

Impact d'une exposition périnatale au sucre et au gras *via* le régime maternel sur le comportement, les adaptations, métaboliques et cérébrales de miniporcs Yucatan

Gautier Y.¹, Besson M.¹, Luneau I.¹, Coquery N.¹, Blat S.¹, Meurice P.¹, Guérin S.¹, Randuineau G.¹, Nogret I.¹, Quesnel H.², Bonhomme N.², Génissel M.², Georges J.¹, Janvier R.¹, Le Huërou-Luron I.¹, Malbert C.H.³, Val-Laillet D.¹

¹ INRA UR1341 ADNC
² INRA UMR1348 PEGASE
³ INRA US1395 Ani-Scans



Contexte de l'étude

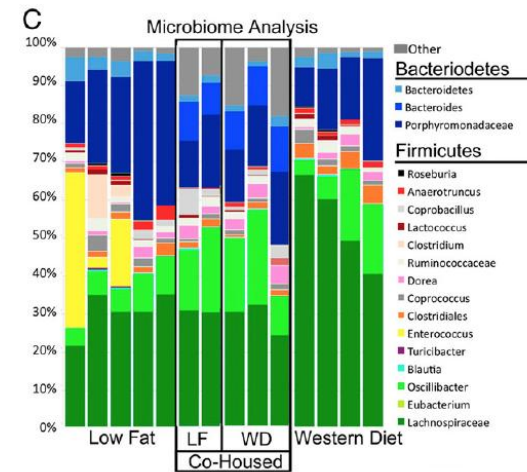
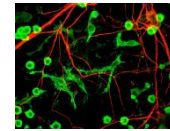
Régime gras maternel, inflammation et microbiote

Bilbo & Tsang 2010

- poids plus élevé
- des symptômes anxieux,
- et/ou une inflammation avec activation de la microglie dans le cerveau

Myles et al. 2013

- Composition du microbiote



Régimes gras maternel, récompense et motivation

Ong & Muhlauser 2013

- poids plus élevé
- une altération du transport de la dopamine
- préférence exacerbée pour le beurre de cacahuète et les cookies



junk food

Naef et al. 2011

- Préférence pour les récompenses grasses

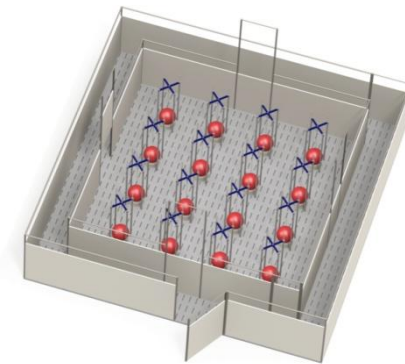
Régimes gras et/ou sucrés, apprentissage et mémoire

Tozuka et al. 2010 – Régime maternel

- diminution des capacités cognitives
- altération de la plasticité neuronale

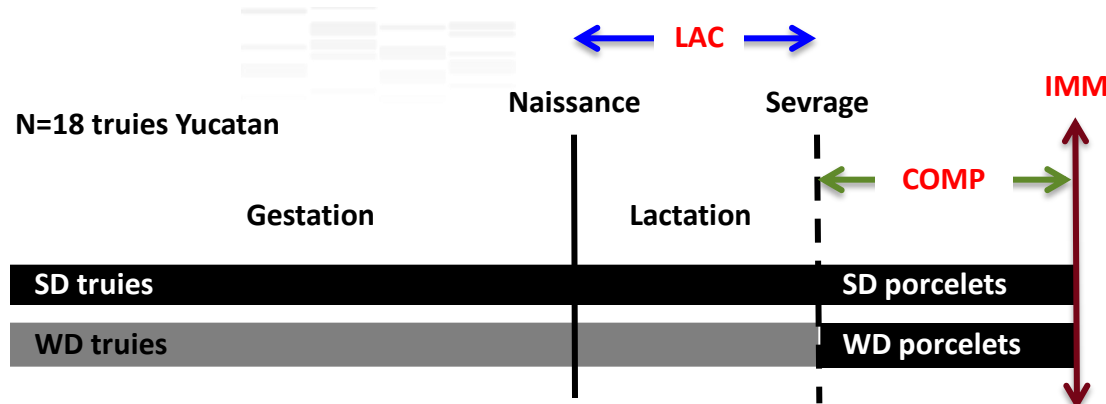
Haagensen et al. 2013 – Exposition post-natale

- Réduction des capacités cognitives



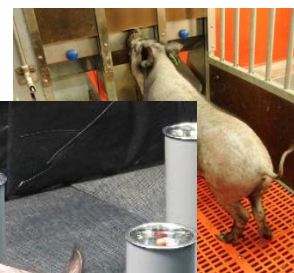
Paradigme expérimental

Planning 2014



- Aliment standard (SD)
- Aliment gras/sucré (WD)
 - 12% huile de saindoux
 - 18,5% saccharose/fructose
 - 1% cholestérol

Comportement alimentaire et cognition (COMP, N=51)



