

Antibiothérapies dans l'enfance et pathologies digestives à l'âge adulte

Dr Catherine Le Berre

Nantes Université, CHU Nantes
Institut des Maladies de l'Appareil Digestif (IMAD)
Hépatogastro-entérologie et Assistance Nutritionnelle
Inserm CIC 1413
Inserm UMR 1235



Qu'est-ce-que le microbiote ?

- Ensemble des micro-organismes qui habitent l'homme et cohabitent avec lui, quelle que soit leur localisation anatomique :
 - Le tube digestif
 - La peau
 - Les conduits auditifs
 - Les bronches
 - La cavité vaginale...
- Découverte du microbiote :
 - Avant les années 2000 :
 - A peine 30 % des bactéries du microbiote connues car 70 % ne sont pas cultivables par les méthodes classiques
 - A partir des années 2000 :
 - Etude dans sa globalité avec l'avènement de la biologie moléculaire (techniques métagénomiques)



Le microbiote intestinal, un « organe » à part entière

- Le microbiote rassemble près de 10 millions de gènes dont l'ensemble est dénommé «microbiome »
- Code barre spécifique à chaque individu
- 100 à 150 fois le génome humain
- Co-évolution et co-dépendance avec l'organisme

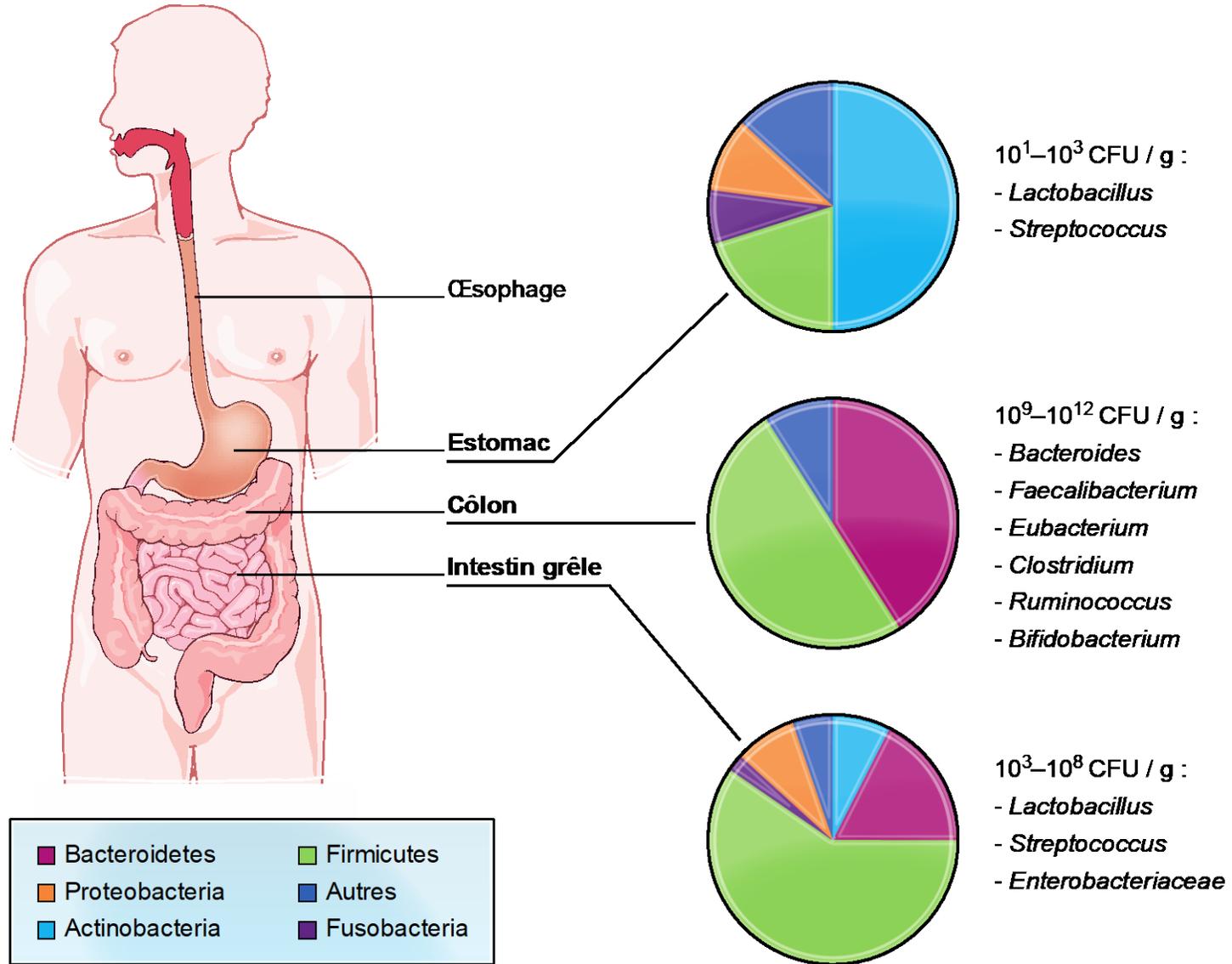


Composition du microbiote intestinal

- La grande majorité des cellules non humaines est représentée par les bactéries intestinales
 - 10^{14} organismes, poids total de 1 à 2 kg
- Ratio cellules non humaines/cellules humaines d'environ 1
- Constitution du microbiote digestif :
 - Bactéries majoritairement (97,6 %)
 - Archées (2,2 %)
 - Virus (0,2 %)
 - Eucaryotes (< 0,01 %)

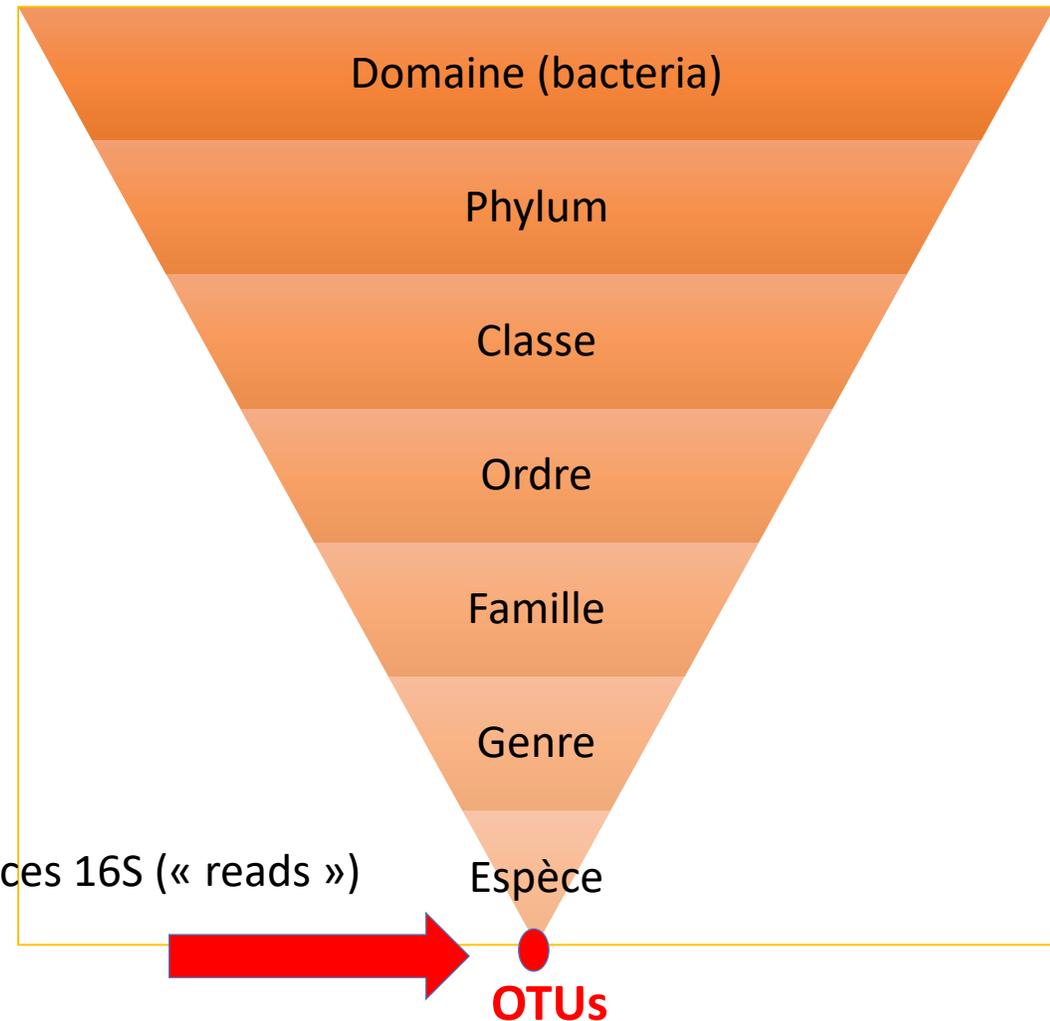


Les bactéries du microbiote intestinal



Modifié d'après Dave et al. Translational research 2012

Classification du microbiote : taxonomie bactérienne phylogénétique



Niveau supplémentaire :

