



Carrefours de l'innovation  
agronomique



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

28 mars 2018 | Espace de conférences | Paris



# Axe microbiote-intestin-cerveau

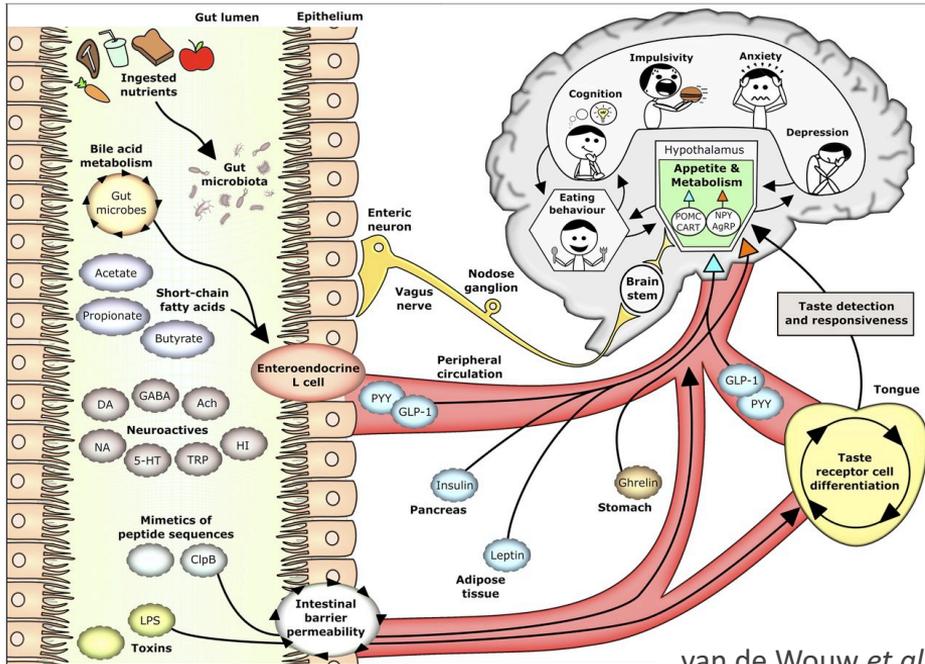
Etude fonctionnelle de l'axe microbiote-intestin-cerveau :

**Microbiote** : structure, composition et métabolisme

**Intestin** : motricité et barrière intestinale (perméabilité, immunité, etc.)

**Cerveau** : développement, plasticité, neurotransmission, régulation autonome, processus neurocognitifs, etc.

**Comportement** : alimentation, émotions, anxiété/dépression, cognition, etc.



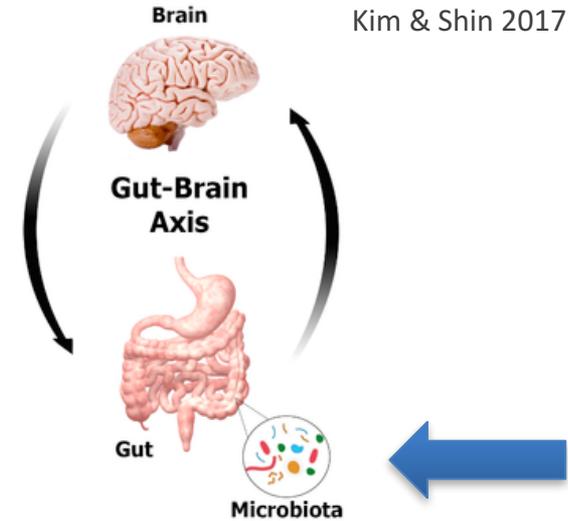
van de Wouw *et al.* 2017

Relation étroite entre axe microbiote-intestin-cerveau et les désordres neuropsychiatriques et alimentaires

Glenny *et al.* 2017

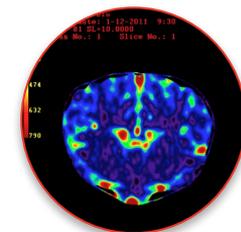
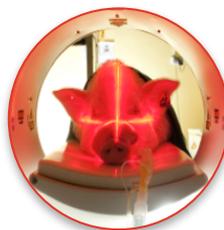
Temko *et al.* 2017

Kim & Shin 2017



En modifiant l'alimentation ou en utilisant des *psychobiotiques*, il est possible de moduler l'axe microbiote-intestin-cerveau et donc les comportements

Sarkar *et al.* 2016



# Mise en évidence d'une programmation nutritionnelle précoce du métabolisme, des capacités cognitives et du comportement alimentaire chez le modèle porcin

**David VAL-LAILLET**

*INRA, INSERM, Univ Rennes, NuMeCan*

Master 2 de  
Marie BESSON



Master 2 de  
Isabelle LUNEAU



Master 2 et thèse de  
Yentl GAUTIER

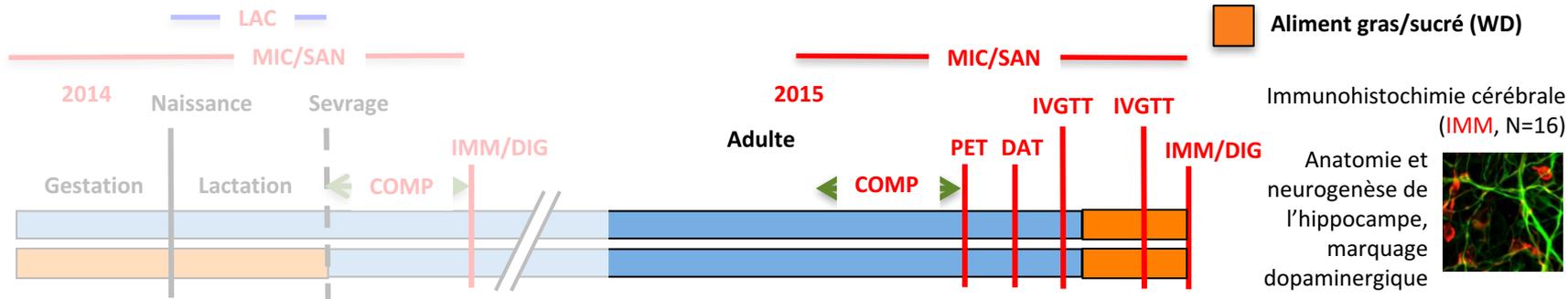
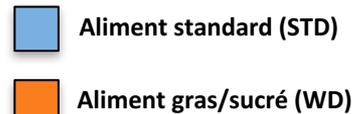


28 mars 2018

Espace de conférences | Paris



# Protocole expérimental chez l'adulte

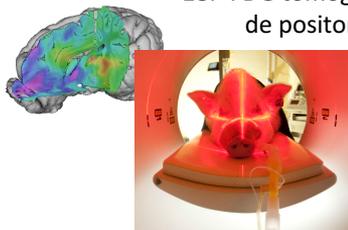


Comportement alimentaire et cognition  
(COMP, N=32)



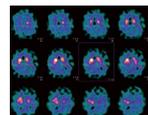
Tests cognitifs et comportement alimentaire (hédonisme, motivation, sélection, patterns)

18F-FDG tomographie par émission de positons (PET, N=20)



Exploration du métabolisme glucidique basal du cerveau

123I-iodoflupane tomographie à émission monophotonique (DAT, N=16)



Imagerie du transporteur dopamine



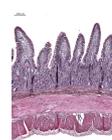
Prélèvements fèces (MIC, N=32)  
Activité fermentaire du microbiote



Prélèvements colostrum/lait (LAC, N=10)  
Composition lipidique



Prélèvements sanguins (SAN, N=32)  
Glucose, insuline, lipides sanguins, haptoglobine, etc.  
IVGTT (N=16)



Prélèvements système digestif (DIG, N=16)  
Histologie intestin, pancréas, marqueurs inflammation, etc.

