



UMR 1280 INRA-Université de Nantes Physiopathologies des Adaptations Nutritionnelles

Gwenola Le Dréan



UNIVERSITÉ DE NANTES



Nutrition périnatale et Santé adulte

DOHaD: Developmental Origin of Health and Disease

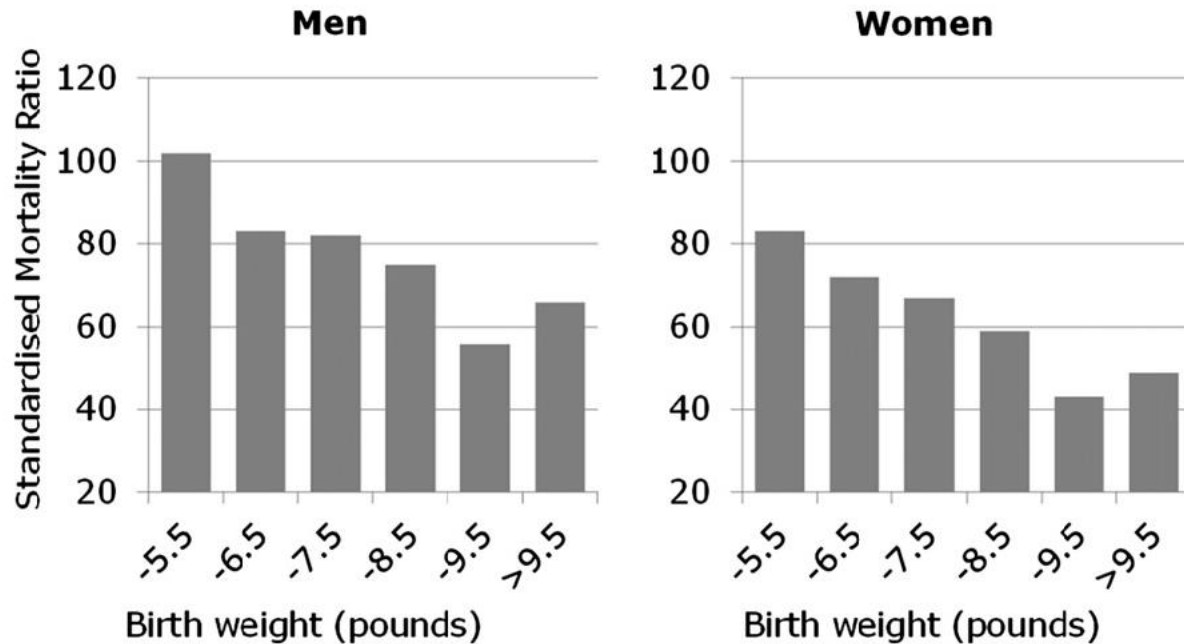


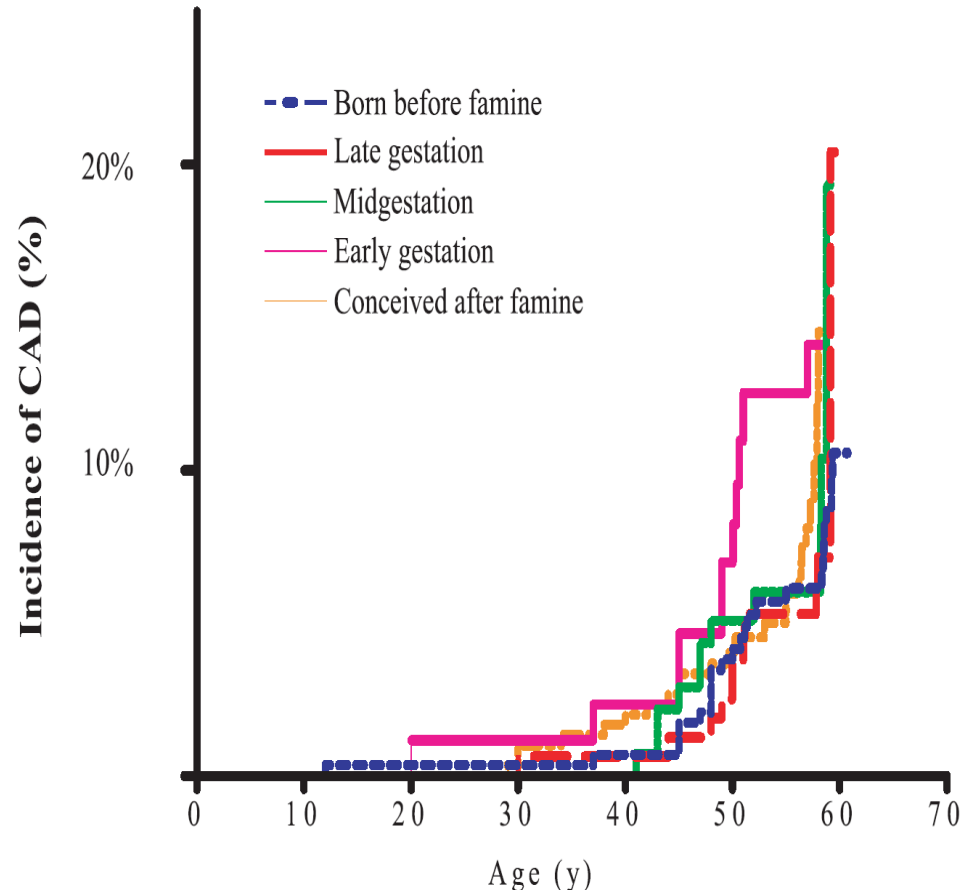
Fig. 1 – Mortality from coronary heart disease in 15,726 men and women in Hertfordshire.

