



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

Liberté
Égalité
Fraternité

INRAE



Nantes
Université



UMR1280

Physiopathologie des Adaptations Nutritionnelles (PHAN)

Mission et objectifs

Les 1000 premiers jours de vie, incluant la grossesse, constituent une période critique du développement du fœtus, du nouveau-né et de l'enfant mais contribuent également à sa santé future.

L'objectif de PhAN est de déterminer comment des événements précoces (période fœtale et néonatale) tels que la malnutrition, l'exposition aux xénobiotiques (médicaments, pesticides), le statut métabolique des parents, augmentent le risque de maladies cardio-métaboliques (diabète, obésité, hypertension) et psychiatriques plus tard dans la vie. Cette programmation implique une mémoire de ces événements périnataux qui serait portée par des marques épigénétiques mais également par des défauts de structuration d'organes clefs de la régulation du métabolisme.

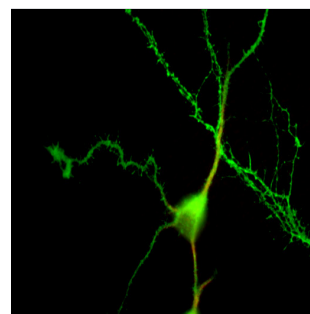
L'UMR PhAN étudie la programmation de l'axe microbiote-intestin-cerveau et son rôle dans le risque de maladies adultes. L'unité explore plus particulièrement (mais pas exclusivement), les effets de la dénutrition périnatale par une approche translationnelle (modèles animaux, suivi de cohortes d'enfants). L'importance des flux placentaires et du lait maternel dans ces processus sont étudiés.

Direction

Hervé Blottière, directeur
Gwenola Le Dréan, directrice
adjointe

Quelques chiffres

- 6 professeurs universitaires et hospitaliers
- 6 praticiens hospitaliers
- 13 chercheurs et enseignants-chercheurs
- 6 ingénieurs
- 5 techniciens et administratifs
- 8 doctorants
- 3 post-doctorants



Photos : @INRAE



Centre
Pays de la Loire



CHU - Hôtel-Dieu, HNB1 Place Alexis
Ricordeau F - 44093 Nantes Cedex 1
Tél. : +33 (0)2 53 48 20 09
genevieve.fleury@univ-nantes.fr
www.angers-nantes.inrae.fr/phan



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

*Liberté
Égalité
Fraternité*

INRAE



Nantes
Université



UMR1280

Spécificités de PhAN

- Parmi les nombreux laboratoires qui explorent le concept de DOHAD (Origine Développementale des Maladies et de la Santé), l'UMR PhAN est unique par le fait qu'elle considère le jeune enfant, pas seulement comme un futur adulte exposé au risque de maladie chronique à long terme, mais aussi comme un sujet/patient par lui-même, et dont la nutrition est une préoccupation primordiale, pour le clinicien en charge de la femme enceinte ou celui en charge de l'enfant.
- L'UMR PhAN est l'une des rares équipes à aborder la 'programmation' de l'axe microbiote- intestin-cerveau.
- L'UMR PhAN est une des premières unités à associer des approches multiples, expérimentales et multi-omiques au service de la recherche translationnelle et clinique dans le cadre du concept de la DOHAD, depuis maintenant 10 ans.
- Sous l'impulsion de l'UMR PhAN, la nutrition périnatale est devenue la 'thématique phare' du CRNH-Ouest (www.crnh-ouest.fr).
- L'UMR PhAN a participé à l'organisation en local de la recherche sur le microbiote au cours des 5 dernières années.
- L'UMR PhAN participe en local à l'émergence et l'engouement de la région, de l'Université, du CHU, autour des questions de Nutrition et Santé, en abordant une période de vie cruciale pour la prévention des maladies.



Centre
Pays de la Loire



www6.angers-nantes.inrae.fr/phan



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

Liberté
Égalité
Fraternité

INRAE



Nantes
Université

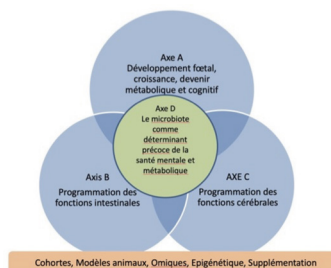


UMR1280

Recherches

Notre activité de recherche est à la fois fondamentale et translationnelle (de la couveuse à la pailleuse et réciproquement). Les objectifs de PhAN sont de Démontrer/Expliciter/Prévenir, à l'aide de modèles pré-cliniques et de cohortes humaines, les effets des statuts nutritionnels et métaboliques de la gestation à la naissance sur le développement, les grandes fonctions et le risque de pathologies plus tard dans la vie. Nous recherchons des biomarqueurs de cette programmation nutritionnelle en utilisant des approches "omics" exhaustives et des analyses bioinformatiques (intégration de multiples jeux de données cliniques et moléculaires) qui permettent de prédire, au sein d'une population à risque, quels individus développeront une pathologie chronique. Les mécanismes pouvant être impliqués-épigénétique, altérations cellulaires et moléculaires des organes, modulation précoce du microbiote et du système immunitaire- sont étudiés. Enfin, des stratégies de prévention/correction de la programmation sont mises en œuvre à l'aide de suppléments nutritionnelles.