# Test cognitif du holeboard chez le jeune et l'adulte



Scores de mémoire plus élevés chez WD en comparaison des SD : capacités cognitives et/ou motivation pour les récompenses alimentaires accrue(s)

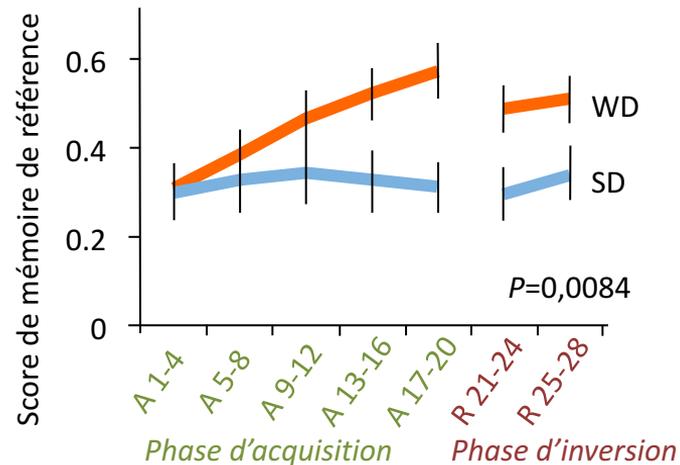
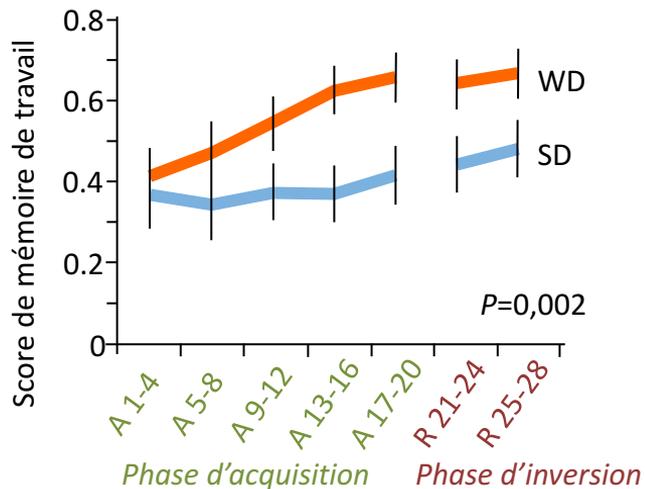
Disparition de cet effet chez les adultes

Val-Laillet *et al.* 2017 *FASEB J*

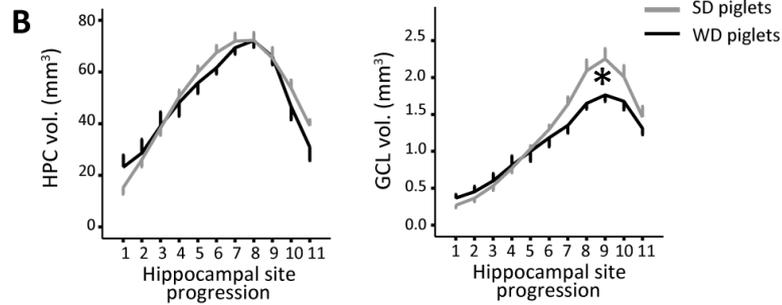
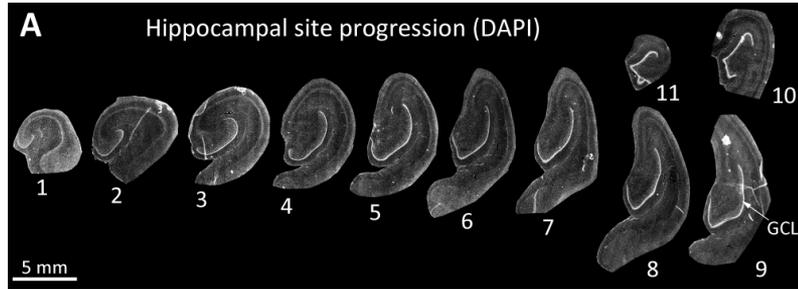


Gautier *et al.* 2018 *FASEB J en révision*

Résultats tests de holeboard  
chez le jeune



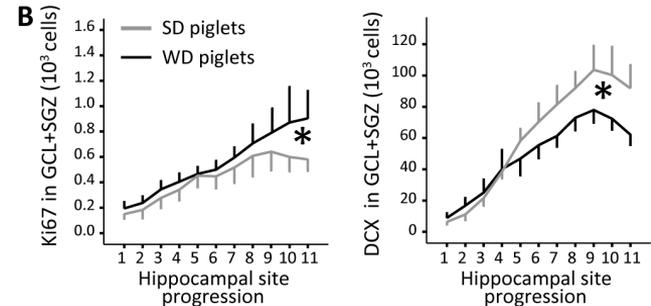
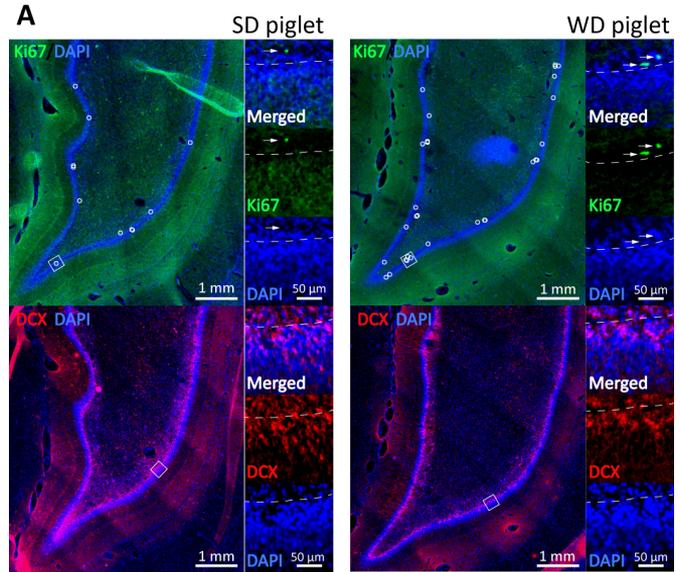
# Neurogenèse hippocampique chez le jeune



