



**HAL**  
open science

# Les probiotiques chez la femme enceinte et le nourrisson

Juliette Delvoye

► **To cite this version:**

Juliette Delvoye. Les probiotiques chez la femme enceinte et le nourrisson. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03897922

**HAL Id: dumas-03897922**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03897922v1>**

Submitted on 14 Dec 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

*Thèse pour l'obtention du*

***Diplôme d'Etat de Docteur en pharmacie***

*Présentée et soutenue publiquement par  
DELVOYE Juliette  
Née le 5 mai 1994  
Le 25 novembre 2022*

---

**LES PROBIOTIQUES CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET  
LE NOURRISSON**

---

**Sous la direction de Emmanuelle BARRON**

Les membres du jury :

Mr QUIGNARD Jean-François  
Mme BARRON Emmanuelle  
Mr IRIART Antoine

Président du jury  
Directrice de thèse  
Examineur  
Membre du jury  
Examineur  
Membre du jury

Mme DESORMEAUX Marion

## Remerciements :

À vous Mr Quignard d'avoir accepté de m'accorder du temps et d'être le président du jury de ma soutenance de thèse.

À vous Mme Barron de vous être rendu disponible afin de me soutenir dans mon travail malgré le temps que j'ai pris à le réaliser.

À Mme Desormeaux Marion, tu m'as donné le goût à ce métier, donné l'envie de l'exercer pour les plus belles raisons, j'espère parvenir à construire un jour ce que tu as accompli tant sur le plan professionnel que sur la personne que tu es.

À vous Mr Iriart, vous m'avez accordé votre confiance alors même que je n'étais pas l'ombre de la pharmacienne que je vais pouvoir devenir en exerçant à vos côtés. Merci pour ce quotidien professionnel si facile et naturel.

À vous Mr Krafft, pour les mêmes raisons que votre associé je ne vous dirai jamais suffisamment merci. Pour votre profonde gentillesse et bienveillance, pour vos leçons d'humanité et votre conception de la vie. J'ai toujours l'image de vous taillant vos oliviers.

À toi Laura, qui m'a beaucoup appris en 2 années, à ta positivité légendaire, j'espère un jour retravailler avec toi et avoir des projets fous.

À vous l'équipe de la pharmacie pour votre patience, indulgence, et votre bonne humeur.

À mes parents et mon frère qui ont toujours été derrière moi, sans qui je n'aurais jamais fait ce cursus, sans qui je n'aurais pas su croire en moi, merci d'avoir supporté mes moments de doutes sans jamais arrêter de me soutenir. Merci de m'avoir autant donné et de rester le repère dont j'aurai toujours besoin pour avancer.

À vous mes trois grands parents, qui m'avez soutenu, écouté, accueillis, et remonté le moral durant toutes ces années pendant les concours, partiels etc... Merci pour la fierté que je peux lire dans vos yeux.

À toi Patrick, qui m'a rassuré, mis sur la piste, appris à utiliser Zotero, qui m'a tant facilité la tâche, et pour les heures que tu as passé à relire mon travail, merci d'avoir été là.

À toi Béa, qui es à l'écoute, qui veux être présente, et qui me soutiendras toujours.

À vous les amis, Alizée, Rania, Valentine, Flora, Nico, Lisa, Gaby, Lisa, Quentin, sans lesquels ces années de concours et d'études auraient été bien différentes... Merci d'être là et que l'on continue à vivre tant de chose!!!!

Plus largement, merci à tous ceux qui m'entourent chaque jour,

À toi, qui m'a donné ces derniers souffles d'envie pour finaliser ce travail, et avec qui j'ouvre un nouveau chapitre de mon aventure...

TABLE DES MATIERES :

<b>Partie 1 : Le microbiote chez la femme enceinte.....</b>	<b>9</b>
A. Définition du microbiote.....	9
B. Le Microbiote intestinal.....	10
<b>1- Composition :</b>	
a) Les entérotypes	
b) Principaux rôles	
<b>2-Déséquilibres (dysbioses) du microbiote et pathologies qui en découlent</b>	
a) <u>Développement d'un système immunitaire immature</u>	
b) <u>Conséquences du déséquilibre de la maturation du système immunitaire</u>	
c) <u>Existe-t-il une influence du microbiote maternel sur celui de l'enfant avant même qu'il soit né?</u>	
C. Microbiote vaginal.....	19
<b>1- Composition</b>	
<b>2- Evolution de la composition au cours de la grossesse</b>	
<b>3- Déséquilibres du microbiote et pathologies qui en découlent</b>	
a) <u>Caractéristiques de la vaginose</u>	
d) <u>Diagnostic de la vaginose</u>	
e) <u>Les risques engendrés par la vaginose ou candidose vaginale lors de la grossesse</u>	
D. Microbiote des glandes mammaires.....	28
<b>1- Mise en place de la lactation</b>	
a) <u>Physiologie</u>	
b) <u>Modification du microbiote</u>	
<b>2- Composition du lait</b>	
a) <u>Preuves de l'existence d'un microbiote</u>	
b) <u>Autres composants du lait</u>	
<b>3-Influence de l'environnement sur le microbiote des glandes mammaires</b>	
<b>Partie 2 : Le microbiote du fœtus et du nouveau né.....</b>	<b>35</b>
A. Durant la grossesse.....	35
<b>1-Existe il un microbiote placentaire ?</b>	
<b>2-Existe il un microbiote foetal ?</b>	
B. Les deux premières années de vie.....	39
<b>1-L'accouchement</b>	
a) <u>Différence de microbiote selon l'accouchement</u>	
b) <u>Impact du microbiote sur la maturation du système immunitaire local</u>	
c) <u>Le mode d'accouchement influence-t-il l'apparition de certaines pathologies?</u>	
<b>2- L'allaitement</b>	
a) <u>Facteur protecteur contre les maladies de type atopique?</u>	
b) <u>Facteur protecteur contre les maladies auto immunes ou métaboliques?</u>	
c) <u>L'alternative à l'allaitement: le lait artificiel</u>	
<b>3-Mise en place de l'alimentation variée</b>	
a) <u>les grandes étapes de modification du microbiote</u>	
b) <u>L'impact de l'introduction des aliments solides</u>	
<b>4-Pathologies de la petite enfance et microbiote</b>	

<b>Partie 3 : Intérêts des probiotiques dans la prise en charge.....</b>	<b>54</b>
<b>de la femme enceinte puis du nouveau né</b>	
A. Les Probiotiques et prébiotiques.....	54
<b><u>1- Définitions</u></b>	
<b><u>2- Réglementation</u></b>	
<b><u>3- Mécanismes d'action</u></b>	
<b><u>4- Les grands domaines d'utilisation</u></b>	
B. Intérêt durant les premières années de vie.....	60
<b><u>1- Les grands domaines d'utilisation</u></b>	
a) <u>En gastro entérologie</u>	
b) <u>Supplémentation des laits artificiels</u>	
<b><u>2- Souches utilisées et preuves d'efficacité</u></b>	
a) <u>La sphère gastro intestinale</u>	
b) <u>Les probiotiques de l'immunité</u>	
C. Utilisation chez l'adulte et la femme enceinte.....	64
<b><u>1- Les domaines d'utilisation</u></b>	
<b><u>2- Souches utilisées et preuves d'efficacité</u></b>	
a) <u>En gastro entérologie</u>	
b) <u>Dans l'immunité</u>	
c) <u>Pour la candidose vulvo-vaginale et dans les vaginoses</u>	
d) <u>Pour la prise en charge de la cystite aiguë simple</u>	
<b><u>3- L'utilisation des probiotiques chez la femme enceinte a-t-elle un impact sur le nouveau né</u></b>	
a) <u>Preuves de l'existence d'un dialogue bactérien mère/enfant</u>	
b) <u>L'effet des probiotiques est-il transmis à l'enfant?</u>	
c) <u>Les domaines de recherches actuels</u>	

## Table des figures:

<u>Figure 1:</u> Le microbiote intestinale (2).....	10
<u>Figure 2:</u> Métabolites produits par le microbiote intestinal et leurs impacts sur les réponses immunitaires (4).....	13
<u>Figure 3:</u> Corrélacion entre prise d'antibiotiques et risque d'hospitalisation (6).....	16
<u>Figure 4:</u> Robustesse du lien entre antibiothérapie et hospitalisation quelle soit la cause de l'antibiothérapie (6).....	16
<u>Figure 5:</u> Effet dose/réponse de l'antibiothérapie sur les risques d'hospitalisation. (6)...	15
<u>Figure 6:</u> La structure du sein (22).....	28
<u>Figure 7:</u> Modification du microbiote durant la lactation (25).....	28
<u>Figure 8:</u> L'origine du microbiote des glandes mammaires (28).....	29
<u>Figure 9:</u> Taux d'abondance bactérienne selon le mode de naissance (45).....	41
<u>Figure 10:</u> Flore commensale et modulation de l'immunité (46).....	42
<u>Figure 11:</u> La diversité phylogénétique au cours du temps (59).....	48
<u>Figure 12:</u> Weaning Reaction (62).....	51
<u>Figure 13:</u> Evolution de la définition des Probiotiques (67).....	54

## Table des tableaux:

<u>Tableau 1:</u> Score de Nugent (13).....	19
<u>Tableau 2:</u> Répartition des CST chez les femmes en dehors de la grossesse. (13).....	20
<u>Tableau 3:</u> Répartition des échantillons dans chaque type d'état de communauté en fonction du statut de grossesse (15).....	23
<u>Tableau 4:</u> Répartition des CST selon le type de naissance et caractéristiques principales des lactobacilles (16).....	24

## Liste des Acronymes

OMS: Organisation mondiale de la santé

HMO: human milk oligosaccharide

2'FL: 2'-fructosyllactose

FAO: Food and Agriculture Organization of the United Nations

# Introduction

« Les mille premiers jours » correspondent à la période allant de la conception de l'enfant, à la fin de sa deuxième année de vie. Les expériences vécues par la mère pendant la grossesse et par l'enfant durant cette période peuvent avoir des conséquences sur son développement, conditionner sa santé et son bien être tout au long de sa vie.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, ces 1000 jours constituent « une fenêtre unique de sensibilité au cours de laquelle l'environnement sous toutes ses formes qu'il soit nutritionnel, écologique, ou socio économique et le mode de vie, créent des marques sur le génome, programmant la santé et le risque futur de maladie d'un individu pour la vie. Une susceptibilité ou une résistance à développer, plus tard, l'ensemble des maladies chroniques non transmissibles de l'adulte peut ainsi se créer, au gré des évolutions du contexte, notamment nutritionnel. »

Pendant la grossesse, l'organisme maternel subit de nombreuses transformations pour accueillir l'enfant. Des apports nutritionnels et micro-nutritionnels appropriés sont nécessaires pour couvrir ces besoins pendant la grossesse et l'allaitement. Toutes ces transformations permettront aux femmes en bonne santé de mener à terme une grossesse normale.

Plus récemment le concept de microbiote est devenu le nouvel acteur du bon déroulement de ces mille premiers jours. Les recherches sur les interactions entre hôte et microbiote ont montré une implication directe des micro-organismes de la mère dans le déroulement de la grossesse mais également dans la santé de l'enfant à naître.

C'est pendant cette période que les microbiotes, en particulier le microbiote intestinal, s'établissent chez l'enfant.

Ces dernières années, de nombreuses études scientifiques montrent que le bon établissement de celui-ci jusqu'à l'âge de 3 ans est capital pour la santé future de l'enfant.

Au vu de ces découvertes peuvent découler les problématiques suivantes :

- Durant la grossesse quels sont les changements physiologiques et quel est l'impact sur le microbiote maternel ?
- Quand et comment se met en place le microbiote intestinal chez l'enfant ?
- Quels sont les facteurs prénataux et postnataux influençant la mise en place du microbiote ?
- Quelles sont les répercussions de l'établissement d'un microbiote intestinal déséquilibré sur la santé de l'enfant et de l'adulte en devenir ?
- Peut-on favoriser le bon établissement du microbiote ?

Des éléments de réponses à ces questions sont apportés dans ce travail.



# Partie 1 : Le microbiote chez la femme enceinte

## A. Définition du microbiote

Le microbiote correspond à l'ensemble des micro organismes qui vivent et se développent dans un environnement particulier. Ces micro organismes peuvent être des bactéries, virus, parasites, ou champignons non pathogènes que l'on dit alors commensaux.

Notre organisme est constitué d'un grand nombre de microbiotes que l'on peut identifier en fonction de leur localité : peau, sphère ORL (ortho-rhino-laryngée), génitale, intestinale.

Pour situer l'importance de ce microbiote il faut savoir que 100 000 milliards de bactéries habitent notre tube digestif, il y a 100 fois plus de bactéries dans notre ventre que de cellules dans notre corps, nous avons plus d'ADN bactérien que d'ADN humain, ceci représente entre 1 et 2 kilos de bactéries.

« Il y a 1000 fois plus de bactéries dans chacun d'entre nous que d'étoiles dans notre galaxie. Ce microcosme dans le macrocosme est l'écosystème le plus dense de la planète » (1)

Ces bactéries nous colonisent dans les premières journées de vie. Les premières à s'installer vont sélectionner les nouvelles arrivantes jusqu'à se stabiliser et composer une signature personnelle.

Le rôle de ce microbiote est de mieux en mieux connu, avec ses fonctions immunitaires, digestives, métaboliques, neurologiques.

La plus étudiée aujourd'hui est la fonction digestive : nous ne pouvons digérer qu'une petite partie de la nourriture que nous mangeons, les bactéries nous aident à digérer le reste et nous en retirons l'énergie.

Nous sommes l'hôte de ces bactéries, et en échange elles convertissent notre nourriture en énergie, nous aident à déterminer ce qui est toxique ou non pour notre corps en éduquant notre système immunitaire et en l'informant des dangers potentiels. C'est par cette exposition aux bactéries que le système immunitaire est efficace et reconnaît les corps pathogènes de ceux qui ne le sont pas, et que l'on peut considérer comme commensaux.

Ce microbiote est bien évidemment soumis au cours de la vie à des événements et contextes qui le modifient et qui auront une répercussion plus ou moins importante et durable sur la santé de l'individu. Lorsque celui ci est touché, on peut alors parler de dysbiose, qui qualifie le déséquilibre quantitatif ou fonctionnel du microbiote, pouvant

toucher les fonctions immunitaires, digestives, métaboliques, neurologiques et ainsi contribuer à l'apparition de certaines pathologies.

Parmi les facteurs déterminants au cours de la vie, impliquant sa mise en place, on peut compter la naissance (césarienne ou voie naturelle), l'alimentation des premiers mois (allaitement ou biberon), la prise d'antibiotiques par la mère au cours de la grossesse ou chez l'enfant durant les premières années de vie, l'excès d'hygiène, la mise en place de la diversification alimentaire. Tous ces facteurs ayant un impact sur la richesse quantitative et qualitative du microbiote. (2)

## B. Microbiote intestinal

### 1. Composition

Il se situe principalement dans l'intestin grêle et le colon (peu au niveau de l'estomac, du fait de l'acidité gastrique). Il est constitué de bactéries, en grande majorité, mais également de virus (des phages qui ciblent les bactéries et les sélectionnent) et de champignons.

Le microbiote intestinal est unique pour chaque individu. Il existe environ 160 espèces colonisant la sphère digestive, la répartition de ce microbiote est illustrée dans la figure ci dessous.

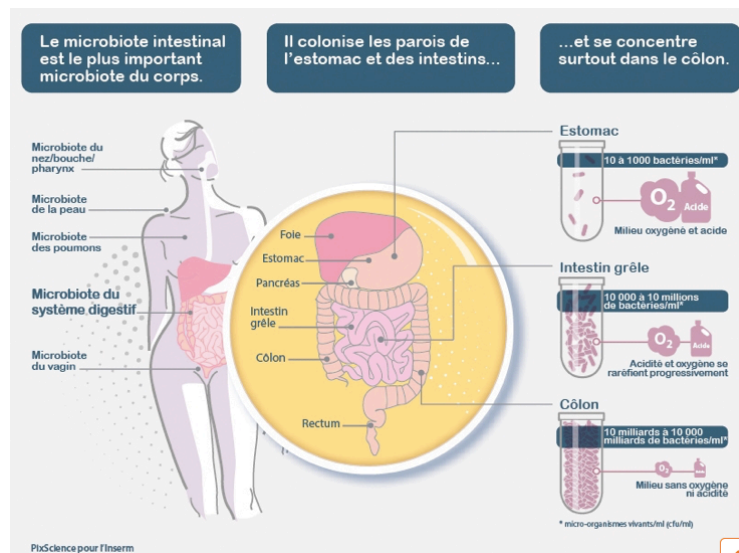


Figure 1: Le microbiote intestinal (2)

Le génome bactérien a été séquencé et il en ressort un catalogue de trois millions de gènes. De ce séquençage ressortent trois groupes homogènes de population selon l'espèce qui prédomine au sein du microbiote : Bacteroides (entérotipe 1), Prevotella (entérotipe 2) et Ruminococcus (entérotypes 3). (2)

### a) Les entérotypes

Ces trois groupes précédemment cités sont appelés entérotypes. La différence de ces groupes de bactéries réside dans leur capacité à convertir la nourriture en énergie : chacun d'entre eux produit des vitamines, mais à des intensités différentes. Il est établi que ces groupes ne sont ni liés à une situation géographique, ni à l'ethnie, ni au sexe, ni à l'âge. On ne sait pas encore comment il se détermine, ni pourquoi certaines espèces se développent plus que d'autres, mais il est possible de classer les individus dans un de ces trois groupes. (1)

C'est en combinant 22 métagénomés fécaux d'individus de quatre pays qu'ont été identifiés ces trois groupes non spécifiques à une nation ou continent. On constate donc l'existence de ces trois états symbiotiques bien équilibrés qui répondent différemment aux régimes alimentaires et à la prise de médicaments. Ces entérotypes sont principalement déterminés par la composition des espèces et notamment par leur fonction moléculaire :

- **L'entérotype 1** est enrichi en Bacteroides, qui coexistent avec d'autres par exemple les Parabacteroides. Cet entérotype semble tirer l'énergie des glucides et protéines principalement par fermentation. Ces genres étroitement apparentés ont un potentiel saccharolytique très large avec des gènes codant la dégradation de ces substrats.

- **L'entérotype 2** est enrichi en Prevotella avec Desulfovibrio, qui agissent en synergie pour la dégradation des glycoprotéines.

- **L'entérotype 3** est le plus fréquent et est enrichi en Ruminococcus avec Akkermansia, tout deux riches en espèces capables de dégrader les glycoprotéines, mais aussi de permettre leur hydrolyse afin de faciliter l'absorption des sucres simples.

Ces entérotypes sont également efficaces dans le métabolisme des vitamines, les trois groupes répondent à ces fonctions, au détail que l'entérotype 1 est enrichi dans la biosynthèse de biotine (vitamine B8), riboflavine (vitamine B2), pantothénate (vitamine B5) et ascorbate (vitamine C), alors que l'entérotype 2 dans la biosynthèse de thiamine (vitamine B1) et folate (vitamine B9). (3)

Ce sont ces différentes spécificités qui induisent une réponse différente à l'alimentation ou encore aux médicaments, mais nous n'arrivons pas encore à déterminer les liens entre les individus dans leur appartenance à tel ou tel entérotype.

### b) Principaux rôles du microbiote

Le rôle le plus connu de ce microbiote est dans la digestion par la fermentation des substrats et résidus alimentaires non digestibles, l'assimilation de nutriments par des enzymes non synthétisées par notre organisme, l'hydrolyse de l'amidon, de la cellulose, des polysaccharides, la synthèse de certaines vitamines notamment B et K, et la régulation

de plusieurs voies métaboliques (absorption des acides gras, du calcium, du magnésium).

Ce microbiote joue également un rôle dans le fonctionnement de l'épithélium intestinal notamment concernant la motricité du tube digestif, mais aussi dans le fonctionnement du système immunitaire intestinal. Il joue un rôle de barrière aux antigènes auxquels l'organisme est exposé dès la naissance par l'alimentation ou d'origine microbienne.

La richesse de ce microbiote est importante. On comprend aujourd'hui que plus celui-ci sera varié et en quantité importante, plus l'organisme a de chance d'être en bonne santé. Inversement, si le microbiote se raréfie, s'atrophie et si sa diversité diminue, cela peut exposer à un certain nombre de risques pour la santé. On l'observe notamment chez les patients atteints de diverses pathologies qui présentent très souvent un microbiote plus rare et moins diversifié.

## **2. Déséquilibres (Dysbioses) du microbiote et pathologies qui en découlent**

### ***a) Développement d'un système immunitaire immature***

Le microbiote est nécessaire dans la maturation du système immunitaire intestinal, il le rend performant dans la sélection entre les espèces commensales et pathogènes. Par sa présence, et sa grande diversité, il va éduquer les cellules de l'immunité à reconnaître les corps étrangers sans risque pour l'organisme, de ceux qui seront des pathogènes.

Par cette maturation il est très fortement lié aux processus inflammatoires induits par ces cellules immunitaires. L'inflammation est un mécanisme essentiel au bon équilibre de notre microbiote et à l'élimination des corps pathogènes. En effet une partie des bactéries (bactéries Gram négatives) présentent des composants particuliers que sont les lipopolysaccharides (LPS) considérés comme des antigènes (entités n'étant pas reconnues comme faisant partie du « soi ») par le système immunitaire. Ces LPS provoquent une réaction immunitaire des cellules de l'immunité intestinales (macrophages par exemple) pouvant provoquer une inflammation. Celle-ci engendre une augmentation de la perméabilité de la paroi intestinale qui provoque le passage dans le sang des LPS induisant un processus inflammatoire répandu dans d'autres tissus.

Il faut donc un microbiote ayant une grande richesse pour éduquer au mieux le système immunitaire afin qu'il soit le plus sélectif possible dans le déclenchement des réactions inflammatoires, ainsi qu'un bon équilibre entre bactéries pro-inflammatoires (aidant l'élimination des pathogènes) et anti-inflammatoires (calmant les processus d'inflammation) pour ne pas déclencher de maladie chronique type auto-immune ou métabolique. (4)

PSA = polysaccharide A  
 Th17 = effecteur pro-inflammatoire  
 Treg = anti inflammatoire  
 SFB= bactéries segmentées filamenteuses  
 CD= cellule dendritique  
 HDAC : histones deacétylases

Le peuplement de la muqueuse intestinale contribue à la maturation du système immunitaire. On constate un équilibre de la stimulation des voies inflammatoires et anti-inflammatoires par le microbiote intestinal et ses métabolites (illustré par la figure ci contre). Les métabolites sont les médiateurs les plus importants du dialogue entre le microbiote et l'immunité adaptative.

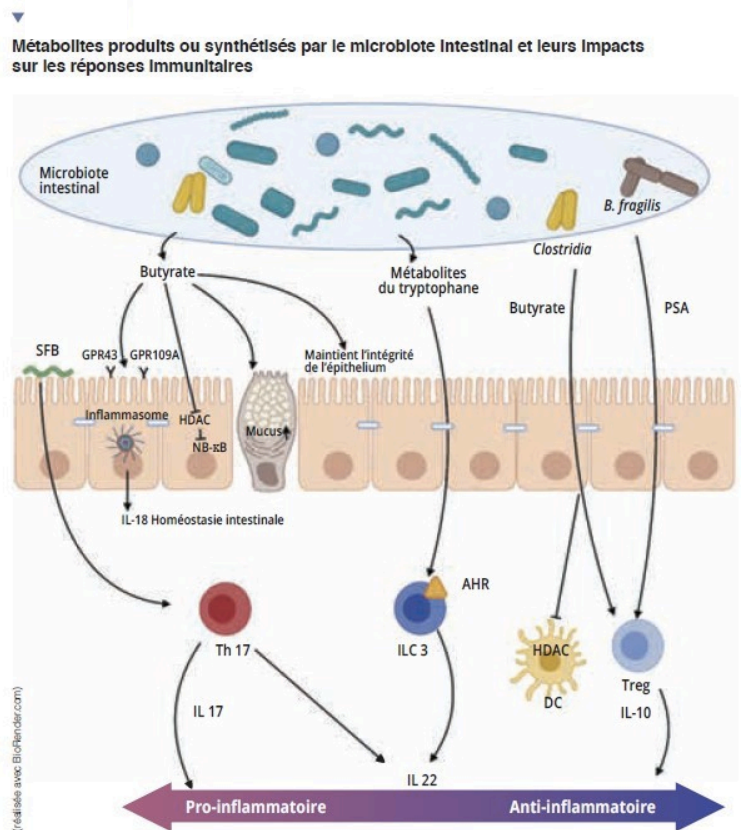


Figure 2: Métabolites produits par le microbiote intestinal et leurs impacts sur les réponses immunitaires. (4)

### b) Origines du déséquilibre de la maturation de ce système immunitaire

De nos jours les maladies chroniques type auto-immunes ou métaboliques sont très répandues : aujourd'hui une personne sur quatre possède un microbiote appauvri. (1) Des études comparatives ont été faites entre les microbiotes de personnes ayant un mode vie urbain et celui de personnes évoluant au sein d'une population de chasseurs-cueilleurs africains. Il est constaté que les personnes de cette population possèdent un microbiote bien plus varié et équilibré que celui d'un humain urbanisé. (1)

Certains facteurs peuvent expliquer cette différence de richesse bactérienne et les déséquilibres.