Les thèmes de l'unité sont organisés en 4 axes étroitement imbriqués :



- Axe A : Démontrer l'impact de la nutrition et du statut métabolique parental sur le transport/métabolisme des nutriments, la régulation épigénétique de l'expression des gènes et ses conséquences sur la croissance, la santé métabolique et le développement psycho-cognitif de l'enfant
- Axe B : Comprendre par quels mécanismes le statut nutritionnel et métabolique de la mère influence la fonction intestinale (intégrité de la barrière, fonctions endocrine et immunitaire) et le risque de pathologies digestives (maladies inflammatoires chroniques...) et métaboliques (dérégulation de la prise alimentaire et de l'homéostasie énergétique)
- Axe C : Comprendre par quels mécanismes le statut nutritionnel et métabolique de la mère influence la fonction cognitive et l'acquisition des comportements alimentaires
- Axe D : Démontrer le rôle du microbiote comme déterminant précoce de la santé mentale et métabolique



Centre
Pays de la Loire



www6.angers-nantes.inrae.fr/phan



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

Liberté
Égalité
Fraternité

INRAE



Nantes
Université



UMR1280

Collaborations

- Continent américain : Mexique Instituto Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Nutrición, Hospital Infantil de México ; ANR Internat. Collaborative Project ;
- USA : Josef Neu, Univ of Florida, Gainesville, FL ; Guillaume de Lartigue, Monell Center and University of Pennsylvania (UPenn), Philadelphia, PA ; Theresa Powell, Univ of Colorado Anschutz Med Campus, Aurora, CO.
- Canada : Julie Robitaille (U Laval, Québec) ;
- Europe : European Milk Bank Association (EMBA) ; U Simeoni, Laboratoire DOHaD (U de Lausanne, Suisse) ; F. Gribble & P. Reimann, MSC Institute, Cambridge, UK ; Ramon Reig Instituto de Neurociencias, CSIC-UMH (Aliquante, Espagne)
- France : LABERCA (INRAE - Oniris, Nantes), BIA (INRAE, Nantes), CEISAM (CNRS, Nantes), NUMECAN (INRAE, Rennes), STLO (INRAE, Rennes), NUTRINEURO (INRAE, Bordeaux), CSGA (INRAE-CNRS, Dijon), TOXALIM (INRAE, Toulouse), CRESS (Inserm-Paris), TENS (Inserm Nantes), ITX (Inserm, Nantes), CHU (Lille, Tours), GABI, MGP et MICALIS (INRAE, Jouy-en-Josas), LBFA (Inserm, Grenoble), et Société In-Cell-Art ; Unité Biologie Fonctionnelle et Adaptative-BFA (CNRS UMR 8251), Université Paris Cité.

Enseignement et Formation doctorale

- L'unité est rattachée à l'École Doctorale – Biologie-Santé (Nantes-Angers) et à la Graduate School Future Health (Nantes Université)
- Enseignement par des chercheurs dans le Graduate Program MICAS (K. Ouguerram, PhAN ; K. Bach, TENS)
- Responsable du Master2 MANIMAL (M. Krempf UMR PhAN et C. Magras (Oniris) ;
- Interventions de chercheurs de PhAN dans le Master 2 SCMV Sciences Cellulaires et Moléculaires du Vivant, Université de Rennes ; le master 2 ADNS Alimentation - Droit - Nutrition - Santé, Université de Brest, Ecole d'Ingénieurs ALIMN Agrocampus Ouest (Rennes), Ecole d'Ingénieurs Bordeaux, Sciences Agros, Master 2 SAME (STL / Master 2 ALIM IEL, Rennes) ;
- Accueil d'étudiants en Master 2, Master pro Angers, Master 1, BTS ou DUT, thèse de médecine.



