Le microbiote foetal : enjeux ? Influence de l'anesthésie réanimation ?

Congrès CARO – ADARPEF 2025

Nicolas Benech MD PhD - MCU-PH

Conflits d'intérêt

- Collaborations scientifiques : EXELIOM Biosciences
- Honoraires de consultant : Tillots, Ferring, Pfizer
- Honoraires de conférencier : Tillots, Alpha, Abbvie, Amgen, Mayoli Spindler
- Frais de déplacement : Pfizer, Biocodex

Plan de la présentation

- Le microbiote en pathologie humaine : généralités
- Quelles implications potentielles en anesthésie obstétricale ?

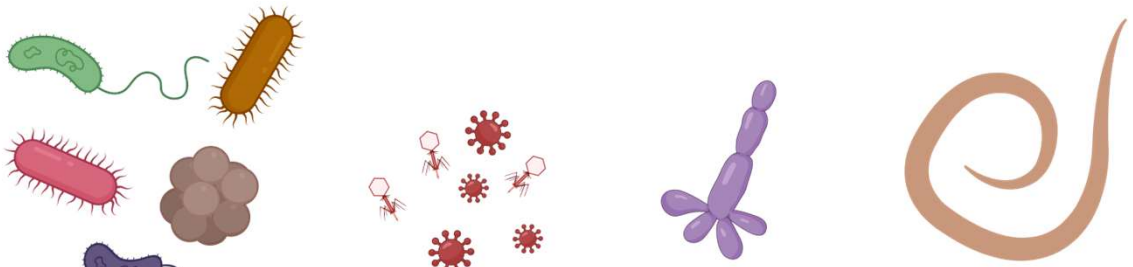
Le microbiote en pathologie humaine : généralités

Le microbiote humain =
Ensemble des micro-organismes vivant au sein d'un individu

3. 10^{13} cellules ~ 3.10^{13} bactéries

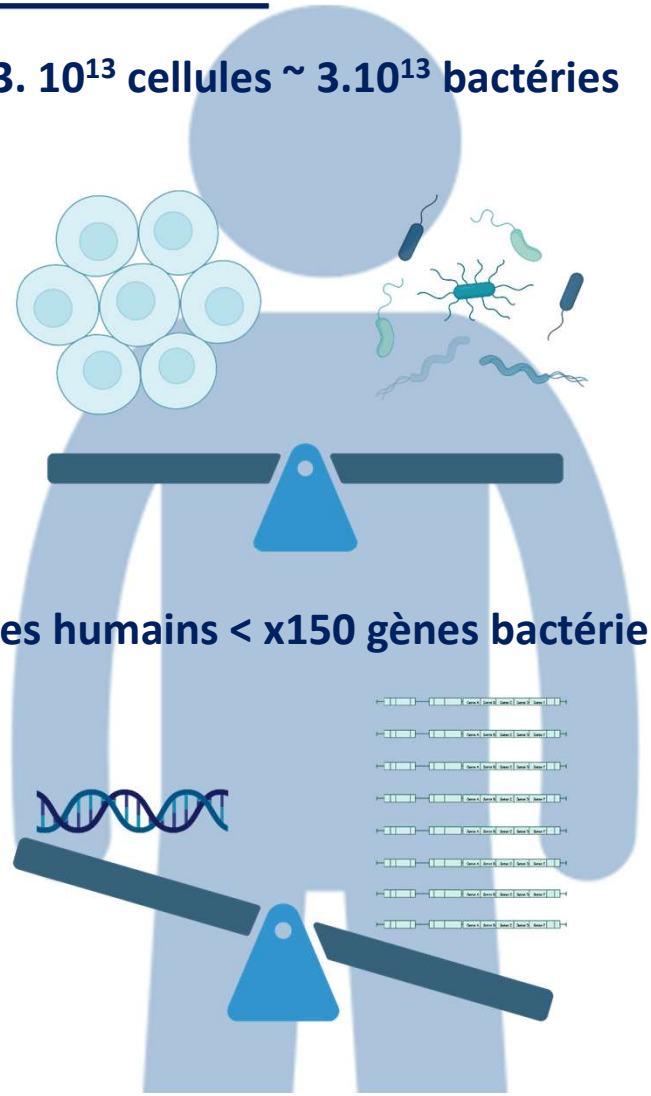
Bactéries/ Archées

Virus **Champignons** **Parasites**





10^{11} bactéries/g de selles



Gènes humains < x150 gènes bactériens

Qin et al, Nature, 2010; Sender et al, Plos Biology 2016

Principaux outils d'analyse du microbiote

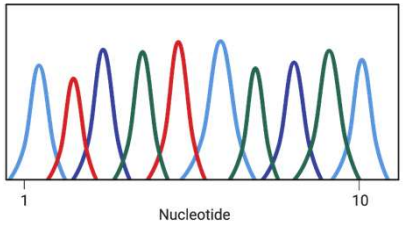
Métagénomique ciblée (16S ARNr) /non ciblée (Shot-gun)

Métabolomique ciblée /non ciblée

- **Diversité**
- **Composition taxonomique**

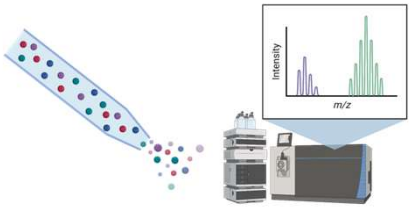
+/- Fonction (Shot-gun)

Identification des métabolites fécaux et sanguins



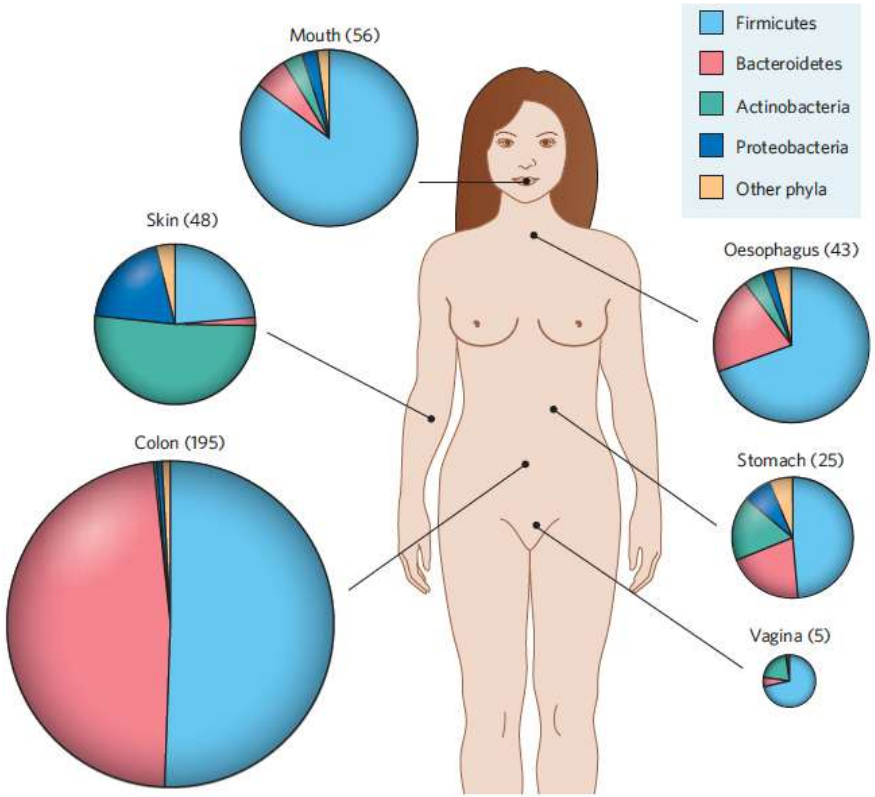
Séquençage NGS

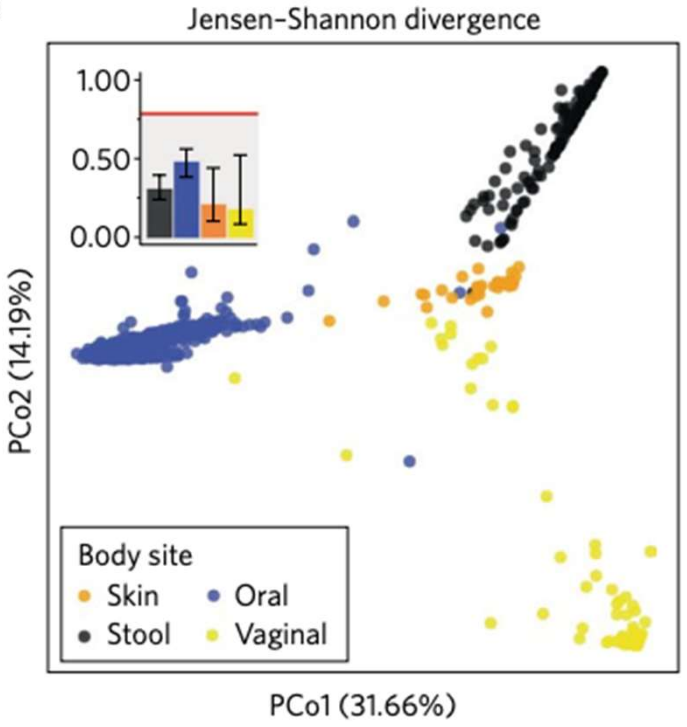
Accès à la composition et fonction du microbiote