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

N=51 porcelets



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

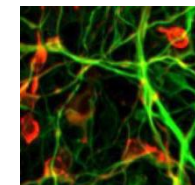
Prélèvements fèces (MIC, N=48)
Activité fermentaire du microbiote (acides gras volatiles)



Prélèvements sanguins (SAN, N=48)
Glucose, insuline, lipides sanguins, haptoglobine

Immunohistochimie cérébrale (IMM, N=16)

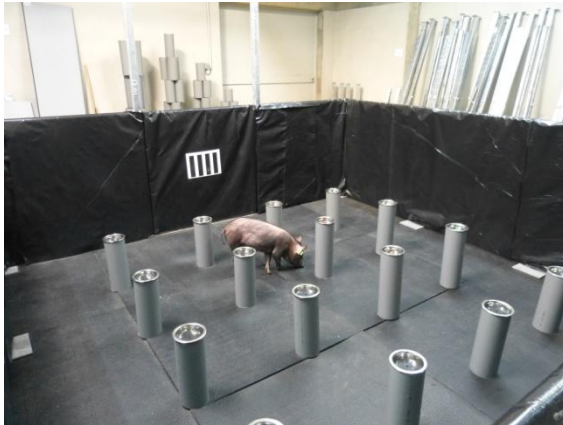
Anatomie et neurogenèse de l'hippocampe



Paradigme expérimental

Déroulement des tests comportementaux

Test cognitif du *holeboard*



Trouver 4 M&M's® cachés dans 4 bols parmi 16

2 jours d'habituation

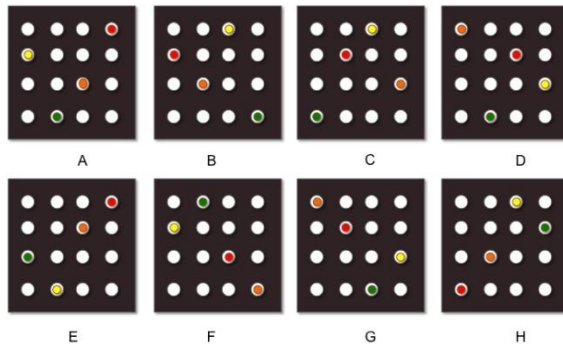
2 phases de test :

- apprentissage (2 semaines)
- inversion (1 semaine)
- 2x/jour
- 1 seule porte d'entrée

Fin de test :

- 4 M&M's mangés
- OU 10 min écoulées

1 M&M's = 12,55 kcal soit 5,5% des AJR pour un porcelet de 5,12 kg (poids moyen des porcelets testés)

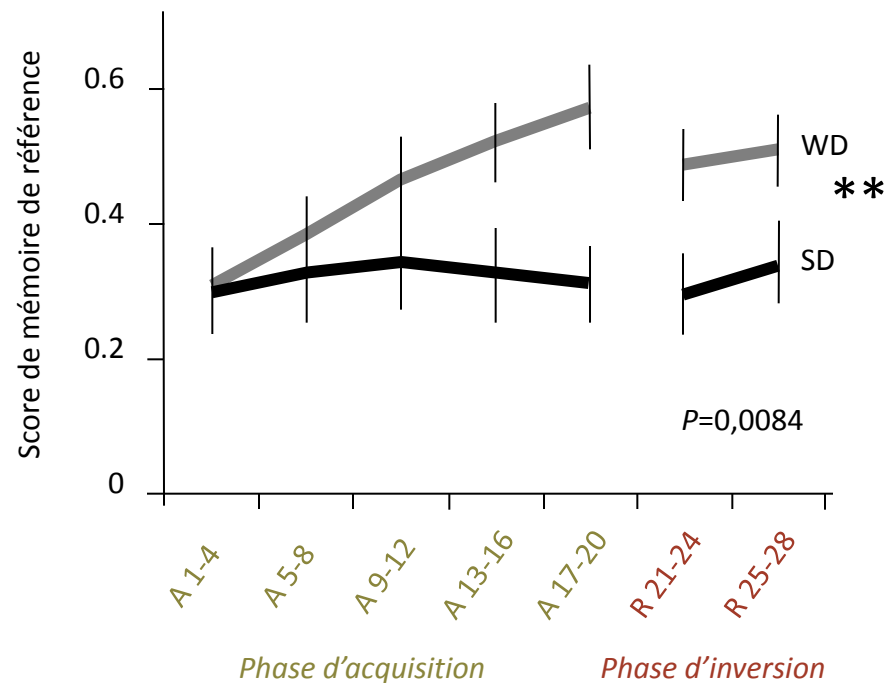
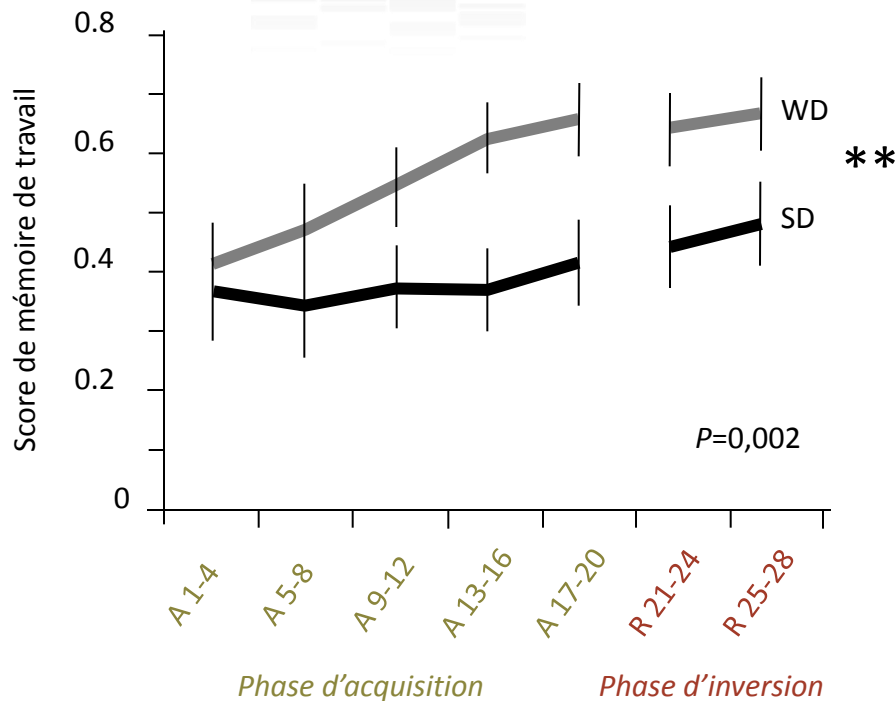


