



**HAL**  
open science

## Le microbiote intestinal est-il programmable par l'environnement néonatal ?

Catherine Michel

### ► To cite this version:

Catherine Michel. Le microbiote intestinal est-il programmable par l'environnement néonatal ?. Master. Journées Thématiques MICROBIOTE et SANTE, Nantes (FR), France. 2022, pp.29. hal-03973340

**HAL Id: hal-03973340**

**<https://hal.inrae.fr/hal-03973340>**

Submitted on 4 Feb 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



## *Le microbiote intestinal est-il programmable par l'environnement néonatal ?*

Catherine MICHEL

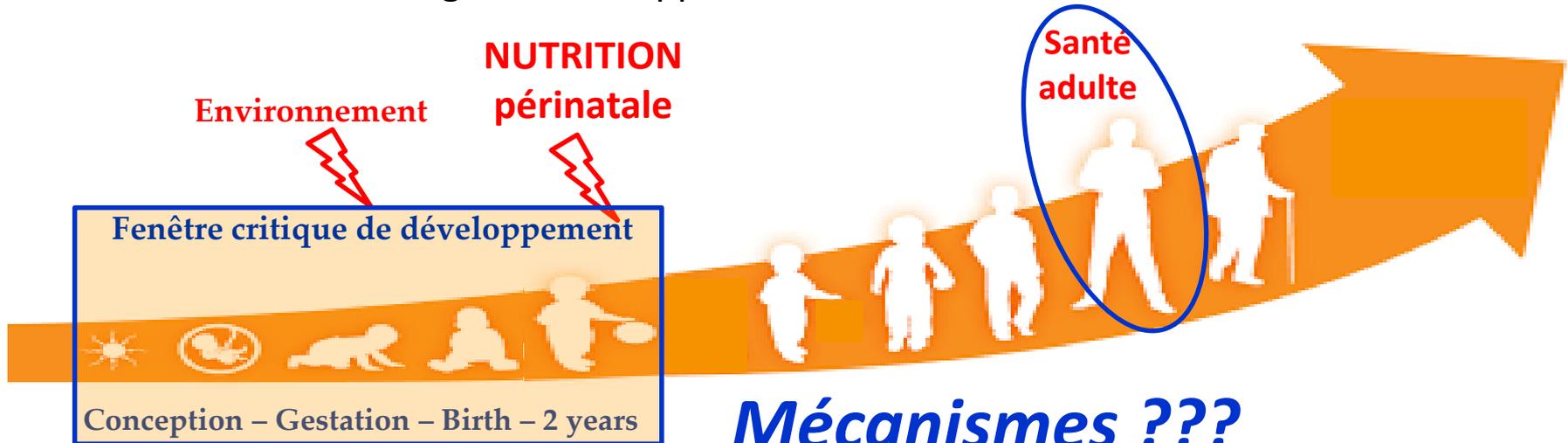
Catherine.Michel@univ-nantes.fr



UMR 1280 Physiologie des Adaptations Nutritionnelles

# Intérêt de la question de la programmation du microbiote?

DOHaD : origines développementales de la santé et des maladies



<https://www.dohadfordoctors.com/what-is-dohad/>

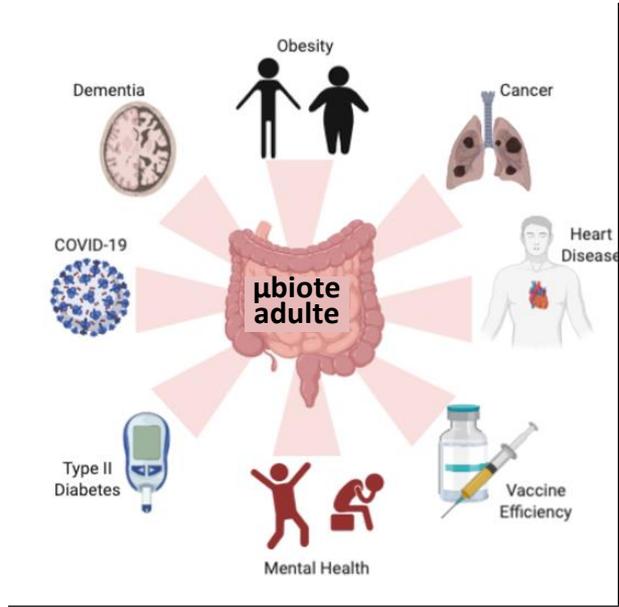
*le microbiote intestinal contribuerait à la DOHaD en constituant une mémoire à long terme des événements*

*VRAI ssi la composition du microbiote intestinal est programmée par l'environnement néonatal*

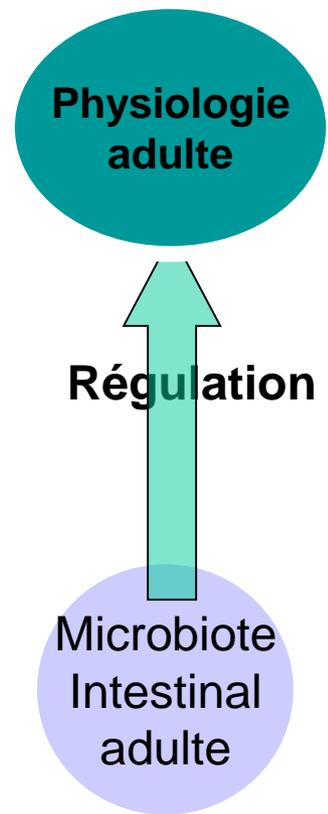
# Arguments en faveur de l'implication du microbiote dans la DOHaD via un rôle « mémoire »



- *Le microbiote intestinal adulte interagit avec la physiologie de l'hôte;*



<https://www.europenowjournal.org/2021/04/01/you-are-what-you-eat-and-where-you-eat-it-health-determinants-and-the-gut-microbiomes-in-europe/>  
<https://www.europenowjournal.org/2021/04/01/>

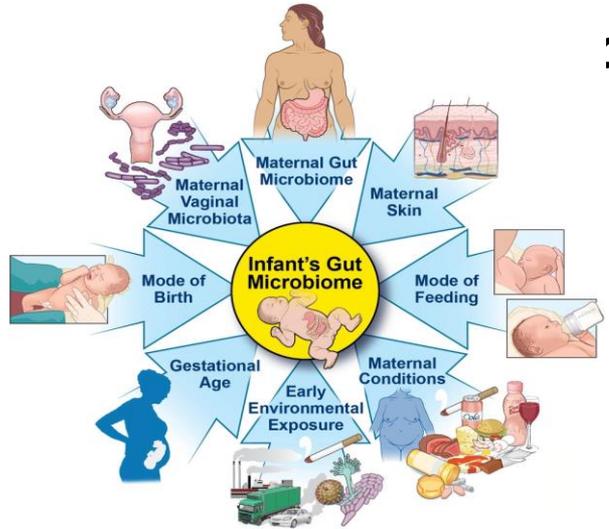


# Arguments en faveur de l'implication du microbiote dans la DOHaD via un rôle « mémoire »

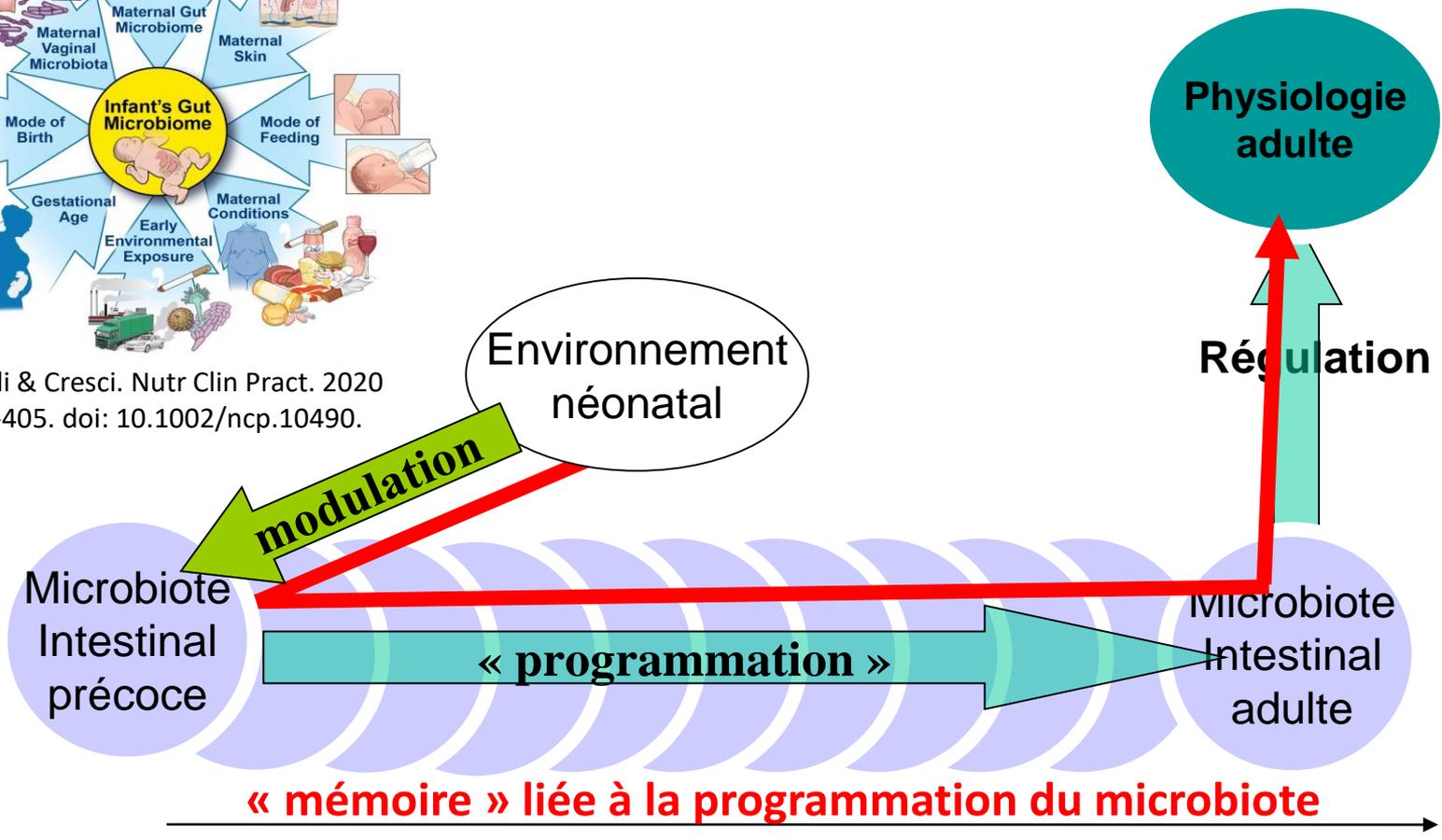


- Le microbiote intestinal adulte interagit avec la physiologie de l'hôte;
- Le microbiote néonatal est sensible à l'environnement ;

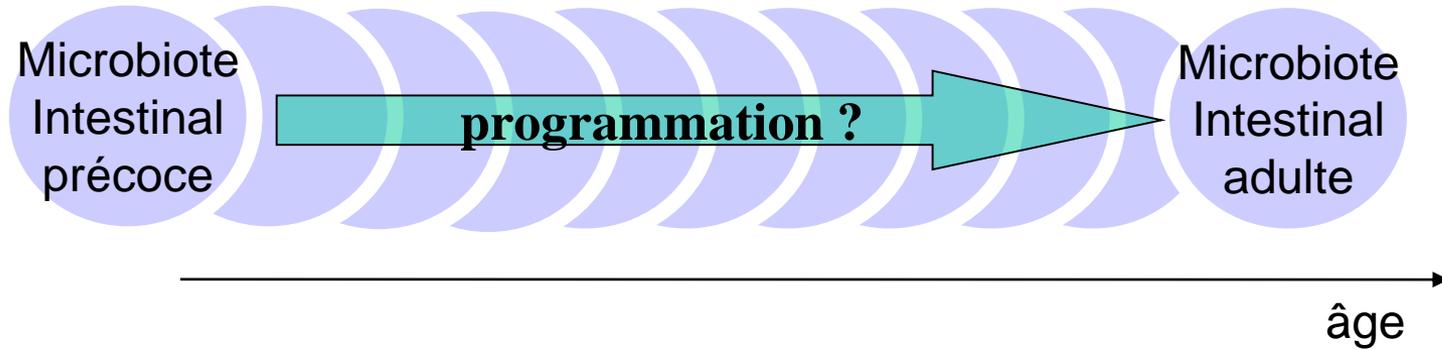
Le microbiote intestinal précoce conditionnerait sa



Kapourchali & Cresci. Nutr Clin Pract. 2020 ;35(3):386-405. doi: 10.1002/ncp.10490.



