



L'ÉTABLISSEMENT DU MICROBIOTE CHEZ LE NOUVEAU-NÉ : DÉTERMINE-T-IL NOTRE SANTÉ FUTURE ?

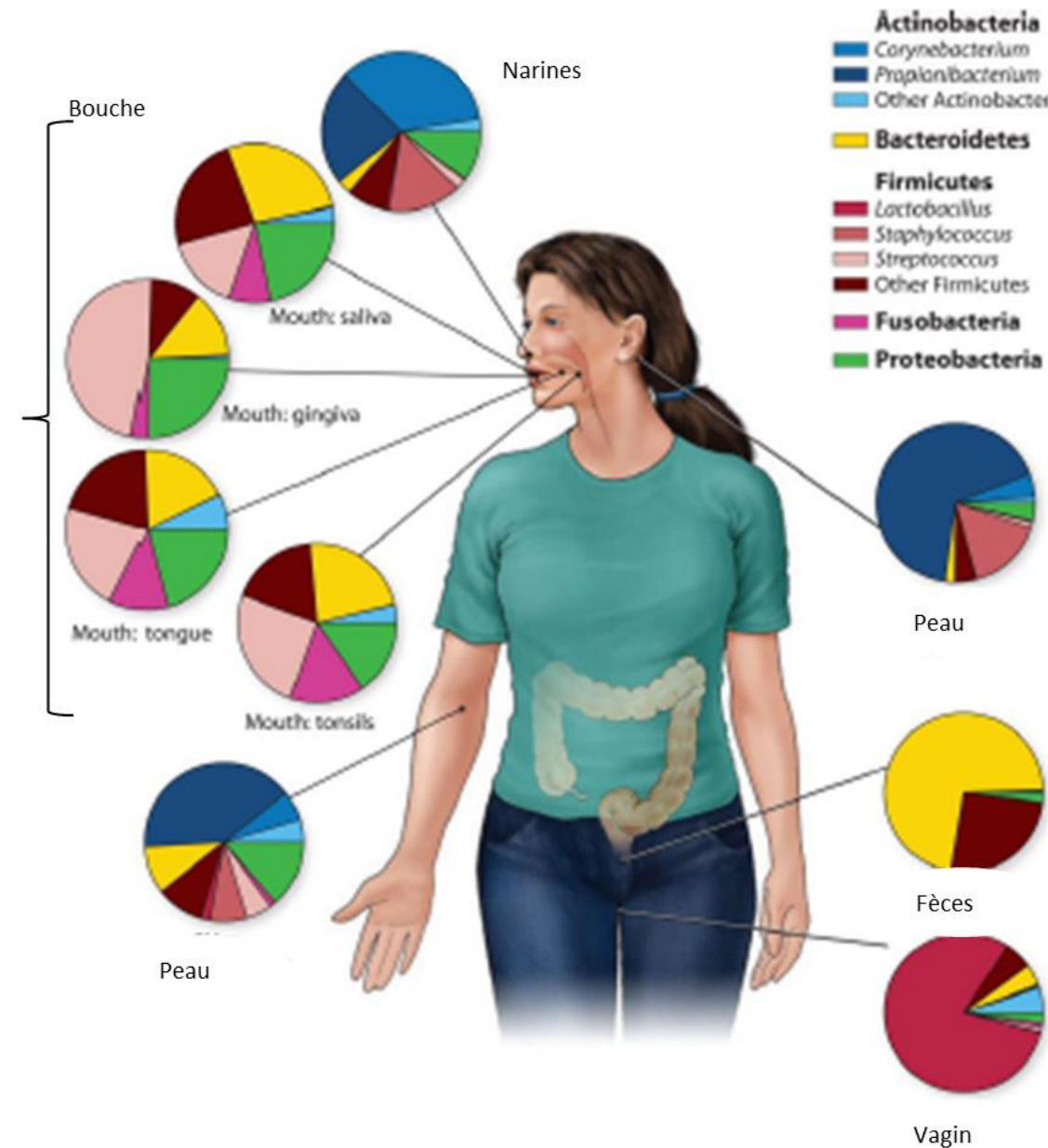
JOURNÉES DE LA RECHERCHE
UNIVERSITÉ SAINT JOSEPH, BEYROUTH
8-9 MAI 2019

PR MARIE-JOSÉ BUTEL

UMR-S 1139
FACULTÉ DE PHARMACIE
UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES ET
INSERM

Le microbiote associé à l'homme = un écosystème complexe

- **L'homme** = 10^{13} cellules eucaryotes et 10^{14} cellules procaryotes *Savage 1970*
- Données récentes: **$3,8 \cdot 10^{13}$ cellules procaryotes** *Sender 2016*
 - $\Rightarrow$ 50% humain, 50% bactéries
 - = **symbiose microbiote-hôte**
- $\Rightarrow$ différents microbiotes
 - intestinal, oral, vaginal,
 - pulmonaire, cutané, placentaire
- **Le microbiote le plus abondant = côlon**



Le microbiote intestinal = une biodiversité importante

Microbiote colique/fécal : Niveau très élevé: 10^{11} /g,
Biodiversité +++: > 500 espèces, > 1 million de gènes