LC – MS/MS

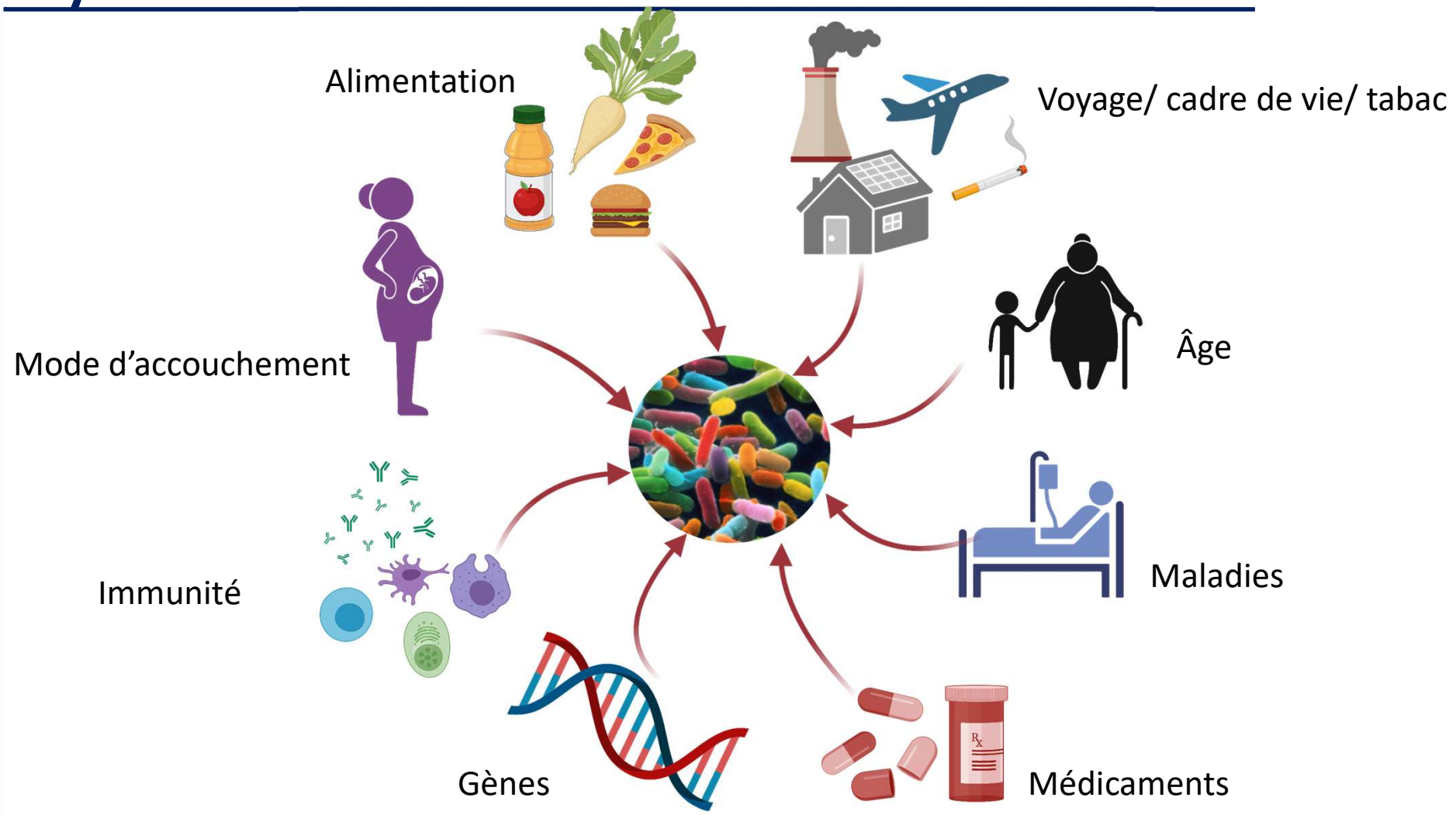
Un hôte, des microbiotes



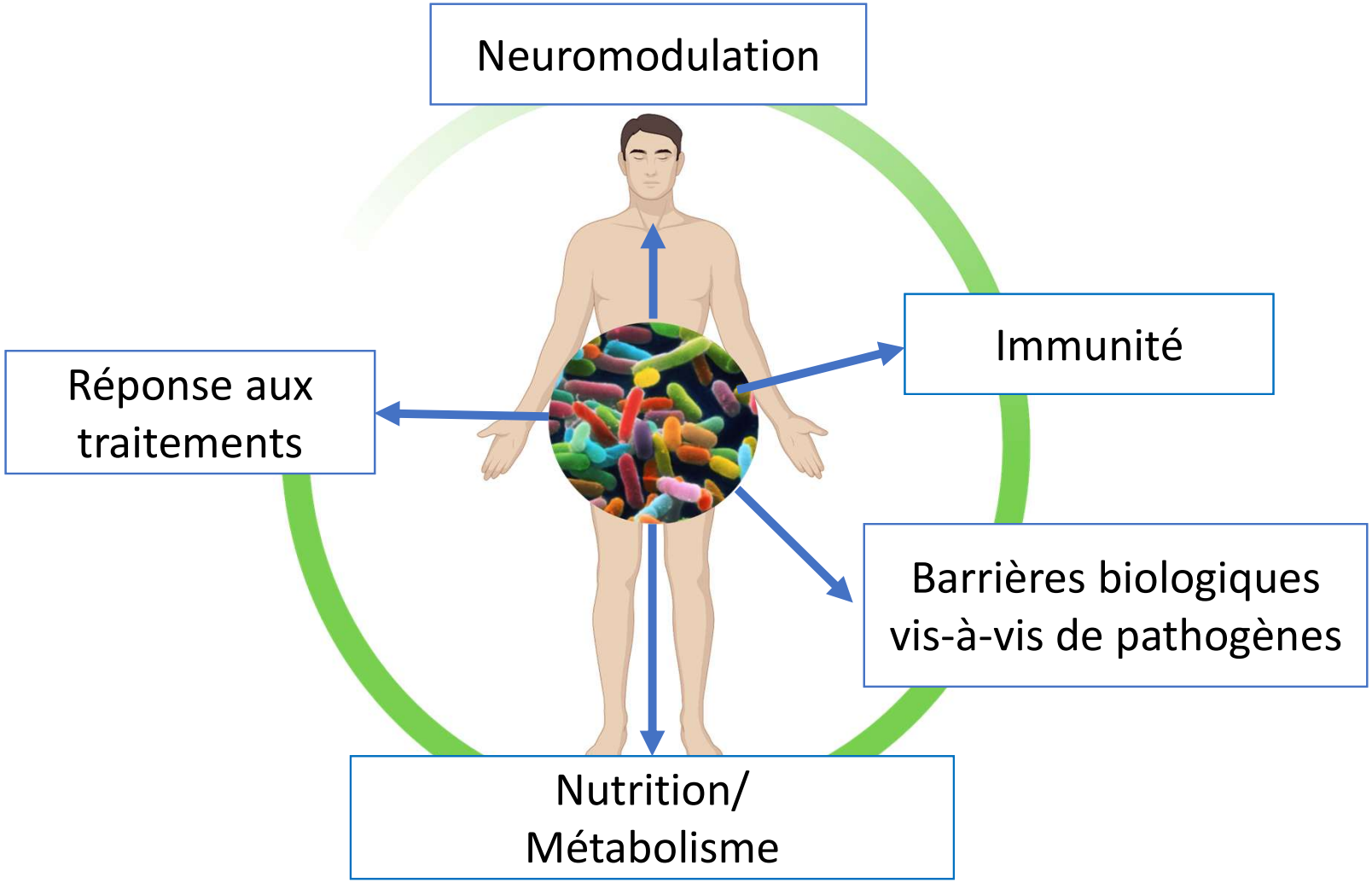


Dethlefsen *et al,* Nature 2007
Donaldson *et al,* Nat. Rev. Microb, 2015
Costea *et al*, Nat Microb, 2018

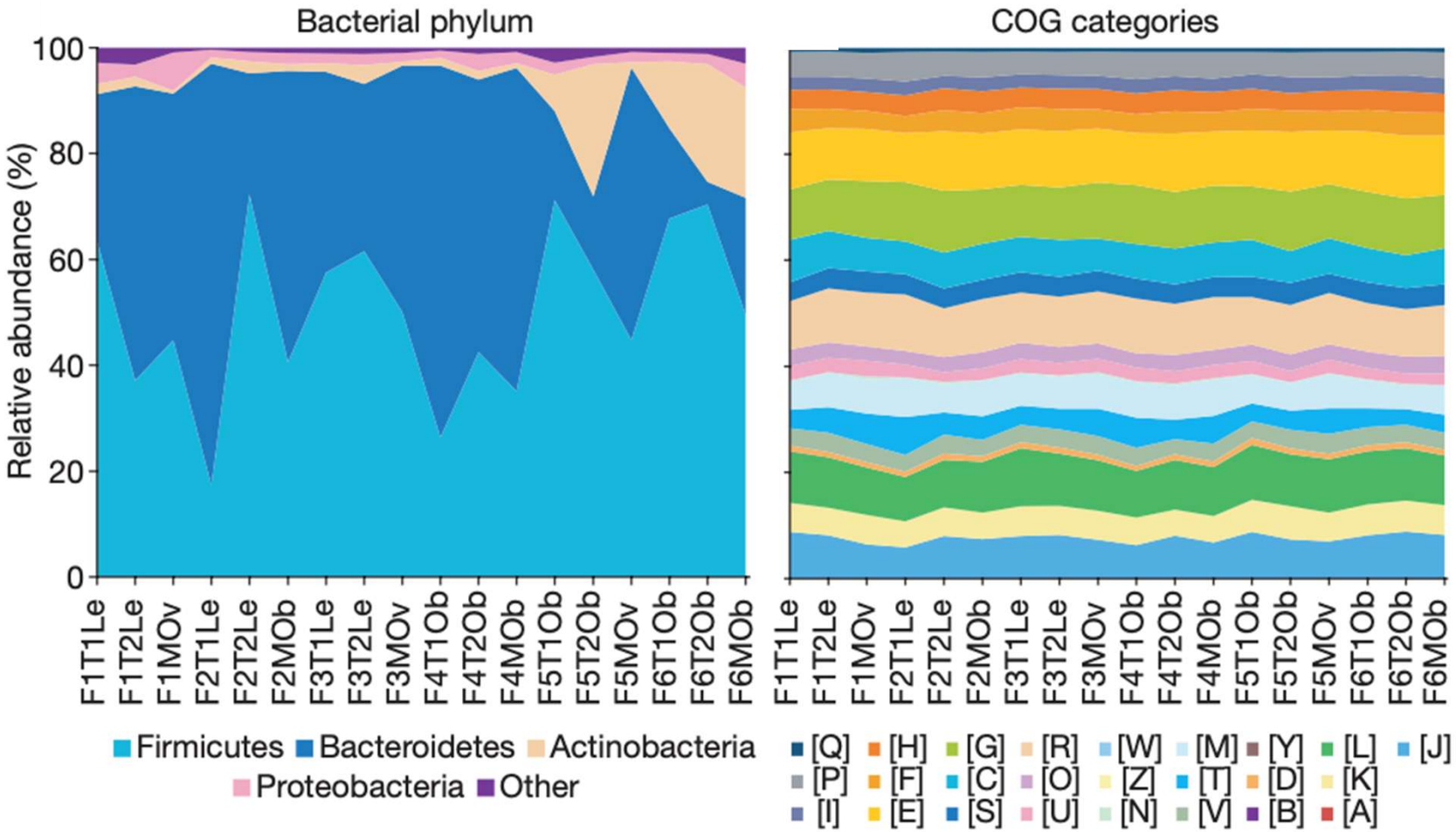
La composition du microbiote humain =
Synthèse de la rencontre d'un hôte avec son environnement



Le microbiote – un acteur majeur de la santé d'un individu

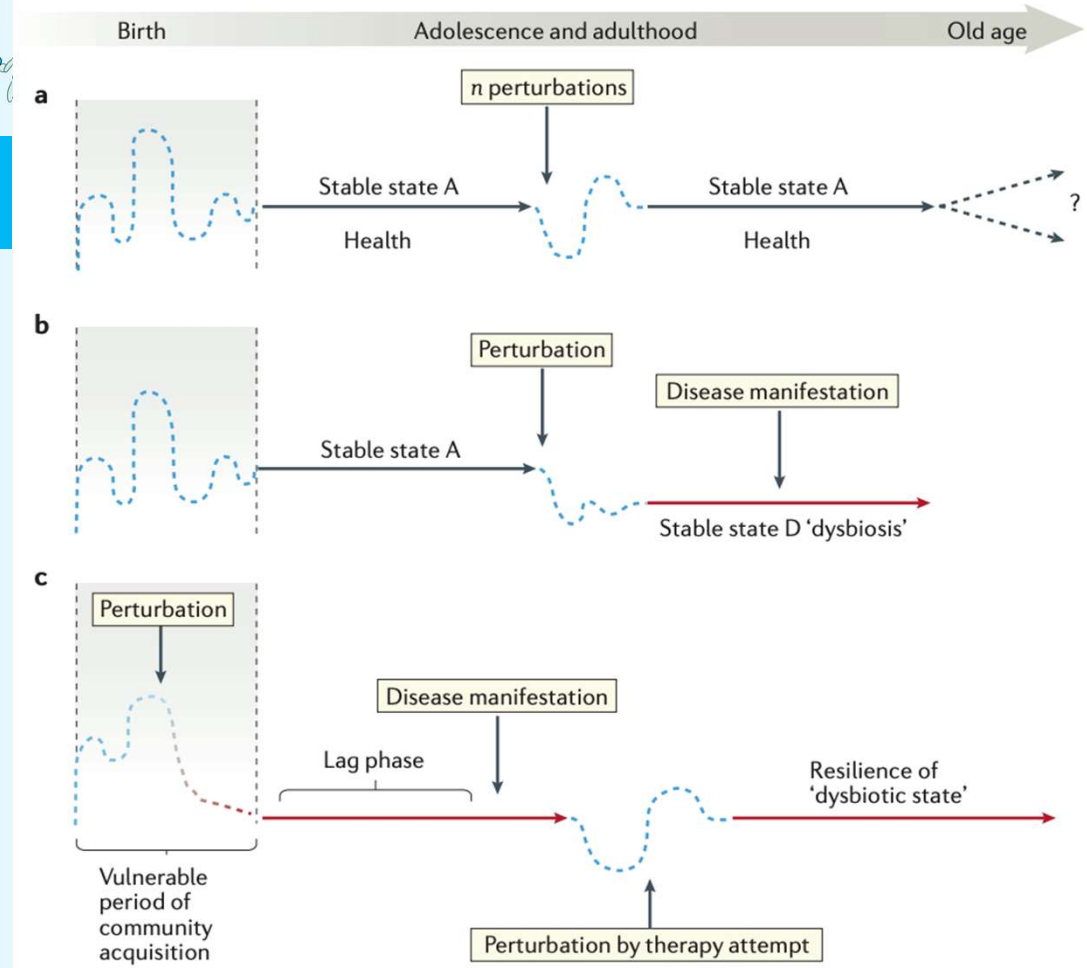


Une signature unique mais un profil fonctionnel commun

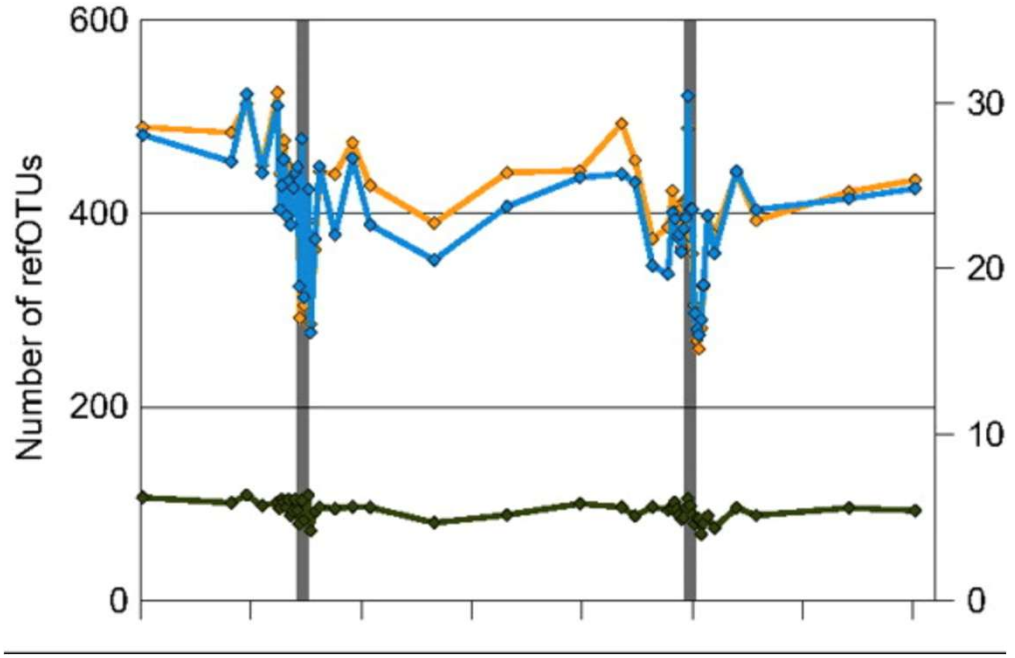


Turnbaugh et al, Nature 2009

Un éco-système résilient (la plupart du temps)