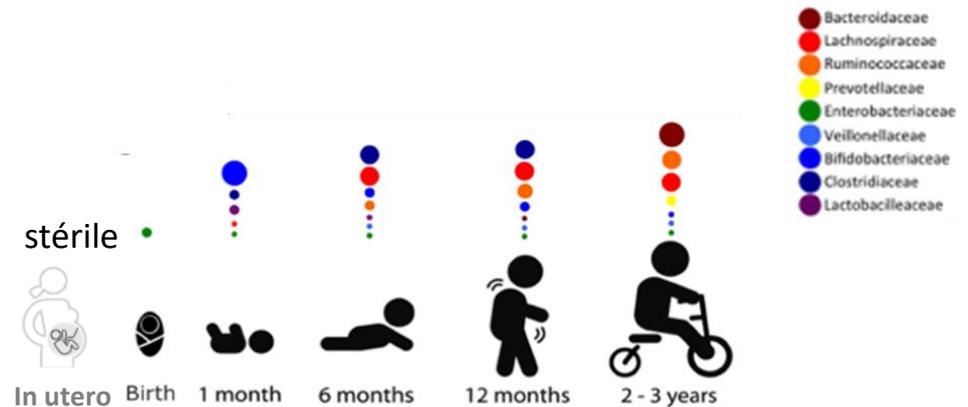
# Plausibilité du caractère programmable de la composition du microbiote intestinal ?



***Le microbiote intestinal commence à se constituer à la naissance ...***

***... se diversifie au cours des premières années de vie ...***

***... puis se stabilise(raint)***

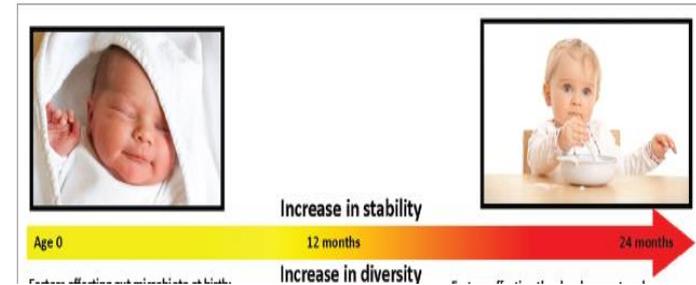


Adapté d'après Arrieta et al. *Front Immunol.* 2014;5:427.  
doi: 10.3389/fimmu.2014.00427

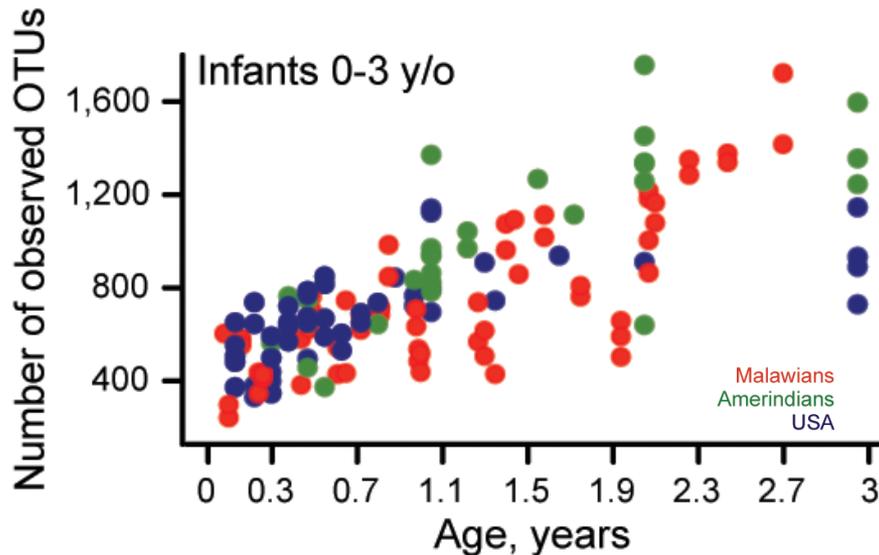
# Stabilisation de la composition du microbiote : à quel âge?

“By the end of the first year of life, the idiosyncratic microbial ecosystems in each baby, although still distinct, had converged toward a profile characteristic of the adult gastrointestinal tract.”

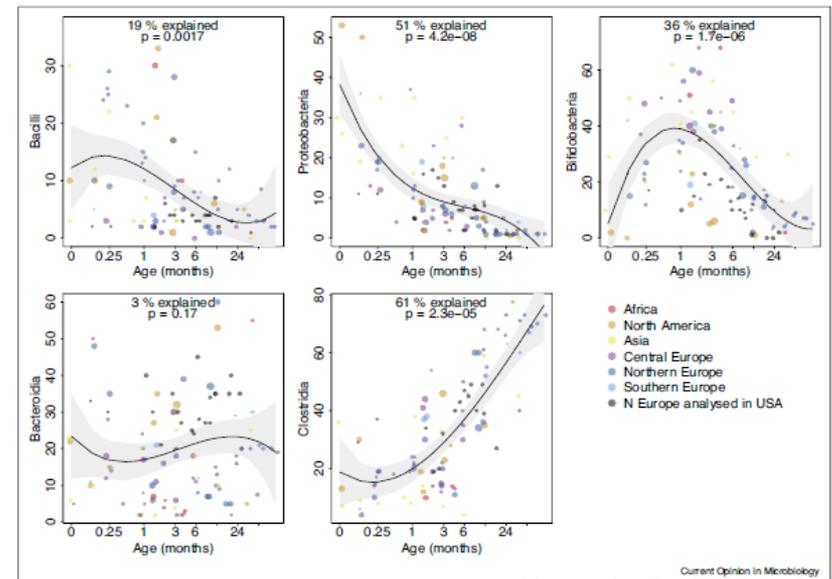
Palmer et al. PLOS Biology 2007; 5(7): e177.  
[doi.org/10.1371/journal.pbio.0050177](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050177)



Fouhy et al Gut Microbes 2012;3:203



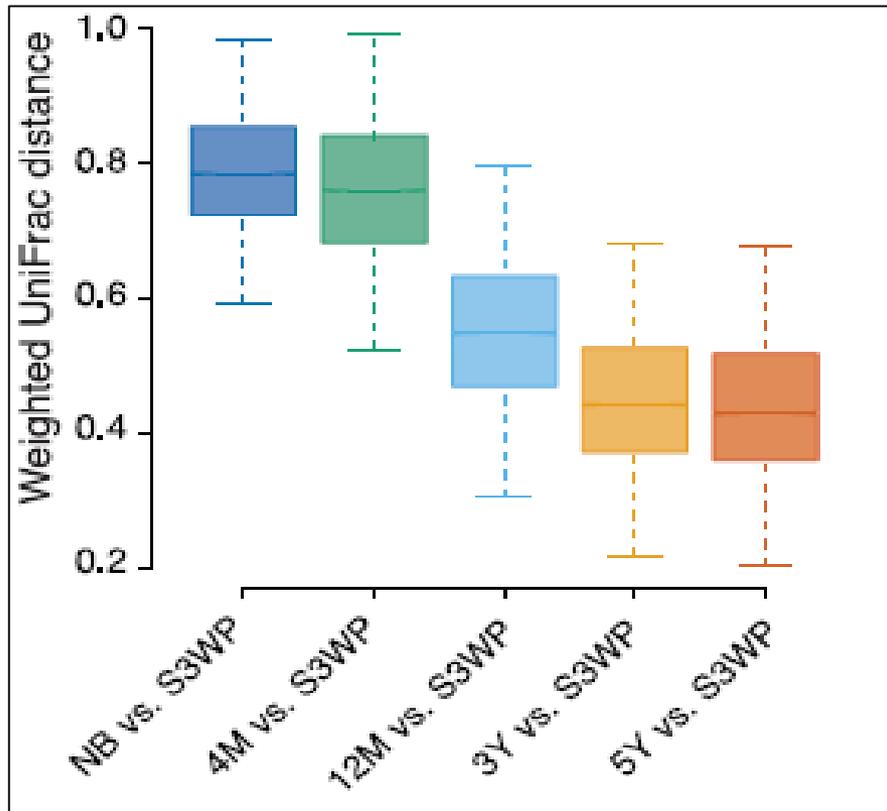
Yatsunenken Nature 2012; 486(7402): 222



Current Opinion in Microbiology

Korpela & de Vos 2018  
Current Opinion  
in Microbiology, 44:70

# Stabilisation de la composition du microbiote : à quel âge?



Roswall et al., 2021, Cell Host & Microbe 29, 1



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

Current Opinion in  
Microbiology

Early life colonization of the human gut: microbes matter everywhere

Katri Korpela<sup>1,2</sup> and Willem M de Vos<sup>1,3</sup>

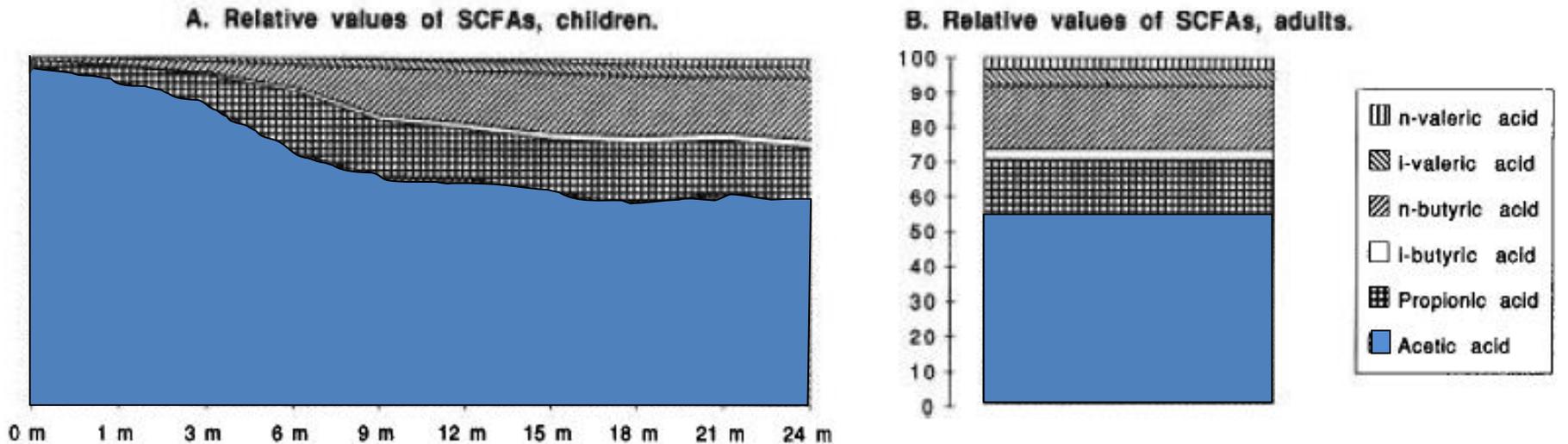


Current Opinion in Microbiology 2018, 44:70–78

“How long the development continues and when the child microbiota becomes mature, **is currently not known.**”

Some longitudinal studies have shown the development to proceed **beyond 5 years** and **the age at which the microbiota becomes fully mature is yet to be identified.**”

# Stabilisation de l'activité du microbiote : à quel âge?



**FIG. 3.** Mean values of the relative amounts of acetic, propionic, *i*- and *n*-butyric, and *i*- and *n*-valeric acids for all children during the whole study (**A**) and for human adults (**B**). SCFA, short chain fatty acid.

