



**HAL**  
open science

# Antibioprophylaxie per partum : quels impacts sur le microbiote intestinal du nouveau-né ?

Céleste Goupille

► **To cite this version:**

Céleste Goupille. Antibioprophylaxie per partum : quels impacts sur le microbiote intestinal du nouveau-né ?. Gynécologie et obstétrique. 2023. dumas-04248263

**HAL Id: dumas-04248263**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04248263v1>**

Submitted on 18 Oct 2023

**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.

Académie de Paris

Ecole de Sages-Femmes – Hôpital Saint-Antoine

Université Pierre et Marie Curie – Faculté de Médecine Paris VI

Mémoire pour le Diplôme d'Etat de Sage-Femme

# **Antibioprophylaxie per partum : Quels impacts sur le microbiote intestinal du nouveau-né ?**

**GOUPILLE Celeste**

Nationalité Française

Directrice de Mémoire

**Pr Florence CAMPEOTTO**

Gastro-entérologue Pédiatre – Hôpital Necker

Année Universitaire 2022-2023



Académie de Paris  
Ecole de Sages-Femmes – Hôpital Saint-Antoine  
Université Pierre et Marie Curie – Faculté de Médecine Paris VI  
Mémoire pour le Diplôme d'Etat de Sage-Femme

# Antibioprophylaxie per partum : Quels impacts sur le microbiote intestinal du nouveau-né ?

**GOUPILLE Celeste**

Nationalité Française

Directrice de Mémoire

**Pr Florence CAMPEOTTO**

Gastro-entérologue Pédiatre – Hôpital Necker

Année Universitaire 2022-2023



# Sommaire

<b>INTRODUCTION A L'ETUDE</b>	<b>1</b>
<b>1. INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>2. LE MICROBIOTE INTESTINAL</b>	<b>1</b>
A. FONCTIONS DU MICROBIOTE	2
B. COMPOSITION DU MICROBIOTE	3
C. MISE EN PLACE DU MICROBIOTE	5
<b>3. DYSBIOSES</b>	<b>7</b>
A. PREMATURITE	8
B. ALLAITEMENT ARTIFICIEL	8
C. VOIE D'ACCOUCHEMENT : CESARIENNE VS VOIE BASSE	9
D. ENVIRONNEMENT	10
E. EXPOSITION AUX ANTIBIOTIQUES	10
<b>4. ANTIBIOTIQUES PER-PARTUM</b>	<b>11</b>
A. RECOMMANDATIONS EN FRANCE	11
B. ANTIBIOTIQUES UTILISES	13
C. ENJEUX DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE	13
D. EPIDEMIOLOGIE	14
<b>5. PLACE DE LA SAGE-FEMME</b>	<b>14</b>
<b>6. PROBLEMATIQUE</b>	<b>15</b>
<b>MATERIEL ET METHODE</b>	<b>16</b>
<b>1. QUESTION DE RECHERCHE</b>	<b>16</b>
<b>2. OBJECTIFS DE L'ETUDE</b>	<b>16</b>
<b>3. DESCRIPTION DE L'ETUDE</b>	<b>16</b>
A. CRITERES D'INCLUSION	16
B. CRITERES D'EXCLUSION	17
C. CONSTRUCTION DE L'EQUATION DE RECHERCHE	17
D. INCLUSION DES ARTICLES	18
E. DIAGRAMME DE FLUX	18
F. GRILLE D'ANALYSE	20
<b>RESULTATS ET ANALYSE</b>	<b>21</b>
<b>1. RENSEIGNEMENTS GENERAUX</b>	<b>21</b>
A. TYPES D'ETUDES	21
B. DATES ET LIEUX DE PARUTION	21
<b>2. TABLEAU DES RESULTATS</b>	<b>22</b>
<b>3. ANALYSES CROISEES DES ARTICLES</b>	<b>25</b>
A. OBJECTIFS DES ETUDES	25
B. POPULATIONS ETUDIEES	26
C. DUREES D'ETUDE	27
D. METHODES UTILISEES	28

<b>4.</b>	<b>RESULTATS DES ETUDES</b>	<b>29</b>
A.	QUALITATIVES	29
B.	QUANTITATIVES	30
C.	ÉVOLUTION DE LA FLORE	31
D.	IMPACTS SUR LA SANTE DES NOUVEAU-NES	33
E.	AUTRES RESULTATS OBSERVES /PERSPECTIVES	34
<b>5.</b>	<b>CONCLUSION DES AUTEURS</b>	<b>36</b>
A.	RESULTATS COMMUNS	36
B.	DISCORDANCES	36
<b>DISCUSSION</b>		<b>37</b>
<b>1.</b>	<b>LIMITES ET BIAIS DES ARTICLES</b>	<b>37</b>
A.	CARACTERISTIQUES DES POPULATIONS ETUDIEES	37
B.	REALISATION DES ETUDES	38
<b>2.</b>	<b>LIMITES ET BIAIS DE NOTRE METHODOLOGIE</b>	<b>40</b>
<b>3.</b>	<b>IMPLICATIONS POUR LES PRATIQUES PROFESSIONNELLES FUTURES</b>	<b>41</b>
A.	CORRIGER LES DESEQUILIBRES INDUITS PAR LES ANTIBIOTIQUES	41
B.	PREVENIR DES DESEQUILIBRES INDUITS PAR LES ANTIBIOTIQUES	44
C.	ÉTUDES FUTURES	47
<b>CONCLUSION</b>		<b>49</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>		<b>51</b>
<b>ANNEXES</b>		<b>61</b>
<b>ANNEXE I : CONSTRUCTION DE L'ÉQUATION DE RECHERCHE</b>		<b>61</b>
<b>ANNEXE II : NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE SELON LE TYPE D'ÉTUDE. HAS.</b>		<b>62</b>
<b>GLOSSAIRE</b>		<b>63</b>
<b>ABSTRACT</b>		<b>64</b>

# Introduction à l'étude

---

## 1. Introduction

La mise en place du microbiote débute à la naissance. C'est à ce moment clé que le nouveau-né, jusqu'alors considéré stérile, va entrer en contact avec son environnement et être colonisé par des millions de microorganismes vivants. Ce microbiote va assurer des fonctions essentielles au bon fonctionnement de son organisme, tout au long de sa vie. Une perturbation de cette colonisation initiale pourrait donc avoir des répercussions sur sa santé au long terme.