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

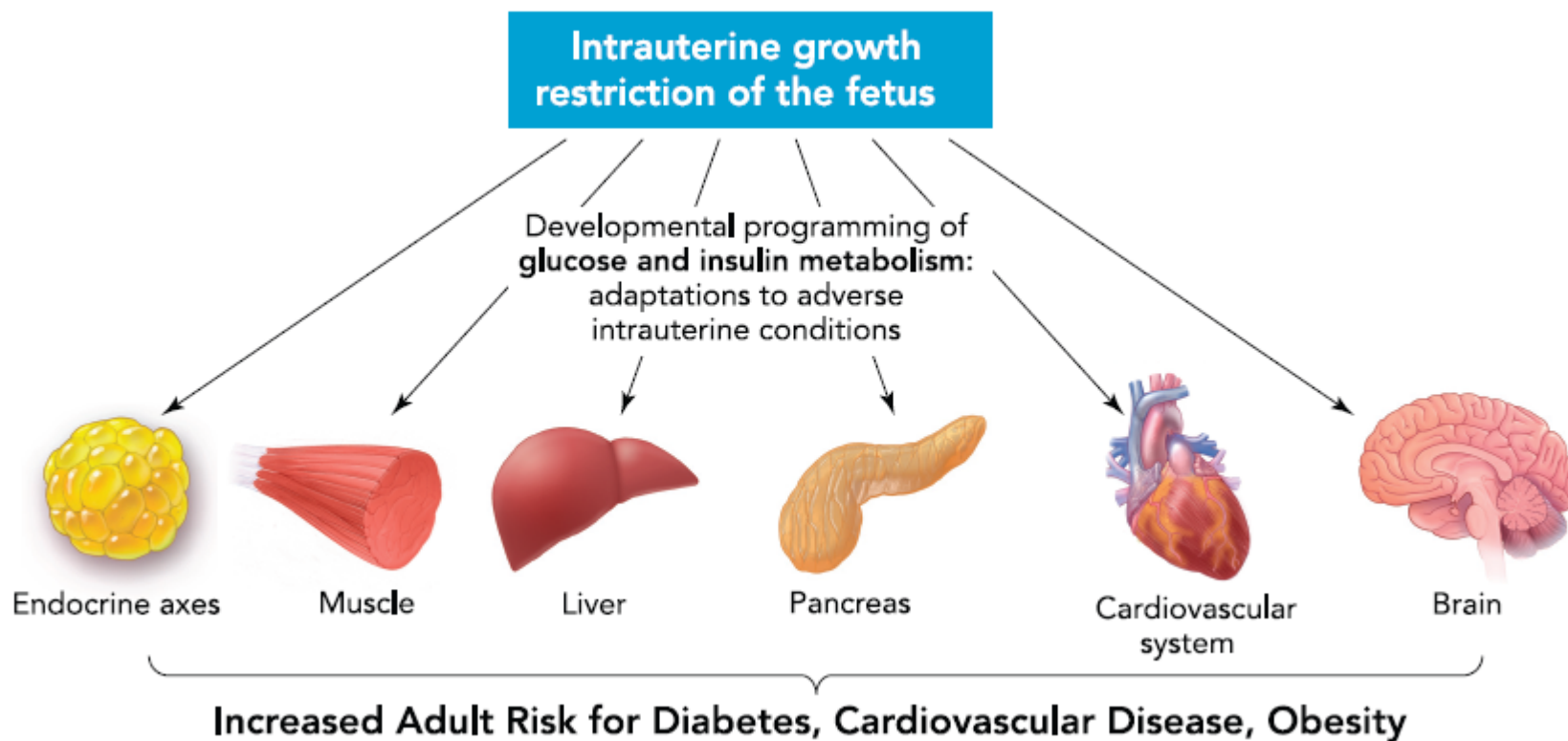


Painter RC, et al. *Am J Clin Nutr* 84:322-327,2006

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 foetale 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**

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**

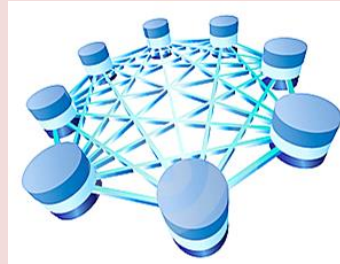
Altérations métaboliques et fonctionnelles:

- Des organes du métabolisme
- De la barrière intestinale
- Axe intestin-cerveau

Régulation épigénétique

Effet programmeur du microbiote

Axe 3: Recherche de biomarqueurs précoces et prédictifs



Métabolome plasma/urine/sang du cordon
Transcriptome/miRNAs/Epigénome
Gènes bactériens mère/enfant
Métabolites du lait