#### - L'alimentation

Elle joue un rôle prépondérant dans la composition de ce microbiote et son équilibre.

**Les Fibres:** dans notre mode de vie occidentale, nous ne consommons plus beaucoup de fibres, ce qui appauvrit considérablement notre flore. Les fibres sont les précurseurs de la formation par les bactéries d'acide gras à chaînes courtes, qui sont des

molécules anti-inflammatoires. Leur diminution augmente donc la prédisposition aux maladies inflammatoires.

**Les additifs alimentaires** (études sur E433: polysorbate 80 qui est un agent de texture et E436: polysorbate 65 qui est un émulsifiant et stabilisant) sont également un facteur étudié. Il est constaté que ceux-ci contribuent également à l'appauvrissement du microbiote, ainsi qu'à l'endommagement de la barrière intestinale, provoquant également des réactions inflammatoires. Il existe donc une forte corrélation entre l'appauvrissement du microbiote et les maladies intestinales inflammatoires (Crohn, rectocolite...). Un déséquilibre de ce microbiote peut favoriser ce type de pathologie, lorsque les bactéries pro-inflammatoires deviennent majoritaires dans le milieu.

**L'alimentation trop riche en graisse** favorise la multiplication de bactéries pro-inflammatoires favorisant également l'insulino-résistance préalable au diabète.

Aujourd'hui, l'obésité est une des pathologies les plus préoccupantes, et l'étude du microbiote est susceptible d'apporter de nouvelles réponses à ce fléau. L'alimentation typique de notre mode de vie urbain diminue et déséquilibre la richesse du microbiote, nous devenons davantage sujets à développer des maladies inflammatoires et métaboliques.

Une étude a été menée pour voir si la modification durable de l'alimentation peut avoir un impact sur ces individus en essayant de stimuler la richesse de leur microbiote et en proposant une alimentation plus équilibrée : 50 personnes en surpoids ou obèses ont suivi un régime restrictif et des conseils diététiques pendant 6 semaines, puis on leur a laissé à nouveau 6 semaines pour constater la stabilisation de leur poids. Les paramètres biologiques, génomiques et environnementaux du microbiote ont alors été étudiés. On a observé que 30 % des patients qui avaient une flore peu diversifiée ont vu leur flore s'enrichir après ce régime avec perte de poids, avec moins d'anomalies lipidiques et moins de réactions inflammatoires. (1) Ceci semble donc prouver que l'alimentation possède un pouvoir important pour la constitution de notre microbiote et donc indirectement sur notre état de santé.

### **- Les antibiotiques**

La prise d'antibiotiques est également un facteur de l'appauvrissement du microbiote des générations actuelles. En effet, si les antibiotiques ont pour objectif de tuer les mauvaises bactéries, ils vont également s'attaquer aux bonnes, et donc à celles constituant notre flore. Les antibiotiques appauvrissent le microbiote en nombre de bactérie mais il atteint également leur diversité phylogénétique. Cette destruction provoque un appauvrissement de ce microcosme et contribue aux différentes maladies détaillées précédemment que sont l'obésité ou encore les maladies auto-immunes. (1)

### c) Existe-t-il une influence du microbiote maternel sur celui de l'enfant avant même qu'il soit né ?

Dans un premier temps, on constate que les souches présentes chez la mère peuvent avoir une forte influence sur la composition ultérieure du microbiote de l'enfant. Une étude met en avant la prédominance des bifidobactéries dans le microbiote des enfants allaités et en bonne santé jusqu'à 6 mois de vie. Il est alors exploré le lien potentiel entre la mère et l'enfant dans la composition de ce microbiote assez spécifique : ces souches de bifidobactéries pourraient-elles être d'origine maternelle ?

L'étude se focalise sur deux espèces de bifidobactérie : *B.bifidum*, qui est l'une des espèces prédominantes retrouvées chez le nourrisson après un mois de vie, et *B.breve*. Les résultats sont les suivants : pour *B.bifidum*, si la mère est porteuse, l'enfant, à un mois, puis à six mois, a de très forte chance de présenter également cette souche dans son microbiote. On constate le même phénomène pour *B.breve*, il perdure dans le microbiote de l'enfant sur le premier mois, mais au bout du sixième mois, on ne constate pas un lien aussi fort que pour *B.bifidum*. Ces résultats supposent que les compositions des microbiotes de la mère et du nouveau né sont liés. C'est une perspective intéressante de recherche concernant le lien entre cette composition microbienne maternelle et les facteurs protecteurs, ou à l'inverse, les facteurs de risque que certains types de microbiote maternel transmis au nouveau né pourraient provoquer. En identifiant les souches en question on pourrait imaginer les anticiper et les moduler pour annihiler certain risque ou au contraire jouer sur des souches protectrices. (5)

Si les microbiotes de la mère et de l'enfant sont bel et bien liés et interagissent, on peut se poser la question de l'impact de la prise des antibiotiques qui « abime » la flore maternelle. En effet, en lien avec la consommation des antibiotiques pendant la grossesse, il est observé des risques de prédisposition à certaines pathologies pour le nouveau né :

#### **- Le cas de l'asthme**

Il est suggéré qu'un microbiote défavorable suite à une prise d'antibiotique chez la femme enceinte peut être à l'origine d'un processus pathologique tel que l'asthme chez le nouveau né. Une étude a été faite sur l'utilisation des antibiotiques chez des femmes enceintes suite à un épisode infectieux respiratoire avec épisode asthmatique et comparé à plus grande échelle à une cohorte nationale sans sélection des naissances entre antécédent asthmatique ou non. Les résultats, illustrés par la figure 3, mettent en évidence une augmentation des risques d'hospitalisation suite à un épisode d'asthme lorsque l'enfant a été exposé par sa mère aux antibiotiques.

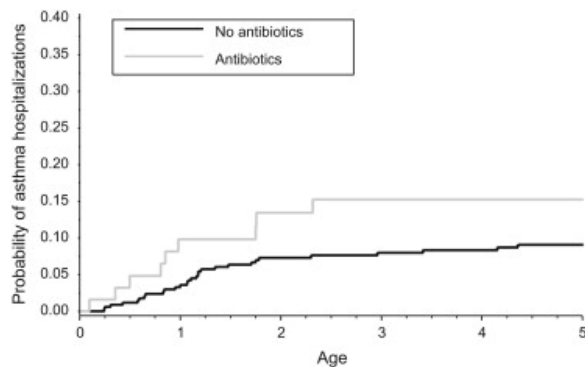


Figure 3: Corrélation entre prise d'antibiotiques et risque d'hospitalisation (6)

Dans la figure 4, deux groupes sont comparés, le premier concernant des mères ayant pris des antibiotiques pour des causes d'infection respiratoire, le second un groupe de mères sous traitement, mais pour des causes autres que des infections respiratoires. Il est constaté que l'effet est tout aussi robuste concernant l'exacerbation des crises d'asthme ensuite chez le nouveau né.

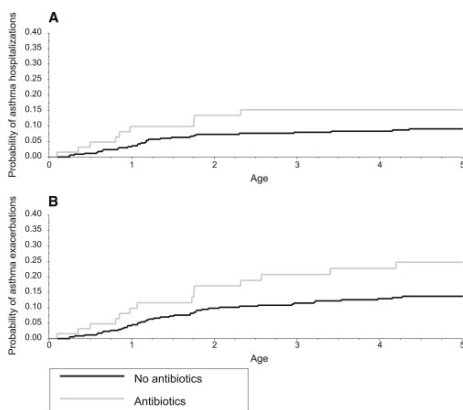


Figure 4: Robustesse du lien entre antibiothérapie et hospitalisation quelle soit la cause de l'antibiothérapie (6)

De plus on constate un réel effet dose/réponse dans la figure 5 avec un risque accru d'hospitalisation à mesure que les prescriptions d'antibiotiques augmentent.

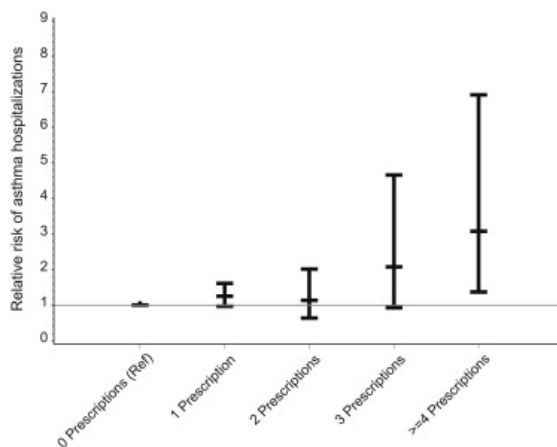


Figure 5: Effet dose/réponse de l'antibiothérapie sur les risques d'hospitalisation. (6)



Ceci appuie l'hypothèse que tout type d'exposition à ce type de traitement est susceptible de développer des épisodes d'asthme potentiellement exacerbés chez le nouveau né. (6) L'antibiothérapie, dans ce cas, ayant modifié et altéré le microbiote de la mère, semble avoir un impact sur la santé future de l'enfant.

#### **- Le cas de l'obésité infantile**

L'hypothèse étant que la prise d'antibiotique et la césarienne sont deux risques d'obésité infantile, ces deux facteurs vont être étudiés comme des facteurs de risque indépendants puis il sera vérifié si leur association renforce le risque d'obésité ou non.

La consommation d'antibiotiques au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, pendant la mise en place du système digestif du fœtus, modifie la population microbienne de la mère, et l'on peut retrouver ces antibiotiques dans la circulation foetale par passage placentaire. Aussi la flore de la mère est également au contact du nouveau-né lors de l'accouchement, ensemençant sa flore.

Il est alors étudié l'impact croisé de la **consommation des antibiotiques** et du **mode d'accouchement** sur l'ensemencement de la flore du nourrisson, afin de comprendre l'effet cumulatif de ces deux facteurs de risque sur l'obésité.

436 enfants ont pu être suivis et pesés, le pourcentage de leur masse grasseuse a été calculé jusqu'à l'âge de 7 ans.

**Il est constaté que les enfants nés de mères ayant pris des antibiotiques au cours des deuxième et troisième trimestre de grossesse ont un risque d'obésité accru de 84% à l'âge de 7 ans.** De même, indépendamment de la prise d'antibiotiques, **les enfants nés par césarienne présenteraient un risque d'obésité de 46% plus élevé que ceux nés par voie basse.** Des études font l'hypothèse que le risque élevé d'obésité lié à la prise d'antibiotique est lié à l'exposition, au moment de la naissance du nourrisson, à un microbiote maternel altéré par les antibiotiques. Cela impliquerait un lien plausible avec le mode de naissance.

Les résultats ne montrent cependant pas de cumul des facteurs de risques entre mode d'accouchement et prise d'antibiotiques. (7)

On peut alors réfléchir au fait que la prise d'antibiotique (indépendamment du mode d'accouchement) ait un impact sur la santé future de l'enfant. Il est alors intéressant de réfléchir à l'implication des échanges entre les microbiotes maternels et foetaux pendant la grossesse via le placenta, qui pourraient expliquer en partie ce dernier résultat. Nous aborderons ces questions dans la partie concernant le microbiote placentaire.

### - Le risque de prématurité

Il a été constaté une différence significative de constitution de microbiote intestinal maternel entre un groupe de femmes ayant accouché de façon prématurée et un groupe de femme ayant accouché au terme. On a relevé des niveaux significativement bas de certaines espèces de *Clostridium* et Bactéroides, ainsi qu'un niveau élevé de lactobacilles chez les femmes avec accouchement prématuré, par rapport à celles qui ont accouché à terme. D'autres espèces du groupe *Clostridium* étaient également significativement inférieures chez les femmes ayant accouché à terme, mais avec un début de travail prématuré.

Cette découverte permet de constater que le microbiote intestinal peut avoir un impact important sur le risque de prématurité. Une altération de celui-ci pourrait induire des agents pathogènes, et la sécrétion de niveaux élevés de médiateurs inflammatoires provoquerait alors une naissance prématurée (8). Mais c'est une hypothèse qui reste encore à explorer. Est-ce une corrélation ou conséquence ? Constater une différence de microbiote entre des groupes de femmes ayant vécu des accouchements différents ne permet pas d'établir une réelle association entre altération du microbiote intestinal et accouchement prématuré. Cela reste en tout état de cause une perspective d'étude intéressante pour essayer de prévenir la prématurité.

Finalement, il est souvent constaté que la nature même du microbiote intestinal de la mère pourrait avoir de véritables conséquences sur les caractéristiques du microbiote du nourrisson, ou même sa santé future. De plus les différents évènements se déroulant au cours de la grossesse peuvent avoir une incidence indirecte sur le microbiote du nourrisson par modification de celui de la future maman. Peut-on imaginer alors la perspective de pouvoir moduler le microbiote intestinal de la mère par son alimentation, l'utilisation la plus modérée possible des antibiotiques ou même un apport en pré- et probiotiques afin de favoriser une flore variée et la plus équilibrée possible pour en constituer un facteur protecteur de la santé du nouveau-né à venir ?

## C. Microbiote vaginal

### 1. Composition

Le microbiote vaginal est influencé par l'environnement, la génétique, le comportement de l'hôte et les taux hormonaux circulants. Juste après la naissance, il est déjà proche de celui d'une femme adulte. En effet, les lactobacilles de la mère l'ont précocement colonisé et s'y développent en grande quantité grâce aux résidus des oestrogènes maternels. Ensuite, en période pré-pubère, il est majoritairement constitué de souches cutanées ou intestinales, et c'est à partir de la puberté et de l'augmentation des taux d'oestrogène que se développe à nouveau la flore lactobacillaire.

Cette flore lactobacillaire joue plusieurs rôles :

- maintenir un environnement acide avec un pH entre 3 et 4,5 par la production des lactates qui rendent le milieu défavorable au développement de nombreux pathogènes (9),
- certaines lactobacilles produisent des peptides antimicrobiens (bacteriocines ou production de peroxyde d'hydrogène) qui attaquent par exemple *Enterococcus faecalis* et *Gardenerella vaginalis* au pouvoir pathogène (10),
- production de médiateurs de l'immunité qui ciblent entre autres *Escherichia coli* (11)
- grande adhérence à l'épithélium vaginal qui diminue les sites disponibles pour les pathogènes.

On peut classer le microbiote vaginal en 3 catégories : normal, intermédiaire et la vaginose.

Par différentes études, il est établi le tableau ci-contre, permettant de déterminer et différencier des colonies afin de les classer en plusieurs catégories par le score de Nugent (12)

Ce score est obtenu en additionnant les scores obtenus pour chaque morphotype comme l'illustre le tableau 1.

De 0 à 3= flore normale

4 à 6 = flore intermédiaire

7 à 10= vaginose bactérienne

Tableau 1: Score de Nugent (13)

Tableau 1 : Score de Nugent

Score	Morphotype lactobacilles	Morphotype <i>Gardnerella</i> et <i>Bacteroides</i>	Morphotype <i>Mobiluncus</i>
0	++++	0	0
1	+++	+	+ / ++
2	++	++	+++ / +++++
3	+	+++	
4	0	+++	

Le score de Nugent est obtenu en additionnant les scores obtenus pour chaque morphotype suite à l'observation des sécrétions vaginales après coloration de Gram. Résultats : score de **0 à 3** : flore normale ; **4 à 6** : flore intermédiaire ; **7 à 10** : vaginose bactérienne.

Ensuite selon les espèces dominantes on peut distinguer cinq types de flore décrites dans le tableau 2 ci-dessous. CST signifie « type d'état de communauté » et est utilisé en écologie microbienne pour décrire un groupe d'état de communauté avec une composition et une abondance de phylotypes microbiens similaires. (13)

Tableau 2: Répartition des CST chez les femmes en dehors de la grossesse (13)

<b>CST</b>	<b>Espèces dominantes</b>	<b>Fréquences</b>
<b>I</b>	<i>L. crispatus</i>	45,4 %
<b>II</b>	<i>L. gasserie</i>	8,2 %
<b>III</b>	<i>L. iners</i>	26,8 %
<b>IV</b>	Diverses espèces anaérobies	10,3 %
<b>V</b>	<i>L. jensenii</i>	9,3 %

Il est établi qu'il existe au moins six types de microbiote vaginal (uniquement 5 présentés dans le tableau mais le CST 4 peut être scindé en deux), on y revient ultérieurement, page 24. Quatre de ces CST(I, II, III, V) sont dominés par l'un des quatre *Lactobacillus spp* :

- *L. crispatus*
- *L. gasserie*
- *L. iners*
- *L. jensenii*
- les deux autres CST(du groupe IV) manquent d'un nombre substantiel de *Lactobacillus spp* et sont composés d'un large éventail de bactéries anaérobies y compris les espèces associées à la vaginose bactérienne, telles que *Prevotella*, *Megasphaera*, *Gardnerella vaginalis*, *Sneathia* et *Atopobium vaginae*.

**- L'apport des techniques moléculaires dans la connaissance de ce microbiote :**

Une grande partie des connaissances actuelles est basée sur des études descriptives dépendantes des méthodes de culture. Depuis quelques temps se développent des techniques moléculaires qui révèlent de nouvelles informations concernant la composition de la flore vaginale normale ainsi que les colonisations anormales du tractus génital. Ces études ont été effectuées au sein du « human

microbiome project » dans lequel est étudié le microbiome génital chez la femme enceinte et non enceinte.

Les techniques moléculaires permettent de ne pas se limiter aux espèces cultivables ou uniquement à celles présentant des tests spécifiques d'identification. Un nombre important d'espèces a été identifié par méthodes moléculaires alors qu'on ne les avait initialement pas identifiées par les méthodes de simple culture (manque d'outils phénotypiques, milieux inappropriés).

Les techniques indépendantes de la culture montrent une plus grande diversité, mais leur limite se retrouve dans le fait que l'amplification de l'ADN par PCR est une réaction enzymatique et de ce fait elle se fera sur les populations bactériennes les plus abondantes ceci implique que celles qui seront moins représentées pourront ne pas être amplifiées et donc non étudiées.

On retrouve alors un seuil de détection qui fait passer à côté de certaines populations bactériennes qui étaient tout de même en quantité non négligeable dans les fluides vaginaux.

Par exemple, *L.iners*, n'a été découverte qu'en 2002 car elle ne pouvait pas survivre sur les milieux utilisés lors des cultures de lactobacilles issus de prélèvements vaginaux, *L.iners* ne se développe que sur gélose au sang, et possède des caractéristiques différentes des autres espèces. On la retrouve notamment chez des femmes avec une vaginose bactérienne. En effet cette espèce est plus résistante aux changements de milieu que les autres lactobacilles.

#### **- Une flore normale pas si variée :**

La culture et la microscopie de la flore vaginale normale ont mis en évidence une prédominance numérique des lactobacilles. Cependant on remarque qu'elles ne sont pas très diversifiées au sein d'une même flore : chez les femmes avec un score de Nugent normal, il n'est retrouvé qu'une, voire deux espèces de lactobacilles maximum. L'organisme vaginal dominant varie notamment beaucoup en fonction de l'ethnie et de la zone géographique, de facteurs génétiques, environnementaux, et du régime alimentaire.

Selon les espèces, certaines seront plus ou moins protectrices quant à l'apparition et le développement des vaginoses. En effet, la capacité de chaque espèce à produire du peroxyde d'hydrogène constitue un facteur protecteur contre la vaginose :

- faible proportion de vaginose bactérienne chez les femmes présentant *Lactobacillus crispatus*
- proportion plus importante de vaginose chez les femmes présentant *L.iners*
- les flores présentant une dominante de *L.jensenii* seraient plus instables et moins protectrices.

Cependant, certaines femmes déclarent tout de même des vaginoses même en étant colonisées par des espèces productrices de peroxyde d'hydrogène. Donc son action

dans l'inhibition du développement des anaérobies vaginaux n'est pas complètement claire et définie. Il est tout de même observé qu'une flore vaginale normale (ou qui devienne vaginose bactérienne négative et qui le reste) est une flore stable, nécessitant peu de phylotypes et composée principalement de *L.crispatus* et/ou *L.jensenii*. (14)

Pour en revenir aux types d'état communautaires (CST), bien que les CST IV et V se retrouvent également chez des femmes asymptomatiques et en bonne santé, ils sont souvent associés à des scores de Nugent élevés, ou à des microbiotes vaginaux pouvant passer d'un CST à un autre : le microbiote vaginal peut être remarquablement dynamique (il peut passer, sur une courte période, de CST dominés par des Lactobacilles à des CST qui en sont dépourvus), tandis que chez d'autres femmes, il est relativement stable.

Ces caractéristiques, on le verra dans les prochaines parties du développement, sont associées à un risque accru d'infections sexuellement transmissibles, d'accouchement prématuré, de septicémie post-abortum, de fausse couche précoce et tardive, d'avortement, de chorioamnionite histologique et d'endométrite post-partum.

Ainsi en fonction du CST et du score de Nugent associé, il est possible d'imaginer qu'un jour, avant la conception d'un enfant, on pourrait, par l'analyse poussée de la flore vaginale de la future mère, anticiper certains problèmes, et pourquoi pas réussir à moduler cette flore afin de limiter au maximum la force d'association entre certaines flores vaginales et le déclenchement de grossesse problématique.

## **2. Evolution de la composition au cours de la grossesse**

### **- Les grandes modifications :**

Cette flore subit des modifications au cours de la grossesse avec une augmentation du nombre de lactobacilles (mais pas d'augmentation de la diversité des espèces) permettant d'offrir un rôle plus protecteur. Pour caractériser le microbiote vaginal de la femme enceinte, Romero R, Hassan SS, Gajer P et al (15) ont établi une comparaison entre les femmes qui ne sont pas enceintes et les femmes ayant accouché à terme. Un échantillon de 32 femmes non enceintes a été comparé à un échantillon de 22 femmes ayant accouché à terme sans complication. La méthode utilisée a été celle du séquençage du gène de l'ARNr16 S.

Des échantillons de sécrétion ont été prélevés, puis un séquençage a été effectué pour caractériser la structure et la stabilité du microbiote. À chaque visite, un échantillon de liquide vaginal a été prélevé toutes les quatre semaines jusqu'à 24 semaines de

gestation, puis toutes les deux semaines jusqu'à la dernière visite pré-natale. Les femmes non enceintes ont fourni un prélèvement vaginal deux fois par semaine pendant 16 semaines. Les échantillons sont colorés au GRAM et analysés à l'aide du score de Nugent. Sur ces échantillons sont effectués une extraction d'ADN, une amplification et un pyroséquençage de gène d'ARNr16S.

Des phototypes ont été identifiés dont l'abondance et la composition est différente entre les deux groupes étudiés : le microbiote vaginal des femmes enceintes est différent de celui des femmes non enceintes.

Selon la classification, les trois CST (parmi les 6 types de microbiote vaginal connus) que l'on retrouve chez la femme enceinte sont :

- *L. crispatus* (CST I)
- *L. gasseri* (CST II)
- *L. iners* (CST III)

Les communautés regroupées dans les CST IV- A ou IV- B sont ceux manquants d'un nombre substantiel de lactobacilles comme vu précédemment :

- CST IV- A : *Peptoniphilus*, *Anaerococcus*, *Corynebacterium*, *Fingoldia*, *Prevotella* et quelques autres taxons.
- CST IV- B : *Atropobium*, *L. iners* en faible abondance, *Prevotella*, *Gardnerella*, *Parvimonas*, *Mobiluncus* et autres taxons précédemment associés à la vaginose bactérienne.

