MICROBIOTES ET SANTÉ INFANTILE

BIOCODEX Microbiota Institute

Quels sont les liens entre santé de l'enfant et microbiotes ?

Les éléments de réponse se précisent à mesure que les scientifiques décryptent la multiplicité des facteurs à l'œuvre en cas de dysbiose, que cette dernière soit la cause ou la conséquence d'une pathologie infantile. Sans vocation à l'exhaustivité, ce dossier donne un éclairage sur l'état des connaissances et les perspectives autour de quatre grands axes : l'exposition aux antibiotiques, les troubles du comportement, les pathologies respiratoires et les troubles digestifs. De quoi mettre en exergue le rôle central du microbiote dans le développement physique et psychique de l'enfant tout au long de sa croissance.

1
IMPACT DES ANTIBIOTIQUES

Prise d'antibiotiques, microbiote de l'enfant et santé à long terme
P. 4

Focus sur les risques de surpoids et d'obésité
P. 5

Focus sur les risques de MICI
P. 6

SOMMAIRE

2
TROUBLES DU COMPORTEMENT

Autisme : mycobiome, microbiotes oral et intestinal
P. 8

Axe cerveau-intestin et TDAH chez les adolescents
P. 10

3
PATHOLOGIES RESPIRATOIRES

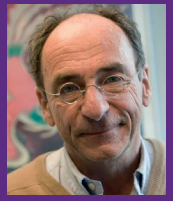
Microbiote respiratoire et infections pulmonaires liées à la mucoviscidose
P. 12

Microbiote nasal : un marqueur fiable de la sévérité de la bronchiolite
P. 14

4
PATHOLOGIES DIGESTIVES

Diarrhée infectieuse et microbiote intestinal
P. 15

La dysbiose intestinale à l'origine de la diarrhée persistante ?
P. 17



PAROLE D'EXPERT
Pr. Olivier Goulet P. 18

1

IMPACT DES ANTIBIOTIQUES

Pilier de l'arsenal thérapeutique moderne, l'antibiothérapie présente un certain nombre d'effets secondaires, notamment une action délétère sur le microbiote humain et l'établissement d'un réservoir de gènes de résistance aux antibiotiques (résistome). Alors que le résistome est encore trop peu exploré, l'impact des dysbioses induites par la prise d'antibiotiques est de mieux en mieux appréhendé par la recherche, en particulier chez l'enfant. Précisions.

Prise d'antibiotiques, microbiote de l'enfant et santé à long terme

La littérature confirme que l'exposition péri-natale à des antibiotiques perturbe la constitution du microbiote intestinal, avec une répercussion potentielle sur la santé de l'enfant tout au long de sa croissance.

HOMÉOSTASIE DU MICROBIOTE INTESTINAL ET SANTÉ

Le microbiote intestinal est une collection complexe et diversifiée de micro-organismes coexistant avec leur hôte dans une relation mutualiste. Ce microbiote joue un rôle important dans le fonctionnement du système digestif, mais aussi dans l'homéostasie métabolique et immunitaire. Des spécificités qui en font un élément-clé de la santé humaine et un domaine de recherche privilégié visant à explorer les répercussions des dysbioses liées aux antibiothérapies. L'analyse de la littérature permet de mieux appréhender les effets des antibiotiques sur le microbiote intestinal en formation chez l'enfant intra et

RÉSISTOME INTESTINAL : UN SUJET À EXPLORER

Le résistome représente l'ensemble des gènes du microbiote potentiellement codant pour une résistance aux antibiotiques.

L'enrichissement du réservoir de ce type de gènes est peu étudié, mais l'acquisition de résistance précoce serait liée à l'exposition aux microbes maternels et environnementaux pendant et après l'accouchement.

Le rôle du résistome sur la composition du microbiote intestinal et son impact sur la santé humaine, à l'échelle individuelle et/ou collective, restent à préciser.

post partum[1] . Une période où l'exposition aux molécules antibiotiques peut prendre différentes formes : traitement maternel durant la grossesse, accouchement par césarienne, traitement post-partum (en particulier chez les enfants prématurés), voire alimentation au sein, les antibiotiques pouvant modifier le microbiote du lait maternel et/ou être transmis à l'enfant.

INTERACTIONS HÔTE-MICROBIOTE : UNE FENÊTRE D'OPPORTUNITÉ RÉDUITE

Plusieurs publications mettent en lumière l'importance de la colonisation intestinale précoce et l'existence d'une fenêtre d'opportunité péri-natale au cours de laquelle l'exposition microbienne définit la « programmation de base » du futur microbiote, et par conséquent la santé à long terme de l'enfant. La temporalité (début et durée) de cette fenêtre d'opportunité n'est pas encore documentée et représente un domaine de recherche actif. Elle semble toutefois brève et incite à limiter l'usage des antibiotiques pour en limiter les effets indésirables. Les recherches montrent que toutes les molécules antibiotiques n'ont pas le même impact sur le microbiote et que la sensibilité individuelle joue un rôle important dans les répercussions sur la santé. Il n'en reste pas moins que la majorité des enfants des pays développés y sont exposés durant leur première année de vie. Un constat qui appelle à approfondir les recherches sur les dysbioses précoces induites par les antibiothérapies afin de mieux prendre en charge les troubles métaboliques et auto-immuns liés.

ANTIBIOTIQUES, DES DÉTERMINANTS PÉRINATAUX

Le nouveau-né est colonisé très précocement par des bactéries aérobies et anaérobies facultatives puis anaérobies strictes provenant des microbiotes maternels et de l'environnement.

Comme le mode d'accouchement, l'âge gestationnel ou le mode d'alimentation, les antibiotiques influencent cette colonisation.

Une antibiothérapie supérieure à 3 jours est un facteur de risque de colonisation par des entérobactéries résistantes, notamment si la molécule utilisée est à large spectre.

[Source] : *Le microbiote intestinal, un organe à part entière.* Philippe Marteau et Joël Doré

Focus sur les risques de surpoids et d'obésité

Une dysbiose intestinale induite par la prise d'antibiotiques serait à l'origine de certains cas de surcharge pondérale chez le jeune enfant. Une exposition péri-natale ou de traitements répétés au cours des 24 premiers mois de vie sont les principaux facteurs de risque.

ETUDE DU RISQUE PRÉCOCE DE SURPOIDS GRÂCE À LA LITTÉRATURE

Parmi les risques métaboliques liés à une altération du microbiote intestinal, celui d'apparition précoce de surpoids ou d'obésité pose question. Treize travaux observationnels et méta-analytiques répondant aux critères d'inclusions préalablement définis et identifiés à partir d'un corpus de 4 870 publications internationales ont permis de préciser le sujet[2] en suivant l'évolution pondérale de 527 504 enfants exposés à des

[1] Nogack A, Salazar N, Arboleya S, et al. *Early microbiota, antibiotics and health*. Cell Mol Life Sci. 2018 Jan;75(1):83-91
[2] Rasmussen S, Shrestha S, Bjerregaard L, et al. *Antibiotic exposure in early life and childhood overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis*. Diabetes Obes Metab. 2018 Jan 23

antibiotiques dans les 24 premiers mois de vie. Des travaux affinés par l'étude spécifique d'une période de six mois après la naissance et par la précision du nombre et du type de molécules antibiotiques administrées.

