Bull. Acad. Natle Méd., 2017, *201*, nos 4-5-6, 615-621, séance du 18 avril 2017

COMMUNICATION

Conséquences à long terme des interventions thérapeutiques chez l'enfant en développement

Mots-clés : Origines développementales de la santé et des maladies. Traitement périnatal. microbiote. Obésité. Antibiotiques. Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Long term consequences of therapeutic intervention in a developing child

Key-words: Developmental origins of health and disease (DOHaD). Perinatal treatment. microbiota. Obesity. antibiotics. Non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Jean-Michel HASCOËT *

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

RÉSUMÉ

Au-delà du syndrome métabolique décrit par Barker, certains traitements périnataux peuvent avoir des conséquences néfastes à l'âge adulte. Ainsi, l'utilisation d'antibiotiques à large spectre ou de façon prolongée, chez la future mère ou le nouveau-né, entraîne des altérations du microbiote physiologique qui sont associées à une augmentation du risque d'allergies et d'obésité à moyen et long terme. À noter que l'allaitement maternel permet de restaurer, au moins en partie, la qualité du microbiote. De la même façon, l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, comme l'ibuprofène, peut entraîner chez l'enfant vulnérable, avec une sensibilité particulière chez la petite fille, un risque accru de diminution quantitative de néphrons et une glomérulosclérose précoce qui pourrait altérer à l'âge adulte la réserve fonctionnelle rénale. La reconnaissance de l'impact à long terme des traitements périnataux permettrait de les moduler pour réduire les risques d'évolution défavorable à l'âge adulte.

* Service de Néonatologie, Maternité Régionale Universitaire A. Pinard, 10 rue du Dr Heydenreich, et Équipe d'Accueil 3450 DevAH Université de Lorraine, 54000 Nancy ; e-mail : jm.hascoet@orange.fr

Tirés à part : Professeur Jean-Michel Hascoët, même adresse.
Article reçu et accepté le 26 février 2017

SUMMARY

Beyond the metabolic syndrome described by Barker, some perinatal treatments appear to have adverse consequences at adulthood. For example, treatment with broad spectrum antibiotics or for prolonged periods of time, in pregnant mothers or neonates, leads to microbiota alteration which has been associated with an increased risk of allergy and obesity later on. Of note, feeding with mothers' milk allows restoration of physiologic microbiota. Likewise, non-steroidal anti-inflammatory drugs such as ibuprofen use in vulnerable infants with a gender sensibility towards girls might increase the risk of programmed low nephron endowment and premature glomerulosclerosis. The acknowledgement of the long term effects of perinatal care may allow modulating it to reduce adverse consequences at adulthood.

INTRODUCTION

L'épidémiologiste David Barker, à partir de son étude sur le risque accru d'hypertension, de diabète et de syndrome métabolique chez des adultes nés avec un petit poids de naissance [1], a ouvert la voie à une réflexion plus large sur l'impact à l'âge adulte des évènements néonataux ou des interventions thérapeutiques de la période périnatale. Ainsi, certains traitements utilisés pour soigner les nouveau-nés malades peuvent avoir des effets néfastes, parfois inattendus, à long terme. Par exemple, les altérations du microbiote intestinal par l'utilisation d'antibiotiques à large spectre ou de façon prolongée, peuvent entraîner un risque accru d'allergie ou d'obésité. De même, l'utilisation chez le jeune enfant d'antiinflammatoires non stéroïdiens, comme l'ibuprofène, peut avoir des conséquences à court et long terme qui imposent des précautions d'utilisation voire le choix d'alternatives thérapeutiques selon les cas. À partir d'observations documentées, nous proposons quelques recommandations pour éviter, ou au moins atténuer, les conséquences délétères de ces traitements, à l'âge adulte.

Effets de la composition du microbiote chez le nouveau-né et le jeune nourrisson

Il est désormais bien établi que la composition du microbiote intestinal joue un rôle significatif sur la santé de l'enfant en développement, en modulant directement ou indirectement ses fonctions immunologiques, nutritionnelles et métaboliques. De composition assez simple, avec prédominance de bifidobactéries, chez le nouveau-né sain nourri au lait maternel [2, 3], le microbiote se complexifie progressivement pour se stabiliser dans un équilibre proche de celui de l'adulte vers l'âge de 3 ans. En cas d'alimentation par du lait artificiel ou lors d'utilisation d'antibiotiques à spectre large en période néonatale, la composition du microbiote devient plus hétérogène avec proportionnellement moins de bifidobactéries et plus de clostridia pathogènes [4].

Des études scientifiquement bien conduites ont mis en évidence un lien entre la survenue d'allergies, comme la dermatite atopique, et la composition du microbiote [5, 6].