Operational Taxonomic Unit

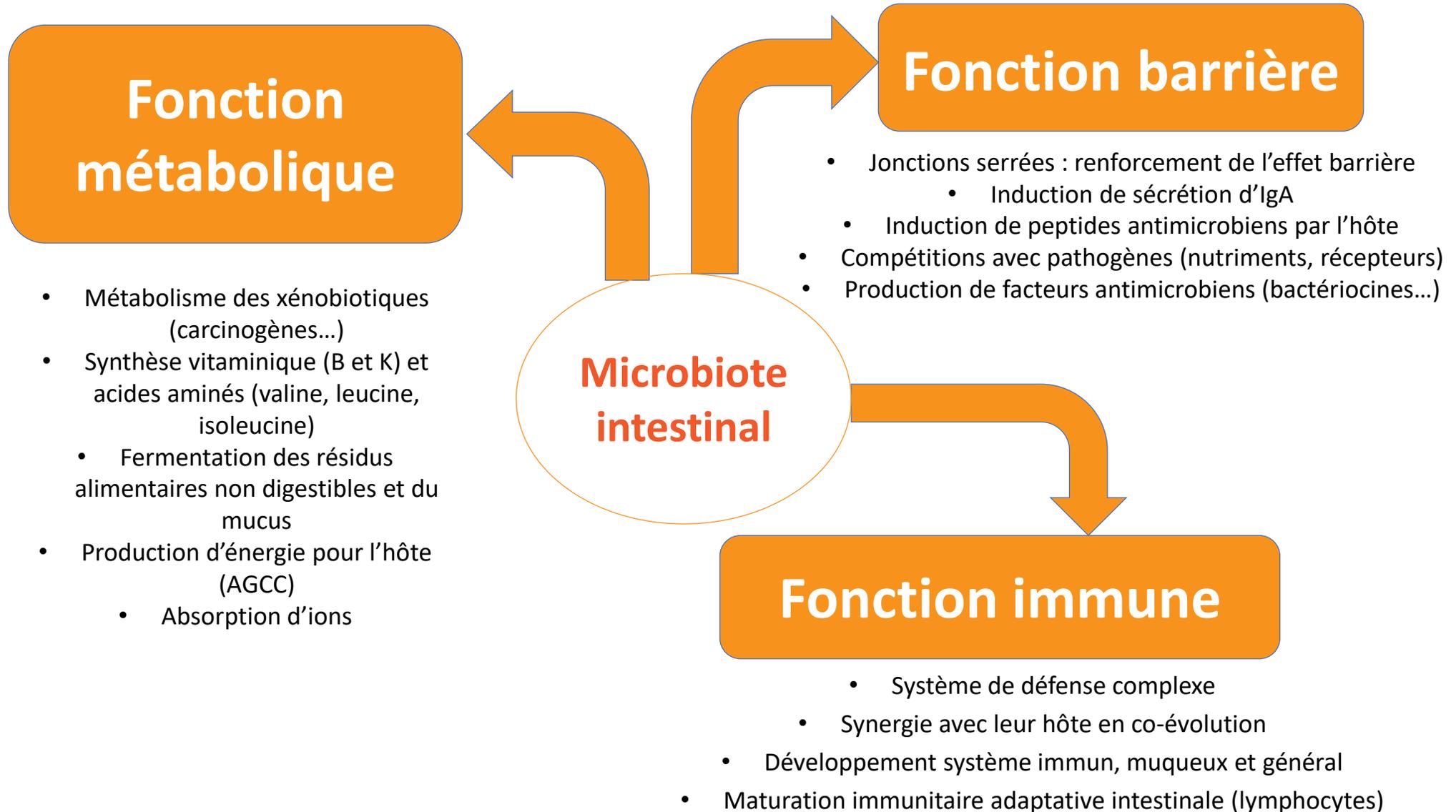
= Groupe d'individus dont les séquences 16S (« reads »)
sont similaires à au moins 97%
≈ Espèce moléculaire

2 notions importantes à connaître

- Richesse et biodiversité : des indices !
 - Richesse : nombre d'OTUs par échantillon
 - Biodiversité : nombre d'OTUs et leur abondance relative
 - **α -diversité** : intrinsèque à chaque échantillon
 - **β -diversité** = comparaison des échantillons entre eux
- Pas de composition « idéale » du microbiote
 - Equilibre entre les familles et sous familles de bactéries
 - Diversité et richesse des sous-familles
 - Fonctions assurées normalement



Principales fonctions du microbiote intestinal



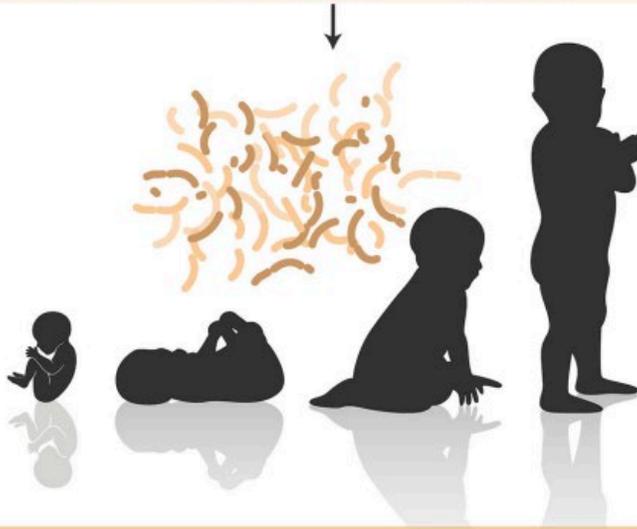
« Maturation » du microbiote intestinal

- Tube digestif stérile à la naissance, **colonisation progressive**
 - Contact de la flore vaginale ou micro-organismes de l'environnement (césarienne)
- Microbiote en formation et instable jusqu'à 2-3 ans
- Au delà de 2-3 ans :
 - Grands groupes bactériens et espèces dominantes stables
 - Populations sous-dominantes, minoritaires, pouvant changer
- Modifications (qualitative et/ou fonctionnelle) parfois majeures (**dysbiose**) avec retour à l'état de base après plusieurs semaines à plusieurs mois (**résilience**)

« Maturation » du microbiote intestinal

Factors affecting the microbial colonization of the developing human

- Mode of delivery
- Gestational age
- Nutrition
- Antibiotics



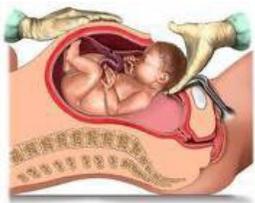
Normal development of the intestinal microbiome

Healthy term infant	After 3 months of life	After 12 months of life	After about 3 years of age
Firmicutes <i>Enterococcus</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i>	Actinobacteria <i>Bifidobacterium</i>	Actinobacteria <i>Bifidobacterium</i> <i>Collinsella</i>	Bacteroidetes
Proteobacteria <i>Enterobacter</i> <i>E. coli</i>	Bacteroidetes <i>Bacteroides</i>	Firmicutes <i>Lactobacillus</i> <i>Megasphaera</i> <i>Veillonella</i>	Firmicutes