Ce tableau montre le nombre d'échantillons attribués à chaque CST et les pourcentages correspondants en comparant les femmes enceintes et non enceintes.

En effet une différence significative dans la distribution de la fréquence des CST entre les patientes enceintes et non enceintes est observée notamment une diminution de 95 % de risque d'observer les CST IV- B chez les femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes.

**Tableau 3: (15) Répartition des échantillons dans chaque type d'état de communauté en fonction du statut de grossesse**

De : [La composition et la stabilité du microbiote vaginal des femmes enceintes normales sont différentes de celles des femmes non enceintes](#)

CST/Statut de grossesse	je	II	III	IV-A	IV-B	Le total
Femmes non enceintes	129 (17%)	68 (8,9%)	268 (35,2%)	79 (10,4%)	217 (28,5%)	761
Grossesse normale	53 (38,1%)	6 (4,3%)	72 (51,8%)	5 (3,6%)	3 (2,2%)	139

Il a été évoqué que chez certaines femmes, le microbiote n'était pas stable et peut rapidement varier d'un CST à l'autre. Cependant les communautés bactériennes vaginales sont significativement plus stables chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes même si pendant la grossesse, la structure de la communauté bactérienne peut subir certains changements et passer d'un CST à un autre mais cela se

fera très rarement vers un CST non prédominant en communautés de lactobacilles (CST IV).

Finalement on constate que les CST non dominant en lactobacilles et associés à des risques plus important de vaginose sont rarement observés chez les femmes enceintes ayant accouché à terme. De plus, la femme enceinte présente le plus souvent une communauté bactérienne stable et ne passant pas d'un CST à l'autre.

Cette différence constatée, entre les flores de femmes enceintes et non enceintes, permet de constater que la femme acquiert le plus souvent (hors cas pathologiques), au moment de la grossesse, la flore et la communauté bactérienne la plus protectrice afin de mener à terme la grossesse. C'est pourquoi les grossesses prématurées présentent souvent des CST moins favorables et porteur de facteurs de risque quant au terme de la grossesse. (15)

### - Nature du microbiote en fonction de l'issue de la grossesse :

Les différents types de flore décrits précédemment vont avoir une réelle importance dans le déroulement de la grossesse.

Selon le CST on peut déterminer une susceptibilité à présenter une grossesse qui arrive à terme ou de possible cas de naissance prématurée. Ceci est illustré par le tableau 4.

- Les **types I** (*L.crispatus*) et **II** (*L.gasseri*) sont les plus fréquemment identifiés en début de grossesse des femmes accouchant à terme

- Chez les femmes qui accouchent avant le terme, on observe que 58 à 85% de celles ci sont de **type III** avec *L.iners*.

- Les femmes présentant le **type V** *L.jensenii* auraient une flore plus instable et donc susceptible de passer d'un CST à un autre.

- Enfin une flore très diversifiée en souches bactériennes pourrait également présenter un facteur de risque à la prématurité. (16)

**Tableau 4: Répartition des CST selon le type de naissance et caractéristiques principales des lactobacilles (16)**

CST	Espèces dominantes	Fréquence lors de naissances à terme	Fréquence lors de naissances prématurées	Caractéristiques
I	<i>L. crispatus</i>	40,3 % (20-22 SA)	16,7 % (20-22 SA)	pH vaginal de 3,83 Production de la forme isomérique D de l'acide lactique Fréquente chez les femmes caucasiennes Stable (peu de transition à un autre CST durant la grossesse).
		20,7 % (26-28 SA)	16,7 % (26-28 SA)	
II	<i>L. gasseri</i>	27,6 % (26-28 SA)	0 % (26-28 SA)	pH vaginal de 4.38 Production élevée de succinate.
III	<i>L. iners</i>	34,5 % (26-28 SA)	58,3 % (26-28 SA)	pH vaginal de 4,03 Production de la forme isomérique L de l'acide lactique Fréquent chez les femmes afro-américaines.
V	<i>L. jensenii</i>	9,7 % (20-22 SA)	22,2 % (20-22 SA)	pH vaginal de 4,19 Faible production de succinate Signature d'une flore plus instable.
		10,3 % (26-28 SA)	25 % (26-28 SA)	
Autre	Autres <i>Lactobacillus</i> ou espèces anaérobies (CST IV)	6,9 % (26-28 SA)	0 % (26-28 SA)	Plus fréquente chez les femmes afro-américaines Caractéristique de vaginose bactérienne.



### 3. Déséquilibres du microbiote et pathologies qui en découlent

#### a) Caractéristiques de la vaginose :

La vaginose bactérienne est le trouble le plus répandu de la flore vaginale. Celle-ci se caractérise par une flore vaginale anormale, qui se déclenche soit par la colonisation par un organisme qui ne fait pas partie de la flore vaginale normale (par exemple : *streptococcus pneumoniae*, *listeria monocytogenes*, une infection sexuellement transmissible avec *trichomonas*), soit par la prolifération accrue d'un organisme de la flore normale. Ce déséquilibre n'implique pas forcément de symptômes ou de pathologies. Cependant chez la femme enceinte la vaginose bactérienne est associée à plusieurs problèmes :

- fausse couche
- septicémie *post-partum*
- accouchement prématuré

Il est observé que chez les femmes atteintes de vaginose bactérienne, il n'est pas retrouvé un seul phototype dominant comme on peut le voir chez la plupart des femmes ayant une flore normale, mais il est retrouvé un large éventail de bactéries vaginales, chacune en abondance relativement faible. (14)

Dans les chapitres précédents, il a été précisé qu'un microbiote vaginal normal se caractérise par la prédominance de lactobacilles (par exemple *L.crispatus*) qui favorisent un écosystème sain en produisant de l'acide lactique, du peroxyde d'hydrogène, des bactériocines ayant des propriétés anti microbiennes. Les femmes atteintes de vaginose ont perdu de nombreuses espèces de lactobacilles et ont acquis une variété de bactéries anaérobies et anaérobies-facultatives.

Les cultures d'échantillons vaginaux atteints de vaginose montrent plusieurs caractéristiques:

- une production de *gardnerella vaginalis* ou autres bactéries anaérobie ou anaérobie-facultative
- la découverte de production de biofilms qui adhèrent aux muqueuses. Ils sont définis comme des pelouses de bactéries étroitement attachées à la surface épithéliale vaginale et contiennent des groupes bactériens spécifiques. Ces biofilms adhérents sont constitués de 3 principaux groupes bactériens :
  - *Gardnerella vaginalis* présent dans 60 à 90 % des cas
  - *Atopobium* présent dans presque 40 % des cas
  - Les lactobacilles sont présents dans 1 à 5 % des cas. Ils sont donc faiblement impliqués dans ce processus de biofilms retrouvé dans les cas de vaginose contrairement à *Gardnerella vaginalis*.

Les sujets sans vaginose bactérienne ne présentent quant à eux pas de biofilm, avec seulement quelques lactobacilles dispersés sporadiquement, ou présentent un biofilm bactérien lâche, sans structure particulière et principalement composé d'espèces de *Lactobacillus*. (17)

### b) Diagnostic de la vaginose :

Le diagnostic de la vaginose bactérienne repose sur les critères cliniques d'Amel et/ou une coloration de Gram permettant d'établir le score de Nugent vu précédemment (cf tableau 1 page 19).

Les critères cliniques d'Amel sont les suivants :

- leucorrhées malodorantes et adhérentes
- pH vaginal supérieur à 4,5
- test à la potasse positif présence de *club cells* à l'examen direct

### c) Les risques engendrés par la vaginose lors de la grossesse :

#### **- les souches bactériennes en cause :**

Certaines souches bactériennes présentes dans le microbiote vaginal semblent présenter un risque concernant l'apparition de fausse couche tardive ou d'accouchement prématuré. On a vu que certains CST étaient plus susceptibles de déclencher une vaginose, ainsi lorsque celle-ci se déclare lors de la grossesse elle peut exposer la femme enceinte à des risques pour l'avenir de sa grossesse.

Certaines espèces bactériennes ou composition de microbiote seraient donc liées aux risques de fausse couche tardive ou d'accouchement prématuré.

- *Atopobium vaginae* si sa charge est élevée serait associé à ce risque
- Une faible proportion de lactobacilles combinée à la présence de *Gardnerella vaginalis* serait également un facteur défavorable. (18)

Ces deux dernières souches étant incriminées dans la majorité des cas de vaginose, on comprend le lien entre ce type d'affection et la prématurité.

#### **- Processus favorisant la prématurité :**

Ce lien entre souches bactériennes présentes au cours de la vaginose et le risque de prématurité serait lié à plusieurs processus :

- une contamination de la cavité amniotique par voie ascendante (depuis la sphère vaginale) (autre hypothèse existante : par voie hématogène)
- une contamination à l'origine de la libération de cytokines pro-inflammatoires qui, par une cascade d'évènements (afflux de leucocytes, enzymes protéolytiques) provoquerait la rupture des membranes.
- Les micro-organismes favoriseraient également la production locale de prostaglandines induisant les contractions utérines. (19)

## **- Intérêt du traitement contre la vaginose quant à la réduction du risque de prématurité :**

Le lien entre traitement de la vaginose et diminution du risque de prématurité ne se révèle pas aussi concluant que ce qui pouvait être imaginé. Selon l'étude de la base de données Cochrane de 2013 (20), le traitement de la vaginose bactérienne durant la grossesse garde son efficacité pour réduire les symptômes, mais il n'y a pas de résultats probants quant à la réduction du risque de fausse couche tardive et de naissance prématurée.

Au vu des effets indésirables que présentent les antibiotiques, le dépistage systématique d'une vaginose en début de grossesse, ainsi que son traitement, ne sont pas systématiquement recommandés. Le traitement ne sera proposé qu'en cas de vaginose bactérienne symptomatique, source d'inconfort maternel. Cependant la population à haut risque présentant des antécédents d'accouchement prématuré dans un contexte spécifique de chorioamniotite reste la cible d'un dépistage. En effet les connaissances quant aux liens étroits entre vaginose et risque de prématurité impliquent qu'en cas d'antécédents maternels, un dépistage de la flore vaginal soit effectué. Cependant la mise en place du traitement sera plus discutée. (21)

Une deuxième étude de la base de données cochrane datant de 2015 vient cependant contrecarrer ces deux dernières approches. Elle étudie également l'intérêt du dépistage des infections des voies génitales pendant la grossesse afin de réduire les risques de prématurité. Il est étudié les infections de type vaginose, les infections génitales par trichomonas vaginalis et les candidoses. Dans cette revue, il est plutôt avancé le fait que le dépistage précoce et le traitement des infections génitales de manière précoce pourraient réduire considérablement les naissances prématurées et les faibles poids de naissance. (22)

Bien que de nombreuses études ne parviennent pas à déterminer un réel effet bénéfique quant au traitement des vaginoses sur l'avenir de la grossesse, il semble important de continuer à explorer cette perspective chez les femmes ayant eu des antécédents de chorioamniotites, celle ci présentant un facteur de risque important, l'anticipation et le dépistage précoce afin d'essayer de rétablir une flore plus équilibrée semblent dans ce cas intéressant.

De plus la dernière étude laisse entendre que dans certains cas, le traitement pourrait avoir un effet intéressant. Il est possible que certaines souches pathogènes soient plus virulentes que d'autres : le traitement pourrait alors prendre tout son sens.

Pour l'instant les axes de recherches se sont généralement limités aux symptômes de vaginoses. Il faudrait approfondir les recherches en se focalisant sur une souche spécifique responsable de la pathologie et conclure pour chacune de l'intérêt d'un traitement. Peut-être que l'éradication de certaines souches pourrait avoir un impact plus flagrant sur l'avenir de la grossesse.

## D. Microbiote des glandes mammaires

### 1. Mise en place de la lactation

#### a) *Physiologie*

La fonction biologique du sein est de produire du lait afin de nourrir le nouveau né. Chaque sein contient une glande mammaire constituée de lobules et de canaux (figure 6). Ce sont les lobules constitués de lactocytes qui produisent le lait en période d'allaitement et les canaux transportent le lait vers le mamelon. (24)

La glande mammaire se développe et fonctionne sous l'influence des hormones sexuelles fabriquées par les ovaires : les œstrogènes qui permettent le développement des seins au moment de la puberté, et la progestérone qui joue un rôle dans la diversification des cellules du sein.

Le contrôle de la synthèse, de la sécrétion et de l'éjection du lait est complexe et multifactoriel, on retrouve :

- les hormones reproductives qui jouent un rôle direct sur les glandes mammaires : oestrogène, progestérone, lactogène placentaire, prolactine et cytosine;
- les hormones métaboliques (glucocorticoïdes, hormone de croissance..) qui coordonnent la réponse aux changements métaboliques;
- les hormones mammaires qui sont sécrétées dans le lait par la glande mammaire et qui influencent le débit artériel mammaire, la teneur lactée en calcium et phosphore. (24)

#### b) *Modifications du microbiote:*

Le microbiote des glandes mammaires varie entre celui d'une femme enceinte et non enceinte. La courbe de la figure 7 montre que durant la grossesse se met en place un microbiote transitoire, qui perdure tout le long de l'allaitement et disparaît en même temps que la lactation. La transmission d'une partie de ce microbiote au cours de

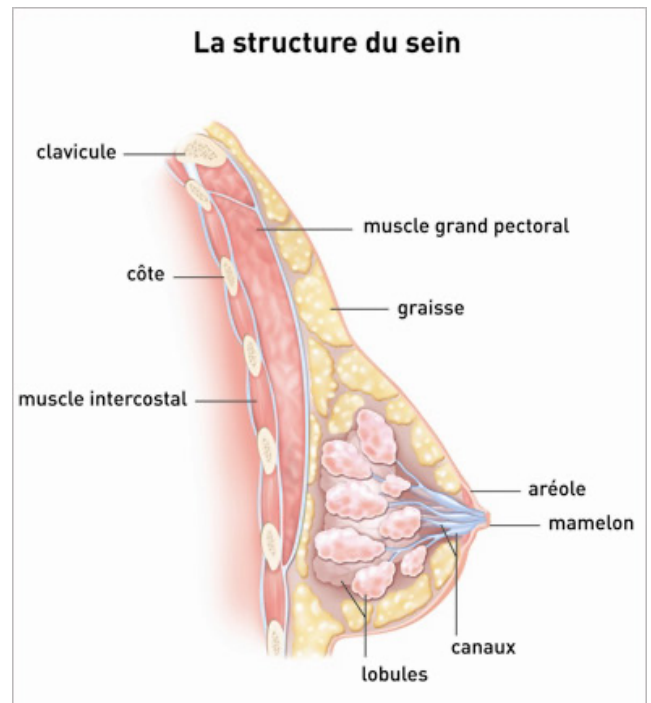


Figure 6: La structure du sein (23)

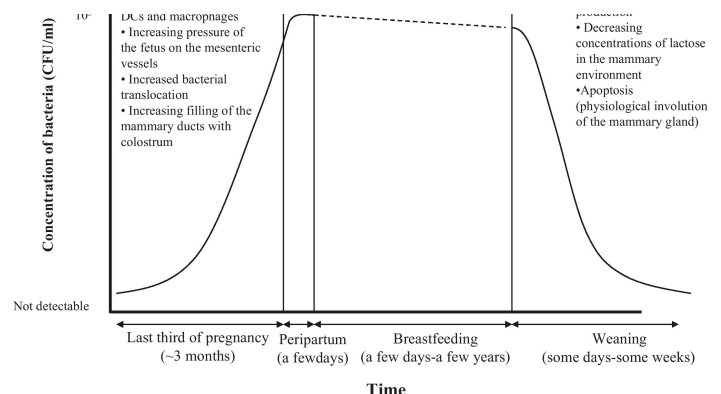


Figure 7: Modification du microbiote durant la lactation (25)

l'allaitement pourrait protéger le nouveau né de certaines pathologies (désordres intestinaux, pathologies respiratoires, diabète et obésité). Il commence à se développer à la fin du dernier trimestre de grossesse et atteint sa complexité la plus grande à la toute fin de la grossesse. Ensuite, il reste assez constant tout au long de la lactation, puis diminue petit à petit lors du sevrage de l'enfant jusqu'à disparaître complètement lorsqu'il n'y a plus de lait. (25)

Le lait est un liquide qui évolue en fonction du stade de la lactation. Le colostrum, le premier lait produit, se caractérise par un grand nombre de protéines immunologiquement actives, dont des enzymes (lactoferrine, lysozyme...), des hormones, des cytokines, des immunoglobulines, des médiateurs inflammatoires. Cette composition souligne le rôle immunologique plutôt que nutritionnel du colostrum.

Quelques jours après l'accouchement, les jonctions de l'épithélium mammaire commencent à se fermer ; les taux de sodium/potassium diminuent et la concentration en lactose augmente. C'est le début de l'activité sécrétoire. La concentration des molécules immunologiquement actives du colostrum diminue petit à petit, au fur et à mesure que le volume de lait et les sources nutritionnelles augmentent pour répondre aux besoins du nourrisson. (26)

## **2. Composition du lait**

### a) Preuves de l'existence d'un microbiote :

Il est émis l'hypothèse que des bactéries pourraient être présentes dans le tissu mammaire compte tenu de leur présence connue dans le lait maternel. Étant donnée la composition riche en nutriments du sein féminin, sa vascularisation, l'emplacement diffus des lobules et les conduits partants du mamelon, les bactéries pourraient tout à fait être répandue dans les glandes mammaires indépendamment de la lactation.

Une étude a été menée afin de confirmer cette hypothèse. Au cours de celle-ci, du tissu mammaire a été prélevé chez des femmes canadiennes et irlandaises afin de supprimer le biais du groupe démographique. Ceci s'est fait également indépendamment de l'emplacement prélevé dans le sein, de l'âge et des antécédents de grossesse. Par du séquençage et de la culture de l'ARN16s le tissu mammaire de 81 femmes a été analysé. Une population diversifiée de bactéries a été détectée, avec un phylum principal qui est *Proteobacteria*. Il faut souligner que dans cette étude, aucune des femmes ne présentaient de signes cliniques ou de symptômes d'infection mammaire malgré le fait que dans chaque échantillon des bactéries étaient toujours détectées.

Cette communauté bactérienne que sont les proteobactéries retrouvées en abondance dans le tissu mammaire, n'est représentée que dans de petites proportions au sein des communautés bactériennes des autres microbiotes humains (vaginal, buccal, vésical,

peau et tractus gastro intestinal). Le tissu mammaire présenterait donc un microbiote unique et distinct de celui retrouvé sur d'autres sites.

L'idée de découvrir un microbiote unique et distinct des autres soutient la thèse que les communautés bactériennes s'adaptent à l'environnement et l'hôte. Ainsi cette abondance en protéobactéries, pourrait être due à l'environnement riche en acide gras. En effet il a été démontré une corrélation positive entre protéobactéries et le sous-produit métabolique des acides gras. Il serait alors possible de penser que le microbiote mammaire contribue, comme le microbiote digestif davantage étudié à l'heure actuelle, au maintien d'un tissu sain et stimulant les cellules immunitaires résidentes.

Cependant le type de bactéries, et leur activité métabolique est encore à déterminer de manière plus approfondie, ainsi que l'impact potentiel sur la santé de la femme et leur sensibilité aux facteurs externes. (27)

Le lait maternel est adapté pour satisfaire les besoins nutritionnels du nourrisson : croissance rapide, éducation du système immunitaire et un certain degré de protection contre les pathogènes selon de nombreuses études. Ces effets seraient le résultat de l'action synergique de nombreuses molécules présentes dans le colostrum puis dans le lait telles que les immunoglobulines, les acides gras, les polyamides, les oligosaccharides, le lysozyme, et la lactoferrine.

Comme vu dans l'article précédent il est démontré aujourd'hui qu'un véritable microbiote se retrouve au sein du tissu mammaire. Par l'analyse sur milieu de culture il est retrouvé la prédominance de proteobactéries, staphylocoques, streptocoques, propionobactéries, bifidobactéries, et de nouvelles espèces telles que *Streptococcus lactarius*.

L'origine de ce microbiote spécifique a été un sujet longtemps controversé. Il aurait pu venir d'une contamination par le microbiote de la peau de la mère ou de la cavité buccale du nourrisson, qui contaminerait le lait par retour du lait dans les canaux mammaires. En effet, dans la salive, on retrouve des streptocoques, ou sur la peau des staphylocoques, ou encore des propionobactéries, espèces présentes dans le lait maternel.

Il est donc envisageable qu'une certaine interaction entre tous ces microbiotes contribue à façonner celui du lait (figure 8). Cependant il y a des différences majeures entre les deux compositions, donc la composition de cette flore n'est pas le simple résultat de la colonisation cutanée ou buccale du nourrisson.

De plus ce mécanisme n'expliquerait pas pourquoi le précolostrum secrété par certaines femmes avant l'accouchement contiendrait déjà le microbiote qui caractérisera ensuite le lait maternel. Des recherches ont donc été menées sur l'origine de ce microbiote. L'idée a été émise que ce pourrait être d'origine intestinale, avec une migration endogène des bactéries via les cellules dendritiques maternelles et les macrophages.

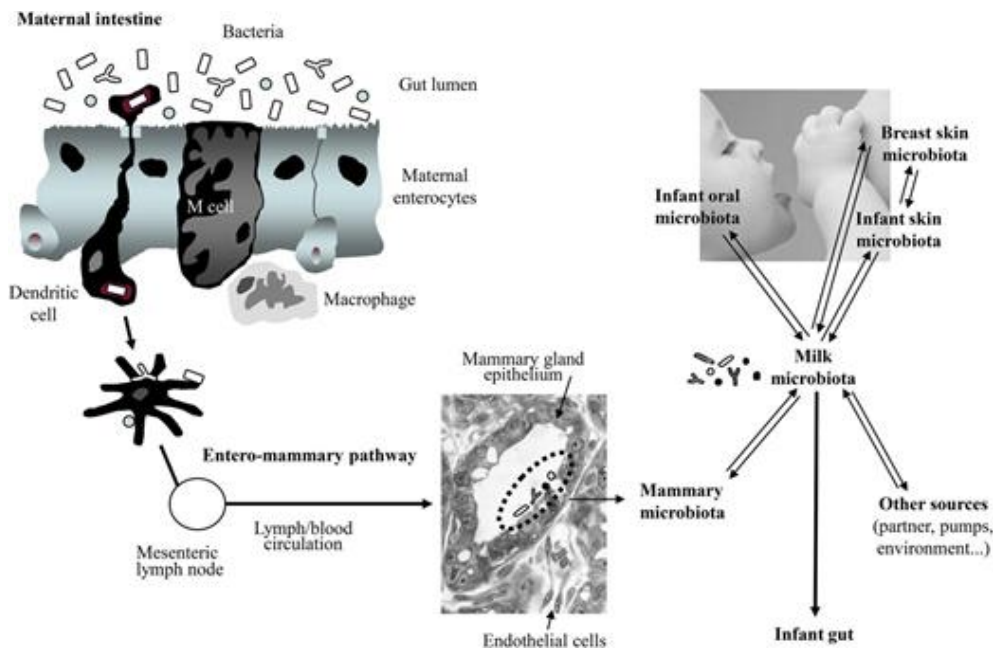


Figure 8: L'origine du microbiote des glandes mammaires (28)

Le pyroséquençage a permis d'identifier des genres anaérobies obligatoires associés à l'intestin tel que *bifidobacterium*, *Bacteroides*, *parabacteroides* et certains éléments de la classe *clostridium* dans le lait maternel et les excréments néonataux. Le mécanisme impliquerait donc les cellules dendritiques et la CD18+, qui pourraient absorber certaines bactéries non pathogènes de la lumière intestinale et les transporter vers la glande mammaire en période de lactation. (28)

### b) Autres composants du lait :

Outre le microbiote, un composant du lait attire de plus en plus l'attention : les HMO (human milk oligosaccharides) ou oligosaccharides du lait maternel. Après le lactose et les lipides, il s'agit du troisième composant le plus abondant présent dans le lait maternel. Résistants à la digestion dans l'intestin grêle, la majorité des HMO atteignent le gros intestin. Ils sont considérés comme des prébiotiques qui favorisent la croissance de bactéries bénéfiques telles que certaines espèces de bifidobactéries et inhiberaient la croissance de souches plus pathogènes.