Mémoire de travail = nb visites récomp. / nb visites et revisites récomp.

Mémoire de référence = nb visite et revisites récomp. / nb visites et revisites pour tous les bols

Résultats

Apprentissage et mémoire durant le test de *holeboard*

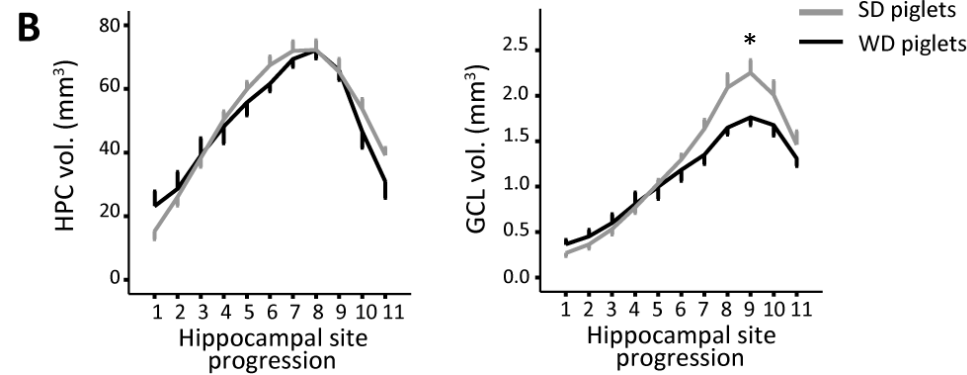
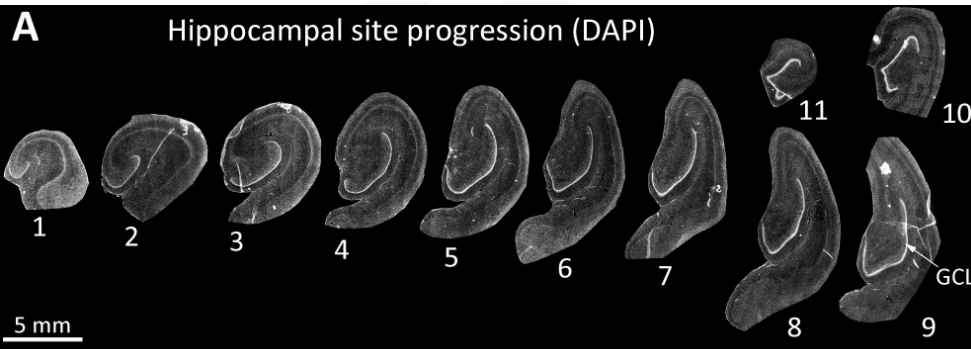


Mémoires de travail et de référence supérieures chez les porcelets WD

Capacités cognitives et/ou motivation pour les M&M's plus importante(s) chez les porcelets WD