Diminution de la couche de cellules granulaires de l'hippocampe chez les WD

Augmentation de la prolifération cellulaire mais réduction de la neurogenèse

Ces résultats suggèrent plutôt une diminution des capacités cognitives



# Test cognitif du labyrinthe chez l'adulte



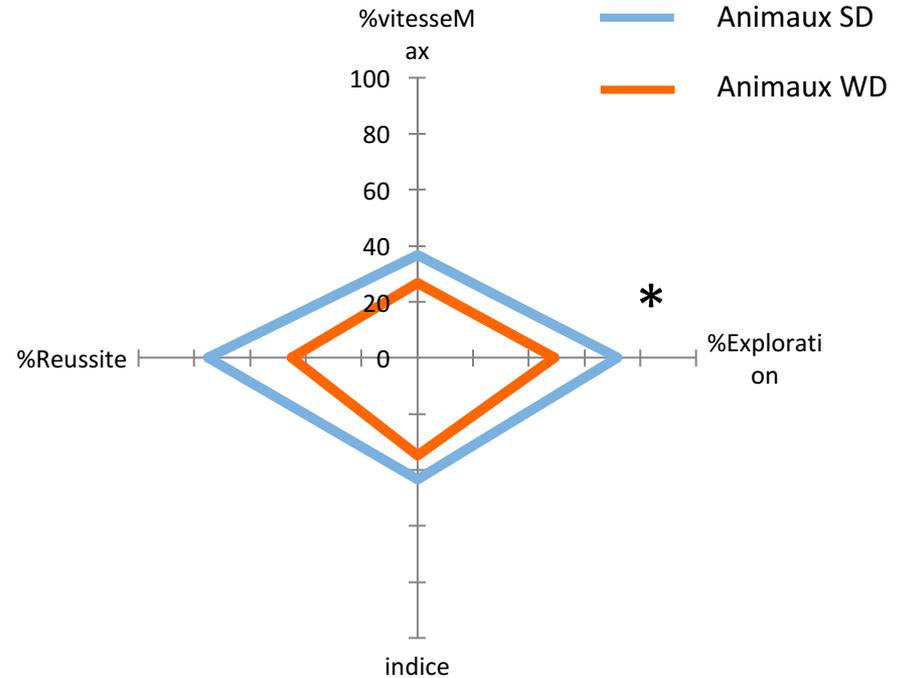
Phase d'acquisition

23	25	15	14	13
22	7	8	9	12
21	6	5	10	11
20	3	4	18	24
16	2	1	17	19

Phase « reverse »

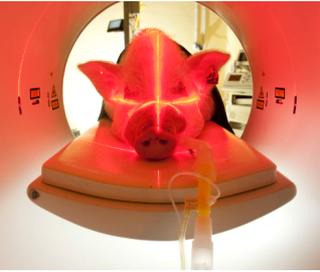
13	14	15	25	23
12	9	8	7	22
11	10	20	6	21
17	18	19	5	4
24	16	1	2	3

Performances moyennes (%) des groupes en acquisition en fonction du régime maternel



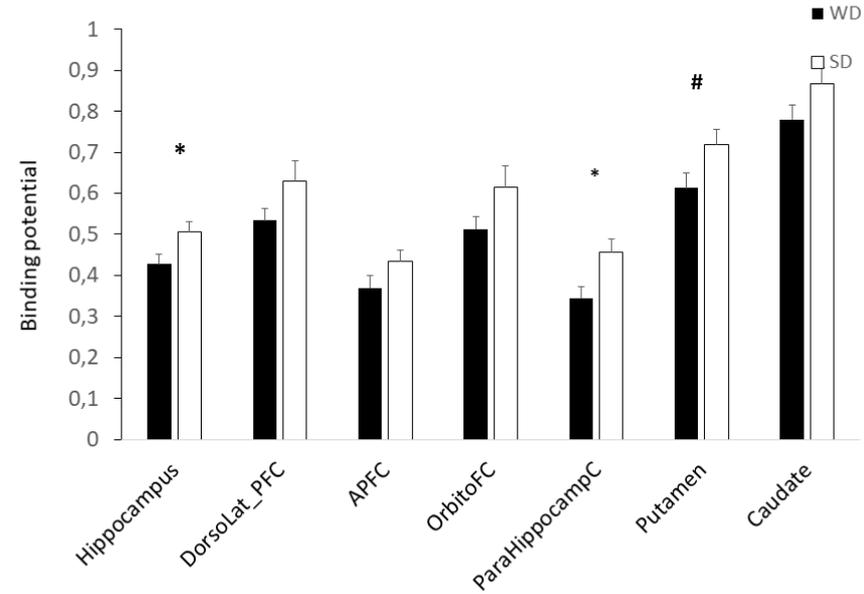
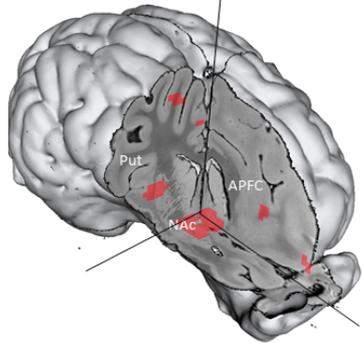
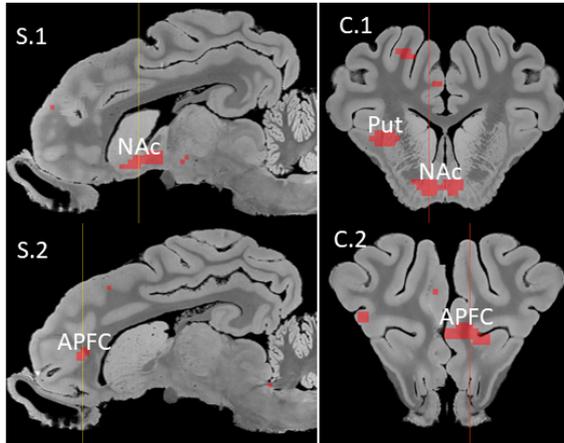
Capacités cognitives des miniporcs WD réduites en comparaison des animaux SD

# Imagerie fonctionnelle cérébrale chez l'adulte



3D

**APFC** : cortex préfrontal antérieur  
**Put** : putamen (striatum dorsal)  
**NAc** : nucleus accumbens (striatum ventral)