Midtvedt et al.,  
1992 JPGN 15:395

Qin et al Nature 2010 464: 59  
Li et al Nat Biotechnol 2014 32:834

600 000 gènes bactériens

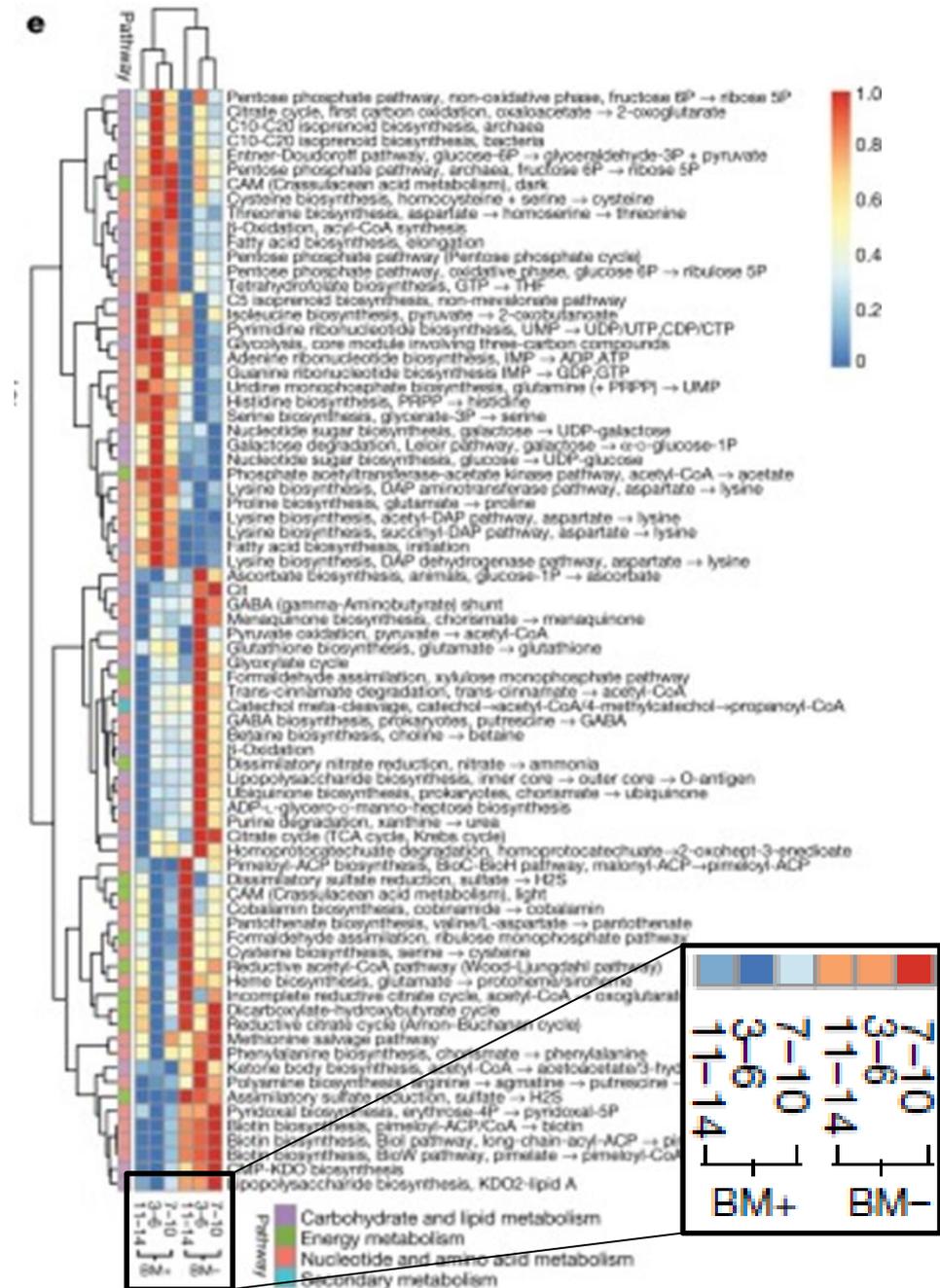
19000 fonctions métaboliques

# Stabilisation de l'activité du $\mu$ biote : à quel âge?

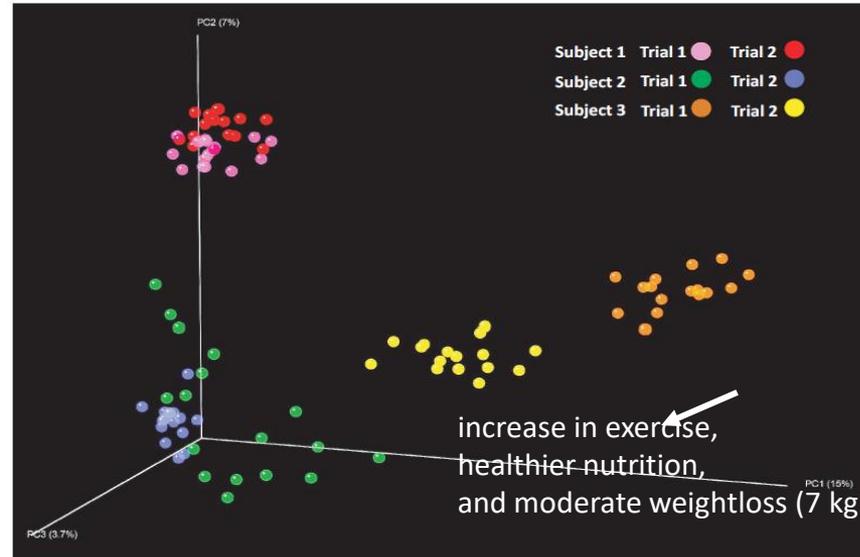
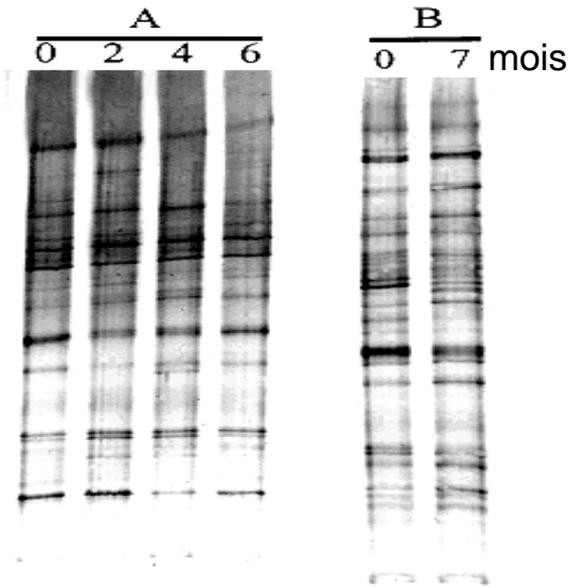
métagénomique

Stewart et al Nature.

2018;562(7728):583-588. doi:  
10.1038/s41586-018-0617-x



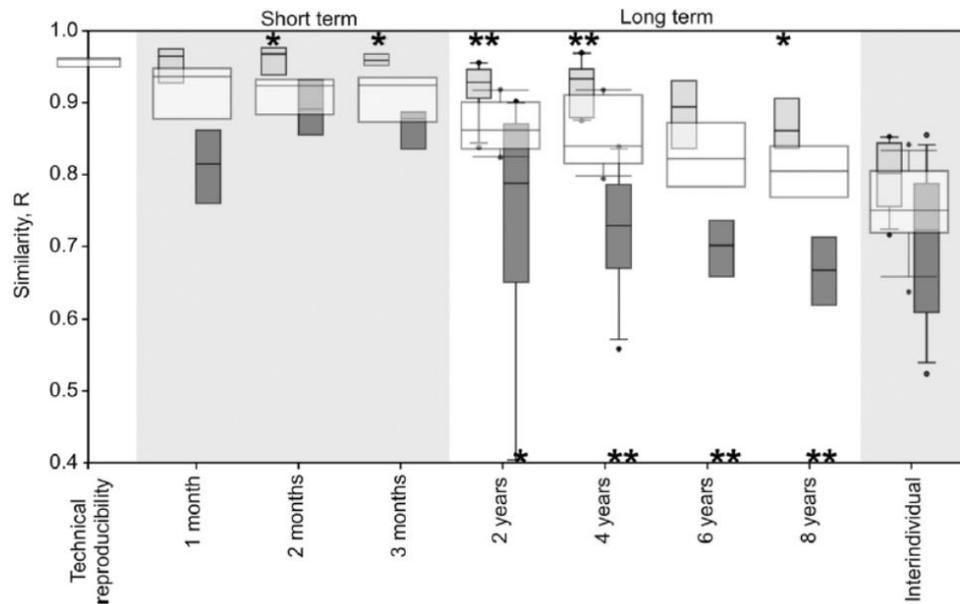
# Stabilité à l'âge adulte : légende ou réalité ?



“A total of 33 samples for subjects 1 and 2, and 32 samples for subject 3 were obtained throughout a 56-week time period.”

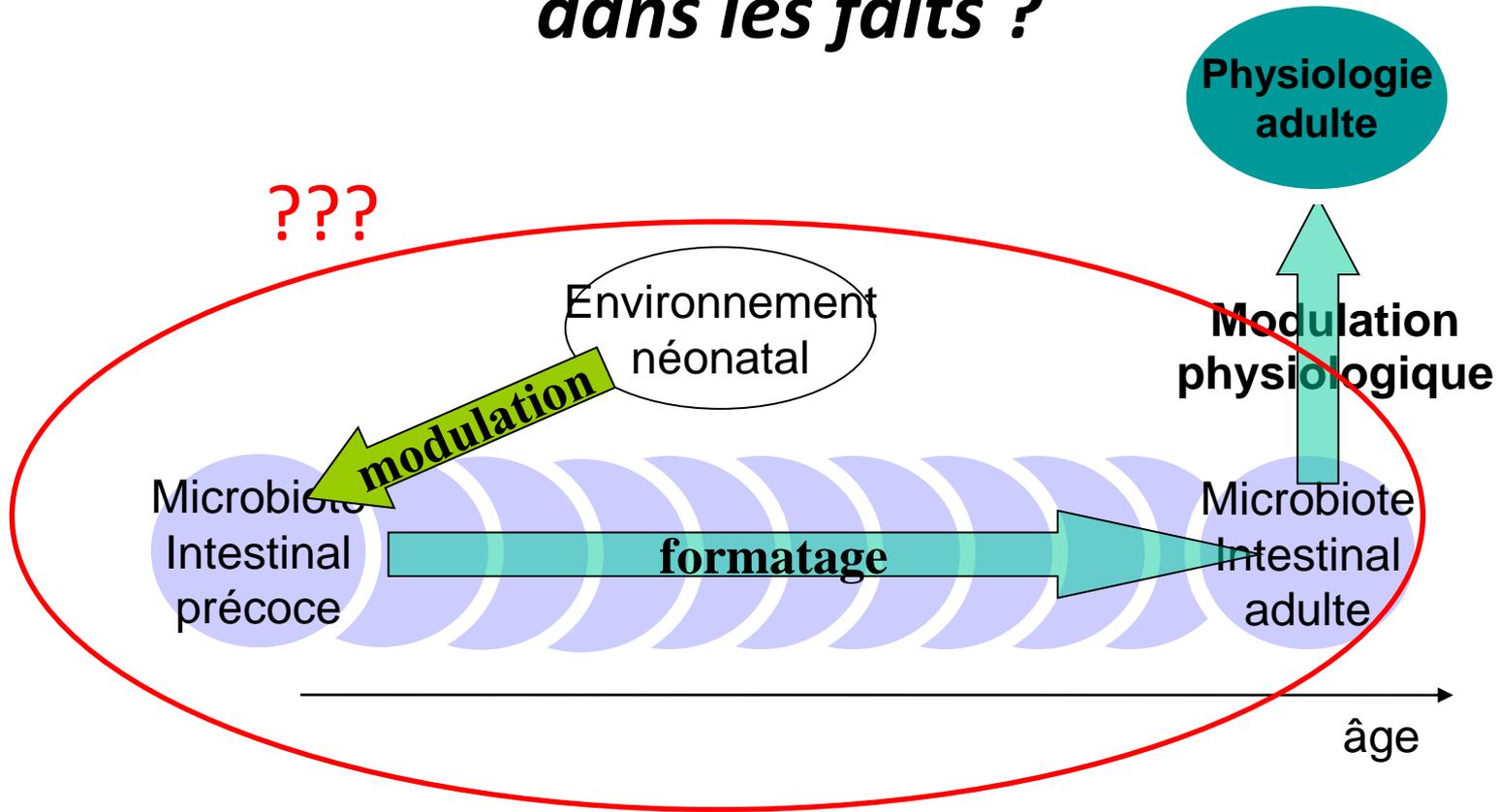
Martinez et al. PLoS ONE 2013; 8(7): e69621.  
doi:10.1371/journal.pone.0069621

Zoetendal et al 1998, AEM, 64, 3854



Rajilic-Stojanovic et al Env Microbiol (2013) 15(4), 1146

# Quid de la programmation du microbiote dans les faits ?



naissance

- Preterm vs. full term
- Mode of delivery
- Maternal weight/maternal diet
- Hospital environment
- Contact with mother/healthcare staff
- Antibiotic use (during pregnancy or in early days of life)
- Feeding choice

Début de la vie

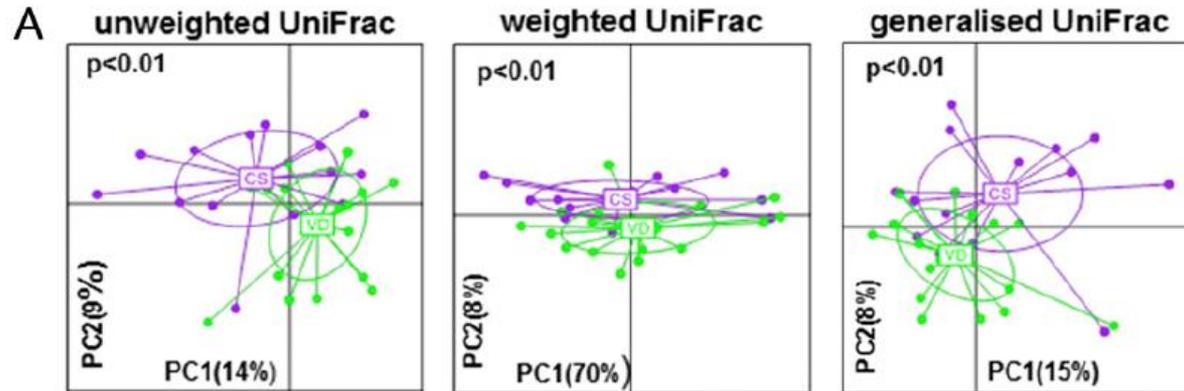
- Breastfeeding vs. Formula feeding
- Use of probiotic/prebiotic supplemented feed
- Antibiotic exposure
- Timing of weaning and foods chosen
- Home structure e.g. number of siblings

