

# INRAE

## ➤ Origine développementale de la santé adulte

**UMR 1280 INRAE-Université de Nantes, Physiopathologies des Adaptations Nutritionnelles**

**Dr Gwenola Le Dréan**



UNIVERSITÉ DE NANTES



**INRAE**

## **> Parcours**

**Universitaire (Rennes1), Physiologie Animale**

**Doctorat INRA de Rennes, physiologie des adaptations nutritionnelles du jeune animal**

**Postdoctorat Université de Rennes 1 (Neurobiologie de la reproduction)**

**Enseignant-Chercheur à l'université de Brest (ESIAB, Qualité des Productions Animales)**

**Chercheur INRAE Nantes, Physiopathologies des adaptations nutritionnelles**

# ➤ PRESENTATION DE L'UMR PhAN

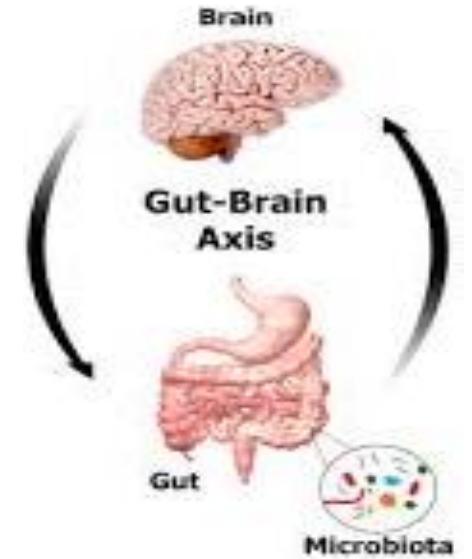
**UMR 1280 PhAN,  
CHU-Hôtel Dieu, Nantes**



**Néonatalogie clinique :  
prématurité, RCIU,  
placenta, allaitement**



**Recherche:  
RCIU, programmation métabolique.  
Intestin, cerveau, microbiote**



# ➤ L'origine précoce des maladies (DOHaD): nouvel enjeu de la nutrition périnatale



Période d'importance critique dans le développement humain et la construction du capital santé

Période allant de la conception aux 2 ans de l'enfant: fenêtre unique de sensibilité à l'environnement (impact + ou - la régulation génique, en particulier par des mécanismes épigénétiques)

## ➤ Enjeu de santé publique

Maladies non transmissibles, non communicable disease (NCD)

OMS: Maladies chroniques

- Diabète
- Obésité
- Maladies cardiovasculaires
- Cancer
- Maladies respiratoires chroniques
- Troubles mentaux



86% des décès en UE  
77% morbidité

Evitables-Facteurs de risques

NCD Risk Factor Collaboration : données mondiales, entre 1975 et 2014

- augmentation des NCD de 3,2 à 10,8% chez les hommes
- de 6,4 à 14,9% chez les femmes

## ➤ Obésité infantile

Prévalence de 18,5% (2016), 1 enfant sur 5 est en surpoids ou obèse dans le monde (OMS)

### Causes multifactorielles

- Hérité
- Mode de vie occidental: consommation excessive de sucres simples et de lipides, sédentarité
- Transition nutritionnelle : Globalisation, urbanisation des pays à revenus faibles ou modérés
- Déterminants socio-économiques
- Origine développementale : exposition foétale à un environnement délétère (nutrition, hormones...)
  - ➔ Impact sur le développement de l'organisme, la structuration des organes et leur fonction plus tard dans la vie

Concept du DOHaD, étendu à la période péri- et postnatale

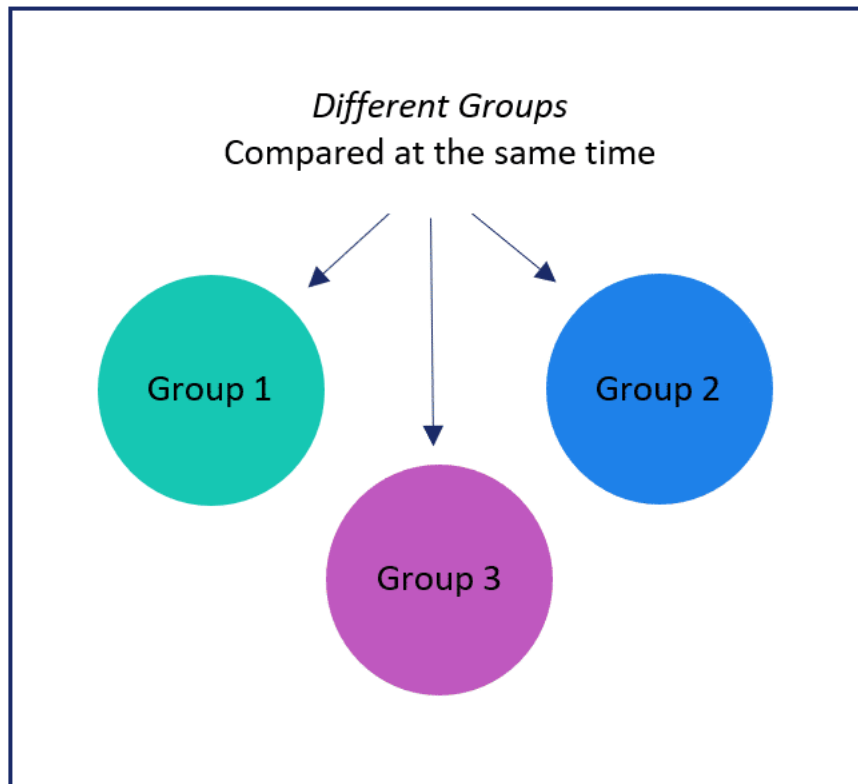
# ➤ Historique du concept du DOHaD

Etudes épidémiologiques

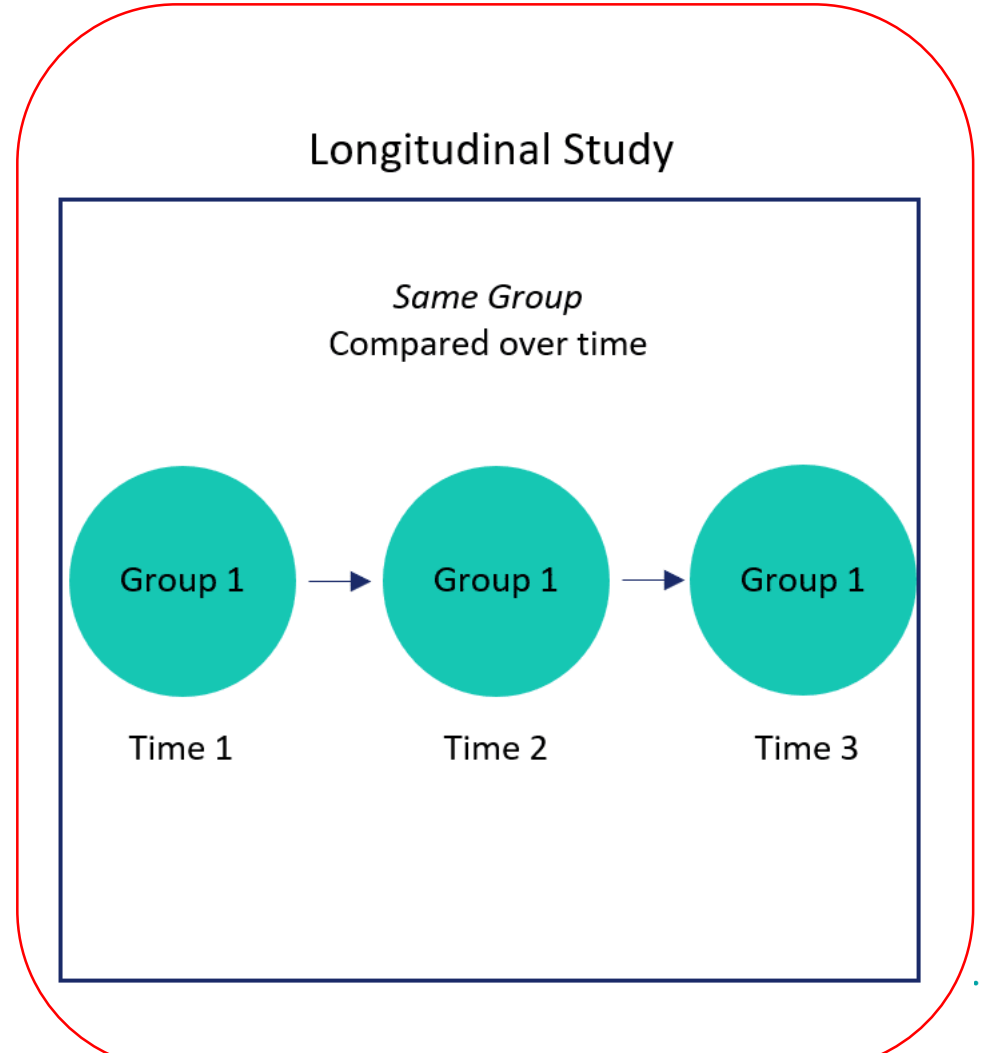
## Etudes de cohortes



Cross-Sectional Study



Longitudinal Study



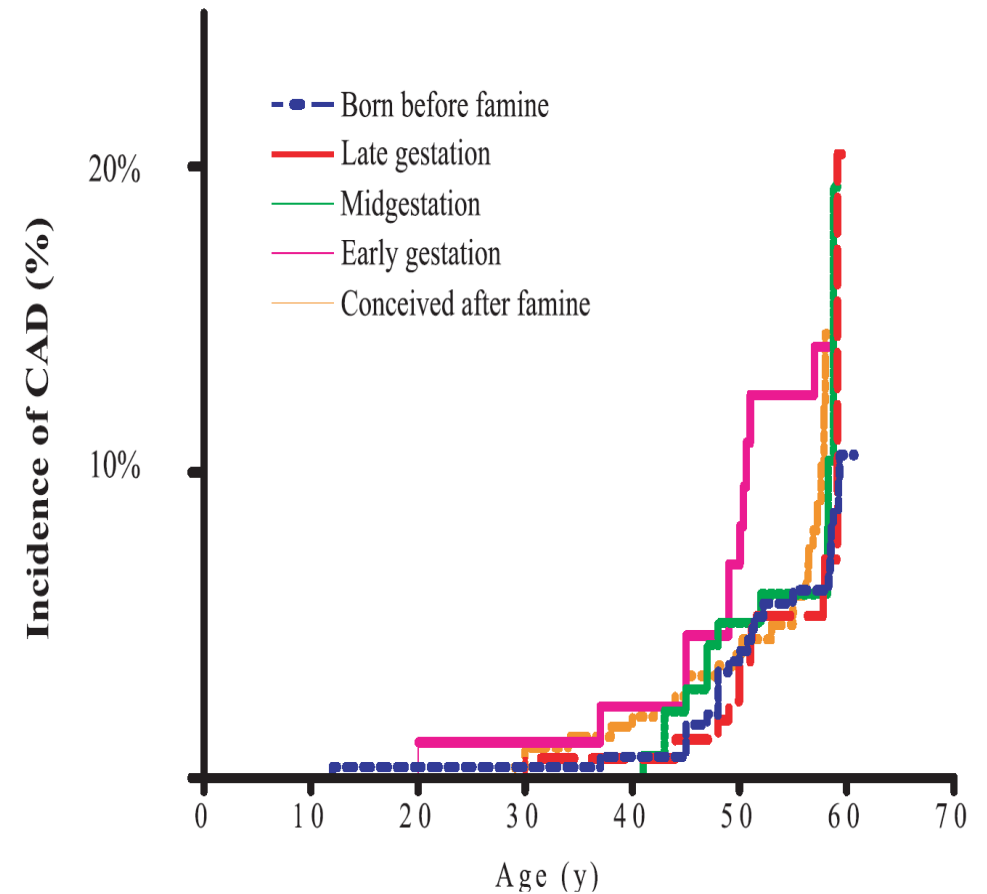
INRAE

# ➤ Effets de la famine de Rotterdam, 60 ans plus tard

Incidences des maladies cardiovasculaires



Ravelli et al, 1976: lien famine in utero et obésité (3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse)



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



INRAE

Université de Rennes1

10/11/2020 Le Dréan Gwenola



# ➤ Cohorte anglaise de D. Barker (Comté du Hertfordshire)

Mortalité par maladies cardio-vasculaires

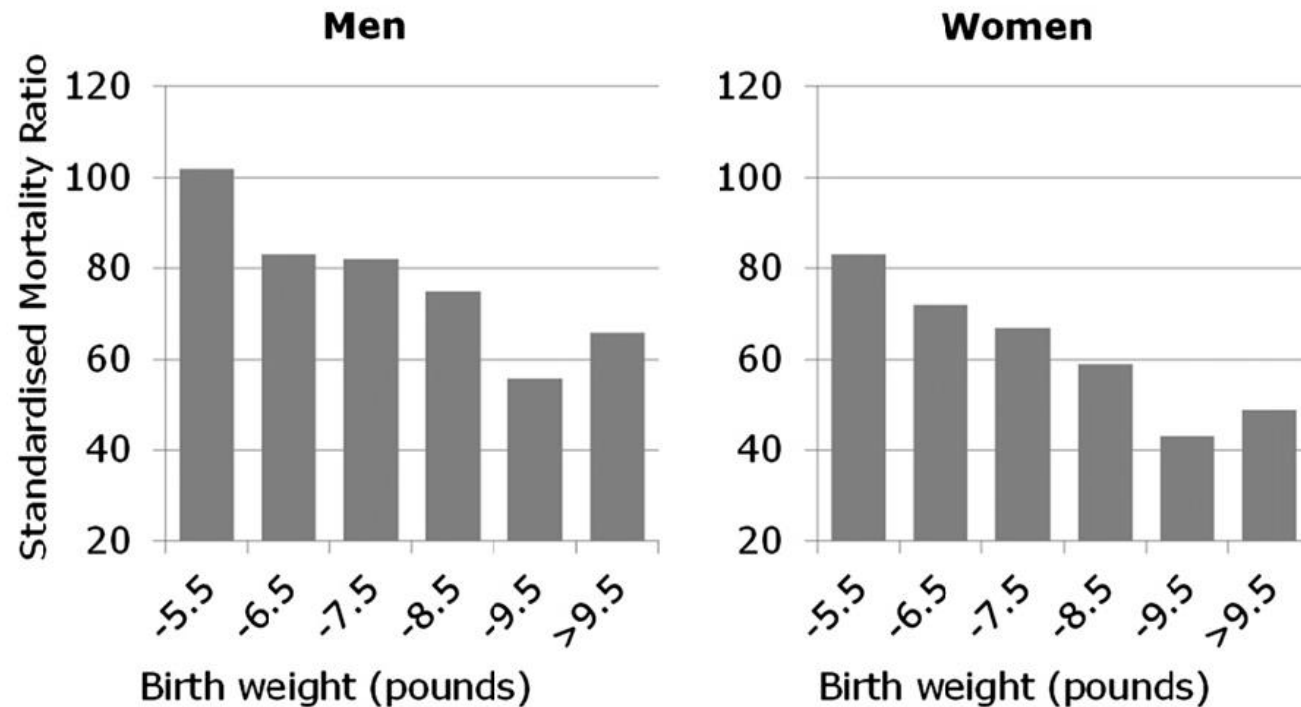
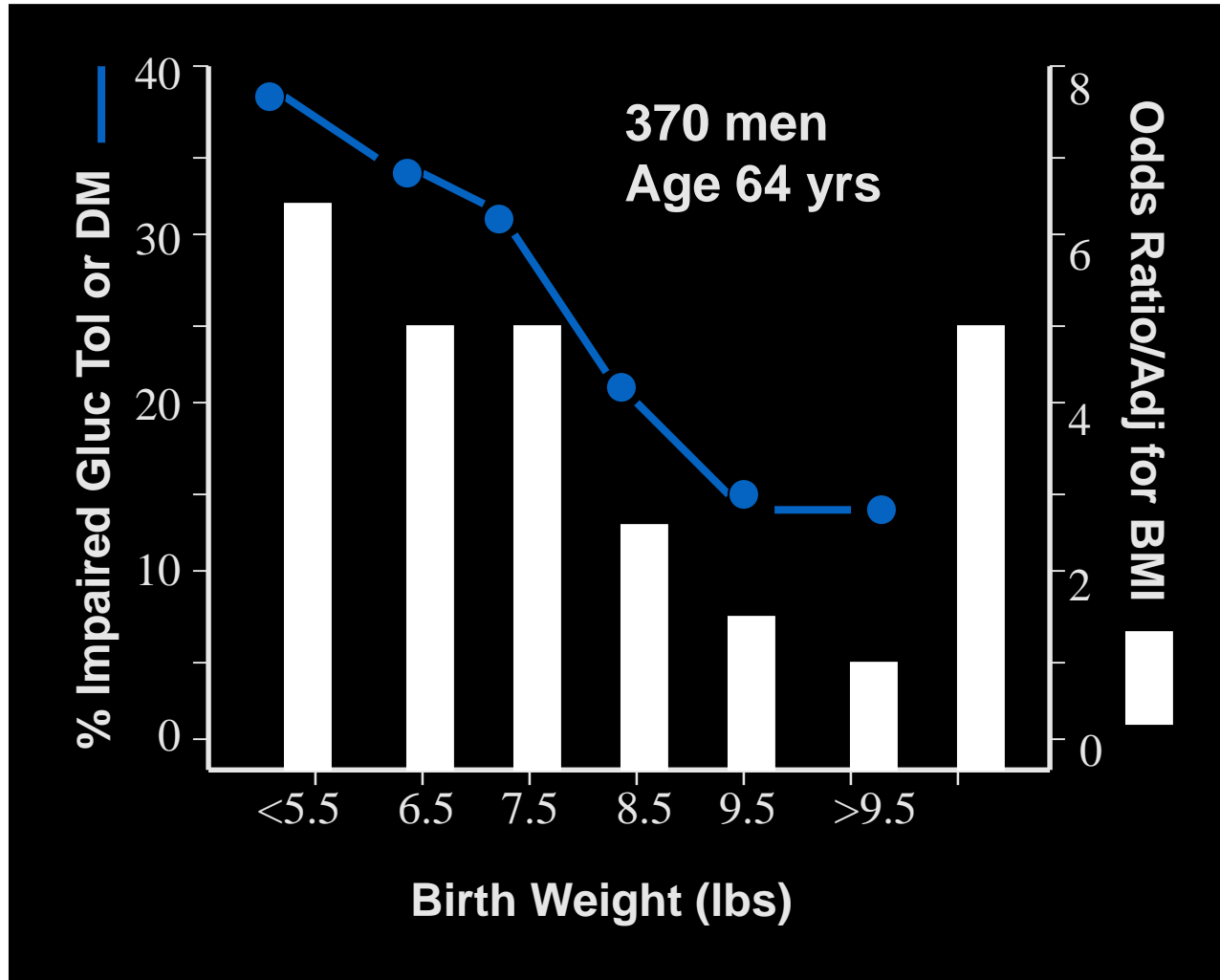