Les HMO ont :

- un effet bactériostatique en perturbant l'arrangement du biofilm de certaines bactéries,
- un effet anti-adhésif en étant des récepteurs leurres qui empêchent les pathogènes de se fixer aux cellules épithéliales.
- un rôle dans la modulation de la réponse des cellules épithéliales intestinales en favorisant la fonction de barrière, mais également dans la réponse immunitaire en agissant sur la production de cytokines conduisant à une réponse des Th1/Th2 plus équilibrée. (29)

L'un de ces HMO est le 2'-fucosyllactose (2'-FL) reconnu aujourd'hui comme ayant beaucoup d'influence dans les bénéfices de l'allaitement. Il est d'ailleurs parfois ajouté aux préparations de lait pour nourrisson lorsque le lait maternel ou l'allaitement n'est pas suffisant ou impossible. On lui reconnaît un rôle dans la composition du microbiote intestinal de l'enfant, par un enrichissement en bactéroïdes et un appauvrissement en clostridium, streptococcus et enterococcus.

Ceci a été mis en avant par comparaison d'échantillon fécaux d'enfants allaités à ceux d'enfants nourris par lait maternisé. En effet, en fonction des HMO consommés par l'enfant (HMO de l'allaitement ou du lait maternisé), on constate une différence entre les microbiotes des échantillons fécaux. Ces résultats renforcent la relation entre le profil de HMO présent dans l'alimentation et la nature du microbiote infantile qui se met en place. (30)

- Le 2'-fructosyllactose a également une influence dans le développement et la santé de l'enfant. Ce serait un facteur de réduction des risques de diarrhées infantiles. Une étude met en évidence cela en démontrant que les nourrissons dont le lait contenait des niveaux élevés de 2'-FL présentaient moins de diarrhées modérées à sévères toutes causes confondues. (31)

- Enfin dans une étude en double aveugle randomisée, des nourrissons de 5 jours de vie à quatre mois ont été allaités par leur mère ou nourris avec des laits infantiles enrichis soit en galacto-oligosaccharides (lait contrôle) soit en 2'-FL.

À six semaines, les enfants nourris au lait infantile complétement en 2'-FL et ceux allaités avaient des taux sanguins en cytokines inflammatoires moins élevés que les nourrissons ayant reçu le lait infantile contrôle. On peut alors faire le lien entre le 2'-FL et la modulation des fonctions immunitaires du nourrisson qui se révèle bénéfique à celle-ci. (32). Au vu de ces bénéfices observés une complémentation est mise en place dans les laits maternisés afin d'essayer d'être au plus proche du lait maternel.

### **3. Influence de l'environnement sur la composition du microbiote:**

En plus de la découverte d'une présence bactérienne commensale dans le lait des femmes en bonne santé, se profilent 2 concepts primordiaux :

- ce microbiote des glandes mammaires est sensible aux facteurs environnementaux
- celui-ci pourrait offrir des avantages pour la santé de la mère et du nourrisson.

Les structures de la communauté bactérienne du lait diffèrent entre chaque étude. Il est très souvent retrouvé le fait que le lait maternel est constitué de staphylocoques, de streptocoques et de lactobacilles. Ces différences peuvent être la conséquence de facteurs environnementaux, comportementaux ou génétiques. On retrouve l'origine géographique qui englobe la génétique et les habitudes alimentaires entre autres, le



temps post-partum, le mode d'accouchement, l'adiposité maternelle, la santé maternelle et les traitements médicamenteux. (33)

### Les différents facteurs modifiant le microbiome :

- Le surpoids et l'obésité: le lait des mères obèses présenterait une quantité plus élevée de bactéries du groupe Staphylococcus et des quantités plus faibles de bactéries du groupe bifidobacterium. (34)

- Le type d'accouchement: les communautés bactériennes retrouvées dans le lait après un accouchement par césarienne seraient différentes de celle après un accouchement par voie naturelle, cette différence étant présente dans le colostrum et elle persiste jusqu'au 6<sup>ème</sup> mois : il y a une diminution des lactobacilles chez les femmes ayant accouché par césarienne. (34)

- Lors d'une prise d'antibiotique: durant la grossesse ou l'allaitement, la quantité de lactobacilles et de bifidobacteries présentes dans le lait diminue (35).

- Les habitudes alimentaires: elles ont un impact sur la composition et la colonisation du microbiote mammaire de la mère qu'elle transmettra au nourrisson. On retrouve en effet certaines souches uniques dans les fèces de la mère, dans son lait et surtout dans les fèces des nourrissons. Cela soutient l'hypothèse du transfert de bactéries intestinales maternelles vers le microbiote de son lait et ensuite à travers le lait, au microbiote du nourrisson. (36)

- Enfin il n'y pas que la communauté bactérienne présente dans le lait maternel qui pourrait jouer un rôle bénéfique pour la santé du nourrisson mais également ce que l'on peut déterminer comme étant les prébiotiques. Les plus évidents sont les oligosaccharides, ils sont connus comme étant des facteurs de croissance des bactéries bénéfiques au tractus gastro intestinal du nourrisson. Ces profils d'oligosaccharides peuvent donc être très importants quant à l'influence qu'ils auront sur la communauté bactérienne. Une étude (37) a révélé une corrélation positive entre l'abondance de staphylococcus et la teneur en oligosaccharides. Ils peuvent ainsi favoriser cette croissance au sein même du microbiote de la glande mammaire en plus d'être bénéfique à la flore du tractus gastro intestinal du nourrisson.

Afin d'affiner toutes ces connaissances, de nombreuses recherches restent à mener concernant la composition du lait maternel. Cela passe par une standardisation des méthodes et davantage d'études épidémiologiques dans diverses populations. Beaucoup de variables restent à déterminer : pourquoi et comment se met en place une

si grande variété de composition du microbiote des glandes mammaires de la femme au cours du cycle de lactation ? Quels sont les facteurs influençant une telle diversité entre les femmes et entre les communautés ? Affiner nos connaissances sur l'impact de l'environnement, ou encore des habitudes alimentaires sur la santé du microbiote maternel, permettrait de déterminer comment obtenir la composition d'un lait le plus riche et bénéfique possible pour la mise en place du microbiote du nourrisson et sa santé future.

# Partie 2 : Microbiote du fœtus et du nouveau né

## A. Durant la grossesse

### 1. Existe il un microbiote placentaire ?

Depuis quelques temps il est admis que l'environnement foetal humain est stérile et que le microbiome du nouveau né est acquis pendant la naissance et après celle ci. Quelques études auraient prouvé le contraire en découvrant la présence de quelques colonies bactériennes dans le placenta, le méconium et le liquide amniotique de grossesses saines.

En effet pendant longtemps les bactéries détectées dans le compartiment utérin étaient considérées comme une cause ou un risque de prématurité. Un fœtus né à terme devait nécessairement s'être développé dans un utérus stérile. Cependant les colonies bactériennes retrouvées récemment sont issues d'échantillons prélevés lors de grossesses menées à terme et en l'absence de pathologies.

Ces découvertes conduisent de nombreux scientifiques à remettre en question le paradigme de l'utérus stérile et à penser que l'acquisition du microbiote commencerait *in utero*. Ceci changerait la compréhension de l'acquisition de ce microbiote et de son rôle dans le développement humain.

Il reste à déterminer l'origine de cette colonie : est elle le fruit d'une colonisation par d'autres niches microbiotiques du corps tel que le microbiote vaginal, intestinal, ou encore oral ? Est ce une contamination dépendante de pathologies déclenchées par la mère au cours de la grossesse ?

Une étude de cohorte (38) a été faite sur des échantillons placentaires prélevés dans des conditions stériles de 320 sujets. Une analyse métagénomique basée sur l'ADN ribosomique a permis d'identifier un certain nombre de taxons et de les comparer à d'autres niches du corps humain (microbiome oral, cutané, des voies respiratoires, vaginal et intestinal). Il en ressort la découverte de ce que pourrait être un microbiome placentaire peu riche mais unique et composé de commensaux non pathogènes tels que des Firmicutes, Tenericutes, Proteobacteria, Bacteroides, et Fusobacteria.

Cependant il y aurait une association possible entre la composition du microbiome placentaire et des antécédents lointains d'infections prénatales, comme une ancienne infection des voies urinaires ou une naissance prématurée lors des grossesses précédentes. Ce type d'évènement pourrait laisser des traces sur la composition du microbiote placentaire.

L'une des limites de cette étude est la faible abondance globale de microbiote retrouvé dans le placenta, même si cette limite semble avoir été surmontée par

l'utilisation d'un grand nombre d'échantillons, un strict respect des règles de propreté et de stérilité, et un séquençage massif par métagénomique. Il est donc estimé une très faible probabilité pour que les résultats soient biaisés par une contamination au moment de l'accouchement.

Le deuxième point important de cette étude est la ressemblance entre ce microbiote placentaire et le microbiote oral. Il est évoqué la possibilité d'un établissement par voie hémotogène au début de la vascularisation et de mise en place du placenta.

Une autre étude de cohorte (39) implique des nourrissons nés à terme avec ou sans chorioamniotites, ou prématurés avec ou sans chorioamniotites. Cette étude examine si des différences sont constatées dans le microbiome de la membrane placentaire en fonction d'une naissance prématurée ou de chorioamniotite. L'hypothèse est que la communauté du microbiome placentaire varierait en association avec ces deux phénomènes. La chorioamniotite modifierait les voies bactériennes métaboliques et certains facteurs anti inflammatoires seraient annihilés, favorisant ainsi les mécanismes d'inflammation. Ainsi le microbiote placentaire serait influencé par l'inflammation :

- certaines bactéries sont connues pour avoir un rôle étiologique dans la chorioamniotite : *fusobacterium*, *streptococcies thermophilus* (souches traditionnellement buccales).
- inversement un microbiote riche en *L.crispatus* sera retrouvé dans le placenta d'enfant né à terme sans chorioamniotite.

Ainsi le microbiote placentaire étant possiblement modulé par des évènements tels que la chorioamniotite ou l'inflammation plus généralement, il pourrait être également influencé par d'autres facteurs environnementaux. La découverte de ces facteurs influents pourrait être une perspective intéressante quant au dépistage précoce ou à la modulation de ceux ci, et la constitution d'un microbiote le plus avantageux possible pour la mère et le nourrisson.

Cependant, certaines données viennent contrecarrer cette idée de microbiote placentaire. En effet une étude comparant les échantillons de placenta de vingt accouchements à terme et de vingt accouchements prématurés affirme que les niveaux se sont avérés trop faibles dans les échantillons placentaires pour qu'il soit possible de distinguer des témoins négatifs (échantillons stériles). L'analyse s'est portée sur un séquençage de gène par PCR quantitative et il en est conclu que ces échantillons n'ont pas pu être distingués du fond de contamination. Les quelques souches ayant pu être trouvées ne seraient que le fruit de contamination par d'autre niches microbiotiques, et il ne serait pas retrouvé une signature particulière propre à un microbiote unique. (40)

Un autre article reprenant l'ensemble des études menées sur le sujet contredit également ces nouvelles découvertes. En partant des connaissances actuelles concernant les barrières anatomiques et physiologiques protégeant le foetus, les auteurs considèrent que l'épithélium placentaire possède une série importante de caractéristiques

anatomiques, physiologiques, et immunologiques trop importantes pour combattre l'invasion microbienne, et rend ainsi peu probable la possible existence d'un microbiote viable dans ces conditions.

Il est aussi fait référence aux limites de méthodologie : la détection de l'ADN bactérien peut effectivement laisser penser qu'il existe des organismes vivants métaboliquement actifs mais non cultivables ; cependant cette méthode ne peut assurer que ces organismes ne soient pas morts. (41)

Cependant la signature très singulière découverte des souches bactériennes, ainsi que les variations métaboliques observées sur ce microbiome dans les études abordées (38) et (39), appuient l'existence de ce microbiote et son influence concernant la prématurité et la chorioamniotite, et ce malgré une discrète abondance des souches bactériennes et la difficulté à les mettre en culture. Il reste beaucoup de choses à découvrir quant à son origine :

- comment ce microbiote passerait-il les barrières materno-foetales ? En effet, si certaines souches pathogènes parviennent à le faire par des processus métaboliques connus, pourquoi certaines souches commensales n'en seraient pas capables par des moyens aujourd'hui non élucidés ?

- Comment le placenta serait-il éduqué immunologiquement pour faire la différence entre les souches commensales et pathogènes ? Et quel serait son influence dans les mécanismes d'inflammation et plus largement dans le bon déroulement de la grossesse ?

## **2. Existe-t-il un microbiote foetal ?**

On l'a vu, le développement du microbiote intestinal du nouveau né est influencé par un grand nombre de facteurs : le mode d'accouchement, la durée de la gestation, l'exposition aux antibiotiques, la nutrition et la génétique. Il est important de comprendre comment et durant quelles étapes cette symbiose entre microbiote et systèmes biologiques de l'enfant vont intervenir dans son développement et sa santé future. Déterminer cette « fenêtre critique » au cours de la petite enfance ou *in utero* semble important dans notre compréhension des développements du microbiote humain.

Jusqu'à présent les colonisations bactériennes placentaires et foetales ont été observées dans des contextes d'infections des membranes et d'accouchement prématuré. Cependant, parallèlement aux travaux concernant l'existence d'un potentiel microbiote placentaire, une étude a été établie sur des échantillons de fèces maternels de placenta, de liquide amniotique, de colostrum, de méconium et de fèces infantiles sur quinze paires mère-enfant. Les prélèvements ne se sont fait qu'après accouchement par césarienne pour assurer un prélèvement en condition stérile.

L'évaluation des colonies bactériennes (analyse par culture, séquençage d'ARN et PCR) révèle une population faiblement abondante, peu diverse et riche en proteobactéries, mais des caractéristiques communes ont été détectées entre le microbiote placentaire, le liquide amniotique et dans le méconium du nourrisson. Cette dernière découverte pourrait suggérer un transfert microbien entre la mère et l'enfant avant la naissance, puisque sinon, seul le méconium présenterait des souches bactériennes qu'il aurait obtenues durant les quelques heures entre l'accouchement et le moment de la première défécation. Ces analogies avec les souches bactériennes présentes dans le placenta ainsi que dans le liquide amniotique laisse croire qu'avant même la naissance, un début de colonisation peut s'être mis en place, par échange microbien entre la mère et l'enfant pendant la grossesse.

Il est constaté par ailleurs que ce n'est qu'après quelques jours que la composition du microbiote intestinal du nourrisson (par analyse d'un méconium plus tardif) présente des analogies avec celle du colostrum. (42) Enfin, le fait que la composition du méconium ait une signature bactérienne commune à celle qui aurait été trouvée dans le liquide amniotique laisse suggérer une colonisation *in utero* de l'intestin par consommation du liquide amniotique par le fœtus. Ainsi ces travaux postulent que la mise en place du microbiote intestinal du nouveau né commence avant la naissance par un transfert de bactéries à travers la barrière placentaire ou par l'ingestion de ce liquide amniotique.

Cependant même si la détection répétée de bactéries dans le méconium foetal est proposée comme preuve à l'appui de l'hypothèse d'une colonisation *in utero*, certains auteurs pensent que les sources retrouvées dans ce méconium peuvent tout à fait provenir d'une colonisation au moment de l'accouchement et non *in utero*.

Il pourrait y avoir un intervalle de colonisation du méconium qui permettrait au microbiote de se développer entre le moment de la rupture des membranes pendant la naissance et la première délivrance du méconium par le nourrisson et son analyse. Ceci appuyant la théorie de la colonisation *ex vivo* avec le concept d'un intestin stérile du nourrisson qui est également fortement influencé par les microbiotes de la mère qu'elle lui transmet lors de l'accouchement.

Les découvertes récentes, qui remettent en cause le postulat d'un développement intra-utérin stérile, repose sur des approches méthodologiques qui n'ont pas la limite de détection nécessaire pour étudier les populations bactériennes à faible densité, ou encore l'étude d'échantillon prélevés dans des milieux cliniques où il est difficile de prévenir les contaminations. Ceci amènerait à une interprétation erronée des résultats avec une contamination des échantillons initialement stériles. (41)

Des études supplémentaires sont nécessaires sur les femmes enceintes et leurs enfants, avec des contrôles adéquats dans les analyses, et des techniques de collecte strictes et validées, pour éliminer le biais de contamination. De plus les technologies

actuelles, basées sur le séquençage, ne peuvent pas faire la distinction entre l'ADN bactérien vivant, mort ou inactif.

Ces découvertes ouvrent certaines perspectives : si le transfert *in utero* de souche microbiotique se fait entre la mère et l'enfant, ce pourrait être une cible intéressante afin de favoriser le transfert de souches bénéfiques et inhiber celui de pathogène.

Ces controverses ont une implication de grande envergure sur la compréhension de la symbiose hôte/microbe chez l'homme, car les modes de transmission influencent les mécanismes par lesquelles les symbioses évoluent. Cette compréhension aura un impact direct sur les pratiques cliniques et le mode d'accouchement préconisé.

Sur quels types de sujet diriger de futures études :

- continuer à rechercher le rôle des communautés bactériennes dans l'environnement in utero ou sur l'acquisition post natal du microbiome intestinal?
- se concentrer sur le rôle de l'exposition pré natal du fœtus aux métabolites et composés microbiens de la mère qui pourrait avoir un impact sur des contaminations à l'origine d'accouchement prématuré?

## B. Les deux premières années de vie

### 1. L'accouchement

Lors de l'accouchement, le nouveau-né est exposé à un très large éventail de microbes provenant de diverses sources. La plus importante est la source maternelle : selon le mode d'accouchement, l'enfant rentrera en contact avec des flores différentes et dans des proportions différentes, ces flores étant principalement la flore vaginale, intestinale et cutanée. Ce premier contact va définir de manière essentielle la composition du futur microbiote de l'enfant. L'exposition microbienne initiale est importante pour définir les trajectoires de succession conduisant à des écosystèmes adultes complexes et stables.

Les communautés initiales peuvent servir de source directe de bactéries protectrices ou pathogènes très tôt dans la vie.

#### a) Différence de microbiote selon l'accouchement :

La première étude abordée (43) a pour objectif de déterminer des différences entre les microbiotes des enfants nés par voie naturelle ou par césarienne. L'étude porte sur neuf femmes et leur nouveau-né : quatre ayant accouché par voie vaginale, et cinq par césarienne. Des prélèvements de la peau de la mère, de la muqueuse buccale et vaginale sont échantillonnés une heure avant l'accouchement. Un échantillonnage de la peau des bébés, de la muqueuse buccale et du méconium est également effectué. Est alors fait une amplification par PCR des gènes bactériens.

- Concernant les échantillons des mères, les communautés bactériennes étaient dominées par des taxons typiques de ces habitats.
- Quant aux nouveaux-nés, ils abritent des communautés bactériennes indifférenciées entre les habitats cutanés oraux et intestinaux, quel que soit le mode d'accouchement. Ceci indique qu'à son stade le plus précoce, le microbiote humain est distribué de manière homogène à travers le corps et qu'il n'y a pas encore de différence et niches bactériennes en fonction de l'emplacement.

Par ailleurs les compositions diffèrent selon le mode d'accouchement

- Les nourrissons nés par voie vaginale possèdent des souches plutôt similaires aux communautés vaginales de la mère. On retrouve : Lactobacilles, Prevotella, Atopobium
- Les nourrissons nés par césarienne manquent de bactérie d'origine vaginale et se rapprochent plutôt des communautés cutanées de la mère. On retrouve principalement des souches de type Staphylococcus.

De plus les communautés bactériennes des enfants nés par voie vaginale ont une signature toute particulière correspondant à celle de leur mère et non comparable à la communauté bactérienne vaginale des autres mères. Cette différence n'étant pas aussi flagrante chez les enfants nés par césarienne. Ceci suggère bien la transmission verticale du microbiote vaginale de la mère vers son enfant lors de l'accouchement par voie vaginale.

Ces résultats sont confirmés par une revue systématique (44) qui conclut également que le mode d'accouchement possède un réel impact sur l'avenir du microbiote intestinal de l'enfant. Parmi les études retenues qui remplissaient les critères d'inclusion :

- la césarienne offrait une plus faible abondance en certains phylums tels que Actinobacterie et Bacteroides et une forte prévalence en firmicute au cours des 3 premiers mois de vie.
- par voie vaginale seront retrouvés à 3 mois de vie les genres *Bifidobacterium* et Bacteroides qui sont les plus fréquents, ainsi que par *Clostridium* et Lactobacille, mais ceci ne semble pas réellement perdurer après six mois de vie.

Cependant, ce qui pourrait avoir un réel impact sur le long cours serait le fait que les espèces *Bifidobacterium* favorisent le développement et la maturation du système immunitaire. Ainsi la plus forte abondance en bifidobacteries relative à l'accouchement par voie vaginale pourrait constituer un facteur protecteur futur chez l'enfant, en ce qui concerne certaines pathologies impliquant le système immunitaire.



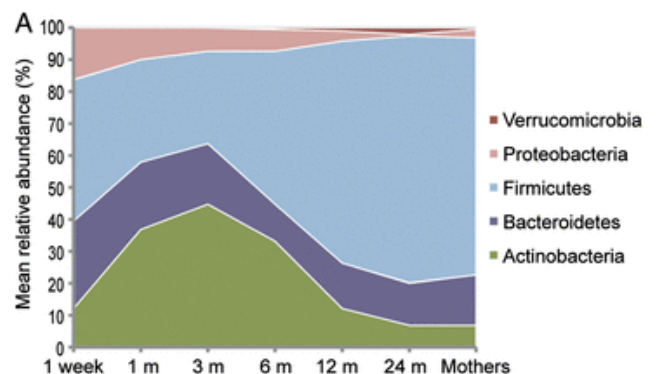
## b) Impact du microbiote sur la maturation du système immunitaire local :

La colonisation du tractus gastro intestinal est importante pour le développement du système immunitaire.

Une étude (45) est établie sur 24 nourrissons : 15 nés par voie vaginale et 9 par césarienne.

Il est constaté que les nourrissons nés sous césarienne présentent une colonisation retardée en Bacteroides et une abondance relative plus élevée d'enterocoque. Le profil de colonisation bactérienne est différente en terme de délai de colonisation de certaines souches et en terme de richesse quantitative de chacune.

### Partie A: Nourrissons nés par voie vaginale



La stimulation microbienne est nécessaire pour le développement d'un phénotype immunitaire plus équilibré, notamment par la maturation des réponses de type Th1 et le développement des réponses des lymphocytes T régulateurs.

Ces événements précoces survenant pendant une fenêtre critique de développement immunitaire peuvent avoir un impact à long terme sur les maladies à médiation immunitaire, telles que les allergies, le diabète et les maladies inflammatoires de l'intestin.

Ainsi il est émis l'hypothèse que les différences précoces constatées dans le microbiote de l'enfant dues au mode d'accouchement (figure 9) vont façonner les réponses immunitaires ultérieures par influence de la trajectoire de maturation des Th1.

En effet chez les nourrissons nés par césarienne, il est constaté une diversité microbienne plus faible tout comme le niveau circulant des chimiokines liées aux Th1. Il peut donc être imaginé une association entre la naissance par césarienne et la susceptibilité probable de développer des maladies de type allergique ou en lien avec la bonne régulation et le bon équilibre du système immunitaire. (45)

### Partie B: Nourrissons nés par césarienne

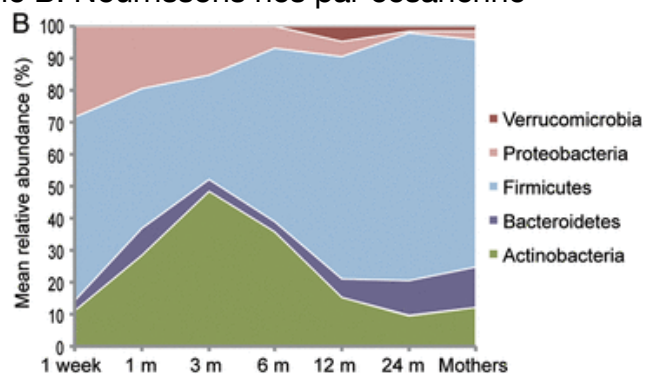


Figure 9: Taux d'abondance bactérienne selon le mode de naissance (45)

En effet il existe de plus en plus de preuves que les mécanismes régulant la tolérance à la flore commensale illustrés dans la figure ci dessous, sont impliqués de manière critique dans le maintien de la tolérance immunitaire et qui aura donc un rôle déterminant dans la protection contre les maladies allergiques auto immunes.