Culture

Microbiote dominant 10^9 - 10^{11} /g

Bacteroides
Eubacterium
Peptostreptococcus
Bifidobacterium

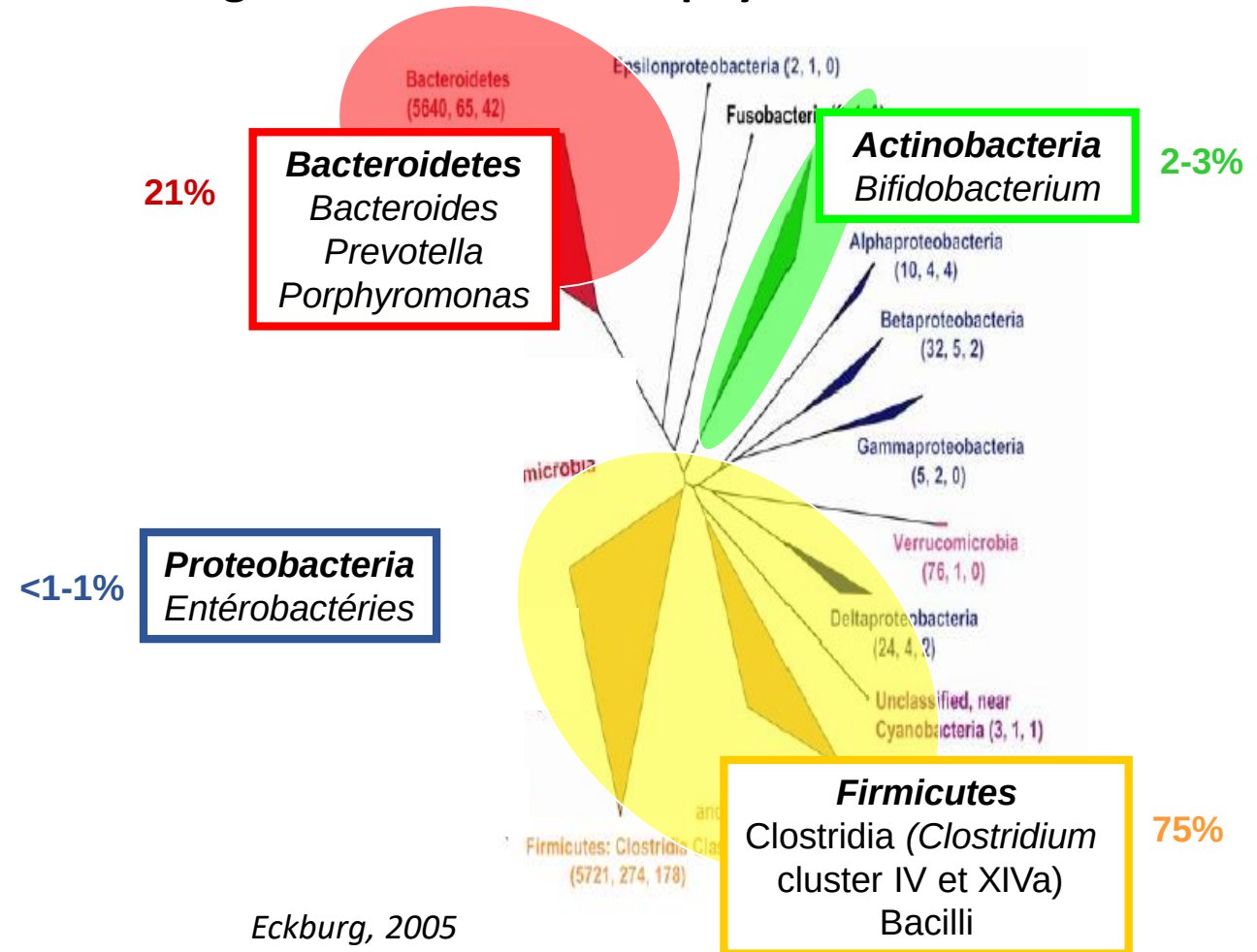
Microbiote sous-dominant 10^5 - 10^9 /g

Entérobactéries
Entérocoques
Clostridium
Lactobacilles
Staphylocoques

Microbiote transitoire $<10^6$ /g

Levures
Pseudomonas

Biologie moléculaire : 3-4 phyla dominants



Microbiote intestinal = un organe $\Rightarrow$ fonctions physiologiques

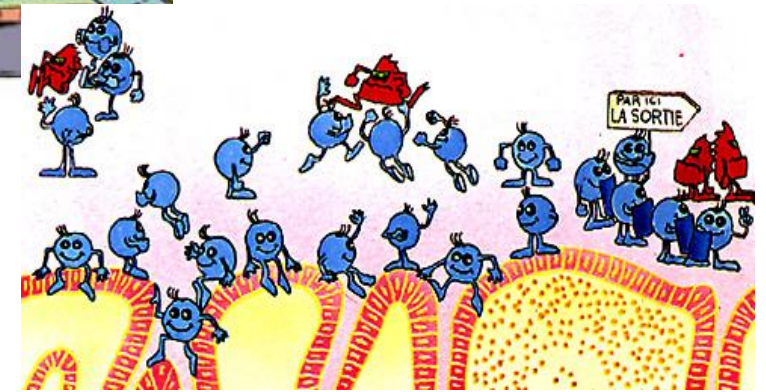
✓ Métaboliques

- $\Rightarrow$ AGCC, action trophique et systémique
- $\Rightarrow$ Apport d'enzymes, synthèse de vitamines
- $\Rightarrow$ Stockage d'énergie



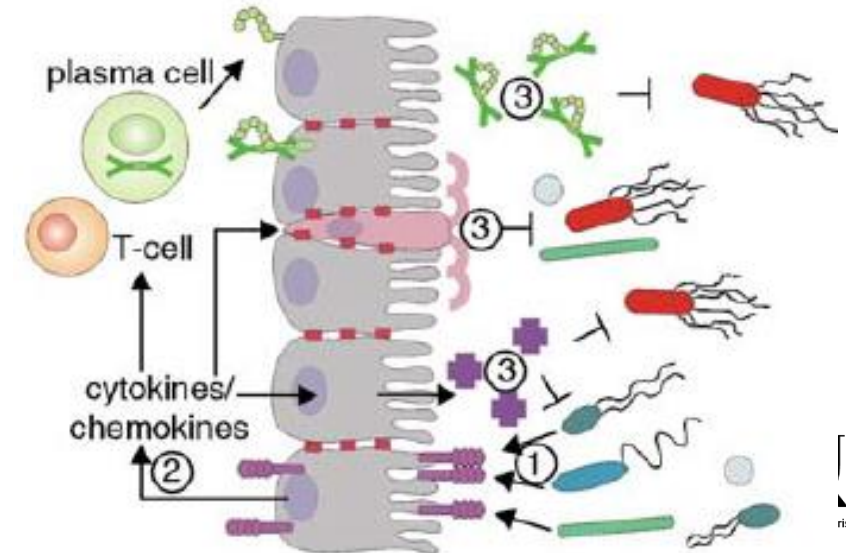
✓ Barrière $\Rightarrow$ R à la colonisation par les pathogènes

- ✓ Différents mécanismes

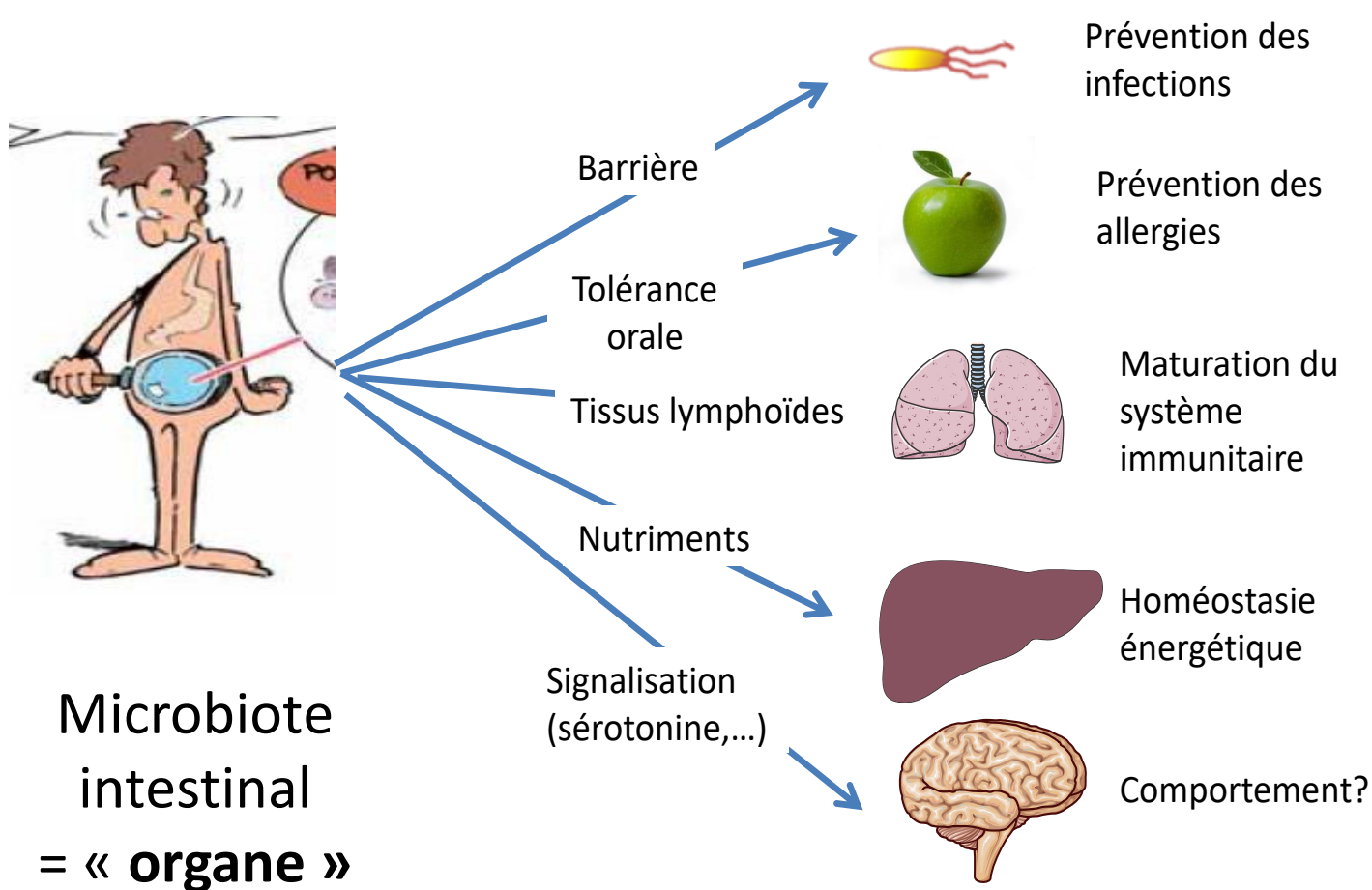


✓ Maturation immunitaire

- $\Rightarrow$ Reconnaissance des MAMPs par des récepteurs sur les cellules hôtes (TLRs)
- $\Rightarrow$ Stimulation des Treg, polarisation des Th0 en Th1 et Th2
- $\Rightarrow$ Stimulation des défenses antibactériennes, SIgA, défensines, PAM...