Données de croissance/Composition corporelle

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

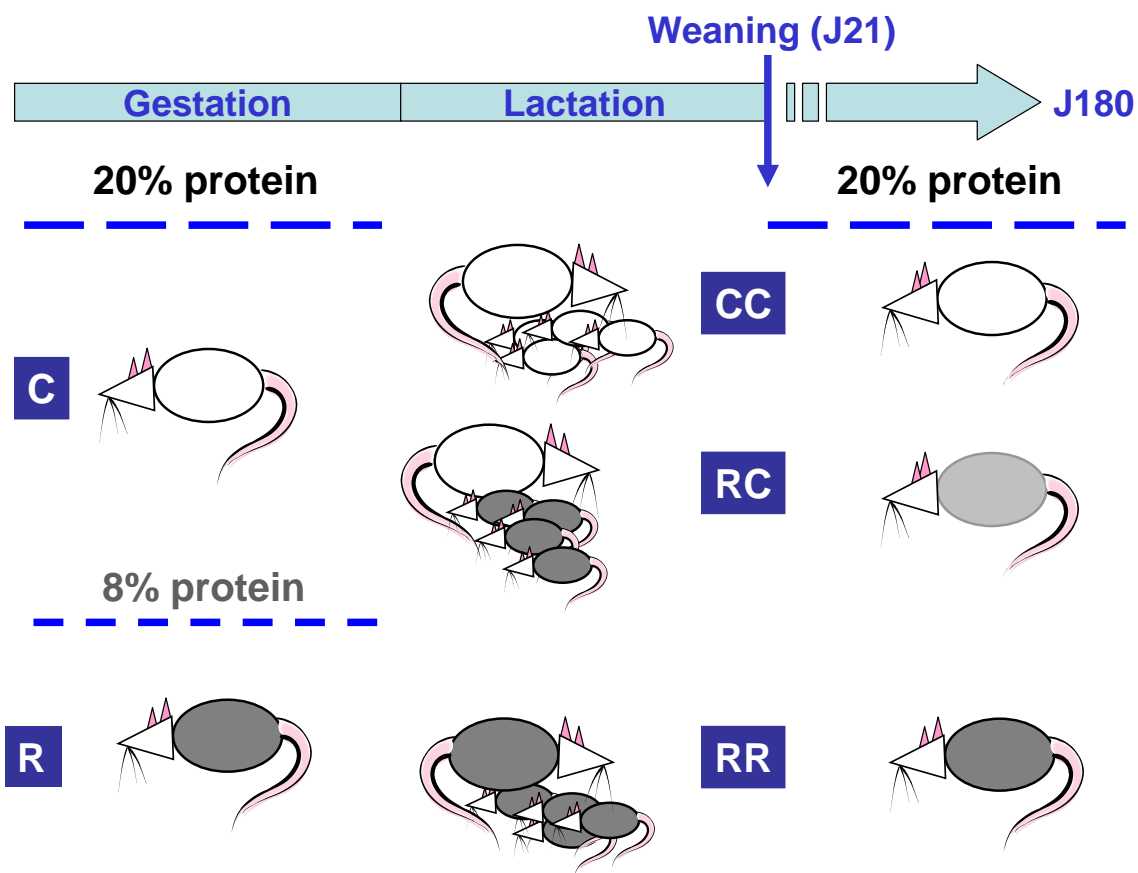


Cohortes gérées par HUGOPEREN

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

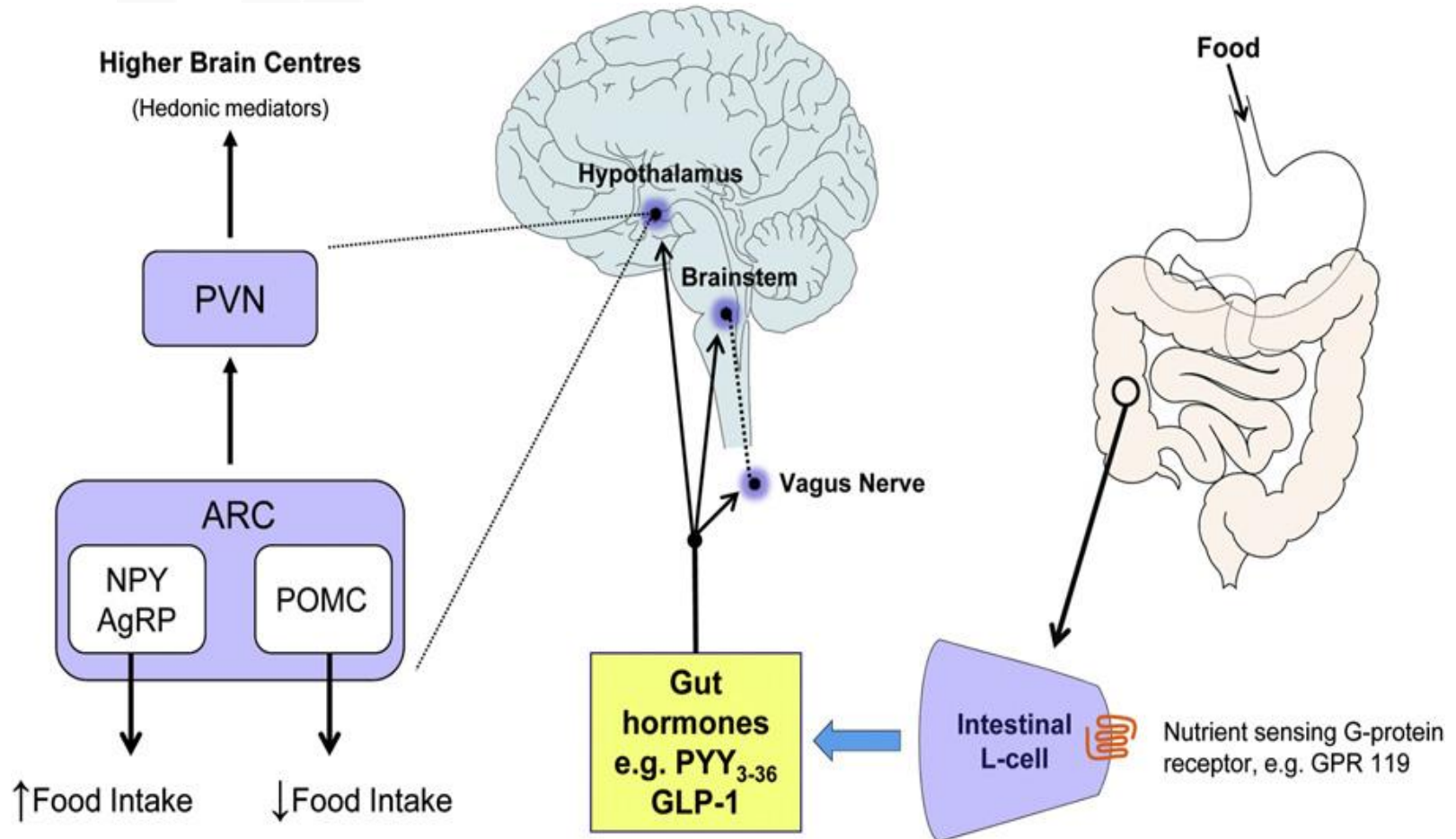
Modèle d'empreinte nutritionnelle: rats nés avec un retard de croissance intra-utérin (RCIU) par restriction protéique maternelle



