



Carrefours de l'innovation
agronomique



Alimentation périnatale, alimentation des séniors : spécificités, impact du microbiote

28 mars 2018 | Espace de conférences | Paris



Carrefours de l'innovation
agronomique



Les microbiotes transférés de la mère à l'enfant jouent-t-ils un rôle dans l'origine développementale de la santé et des maladies ?

28 mars 2018 | Espace de conférences | Paris

**UMR Physiopathologie des Adaptations nutritionnelles
unité de recherche translationnelle :
de la mère et l'enfant au futur adulte,
de la couveuse à la pailleasse**

**Patricia Parnet
UMR 1280
Hotel Dieu
Nantes**

<https://www6.angers-nantes.inra.fr/phan>



Carrefours de l'innovation
agricole



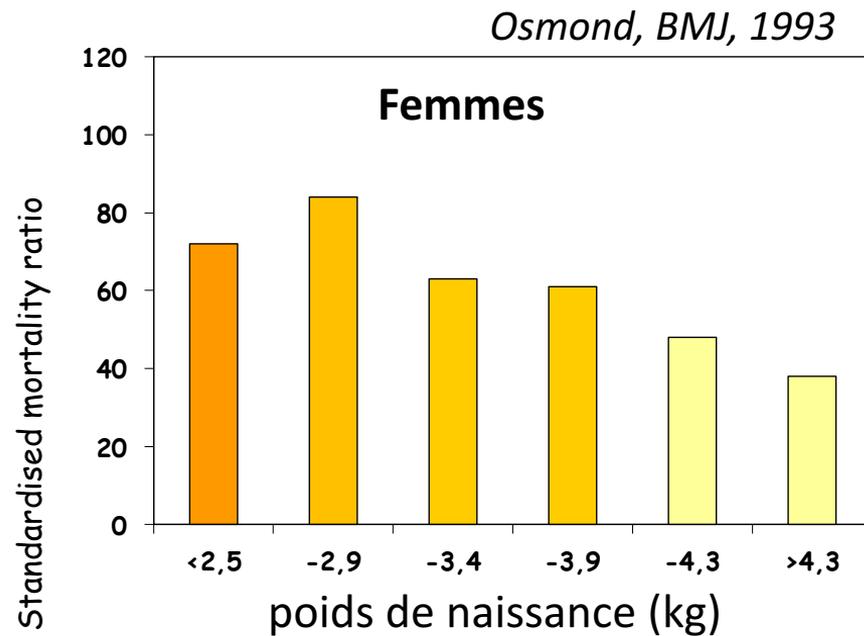
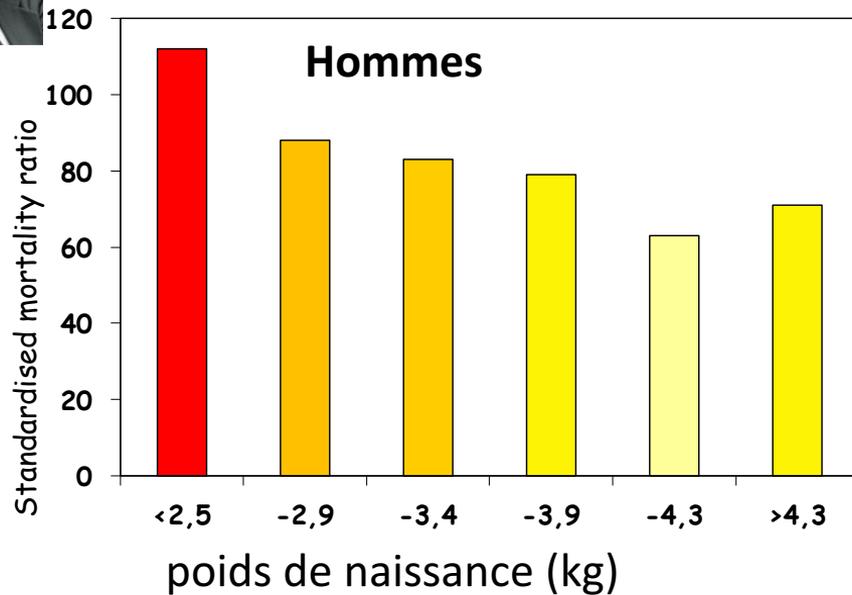
28 mars 2018

Espace de conférences | Paris

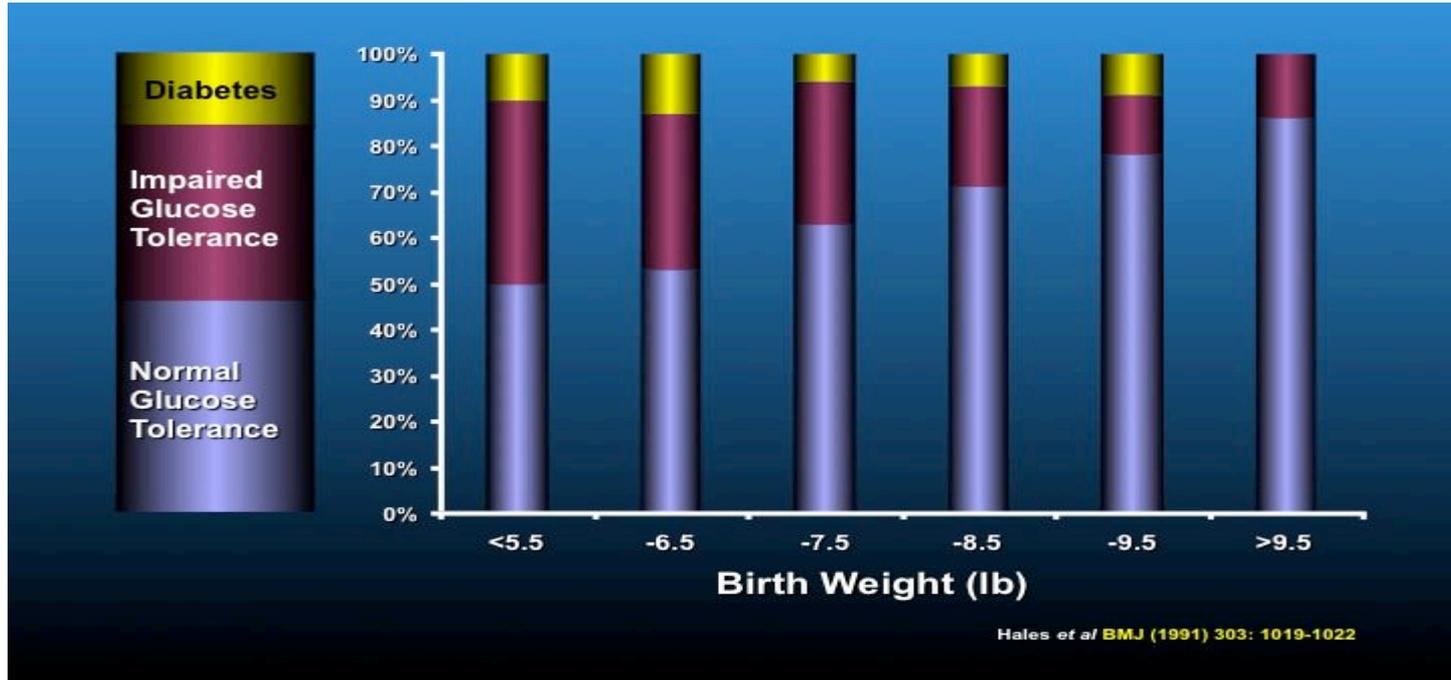
Rôle déterminant de l'environnement périnatal dans la programmation de la santé adulte : le concept de DOHaD



Relation entre le poids de naissance et la mortalité coronarienne chez des hommes et les femmes du comté d'hertfordshire nés en 1911-30



Relation entre le poids de naissance et la régulation de la glycémie chez des hommes et les femmes du comté d'Hertfordshire nés en 1911-30



Conséquences à long terme selon la période d'exposition

L'étude des famines

Le cas de la famine Hollandaise (nov 1944-mai 1945)