Facteurs influençant le microbiote



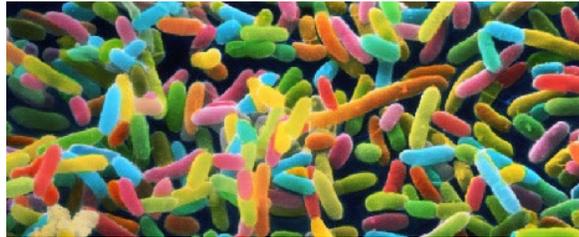
Génétique



Accouchement



Age



Microbiote

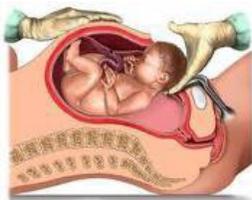
Facteurs influençant le microbiote



Génétique



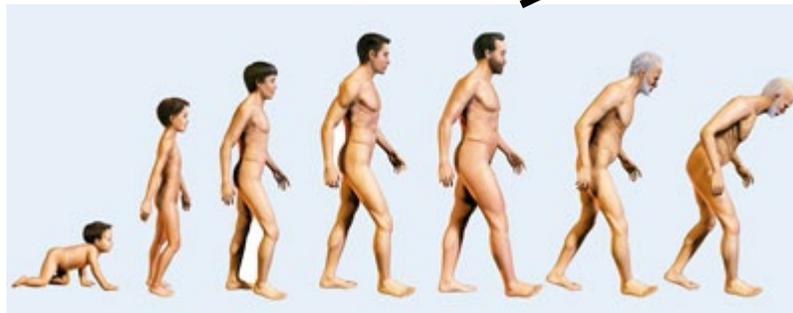
Alimentation



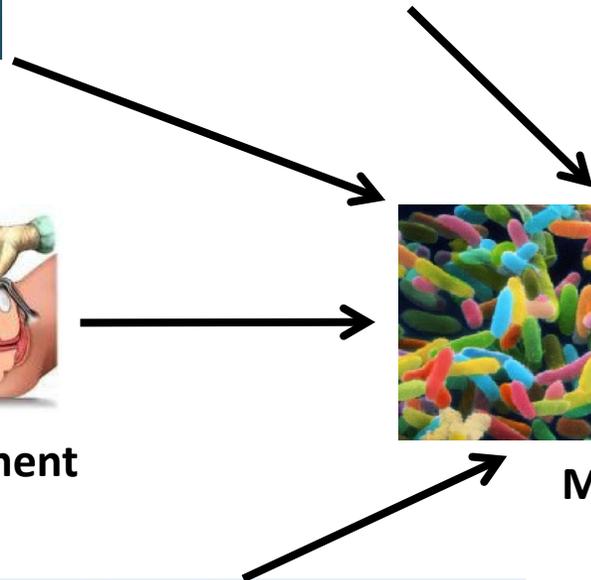
Accouchement



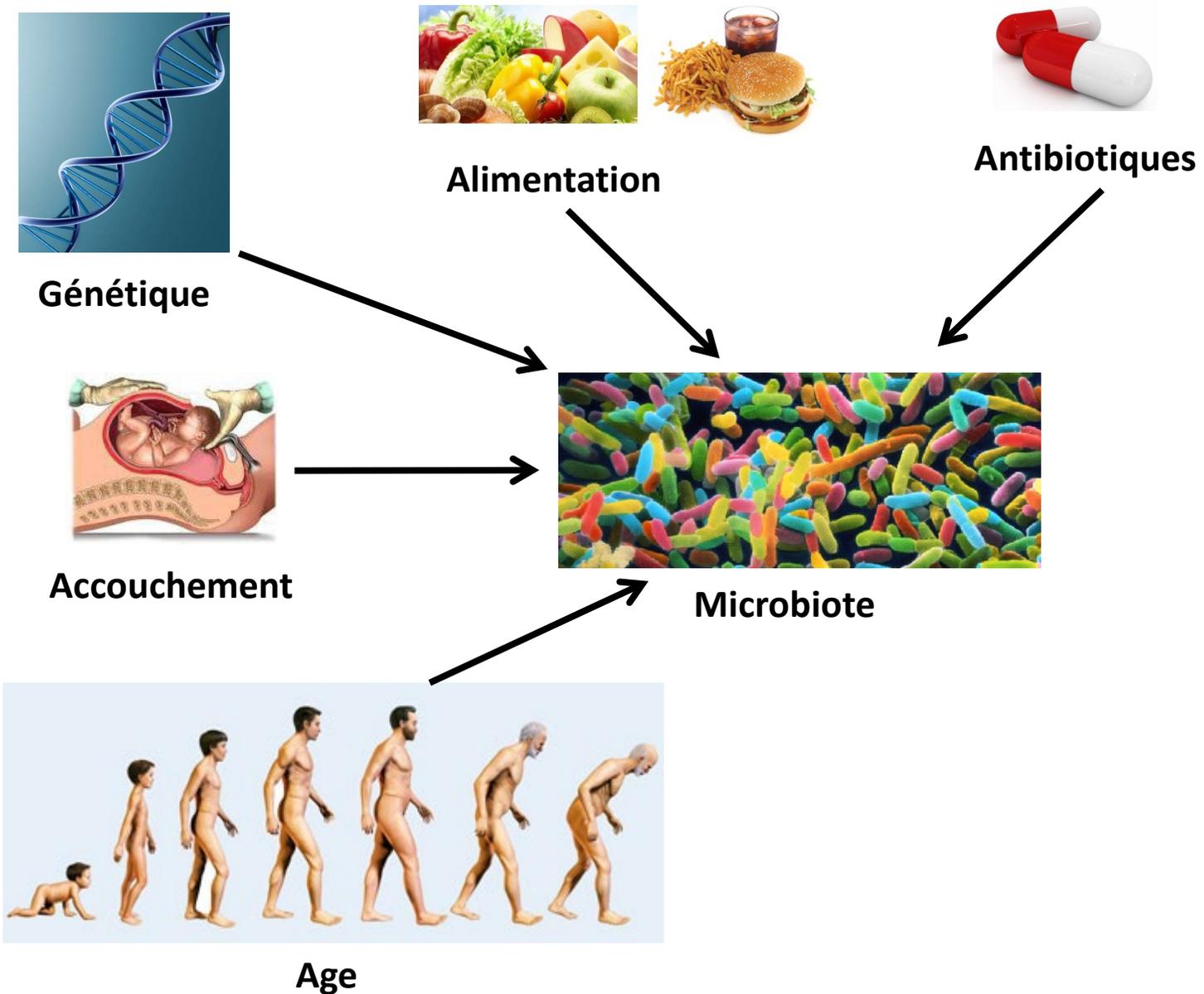
Microbiote



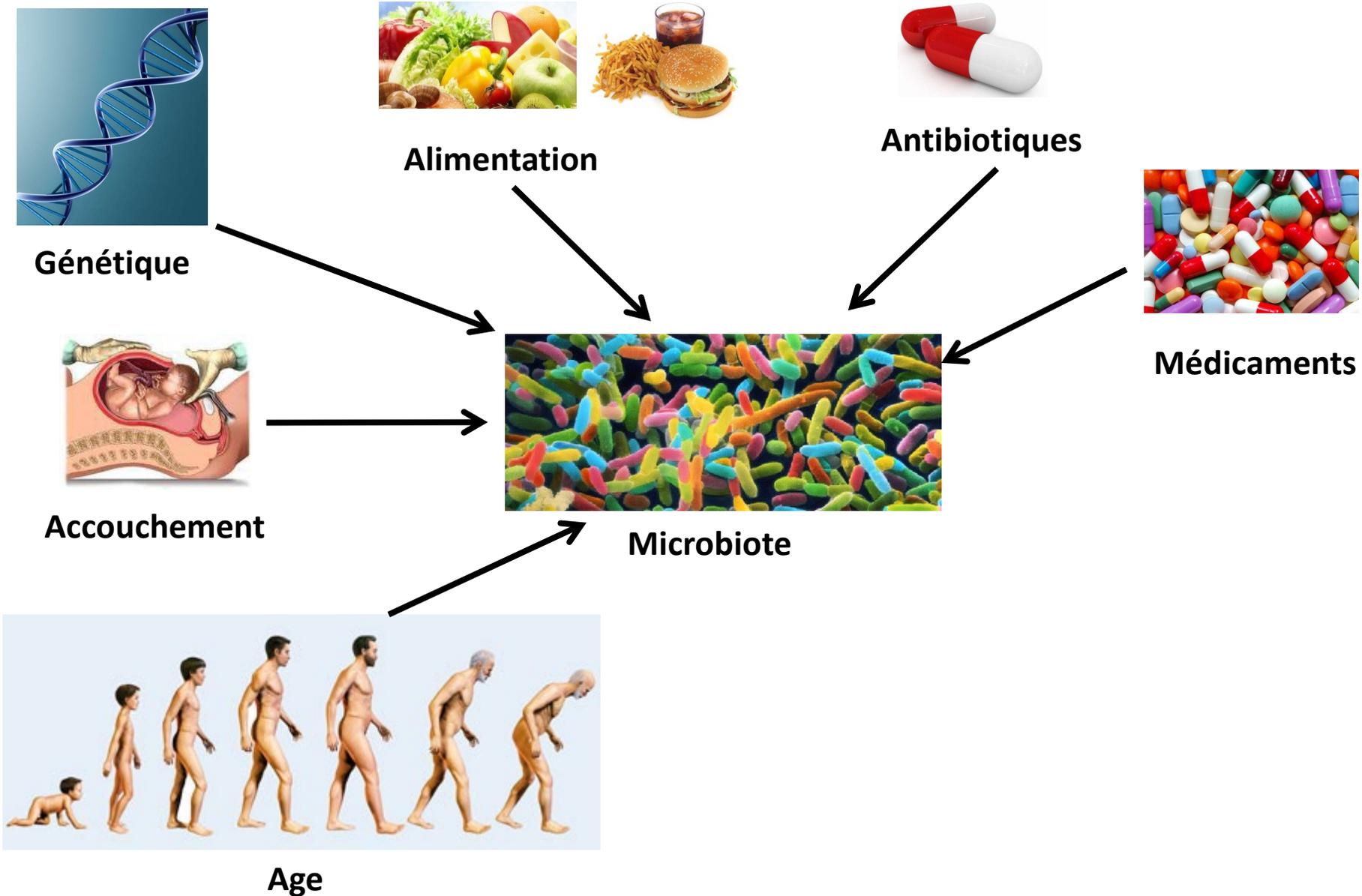
Age



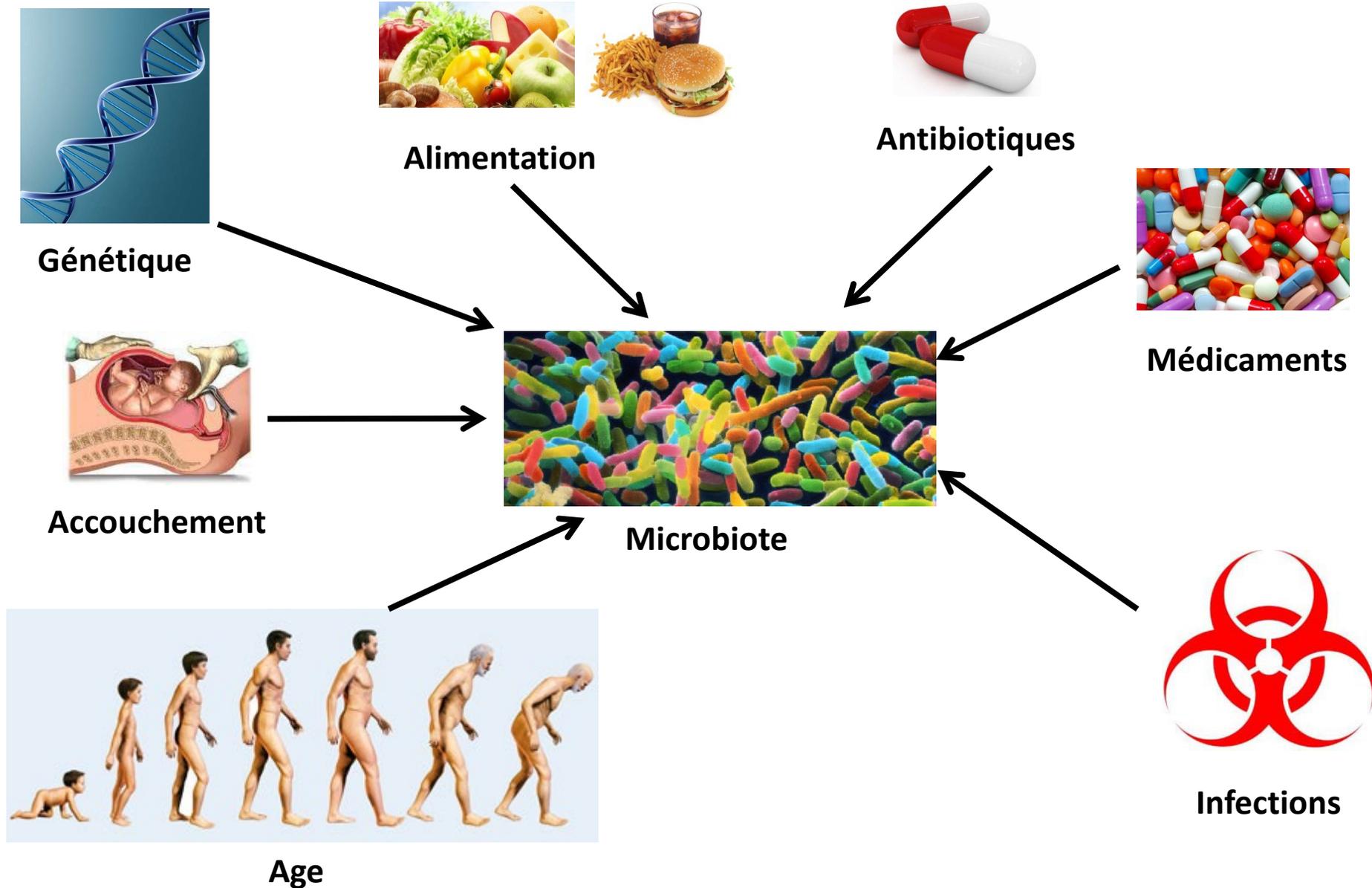
Facteurs influençant le microbiote



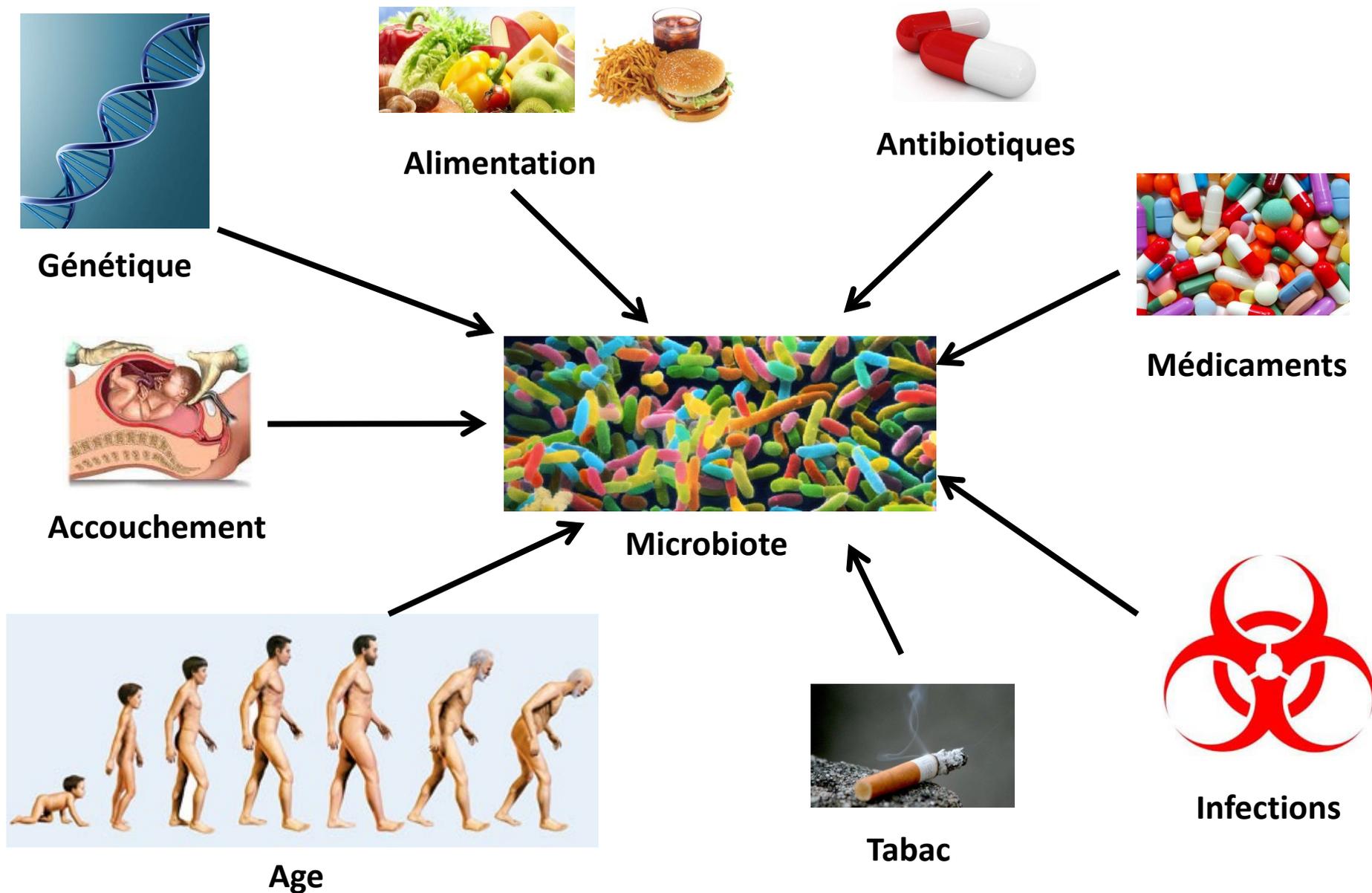
Facteurs influençant le microbiote



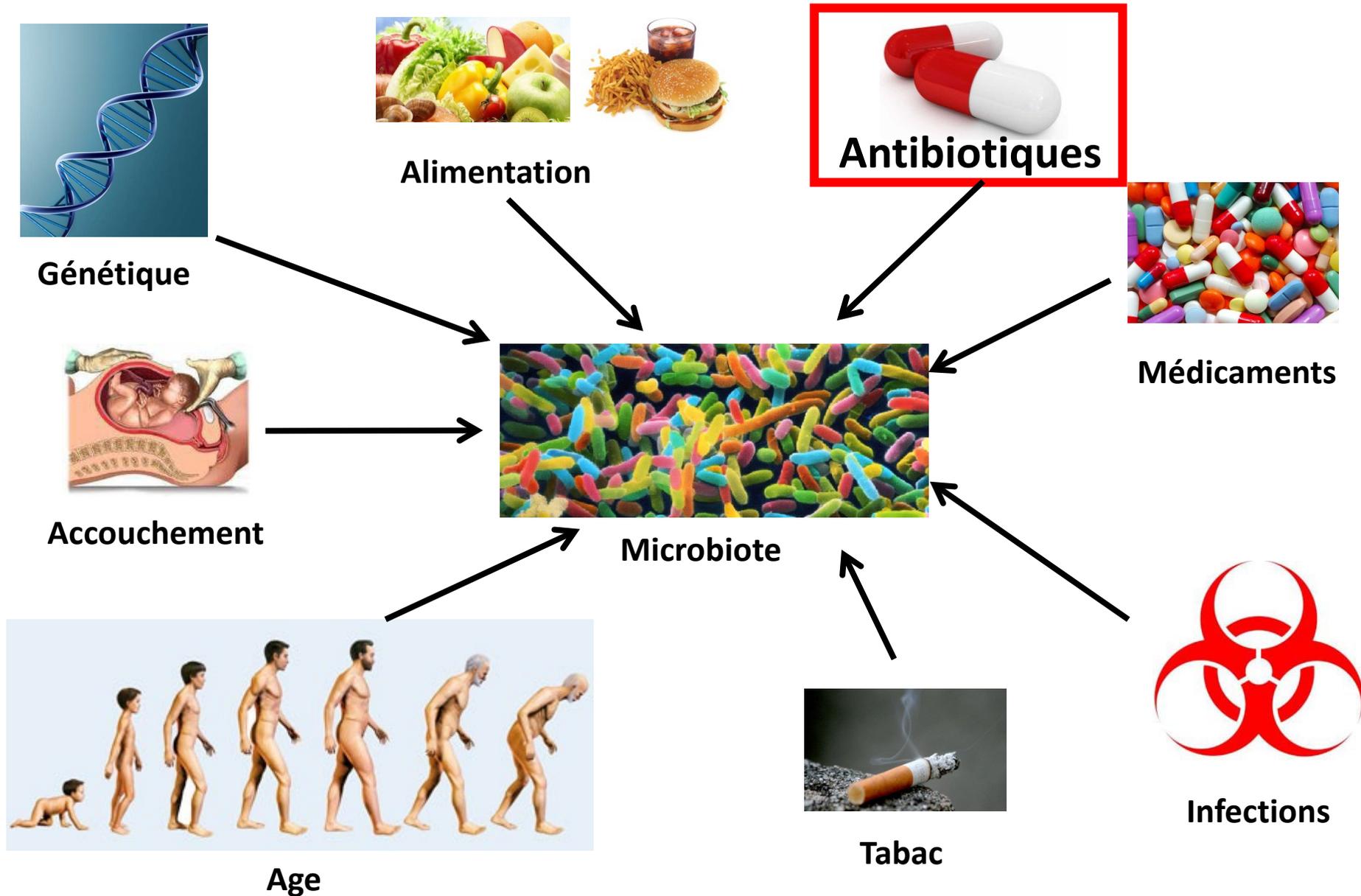
Facteurs influençant le microbiote



Facteurs influençant le microbiote



Facteurs influençant le microbiote



Pathologies digestives potentiellement influencées par l'usage d'antibiotiques dans l'enfance

- Syndrome de l'intestin irritable
- Cancer colorectal
- Maladie coeliaque
- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Pathologies digestives potentiellement influencées par l'usage d'antibiotiques dans l'enfance

- **Syndrome de l'intestin irritable**
- Cancer colorectal
- Maladie coeliaque
- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Le rôle des antibiothérapies répétées dans l'enfance dans la physiopathologie du SII est débattu

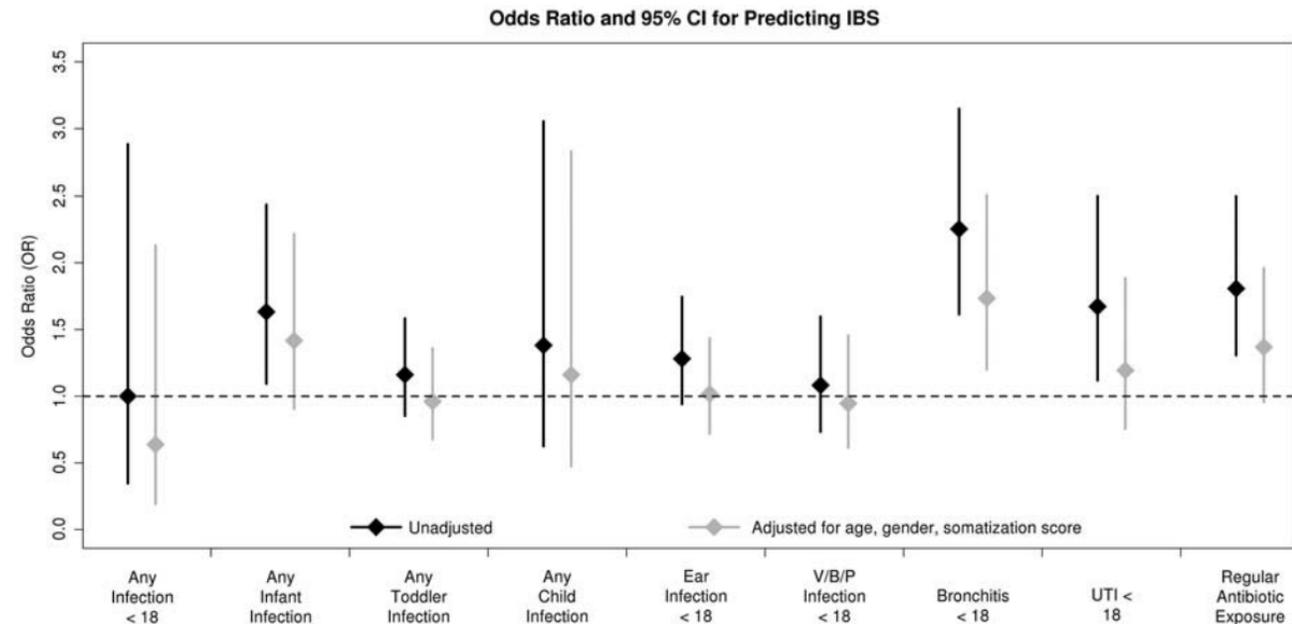
- Enquête sur 421 patients¹
- 48 patients SII

- Etude cas-contrôle sur 648 patients²

Table 2 Associations of IBS

Risk factor	Unadjusted OR for IBS vs asymptomatic	Adjusted OR for IBS vs asymptomatic
Female sex	2.56 (1.28–5.00)**	0.42 (0.19–0.90)***
<i>H. pylori</i> positivity (n = 404)	1.23 (0.64–2.34)	1.13 (0.47–2.69)
Antibiotics	4.60 (2.41–8.76)***	3.70 (1.80–7.60)***
H2 antagonists	3.33 (1.08–10.2)*	2.40 (0.72–8.02)
NSAIDs	1.47 (0.78–2.67)	1.58 (0.78–3.20)
Regular medication	1.57 (0.85–2.92)	1.56 (0.71–3.41)
Current smoker	0.68 (0.29–1.59)	0.69 (0.25–1.79)
Current drinker	0.72 (0.41–1.24)	0.70 (0.36–1.39)
Non-manual occupation	1.39 (1.06–1.81)*	1.69 (0.85–2.70)
Father non-manual occupation	1.81 (1.03–3.22)*	2.86 (1.31–6.25)*
Childhood living density <1 person/room	2.14 (1.25–3.70)**	3.47 (1.57–7.64)***

Adjusted values are adjusted for age, social class, father's social class, childhood living density, hot water supply in the childhood home, *H. pylori* seropositivity, smoking and alcohol consumption. Percentages are column percentages. Statistics as in Table 1.



