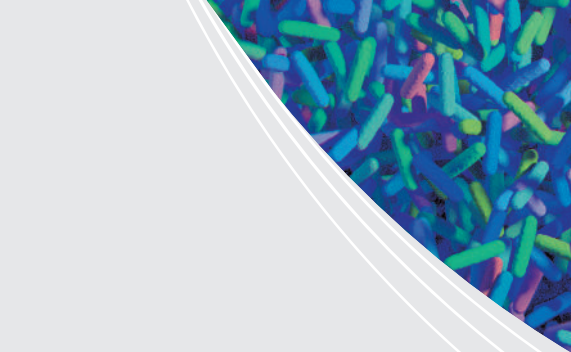
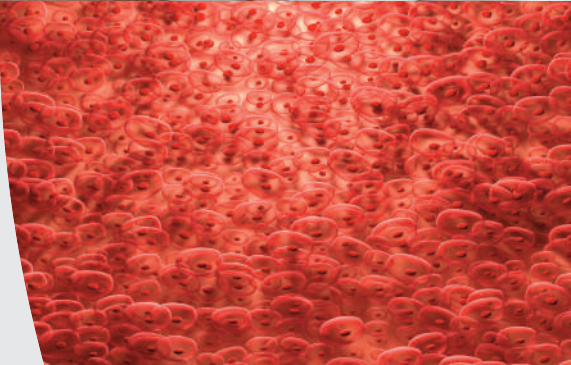




INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences



Académie nationale
de médecine
Fondée en 1820



Environnement et développement postnatal

Mardi 11 décembre 2018 de 14h à 16h30

Grande salle des séances
de l'Institut de France

23 quai de Conti, 75006 Paris

Séance commune Académie des sciences - Académie nationale de médecine

Chez l'embryon même tardif, les cellules possèdent une extraordinaire flexibilité dans leur destin et leur comportement. Dans la période post-natale, pendant une courte période, ces propriétés de l'embryon persistent, comme l'illustrent les capacités régénératives du cœur du nouveau-né. Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent cette flexibilité commencent à être élucidés ainsi que ceux qui mènent rapidement à leur blocage. Beaucoup de recherches se focalisent maintenant sur la levée de ce blocage dans le cœur adulte endommagé.

Pendant la période post-natale, d'autres organes continuent à se développer. Ceci est particulièrement vrai pour le cerveau. Les technologies de pointe en imagerie permettent de révéler ce processus chez le nourrisson et de mieux comprendre les nombreux troubles du neuro-développement de l'enfant.

Pendant ses premières années, l'enfant est particulièrement vulnérable et l'environnement parental joue un rôle majeur dans sa maturation psychologique et l'évolution de son comportement. Des progrès récents ont clairement démontré l'impact de la nutrition et celui d'éventuels contaminants sur le développement normal du jeune enfant. Par ailleurs, l'importance du microbiote sur l'homéostasie de l'individu étant maintenant bien reconnue, les recherches en cours avec des cohortes d'enfants souffrant de malnutrition chronique - principale cause de mortalité infantile dans les pays à faible revenu et également responsable d'anomalies importantes du développement - révèlent des perturbations majeures du microbiote de ces enfants. Ces observations ouvrent la voie à des moyens d'intervention ciblés sur le microbiote.

Les organisateurs de la séance commune



Margaret BUCKINGHAM

Membre de l'Académie des sciences, professeur honoraire à l'Institut Pasteur et directeur de recherches émérite au CNRS.

D'origine écossaise, Margaret Buckingham a fait ses études universitaires à Oxford avant de rejoindre le laboratoire du professeur François Gros à l'Institut Pasteur où elle a poursuivi toute sa carrière scientifique. Elle est nommée directeur de l'unité de génétique moléculaire du développement à partir de 1987. En 2013, elle a reçu la médaille d'or du CNRS pour ses découvertes sur la régulation génétique de la myogenèse et sur les cellules qui forment le cœur.