Exposition à la famine pendant la gestation

3^{ème} trimestre

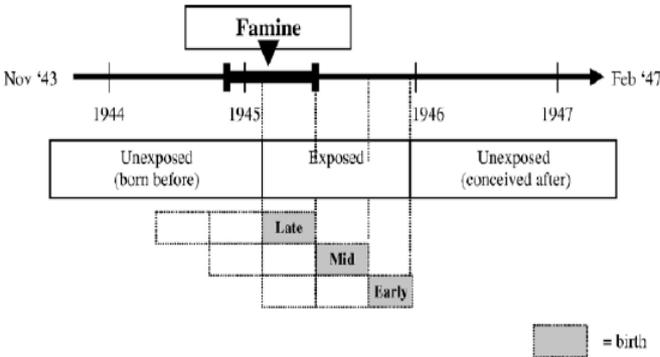
2^{ème} trimestre

1^{er} trimestre

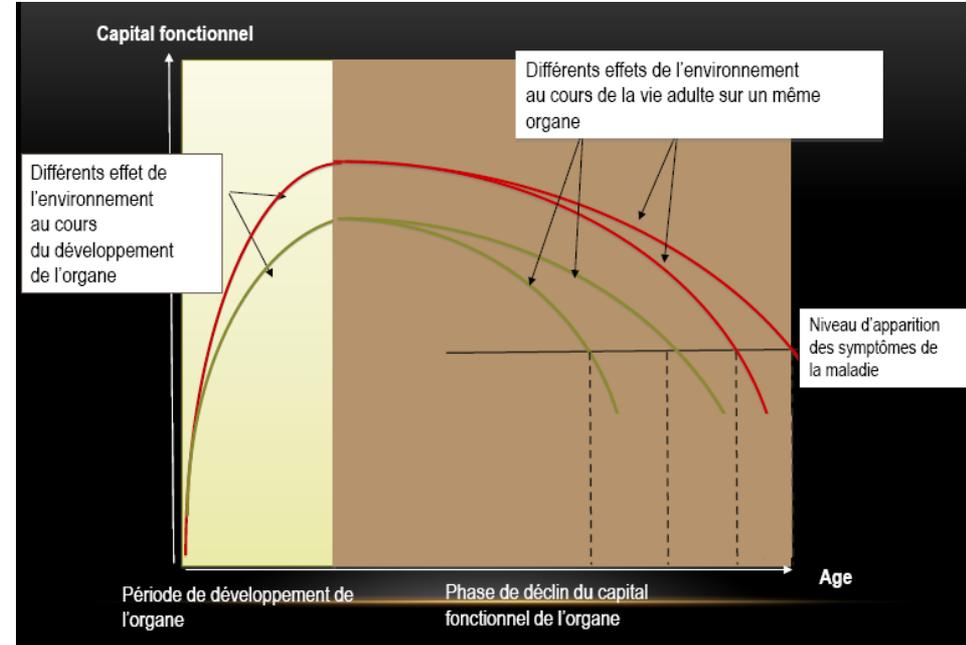
Petit poids de naissance
Intolérance au glucose

Intolérance au glucose
Fonction rénale altérée
Asthme

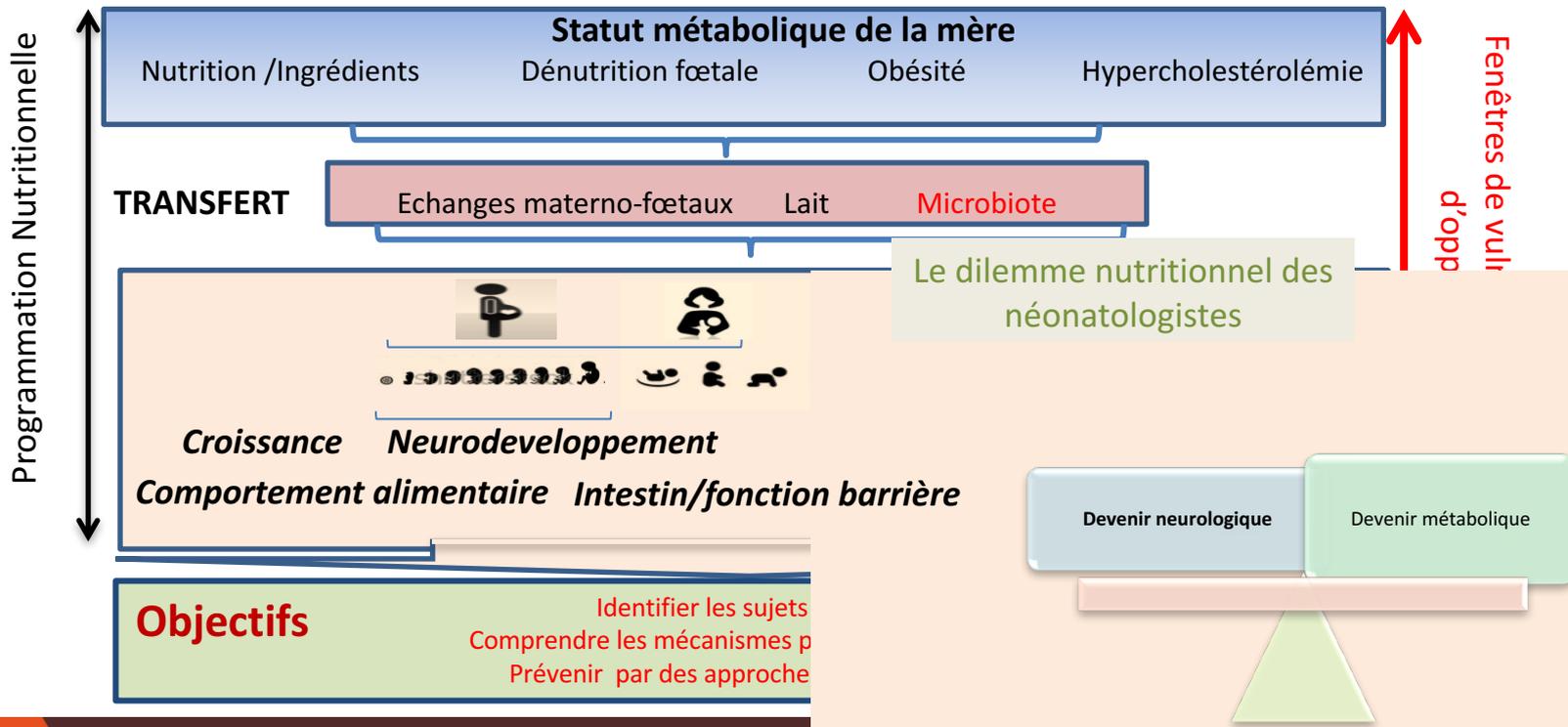
Intolérance au glucose
Profil lipidique athérogénique
Altération coagulation sanguine
Obésité (seulement les femmes)
Sensibilité au stress
Maladies cardiaques
Cancer du sein



Ravelli et al. 1998



**La nutrition périnatale:
Un enjeu de santé publique et de recherche pour les physiopathologistes**



Les enjeux de l'UMR

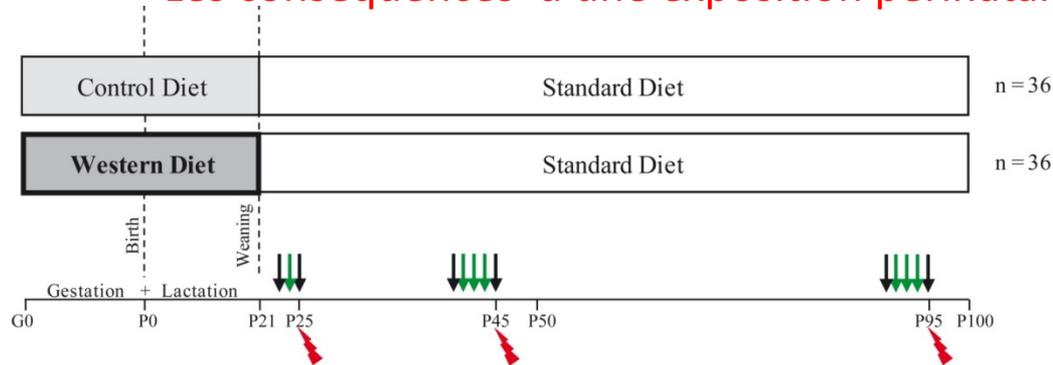
- *Identifier des biomarqueurs prédictifs de la vitesse de croissance du nouveau-né et de son devenir métabolique, psychomoteur et cognitif*

Dans un futur plus lointain:

- *Fournir les principes d'une nutrition personnalisée à la femme enceinte à risque (malnutrition/dénutrition, obésité, hyperlipidémie)*
- *Proposer des stratégies nutritionnelles préventives et/ou correctrices en vue de prévenir, dès l'enfance, les maladies métaboliques*



Les conséquences d'une exposition périnatale à un régime hyper énergétique



in vivo and *in vitro* Analysis

Preferences
(Bottle-test)

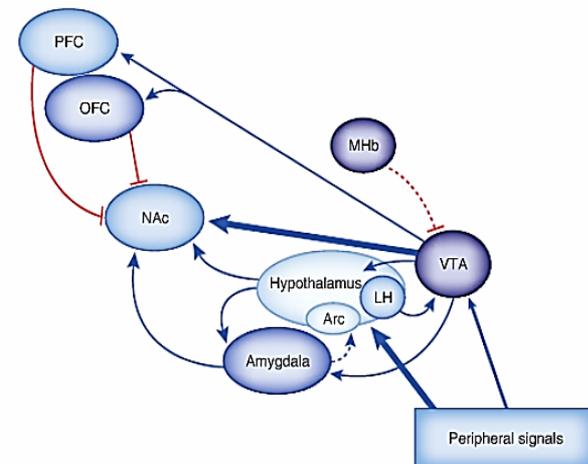
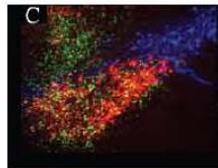


qPCR analysis
(TLDA)



Brain
 - Hypothalamus
 - VTA
 - NAc

Neuroanatomy
(immunofluorescence)



- Age précoce: augmentation de la motivation pour la consommation de gras au moment du sevrage
 - Adolescence: résilience (adaptation du système DA); Attraction pour la solution gras idem aux témoins
 - Age adulte: Augmentation de l'activité du système sérotoninergique, déplétion des enzymes de synthèse de la DA dans le noyau accumbens, remodelage de la plasticité hypothalamique

