



Impact de l'alimentation périnatale sur l'axe microbiote-intestin-cerveau et les comportements chez le modèle porcin

David Val-Laillet, Isabelle Le Huërou-Luron

► To cite this version:

David Val-Laillet, Isabelle Le Huërou-Luron. Impact de l'alimentation périnatale sur l'axe microbiote-intestin-cerveau et les comportements chez le modèle porcin. *Innovations Agronomiques*, 2018, 65, pp.15-27. 10.15454/1.5408033026392402E12 . hal-01811442

HAL Id: hal-01811442

<https://hal.science/hal-01811442>

Submitted on 8 Jun 2018

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 - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Impact de l'alimentation périnatale sur l'axe microbiote-intestin-cerveau et les comportements chez le modèle porcin

Val-Laillet D.¹, Le Huërou-Luron I.¹

¹ INRA, INSERM, Univ. Rennes, Nutrition Métabolismes et Cancer, NuMeCan, Rennes, France

Correspondance : david.val-laillet@inra.fr ; isabelle.luron@inra.fr

Résumé

Dans une série d'études menées sur le modèle porcin, nous avons mis en évidence l'impact d'une alimentation déséquilibrée (maternelle ou post-sevrage) durant la période prénatale et/ou postnatale sur la progéniture, en particulier sur la lipidémie et la cholestérolémie plasmatique, l'activité du microbiote intestinal, les comportements et la plasticité neurocognitive, ainsi que le métabolisme et la neurotransmission de zones cérébrales impliquées dans le circuit hédonique et la cognition. Au travers d'études précliniques visant à décrire les effets de traitements pré- ou probiotiques, nous confirmons que des modifications de la composition du microbiote et de son activité métabolique induites par l'alimentation périnatale (alimentation maternelle et formules infantiles) sont durables jusqu'au stade adulte où elles sont également associées à des changements de la physiologie intestinale et du métabolisme de l'adulte. L'alimentation maternelle et du nouveau-né est un levier d'action majeur pour agir *via* le microbiote sur les réponses comportementales et assurer un développement optimal du nouveau-né et la santé du futur adulte.

Mots-clés : Alimentation maternelle, Programmation nutritionnelle, Métabolisme, Porc, Cognition, Immunité, Neurogenèse, Prébiotique, Probiotique

Abstract: Impact of perinatal nutrition on the microbiota-gut-brain axis and behavior in the pig model

In a series of studies performed in the pig model, we described the impact of deleterious nutrition (maternal or post-weaning) during the prenatal and/or postnatal period on the progeny, and especially on lipidemia and cholesterolemia, intestinal microbiota activity, the behavior and neurocognitive plasticity, as well as metabolism and neurotransmission in brain areas involved in cognition and reward. Through preclinical studies aimed at describing the effects of pre- or probiotic treatments, we confirmed that the changes in the composition and metabolic activity of the microbiota induced by the perinatal nutrition (maternal diet and infant formula) are persistent until the adult age, where they are associated with changes of intestinal physiology and metabolism. The maternal and newborn nutrition is a major target to act, *via* the intestinal microbiota, on the behavioral responses and guarantee an optimal neonatal development and adult health.

Key-words: Maternal diet, Nutritional programming, Neurogenesis, Cognition, Metabolism, Immunity, Pig, Prebiotic, Probiotic

Introduction : le porc, un modèle unique pour étudier les relations entre alimentation et santé

De nombreuses revues de synthèse ont été écrites pour décrire les spécificités et avantages du modèle porcin dans les études portant sur le comportement (dimensions alimentaire, émotionnelle, cognitive), la nutrition et les neurosciences. Outre le fait que le porc soit une espèce animale d'intérêt évident en agriculture et alimentation humaine, il possède également des atouts incomparables lorsqu'il s'agit d'étudier les conséquences de l'environnement alimentaire, des régimes ou de l'aliment en lui-même sur la santé animale, et de permettre son extrapolation à la santé humaine. **Certaines questions soulevées en productions animales trouvent un écho dans le domaine de l'alimentation des Hommes** et des problèmes inhérents aux pertes de plaisir et d'appétit liés aux changements d'environnement ou aux situations stressantes, aux troubles digestifs ou nutritionnels liés à une alimentation déséquilibrée. La question de la prise de poids excessive existe également, et bien qu'elle touche davantage les animaux de compagnie que ceux élevés dans les filières de production animale, elle présente un parallèle indéniable avec la pandémie d'obésité décrite chez les populations humaines.

Le porc est un animal omnivore dont l'anatomie et la physiologie du système digestif sont très proches de celles de l'Homme (Guilloteau *et al*, 2010 ; Val-Laillet *et al*, 2016). Taille, proportion et maturation fonctionnelle des organes, capacités sensorielles et absorbatives du tube digestif, jusqu'à l'établissement et la composition du microbiote intestinal, **les analogies entre le porc et l'Homme sont nombreuses** (Guilloteau *et al*, 2010 ; Roura *et al*, 2016 ; Val-Laillet *et al*, 2016). Comme le microbiote de l'Homme, les 2 phyla les plus abondants sont les Firmicutes et les Bacteroidetes, avec les Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria et Verrucomicrobia comme phyla sous-dominants chez le porc. **Le génome du microbiote intestinal du porc**, séquencé depuis peu, **montre que 96 % des fonctions biologiques identifiées dans le microbiote humain sont également présentes chez le porc**. A noter que le microbiote du porc est doté de 800 fonctions biologiques supplémentaires. Le comportement alimentaire du porc offre également des points de comparaison frappants avec ce qui est observé chez l'Homme. **L'importance de l'expérience précoce et de l'exposition préalable à l'aliment pour l'établissement des préférences et choix alimentaires** a été décrite chez le porcelet tout comme chez le bébé humain (Clouard *et al*, 2012c ; Val-Laillet *et al*, 2016). Ainsi, le régime maternel durant la gestation et l'allaitement peut influencer les choix ultérieurs de l'enfant ou du jeune animal, certaines propriétés sensorielles de l'aliment pouvant se transmettre au liquide amniotique ou au lait maternel, et par conséquent faciliter l'introduction ultérieure de nouveaux aliments en limitant les phénomènes de néophobie par exemple (Mennella et Beauchamp, 1999 ; Langendijk *et al*, 2007 ; Wardle et Cooke, 2008 ; Oostindjer *et al*, 2010). Le modèle porcin a également été utilisé pour décrire les modalités comportementales et neurobiologiques de mise en place des préférences et aversions alimentaires au cours de la croissance chez le jeune animal (Gaultier *et al*, 2011 ; Clouard *et al*, 2012b ; Clouard *et al*, 2012c), notamment pour le goût sucré (Clouard *et al*, 2012a ; Clouard *et al*, 2014a ; Clouard *et al*, 2014b) ou d'autres composantes gustatives (Roura *et al*, 2016).