Fig. 1 – Mortality from coronary heart disease in 15,726 men and women in Hertfordshire.

Barker et al, The Lancet, 1989

# ➤ Cohorte anglaise de D. Barker (Comté du Hertfordshire)

BMI, body mass index



BMI = IMC, indice de masse corporelle ( $kg/m^2$ )

5,5 lb = 2,5 kg  
9,5 lb = 4,3 kg



INRAE

# Odds Ratio



# Odds Ratio

## SOS Wikipedia

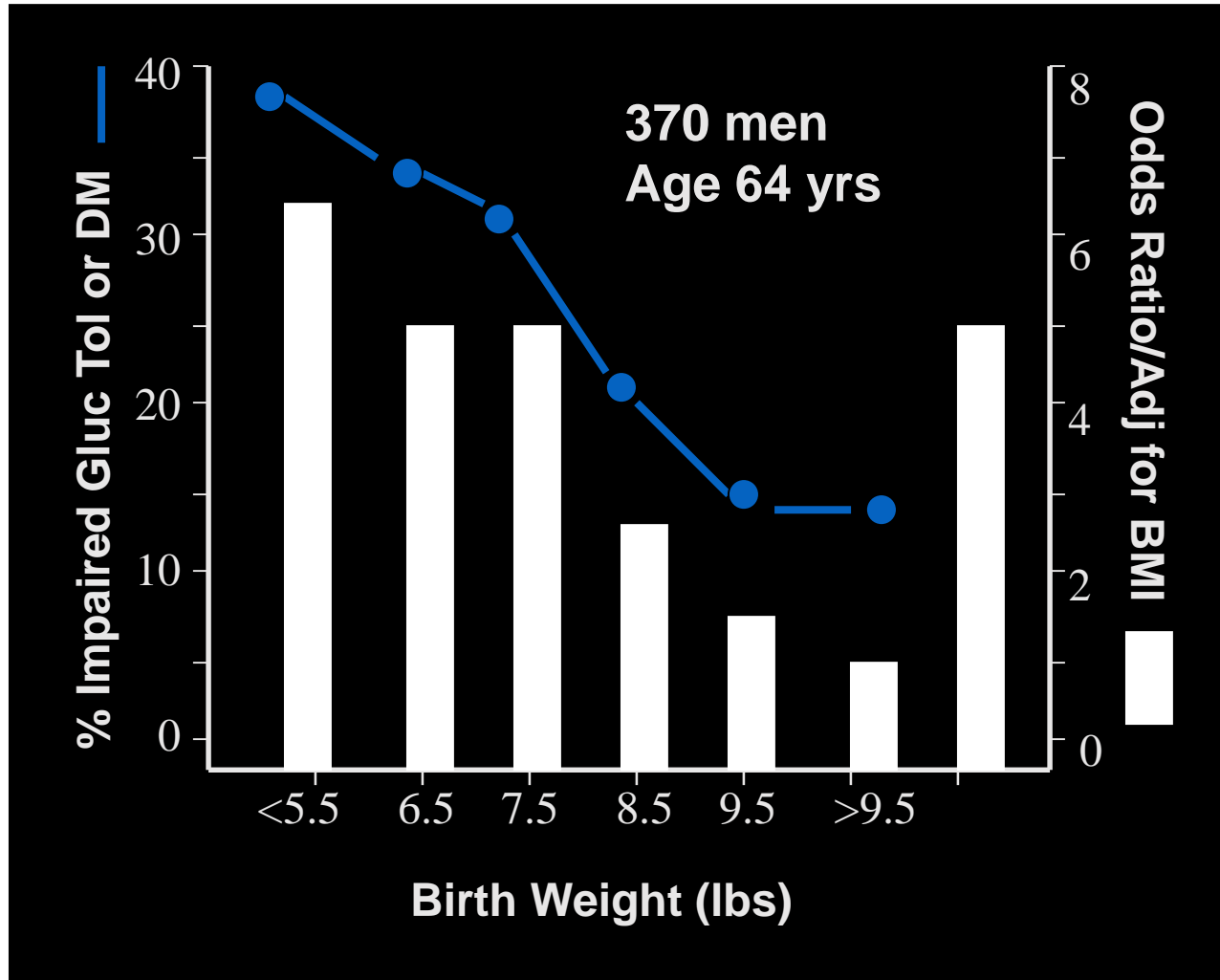
Statistique qui quantifie la force de l'association entre deux événements, A et B  
Deux événements sont indépendants si et seulement si l'OR est égal à 1, c'est-à-dire les cotes d'un événement sont les mêmes en présence ou en absence de l'autre événement.

- Si  $OR = 1$ , les deux événements sont indépendants (pas d'influence de A sur B, ni de B sur A)
- Si  $OR > 1$ , alors A et B sont associés (corrélés) en ce sens que, la présence de B augmente les chances de A, et symétriquement la présence de A augmente les chances de B.
- Si  $OR < 1$ , alors A et B sont négativement corrélés, et la présence d'un événement réduit les chances de l'autre événement.

*Estimation d'un risque*  
*Mesure l'effet d'un facteur*

# ➤ Cohorte anglaise de D. Barker (Comté du Hertfordshire)

BMI et intolérance au glucose



BMI = IMC, indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)

Risque 6x plus important de développer une obésité si poids de naissance <2,5 kg

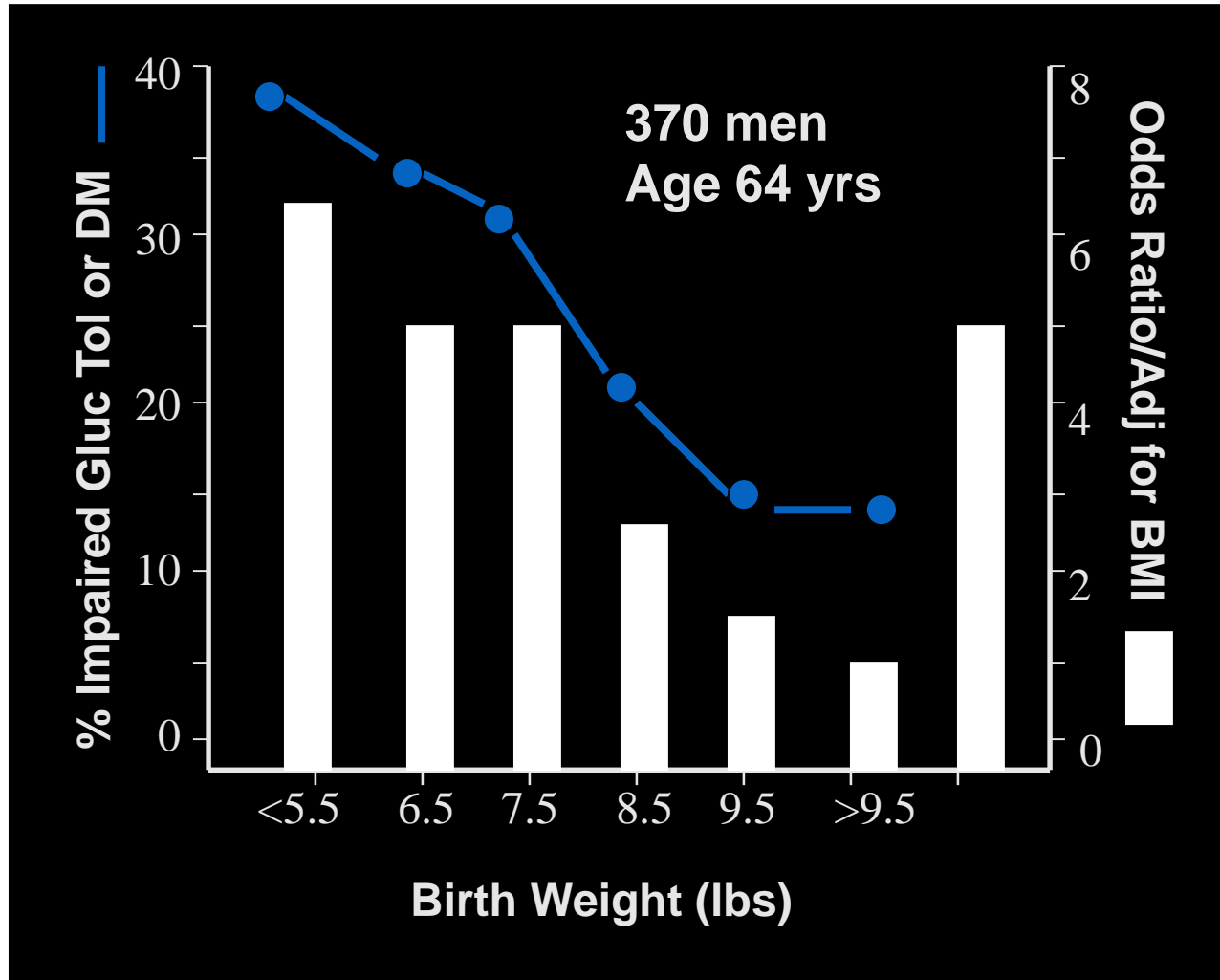
5,5 lb = 2,5 kg  
9,5 lb = 4,3 kg



INRAE

# ➤ Cohorte anglaise de D. Barker (Comté du Hertfordshire)

BMI et intolérance au glucose



BMI = IMC, indice de masse corporelle ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )

Risque 6x plus important de développer une obésité si poids de naissance <2,5 kg

Forme de la courbe pour le BMI?

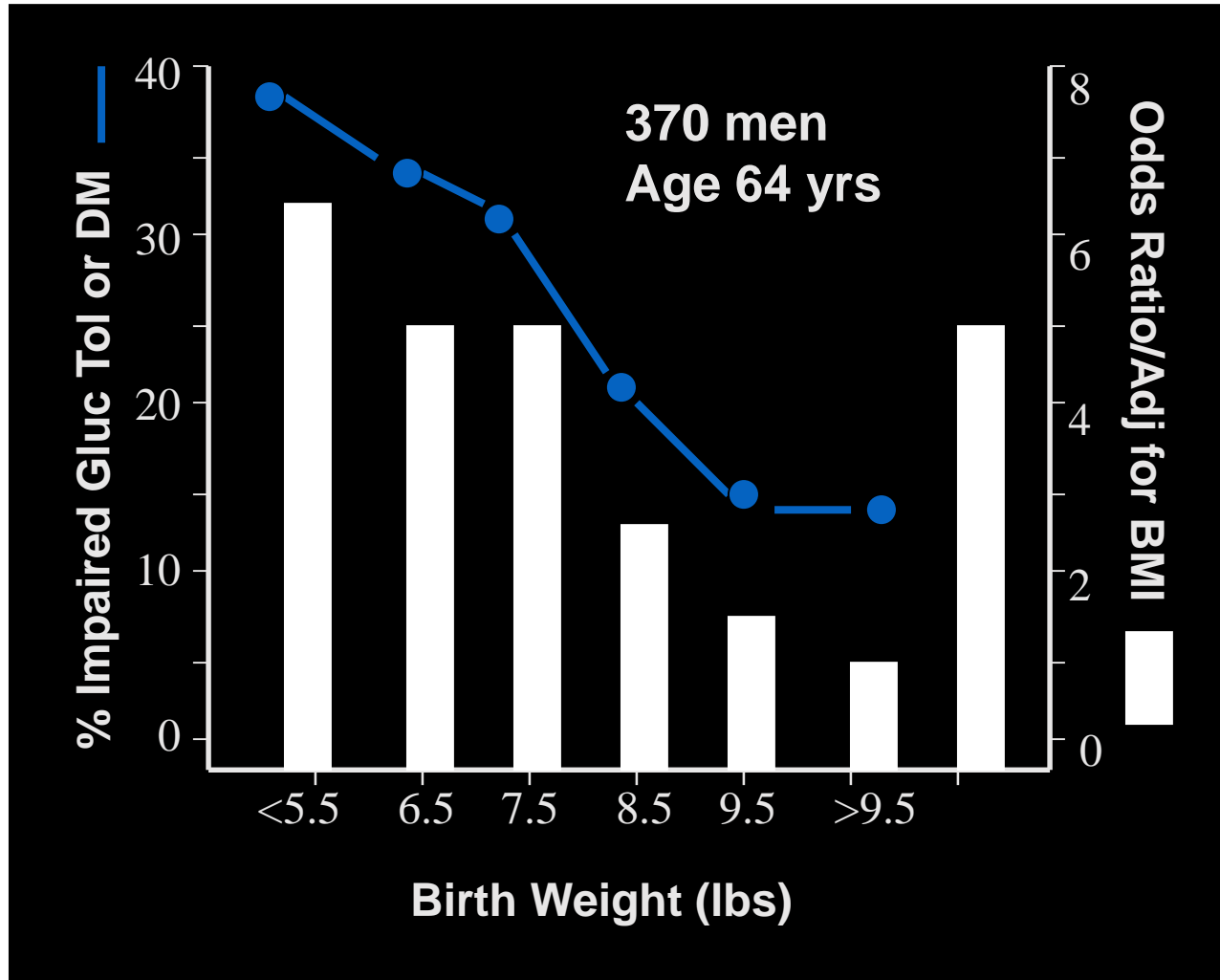
5,5 ib = 2,5 kg  
9,5 ib = 4,3 kg



INRAE

# ➤ Cohorte anglaise de D. Barker (Comté du Hertfordshire)

BMI et intolérance au glucose



5,5 lb = 2,5 kg  
9,5 lb = 4,3 kg

BMI = IMC, indice de masse corporelle ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )

Courbe en U du rapport entre poids de naissance et BMI



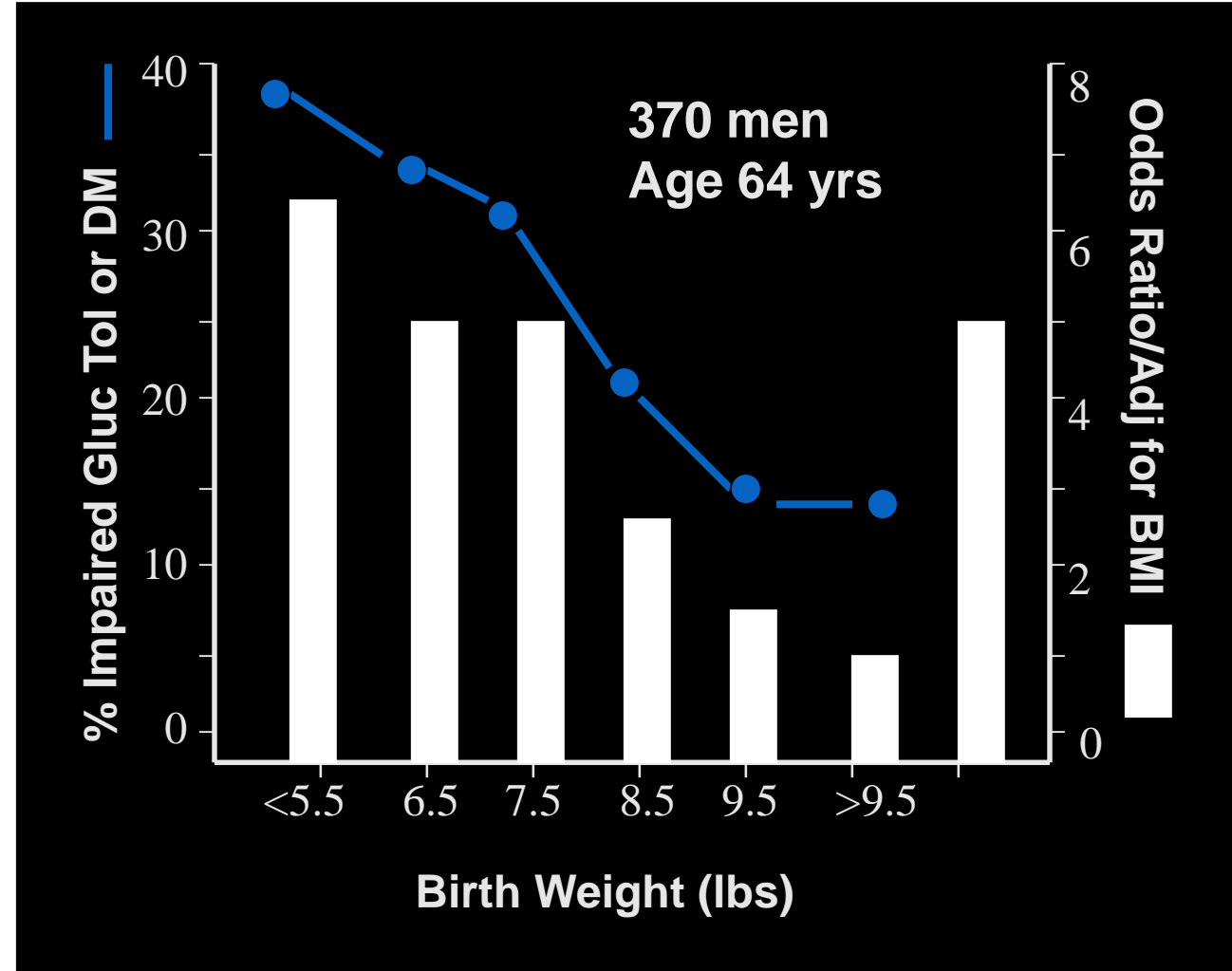
# ➤ Cohorte anglaise de D. Barker (Comté du Hertfordshire)

Intolérance au glucose

DM: diabetes mellitus  
Points bleus

Risque 4x plus important  
de développer un diabète si  
poids de naissance < 2,5 kg

5,5 lb = 2,5 kg  
9,5 lb = 4,3 kg



INRAE

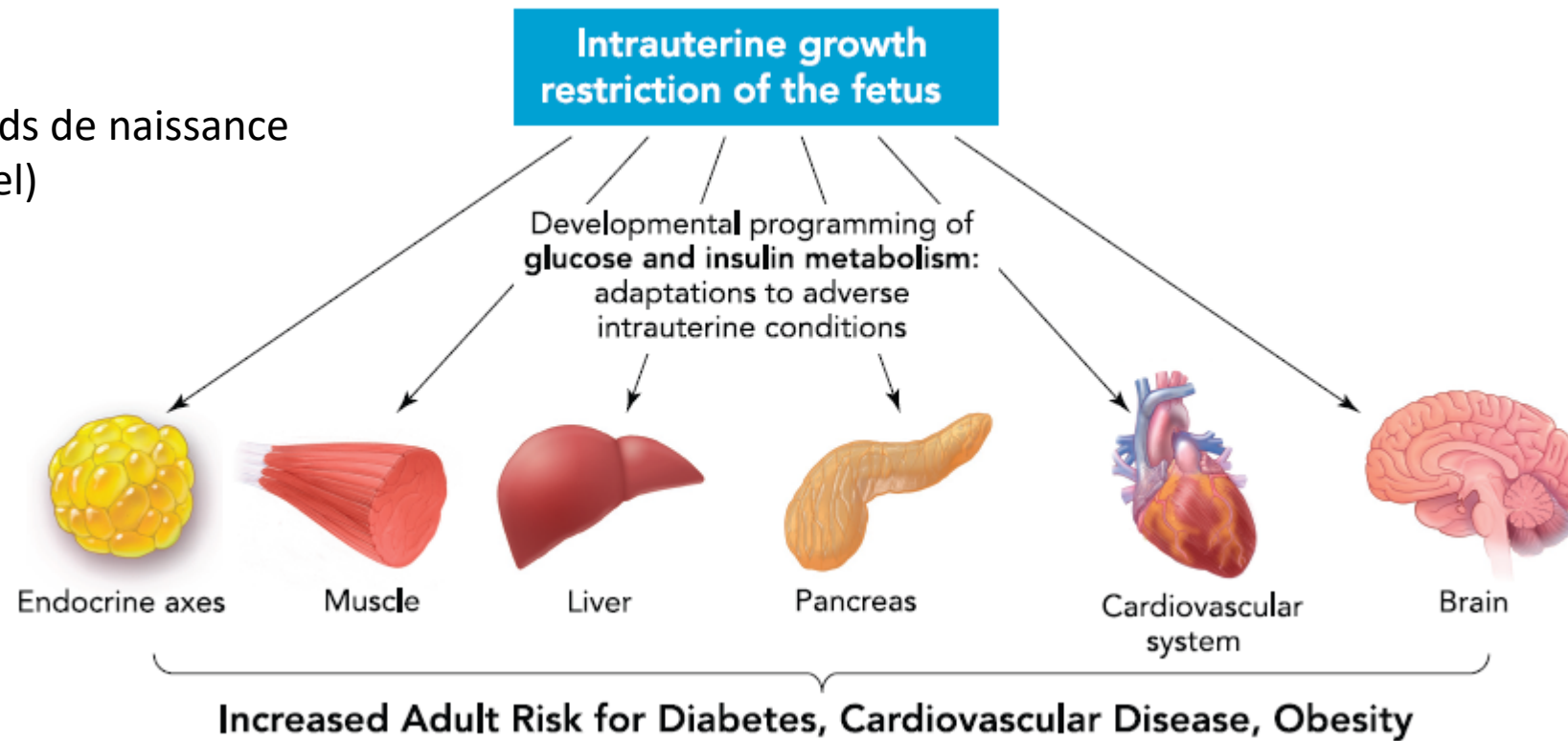
Université de Rennes1  
10/11/2020 Le Dréan Gwenola



## ➤ Programmation métabolique des organes

**Phénotype « économe »: mismatch entre adaptation à la restriction nutritionnelle fœtale et disponibilité (voire pléthore) postnatale ou plus tard dans la vie (« second hit »)**

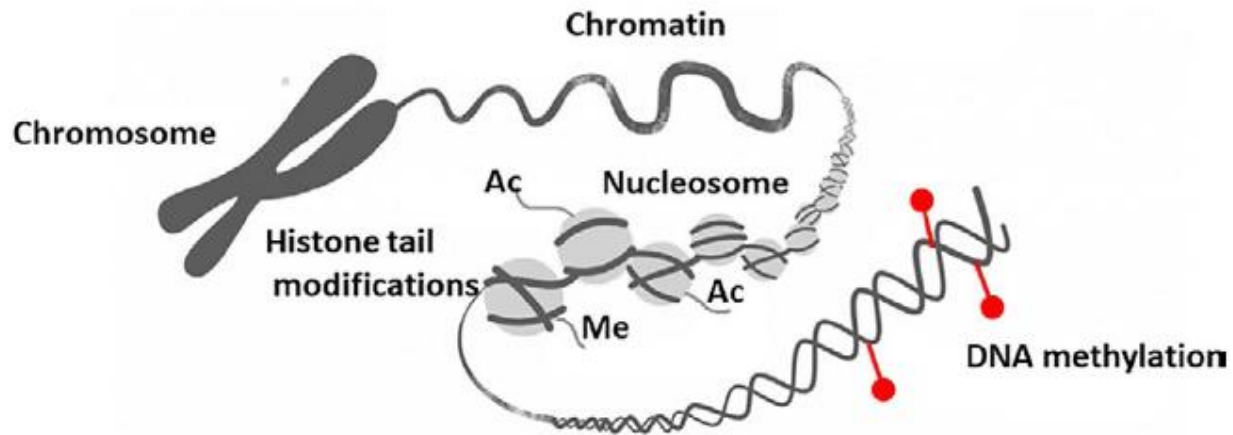
Retard de croissance  
Intra-utérin (petit poids de naissance  
Pour l'âge gestationnel)



*Devaskar et Chu, 2018 Symonds et al. , 2009*

# ➤ Mécanismes « mémoire » des adaptations *in utero*

Signatures épigénétiques



Mécanismes épigénétiques: importants dans la plasticité cellulaire, notamment durant la gestation et l'enfance

- Méthylation de l'ADN: marque qui peut activer ou inactiver un gène
- Modifications d'histones: rendent l'ADN plus ou moins accessible par des changements de conformation de la chromatine
- Petits ARN non codants

Transfert à la descendance  
D'une génération à l'autre

# ➤ Mécanismes « mémoire » des adaptations *in utero*

## Signatures épigénétiques

Méthylations globales de l'ADN: sang de cordon ombilical. Résultats mitigés: OK pour groupes extrêmes.

Méthylation sur un gène:

- IGFII (empreinte parentale) moins méthylé chez individus exposés à la famine de Rotterdam

➡ lien intolérance glucose et profil métabolique défavorable, BMI plus élevé

- Gène Aryl-Hydrocarbon receptor repressor: méthylation 2,1% plus importante chez descendants de mères obèses vs poids normal. Lien tabagisme et adiposité de la descendance à long-terme.

Epigenome-wide associations study : recherche de l'ensemble des marques épigénétiques connues de l'ADN . Ex

DMR: régions différenciellement méthylées

Marques épigénétiques: causes ou conséquences de l'exposition *in utero* à l'obésité maternelle?

## ➤ Fenêtres critiques du développement

Programmation métaboliques ou empreinte nutritionnelle

Importance de la trajectoire de croissance

Les périodes critiques:

- 1000 premiers jours: période pré et postnatale jusqu'à 2 ans
- Petite enfance: rebond d'adiposité (vers 6 ans)
- Fin enfance et adolescence: nombre d'adipocytes définitifs
- Puberté: croissance rapide et fluctuations hormonales

La grossesse elle-même: diabète gestationnel, prématurité, hypertension

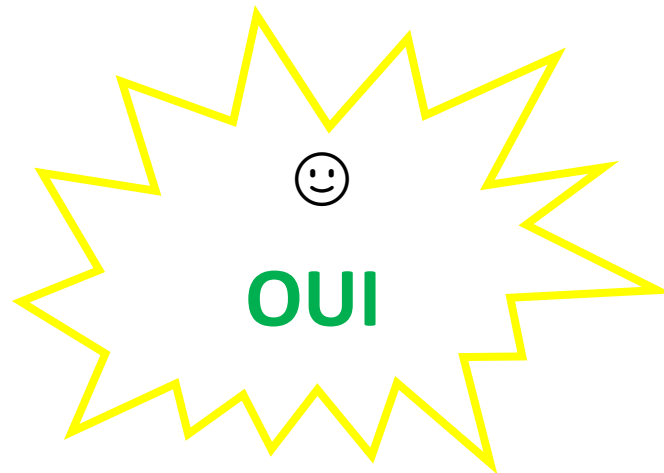
➡ Risque de pathologies métaboliques et cardiovasculaires pour la mère et l'enfant plus tard dans la vie

## ➤ Pause Sondage

Concept DOHaD

**Vous l'avez?**

**Répondez par le Chat!**



**BOF** 😐

## > Obésité maternelle

Question de DOHaD?

Courbe en U: petits et forts poids de naissances: même risque de surpoids plus tard dans la vie

Si BMI >25 kg/m<sup>2</sup>: surpoids; >30kg/m<sup>2</sup>: obésité

1/3 des femmes en âge de procréer sont obèses aux USA

40% des grossesses: prise de poids excessive

Environnement nutritionnel (métabolique) *in utero* inadapté = stress

—————> réaction d'adaptation au stress du fœtus

Plus tard dans la vie : adolescence ou âge adulte, un « second hit » aura plus d'effet sur un individu stressé *in utero*

## ➤ Obésité maternelle

Risques de pathologies chez l'enfant

- Composition corporelle et obésité, syndrome métabolique
- Morbidité cardiovasculaires: cohorte d'Helsinki
- Mort prématurée : cohorte anglaise
- Maladies neurodéveloppementales :(UK Millenium) désordres cognitifs et psychiatriques (hyperactivité et déficit d'attention, troubles de spectre autistique, anxiété, dépression, comportement alimentaire...)



## ➤ Obésité maternelle

Risques de pathologies chez l'enfant

- Composition corporelle et obésité, syndrome métabolique
- Morbidité cardiovasculaires: cohorte d'Helsinki
- Mort prématurée : cohorte anglaise
- Maladies neurodéveloppementales :(UK Millenium) désordres cognitifs et psychiatriques (hyperactivité et déficit d'attention, troubles de spectre autistique, anxiété, dépression, comportement alimentaire...)

**Table 2.** Child IQ (age 5) according to maternal BMI.

*Bliddal et al, 2014*

	n	Coef.	(95% CI)	s.e.	p
Maternal BMI, crude	1,737	-0.40	(-0.64; -0.17)	0.12	0.001
Maternal BMI*	1,735	-0.30	(-0.51; -0.08)	0.11	0.007
Maternal BMI**	1,623	-0.27	(-0.50; -0.03)	0.12	0.030

1 unité de  
BMI = moins 1  
point de QI à  
5 ans

\*adjusted for maternal IQ.

\*\*adjusted for all chosen covariates and maternal IQ.

doi:10.1371/journal.pone.0094498.t002



## ➤ Obésité maternelle

Risques de pathologies chez l'enfant

- Composition corporelle et obésité, syndrome métabolique
- Morbidité cardiovasculaires: cohorte d'Helsinki
- Mort prématurée : cohorte anglaise
- Maladies neurodéveloppementales :(UK Millenium) désordres cognitifs et psychiatriques (hyperactivité et déficit d'attention, troubles de spectre autistique, anxiété, dépression, comportement alimentaire...)

**Table 2.** Child IQ (age 5) according to maternal BMI.

*Bliddal et al, 2014*

	n	Coef.	(95% CI)	s.e.	p
Maternal BMI, crude	1,737	-0.40	(-0.64; -0.17)	0.12	0.001
Maternal BMI*	1,735	-0.30	(-0.51; -0.08)	0.11	0.007
Maternal BMI**	1,623	-0.27	(-0.50; -0.03)	0.12	0.030

1 unité de  
BMI = moins 1  
point de QI à  
5 ans

\*adjusted for maternal IQ.