Paradis, Front Endo 2017

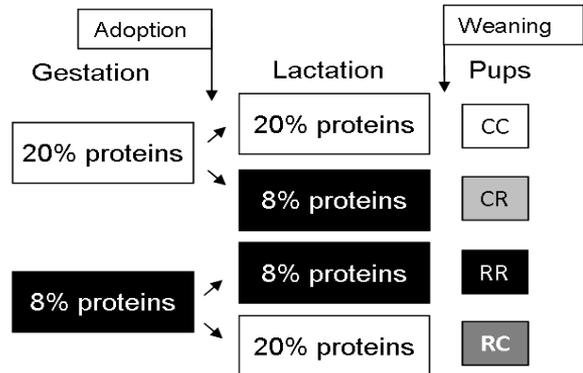


Carrefours de l'innovation
agricole



28 mars 2018
Espace de conférences | Paris

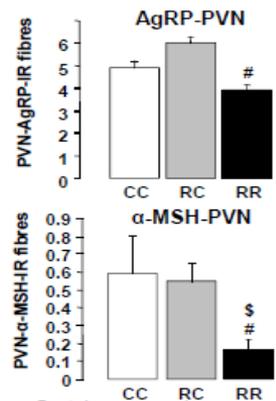
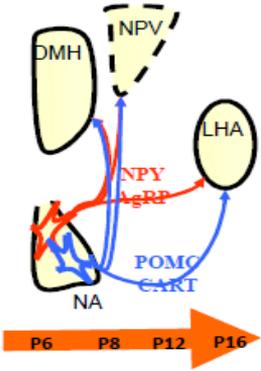
(A) Maternal nutrition



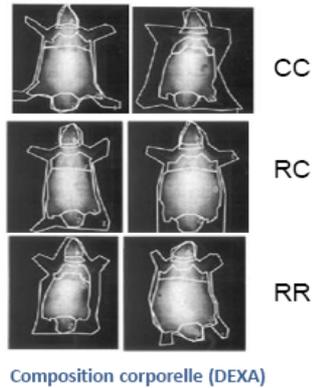
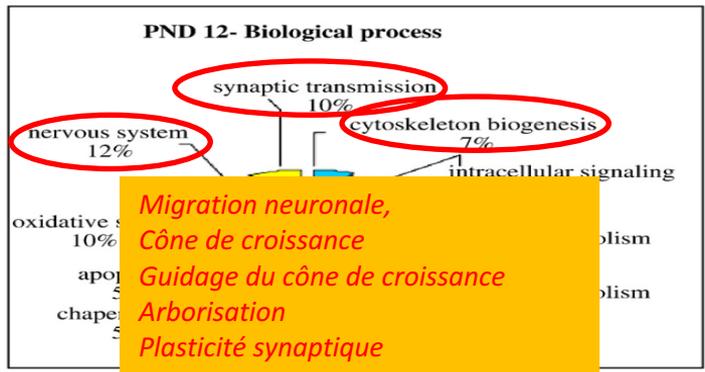
Les conséquences d'une restriction protéique en période périnatale

- Altération des rythmes jour/nuit ; augmentation de la vitesse d'ingestion à l'âge adulte. *Coupé et al. Endo, 2010; Martin-Agnoux et al, Acta Physiol, 2014*
- Profil d'expression des gènes de l'horloge et des neuropeptides régulateurs de la prise alimentaire modifié dans l'hypothalamus. *Orozco et al. IJO, 2011*
- Résistance périphérique et centrale à la leptine. Le système de détection des nutriments mTOR modifié. *Coupé et al. PlosOne 2012, Quevedo et al., PlosOne 2013*
- Synthèse hypothalamique des peptides orexigènes reste élevée lors de la consommation du régime WD. *Martin-Agnoux et al, Acta Physiol, 2014*
- Accumulation de masse grasse, inflexibilité métabolique en régime WD. *Martin-Agnoux, AJP 2014*

Hypothalamus



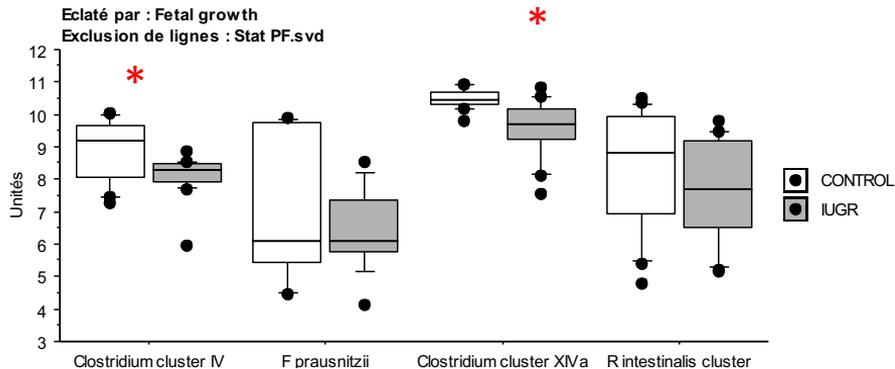
2D et analyse par Maldi-tof



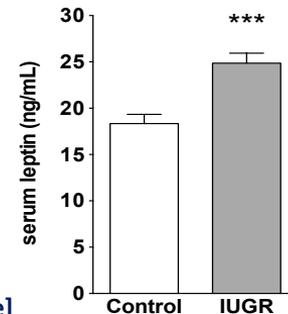
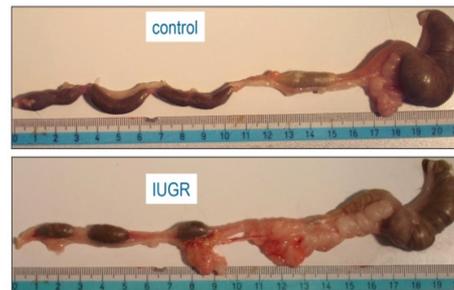
Les conséquences d'une restriction protéique en période périnatale

PND12

Principaux groupes bactériens producteurs de butyrate

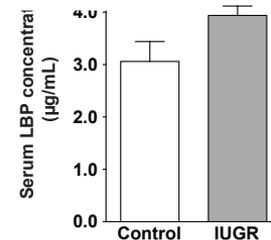
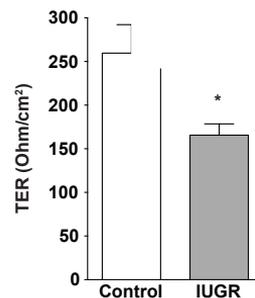


A l'âge adulte, les rats nés avec un RCIU ont une masse grasse colique et une sécrétion de leptine accrue [Leptine]



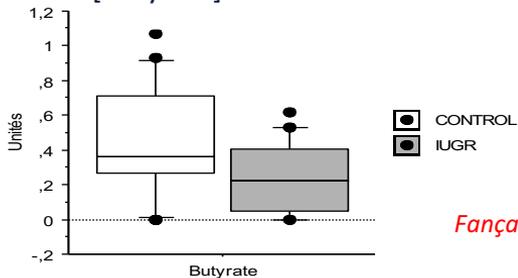
Résistance épithéliale

[Endotoxine]



Le Drean et al. Faseb J 2014

[Butyrate]