Pour étudier les trajectoires individuelles jusqu'à l'âge adulte, en termes de nutrition et santé, le modèle miniporc offre un potentiel unique du fait de sa taille réduite et de sa forte **propension à déclarer des troubles métaboliques et comportementaux** dans un environnement nutritionnel délétère (Johansen *et al*, 2001 ; Val-Laillet *et al*, 2010a ; Val-Laillet *et al*, 2010b ; Haagensen *et al*, 2013 ; Pedersen *et al*, 2013 ; Ochoa *et al*, 2016a ; Ochoa *et al*, 2016b). Certaines races de miniporcs sont ainsi particulièrement pertinentes pour étudier le syndrome métabolique et les maladies cardiovasculaires (Neeb *et al*, 2010 ; Hanhineva *et al*, 2013 ; Pedersen *et al*, 2013). La taille relativement importante du cerveau du miniporc et la disponibilité de modalités d'imagerie cérébrale fonctionnelle similaires à celles utilisées chez l'Homme ont même permis de décrire des anomalies cérébrales chez le miniporc obèse (Val-Laillet *et al*, 2011 ; Ochoa *et al*, 2016a) semblables à celles décrites chez les patients humains souffrant d'obésité morbide (Le *et al*, 2006 ; Volkow *et al*, 2008). De nombreux tests comportementaux existent aussi pour explorer les aptitudes cognitives et émotionnelles de ces animaux (Kornum et

Knudsen, 2010 ; Haagensen *et al*, 2013). Le microbiote de miniporcs pris comme modèles de l'obésité et du syndrome métabolique a également été décrit, mettant en lumière par exemple que le phylum Bacteroidetes est moins représenté chez les obèses en comparaison des animaux de poids normal, contrairement aux Firmicutes (Pedersen *et al*, 2013), ce qui correspond aux observations faites chez l'Homme (John et Mullin, 2016).

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

1.1 Concept de l'origine développementale de la santé et des maladies

Dans une série d'études menées en collaboration entre l'INRA de Rennes et Wageningen University Research (WUR), dans le cadre du métaprogramme DID'IT (Diet Impacts and Determinants: Interactions and Transitions) de l'INRA, nous avons voulu explorer l'impact de la nutrition périnatale, *via* le régime maternel principalement mais aussi la première alimentation post-sevrage, sur les trajectoires individuelles en termes de comportement, métabolisme et santé. Cette recherche s'inscrit dans la lignée des études portant sur le **concept des origines développementales de la santé et des maladies** (DOHaD en anglais, pour *Developmental Origins of Health and Diseases*). Ce concept a été initialement décrit par Barker *et al* (Barker *et al*, 1989 ; Barker, 2001), qui ont démontré que **l'environnement nutritionnel précoce, notamment durant la gestation et l'allaitement, peut induire une programmation nutritionnelle de la progéniture** capable de modifier son métabolisme, sa physiologie et son comportement, et d'influencer sa susceptibilité de déclarer ultérieurement des pathologies.

Chez l'Homme, il est reconnu que l'obésité maternelle augmente la prévalence de l'obésité et du syndrome métabolique chez la descendance (McGuire *et al*, 2010). Les effets d'un régime hyperlipidique et hypercalorique sur le métabolisme du glucose, la balance énergétique, la fonction cardiovasculaire et l'adiposité de la progéniture ont également été démontrés chez les rongeurs, les porcs et les primates non-humains (Albuquerque *et al*, 2006 ; Williams *et al*, 2014 ; Wang *et al*, 2016), tout comme la susceptibilité de déclarer des désordres cognitifs, affectifs, psychiatriques et comportementaux (Bale *et al*, 2010). L'obésité maternelle et/ou un régime à apport lipidique excessif durant la gestation et l'allaitement induisent aussi des anomalies d'ordre cérébral, avec la possible mise en place d'une neuro-inflammation, d'une diminution de la mémoire spatiale, de modifications de la neurogenèse et donc de la plasticité du cerveau, notamment au niveau de structures hippocampiques ou liées au circuit de la récompense et au contrôle de l'ingestion. **Le microbiote représente un acteur majeur de la communication entre le système digestif et le cerveau** (Gareau, 2014 ; Bienenstock *et al*, 2015 ; Carabotti *et al*, 2015). Chez la souris, Myles *et al* (2013) ont notamment mis en évidence que la consommation maternelle d'un régime riche en lipides durant la gestation et l'allaitement influence l'immunité et le microbiote intestinal de la progéniture, tandis que Sefcikova *et al*. (2011) ont démontré un lien direct entre une alimentation excessive avant le sevrage, la composition du microbiote et l'accrétion adipeuse corporelle.

L'originalité des travaux réalisés entre l'INRA et le WUR sur le modèle de porc miniature ou conventionnel, respectivement, réside principalement sur l'utilisation d'un régime maternel enrichi en gras et en sucre durant la gestation et/ou l'allaitement, mais sans induction d'un surpoids ou d'une obésité. La grande majorité des études publiées sur modèle rongeur ou chez l'Homme ne permet pas de distinguer les effets du régime des effets imputables à la prise de poids et/ou à l'obésité maternelle. Notre hypothèse était qu'un **environnement alimentaire déséquilibré durant cette période sensible** de développement du fœtus puis du nouveau-né, même en l'absence d'une obésité maternelle ou d'une prise de poids significative, pouvait tout de même **avoir des conséquences délétères sur l'axe microbiote-intestin-cerveau et les comportements de la descendance**.

1.2 Effets de la programmation nutritionnelle précoce dans le jeune âge chez le porc conventionnel

Dans une première étude réalisée sur le porc conventionnel (Tempo x Topigs 20) à WUR, Clouard *et al* (2016a ; 2016b) ont utilisé un protocole d'exposition croisée avec un régime gras et sucré (*high-fat sucrose*, HFS) durant les 8 semaines prénatales (alimentation maternelle) et/ou les 8 semaines postnatales (incluant 4 semaines pré- et 4 semaines post-sevrage). A la fin du traitement, les animaux ont été soumis à des prélèvements sanguins et à différents tests comportementaux, comprenant les tests de l'*openfield* et de l'objet nouveau, pour explorer les réponses émotionnelles à la nouveauté de l'environnement, ainsi que le test du *holeboard*, tâche cognitive d'apprentissage et de mémorisation spatiale renforcée par des récompenses alimentaires sucrées (raisins au chocolat) que les animaux devaient retrouver dans l'aire de test (4 récompenses dissimulées parmi 16 emplacements/auges possibles – 28 sessions de test par animal sur deux semaines, puis 8 jours supplémentaires en changeant la position des récompenses). **Le régime HFS proposé en postnatal a augmenté la cholestérolémie plasmatique, réduit l'agressivité entre congénères, diminué la prise alimentaire mais augmenté l'efficacité alimentaire des porcelets après le sevrage** (Clouard *et al*, 2016a). Aucun effet n'a été détecté sur la sensibilité à l'insuline ou les taux circulants de leptine (Clouard *et al*, 2016b). Les animaux issus de traitements croisés entre les périodes pré- et postnatales ont exprimé plus de comportements locomoteurs et exploratoires que les animaux soumis au même traitement avant et après la naissance (Clouard *et al*, 2016a). Soumis au test du *holeboard*, **les porcelets exposés au régime HFS en période prénatale, contrairement à ceux exposés en période postnatale, ont obtenu des indices de mémoire de travail (mémoire à court terme, au cours d'une même session de test) et de référence (mémoire à long terme, entre les différentes sessions de test) plus élevés** que les animaux contrôle (Clouard *et al*, 2016b).