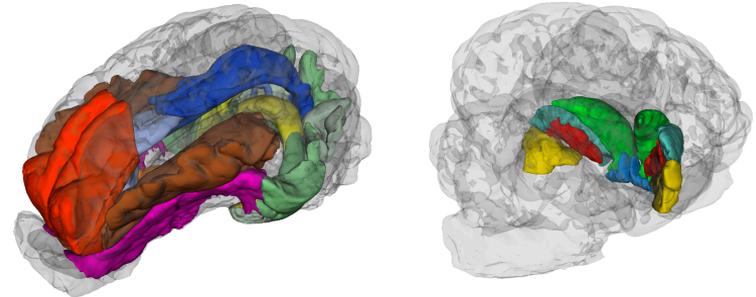


TEP

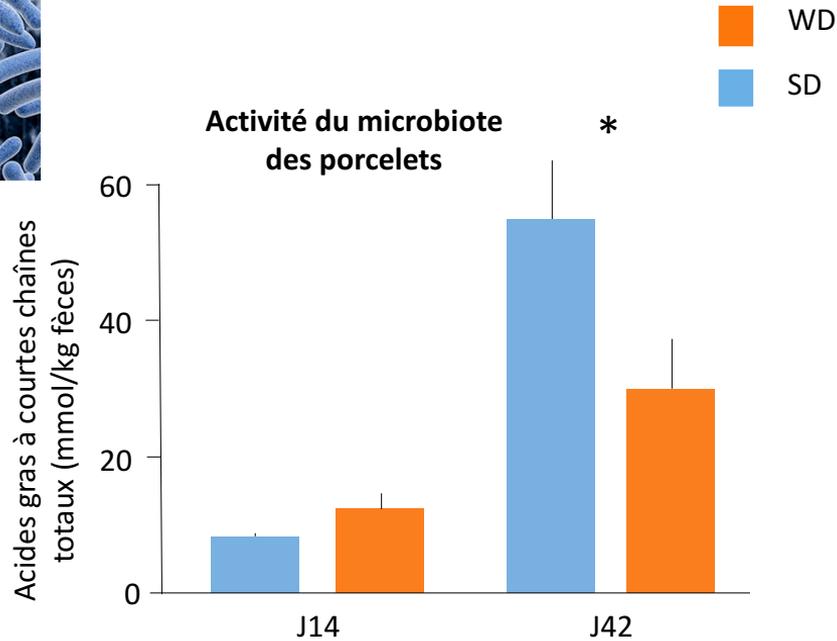
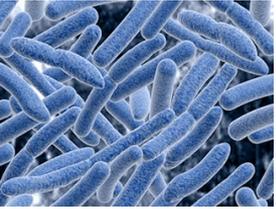
Le métabolisme cérébral du glucose est diminué chez les adultes WD normopondéraux dans le striatum et le cortex préfrontal

DAT-Scan

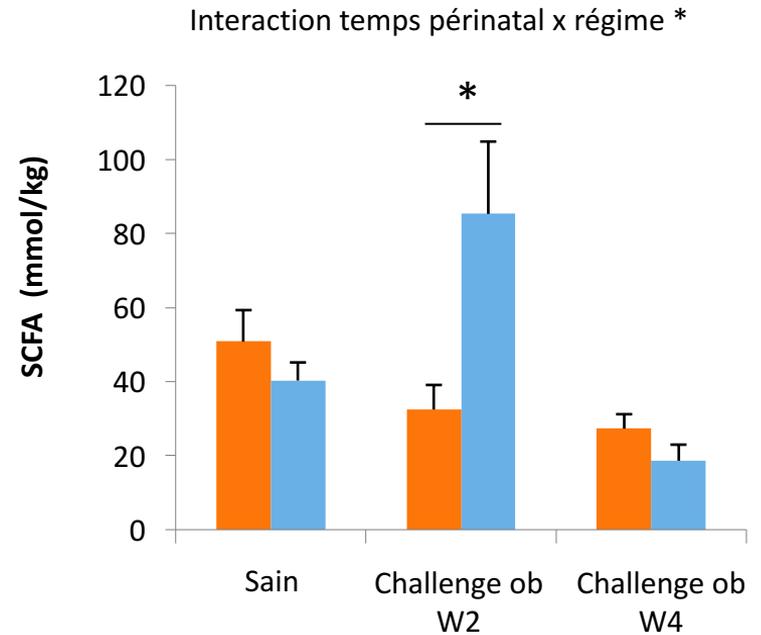
La disponibilité des transporteurs dopamine/sérotonine est diminuée chez les WD dans les structures hippocampiques et le putamen



# Microbiote et challenge obésogène à l'âge adulte



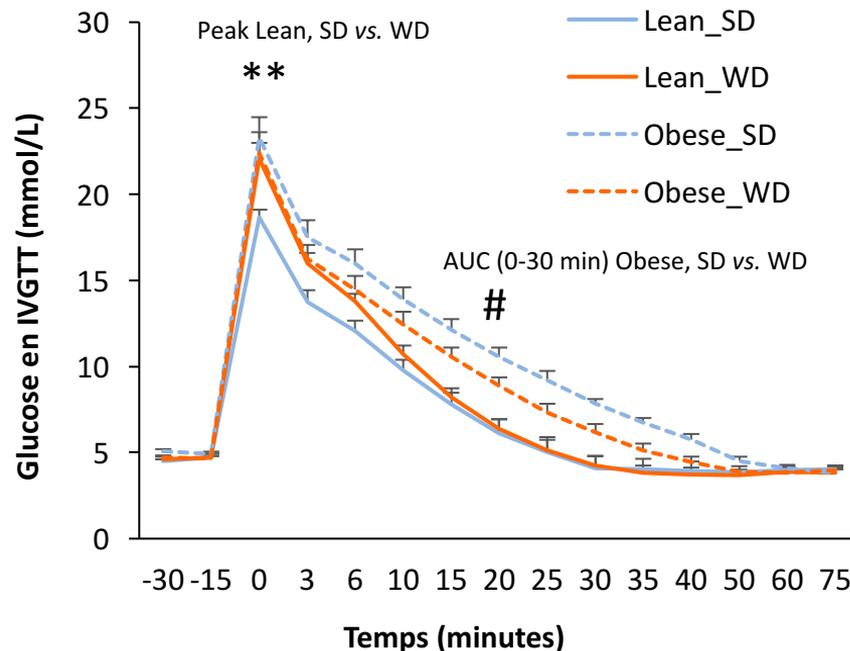
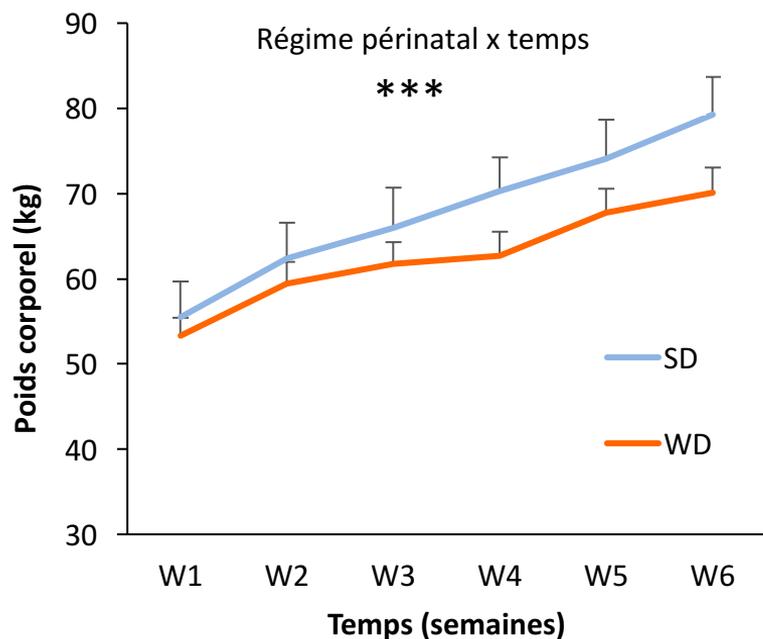
L'activité fermentaire du microbiote intestinal est réduite chez les jeunes après sevrage...