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)

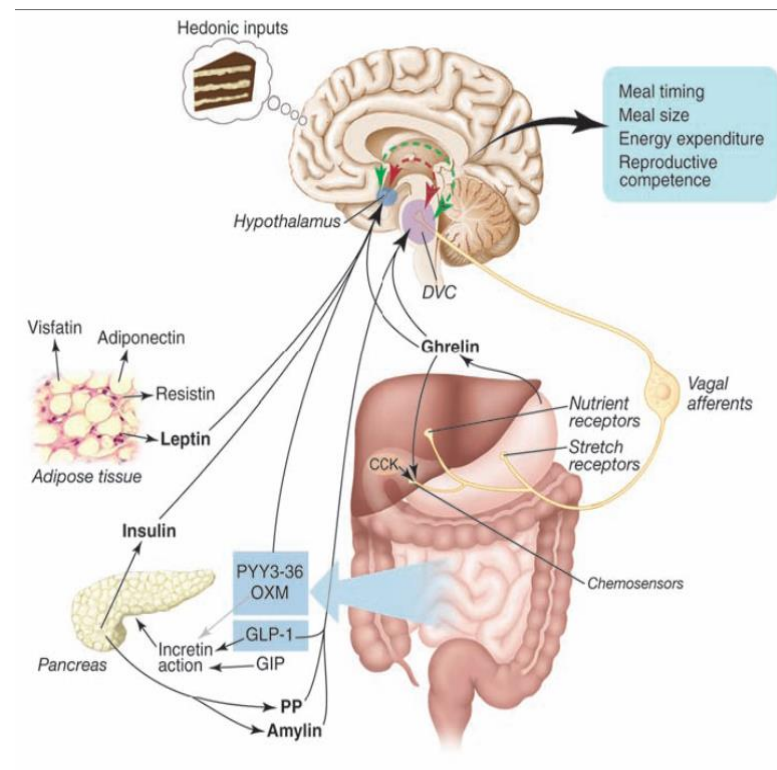
- désorganisation du système neuropeptidergique de l'hypothalamus
- altérations du rythme nyctéméral de prise alimentaire
- mise en place de préférences (gras, sucré)
- retard à la satiété...

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

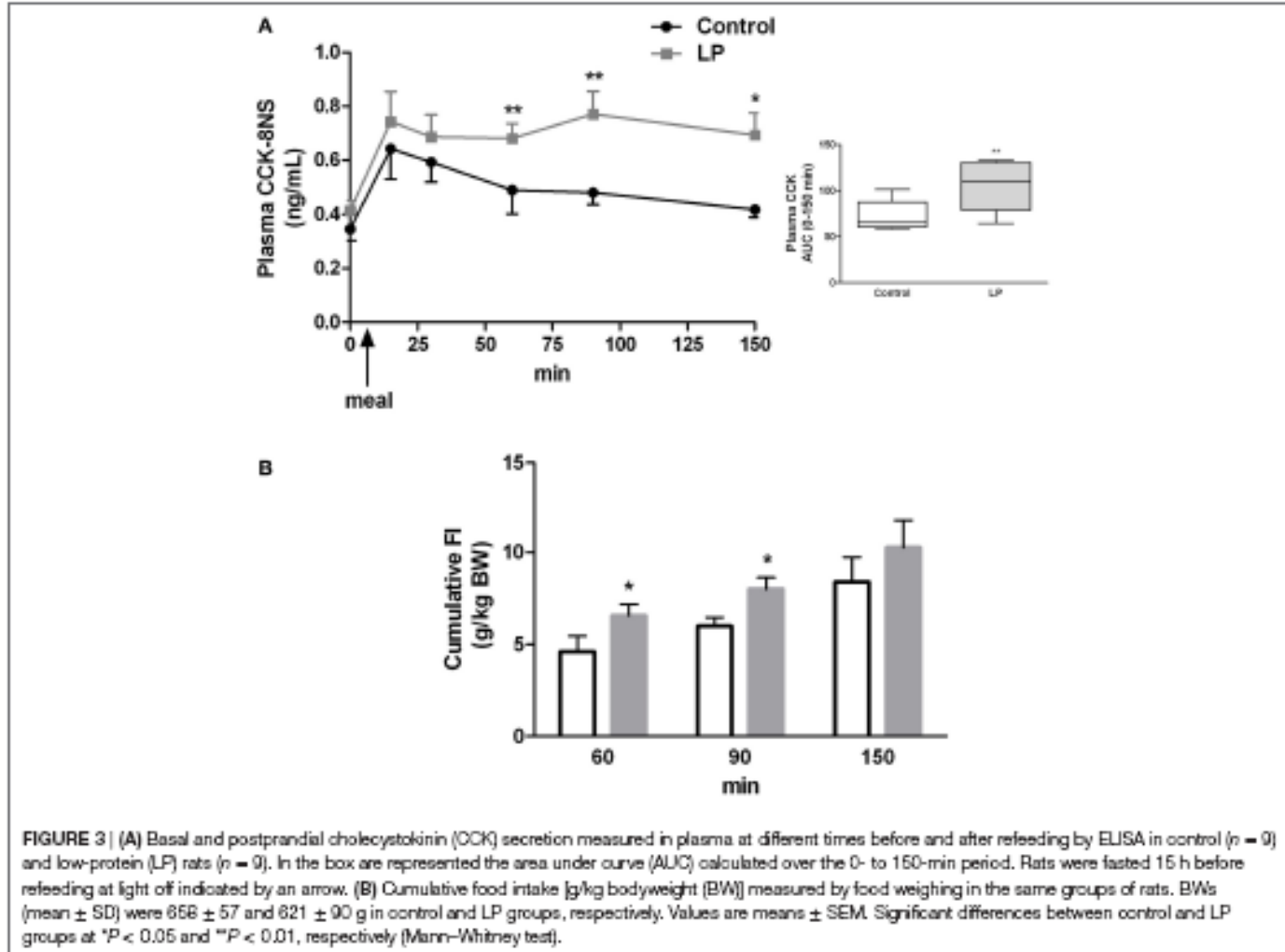
Hypothèses:

