



**HAL**  
open science

## Le transfert néonatal de microbiote intestinal corrige partiellement les défauts de microbiote constatés chez les rats ayant subi un retard de croissance intra-utérin

Julie Macher, Thomas Moyon, Jean-Pierre Segain, Catherine Michel

### ► To cite this version:

Julie Macher, Thomas Moyon, Jean-Pierre Segain, Catherine Michel. Le transfert néonatal de microbiote intestinal corrige partiellement les défauts de microbiote constatés chez les rats ayant subi un retard de croissance intra-utérin. Journées Francophones de Nutrition JFN 2015, Dec 2015, Marseille, France. 10.1016/j.nupar.2016.10.042 . hal-01602067

**HAL Id: hal-01602067**

**<https://hal.science/hal-01602067>**

Submitted on 3 Jun 2020

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

– chez des souris soumises au modèle de stress d'évitement de l'eau (WAS), consistant à placer les souris une heure par jour pendant 10 jours sur une petite plateforme au milieu d'une bassine d'eau et ;

– chez des souris au 28<sup>e</sup> jour après l'injection de TNBS en intracolique (post-TNBS). La perméabilité intestinale a été évaluée en étudiant les flux de FITC-dextran (4 kDa) sur des segments coliques placés en chambre de Ussing.

**Résultats et analyse statistique** Les souris WAS et post-TNBS présentaient une hyper-perméabilité colique par rapport au souris contrôles (1,5 et 3,0 fois, respectivement,  $p < 0,05$ ) avec une diminution d'expression des protéines de jonctions serrées (occludine, claudine-1 et ZO-1). Les souris WAS présentaient des signes inflammatoires au niveau colique (augmentation des taux d'ARNm des cytokines pro-inflammatoires et MPO) alors que les taux des ARNm codant les cytokines inflammatoires étaient restaurés chez les souris post-TNBS. L'activité *trypsin-like* du protéasome était significativement augmentée chez les souris WAS (2,53 fois,  $p < 0,05$ ) et post-TNBS (2,56 fois,  $p < 0,05$ ), ainsi que le ratio d'expression des sous unités du protéasome  $\beta 2$  inducible/ $\beta 2$  constitutive, suggérant ainsi la formation d'un immunoprotéasome. L'injection intra-péritonéale d'un inhibiteur spécifique de l'immunoprotéasome de j1 à j10 chez les souris WAS et de j21 à j28 chez les souris post-TNBS diminuait significativement la perméabilité intestinale (–1,9 et –3,4 fois, respectivement,  $p < 0,05$ ). Pour confirmer ces résultats, nous avons réalisé le modèle WAS chez des souris invalidées pour la sous unité  $\beta 2$  inducible du protéasome. Chez les souris  $\beta 2i^{-/-}$ , le WAS n'induisait pas d'augmentation de la perméabilité intestinale, ce qui était associé à une expression des protéines de jonctions serrées normales. Nous avons également observé une diminution du nombre de fèces expulsés chez les souris  $\beta 2i^{-/-}$  ( $p < 0,05$ ), suggérant une diminution de la motricité colique.

**Conclusion** Le système ubiquitine protéasome est impliqué dans les modifications de la fonction de barrière intestinale dans ces deux modèles et pourrait être une cible thérapeutique pour limiter l'hyper-perméabilité colique chez les patients SII.

**Déclaration de liens d'intérêts** Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nupar.2016.10.041>

### P303

#### Le transfert néonatal de microbiote intestinal corrige partiellement les défauts de microbiote constatés chez les rats ayant subi un retard de croissance intra-utérin

J. Macher, T. Moyon, J.-P. Segain, C. Michel\*

UMR 1280 PhAN, Inra, Nantes, France

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [julie.macher@gmail.com](mailto:julie.macher@gmail.com) (C. Michel)

**Introduction et but de l'étude** Nous avons montré que le microbiote est altéré chez des rats ayant subi un retard de croissance intra-utérin (RCIU) au cours du développement néonatal mais aussi chez les animaux devenus adultes [1]. Puisque :

– le microbiote néonatal est réputé particulièrement sensible à la modulation [2] et ;

– le transfert de microbiote apparaît aujourd'hui comme une possibilité prometteuse de manipuler la composition du microbiote intestinal [3], nous avons testé, chez le rat, la capacité de transferts répétés de microbiote au cours du développement néonatal à corriger à long terme les défauts de composition du microbiote intestinal induit par le RCIU.

**Matériel et méthodes** Le RCIU était obtenu par restriction protéique des mères au cours de la gestation (8 % vs. 20 %). Un transfert de microbiote, provenant du contenu caecal de rats contrôles, a été réalisé par gavage oral de rats ayant eu un RCIU, aux 12<sup>e</sup> et 16<sup>e</sup> jours de vie (RCIU + M). Les impacts de ces transferts sur le microbiote caecal ont été quantifiés par qPCR [4], à j22 et j63.