Pascale COSSART

Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences

Pascale Cossart est professeur à l'Institut Pasteur. Depuis 1986, ses travaux scientifiques portent sur l'étude des mécanismes impliqués dans les infections bactériennes, notamment celles dues à des bactéries intracellulaires, avec comme modèle d'étude la bactérie *Listeria monocytogenes*. Grâce à des approches multidisciplinaires, reposant en particulier sur des techniques de biologie cellulaire, Pascale Cossart a lancé une nouvelle discipline, la "microbiologie cellulaire", et mis en lumière de nombreuses stratégies utilisées par les bactéries lors de l'infection ainsi que leurs régulations.



Daniel COUTURIER

Secrétaire perpétuel de l'Académie nationale de médecine

Daniel Couturier est professeur honoraire à l'université René Descartes et ancien chef du service d'hépatogastroentérologie de l'hôpital Cochin. Ses recherches ont été consacrées à la physiopathologie-pharmacologie de la motricité digestive, à la cancérogenèse des tumeurs de l'intestin et à la prédisposition familiale aux tumeurs de l'appareil digestif. Il est président honoraire de la Commission médicale d'établissement AH-HP et secrétaire perpétuel de l'Académie nationale de médecine depuis 2015.

Programme

- 14:00 Ouverture de la séance**
Pierre CORVOL, vice-président de l'Académie des sciences
Pascale COSSART, secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences
Daniel COUTURIER, secrétaire perpétuel de l'Académie nationale de médecine
- 14:10 La capacité régénérative du cœur néonatal**
Margaret BUCKINGHAM, membre de l'Académie des sciences, professeur honoraire à l'Institut Pasteur et directeur de recherches émérite au CNRS.
- 14:25** Discussion
- 14:35 Développement cérébral du nourrisson : que nous apprend la neuroimagerie ?**
Jessica DUBOIS, chargée de recherche, Inserm, NeuroSpin, Saclay
- 14:50** Discussion
- 15:00 Vulnérabilité postnatale et environnement parental**
Jean-Michel HASCOET, membre correspondant de l'Académie nationale de médecine, professeur de pédiatrie-néonatalogie, faculté de médecine de l'université de Lorraine
- 15:15** Discussion
- 15:25 Nutrition et contaminants environnementaux**
Olivier CLARIS, membre correspondant de l'Académie nationale de médecine, chef de service de néonatalogie et réanimation néonatale, hôpital Femme Mère Enfant, Lyon et professeur à l'université Claude Bernard Lyon I
- 15:40** Discussion
- 15:50 Identification d'une dysbiose intestinale signant l'entéropathie environnementale pédiatrique associée au retard de croissance infantile : premiers résultats du projet Afribiota en Afrique sub-saharienne**
Philippe SANSONETTI, membre de l'Académie des sciences, coordinateur du consortium Afribiota, Institut Pasteur, professeur au Collège de France en collaboration avec
Pascale VONAESCH, co-coordonateur du consortium Afribiota, Institut Pasteur
- 16:05** Discussion
- 16:15 Discussion générale et conclusion**