# Les modulations précoces du microbiote intestinal animal perdurent elles ?

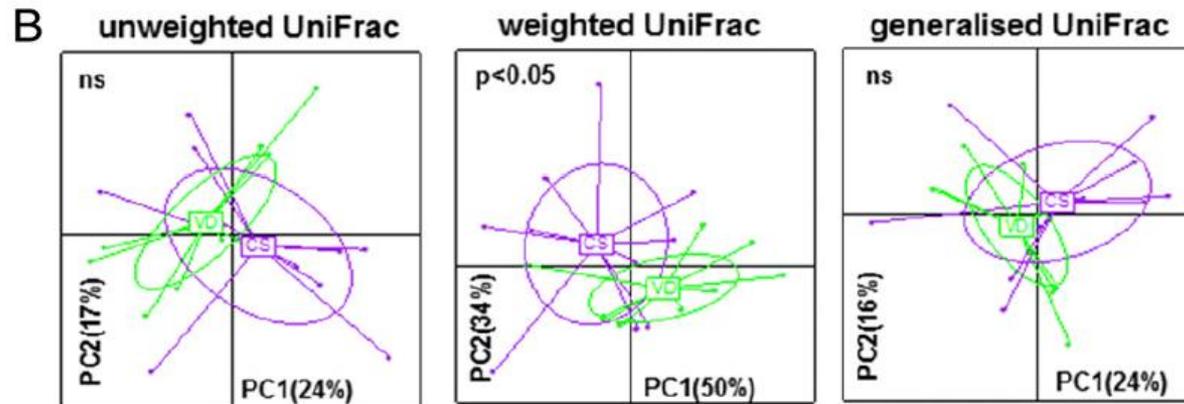
## Mode de mise bas



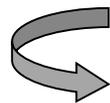
5 semaines



8 semaines



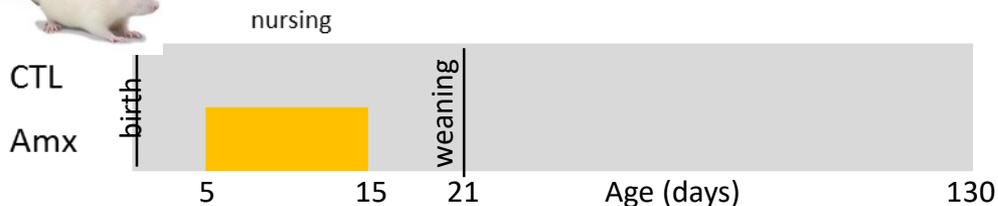
Zachariassen et al *J Immunol* 2019; 202:142



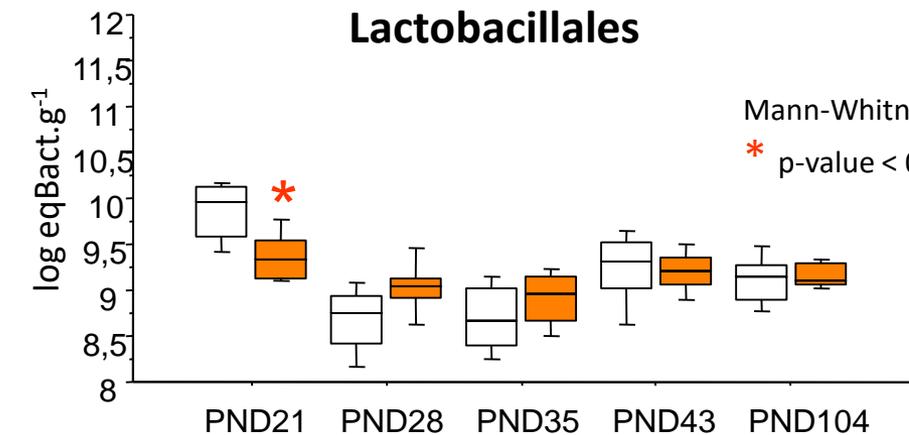
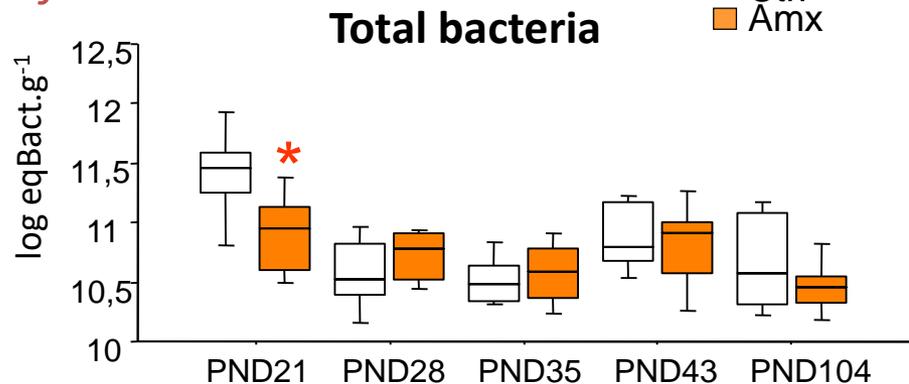
Programmation ? (au moins transitoire) !

# Les modulations précoces du microbiote intestinal animal perdurent elles ?

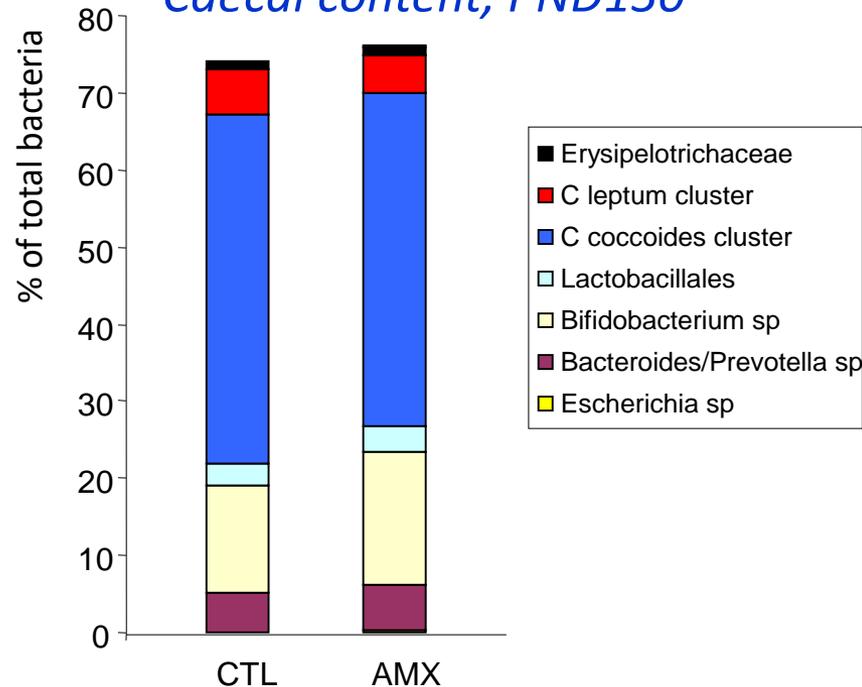
## Antibiotiques : 1) Amoxicilline



faeces



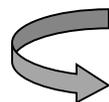
Caecal content, PND130



Morel et al Neonatology, 2013;103:182

Idem cz porcelet Li et al Scientific Reports 2016 7:41778

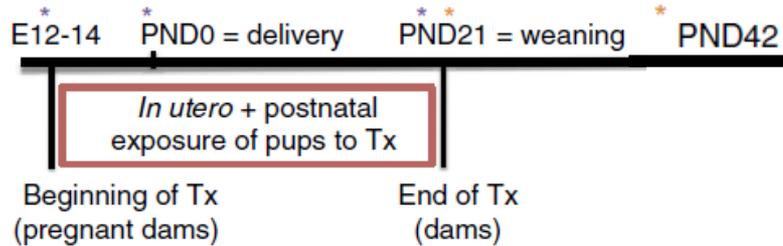
Idem cz souris Nobel et al Nat Commun. 2015;6:7486



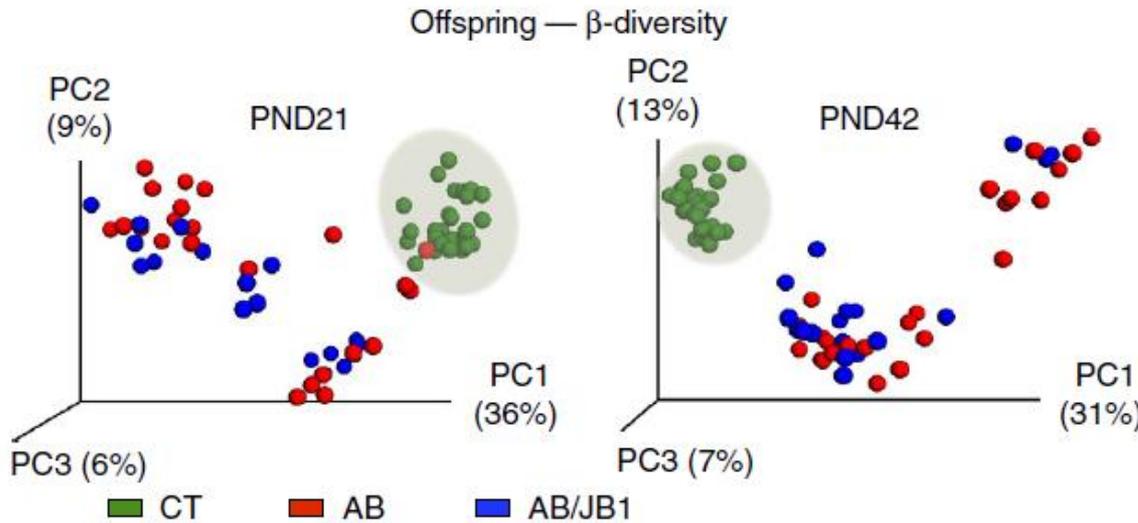
Pas de programmation ?

# Les modulations précoces du microbiote intestinal animal perdurent elles ?

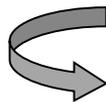
## Antibiotiques : 2) Penicilline V



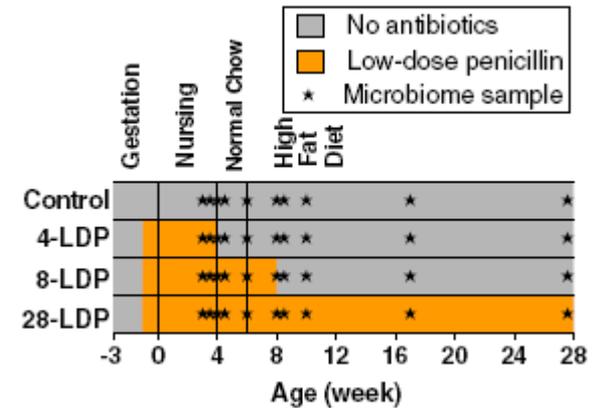
\* Gut microbiota analysis (offspring)