1.3 Effets de la programmation nutritionnelle précoce dans le jeune âge chez le porc miniature

Dans une seconde étude réalisée sur le porc miniature Yucatan à l'INRA, seules les mères ont été soumises durant la gestation et l'allaitement au régime HFS, en contrôlant les rations journalières pour empêcher une prise de poids supérieure au groupe contrôle nourri avec un aliment standard équilibré. Après le sevrage, tous les porcelets ont été alimentés avec un régime standard correspondant en qualité et quantité aux besoins nutritionnels et métaboliques de l'espèce. Deux campagnes exploratoires ont alors été menées sur la progéniture, tout d'abord juste après le sevrage (Val-Laillet *et al*, 2017 ; Kanzari *et al*, en préparation), puis un an après au stade adulte (Gautier *et al*, 2018). Différentes mesures ont également été faites chez les mères et sur leur lait. Ainsi, le lait des truies nourries avec l'aliment HFS s'est révélé plus riche en matière sèche et en lipides totaux que celui des truies contrôle. Une dyslipidémie plasmatique a été observée chez les truies HFS, avec un taux de cholestérol et d'acides gras libres plus élevé que chez les truies contrôle. L'analyse de l'activité fermentaire du microbiote intestinal, estimée via les contenus fécaux en acides gras à courtes chaînes (AGCC), montre que l'augmentation de la production des AGCC observée durant la dernière période de gestation chez le groupe contrôle est inhibée ou réduite chez le groupe HFS. Cette modification du métabolisme du microbiote intestinal est retrouvée chez la progéniture cent jours après la naissance, alors que tous les animaux étaient nourris dès le sevrage avec le même aliment équilibré. Cela signifie que **l'environnement nutritionnel périnatal a conditionné l'implantation d'un microbiote primocolonisateur différent, ou qu'il a influencé l'activité fermentaire ultérieure du microbiote intestinal des descendants**. Un impact du régime maternel sur les taux de triglycérides et d'acides gras libres plasmatiques a aussi été détecté chez la progéniture dans le jeune âge (Val-Laillet *et al*, 2017).

Le test du *holeboard* a été pratiqué sur ces animaux après le sevrage et les résultats obtenus ont été très similaires à ceux décrits par Clouard *et al* (2016b), à savoir une augmentation des scores de mémoire chez les animaux issus de mères HFS. Cependant, ces résultats ne sont pas forcément expliqués par l'hypothèse de capacités cognitives supérieures, car le test du *holeboard* est, dans nos conditions expérimentales, renforcé par des récompenses alimentaires très palatables (cacaahuètes à enrobage chocolaté et sucré dans l'étude miniporc) et que toute modification de la motivation à obtenir ou trouver ce genre de récompense peut influencer les scores d'apprentissage et de mémoire obtenus. D'ailleurs, les résultats obtenus en immunohistochimie cérébrale supportent davantage l'**hypothèse d'une altération des facultés cognitives chez le groupe HFS**. En effet, les animaux issus de mères HFS ont présenté dans l'hippocampe un volume de la couche de cellules granulaires plus faible que les animaux contrôle, ainsi qu'une **neurogenèse significativement inférieure** (Val-Laillet *et al*, 2017). Une estimation de la neuro-inflammation a également été réalisée au niveau des structures cérébrales impliquées dans l'apprentissage et la mémoire (e.g. hippocampe), ou dans l'évaluation hédonique et la motivation alimentaire (e.g. cortex préfrontal). Une **augmentation de la densité de cellules microgliales** a été observée dans le cortex préfrontal et une activation supérieure de la microglie a été détectée dans l'hippocampe, ainsi que dans le cortex préfrontal antérieur et dorsolatéral (Kanzari *et al*, en préparation).

1.4 Effets de la programmation nutritionnelle précoce jusqu'à l'âge adulte chez le porc miniature

Une partie de la descendance a été conservée jusqu'à l'âge adulte, ce qui a permis d'explorer les conséquences de l'alimentation maternelle en période périnatale sur le développement à long terme de la progéniture (Gautier *et al*, 2018). **Les animaux nés de mères HFS ont présenté un stress plus élevé et des capacités cognitives réduites** lors de tests en labyrinthe, alors qu'aucune différence n'a été détectée lors du test du *holeboard*. Plus intéressant encore est le fait que ces animaux ont présenté un métabolisme cérébral basal réduit au niveau du cortex préfrontal et du noyau accumbens (circuit de la récompense), ainsi qu'une plus faible disponibilité des transporteurs dopaminergiques et/ou sérotoninergiques dans le striatum et l'hippocampe, des anomalies habituellement observées chez des animaux obèses alors que ceux-là étaient de poids normal et nourris avec un régime équilibré depuis le sevrage. Curieusement, lorsque ces miniporcs adultes ont été ultérieurement soumis à un challenge obésogène, **ces mêmes animaux HFS ont moins mangé et ont pris moins de poids que les animaux contrôles**. Ils ont aussi présenté **un défaut de tolérance au glucose et une activité du microbiote réduite** en regard des animaux dont les mères avaient été correctement nourries durant la période périnatale (Gautier *et al*, 2018).

Cette série d'études menée sur le modèle porcin (conventionnel ou miniature) a permis de mettre en évidence que **l'environnement nutritionnel périnatal, notamment via l'alimentation maternelle, est en mesure d'impacter de manière significative le développement et les réponses de l'axe microbiote-intestin-cerveau de la descendance**, mais aussi de moduler ses réponses comportementales, qu'elles soient en relation avec la cognition ou la motivation alimentaire (Figure 1). Cependant, ces études n'expliquent en rien la manière dont des variations de composition ou d'activité du microbiote intestinal pourraient être à l'origine d'une modulation des comportements ou de la susceptibilité à déclarer ultérieurement des problèmes de santé. Pour tenter de répondre à ces questions, d'autres études ont été menées avec pour objectif de modifier, *via* des pré- ou probiotiques, le microbiote intestinal de la mère et/ou de la progéniture.