Résumés et biographies



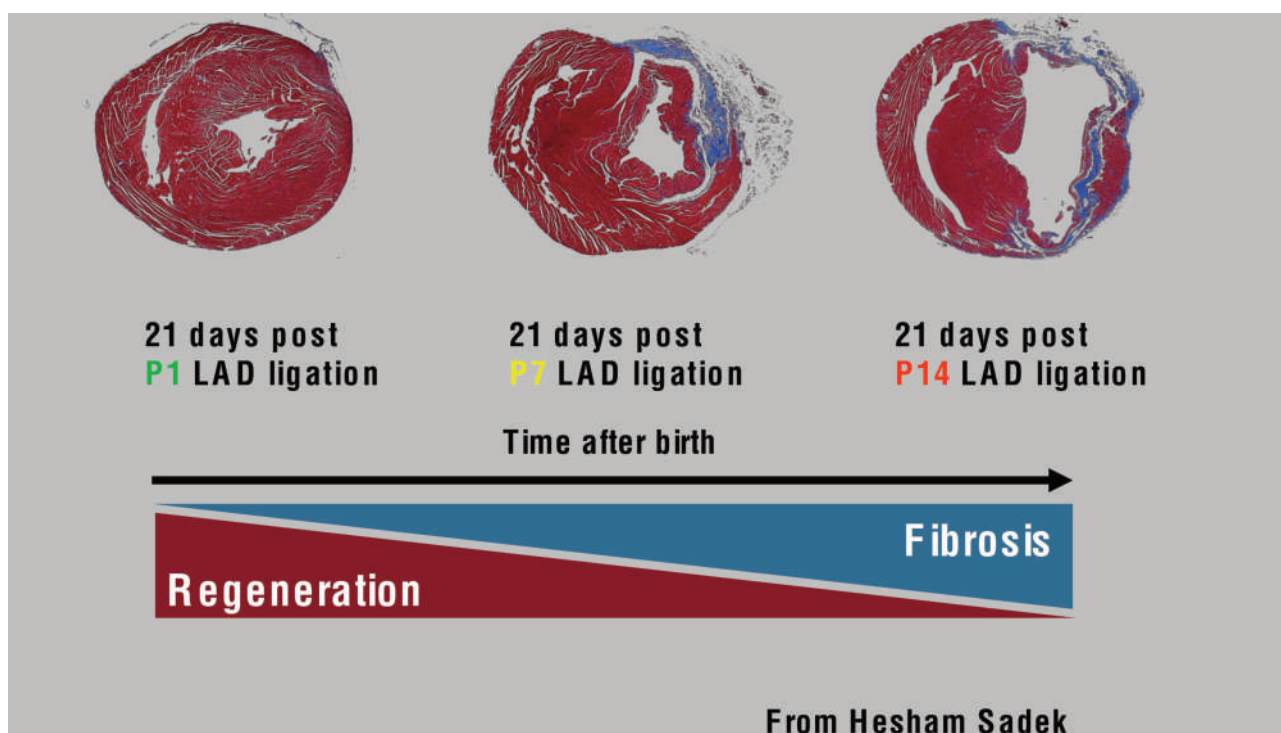
Margaret BUCKINGHAM

Membre de l'Académie des sciences, professeur honoraire à l'Institut Pasteur et directeur de recherches émérite au CNRS.

D'origine écossaise, Margaret Buckingham a fait ses études universitaires à Oxford avant de rejoindre le laboratoire du professeur François Gros à l'Institut Pasteur où elle a poursuivi toute sa carrière scientifique. Elle est nommée directeur de l'unité de génétique moléculaire du développement à partir de 1987. En 2013, elle a reçu la médaille d'or du CNRS pour ses découvertes sur la régulation génétique de la myogenèse et sur les cellules qui forment le cœur.

La capacité régénérative du cœur néonatal

Le cœur de l'Homme adulte se régénère mal et le muscle cardiaque reste endommagé après un infarctus du myocarde. Par contre, d'autres tissus, comme le muscle du squelette, se régénèrent à partir de cellules souches. Chez les vertébrés inférieurs, qui ont des capacités de régénération remarquables, même le cœur adulte se répare après une blessure. En 2010, il a été démontré chez le poisson zèbre que cette régénération se fait à partir des cardiomyocytes qui se dé-différencient et prolifèrent avant de reformer le muscle cardiaque. En 2011, ce phénomène a été décrit chez les mammifères, dans le cas des souris nouveau-nées. La connaissance des mécanismes moléculaires commence à émerger. La voie de signalisation dite Hippo bloque la prolifération des cardiomyocytes. L'inactivation de la voie Hippo, par manipulation génétique chez la souris adulte, déclenche la capacité proliférative des cardiomyocytes avec une récupération partielle des fonctions du cœur après un infarctus. Ce résultat permet d'envisager des traitements thérapeutiques. Un autre volet de recherche, permettant des applications médicales, concerne l'étude du rôle dans l'activation du signal Hippo des changements métaboliques agissant à la naissance.