\*\*adjusted for all chosen covariates and maternal IQ.

doi:10.1371/journal.pone.0094498.t002

Troubles émotionnels : + 40% de risque  
Désordres neurodéveloppementaux: +60%  
(*Sanchez et al, 2017*)

# ➤ Obésité maternelle

Risques de pathologies chez l'enfant

Cohortes observationnelles: Facteurs confondants

- QI de la mère
- allaitement vs formules infantiles
- santé mentale de la mère
- modes de vie
- facteurs socio-économiques

→ Ex précédent: pondération des effets BMI maternel/QI si on prend en compte le BMI paternel

Biais méthodologiques: récolte des données (self-reporting par ex)

## **Importance des études chez l'animal**

- réduction des facteurs confondants
- distinction des fenêtres: obésité pré-conceptionnelle de la prise de poids excessive pendant la gestation
- distinction effet des régimes de ceux dus à l'obésité *per se*

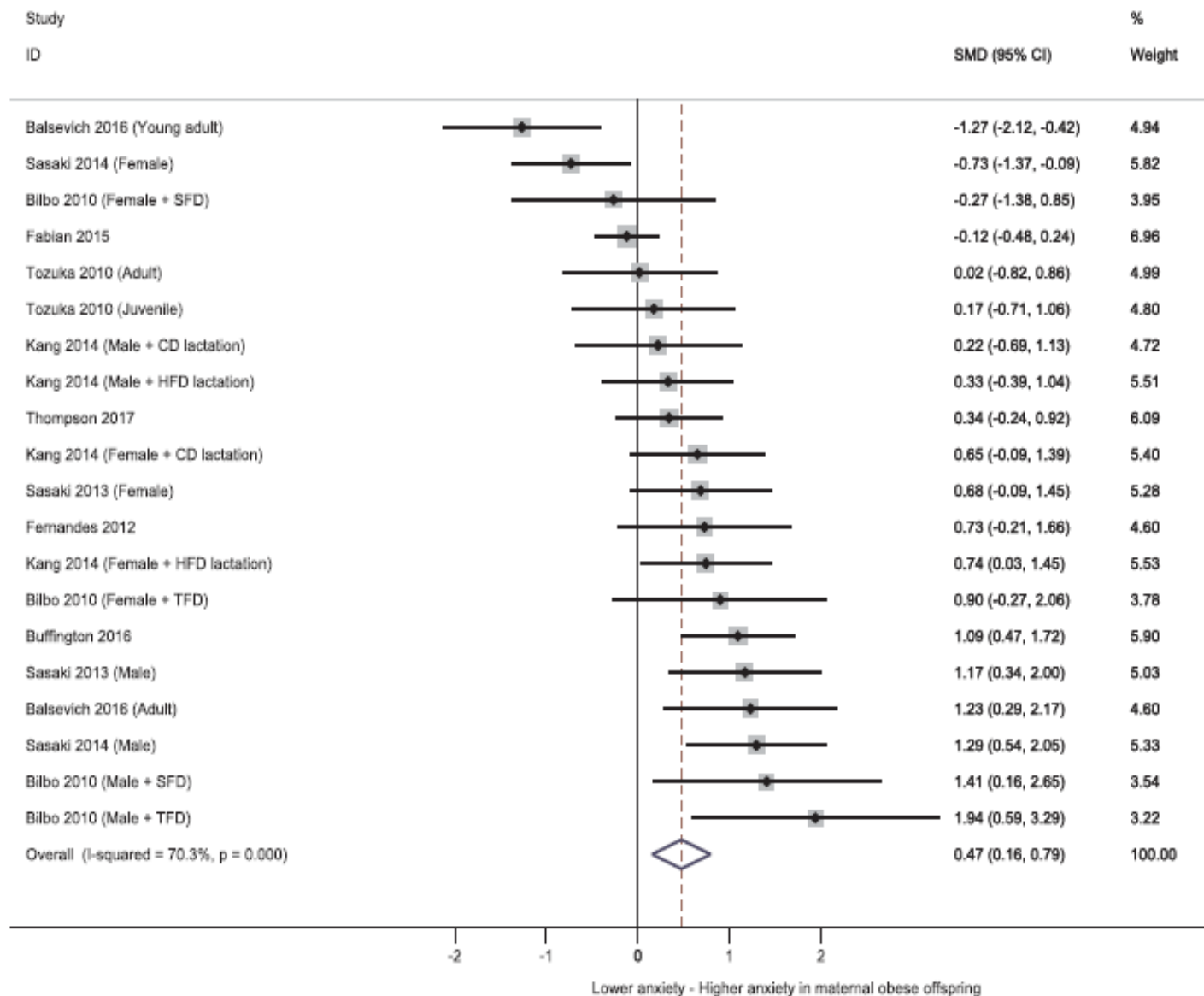


# ➤ Obésité maternelle

## Modèles animaux

Ex: Effet obésité maternelle (Régime hyperlipidique) sur anxiété de la descendance mais pas sur les capacités d'apprentissage.

## Méta-analyse (Menting et al, 2019)



# Méta-analyse



# Méta-analyse

SOS Wikipedia

Une **méta-analyse** est une [méthode scientifique](#) systématique combinant les résultats d'une série d'études indépendantes sur un problème donné, selon un protocole reproductible. La méta-analyse permet une analyse plus précise des données par l'augmentation du nombre de cas étudiés et de tirer une conclusion globale.

Ré-exploitation de données existantes

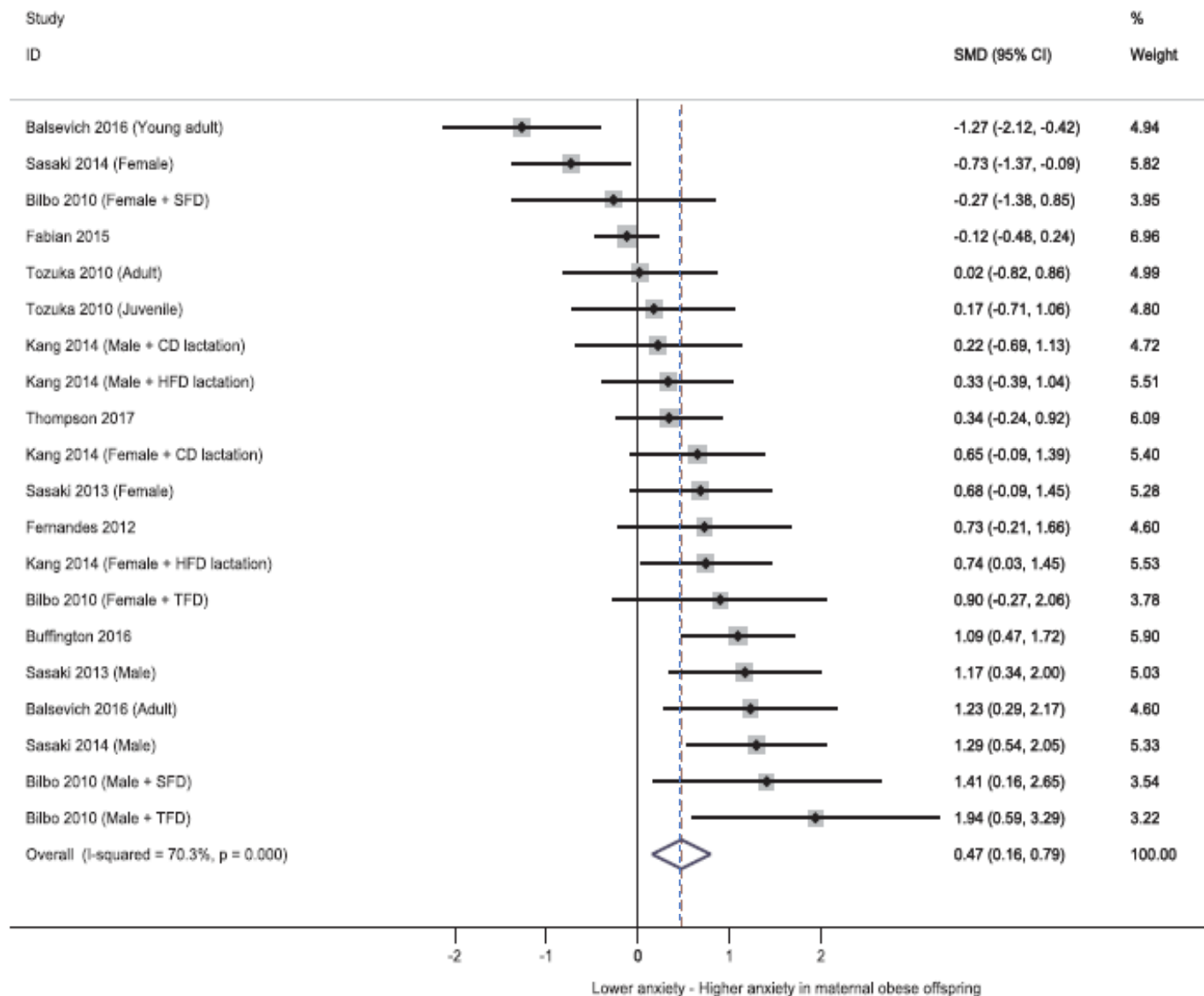
Limites: biais différences de protocoles, âge des animaux, régimes, mesures réalisées et méthodes  
Corrections, pondérations, ajustements statistiques

# ➤ Obésité maternelle

## Modèles animaux

Ex: Effet obésité maternelle (Régime hyperlipidique) sur anxiété de la descendance mais pas sur les capacités d'apprentissage.

## Méta-analyse (Menting et al, 2019)



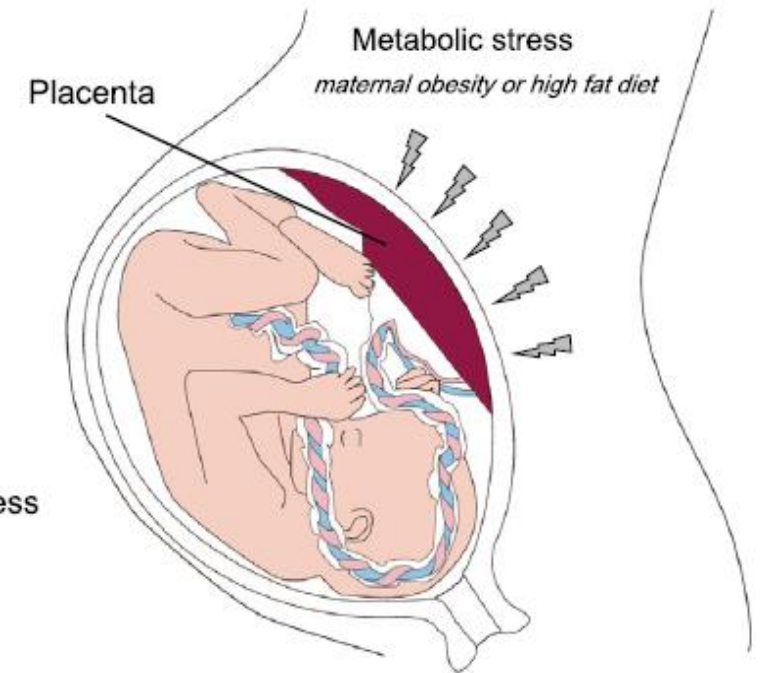
# ➤ Obésité maternelle et programmation fœtale

Quels mécanismes?

Obésité + grossesse = stress métabolique

Transfert du « stress métabolique » via le placenta  
Exposition fœtale aux nutriments, hormones et médiateurs inflammatoires vers les organes en développement, dont le cerveau

- ↑ Inflammation
- ↑ Oxidative stress
- ↓ 11 $\beta$ -HSD 2
- ↑ Glucocorticoids access to the fetal brain
- ↑ Gut dysbiosis



*Cirulli et al, Neurosciences 2020*

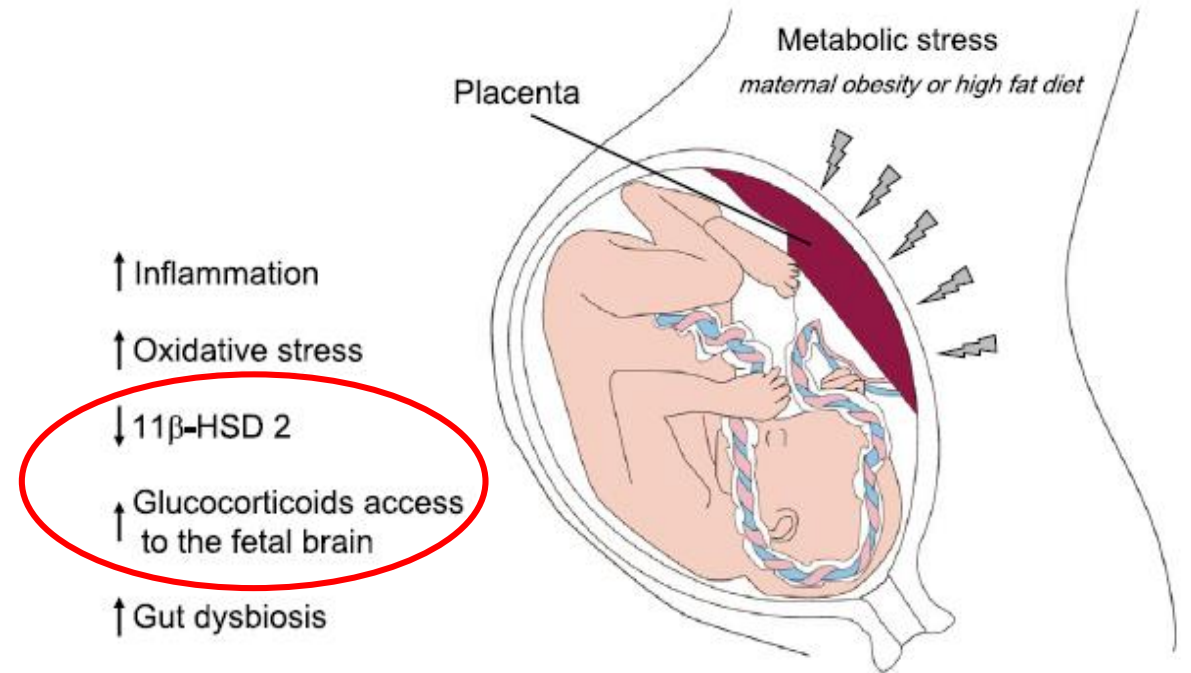
Désordres métaboliques et comportementaux  
Médiateurs communs impliqués dans la plasticité neuronale et les régulations métaboliques  
ex Glucocorticoïdes

# ➤ Obésité maternelle et programmation foetale

Quels mécanismes?