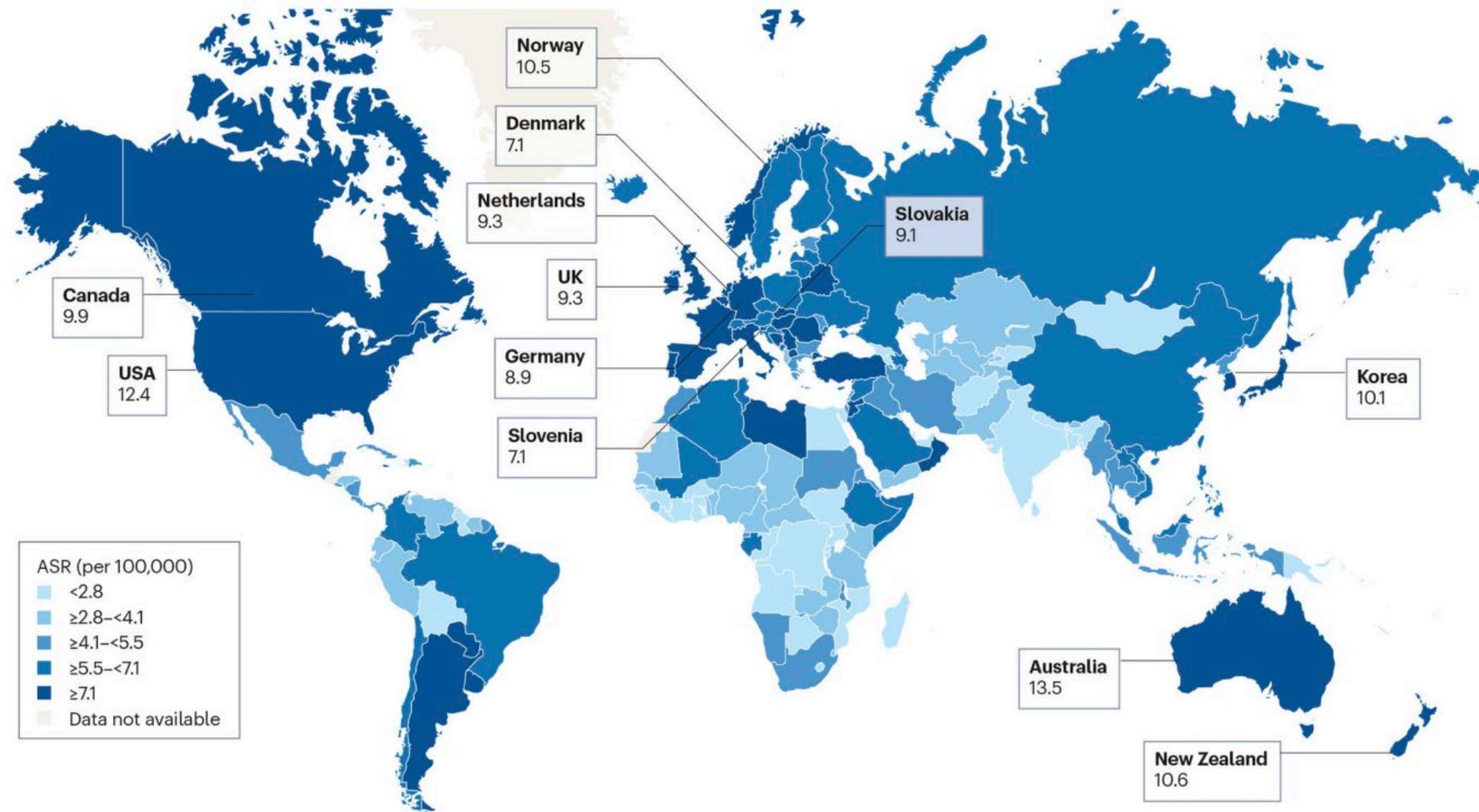
¹Mendall MA and Kumar D. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998 Jan;10(1):59-62

²Krajicek EJ et al. *J Clin Gastroenterol.* 2018 Nov/Dec;52(10):896-901

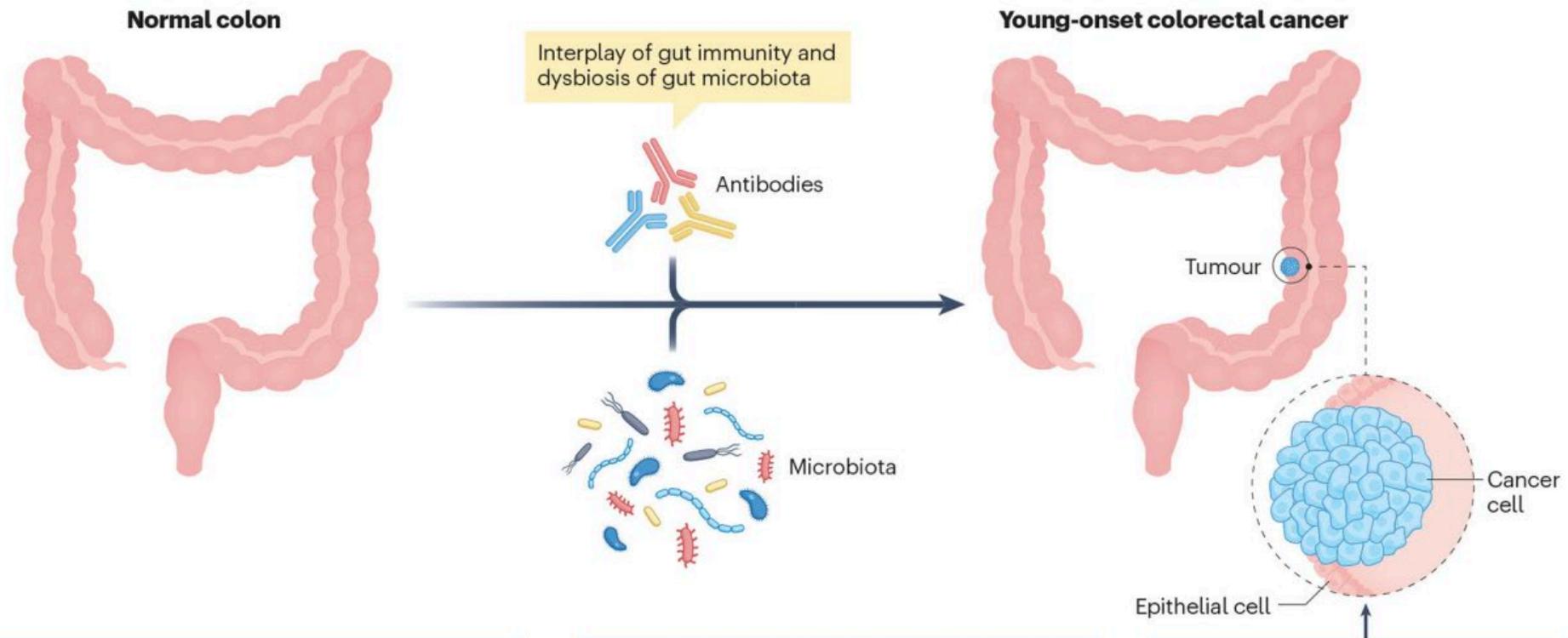
Pathologies digestives potentiellement influencées par l'usage d'antibiotiques dans l'enfance

- Syndrome de l'intestin irritable
- **Cancer colorectal**
- Maladie coeliaque
- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

CCR avant 50 ans (YO-CRC) : une incidence croissante



Physiopathologie du YO-CRC sporadique



Risk factors of YO-CRC during life-course

- | | |
|--|---|
| Lifestyle | Medication |
| <ul style="list-style-type: none"> • Diet: sugar, red meat, fast food, low fibre • Physical inactivity • Obesity • Alcohol use | <ul style="list-style-type: none"> • Increased use of antibiotics (in early life) • Potential environmental factors • Agricultural runoff • Industrial pollution • Occupational exposure to dust |