TRAITEMENT PRÉCOCE OU CYCLES RÉPÉTÉS : RISQUE PONDÉRAL ACCRU

L'analyse des données recueillies a permis de constater une légère augmentation du risque de surpoids ou d'obésité lors d'un traitement post-natal (dans les six mois après la naissance. OR : 1.20) ou d'une administration répétée d'antibiotiques (plus d'un traitement. OR : 1.24) avant deux ans. *A contrario*, une thérapie unique ou intervenant après le premier semestre de vie ne paraît pas impacter négativement l'évolution pondérale des enfants. Une interrogation demeure : est-ce un lien de causalité direct : l'action de l'antibiotique qui entraîne un problème de poids dans l'enfance ? Ou est-ce une causalité inverse : l'obésité dans l'enfance serait associée à un risque accru d'infections conduisant à des traitements antibiotiques additionnels ? Les partisans de la première hypothèse estiment qu'une colonisation intestinale délétère serait à même de jouer un rôle particulier, au vu de son implication, déjà documentée, dans le développement de troubles métaboliques. En tout état de cause, les résultats de recherche montrent que l'administration d'antibiotiques doit être considérée avec précaution en période péri-natale.

Focus sur les risques de MICI

Le risque de MICI est accentué chez le jeune enfant en cas d'exposition intrapartum à des antibiotiques. Les perturbations physiologiques entraînées par la dysbiose, en particulier au niveau de la muqueuse intestinale et du système immunitaire, facilitent le développement de ce type de pathologies inflammatoires rares.

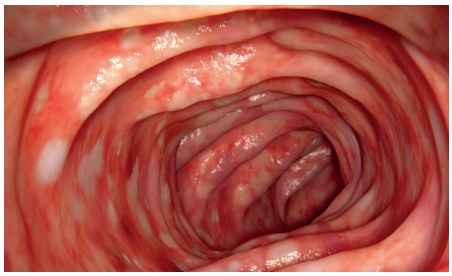


Image endoscopique du côlon d'un patient atteint de RCH

EXPOSITION ANTIBIOTIQUE ET MICI PRÉCOCE

Le cas de la surcharge pondérale souligne la complexité à expliciter les répercussions des dysbioses dans certains domaines médicaux. Les liens de causalité sont plus étayés en gastro-entérologie, où le rapport entre composition du microbiote intestinal et Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) est établi. Un rapprochement qui conduit de plus en plus de chercheurs à prendre en compte les dysbioses pour tenter de décrypter les troubles aux étiologies mal identifiées, notamment les rectocolites hémorragiques (RCH) et la maladie de Crohn chez le jeune enfant (moins de 6 ans), dont l'incidence mondiale croit régulièrement. Cette progression ne pouvant trouver sa cause dans les facteurs génétiques et environnementaux connus, une fragilisation intestinale liée à des altérations de son microbiote est évoquée.

UN RISQUE DE MICI MULTIPLIÉ PAR DEUX APRÈS ANTIBIOTHÉRAPIE INTRAPARTUM

Des chercheurs suédois[3] ont exploré cette hypothèse en étudiant une cohorte de 827 239 enfants nés entre 2006 et 2013. Une analyse de grande ampleur fondée sur le recoupement des registres nationaux suédois des naissances, des patients et des prescriptions médicamenteuses. Au total, 17 % des sujets ont été exposés intrapartum à des antibiotiques (5 % à plusieurs reprises) et 65 % après la naissance, majoritairement plus d'une fois (7 sur 10). La maladie de Crohn

[3] Örtqvist A, Lundholm C, Halfvarson J et al. *Fetal and early life antibiotics exposure and very early onset inflammatory bowel disease: a population-based study.* Gut. 2018 Jan 10.

et les RCH ont pour leur part concerné 51 enfants. Par comparaison à la population contrôle, les enfants exposés aux antibiotiques pendant la grossesse ont un risque élevé (aHR[4] 1,93) de développer une MICI précoce.

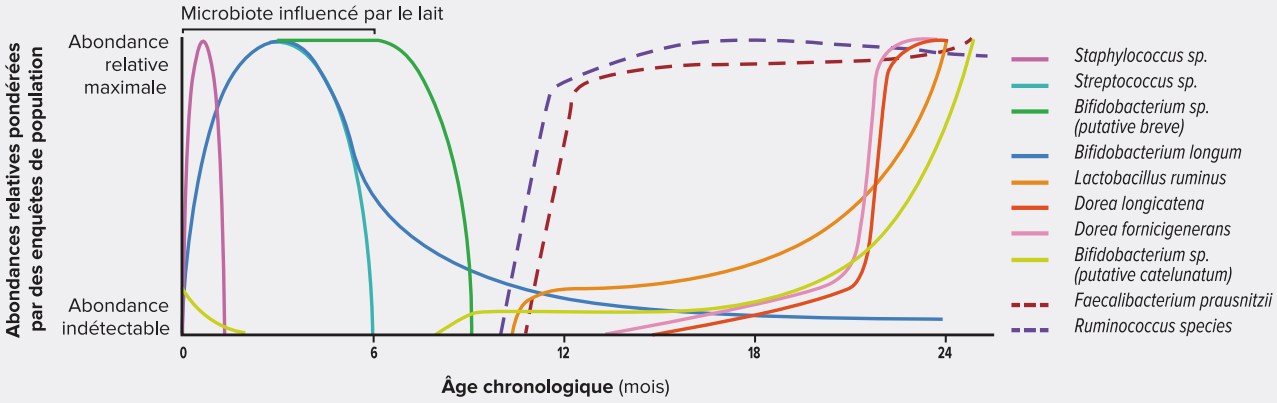
IMPACT FŒTAL

L'exposition intra-utérine aux antibiotiques provoquerait une perturbation de la colonisation bactérienne précoce de l'enfant, caractérisée par une faible concentration des bactéries commensales, en particulier les *Faecalibacterium prausnitzii* et les Ruminococcaceae, et une augmentation des bactéries pathogènes. Cette dysbiose entraînerait d'importantes modifications physiologiques, le microbiote interagissant avec l'hôte *via* la production d'AGCC[5] (notamment le butyrate), l'induction du système immunitaire de la muqueuse intestinale, la stimulation du système nerveux local et le maintien de la fonction « barrière » de l'intestin. Autant de dysfonctionnements susceptibles de provoquer des troubles inflammatoires.

MIEUX PRESCRIRE LES ANTIBIOTIQUES POUR PRÉSERVER LE MICROBIOTE

Les données évoquées ainsi que celles issues d'un nombre croissant d'études et de publications montrent qu'un microbiote diversifié et présentant un ratio élevé bactéries commensales/bactéries pathogènes participe au bon développement de l'enfant en limitant le risque d'apparition de certaines pathologies, notamment métaboliques ou inflammatoires. Un constat qui ne doit pas être associé à un rejet de l'antibiothérapie, dont l'efficacité et les bénéfices s'avèrent irremplaçables dans de nombreux cas, ainsi que le soulignent l'ensemble des acteurs de santé. Une optimisation des prescriptions, du spectre d'action des molécules employées, de la durée de traitement et des modes d'administration représentent en revanche un bon moyen de limiter l'impact des antibiotiques et le transfert de résistance sur le microbiote intestinal afin de préserver la santé à court et long termes de l'enfant.