Obésité + grossesse = stress métabolique

Transfert du « stress métabolique » via le placenta  
Exposition foetale aux nutriments, hormones et médiateurs inflammatoires vers les organes en développement, dont le cerveau



*Cirulli et al, Neurosciences 2020*

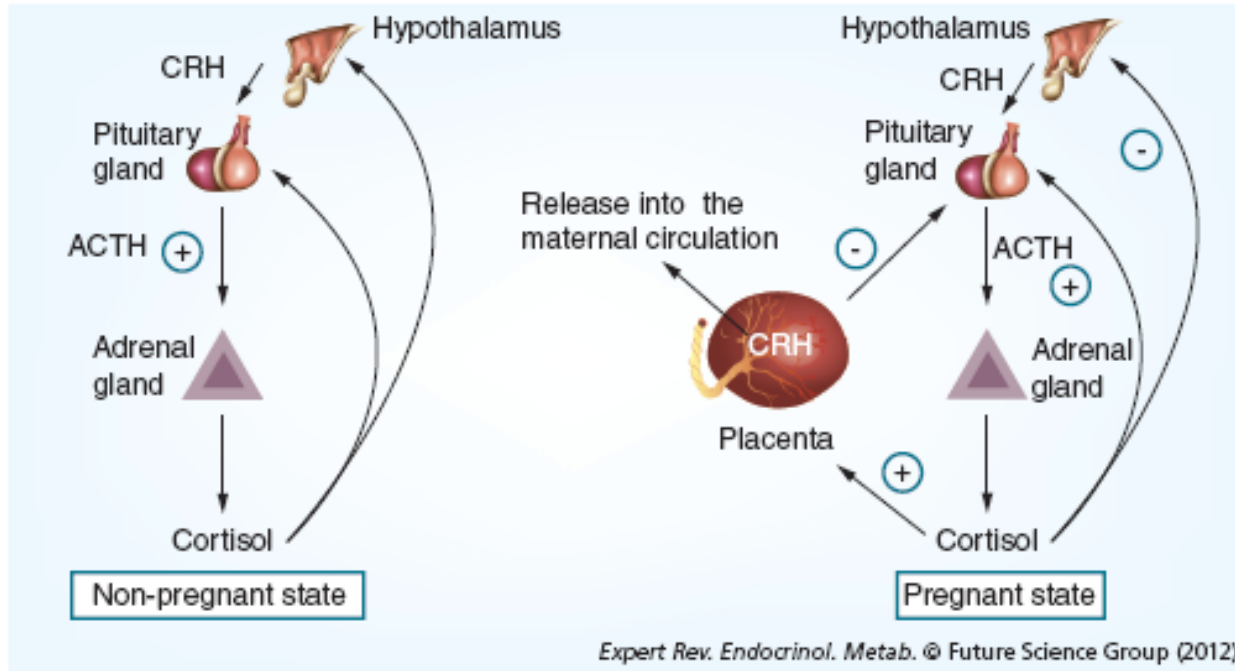
Désordres métaboliques et comportementaux  
Médiateurs communs impliqués dans la plasticité neuronale et les régulations métaboliques  
ex Glucocorticoïdes



# ➤ Stress métabolique

Transfert placentaire

## Les glucocorticoïdes



CRH: corticotrophin-releasing hormone  
ACTH Adrenicorticitropic hormone

Grossesse: la mise en place du placenta altère les feedbacks de l'axe hypothalamus-hypophyse-glandes surrénales de la réponse au stress

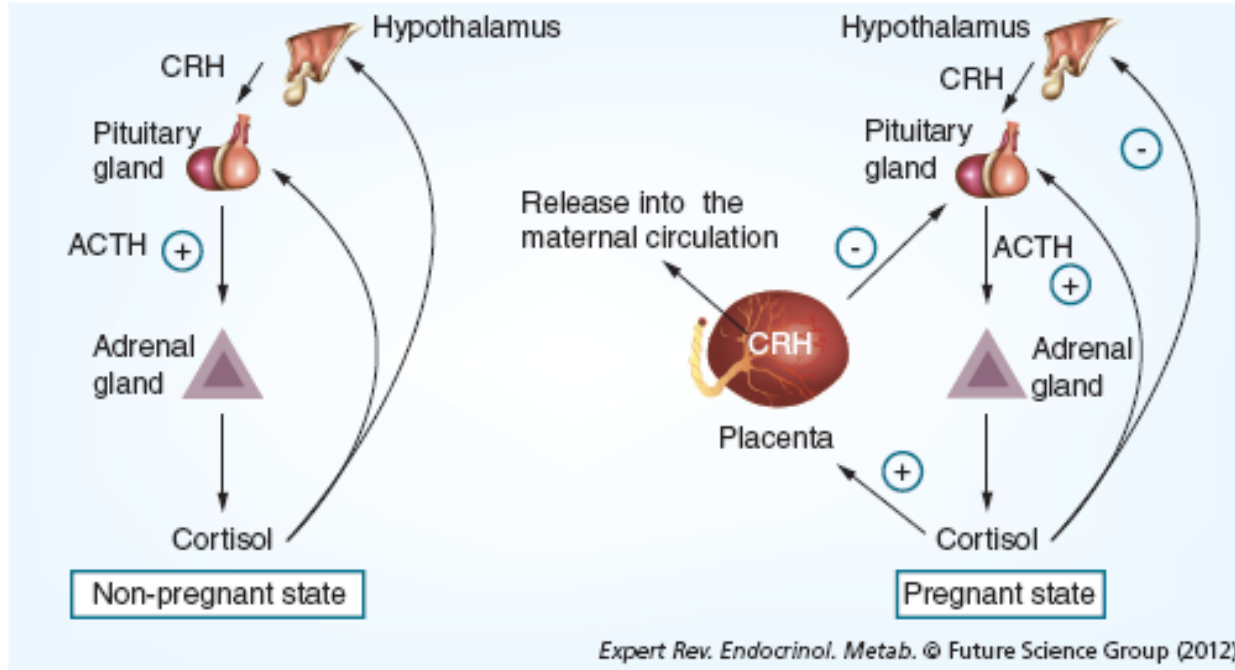


Besoins en glucocorticoïdes augmenté et nécessaire pour le développement du fœtus

# ➤ Stress métabolique

Transfert placentaire

## Les glucocorticoïdes



CRH: corticotrophin-releasing hormone  
ACTH Adrenicorticotropic hormone

Grossesse: la mise en place du placenta altère les feedbacks de l'axe hypothalamus-hypophyse-glandes surrénales de la réponse au stress



Besoins en glucocorticoïdes augmenté et nécessaire pour le développement du fœtus

Placenta inactive les GC en excès grâce à l'expression d'une enzyme, la 11 $\beta$ -hydroxysteroid déshydrogénase de type 2, moins efficace en fin de grossesse (poumons)

**Stress prénatal:** psychologique, métabolique/nutritionnel réduit l'expression de cette enzyme, laissant passer un taux élevé de GC au fœtus

➡ altération de l'expression de gènes sensibles aux GC dans le cerveau et en périphérie (notamment axe HPA)



INRAE

Université de Rennes1

10/11/2020 Le Dréan Gwenola

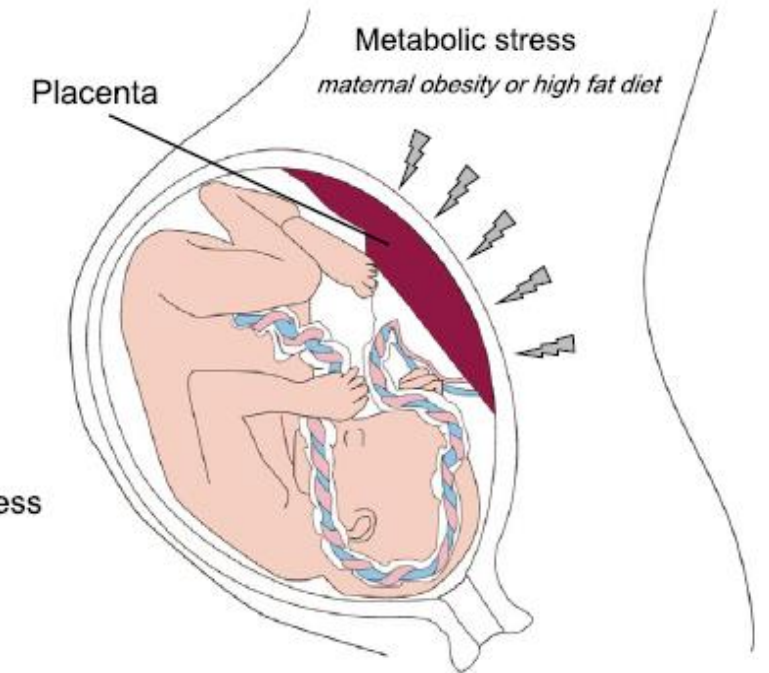
# ➤ Obésité maternelle et programmation foetale

Quels mécanismes?

Obésité + grossesse = stress métabolique

Transfert du « stress métabolique » via le placenta  
Exposition fœtale aux nutriments, hormones et médiateurs inflammatoires vers les organes en développement, dont le cerveau

- ↑ Inflammation
- ↑ Oxidative stress
- ↓ 11 $\beta$ -HSD 2
- ↑ Glucocorticoids access to the fetal brain
- ↑ Gut dysbiosis



*Cirulli et al, Neurosciences 2020*

Désordres métaboliques et comportementaux  
Médiateurs communs impliqués dans la plasticité neuronale et les régulations métaboliques  
ex Glucocorticoïdes

# ➤ Stress oxydant et inflammation

Transfert placentaire

## Les cytokines pro-inflammatoires

- Concentrations plus élevées chez femmes obèses, en lien avec BMI
- Modèle rongeur: régime hyperlipidique en période périnatale: IL-6 et autres marqueurs de l'inflammation augmentés dans l'hypothalamus de la descendance

## Espèces réactives de l'oxygène : ROS

- plus élevées dans placenta mères obèses
- Grossesse= état inflammatoire, production de ROS normale (forte activité prolifératrice lors du développement foetal)
- Souvent retrouvés en excès dans situations pathologiques métaboliques (DT2, obésité, sous HFD) mais aussi neuropsych (troubles bipolaires, de l'attention, TSA, dépression...)
- Taux élevés de ROS: peuvent devenir pathologiques au niveau placentaire, pour l'embryon, le fœtus et être à l'origine de modifications épigénétiques car effets sur modifications post-traductionnelles des protéines, lipides et ADN



## ➤ Stress oxydant

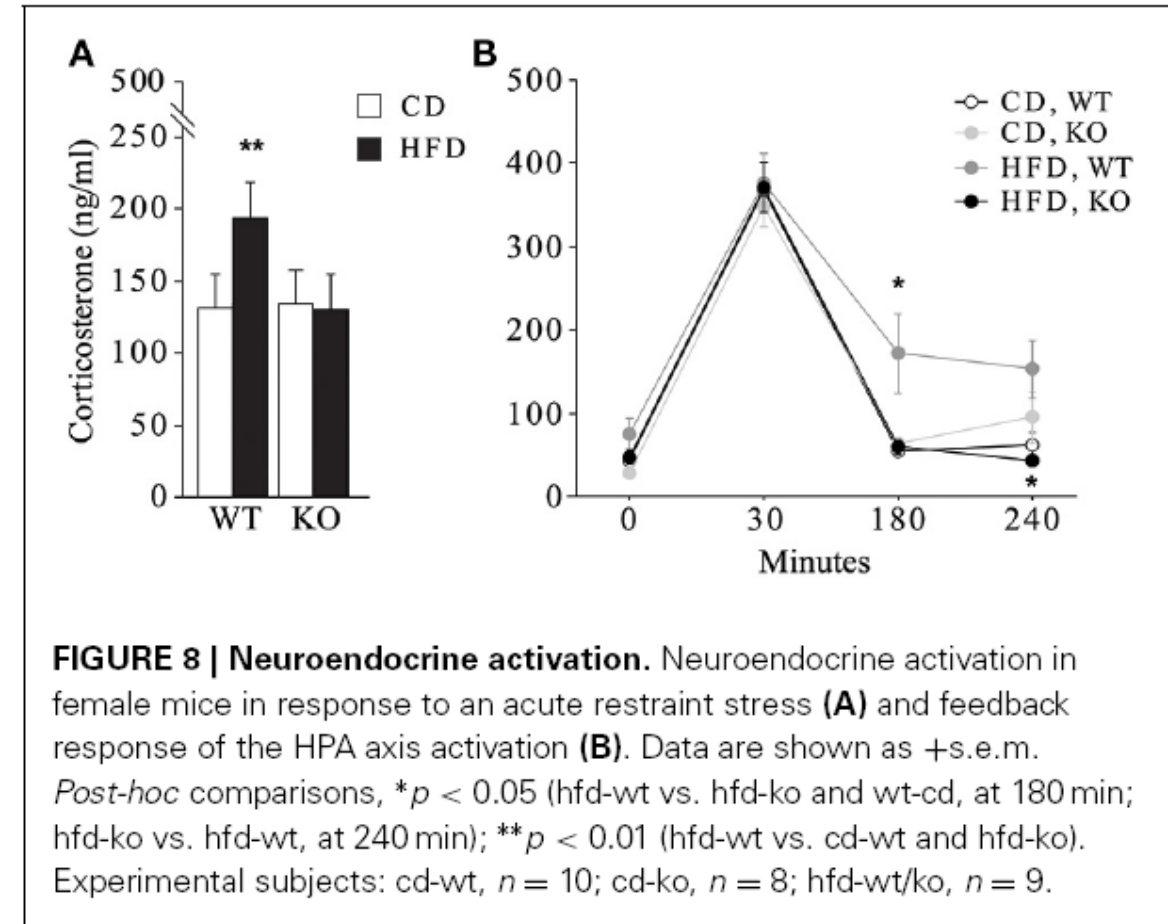
### Transfert placentaire

#### Etude chez l'animal

Modèle de stress oxydant réduit: souris KO pour p66 Shc impliquée dans la régulation de l'apoptose en augmentant les OS intracellulaires mais contribue aussi au métabolisme lipidique en favorisant le stockage lipidique.

KO p66 Shc: résistantes aux effets négatifs des OS et à l'obésité

Exposition prénatale de ces souris au HFD: moindre production de glucocorticoïdes chez les descendants, notamment femelles, des KO. Meilleure protection contre l'hyperglycémie.



*Bellisario et al., 2014*

## ➤ Stress oxydant

### Transfert placentaire

#### Etude chez l'animal

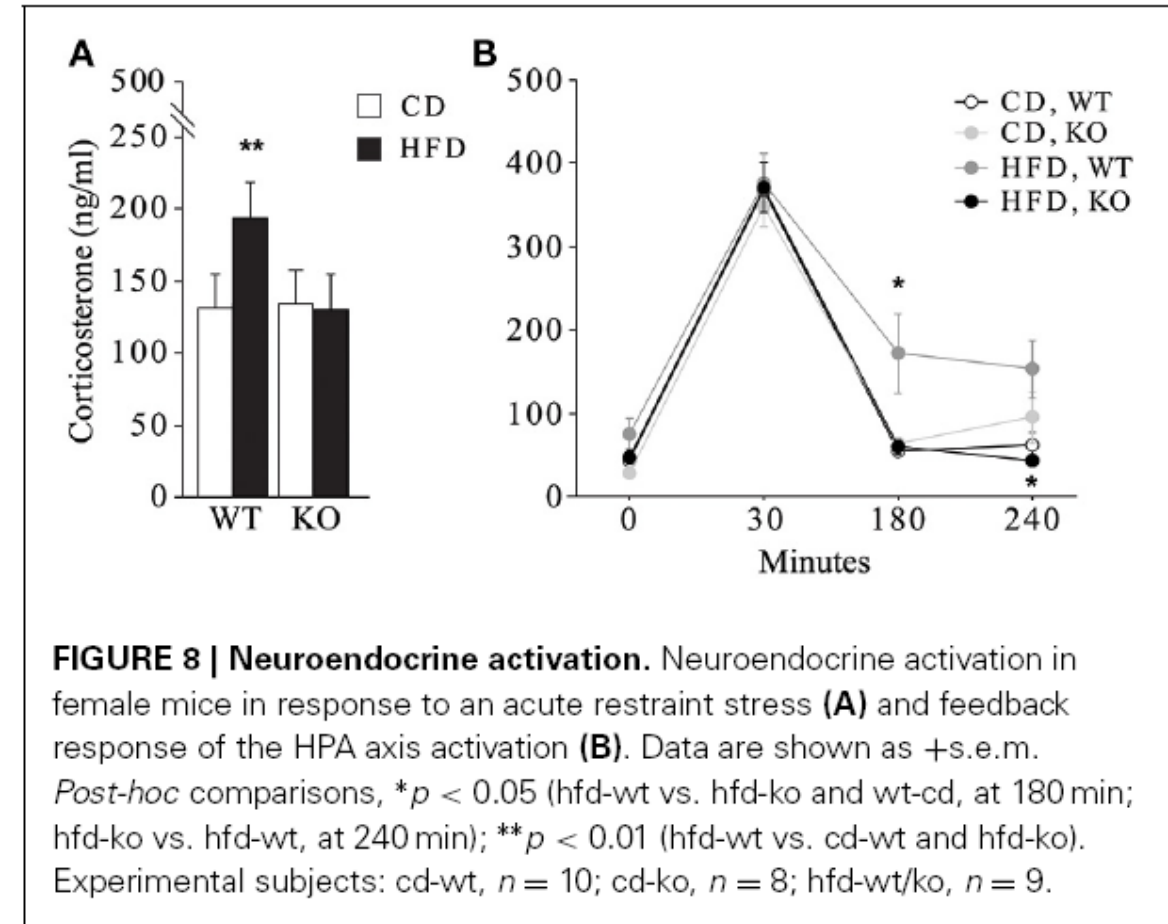
Modèle de stress oxydant réduit: souris KO pour p66 Shc impliquée dans la régulation de l'apoptose en augmentant les OS intracellulaires mais contribue aussi au métabolisme lipidique en favorisant le stockage lipidique.

KO p66 Shc: résistantes aux effets négatifs des OS et à l'obésité

Exposition prénatale de ces souris au HFD: moindre production de glucocorticoïdes chez les descendants, notamment femelles, des KO. Meilleure protection contre l'hyperglycémie.

