

*Physiologie digestive, microbiote*

JFN2021-ABS-216

**Un nouveau modèle murin de la malnutrition aiguë sévère infantile révèle un défaut de l'immunité de la plaque de Peyer ainsi qu'une altération du microbiote et du profil métabolomique.**

Fanny Hidalgo-Villeda<sup>1, 2, 3</sup>, Matthieu Million<sup>3, 4</sup>, Catherine Defoort<sup>5</sup>, Flavie Sicard<sup>5</sup>, Margaux Lagier<sup>1</sup>, Camille Wagner<sup>1</sup>, Cynthia Arroyo-Portilla<sup>1, 6</sup>, Lionel Chasson<sup>1</sup>, Thomas Vannier<sup>7</sup>, Jean-Pierre Gorvel<sup>1</sup>, Hugues Lelouard<sup>1</sup>, Julie Tomas<sup>\* 1</sup>

<sup>1</sup>Aix Marseille Univ, CNRS, INSERM, CIML, Marseille, France, <sup>2</sup>Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Tegucigalpa, Honduras, <sup>3</sup>IHU-Méditerranée Infection, <sup>4</sup>Ird, Ap-hm, Mephi, Aix Marseille Univ, <sup>5</sup>Aix Marseille Univ, INSERM, INRA, C2VN, CriBioM, Marseille, France, <sup>6</sup>Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica, <sup>7</sup>Multi-Engineering Platform, CENTURI, Marseille, France

**Discipline:** Expérimental/mécanismes cellulaires et moléculaires

**Présentation préférée:** ORAL

**Introduction et but de l'étude:** La malnutrition aiguë sévère (SAM) touche 16,4 millions d'enfants dans le monde, dont un tiers a actuellement accès à un traitement utilisant des aliments thérapeutiques comme le Ready to Use Therapeutic Food (RUTF). Malgré les effets positifs de ces régimes sur le court terme, la mortalité reste élevée et les survivants souffrent d'effets indésirables à long terme. Cette situation non résolue met en évidence la nécessité de multiplier les études transversales pour garantir un rétablissement à long terme. Le but de cette étude est la caractérisation fine des altérations immunitaires et microbiennes induites par la SAM au niveau de l'intestin grêle et de la plaque de Peyer afin d'apporter des solutions curatives durables.

**Matériel et méthodes:** Nous avons développé un modèle murin qui récapitule les principales caractéristiques de la SAM chez l'enfant. Nous avons étudié par cytométrie en flux et par microscopie confocale le profil immunitaire inné et adaptatif de l'intestin grêle. Nous avons déterminé la composition et l'organisation spatiale du microbiote intestinal par séquençage du gène codant l'ARNr 16S et par hybridation *in situ* par fluorescence. L'analyse des acides gras à chaînes courtes a été réalisée par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

**Résultats et Analyse statistique:** Dans notre modèle murin, le régime responsable de la SAM altère la croissance des souris (WH-Z score  $-4,96 \pm 1,43$ , P-value  $< 0,0001$ ) et entraîne une atrophie des plaques de Peyer et des villosités ( $241,57 \pm 19,71 \mu\text{m}$  vs  $186,83 \pm 5,13 \mu\text{m}$ , P-value  $< 0,0001$ ). Un état inflammatoire caractérisé par une augmentation de la perméabilité intestinale et de la sécrétion de la lipocalin-2 fécale (P-value  $< 0,0001$ ) est observé. Les souris SAM ont deux fois moins de cellules dendritiques exprimant le lysozyme dans les plaques de Peyer que les souris normo-nutries (P-value  $< 0,001$ ), et accusent un déséquilibre dans la balance Treg/Th17 (P-value  $< 0,5$ ). L'analyse de la composition du microbiote intestinal des souris SAM révèle une diminution des genres *Akkermensia* et *Candidatus Arthromitus*. Ce microbiote est également inhabituellement proche de l'épithélium et la concentration en butyrate est divisée par deux (P-value  $< 0,01$ ). Contrairement au RUTF, la consommation d'un régime standard, deux semaines après avoir induit la SAM, permet un retour progressif à un phénotype de souris normo-nutries. L'immunité intestinale ainsi que la composition du microbiote intestinal restent altérées dans les deux cas.

**Conclusion:** Ces données suggèrent que la restauration des défenses immunitaires et microbiennes est en retard sur la récupération anthropométrique et qu'il y a une vraie nécessité d'optimiser la composition des régimes thérapeutiques.

**Conflits d'intérêts:** Aucun conflit à déclarer