Centre
Pays de la Loire



www6.angers-nantes.inrae.fr/phan



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

Liberté
Égalité
Fraternité

INRAE



Nantes
Université



UMR1280

Sélection de résultats marquants

- Exploration simultanée des nutriments et des polluants dans le lait maternel et de leur impact sur la croissance prématurée du nourrisson : Une approche inter-plateforme intégrative.

Il existe très peu d'informations concernant les effets d'une exposition à des polluants organiques persistants (POPs) présents dans le lait humain et susceptibles d'altérer la croissance des enfants. Nous avons conduit une étude pilote d'approche analytique intégrative basée sur la spectrométrie de masse haute résolution couplée à la chromatographie liquide et gazeuse et combinée à des modèles statistiques multivariées visant à caractériser le lait maternel dans toute sa complexité (nutriome et exposome). Cette approche holistique a permis de générer une liste de biomarqueurs comprenant 102 polluants et nutriments dosés par des analyses ciblées et 784 composés détectés par des approches métabolomiques/lipidomiques. Cette étude pilote fait preuve de concept de l'intérêt d'une approche holistique combinant des phénotypes métabolomiques et des profils d'exposition pour générer des informations sur l'étiologie de l'exposition dans un contexte de santé environnementale en néonatalogie.

DOI : [10.1016/j.envres.2019.109018](https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.109018)

Contact : german.cano-sancho@oniris-nantes.fr

- Prébiotiques dans les formules infantiles : quel impact sur le comportement alimentaire adulte ?

Les 1000 premiers jours de vie sont actuellement reconnus comme essentiels à la santé future. Des conditions nutritionnelles favorables ou défavorables durant cette période peuvent ainsi prédisposer à la mise en place d'habitudes alimentaires saines ou au contraire délétères pour la santé adulte. Les oligosaccharides prébiotiques sont couramment utilisés dans les formules infantiles afin de se rapprocher au mieux de la composition du lait maternel. Si des effets bénéfiques de ces composés sur la réduction de l'appétit ont été rapportés chez l'Homme adulte, peu d'informations sont disponibles chez l'enfant. Une étude de supplémentation postnatale en prébiotiques, durant la période de lactation, a été menée chez le raton. Nos résultats montrent que cet apport n'a pas d'impact sur le comportement alimentaire à l'âge adulte, en comparaison avec des ratons non supplémentés. Les fortes modifications de la composition du microbiote intestinal et de ses interactions avec les cellules de la muqueuse intestinale qui sécrètent des hormones régulant l'appétit, observées durant la période de supplémentation, ne perdurent pas à l'âge adulte. Ces résultats se veulent donc plutôt rassurants du point de vue de la sécurité des formules infantiles enrichies en prébiotiques et de leurs effets potentiels sur le comportement alimentaire adulte.

DOI : [10.3390/nu110919678](https://doi.org/10.3390/nu110919678)

Contact : Gwenola.Ledrean@univ-nantes.fr



Centre
Pays de la Loire



www6.angers-nantes.inrae.fr/phan



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

Liberté
Égalité
Fraternité

INRAE



Nantes
Université



UMR1280

Rôle des composés bioactifs du lait maternel dans la croissance de l'enfant

Chez l'enfant né prématuré, l'allaitement maternel assure un meilleur développement neuronal et psychomoteur ainsi qu'une protection contre les infections gastro-intestinales et respiratoires, et ceci malgré une croissance postnatale plus faible comparée à celle des enfants recevant des formulations infantiles. Les enfants nés prématurés et présentant une bonne croissance pondérale précoce ont reçu un lait maternel plus riche en acides aminés à chaînes branchées et en certains acides aminés aromatiques, comparé à ceux ayant une croissance pondérale considérée comme non optimale. Ces acides aminés jouent un rôle fondamental dans la sensibilité à l'insuline et peuvent donc ainsi impacter le développement. Une bonne croissance précoce des enfants nés prématurés est également associée à un lait maternel plus riche en un oligosaccharide, le lacto-N-fucopentaose I, en choline et en un corps cétonique, l'hydroxybutyrate. Ces trois composés actifs sont connus pour jouer un rôle dans le développement de la masse corporelle de l'enfant. Ces signatures métaboliques du lait maternel mettent ainsi en évidence le rôle essentiel dans la croissance de l'enfant de certains composés bioactifs du lait impliqués dans les voies d'utilisation des substrats énergétiques, de la synthèse protéique, du statut oxydatif et de la maturité de la sphère gastro-intestinale.