La période périnatale est d'une importance majeure pour la mise en place du microbiote. Nous avons décidé de nous intéresser à une pratique courante au moment de la naissance : l'antibioprophylaxie per partum. En effet, des antibiotiques sont souvent administrés aux parturientes dans le cadre de la prévention de l'infection néonatale bactérienne précoce. Les bénéfices de cette antibioprophylaxie sont bien démontrés, mais qu'en est-il de l'impact sur le microbiote du nouveau-né ?

L'objectif de ce travail est de déterminer, à travers une recension des écrits internationaux, si l'antibioprophylaxie per partum induit des modifications du microbiote du nouveau-né, avec des répercussions potentielles pour sa santé.

Dans cette introduction, nous allons rappeler dans un premier temps la définition et les fonctions du microbiote intestinal, puis les modalités de l'antibioprophylaxie en per partum.

## 2. Le microbiote intestinal

Le microbiote est défini par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) comme « une communauté microbienne caractéristique occupant un habitat raisonnablement défini qui a des propriétés physico-chimiques distinctes » (1).

Chez l'humain, il existe donc différents microbiotes, comme le microbiote cutané, vaginal, et surtout le microbiote intestinal. Celui-ci, composé de  $10^{13}$  millions de micro-organismes non pathogènes, constitue le plus grand réservoir du microbiote de l'organisme humain.

Nous allons voir dans un premier temps les fonctions de ce microbiote, sa composition et les étapes de sa mise en place, puis les différents facteurs susceptibles de modifier son

implantation. Nous nous intéressons ensuite aux antibiotiques administrés en période périnatale, et plus particulièrement à l'antibioprophylaxie en per-partum sur laquelle se focalise ce travail.

#### A. Fonctions du microbiote

Les micro-organismes qui composent le microbiote vivent en symbiose avec l'organisme de leur hôte : il s'agit d'une association réciproquement bénéfique. L'hôte fournit un environnement adéquat à la multiplication et la nutrition des micro-organismes qui, en retour, jouent un rôle crucial dans les fonctions de l'organisme, comme les fonctions métaboliques et immunitaires.

Le microbiote a tout d'abord un rôle dans la structure de la muqueuse intestinale, en participant au renouvellement cellulaire et à la différenciation des cellules épithéliales (2). Il est en lien avec le système nerveux autonome entérique, et joue ainsi un rôle important dans le transit intestinal (3). Il participe au métabolisme des glucides, lipides, protéines (4), et permet la synthèse de plusieurs vitamines essentielles : B3, B5, B6, B12, vitamine K (5), que notre organisme ne serait pas capable de synthétiser seul.

Il assure également les défenses immunitaires de manière directe : les bactéries qui composent le microbiote occupent le tube digestif et se nourrissent des nutriments qui s'y trouvent, empêchant ainsi les bactéries pathogènes de s'implanter, faute de place et de nutriments (6). Elles assurent aussi la production de substances et de conditions défavorables, limitant ainsi encore plus l'implantation de bactéries pathogènes (7).

De plus, le microbiote produit des enzymes qui permettent la fermentation de nutriments (fibres) que les enzymes codées par notre génome ne pourraient pas digérer seules (5). Cette fermentation produit des Acides Gras à Chaines Courtes (AGCC), qui jouent un rôle dans l'intégrité de la barrière épithéliale en régulant les protéines des jonctions serrées et la stimulation de certains Lymphocytes T pour le maintien de l'homéostasie intestinale (4,8). Ces acides gras permettent aussi, de manière indirecte, une défense immunitaire puisqu'ils inhibent la multiplication de certaines bactéries pathogènes (6).

Depuis le début du XXI<sup>ème</sup> siècle, la recherche scientifique sur le microbiote et ses fonctions s'est beaucoup développée. Outre ses fonctions métaboliques et immunitaires essentielles, il a été montré que le microbiote est indispensable au maintien d'un bon état

de santé général. De nombreuses études suggèrent des liens entre des altérations du microbiote et la survenue de pathologies variées : obésité, pathologies digestives, neurologiques, psychiatriques... (9–11)

Dans cette optique, des probiotiques et prébiotiques ont été développés pour contribuer au maintien d'un microbiote compétent.

Les probiotiques sont définis comme des « *microorganismes vivants qui, lorsque administrés en quantité adéquate, ont un effet bénéfique sur la santé de l'hôte* » (12). Ils peuvent être utilisés chez les enfants comme chez les adultes, et ont fait leurs preuves dans le traitement de multiples pathologies, notamment les diarrhées infectieuses, les colopathies fonctionnelles... Les bifidobactéries et les lactobacilles font partie des probiotiques les plus courants. Leur efficacité repose sur le type de probiotique utilisé et de la posologie du traitement (13).

Les prébiotiques, contrairement aux probiotiques, ne sont pas des microorganismes vivants mais des substances non digestibles qui ont un effet bénéfique sur la santé de par leur rôle de substrat pour les microorganismes déjà présents. Ils permettent ainsi d'optimiser la croissance des probiotiques déjà présents naturellement ou apportés par une supplémentation en probiotiques, comme c'est le cas pour les symbiotiques.

Le principe des symbiotiques consiste en l'association de probiotiques et de prébiotiques. Ces derniers vont permettre la croissance des probiotiques auxquels ils sont associés et donc en théorie permettre une meilleure efficacité (14).

## B. Composition du microbiote

### *Principales bactéries*

La flore digestive est extrêmement riche et contient de nombreuses espèces de levures, d'archées, de virus, et majoritairement de bactéries, qui composent plus de 92% de notre microbiote intestinal (15)(Figure 1).

Ces bactéries sont catégorisées selon la classification scientifique des espèces, bien définie : on retrouve dans le règne des bactéries plusieurs embranchements (phylums), dans lesquels les différentes espèces de bactéries sont réparties en classe, puis en ordre, en famille, et enfin en genre. Elles peuvent être d'avantage différenciées par la coloration de Gram (bactéries à gram positif ou négatif), fréquemment utilisée en biologie médicale.