Fança-Berthon et al. JPGN 2010

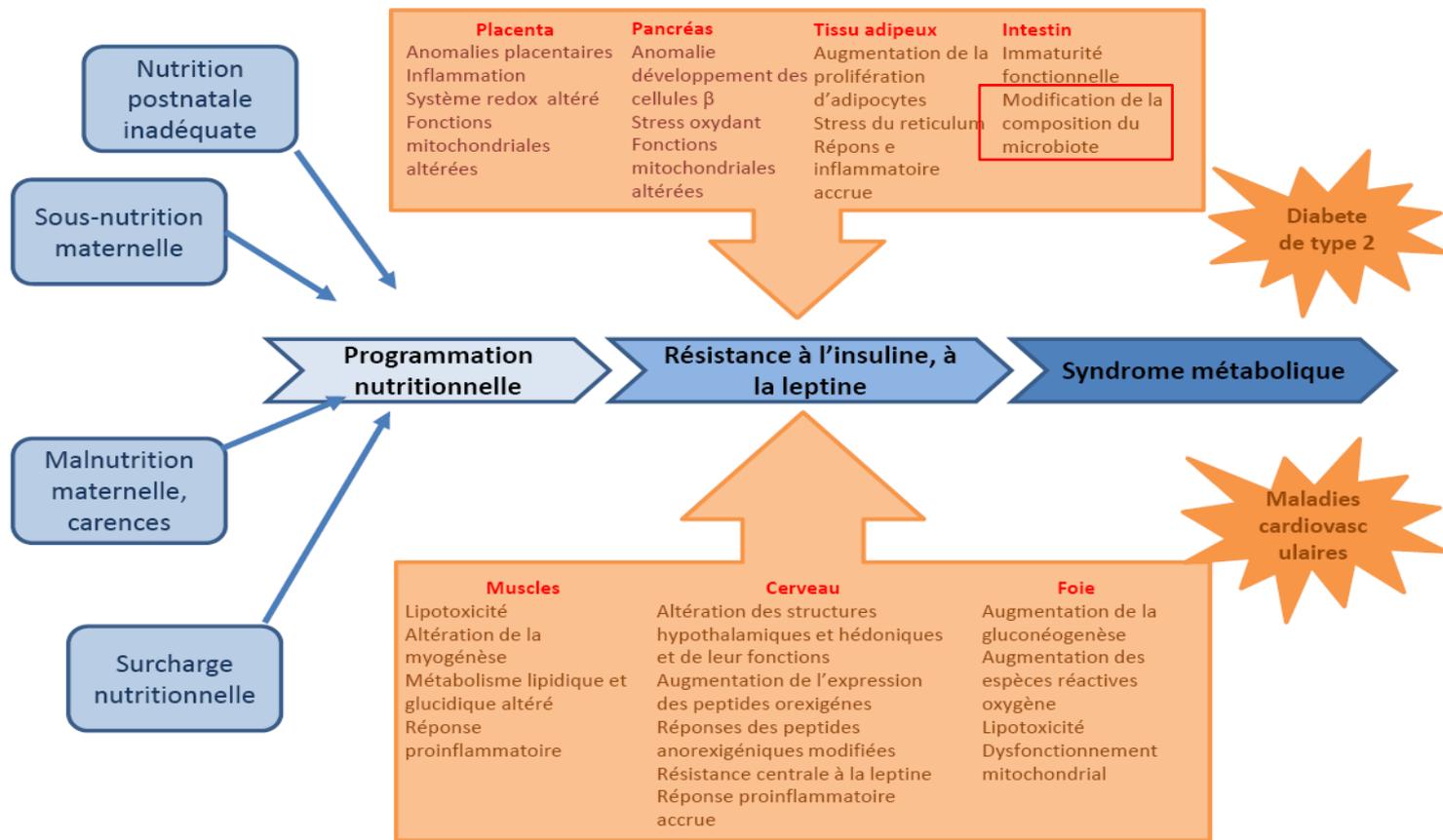


Carrefours de l'innovation agronomique



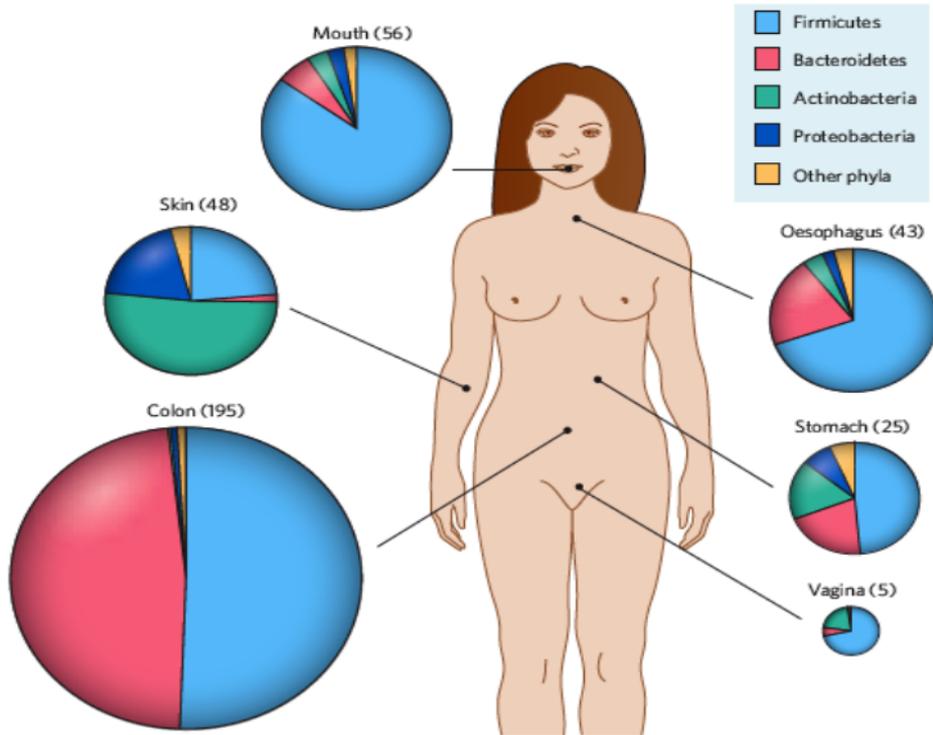
28 mars 2018

Espace de conférences | Paris



Nous vivons en symbiose avec de très nombreux organismes

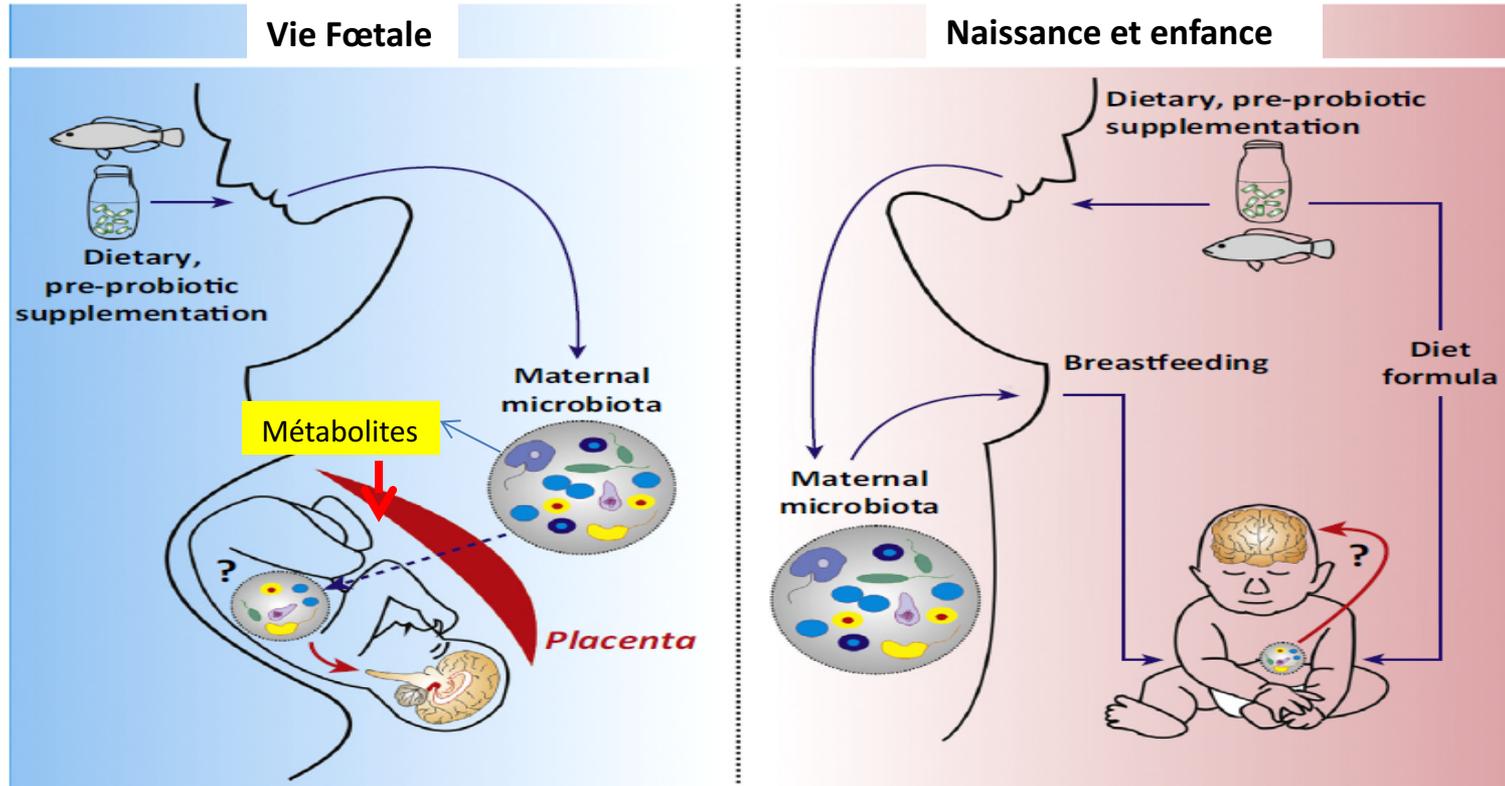
Le microbiote intestinal est le plus abondant



- 100 mille milliards de bactéries et archées
- 6-8 phylas.
- Les Firmicutes et les Bacteroidetes ultra dominants
- La plupart des genres présents sont anaérobies
- 70% des espèces sont incultivables
- 1000 espèces sont identifiées
- Représentent 1,5 fois plus que les cellules de l'hôte et 25 fois plus de gènes que l'hôte
- Une activité métabolique considérable nécessaire à la croissance
- Production d'AGCC, activité immune et métabolique importante
- Impliqué dans la régulation du SI et des S Endocrines
- Contrôle la prolifération d'organismes pathogènes par synthèse de molécules antimicrobiennes
- Module la perméabilité intestinale



Quand commence la relation symbiotique avec notre microbiote ?