EVOLUTION DU MICROBIOTE INTESTINAL AU COURS DES DEUX PREMIÈRES ANNÉES DE VIE[6]



[4] Ajusted Hazard Ratio
[5] Acides gras à chaîne courte. Produits de la fermentation des glucides (anions organiques et acides gras saturés) réalisée par des bactéries anaérobies présentes dans le côlon
[6] *Op.* cit. p.5

2

TROUBLES DU COMPORTEMENT

La relation entre troubles du comportement et microbiote fait l'objet d'un nombre croissant d'études. Certains micro-organismes produiraient en effet des substances susceptibles de franchir la barrière hémato-encéphalique, et seraient donc impliqués dans des altérations du système nerveux central. Une meilleure compréhension des interactions permettrait de préciser l'étiologie de certaines pathologies psychiatriques encore mal comprises.

Autisme : mycobiome, microbiotes oral et intestinal

Les enfants autistes présentent une modification des populations intestinales bactériennes et fongiques, ainsi qu'une dysbiose orale. Deux axes de recherche complémentaires, pour articuler approche diagnostique et prise en charge thérapeutique.

SYSTÈME GASTRO-INTESTINAL PERTURBÉ

Pathologie neurodéveloppementale apparaissant généralement dans la petite enfance, le trouble autistique se caractérise par des désordres comportementaux : difficultés à établir des relations sociales, problèmes de communication et T.O.C. (Troubles Obsessionnels Compulsifs). Les mécanismes de la maladie restent obscurs, mais la présence récurrente de problèmes gastro-intestinaux chez les enfants autistes suggérerait un éventuel lien avec le microbiote intestinal. En étudiant cette hypothèse, l'objectif est de compléter une étiologie reposant pour l'heure principalement sur la génétique et les facteurs environnementaux.

ALTÉRATIONS BACTÉRIENNES…

Certains travaux, comme ceux d'une équipe italienne[7], ont cherché à valider une hypothèse de dysbiose. Les prélèvements fécaux de 40 enfants souffrant de troubles autistiques sévères et de 40 témoins « neurotypiques » ont mené à une caractérisation des populations bactériennes présentes, par amplification des gènes de l'ARNr 16S. Les analyses confirment la pertinence

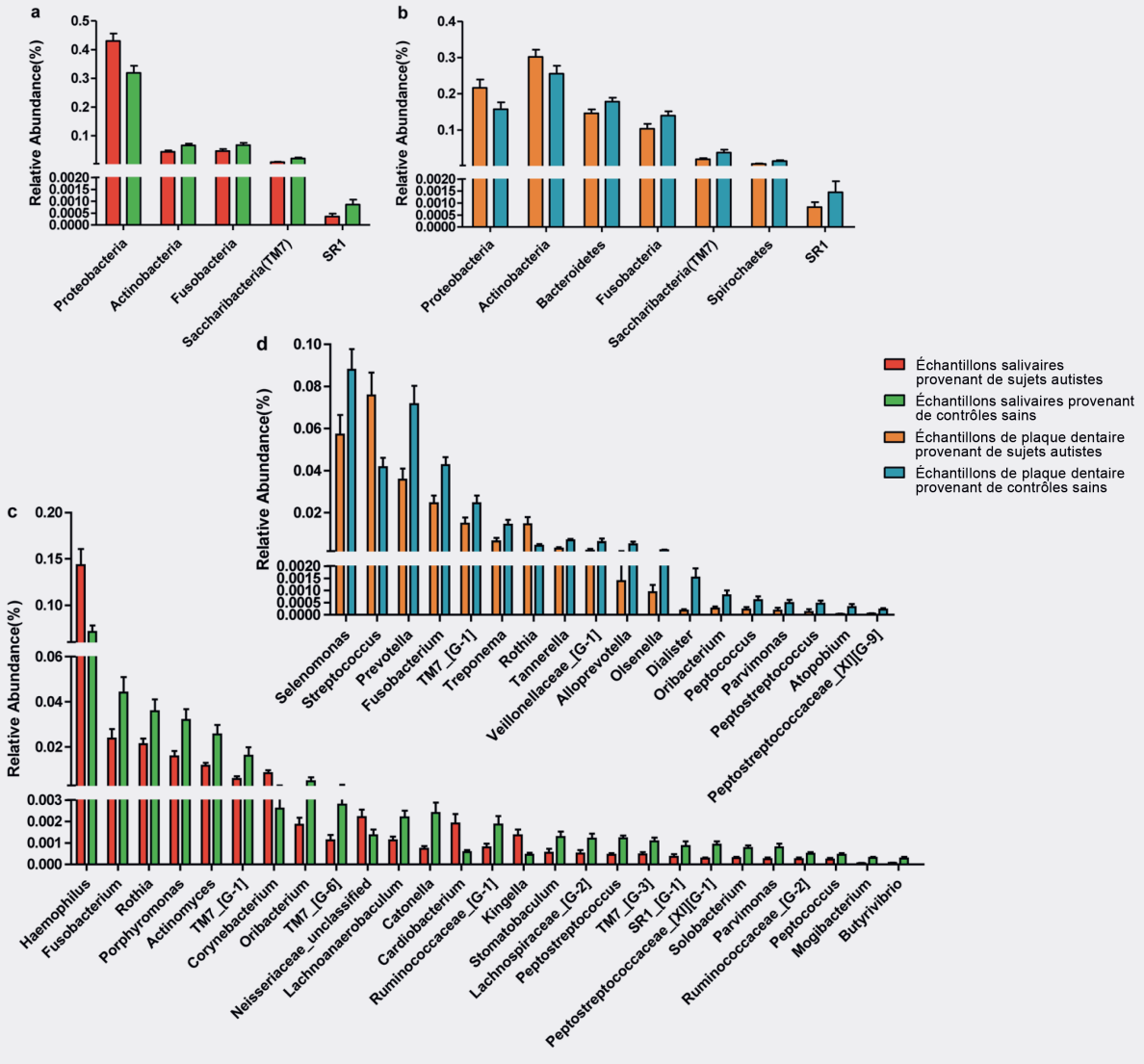
[7] Strati F, Cavalieri D, Albanese D, et al. *New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders*. Microbiome. 2017 Feb 22;5(1):24. doi: 10.1186/s40168-017-0242-1

de l'hypothèse originelle : une augmentation significative du ratio Firmicutes/Bacteroidetes, traditionnellement associée à un accroissement du risque de développer des troubles inflammatoires, a été observée chez les enfants autistes. À l'échelle des genres, on constate une déplétion des *Alistipes*, *Bilophila*, *Dialister*, *Parabacteroides* et *Veillonella*, ainsi qu'une hausse des *Collinsella*, *Corynebacterium*, *Dorea* et *Lactobacillus*. Chez les sujets autistes souffrant de constipation (symptôme de trouble gastro-intestinal fréquent dans la pathologie) une abondance d'*Escherichia*, *Shigella* et *Clostridium* a également été constatée.