Jessica DUBOIS

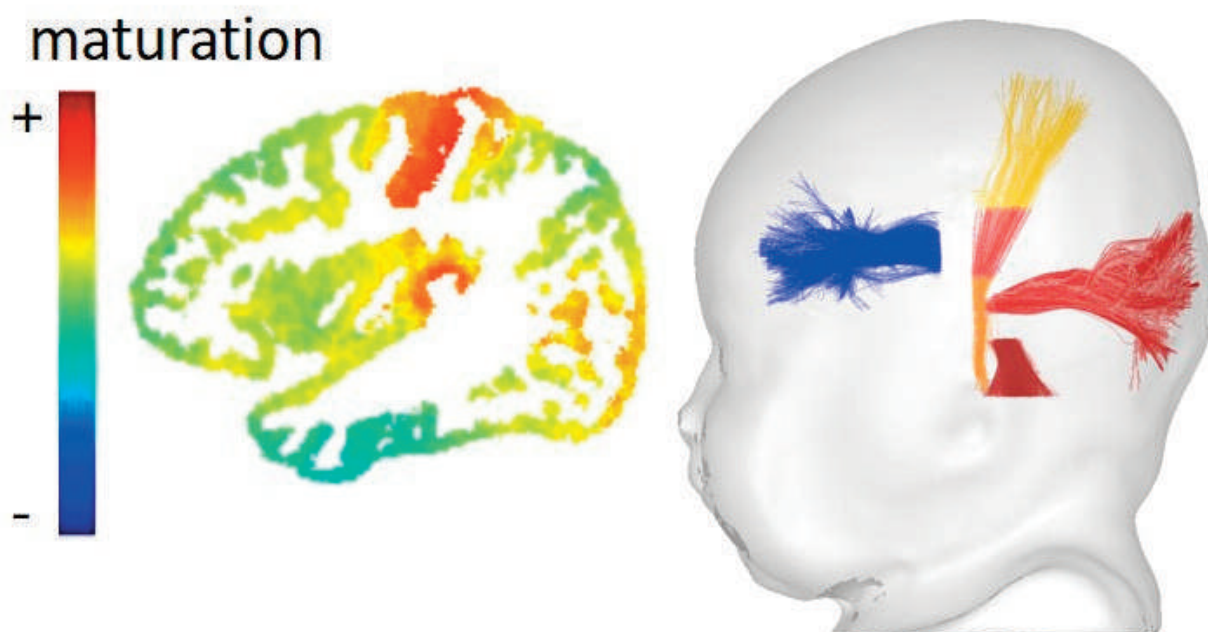
Chargée de recherche, Inserm, NeuroSpin, Saclay

Jessica Dubois est chercheuse en neurosciences à l'Inserm, au sein du centre NeuroSpin (CEA, Saclay) et de l'hôpital pédiatrique Robert-Debré (Paris). Ingénieure diplômée de l'École centrale Paris, elle obtient un doctorat à l'interface entre la physique et la biologie en 2006. Ses recherches s'intéressent au développement précoce du cerveau humain, qu'elle étudie par neuroimagerie chez le nouveau-né prématuré et le nourrisson. Elle est membre du conseil scientifique de la Fondation paralysie cérébrale et du comité « Autisme et neurodéveloppement de l'enfant » de la Fondation de France.



Développement cérébral du nourrisson : que nous apprend la neuroimagerie ?