Résultats

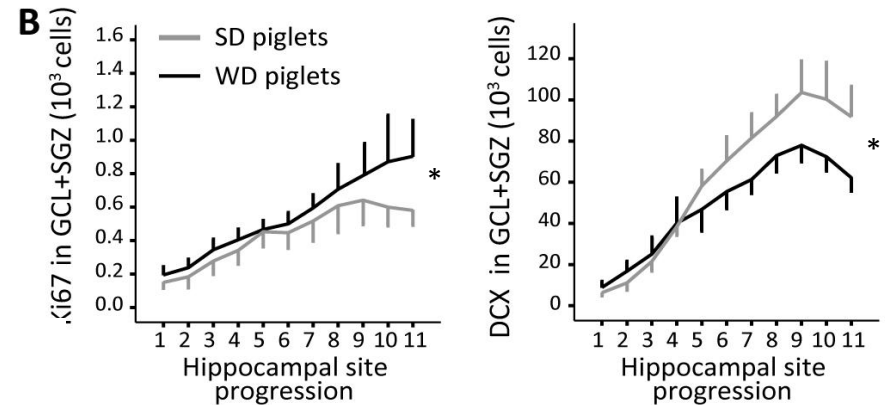
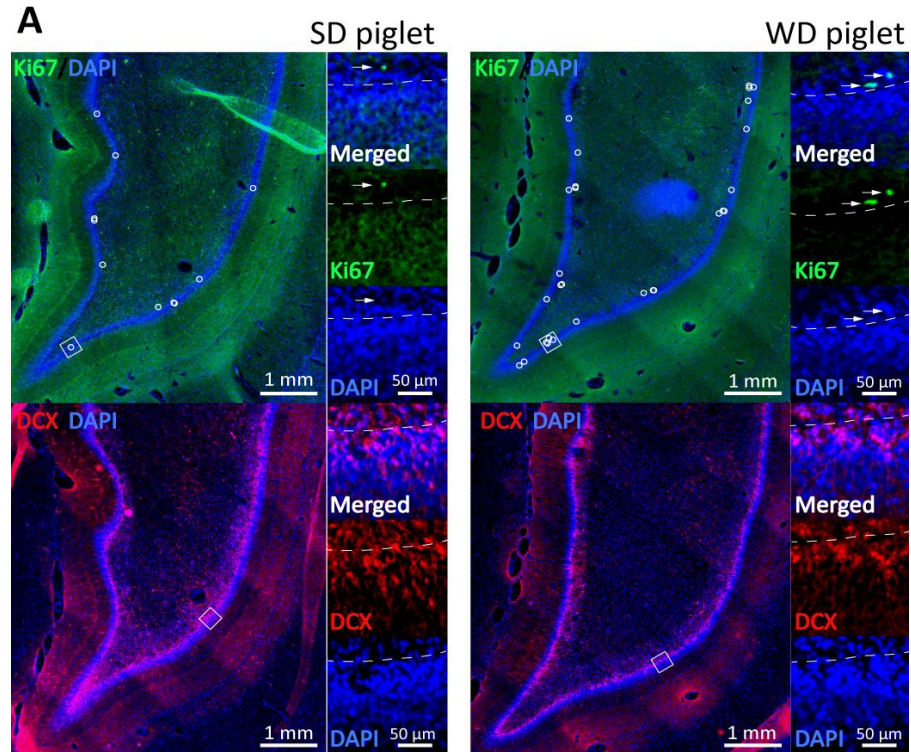
Histologie sur l'hippocampe



Meilleure neurogenèse chez les SD => non cohérent avec holeboard
- effet motivation/cognition ?

Pour parvenir à une conclusion, que se passe-t-il chez l'adulte ?

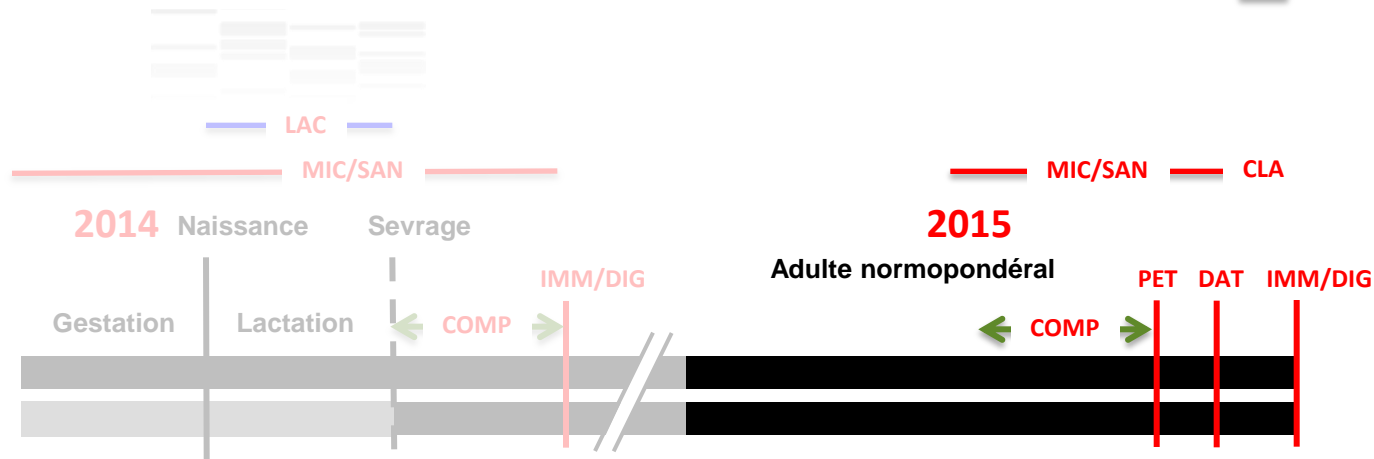
Himmunohistochimie cérébrale



Paradigme expérimental

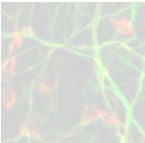
Planning 2015-2016

- Aliment standard (SD)
- Aliment gras/sucré (WD)