Le microbiote associé à l'homme = un partenaire acteur de santé



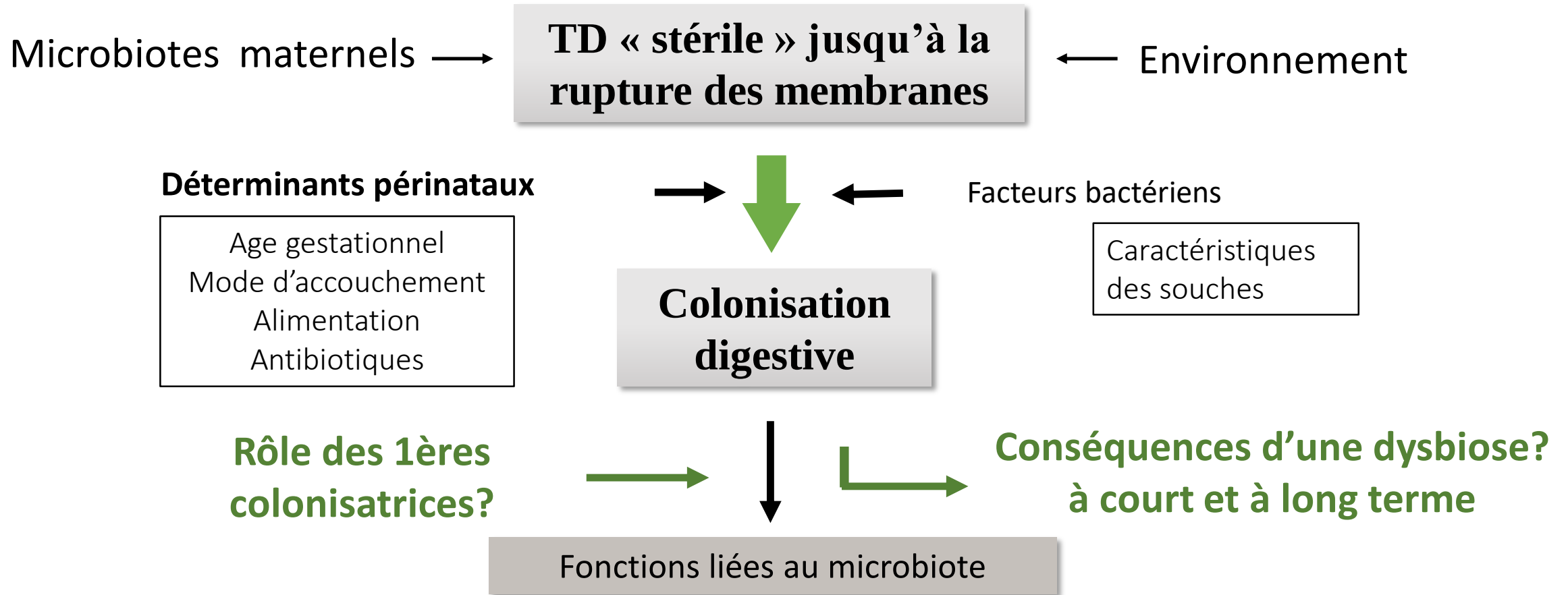
Dysbioses $\Rightarrow$ pathologies



- pathologies infectieuses
- allergies, MICI, obésité, diabète
- pathologies hépatiques, psychiatriques, autisme...

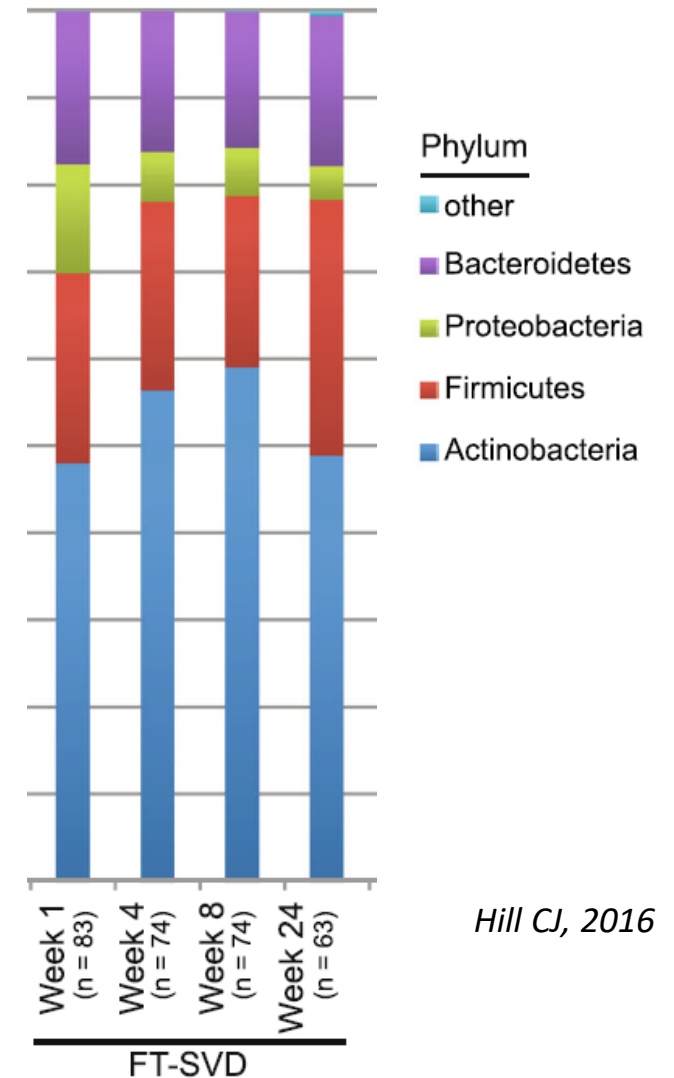
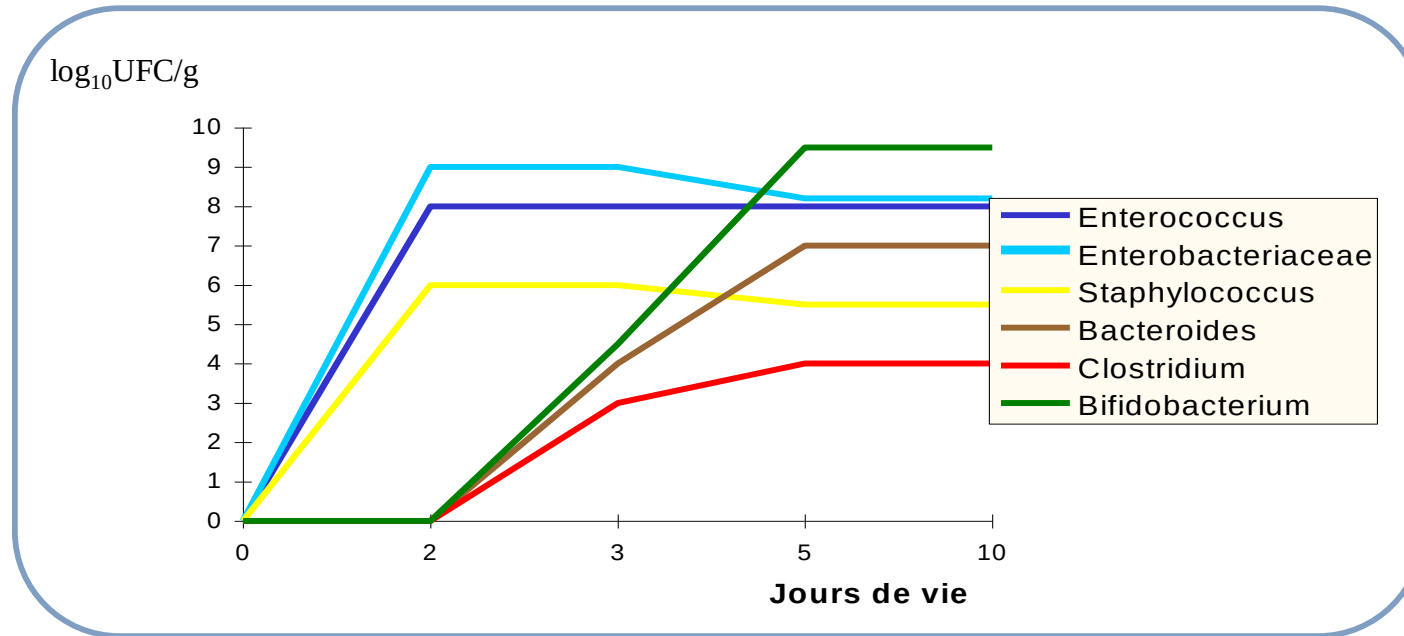
Dysbiose: cause, conséquence?