... ET FONGIQUES

L'analyse de la communauté fongique a également mis en évidence des disparités entre sujets autistiques et contrôles, avec une proportion de *Candida* deux fois supérieure chez les premiers. Une observation à tempérer, ce type de champignon étant naturellement très

COMPARAISON DE LA COMPOSITION (*PHYLA* ET GENRES) DU MICROBIOTE ORAL (SALIVE ET PLAQUE DENTAIRE) D'ENFANTS AUTISTES ET D'ENFANTS SAINS[8]



[8] Qiao Y, Wu M, Feng Y, et al. *Alterations of oral microbiota distinguish children with autism spectrum disorders from healthy controls*. Sci Rep. 2018 Jan 25;8(1):1597. doi: 10.1038/s41598-018-19982-y

présent chez l'homme, au point que l'écart ne soit pas très significatif. Une dysbiose fongique semble néanmoins confirmée. Elle pourrait influencer le développement bactérien et réciproquement, les deux communautés évoluant dans le même microbiote.

LE MICROBIOTE ORAL ÉGALEMENT IMPLIQUÉ ?

Le microbiote intestinal n'est pas le seul mis en cause dans le développement de troubles autistiques. La recherche s'intéresse par ailleurs aux populations microbiennes de la sphère ORL, qui contient une grande diversité de taxons (plus de 700 pour la seule cavité buccale) et sert de réservoir infectieux pour d'autres parties du corps, y compris le système nerveux central. Des travaux antérieurs ayant montré des dysbioses orales chez des patients souffrant de la maladie de Parkinson, d'Alzheimer, de SEP ou encore de migraine, des chercheurs ont décidé de caractériser le microbiote oral d'enfants autistes pour caractériser d'éventuelles spécificités microbiennes[9].

LA CAVITÉ BUCCALE, UN ENVIRONNEMENT PARTICULIER

La cavité orale présente la particularité de faire cohabiter tissus mous (les muqueuses) et durs (les dents). Une double collecte de salive et de plaque dentaire a permis d'affiner l'identification des populations bactériennes de 111 échantillons issus de 32 enfants autistes et 27 contrôles. A l'instar du microbiote intestinal, de grandes différences sont observées entre les deux typologies de participants. La communauté microbienne buccale des sujets autistes est caractérisée par un appauvrissement global marqué par une hausse de pathogènes tels *Haemophilus* dans la salive et *Streptococcus* dans la plaque dentaire, ainsi que par une diminution de plusieurs bactéries commensales aux deux niveaux : *Prevotella*, *Selenomonas*, *Actinomyces*, *Porphyromonas* et *Fusobacterium*. La plaque dentaire présente de surcroît une déplétion importante de l'ensemble des Prevotellaceae, famille susceptible d'interagir avec le système immunitaire, et une concentration abondante de *Rothia*, bactérie fréquemment associée aux maladies dentaires dans la littérature.

LE MICROBIOTE, UNE NOUVELLE APPROCHE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE EN PSYCHIATRIE ?

Sur la base des populations bactériennes orales identifiées dans le trouble autistique, un modèle diagnostique fondé sur les principaux biomarqueurs buccaux a été développé. Un outil présentant un taux d'efficacité de 96,3 % avec la salive, qui pourrait se révéler particulièrement utile et pertinent en psychiatrie moderne. Cette approche biologique pourrait en effet compléter les critères usuels majoritairement issus du DSM-5 (Manuel Diagnostique des Troubles Mentaux), qui reposent sur un consensus autour de symptômes cliniques difficilement mesurables. De plus amples investigations sur les microbiotes des enfants autistes pourraient permettre de nouvelles approches diagnostiques, ainsi que le développement de stratégies thérapeutiques innovantes.

Axe cerveau-intestin et TDAH chez les adolescents

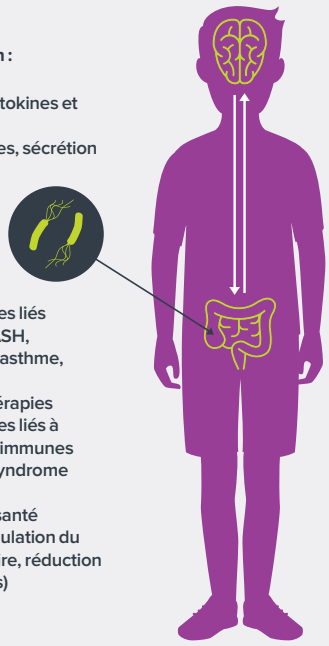
Certaines altérations systémiques liées aux dysbioses intestinales pourraient se manifester sous forme de troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité. Des précurseurs de la dopamine synthétisés au niveau de l'intestin pourraient atteindre le système nerveux central (SNC) et accentuer le risque de développer ce type de pathologies.

NEUROTRANSMISSION TROUBLÉE

Autre classe de neuropathies impliquant possiblement le microbiote humain : les troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), associés à des anomalies de neurotransmission dopaminergique et des déficits dans les processus de récompense *via* les circuits neuraux sous-jacents, en particulier au niveau du striatum ventral. Des altérations auxquelles pourrait contribuer le microbiote par l'intermédiaire de l'axe intestin-cerveau[10]. L'hypothèse est ex-

[9] Article cité p.9.
[10] L'axe intestin-cerveau concentre les moyens qu'utilise l'intestin pour communiquer avec le cerveau (notamment le SNE), et inversement

REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DES ÉCHANGES BI-DIRECTIONNELS INTESTIN-CERVEAU[11]



Modes de communication :
- Nerf vague
- Système immunitaire (cytokines et chimiokines)
- Neuropeptides, hormones, sécrétion de cortisol
- Métabolites microbiens

Probiotiques :
- Réduction des symptômes liés à certaines maladies (NASH, pathologies allergiques, asthme, atopie)
- Réduction des antibiothérapies
- Réduction des symptomes liés à certaines maladies auto-immunes (SII, maladie cœliaque, syndrome métabolique, diabète)
- Effets bénéfiques sur la santé (anxiété, dépression, régulation du comportement alimentaire, réduction des douleurs intestinales)

Prébiotiques :
- Facilitent l'action des probiotiques

Homéostasie :
- Fonctionnement normal du système immunitaire
- Absence d'inflammmation intestinale
- Motilité intestinale normale
- Bonne assimilation des nutriments
- Capacités cognitives/comportementales et neurodéveloppement normaux sur le long terme

Dysbiose :
- Troubles neurologiques (dépression, anxiété, TDAH, TSA)
- Pathologies auto-immunes (MICI, maladie cœliaque, allergies)
- Syndrome métabolique, obésité, diabète de type 2, hypercholestérolémie, hypertension artérielle

L'AXE INTESTIN-CERVEAU

Le microbiote intestinal participe à la communication entre l'intestin et le cerveau *via* de nombreuses molécules et par des voies multiples.

Son rôle dans la maturation de l'axe neuro-endocrinien du stress et dans la régulation des émotions est clairement établi.

Plusieurs études suggèrent que les dysbioses pourraient contribuer à la physiopathologie de maladies du SNC, telles les troubles anxieux et dépressifs, les troubles du spectre de l'autisme et certaines maladies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer, SEP).

[Source] : *Op.* cit. p. 5

plorée à travers la caractérisation du microbiote intestinal d'adolescents et de jeunes adultes souffrant de troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité, en complément d'une analyse des réponses cérébrales à la stimulation émotionnelle[12].