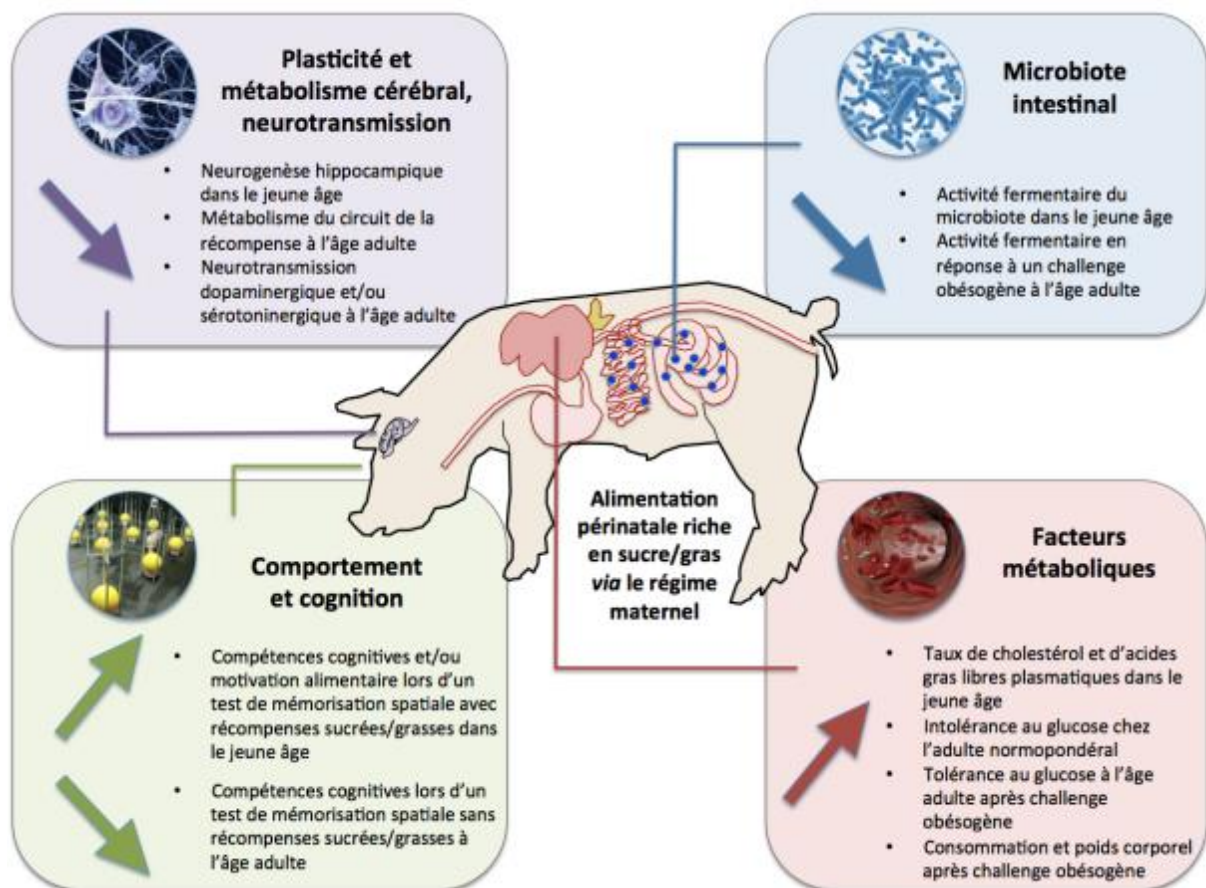


Figure 1 : Impact d'une alimentation périnatale riche en gras et en sucre, *via* le régime maternel, sur le métabolisme de la descendance, son microbiote, son cerveau et son comportement (Clouard *et al*, 2016a ; Clouard *et al*, 2016b ; Val-Laillet *et al*, 2017 ; Gautier *et al*, 2018).

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

Le concept de l'axe microbiote-intestin-cerveau décrit ces dernières années souligne la réelle implication du microbiote dans le développement du cerveau. Le microbiote du nouveau-né étant lui-même sous l'influence de nombreux facteurs tels que le mode d'alimentation, le mode de naissance, l'environnement, les stress psychosociaux, la génétique de l'hôte, l'exposition à des infections et l'administration d'antibiotiques à la mère ou à l'enfant, il est primordial de prendre en compte ces facteurs très tôt, durant la vie fœtale et postnatale précoce. Notamment **la qualité du régime alimentaire maternel et le mode d'alimentation du nouveau-né sont des leviers d'action majeurs pour assurer un développement optimal du nouveau-né et la santé du futur adulte.**

Le microbiote du tube digestif, le plus abondant de notre organisme, avec 25 fois plus de gènes (le microbiome) que le génome des cellules de notre organisme, permet aux bactéries de dialoguer étroitement et en continu avec l'hôte. Le microbiote, avant tout protecteur, est aussi susceptible d'être impliqué dans de nombreuses maladies inflammatoires, métaboliques ou neurologiques. Des études récentes ont révélé comment **des déséquilibres de composition de l'écosystème bactérien (ou dysbiose) influençaient** la physiologie de l'organisme, y compris **le fonctionnement de notre cerveau, nos comportements et nos réponses émotionnelles**. L'utilisation d'animaux axéniques, c'est-à-dire des animaux qui n'ont jamais été exposés à des bactéries, a permis d'évaluer directement

la contribution du microbiote sur le développement du système nerveux central (Foster et McVey Neufeld, 2013). Ainsi par exemple, les souris axéniques expriment moins d'anxiété face à un environnement stressant, ces modifications comportementales étant associées à un changement dans la production de neurotransmetteurs (Clarke *et al*, 2012). A noter que les altérations qui se mettent en place dès le plus jeune âge, ne sont pas intégralement compensées par la colonisation de l'intestin avec un microbiote commensal après le sevrage. Les souris axéniques présentent également une amplification des réponses à des challenges olfactifs et sont résistantes aux effets obésogènes d'une diète hyperlipidique, ce qui souligne **l'importance du microbiote dans la régulation du comportement alimentaire et du métabolisme** (François *et al*, 2016). Plus précisément, l'adaptation à un régime hyperlipidique se manifeste par des troubles du comportement alimentaire associés à des perturbations du microbiote et de la physiologie de la barrière intestinale chez le rat conventionnel, *i.e.* non axénique (Hamilton *et al*, 2015). La perte de contrôle des mécanismes de régulation de la satiété pourrait être due à des modifications dans la nature des signaux luminaux d'origine alimentaire ou bactérienne qui, par voies nerveuse, endocrine ou immunitaire, modulent l'activité cérébrale et le comportement. Chez l'Homme, de nombreuses études ont également montré que le microbiote intestinal est un déterminant majeur de l'homéostasie énergétique et du comportement alimentaire, deux traits qui sont fortement perturbés chez les patients présentant des troubles du comportement alimentaire tels que l'anorexie ou l'hyperphagie boulimique en lien avec une modification de la composition taxonomique du microbiote et de son activité métabolique (Glenny *et al*, 2017).