Borre et al. 2014 *TRENDS in Molecular Medicine*



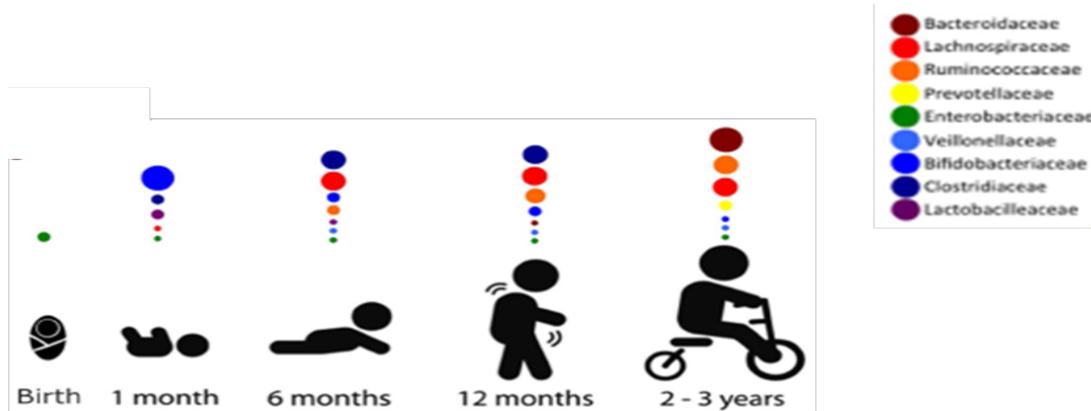
Carrefours de l'innovation
agronomique



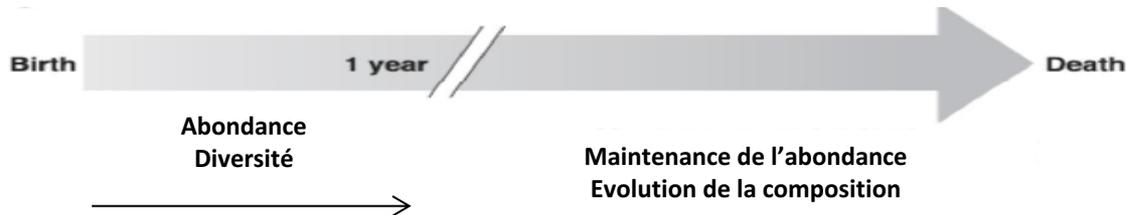
28 mars 2018

Espace de conférences | Paris

Une primocolonisation qui s'enrichit au fil du temps



Arrietta et al Front Immunol 2014, 5:427



- Colonisation primaire par des espèces aérotolérantes (staphylocoques, entérocoques, entérobactéries)
- Les bactéries anaérobies strictes colonisent l'intestin les jours suivants
- Les bifidobactéries prédominent sur les premiers mois de vie (Bifidobacterium sp, Bacteroides spp...)
- Introduction d'aliments autres que le lait, nourriture solide, s'accompagne d'une augmentation de la diversité
- Entre 2 et 5 ans la composition du microbiote se stabilise





L'intestin du nouveau-né est colonisé à la naissance mais...

La primo colonisation pourrait varier en fonction:

Naissance

- Du moment de naissance (terme ou prématuré)
- Mode de naissance (par voie basse ou par césarienne)
- L'hygiène de l'environnement néonatal
- De l'administration d'antibiotiques à la mère ou au nné-nourrisson
- Du poids de la mère
- De la nutrition maternelle et du microbiote maternel

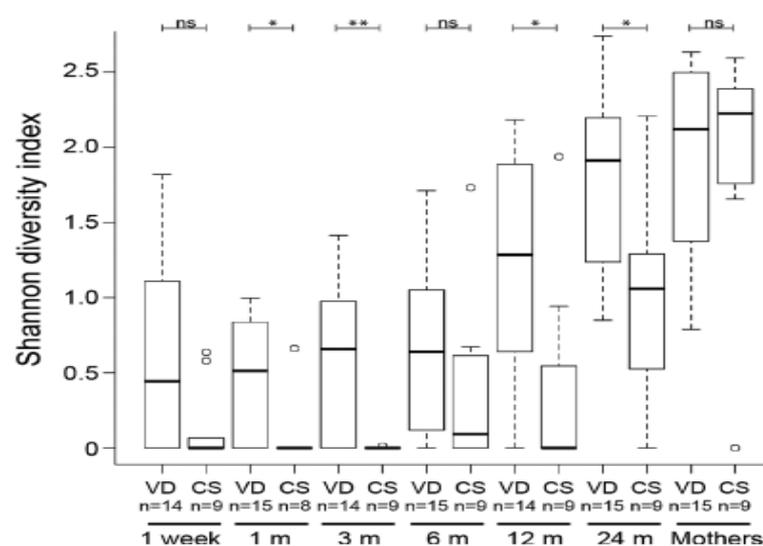
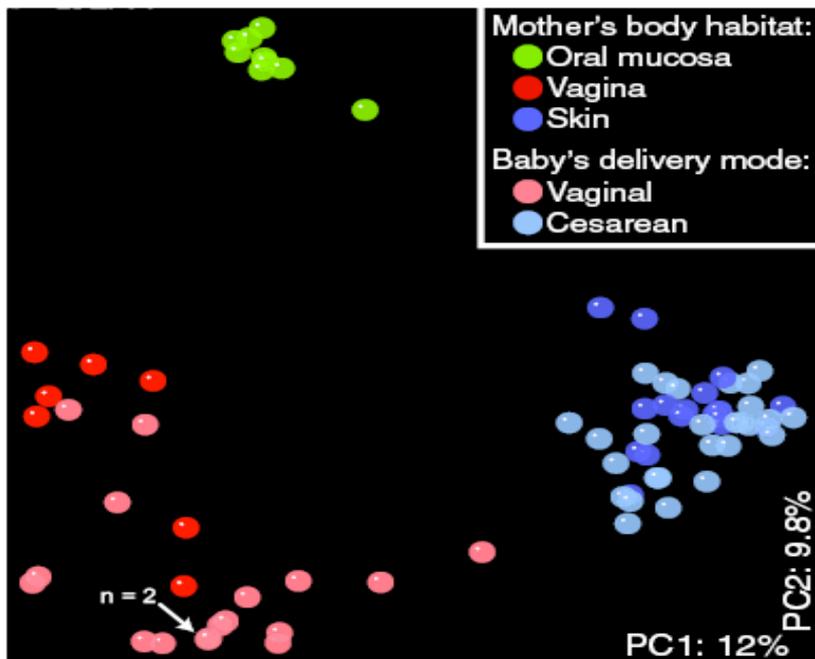
Début de
la vie

- Du mode de nutrition et de la durée (allaitement ou formule)
- De la consommation de probiotiques/prebiotiques
- De l'environnement familial (autres enfants, animaux...)

Fouhy et al Gut Microbes 2012;3:203



La composition du microbiote intestinal précoce est modulable par l'environnement: Mode d'accouchement: voie naturelle versus césarienne



Bacteroidetes α -diversité

Dominguez-Bello et al, PNAS 2010

Jakobsson et al. Gut 2014



Carrefours de l'innovation
 agronomique



28 mars 2018

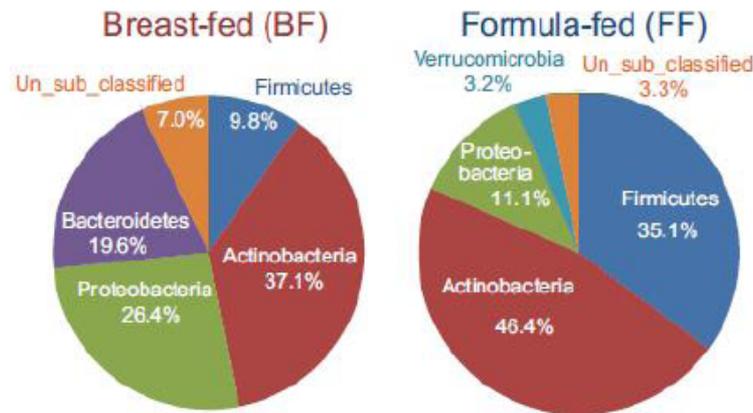
Espace de conférences | Paris

La composition du microbiote intestinal précoce est modulable par l'environnement

Mode de nutrition: lait maternel versus formule

Composition complexe du lait maternel: microbiote dominant considéré comme bénéfique pour le nouveau-né