PRÉCURSEUR DE LA DOPAMINE EN HAUSSE

L'analyse du microbiote intestinal par séquençage de l'ARNr 16S a permis d'identifier les populations bactériennes des adolescents atteints de TDAH. L'imagerie fonctionnelle a été utilisée pour comparer les populations microbiennes intestinales et les réactions cérébrales à une stimulation des processus de récompense chez certains participants, indépendamment du diagnostic initial. La caractérisation des microbiotes a mis en exergue des variations, en particulier une augmentation des *Bifidobacterium* chez les sujets TDAH. Prédominantes dans leur intestin, ces bactéries possèdent un gène codant pour la cyclohexadienyl dehydratase, une enzyme impliquée dans la synthèse de la phénylalanine, un précurseur de la dopamine capable de franchir la barrière hémato-encéphalique. Conséquence : une augmentation des concentrations cérébrales en dopamine entraînant un risque accentué de perturbations neurologiques.

CARENCE MOTIVATIONNELLE

Cette augmentation de production de monoamines impulsée par le microbiote intestinal est corrélée à une décroissance des mécanismes neuronaux d'anticipation de la récompense au niveau du striatum ventral, autre marqueur de TDAH. Un lien confirmé par l'imagerie : les sujets présentant une dysbiose intestinale présentent une « intolérance au délai de récompense » (incapacité à supporter de différer une récompense), considérée par de nombreux experts comme le mécanisme fondamental de la pathologie. Le microbiote intestinal apparaît donc comme un nouveau facteur dans l'étiologie des troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité, sa composition impactant directement la synthèse de la cyclohexadienyl dehydratase. Une possibilité de dysbiose liée à la présence d'un TDAH n'étant pas exclue, de plus amples explorations sont toutefois requises pour préciser le niveau d'interactions, mais également les effets fonctionnels des microbiotes sur les troubles psychiatriques en général (T.O.C., phobies, troubles anxieux...).

[11] D'après Cerdó T, Ruíz A, Suárez A, Campoy C. Probiotic, Prebiotic, and Brain Development. Nutrients. 2017 Nov 14;9(11). pii: E1247. doi: 10.3390/nu9111247

[12] Aarts E, Ederveen T, Naaijen J, et al. *Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation*. PLoS One. 2017 Sep 1;12(9):e0183509. doi: 10.1371/journal.pone.0183509. eCollection 2017

3

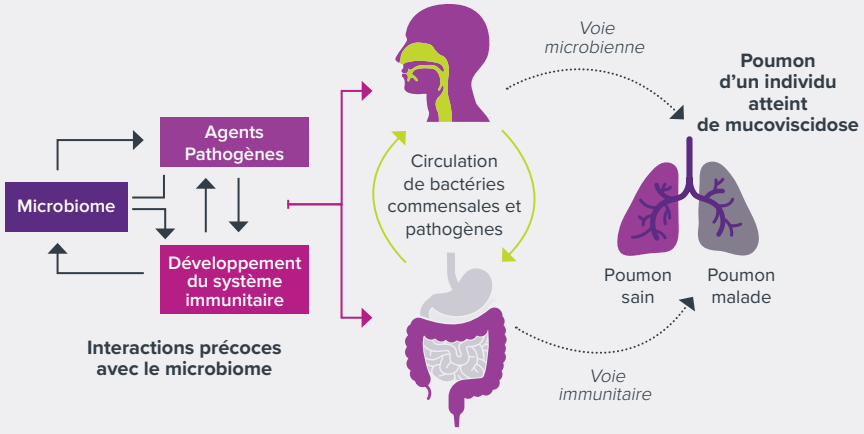
PATHOLOGIES RESPIRATOIRES

Chez l'enfant, l'évolution de la mucoviscidose est déjà corrélée à des variations de populations microbiennes des voies respiratoires. Cette association pourrait apporter des réponses susceptibles d'enrichir la compréhension des mécanismes pathogéniques d'autres pathologies respiratoires. Une meilleure caractérisation des différents microbiotes permettrait également de mettre au point des méthodologies plus ciblées et moins invasives pour évaluer, diagnostiquer et traiter.

Microbiote respiratoire et infections pulmonaires liées à la mucoviscidose

Une caractérisation précise du microbiote des voies respiratoires met en évidence la spécificité des populations bactériennes des enfants atteints de mucoviscidose. Une piste vers l'identification de facteurs de risques d'infections pulmonaires et vers une meilleure prise en charge.

REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DU RÔLE DU MICROBIOME DANS LA RÉPONSE IMMUNITAIRE FACE AUX AGENTS PATHOGÈNES CHEZ DES ENFANTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE[13]



UNE TECHNOLOGIE PLUS FINE

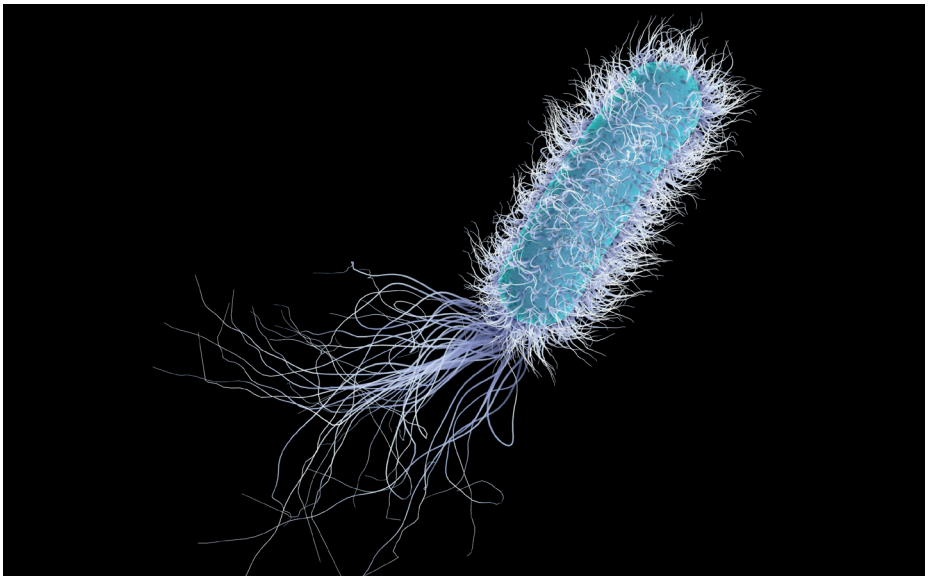
Les récents progrès des techniques de criblage moléculaire, de séquençage et d'analyses métagénomiques participent à une caractérisation fine du microbiote des voies respiratoires chez l'Homme. Cette précision croissante s'accompagne d'une meilleure compréhension des relations complexes entre les différentes populations de micro-organismes et le système respiratoire de leur hôte, que ce dernier soit en bonne santé ou non. À cet égard, la mucoviscidose est une bonne illustration. Les infections pulmonaires, qui jouent un rôle déterminant dans la pathogénèse de la maladie, présentent en effet des évolutions au fil du temps. D'infections (relativement) bénignes à *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae* dans la petite enfance, elles évoluent vers des infections persistantes à bactéries Gram négatif de type *Pseudomonas aeruginosa*, dont la sévérité augmente avec l'âge. Une progression qui s'accompagne d'altérations du microbiote des voies respiratoires et suscite une interrogation sous-jacente : ces dysbioses sont-elles des

[13] D'après Segal LN, Blaser MJ. Harnessing the Early-Life Microbiota to Protect Children with Cystic Fibrosis. J Pediatr. 2015 Jul; 167(1): 16–18.e1. Published online 2015 Apr 29. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.055. Avec l'aimable autorisation de l'éditeur.

conséquences ou contribuent-elles au développement des épisodes infectieux ?

