neuronaux

Transfert (R-OP, R-OR, SHAM)

J0 J15 J21

Age adulte

Comportement alimentaire
Challenge régime hyperE
Métabolisme

….en cours

Merci de votre attention!

Quel est l'impact d'une malnutrition périnatale sur la composante hédonique de la prise alimentaire ?

- Défaut de la perception hédoniste de la nourriture (circuits de la récompense)
(Tonkis *et al*. 1990 ; Vucetic *et al*. 2010)

- Modification de l'expression de la synthèse des récepteurs ou des enzymes de biosynthèse de la dopamine
(Stice *et al* . 2010, Ong & Muhlhausler 2011, Naef *et al*. 2011)

- Projections dopaminergiques qui se développent en grande partie après la naissance les rendent particulièrement sensibles aux stress précoces
(Antonopoulos *et al*. 2009, Gugusheff *et al*. 2015)