#### Chez l'homme: Cohorte d'Helsinki

Augmentation de l'expression p66 Shc dans les leucocytes de femmes (âgés) nées de mères obèses: programmation long-terme de la fonction mitochondriale par le stress oxydant lié à la grossesse.



Bellisario et al., 2014

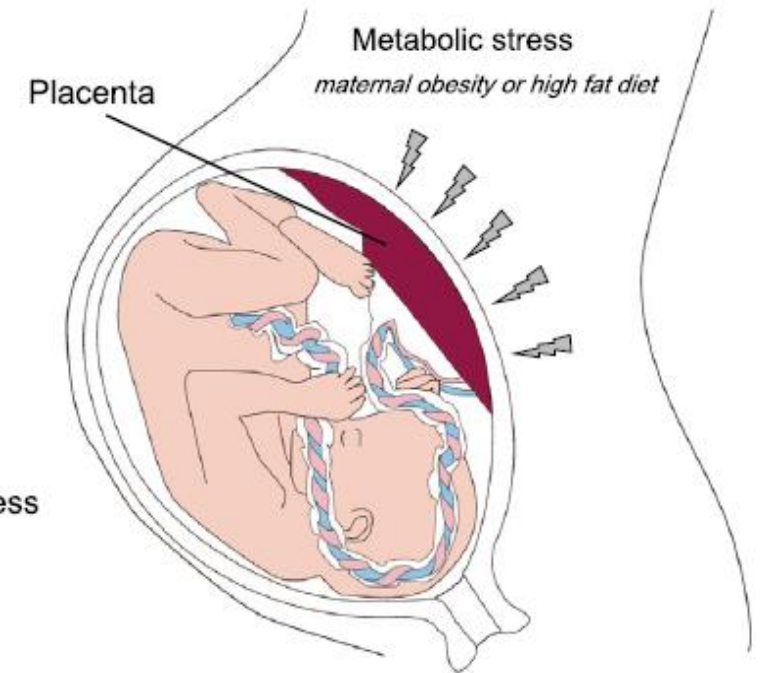
# ➤ Obésité maternelle et programmation foetale

Quels mécanismes?

Obésité + grossesse = stress métabolique

Transfert du « stress métabolique » via le placenta  
Exposition foetale aux nutriments, hormones et médiateurs inflammatoires vers les organes en développement, dont le cerveau

- ↑ Inflammation
- ↑ Oxidative stress
- ↓ 11β-HSD 2
- ↑ Glucocorticoids access to the fetal brain
- ↑ Gut dysbiosis

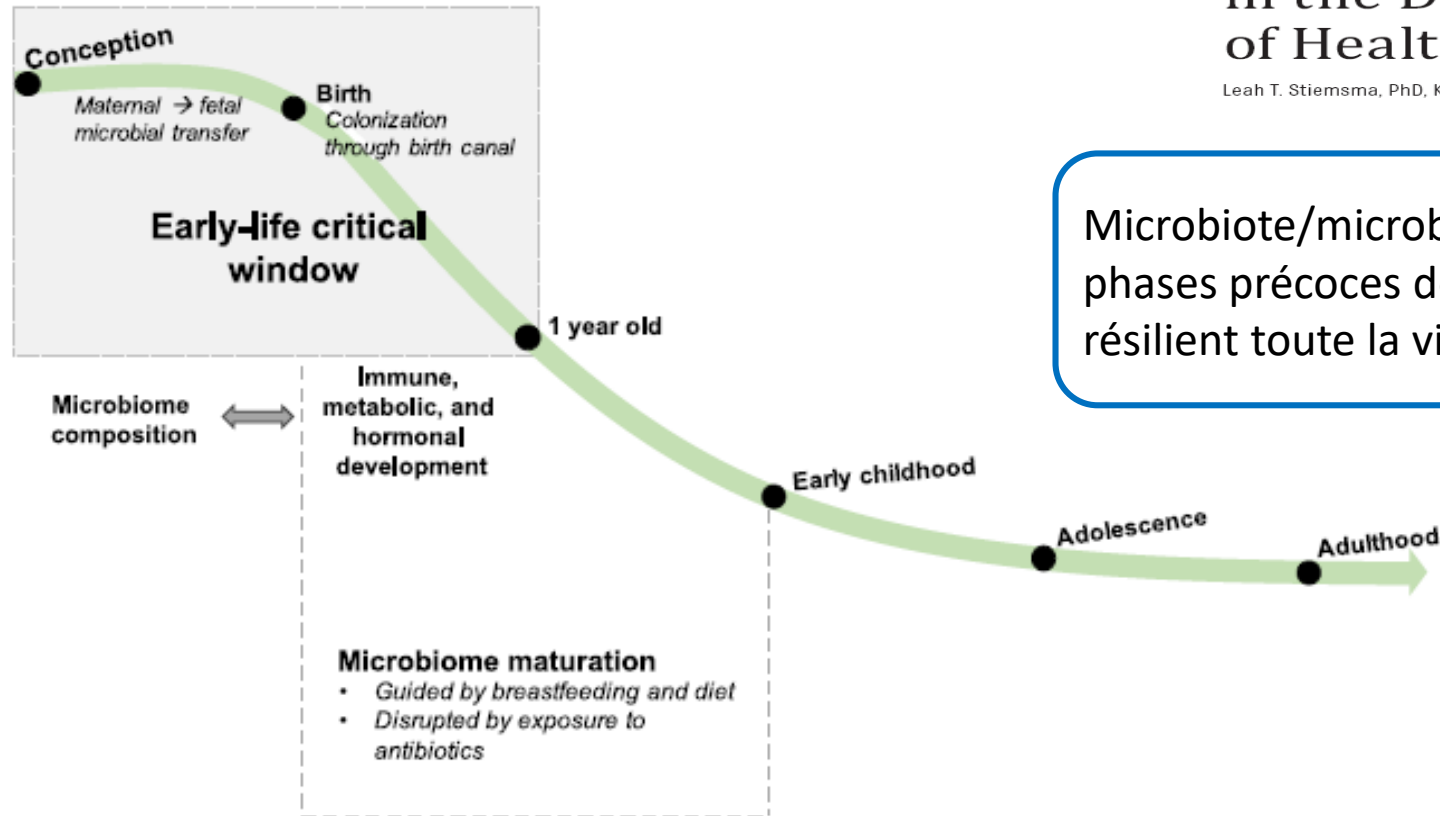


*Cirulli et al, Neurosciences 2020*

Désordres métaboliques et comportementaux  
Médiateurs communs impliqués dans la plasticité neuronale et les régulations métaboliques  
ex Glucocorticoïdes

# ➤ Transfert materno-foetal: comment?

## Hypothèse Microbiote



## The Role of the Microbiome in the Developmental Origins of Health and Disease

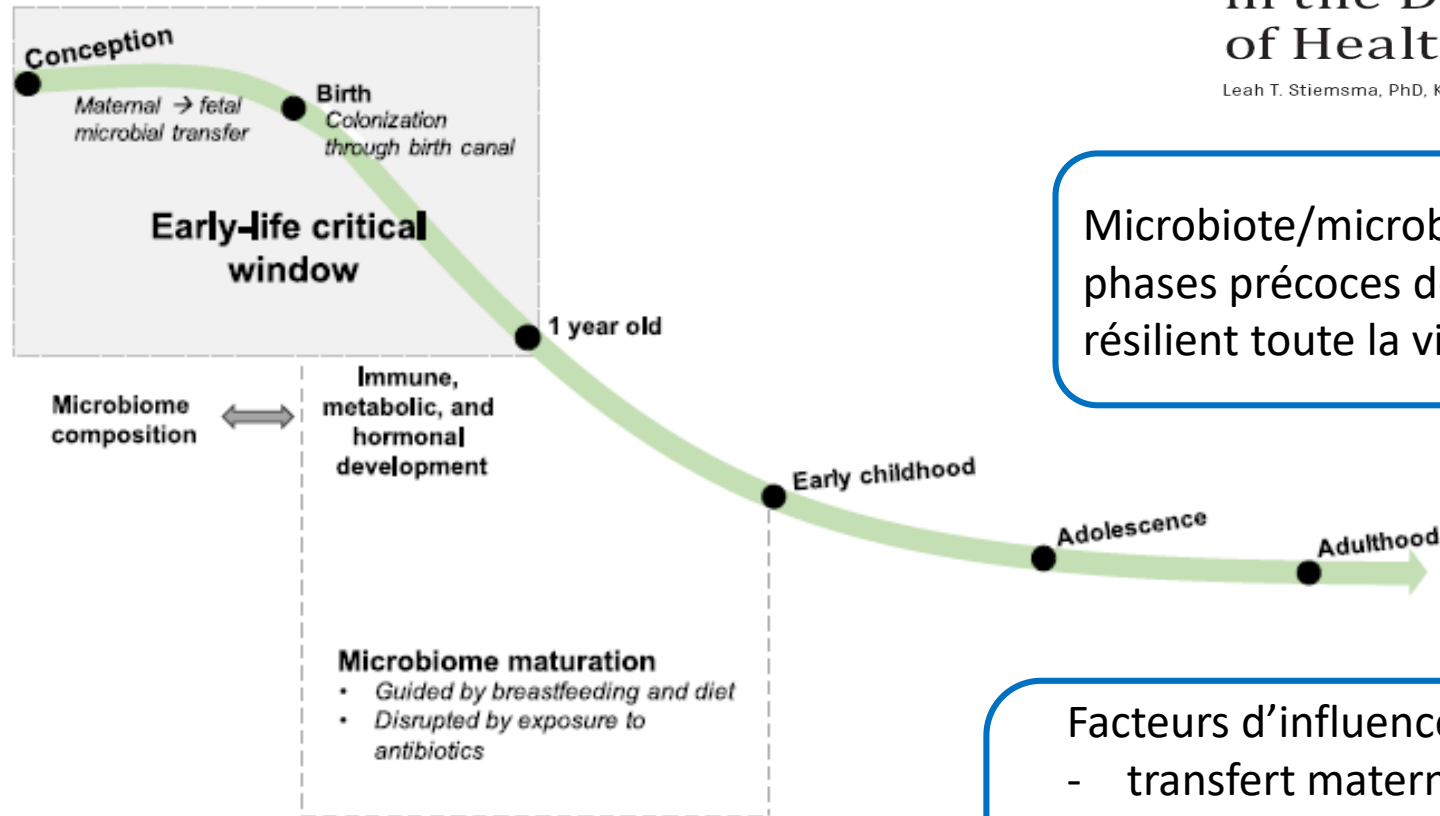
Leah T. Stiemsma, PhD, Karin B. Michels, ScD, PhD

Microbiote/microbiome: très modulable pendant les phases précoces de la vie (~stable vers 3-4 ans et résilient toute la vie)



# ➤ Transfert materno-foetal: comment?

## Hypothèse Microbiote



## The Role of the Microbiome in the Developmental Origins of Health and Disease

Leah T. Stiemsma, PhD, Karin B. Michels, ScD, PhD

Microbiote/microbiome: très modulable pendant les phases précoces de la vie (~stable vers 3-4 ans et résilient toute la vie)

### Facteurs d'influence

- transfert materno-fétal
- Mode d'accouchement
- Prise d'antibiotiques
- Alimentation

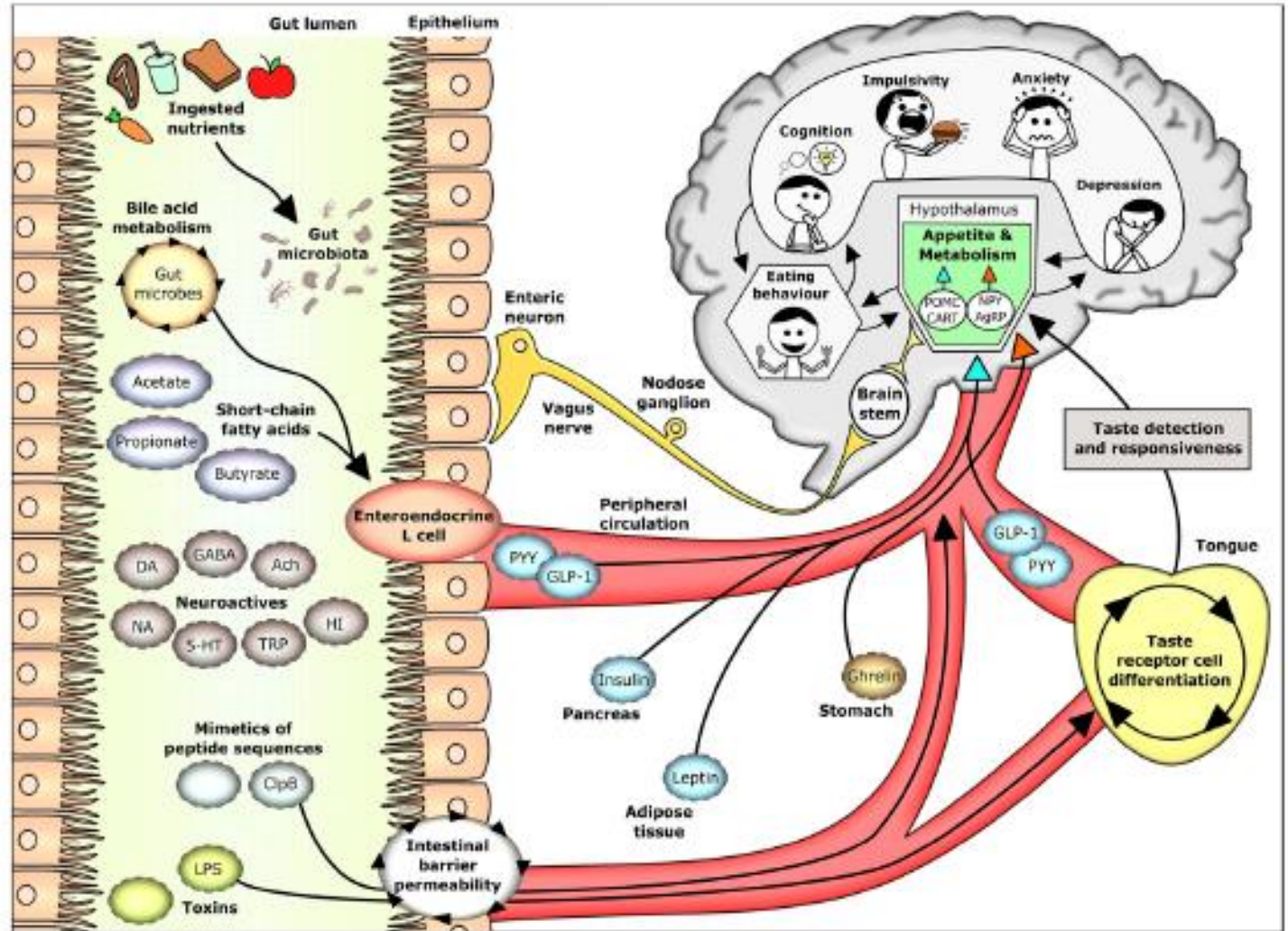
Colonisation et maturation du microbiote en début de vie.