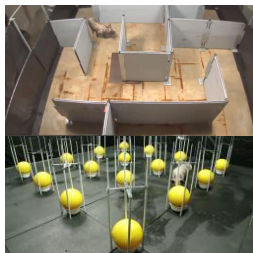


Immunohistochimie
cérébrale (IMM, N=16)

Anatomie et
neurogenèse de
l'hippocampe,
marquage
dopaminergique

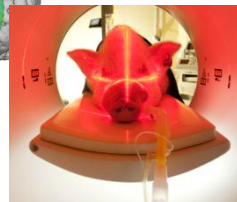
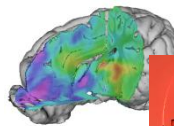


Comportement alimentaire et cognition
(COMP, N=32)



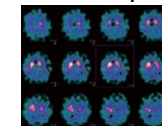
Tests cognitifs et
comportement
alimentaire (hédonisme,
motivation, sélection,
patterns)

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



Exploration du
métabolisme
glucidique basal du
cerveau

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



Imagerie du
transporteur
dopamine



Prélèvements fèces
(MIC, N=32)

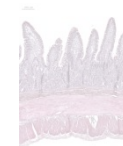
Activité fermentaire du microbiote



Prélèvements sanguins
(SAN, N=32)

Glucose, insuline, lipides sanguins,
haptoglobine, etc.

Clamp (CLA, N=16)



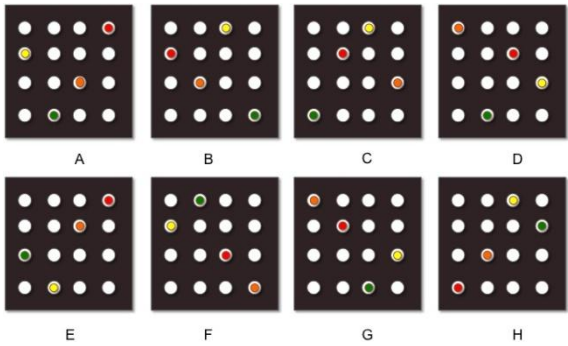
Prélèvements système digestif
(DIG, N=16)

Histologie intestin, pancréas,
marqueurs inflammation, etc.

Paradigme expérimental



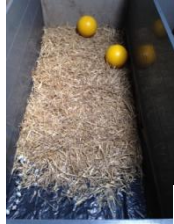
Adaptation du test *holeboard* aux miniporcs adultes



Apprentissage beaucoup plus complexe que celle des porcelets :

- 4 entrées possibles au lieu d'une seule
- acquisition d'une tâche opérante pour obtenir la Récompense (*i.e.* soulever un ballon)

Mise en place d'un nouveau test cognitif : le labyrinthe (N=5 par groupe)



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 »

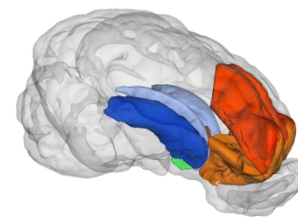
13	14	15	25	23
12	9	8	7	22
11	10	20	6	21
17	18	19	5	4
24	16	1	2	3

Intérêt de réaliser le test du labyrinthe en complément du *holeboard* :

- tâche d'apprentissage spatial dans une pièce similaire mais des conditions différentes
- pas de biais alimentaire
- potentiellement différents processus cognitifs mis en jeu

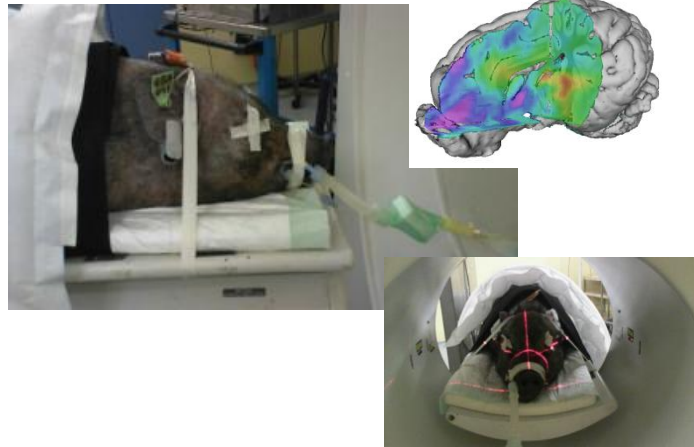
Paradigme expérimental

Imagerie cérébrale : TEP et DAT-Scan



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

^{123}I -Ioflupane tomographie à émission monophotonique (DAT, N=16)