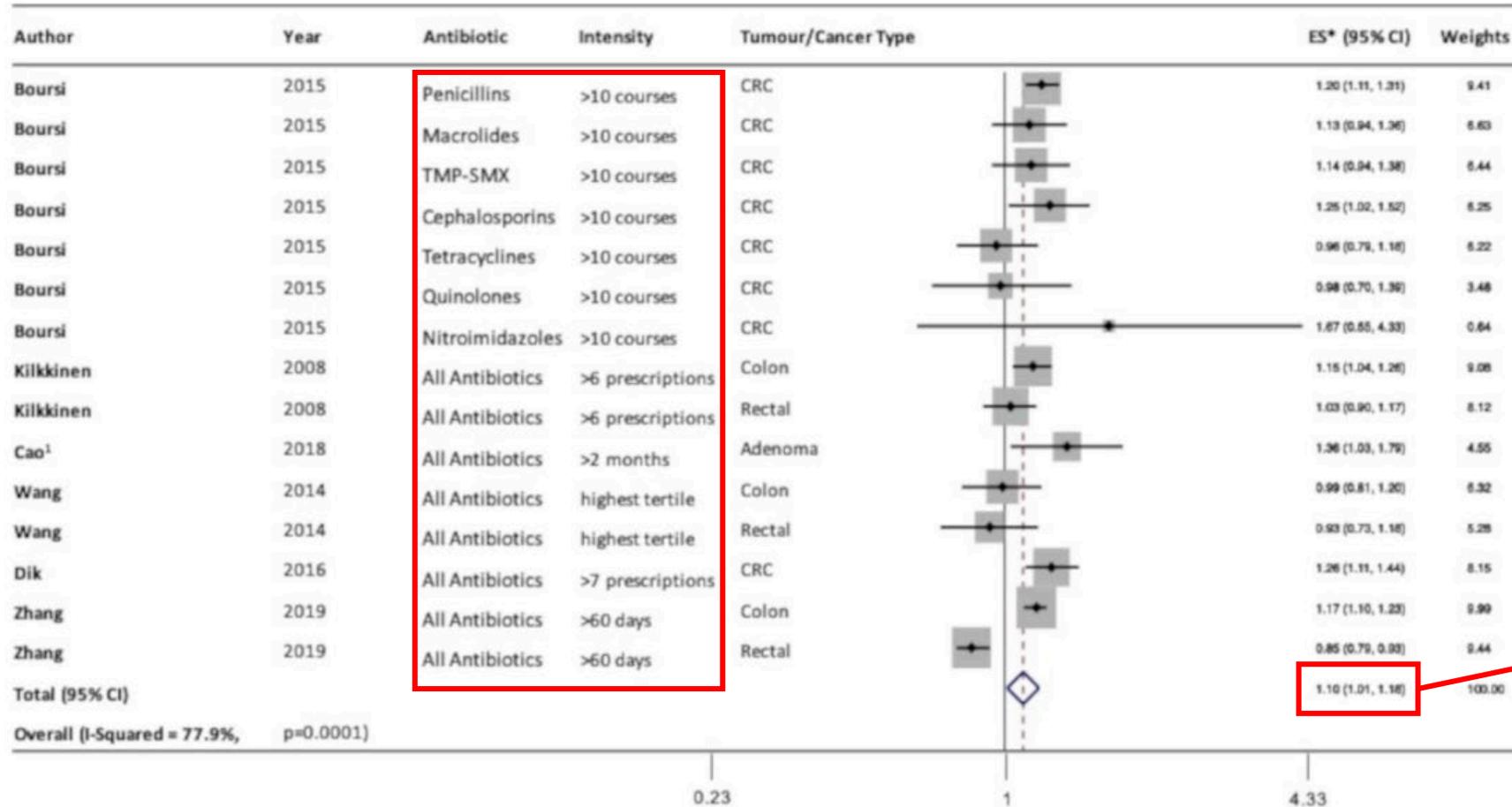
Effect on gut microbiota

- | | |
|--|---|
| Changes in microbiota | Microbiota produces oncogenic metabolites |
| <ul style="list-style-type: none"> • Dysbiosis of the gut microbiota • Loss of protective microbiota | <ul style="list-style-type: none"> • Secondary bile acids • Nitrosamines • Formate |

Physiological effects

- Create pro-inflammatory environment
- Adherence to epithelial cells
- Suppression of immunotolerance mechanism
- Induce tumour growth
- Activation of WNT/ β -catenin signalling

Usage répété des antibiotiques à l'âge adulte et augmentation du risque d'adénomes et de cancers colorectaux : une donnée déjà connue



Taille d'effet :
1,10 (IC 95 % 1,01 – 1,18)

...et désormais des données sur les antibiothérapies répétées dans l'enfance (> 3/an avant l'âge adulte)

N=113 256 participants

- 165 YO-CRC
- 719 YO adénomes

TABLE 2 Associations of LRAU during early life and polygenic risk score with risk of early-onset colorectal neoplasm.

	Cases	Incident + prevalent cases				Cases	Incident cases			
		Model 1		Model 2			Model 1		Model 2	
		OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P		OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
<i>Early-onset colorectal cancer</i>										
LRAU during early life										
No	131	1.00 (Ref)		1.00 (Ref)		15	1.00 (Ref)		1.00 (Ref)	
Yes	34	1.48 (1.01-2.17)	.044	1.48 (1.01-2.17)	.046	7	1.88 (0.76-4.66)	.175	1.84 (0.74-4.61)	.190
Polygenic risk score (PRS)										
Low genetic risk	200	1.00 (Ref)		1.00 (Ref)		29	1.00 (Ref)		1.00 (Ref)	
High genetic risk	394	2.03 (1.71-2.41)	<.001	2.00 (1.68-2.38)	<.001	72	2.51 (1.62-3.88)	<.001	2.49 (1.61-3.85)	<.001
Continuous	594	2.33 (2.02-2.69)	<.001	2.29 (1.98-2.64)	<.001	101	2.54 (1.79-3.60)	<.001	2.51 (1.77-3.56)	<.001
<i>Early-onset colorectal adenomas</i>										
LRAU during early life										
No	557	1.00 (Ref)		1.00 (Ref)		195	1.00 (Ref)		1.00 (Ref)	
Yes	162	1.41 (1.18-1.68)	<.001	1.40 (1.17-1.68)	<.001	52	1.16 (0.85-1.58)	.351	1.15 (0.84-1.57)	.382
Polygenic risk score (PRS)										
Low genetic risk	920	1.00 (Ref)		1.00 (Ref)		336	1.00 (Ref)		1.00 (Ref)	
High genetic risk	1430	1.52 (1.40-1.65)	<.001	1.50 (1.38-1.63)	<.001	495	1.43 (1.25-1.65)	<.001	1.41 (1.23-1.63)	<.001
Continuous	2350	1.62 (1.51-1.75)	<.001	1.59 (1.48-1.71)	<.001	831	1.59 (1.40-1.80)	<.001	1.57 (1.39-1.77)	<.001

Note: Model 1: adjusted for age, sex, PRS and the top five principal components. Models for genetic risk were not adjusted for PRS. Model 2: adjusted for age, sex, education(college/non-college), family history of CRC (yes/no), type 1 diabetes(yes/no), PRS and the top five principal components. Models for genetic risk were not adjusted for PRS.

Pathologies digestives potentiellement influencées par l'usage d'antibiotiques dans l'enfance

- Syndrome de l'intestin irritable
- Cancer colorectal
- **Maladie coeliaque**
- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin



Petit rappel sur la maladie coeliaque

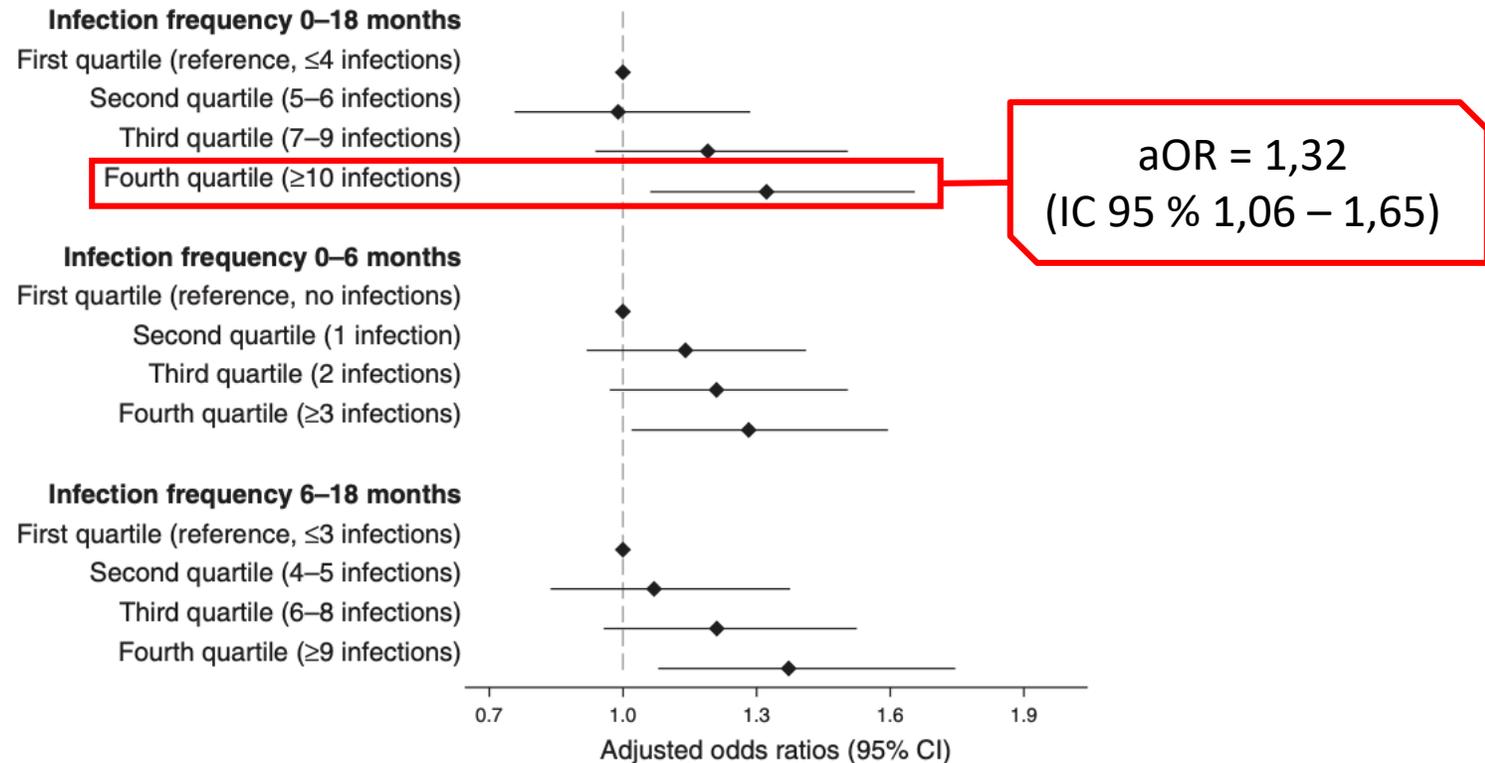
- Cause la plus fréquente de malabsorption chez l'adulte et l'enfant
- Intolérance à la gliadine (gluten dans le seigle, blé, orge)
- Maladie auto-immune, susceptibilité HLA DQ2 ou DQ8 (20 – 30 % des sujets sains)
- Prévalence : 1/100 à 1/300 dans la population caucasienne
- Plus fréquente chez les femmes
- Risque chez les apparentés au 1^{er} degré : 10 – 20 %

Des infections répétées avant 18 mois (≥ 10) associées à un sur-risque de développer une maladie coeliaque

Etude de cohorte norvégienne

- N=581 patients coeliaques
- N=72 340 individus non coeliaques

- Infections respiratoires hautes :
1,03 (1,02 – 1,05)
- Infections respiratoires basses :
1,12 (1,01 – 1,23)
- Gastroentérite :
1,05 (0,99 – 1,11)



Biais de surveillance ? Causalité inversée ?