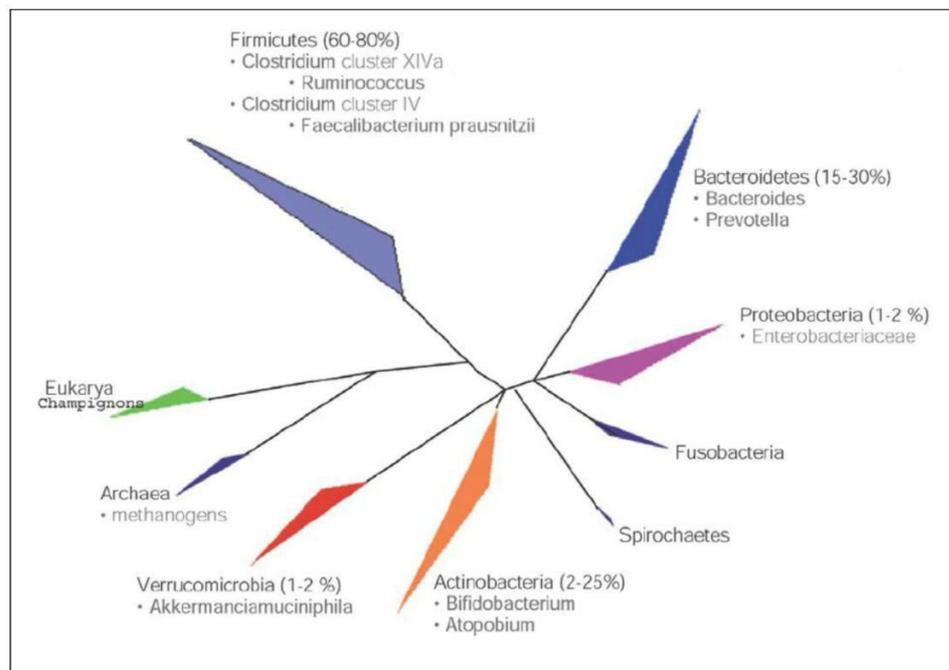


Figure 1 : Représentation schématisée de l'arbre phylogénétique des bactéries montrant l'abondance relative des phylums majeurs du microbiote intestinal humain. D'après Cherbuy et al, 2013.

Nous allons, dans ce travail, nous intéresser principalement aux quatre phylums majoritaires du microbiote intestinal qui seront étudiés par la suite.

Le microbiote intestinal est composé en majorité par le phylum des Firmicutes. Ce phylum comprend majoritairement des bactéries à gram positif, notamment les lactobacilles, qui sont fréquemment utilisées comme probiotiques, mais aussi le genre Streptococcus, dont le streptocoque B.

Le phylum des Bacteroidetes est également un composant majeur de la flore digestive, et comprend des bactéries à gram négatif.

Le phylum des Protéobactéries regroupe des bactéries à gram négatif, et comprend la famille des entérobactéries, dont *Escherichia coli* par exemple.

Le phylum des Actinobactéries regroupe des bactéries à gram positif, dont le genre des Bifidobactéries, considéré comme un taxon clé pour l'établissement et le bon fonctionnement du microbiote. Leur présence dans la flore digestive est bénéfique pour l'organisme : elles permettent entre autres une bonne fonction immunitaire et la synthèse d'AGCC (16). Elles sont d'ailleurs particulièrement utilisées dans le domaine des probiotiques.

#### *Variabilité interindividuelle*

Bien que les principales espèces qui le composent soient connues, le microbiote est propre à chaque individu. Il existe une variabilité interindividuelle très importante au niveau de la composition du microbiote intestinal (4).

Ce dernier est constitué en moyenne de 160 espèces bactériennes différentes, dont seulement la moitié est commune d'un individu à l'autre (17).

La composition du microbiote ne peut donc pas être précisément définie, même si depuis 2010 existe la notion d'entérotypes : trois groupes bactériens établis selon les bactéries qui prédominent dans le microbiote, dans lesquels peut être répartie la population humaine indépendamment de l'âge, de l'ethnie ou du sexe (18).

#### *Méthodes d'analyse*

Les connaissances sur la composition du microbiote ont fait un bond en avant au cours des dernières années avec les techniques de méta génomique. Elles reposent sur le séquençage de l'Acide Désoxyribose Nucléique (ADN), notamment de l'ADN 16S ribosomal propre aux bactéries (19). Ces techniques permettent d'identifier les espèces présentes dans un environnement de manière plus complète et plus rapide que la mise en culture utilisée auparavant.

#### **C. Mise en place du microbiote**

Le nouveau-né est considéré comme stérile jusqu'à la naissance. Des études récentes ont évoqué la possibilité d'un microbiote placentaire et de la présence de bactéries in utero mais cela n'influerait pas de manière significative sur l'implantation du microbiote par la suite, et il s'agit d'un sujet encore débattu dans la littérature (20,21).

Il est donc considéré que c'est à la naissance que débute la mise en place du microbiote intestinal. A partir de ce moment, le nouveau-né est colonisé par les micro-organismes des environnements successifs avec lesquels il entre en contact, constituant ainsi progressivement son microbiote intestinal.

Dans le cadre physiologique, et d'après les recommandations concernant l'accueil du nouveau-né en salle de naissance (22), un nouveau-né à terme sans pathologies qui naît par voie basse est placé immédiatement en peau à peau avec sa mère, et mis au sein dès que possible. La colonisation du tube digestif débute donc lors de l'accouchement par voie basse, avec les espèces présentes dans les flores vaginales et fécales de la mère, principalement des entérobactéries et bifidobactéries (23). Cette colonisation se poursuit ensuite par le contact avec la flore cutanée lors du peau à peau, puis par les bactéries présentes dans le lait maternel, essentiellement des bifidobactéries, lors de la mise au sein (24).

La composition du microbiote intestinal va continuer à évoluer au fur et à mesure que le nouveau-né entre en contact avec des environnements différents, jusqu'à se stabiliser vers l'âge de deux ans et former le microbiote « adulte » (Figure 2).

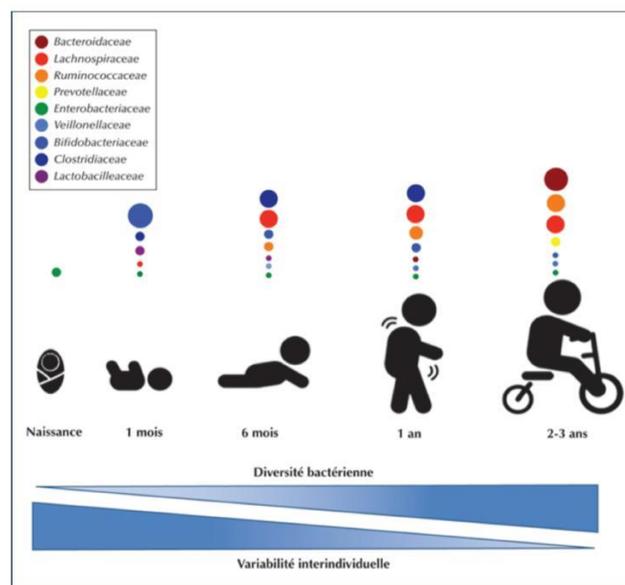


Figure 2 : Stades de la colonisation bactérienne au cours de l'enfance. Les familles bactériennes les plus importantes sont représentées par des cercles, dont la taille varie selon l'abondance relative au cours de la vie. D'après Arrieta et al. 201.