HISTOIRES DE DIVERSITÉ

À défaut d'apporter une réponse aux liens de causalité, une revue de la littérature permet d'identifier les différences entre un microbiote respiratoire sain et un microbiote perturbé par la mucoviscidose[14]. Le premier est diversifié et caractérisé par la prédominance d'un ou deux genres bactériens parmi *Staphylococcus*, *Dolosigranulum*, *Corynebacterium*, *Haemophilus*, *Streptococcus* et *Moraxella* ; ces trois derniers exposant à un risque plus élevé de développer des infections respiratoires aiguës. Les enfants atteints de mucoviscidose présentent pour leur part un environnement bactérien moins dense et moins diversifié, marqué par la prédominance de *Corynebacterium* et *Streptococcus*. La dysbiose semble s'accentuer avec le temps et la sévérité de la maladie, la phase terminale pouvant ainsi être reliée à la présence d'un ou deux pathogènes seulement.



Pseudomonas aeruginosa

POUR AMÉLIORER LA PRISE EN CHARGE

Les spécificités et l'évolutivité du microbiote des voies respiratoires des personnes atteintes de mucoviscidose mieux comprises, se pose la question des interactions entre dysbioses et développement structurel et fonctionnel des infections pulmonaires. Un décryptage fin des mécanismes en jeu pourrait permettre d'identifier d'éventuels facteurs pathogéniques ou protecteurs afin de renforcer les approches prophylactiques et thérapeutiques.

PERSONNES-ANNÉES, DÉCÈS ET TAUX DE MORTALITÉ PAR ÂGE. REGISTRE FRANÇAIS DE LA MUCIVISCIDOSE, PÉRIODES 1992-1996 À 2007-2011[15]

Âges (ans)	1992-1996			1997-2001			2002-2006			2007-2011		
	PA	Décès	Taux (‰)	PA	Décès	Taux (‰)	PA	Décès	Taux (‰)	PA	Décès	Taux (‰)
0-4	2 309,0	6	2,6	2 712,7	6	2,2	4 138,7	6	1,4	4 870,4	6	1,2
5-9	2 727,7	21	7,7	3 478,8	11	3,2	3 735,5	13	3,5	4 401,1	3	0,7
10-14	2 164,9	38	17,6	3 537,6	52	14,7	4 189,6	32	7,6	4 107,1	16	3,9
15-19	1 630,3	32	19,6	2 787,5	58	20,8	3 968,8	65	16,4	4 295,9	50	11,6
20-24	978,0	39	39,9	1 988,0	60	30,2	3 007,9	74	24,6	3 817,1	62	16,2
25-29	480,9	21	43,7	1 205,2	57	47,3	2 060,3	45	21,8	2 841,1	64	22,5
30+	323,6	11	34,0	1 187,8	51	42,9	2 762,1	70	25,3	4 758,3	107	22,5
Total		**168**			**295**			**305**			**308**	

PA : personnes-années

[14] Frayman K, Armstrong D, Grimwood K, et al. *The airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease*. Pediatr Pulmonol. 2017 Nov;52(11):1384-1404. doi: 10.1002/ppul.23782. Epub 2017 Aug 16

[15] Bouet S. et coll. *Mortalité par mucoviscidose : analyse des données du Registre français, 1992-2012*. BEH. 2015;(38-39):710-7

Microbiote nasal : un marqueur fiable de la sévérité de la bronchiolite

La sévérité d'une bronchiolite chez le nourrisson peut être évaluée en caractérisant le microbiote nasal de ce dernier. Une méthode alternative plus simple et moins invasive qu'une aspiration nasopharyngée, classiquement utilisée.

ASPIRATION *VS.* ÉCOUVILLONNAGE

Comme c'est le cas pour la bronchiolite, la caractérisation du microbiote respiratoire prend une importance particulière dans certaines pathologies pulmonaires. La gravité de la maladie est en effet directement corrélée aux populations microbiennes locales. Par conséquent, une identification précise des micro-organismes présents s'avère indispensable et requiert un échantillonnage de qualité. Le protocole classique (aspiration nasopharyngée) offre une bonne efficacité diagnostique et pronostique. Mais le geste, invasif, s'avère délicat à réaliser chez l'enfant, en particulier chez le nourrisson. Plus simple à réaliser et moins traumatisant, l'écouvillonnage nasal est une alternative prometteuse. Son efficacité a été étudiée[16] par comparaison des microbiotes nasopharyngé et nasal de nourrissons souffrant de bronchiolite (composition / capacité à prédire la sévérité de l'épisode inflammatoire). Les deux techniques de prélèvement ont été évaluées sur 815 enfants hospitalisés ; la caractérisation des populations bactériennes réalisée grâce à une amplification génétique de l'ARNr 16S.

DIVERGENCE DE POPULATIONS, MAIS CONVERGENCE DE PRÉDICTIBILITÉ

Les analyses montrent une disparité entre les populations microbiennes des deux sites. Le microbiote nasal se compose principalement des genres *Staphylococcus* (40,8 %), *Corynebacterium* (10,4 %), *Moraxella* (9,3 %), *Haemophilus* (7,4 %), *Dolosigranulum* (5,2 %), *Streptococcus* (5 %) et *Enterobacter* (4,7 %). Quant à celui du nasopharynx, il est dominé par les genres *Moraxella* (30,7 %), *Streptococcus* (30,5 %) et *Haemophilus* (19,7 %). La discordance mérite toutefois d'être relativisée : la prédominance de *Moraxella* ou celle d'*Haemophilus* au niveau nasal se retrouve au niveau du nasopharynx, faisant des deux sites un bon outil de prédictibilité de la sévérité de la bronchiolite. Les enfants de profil *Haemophilus* dominant présentent en effet un risque accru de passage en unité de soins intensifs ou d'hospitalisation prolongée (≥ 5 jours). En comparaison, les sujets aux profils *Moraxella* dominant semblent être les moins exposés. Cette capacité prédictive n'est cependant pas applicable aux autres genres bactériens. Présentant de nombreux avantages sur le plan pratique, l'écouvillonnage nasal peut donc être considéré comme une alternative valable à l'aspiration nasopharyngée dans l'évaluation de la sévérité d'une bronchiolite infantile.

[16] Luna P, Hasegawa K, Ajami N, et al. *The association between anterior nares and nasopharyngeal microbiota in infants hospitalized for bronchiolitis*. Microbiome. 2018 Jan 3;6(1):2. doi: 10.1186/s40168-017-0385-0

4

PATHOLOGIES DIGESTIVES

Une relation étroite est établie entre pathologies digestives infantiles et microbiote intestinal. La composition de ce dernier impacte le risque de développer certains troubles et, à l'inverse, une dysbiose secondaire à un problème gastro-intestinal peut participer à l'entretenir, l'aggraver ou accentuer sa récurrence. La recherche se focalise sur une meilleure connaissance des étiopathogénies dans le but de développer de nouvelles options thérapeutiques et prophylactiques.