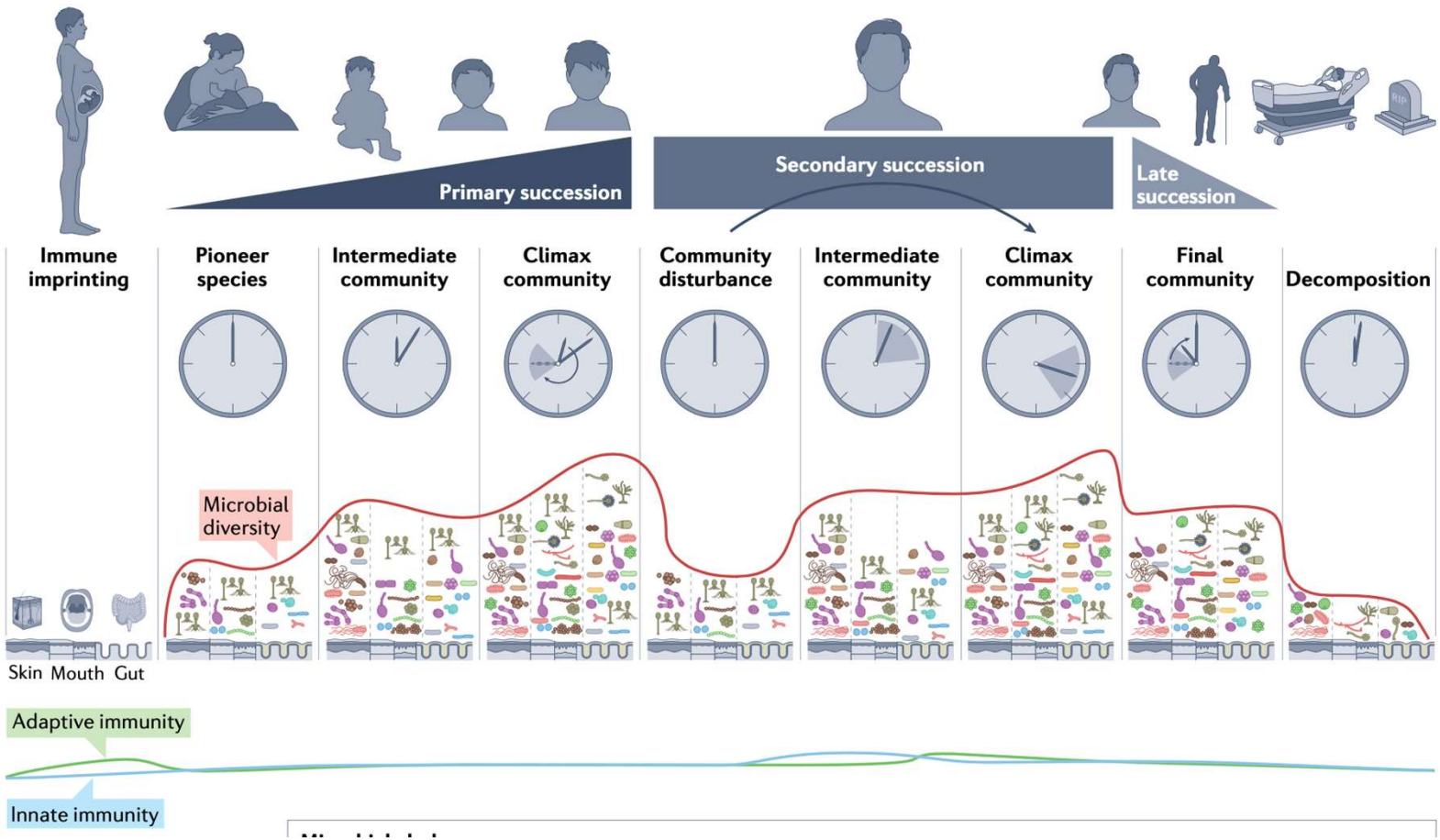


Sommer et al, Nat Microb, 2017



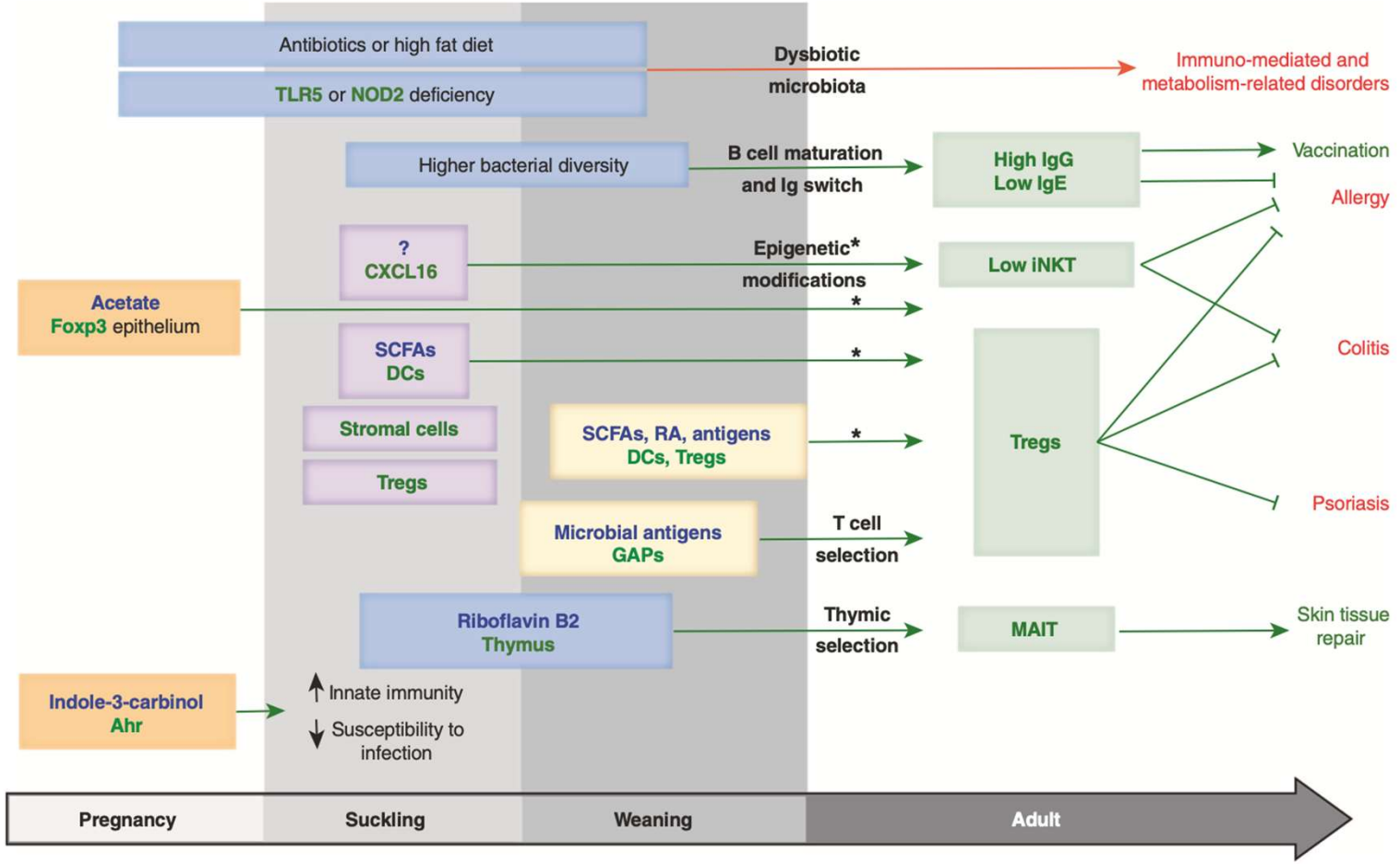
Dethlefsen *et al*, PNAS 2011

Acquisition du microbiote et évolution au cours de la vie



Martino et al, Nat Rev Microb. 2022

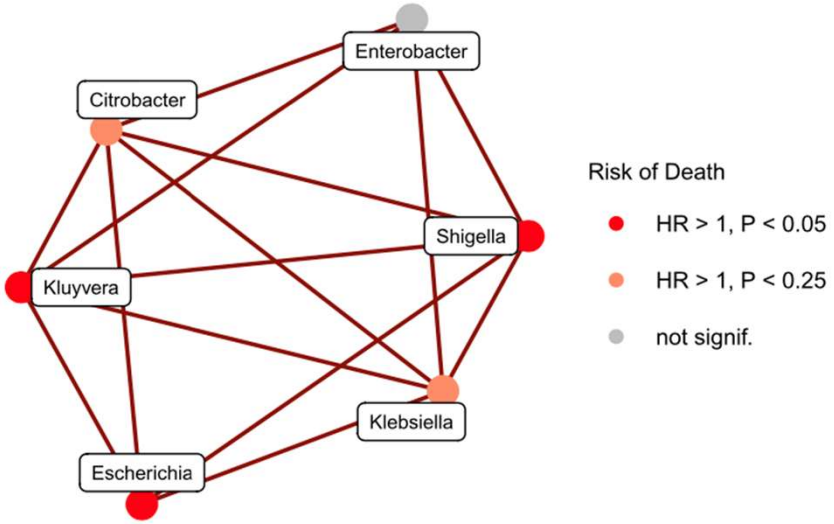
Empreinte immunologique précoce – Une fenêtre immunologique aux conséquences à long terme



Nabhani *et al*, Mucosal Immunol. 2020

LE MICROBIOTE : UN INDICATEUR FORT DE NOTRE ETAT DE SANTÉ

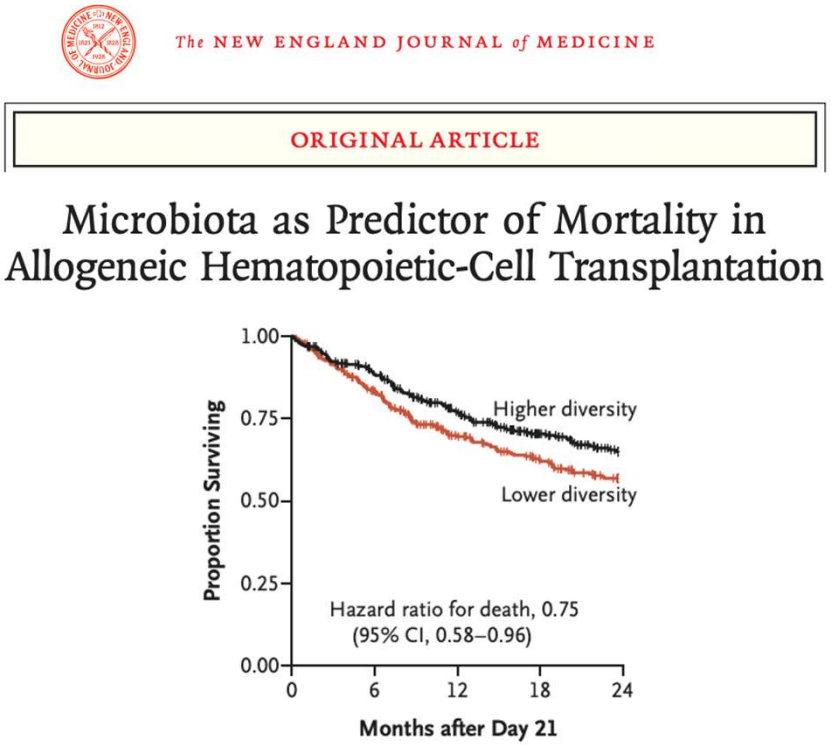
- Sa composition peut prédire la mortalité à 15 ans