Des stratégies de modulation du microbiote sont des approches nutritionnelles pertinentes pour mieux maîtriser l'axe intestin-cerveau. Chez la souris adulte, le traitement chronique avec des prébiotiques, qui sont des composés qui favorisent la prolifération de bactéries bénéfiques, diminue les comportements d'anxiété et de dépression (Burokas *et al*, 2017). Ainsi, la corticostérolémie est réduite en situation de stress chez les souris nourries avec une diète supplémentée en fructo-oligosaccharide (FOS) et en galacto-oligosaccharides (GOS), et l'expression des gènes est modifiée dans plusieurs structures cérébrales. L'augmentation de la concentration caecale d'acides gras à courtes chaînes induite par les prébiotiques, reflet d'une activité métabolique du microbiote plus développée, est corrélée à l'amélioration des phénotypes comportementaux, révélant l'importance du microbiote dans la régulation de l'activité cérébrale et des comportements.

2.1 Modulation du microbiote maternel par des prébiotiques - Effets sur le système immunitaire du jeune

Les prébiotiques sont par ailleurs largement utilisés pour moduler la physiologie de l'intestin et de ses propriétés immunitaires. En revanche, l'impact de la supplémentation maternelle avec des prébiotiques à dose physiologique, sur le développement et la maturation des fonctions intestinales, ainsi que sur l'immunité muco-systémique de la progéniture était peu étayé. Notre hypothèse était que **modifier le microbiote intestinal de la mère pourrait améliorer la santé du bébé, notamment par le transfert de son microbiote** puisque nous avons montré que la composition du microbiote du nouveau-né est impliquée dans le déterminisme des diarrhées post-sevrage (Dou *et al*, 2017). Nous avons ainsi donné des fibres prébiotiques (Short Chain Fructo-oligosaccharides, scFOS) à des truies gestantes, puis tout au long de l'allaitement. Lors de la mise-bas, les truies supplémentées en scFOS transmettent le bon microbiote à leurs descendants et leur lait est plus riche en protéines immunitaires. Nous avons effectivement mis en évidence que **l'apport de scFOS dans la ration maternelle peut stimuler l'immunité passive transmise au nouveau-né**. A la naissance, le colostrum est plus riche en immunoglobulines A (IgA) et en cytokines chez les animaux supplémentés (Le Bourgot *et al*, 2014). Il favorise alors le développement et la maturation du système immunitaire muco-systémique du jeune allaité (la densité des cellules mononuclées dans les ganglions mésentériques est doublée et la capacité sécrétoire en immunoglobuline A (sIgA) des plaques de Peyer est augmentée). **Les porcelets sont donc mieux armés contre les infections de l'appareil digestif** (Figure 2 ; Le Bourgot *et al*, 2018b).

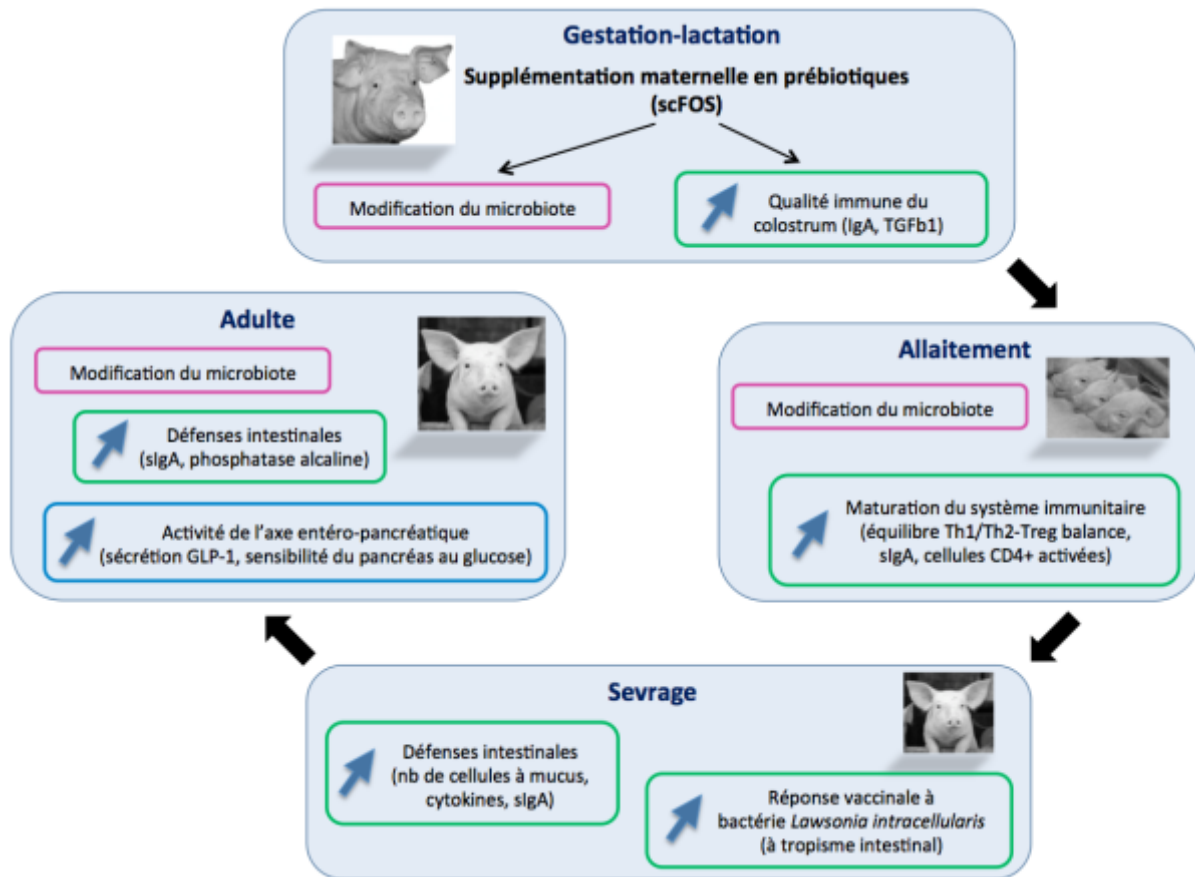


Figure 2 : Effets bénéfiques de la supplémentation maternelle en prébiotiques (scFOS) sur la santé immunitaire et métabolique de la progéniture chez le modèle porcin (Le Bourgot *et al*, 2014 ; Le Bourgot *et al*, 2016 ; Le Bourgot *et al*, 2017).

