



**HAL**  
open science

## **Exposition nutritionnelle périnatale au fer héminique : conséquences sur l'homéostasie de l'écosystème intestinal et le métabolisme du glucose de la descendance**

Anaïs Mazenc, Claire Maslo, Valérie Bézirard, Mathilde Lévègue, Corinne Lencina, Ingrid Ahn, Valérie Alquier-Bacquié, Nathalie Naud, Cécile Héliès-Toussaint, Françoise Guéraud, et al.

### ► To cite this version:

Anaïs Mazenc, Claire Maslo, Valérie Bézirard, Mathilde Lévègue, Corinne Lencina, et al.. Exposition nutritionnelle périnatale au fer héminique : conséquences sur l'homéostasie de l'écosystème intestinal et le métabolisme du glucose de la descendance. Developmental Origins of Health and disease- SF-DOHAD, Nov 2021, Jouy-en-Josas, France. hal-03669533

**HAL Id: hal-03669533**

**<https://hal.inrae.fr/hal-03669533>**

Submitted on 16 May 2022

**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.

## **Exposition nutritionnelle périnatale au fer héminique : conséquences sur l'homéostasie de l'écosystème intestinal et le métabolisme du glucose de la descendance**

Anaïs Mazenc<sup>1</sup>, Claire Maslo<sup>1</sup>, Valérie Bézirard<sup>1</sup>, Mathilde Lévêque<sup>1</sup>, Corinne Lencina<sup>1</sup>, Ingrid Ahn<sup>1</sup>, Valérie Alquier-Bacquié<sup>1</sup>, Nathalie Naud<sup>1</sup>, Cécile Héliès-Toussaint<sup>1</sup>, Françoise Guéraud<sup>1</sup>, Fabrice Pierre<sup>1</sup>, Vassilia Théodorou<sup>1</sup>, Maïwenn Olier<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Toxalim (Research Centre in Food Toxicology), Université de Toulouse, INRAE, ENVT, INP-Purpan, UPS, Toulouse, France.

Mots clés : Fer héminique, exposition périnatale, alcénals, perméabilité intestinale, métabolisme

Le fer héminique apporté par les produits carnés a été positivement associé à une augmentation du risque de cancers et de troubles du métabolisme glucidique. Sur le plan mécanistique, l'augmentation du stress oxydant pourrait être un facteur commun associé à ces pathologies, mais seul le lien avec l'augmentation du risque de cancer du côlon est mieux connu : cet effet est expliqué au moins en partie par la capacité du fer héminique à induire la peroxydation luminale des acides gras polyinsaturés du régime, formant ainsi des alcénals réactifs cytotoxiques et génotoxiques dans le côlon. L'apport en fer héminique entraîne également une perturbation de l'écosystème colique qui se traduit par une altération de la composition du microbiote et des produits de son métabolisme. La formation des alcénals hème-induits est d'ailleurs en partie dépendante du microbiote. Parmi les taxa bactériens les plus corrélés à la peroxydation lipidique hème-induite figurent des familles bien dotées en sidérophores, et primocolonisantes chez l'Homme et le rongeur.

Ces associations, mises en évidence jusqu'ici lors d'une consommation de fer héminique chez l'adulte, restent méconnues chez la descendance exposée en période périnatale, à savoir une fenêtre de vulnérabilité jouant un rôle primordial sur la santé immédiate mais également future de l'hôte. Notre objectif est d'évaluer l'impact sur la descendance d'un régime enrichi en fer héminique sur (i) la néoformation d'alcénals coliques, (ii) l'écosystème intestinal et (iii) le métabolisme glucidique.

### **M&M**

Des souris C3H/HeN gestantes ont été nourries avec un régime AIN-76A supplémenté en citrate de fer (contrôle) ou en fer héminique durant la gestation et la lactation. Au sevrage, la descendance est nourrie avec le régime contrôle jusqu'à l'âge de 9 semaines. Les alcénals formés ont été dosés dans les eaux fécales (TBARs). La composition du microbiote a été analysée par séquençage 16S (Illumina, Miseq). Une mesure de la perméabilité intestinale *ex-vivo* associée à une analyse plus globale du statut de la barrière intestinale a été réalisée et complétée par un test de tolérance au glucose pour détecter un trouble du métabolisme glucidique.

### **Résultats**

Suite à l'exposition périnatale au fer héminique, seule la descendance mâle devenue adulte présente une perturbation de son écosystème intestinal caractérisée par (i) des taux d'alcénals fécaux résiduels importants ( $p < 0.001$ ), alors que les concentrations luminales de fer héminique sont devenues comparables à celles de la descendance contrôle, (ii) une altération de la composition du microbiote fécal, (iii) une augmentation de la perméabilité paracellulaire jéjunale ( $p < 0.01$ ) et (iiii) une

augmentation de la concentration de lipocaline fécale ( $p < 0.05$ ) associée à une augmentation de TNF- $\alpha$  dans la muqueuse iléale ( $p < 0.05$ ). De même, seule cette descendance mâle présente une régulation altérée du taux de glucose sanguin ( $p < 0.0001$ ) et une diminution de la sécrétion d'insuline ( $p < 0.01$ ) suite à un challenge oral au glucose.

### **Conclusion**

Un régime nutritionnel maternel enrichi en fer héminique engendre chez la descendance mâle une empreinte spécifique caractérisée par une altération de l'écosystème intestinal au sein duquel une peroxydation lipidique à bas bruit persiste et entretient une inflammation de bas grade. L'incidence sur le métabolisme glucidique observé suggère qu'une alimentation maternelle riche en produits carnés pourrait influencer la survenue de troubles métaboliques selon le sexe de la descendance.