n=7211

Salosensaari et al, Nat Com, 2021

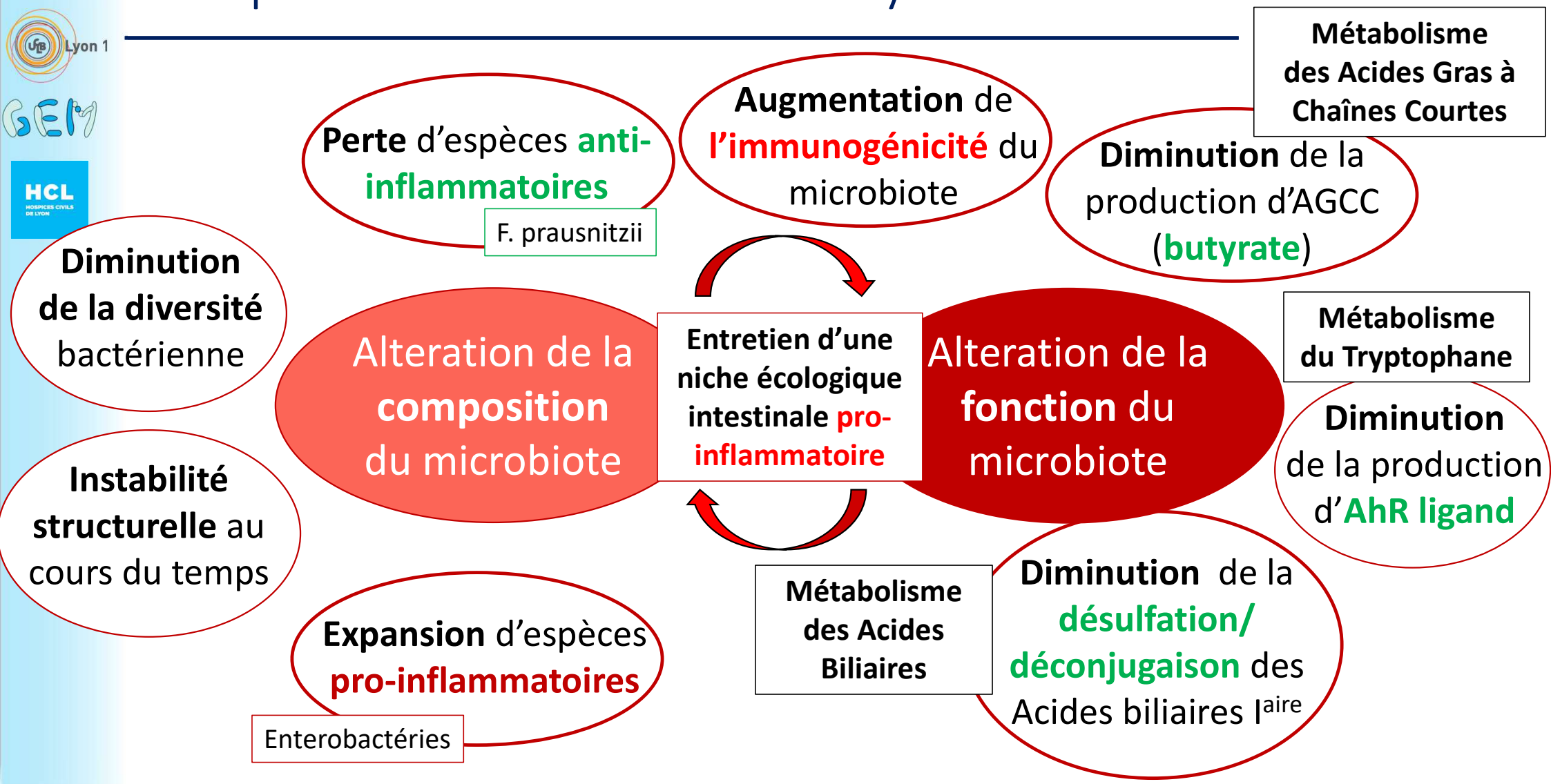
- Sa composition peut prédire la mortalité post-transplantation d'organes solides/ post-allo greffe de CSH



Peled et al, NEJM, 2020

Swarte et al, Gut, 2024

Marqueurs d'un microbiote dysfonctionnel

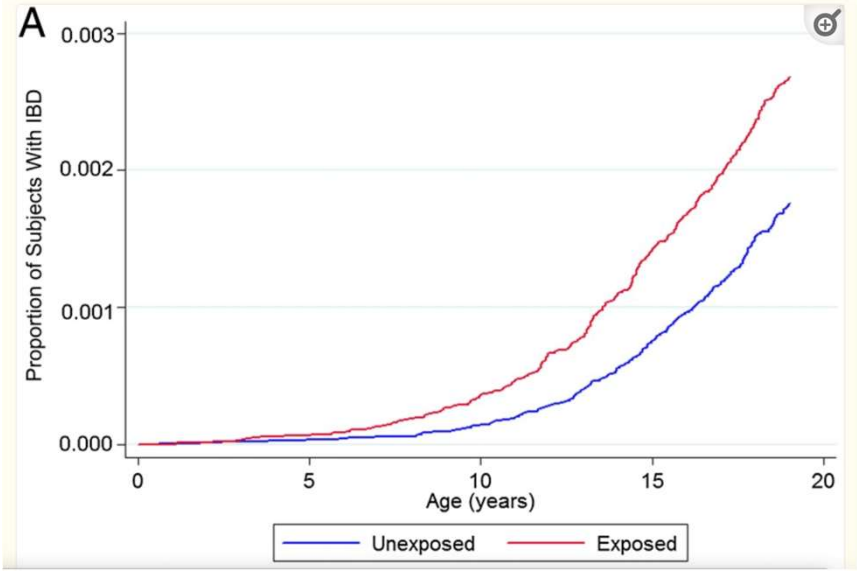


Causalité / Corrélation ?



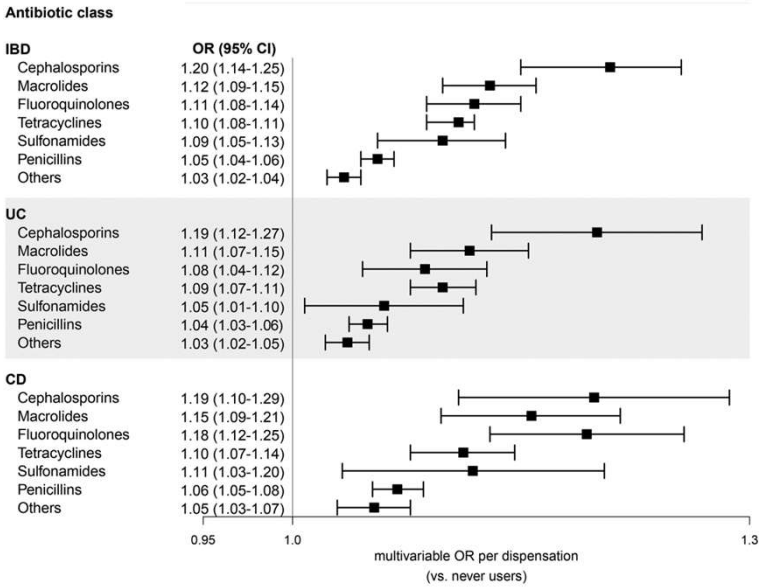
Exposition aux ATB durant l'enfance et risque de développement de pathologies chroniques – l'exemple des MICI

Cohorte rétrospective anglaise
1 072 426 sujets



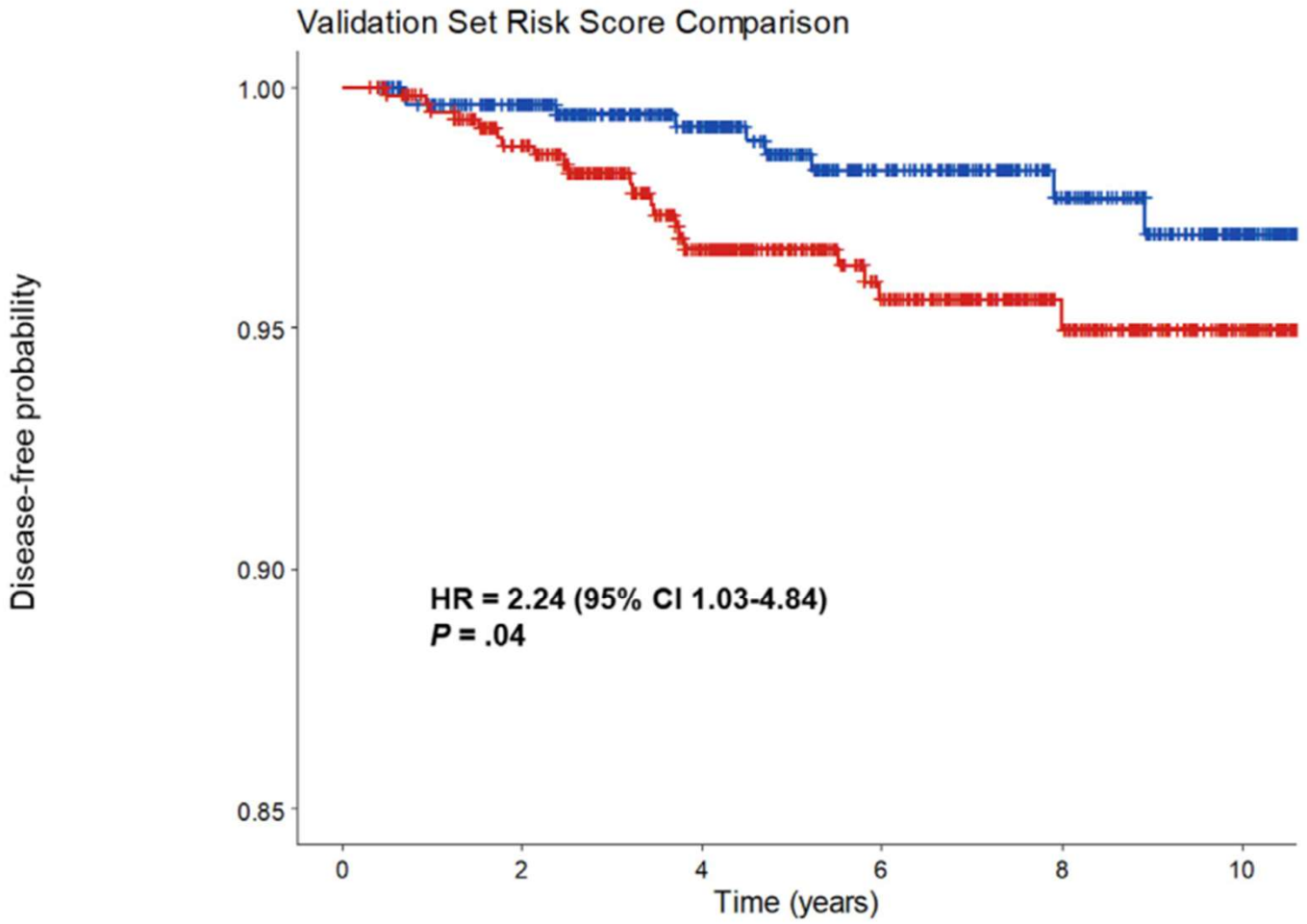
Kronmann et al, Pediatrics, 2012

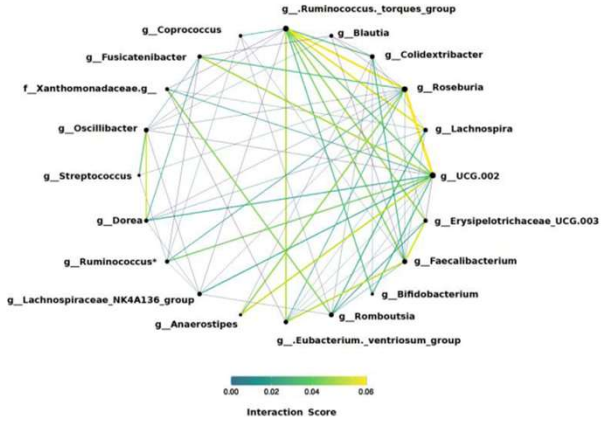
Cohorte prospective cas-témoins suédoise
141 809 sujets