DOI : doi: 10.3390/nu11030528

Contact : Marie-Cecile.Alexandre-Gouabau@univ-nantes.fr

• Fenugrec et production de lait maternel

L'Organisation Mondiale de la Santé recommande un allaitement exclusif des nouveau-nés lors des 6 premiers mois de la vie du fait de bénéfices santé reconnus à la fois pour la mère et l'enfant. Cependant le nombre de femmes qui allaitent reste faible dans certains pays développés et notamment en France. Dans de nombreux cas, les mères arrêtent d'allaiter car elles ont l'impression de ne pas pouvoir donner assez de lait à leur enfant. Pour y remédier, des extraits végétaux sont parfois proposés comme complément dans l'alimentation des mères, pour favoriser leur production de lait. Le fenugrec, une plante herbacée de la famille des légumineuses est probablement le plus consommé alors que son effet sur la lactation reste peu documenté. L'objectif de l'étude était de tester l'effet du fenugrec dans un modèle rat, dans des conditions où la mère a des difficultés à répondre à la demande en lait de ses petits, soit par augmentation de la taille de la portée (12 rats par mère au lieu de 8 habituellement), soit par restriction maternelle en protéines (8 g/100g au lieu de 20g/100g du régime total). Le fenugrec était apporté uniquement pendant la lactation : les rates étaient soumises, soit à un régime avec fenugrec (1g/kg/jour), soit à un régime contrôle. Le fenugrec était incorporé à l'aliment pendant son processus de fabrication. Dans le modèle d'augmentation de taille de la portée, les résultats indiquent que le fenugrec favorise le flux de lait de la mère et donc la consommation de lait des rats (augmentation de 16% par rapport à un contrôle sans fenugrec). De plus, dans ce modèle, le fenugrec favorise le flux de protéines, d'acides gras et de lactose, suggérant une activation des voies de synthèse des 3 principaux macronutriments du lait. La consommation alimentaire journalière des mères, rapportée à leur poids corporel, n'était pas différente, avec ou sans fenugrec. En revanche, le fenugrec n'a eu aucun effet ni sur le flux, ni sur la qualité du lait produit, dans le modèle de restriction protéique maternelle, plus délétère pour l'état physiologique de la mère.

DOI : 10.3390/nu11112571

Contact : lair-yves.boquien@univ-nantes.fr



Centre
Pays de la Loire



www6.angers-nantes.inrae.fr/phan



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

Liberté
Égalité
Fraternité

INRAE



Nantes
Université



UMR1280

- I-site NEXT - Cluster SysMics : Toward Systems Medicine based on Genomics [Initiative NeXT]

Anticiper l'émergence de la médecine systémique en co-développant 3 approches de criblage génomique à grande échelle. Le projet SysMics a été sélectionné dans le cadre de la priorité scientifique Santé du Futur- Biothérapies innovantes de l'appel à projets de recherche interdisciplinaire de l'Initiative NeXT (Nantes Excellence Trajectory). SysMics est un cluster intégré de recherche en génomique labellisé par l'I-SITE NeXT, qui repose grandement sur l'infrastructure GenoBiRD. Il vise à fédérer la communauté NeXT autour d'un objectif commun : anticiper l'émergence de la médecine systémique en co-développant 3 approches de criblage génomique à grande échelle : le séquençage de génomes de populations de patients, le profilage génomique sur cellules uniques et la méta-génomique appliquée au(x) microbiote(s). SysMics a pour première mission de construire sur le site toutes les ressources nécessaires à l'implémentation ou la consolidation de ces 3 approches sur site. La seconde étape sera de combiner ces approches dans le contexte de projets pilotes en immunologie, hématologie and physiopathologie des maladies cardiovasculaires, métaboliques, respiratoire et neuro-digestives. Ces projets pilotes permettront la construction de profils individuels intégratifs, qui seront déterminants pour mieux comprendre les cascades d'évènements, de la naissance à l'âge adulte, conduisant à un état pathologique ou à un événement négatif dans le contexte d'une maladie chronique. Dès que possible, ces approches de recherche translationnelle seront adaptées et transférées vers le diagnostic moléculaire et la clinique.

- Des circuits de l'axe intestin-nerf vague-cerveau distincts, permettant le renforcement positif pour le gras et le sucre, se combinent pour favoriser la suralimentation

La nourriture elle-même est un puissant régulateur naturel de nos décisions alimentaires. Des chercheurs français et américains apportent un nouvel éclairage sur les circuits sensoriels complexes qui interviennent dans les comportements de motivation face aux aliments gras et sucrés. Leurs travaux suggèrent qu'une consommation conjointe d'aliments gras et salés, du fait de circuits neuronaux distincts potentiellement additifs, peut inciter à consommer plus, entravant ainsi les efforts conscients pour suivre un régime.



Centre
Pays de la Loire



www6.angers-nantes.inrae.fr/phan