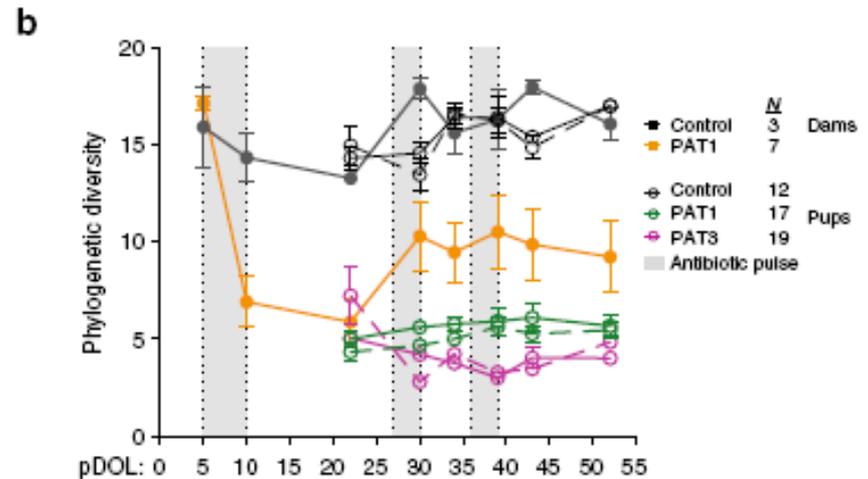
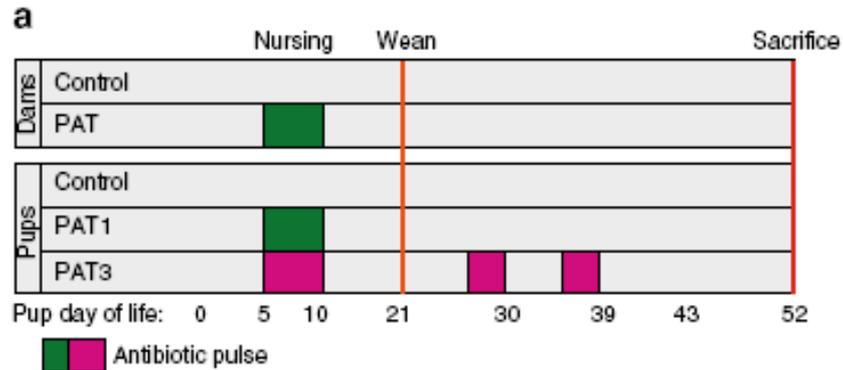
- Microbiote moins diversifié que celui des enfants nés avec des formules infantiles
- Implantation favorisée de *Bifidobacterium*, Lactobacilles
- Retard dans l'implantation des entérobactéries et des genres *Clostridium* et *Bacteroides*
- Faible concentration en protéines du lait maternel et présence d'oligosaccharides en grand nombre, pour certains non encore caractérisés, favorisent la croissance de bactéries spécifiques et de métabolites associés



Timmerman et al. Sci Resp 2017



Le microbiote intestinal est sensible à l'antibiothérapie néonatale



Ruiz et al NATURE COMMUNICATIONS 2017

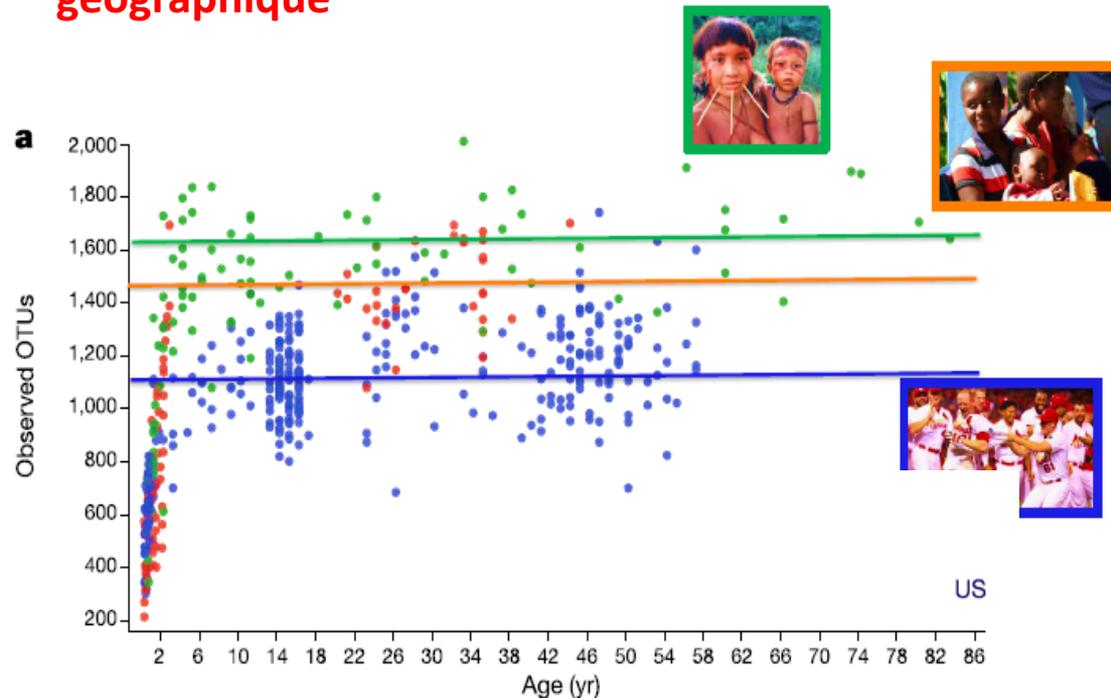
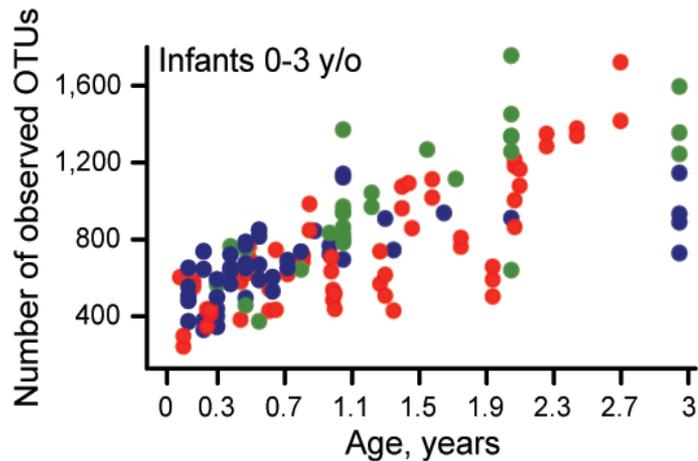


Carrefours de l'innovation
agronomique



28 mars 2018
Espace de conférences | Paris

La composition du microbiote intestinal précoce est modulable par l'environnement géographique



Yatsunenko Nature 2012

Malawians
Amerindians
USA



Carrefours de l'innovation
agronomique

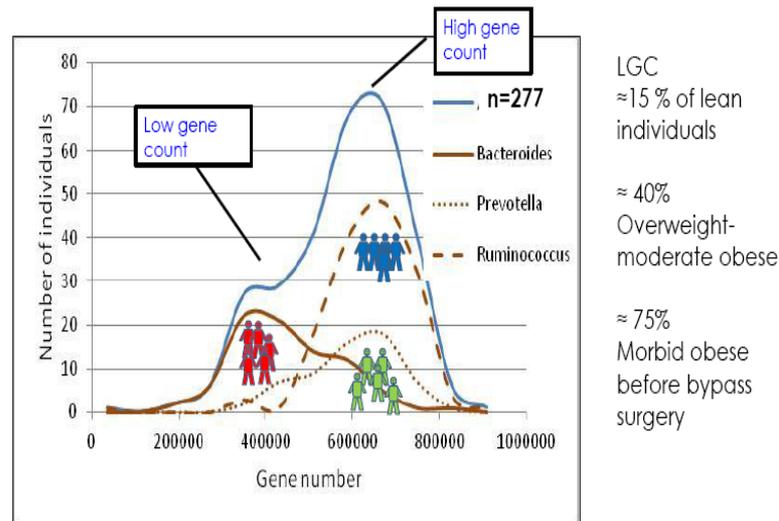
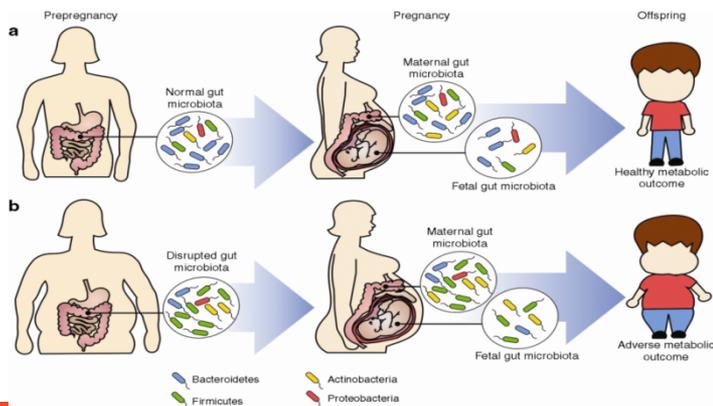


28 mars 2018

Espace de conférences | Paris

La composition du microbiote intestinal précoce est modulable par l'état métabolique de la mère

- La génétique n'explique que 30% de l'obésité infantile. Un IMC maternel élevé augmente de 3 à 6 fois le risque d'obésité chez l'enfant
- Chez l'adulte l'obésité s'accompagne d'une moindre diversité du microbiote Int qui prédit la réponse aux régimes (moins de Bacteroides, plus de Firmicutes)
- Le microbiote de souris obèses transféré à des animaux axéniques transfère le phénotype obèse
- Les microbes d'enfants nés de mères obèses se distinguent de celui d'enfants nés de mères minces si on ajuste avec le niveau socio économique



Mais peu de données sur microbiote de la mère obèse, Sur microbiote vaginal, du lait (Santacruz et al, 2010; Garcia-Mantrana et al, 2016)



Le microbiote du bébé est-il modulable par des apports en probiotiques?