Nguyen et al, Lancet Hepato Gastro, 2020

La dysbiose précède la survenue de la maladie – l'exemple des MICI

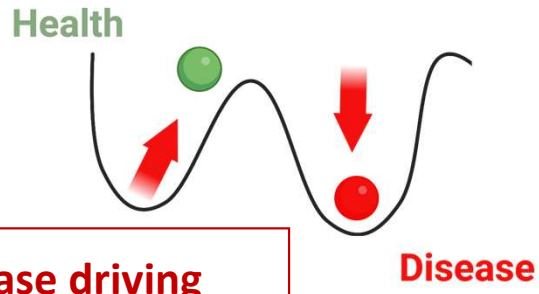




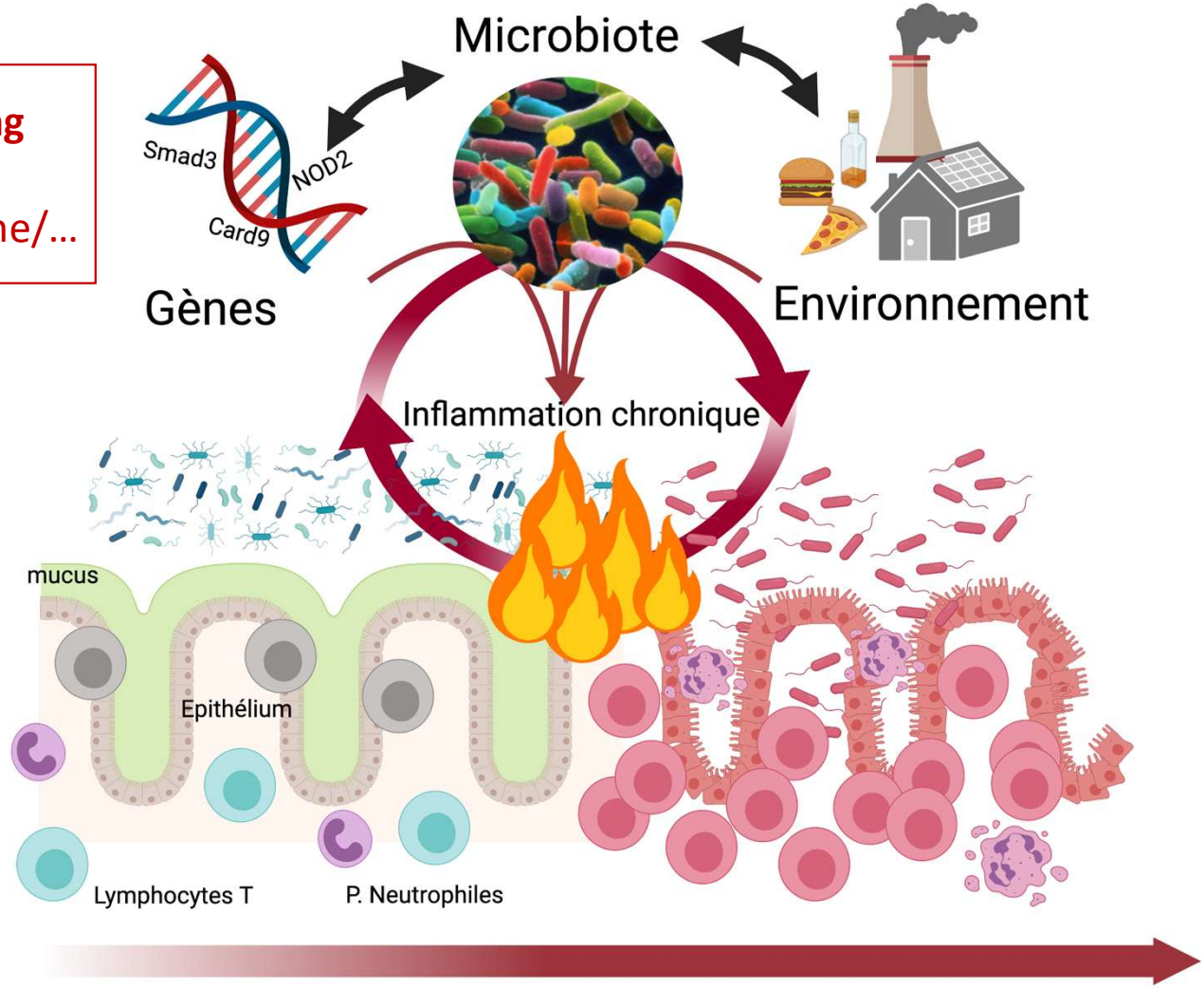
Garay & Turpin, Gastroenterology 2023

Microbiote et MICI: une illustration du principe de causalité circulaire

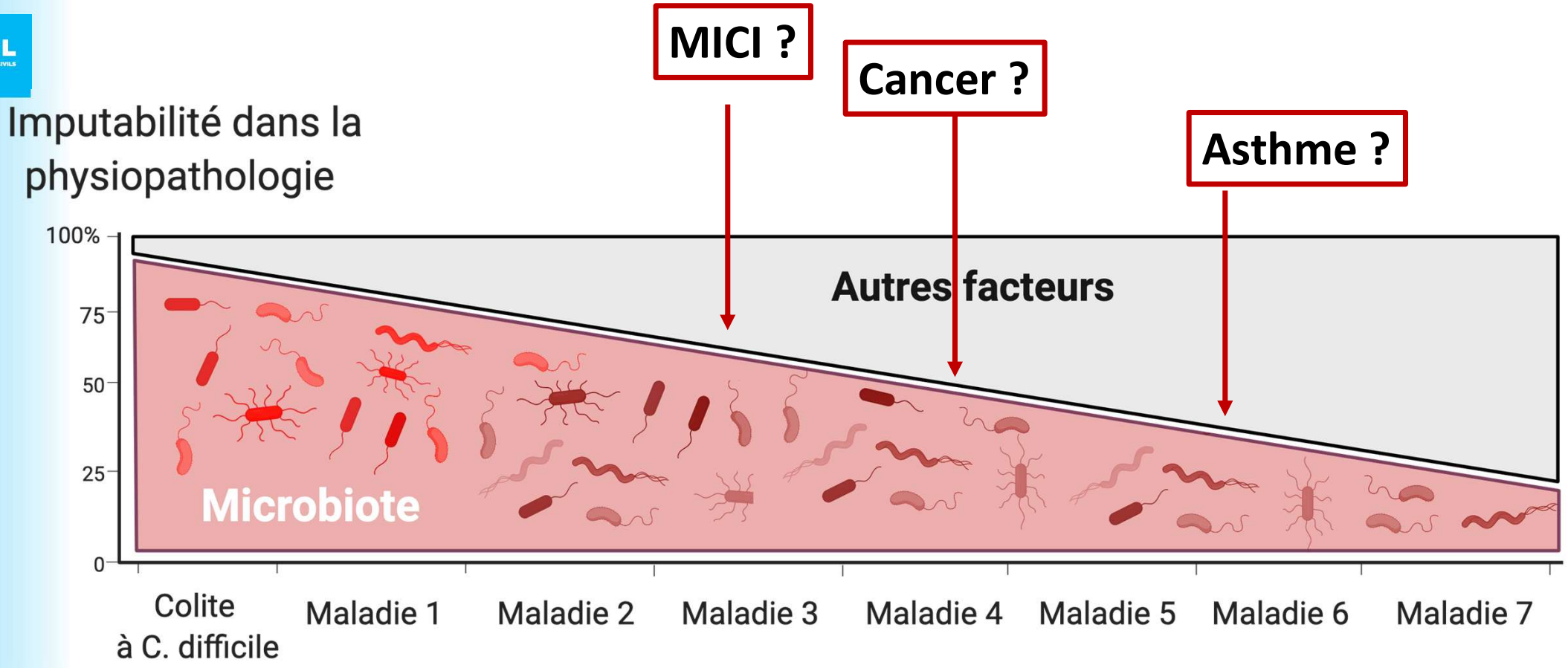
Persistant disease driving forces:
Genotype/ Diet/ Microbiome/…



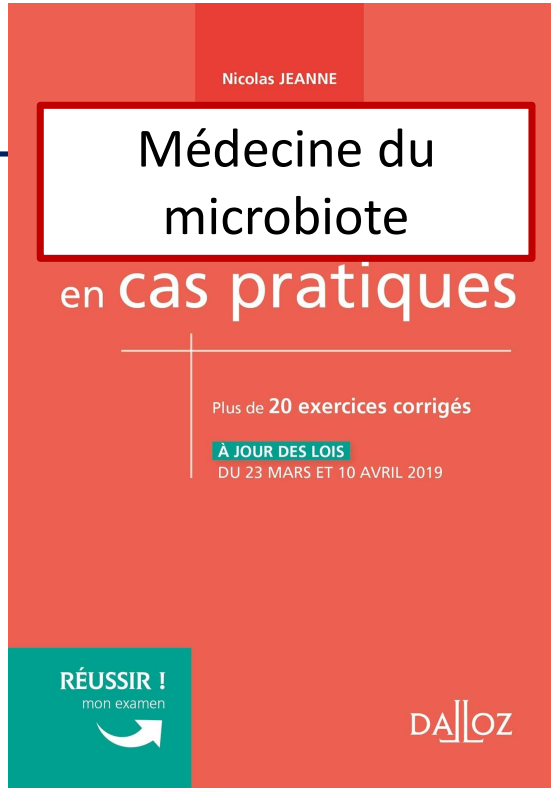
Initial disease driving forces:
Genotype/ Environment / Antibiotic exposure/…



Le microbiote – un rôle variable d'une maladie à l'autre







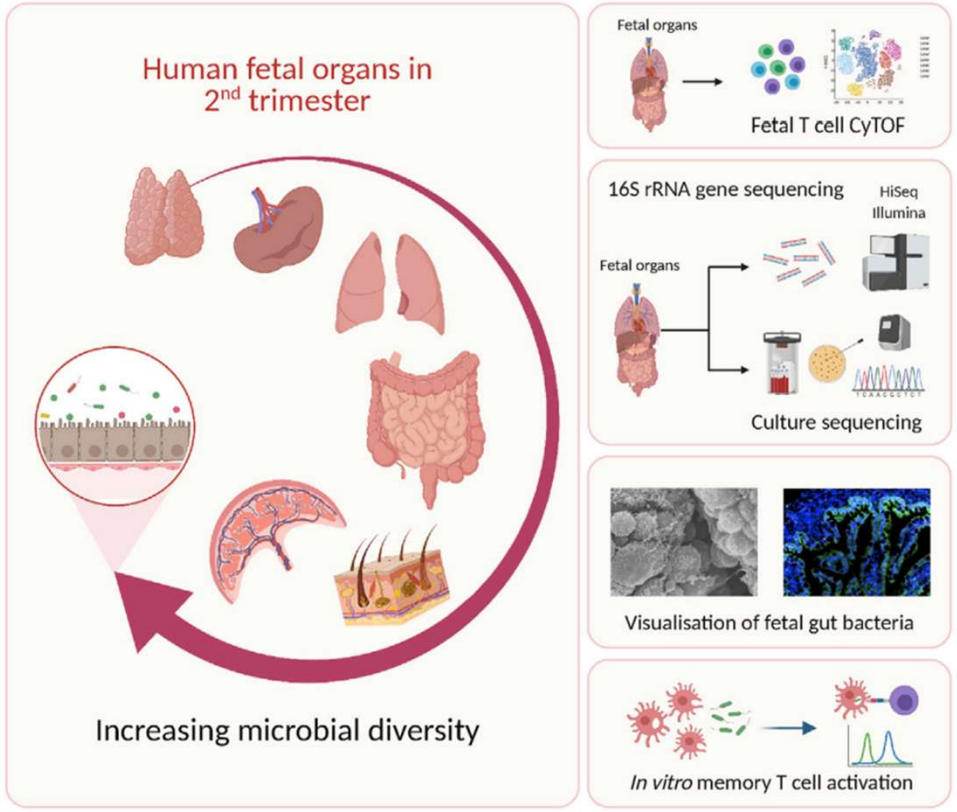
Microbiote en clinique – quelles implications en obstétrique en 2025 ?