Quoi de plus fascinant qu'un bébé qui grandit ? Ses nombreux progrès reflètent un développement intense de son cerveau, lequel présente une organisation fonctionnelle relativement élaborée dès la naissance. Des processus complexes de maturation vont par la suite entrer en jeu au sein du cortex et de la substance blanche, particulièrement au cours des deux premières années post-natales. Cela conduit à une sélection et une stabilisation des connexions et réseaux pertinents, avec des périodes de maturation et de plasticité qui varient selon les fonctions cérébrales. Ce développement permet au nourrisson d'acquérir de nouvelles compétences dépendantes de ses stimulations et en interactions avec son environnement. Nous illustrerons ces mécanismes pour les modalités relatives au toucher, à la vision et au langage, à travers des études récentes réalisées chez le nourrisson en neuroimagerie. Explorer le développement précoce du cerveau est essentiel pour envisager comment l'espèce humaine a pu développer des fonctions cognitives élaborées, ainsi que pour comprendre les mécanismes sous-jacents à de nombreux troubles du neurodéveloppement de l'enfant.





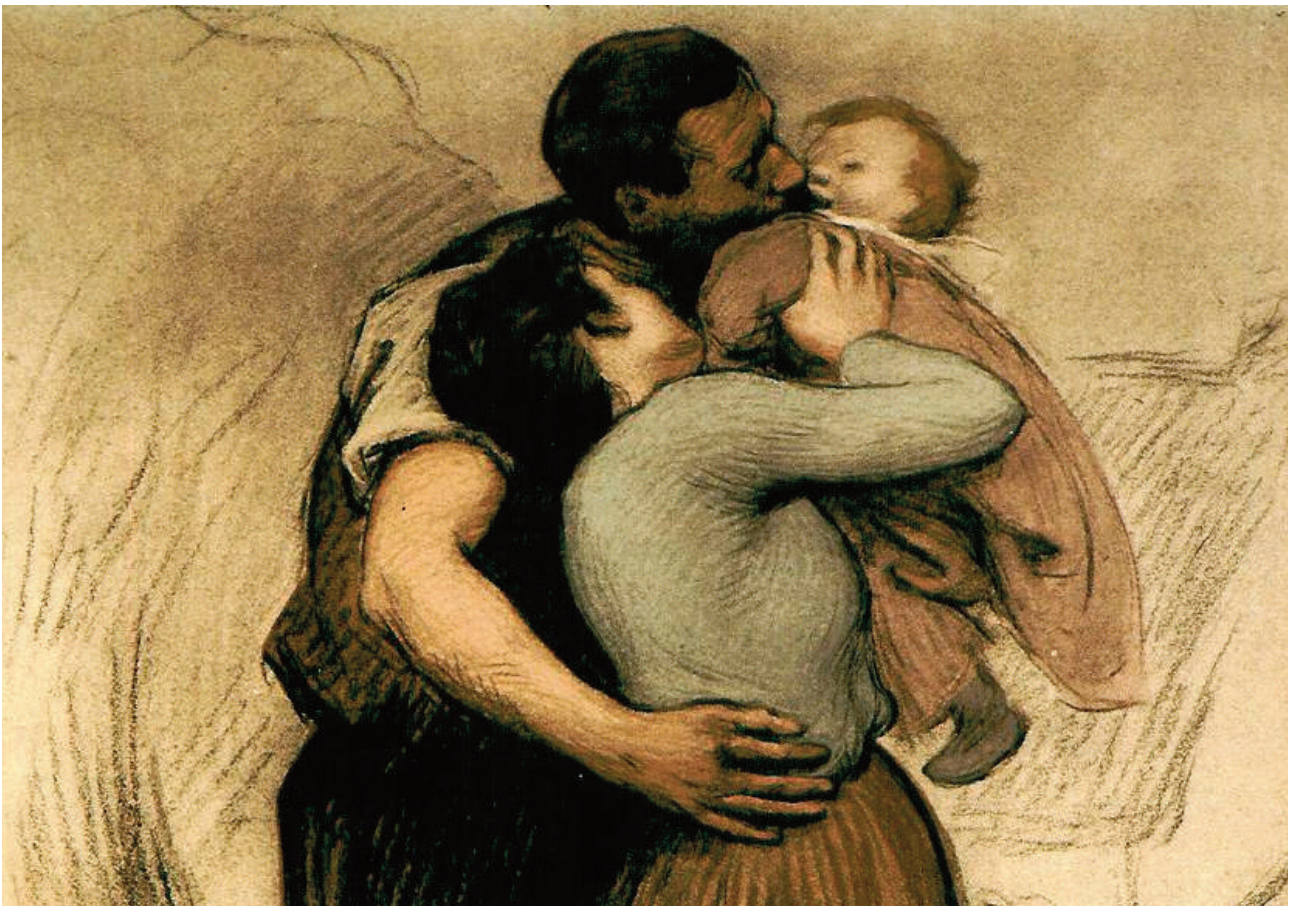
Jean-Michel HASCOET

Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine, professeur de pédiatrie-néonatalogie, faculté de médecine de l'université de Lorraine

Professeur de Pédiatrie-Néonatalogie, chef de service à la maternité A. Pinard à Nancy, Jean-Michel Hascoet a obtenu un Master à l'université Paris V et réalisé un *fellowship* à l'université Vanderbilt aux Etats-Unis. Il est diplômé de l'université de Nancy. Membre honoraire de l'Académie américaine de pédiatrie et président du Conseil scientifique de faculté, ses travaux concernent la médecine préventive, la physiologie et la pharmacologie du développement. Il est auteur dans plus de 130 publications et a contribué à de nombreux ouvrages d'enseignement médical.

Impact de l'environnement parental sur le développement psychosomatique de l'enfant

Dès la naissance, la qualité de la relation parents-enfant influence le développement psychosomatique. Des travaux en neurobiologie suggèrent l'existence d'une relation étroite entre les systèmes de réponse au stress et l'adaptation à la maternalité. Chez l'enfant, l'influence du maternage sur sa réactivité au stress est médiée par des modifications de l'expression génique : des altérations épigénétiques liées à l'environnement expliquent