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



Hypothèse d'une résistance aux effets satiétogènes de la CCK

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

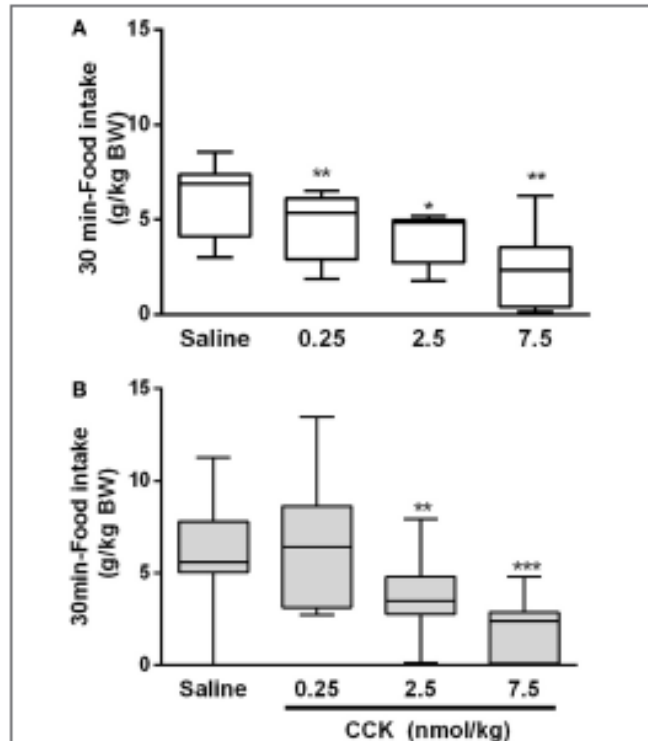


FIGURE 4 | Food intake during the first 30 min following i.p. injection of CCK and refeeding in control (A) and low-protein (LP) (B) groups. Bodyweights (mean \pm SD) were 655 ± 58 and 590 ± 81 g in control and LP groups, respectively. Each rat received all treatments at different days (repeated measures) 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).