Leclercq et al 2017; NATURE COMMUNICATIONS, 8:15062

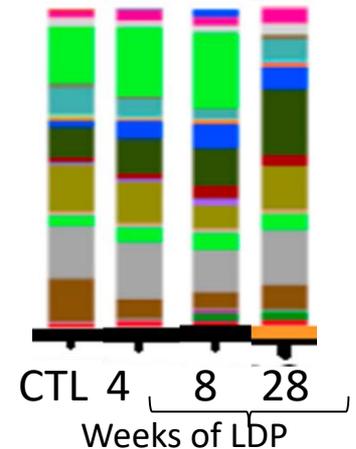


**Programmation transitoire ?**



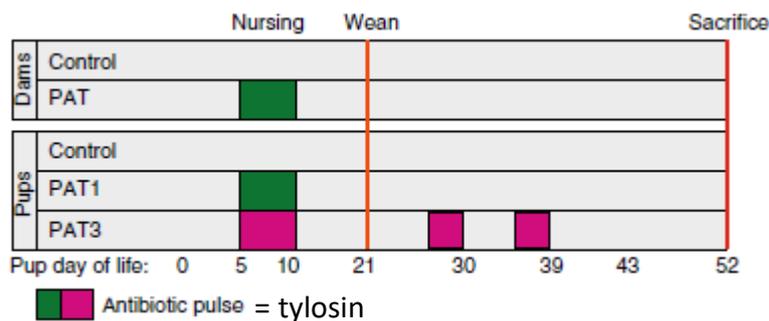
Cox et al Cell, 2014; 158, 705

*Contenus coliques prélevés 28 sem après la naissance*

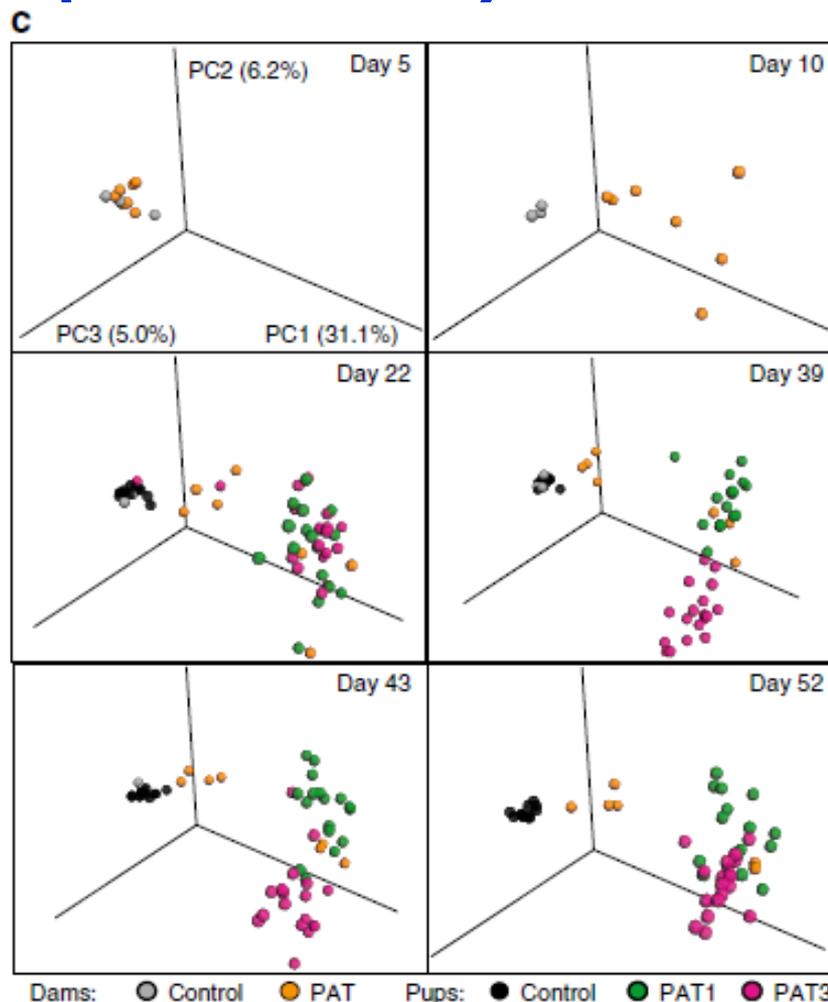


# Les modulations précoces du microbiote intestinal animal perdurent elles ?

## Antibiotiques (Macrolides)



Ruiz et al NATURE COMMUNICATIONS 2017 8: 518



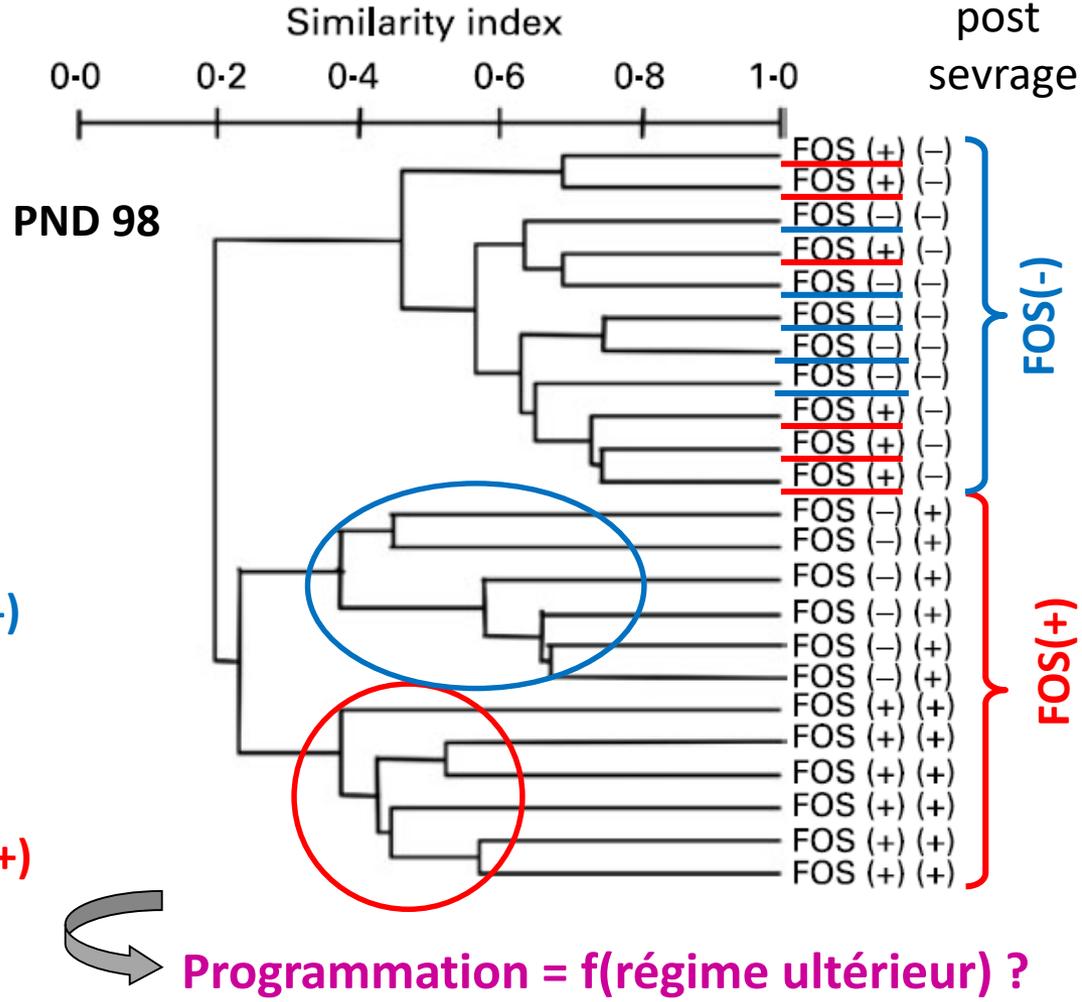
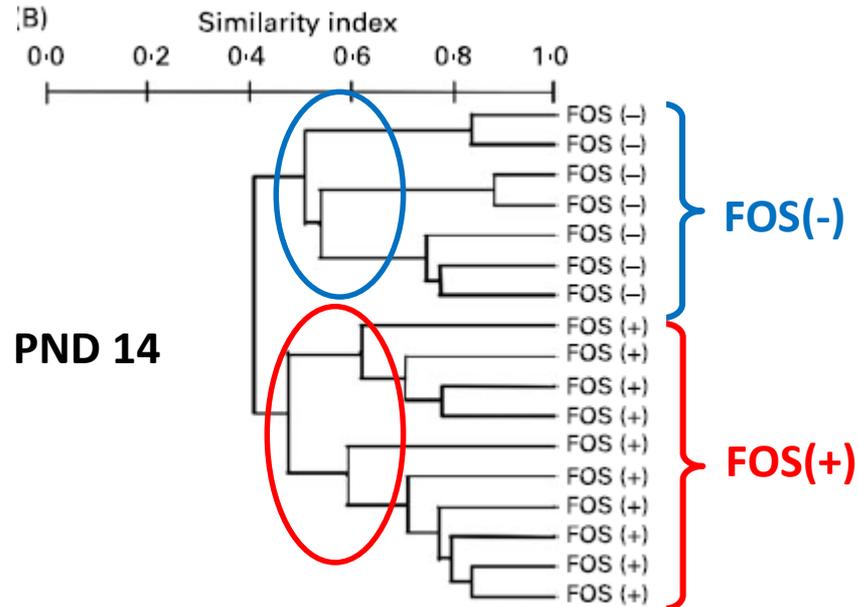
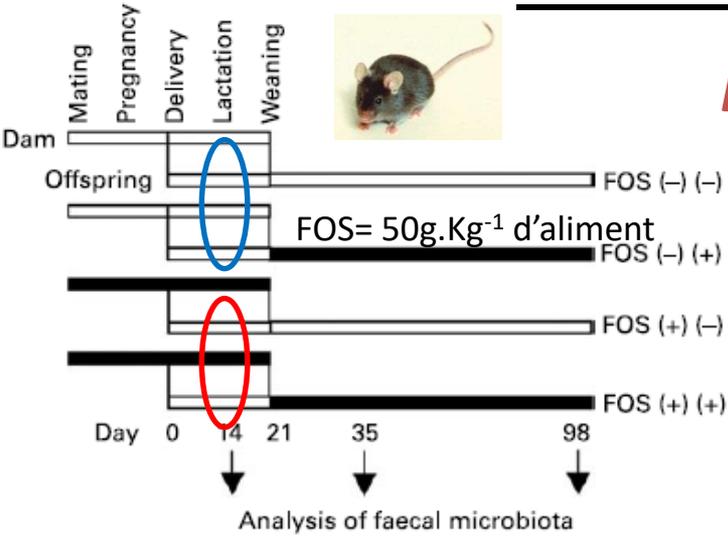
Programmmation « durable » (?)

# Les modulations précoces du microbiote intestinal animal perdurent elles ?

*prebiotiques*

Fugiwara et al 2010 BJN 103, 530

Régime  
post  
sevrage

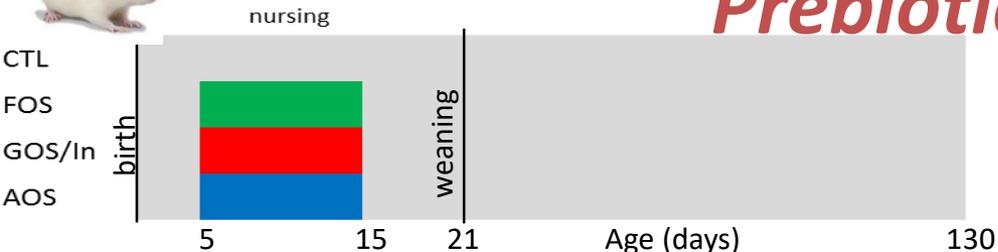


# Les modulations précoces du microbiote intestinal animal perdurent elles ?



## Prebiotiques 2

Morel et al Nutrition, 31 (2015) 515

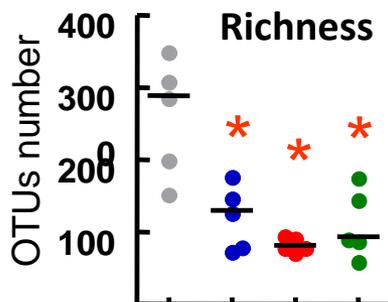


Mann-Whitney test (vs. Ctrl):

\* p-value < 0.05

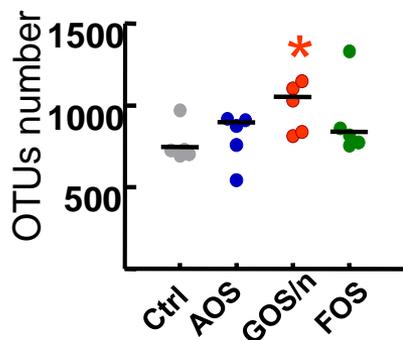
### 16s sequencing (n=5)

### qPCR (n=8)



**GOS/In** & **FOS** ; augmentation de *Bifidobacterium* sp.  
 Diminution de Lactobacillales, *Clostridiales*  
 & *Clostridium* clusters;  
**AOS** : diminution de E coli, Lactobacillales,,  
*Clostridiales* & *Clostridium* clusters

PND15

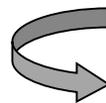
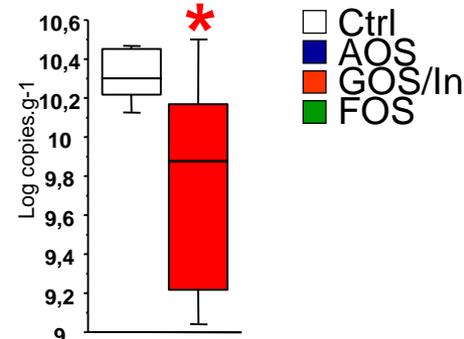
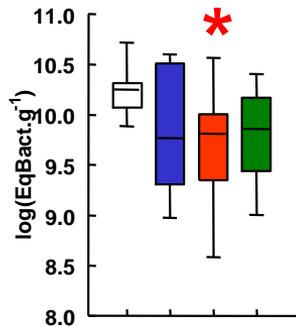
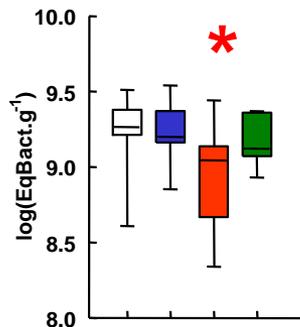