### La théorie des 1000 premiers jours

La mise en place du microbiote et ses enjeux pour la santé rejoignent le concept des 1000 premiers jours, une période qui s'étend de la grossesse aux deux ans révolus de l'enfant. Il s'agit d'une période clé pour le développement, sur le plan de la santé mais plus largement du bien-être global. Ce concept part du principe que les événements qui se produisent au cours de cette période ont un impact déterminant sur l'enfant tout au long de sa vie (25). Cette théorie des mille premiers jours est la base de nombreuses actions de santé publique qui visent à mettre en place les meilleures conditions possibles lors de cette période.

### 3. Dysbioses

Toute variation par rapport au schéma « classique » du nouveau-né bien portant né à terme, par voie basse et allaité, peut modifier l'implantation de ce microbiote, entraînant ainsi une dysbiose, c'est-à-dire une « *altération qualitative et/ou fonctionnelle du microbiote intestinal* » (1).

En raison de la grande variabilité interindividuelle du microbiote, la notion de dysbiose est difficile à définir. Elle peut être qualifiée comme une « *altération soutenue de l'équilibre normal du microbiote intestinal, qui peut être un état stable alternatif, sans conséquence pathologique, ou un état pathologique caractérisant un microbiote pathogène, dont l'aspect le plus visible est la réduction de diversité* » (26).

La période périnatale est un moment clé pour la mise en place du microbiote. Celle-ci est modulée par les événements survenant au cours de cette période. Nous allons ici détailler plusieurs facteurs susceptibles d'entraîner des dysbioses : la prématurité, l'allaitement artificiel, la naissance par césarienne, l'environnement, les antibiotiques administrés au nouveau-né en post natal, ou encore l'exposition indirecte aux antibiotiques maternels, qui fera l'objet de ce travail.

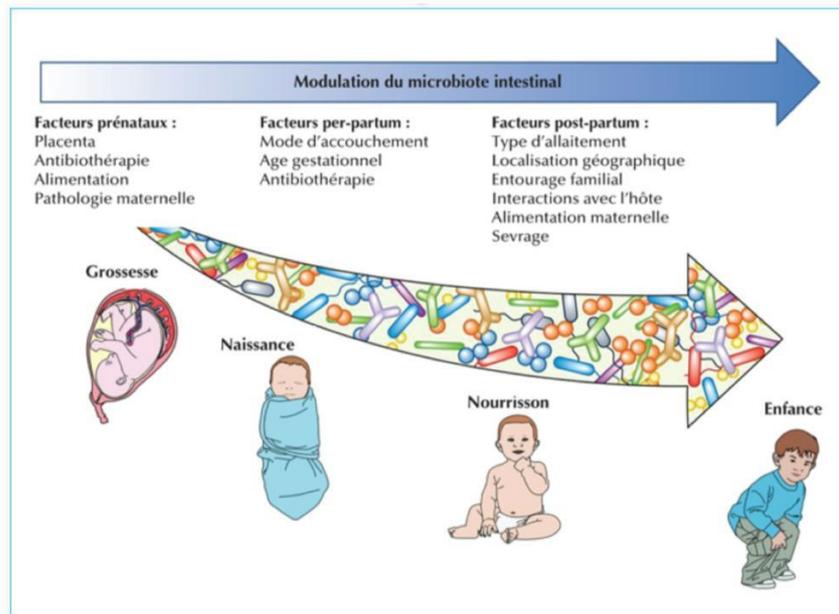


Figure 3 : Facteurs influençant la modulation du microbiote dans les premières années de vie. Milani et al. 2017.

### A. Prématurité

L'âge gestationnel influe sur la composition du microbiote intestinal de manière directe, car le nouveau-né prématuré présente une immaturité du tube digestif au niveau des fonctions de digestion et d'absorption (27), et de manière indirecte, car les nouveau-nés prématurés sont plus susceptibles de naître par césarienne, d'être hospitalisés dans des environnements stériles, systématiquement exposés aux antibiotiques, et alimentés avec du lait artificiel.

Il en résulte un microbiote moins diversifié, avec une colonisation retardée par rapport au nouveau-né à terme. Une flore aérobie s'implante rapidement après la naissance mais la flore anaérobie, notamment les Bifidobactéries, apparaît beaucoup plus tardivement (28). Des taux significativement plus bas d'acides gras à chaîne courte ont également été observés chez le prématuré, ce qui démontre d'autant plus un dysfonctionnement du microbiote intestinal (29).

### B. Allaitement artificiel

L'Allaitement Maternel (AM) exclusif pendant les six premiers mois de vie est recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en raison de ses bénéfices démontrés sur la santé des nouveau-nés (30) : réponse aux besoins nutritionnels, réduction de l'incidence

des infections gastro-intestinales et possiblement de maladies chroniques comme l'obésité, l'hypertension artérielle, etc.

L'allaitement maternel est également bénéfique pour l'établissement du microbiote intestinal du nouveau-né. En effet, les nouveaux nés alimentés avec du lait humain, sans différence entre le lait maternel au sein, le lait maternel tiré et le lait issu du lactarium, ont une flore intestinale plus riche et diversifiée par rapport à ceux alimentés au lait artificiel (16). Le lait maternel contient une quantité importante de Bifidobactéries et d'oligosaccharides, des prébiotiques qui favorisent la multiplication des Bifidobactéries dans le tube digestif du nouveau-né. Un taux moindre de bactéries pathogènes, un système immunitaire plus compétent et moins de troubles digestifs sont plus fréquemment observés chez les nouveau-nés allaités (24,32), et les dysbioses observées chez les nouveaux nés alimentés au lait artificiel sont associées à un risque majoré de développer de l'asthme ou de l'eczéma (33).

Le lait maternel serait donc le type d'alimentation le plus adapté pour favoriser une bonne implantation du microbiote intestinal, et un meilleur état de santé général.

### C. Voie d'accouchement : césarienne vs voie basse

La césarienne est une pratique de plus en plus courante qui concerne une femme sur cinq en France, et jusqu'à une femme sur deux dans certains pays du monde. Or, lors d'une naissance par césarienne, le nouveau-né n'entre pas en contact direct avec la flore vaginale et intestinale de sa mère. Il rencontre en premier lieu les bactéries de l'environnement, principalement l'air et le personnel soignant, et de la flore cutanée (23,34). Il en résulte un schéma d'implantation différent de celui de l'enfant né par voie basse, avec notamment un retard de colonisation par les Bifidobactéries et Lactobacilles (35).