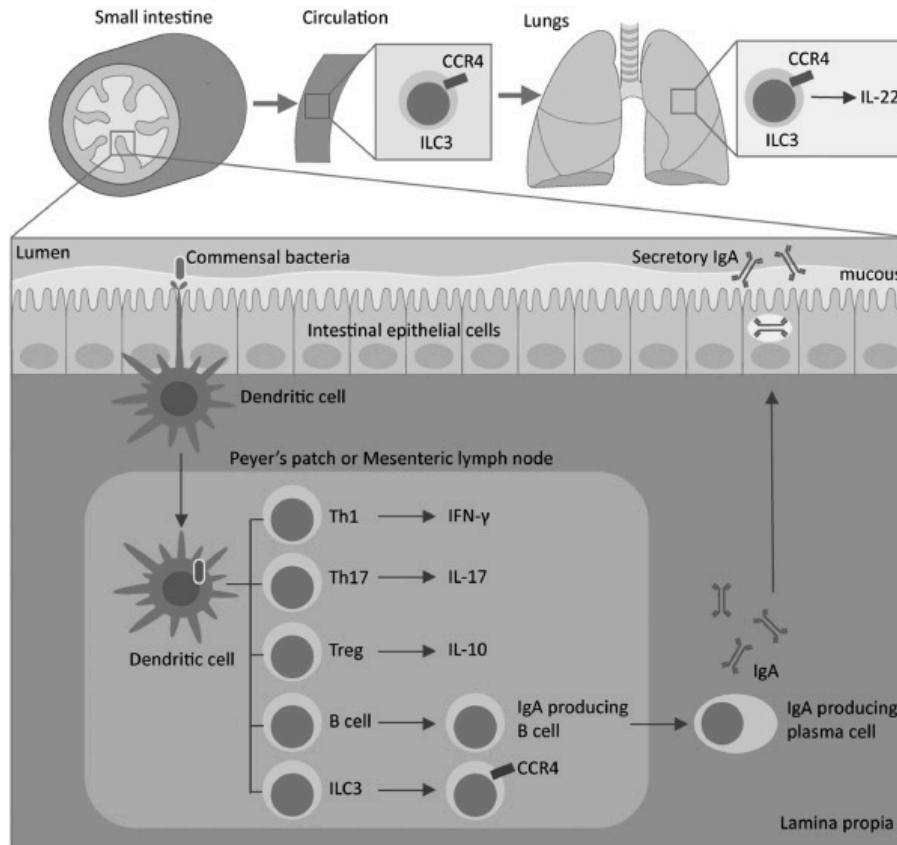


Figure 10: Flore commensale et modulation de l'immunité (46)

Les maladies allergiques et l'asthme sont la plupart du temps associés à des réponses Th2 prononcées ou dérégulées. Les cellules Th2 sont caractérisées par leur production d'interleukines IL4 IL5 IL9 IL13. Ces cytokines contribuent au phénomène de l'inflammation allergique. De ce fait, les cellules Treg qui ont des capacités immunomodulatrices ou immunosuppressives sont essentielles à la tolérance immunologique. Un défaut de ces cellules ou une dérégulation peuvent être associés à la progression de maladies allergiques.

Les cellules épithéliales intestinales sont continuellement en contact avec les bactéries intestinales. Étant donné que les agents pathogènes et les organismes commensaux peuvent exprimer les mêmes modèles moléculaires, il est important que des mécanismes de contrôle soient efficaces pour permettre au système immunitaire de reconnaître et répondre aux agents pathogènes, tout en restant tolérant aux microbes commensaux, évitant ainsi les réponses inflammatoires indésirables en l'absence d'agents pathogènes. Cet état des connaissances quant à l'importance du microbiote dans la modulation des réponses immunitaires laisse à penser que sa modification et sa modulation par des

facteurs extérieurs tel que le mode d'accouchement auront un impact direct sur l'apparition de ce type de pathologie. (47)

### c) Le mode d'accouchement influence-t-il l'apparition de certaines pathologies ?

La prévalence de l'atopie a augmenté au cours des dernières décennies. Récemment a été émise l'hypothèse que les nourrissons nés par césarienne pourraient présenter un risque accru de développer ce type de maladie atopique par rapport aux nourrissons nés par voie vaginale. Une cohorte suivie en Allemagne (48), l'étude « LISA », étudie l'apparition des symptômes ou des maladies allergiques au cours des deux premières années de vie. Le résultat de cette analyse est que l'accouchement par césarienne semble être un facteur de risque de respiration sifflante (tachypnée transitoire) et de sensibilisation allergique au moins aux allergènes alimentaires jusqu'à l'âge de deux ans. Mais cette étude ne permet pas de conclure un lien avec l'asthme, ni avec le déclenchement d'atopie ou d'allergie à des pathogènes inhalés.

Une méta- analyse (49) de 23 études a été faite afin de synthétiser les preuves disponibles. En effet, les résultats d'études sont contradictoires, concernant l'association entre l'accouchement par césarienne et l'asthme. Cependant, le résultat global de cette étude montre une augmentation de 20% du risque ultérieur d'asthme chez les enfants nés par césarienne. Il en ressort le fait que les espèces *Bacteroides* et *Bifidobacterium* de l'intestin ont des propriétés probiotiques associées à un risque réduit de maladie atopique. La césarienne altère et retarde le développement de cette flore intestinale et ainsi le développement du système immunitaire et donc augmente le risque de maladie atopique chez l'enfant. De plus, celle-ci est associée à une tachypnée transitoire, comme vu dans l'étude précédente, qui a démontré le risque d'apparition de l'asthme plus tard dans la vie de l'enfant.

Enfin concernant les prédispositions aux allergies alimentaires, une cohorte (50) sur une population de 2803 enfants a été suivie pour chercher un lien entre l'accouchement par césarienne, et la prédisposition à développer ensuite des allergies alimentaires. Chez des mères allergiques et ayant accouché par césarienne, le risque pour l'enfant de déclencher des allergies alimentaires est multiplié par sept. Cependant, chez les mères non-allergiques, l'association s'est avérée non significative. Ainsi, comme pour ce qui va être abordé plus loin concernant l'allaitement, il faut poser une attention toute particulière sur les enfants qui ont des antécédents familiaux d'allergie, d'atopie ou d'asthme chez leur parent. Dans ces cas avec antécédents, le mode d'accouchement peut augmenter significativement le risque de développer ces pathologies.

Le mode d'accouchement ayant un impact important sur la composition du microbiote, et sur ses capacités à éduquer le système immunitaire, celui-ci aura alors un impact sur l'état de santé de l'enfant. Les données les plus connues concernent les maladies de type allergiques et atopiques. On est capable d'établir un lien entre les deux, il reste encore des recherches à effectuer afin d'établir la force d'impact de l'accouchement sur ces pathologies.

Ceci est une des raisons pour lesquelles on préconise aujourd'hui l'accouchement par voie basse lorsque celui-ci est possible, plutôt qu'une césarienne.

## **2. Influence de l'allaitement sur le microbiote et l'apparition de certaines pathologies**

Il a été abordé, dans la partie concernant la composition du lait maternel et la mise en place de la lactation, que celui-ci avait une composition extrêmement riche en souches bactériennes, et en éléments prébiotiques. Le microbiote du lait représente pour le nourrisson un contact prépondérant avec une flore qui va venir coloniser son tractus digestif et déterminer en partie la composition de son microbiote digestif.

Parmi les bactéries isolées du lait maternel, on a vu précédemment la présence notamment de *L. gasseri*, *L. salivaires*, *L. fermentum* ou encore *Bifidobacterium breve*, qui sont considérés comme des souches à potentiel probiotique. Les bactéries présentes dans le lait maternel sont les souches les plus adaptées pour venir coloniser notre tube digestif et interagir en symbiose dès la naissance. L'importance de la mise en place d'un microbiote varié et abondant serait un facteur protecteur contre un certain nombre de pathologies.

Le fait que le nourrisson soit allaité ou nourri par un lait artificiel peut avoir un impact sur l'établissement de ce microbiote. En effet, le lait maternel participe à la bonne maturation du système immunitaire du nourrisson, en modulant les réponses immunitaires innées et acquises. Ces bactéries du lait maternel peuvent jouer une action sur les cellules NK, des activateurs des lymphocytes CD4+ et CD8+ et Lymphocytes T régulateurs. Par ces modulations, les lactobacilles auraient donc un grand rôle dans l'atopie en jouant sur la maturation du système immunitaire, et ont donc un véritable impact sur les processus anti-allergiques. C'est pourquoi on considère que le lait de femme en bonne santé est une source protectrice contre les diverses maladies allergiques, inflammatoires ou infectieuses.

Au regard de ces données un certain nombre d'études a été mené afin d'établir une association entre l'allaitement maternel exclusif et une baisse des taux d'apparition de certaines maladies. Le rôle protecteur de l'allaitement dans l'apparition de certaines

affections telles que l'asthme, la dermatite atopique ou encore le diabète, est une question très controversée.

### a) L'allaitement, facteur protecteur contre les maladies de type atopique ?

Concernant l'asthme, une revue et une méta-analyse (52) des études publiées évaluent l'association entre l'allaitement maternel exclusif pendant les trois premiers mois et l'asthme. Leur base de données est MEDLINE, composée de 1966 à 1999, avec des critères d'inclusion bien spécifiques : un allaitement maternel exclusif jusqu'à trois mois, des critères stricts pour l'asthme, des antécédents familiaux d'atopie.

Le résultat de cette revue met surtout l'accent sur l'effet protecteur de l'allaitement maternel chez des enfants avec antécédents familiaux d'atopie connus. Selon leur revue, la protection au regard de l'asthme paraît moins importante dans la population générale. La même revue systématique et méta-analyse (52) a été établie concernant l'apparition de dermatite atopique et le rôle protecteur que pourrait avoir l'allaitement chez des nourrissons allaités pendant les trois premiers mois. Les résultats sont tout à fait comparables à ceux obtenus pour l'asthme : le taux d'incidence d'apparition d'asthme est plus faible chez des enfants ayant des antécédents familiaux d'atopie. L'effet étant atténué dans la population générale et négligeable chez les enfants sans parents atypiques.

Bien que l'allaitement soit recommandé à toutes les mères pour ses bienfaits, il est d'autant plus recommandé de conseiller celui-ci aux mères ayant des antécédents d'atopie familiale comme moyen possible de prévention de la dermatite atopique et de l'asthme chez l'enfant.

D'autres méta-analyses (53) en viennent aux mêmes conclusions : on ne trouve pas de réel lien protecteur (excepté pour les cas avec antécédents) entre l'allaitement et la survenue des maladies comme l'asthme, la dermatite ou l'eczéma et les allergies alimentaires. Beaucoup d'études ont été menées à ce propos, mais les conditions méthodologiques et les biais apportent trop de limites pour conclure un lien fort entre les deux.

### b) L'allaitement, facteur protecteur contre les maladies auto-immunes ou métaboliques ?

Concernant la maladie cœliaque, une revue systématique et une méta-analyse ont examiné l'association entre l'allaitement et l'apparition de cette maladie. Un lien a été mis en avant, notamment lorsque l'allaitement était toujours d'actualité lors de l'introduction du gluten dans l'alimentation du nourrisson. Il est observé que l'apparition de maladie

coeliaque est alors réduit lorsque l'enfant est allaité durant cette période. Cependant, une des six études analysées ne montrait pas ce lien, et il est impossible de dire si l'allaitement ne fait que retarder l'apparition des symptômes ou s'il constitue une protection permanente contre la maladie. Le seul lien mis en avant ici concerne la durée de l'allaitement et non la comparaison entre des enfants allaités ou non. (54)

Un autre débat sur les effets bénéfiques de l'allaitement concerne **son lien avec l'apparition de diabète de type 1 (DT1) ou de Diabète de type 2 (DT2). Il n'y a toujours pas de consensus scientifique à ce sujet.** Il faudra mener des études plus claires dans la sélection des participants à ces études pour élucider les mécanismes potentiels des effets protecteurs de l'allaitement. La maturation du système immunitaire par les substances immunomodulatrices du lait pourrait avoir un rôle à jouer dans la diminution des résistances à l'insuline. Mais ceci n'est absolument pas prouvé actuellement. (55)

Enfin une meta analyse a étudié les risques de surpoids, d'obésité, de diabète de type 2 et de lien entre l'allaitement et la tension artérielle ainsi que le cholestérol total. Selon cette étude **l'allaitement serait à l'origine d'une réduction de 13% de risque de surpoids ou d'obésité.** Encore une fois, les preuves ne sont pas flagrantes concernant l'allaitement comme facteur protecteur du diabète de type 2 et il n'y aurait aucun lien avec la tension artérielle ou le cholestérol total. (56)

### c) L'alternative à l'allaitement : le lait artificiel.

Il est apparu depuis quelques décennies une alternative à l'allaitement : le lait artificiel. Cette alternative entraîne des différences entre les microbiotes des enfants allaités et ceux nourris au lait artificiel. L'allaitement apporte plus de Bifidobactéries et de Lactobacilles que le lait artificiel. De plus, le lait maternel contient des prébiotiques naturels tels que des carbohydrates, des oligosaccharides, des lactoferrines, des cytokines immunorégulatrices qui pourraient avoir un réel impact sur la santé de l'individu, le lait artificiel n'apportant pas ou peu ce genre d'éléments. (57)

Comme vu précédemment, l'un des HMO très étudié actuellement est le 2'-FL, qui est aujourd'hui ajouté dans les laits maternisés, au vu de ses différents effets bénéfiques sur la santé future de l'enfant. On lui reconnaît un rôle dans la composition du microbiote intestinal de l'enfant, par un enrichissement en Bacteroides, et un appauvrissement en Clostridium, Ttreptococcus et Enterococcus (entre autres). Ceci a été mis en avant par comparaison d'échantillons fécaux d'enfants allaités et nourris par lait maternisé. Les résultats renforcent la relation entre le profil de HMO présent dans l'alimentation et la nature du microbiote infantile qui se met en place. (30)

Le 2'-FL a également une influence dans le développement et la santé de l'enfant. Il serait un facteur de réduction des risques de diarrhées infantiles. Une étude le met en évidence en démontrant que les nourrissons dont le lait contenait des niveaux élevés de 2'-FL présentaient moins de diarrhées modérées à sévères de toutes causes (31). Une autre étude (58), non ciblée sur cet HMO, appuie le fait que l'allaitement (et donc la composition particulière du lait maternel) est un facteur protecteur concernant les diarrhées infantiles. Elle met en avant un risque fortement multiplié de déclencher une diarrhée lorsque le nourrisson n'est pas allaité.

Au vu de ces bénéfices observés, un complément est mis en place dans les laits maternisés afin d'essayer d'être au plus proche du lait maternel. Dans une étude en double aveugle randomisée, des nourrissons âgés de cinq jours à 4 mois ont été allaités par leur mère ou nourris avec des laits infantiles enrichis soit en galacto- oligosaccharides (lait contrôle) soit en 2'-FL. À six semaines, les enfants nourris au lait infantile complémenté en 2'-FL et ceux allaités avaient des taux sanguins en cytokines inflammatoires moins élevés que les nourrissons ayant reçu le lait infantile contrôle. On peut alors faire le lien entre le 2'-FL et la modulation des fonctions immunitaires du nourrisson qui se révèle bénéfique pour celui-ci. (32)

### **3. Lors de la mise en place de l'alimentation variée**

L'alimentation est un des facteurs prépondérants dans la mise en place du microbiote intestinal.

#### **a) Les grandes étapes de modification du microbiote :**

Des travaux ont été engagés concernant l'observation de l'assemblage du microbiome intestinal du nourrisson humain (59). Soixante échantillons fécaux ont été prélevés sur un nourrisson en bonne santé avec son régime alimentaire et son état de santé détaillé. Plus de 300 000 gènes ont été analysés. Les résultats indiquent que la diversité phylogénétique du microbiome augmente au fil du temps, et à chaque changement alimentaire ou modification de l'état de santé de l'enfant, il est observé un changement brusque des principaux groupes taxinomiques. Il a été également observé des étapes discrètes de successions bactériennes rythmées par les événements de la vie.

Le cas étudié ici concerne des enfants nés à terme et par voie vaginale, sous allaitement exclusif pendant les 134 premiers jours, puis complété par du lait maternisé jusqu'à 9 mois. Les premiers aliments solides introduits dans le régime alimentaire sont les céréales de riz à 4 mois, puis des aliments de table et le remplacement du lait maternisé par du lait

de vache à un an. L'analyse des gènes révèle des modèles temporels de diversité qualitative. Dans chaque échantillon a été mesurée la diversité phylogénétique, et celle-ci augmente avec le temps de manière linéaire: figure 11. Le méconium possède la diversité phylogénétique la plus basse de tous les échantillons qui ont été prélevés.

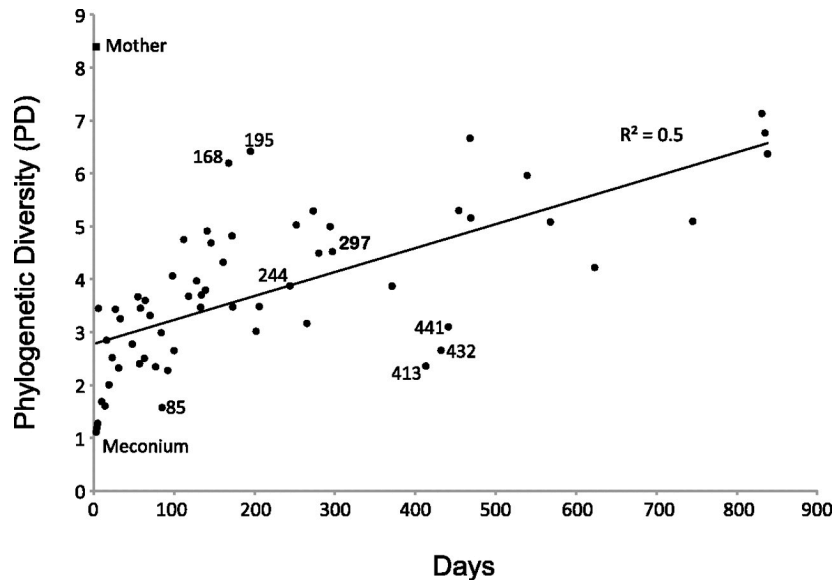


Figure 11: La diversité phylogénétique au cours du temps (59)

Il est remarqué tout particulièrement plusieurs points dans le temps :

- Au 85ème jour on remarque une diversité phylogénétique plus faible juste avant un accès de fièvre ;
- Au 168ème jour, les pois et le lait maternisé sont introduits dans le régime alimentaire et on observe ainsi une diversité relativement élevée par rapport au jour précédent
- Au 413ème, on constate également une diversité diminuée concomitante à un traitement par de l'amoxicilline.

Ainsi en superposant à une augmentation graduelle de la diversité phylogénétique au fil du temps, il est observé les effets des évènements de la vie tels que des changements drastiques de régime alimentaire, des traitements antibiotiques qui entraînent de grands changements dans l'abondance des groupes taxinomiques.

Il est également découvert l'apparition de gènes facilitant la dégradation des polysaccharides d'origine végétale, malgré une alimentation encore exclusive en lait maternel. Ceci explique pour quelles raisons, autour du 4ème mois, il n'est pas constaté de modification particulière de la diversité phylogénétique après instauration des céréales de riz. Ceci laisse penser que le microbiote du nourrisson était métaboliquement prêt à recevoir des aliments simples d'origine végétale, à partir d'une certaine période et avant même que l'aliment soit imposé à celui ci.



L'introduction des pois, du lait maternisé suivi d'autres éléments de table est à l'origine d'une co-dominance des Bacteroides (dont l'augmentation est spectaculaire, et logique puisqu'ils sont spécialisés dans la dégradation des polysaccharides végétaux complexes) et Firmicutes. On constate également un enrichissement caractéristique du microbiote intestinal adulte en gènes fonctionnels impliqués dans la dégradation de composés xénobiotiques nécessaires dans la biosynthèse des vitamines. Ce n'est qu'après le sevrage que les phylums bactériens deviennent à peu près stable en abondance.

Ces résultats suggèrent ainsi que le microbiome intestinal humain, à deux ans et demi, possède déjà de nombreux attributs fonctionnels du microbiote adulte. (59)

### b) L'impact de l'introduction des aliments solides :

Il faut maintenant s'attarder sur l'impact de l'introduction d'aliments solides dans l'alimentation, pour comprendre un peu mieux son influence dans les processus de colonisation et dans la maturation du microbiote intestinal de l'enfant, jusqu'à obtenir sa stabilité relative et proche de celle de l'adulte.

Des échantillons fécaux ont été prélevés sur 605 nourrissons environ quatre semaines après l'introduction des premiers aliments solides. Les résultats ont été comparés avec des prélèvements établis avant le sevrage à l'âge de six semaines.

Après le sevrage sont retrouvés :

- les Bifidobacteries
- Clostridium coccoides
- Bacteroides

Les bifidobacteries sont toujours présentes, mais leur proportion a nettement diminué par rapport à la période de pré sevrage et le microbiote semble s'être diversifié. Les anaérobies facultatifs ont diminué et les clostridium strictement anaérobies ont augmenté.

La proportion des bacteroides n'a pas changé. Ils restent l'un des groupes prédominants. Cependant le mode d'alimentation initial a influencé la nature du microbiote de l'enfant :

- *Clostridium perfringens* et les bifidobacteries sont encore dominants dans les selles des nourrissons nourris au sein
- les enfants nourris au lait maternisé présentent plutôt : Bacteroides et en *Clostridium coccoides*.

Ainsi, au cours du sevrage, l'allaitement semble induire une augmentation plus lente de *Clostridiul leptum* et une réduction plus rapide de *Clostridiul difficile* et de *Clostridium perfringens* par rapport à une alimentation par lait maternisé ou mixte. Ainsi, même si le microbiote fécal des nourrissons après les premiers aliments solides est différent de celui avant le sevrage, les influences de la composition initiale du microbiote menées par l'alimentation par allaitement ou lait maternel sont évidentes.

Ce qui est marquant à l'issue de cette étude, c'est l'impact à long terme des conditions d'alimentation avant le sevrage qui vont affecter la cinétique d'acquisition d'un microbiote mature et présenter des différences après l'instauration des aliments solides. (60)

Enfin la composition microbienne de l'intestin va forcément dépendre des différentes habitudes alimentaires. Pour vérifier si l'alimentation va bien avoir un impact sur ce microbiote, une étude comparative (61) des microbiotes fécaux d'enfants européens et d'enfants d'un village africain rural est menée. Les enfants issus de ce village rural africain ont un régime alimentaire composé essentiellement de fibres. Le séquençage des gènes trouve dans ces deux groupes des différences significatives quant à la composition du microbiote intestinal.

- Les enfants africains présentent un microbiote riche en *Bacteroides* et un appauvrissement en firmicute et une abondance toute particulière en bactérie du genre *Prevotella* et *Xylanibacter*, connues pour contenir un ensemble de gènes bactériens favorables à l'hydrolyse de la cellulose et du xylane.

Ces deux dernières souches sont complètement absentes chez les enfants européens. Les entérobactéries sont quant à elles sous représentées chez les enfants africains. Le microbiote intestinal aurait donc évolué avec le régime riche en polysaccharides des individus africains leur permettant de maximiser les apports énergétiques des fibres en les protégeant des inflammations. Les enfants ayant eu une alimentation occidentale moderne n'auraient pas, ou beaucoup moins, ces souches favorables à la dégradation de certains aliments et présentant ces bénéfiques protecteurs. C'est donc au moment de la période de sevrage que se met petit à petit en place le microbiote définitif de l'individu.