les troubles du développement des enfants issus de contextes familiaux difficiles. Ainsi, le pronostic des enfants nés prématurés est-il corrélé au niveau socio-économique des familles. D'autres situations induisant un stress intense comme une rupture familiale ou des violences intraconjugales entraînent des retards de croissance. Ces situations s'accompagnent aussi d'un fort coût sociétal avec une surconsommation de médicaments contre la dépression, l'anxiété et les troubles du comportement. Toutefois, ce n'est pas une fatalité. Les études d'intervention montrent une efficacité quant à la résilience des enfants. Celle-ci permet de rompre le cercle vicieux d'une transmission intergénérationnelle de la pauvreté de par le stress induit par la pauvreté elle-même.



Olivier CLARIS

Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine, chef de service de néonatalogie et réanimation néonatale, hôpital Femme Mère Enfant, Lyon et professeur à l'université Claude Bernard Lyon I

Olivier Claris est professeur de pédiatrie à l'université Claude Bernard Lyon I et chef de service de néonatalogie et réanimation néonatal aux Hospices civils de Lyon dont il est également le président de la Commission médicale d'établissement. Ses recherches ont porté sur la prise en charge respiratoire des pathologies néonatales, les lésions cérébrales périnatales et leurs conséquences, la croissance et la nutrition. Il s'intéresse particulièrement à l'interaction hôte-environnement et ses conséquences sur la santé à l'âge adulte. Il est aussi président des sections médicales du Conseil national des universités.



Nutrition et contaminants environnementaux

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des produits chimiques, isolés ou sous forme de mélanges, capables d'interférer avec un fonctionnement hormonal. Parmi les 85 000 agents chimiques commercialisés, au moins 1 000 d'entre eux sont reconnus comme PE, et certains ont été retrouvés dans le placenta, le liquide amniotique et le sang cordonnal. L'hypothèse de l'origine développementale de certaines maladies repose sur la notion d'une période critique au cours du développement sensible à des modifications de la nutrition et à des facteurs environnementaux modifiant l'expression des gènes et l'organisation tissulaire.

Le syndrome métabolique est une conséquence tardive de la malnutrition *in utero*, et comporte obésité, résistance à l'insuline, diabète de type 2 et accidents vasculaires.