**Résultats et analyse statistique** À j22, l'existence d'altérations du microbiote associées au RCIU était confirmée (moindres densités en bactéries totales, en firmicutes et bacteroidetes chez les individus ayant eu un RCIU) et attestée par la discrimination des deux groupes d'animaux par analyse en composantes principales (ACP) des densités bactériennes quantifiées. Les transferts néonataux de microbiote corrigeaient ces altérations à j22 : l'ACP révélait une plus grande proximité entre les animaux transférés et les contrôles comparativement aux ani-

maux RCIU. À j63, l'ACP permettait encore de discriminer les animaux RCIU des animaux contrôles et les densités en plusieurs groupes bactériens différaient entre les deux groupes (Tableau 1). Le transfert néonatal de microbiote corrigeait certaines de ces altérations mais aggravait l'écart de densité en *Allobaculum* sp et induisait une diminution des bactéries apparentées à *R. intestinalis*.

**Conclusion** Notre étude confirme l'existence d'altérations durables de la composition du microbiote intestinal chez les rats RCIU et illustre la possibilité de corriger, au moins partiellement, ces altérations par transfert néonatal de microbiote. La capacité de ces transferts à reverser la susceptibilité accrue des animaux RCIU aux pathologies coliques [5] reste à établir. Quoi qu'il en soit, ce travail atteste de la sensibilité du microbiote à la programmation néonatale, et devrait motiver la prise en compte de cette programmation en nutrition néonatale.

**Tableau 1** Densités bactériennes (log équivalent bactéries.g<sup>-1</sup>, moy ± se) observées à j63 dans les contenus caecaux des animaux contrôles, RCIU et RCIU + M.

	Firmicutes	<i>Ruminococcus</i> sp	<i>C. leptum</i> cluster	<i>R. intestinalis</i> cluster	<i>Allobaculum</i> sp	<i>A. muciniphila</i>
CTL	10,95 ± 0,10 a	10,27 ± 0,10 ab	9,04 ± 0,12 a	8,15 ± 0,22 a	7,90 ± 0,11a	6,31 ± 0,05 a
RCIU	10,68 ± 0,02 bc	10,11 ± 0,03 a	8,82 ± 0,04 b	8,25 ± 0,23 a	8,35 ± 0,20b	7,21 ± 0,38 b
RCIU + M	10,89 ± 0,12 ac	10,29 ± 0,70 b	9,07 ± 0,09 a	7,35 ± 0,25 b	8,98 ± 0,16c	6,79 ± 0,29 ab

**Déclaration de liens d'intérêts** Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

**Références**

- [1] Faņa-Berthon, et al. JPN 2010;51:402–13.
- [2] Arrietta, et al. Front Immunol 2014;5:427.
- [3] Couturier-Maillard, et al. J Clin Invest 2013;123:700.
- [4] Morel, et al. Nutrition 2015;31:515.
- [5] Haure-Mirande, et al. J Dev Orig Health Dis. 2013;4(Suppl 1.):S35.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nupar.2016.10.042>

### P304

#### Rôle du dialogue entre le tissu adipeux et l'intestin dans le maintien de l'homéostasie intestinale

B. Goustard\*, F. Devime, E. Maximin, J.-M. Chatel, P. Langella, C. Heberden, V. Douard

Micalis, Inra, Jouy-en-Josas, France

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [benedicte.goustard@supagro.inra.fr](mailto:benedicte.goustard@supagro.inra.fr) (B. Goustard)

**Introduction et but de l'étude** Il est communément accepté que l'obésité, d'origine génétique ou alimentaire, est liée à une altération des fonctions de barrière de l'intestin, elle-même conséquence de l'inflammation de cet organe. L'endotoxémie résultant de l'altération de la barrière intestinale joue un rôle important dans la mise en place de l'inflammation des tissus périphériques. Or, des travaux récents ont montré une absence d'effet des régimes très riches en lipides sur l'inflammation de bas bruit. Ces travaux suggèrent également un rôle clé de l'intestin dans la prévention de la mise en place de l'inflammation de bas bruit via l'augmentation de l'expression des protéines à mucus. En parallèle, une autre étude a montré que l'inhibition du développement du tissu adipeux (TA) rendait l'intestin plus susceptible à l'induction de colite expérimentale. Notre objectif est de clarifier la relation de causalité entre l'hypertrophie du TA et l'homéostasie intestinale dans le contexte de l'obésité et de déterminer le rôle du microbiote dans ce dialogue.

**Matériel et méthodes** Afin de répondre à ces questions, des modèles de rats prédisposés (OP) et résistants (OR) à l'obésité ainsi que des rats axéniques ont été soumis à des régimes contenant des teneurs variables en lipides.

**Résultats et analyse statistique** Soumis à des régimes hyperlipidiques (45 % pendant 2 mois) les rats OP développent une adiposité 45 % plus élevée que les OR. Néanmoins, dans l'intestin aucune différence d'expression des marqueurs de l'inflammation et de la fonction barrière n'a été observée. Il a été montré que la composition du microbiote des OP et OR diverge dans ces conditions. Le transfert de ces microbiotes vers des rats axéniques n'a pas permis de restaurer le phénotype d'obésité chez les rats axéniques conventionnalisés