Autour de deux ans et demi, le microbiote intestinal de la plupart des enfants sera à l'image de ce qu'il sera à l'âge adulte. Cependant, celui-ci semble très influencé par les conditions de vie de l'enfant, en ce qui concerne l'allaitement, le mode d'accouchement, les habitudes alimentaires, l'état de santé.

Le microbiote se prépare avant même que les premiers éléments de diversification ne surviennent et ne fera qu'évoluer en fonction de ce qui sera intégré dans l'alimentation de l'enfant. Il est alors important de sélectionner une alimentation la plus bénéfique possible pour la composition de ce microbiote et s'inspirer de certains régimes alimentaires riches en fibres qui pourraient apporter de réels bénéfices quand à la santé future de l'enfant.

## 4. Pathologies de la petite enfance et microbiote

Au cours des pathologies de la petite enfance, il est aujourd'hui fréquent d'avoir recours aux antibiotiques chez les nouveaux-nés ou jeunes enfants lors des premières pathologies infectieuses. Les nouveaux-nés sont très sujets à ce type de pathologies dû à un système immunitaire en cours de développement. Comme vu précédemment, le microbiote possède un rôle prépondérant dans la maturation de celui-ci. Ainsi, il est intéressant de se demander si une dysbiose provoquée par l'antibiothérapie peut apporter par la suite une certaine sensibilité à des pathologies diverses.

Dans l'article (62), il est mentionné le fait qu'une prise d'antibiotique entre les troisième et sixième mois de vie, provoquerait, de façon concomitante avec la mise en place de la diversification alimentaire, une suppression de la réaction immunitaire cruciale s'établissant à cette période pour protéger l'organisme ou diminuer les risques d'apparition de maladies inflammatoires. Selon Gérard Eberl (62) il s'agit ici de « l'empreinte pathogénique : des événements se produisant dans la prime enfance déterminent une future susceptibilité aux maladies inflammatoires »

Au cours de cette réaction immunitaire, l'organisme de l'enfant produit des cellules Treg qui sont des modulateurs de l'inflammation sans lesquels il sera constaté une hyper-réactivité du système immunitaire digestif, d'où la possibilité plus tardive de développer des maladies inflammatoires. Entre la naissance et la période de diversification alimentaire, le microbiote subit de nombreuses modifications. Par la figure 12 on constate une prédominance des lactobacilles adaptées au lait, puis avec la diversification se développent Clostridia et Bacteroidia.

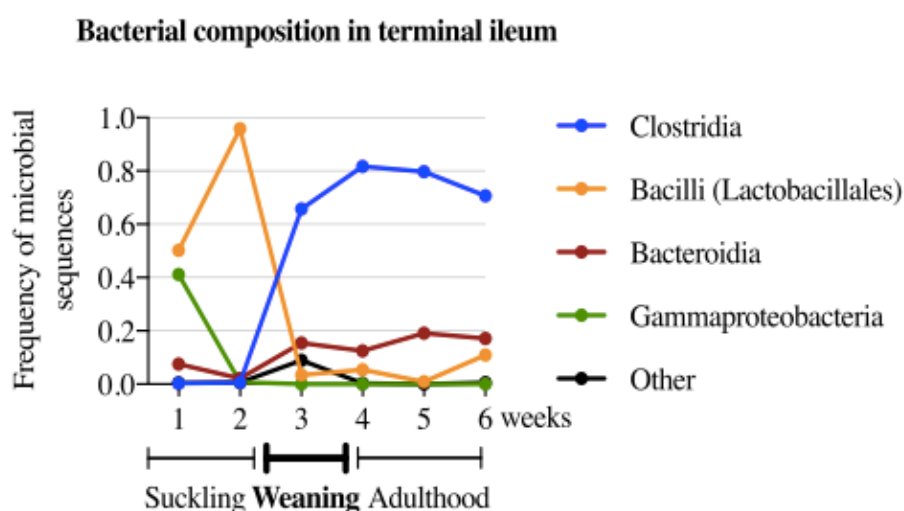


Figure 12: Weaning Reaction (62)

Il est mis en évidence que selon la composition du microbiote, la réaction se fera plus ou moins bien. Chaque type de bactérie ne contribuera pas de manière égale au bon déroulement de la réaction. Ainsi la prise d'antibiotiques viendrait perturber la maturation et l'évolution de ce microbiote. Celui-ci ne pourrait plus assurer de la même façon le bon déclenchement et déroulement de cette réaction. On constate par cet article le lien étroit entre le microbiote et le système immunitaire. Cette réaction ne s'établit que lors d'une fenêtre temporelle étroite, correspondant au sevrage progressif du lait maternel vers la diversification alimentaire. Si le microbiote, en pleine mutation, est annihilé par une prise d'antibiotique, on aura un défaut de maturation du système immunitaire.

Une étude prospective (63) a également été effectuée sur des enfants danois afin de mesurer le lien entre la prise d'antibiotiques et l'apparition de maladies inflammatoires de l'intestin (MICI). Il est observé une forte association entre cette prise d'antibiotique et l'apparition de MICI. Cependant, il ne s'agit que d'une étude observationnelle sur un nombre trop faible d'enfants et doit donc être complétée par des études à grande échelle pour affirmer ce lien. On ne peut que constater que la prise d'antibiotiques est un possible facteur de risque de développer ce type de maladie.

Une autre étude de cas est réalisée pour déterminer le lien entre la maladie coeliaque et la prise d'antibiotiques. La maladie coeliaque est une maladie auto-immune dans laquelle des individus développent une atrophie et une inflammation des villosités de l'intestin grêle, en réponse à l'apport de gluten par l'alimentation. À nouveau, il est constaté un lien entre la prise d'antibiotiques qui provoque une dysbiose et l'apparition de maladie coeliaque. Ceci vient soutenir l'hypothèse du rôle des antibiotiques dans les maladies inflammatoires. (64)

Cependant, dans ces deux dernières études observationnelles qui semblent donner le même résultat quant à l'association entre la prise d'antibiotiques et l'apparition de maladies inflammatoires intestinales tel que les MICI ou encore des maladies auto-immunes comme la maladie coeliaque, il est difficile de dater le réel début de la maladie, et donc d'établir si l'utilisation des antibiotiques a réellement précédé l'apparition de ces maladies.

Une autre analyse, rétrospective cette fois, de cas témoins, a été effectuée concernant le lien entre l'utilisation d'antibiotiques chez des nouveaux nés, et l'apparition d'entérococolite nécrosante (ECN). En effet chez les nouveaux nés de l'étude atteints de septicémie avec une durée d'exposition aux antibiotiques pendant plus de dix jours, il est observé une multiplication par trois du risque de développer une ECN. L'administration d'antibiotiques pourrait entraîner la suppression ou l'éradication des bactéries anaérobies protectrices qui colonisent normalement le tractus gastro-intestinal, impliquant ainsi la

prolifération de pathogènes notamment après trois jours minimum d'exposition aux antibiotiques. (65)

Dans la population pédiatrique les études montrent que la dysbiose est associée à un risque accru de maladies tel que l'asthme infantile, l'atopie, les maladies ayant un processus auto-immun et inflammatoire, et ce tout au long de la vie. Ceci suggère un effet durable de l'utilisation des antibiotiques de manière précoce. Si les antibiotiques ont un rôle-clé dans la prise en charge des nouveaux nés, parmi lesquels l'infection est une des principales causes de mortalité, un nombre croissant de preuves concernant les risques de leur utilisation fait apparaître des évolutions dans le choix de leur utilisation.

Comme vu précédemment, le microbiote joue un rôle crucial dans le développement de la fonction immunitaire innée et adaptative chez l'individu. De plus en plus de preuves viennent conforter l'idée qu'une dysbiose, lors de la fenêtre d'opportunité qui met en contact les bactéries commensales avec le système immunitaire, met en péril la santé future de l'enfant. L'exposition périnatale aux antibiotiques peut entraîner cette dysbiose et donc ces conséquences au long terme. Il faut axer aujourd'hui les recherches dans la compréhension du développement du système immunitaire, et sur une meilleure gestion dans l'utilisation des antibiotiques, afin de mettre en place des thérapeutiques plus adaptées afin de prévenir les dommages potentiels d'antibiothérapie excessive.

En s'éloignant du facteur de risque que sont les antibiotiques et en se focalisant sur la nutrition, on constate par ailleurs que les enfants malnutris présentent également un risque potentiel de développer des maladies à caractère inflammatoire. Le projet Afribiota en 2016 (66) mené par l'institut Pasteur de Paris, Madagascar et Bangui, révèle les désordres subis par le microbiote des enfants malnutris. Ce projet étudie les modifications subies par le microbiote dans les cas de malnutrition, avec une augmentation de l'inflammation, et une diminution des villosités de l'intestin grêle altérant ainsi ses fonctions dans la digestion. À l'origine de ce phénomène, l'augmentation des bactéries entéropathogènes et une colonisation extraordinaire du microbiote intestinal par des bactéries de la sphère oropharyngée possédant des propriétés très inflammatoires.

Même si l'origine de cette colonisation par les bactéries de la sphère oropharyngée n'est pas encore tout à fait élucidée, on voit de nouveau que la composition de la flore intestinale chez un enfant jeune prédisposera de sa santé future et l'expose à nouveau à un état inflammatoire, marquant ainsi l'importance entre ce microbiote et tous les processus immunitaires présents au niveau intestinal.

# Partie 3 : Interêts des probiotiques dans la prise en charge de la femme enceinte puis du nouveau-né

## A. Les probiotiques et prébiotiques

### 1. Définitions

C'est le biologiste russe Mechnikov qui, dans ses dernières années de travaux, a posé pour la première fois l'idée que des aliments intentionnellement fermentés pourraient avoir un effet bénéfique sur la santé. Il est le premier à prôner la consommation de produits laitiers fermentés, qui pourraient jouer un rôle au sein du microbiote gastro-intestinal. Le terme probiotique (*pro* signifiant pour et *biotique* dérivant du nom *bios* « vie ») désigne alors, dans un premier temps, **les aliments contenant des bactéries vivantes ayant un effet positif sur la santé**. Il découvre cela en observant une population de paysans bulgares consommant une grande quantité de lait caillés ayant une espérance de vie plus longue que d'autres populations du nord de l'Europe. Il pose alors l'hypothèse que la consommation de produits laitiers naturellement fermentés aurait un effet bénéfique sur la santé et notamment pour les bactéries présentes initialement dans le gros intestin. Ensuite plusieurs définitions se succèdent selon les découvertes et connaissances (figure 13):

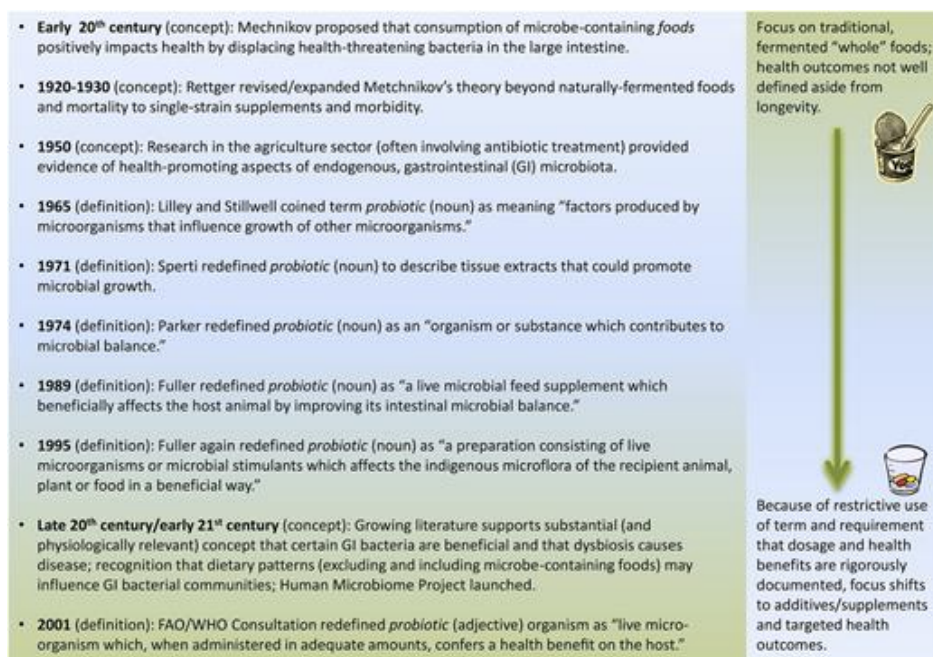


Figure 13: Evolution de la définition des Probiotiques (67)

En effet après sa mort, des chercheurs poursuivent l'étude des isolats de lactobacilles préparés comme complément alimentaire, plutôt que sur des aliments fermentés. Ils se tournent vers une analyse concernant des facteurs de qualité de vie plutôt que tournés vers l'amélioration de l'espérance de vie. Dans les années 50 il est découvert le rôle potentiellement bénéfique de souches endogènes, suite à l'exposition répétée aux antibiotiques d'animaux qui augmentait la morbidité et la mortalité. En 1965 le terme pro-biotique est inventé par Lilly et Stillwell, décrivant la capacité de certains micro-organismes à favoriser la croissance d'autres micro-organismes. En **1974**, Parker reconsidère le terme comme étant un extrait de tissu « *qui contribue à l'équilibre microbien intestinal* ». Cette dernière **définition est très large, car elle peut inclure tout aliment ou supplément (par exemple les fibres alimentaires) pouvant avoir un impact sur l'équilibre de la flore.**

C'est en **1989** que Fuller donne la définition suivante : « ***un probiotique est une préparation constituée de micro-organismes vivants ou de stimulants microbiens qui affectent de manière bénéfique la microflore de l'animal, de la plante ou de l'aliment récepteur*** ». Finalement en 2001, dans un rapport de la FAO (*Food and Agriculture Organization of the United Nations*) et de l'OMS, les probiotiques sont définies comme un « ***micro organisme vivant qui, lorsqu'il est administré en quantités adéquates, confère un bénéfice pour la santé de l'hôte*** ». Cette définition fait à la fois référence à un dosage et à un avantage pour la santé. Il est donc aujourd'hui considéré comme une allégation santé. (67)

Les probiotiques sont très souvent associés aux **prébiotiques**. Ceux-ci sont des **ingrédients sélectivement fermentés, difficiles d'assimilation par l'hôte et qui induisent des changements spécifiques dans la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal, produisant ainsi un effet bénéfique sur la santé.** On pourrait plus simplement considérer qu'ils sont la nourriture de nos microbiotes. Lorsque les probiotiques et les prébiotiques sont associés dans une même spécialité, on appelle celle-ci symbiotique.

Le concept de prébiotiques, plus récent que celui des probiotiques, est proposé pour la première fois en 1995 par Gibson et Roberfroid. Les **prébiotiques les plus connus** sont **l'oligofructose, l'inuline, les galacto-oligosaccharides, le lactulose et les oligosaccharides du lait maternel.**

Le lactulose est un disaccharide de synthèse utilisé comme médicament dans la constipation et le traitement de l'encéphalopathie hépatique. Les oligosaccharides ont prouvé leur effets bénéfiques sur la santé du nourrisson, comme vu dans la partie 2, et sont d'ailleurs ajoutés aujourd'hui dans les formules de lait artificiel. (68)

La fonction des probiotiques et des prébiotiques est entremêlée avec le microbiote humain. Les modulations entre les probiotiques et les cellules de l'hôte ou entre les

probiotiques et les microbes locaux constituent un élément clé pour influencer la santé de l'hôte.

## 2. Réglementation

Le rapport de 2001 pose plusieurs lignes directrices et recommandations concernant les probiotiques. Dans un premier temps, lors de la sélection des micro-organismes probiotiques, il faut s'assurer de la capacité des souches à **survivre au passage dans le tube digestif** (survivre aux sucs gastriques) et s'assurer de leur **capacité à proliférer dans l'intestin**. Les deux souches principales qui répondent à ces critères seraient les lactobacilles et les bifidobactéries.

Le rapport détermine trois lignes directrices :

1) **Sélectionner des souches** probiotiques à usage humain ayant une utilité chez l'homme et pouvant fonctionner. Il s'agit de leur spécificité d'action avec la capacité d'être efficace.

2) **Pouvoir classier et identifier** des souches individuelles : les probiotiques doivent être nommés conformément au **code international de la Nomenclature**, pour garantir la compréhension sur une base internationale. Les souches doivent être déposées dans une collection de culture internationale reconnue, et les tests phénotypiques et d'identification génétiques doivent être effectués pour confirmer l'identité.

3) Pouvoir **définir et mesurer leurs avantages pour la santé** : des études *in-vitro* et *in-vivo* doivent avoir été effectuées afin d'apporter des preuves scientifiques de leur efficacité. Les essais *in-vivo* doivent être randomisés en double aveugle et contrôlés contre placebo. Enfin le produit doit mentionner les schémas posologiques et la durée d'utilisation recommandée.

En termes de sécurité, il est établi que les bactéries présentant des gènes de résistance aux antibiotiques pouvant être transmis aux autres bactéries ne doivent pas être utilisées. Lors de la sélection des espèces, il faut privilégier des souches avec un recul suffisant permettant de garantir leur innocuité, et dans le cas contraire, des études plus poussées doivent être établies afin de prouver leur innocuité. Par exemple aucune propriété pathogène ou de virulence n'a été trouvée pour les lactobacilles, les bifidobactéries ou les lactocoques.

Pour ce qui est de la réglementation, les probiotiques sont considérés comme des **compléments alimentaires** et ne peuvent donc porter que des allégations de santé générales et non revendiquer des indications thérapeutiques comme c'est le cas des médicaments. L'étiquetage doit mentionner l'espèce microbienne, l'identité de la souche et la concentration de chaque bactérie probiotique présente jusqu'à la fin de la durée de conservation. (67)



### 3. Mécanisme d'action des probiotiques

Les probiotiques influencent les bactéries intestinales en augmentant le nombre de bactéries bénéfiques et en diminuant les micro-organismes potentiellement pathogènes. Ils affectent l'écosystème intestinal en stimulant les mécanismes immunitaires muqueux, par interaction avec les microbes commensaux ou potentiellement pathogènes, en produisant des produits métaboliques tels que les acides gras à chaînes courtes et en communiquant avec les cellules hôtes par des signaux chimiques.

Il peuvent produire plusieurs effets bénéfiques à l'hôte :

- un antagonisme envers les pathogènes potentiels
- améliorer l'environnement intestinal
- renforcer sa barrière intestinale
- diminuer l'inflammation
- renforcer la réponse immunitaire contre la stimulation antigénique.

**Plus en détails les effets immunologiques positifs sont :**

- activation des macrophages locaux pour augmenter la présentation des antigènes aux lymphocytes B et augmenter la production d'IgA
- modulation du profil des cytokines
- induction d'une tolérance aux antigènes alimentaires.

**Les effets non immunologiques positifs :**

- digestion de la nourriture
- modification du pH local de manière à créer un environnement défavorable aux pathogènes
- production de bactériocines pour inhiber les pathogènes
- élimination des radicaux superoxydes
- stimulation de la production de mucus par l'épithélium
- amélioration de la fonction de la barrière intestinale
- compétition pour l'adhésion aux muqueuses avec les pathogènes
- modification des toxines produites par les pathogènes diminuant leurs effets délétères.

## 4. Les grands domaines d'utilisation

On utilise les probiotiques comme moyen thérapeutique ou de prévention de certaines pathologies. Ce sont des micro-organismes vivants pour lesquels un bénéfice pour la santé de l'hôte a été démontré lors de leur administration en dose adéquate.

Il y a des espèces dont on a une certaine preuve d'efficacité et que l'on retrouve dans la grande majorité des produits aujourd'hui sur le marché : les *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ainsi que la levure *Saccharomyces boulardii* et quelques espèces d'*Escherichia coli* ainsi que de bacilles.

### - Gastro-entérologie :

Le domaine dans lequel ils sont le plus utilisés est en gastro-entérologie. Aux traitements allopathiques bien connus à l'officine, se rajoutent depuis quelques années les probiotiques comme solution « conseil » à certains symptômes évoqués par les patients. Ils sont de plus en plus conseillés en cas de symptômes de diarrhées, de douleurs, de brûlures ou de constipations. Ils tapissent les muqueuses, stimulent la prolifération des bactéries commensales et permettent de les sélectionner par rapport à celles qui sont en surnombre et pourraient être à l'origine des symptômes et déséquilibres digestifs du patient.

Le simple fait de soulager un symptôme par des spécialités allopathiques ne permet pas de résoudre l'origine du problème, en essayant de rééquilibrer les flores et stimuler les bactéries symbiotiques pour qu'elles éliminent et prennent le dessus sur les souches pathogènes on peut offrir une solution durable et pourquoi pas définitive aux symptômes des patients.

### - Renforcer l'immunité :

On propose également des cures de probiotiques afin de renforcer l'immunité des organismes. En effet en administrant des bactéries spécifiques de certaines flores afin que celles-ci stimulent la flore présente et l'enrichisse. Elle remplira d'autant plus efficacement son rôle de filtre aux pathogènes environnants.

Comme vu précédemment, le microbiote intestinal a un rôle prépondérant dans l'immunité, dans la maturation du système immunitaire, mais également en construisant une première barrière entre l'organisme et les agressions extérieures.

Si les bactéries commensales nombreuses et stables assurent un milieu sain, les pathogènes environnants seront éliminés par cette flore et ne pourront pas se développer et entraîner les pathologies redoutées.

### - Diminuer les mécanismes inflammatoires :

On explore de plus en plus l'usage des probiotiques dans les pathologies de l'immunité, telle que les maladies intestinales, en essayant de stopper l'inflammation, ou encore les pathologies dermatologiques. Est-ce qu'un rééquilibrage de la flore cutanée par

exemple, ne pourrait pas par éviter des processus tel que l'eczéma ou l'atopie ? Si l'on suit la même logique que celle que l'on appréhende au niveau digestif, il doit se dérouler au niveau cutané des processus de maturation du système immunitaire similaires à ceux du système digestif. En effet une flore cutanée riche et équilibrée devrait pouvoir faire l'éducation du système immunitaire présent au niveau cutané et éviter l'apparition de ces processus inflammatoires.

#### **- Pathologie urogénitales :**

Enfin, les probiotiques sont souvent conseillés en adjuvants des traitements des pathologies urogénitales, que ce soit pour l'infection urinaire ou les affections vaginales de type mycose ou vaginose. Ces affections sont le plus souvent traitées à l'aide d'antibiotiques ou d'antifongiques.

Dans le cas des infections urinaires, il est intéressant de les donner en préventif, sur du long cours, chez des femmes qui sont sujettes à ce type de déséquilibre, ou en adjuvants de l'antibiothérapie (à la fin du traitement). En effet, rééquilibrer les flores digestives et intimes permet d'éviter une surprolifération et une migration inadéquates de certaines souches vers la sphère urinaire, d'où l'intérêt de la prise dans un but préventif.

On peut également le proposer en adjuvant des traitements antibiotiques, quand la cystite est déclarée, car l'antibiotique risque d'abimer une partie de la flore commensale intestinale, mais également intime, provoquant alors des déséquilibres qui laisseront apparaître de nombreuses récurrences.

Dans les pathologies génitales, dues à une surprolifération au niveau vaginal d'une souche ou de la multiplication d'une souche pathogène, le traitement prophylactique chez les femmes ayant une tendance à déclarer ce type de symptômes -ou en adjuvant des traitements antifongiques et antibiotiques- sera intéressant de la même façon que pour les cystites.

## B. Intérêt durant les premières années de vie.

### 1. Les domaines d'utilisation

#### A) En gastro-entérologie:

Les recommandations de bonne pratique relative à la gastro entérologie de la société européenne pédiatrique de gastroentérologie, hépatologie et nutrition indiquait, en 2014, que les probiotiques sont efficaces pour réduire la durée des symptômes chez les enfants atteints de gastroentérites aiguës. Elles citaient *Saccharomyces boulardii* et *Lactobacillus rhamnosus*. Ces deux souches étaient également citées dans l'indication de diminuer l'intensité et la durée de la diarrhée. Des essais cliniques ont également montré l'efficacité des ces deux souches dans la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez l'enfant et l'adulte. (69)

Mais au-delà des nombreuses indications évoquées dans la partie concernant les grands domaines d'utilisation, une pathologie plus spécifique du nouveau né fait l'objet de plusieurs recherches : chez le nouveau-né, dans le cas de l'entérococolite nécrosante, il est de plus en plus étudié l'administration de probiotiques chez les prématurés de très faible poids de naissance. Un essai clinique randomisé en double aveugle est effectué chez des nouveaux nés prématurés pour évaluer l'apport de deux souches probiotiques : *Lactobacillus casei* et *Bifidobacterium breve* sur la réduction de la survenue d'entérococolite nécrosante. Il est constaté une diminution de la survenue de cette pathologie, tout en considérant qu'une amélioration de la motilité intestinale apportée par ces souches peut être à l'origine de ce résultat.