Les altérations du microbiote induites par le mode d'accouchement persistent au moins jusqu'à six mois après la naissance, et sont probablement responsables de répercussions négatives sur la santé de l'enfant à long terme. En effet, de nombreuses associations positives entre la naissance par césarienne et le développement de maladies chroniques comme l'asthme, les rhinites allergiques, l'obésité, le diabète de type 1, ou encore la maladie coéliqua, ont été mises en évidence (36–39).

La survenue de ces pathologies pourrait résulter de l'altération du microbiote par la naissance par césarienne, même si cela n'est pour l'instant pas démontré avec un haut niveau de preuve scientifique (40).

Cette hypothèse a mené au développement du vaginal seeding, ou ensemencement vaginal : une technique qui a pour objectif de rétablir les dysbioses résultant d'une césarienne. Elle consiste à apporter au nouveau-né les bactéries de la flore vaginale maternelle par le biais d'écouvillons ou des compresses préalablement placés dans le vagin de la mère. Ces compresses vont ensuite être mises au contact de la bouche et du visage du nouveau-né dans le but de mimer le passage dans la filière génitale et donc la mise en place d'un microbiote plus proche de celui d'un enfant né par les voies naturelles (41). Cette technique n'est pas mise en application clinique pour l'instant.

#### D. Environnement

L'environnement auquel le nouveau-né est exposé joue aussi un rôle dans la composition de son microbiote : plusieurs études ont retrouvé des différences selon l'emplacement géographique de nouveau-nés avec des caractéristiques - terme, mode d'accouchement, mode d'alimentation - identiques par ailleurs (42).

#### E. Exposition aux antibiotiques

Les antibiotiques de manière générale influencent la composition bactérienne du microbiote puisque, comme leur nom l'indique, les antibiotiques détruisent ou inhibent la croissance des bactéries. Leurs effets sur le microbiote intestinal dépendent de la classe et du spectre des antibiotiques utilisés, et de leur posologie, c'est-à-dire de la dose, durée d'utilisation et voie d'administration.

##### *En post natal*

Le nouveau-né peut être exposé aux antibiotiques dès les premiers jours de vie. Ces antibiotiques sont indiqués en cas d'Infection Néonatale Bactérienne Précoce (INBP), suspectée ou avérée. Le plus souvent, devant une suspicion d'INBP, un traitement antibiotique probabiliste est mis en place en urgence. Le germe responsable de l'infection n'étant pas encore identifié, il s'agit d'antibiotiques à large spectre - classiquement une association d'amoxicilline et de gentamicine - administrés à forte dose.

Or, l'administration d'antibiotiques en post natal modifie la composition du microbiote des nouveau-nés exposés, qui est alors moins riche et diversifié que celui des nouveau-nés non exposés, et dans lequel plus de germes pathogènes et de gènes de résistances aux antibiotiques sont retrouvés (31).

#### *En anténatal*

Les modifications décrites ci-dessus résultent de l'effet d'une exposition directe du nouveau-né aux antibiotiques. Nous allons nous intéresser aux effets d'une exposition indirecte via les antibiotiques administrés à la mère en anténatal.

En effet, les antibiotiques administrés à la femme enceinte passent la barrière placentaire et touchent donc le fœtus, et ce de manière croissante avec le terme de la grossesse puisqu'au cours de celle-ci la perméabilité placentaire s'accroît et le passage transplacentaire des médicaments augmente (43). Cela ne s'applique pas à tous les antibiotiques : certains macrolides notamment ont un poids moléculaire trop important, mais les bêta-lactamines telles que la pénicilline, passent sans problème (44).

Outre les risques tératogènes et de toxicité pour le fœtus, le passage transplacentaire des antibiotiques pourrait avoir un impact sur le microbiote intestinal. Cela est peu probable pendant la grossesse au cours de laquelle le fœtus est considéré comme stérile, mais qu'en est-il à la naissance, au moment où le microbiote se constitue ?

Nous allons donc nous focaliser sur les antibiotiques maternels en per partum et leurs potentiels effets sur le microbiote du nouveau-né. Pour cela, il est nécessaire dans un premier temps de rappeler les indications et les modalités de l'antibioprophylaxie per partum.

### 4. Antibiotiques per-partum

#### A. Recommandations en France

En France, d'après la Haute Autorité de Santé (HAS) et le Collège National des Gynécologues Obstétriciens (CNGOF), l'antibiothérapie maternelle per partum est indiquée pour la prévention de l'INBP, principalement causée par le streptocoque du Groupe B (SGB).

Le streptocoque B est un Cocci à gram positif dont le réservoir principal est le tube digestif. De ce fait, il colonise fréquemment les voies génitales féminines, avec un portage vaginal intermittent. La prévalence de ce portage est variable selon les études : elle se situe le plus souvent entre 7 et 25%, avec une moyenne de 10% (45). Si le portage vaginal du streptocoque B est habituellement sans gravité pour la femme, il peut être responsable d'infections materno-fœtales gravissimes. Le dépistage et le traitement de ce germe sont donc systématiques pendant la grossesse.

La HAS recommande le dépistage systématique entre 34 et 38 Semaines d'Aménorrhée (SA) pour toute femme enceinte par Prélèvement Vaginal (PV) ou, depuis 2017, par Polymerase Chain Reaction (PCR) rapide à l'admission en salle de naissance.

Une antibioprophylaxie pendant le travail est recommandée dans les situations suivantes (46) :

*Fièvre maternelle > 38,0°C isolée ou non (signes de chorio-amniotite associés) en per-partum et ceci quel que soit le statut du PV (Grade A), colonisation maternelle à SGB durant la grossesse actuelle (PV de dépistage de SGB positif soit par culture, soit par PCR rapide en per-partum, et/ou bactériurie à SGB) (Grade A), antécédent d'infection néonatale à SGB lors d'une précédente grossesse (Grade A), et en cas de statut inconnu du PV (culture non réalisée ou résultat non disponible, PCR rapide en per-partum avec résultat invalide ou non disponible) (Grade B) et une durée de rupture des membranes > 12 heures ou une prématurité spontanée et inexplicée < 37 SA.*

L'antibioprophylaxie en per partum est également indiquée pour la prévention du risque infectieux maternel lors des césariennes programmées ou en urgence (47).

D'après la Société Française des Anesthésistes Réanimateurs (SFAR), « il est recommandé d'injecter un antibiotique trente minutes avant l'incision et pas après le clampage du cordon ombilical ».