L'établissement du microbiote, une étape-clé

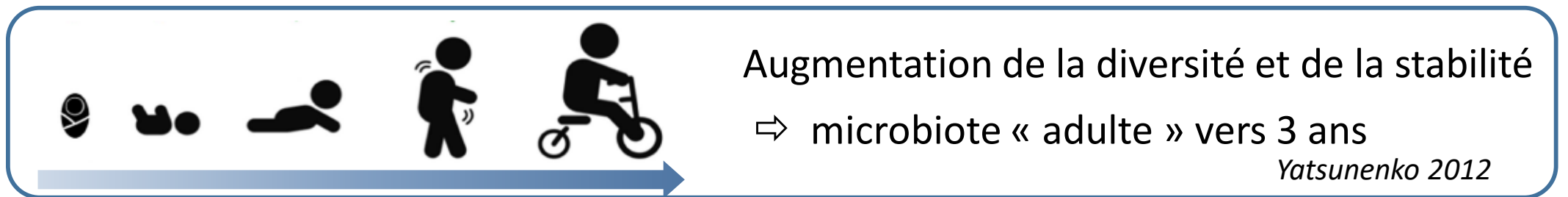


Etablissement du microbiote

1ers jours de vie d'un enfant né à terme, par **voie basse** et **allaité**

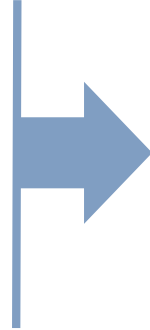


Hill CJ, 2016



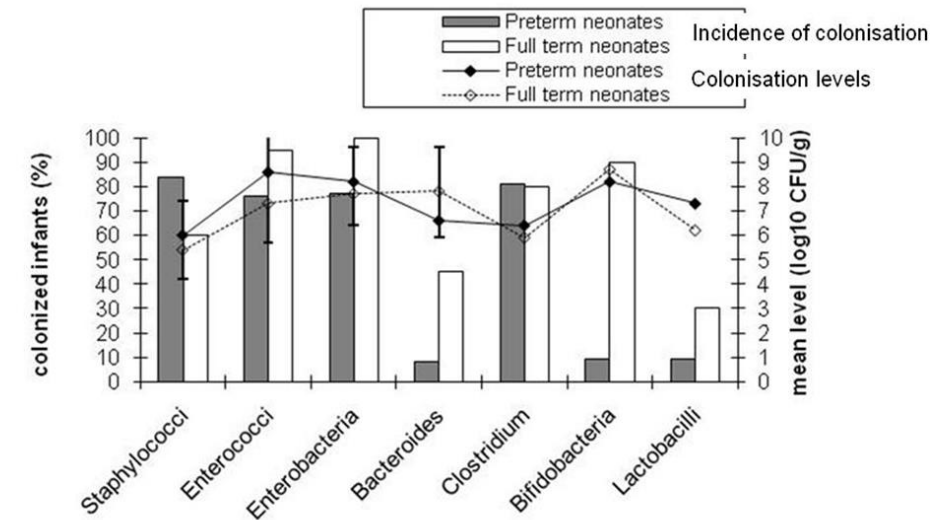
Déterminants périnataux $\Rightarrow$ dysbioses

Age gestationnel
Mode d'accouchement
Alimentation
Antibiotiques
Environnement



Facteurs périnataux $\Rightarrow$ influent sur le profil du microbiote
Modifications peuvent être prolongées dans le temps

- Césarienne
 - Etude américaine sur des adultes d'âge moyen de 46 ans: altération du profil du microbiote *Goedert 2014*
- Prématurés
 - Dysbiose +++ chez les grands et très grands prématurés



79 prématurés 25-<32 SA, 1 mois de vie,
41 suivis 1 an

Conséquences santé à court et long terme de ces dysbioses ?

Dysbiose et conséquences santé

- **A court terme**

- Bactériémies
- Entéropathies, dont l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) *Roze et al, 2017*
- ⇒ **présentation Tarek Itani**

- **A long terme**

- Allergies, obésité
- Autres ? MICI, Autisme
- ⇒ **présentation Rouba el Khatib**



Dysbiose précoce et allergie



profil
Th2

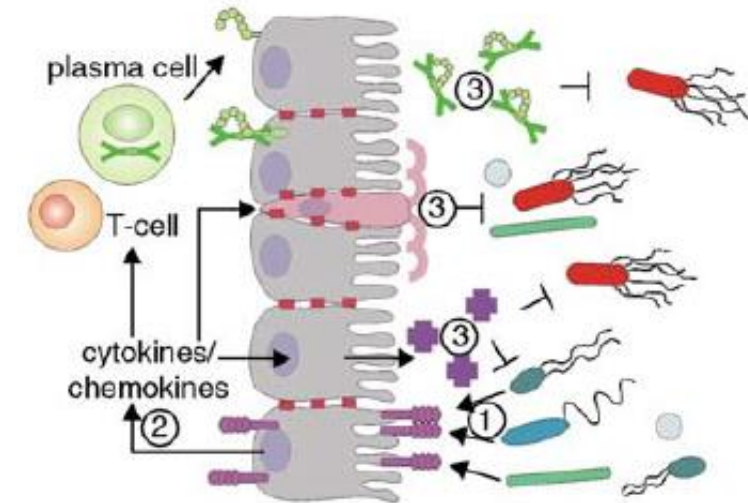
Hygiène
Césarienne
Antibiotique

Etudes épidémiologiques
⇒ relation entre
déterminants périnataux
et allergies

Etudes microbiologiques ⇒
différences entre les enfants
allergiques et non allergiques

Diversité
Bifidobacterium
Clostridium cluster IV
Akkermansia mucinophila
Lachnospiraceae
Bacteroidetes