En effet l'utilisation des probiotiques dans la pratique clinique en générale est décrite comme imitant le microbiote naturel afin d'obtenir ses effets bénéfiques : fonction de barrière contre la colonisation d'entéropathogènes, l'immunostimulation et modulation comme vu précédemment. La pathogénèse de l'entérococolite nécrosante regroupe plusieurs facteurs :

- un intestin fonctionnellement immature et insuffisamment colonisé, ce qui explique la présence de substrat alimentaire aboutissant à des lésions intestinales,
- un développement de la motilité intestinale qui n'est pas abouti. En effet la motilité intestinale se développe jusqu'au terme de la grossesse. L'augmentation du volume résiduel gastrique, la vidange plus lente et le transit retardé, associé à un fonctionnement digestif déficient expose l'intestin à des substances nocives. Ainsi l'administration de ces deux souches probiotiques, en améliorant notamment la motilité intestinale, permettent la diminution du risque d'apparition d'entérococolite nécrosante chez les nourrissons prématurés. (70)

### b) Supplémentation des laits artificiels :

Une étude a été effectuée, concernant la supplémentation en bifidobactéries des préparations pour nourrissons. On cherche à savoir si ce type de supplémentation peut engendrer des effets à long terme sur le microbiote du nourrisson et sa santé. Au cours de cette étude, on compare des nourrissons nourris par une formule standard de lait à des nourrissons nourris par une formule enrichie en colonies de bifidobactéries. Ces deux groupes sont eux même comparés à des nourrissons allaités.

Les résultats de cette étude montrent que la supplémentation en bactéries n'a pas affecté de manière durable le microbiote des nouveaux nés au cours de la première année de vie. Ainsi, elle ne permettrait pas de compenser les différences de microbiotes entre les enfants allaités et les enfants nourris par du lait artificiel. Si quelques différences étaient visibles durant le premier mois, entre les enfants ayant reçu un lait enrichi en souche de bifidobactéries et ceux nourris par du lait standard, elles n'ont pas perduré au delà de quelques semaines, et sont sans impact détectable sur l'assemblage ou la fonction du microbiote intestinal. La supplémentation en bifidobactéries seule semble insuffisante. (71)

Une autre étude est alors mise en place concernant des prébiotiques ajoutés à ces probiotiques dans le lait maternel. Il est rajouté dans le lait, en plus d'un complément en bifidobactéries (*B. lactalis*), un mélange d'oligosaccharides dérivé du lait bovin : des galacto-oligosaccharides et du sialyllactose. On compare les nourrissons nourris avec cette formule à des nourrissons nourris par un lait standard, tout en gardant comme groupe témoins des nouveaux nés allaités. On constate que le groupe ayant reçu un lait supplémenté présente moins de différences avec les nouveaux-nés allaités au niveau du pH fécal et de la diversité du microbiote que ceux nourris par un lait standardisé. De plus le probiotique a été détecté dans les selles et sa présence était multipliée par 100.

Les oligosaccharides (prébiotiques ajoutés) semblent avoir modifié le microbiote fécal par rapport aux nourrissons qui ont reçu le lait standard et auraient stimulé les bactéries d'origines endogène (*B. longum*, *breve*, *bifidum*). Cette symbiose entre le prébiotique ajouté et la souche probiotique a eu effet sur le développement du microbiote intestinal par rapport au groupe n'ayant pas reçu le lait enrichi en probiotiques et prébiotiques.

La formule supplément a induit chez tous les nourrissons un microbiote enrichi en bifidobactéries après six semaines avec cette alimentation. Le microbiote présente plus de ressemblance avec le groupe des nouveaux nés allaités. Dans ce cas, l'introduction du probiotique a été réussi et montre plus d'effets que dans l'étude vue précédemment.

Il reste à déterminer s'il s'agit bien de la symbiose avec le prébiotique ajouté qui permet cette plus grande efficacité quant au développement d'un microbiote plus proche des enfants allaités. On constate souvent cette stimulation par les prébiotiques, cependant d'autres études n'ont montré que de faibles résultats. Il reste donc à déterminer quels

sont les éléments prébiotiques les plus favorables à cette stimulation. Cependant cette étude ne donne aucune données quant à l'impact sur l'état de santé future de l'enfant. Il est simplement observé quelques variations sur la composition du microbiote.(72)

## 2. Souches utilisées et preuves d'efficacité

Dans cette partie il s'agit de faire une liste des principales spécialités pouvant être retrouvées et conseillées à l'officine pour les nourrissons et enfants. Elle ne sont pas toutes composées de souches ayant eu des preuves d'efficacité non contestables mais elle restent des moyens de conseils alternatifs lorsque les traitements allopathiques ne se révèlent pas concluants.

Il en sera fait de même pour les spécialités utilisées chez l'adulte.

Ils sont mélangés au biberon à température inférieure à 37°C pour ne pas abimer les bactéries ou dans une compote ou yaourt, et si une antibiothérapie est en cours, il faut éloigner les prises d'antibiotiques de celle des probiotiques.

### a) Concernant la sphère gastro-intestinale

#### - La gastro entérite :

Dans le traitement de la gastro-entérite aiguë, on peut retrouver des souches recommandées par l'Organisation mondiale de gastroentérologie, ainsi que la Société européenne pédiatrique de gastroentérologie, hépatologie et nutrition qui recommande deux souches en particulier : *Saccharomyces boulardii* et *Lactobacillus rhamnosus*.

Sont disponibles :

Dès la naissance. *Lactobacillus rhamnosus*

Dosage recommandé de  $10^{10}$  UFC par jour. Des études cliniques sont menées et montre son efficacité dans la gastroentérite aiguë chez l'enfant, mais aussi dans la diarrhée associée aux antibiotiques et dans la diarrhée nosocomiale chez l'enfant. Utilisation à la posologie d'un sachet par jour.

Ces deux produits présentent les mêmes souches probiotiques.

Dès la naissance. *Saccharomyces boulardii*

Dosage recommandé de minimum 200mg par jour. Ou 1 sachet/jour



*Lactobacillus reuteri* :  $10^8$  UFC deux fois par jour



Dès la naissance. *Lactobacillus rhamnosus*, *L.fermentum*, *Bifidobacterium infantis*.

Dosage recommandé de minimum  $10^{10}$  UFC par jour.

Soit un sachet par jour.



#### - Diarrhée associée aux antibiotiques :

Pour la diarrhée associée aux antibiotiques l'Organisation mondiale de gastroentérologie et la société pédiatrique de gastroentérologie, hépatologie et nutrition conseillent d'utiliser les même souches et même spécialités que pour la gastro entérite (vu ci-dessus).

#### - Douleurs abdominales des gastro entérites fonctionnelles :

Dans le traitement des douleurs abdominales liées aux maladies gastro intestinales fonctionnelles, on peut utiliser le biogaia, le probiolog DIA et *Ergyphilus intima* comme vu précédemment. Se rajoute la spécialité ci-dessous :

Utilisation à partir de 6 mois. *Lactobacillus rhamnosus*, *L.reuteri*, *Bifidobacterium infantis*.

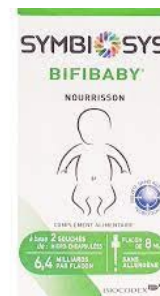
1 fois par jour



#### - Les coliques :

Concernant la prise en charge des coliques plusieurs méta-analyses convergent vers l'efficacité d'un probiotique issu du lait maternel : *Lactobacillus reuteri Protectis* retrouvé dans le Biogaia vu précédemment.

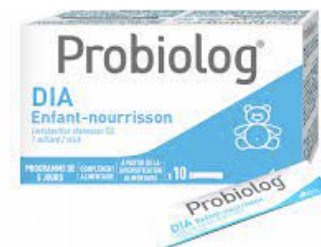
On retrouve également le bifibaby, contenant *Bifidobacterium breve*. Utilisable dès la naissance, à raison d'un sachet par jour.



### b) Les probiotiques utilisés pour l'immunité

À partir de la diversification alimentaire. *Lactobacillus rhamnosus*.

Dosage recommandé de  $10^{10}$  UFC par jour



*Lactobacillus reuteri* :  $10^8$  UFC deux fois par jour

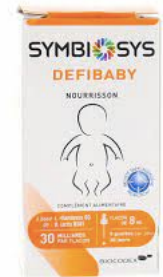


Dès la naissance. *Lactobacillus rhamnosus*, *L.fermentum*, *Bifidobacterium infantis*.

Dosage recommandée de minimum  $10^{10}$  UFC par jour.



Dès la naissance. *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium lactis*.  
(Existe la forme enfant utilisable à partir de 3 ans)



Dès la naissance. *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactococcus lactis* *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*.

Utilisable à partir de 6 mois. Contient les mêmes souches probiotiques que la forme goutte



## C. Utilisation chez l'adulte et la femme enceinte

### 1. Les domaines d'utilisation :

En plus des grands domaines d'utilisation, quelques recherches ont été effectuées concernant les pathologies au cours de la grossesse et de l'allaitement.

#### - Le diabète gestationnel :

Un essai clinique a été réalisé en double aveugle, randomisé, contrôlé versus placebo qui inclut des femmes enceintes de 14 à 16 semaines de gestation pour recevoir une complémentation en *L.rhamnosus* (212 femmes) ou un placebo (211 femmes), tout au



long de la grossesse, à partir de 14-16 semaines de gestation jusqu'à 6 mois après la naissance si l'allaitement a toujours lieu.

Il est alors trouvé des **prévalences plus faibles de diabète gestationnel chez les femmes âgées de 35 ans ou plus, et chez celles ayant eu des antécédents de diabète gestationnel lorsqu'elle ont été supplémentées en *L.rhamnosus*.**

Il ne s'agit pas encore d'un domaine dans lequel sont utilisés les probiotiques, mais il y a ici une perspective intéressante de futures recherches concernant le pouvoir protecteur de ces souches, chez des femmes ayant une susceptibilité plus importante de développer un diabète gestationnel. (73)

#### **- La mammite :**

Il s'agit d'une maladie infectieuse courante au cours de la lactation dont les agents étiologiques sont principalement : Staphylocoques et/ou corynébactéries. Il est alors comparé l'efficacité de l'administration de deux souches probiotiques telles que *L.fermentum* et *L.salivarius*, isolées toutes deux du lait maternel, à un traitement par antibiothérapie. Il a été mis en évidence que les deux groupes ayant reçu chacun un probiotique de souche différente présentaient chacun un nombre de bactéries pathogènes inférieur au groupe témoin traité par antibiothérapie. Ainsi les femmes assignées au groupe probiotique (*L.fermentum* et *L.salivarius*) se sont améliorées davantage et ont vu une récurrence de mammite plus faible que le groupe antibiotique.

Ces deux souches probiotiques semblent être une alternative intéressante à l'antibiothérapie prescrite couramment contre la mammite durant l'allaitement. (74)

## **2. Souches utilisées et preuves d'efficacité**

Pour savoir qu'elles sont les souches intéressantes d'utilisation pour chaque pathologie, la communauté scientifique telle que la World Gastroenterology Organisation établit des recommandations d'utilisation, l'Oxford centre for Evidence-based établit des niveaux d'évidence d'efficacité des principales souches probiotiques à utiliser.

Cependant il existe de très nombreux cas où les patients essaient plusieurs souches et références avant d'en trouver une qui soulage leur symptômes. Celles ci peuvent ne pas faire partie du tout des recommandations établies, ou même ne pas avoir fait l'objet d'étude clinique concernant le type de symptôme ou pathologie concernée.

## a) En gastro enterologie :

### - Diarrhée aiguë :

Il est recommandé d'utiliser *Lactobacillus paracasei* ou *Lactobacillus rhamnosus* et *saccharomyces boulardii*. Cette dernière a un niveau d'évidence plus faible. On retrouve ces souches dans les spécialités suivantes :

*Lactobacillus rhamnosus* : cette spécialité est généralement conseillée dans le cas des diarrhées aiguës dues aux antibiotiques mais elle se trouve également très efficace lorsque l'origine diffère. La prise conseillée est alors de 2 fois par jour afin de respecter les conseils de dose de la World Gastroenterology Organisation soit  $10^9$  UFC deux fois par jour pendant 10 jours



*Saccharomyces boulardii* : dose recommandée de 200mg deux fois par jour durant 10 jours.



*Lactobacillus rhamnosus* (+*Lactobacillus paracasei*, *L.acidophilus* et *bifidobacterium bifidum*)

Dosage recommandé de deux prises par jour soit  $10^9$  UFC deux fois par jour pendant 4 jours.



*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*. Ce ne sont pas des souches recommandées par les deux communautés scientifiques mentionnées précédemment mais l'association des quatre auraient fait ses preuves sur les symptômes de diarrhées aiguës mais également sur les douleurs abdominales.



### - Diarrhée chronique :

Il existe deux spécialités sur la marché, les études existantes à leur propos sont des études *in vitro* et *in vivo*, mais pas d'étude clinique de leur efficacité. Elles sont tout de même conseillées à l'officine

*Lactobacillus lactis*, *L. Acidophilus*, *L.plantarum*, *L.salivarius*, *Bifidobacterium lactis*.

Des études *in vivo* montrent l'efficacité de ces souches dans



*l'hyperperméabilité, la douleur et l'inflammation. Cure d'un mois, puis renouveler 10 jours par mois durant 3 mois.*

*Bifidobacterium lactis, B. Bifidum, B.breve, Lactobacillus acidophilus, L.rhamnosus, L.gasseri*

Cette association de souches, d'après des études *in vivo* et *in vitro*, aura un rôle dans l'inflammation, l'hyperperméabilité membranaire, la douleur. La posologie est d'une gélule par jour durant 1 mois.



#### - Diarrhée associée aux antibiotiques :

La souche la plus fiable serait *Lactobacillus reuteri* selon l'Organisation mondiale de gastroentérologie. On ne retrouve cette souche que dans le *Biogaia goutte*. Il est également recommandé d'utiliser *Saccharomyces boulardii*, et *Lactobacillus rhamnosus*.

*Lactobacillus reuteri* :  $10^8$  UFC deux fois par jour



*L.rhamnosus* :  $10^{10}$  UFC 2 fois par jour

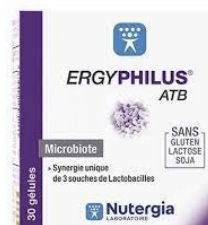
Des études cliniques sont menées concernant cette souche et elle s'avère efficace dans la protection contre les antibiotiques.



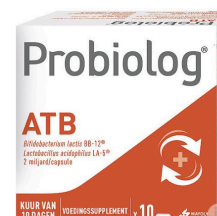
*Sacharomyces boulardii*, dose recommandée de 200mg deux fois par jour



*Lactobacillus rhamnosus, L.plantarum, L.acidophilus*. Dose recommandée de  $10^{10}$  UFC deux fois par jour.

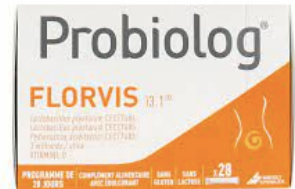


*Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus*



## - Syndrome de l'intestin irritable :

Pour la réduction des ballonnements intestinaux et flatulences : les souches les plus évidentes seraient : *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus animalis*, *L.acidophilus*, *Streptococcus thermophilus*



Pour le météorisme :

*Lactobacillus plantarum*, *L.rhamnosus*, *Lacidophilus*, *bifidobacterium bifidum*, *B longum*



*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*.



*Lactobacillus gasseri*. Cette spécialité est à recommandée tout particulièrement dans les douleurs abdominales. Elle diminue la sensibilité viscérale par restauration de la fonction barrière de l'épithélium intestinal.



## - Syndrome du colon irritable et troubles fonctionnels intestinaux :

Sont conseillés les souches *Bifidobacterium infantis*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus plantarum*.

*Bifidobacterium infantis* dosage recommandé de  $10^8$  UFC par jour



*Sacharomyces boulardii*, dose recommandée de 200mg deux fois par jour



**- Constipation fonctionnelle :**

Les souches recommandées sont les suivantes : *bifidobacterium bifidum*, *B.lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. Rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus reuteri*.

On retrouve les spécialités suivantes, certaines présentent les souches conseillées, d'autres sont issues d'études *in vitro* et *in vivo* qui ont prouvé leur innocuité et efficacité.

*Lactobacillus reuteri* :  $10^8$  UFC deux fois par jour



*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *L.lactis*, *Streptococcus thermophilus*



*Lactobacillus plantarum*, *Lrhamnosus*, *Lacidophilus*, *bifidobacterium bifidum*, *B longum*



*Bifidobacterium animalis lactis*



## b) Les probiotiques utilisés pour l'immunité

Certaines spécialité ont été développées pour la protection contre l'infection par les pathologies hivernales. On retrouve sur le marché :

*Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*



*Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus acidophilus*



*Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium bifidum*, *B.longum*



*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *L.lactis*, *Streptococcus thermophilus*



*Lactobacillus rhamnosus* (+*Lactobacillus paracasei*, *L.acidophilus* et *bifidobacterium bifidum*)



### c) Les Probiotiques utilisés dans la candidose vulvo vaginale et dans les vaginoses

L'utilisation de probiotiques par voie vaginale ou orale durant plusieurs semaines ou mois, en association aux traitement antibiotique, réduit les risque de récives.

Les souches comme *L.crispatus*, *L.gasseri*, *L.rhamnosus* ou *L.helveticus* ont montré leur intérêt.

*Lactobacillus plantarum*. Utilisé plutôt dans les cas de candidose vulvo vaginale.



*Lactobacillus gasseri*, *L.helveticus*. l'association de ces deux souches a des propriétés antipathogènes contre les organismes de type *candida*. Il peut être utilisé pour contrer et en adjuvants des traitements dans toutes les pathologies de type candidose.



*Lactobacillus acidophilus*, *L.gasseri*, *L.rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacilus fermentum*



## D) Probiotiques conseillés pour la prise en charge de la cystite aiguë simple

Pour les cystites récidivantes, une dysbiose peut parfois être en cause nécessitant alors de distinguer si elle est d'origine intestinale (peut être suspectée en cas de constipation, ballonnements ou douleurs abdominales), ou vaginale (suspectée en cas d'infection vaginale, de candidose ou vaginose, mais pouvant être symptomatique et donc ne pas alerter la patiente). En ciblant bien l'origine du déséquilibre, les probiotiques peuvent améliorer le nombre de récurrence de cystite en rééquilibrant la flore concernée.

*Lactobacillus rhamnosus, L. plantarum*



*Lactobacillus helveticus, L.fermentum*



*Lactobacillus acidophilus, L.gasseri, L.rhamnosus, Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus fermentum*



*Lactobacillus gasseri, L.helveticus*





### **3. L'utilisation des probiotiques chez la femme enceinte a-t-elle un impact sur le nouveau né ?**

Il aurait été démontré chez certains animaux que le fait d'influencer le microbiote de la mère pourrait interagir avec celui du futur enfant : « *dialogue bactérien entre la mère et son enfant bien avant la naissance* » Dr Pilloquet (13).

Sachant que le microbiote de la mère, durant la grossesse, a une importance majeure pour le futur enfant et sa santé, est-ce que l'utilisation de probiotiques chez celle-ci peut avoir une influence sur l'enfant, en modulant le microbiote maternel et indirectement celui du nouveau né ? En effet, en apportant des probiotiques à la mère, ceux-ci pourraient stimuler le microbiote de celle-ci, et cela pourrait avoir une influence sur la mise en place de la flore du fœtus.

#### **a) Preuves de l'existence d'un dialogue bactérien mère/enfant :**

Il est donné à des mères, entre les deux mois précédents l'accouchement et les deux mois suivant celui-ci, des probiotiques afin de déterminer s'il y a un lien entre le microbiote fécal de la mère et de l'enfant. Il n'est alors pas observé d'interaction significative au cours de l'exposition au probiotique. Mais quelques mois plus tard (au bout du 6ème mois) apparaissent des similitudes, bien qu'il ne soit pas prouvé que ces effets puissent avoir une réelle longévité, et surtout un impact sur la santé future de l'enfant. (5) Cependant cette apparition de similitude vient appuyer l'idée de « dialogue bactérien » possible entre les microbiotes de la mère et de l'enfant.

Dans le même ordre d'idées, il a été comparé les souches bactériennes de duos mère/enfant dans une cohorte de naissance prospective de 44 nourrissons au cours des premiers mois de vie de chaque enfant. Il a été identifié des événements de transmission bactérienne de la mère à l'enfant et deux modèles de transmission sont découverts :

- le plus fréquemment, il s'agit de la souche dominante qui est transmise
- occasionnellement il s'agit des souches secondaires. Celles-ci sont transmises à l'enfant lorsqu'elles présenteraient un avantage sélectif par rapport à la souche dominante.

Ceci atteste du lien étroit entre les deux microbiotes puisque la mère a la capacité de transmettre à sa progéniture la souche présentant des avantages sélectifs et pas simplement la souche dominante. (75)

## b) Transmission de l'effet des probiotiques de la mère à l'enfant :

### **L'effet des probiotiques est-il transmis à l'enfant ?**

Une étude est publiée en 2015 (76), qui concerne des mères et leurs enfants participant à l'étude WHISTLER, une étude prospective de cohorte de naissance ayant débutée en 2001. L'effet des probiotiques sur la santé de leur progéniture est analysé chez des mères les utilisant au cours de leur grossesse. L'échantillon est de 341 mères sur 2491, soit 13,7% qui déclarent avoir utilisé des probiotiques durant la grossesse. Au cours de la première année de vie, les nouveaux-nés des deux groupes sont atteints des mêmes types de pathologies. À première vue, la prise de probiotique chez la mère pendant la grossesse ne semble pas protéger particulièrement l'enfant.

Une autre méta-analyse publiée en 2021 (77) est effectuée afin d'essayer de déterminer si les probiotiques ont un impact en péri-natal. Celle-ci ne détermine toujours pas d'effets positifs ou négatifs sur les résultats périnataux. Les méta-analyses menées à ce jour ne peuvent pas regrouper de données concernant des souches spécifiques, en raison de l'hétérogénéité des études incluses. Or, il est petit-à-petit mis en avant le fait que les effets des probiotiques dépendent spécifiquement de la souche. Pourtant, le nombre d'études rapportant l'évaluation du même résultat de l'administration de la même souche est actuellement trop faible pour pouvoir tirer des résultats solides. C'est en multipliant les études autour de l'effet d'une souche spécifique chez le nourrisson que l'on pourra possiblement mettre en évidence une association possible entre certaines souches probiotiques et leur facteur protecteur sur la santé du nouveau-né.

### **Les domaines de recherche actuels :**

#### **- Transmission de modulateurs immunitaires :**

Il a déjà été démontré que la supplémentation en probiotique maternel avait un impact sur les marqueurs immunitaires retrouvés dans le sang de cordon et le lait maternel. Il n'est pas évoqué un impact direct sur le nourrisson, mais dans un premier temps sur la composition du sang de cordon et du lait maternel. Les suppléments quotidiens en probiotique sont donnés sur une cohorte de femme (78), 2 à 5 semaines avant l'accouchement, puis jusqu'à 6 mois après l'accouchement chez les femmes allaitantes.

On retrouve chez les nourrissons des femmes ayant eu les probiotiques de type L.rhamnosus, un taux d'interféron gamma sanguin dans le sang de cordon plus élevé que

chez le groupe témoin. De même, les probiotiques des souches *B. lactis* et *L. rhamnosus* ont augmenté les niveaux de TGF- $\beta$ 1 dans le lait maternel par rapport au groupe placebo. Ainsi la supplémentation en probiotiques pendant la grossesse a eu le potentiel d'influencer les paramètres immunitaires foetaux ainsi que les facteurs immunomodulateurs du lait maternel.