Il faut noter que l'amorçage de l'immunité muqueuse intestinale chez le nouveau-né est particulièrement important: des souris élevées dans un environnement stérile ne parviennent pas à développer leur tolérance digestive aux antigènes alimentaires [7]. La réaction immunitaire peut être remédiée par la reconstitution d'un microbiote physiologique, mais seulement si cette restauration survient en période néonatale [7]. Cet effet serait médié par la production de TGF-beta via les cellules T, CD25(+) et CD4(+), intestinales [8]. Enfin, chez le nouveau-né, l'alimentation ou la réalimentation par du lait maternel (ou dans une moindre mesure, par des formules artificielles modernes dont la composition se rapproche de celle du lait maternel), permettrait de restaurer au moins en partie le microbiote normal [9].

Effets des antibiotiques sur la composition du microbiote chez le nouveau-né et le jeune nourrisson : conséquences à long terme

Les études sur l'impact des antibiotiques ont mis en évidence, dès l'administration à la femme enceinte, des conséquences pathogènes chez son fœtus et son nouveau-né [10]. Bien que les antibiotiques représentent près de 80 % des prescriptions médicamenteuses pendant la grossesse, qu'environ une femme enceinte sur cinq y soit exposée en Europe, et près du double aux USA [11], peu d'études se sont attachées à étudier les conséquences réelles de ces prescriptions chez l'enfant et à long terme. Pourtant, celles-ci ne sont pas négligeables puisque certains antibiotiques à large spectre, contenant de l'acide clavulanique en particulier, entraînent un doublement du risque de survenue d'entérocolites ulcéro-nécrosantes chez le nouveau-né prématuré [12]. De plus, dans une étude portant sur 436 dyades mère-enfant un lien a été établi entre l'administration d'antibiotiques, une naissance par césarienne et le risque d'obésité à l'âge de 7 ans [13]. Chernikova et coll. ont mis en évidence que l'altération du microbiote digestif et vaginal par des antibiotiques prescrits à la femme enceinte influençait significativement la mise en place et la composition du microbiote de son enfant prématuré [14]. Au total, s'il ne faut pas oublier que l'utilisation des antibiotiques chez la femme enceinte infectée ou colonisée a transformé le pronostic des grossesses, l'utilisation abusive d'antibiotiques à spectre large interfère avec le microbiote maternel et fœtal conduisant à des perturbations du développement normal de l'enfant.

Chez l'enfant, plusieurs études ont établi un lien entre l'utilisation précoce des antibiotiques et le risque de surpoids voire d'obésité ultérieure. Ainsi, Saari dans une étude de cohorte en population, chez 6114 garçons et 5948 filles en bonne santé, a mis en évidence l'apparition d'un surpoids dans les 24 premiers mois de vie de 0.13 [0.07-0.19 $p<0.001$] déviation standard de z-score d'indice de masse corporelle chez les garçons et de 0.07 [0.01-0.13 $p<0.05$] chez les filles, exposés aux antibiotiques. L'effet était plus prononcé avec les antibiotiques à large spectre [15]. Dans une autre étude, rétrospective chez 21 714 enfants, Scott et coll. ont montré que l'exposition aux antibiotiques avant l'âge de 2 ans était associée à une augmentation significative du risque d'obésité à l'âge de 4 ans (OR=1.21 [1.07-1.38]). Ce risque augmentait

avec la précocité et le nombre de cures d'antibiotiques utilisées [16]. Sur le plan des mécanismes, ceux-ci restent en grande partie inexpliqués, mais on rappelle que depuis les années 1950, cette propriété est utilisée aux Etats-Unis en particulier pour faire grossir le bétail [17]. Quelques études récentes ont pu établir un lien entre l'absorption des aliments et la diversité du microbiote, de même qu'une influence significative du microbiote sur l'inflammation digestive [18].

Concernant l'impact des antibiotiques sur la survenue d'allergie alimentaire ou d'autres maladies allergiques, Hirsch et coll. ont réalisé une étude cas-témoins longitudinale, de la période néonatale jusqu'à l'âge de 7 ans, chez 30 060 enfants inclus dans une base de données de Pennsylvanie [19]. Ils ont montré que l'administration de plus de 2 cures d'antibiotiques était associée à un risque significativement accru d'allergie aux protéines du lait de vache (OR=1.78 [1.28-2.48]), d'allergie alimentaire non liée au lait (OR=1.65 [1.27-2.14]) et d'autres maladies allergiques (OR=3.07 [2.72-3.46]). Les risques étaient plus élevés avec la précocité de l'administration antibiotique et les antibiotiques à large spectre [19].