Clostridium sensus stricto
Clostridium difficile
Clostridium cluster XIVa
Bacteroides
Enterobacteriaceae



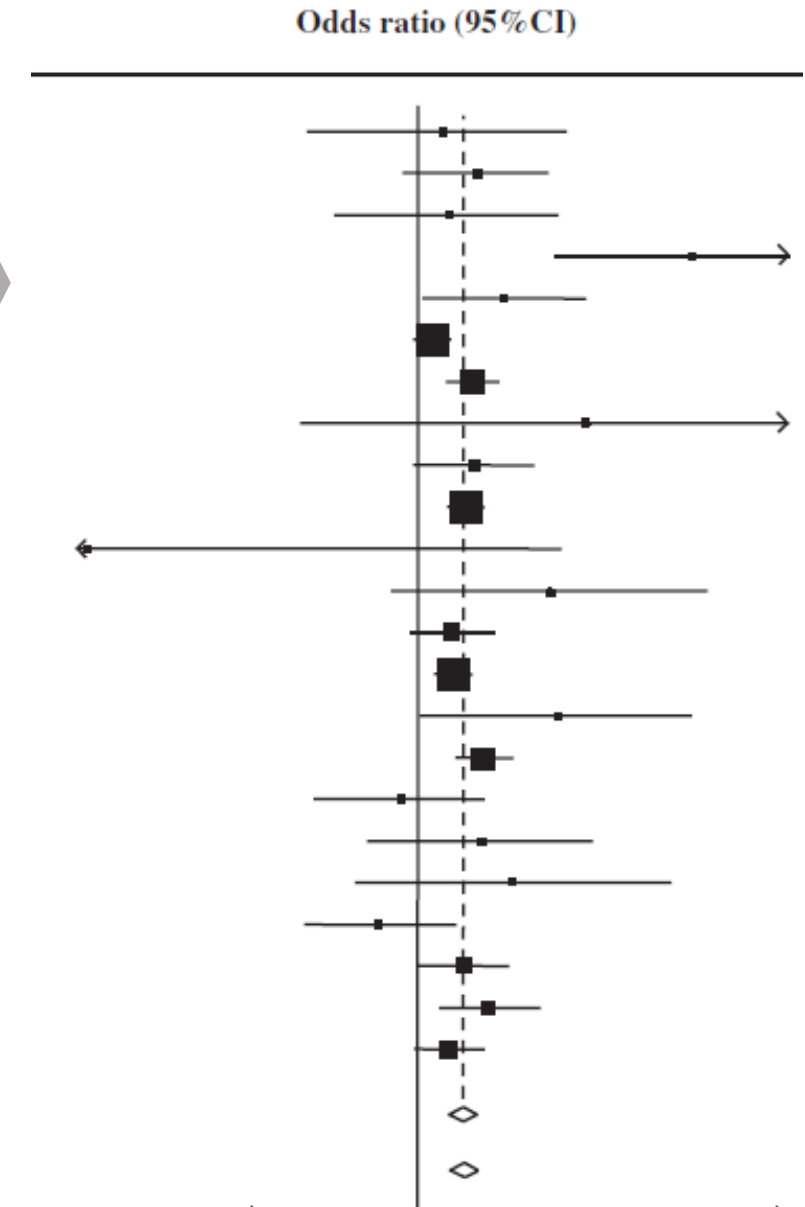
Equilibre Th1 /
Th2 / Treg

↗ Th2, ↘ Treg ⇒ allergie
↗ Th1 ⇒ MICI, maladies
autoimmunes, diabète de type 1

Dysbiose précoce et allergie

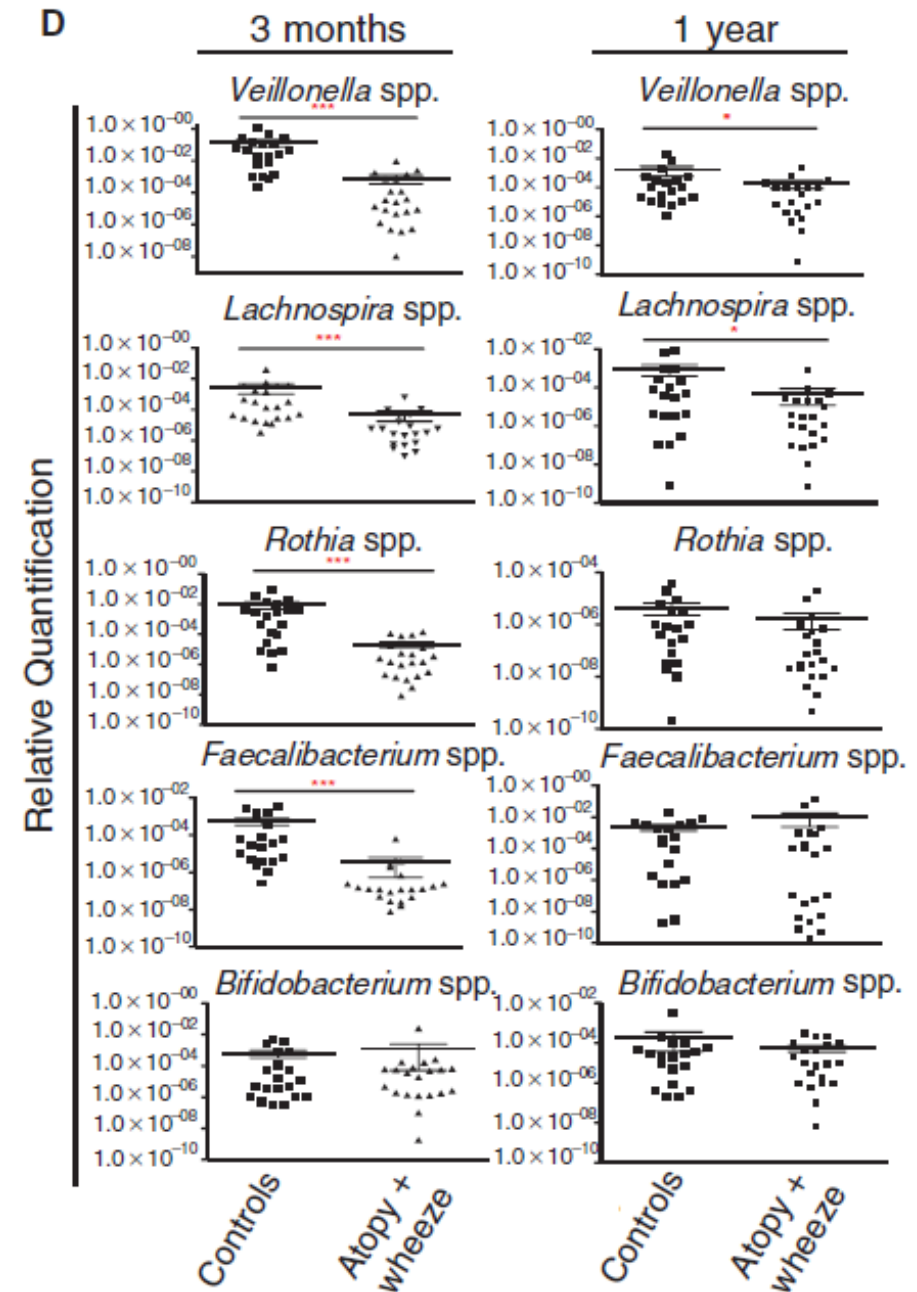
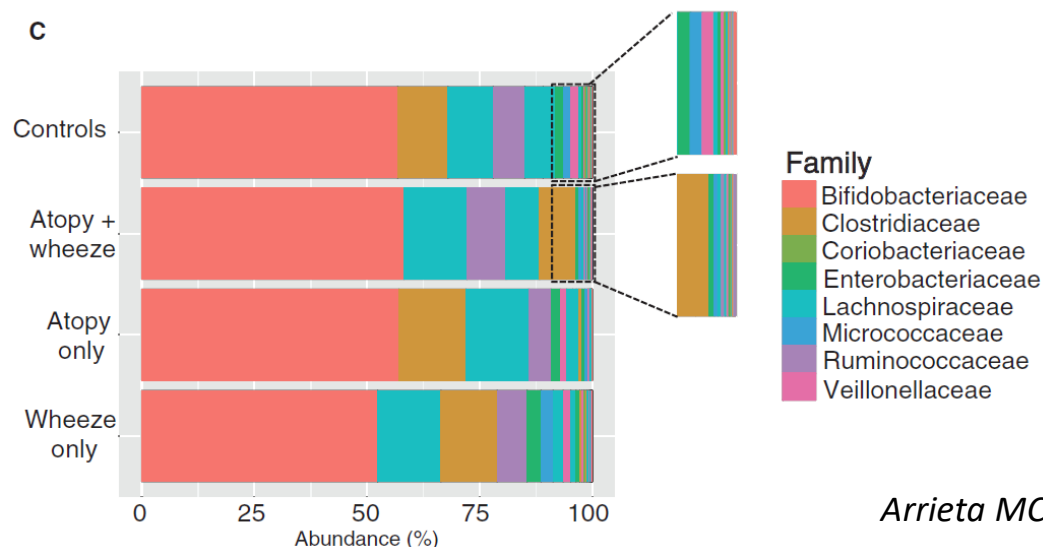
Naissance par césarienne ⇒ dysbiose