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

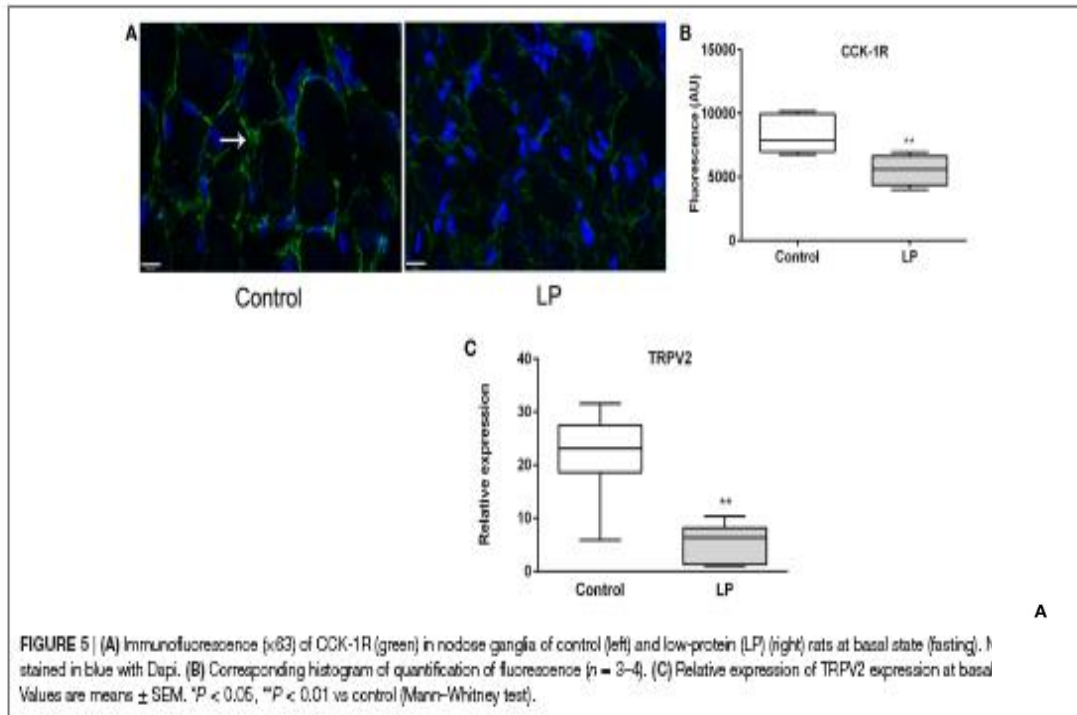
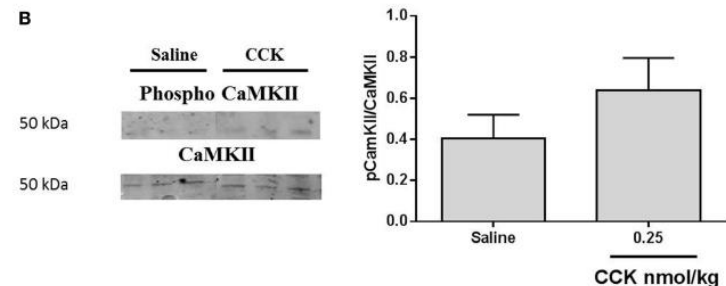
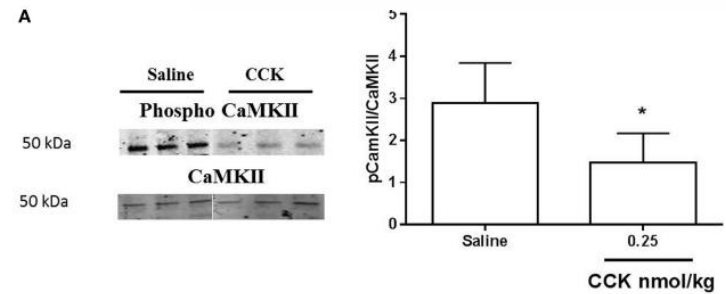
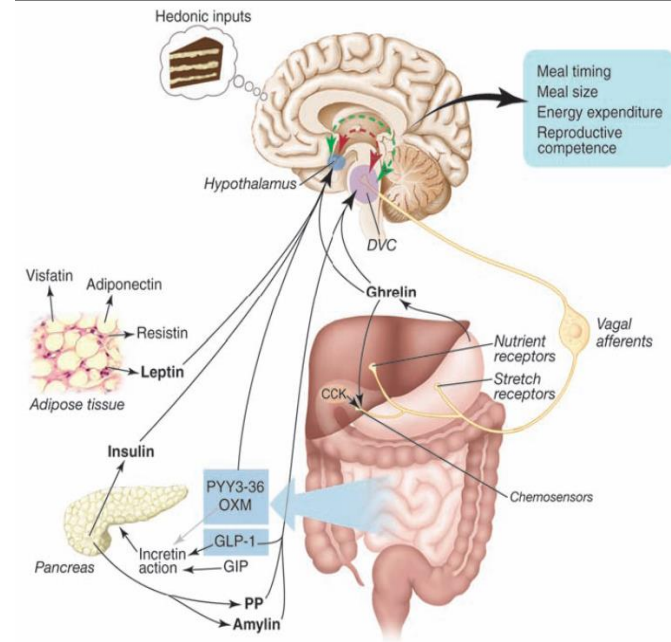


FIGURE 5 | (A) Immunofluorescence (x83) of CCK-1R (green) in nodose ganglia of control (left) and low-protein (LP) (right) rats at basal state (fasting). Nuclei are stained in blue with Dapi. (B) Corresponding histogram of quantification of fluorescence (n = 3-4). (C) Relative expression of TRPV2 expression at basal state. Values are means \pm SEM. *P < 0.05, **P < 0.01 vs control (Mann-Whitney test).

Voie de signalisation CaMKII moins exprimée chez LP



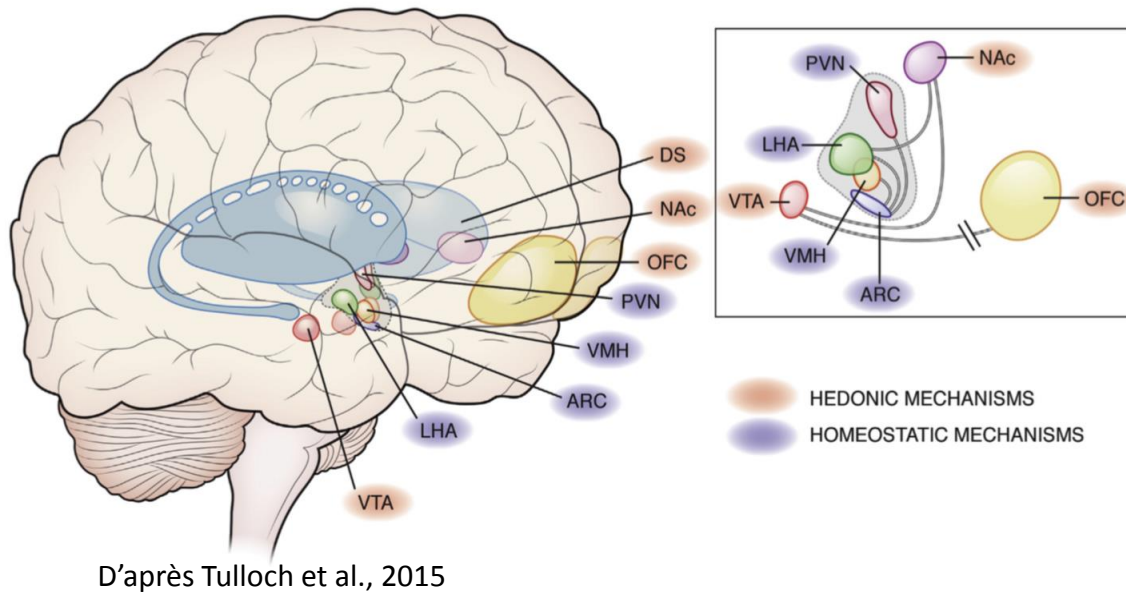


Conclusion:

**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



Régulation de la prise alimentaire

2 systèmes parallèles:

