

# HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES HDR

NANTES UNIVERSITE

Spécialité : Nutrition et Pathologies Métaboliques

Par

« **Gwenola CORNOU-LE DREAN** »

« **Rôle de la nutrition périnatale et du microbiote sur l'axe intestin-cerveau, la fonction endocrine intestinale et le comportement alimentaire** »

Travaux présentés et soutenus à Nantes, le 3 octobre 2024 à 14h00

Unité de recherche : UMR 1280 PhAN, « Physiopathologie des Adaptations Nutritionnelles » INRAE-NU

## **Rapporteurs avant soutenance :**

Pascale CHAVATTE-PALMER Directrice de Recherche, INRAE, Jouy-en -Josas

Patricia SERRAS-PACHECO Professeure, Sorbonne Université, Paris

André BADO Directeur de Recherche, INSERM, Université Paris Cité

## **Composition du Jury :**

Président : *(à préciser après la soutenance)*

Examineurs : Pascale CHAVATTE-PALMER Directrice de Recherche, INRAE, Jouy-en -Josas

Patricia SERRAS-PACHECO Professeure, Sorbonne Université, Paris

André BADO Directeur de Recherche, INSERM, Université Paris Cité

Hervé BLOTTIERE Directeur de Recherche, INRAE, Nantes Université

Khadija OUGUERRAM Professeure, Nantes Université

**Titre :** Rôle de la nutrition périnatale et du microbiote sur l'axe intestin-cerveau, la fonction endocrine intestinale et le comportement alimentaire

**Mots clés :** Nutrition périnatale, programmation nutritionnelle, cellules entéro-endocrines, microbiote, homéostasie énergétique

**Résumé :** Selon le concept de l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD), un environnement périnatal altéré, notamment nutritionnel, prédispose aux maladies métaboliques à l'âge adulte (diabète, obésité, etc.). Ce document d'HDR synthétise les travaux réalisés autour des effets de la nutrition périnatale et du microbiote en début de vie sur la transmission du risque métabolique à la descendance, incluant les défauts de comportement alimentaire. La cible d'étude est l'axe intestin-cerveau, et notamment les cellules entéroendocrines, sentinelles intestinales du système nerveux central. Des manipulations nutritionnelles des mères en période périnatale ainsi que des modulations du microbiote précoce menées sur des rongeurs

ont montré des défauts de régulation de prise alimentaire associés à une perte de sensibilité vagale et à des adaptations du système endocrine intestinal. Des pistes mécanistiques sont à l'étude afin de comprendre les interactions précoces entre le microbiote intestinal, les cellules entéro-endocrines et les neurones entériques/vagaux afférents. Les cellules entéro-endocrines (fonction incrétine) sont également étudiées dans un modèle d'hyperglycémie maternelle et de transmission de risque métabolique à la descendance. Enfin, un nouveau projet sur l'origine développementale des maladies neurodégénératives est en cours suite à la mise en évidence de la protéine Tau dans ces cellules.

**Title :** Perinatal nutrition and early microbiota on the gut-brain axis, entero-endocrine function and eating behavior

**Keywords :** Perinatal nutrition, metabolic programming, entero-endocrine cells, microbiota, homeostatic regulation

**Abstract :** According to the concept of the Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD), an altered perinatal environment, such as malnutrition, predisposes to metabolic diseases later in life (diabetes, obesity, etc.). This HDR manuscript summarises the work carried out on the effects of perinatal nutrition and microbiota in early life on the transmission of metabolic risk to offspring, including alteration of eating behaviour. The main target is the gut-brain axis, particularly entero-endocrine cells, which are gut sentinels of the central nervous system. Nutritional manipulations of mothers in the perinatal period and modulations of the microbiota in early life on rodents have shown

defects in the regulation of food intake associated with a loss of vagal sensitivity and adaptations of the intestinal endocrine system. Mechanistic ways are being explored to understand the early interactions between the intestinal microbiota, entero-endocrine cells and enteric/vagal afferent neurons. Entero-endocrine cells (incretin function) are also being studied in a model of maternal hyperglycaemia and the related metabolic risk in offspring. Finally, a new project on the developmental origin of neurodegenerative diseases is underway following the identification of the Tau protein in these cells.