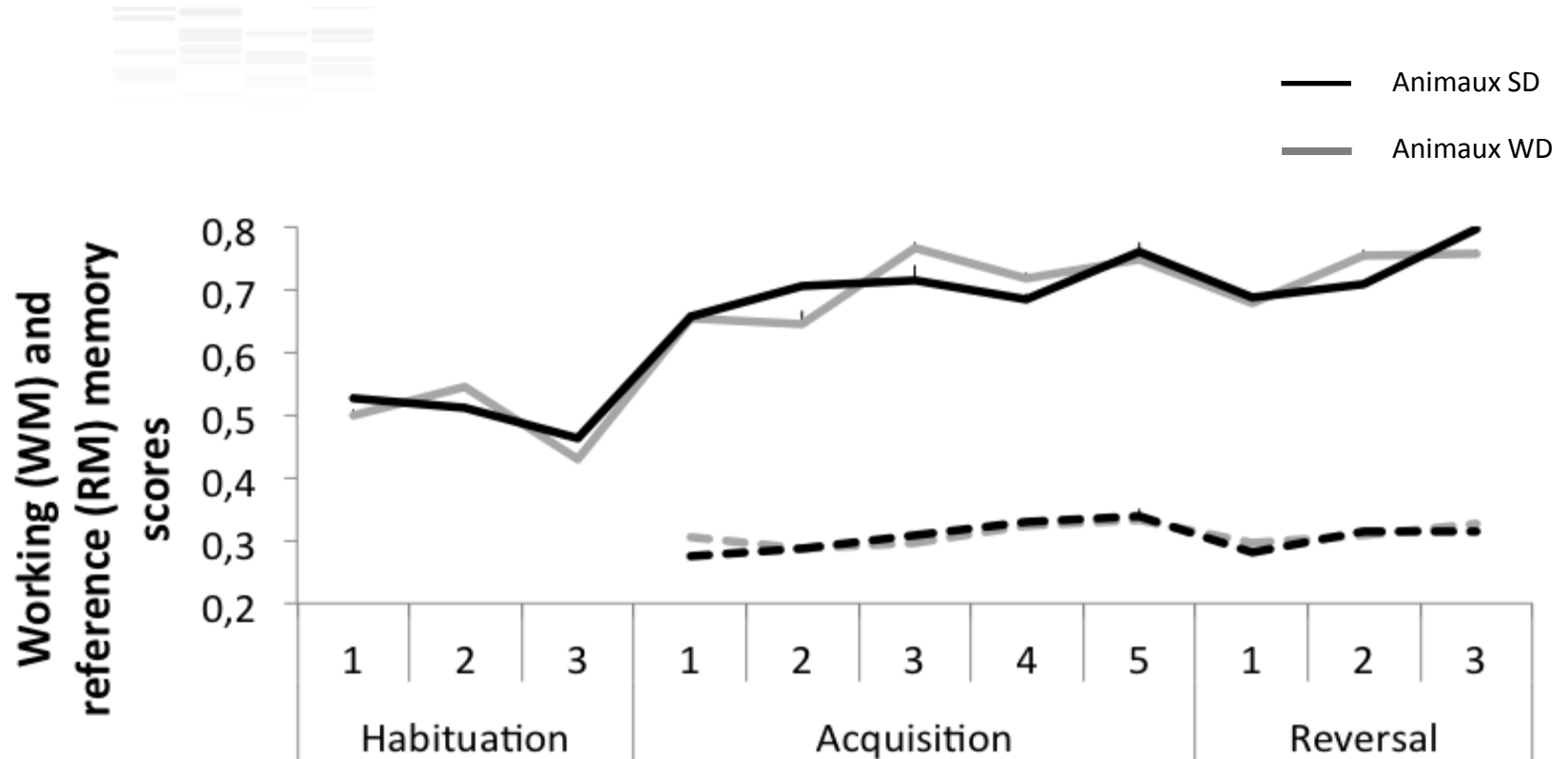


- Etablir une cartographie d'activation des régions cérébrales à l'état basal, basée sur le métabolisme glucidique
- Tomographie d'émission positronique
- ^{18}F FDG - 250 MBq- Anesthésie – à jeun
- ROIs : HPC, **CPF**, Nac, Caudé, Putamen
 - **CPF**: cognition, prise de décision, régulateur du NAc

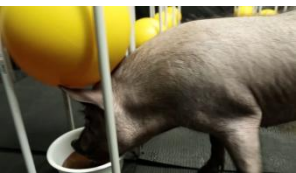
- Déterminer la concentration du transporteur 4 de la dopamine au niveau cérébral
- Tomographie d'émission monophotonique
- ^{123}I -Ioflupane – 185 MBq – Anesthésie – à jeun
- **Nac**, Caudé, Putamen, CPF, HPC
 - Nac : perception plaisir/récompense