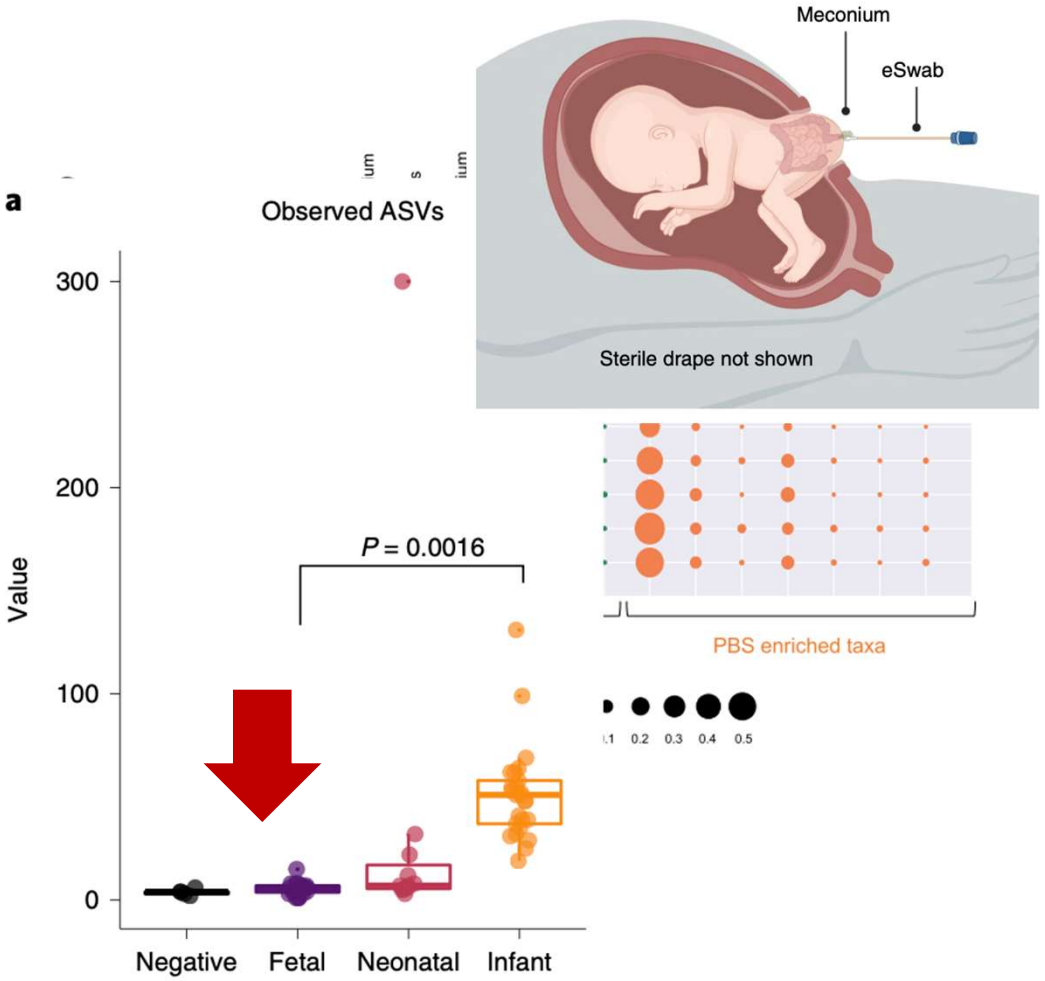


3 questions pratiques

- Y a-t-il un microbiome fœtal dont on devrait tenir compte ?
- Quel impact d'une antibiothérapie peri-partum sur le microbiote de l'enfant ?
- Quels outils pour restaurer un microbiote sain chez le nouveau-né ?

Y a-t-il un microbiome fœtal ?
Le problème d'échantillon à faible biomasse

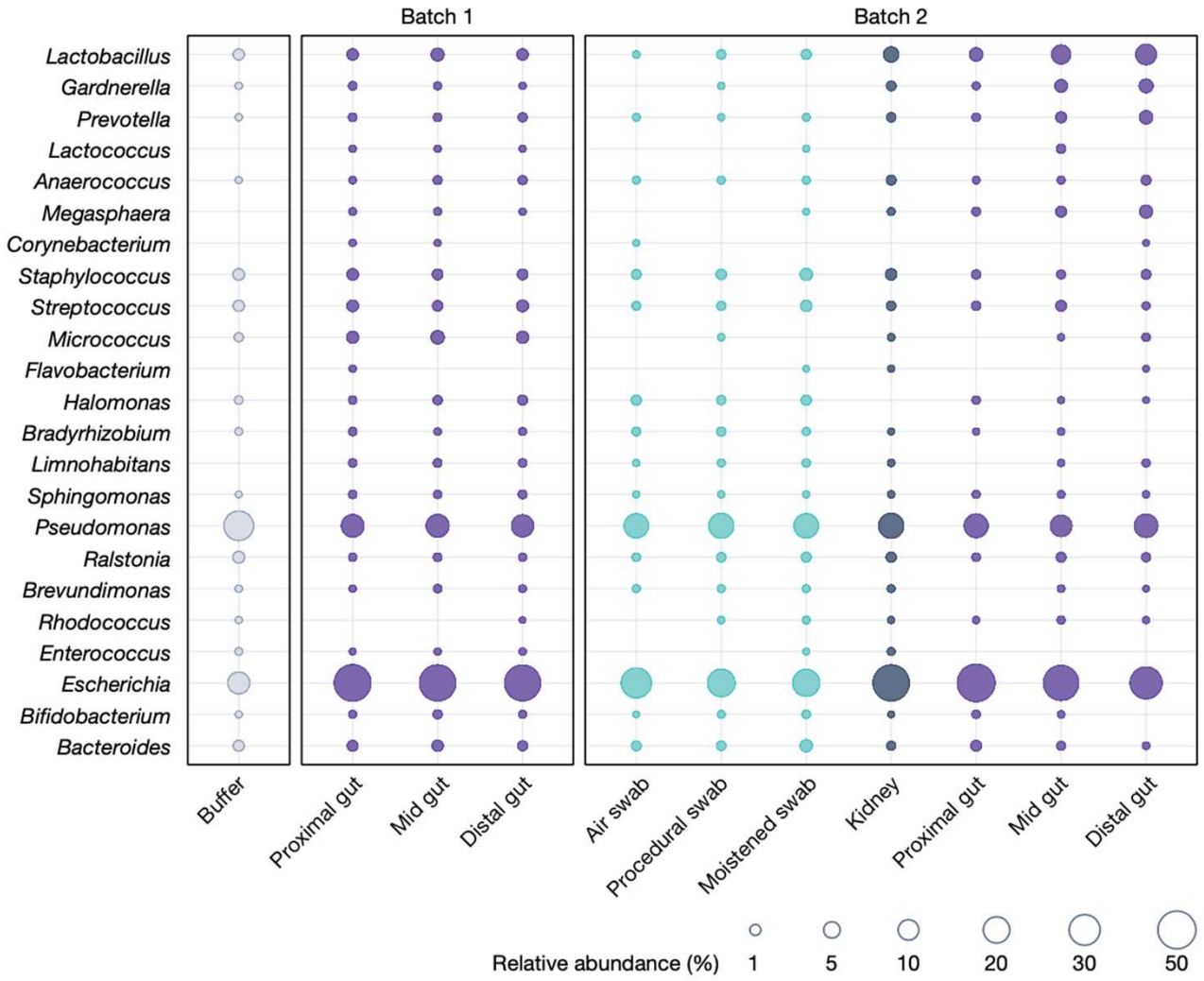




Mishrai et al, Cell, 2021

Kennedy et al. Nature Microb. 2021

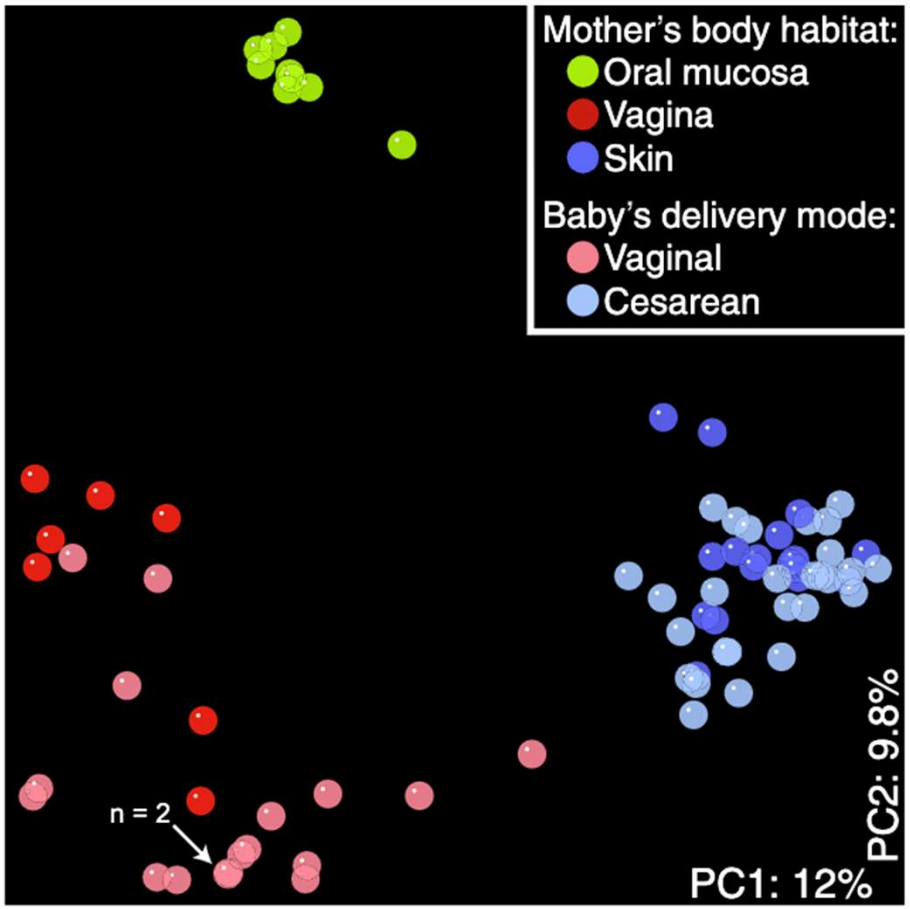
Y a-t-il un microbiome fœtal ?
NON- Un fœtus en bonne santé est stérile



Kennedy et al, Nature, 2023

Le mode de naissance : Principal déterminant du microbiote intestinal du nouveau né

Evolution du microbiote fécal durant les 4 premiers jours de vie

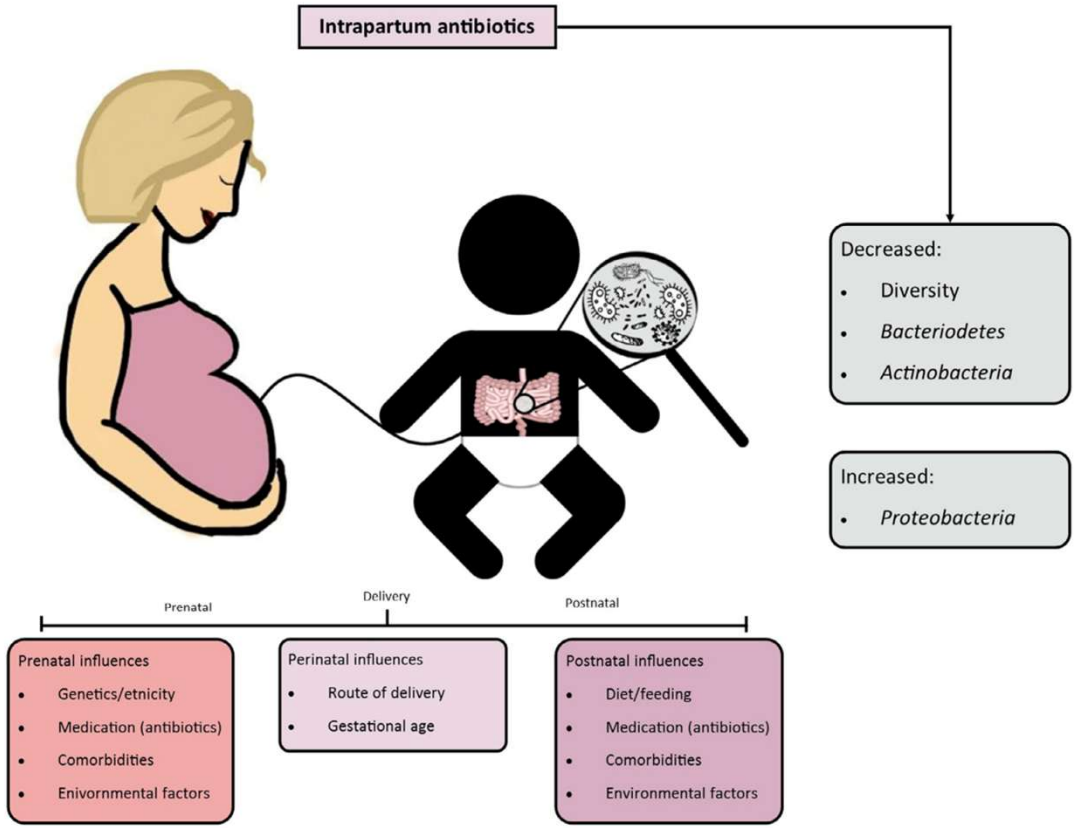


Dominguez-Bello, PNAS, 2010

Quel impact d'une antibiothérapie per-partum sur le microbiote de l'enfant ?

