

L'ANTIBIOTHÉRAPIE PENDANT LA PETITE ENFANCE PEUT ACCÉLÉRER L'APPARITION DU DIABÈTE INSULINODÉPENDANT CHEZ LA SOURIS

L'exposition aux antibiotiques perturbe l'équilibre des communautés bactériennes du microbiome intestinal et pourrait mener au diabète de type 1, une maladie auto-immune.

OBJET DE L'ÉTUDE :

Pendant la petite enfance, les bactéries résidentes de l'organisme – le microbiome – jouent un rôle important dans l'établissement d'un système immunitaire sain. Vu l'augmentation de l'incidence du diabète de type 1 (DT1) – diabète insulino-dépendant – à l'échelle mondiale, le Dr Martin Blaser (Université de New York), conseiller au sein du programme Microbiome humain de l'ICRA, et une équipe de chercheurs ont examiné

si l'antibiothérapie pendant la petite enfance accélère l'apparition du DT1 en éliminant certaines des bactéries normalement présentes dans l'intestin. L'étude a découvert que des souriceaux mâles élevés sous antibiothérapie, à des doses similaires à celles utilisées pour traiter l'infection chez l'enfant, présentaient un microbiome modifié et étaient plus sujets au DT1.

CONTEXTE :

On ne perçoit plus les microorganismes uniquement comme étant la cause de maladies; des recherches croissantes soutiennent l'idée que les bactéries pourraient être essentielles à la santé. Pendant la petite enfance, diverses communautés bactériennes intestinales contribuent à établir l'équilibre du système immunitaire afin qu'il réagisse correctement à l'infection. S'il réagit incorrectement, il peut s'ensuivre une maladie auto-immune où le système immunitaire voit les propres cellules de l'organisme comme des envahisseurs et les détruit. Dans le DT1, les cellules productrices d'insuline sont

détruites et l'hyperglycémie que cela entraîne peut mener à de graves dommages à court et à long terme.

Le DT1 se manifeste habituellement pendant l'enfance et, contrairement au diabète non insulino-dépendant, il n'est pas associé au poids ni à l'alimentation. Comme l'incidence du DT1 augmente et que la maladie survient plus tôt, les chercheurs tentent de comprendre si des changements dans le jeune microbiome, influencés par des pratiques comme l'administration précoce d'antibiotiques, pourraient favoriser l'apparition de la maladie.

RÉSULTATS :

Des souriceaux mâles qui présentaient une susceptibilité génétique au DT1 et qui ont reçu des doses répétées d'antibiotiques présentaient un taux deux fois plus élevé de DT1 comparativement à des souriceaux non traités (53 % contre 26 %). Par opposition, une antibiothérapie continue à faible dose n'a eu aucun effet.

Les antibiotiques ont diminué la diversité microbienne intestinale, réduisant le nombre de bactéries protectrices, comme les bifidobactéries, qui soutiennent le développement du système immunitaire. L'équilibre a changé au profit de bactéries éventuellement néfastes qui sont habituellement présentes en moindre

concentration en raison d'une compétition avec d'autres microorganismes.

Les souriceaux chez qui est apparu un DT1 avaient des communautés bactériennes étonnamment différentes de celles des souriceaux demeurés en bonne santé. En misant sur ces résultats, les chercheurs ont mis au point un modèle diagnostique de dix types de bactéries dont la prévalence précédait la maladie.

La composition du microbiome s'est largement rétablie

environ deux mois après la fin du traitement, appuyant la thèse selon laquelle il existe une « fenêtre de possibilité » précoce où la diversité microbienne est essentielle au développement du système immunitaire.

De plus amples expériences ont démontré que l'antibiothérapie déclenchait des changements dans l'expression des gènes en jeu dans le développement et la fonction du système immunitaire, ainsi que dans certaines voies métaboliques plusieurs semaines avant la manifestation du diabète.

CONCEPTION DE L'ÉTUDE ET MÉTHODES :

L'étude a eu recours à des souris présentant une susceptibilité génétique au DT1, appelées souris non obèses diabétiques (NOD), fréquemment utilisées en recherche. Les chercheurs ont examiné si l'administration d'antibiotiques à des souriceaux pendant la petite enfance menait à l'apparition précoce du diabète, comparativement aux souriceaux non traités. Deux régimes posologiques ont été mis à l'essai : une dose faible continue et trois doses séparées analogues à celles utilisées pour traiter l'infection chez le jeune enfant. Après avoir été incapable initialement de détecter des changements quant à l'apparition

de la maladie chez les souriceaux femelles, dont la susceptibilité au DT1 est plus élevée, l'équipe s'est concentrée sur les mâles pour le reste de l'étude.

En vue d'analyser la composition du microbiome, les chercheurs ont passé au tamis les excréments des souriceaux pour recueillir et séquencer des morceaux d'ADN bactérien, et identifier les espèces présentes. De plus, ils ont mesuré l'activité génique dans l'intestin et le foie pour recueillir des données sur tout changement associé aux antibiotiques dans le développement immunitaire et le métabolisme.

RÉPERCUSSIONS :

L'étude confirme des résultats antérieurs voulant que les antibiotiques, à des doses utilisées pour traiter l'infection chez l'enfant, perturbent l'équilibre des communautés microbiennes intestinales aux dépens des bactéries protectrices. Cela remet en question l'utilisation répandue des antibiotiques, particulièrement chez les enfants qui auraient une susceptibilité au diabète de type 1 et à d'autres maladies auto-immunes. La mise au point d'un modèle diagnostique chez l'humain, fondé sur l'augmentation des communautés bactériennes qui favorisent la maladie, pourrait nous aider à repérer les enfants qui présentent un risque plus grand de DT1 avant le développement de la maladie. En outre, des données de l'étude sur l'expression génique pourraient nous aider à cerner des voies cellulaires que pourraient cibler des médicaments pour retarder ou prévenir l'apparition du DT1.

Toutefois, comme le notent les auteurs, d'autres études n'ont pas dégagé de liens entre l'antibiothérapie et le DT1, et l'effet est probablement tributaire du type de médicament, de la dose administrée, de l'âge au moment de l'administration, du sexe et de facteurs environnementaux.

RÉFÉRENCE :

Livanos et coll. (2016) Antibiotic-mediated gut microbiome perturbation accelerates development of type 1 diabetes in mice. *Nature Microbiology* 1(11):16140.

MICROBIOME HUMAIN :

Les microorganismes constituent un lien inexploré majeur avec la santé, le développement et l'évolution de l'être humain. Le programme Microbiome humain de l'ICRA réunit des biologistes, des anthropologues et des historiens dont l'objectif est de définir une nouvelle compréhension unifiée de la relation entre le microbiome et l'être humain. Pour en savoir davantage, veuillez consulter le www.icra.ca/research/microbiome-humain.

Pour des ressources connexes, veuillez visiter www.icra.ca/echange-didee.

Préparé par Jovana Drinjakovic

ICRA

Centre MaRS, tour Ouest
661, av. University, bureau 505
Toronto (Ontario) M5G 1M1

www.icra.ca