Résultats

Apprentissage et mémoire durant le nouveau test de *holeboard* sur adultes



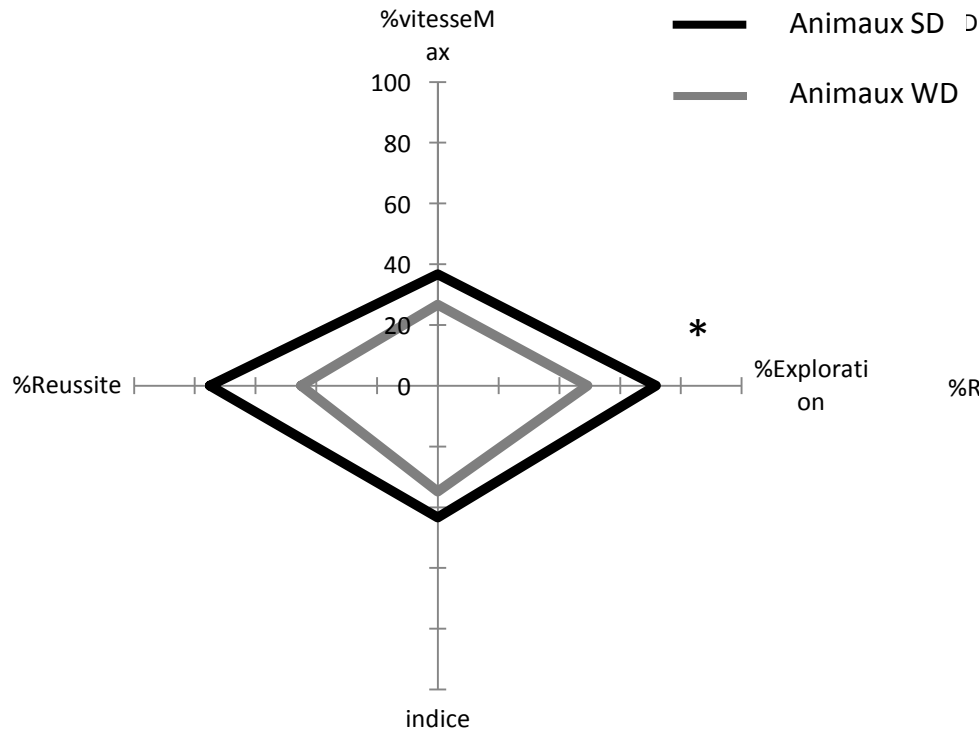
Aucune différence entre groupes au niveau des indices de mémoire
Faible progression de l'apprentissage au cours du temps



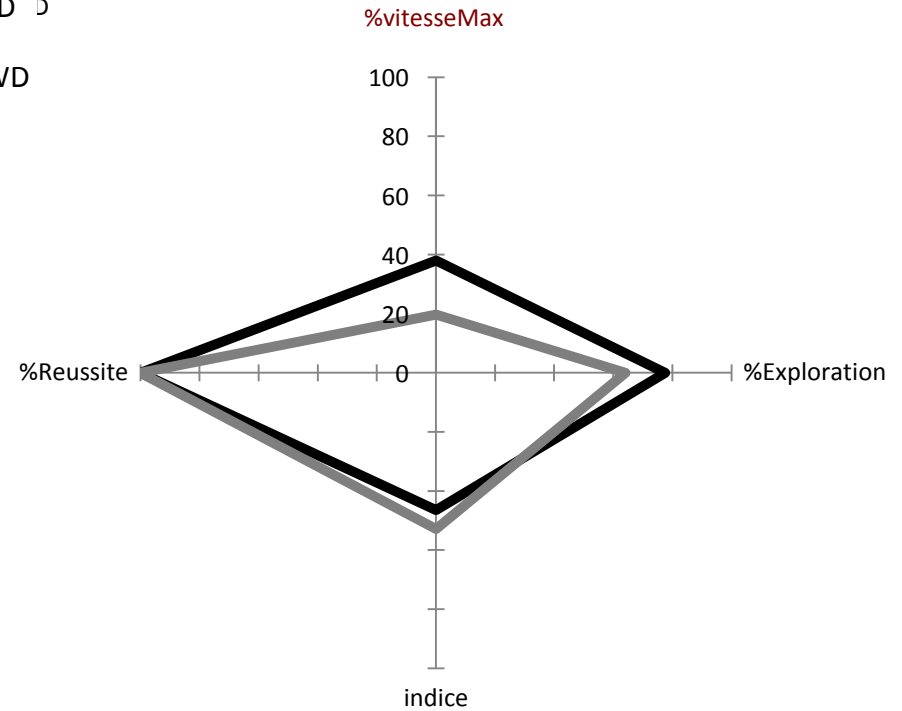
Résultats

Performances cognitives lors du test du labyrinthe (N=5 par groupe)

