Impact d'un régime riche en fer héminique sur le microbiome et le métabolome fécal du rat Fischer 344

*[1]Olier Maïwenn, *[2]Ellero-Simatos Sandrine, [3]Martin Océane, [1]Genin Jessica, [2]Zill Melissa, [3]Taché Sylviane, [3]Naud Nathalie, [4]Boutet-Robinet Elisa, [1]Théodorou Vassilia, [1]Robert Hervé, [3]Pierre Fabrice

1-UMR INRA 1331 TOXALIM (Research Centre in Food Toxicology); Equipe Neurogastroenterologie & Nutrition, 180 chemin de Tournefeuille, F-31027 Toulouse, France ;
2-UMR INRA 1331 TOXALIM (Research Centre in Food Toxicology); Equipe Toxicologie Intégrative et Métabolisme, 180 chemin de Tournefeuille, F-31027 Toulouse, France ;
3-UMR INRA 1331 TOXALIM (Research Centre in Food Toxicology); Equipe Prévention & Promotion de la cancérogénèse par les Aliments, 180 chemin de Tournefeuille, F-31027 Toulouse, France ;
4-UMR INRA 1331 TOXALIM (Research Centre in Food Toxicology); Equipe Génotoxicité & Signalisation, 180 chemin de Tournefeuille, F-31027 Toulouse, France;

*Co-auteurs ayant également contribué à ce travail.

Contexte et objectifs :
Les données épidémiologiques ont associé un régime riche en viande rouge ou fer héminique à la promotion du cancer colorectal. Le fer héminique serait responsable de la peroxydation lipidique colique en générant des aldéhydes responsables de l'effet promoteur de l'hème. Des résultats récents de nos équipes ont montré que le microbiote colique de rats alimentés avec un régime riche en fer héminique est impliqué dans la lipoperoxydation induite par l'hème. En effet, une antibiothérapie à large spectre des rats alimentés avec de l'hème diminue la quantité des TBARS luminaux. L'objectif de ce travail est donc d'évaluer l'impact de la consommation de fer héminique sur le microbiote fécal, d'associer ces variations à celles du métabolome pour identifier les populations bactériennes associées à la modification de la lipoperoxydation luminale induite par l'hème.

Méthodes :
32 rats mâles F344 répartis individuellement en cage à métabolisme ont été alimentés avec des régimes AIN76 supplémentés en (i) Hémine, (ii) Hémine + carbonate de calcium, pour piéger l'hème au niveau luminal et (iii) carbonate de calcium pendant 14 jours. En fin d'expérimentation, la péroxydation lipidique ainsi que la génotoxicité ont été quantifiées respectivement par le dosage des TBARS luminaux et le test des comètes sur des muqueuses coliques. L'abondance relative de 18 groupes bactériens d'intérêt en santé digestive a été évaluée par qPCR et le métabolome quantifié par spectrométrie RMN à partir des même homogénats de fèces.

Résultats :
L'hème alimentaire augmente significativement la lipoperoxydation luminale et la génotoxicité mucosale, ces deux paramètres étant normalisés par l'ajout de calcium. L'analyse en composante principale du microbiome comme du métabolome discrimine les rats alimentés avec le régime hémine, traduisant une altération du microbiome et des métabolites fécaux. Parmi les populations bactériennes les plus modulées par la présence d'hémine, le genre *Lactobacillus* est significativement réduit, une réduction qui est

normalisée par l'ajout de calcium qui chélate l'hème au niveau colique. Parallèlement, les acides gras à courtes chaines fécaux (propionate, acétate, succinate) fortement augmentés par le régime riche en hémine sont normalisés dans le groupe hémine+calcium. Les *Proteobacteria* et plus spécifiquement les *Enterobacteriaceae* sont également augmentées en réponse au régime riche en hémine sans être en revanche modifées par l'ajout de calcium. Enfin, parmi les quelques populations non affectées par la présence d'hémine, *Akkermansia mucinipilia* est l'espèce la moins impactée par les régimes.

Conclusion et perspectives :
Les modulations observées en réponse au régime enrichi en hème ont permis de discriminer les populations bactériennes corrélées aux activités de lipoperoxydation et de génotoxicité, des populations altérées par l'hème indépendamment de ces activités luminales. A terme, l'objectif est d'utiliser le microbiote comme levier de prévention de la lipoperoxydation.

Mots clés
Viande, cancer du côlon, hème, lipoperoxydation, microbiome, métabolome