# ➤ Comment le microbiote peut-il influencer le comportement?

## Comportement alimentaire

### Axe Gut-Brain

- Effets alimentation sur composition et fonction du microbiote intestinal
- Métabolisme des acides biliaires
- Production de métabolites:
  - acides gras à chaîne courte
  - peptides neuroactifs
  - toxines (LPS)
- Action via des récepteurs intestinaux sur cellules entéroendocrines (EEC) et/ou nerf vague
- Sécrétion de peptides satiétogènes par EEC



Van de Wouw et al, 2017,

Psychosomatic Medicine, V 79 • 874-879

# ➤ Transfert maternel à la naissance

Hypothèse Microbiote

ANR MAMIPROOFI  
MAternal Microbiota  
PROgramming Of Food Intake



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

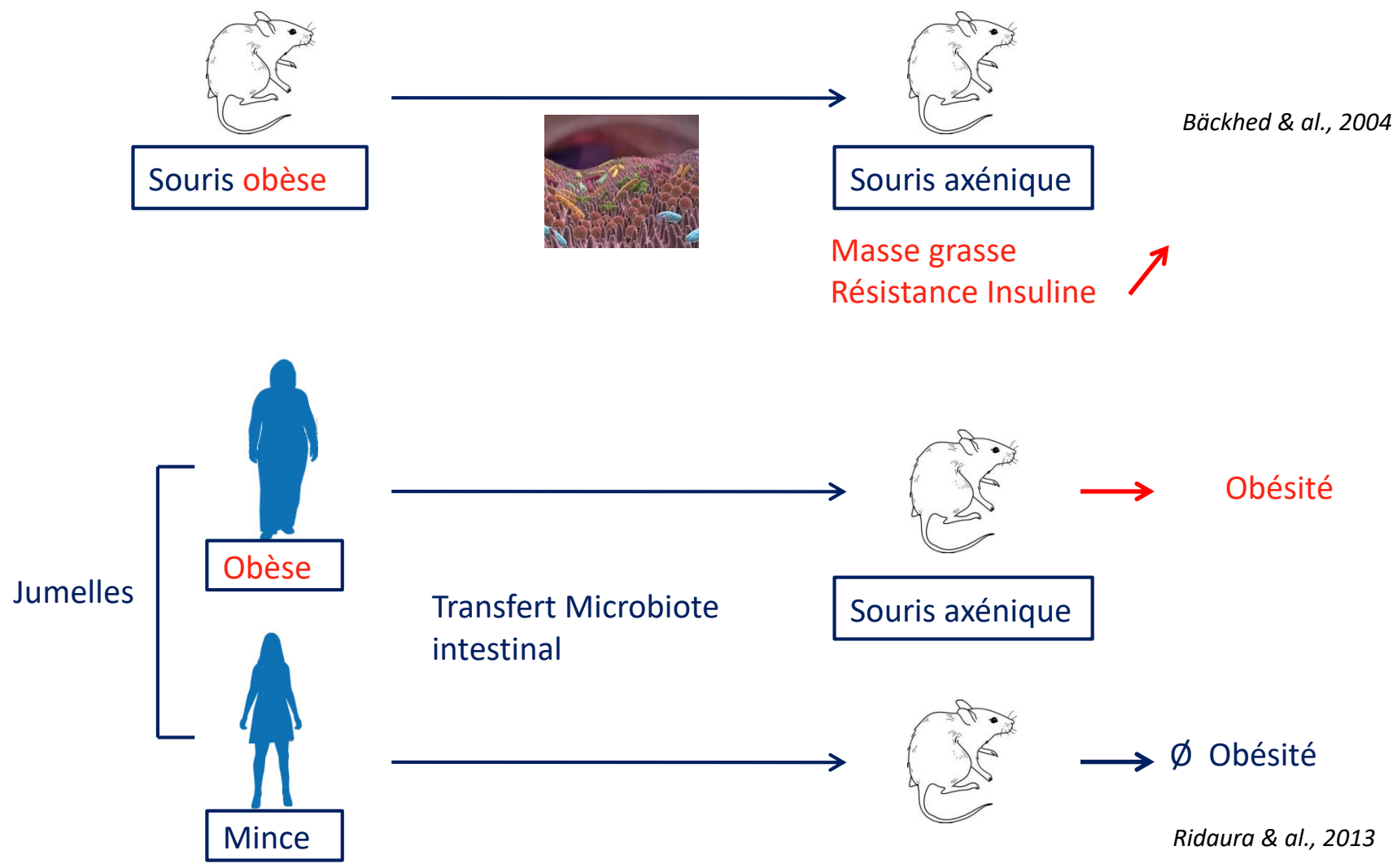


**Transfert microbiote  
«obésogène»**  
(intestinal, vaginal, lait  
maternel)



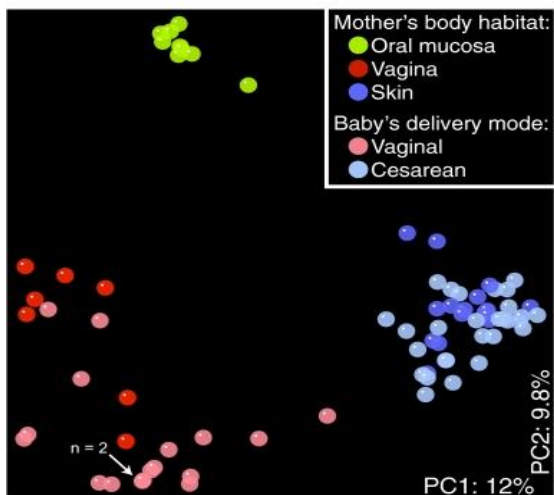
**Obésité, maladies  
métaboliques**  
(âge adulte)

# 1) Microbiote intestinal → Obésité ?



## 2) Primo-colonisation maternelle

### Transfert microbiote (mise-bas) :



*Dominguez-Bello & al., 2010*

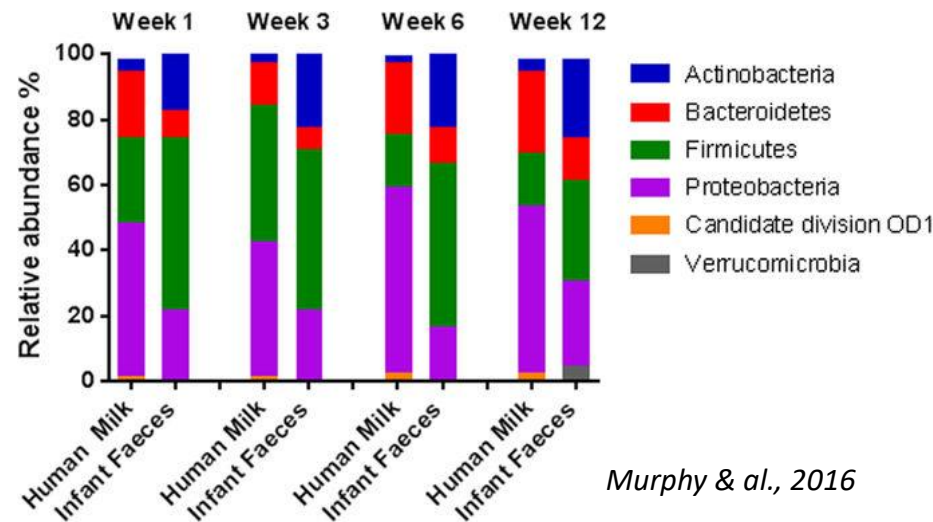


### Risque obésité nouveau-né :

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

*Mueller & al., 2017*

### Transfert microbiote (allaitement) :



*Murphy & al., 2016*



Adoption mère  
 résistante à l'obésité



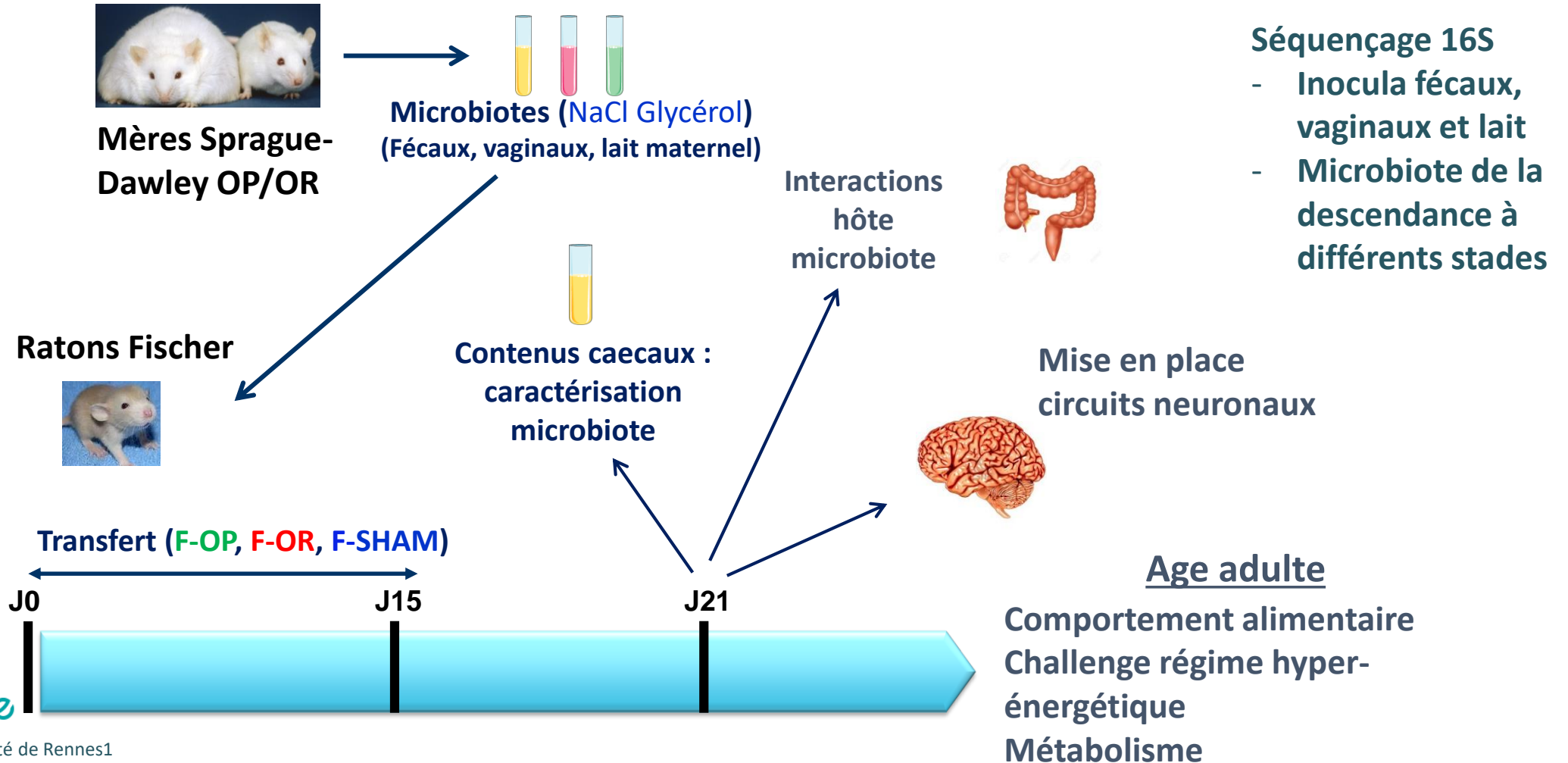
Ratons  
 (mère obèse)

Obésité et prise alimentaire

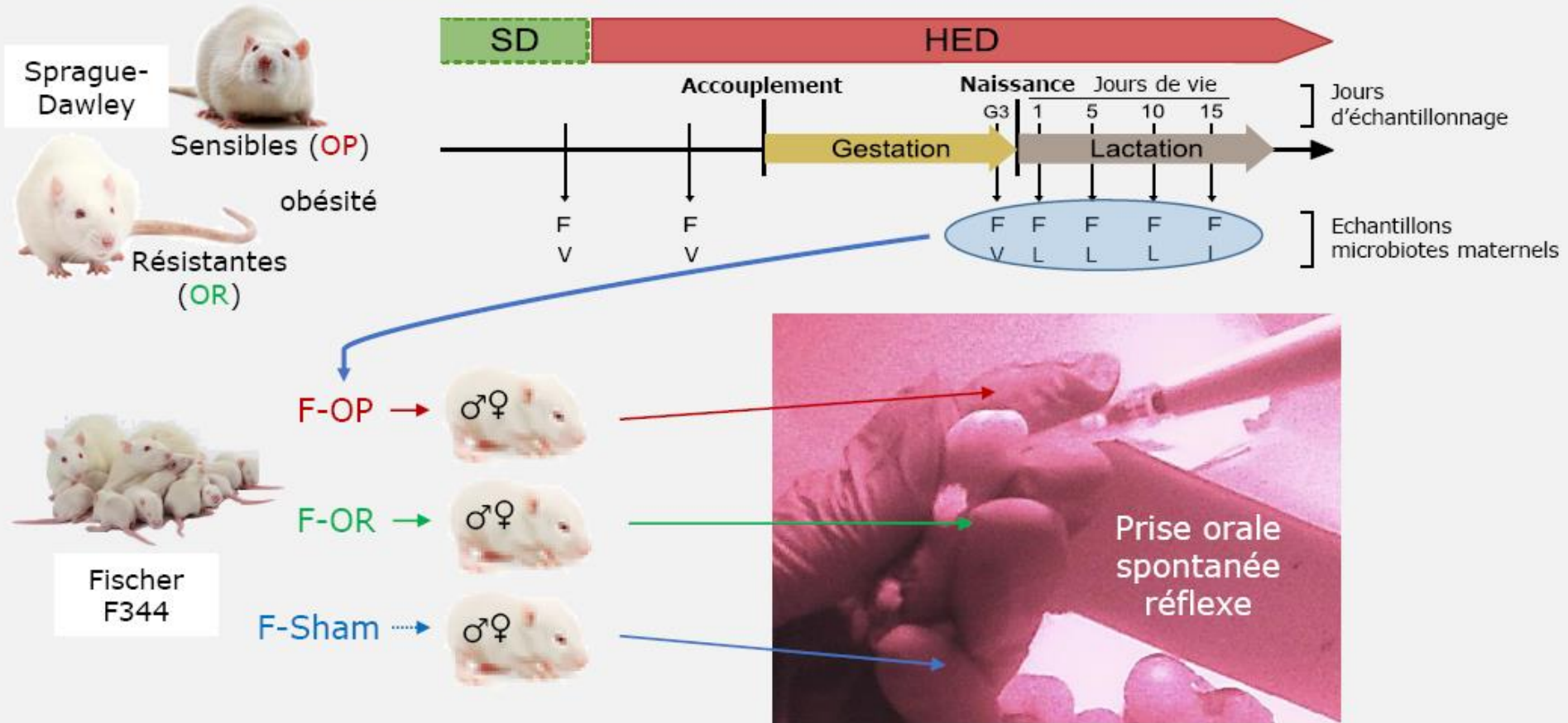
*Gorski & al., 2006*

## Stratégie

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

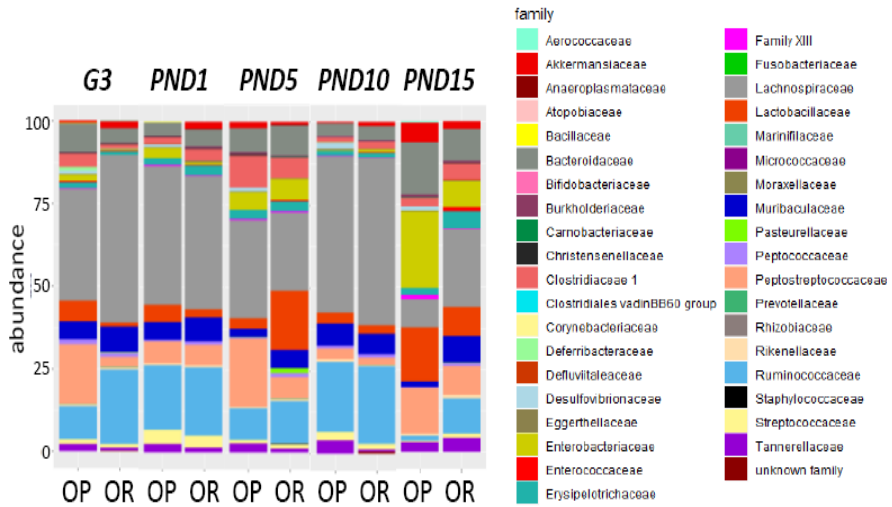


L'apport de bactéries maternelles dès la naissance pourrait influencer la programmation du comportement alimentaire à l'âge adulte

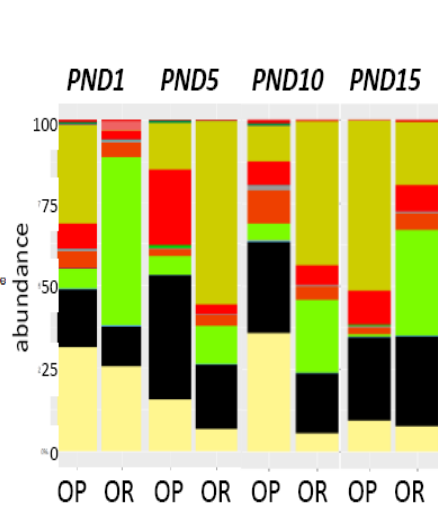


Naissance 15  
 G3 : fin de gestation  
 F : Fèces  
 L : Lait  
 V : Frottis Vaginal  
 Prise de lait