Diarrhée infectieuse et microbiote intestinal

La lutte contre la diarrhée infectieuse est une priorité des systèmes de santé des pays en voie de développement, la pathologie représentant la seconde cause de mortalité infantile dans ces régions. Caractériser le microbiote intestinal et ses dysbioses participe à cette lutte en favorisant la personnalisation des soins.

RISQUE DIARRHÉIQUE ÉLEVÉ

Les épisodes diarrhéiques répétés ou prolongés accentuent le risque de malnutrition et de retard de croissance. Ils sont également associés à de nombreuses comorbidités : troubles cognitifs, maladies cardiovasculaires, intolérance au glucose… Malgré une baisse régulière, près de 525 000 décès d'enfants de moins de cinq ans sont enregistrés chaque année dans le monde. La compréhension des étiologies de la diarrhée est une priorité sanitaire, mais la diversité des formes et des causes potentielles implique de plus amples explorations, notamment en termes de corrélations avec le microbiote intestinal. Une étude ciblée sur la population vietnamienne vient enrichir le corpus de littérature sur la diarrhée infectieuse, *via* la caractérisation des populations bactériennes d'enfants atteints (145 malades / 54 contrôles[17]).

AGENTS ÉTIOLOGIQUES IDENTIFIÉS

L'analyse des bactéries d'échantillons fécaux a permis de distinguer quatre grandes catégories de dominances microbiennes chez les enfants ma-

[17] Florez P, Jie S, Pham Thanh D, et al. *Assessing gut microbiota perturbations during the early phase of infectious diarrhea in Vietnamese children*. Gut Microbes. 2017 Aug 2:1-17. doi: 10.1080/19490976.2017.1361093

COMPARAISON DE LA COMPOSITION DU MICROBIOTE FÉCAL DE NOURRISSONS ET DE JEUNES ENFANTS ATTEINTS DE DIARRHÉES ET SAINS.
ETUDE RÉALISÉE DANS QUATRE PAYS EN VOIE DE DÉVELOPPEMENT[19]

lades : *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Streptococcus* et *Escherichia*. Les deux premières catégories, généralement asymptomatiques, sont proches de la composition du microbiote des témoins. La prédominance des *Streptococcus* et des *Escherichia* dans le microbiote des enfants présentant les symptômes les plus sévères confirme les recherches antérieures associant ces micro-organismes à un risque plus élevé de troubles gastro-intestinaux. Une déplétion bactérienne est également observée dans toutes les catégories. Dix-neuf taxons sont concernés (appartenant principalement aux ordres des Clostridiales et des Erysipelotrichales) et tout particulièrement *Blautia hansenji*, connue pour sa faculté à produire des AGCC[18] indispensables à l'homéostasie.

Streptococcus

VULNÉRABILITÉS INDIVIDUELLES

L'âge, le statut nutritionnel, la consommation de lait maternel et l'étiologie semblent contribuer à la composition des communautés bactériennes lors de la phase précoce de l'épisode diarrhéique. *Streptococcus* est ainsi davantage associé aux jeunes enfants (< 2ans) et aux infections bactériennes, tandis qu'*Escherichia* se retrouve chez les enfants plus âgés et/ou présentant un statut nutritionnel défavorable. Cette caractérisation approfondie participe à l'étude des influences complexes des diarrhées infectieuses sur le microbiote intestinal et oriente la recherche vers de nouvelles approches thérapeutiques.

LA DIARRHÉE EN CHIFFRES

Définition : 3 émissions ou plus de selles molles ou liquides/jour
- diarrhées liquides aiguës, qui durent plusieurs heures ou jours
- diarrhées liquides avec émission de sang, ou dysenterie
- diarrhées persistantes, à partir de 14 jours consécutifs

Environ 1,7 milliard de cas infantiles par an dans le monde

2ème cause de mortalité et cause majeure de malnutrition chez l'enfant de moins de 5 ans

525 000 décès/an d'enfants âgés de moins de 5 ans dans le monde

[Source] : OMS

[18] Acides gras à chaîne courte. Produits de la fermentation des glucides (anions organiques et acides gras saturés) réalisée par des bactéries anaérobies présentes dans le côlon
[19] Pop M, Walker AW, Paulson J, et al. *Diarrhea in young children from low-income countries leads to large-scale alterations in intestinal microbiota composition*. Genome Biol. 2014; 15(6): R76. Published online 2014 Jun 27. doi: 10.1186/gb-2014-15-6-r76

La dysbiose intestinale à l'origine de la diarrhée persistante ?

Cause importante de mortalité infantile, la diarrhée persistante fait l'objet d'une controverse sur son origine. La composition du microbiote intestinal est une hypothèse qui permettrait de répondre à de nombreuses interrogations sur cette maladie à la pathogénèse obscure.

DIARRHÉE PERSISTANTE : ORIGINE INFECTIEUSE...

La diarrhée persistante est une forme particulière de la pathologie, définie comme un épisode d'une durée supérieure à 14 jours (au-delà de 30 jours, on parle de « diarrhée chronique »). La mortalité qui lui est attribuable est chiffrée (54 % de l'ensemble des décès imputables à une diarrhée), mais sa pathogenèse est pour l'heure mal comprise : s'agit-il de l'évolution d'un épisode aigu ou d'une pathologie à part entière ? Une revue de la littérature[20] permet de mettre en évidence que la majorité des chercheurs voient dans la diarrhée persistante une maladie infectieuse, accompagnée d'une colonisation intestinale par des bactéries pathogènes, que ce soit suite à un épisode aigu ou *de novo*. Cette colonisation serait facilitée par la malnutrition et par d'autres facteurs (notamment une exposition à des antibiotiques) susceptibles d'entraîner une dysbiose intestinale.

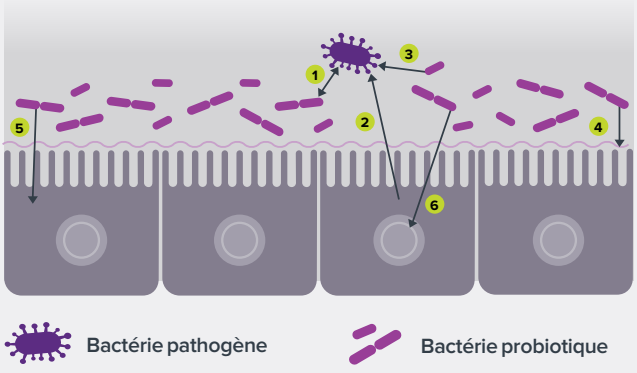
... OU DYSBIOSE MICROBIENNE ?

Parmi les autres hypothèses étiologiques, la théorie de la pullulation bactérienne prend de l'ampleur. Elle est née du constat qu'une présence abondante de bactéries commensales perturbe l'absorption du lactose, en particulier *Escherichia coli*. Relier dysbiose intestinale, concentration d'*E. Coli* et diarrhée persistante présente de nombreuses pistes dans le décryptage de sa pathogénèse. A ce sujet, certains probiotiques ont montré leur efficacité sur la réduction de la durée de la diarrhée aiguë[21] et de la diarrhée persistante chez l'enfant[22].