PND130

### Erysipelotrichaceae

### *R. intestinalis* cluster

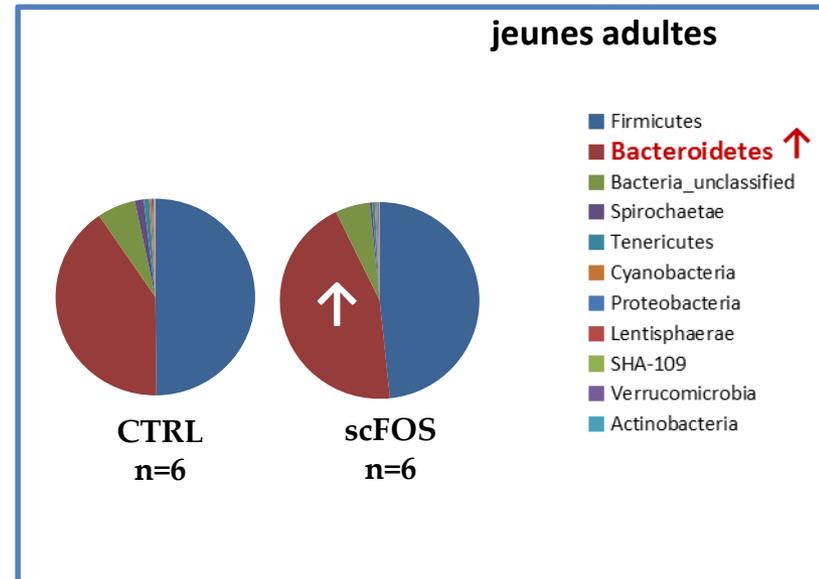
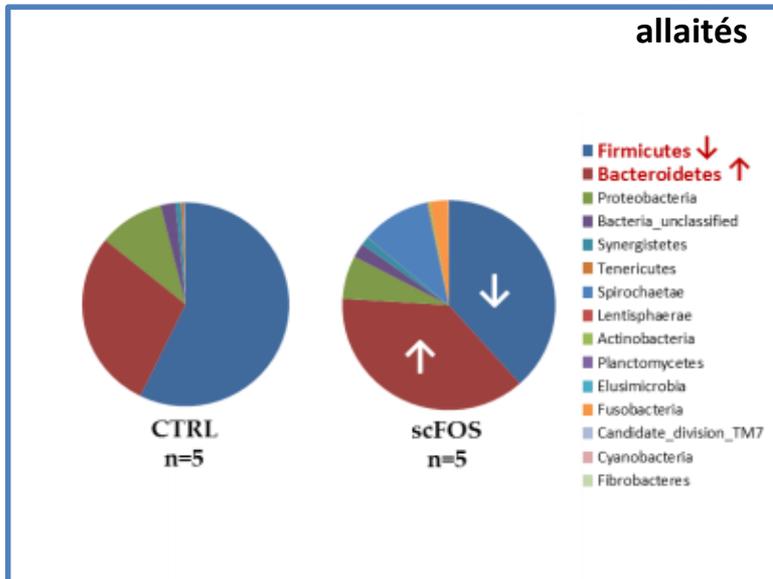
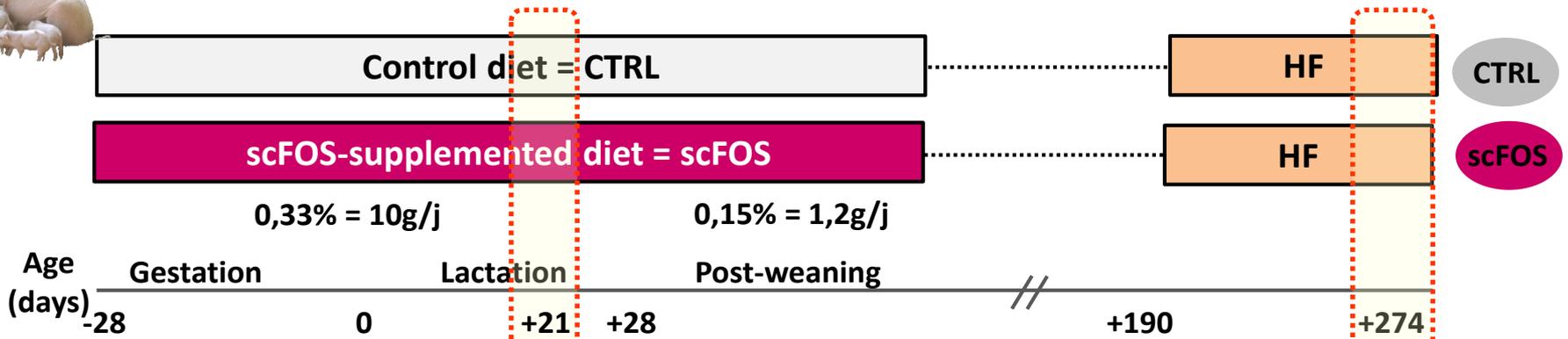
### Buk gene



Programmation = f(stress initial) ?  
 pas à l'identique

# Les modulations précoces du microbiote intestinal animal perdurent elles ?

## Prebiotiques 3



Programmation  
Durable ?

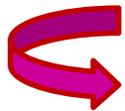
Le Bourgot et al. Plos One 2014; Eur J Nutr 2016; Br J Nutr 2017)

# ***Les modulations précoces du microbiote intestinal animal perdurent elles ?***

## ***Bilan***

Programmation » du microbiote

- non systématique
  - dépendante du modulateur initial (nature/dose...)?
  - de la fenêtre temporelle ?
  - De la caractéristique du microbiote considérée
- Pas à l'identique !



**mémoire de l'environnement précoce**

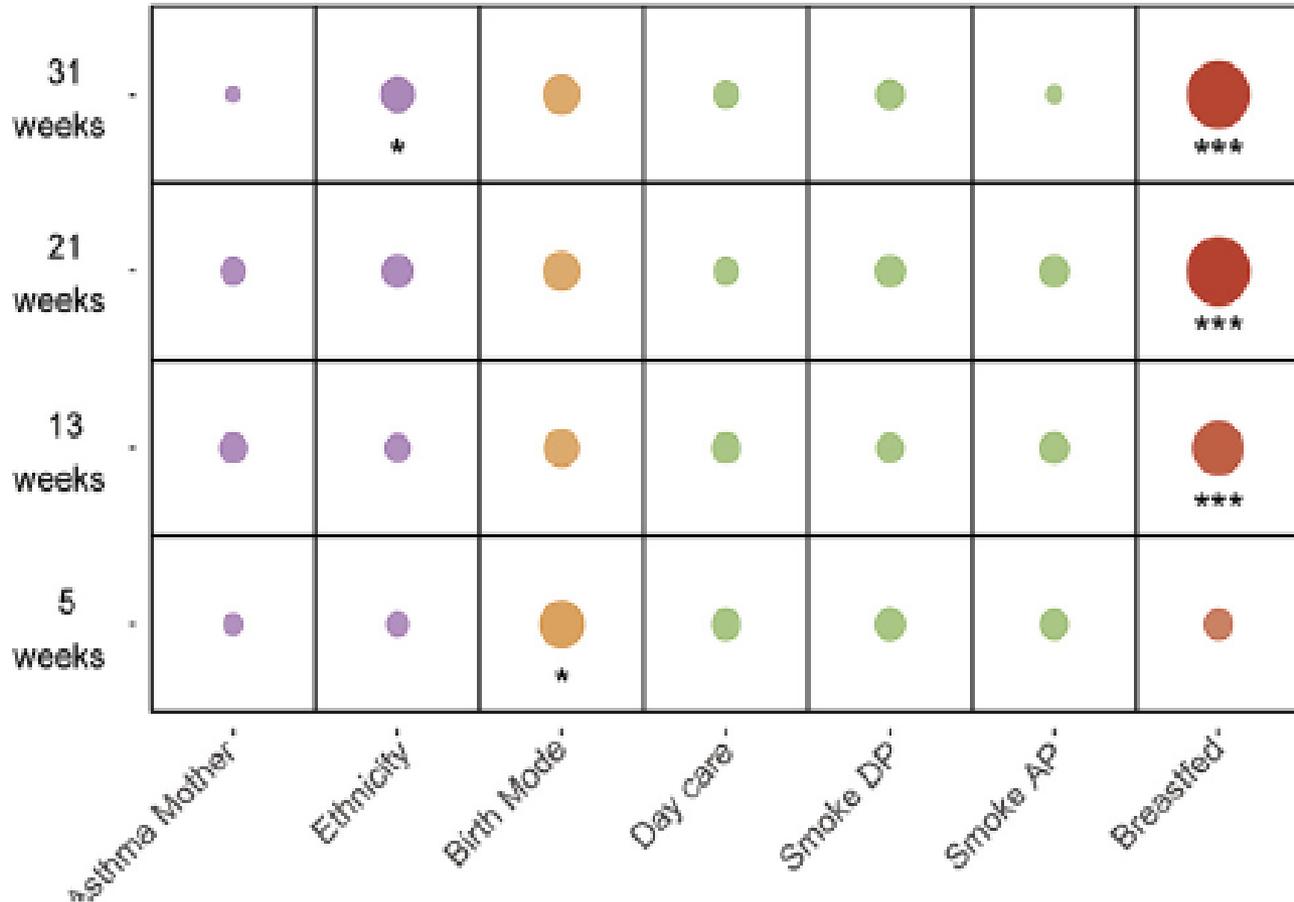
limitée à quelques cas particuliers ?



**Quid chez Homme ?**

# *Les modulations précoces du microbiote intestinal humain perdurent elles ?*

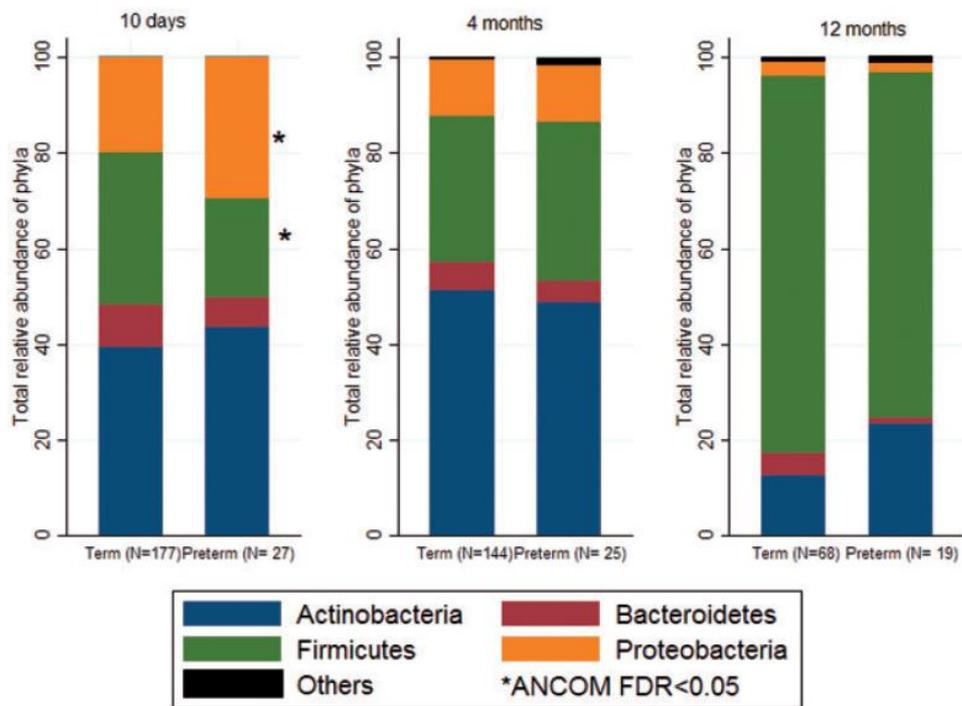
*À court terme*



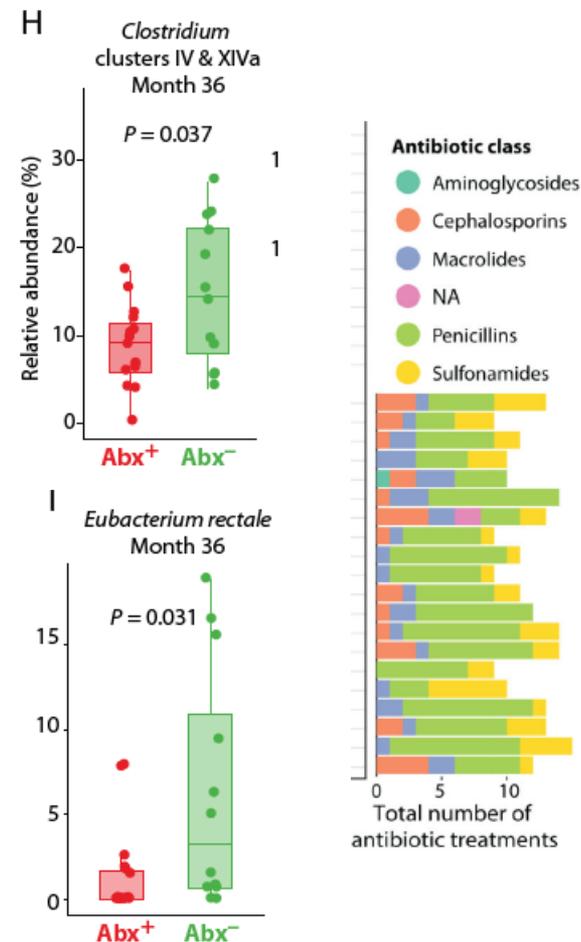
# Les modulations précoces du microbiote intestinal humain perdurent elles ?

