

IMPACT DE LA DÉFICIENCE EN ACIDES AMINÉS INDISPENSABLES SUR LE MÉTABOLISME PROTÉIQUE ET ÉNERGÉTIQUE, ET IDENTIFICATION DE SIGNATURES MÉTABOLIQUES

Thèse de Joanna **MORO**¹

Analysée par Gérard **PASCAL**²

Direction de la thèse :

Dalila **Azzout-Marniche**, professeure AgroParisTech, Daniel **Tomé**, professeur AgroParisTech, (retraité)

Présidente du jury : Claire **Gaudichon**, professeure AgroParisTech

Cette thèse a été réalisée au sein de l'UMR 914 de Physiologie de la Nutrition et du Comportement Alimentaire (PNCA), affiliée à AgroParisTech, à l'Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement (INRAE) et à l'Université Paris-Saclay. L'objectif de l'Unité 914 est de contribuer à l'analyse de l'efficacité nutritionnelle de la composante protéique du régime alimentaire et de ses relations avec l'utilisation de l'énergie, dans différentes situations physiologiques ou physiopathologiques.

Daniel Tomé a consacré une part importante de son activité scientifique au perfectionnement des méthodes de détermination de la valeur nutritionnelle des protéines alimentaires et a participé aux travaux de comités d'experts aux plans national (Afssa, Anses), européen (EFSA) et international (FAO, OMS), avec l'objectif d'aboutir à l'amélioration et à l'harmonisation de ces méthodes.

Il n'était donc pas étonnant qu'il confie à Joanna Moro un travail ayant pour objectif un approfondissement de l'étude des conséquences de carences, de sub-carences ou de déséquilibres de la ration protéique en acides aminés indispensables (AAI, en particulier lysine et thréonine) sur la croissance, le développement et, en particulier, les métabolismes protéique et énergétique. Ceci constitue le premier objectif du travail de thèse.

Le second consiste à aborder les mécanismes de régulation du métabolisme protéique en situation d'apport insuffisant en protéines et en AAI.

¹ Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay, École doctorale n° 581, Agriculture, Alimentation, Biologie, Environnement et Santé (ABIES), Spécialité de doctorat : Sciences de la nutrition, Unité de recherche : Université Paris-Saclay, AgroParisTech, INRAE, UMR 914 PNCA, 75005, Paris, France, Référent : AgroParisTech, présentée et soutenue le 27/01/2021.

² Membre de l'Académie d'agriculture de France, section 8 « Alimentation humaine ».

Le troisième, celui qui intéresse le plus notre compagnie, consiste à apporter des éléments pour répondre à l'une des questions majeures posées dans la thèse : identifier des signatures métaboliques, bio marqueurs de la satisfaction des besoins en protéines et en acides aminés.

Au cours de son travail, Joanna Moro a pratiqué de nombreuses techniques dont certaines longues et délicates comme la calorimétrie indirecte, mais aussi le couplage de l'HPLC et de l'UPLC à la spectrométrie de masse, la RMN, la PCR etc. Ces nombreuses techniques ont été pratiquées grâce à des collaborations multiples, voire à des stages dans des localisations différentes de l'unité PNCA comme l'unité de Nutrition Humaine du centre INRA de Theix. L'ensemble de son travail a été réalisé chez le rat.

Les points clés qui ressortent de la première partie du travail de Joanna MORO sont les suivants :

- La déficience en un AAI entraîne une diminution du gain de poids corporel, une augmentation de la prise alimentaire et une augmentation de FGF21 (Fibroblast Growth Factor 21) hépatique et plasmatique, au même titre qu'une déficience en protéines ;
- La déficience en un AAI ne reproduit pas les effets d'une déficience en protéines sur le métabolisme énergétique ;
- La déficience en protéines entraîne une diminution de l'expression de *FGF21* dans l'hypothalamus, qui semble être responsable de l'augmentation de la prise alimentaire, contrairement à une déficience en un AAI qui induit une augmentation de prise alimentaire sans modifier l'expression de *FGF21* hypothalamique ;
- Dans l'hypothalamus, l'impact de FGF21 sur la prise alimentaire semble être médié par une modification du ratio protéines/glucides.

Joanna MORO conclut de la seconde partie de son travail :

- Que la déficience en un AAI reproduit les effets d'une déficience en protéines sur la synthèse protéique ;
- Que la déficience sévère en un AAI n'est pas suffisante pour induire une augmentation de la protéolyse comme le fait une déficience en protéines ;
- Que la déficience en lysine entraîne une augmentation de la protéolyse seulement au niveau du muscle ;
- - Que la déficience en thréonine n'a pas d'effet sur la protéolyse.