- ✓ Méta-analyse (23 études) *Thavagnaman 2008*
 - ↗ risque d'asthme chez les enfants nés par césarienne
- ✓ Discordances peut être liées à des facteurs confondants
 - AB, alimentation, type de césarienne...
- ✓ Etude de Goebert: plus d'allergie chez les adultes nés par césarienne *Ebio medicine 2016*
- ✓ Accouchement par césarienne diminue significativement le niveau des chimiokines circulantes Th1 pendant l'enfance *Jakobsson, Gut 2014*
 - corrélé au retard de colonisation par les Bacteroidetes



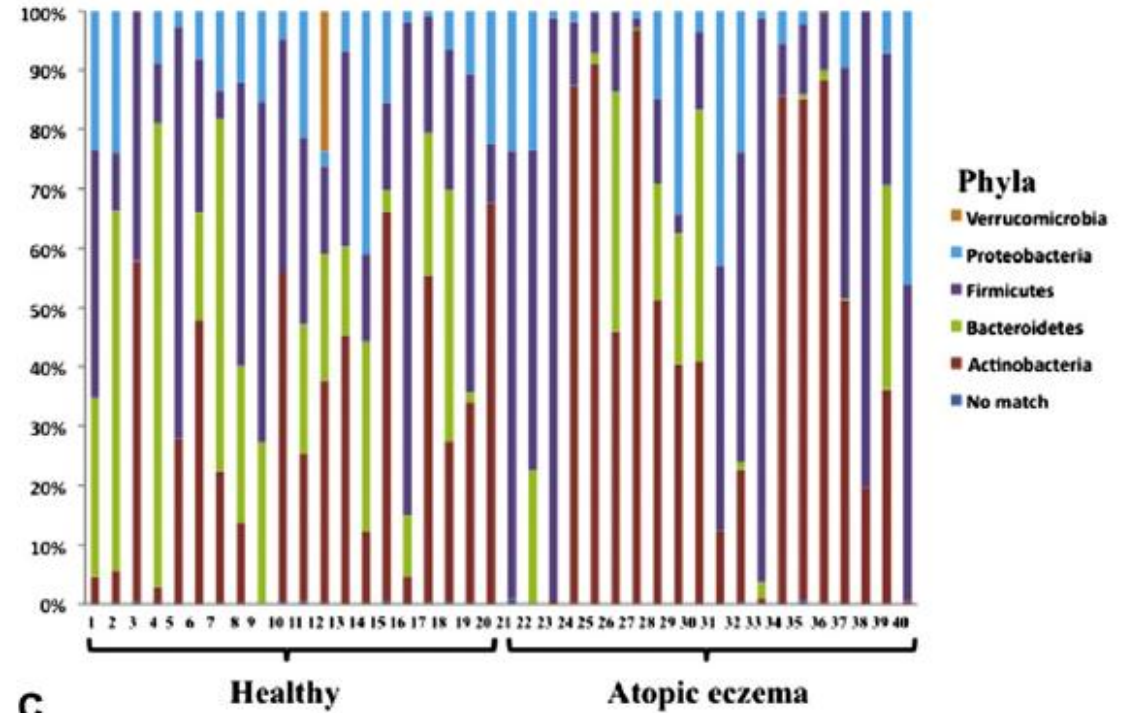
Dysbiose précoce et allergie

- Etude ancillaire de la cohorte canadienne CHILD
 - 319 enfants, prélèvements de selles à 3 mois et 1 an
 - 3 groupes cliniques: atopie, respiration sifflante, atopie + resp. sifflante
 - 3 ans: détermination de l'index de prédiction d'asthme
 - Groupe à risque le + élevé = atopie + resp. sifflante
- $\Rightarrow \searrow$ de l'abondance relative de 4 genres bactériens à 3 mois dans le groupe atopie + respiration sifflante
- Modèle de souris asthmatique
 - Amélioration par la supplémentation avec ces 4 genres bactériens



Dysbiose précoce et allergie

- **Antibiothérapie** à l'âge <1mois
 - ⇒ diversité + faible à 1 mois (Bacteroidetes +++)
 - ⇒ risque allergique ↗ à 2 ans *Abrahamsson 2012*
- **Nnés prématurés ?**
 - ✓ 2 études: risque plus faible d'allergie chez les grands et très grands prématurés *Siltanen 2011, Barbarot 2013*
 - ✓ Grands prématurés: risque ↗ d'asthme et allergies pendant la 1^{ère} année de vie *Perez-Yarza 2015*