## À court terme (2)

prématurité



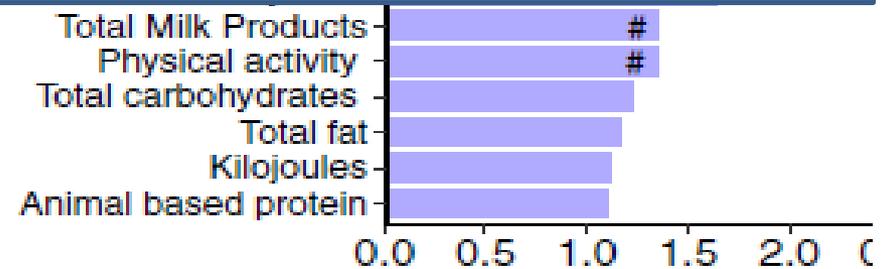
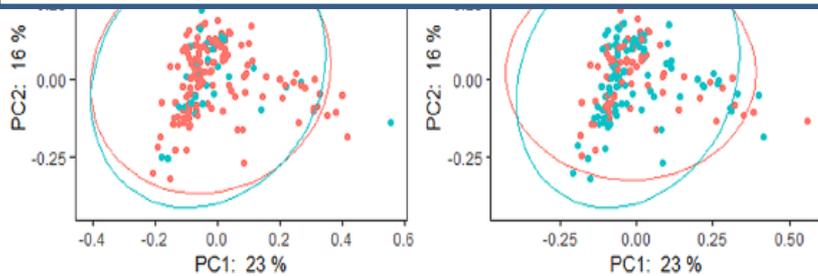
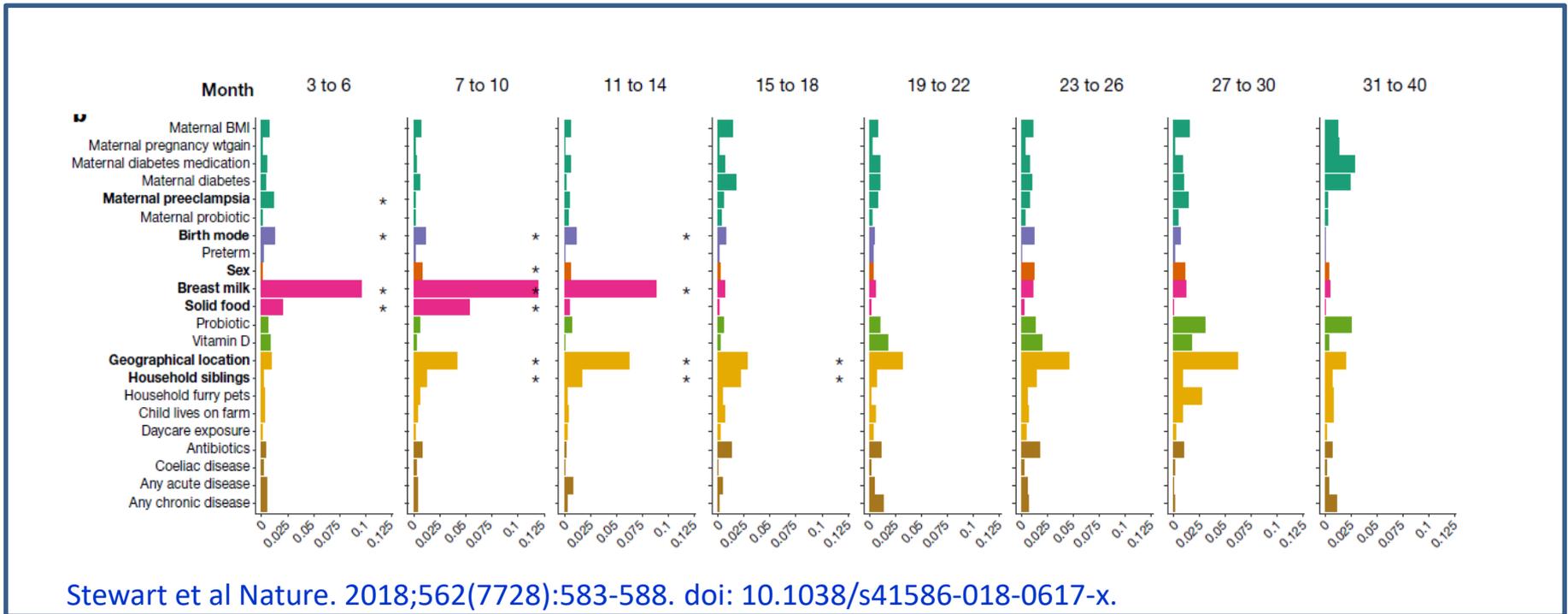
Dahl et al. Int J Epidemiol. 2018. PMID: 29688458



Yassour et al Sci Transl Med. 2016;8(343):343ra81

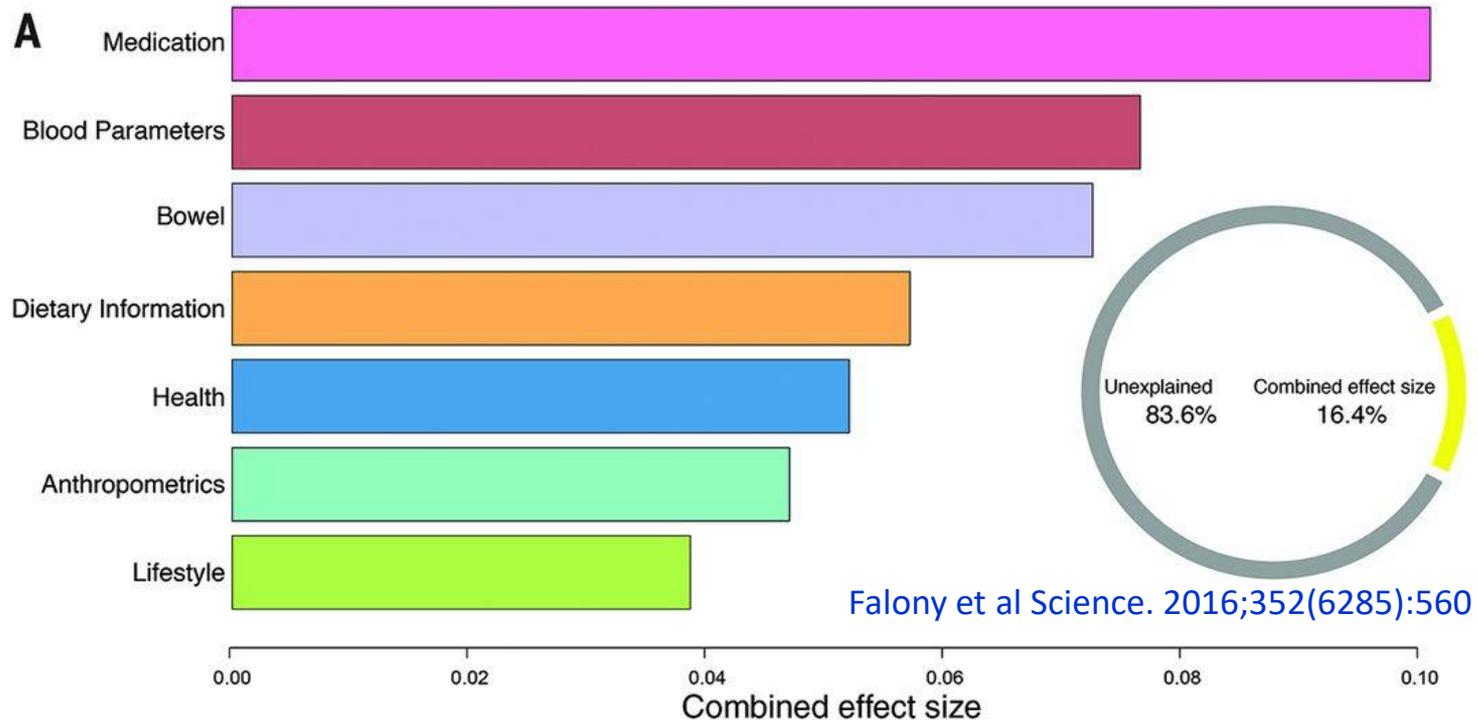
# Les modulations précoces du microbiote intestinal humain perdurent elles ?

## À moyen terme



# *Les modulations précoces du microbiote intestinal humain perdurent elles ?*

## *À long terme*



“Some early-life events that are generally thought to affect adult microbiota composition **were not associated** with microbiota composition variation in our study, including mode of birth [**cesarean section** (N = 36) or **vaginal delivery** (N = 1036)], place of birth [home (N = 207) or hospital (N = 899);...] and infant nutrition [**breastfed** (N = 537) or **not breastfed** (N = 359)]

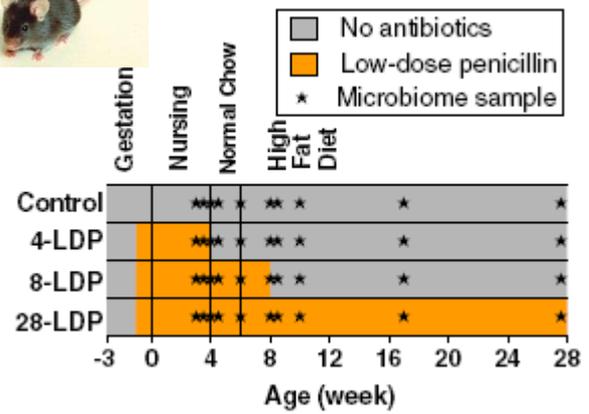
# ***Les modulations précoces du microbiote intestinal humain perdurent elles ?***

## ***Bilan***

- ✓ Quelques rares données favorables à court-termes
- ✓ Mais... délais entre modulation et mesure impact le plus souvent très courts
- ✓ Pas d'associations probantes à l'âge adulte

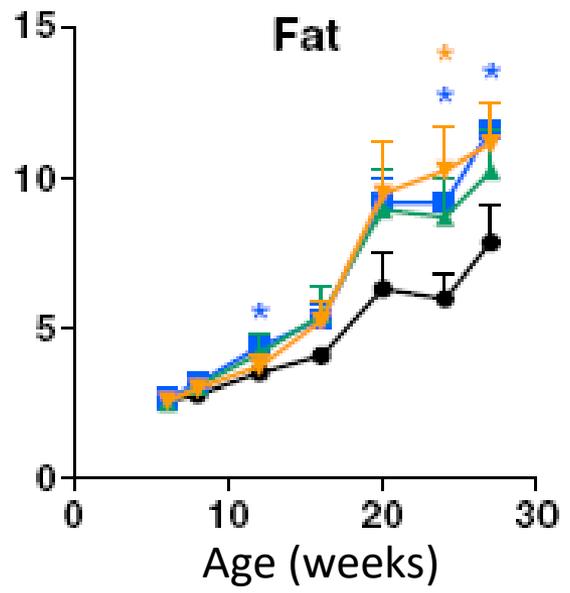
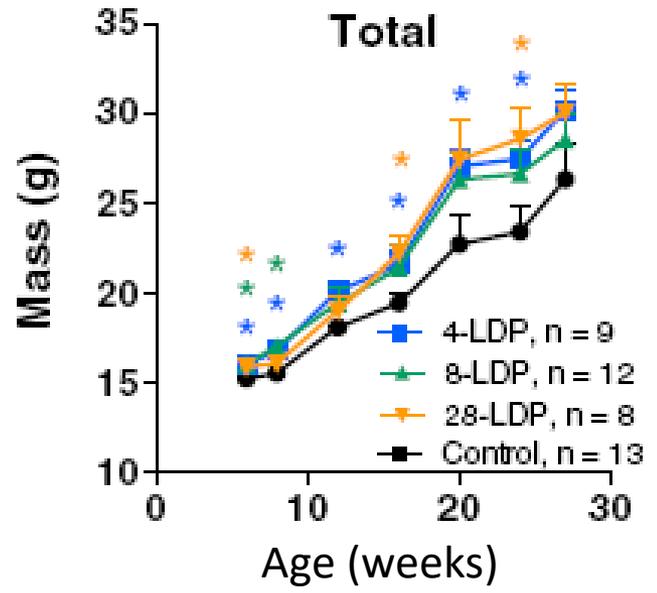
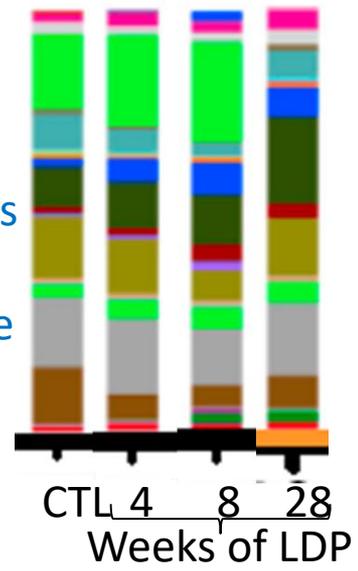
 **Microbiote dénué de rôle ds DOHaD ?**