## B. Antibiotiques utilisés

Les bêta-lactamines, et plus précisément la pénicilline G et l'amoxicilline, sont utilisées en première intention pour l'antibioprophylaxie à visée préventive de l'INBP en per-partum. Ces molécules ciblent principalement les Cocci à Gram positif, dont le streptocoque B, et ont une demie vie d'environ une heure.

Dans le cadre de l'antibioprophylaxie à visée maternelle lors d'une césarienne, il est recommandé d'utiliser la Céfazoline en première intention. Il s'agit d'une céphalosporine de 1<sup>ère</sup> génération, dont le spectre est bien plus large que celui de la Pénicilline.

## C. Enjeux de l'antibioprophylaxie

Les bénéfices de l'antibioprophylaxie per partum sont bien établis, et ce depuis des dizaines d'années. La mise en place du dépistage et de l'antibioprophylaxie a permis une nette diminution de l'incidence des INBP à streptocoque B. Comme le montre le graphique ci-dessous (Figure 4), depuis les premières recommandations françaises du CNGOF concernant l'antibioprophylaxie en 1997, le nombre de cas d'infection bactérienne précoce n'a fait que diminuer, et l'incidence de l'INBP a été divisée par trois en 20 ans.

### Incidence des infections invasives néonatales précoces et tardives à Streptocoque du groupe B, France métropolitaine 1996-2017

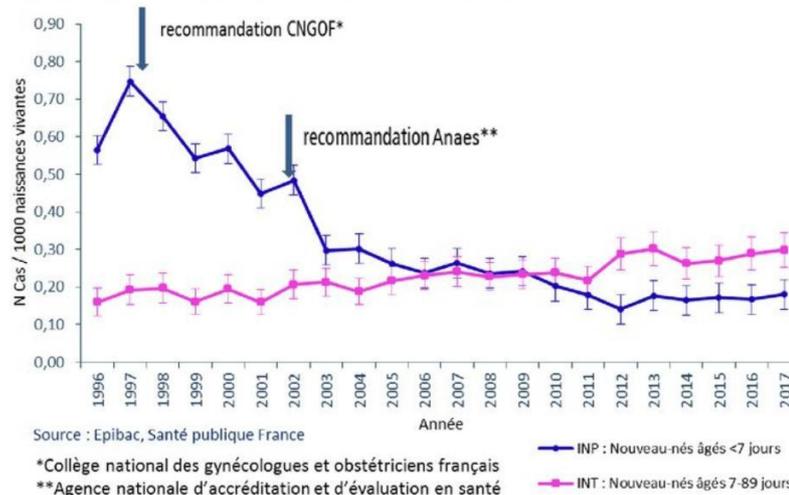


Figure 4 : Graphique représentant l'incidence des infections néonatales précoces et tardives selon les années en nombre de cas sur 1 000 naissances vivantes. Santé Publique France, EPIBAC 2017

Néanmoins, les antibiotiques posent un problème de santé publique majeur : celui de la résistance aux antibiotiques. L'utilisation d'antibiotiques sélectionne petit à petit les bactéries qui y résistent, menant progressivement à l'émergence de bactéries multi-résistantes et à l'inefficacité des antibiotiques. Comme le décrit l'OMS, cette résistance a des enjeux médicaux mais aussi économiques. La morbi-mortalité liée aux infections contre lesquelles les antibiotiques sont devenus inefficaces est en augmentation, tout comme les dépenses des systèmes de soin liées aux durées d'hospitalisation allongées et aux traitements plus onéreux qui sont mis en place (48).

Il y aurait aussi des associations entre l'exposition de la femme enceinte aux antibiotiques et des pathologies néonatales et infantiles telles que les coliques, l'obésité, l'atopie, l'eczéma et l'asthme, persistant au moins jusqu'à l'âge de quatre ans (49–52). Certaines de ces études suggèrent un lien avec le microbiote, mais sans le démontrer en étudiant sa composition.

#### D. Epidémiologie

Il n'y a pas, à ma connaissance, de données disponibles en France concernant le nombre de femmes recevant des antibiotiques pendant le travail. Sachant que la prévalence du portage est de 10% en moyenne (cf. page 10), l'incidence de l'antibioprophylaxie per partum devrait être du même ordre, voir plus importante en prenant en compte les indications d'antibiotiques hors portage du streptocoque B. Aux Etats Unis par exemple, qui appliquent des recommandations assez similaires, l'antibioprophylaxie per-partum concerne plus de 40% des femmes (53).

#### 5. Place de la sage-femme

La sage-femme est un acteur majeur en périnatalité, avec pour mission de promouvoir la santé des mères et nouveau-nés.

Concernant l'antibioprophylaxie per partum, la sage-femme est au cœur de cette pratique puisque c'est elle qui identifie et prend en charge les facteurs de risques d'INBP au cours de la grossesse et du travail. En effet, elle assure dans un premier temps le dépistage du portage vaginal du streptocoque B, ce qui relève de ses compétences dans le cadre du suivi de grossesse. C'est également la sage-femme qui pose l'indication d'une antibioprophylaxie à l'admission de sa patiente en salle de naissance, et qui assure la

prescription et l'administration des antibiotiques tout au long du travail. D'après les recommandations de la HAS concernant la prévention de l'INBP, « *la sage-femme doit s'assurer des indications et du caractère adéquat de l'antibioprophylaxie ou de l'antibiothérapie per-partum afin d'apprécier le niveau de risque d'INBP du nouveau-né* » (46). Cela relève directement des compétences de la sage-femme en salle de naissance.

En tant que professionnel de santé, il est important d'être conscient des enjeux de nos pratiques professionnelles dans leur globalité. Il a d'ailleurs été estimé, lors de la Conférence Nationale des Enseignants en Maïeutique (CNEMa), que « *les sages-femmes ont le devoir et la responsabilité de faire progresser les connaissances au sein de la profession de sage-femme, améliorant de ce fait la santé des femmes et de leurs nouveau-nés* » (54).

L'administration de l'antibioprophylaxie per partum est un acte courant, il est important de se questionner sur les enjeux de cette pratique, notamment de ses répercussions potentielles sur le microbiote du nouveau-né à un moment aussi important dans sa mise en place qu'est la naissance.

## 6. Problématique

Nous avons vu que le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans la santé des individus, et que son altération peut être source de multiples pathologies. La période périnatale est un moment clé pour sa mise en place, en particulier la naissance lors de laquelle a lieu la première colonisation du tube digestif du nouveau-né, jusque-là considéré stérile. Il est à ce jour établi que les conditions au moment de la naissance modulent la mise en place du microbiote, avec des enjeux potentiels pour la santé future.