...mais cet effet n'est révélé à l'âge adulte que lors d'un challenge obésogène

Ces différences peuvent être imputables à un primobiote différent, ce qui conduirait à une adaptation différente aux régimes alimentaires à court et long terme

# Adaptation métabolique à un régime obésogène à l'âge adulte



Curieusement, les WD semblent mieux adaptés au challenge obésogène d'un point de vue métabolique (prise de poids, tolérance au glucose, etc.)



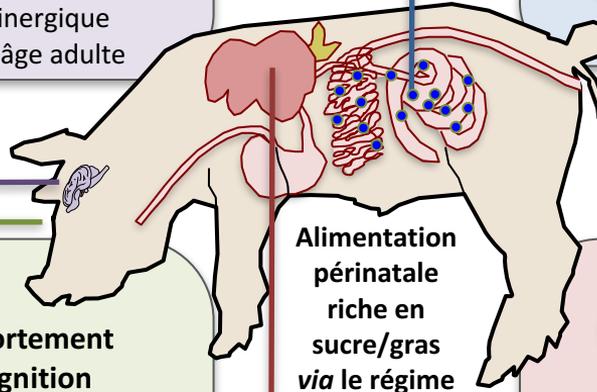
### Plasticité et métabolisme cérébral, neurotransmission

- Neurogenèse hippocampique dans le jeune âge
- Métabolisme du circuit de la récompense à l'âge adulte
- Neurotransmission dopaminergique et/ou sérotoninergique à l'âge adulte



### Microbiote intestinal

- Activité fermentaire du microbiote dans le jeune âge
- Activité fermentaire en réponse à un challenge obésogène à l'âge adulte



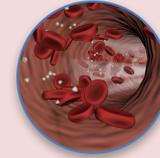
Alimentation périnatale riche en sucre/gras via le régime maternel

Val-Laillet & Le Huërou-Luron 2018 *Innov Agro*



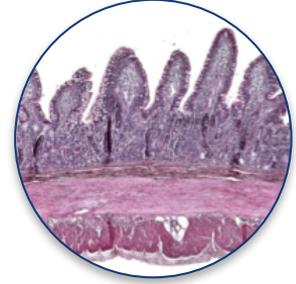
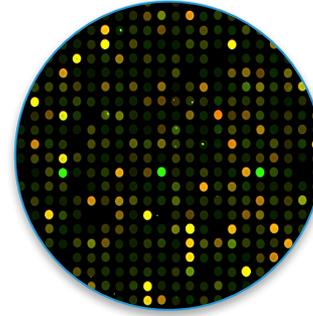
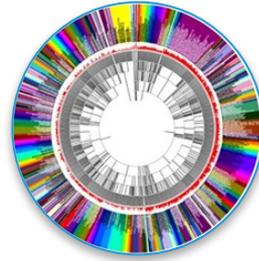
### Comportement et cognition

- Compétences cognitives et/ou motivation alimentaire lors d'un test de mémorisation spatiale avec récompenses sucrées/grasses dans le jeune âge
- Compétences cognitives lors d'un test de mémorisation spatiale sans récompenses sucrées/grasses à l'âge adulte



### Facteurs métaboliques

- Taux de cholestérol et d'acides gras libres plasmatiques dans le jeune âge
- Intolérance au glucose chez l'adulte normopondéral
- Tolérance au glucose à l'âge adulte après challenge obésogène
- Consommation et poids corporel après challenge obésogène



# Rôle du microbiote dans la programmation nutritionnelle précoce chez le modèle porcin

**Isabelle Le HUËROU-LURON**

*INRA, INSERM, Univ Rennes, NuMeCan*

Master 2 et thèse de  
Cindy LE BOURGOT



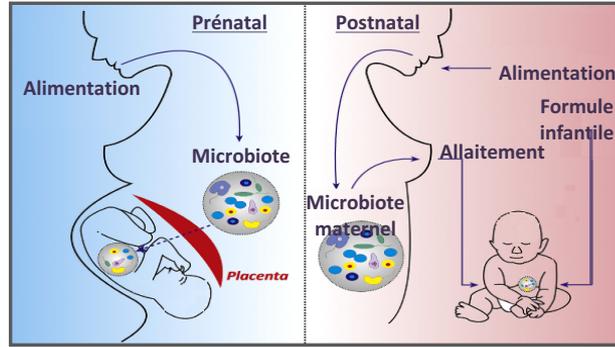
28 mars 2018

Espace de conférences | Paris



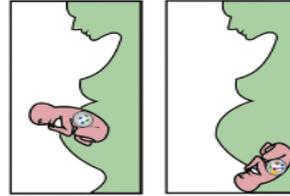
# Chez le nouveau-né, la mise en place du microbiote intestinal est influencé notamment par des facteurs maternels

## Alimentation et microbiote maternel



## Mode d'accouchement

Césarienne vs voie basse



## Statut physiologique



Facteurs d'origine maternelle

Origine des bactéries présentes chez le nouveau-né



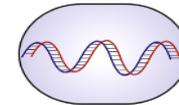
>60%



Traitement (antibiotiques, etc.)



Environnement



Génétique

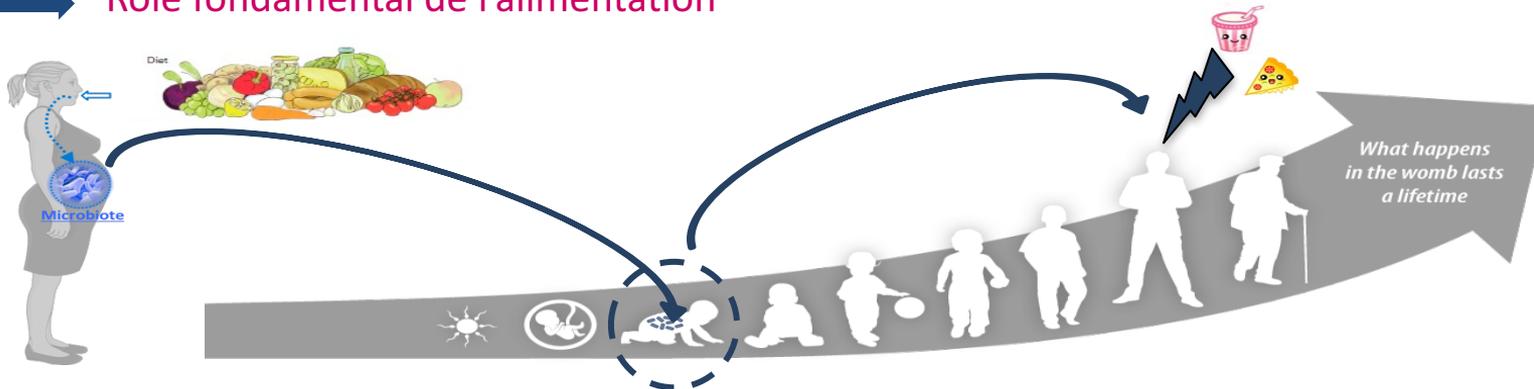
# Origine Développementale de la Santé et des Maladies