# Altérations néonatales du microbiote intestinal peuvent elles affecter la physiologie de l'adulte ?



Cox et al Cell, 2014; 158, 705

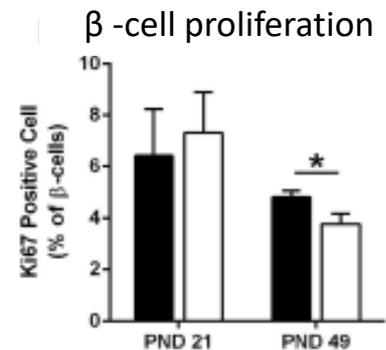
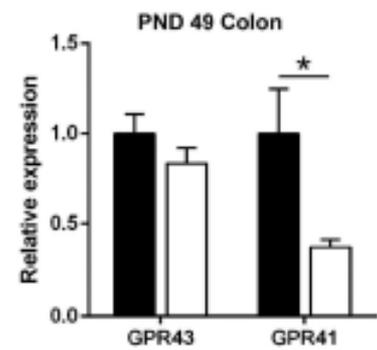
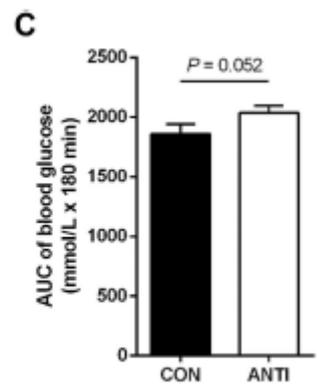
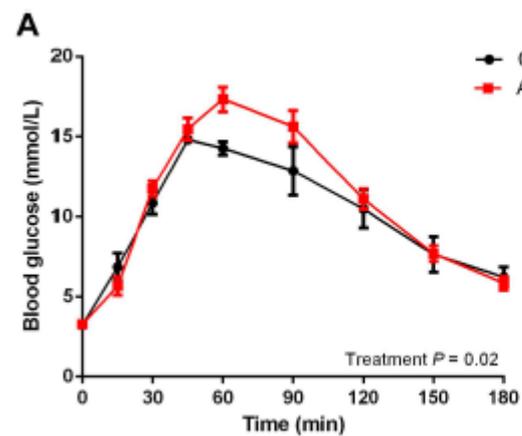
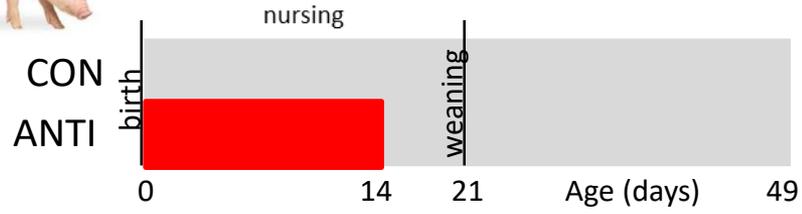
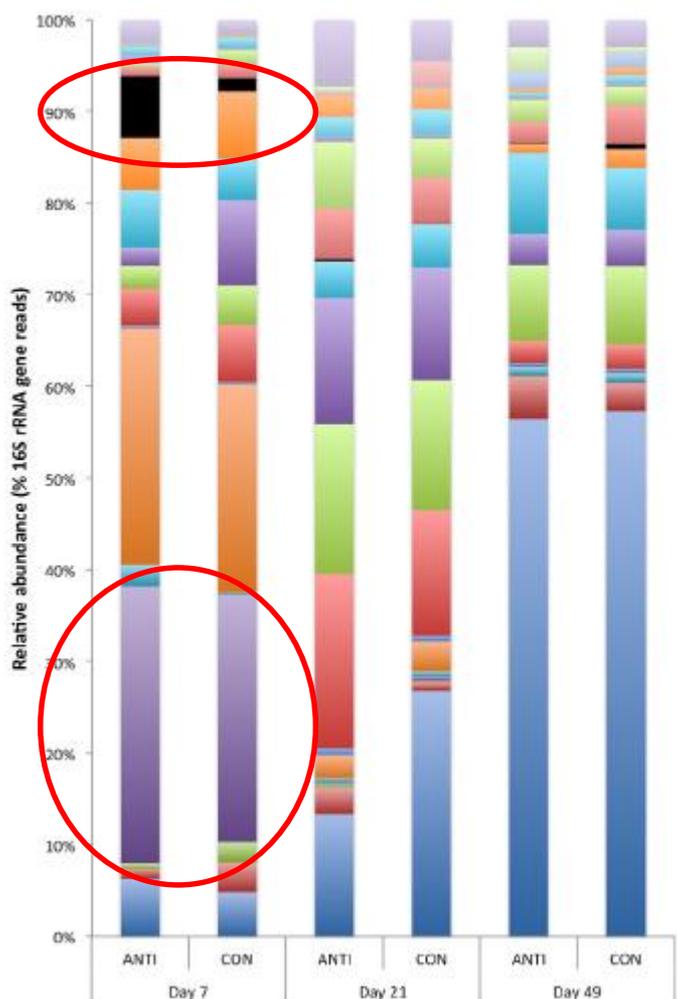
Contenus coliques prélevés 28 sem après la naissance



# Altérations néonatales du microbiote intestinal peuvent elles affecter la physiologie de l'adulte ?



Li et al Scientific Reports 2016 7:41778



# Altérations néonatales du microbiote intestinal peuvent elles affecter la physiologie de l'adulte ?

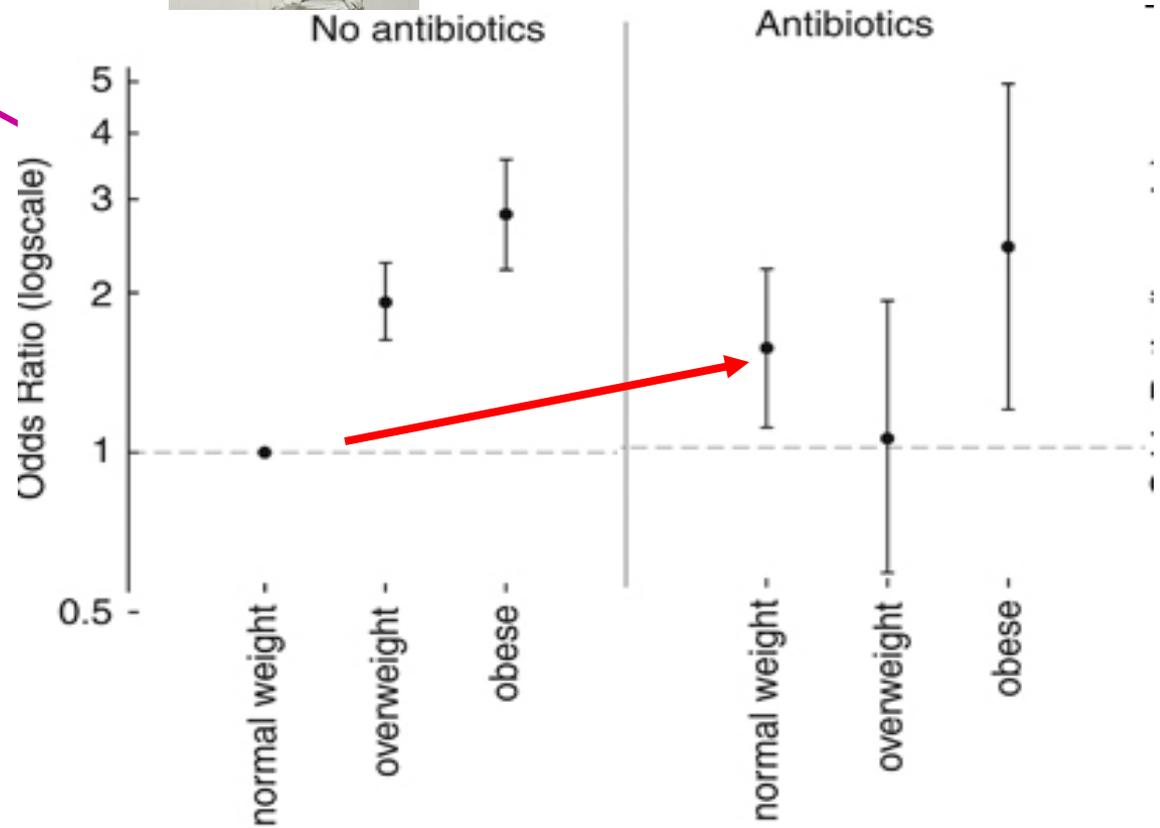


Ajslev et al Int J Obes, 2011;35:520

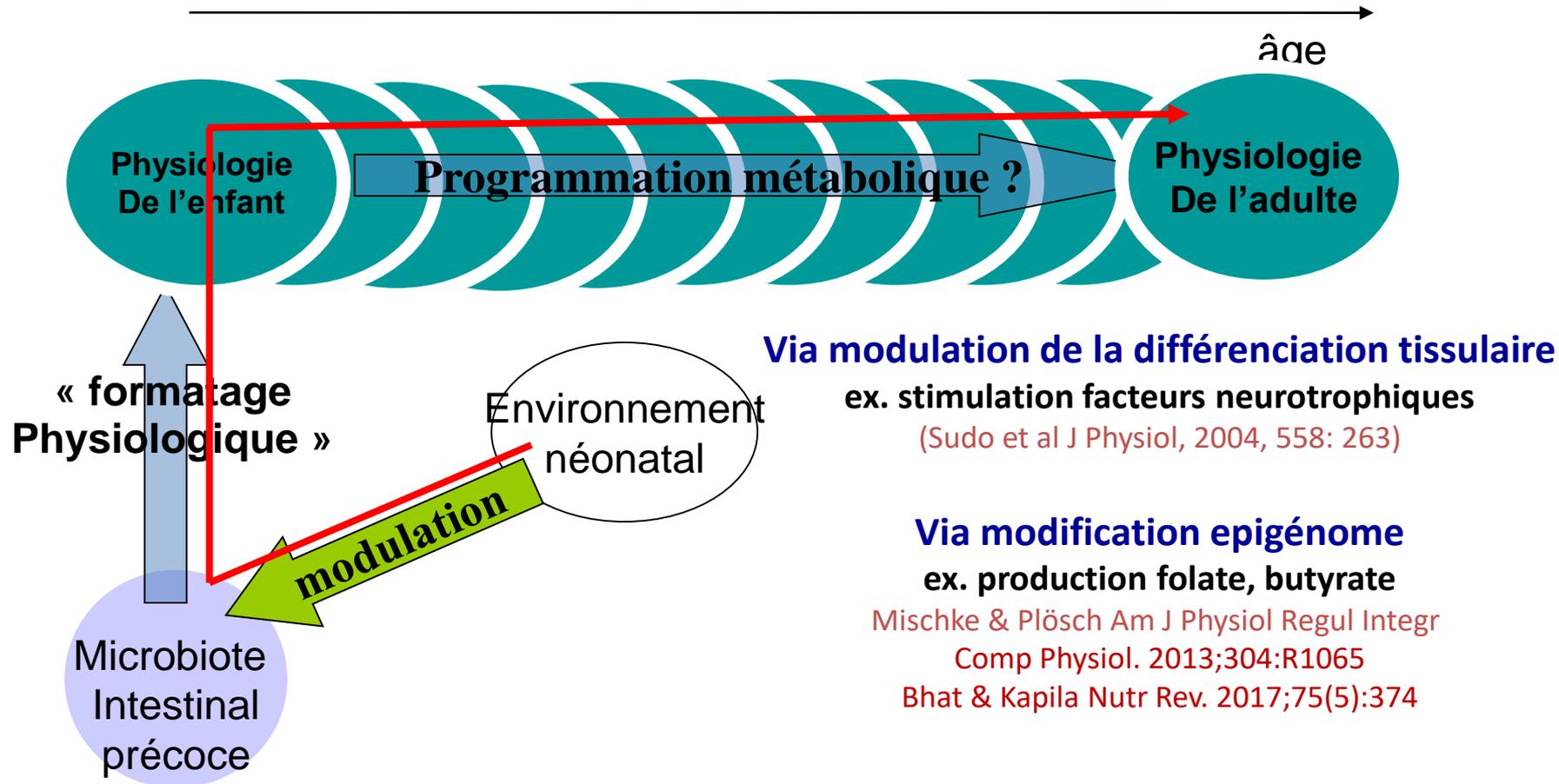
Pas d'ATB



Ajslev et al Int J Obes, 2011;35:520



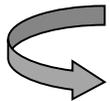
# Le microbiote intestinal pourrait donc également jouer un rôle de relais des évènements néonataux



« empreinte » due au dialogue néonatal entre microbiote & l'hôte ?

# Que retenir ?

- **Programmation de la composition du microbiote :**
  - *quelle(s) caractéristique(s) du microbiote considéré ?*
  - *non systématique mais possible dans certains cas particuliers*
  - *mise en évidence surtout chez animal ⇔ **contrôle des conditions post-stress***
  - *pas « à l'identique » ⇔ **interactions bactériennes ? Education muqueuse TD?***
  - *Quels facteurs déterminants ? ⇔ **nature des premiers colonisateurs ?***
  - *Quelle fenêtre(s) temporelle(s) sensibles ?*
- **Contribution du microbiote à DOHaD peut aussi être indépendante de la programmation de sa composition**
  - *données préliminaires chez animal ⇔ **transposabilité à l'homme?***



**Programmation néonatale du microbiote :**  
**Une idée séduisante peu étayée dans les faits !!**

**Mais microbiote constitue néanmoins un acteur à prendre en compte dans DOHaD**