2.2 Modulation du microbiote maternel par des prébiotiques - Effets sur la réponse vaccinale du jeune

La supplémentation maternelle a un effet de longue durée sur la santé du porcelet. En effet l'accélération de la maturation du système immunitaire muqueux a des effets fonctionnels bénéfiques, en renforçant les mécanismes de défense locale et la réponse à un challenge bactérien. Nous avons observé une augmentation des sécrétions intestinales de sIgA, de cytokines et du nombre de cellules sécrétrices de mucus un mois après le sevrage chez les jeunes allaités par des mères supplémentées en scFOS. Une meilleure réponse vaccinale contre une bactérie pathogène intestinale, *Lawsonia intracellularis*, a aussi été mesurée chez ces porcelets avec une augmentation de la concentration d'IgA spécifiques (Le Bourgot *et al*, 2017). La plus forte activité métabolique du microbiote observée chez les porcelets nés de mères supplémentées en scFOS pourrait influencer sur les productions de cytokines muqueuses et contribuer à un système immunitaire plus efficace. De manière intéressante, de tels effets bénéfiques sur le système immunitaire humoral et cellulaire de la muqueuse intestinale ne sont pas retrouvés lorsque les porcs sevrés reçoivent directement dans leur alimentation des prébiotiques scFOS. En revanche la supplémentation directe en scFOS dans l'alimentation des animaux sevrés favorise la réponse humorale à un autre vaccin, le vaccin de la grippe injecté par voie sous-cutané (Le Bourgot *et al*, 2016). Aucun effet synergique entre la supplémentation en scFOS maternelle et postsevrage n'est donc observé pour ces deux challenges vaccinaux. Ainsi, **la fenêtre d'exposition nutritionnelle aux prébiotiques conditionne la réponse du système immunitaire du jeune** (Le Bourgot *et al*, 2018b).

2.3 Modulation du microbiote maternel par des prébiotiques – Effets sur le microbiote et le métabolisme de l'adulte

Le statut métabolique des animaux a ensuite été suivi jusqu'au stade jeune adulte. En effet, le rôle bénéfique des scFOS sur l'homéostasie glucidique est avéré dans de nombreuses études chez l'Homme et chez des modèles animaux (Le Bourgot *et al*, 2018a). La programmation métabolique de la supplémentation en scFOS pendant le jeune âge a été révélée en soumettant les animaux à un régime hyperlipidique entre 6 et 9 mois d'âge. **La supplémentation en scFOS se traduit chez le porc adulte par une modification durable de la composition du microbiote** (notamment une augmentation du genre *Prevotella*) **et de son activité métabolique**, une amélioration de la capacité de sécrétion intestinale d'IgA et du GLP-1 et de la sensibilité pancréatique au glucose, ainsi qu'une réduction de l'expression du TNF α , cytokine pro-inflammatoire, dans le tissu adipeux (Figure 2). Du fait de la complexité du microbiote, les composants bactériens modulés par l'alimentation périnatale qui sont impliqués dans l'amélioration fonctionnelle intestinale de l'adulte ne sont pas encore tous clairement identifiés (Le Huerou-Luron et Ferret-Bernard, 2017). Leurs actions sur les comportements sont à explorer.

2.4 Modulation du microbiote du nouveau-né par des probiotiques

La composition des formules infantiles distribuées pendant la période d'allaitement modifie également durablement le microbiote jusqu'au stade adulte. En effet, nos récents travaux chez le porcelet allaité nourris avec des formules infantiles de compositions variées montrent que le microbiote du porc adulte est impacté par la présence de probiotiques dans les formules infantiles avec des conséquences fonctionnelles bénéfiques sur le statut endocrine de l'intestin (Lemaire *et al*, 2017 ; Lemaire *et al*, soumis pour publication). L'ensemble de ces résultats soulignent à nouveau **l'importance de la fenêtre d'exposition nutritionnelle périnatale dans le conditionnement de la physiologie intestinale et du statut métabolique de l'adulte** (Lemaire *et al*, 2018).

Conclusion

En conclusion, l'innovation dans l'alimentation pour préserver durablement la santé de l'adulte nécessite de prendre en compte toutes les périodes de la vie. Les 1000 premiers jours de vie, comprenant la période péri-conceptionnelle, la grossesse, et la période postnatale, à savoir les deux premières années de vie incluant la phase d'allaitement puis de diversification alimentaire, représentent une fenêtre unique caractérisée par une grande plasticité, mais aussi vulnérabilité, de l'individu. L'empreinte nutritionnelle a été conceptualisée dans des situations nutritionnelles défavorables (carence, déficit ou déséquilibres alimentaires). Nos travaux associés à ceux de la littérature démontrent clairement qu'il **est aussi possible d'agir positivement pour préserver la santé de l'individu et faciliter son adaptation** ultérieure à des environnements moins favorables. Au-delà d'une action sur les fonctions intestinales, **moduler le microbiote permettrait de contribuer au contrôle de l'activité cérébrale et des comportements**.

Références bibliographiques

- Albuquerque K.T., Sardinha F.L., Telles M.M., Watanabe R.L., Nascimento C.M., Tavares do Carmo M.G., Ribeiro E.B., 2006. Intake of trans fatty acid-rich hydrogenated fat during pregnancy and lactation inhibits the hypophagic effect of central insulin in the adult offspring. *Nutrition*, 22, 820-829.
- Bale T.L., Baram T.Z., Brown A.S., Goldstein J.M., Insel T.R., McCarthy M.M., Nemeroff C.B., Reyes T.M., Simerly R.B., Susser E.S., Nestler E.J., 2010. Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biol Psychiatry*, 68, 314-319.
- Barker D.J., 2001. The malnourished baby and infant. *Br Med Bull*, 60, 69-88.