L'usage d'antibiotique dans la 1^{ère} année de vie a été associé au risque de développer une maladie coeliaque

Etude de cohorte danoise / norvégienne :

- > 1,7 million d'enfants inclus
- dont 3346 avec un diagnostic de maladie coeliaque

	Denmark (n = 1,68,656; 1427 cases ^a), OR (95% CI) ^b	Norway (n = 537, 457; 1919 cases), OR (95% CI) ^b	Pooled (n = 1,706, 113; (3346 cases), OR (95% CI) ^b
Antibiotic exposure in first year of life (0–12 mo)			
Any antibiotics (yes or no)	1.32 (1.18–1.47)	1.21 (1.08–1.36)	1.26 (1.16–1.36) ^g
Number of dispensed antibiotics	1.08 (1.05–1.12)	1.09 (1.04–1.15)	1.08 (1.05–1.11) ^g
Plus adjustment for hospital contact with infection^c			
Any antibiotics (yes or no)	1.32 (1.18–1.47)	N/A	N/A
Number of dispensed antibiotics	1.08 (1.05–1.12)	N/A	N/A
Cumulative exposure since birth^d			
0–6 mo			
Any antibiotics (yes or no)	1.26 (1.06–1.49)	0.99 (0.81–1.19)	1.11 (0.97–1.25) ^h
Number of dispensed antibiotics	1.17 (1.08–1.27)	1.00 (0.86–1.16)	1.12 (1.04–1.20) ⁱ
0–18 mo			
Any antibiotics (yes or no)	1.34 (1.20–1.50)	1.27 (1.16–1.39)	1.30 (1.20–1.39) ^g
Number of dispensed antibiotics	1.08 (1.06–1.10)	1.08 (1.06–1.11)	1.08 (1.06–1.10) ^g
0–24 mo			
Any antibiotics (yes or no)	1.35 (1.19–1.53)	1.30 (1.19–1.42)	1.32 (1.22–1.41) ^g
Number of dispensed antibiotics	1.06 (1.04–1.07)	1.07 (1.05–1.08)	1.06 (1.05–1.08) ^g
Age at first exposure^e			
6–12 mo	1.30 (1.16–1.46)	1.31 (1.15–1.49)	1.30 (1.19–1.42) ^g
12–18 mo	1.18 (1.02–1.37)	1.26 (1.12–1.43)	1.22 (1.11–1.34) ^g
18–24 mo	1.18 (0.96–1.46)	1.25 (1.08–1.45)	1.23 (1.08–1.37) ^g
Exposure in specified age periods^f			
Any antibiotics at 6–12 mo	1.28 (1.15–1.42)	1.32 (1.16–1.49)	1.30 (1.19–1.40) ^g
Any antibiotics at 12–18 mo	1.23 (1.10–1.37)	1.34 (1.21–1.49)	1.28 (1.19–1.38) ^g
Any antibiotics at 18–24 mo	1.20 (1.07–1.34)	1.29 (1.16–1.43)	1.25 (1.15–1.34) ^g

Pathologies digestives potentiellement influencées par l'usage d'antibiotiques dans l'enfance

- Syndrome de l'intestin irritable
- Cancer colorectal
- Maladie coeliaque
- **Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin**

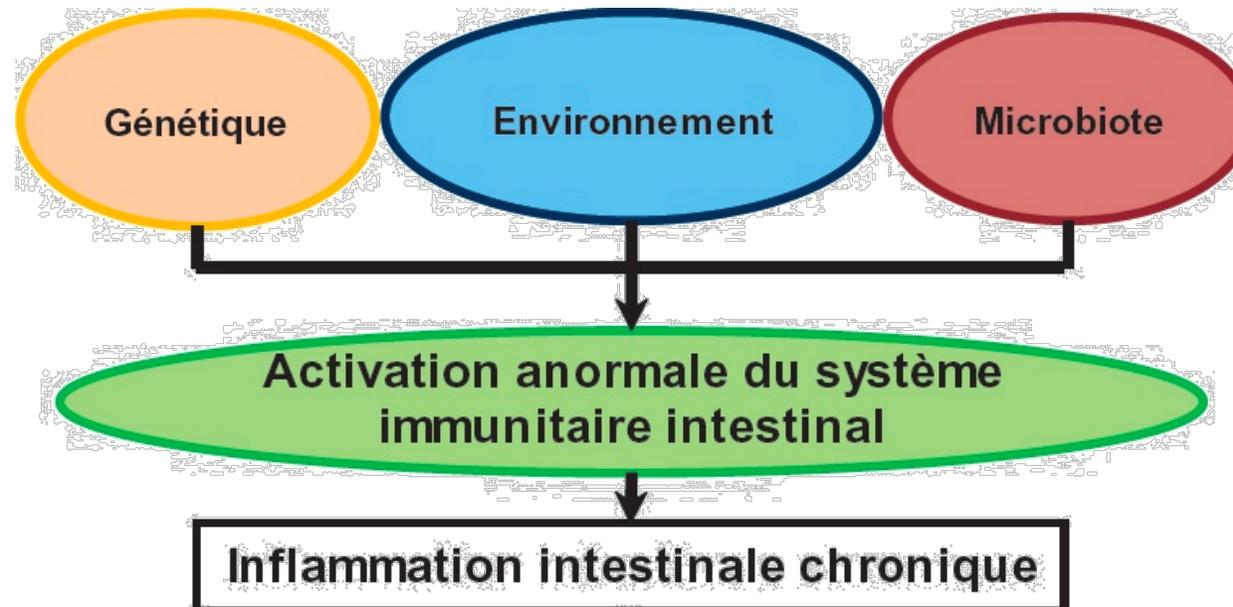


Petits rappels sur les MICI (1)

- Prévalence :
 - USA : 1,5 million MICI
 - Europe : 2,5 millions MICI
 - 1 million maladie de crohn
 - 1,5 million RCH
 - France : données du SNIIRAM (Système National d'Information Interrégimes d'Assurance Maladie) en 2016 :
 - > 200 000 personnes atteintes d'une MICI
 - 120 000 MC
 - 80 000 RCH

Petits rappels sur les MICI (2)

- Physiopathologie :
 - **réponse immunitaire intestinale inappropriée** vis-à-vis
 - d'antigènes commensaux du **microbiote**
 - chez des sujets **génétiqement prédisposés** et
 - sous l'influence de **facteurs environnementaux**



Le microbiote dans les MICI : le coupable idéal

- Modèles murins de colite :
 - Microbiote moins varié, diminution de *Faecalibacterium prausnitzii* et augmentation de *Escherichia coli* adhérent et invasif (AIEC)

Original Article

Is Crohn's Disease the Price to Pay Today for Having Survived the Black Death?

- Maladie de Crohn :
 - Susceptibilité génétique NOD2 (gène clé de l'immunité innée)
 - Récidive post-opératoire après rétablissement de continuité du flux fécal
 - Antibiotiques : prévention de la récurrence post-opératoire (ex. métronidazole)



Antibiotiques et MICI : une association connue depuis une quinzaine d'années en pédiatrie...

Etude de cohorte danoise sur les enfants nés entre 1995 et 2003

- N=577 627 enfants
- dont 117 MICI

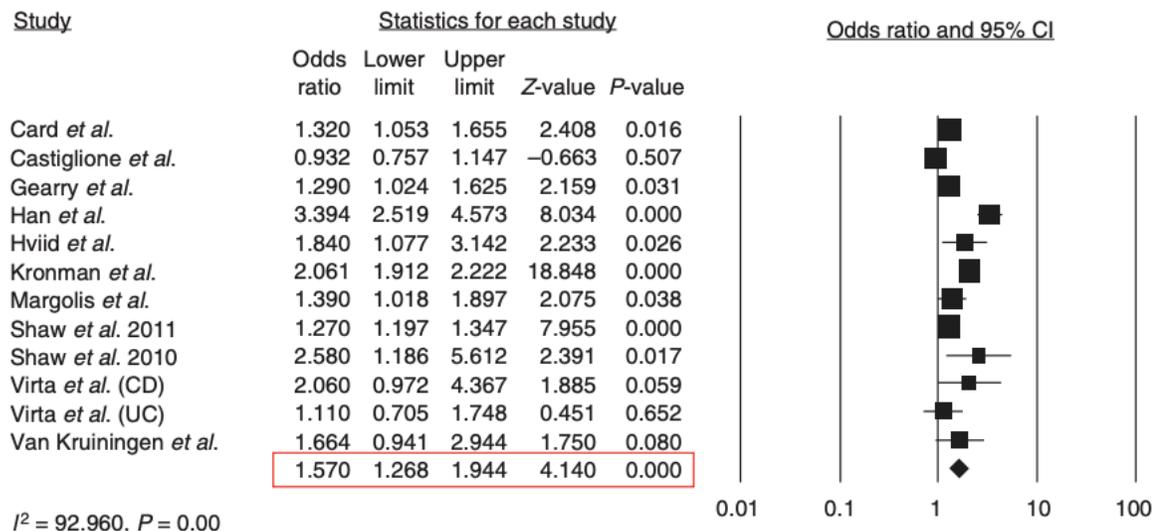
	Inflammatory bowel diseases			Crohn's disease			Ulcerative colitis		
	Number of cases	RR*	95% CI	Number of cases	RR*	95% CI	Number of cases	RR*	95% CI
Antibiotic use									
No courses	33	1	Reference	11	1	Reference	22	1	Reference
At least 1 course	84	1.84	(1.08 to 3.15)	39	3.41	(1.45 to 8.02)	45	1.21	(0.61 to 2.38)
Use in last 3 months	26	2.39	(1.36 to 4.19)	14	4.43	(1.88 to 10.44)	12	1.49	(0.69 to 3.19)
Use >3 months previously	58	1.42	(0.79 to 2.53)	25	2.27	(0.88 to 5.84)	33	1.04	(0.50 to 2.16)
Number of courses									
1-2	32	1.63	(0.92 to 2.91)	14	2.94	(1.18 to 7.31)	18	1.11	(0.54 to 2.32)
3-4	21	2.07	(1.03 to 4.18)	11	5.12	(1.69 to 15.53)	10	1.12	(0.45 to 2.80)
5-6	15	2.76	(1.27 to 5.97)	6	5.30	(1.49 to 18.87)	9	1.86	(0.71 to 4.87)
7+	16	2.93	(1.34 to 6.40)	8	7.32	(2.14 to 24.99)	8	1.59	(0.57 to 4.39)
Increase in RR per course		1.12	(1.04 to 1.21)		1.18	(1.06 to 1.32)		1.08	(0.97 to 1.19)

*Adjusted for age and calendar period.