Effets de l'ibuprofène prescrit chez l'enfant et la fonction rénale à court et long terme

D'autres traitements que les antibiotiques peuvent avoir un retentissement sur le développement de l'enfant. Ainsi, lors d'une étude d'impact des traitements utilisés en période néonatale sur la fonction rénale de 269 nouveau-nés grands prématurés, nous avons montré que, parmi toutes les drogues décrites comme néphrotoxiques, mais utilisées selon les recommandations d'usage, seul l'ibuprofène altérait significativement la fonction rénale [20]. L'ibuprofène chez le nouveau-né prématuré a pour indication la fermeture du canal artériel persistant, hémodynamiquement significatif. Son usage est recommandé pendant la première semaine de vie selon un protocole standardisé de 3 jours successifs d'utilisation. Nous avons montré que l'altération de la fonction rénale persistait jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement [20]. L'un des enseignements de cette étude a été d'alerter sur la nécessité d'une vigilance accrue dans l'utilisation des médicaments à élimination rénale en période néonatale, en respectant scrupuleusement les recommandations d'utilisation. Un autre serait de revoir les posologies des médicaments à élimination rénale dans le mois qui suit l'utilisation d'ibuprofène, mais cette précaution n'a pas encore été validée.

À la suite de ce travail, nous avons voulu évaluer les conséquences à plus long terme du traitement néonatal précoce par ibuprofène. Nous avons donc mis au point une étude longitudinale et pu suivre jusqu'à l'âge de 4 ans 119 enfants (65 garçons et 54 filles) sur les 208 enfants survivants inclus dans la cohorte néonatale [21]. Outre les constantes cliniques et auxologiques, nous avons porté une attention particulière à la pression artérielle, l'albuminurie (prenant en compte le rapport albuminurie/créatininurie), et la béta2-microglobulinurie. Nous n'avons malheureusement pas pu répondre à l'objectif initial de cette étude car l'analyse des antécédents des enfants, depuis la période néonatale, a mis en évidence que tous avaient reçu de

l'ibuprofène, à plusieurs reprises, en traitement des infections fébriles mineures de la petite enfance, voire à l'occasion de vaccinations, malgré les recommandations de privilégier le paracétamol dans ces indications [22, 23]. Cette attitude peut être expliquée par un effet un peu plus rapide de l'ibuprofène, comme l'ont montré Autret et coll. chez 154 enfants âgés de 6 mois à 5 ans où 60 % versus 45 % des enfants n'avaient plus d'hyperthermie 4h après avoir reçu soit de l'ibuprofène soit du paracétamol respectivement, mais sans différence au-delà [24]. Toutefois, notre étude a permis de mettre en évidence qu'un rattrapage de croissance un peu trop rapide chez les enfants grands prématurés, ainsi que le sexe féminin, étaient significativement associés à une albuminurie anormalement augmentée, en analyse par régression linéaire multiple [21]. Cette vulnérabilité particulière du sexe féminin quant à un risque accru de baisse du nombre de néphrons [25] et de glomérulosclérose précoce, altérant ou gênant l'expression de la réserve fonctionnelle rénale à terme, amène à spéculer sur les conséquences de l'utilisation itérative, largement suggérée par les publicités médiatiques, de l'ibuprofène comme traitement hors prescription pour les situations d'hyperthermie ou de douleur mineure. Dans l'attente d'études confirmant ou infirmant ces observations, une précaution raisonnable serait d'utiliser des alternatives thérapeutiques aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, chaque fois que c'est possible. On peut s'inquiéter en particulier des conséquences de leur utilisation mensuelle, répétée pendant plusieurs années, chez la jeune fille souffrant de dysménorrhée fonctionnelle.

CONCLUSION

En conclusion, les travaux concernant l'impact à l'âge adulte des évènements périnataux permettent, au-delà du syndrome X décrit par David Barker, d'orienter certaines prises en charge périnatales pour réduire les risques d'évolution défavorable comme la survenue d'allergie, d'obésité, de syndrome métabolique ou de stigmates d'insuffisance rénale prématurée, à l'âge adulte. On peut ainsi recommander d'éviter l'utilisation abusive d'antibiotiques avant la naissance puis chez le nouveau-né. Lorsque leur utilisation est nécessaire, il faut privilégier les antibiotiques à spectre étroit en évitant ceux pour lesquels des conséquences pathologiques ont été démontrées. Chez le nouveau-né, si les traitements antibiotiques probabilistes bien documentés restent nécessaires, il est vivement souhaitable de ne pas les prolonger, dès que le bilan biologique et bactériologique confirme l'absence d'infection, soit au plus tard 48h après leur introduction. Il faut privilégier l'accouchement par voie basse chaque fois que c'est possible et recommander très fortement l'allaitement maternel dont les bénéfices multiples, pourtant reconnus, sont encore sous-estimés en pratique. Enfin, les travaux sur les antiinflammatoires non stéroïdiens suggèrent que l'utilisation de molécules comme l'ibuprofène, devrait être raisonnée chez les sujets vulnérables (anciens prématurés, enfants nés hypotrophes, sexe féminin) où le choix d'alternatives, moins toxiques à long terme, serait préférable.