#### **- Les maladies de type atopiques :**

Si on se concentre sur la prévention de l'apparition de maladies atopiques, une revue systématique et meta-analyse (79) a été effectuée afin de déterminer le rôle protecteur que pourraient avoir les probiotiques dans ces maladies.

Dans les bases de données Pub Med, Embase et Cochrane Library, il est recherché des essais contrôlés randomisés évaluant cette utilisation durant la grossesse et la petite enfance. 17 études et les données de rapport de 4755 enfants (2381 avec probiotiques et 2374 dans le groupe témoin) sont inclus dans la méta-analyse. Cette recherche part du postulat qu'il y aurait un transfert microbien maternel à la progéniture, celui-ci commençant au cours de la grossesse. En modulant le microbiote de la mère ou du nourrisson par des probiotiques de manière très précoce, il est alors envisageable d'imaginer un effet sur la possibilité de développer ce type de pathologie et la sensibilité future de l'enfant aux maladies de type allergiques.

Malgré ces postulats, les données semblent indiquer que les probiotiques n'ont pas d'effet protecteur concernant l'apparition d'asthme, de respiration sifflante ou encore de rhinoconjonctivite. Ce résultat est soutenu par d'autres méta-analyse (80) qui ne concluent aucune preuve d'association protectrice des probiotiques quant à ce type de pathologie.

Pour contrecarrer les résultats peu probants de ces méta-analyses, des études se sont concentrées sur le cas de l'eczéma. Il a été déterminé qu'une supplémentation en probiotique pouvait apporter un bénéfice dans la prévention de l'eczéma chez les nourrissons à haut risque. Une sous-méta-analyse met en avant le fait que c'est un mélange de souches probiotiques qui est efficace, et non des produits contenant uniquement des lactobacilles ou des bifidobactéries. **Il serait donc possible d'affirmer que l'utilisation de probiotiques en prévention de l'eczéma infantile, pendant la grossesse et la petite enfance, serait une indication potentielle.** Il reste à identifier le meilleur moment pour commencer la supplémentation en probiotiques, la composition exacte du mélange de probiotique et la durée de l'administration pour essayer d'obtenir le bénéfice à plus long terme possible. (79)

Une autre étude vient appuyer cette dernière concernant la capacité protectrice des probiotiques dans ce type de pathologie. Un essai randomisé (81) est établi, portant sur une supplémentation de *Lactobacillus rhamnosus* ou de *Bifidobacterium lactis* pris

quotidiennement à partir de la 35<sup>ème</sup> semaine de gestation, jusqu'à 6 mois post-partum, chez les mères allaitantes et jusqu'à 2 ans chez les nourrissons. On ne retrouve une diminution de l'apparition des maladies allergiques que dans le cas de la supplémentation en *L.rhamnosus*. Cette souche paraît conférer également une protection contre l'apparition d'eczéma (renforce donc les résultats de la précédente étude), et plus généralement contre l'atopie jusqu'à l'âge de 11 ans. C'est la première étude qui étend ces résultats à cet âge. Cette protection possible sur le long terme souligne l'importance de la prise en charge précoce dans la vie pour influencer le développement phénotypique de ces maladies. Il reste à comprendre pourquoi seul *L.rhamnosus* dans ce cas est associé à un facteur protecteur, ainsi que les mécanismes expliquant ces effets.

### **- L'accouchement prématuré :**

Concernant les risques d'accouchement prématuré, une étude a été réalisée dans une cohorte mère-enfant norvégienne, sur la base des réponses à un questionnaire concernant les habitudes et fréquences alimentaires. On ne se focalise ici que sur des probiotiques issus de l'alimentation, tels que les produits laitiers à base de lactobacilles et leur possible lien protecteur concernant les accouchements prématurés. Le résultat de cette étude est que les femmes ayant déclaré une consommation habituelle de produits laitiers probiotiques avaient un risque réduit d'accouchement prématuré spontané.

Les produits laitiers étudiés contenaient des probiotiques type lactobacilles qui normalisent les niveaux de quatre souches qui peuvent provoquer des vaginoses bactériennes (*Gardenerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Prevotella bivia* et *Peptostreptococcus anaerobicus*). Il avait été documenté que ces lactobacilles ont un effet antagoniste sur ces souches et donc qu'elles contribuent à la normalisation du microbiote bactérien. Un mécanisme pourrait se mettre en place, permettant une diminution de l'état inflammatoire, qui éviterait le déclenchement du travail prématuré. Il reste à déterminer la force du rôle protecteur de ces probiotiques, et parvenir à déterminer les souches les plus efficaces ainsi que la quantité à administrer pour que le probiotique puisse avoir un effet.

(69)

De nombreuses études essayent également de déterminer l'avantage que pourrait avoir une administration périnatale en probiotique chez la mère et chez le futur enfant. Les résultats paraissent encore peu probants, bien que dans certains cas certaines souches probiotiques pourraient montrer leur efficacité. Les probiotiques commencent à montrer leur intérêt dans un certain nombre de domaines (gastro-intestinal, immunité, infections urogénitales) mais leur preuve d'efficacité, les souches à utiliser et leur mode d'administration demeurent flou. Il est intéressant d'essayer de déterminer si leur usage pourrait avoir un effet sur la santé d'un individu lorsqu'ils sont utilisés à un stade très précoce de la vie.

Il y a de l'espoir dans certains domaines, mais des études complémentaires sont nécessaires pour définir les mécanismes par lesquels les bactéries pourraient influencer la physiologie de la mère et définir les voies de transmission à son nouveau né afin d'expliquer et exploiter rationnellement ces interactions.

## Conclusion :

Le concept de microbiote est connu depuis longtemps. Cependant l'intérêt qui lui est porté est beaucoup plus récent. La notion de colonisation bactérienne au sein de l'organisme humain est une idée admise par les scientifiques depuis plusieurs décennies, mais le rôle de ce microbiote et les perspectives qu'il peut avoir sur la santé des individus n'attirent l'intérêt de la communauté scientifique que depuis peu.

Les découvertes concernant le microbiote et son rôle sur la santé expliquent le nouvel engouement dans la recherche de thérapies qui pourraient le moduler, le façonner et le rendre le plus avantageux possible pour l'organisme. Le rôle de ces niches bactériennes semble considérable et pourrait prédisposer les individus, tout au long de leur vie, à maintenir un bon état de santé.

L'approfondissement des recherches concernant l'implication du microbiote sur l'état de santé permet, au fil des découvertes, de toucher du doigt son implication dans un grand nombre de pathologies, et notamment dans les pathologies modernes étroitement liées à nos sociétés occidentales. L'idée selon laquelle, en connaissant parfaitement ce nouveau système symbiotique, on pourrait moduler et prévenir l'apparition d'un bon nombre de pathologies, semble vertigineux.

Les recherches n'en sont qu'à leurs balbutiements. Bien que certains laboratoires pharmaceutiques proposent déjà un certain nombre de spécialités, dont le conseil à l'officine et les retours d'efficacité par les patients présagent d'un bel avenir aux probiotiques, la communauté médicale ainsi que la patientèle sont encore peu enclins à leur utilisation systématique, et le manque d'informations reste conséquent.

Il faut laisser le temps à la recherche d'affiner les connaissances quand à cette nouvelle perspective thérapeutique. L'univers des connaissances du microbiote et des probiotiques a de beaux jours devant lui. Aujourd'hui et demain, la prise en charge des patients, eux mêmes acteurs de leur santé, va davantage valoriser des thérapies alternatives proposant un schéma thérapeutique curatif mais également préventif. Les probiotiques respectent cette nouvelle perspective de traitement tout en étant un objet de santé naturel et biologique tout à fait dans l'air du temps.

## **Bibliographie :**

1. Le ventre, notre deuxième cerveau (arte) 22.
2. DEFINITION DU MICROBIOTE INTESTINAL [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 3 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
3. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. 3- Enterotypes of the human gut microbiome 26. *Nature*. mai 2011;473(7346):174-80.
4. Dialogue entre le microbiote intestinal et les réponses immunitaires de l'hôte pour lutter contre les infections [Internet]. Biocodex Microbiota Institute. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/pro/dialogue-entre-le-microbiote-intestinal-et-les-reponses-immunitaires-de-lhote-pour-lutter-contre-les>
5. Grönlund MM, Grześkowiak Ł, Isolauri E, Salminen S. 5-Influence of mother's intestinal microbiota on gut colonization in the infant 20. *Gut Microbes*. juill 2011;2(4):227-33.
6. Stensballe LG, Simonsen J, Jensen SM, Bønnelykke K, Bisgaard H. 6- Use of Antibiotics during Pregnancy Increases the Risk of Asthma in Early Childhood 17. *The Journal of Pediatrics*. 1 avr 2013;162(4):832-838.e3.
7. Mueller NT, Whyatt R, Hoepner L, Oberfield S, Dominguez-Bello MG, Widen EM, et al. 7- Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity 18. *International Journal of Obesity*. avr 2015;39(4):665-70.
8. Shiozaki A, Yoneda S, Yoneda N, Yonezawa R, Matsubayashi T, Seo G, et al. 8- Intestinal Microbiota is Different in Women with Preterm Birth: Results from Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis 15. *PLoS One* [Internet]. 5 nov 2014 [cité 11 mai 2021];9(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4221021/>
9. Aroutcheva A, Gariti D, Simon M, Shott S, Faro J, Simoes JA, et al. 9-Defense factors of vaginal lactobacilli. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(2):5.
10. Vera Pingitore E, Hébert EM, Nader-Macías ME, Sesma F. 10- Characterization of salivaricin CRL 1328, a two-peptide bacteriocin produced by *Lactobacillus salivarius* CRL 1328 isolated from the human vagina. *Research in Microbiology*. 1 juill 2009;160(6):401-8.
11. Kalyoussef S, Nieves E, Dinerman E, Carpenter C, Shankar V, Oh J, et al. 11- Lactobacillus Proteins Are Associated with the Bactericidal Activity against *E. coli* of Female Genital Tract Secretions. *PLoS One* [Internet]. 19 nov 2012 [cité 27 avr 2021];7(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3501525/>
12. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. 12- Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation.9. *J Clin Microbiol*. févr 1991;29(2):297-301.

13. La Revue des Microbiotes n°3 : 1 000 jours à ne pas négliger [Internet]. Disponible sur: <https://www.larevuedesmicrobiotes.fr/numeros/3>. ISSN:24284688
14. Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, et al. 14- the vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecularbased techniques 21. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2011;118(5):533-49.
15. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosh DW, Nikita L, et al. 15- La composition et la stabilité du microbiote vaginal des femmes enceintes normales sont différentes de celles des femmes non enceintes. *Microbiome*. 3 févr 2014;2(1):4.
16. Côté N, Pasquier JC. 16- La prématurité spontanée et le microbiote maternel. *Med Sci (Paris)*. oct 2018;34(10):799-805.
17. Srinivasan S, Fredricks DN. 17- The Human Vaginal Bacterial Biota and Bacterial Vaginosis. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. 16 févr 2009;2008:e750479.
18. Bretelle F, Rozenberg P, Pascal A, Favre R, Bohec C, Loundou A, et al. 18-High *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* Vaginal Loads Are Associated With Preterm Birth. *Clinical Infectious Diseases*. 15 mars 2015;60(6):860-7.
19. Martius J, Eschenbach DA. 19- The role of bacterial vaginosis as a cause of amniotic fluid infection, chorioamnionitis and prematurity — a review. *Arch Gynecol Obstet*. janv 1990;247(1):1-13.
20. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. 20- Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy 30. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013 [cité 24 nov 2021];(1). Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com.docelec.u-bordeaux.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000262.pub4/full>
21. Brabant G. 21- Vaginose bactérienne et prématurité spontanée. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. déc 2016;45(10):1247-60.
22. Sangkomkarn US, Lumbiganon P, Prasertcharoensuk W, Laopaiboon M. 22- Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2015 [cité 24 nov 2021];(2). Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com.docelec.u-bordeaux.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006178.pub3/full>
23. Anatomie du sein - Cancer du sein [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein>
24. Gremmo-Féger G. 24- Anatomie et physiologie de la lactation humaine. :4.
25. Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, et al. 25- microbiote du lait humain: rôles dans la santé et la maladie. *Pharmacological Research*. 1 mars 2013;69(1):1-10.
26. Vieira Borba V, Sharif K, Shoenfeld Y. 26- Breastfeeding and autoimmunity: Programming health from the beginning. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2018;79(1):e12778.



27. Urbaniak C, Cummins J, Brackstone M, Macklaim JM, Gloor GB, Baban CK, et al. 27- Microbiota of human breast 33. *Applied and Environmental Microbiology* [Internet]. 15 mai 2014 [cité 1 mars 2022]; Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/AEM.00242-14>
28. Rodríguez JM. 28- The origin of human milk bacteria: is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation? 35. *Advances in Nutrition*. 1 nov 2014;5(6):779-84.
29. Cheng YJ, Yeung CY. 29- Recent advance in infant nutrition: Human milk oligosaccharides 44. *Pediatrics & Neonatology*. 1 juill 2021;62(4):347-53.
30. Wang M, Li M, Wu S, Lebrilla CB, Chapkin RS, Ivanov I, et al. 30- Fecal Microbiota Composition of Breast-Fed Infants Is Correlated With Human Milk Oligosaccharides Consumed 45. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. juin 2015;60(6):825-33.
31. Morrow AL, Ruiz-Palacios GM, Altaye M, Jiang X, Lourdes Guerrero M, Meinzen-Derr JK, et al. 31- Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breast-fed infants 46. *The Journal of Pediatrics*. 1 sept 2004;145(3):297-303.
32. Goehring KC, Marriage BJ, Oliver JS, Wilder JA, Barrett EG, Buck RH. 32- Similar to Those Who Are Breastfed, Infants Fed a Formula Containing 2'-Fucosyllactose Have Lower Inflammatory Cytokines in a Randomized Controlled Trial 47. *The Journal of Nutrition*. 1 déc 2016;146(12):2559-66.
33. McGuire MK, McGuire MA. 33- Human Milk: Mother Nature's Prototypical Probiotic Food? 36. *Advances in Nutrition*. 1 janv 2015;6(1):112-23.
34. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. 34- The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery 41. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 sept 2012;96(3):544-51.
35. Soto A, Martín V, Jiménez E, Mader I, Rodríguez JM, Fernández L. 35- Lactobacilli and Bifidobacteria in Human Breast Milk: Influence of Antibiotherapy and Other Host and Clinical Factors 37. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. juill 2014;59(1):78-88.
36. Albesharat R, Ehrmann MA, Korakli M, Yazaji S, Vogel RF. 36-Phenotypic and genotypic analyses of lactic acid bacteria in local fermented food, breast milk and faeces of mothers and their babies 42. *Systematic and Applied Microbiology*. 1 avr 2011;34(2):148-55.
37. Hunt K, Preuss J, Nissan C, Davlin C, Williams J, Shafii B, et al. 37-Human Milk Oligosaccharides Promote the Growth of Staphylococci 43. *Applied and Environmental Microbiology*. 15 juill 2012;78(14):4763-70.
38. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. 38- The Placenta Harbors a Unique Microbiome 13. *Science Translational Medicine*. 21 mai 2014;6(237):237ra65-237ra65.

39. The placental membrane microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis<sup>53</sup>. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1 mai 2016;214(5):627.e1-627.e16.
40. Leiby JS, McCormick K, Sherrill-Mix S, Clarke EL, Kessler LR, Taylor LJ, et al. 40- Lack of detection of a human placenta microbiome in samples from preterm and term deliveries <sup>54</sup>. *Microbiome*. 30 oct 2018;6(1):196.
41. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. 41-A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome<sup>55</sup>. *Microbiome*. 28 avr 2017;5:48.
42. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. 42- Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid <sup>56</sup>. *Sci Rep*. 22 mars 2016;6:23129.
43. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns <sup>57</sup>. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 29 juin 2010;107(26):11971-5.
44. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. 44- The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants’ life: a systematic review<sup>58</sup>. *BMC Gastroenterology*. 30 juill 2016;16(1):86.
45. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. 45- Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section <sup>59</sup>. *Gut*. 1 avr 2014;63(4):559-66.
46. Early life antibiotic exposure and host health: Role of the microbiota–immune interaction <sup>72</sup>. *Seminars in Perinatology*. 1 déc 2020;44(8):151323.
47. McLoughlin RM, Mills KHG. 47- Influence of gastrointestinal commensal bacteria on the immune responses that mediate allergy and asthma <sup>60</sup>. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 mai 2011;127(5):1097-107.
48. Negele K, Heinrich J, Borte M, von Berg A, Schaaf B, Lehmann I, et al. 48- Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life <sup>61</sup>. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2004;15(1):48-54.
49. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. 49- A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma <sup>62</sup>. *Clinical & Experimental Allergy*. 1 avr 2008;38(4):629-33.
50. Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? <sup>63</sup>. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 août 2003;112(2):420-6.
51. Rutayisire E, Wu X, Huang K, Tao S, Chen Y, Tao F. 51- Cesarean section may increase the risk of both overweight and obesity in preschool children <sup>65</sup>. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 3 nov 2016;16(1):338.

52. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. 52-Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: A systematic review with meta-analysis of prospective studies 39. *The Journal of Pediatrics*. 1 août 2001;139(2):261-6.
53. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. 53-Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: A systematic review and meta-analysis of prospective studies 40. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 oct 2001;45(4):520-7.
54. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. 54- Effect of breast feeding on risk of coeliac disease 50. *Archives of Disease in Childhood*. 1 janv 2006;91(1):39-43.
55. Pereira PF, Alfenas R de CG, Araújo RMA. 55- Does breastfeeding influence the risk of developing diabetes mellitus in children? A review of current evidence51. *Jornal de Pediatria*. 1 janv 2014;90(1):7-15.
56. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. 56- Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis 52. *Acta Paediatrica*. 2015;104(S467):30-7.
57. Neu J. 57- Perinatal and Neonatal Manipulation of the Intestinal Microbiome: A Note of Caution 16. *Nutrition reviews*. 2007;65(6):282-5.
58. Strand TA, Sharma PR, Gjessing HK, Ulak M, Chandyo RK, Adhikari RK, et al. 58- Risk Factors for Extended Duration of Acute Diarrhea in Young Children 49. *PLOS ONE*. 8 mai 2012;7(5):e36436.
59. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome 66 [Internet]. *PNAS*. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1000081107>
60. Fallani M, Amarri S, Uusijarvi A, Adam R, Khanna S, Aguilera M, et al. 60- Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres 67. *Microbiology*. 157(5):1385-92.
61. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poulet JB, Massart S, et al. 61- Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa 68. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 17 août 2010;107(33):14691-6.
62. A Weaning Reaction to Microbiota Is Required for Resistance to Immunopathologies in the Adult: Immunity [Internet]. [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(19\)30081-0?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761319300810%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(19)30081-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761319300810%3Fshowall%3Dtrue)
63. Hviid A, Svanström H, Frisch M. 63- Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood 69. *Gut*. 1 janv 2011;60(1):49-54.
64. Mårild K, Ye W, Lebwohl B, Green PH, Blaser MJ, Card T, et al. 64-Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case–control study 70. *BMC Gastroenterology*. 8 juill 2013;13(1):109.

65. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. 65- Antibiotic Exposure in the Newborn Intensive Care Unit and the Risk of Necrotizing Enterocolitis 71. *The Journal of Pediatrics*. 1 sept 2011;159(3):392-7.
66. Malnutrition chronique chez l'enfant : une signature bactérienne intestinale inédite | Salle de presse | Inserm 3 [Internet]. [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/malnutrition-chronique-chez-lenfant-une-signature-bacterienne-intestinale-inedite/32244/>
67. Bornes F. 67- Évaluation des probiotiques sur le marché officinal et élaboration d'un guide pratique d'aide au conseil sur les probiotiques pour le pharmacien d'officine75. :242.
68. Probiotiques et prébiotiques. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-french-2017.pdf>
69. Myhre R, Brantsæter AL, Myking S, Gjessing HK, Sengpiel V, Meltzer HM, et al. 69- Intake of probiotic food and risk of spontaneous preterm delivery79. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 janv 2011;93(1):151-7.
70. Braga TD, da Silva GAP, de Lira PIC, de Carvalho Lima M. 70- Efficacy of *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus casei* oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a double-blind, randomized, controlled trial 80. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 janv 2011;93(1):81-6.
71. Bazanella M, Maier TV, Clavel T, Lagkouvardos I, Lucio M, Maldonado-Gómez MX, et al. 71- Randomized controlled trial on the impact of early-life intervention with bifidobacteria on the healthy infant fecal microbiota and metabolome73. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 nov 2017;106(5):1274-86.
72. Simeoni U, Berger B, Junick J, Blaut M, Pecquet S, Rezzonico E, et al. 72-L'analyse du microbiote intestinal révèle un virage marqué vers les bifidobactéries par une formule de démarrage pour nourrissons contenant un symbiotique d'oligosaccharides dérivés du lait bovin et de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*74. *Environmental Microbiology*. 2016;18(7):2185-95.
73. Wickens KL, Barthow CA, Murphy R, Abels PR, Maude RM, Stone PR, et al. 73- Early pregnancy probiotic supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition*. mars 2017;117(6):804-13.
74. Jiménez E, Fernández L, Maldonado A, Martín R, Olivares M, Xaus J, et al. 74- PROBIO 6° Oral Administration of *Lactobacillus* Strains Isolated from Breast Milk as an Alternative for the Treatment of Infectious Mastitis during Lactation. *Applied and Environmental Microbiology*. août 2008;74(15):4650-5.
75. Yassour M, Jason E, Hogstrom LJ, Arthur TD, Tripathi S, Siljander H, et al. 75-Strain-Level Analysis of Mother-to-Child Bacterial Transmission during the First Few Months of Life 84. *Cell Host & Microbe*. 11 juill 2018;24(1):146-154.e4.
76. Rutten N, Van der Gugten A, Uiterwaal C, Vlieger A, Rijkers G, Van der Ent K. 76- Maternal use of probiotics during pregnancy and effects on their offspring's health in an unselected population 78. *Eur J Pediatr*. 1 févr 2016;175(2):229-35.

77. Pérez-Castillo ÍM, Fernández-Castillo R, Lasserrot-Cuadrado A, Gallo-Vallejo JL, Rojas-Carvajal AM, Aguilar-Cordero MJ. 77- Reporting of Perinatal Outcomes in Probiotic Randomized Controlled Trials. A Systematic Review and Meta-Analysis 81. *Nutrients*. janv 2021;13(1):256.
78. Wickens K, Barthow C, Mitchell EA, Kang J, van Zyl N, Purdie G, et al. 78- Effects of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in early life on the cumulative prevalence of allergic disease to 11 years 85. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2018;29(8):808-14.
79. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, et al. 79- Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis82. *Allergy*. 2015;70(11):1356-71.
80. Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL, Field CJ, Ramsey CD, Becker AB, et al. 80- Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis 83. *BMJ*. 4 déc 2013;347:f6471.
81. Prescott SL, Wickens K, Westcott L, Jung W, Currie H, Black PN, et al. 81- Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* or *Bifidobacterium lactis* probiotics in pregnancy increases cord blood interferon- $\gamma$  and breast milk transforming growth factor- $\beta$  and immunoglobulin A detection 85. *Clinical & Experimental Allergy*. 2008;38(10):1606-14.

## **RESUME EN FRANÇAIS**

Ce travail traite des changements et adaptations des différents microbiotes de la future mère au cours de la grossesse, des processus de développement mis en place chez le futur bébé durant ses premières années de vie et après la diversification alimentaire. Sont également abordés les différents facteurs déterminants dans l'installation de ces microbiotes.

Enfin ce travail met en avant le champ d'application thérapeutique des probiotiques qui se développe de plus en plus ainsi que leur place et efficacité au regard des thérapies médicamenteuses actuelles.

---

## **RESUME EN ANGLAIS**

This work deals with the adaptation of the different microbiota in pregnancy, and their developments during first years of life. The determining factors are also studied in this process of microbiota's installation.

Probiotics are nowadays a new kind of treatment which impacts the microbiota and presents an interesting perspective of treatment.

---

## **DISCIPLINE**

Thèse de Pharmacie

---

## **MOTS-CLES**

- Probiotiques
- Microbiote
- Grossesse

---

## **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR**

Université de Bordeaux  
UFR des sciences pharmaceutiques  
14 rue Dr Hoffman Martinot  
33000 Bordeaux