

## **Titre du projet**

Influence de la maturation du microbiome durant la petite enfance sur la croissance du périmètre crânien et le neurodéveloppement chez les enfants prématurés.

## **Chercheuses**

Marie-Claire Arrieta (CP) : Université de Calgary

Gerald Giesbrecht (co-CP) : Université de Calgary

## **Énoncé de l'objectif**

Déterminer si l'immaturation du microbiome chez les enfants prématurés contribue à la croissance du périmètre crânien et au retard neurodéveloppemental.

## **Résumé du projet**

Au Canada et dans le monde, les enfants prématurés (nés avant 37 semaines de grossesse) sont beaucoup plus susceptibles de développer des troubles du neurodéveloppement ayant un impact sur les capacités cognitives, neuromotrices et comportementales, ce qui se traduit par des résultats médiocres en matière de santé, de soins de santé et de charges socio-économiques. Chaque année, 8,0 % des enfants canadiens naissent prématurément dans des unités de soins intensifs, soit plus de 29 000 enfants canadiens, ce qui représente un coût estimé à 8 milliards de dollars pour le système de soins de santé et un coût socio-économique considérable pour les familles. Au niveau mondial, les naissances prématurées entraînent 74 millions d'années de vie perdues en raison de la mortalité prématurée et 3 millions d'années perdues en raison d'un état de santé sous-optimal. L'amélioration de la survie des prématurés ne s'est pas traduite par une diminution des effets sur le neurodéveloppement, ce qui fait que les prématurés courent un risque plus élevé de développer des troubles du neurodéveloppement tout au long de leur vie. Il est donc urgent de déchiffrer les déterminants biologiques et environnementaux afin d'améliorer la détection précoce et le traitement des troubles du neurodéveloppement chez cette population fragile de nouveau-nés.

Notre groupe et d'autres ont fait des découvertes cliniques et expérimentales prometteuses qui impliquent la grande communauté de microbes dans l'intestin humain (microbiome intestinal) comme un facteur contribuant au neurodéveloppement et au comportement. Nous avons récemment démontré que l'administration de probiotiques contenant des souches de bifidobactéries à des enfants extrêmement prématurés peu après leur naissance favorisait la transition vers une composition du microbiome plus stable et plus résistante à terme, un phénomène défini comme la maturation du microbiome. Il est important de noter que les prématurés dont le microbiome commence à ressembler à celui des enfants nés à terme et en bonne santé présentent une meilleure croissance de la circonférence de la tête que les enfants dont le microbiome est resté immature. La croissance du périmètre crânien est un marqueur couramment utilisé du neurodéveloppement et de la fonction cognitive chez les nourrissons; une faible croissance postnatale du périmètre crânien chez les prématurés étant fortement associée à des résultats neurodéveloppementaux défavorables. Nous avons donc émis l'hypothèse que la maturation du microbiome chez les prématurés est associée de manière indépendante à une augmentation de la croissance de la circonférence de la tête (score Z) à l'âge terme et à une

amélioration du neurodéveloppement à l'âge de 2 et 3 ans. Si elle est corroborée, cette découverte potentiellement révolutionnaire pourrait conduire à de nouvelles stratégies basées sur le microbiome pour atténuer et/ou résoudre le risque de troubles du neurodéveloppement dans cette population de nourrissons à risque.

Dans cette proposition, nous visons à déterminer si la maturation du microbiome chez les prématurés est associée de manière indépendante à une augmentation de la croissance du périmètre crânien à l'âge terme et à une amélioration du neurodéveloppement à l'âge de 1 et 3 ans. Pour ce faire, nous nous appuyerons sur une cohorte longitudinale existante d'enfants prématurés conçue pour suivre méticuleusement le microbiome et les résultats en matière de santé chez ces enfants. Nous appliquerons des modèles avancés de prédiction et d'inférence causale au microbiome et aux données cliniques de notre étude de cohorte existante pour déterminer d'abord les corrélations et la relation entre la maturation du microbiome intestinal et les trajectoires de croissance du périmètre crânien. Nous déterminerons également si la maturation du microbiome intestinal est un médiateur de l'association entre la croissance du périmètre crânien et le neurodéveloppement à l'âge de 2 et 3 ans.

Nos travaux détermineront si le lien bien établi entre la croissance du périmètre crânien et les retards neurodéveloppementaux peut s'expliquer par l'immaturité du microbiome chez les prématurés. Cela ouvrirait de nouvelles perspectives pour les thérapies précliniques et cliniques basées sur le microbiome visant à réduire le risque de troubles du neurodéveloppement chez des milliers d'enfants prématurés.