Les sages-femmes sont des acteurs majeurs de cette période périnatale, et réalisent fréquemment la prescription et l'administration de l'antibioprophylaxie per partum.

Dans l'optique d'être conscients des enjeux de nos pratiques professionnelles, et d'en connaître les bénéfices ainsi que les risques, il est pertinent de s'interroger sur l'impact de l'administration d'une antibioprophylaxie per partum à nos patientes sur le microbiote de leurs nouveau-nés. C'est donc sur cette question que portera ce travail.

## Matériel et Méthode

---

### 1. Question de recherche

Nous avons donc décidé de nous intéresser à l'antibioprophylaxie per partum. Les antibiotiques sont fréquemment administrés aux parturientes dans le cadre de la prévention de l'infection néonatale bactérienne précoce :

**Si les bénéfices de cette antibioprophylaxie sont bien démontrés, qu'en est-il de l'impact sur le microbiote du nouveau-né ?**

Les recherches scientifiques sur le sujet sont en plein développement. Il y aurait donc potentiellement de nouvelles données probantes dans la littérature à intégrer dans nos pratiques professionnelles, pour améliorer l'état de santé des nouveau-nés.

Nous allons donc faire un état des lieux des données scientifiques actuelles sur le sujet en menant une recension des écrits internationaux, dans l'objectif de répondre à notre question de recherche.

### 2. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cet étude est de faire un état des lieux des données scientifiques actuelles concernant l'induction de modifications du microbiote intestinal du nouveau-né par l'antibioprophylaxie per-partum.

L'objectif secondaire est de déterminer si la littérature rapporte un impact de ces éventuelles modifications sur la santé du nouveau-né à court, moyen et long terme.

### 3. Description de l'étude

#### A. Critères d'inclusion

Nous avons recensé les articles portant sur l'administration d'antibiotiques en per-partum et leur influence sur le microbiote du nouveau-né, selon les quatre critères d'inclusion suivants :

- L'administration d'une antibioprophylaxie à la parturiente par voie intraveineuse, ce qui correspond à la voie d'administration préconisée dans les recommandations de la HAS.

- En péri-partum, c'est à dire pendant le travail selon sa définition obstétricale, mais plus largement dès l'admission, par exemple dans le cas d'une rupture prématurée des membranes à terme sans mise en travail.
- L'issue du travail doit être un accouchement par voie basse, spontané ou instrumental, cela pour limiter les biais liés à la naissance par césarienne.
- L'âge gestationnel à la naissance doit être d'au moins 37 semaines d'aménorrhées, cela pour limiter les biais liés à la prématurité.

Cette revue de la littérature a porté sur des articles parus en France et à l'international, en français et en anglais, sans limitation de période historique en prenant en compte les articles parus jusqu'en décembre 2022.

Les bases de données utilisées pour ce travail étaient PubMed (incluant donc les articles de Medline), Embase, ClinicalTrial et Cochrane.

## B. Critères d'exclusion

Ont été exclues de cette revue de la littérature :

- Les études portant sur les antibiotiques administrés pendant la grossesse
- Les études portant sur les antibiotiques administrés au nouveau-né en post-natal
- Les études sur l'animal

## C. Construction de l'équation de recherche

Pour construire l'équation de recherche, le portail HeTop, qui recense les principales terminologies en santé, a été utilisé pour déterminer les MeSH terms associés aux mots clés « antibiotiques », « perpartum », et « microbiote ».

Les opérateurs booléens « AND » et « OR » ont été utilisés, permettant ainsi d'avoir l'équation de recherche la plus complète possible.

Plusieurs équations de recherche ont été testées successivement, et progressivement affinées pour aboutir à l'équation la plus complète et la plus ciblée possible (Annexe I : exemples d'équations de recherches construites).

L'équation de recherche retenue a été la suivante :

**((intrapartum antibiotics) OR (prenatal antibiotics) OR (antibioprophylaxis) OR (intrapartum antibiotic prophylaxis) OR (IAP)) AND ((intestinal microbiota) OR (intestinal microbiome)) AND ((neonatal effects) OR (neonatal outcomes))**

#### D. Inclusion des articles

L'inclusion des articles dans cette recension des écrits s'est faite en plusieurs étapes.

Premièrement, l'équation de recherche établie a été renseignée à l'identique dans chaque base de données, ce qui a permis d'identifier un total de 113 articles.