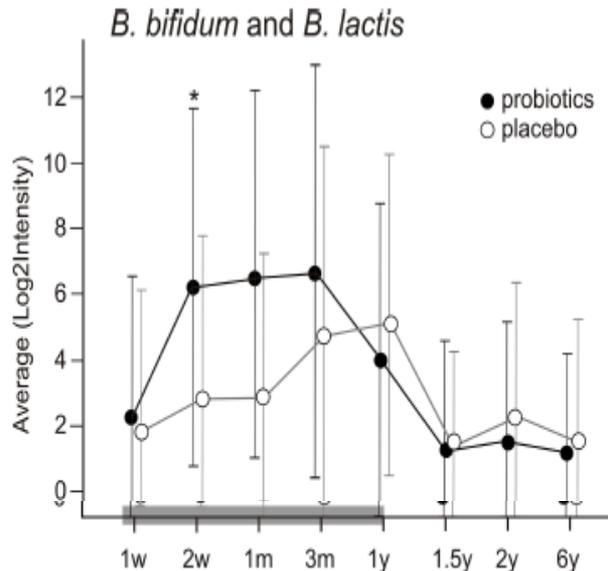
- Cocktail probiotiques administré à mères pdt 6 dernières semaine de grossesse & à bébés depuis la naissance jusqu'à l'âge de 12 mois
Microbiote fécal analysé jusqu'à l'âge de 6 ans

Pas d'impact sur diversité pour : Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria

Rutten et al PLoS One.2015

- Bébés supplémentés avec *Lactobacillus rhamnosus* GG depuis la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois. Microbiote fécal analysé 18 mois après la fin du traitement

Rinne et al JPGN 2006



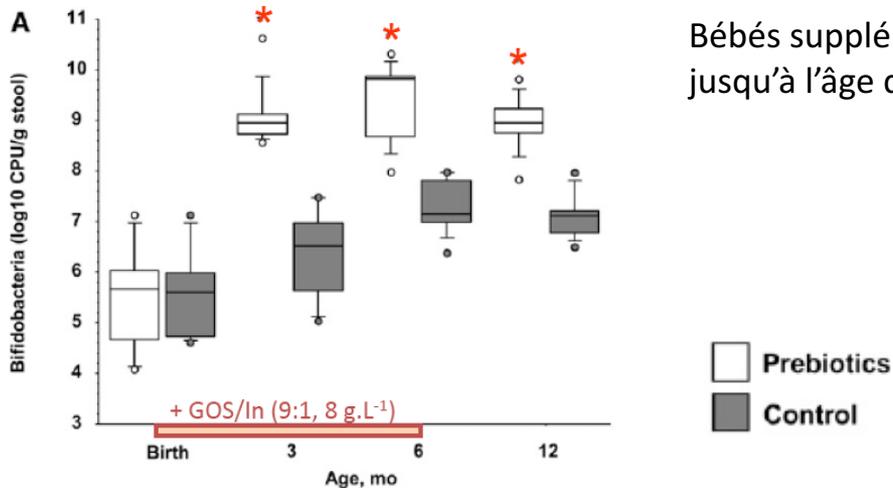
Probiotiques: micro-organismes vivants, qui administré en quantité adéquate, confère un effet positif sur la santé de l'hôte



Les modulations précoces du microbiote intestinal induites par la supplémentation en prébiotiques perdurent elles ?

Enfants âgés de 7 à 19 mois qui ont été supplémentés avec FOS présentent des niveaux fécaux de populations en entérobactéries inférieurs / enfants non supplémentés 2 semaines après la fin de la supplémentation

Waligora-Dupriet et al Int J Food Microbiol 2007



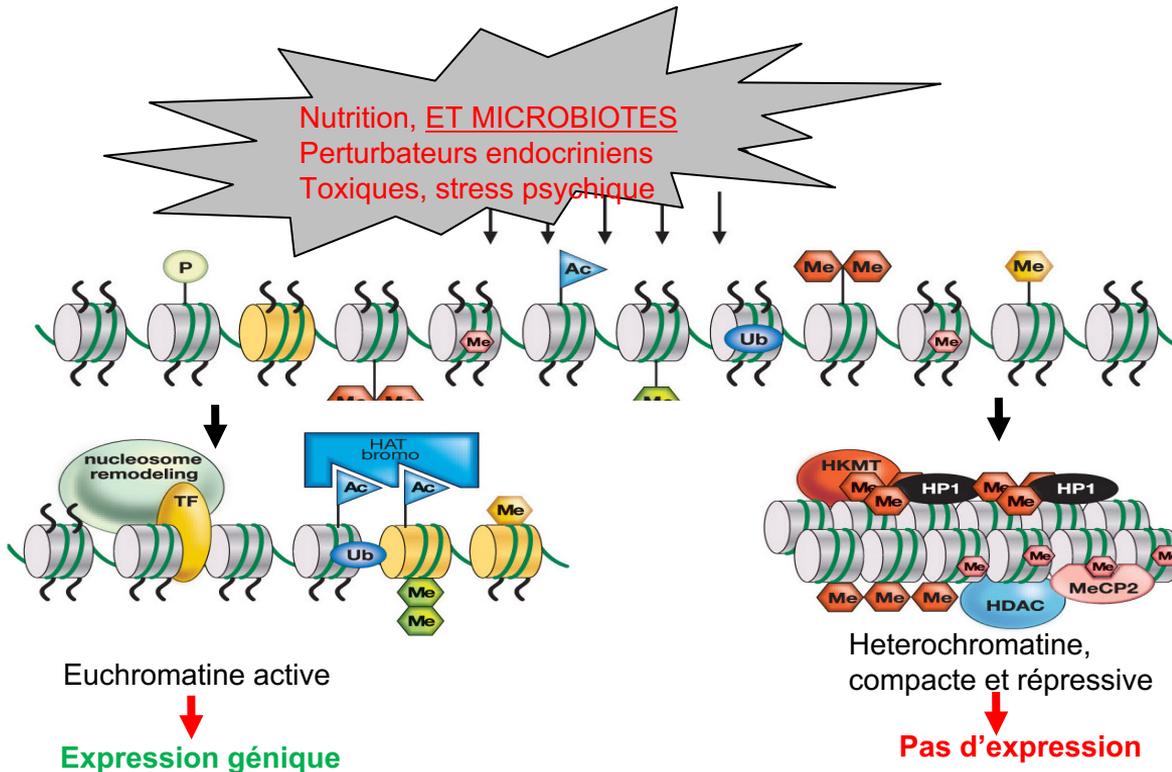
Bébés supplémentés avec un mélange GOS/inuline depuis la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois

Salvini et al J Nut 2011

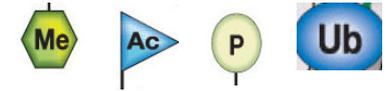
Prebiotiques: substrats dont l'utilisation sélective par les bactéries qu'il héberge, confère à l'hôte un avantage pour sa santé. Oligosides non digestibles



Programmation nutritionnelle et régulation épigénétique



Méthylation ADN 
 Modifications postraductionnelles
 des histones



MiRNA



Modifie la conformation de la
 chromatine et son accessibilité

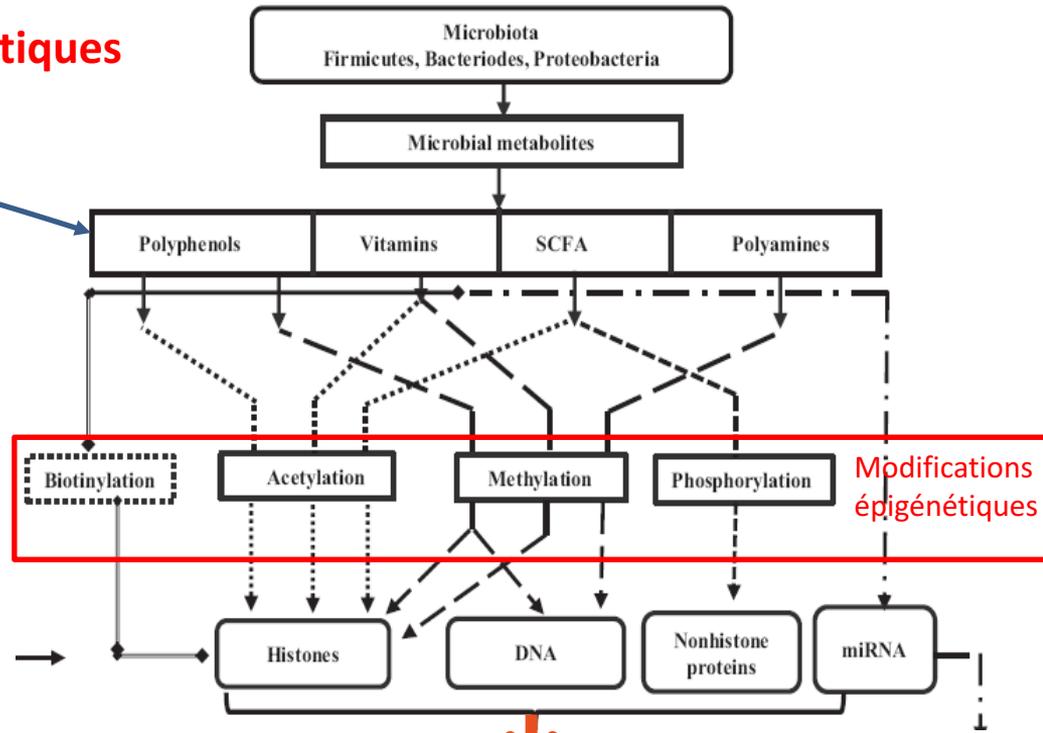
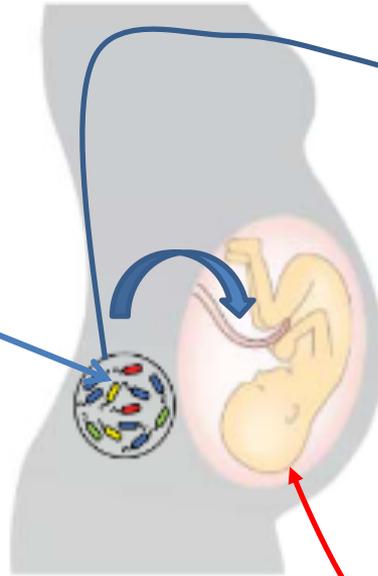
**Modifications épigénétiques: tous
 mécanismes qui participent à la régulation
 de l'expression de gènes sans modifier la
 séquence génomique dont dépend cette
 expression.
 Marques épigénétiques: transmissibles par
 mitose.**