FACTEURS DE RISQUES IDENTIFIÉS

Une analyse des publications scientifiques permet de structurer une ébauche de modélisation de la pathogénèse de la maladie. Parmi les principales catégories de facteurs de risque, une première regroupe le jeune âge (< 1 an, risque x 3), la malnutrition (risque x 2) et un faible poids à la naissance (risque x 1,8). Une infection au cours du mois précédent double également le risque et des antécédents de diarrhée persistante le multiplient par 3 à 6. La troisième catégorie de facteurs est liée aux habitudes alimentaires (diète, substitut au lait maternel...), qui peuvent parfois quadrupler le risque. D'autres facteurs sont également identifiés, dont l'exposition à des antibiotiques. Etiologies potentielles et facteurs de risque avérés soulignent l'importance d'une collaboration rapprochée entre pédiatres, gastro-entérologues, nutritionnistes et biologistes. L'interdisciplinarité pourrait favoriser l'exploration des relations entre infection, habitudes alimentaires et micro-organismes pathogènes et commensaux.

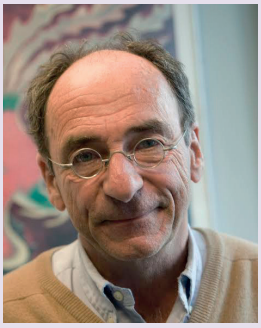
ILLUSTRATION SCHÉMATIQUE DES DIFFÉRENTS MÉCANISMES D'INTERACTION ENTRE LES PROBIOTIQUES ET L'ÉPITHÉLIUM INTESTINAL[23]



1 Exclusion compétitive de l'adhérence des bactéries pathogènes
2 Stimulation d'une réponse immunitaire protectrice humorale
3 Activité antimicrobienne en modifiant, par exemple, le pH ou par production de bactériocines
4 Augmentation de la barrière muqueuse par la prévention de la dégradation du mucus
5 Synthèse de polyamines qui exercent une action trophique en stimulant la prolifération des cellules épithéliales et leur différenciation
6 Inhibition de la réponse inflammatoire de l'hôte *via* la modulation des voies de signalisation (par exemple : NF kappa B ou MAP kinases)

[20] Sarker S, Ahmed T, Brüssow H. *Persistent diarrhea: a persistent infection with enteropathogens or a gut commensal dysbiosis*? Environ Microbiol. 2017 Oct;19(10):3789-3801. doi: 10.1111/1462-2920.13873. Epub 2017 Sep 14
[21] Dinleyici EC, Kara A, Ozen M, Vandenplas Y. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in different clinical conditions. Expert Opin Biol Ther. 2014;14:1593-609
[22] Basu S, Chatterjee M, Ganguly S, Chandra PK. *Effect of Lactobacillus rhamnosus GG in persistent diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial*. J Clin Gastroenterol. 2007 Sep;41(8):756-60
[23] D'après Girardin M, Frossard JL. *Place des probiotiques dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales*. Rev Med Suisse 2012; volume 8. 1674-1678

PR. OLIVIER GOULET



Le Pr. Olivier Goulet dirige le service de Gastroentérologie-Hépatologie-Nutrition de l'hôpital Necker Enfants Malades. Son approche scientifique concerne, entre autres, la mise en place du microbiote intestinal chez l'enfant dès la naissance. Un domaine de recherche qui permet d'identifier les paramètres susceptibles de modifier ou perturber cette colonisation précoce et d'en étudier l'impact sur la survenue de certaines pathologies.

TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX INFANTILES : AGIR EST UNE NÉCESSITÉ

Quels sont les principaux troubles gastro-intestinaux infantiles impliquant le microbiote ?

J'en distingue cinq. Les deux premiers sont les pathologies infectieuses (ou post-infectieuses) liées à une infestation par des pathogènes et les maladies inflammatoires de l'intestin, qui correspondent à un conflit entre système immunitaire et bactéries commensales. Mais le microbiote intestinal est également impliqué dans les allergies alimentaires, les troubles fonctionnels (côlon irritable, constipation), ainsi que dans l'obésité. Reste à savoir si les dysbioses intestinales sont cause ou conséquence des pathologies évoquées. Toute modification du microbiote est susceptible d'entraîner des modifications fonctionnelles, voire des altérations organiques, et inversement. De façon schématique, on estime que les infections peuvent entraîner une dysbiose et que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin se conçoivent dans les deux sens. Les mécanismes sont peu clairs dans l'allergie mais pourraient être précoces au stade de maturation du système immunitaire, tandis que des modifications plus tardives et/ou prolongées seraient à l'œuvre dans les troubles fonctionnels intestinaux ou l'obésité.

La France est-elle particulièrement exposée à ce type de pathologies ?

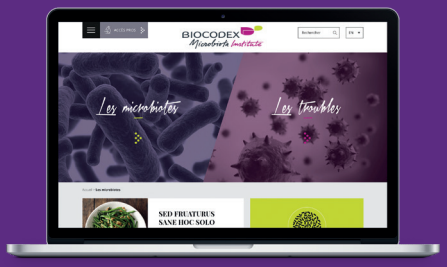
Le constat est clair mais n'est pas propre à la France. S'agissant des pathologies évoquées précédemment, l'augmentation de leur incidence observée depuis une vingtaine d'années pourrait, à mon sens, être qualifiée « d'épidémie ». Qu'est-ce qui a changé ? L'augmentation

« Nous devons adopter une véritable « culture de la prévention » intégrant la protection du microbiote intestinal. »

du nombre de césariennes, de prescriptions d'antibiotiques et de molécules anti-acides. Nos comportements alimentaires et la composition de notre nourriture, notamment en matière de conservateurs, jouent également un rôle. Autant d'éléments qui participent à une altération du microbiote intestinal. Gardons-nous des déductions simplistes, mais un faisceau d'arguments et d'études corrèlent ces changements à l'augmentation significative de certaines pathologies chez l'enfant. L'enjeu est d'autant plus important en pédiatrie car les événements survenant à la naissance ou dans la prime enfance sont de nature à influencer durablement la composition du microbiote et à avoir des conséquences sur la santé à long terme.

Comment remédier à la situation et mieux prendre en charge les malades ?

Pour les professionnels de santé, l'urgence est d'obtenir un accès facilité et moins coûteux aux méthodes d'analyse métagénomique du microbiote intestinal. Cela permettrait de comparer de façon qualitative la composition du microbiote d'un même individu en fonction des situations. Identifier les variations entre « microbiote de référence » et celui observé au cours de la maladie, permettrait d'identifier des mécanismes physiopathologiques et de développer des réponses thérapeutiques personnalisées ou ciblées. A cet égard, la piste probiotique semble efficace dans certains troubles intestinaux et mérite d'être poursuivie. Certains pays commencent à s'intéresser au sujet, mais la France ne doit prendre aucun retard, notamment au sein de l'Union Européenne. Par ailleurs, nous devons adopter une véritable « culture de la prévention » soutenue par les pouvoirs publics et intégrant la protection du microbiote intestinal. Cela contribuerait à limiter l'exposition aux facteurs de risque susceptibles d'induire des dysbioses (césarienne, prise d'antibiotiques, anti-acides, alimentation inadaptée…) et à faire diminuer l'incidence de certaines pathologies observées dès l'âge pédiatrique. ●



Retrouvez-nous sur notre site

bmi-pro.com

BIOCODEX Microbiota Institute

biocodexmicrobiotainstitute.com/pro

wellcom Photos: Getty - Istock