## Faecal inoculas

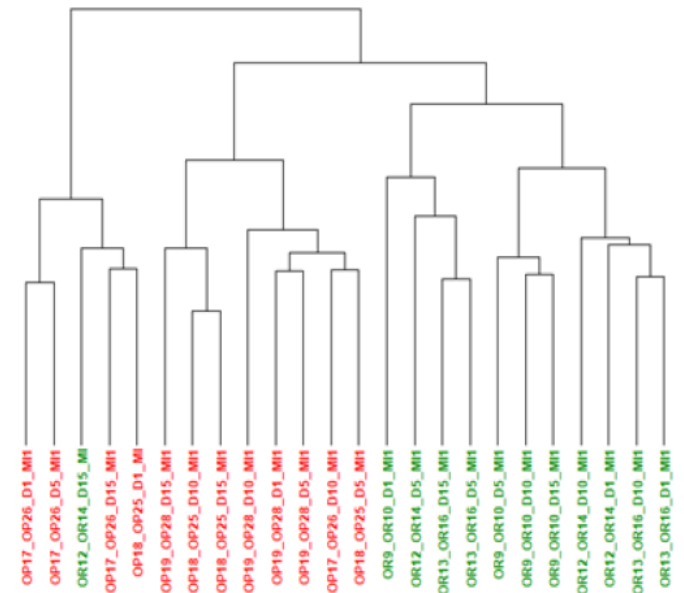
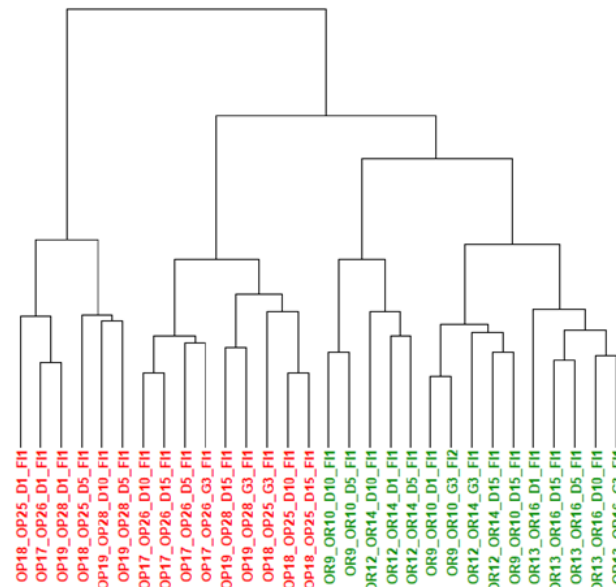


## Milk-derived inoculas



Composition bactérienne très différente entre lait maternel et fecès (variété et espèces)

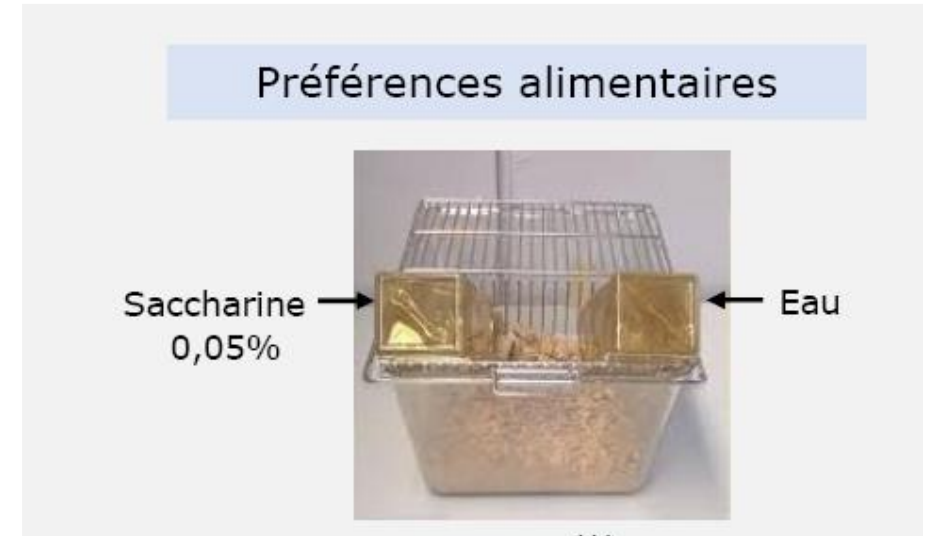
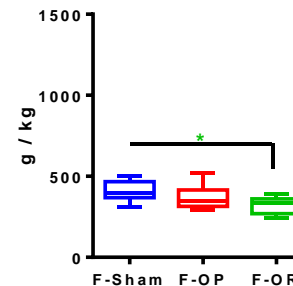
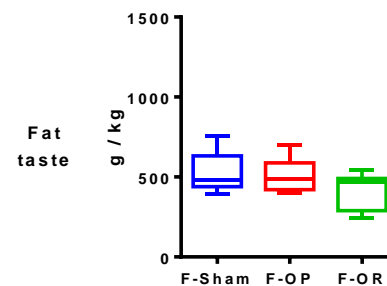
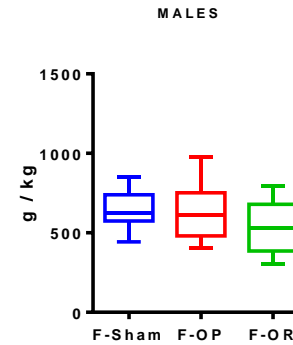
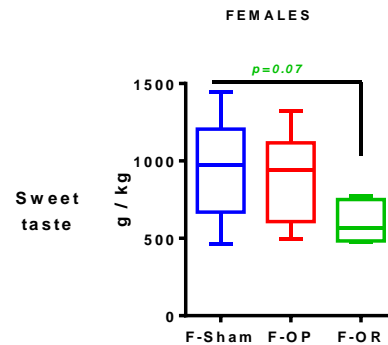
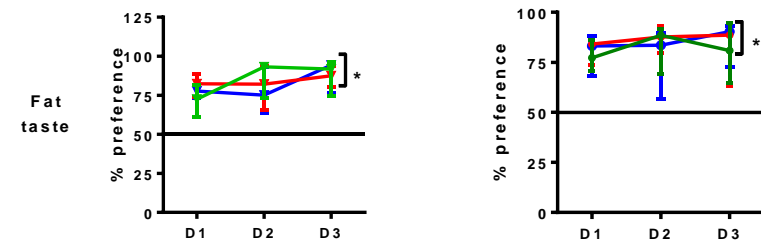
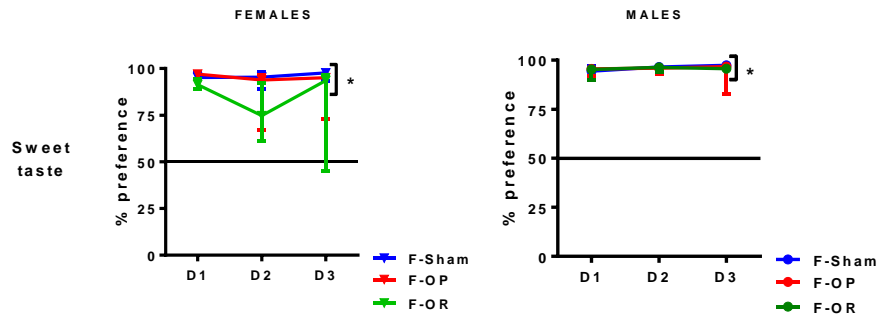
Très bonne séparation inocula fécaux préparés à partir des mères OP (rouge) vs OR (vert)





# ➤ Microbiote « obésogène » et Comportement alimentaire

Tests de préférences aux goûts gras ou sucrés



Les femelles F-OR consomment moins de solutions « goût sucré »

Les mâles F-OR consomment moins de solutions « goût gras »

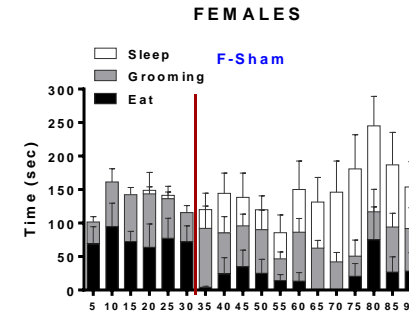
# ➤ Microbiote « obésogène » et Comportement alimentaire

## Séquence de satiété

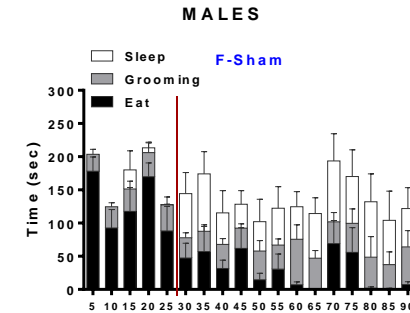
Enregistrement caméra IR  
 Mesures par tranches de 5 min  
 toilettes/sommeil/repas pendant 90 min  
 (réalimentation après jeune)

Point de satiété, croisement des  
 courbes de prise alimentaire  
 avec repos et toiletteage

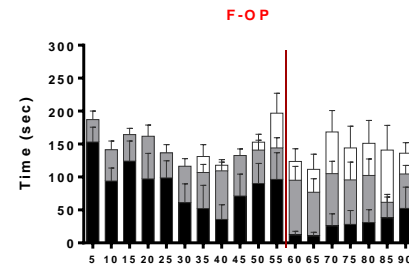
30-35 min



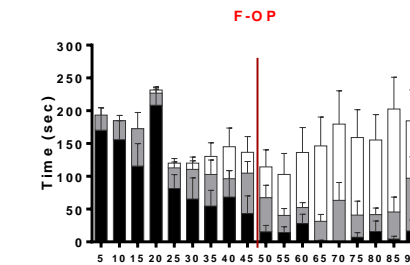
25-30 min



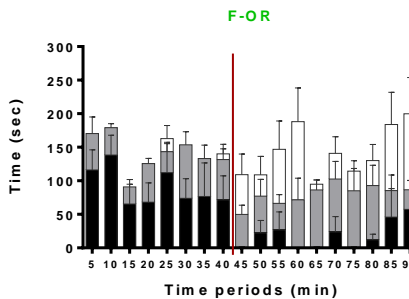
55-60 min



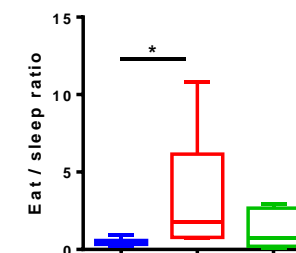
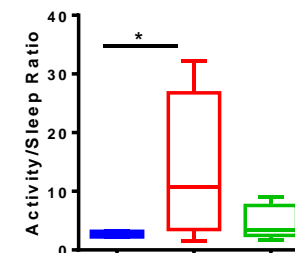
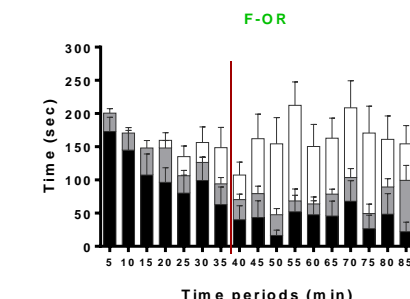
45-50 min



40-45 min



35-40 min



# ➤ Microbiote « obésogène » et Comportement alimentaire

Motivation

Test de l'allée droite

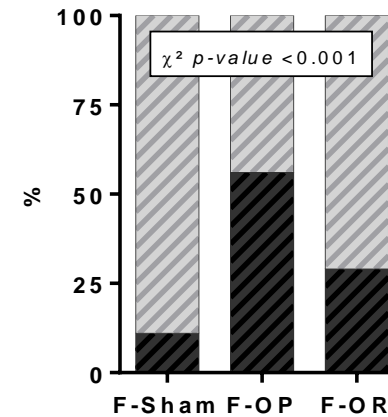


Goal Box

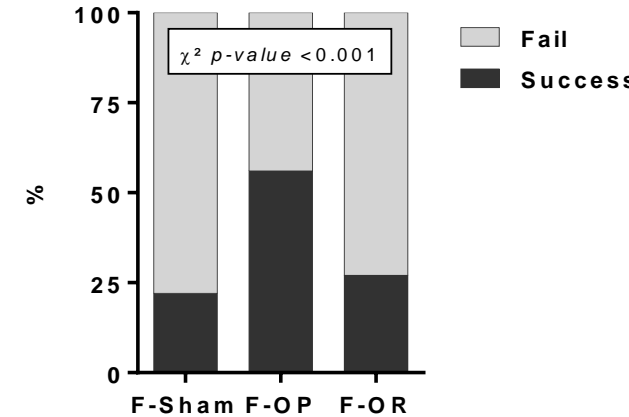
Starting Box

Meilleur taux de succès chez les F-OP  
= plus de motivation pour aller chercher la récompense

FEMALES

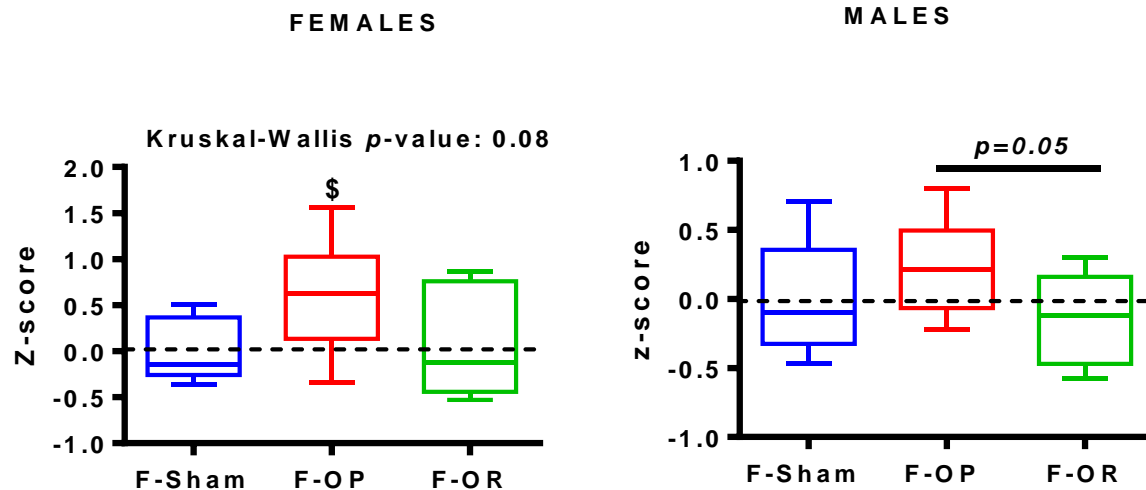


MALES



# ➤ Microbiote « obésogène » et Comportement alimentaire

Z-score intégratif des différents résultats des tests comportementaux



- Prise de lait à j15
- Pattern de prise alimentaire sur 24h
- Préférences alimentaires
- Motivation
- Quantités consommées quotidiennes (régimes standard et hyper-énergétiques)
- Séquence de satiété

Femelles F-OP: risque augmenté de consommation excessive, grasse et sucrée  
Mâles F-OR: plus à risque que les mâles F-OR

# ➤ Microbiote « obésogène » et Comportement alimentaire

## Perspectives

- Recherche de corrélations entre espèces bactériennes et comportement alimentaire
- Analyse métagénomique : fonction du microbiote
- Inoculation d'une bactérie candidate à des animaux axéniques
- Analyses immunohistochimiques et expression de gènes dans l'intestin (interactions hôte-microbiote) et le cerveau (neurodéveloppement)



# ➤ Microbiote « obésogène » et Comportement alimentaire

## Perspectives

- Recherche de corrélations entre espèces bactériennes et comportement alimentaire
- Analyse métagénomique : fonction du microbiote
- Inoculation d'une bactérie candidate à des animaux axéniques
- Analyses immunohistochimiques et expression de gènes dans l'intestin (interactions hôte-microbiote) et le cerveau (neurodéveloppement)

### Article

## **The maternal microbiome modulates fetal neurodevelopment in mice**

Nature | Vol 586 | 8 October 2020 | 281

Helen E. Vuong<sup>1,2</sup>, Geoffrey N. Pronovost<sup>1</sup>, Drake W. Williams<sup>2</sup>, Elena J. L. Coley<sup>1</sup>, Emily L. Stegler<sup>1</sup>, Austin Qiu<sup>1</sup>, Maria Kazantsev<sup>1</sup>, Chantel J. Wilson<sup>1</sup>, Tomiko Rendon<sup>1</sup> & Elaine Y. Hsiao<sup>1</sup>

➤ **MERCI POUR VOTRE ATTENTION**



**INRAE**

Université de Rennes1

10/11/2020 Le Dréan Gwenola