Il a été retrouvé un lien entre l'exposition prénatale au plomb et la méthylation génomique de l'ADN dans le sang du cordon chez l'homme. Dans différents modèles animaux, l'exposition pendant la gestation aux phtalates ou au bisphénol modifie l'ultrastructure pancréatique et favorise la survenue à l'âge adulte d'une intolérance glucidique.

PERTURBATEURS

ENDOCRINIENS



Philippe SANSONETTI

Membre de l'Académie des sciences, coordinateur du consortium Afribiota, Institut Pasteur, professeur au Collège de France

Philippe Sansonetti est médecin, infectiologue de formation. L'essentiel de sa carrière de recherche s'est déroulée à l'Institut Pasteur où il dirige l'unité de Pathogénie microbienne moléculaire et unité Inserm 1202. C'est un expert des mécanismes moléculaires et cellulaires des maladies infectieuses et de la relation symbiotique entre l'hôte et son microbiome. Depuis 2008, il est professeur au Collège de France, titulaire de la « Chaire de Microbiologie et Maladies Infectieuses ». Il coordonne avec Pascale Cossart le LabEx « Biologie Intégrative des Maladies Infectieuses Emergentes » à l'Institut Pasteur. En 2017, il a publié « Vaccins » aux Editions Odile Jacob, un plaidoyer engagé pour la vaccination et son rôle clé en Santé Publique.

En collaboration avec



Pascale VONAESCH

Co-coordinateur du Consortium Afribiota, Institut Pasteur

Pascale Vonaesch, PhD, est microbiologiste avec un intérêt en santé publique. Depuis cinq ans, elle coordonne avec Philippe Sansonetti, le projet Afribiota qui vise à élucider la pathophysiologie de la malnutrition chronique chez des enfants en Afrique. Dans ses travaux scientifiques, elle s'intéresse au microbiote et à son rôle dans l'homéostasie intestinale et la nutrition. Récemment, elle a pu démontrer la présence d'une signature microbiologique spécifique chez les enfants malnutris qui est conservée entre plusieurs pays et potentiellement impliquée dans la pathophysiologie de ce syndrome.

Identification d'une dysbiose intestinale signant l'entéropathie environnementale pédiatrique associée au retard de croissance infantile : premiers résultats du projet Afribiota en Afrique sub-saharienne

L'entéropathie environnementale pédiatrique (PEE) est généralement considérée comme l'étiologie principale de la malnutrition dans les pays à faibles revenus, principalement d'Afrique sub-saharienne. Ses conséquences majeures sont le retard de croissance et de développement psychomoteur, en particulier des fonctions cognitives. La PEE est marquée par une inflammation chronique de bas niveau du duodéno-jéjunum, un raccourcissement des villosités intestinales et la prolifération incontrôlée d'une flore de la portion haute de l'intestin grêle dont la composition exacte restait à préciser afin de comprendre son rôle dans la physiopathologie de la maladie.

Dans une étude contrôlée portant sur un millier d'enfants (malnutris avec retard de croissance et normonutris de taille normale) de 2 à 5 ans en République centrafricaine (Bangui) et à Madagascar (Tananarive), nous avons pu montrer l'existence d'une dysbiose duodénale marquée par la présence massive de taxa bactériens de la flore orale/gingivale et rhinopharyngée (culture et métataxonomie 16S). Ces mêmes taxa offrent en métataxonomie 16S une signature dans les fèces d'enfants en retard de croissance en comparaison des enfants normonutris appariés de taille normale.

Ce résultat inattendu en regard de la surcroissance anticipée de bactéries entériques, éventuellement entéropathogènes, offre la possibilité d'un diagnostic microbiologique du PEE, ainsi que des éléments de compréhension de sa physiopathologie et des pistes solides pour des interventions prophylactiques et thérapeutiques.





INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Inscriptions ouvertes au public dans la limite des places disponibles.

www.academie-sciences.fr

(rubrique «prochains évènements»)