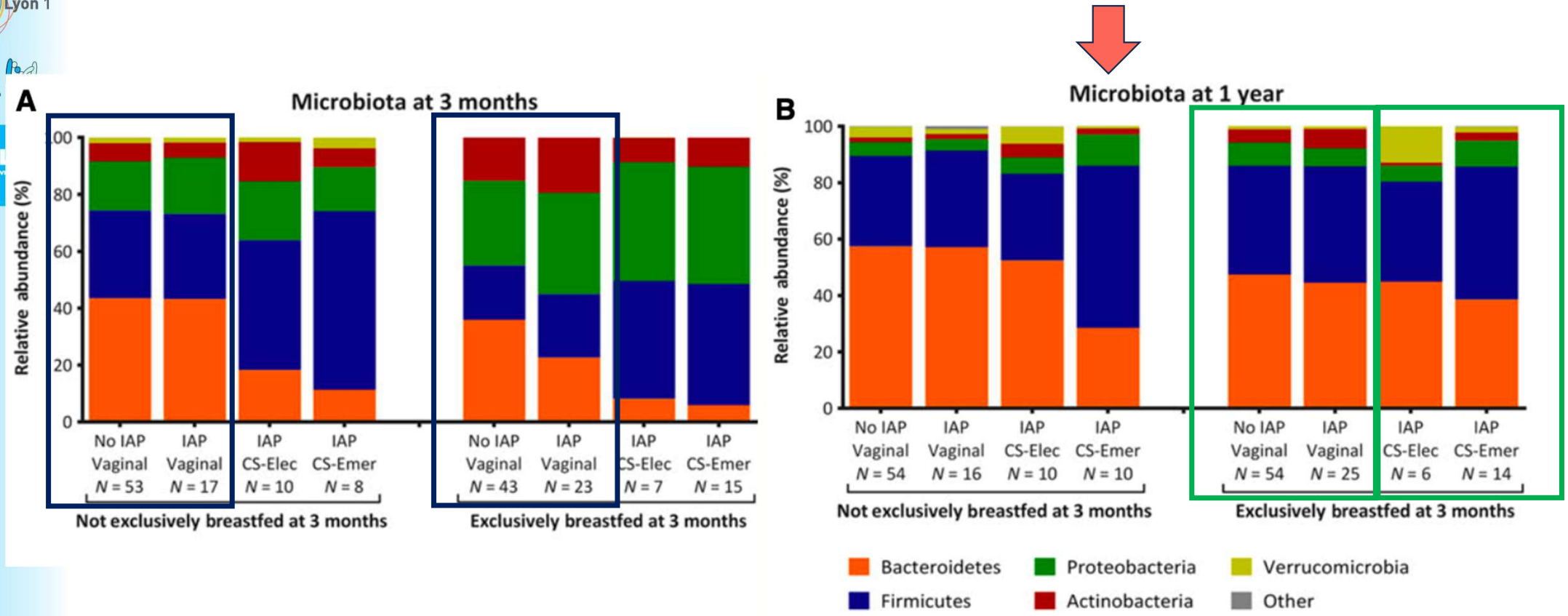
Author	Study population	Intervention and indication	Analysis technique	Age of sampling	Outcomes in microbiota samples of neonates from mothers exposed to IAP				
					Alfa diversity	Phylum level	Family level	Genus level	Species level
Mazzola, 2016[33]	n total = 26 n control = 13 n IAP = 13	2 g of ampicillin followed by 1 g every 4 h until delivery for GBS prophylaxis	16S rRNA gene sequencing of V3-V4 region	7 days, 30 days	Decreased (d7)	Lower abundance: *Actinobacteria* (d7) *Bacteriodetes* (d7, p=0.078) Higher abundance: *Proteobacteria* (d7)	Higher abundance: *Enterobacteriaceae* (d7) *Veillonellaceae* (d30)	Lower abundance: *Bifidobacteria* (*Streptococcus* (Higher abunda *Escherichia* (d7	-
Nogacka, 2017[39]	n total = 40 n control = 22 n IAP = 18	5 million units of penicillin followed by 2.5 million units every 4 h until delivery for GBS prophylaxis	16S rRNA gene sequencing of V3-V4 region	2, 10, 30 and 90 days	Decreased (all days combined)	Lower abundance: *Actinobacteria* (d10) *Bacteriodetes* (NP) Higher abundance: *Firmicutes* (d10, d90) *Proteobacteria* (NP)	Lower abundance: *Bifidobacteriaceae* (d10) Higher abundance: *Muribaculaceae* (d2, d10, d30, d90) *Prevotellaceae* (d2, d90) *Rikenellaceae* (d2) *Clostridiaceae* (d10) *Campylobacteraceae* (d90) *Helicobacteraceae* (d90)	-	
Shao, 2019[3]	n total = 596 n control = 291 (291 vag) n IAP = 305 (23 vag)†	Intervention and indication not specified.	Shotgun metagenomic sequencing	Day 4, 7 and 21 and between 4-12 months	Decreased	-	-	Lower abunda *Bacteriodes*	
Stearns, 2017[40]	n total = 74 n control = 53 (53 vag) n IAP = 21 (14 vag) †	Penicillin G for GBS prophylaxis (dose regimen not reported)	16S rRNA gene sequencing of V3 region	3 days, 10 days, 6 weeks, 12 weeks	Decreased (d10, w6)	Delay in colonisation: *Actinobacteria* *Firmicutes* Prolonged persistence: *Proteobacteria*	-	Lower abunda *Bifidobacteria* (Higher abunda *Escherichia* (w	
Tapiainen, 2019[41]	n total = 73 n control = 29 n IAP = 44	Penicillin G (n=38), cefuroxime (n=4) and clindamycin (n=2). Indication not specified.	16S rRNA gene sequencing of V4-V5 region	Daily when hospitalized from day 1 – 7 and at 6 months	No difference	Lower abundance: *Bacteriodetes* (d3, m6) Higher abundance: *Firmicutes* (d3) *Proteobacteria* (d4)	-	Lower abunda *Bacteriodes* (d2 Higher abunda *Clostridia* (m6)	

Author	Study population	Intervention and indication	Analysis technique	Age of sampling	Outcomes in microbiota samples of neonates from mothers exposed to IAP			
					Alfa diversity	Phylum level	Family level	Genus level
Aloisio 2014[30]	n total = 52 n control = 26 n IAP = 26	2 g of ampicillin followed by 1 g every 4 h until delivery for GBS prophylaxis	Real time qPCR (*Lactobacilli, Bifidobacteria, B. fragilis, C. difficile, and E. coli*)	6th or 7th day	-	-	-	Lower abunda *Bifidobacteria* No difference: *Lactobacilli*
Aloisio 2016[31]	n total = 20 n control = 10 n IAP = 10	2 g of ampicillin followed by 1 g every 4 h until delivery for GBS prophylaxis	16S rRNA gene sequencing of 16S V2, V3, V4, V6 + V7, V8 and V9 regions and V4 region separately	6th or 7th day	Decreased	Lower abundance: *Actinobacteria* *Bacteriodetes* Higher abundance: *Proteobacteria*	Lower abundance: *Bacteriodaceae* *Lactobacillaceae* Higher abundance: *Enterobacteriaceae* *Streptococcaceae*	Lower abunda *Bifidobacteria*
Azad, 2015[35]	n total = 198 n control = 113 (113 vag) n IAP = 85 (42 vag)†	Intervention not specified. Indication: typically GBS prophylaxis and pre-labour rupture of membranes	16S rRNA gene sequencing of V4 region	3 months, 12 months	Decreased (m3)	Lower abundance: *Bacteriodetes* (m3) Higher abundance: *Proteobacteria* (m3, p<0.10)	Lower abundance: *Bacteriodaceae* (m3) Higher abundance *Clostridiaceae* (m3, m12) *Enterobacteriaceae* (m3)	Lower abunda *Bacteroides* (m *Acinetobacter* (Higher abund *Clostridium* (m *Enterococcus* (*Veillonella* (m
Coker, 2019[38]	n total = 266 n control = 179 n IAP = 87	Penicillin (n=55), cephalosporin (n=14), multi-drug classes (n=12) other (n=6) Indication not specified.	16S rRNA gene sequencing of V4-V5 region	6 weeks, 12 months	Decreased (6w, 12m)	-	-	Lower abunda and m12 com *Bacteroides, Bifidobacteria, Roseburia, Rumicococcus* Higher abund and m12 com *Oscillospora, Pseudobacter, Veillonella dispar*
Corvaglia 2016[32]	n total = 84 n control = 49 n IAP = 35	2 g of ampicillin followed by 1 g every 4 h until delivery for GBS prophylaxis	qPCR (*lactobacilli, Bifidobacteria and B. fragilis*)	7 days, 30 days	-	-	-	Lower abundance: *Bifidobacteria* (d7) No difference: *Lactobacillus* (d7, d30)



Dierikx et al, J. of Infection, 2020

L'antibioprophylaxie – un impact minime comparée au mode de naissance et d'alimentation …



Azad et al, BJOG, 2015

Antibioprophylaxie per-partum : Considérer l'impact sur le microbiote ne modifie pas la balance B/R

Bénéfices

- Diminution du risque infectieux chez la mère de >50%
- Diminution du risque d'infections sévères chez la mère de >70%



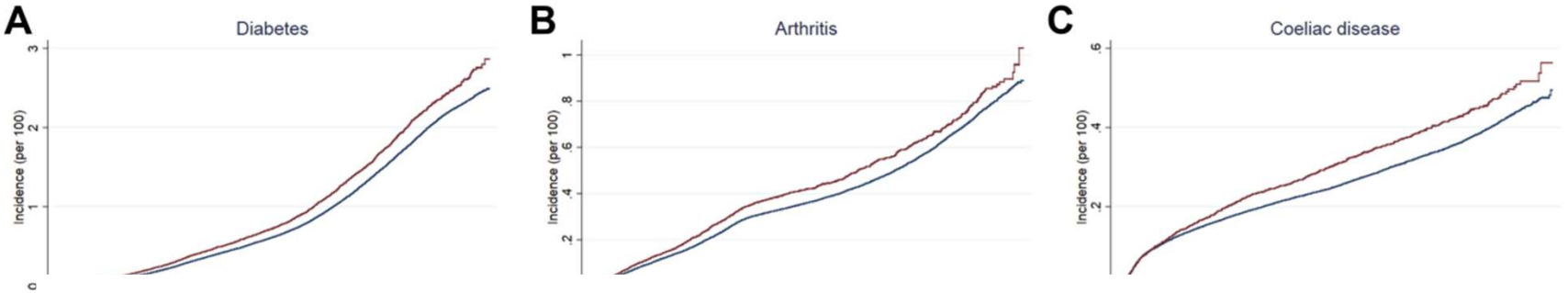
Risques

- Allergie
- Pas d'EI déclaré immédiat sur le NN
- Impact sur le microbiote avec effet à long terme ? : variable / nombreux co-facteurs/ difficilement prédictible

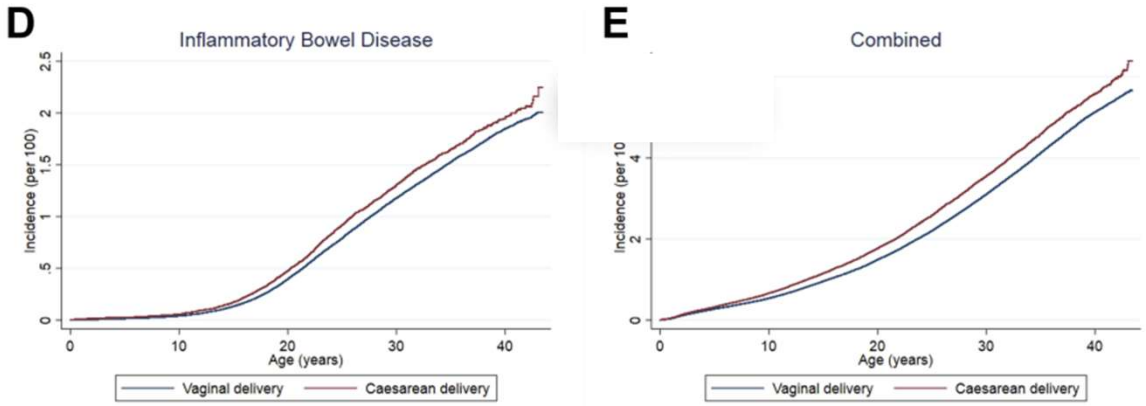
Smaill & Gyte, Cochrane database 2010

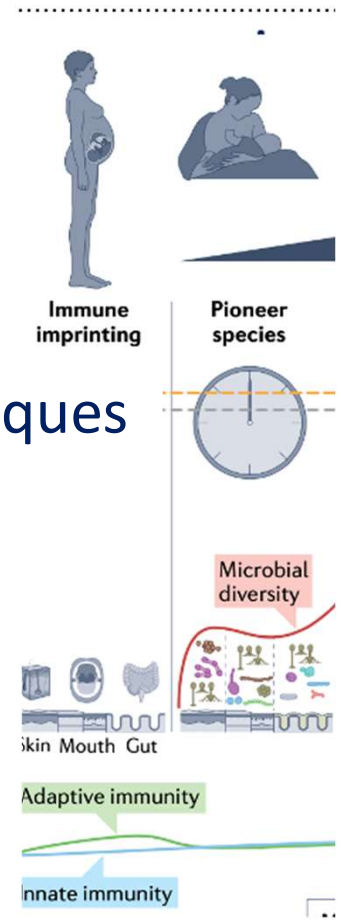
Naître par césarienne – un impact à long terme ?