- Barker D.J., Winter P.D., Osmond C., Margetts B., Simmonds S.J., 1989. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*, 2, 577-580.
- Bienenstock J., Kunze W., Forsythe P., 2015. Microbiota and the gut-brain axis. *Nutr Rev*, 73 Suppl 1, 28-31.
- Burokas A., Arboleya S., Moloney R.D., Peterson V.L., Murphy K., Clarke G., Stanton C., Dinan T.G., Cryan J.F., 2017. Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. *Biol Psychiatry*, 82, 472-487.
- Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C., 2015. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*, 28, 203-209.
- Clarke G., Grenham S., Scully P., Fitzgerald P., Moloney R.D., Shanahan F., Dinan T.G., Cryan J.F., 2012. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Molecular Psychiatry*, 18, 666.
- Clouard C., Chataignier M., Meunier-Salaün M.-C., Val-Laillet D., 2012a. Flavour preference acquired via a beverage-induced conditioning and its transposition to solid food: Sucrose but not maltodextrin or saccharin induced significant flavour preferences in pigs. *Applied Animal Behaviour Science*, 136, 26-36.
- Clouard C., Gerrits W.J., Kemp B., Val-Laillet D., Bolhuis J.E., 2016a. Perinatal Exposure to a Diet High in Saturated Fat, Refined Sugar and Cholesterol Affects Behaviour, Growth, and Feed Intake in Weaned Piglets. *PLoS One*, 11, e0154698.
- Clouard C., Jouhanneau M., Meunier-Salaun M.C., Malbert C.H., Val-Laillet D., 2012b. Exposures to conditioned flavours with different hedonic values induce contrasted behavioural and brain responses in pigs. *PLoS One*, 7, e37968.
- Clouard C., Kemp B., Val-Laillet D., Gerrits W.J., Bartels A.C., Bolhuis J.E., 2016b. Prenatal, but not early postnatal, exposure to a Western diet improves spatial memory of pigs later in life and is paired with changes in maternal prepartum blood lipid levels. *FASEB J*.
- Clouard C., Loison F., Meunier-Salaun M.C., Val-Laillet D., 2014a. An attempt to condition flavour preference induced by oral and/or postoral administration of 16% sucrose in pigs. *Physiol Behav*, 124, 107-115.
- Clouard C., Meunier-Salaun M.C., Meurice P., Malbert C.H., Val-Laillet D., 2014b. Combined compared to dissociated oral and intestinal sucrose stimuli induce different brain hedonic processes. *Front Psychol*, 5, 861.
- Clouard C., Meunier-Salaun M.C., Val-Laillet D., 2012c. Food preferences and aversions in human health and nutrition: how can pigs help the biomedical research? *Animal*, 6, 118-136.
- Dou S., Gadonna-Widehem P., Rome V., Hamoudi D., Rhazi L., Lakhal L., Larcher T., Bahi-Jaber N., Pinon-Quintana A., Guyonvarch A., Huerou-Luron I.L., Abdennebi-Najar L., 2017. Characterisation of Early-Life Fecal Microbiota in Susceptible and Healthy Pigs to Post-Weaning Diarrhoea. *PLoS One*, 12, e0169851.
- Foster J.A., McVey Neufeld K.-A., 2013. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*, 36, 305-312.
- François A., Grebert D., Rhimi M., Mariadassou M., Naudon L., Rabot S., Meunier N., 2016. Olfactory epithelium changes in germfree mice. *Scientific Reports*, 6, 24687.
- Gareau M.G., 2014. Microbiota-gut-brain axis and cognitive function. *Adv Exp Med Biol*, 817, 357-371.
- Gaultier A., Meunier-Salaun M.C., Malbert C.H., Val-Laillet D., 2011. Flavour exposures after conditioned aversion or preference trigger different brain processes in anaesthetised pigs. *Eur J Neurosci*, 34, 1500-1511.
- Gautier Y., Luneau I., Coquery N., Meurice P., Malbert C.H., Guerin S., Kemp B., Bolhuis J.E., Clouard C., Le Huerou-Luron I., Blat S., Val-Laillet D., 2018. A maternal Western diet during gestation and lactation modifies adult offspring's cognitive and hedonic brain processes, behavior and metabolism in Yucatan minipigs. *FASEB J*, in revision.

Glenny E.M., Bulik-Sullivan E.C., Tang Q., Bulik C.M., Carroll I.M., 2017. Eating Disorders and the Intestinal Microbiota: Mechanisms of Energy Homeostasis and Behavioral Influence. *Curr Psychiatry Rep*, 19, 51.

Guilloteau P., Zabielski R., Hammon H.M., Metges C.C., 2010. Nutritional programming of gastrointestinal tract development. Is the pig a good model for man? *Nutr Res Rev*, 23, 4-22.

Haagensen A.M., Klein A.B., Ettrup A., Matthews L.R., Sorensen D.B., 2013. Cognitive performance of Gottingen minipigs is affected by diet in a spatial hole-board discrimination test. *PLoS One*, 8, e79429.

Hamilton M.K., Boudry G., Lemay D.G., Raybould H.E., 2015. Changes in intestinal barrier function and gut microbiota in high-fat diet-fed rats are dynamic and region dependent. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 308, G840-851.

Hanhineva K., Barri T., Kolehmainen M., Pekkinen J., Pihlajamäki J., Vesterbacka A., Solano-Aguilar G., Mykkanen H., Dragsted L.O., Urban J.F., Jr., Poutanen K., 2013. Comparative nontargeted profiling of metabolic changes in tissues and biofluids in high-fat diet-fed Ossabaw pig. *J Proteome Res*, 12, 3980-3992.

Johansen T., Hansen H.S., Richelsen B., Malmlof R., 2001. The obese Gottingen minipig as a model of the metabolic syndrome: dietary effects on obesity, insulin sensitivity, and growth hormone profile. *Comp Med*, 51, 150-155.

John G.K., Mullin G.E., 2016. The Gut Microbiome and Obesity. *Curr Oncol Rep*, 18, 45.

Kanzari A., Coquery N., Val-Laillet D., en préparation. A maternal Western diet during gestation and lactation modifies offspring's microglial density and morphology in the hippocampus and prefrontal cortex of Yucatan pigs.

Kornum B., Knudsen G., 2010. Cognitive testing of pigs (*Sus scrofa*) in translational biobehavioral research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, in press.

Langendijk P., Bolhuis J.E., Laurensen B.F.A., 2007. Effects of pre- and postnatal exposure to garlic and aniseed flavour on pre- and postweaning feed intake in pigs. *Livestock science*, 108, 284-287.

Le Bourgot C., Apper E., Blat S., Respondek F., 2018a. Fructo-oligosaccharides and glucose homeostasis: a systematic review and meta-analysis in animal models. *Nutr Metab (Lond)*, 15, 9.

Le Bourgot C., Apper E., Le Normand L., Blat S., Respondek F., Ferret-Bernard S., Le Huerou-Luron I., 2018b. Une supplémentation précoce en fructooligosaccharides à courte chaîne (FOScc) stimule la maturation du système immunitaire intestinal des porcelets allaités et améliore la réactivité immunitaire ultérieure. In: 50èmes Journées de la Recherche Porcine. Paris, France.

Le Bourgot C., Ferret-Bernard S., Blat S., Apper E., Le Huërou-Luron I., 2016. Short-chain fructooligosaccharide supplementation during gestation and lactation or after weaning differentially impacts pig growth and IgA response to influenza vaccination. *Journal of Functional Foods*, 24, 307-315.

Le Bourgot C., Ferret-Bernard S., Le Normand L., Savary G., Menendez-Aparicio E., Blat S., Appert-Bossard E., Respondek F., Le Huerou-Luron I., 2014. Maternal short-chain fructooligosaccharide supplementation influences intestinal immune system maturation in piglets. *PLoS One*, 9, e107508.