Hédonique

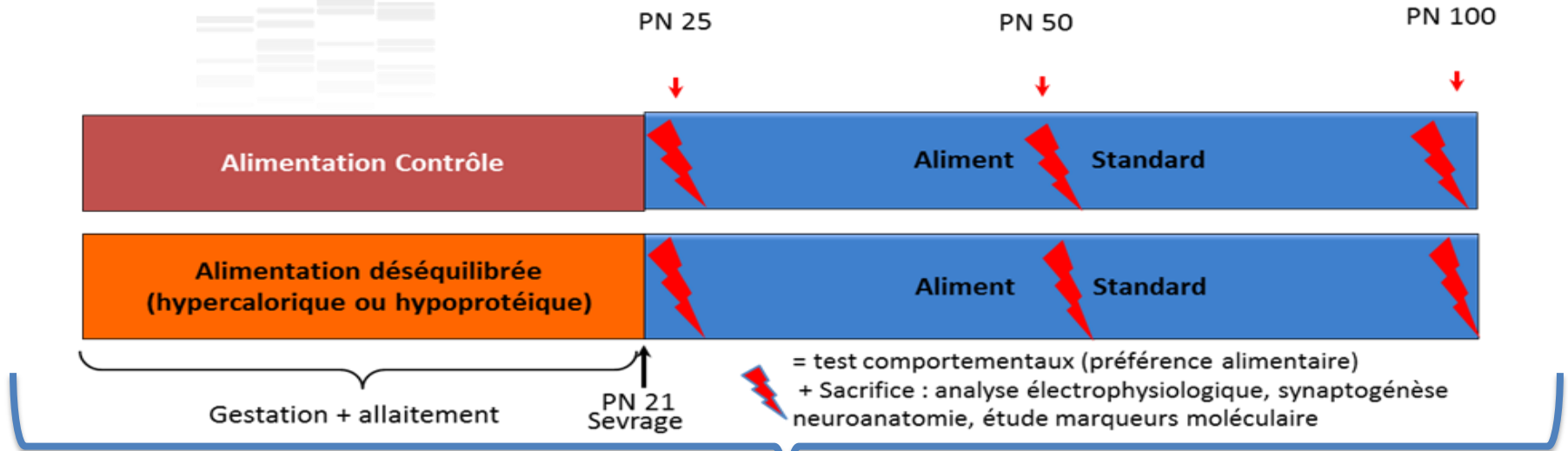


Homéostatique

Circuits Dopaminergiques indispensables

- Lésion DA bilatéral = Aphagie (Ungerstedt et al., 1971 ; Paillé et al., Mov Dis 2007)
- Inactivation du gène TH = Aphagie (Szczyпка 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 les 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) ?

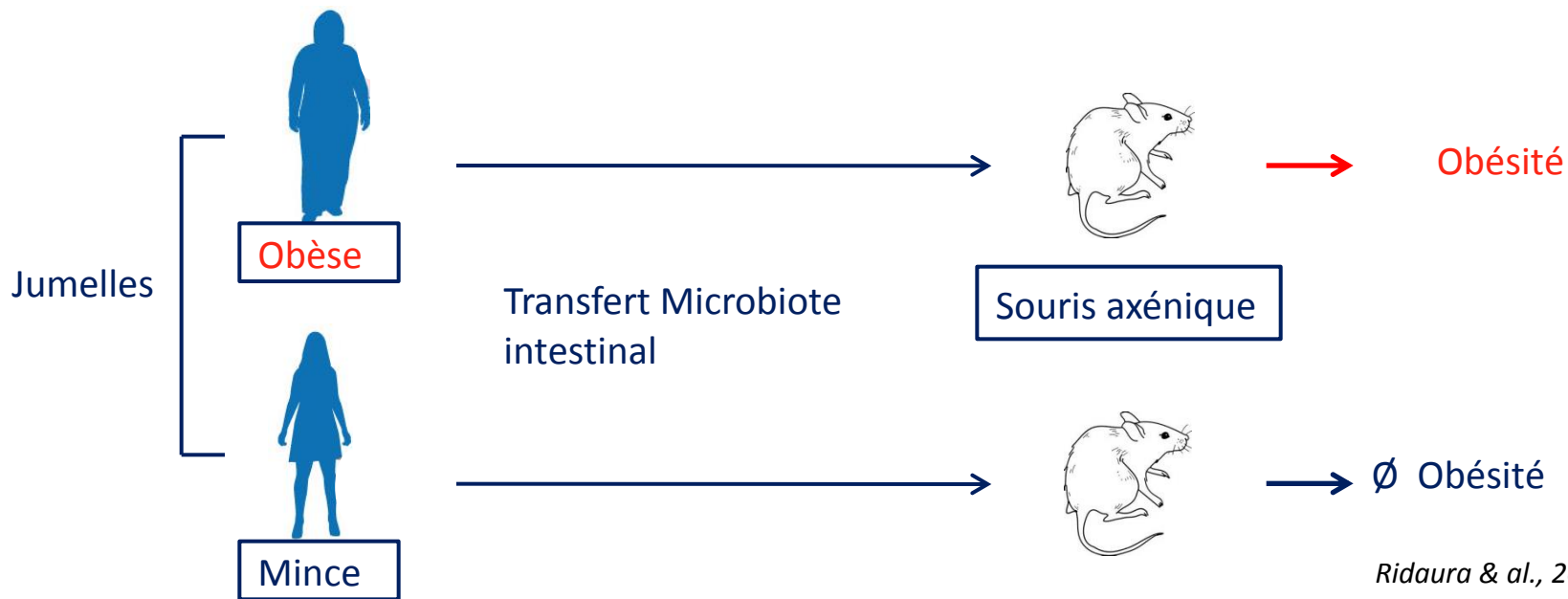
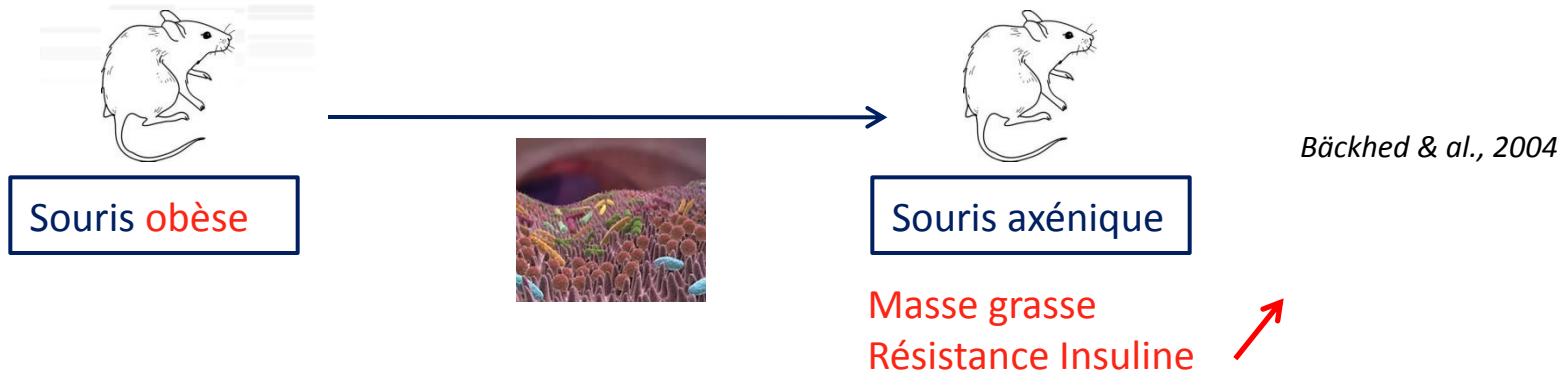