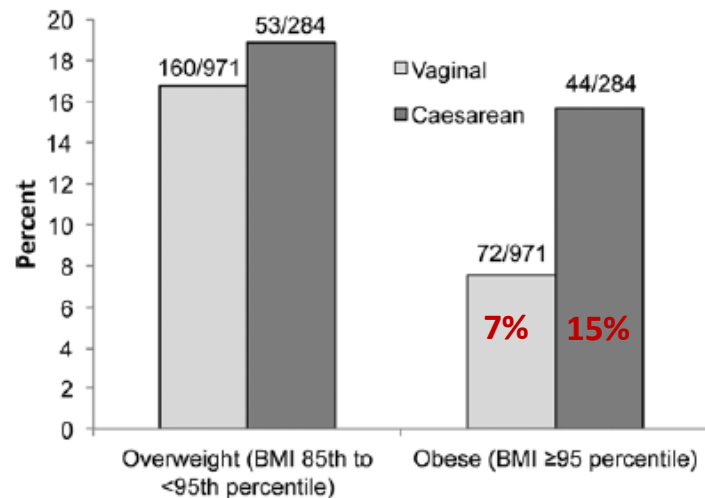


Dysbiose précoce et obésité

Relation microbiote – obésité *Ley 2006*

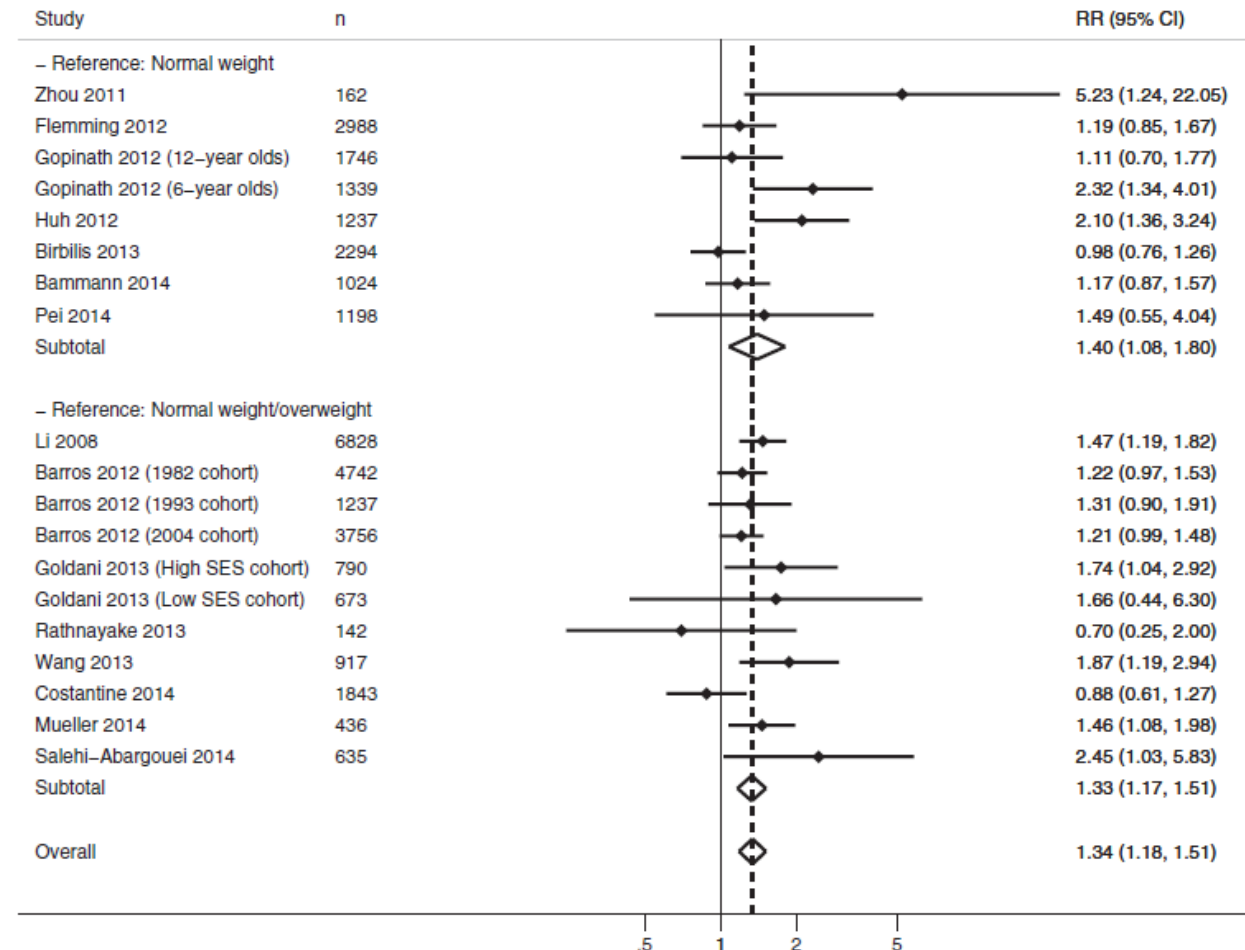
• Suivi d'une cohorte

- A 3 ans, 1255 enfants ⇒ IMC
- ⇒ risque d'être obèse x2 pour les enfants nés par césarienne