Le Bourgot C., Le Normand L., Formal M., Respondek F., Blat S., Apper E., Ferret-Bernard S., Le Huerou-Luron I., 2017. Maternal short-chain fructo-oligosaccharide supplementation increases intestinal cytokine secretion, goblet cell number, butyrate concentration and *Lawsonia intracellularis* humoral vaccine response in weaned pigs. *Br J Nutr*, 117, 83-92.

Le D.S., Pannacciulli N., Chen K., Del Parigi A., Salbe A.D., Reiman E.M., Krakoff J., 2006. Less activation of the left dorsolateral prefrontal cortex in response to a meal: a feature of obesity. *Am J Clin Nutr*, 84, 725-731.

Le Huerou-Luron I., Ferret-Bernard S., 2017. Les fibres prébiotiques, un atout indéniable pour la santé des porcelets. consulté le.

Lemaire M., Boudry G., Ferret-Bernard S., Nogret I., Formal M., Cahu A., Le Normand L., Randuineau G., Guerin S., Rome V., Rhimi M., Le Ruyet P., Cuinet I., Baudry C., Gerard P., Blat S., Le Huërou-Luron I., 2017. Addition of dairy lipids and probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 in infant formula programs gut microbiota, epithelial permeability, immunity and GLP-1 secretion in adult

- minipigs. In: 50th ESPGHAN Annual Meeting. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Prague, CZE, 992.
- Lemaire M., Dou S., Cahu A., Formal M., Le Normand L., Rome V., Nogret I., Ferret-Bernard S., Rhimi M., Cuinet I., Canlet C., Tremblay-Franco M., Le Ruyet P., Baudry C., Gerard P., Le Huërou-Luron I., Blat S., soumis pour publication. Addition of dairy lipids and probiotic *L. fermentum* in infant formula programs gut microbiota and entero-insular axis in adult minipigs.
- Lemaire M., Le Huerou-Luron I., Blat S., 2018. Effects of infant formula composition on long-term metabolic health. *J Dev Orig Health Dis*, 1-17.
- McGuire W., Dyson L., Renfrew M., 2010. Maternal obesity: consequences for children, challenges for clinicians and carers. *Semin Fetal Neonatal Med*, 15, 108-112.
- Mennella J.A., Beauchamp G.K., 1999. Experience with a flavor in mother's milk modifies the infant's acceptance of flavored cereal. *Dev Psychobiol*, 35, 197-203.
- Myles I.A., Fontecilla N.M., Janelins B.M., Vithayathil P.J., Segre J.A., Datta S.K., 2013. Parental dietary fat intake alters offspring microbiome and immunity. *J Immunol*, 191, 3200-3209.
- Neeb Z.P., Edwards J.M., Alloosh M., Long X., Mokelke E.A., Sturek M., 2010. Metabolic syndrome and coronary artery disease in Ossabaw compared with Yucatan swine. *Comp Med*, 60, 300-315.
- Ochoa M., Malbert C.H., Meurice P., Val-Laillet D., 2016a. Effects of Chronic Consumption of Sugar-Enriched Diets on Brain Metabolism and Insulin Sensitivity in Adult Yucatan Minipigs. *PLoS One*, 11, e0161228.
- Ochoa M., Val-Laillet D., Lalles J.P., Meurice P., Malbert C.H., 2016b. Obesogenic diets have deleterious effects on fat deposits irrespective of the nature of dietary carbohydrates in a Yucatan minipig model. *Nutr Res*, 36, 947-954.
- Oostindjer M., Bolhuis J.E., van den Brand H., Roura E., Kemp B., 2010. Prenatal flavor exposure affects growth, health and behavior of newly weaned piglets. *Physiol Behav*, 99, 579-586.
- Pedersen R., Ingerslev H.C., Sturek M., Alloosh M., Cirera S., Christoffersen B.O., Moesgaard S.G., Larsen N., Boye M., 2013. Characterisation of gut microbiota in Ossabaw and Gottingen minipigs as models of obesity and metabolic syndrome. *PLoS One*, 8, e56612.
- Roura E., Koopmans S.J., Lalles J.P., Le Huerou-Luron I., de Jager N., Schuurman T., Val-Laillet D., 2016. Critical review evaluating the pig as a model for human nutritional physiology. *Nutr Res Rev*, 29, 60-90.
- Sefcikova Z., Bujnakova D., Racek L., Kmet V., Mozes S., 2011. Developmental changes in gut microbiota and enzyme activity predict obesity risk in rats arising from reduced nests. *Physiol Res*, 60, 337-346.
- Val-Laillet D., Besson M., Guerin S., Coquery N., Randuineau G., Kanzari A., Quesnel H., Bonhomme N., Bolhuis J.E., Kemp B., Blat S., Le Huerou-Luron I., Clouard C., 2017. A maternal Western diet during gestation and lactation modifies offspring's microbiota activity, blood lipid levels, cognitive responses, and hippocampal neurogenesis in Yucatan pigs. *FASEB J*, 31, 2037-2049.
- Val-Laillet D., Blat S., Louveau I., Malbert C.H., 2010a. A computed tomography scan application to evaluate adiposity in a minipig model of human obesity. *Br J Nutr*, 104, 1719-1728.
- Val-Laillet D., Guerin S., Malbert C.H., 2010b. Slower eating rate is independent to gastric emptying in obese minipigs. *Physiol Behav*, 101, 462-468.
- Val-Laillet D., Layec S., Guerin S., Meurice P., Malbert C.H., 2011. Changes in brain activity after a diet-induced obesity. *Obesity (Silver Spring)*, 19, 749-756.
- Val-Laillet D., Meunier-Salaun M.C., Clouard C., 2016. Neurobiologie du comportement alimentaire : le modèle porcin en neurosciences comportementales appliquées à l'alimentation et à la santé humaines. *INRA Productions Animales*, 29, 279-290.
- Volkow N.D., Wang G.J., Telang F., Fowler J.S., Thanos P.K., Logan J., Alexoff D., Ding Y.S., Wong C., Ma Y., Pradhan K., 2008. Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors. *Neuroimage*, 42, 1537-1543.

Wang Y.S., Zhou P., Liu H., Li S., Zhao Y., Deng K., Cao D.D., Che L.Q., Fang Z.F., Xu S.Y., Lin Y., Feng B., Li J., Wu D., 2016. Effects of Inulin Supplementation in Low- or High-Fat Diets on Reproductive Performance of Sows and Antioxidant Defence Capacity in Sows and Offspring. *Reprod Domest Anim*, 51, 492-500.

Wardle J., Cooke L., 2008. Genetic and environmental determinants of children's food preferences. *Br J Nutr*, 99 Suppl 1, S15-21.

Williams L., Seki Y., Vuguin P.M., Charron M.J., 2014. Animal models of in utero exposure to a high fat diet: a review. *Biochim Biophys Acta*, 1842, 507-519.

Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY-NC-ND 3.0).



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue « *Innovations Agronomiques* », la date de sa publication, et son URL ou DOI).