Prescription d'antibiotiques aux enfants présentant des symptômes intestinaux d'une maladie de Crohn méconnue ?

...qui s'est ensuite confirmée à l'âge adulte



Crohn : OR = 1,735 (1,354 – 2,225, p<0,001)

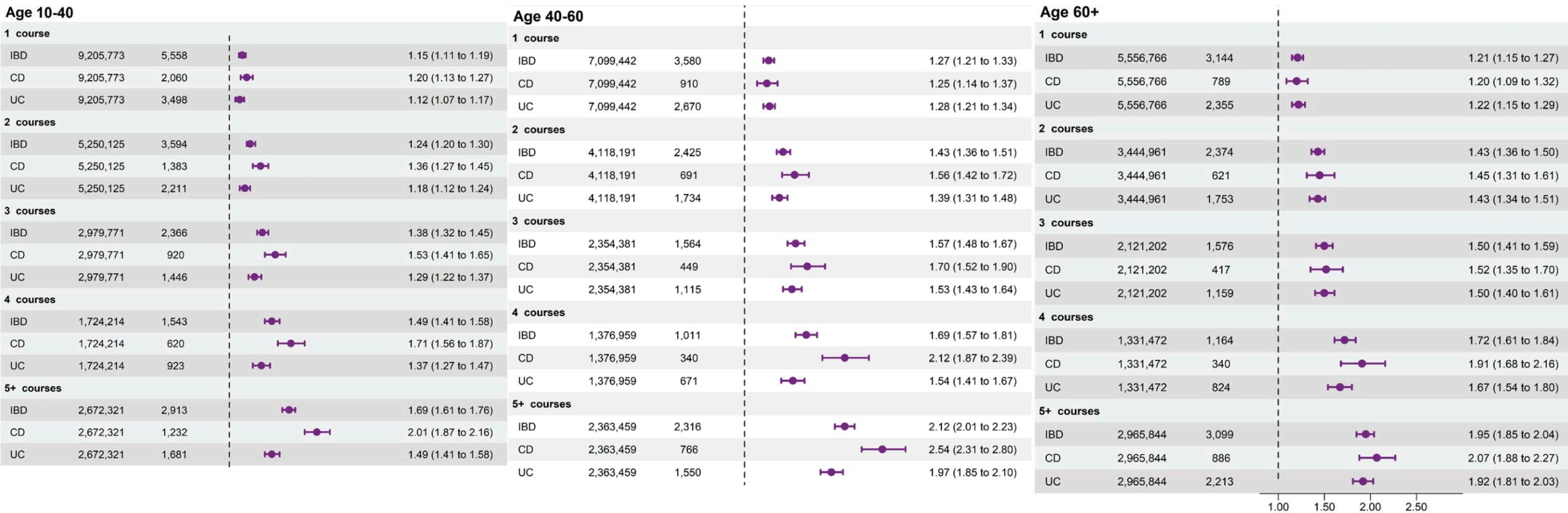
- Pédiatrique : OR = 2,747 (1,723 – 4,379, p<0,001)
- Adulte : OR = 1,565 (1,177 – 2,081, p=0,002)

RCH : OR = 1,076 (0,913 – 1,268, p=0,382)

Table 3. Risk of new-onset IBD by antibiotic class

Antibiotic class	Number of studies providing data	Pooled OR (95% CI)	P value
Metronidazole (11,12,16)	3	5.010 (1.646–15.245)	0.005
Fluoroquinolones (11,12,16)	3	1.789 (1.027–3.118)	0.040
Broad-spectrum penicillins (11,15,16)	3	1.313 (1.143–1.509)	0.000
Tetracyclines (11,12,16,17)	4	1.301 (1.173–1.443)	0.000
Cephalosporins (11,12,15,16)	4	1.268 (1.143–1.407)	0.000
Macrolides (11,12,15,16)	4	1.231 (1.112–1.363)	0.000
Sulfonamides (11,12,15,16)	4	1.174 (1.058–1.302)	0.003
Penicillin (11,15,16)	3	1.117 (0.761–1.639)	0.572

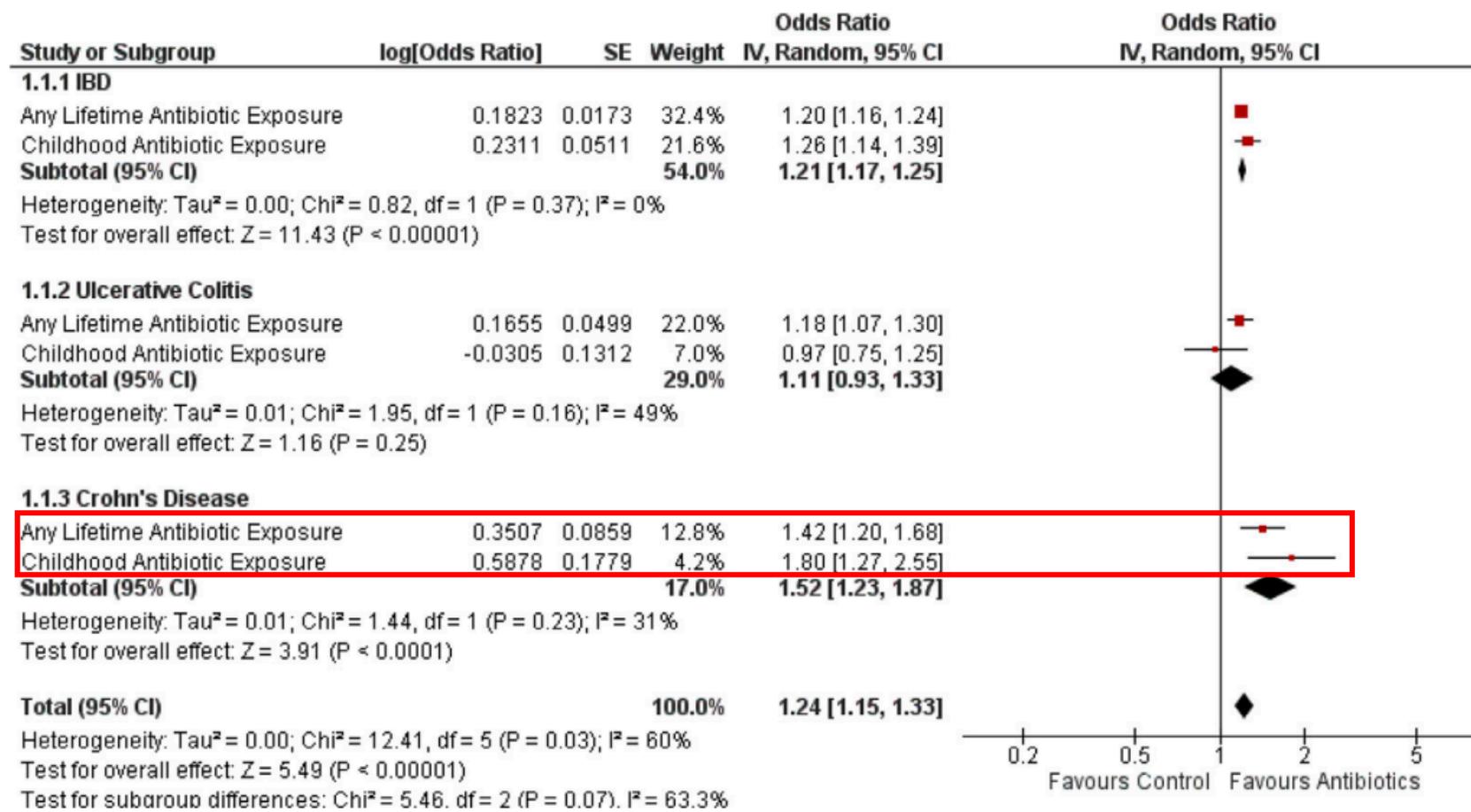
Un effet cumulatif indiscutable



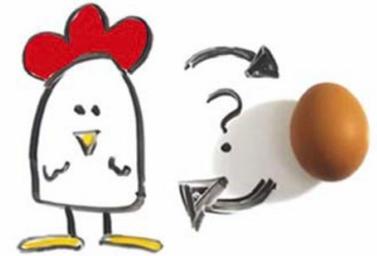
Risque maximal :

- Au-delà de 40 ans
- Avec les imidazolés et les fluoroquinolones
- Dans les 1-2 ans suivant la prise d'ATB

Cette association MICI / ATB est valable toute la vie, même si plus évidente en cas d'antibiothérapie prescrite dans l'enfance



Conclusion



- Microbiote intestinal = un « organe » à part entière
 - Mode de fonctionnement et interactions complexes encore mal connues
 - « Maturation » durant les 3 premières années de vie avant d'atteindre une certaine stabilité
 - Dysbiose et pathologies : association ou causalité ?
- Pathologies digestives adultes influencées par l'usage d'antibiotiques dans l'enfance :
 - SII ?
 - Cancer colorectal < 50 ans : OR = 1,5 si > 3 antibiothérapies/an avant l'âge adulte
 - Maladie coeliaque : OR = 1,3 si antibiothérapie dans la 1^{ère} année de vie, avec effet cumulatif
 - MICI : association ATB / MICI démontrée depuis longtemps en pédiatrie, désormais reconnue pour les MICI diagnostiquées à l'âge adulte (notamment la maladie de Crohn), avec effet cumulatif et un risque maximal avec les imidazolés et les fluoroquinolones, et dans les 1-2 ans suivant la prise d'antibiotiques.