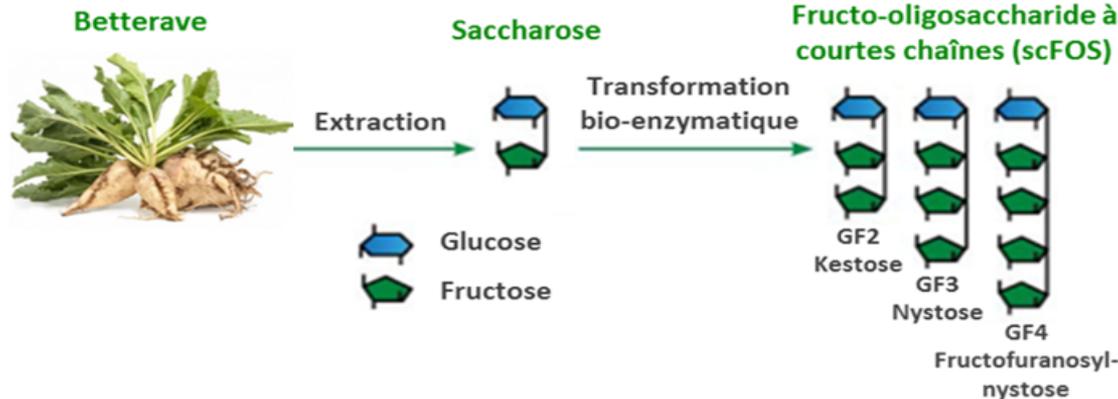
Période postnatale précoce = période clef



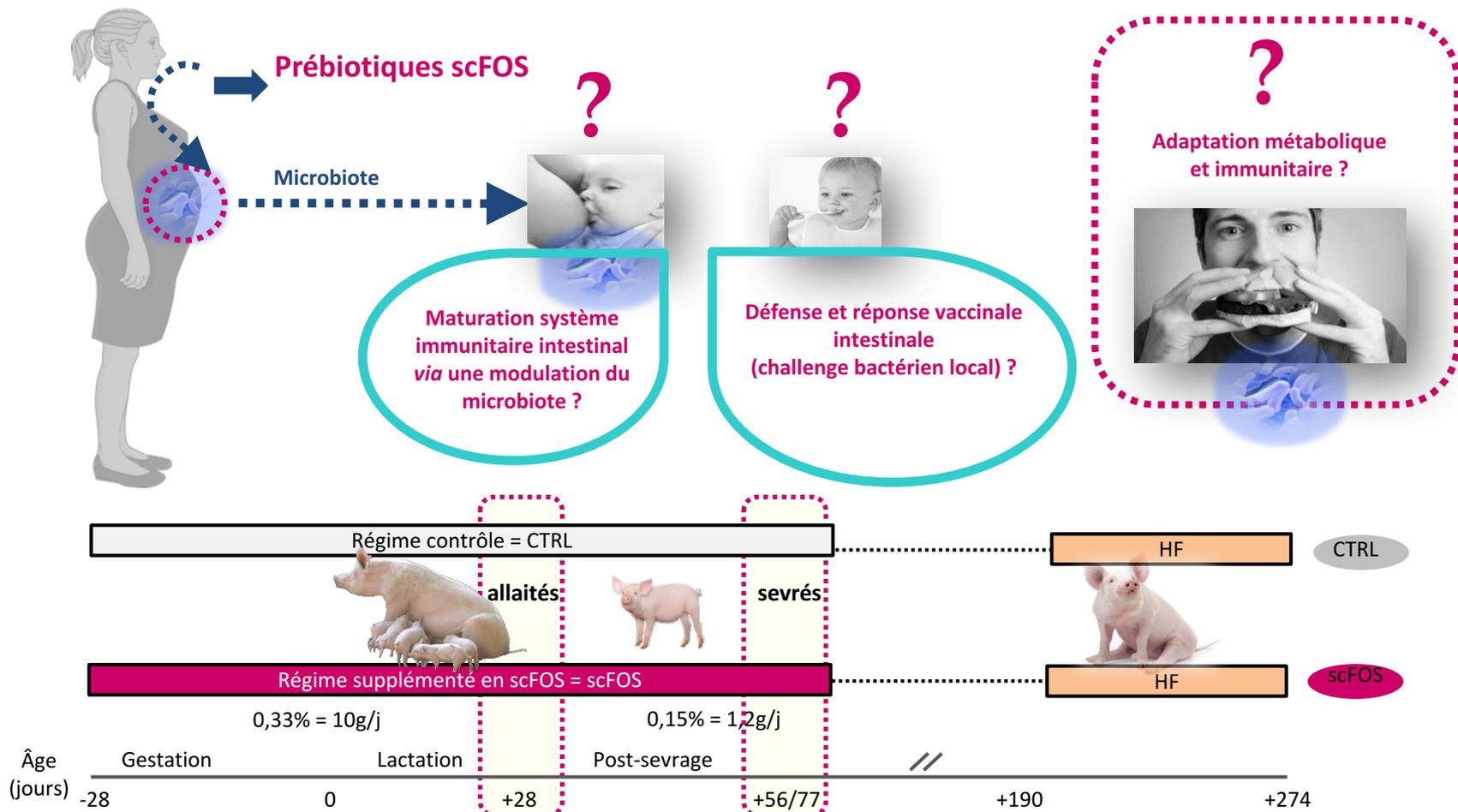
➔ Rôle fondamental de l'alimentation



Prébiotiques  
scFOS



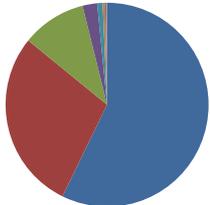
# Quels effets aux différents stades de la vie ?



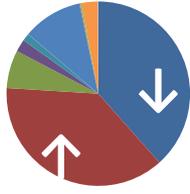
# ScFOS périnatal et microbiote du jeune allaité



## Phylum



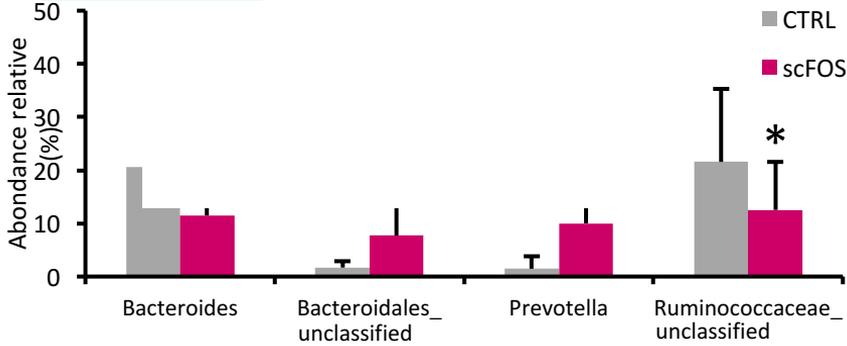
CTRL  
n=5



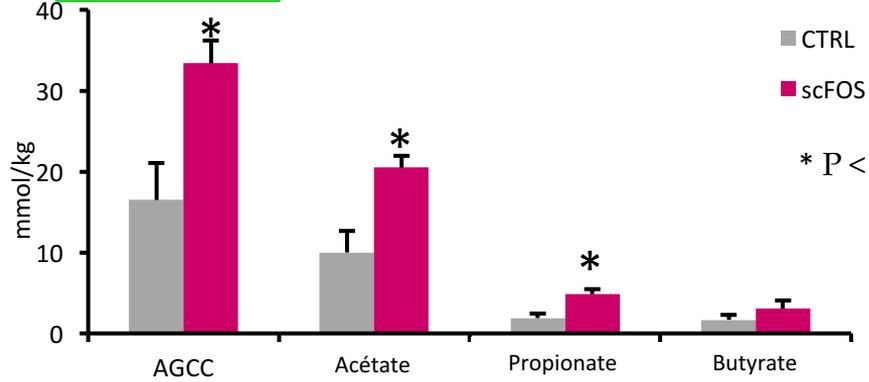
scFOS  
n=5

- Firmicutes ↓
- Bacteroidetes ↑
- Proteobacteria
- Bacteria\_unclassified
- Synergistetes
- Tenericutes
- Spirochaetae
- Lentisphaerae
- Actinobacteria
- Planctomycetes
- Elusimicrobia