RÉFÉRENCES

[1] Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet. 1993;341:938-41.

[2] Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG et *al.* Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;30(1):61-7.

[3] Wharton BA, Balmer SE, Scott PH. Sorrento studies of diet and fecal flora in the newborn. Acta Paediatr Jpn. 1994;36(5):579-84.

[4] Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. Am J Clin Nutr. 1999;69(5):1035S-1045S.

[5] Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. J Allergy Clin Immunol. 2001;107(1):129-34.

[6] Ouwehand AC, Isolauri E, He F, Hashimoto H, Benno Y, Salminen S. Differences in Bifidobacterium flora composition in allergic and healthy infants. J Allergy Clin Immunol. 2001;108(1):144-5.

[7] Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. J Immunol. 1997;159(4):1739-45.

[8] Ishikawa H, Tanaka K, Maeda Y, Aiba Y, Hata A, Tsuji NM et *al.* Effect of intestinal microbiota on the induction of regulatory CD25+ CD4+ T cells. Clin Exp Immunol 2008;153(1):127-35.

[9] Hascoet JM, Hubert C, Rochat F, Legagneur H, Gaga S, Emady-Azar S, et *al.* Effect of Formula Composition on the Development of Infant Gut Microbiota. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;52:756-62.

[10] Kuperman AA, Koren O. Antibiotic use during pregnancy: how bad is it ? BMC Medicine. 2016:14:91.

[11] Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stiver KR, Eiland LS, McLauhghlin MA. Review of antibiotic use in pregnancy. Pharmacotherapy. 2015;35:1052-62.

[12] Kenyon SL, Pike K, Jones DR, Brockelhurst P, Marlow N, Salt A, et *al.* Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labor: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. Lancet. 2008;372:1319-27.

[13] Mueller NT, Whyatt R, Hoepner L, Oberfield S, Dominguer-Bello MG, Widen EM, et *al.* Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. Int J Obesity 2015;39:665-70.

[14] Chernikova DA, Koestler DC, Hoen AG, Housman ML, Hibberd PL, Moore JH, Morrisson HG, et *al.* Fetal exposure and perinatal influences on the stool microbiota of premature infants. J Matern Fetal Neonatal Med 2016;29:99-105.

[15] Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. Pediatrics 2015; 135:617-26.

[16] Scott FI, Horton DB, Mamtani R, Haynes K, Goldbert DS, Lee DY, et *al.* Administration of antibiotics to children before age 2 years increases risk for childhood obesity. Gastroenterology 2016;151:120-9.

[17] Lassiter C. Antibiotics as growth stimulants for dairy cattle: a review. J Dairy Sci 1955; 38:1102-38.

[18] Boathman OA, Zamzami M, Taher I, Abubaker J, Abu-Farha M. The role of gut microbiota in the development of obesity and diabetes. Lipids Health Dis 2016;15:108-16.

[19] Hirsch AG, Pollak J, Glass TA, Poulsen MN, Bailey-Davis L, Mowery J, et *al.* Early-life antibiotic use and subsequent diagnosis of food allergy and allergic diseases. Clin Exp Allergy. 2017;47(2):236-44.

[20] Vieux R, Fresson J, Guillemin F, Hascoet JM. Perinatal drug exposure and renal function in very preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011;96:F290-5.

[21] Vieux R, Hascoet JM, Franck P, Guillemin F. Increased Albuminuria in 4-Year-Old Preterm-Born Children with Normal Height. J Pediatr 2012;160:923-8.

[22] De Ronne N. [Management of fever in children younger then 3 years]. J Pharm Belg. 2010; 3:53-7.

[23] Wilson D. Assessing and managing the febrile child. Nurse Pract. 1995;20:59-60.

[24] Autret E, Breart G, Jonville AP, Courcier S, Lassale C, Goehrs JM. Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics. Eur J Clin Pharmacol. 1994;46:197-201.

[25] Tain YL, Hsu CN. Developmental Origins of Chronic Kidney Disease: Should We Focus on Early Life? Int J Mol Sci. 2017;18:381-97.