



HAL
open science

Le stress néonatal augmente les effets délétères d'un régime riche en fer héminique sur la muqueuse colique murine

Marie Beslay, Edwin Fouché, Nathalie Naud, Valerie Bacquié, Clara Beneteau, Jacques Dupuy, Aurelia Astruc, Laurent Ferrier, Françoise Guéraud, Maïwenn Olier, et al.

► To cite this version:

Marie Beslay, Edwin Fouché, Nathalie Naud, Valerie Bacquié, Clara Beneteau, et al.. Le stress néonatal augmente les effets délétères d'un régime riche en fer héminique sur la muqueuse colique murine. XXXVIII. CECED, Mar 2021, Paris, France. hal-03669567

HAL Id: hal-03669567

<https://hal.inrae.fr/hal-03669567>

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.

Le stress néonatal augmente les effets délétères d'un régime riche en fer héminique sur la muqueuse colique murine

Marie Beslay¹, Edwin Fouché¹, Nathalie Naud¹, Valerie Bacquie¹, Clara Beneteau¹, Jacques Dupuy¹, Aurelia Astruc¹, Laurent Ferrier¹, Françoise Guéraud¹, Maïwenn Olier¹, Pascale Plaisancie¹, Vassilia Theodorou¹, Fabrice Pierre¹

¹ Toxalim (Centre de recherche en toxicologie alimentaire), Université de Toulouse, INRAE, ENVT, INP-Purpan, UPS, Toulouse, France.

1 Introduction

2 En 2015, le CIRC a classé la charcuterie comme "cancérogène" et la viande rouge comme
3 "probablement cancérogène"[1]. Le fer héminique a été identifié comme étant le principal facteur
4 responsable de l'effet cancérogène de la viande en raison de sa capacité à catalyser la peroxydation
5 des lipides du régime, formant des aldéhydes cytotoxiques et génotoxiques dans l'intestin[2]. Par
6 ailleurs, il a été montré que le stress psychologique, et notamment le stress de séparation
7 maternelle, altérait la fonction de barrière intestinale[3, 4]. Dans une précédente étude
8 épidémiologique, nous avons obtenu une association positive entre apport en fer héminique et
9 risque de cancer colorectal plus importante chez les personnes anxieuses que dans la population
10 générale, suggérant que l'anxiété, en raison de son impact sur la barrière intestinale, pourrait
11 augmenter les effets délétères du fer héminique[5]. Dans cette étude, nous avons exploré les effets
12 de la consommation d'hème à l'âge adulte chez des souris ayant subi un stress de séparation
13 maternelle à la naissance.

14 Matériel et Méthodes

15 Des C57Bl/6 mâles et femelles âgés d'un jour ont été séparés de leur mère et du reste de la portée
16 3h par jour pendant 10 jours, et ont reçu un régime riche en fer héminique sous forme d'hémine à
17 partir de J50 jusqu'à J80. Les fèces de 24 heures et l'urine ont été prélevés de J71 à J73. Les animaux
18 ont été sacrifiés à J80 et les colons ont été prélevés : à partir de la partie proximale, une extraction
19 des ARNs suivie d'une RT-qPCR ont permis d'évaluer l'expression de gènes impliqués dans la
20 détoxification des aldéhydes et le catabolisme de l'hème ; le reste du colon a été fixé au
21 paraformaldéhyde et inclus en paraffine, et des coupes histologiques suivies d'immuno-marquages
22 (γ H2AX et PCNA) et du dénombrement des cellules en mitose ont permis d'estimer la génotoxicité et
23 la prolifération cellulaire au niveau de l'épithélium. Les cellules à mucus (coloration au bleu alcian)
24 ont également été dénombrées. Des eaux fécales ont été préparées à partir des fèces de 24 heures,
25 la peroxydation lipidique a été dosée dans les eaux fécales (TBARs) comme dans les urines (DHN-MA)
26 et les activités cytotoxique et génotoxique fécales ont été évaluées sur des cellules coliques murines
27 Apc +/- . Des anova 2 facteurs ont été effectuées séparément chez les mâles et les femelles.

28 Résultats

29 Chez les mâles, la génotoxicité au niveau de l'épithélium colique était augmentée par le régime riche
30 en hème et par le stress de séparation maternelle, avec un effet additif des deux facteurs. Dans les
31 deux sexes, le régime riche en hème et le stress de séparation maternelle augmentaient la
32 prolifération des cellules épithéliales coliques (nombre de cellules en mitose et de cellules PCNA-
33 positives), avec un effet additif des deux facteurs. Le nombre de cellules à mucus était diminué par le
34 régime riche en hème et par le stress de séparation maternelle, sans effet additif des deux facteurs.
35 Les marqueurs de peroxydation lipidique (DHN-MA urinaire et TBARs fécaux) ainsi que l'expression
36 colique des gènes impliqués dans la détoxification des aldéhydes étaient augmentés par le régime

37 riche en hémine sans effet du stress de séparation maternelle. L'expression colique de HO1, principal
38 gène impliqué dans le catabolisme de l'hème, était augmentée par le régime riche en hème dans les
39 deux sexes, avec un effet potentialisateur du stress de séparation maternelle chez les mâles. La
40 cytotoxicité et la génotoxicité des eaux fécales étaient augmentées avec le régime riche en hémine,
41 et un effet potentialisateur du stress de séparation maternelle a été observé dans les deux sexes
42 pour la génotoxicité et chez les mâles pour la cytotoxicité.

43 Conclusion

44 Cette étude a permis de montrer d'une part que le stress de séparation maternelle et le fer
45 hémique avaient des effets délétères sur la muqueuse colique, et d'autre part que la génotoxicité
46 et l'hyperprolifération, deux étapes importantes des processus de cancérisation, induites par un
47 régime riche en fer hémique au niveau de l'épithélium colique étaient amplifiées par le stress de
48 séparation maternelle. Ces résultats suggèrent que l'effet cancérigène du fer hémique pourrait être
49 augmenté par le stress, de manière concordante avec notre précédente étude épidémiologique.

Références

1. Domingo JL, Nadal M (2017) Carcinogenicity of consumption of red meat and processed meat: A review of scientific news since the IARC decision. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc* 105:256–261. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.04.028>
2. Bastide NM, Chenni F, Audebert M, et al (2015) A central role for heme iron in colon carcinogenesis associated with red meat intake. *Cancer Res* 75:870–879. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-2554>
3. Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, et al (2014) Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut* 63:1293–1299. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305690>
4. Li B, Lee C, Zani A, et al (2014) Early maternal separation induces alterations of colonic epithelial permeability and morphology. *Pediatr Surg Int* 30:1217–1222. <https://doi.org/10.1007/s00383-014-3611-x>
5. Beslay M, Srour B, Deschasaux M, et al (2020) Anxiety is a potential effect modifier of the association between red and processed meat consumption and cancer risk: findings from the NutriNet-Santé cohort. *Eur J Nutr*. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02381-3>