Dans la partie bibliographique de son mémoire, particulièrement bien documentée, présentée et illustrée, Joanna Moro décrit très complètement les différentes méthodes disponibles pour déterminer le besoin en protéines et acides aminés essentiels, en particulier chez l'homme. Ces méthodes vont de la simple analyse de la composition en acides aminés des protéines, en passant par la mesure de leur digestibilité, la mesure du bilan azoté et des méthodes plus sophistiquées et plus coûteuses comme la méthode du traceur isotopique ou celle de l'oxydation de l'acide aminé indicateur qui en est une évolution.

Elle conclut à juste titre que ces méthodes sont lourdes, difficiles à mettre en œuvre, le plus souvent invasives, en d'autres termes peu adaptées à une application sur des groupes de population. De plus, leurs résultats peuvent sensiblement différer. Le besoin d'une méthode fiable s'impose cependant pour les raisons suivantes :

- La malnutrition protéique sévit dans plusieurs régions du monde, en particulier en Afrique et en Asie, essentiellement chez les enfants, et il convient de pouvoir apprécier à quel niveau cette malnutrition sévit et quelle est l'efficacité des actions nutritionnelles entreprises pour y remédier ;

- Les pratiques végétariennes, végétaliennes, véganes, les attitudes flexitariennes se multiplient dans les pays occidentaux et, là encore, il convient d'évaluer la compatibilité de certaines pratiques avec un apport protéique équilibré. Il s'agit par exemple d'évaluer les conséquences de l'usage de « laits végétaux » chez les enfants ;
- La pression est forte de la part de certains nutritionnistes (Walter Willett et la commission EAT-Lancet) et des écologistes, pour réduire la consommation de viande et de produits carnés dans les pays occidentaux, au profit des produits végétaux. Il convient d'évaluer les conséquences métaboliques des comportements substitutifs sur le métabolisme de l'organisme, pour éviter les déficiences.

Le besoin de méthodes plus précises et non invasives, applicables sur des échantillons d'accès commode comme l'urine, seraient bienvenues, ainsi que le recommande la FAO.

Joanna Moro a évoqué, en fin de la partie bibliographique de son mémoire, les premières applications de la **métabolomique** à l'étude des variations inter-individuelles, permettant ainsi des recommandations nutritionnelles plus ciblées pour des populations spécifiques. Quelques auteurs avaient pu établir un lien entre un profil spécifique en **biomarqueurs** dans les urines et des dysfonctionnements métaboliques.

Il était donc logique que dans la dernière partie de son travail, Joanna Moro teste la piste métabolomique et apporte quelques éléments de réponse au besoin de nouvelles approches méthodologiques pour la détermination des besoins en AAI. Elle a montré que l'analyse des métabolites urinaires et plasmatiques permet de détecter une déficience en AAI. En analysant les niveaux des biomarqueurs pipicolate et taurine, il semble possible de déterminer un état de déficience en lysine pour le premier, en thréonine pour le second. Le lien entre thréonine et taurine reste cependant à préciser et ses niveaux de variation en cas de déficience en thréonine restent à approfondir.

La majorité des métabolites retrouvés dans les échantillons plasmatiques sont similaires à ceux retrouvés dans les urines. Ainsi, le prélèvement d'urine, non invasif et facilement réalisable, pourrait être une nouvelle méthode de détection d'une déficience en AAI.

Il est clair qu'après ces études pré-cliniques chez le rat, l'analyse de ces bio-marqueurs devra être validée chez l'homme et notamment chez les enfants qui ont un apport déficient en AAI.

Au total, Joanna Moro a réalisé un travail considérable, de grande qualité, souvent d'une grande complexité et remarquablement valorisé (quatre articles originaux en 1^{er} auteur dans des journaux internationaux à comité de lecture au moment de la soutenance). Elle a abordé des questions fondamentales de régulation métabolique dans différentes situations nutritionnelles. Elle a distingué les différents niveaux de déficience en AAI et en protéines. Cette partie du travail, fondamentale, a complété les connaissances dans un domaine important, celui de la régulation du métabolisme protéique et de ses relations avec le métabolisme énergétique en fonction des apports alimentaires.

Au-delà de ces aspects fondamentaux, **Joanna Moro a contribué à ouvrir la voie à une nouvelle approche, celle de la métabolomique, susceptible d'améliorer considérablement et de faciliter l'évaluation de l'état nutritionnel des individus et des populations, en particulier des enfants, dans le domaine protéique.** Elle a su associer des techniques de laboratoire complémentaires pour parvenir à son but. Il s'agit d'un travail

remarquable qui appelle une confirmation chez l'homme en vue d'applications à la résolution de questions bien différentes selon les populations dans lesquelles elles se posent, comme nous l'avons vu plus haut, et qui concernent au premier chef les enfants.

Les résultats de ces travaux ont toute leur place pour figurer sur le site de l'Académie d'agriculture de France, à titre de valorisation.