**Transfert microbiote
«obésogène»**
(intestinal, vaginal, lait
maternel)



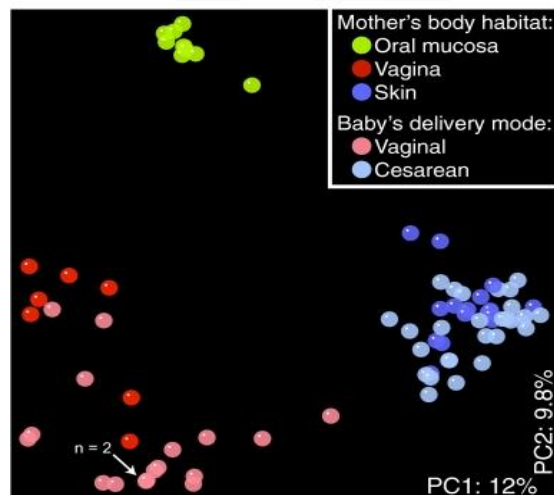
**Obésité, maladies
métaboliques**
(âge adulte)

1) Microbiote intestinal → Obésité ?



2) Primo-colonisation maternelle

Transfert microbiote (mise-bas) :



Dominguez-Bello & al., 2010

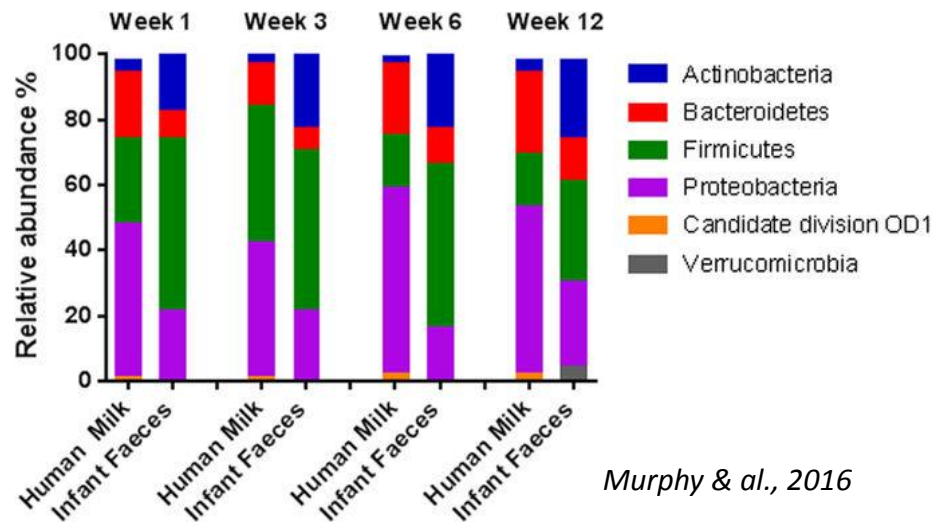


Risque obésité nouveau-né :

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

Mueller & al., 2017

Transfert microbiote (allaitement) :



Murphy & al., 2016

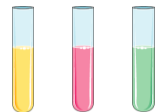


Gorski & al., 2006

Transfert des microbiotes maternels Obese Prone (OP) et Obese Resistant (OR) à des rats Fischer

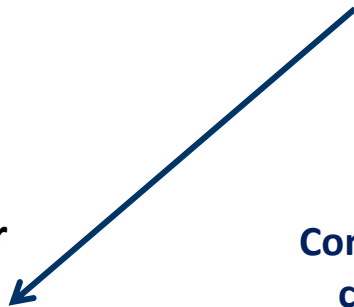


Mères OP/OR



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

Ratons Fischer



Contenus caecaux :
caractérisation
microbiote



Interactions
hôte
microbiote



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)