Microbiotes et régulations épigénétiques

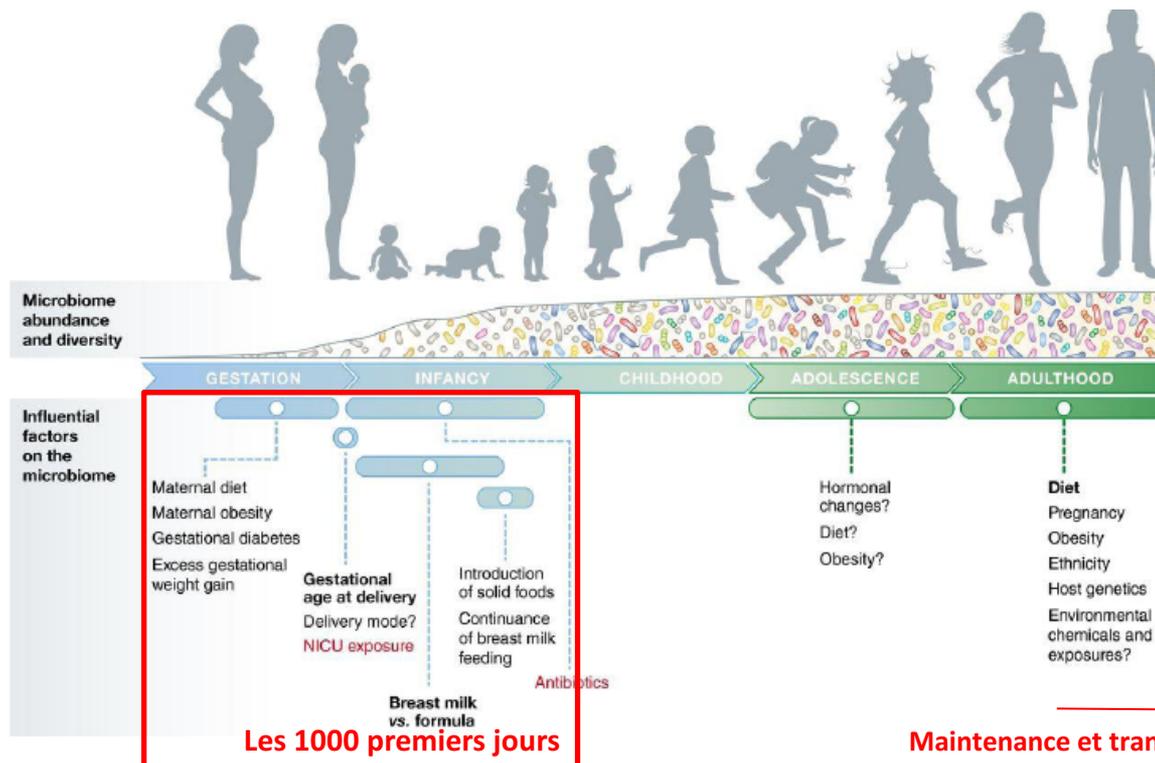


Aliments riches en fibres, en folates



Régulation de l'expression du génome du fœtus, du Nné,
Maturation des organes
Modulation de la fonction barrière Intestinale
Maintenance de l'empreinte





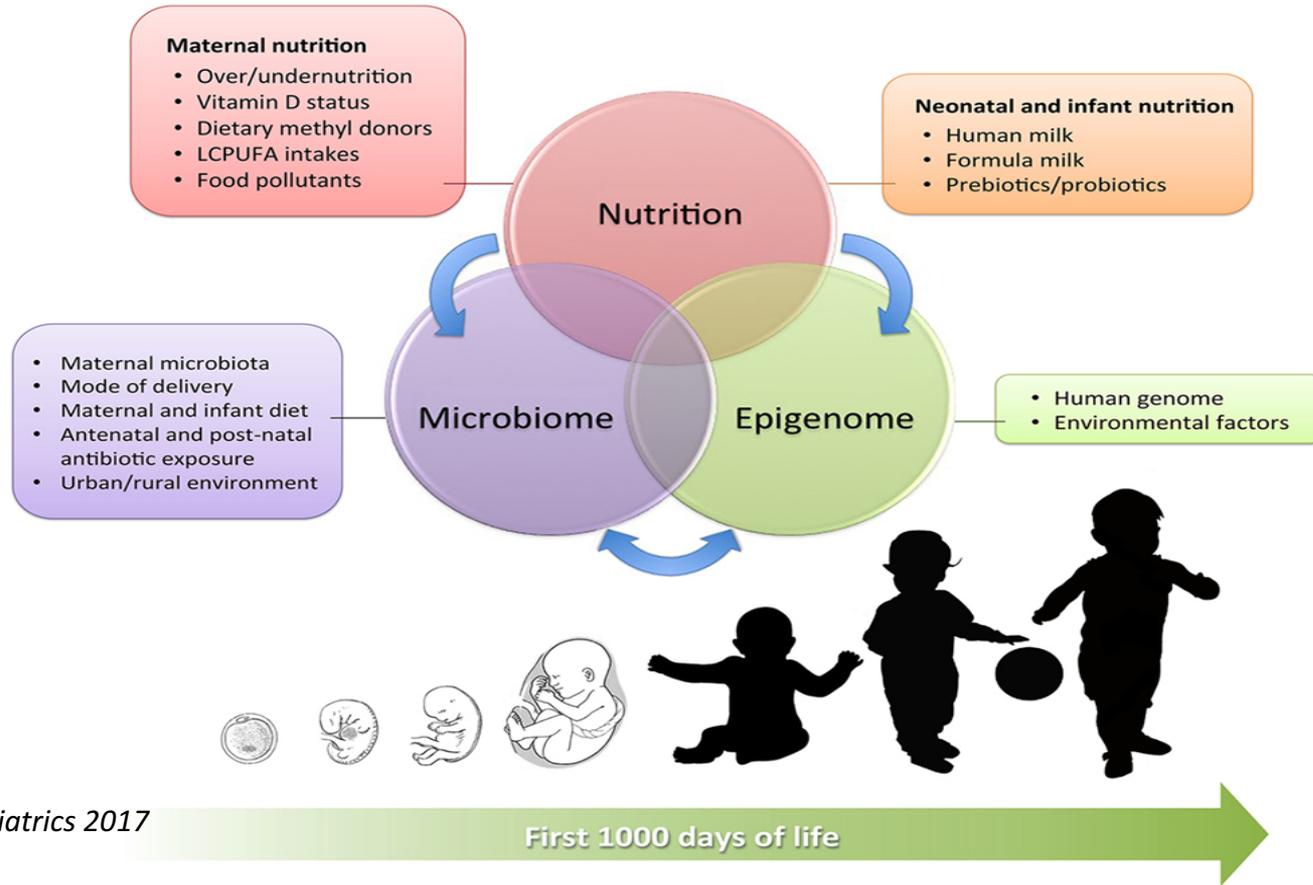
Aagaard et al., EMBO report 2016



Carrefours de l'innovation agricole



28 mars 2018
Espace de conférences | Paris



Indrio F, *Frontiers in Pediatrics* 2017





UMR PhAN

Dominique Darmaun

Jean-Christophe Rozé

Vincent Paillé

Gwenola Ledréan

Marie-Cécile Alexandre

Catherine Michel

Jean-Pierre Segain

Valérie Amarger

Francisco Bolaños

Bérengère Coupé

Aurore Martin

Isabelle Grit

Thomas Moyon

Blandine Castellano

Martine Rival



Food for Tomorrow | Cap Aliment
Research, Education & Innovation In Pays de la Loire

CSGA

LABERCA

PNCA

Micalis

MGP