Abstract CECED

Anaïs Mazenc, Claire Maslo, Corinne Lencina, Ingrid Ahn, Valérie Alquier-Bacquié, Nathalie Naud, Cécile Héliès-Toussaint, Françoise Guéraud, Fabrice Pierre, Vassilia Théodorou, Maïwenn Olier

4250 caractères espaces compris limités à 59 lignes hors titres paragraphes

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

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 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 de comparer chez l'adulte et sa descendance l'impact d'un régime enrichi en fer héminique sur (i) la néoformation d'alcénals coliques hème-induits, (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/lactation. Au sevrage, la descendance est nourrie avec le régime contrôle jusqu'à l'âge de 9 semaines. Parallèlement, des souris C3H/HeN adultes ont été nourries avec ces deux régimes. Pour ces deux fenêtres d'exposition, les alcénals formés dans les eaux fécales (TBARs) et les urines (DH-NMA) ont été dosés. La composition du microbiote a été analysée par culture ciblée de communautés d'intérêt comme les entérobactéries, et par séquençage 16S (Illumina, Miseq). Un test de tolérance au glucose a été effectué afin de détecter un trouble du métabolisme glucidique.

Résultats

Suite à une exposition à l'âge adulte, le régime supplémenté en fer héminique induit des perturbations de l'homéostasie de l'écosystème intestinal qui se traduisent par une augmentation significative de la formation de produits de lipoperoxydation dans les eaux fécales et les urines, associée à une altération profonde de la composition du microbiote. Ainsi, cette dysbiose se caractérise par une diminution de la richesse α et une différence de diversité $\boldsymbol{\beta}$ marquée principalement par un déclin des *Clostridia* au profit de *Gammaproteobacteria* parmi lesquelles des

entérobactéries. Ces souris, quel que soit leur régime, ne présentent en revanche aucun signe d'intolérance au glucose.

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 résiduels importants, 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 plus marquée que chez la descendance femelle. Ainsi, cette dysbiose présente par certains aspects, des similitudes avec celle des mâles exposés directement au fer héminique à l'âge adulte, et par d'autres, des spécificités liées au genre et à sa fenêtre d'exposition. De même, seule cette descendance mâle présente une régulation altérée du taux de glucose sanguin au cours de heures qui suivent le challenge oral au glucose.

Conclusion

Ces travaux mettent en évidence un dimorphisme sexuel associé à l'exposition aux alcénals hème-induits en période périnatale. En effet, les perturbations observées au niveau de l'écosystème colique et du métabolisme glucidique concernent la seule descendance mâle pour laquelle une dysbiose persiste. Les travaux en cours visent à identifier les taxa associés à ce phénotype, les mécanismes mis en jeu et la susceptibilité à développer une forme de diabète caractérisé.