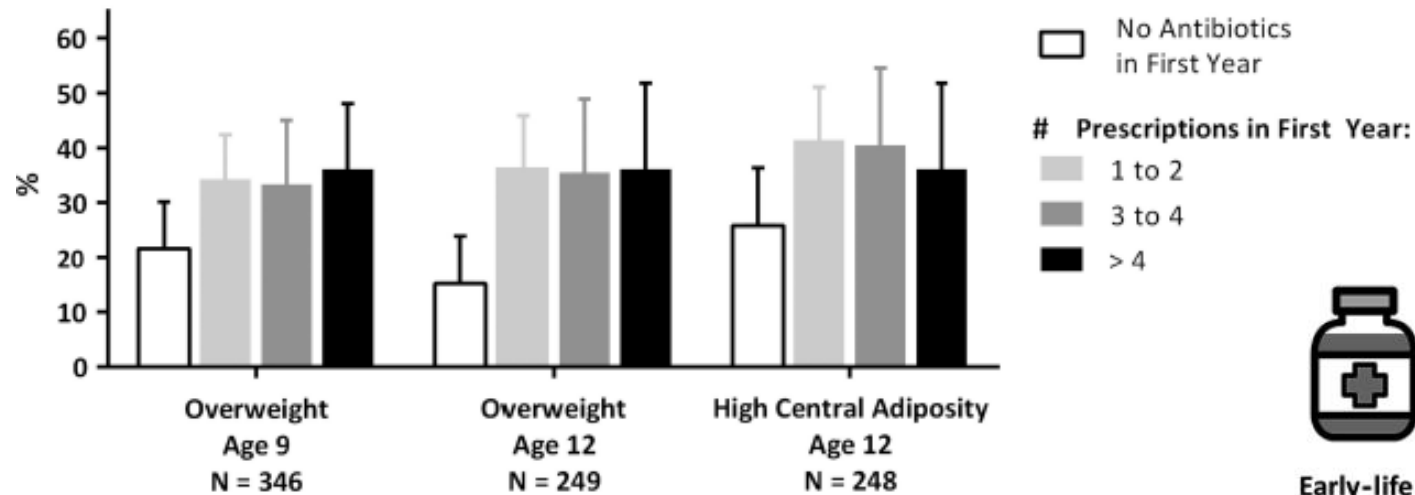
Huh 2012

• Méta-analyse relation césarienne – obésité 24 études éligibles *Kuhle 2015*



Dysbiose précoce et obésité

• Relation antibiothérapie précoce – obésité

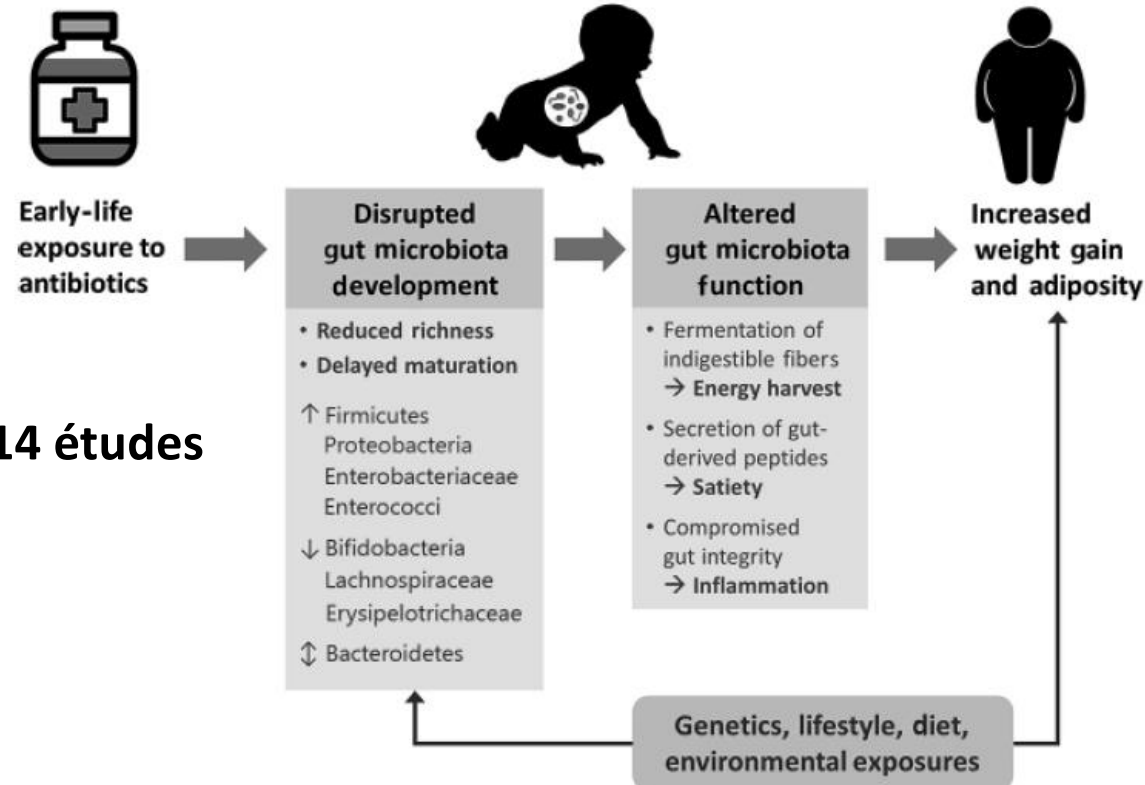


Azad 2014

Revue sur 14 études

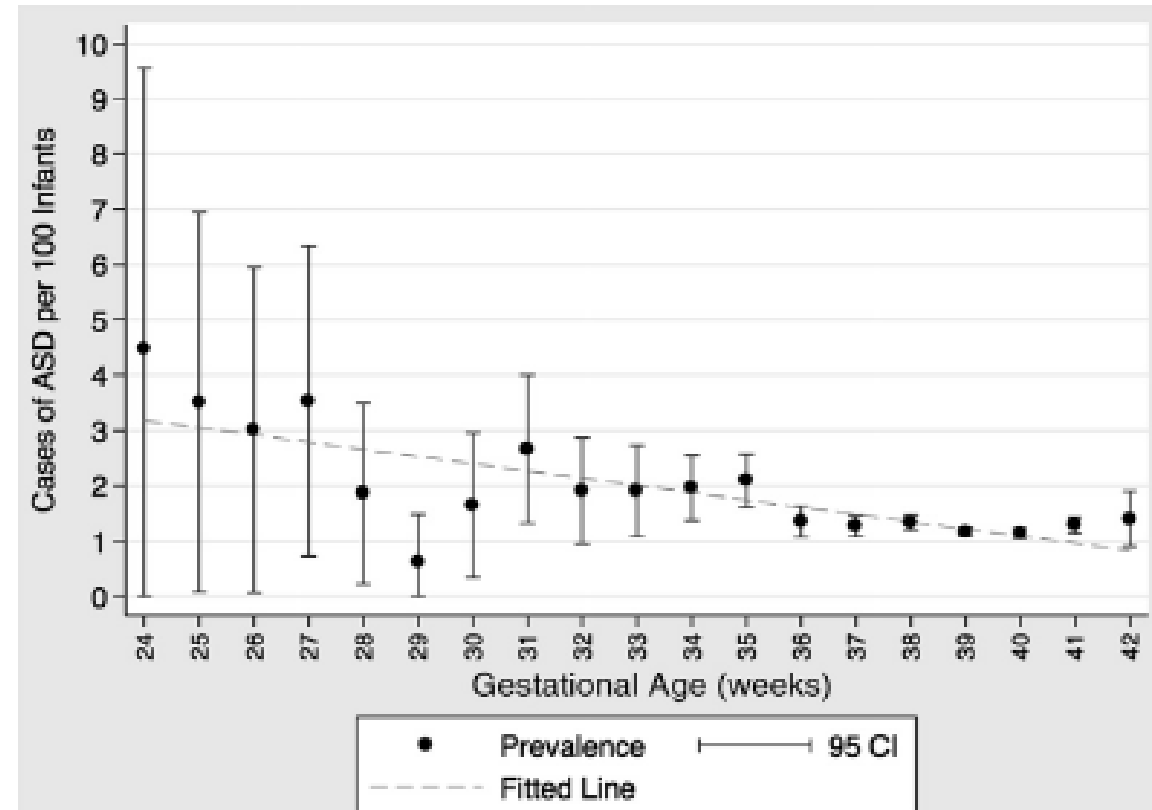
Azad 2017

• Grand prématuré? Étude en cours



Dysbiose et autisme

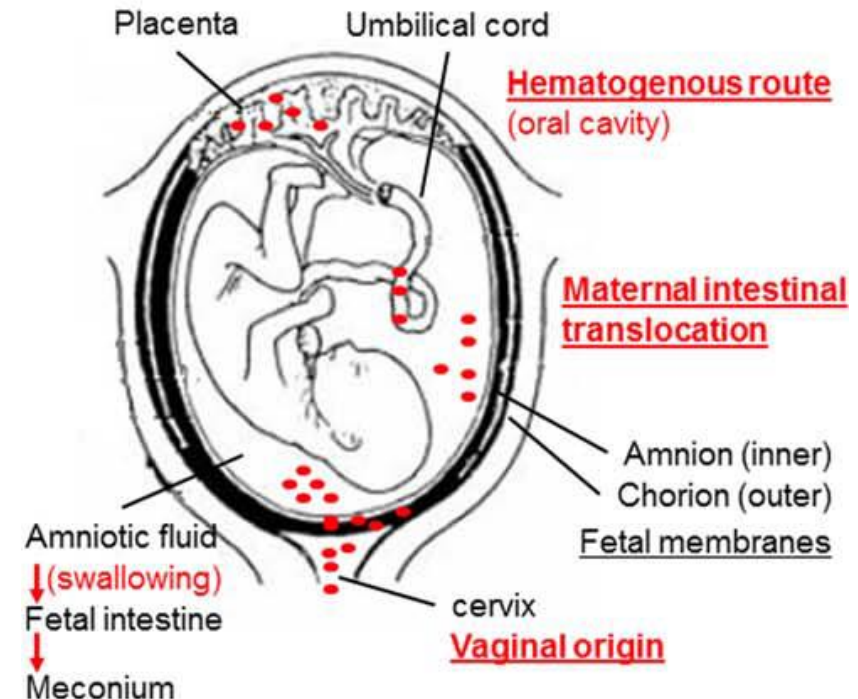
- **Axe intestin-cerveau** ⇒ Implication du microbiote dans l'anxiété, le comportement...
- Etudes ⇒ différences dans le microbiote de NN sains et souffrant d'autisme
 - Cause ou conséquence?
- **Risque x 3 de développer un autisme chez le NN prématuré**
Risque ↗ quand l'AG ↘ *Kuzniewicz 2014*



Un microbiote *in utero*? Quel rôle?

- Mise en évidence d'un microbiote dans
 - le placenta *Aagaard 2014, Collado 2016*
 - le sang de cordon *Jimenez 2005*
 - le liquide amniotique *Di Giulo 2012*
 - le méconium *Moles 2013, Collado 2016*
- Microbiote peu abondant, mais divers
 - Bactéries vivantes, ADN?
- Source(s)?
- Rôle(s)?
 - délétère? $\Rightarrow$ profils reliés avec un accouchement prématuré *Aagaard 2014, Mor 2015*
 - bénéfique? $\Rightarrow$ maturation immunitaire? *Mor 2015*
- Influence du microbiote maternel?

A) Concepts of *in utero* colonization



Importance des 1000 premiers jours : de la conception à 2 ans

Etablissement du microbiote et santé

- Lien de plus en plus évident entre le microbiote précoce du nouveau-né et le statut santé ultérieur
- Peu d'études sur la relation établissement du microbiote – état de santé futur
 - Intervariabilité importante du microbiote du Nné ⇒ nécessité de travailler sur des cohortes
- Intérêt de la **modulation du microbiote**?