Cohorte nationale danoise >2.6 M[6] enfants



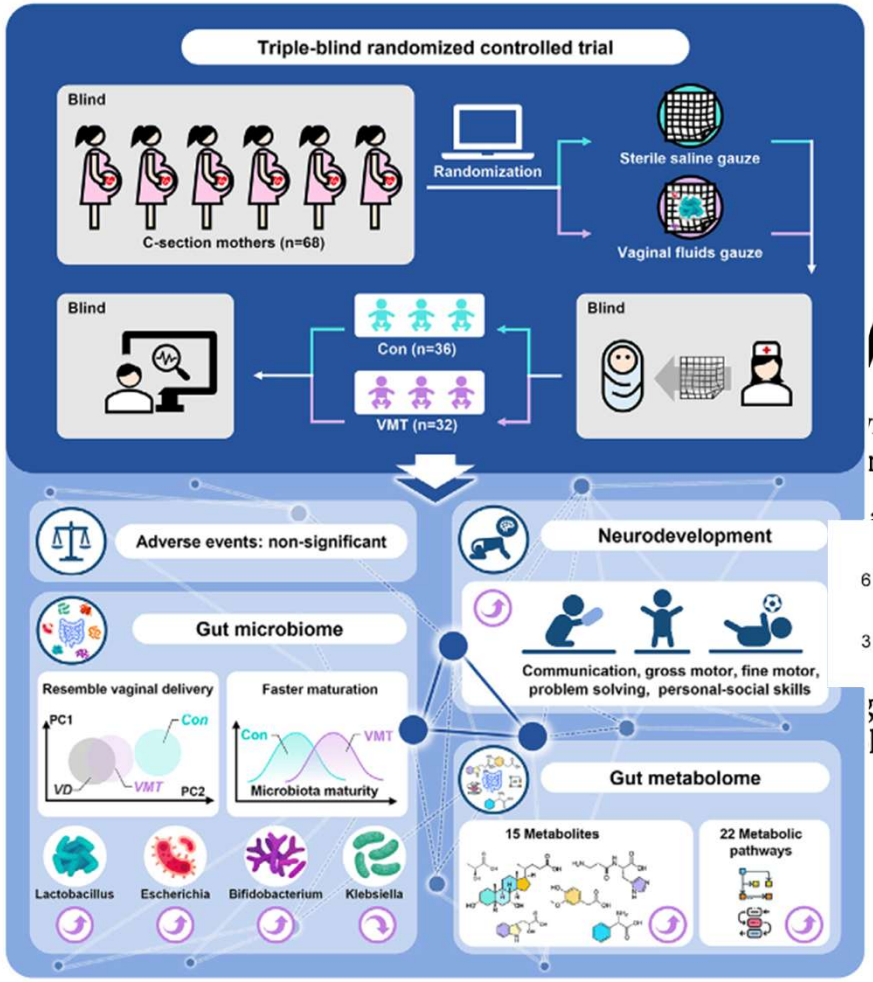
Augmentation du risque de pathologies inflammatoires chroniques





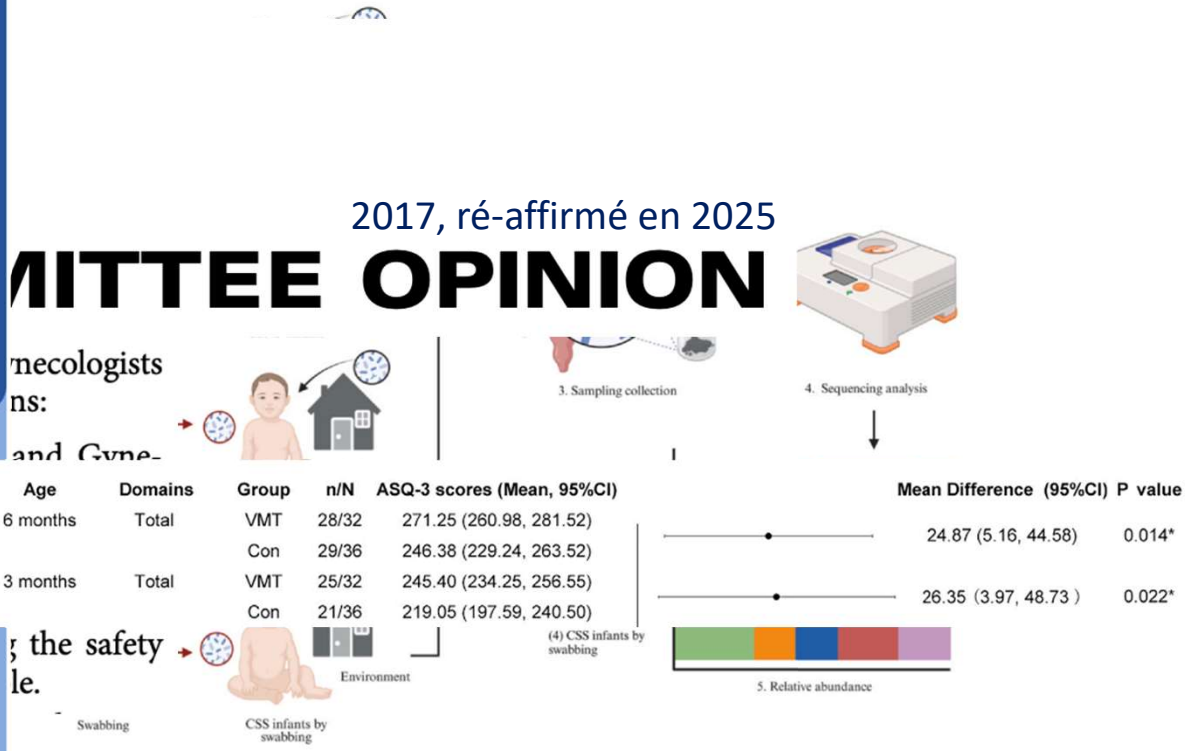
Andersen et al CLEP, 2020

Restaurer l'eubiose chez le nouveau-né par césarienne ?



Zhou et al, CHM, 2023

2017, ré-affirmé en 2025



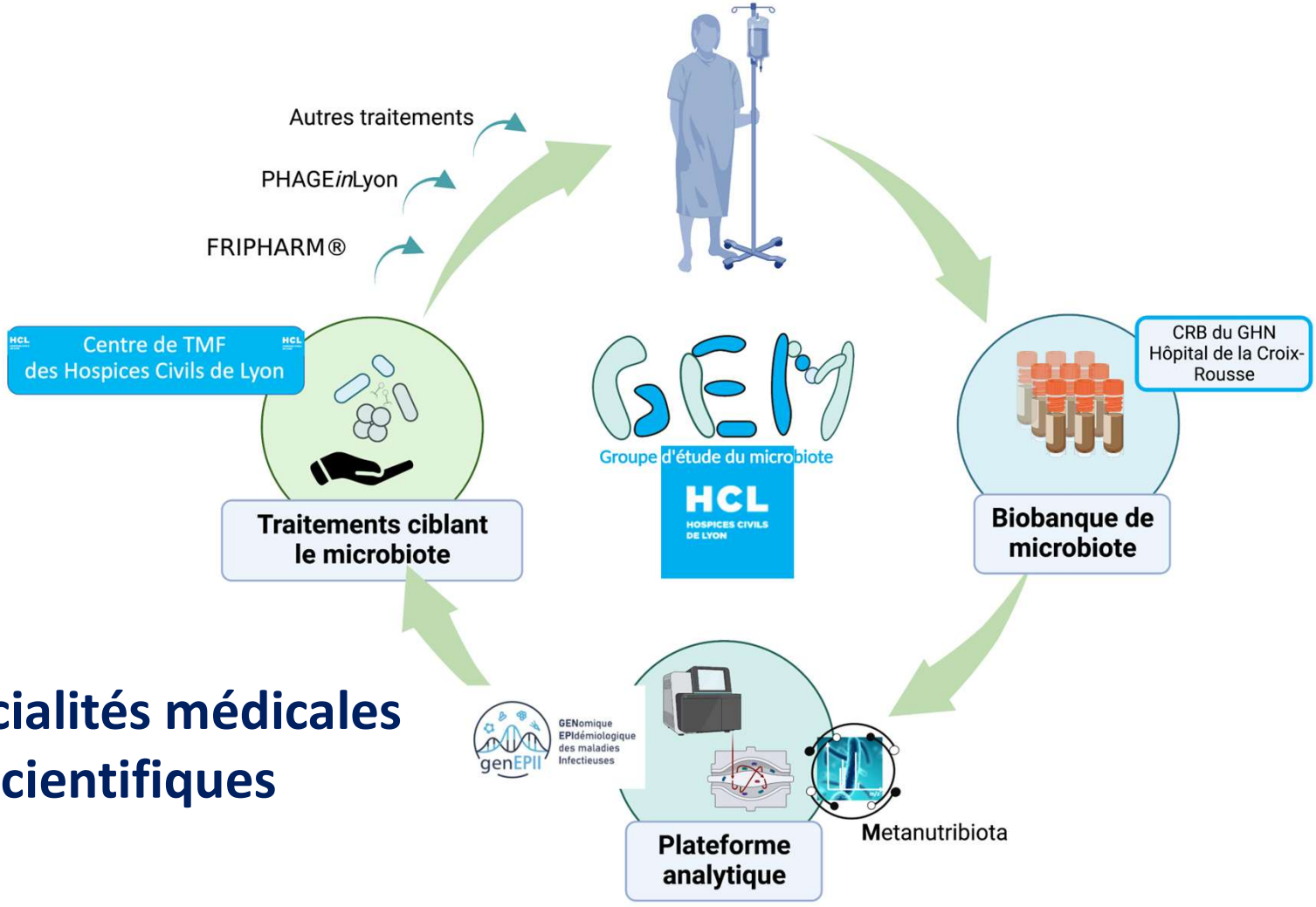
Wang et al, J of Infection, 2024

Les probiotiques chez le prématuré – Bénéfices potentiels mais risques infectieux

Conclusion

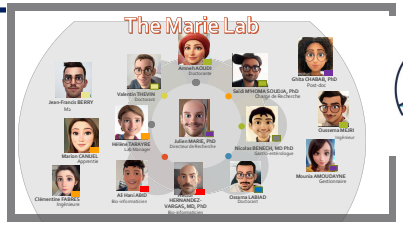
- Le microbiote est un acteur clé de notre physiologie
- Il n'y a pas de preuve à l'heure actuelle pour un microbiote foetal
- La naissance : une fenêtre de plasticité du microbiote aux potentiels effets à long terme
- L'antibioprophylaxie per-partum n'est qu'un des co-facteurs du développement du microbiote de l'enfant
- Le mode de naissance et de l'allaitement sont les déterminants majeurs du microbiote de l'enfant
- Des stratégies interventionnelles pour restaurer un microbiote altéré chez les nouveaux nés sont en cours d'évaluation

Le GEM des HCL: une plateforme de soin et de recherche intégrée sur le microbiote au service de l'innovation pour les patients



> 20 spécialités médicales et scientifiques

Merci !!!





Hôpital de la Croix-Rousse

Marielle Guillet
Claire Billioud
Ninon Soufflet
Mélissa Gruner
Alexiane Delmeule
Florian Beoletto
Pauline Bourdeleau-Guery
Carine Boutineau

Florence ADER
Maud ALLIGIER
Nicolas BENECH
Emilie BLOND
Thomas BRIOT
Corinne BROCHIER
Cyrielle CAUSSY
Karim CHIKH
Charlotte CUERQ
Tristan FERRY
Asmaà FRITAH-LAFONT

Sophie JARRAUD
Laetitia KOPPE
Gilles LEBOUCHER
Massimo LEVRERO
Benjamin LEVEAU
Laura MECHTOUFF
Julie-Anne NAZARE
Elsa PFLIMLIN
Valérie SAUVINET
Eleonore VASSEL
Hubert VIDAL

nicolas.benech@chu-lyon.fr
DrBenechNicolas

Hôpital Edouard Herriot
HCL
Jean-Christophe SAURIN

Harry SOKOL

Centre de TMF
des Hospices Civils de Lyon