## Genre



## AGCC



\* P < 0,05

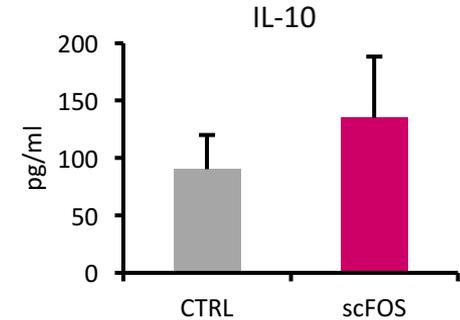
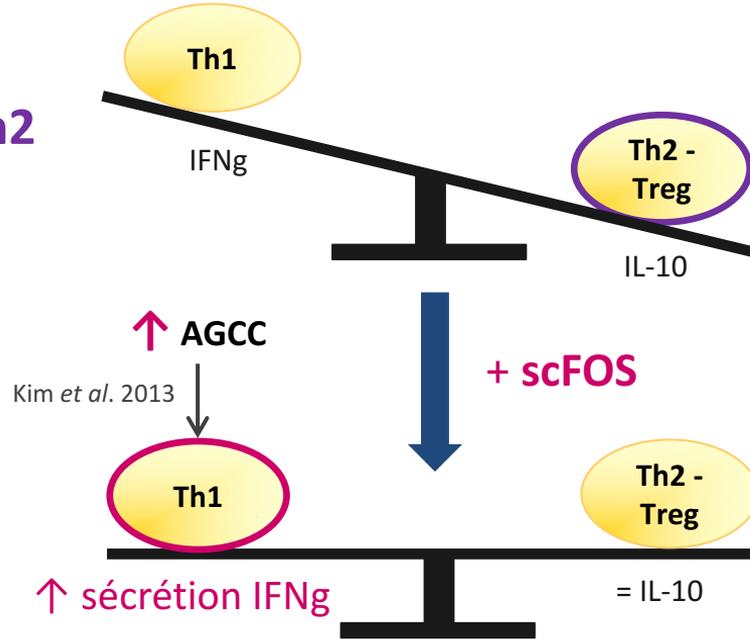
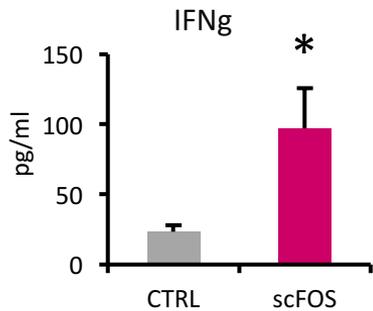
## Métabolome fécal



➡ Modification de la composition et de l'activité métabolique du microbiote du jeune

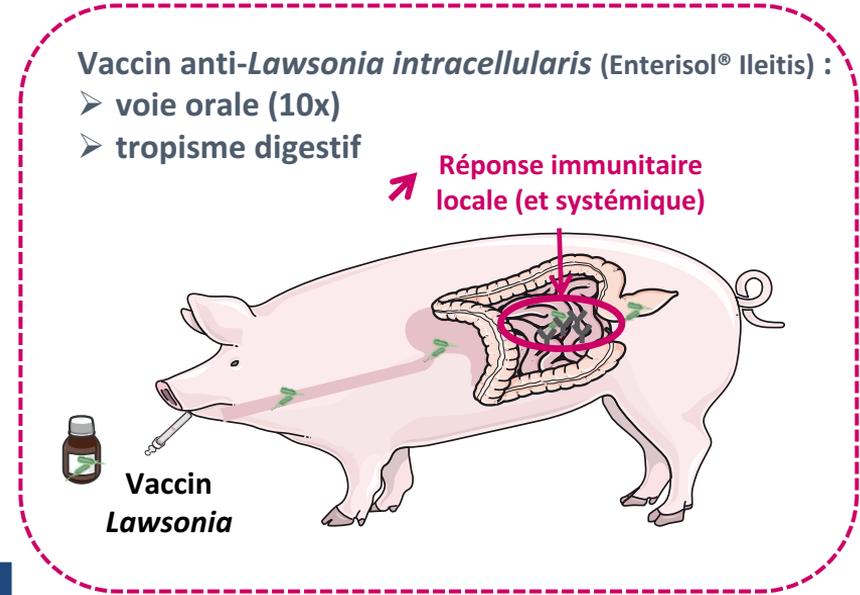
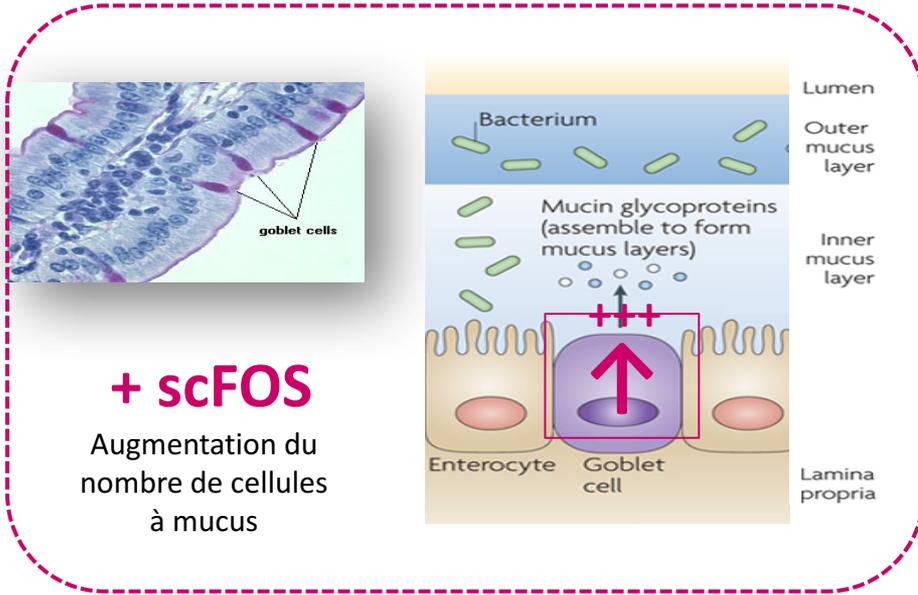
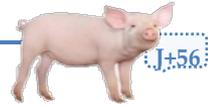