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



Performances moyennes (%) des animaux en reverse en fonction du régime maternel



Intéraction négative stress/apprentissage chez les WD en acquisition

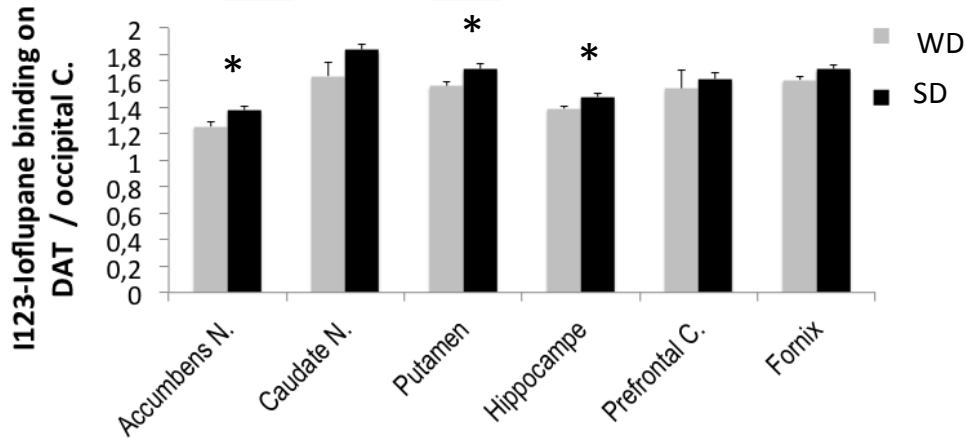


Résultats imagerie cérébrale



PET-Scan, N=20

DAT-Scan, N=16



CPFA
NAcc

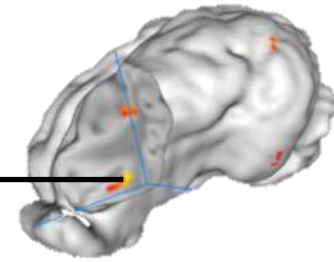


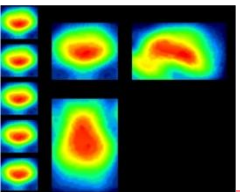
Tableau 1 : Régions cérébrales présentant un différentiel d'activation entre les deux lots, identifiées par analyse SPM de niveau 2 avec *a priori*, approche SVC (R, right ; L, left). N=20

		Hémisphère	Nombre de voxels	P FWE (corrected)
Noyau Accubens	F	L	1	0,006
	M	R	5	0,006
Cortex préfrontal antérieur	M	L	37	0,017
	F	R		
	M	R		

Height threshold: $T = 2.88$, $p = 0.005$. Extent threshold: $k = 20$ voxels, $pFDR = 0,01$.

Moindre disponibilité des transporteurs de la dopamine dans le noyau accumbens, le putamen et l'hippocampe
Effets sur le long terme de la nutrition périnatale sur les fonctions dopaminergiques

Moindre métabolisme du glucose dans le Nac et le CPFA.
Effets sur le long terme de la nutrition périnatale sur l'activité cérébrale basale + dimorphisme sexuel



Capacités cognitives



Fonctions cérébrales



Capacités cognitives et/ou motivation alimentaire accrue(s) chez animaux WD en test de *holeboard*

Développement HPC SD > WD



Pas de différence entre groupes pour le test du *holeboard*

Capacités cognitives réduites chez animaux WD en test du labyrinthe

DAT-Scan (fonction DA) SD > WD

PET-Scan (glucose) SD > WD

+

Dimorphisme sexuel

holeboard : stress de faible intensité+ **motivation WD** : lissage des différences entre groupe ?

Labyrinthe : stress de forte intensité, inhibe capacités d'apprentissages des WD ?

Moindre transport DA + moindre activation du Nac => perception plaisir atténuée ? Rapport au addictions ? Chez WD

CPF : cognition, prise de décision, régulation des comportements motivés => Mâles

Nac : système de récompense, perception du plaisir/DA, motivation => Femelles





Remerciements

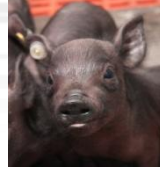
Métaprogramme DID'IT
Toute l'équipe ADNC



Merci pour votre attention

Bilan final

Empreinte nutritionnelle périnatale : des conséquences à multiples niveaux dans le jeune âge mais aussi à l'âge adulte



Naissance pas de différence
Sevrage WD > SD (tendance)



Pas de différence de poids
à l'âge adulte



Consommation SD > WD
Prise de poids SD > WD (T)

Consommation
et Poids



Dyslipidémie chez animaux WD

Pas de différence

Pic de glucose WD > SD
Triglycérides WD > SD
Inflammation (Hapto) WD > SD

Analyses
plasmatique
s



Diminution de l'activité du
microbiote chez animaux WD

Pas de différence

Activité microbiote (AGV)
SD > WD à 6 semaines de
régime

Activité du
microbiote



Capacités cognitives et/ou
motivation alimentaire accrue(s)
chez animaux WD en test de
holeboard

Peu de différence entre groupes
pour le test du *holeboard*

NA

Capacités
cognitives



Capacités cognitives réduites chez
animaux WD en test du labyrinthe

Animaux WD plus motivés lors du
conditionnement opérant

NA

Comportement
alimentaire



Pas de différence entre groupes

DAT-Scan (fonction DA) SD > WD
PET-Scan (glucose) SD > WD

NA

Fonctions
cérébrales



Immuno : neurogenèse SD > WD