**Nouveau-né**  
= biais vers profil **pro-Th2**



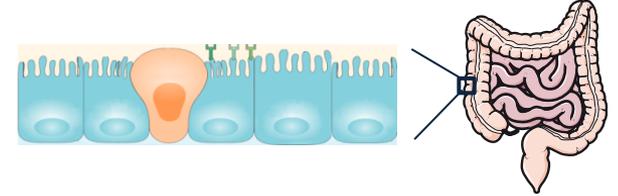
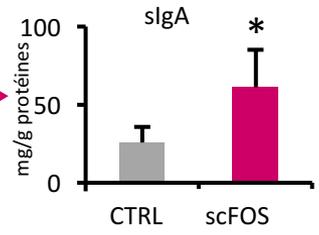
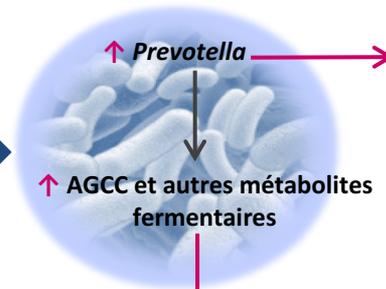
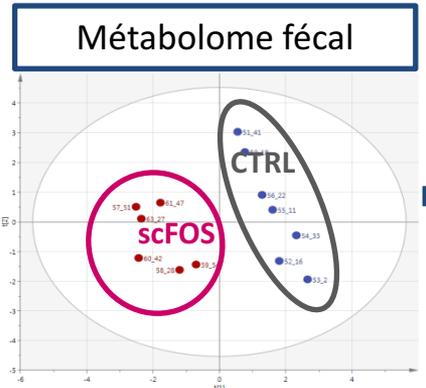
➡ Accélération de la maturation = Balance Th1/Th2-Treg

# ScFOS périnatal et fonction immunitaire intestinale post-sevrage

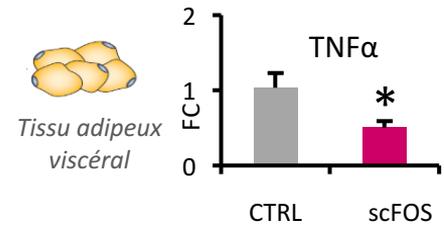
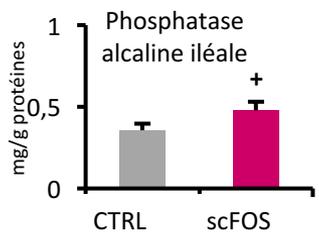


➔ Amélioration des défenses intestinales et de la réponse vaccinale

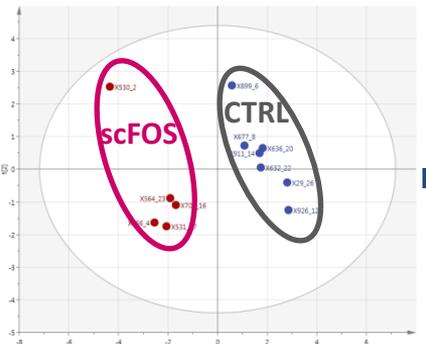
# ScFOS périnatal et métabolisme de l'adulte après challenge HF



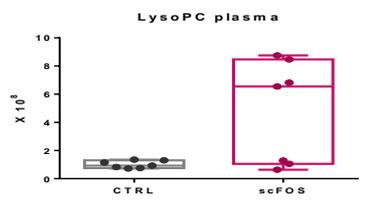
Amélioration des défenses intestinales de l'organisme  
-> réduction état inflammatoire



### Métabolome plasmatique



Lysophosphatidylcholine (18:0) (LysoPC)



↑ LysoPC (18:0) -> amélioration du contrôle glucidique

LysoPC impliqué dans métabolisme du cholestérol et glucidique (Frasch et al. 2007)



### Gestation-lactation

Supplémentation maternelle en prébiotiques  
(scFOS)

Modification du microbiote

Qualité immune du colostrum  
(IgA, TGFb1)

### Adulte

Modification du microbiote

Défenses intestinales  
(slgA, phosphatase alcaline)

Activité de l'axe entéro-pancréatique  
(sécrétion GLP-1, sensibilité du pancréas au glucose)



### Allaitement

Modification du microbiote

Maturation du système immunitaire  
(équilibre Th1/Th2-Treg balance,  
slgA, cellules CD4+ activées)



### Sevrage

Défenses intestinales  
(nb de cellules à mucus,  
cytokines, slgA)

Réponse vaccinale à  
bactérie *Lawsonia intracellularis*  
(à tropisme intestinal)

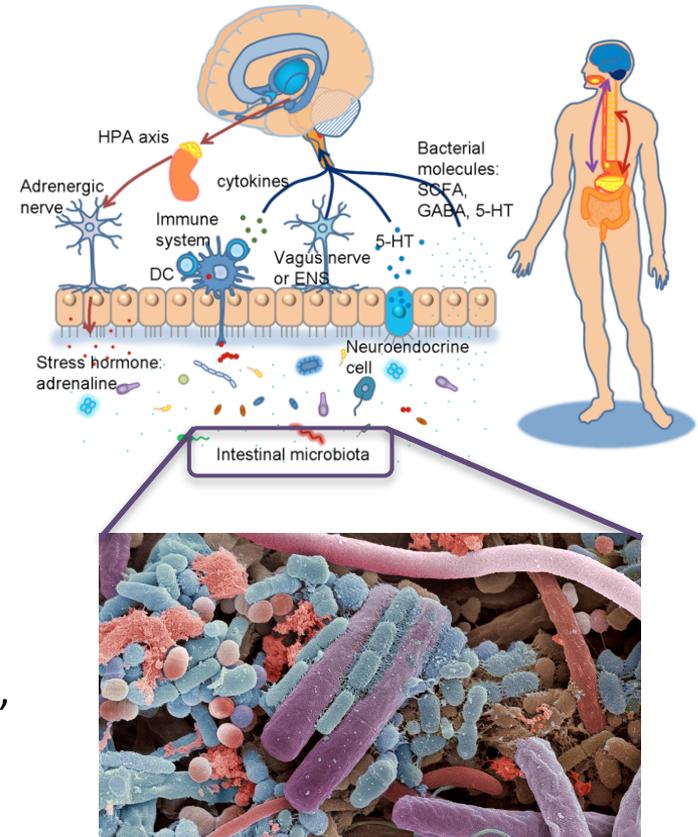


# Conclusions et perspectives

L'alimentation maternelle a des effets durables sur le fonctionnement de l'axe microbiote-intestin-cerveau

L'alimentation maternelle est un levier pertinent pour renforcer les défenses et capacités d'adaptation du futur adulte à un environnement nutritionnel défavorable

Le microbiote est une cible majeure pour développer de nouvelles stratégies nutritionnelles préventives chez la mère, avec un impact sur la descendance



# Remerciements



Tous les personnels de l'UMR 1341 NuMeCan

Charles-Henri Malbert, plateforme PRISM Ani-Scans

Les personnels de l'Unité Expérimentale Porcs de Rennes (UEPR) impliqués dans les projets



Carrefours de l'innovation  
agricole



28 mars 2018

Espace de conférences | Paris