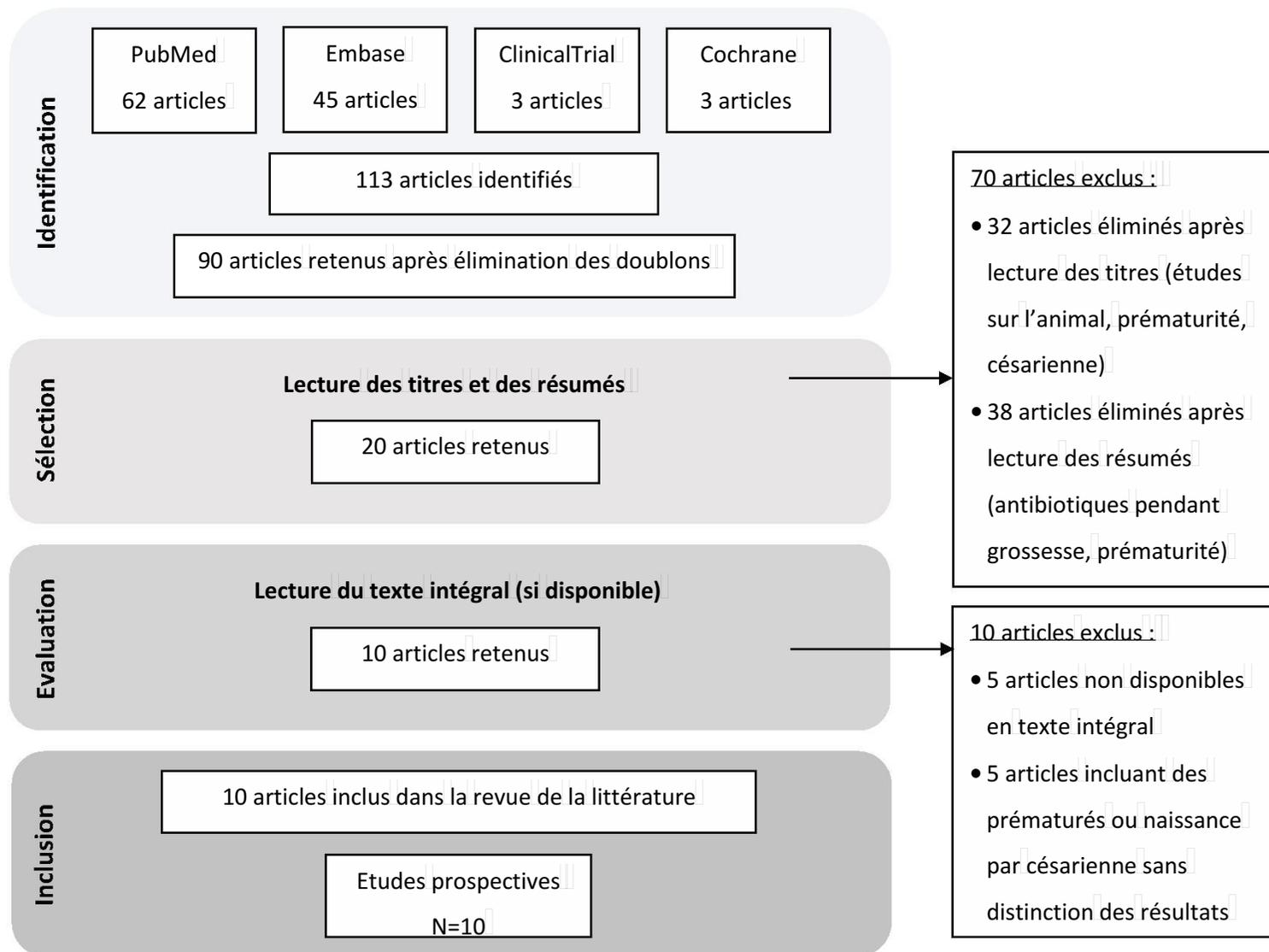
Parmi ces 113 articles, 23 ont été exclus après élimination des doublons. Les articles ont ensuite été sélectionnés par lecture des titres, étape au cours de laquelle 32 articles ont été exclus (études sur l'animal, sur les prématurés), puis par lecture des résumés, ce qui a permis d'en exclure encore 38 (inclusion de nouveaux nés prématurés, nés par césarienne, antibiotiques administrés pendant la grossesse et non pendant le travail).

Les 20 articles restants ont ensuite été évalués par lecture du texte intégral. Cinq articles non disponibles en texte intégral ont été exclus, ainsi que cinq articles ne répondant pas aux critères d'inclusion précédemment définis (principalement car inclusion de prématurés et de naissances par césarienne sans distinction dans les résultats).

Au total, dix articles correspondant à nos critères de recherches ont été inclus dans cette recension des écrits.

#### E. Diagramme de flux

Les étapes de l'inclusion des articles sont résumées dans le diagramme de flux suivant :



## F. Grille d'analyse

La grille d'analyse suivante, contenant les principaux critères étudiés dans les articles, a été développée pour permettre une analyse ciblée et systématique de chaque article retenu.

Axe d'analyse	Critères étudiés
Renseignements généraux	Type d'étude Année et lieu de publication Auteurs Niveau de preuve scientifique
Démarches de recherche	Objectif principal Objectif(s) secondaire(s)
Matériels et méthodes	Caractéristiques de la population Effectifs Constitution des groupes Antibiotique(s) utilisé(s) Indication des antibiotiques Nombre d'échantillons recueillis Age au moment des prélèvements Méthodes d'analyse
Résultats	Présentation des résultats Conclusions des auteurs
Discussion / Perspectives	Impacts cliniques Pistes intéressantes Biais identifiés

## Résultats et Analyse

### 1. Renseignements généraux

#### A. Types d'études

Une fois le processus de sélection des articles terminé, dix études ont été retenues pour cette recension des écrits.

Il s'agit en fait uniquement d'études de cohorte prospectives, c'est-à-dire d'études longitudinales suivant une cohorte d'individus dans le temps, avec pour objectif de comparer l'incidence d'un certain événement entre des groupes définis à l'inclusion selon des caractéristiques choisies.

Ce type d'étude correspond à une présomption scientifique, soit un Niveau de Preuve (NP) 2 selon la classification de la HAS (Annexe II).

#### B. Dates et lieux de parution

Les articles inclus ont été publiés entre 2016 et 2021. La majorité des études retenues ont été réalisées en Europe : trois en Italie, deux en Finlande, et deux en Espagne. Deux études ont été réalisées en Amérique du Nord : l'une au Canada, l'autre aux Etats-Unis. Enfin, une étude a été réalisée en Chine (Figures 5, 6).

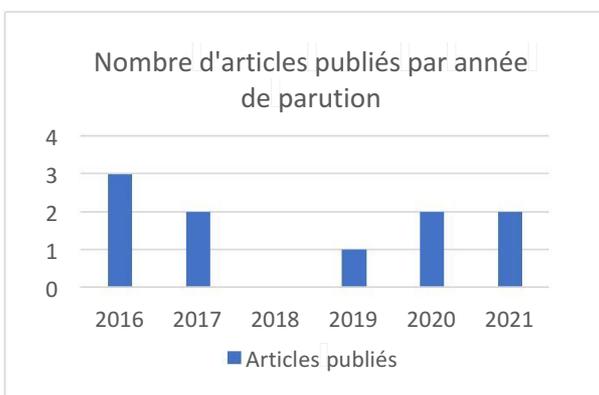


Figure 5 : Nombres d'articles publiés par année de parution



Figure 6 : Lieux de réalisation des études, représentation proportionnelle au nombre d'articles parus

## 2. Tableau des résultats

Référence	Auteurs Date et lieu de parution	Revue de publication	Titre	Type d'étude Objectifs	Population étudiée Effectifs	Résultats	Niveau de preuve
<b>Etude A (55)</b>	<b>Corvaglia et al. Italie 2016</b>	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition	Influence of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis for Group B Streptococcus on Gut Microbiota in the First Month of Life	Etude de cohorte prospective mono centrique Evaluation à J7 et J30 de l'impact d'une antibioprophylaxie per partum par pénicilline	N=84 enfants nés à terme par voie basse	Différences significatives à J7, rétablies à J30	NP2
<b>Etude B (56)</b>	<b>Aloiso et al. Italie 2016</b>	Applied Microbiology and Biotechnology	Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multi hypervariable 16S rDNA regions	Etude de cohorte prospective mono centrique Evaluation à J6-J7 de l'impact d'une antibioprophylaxie per partum par pénicilline	N=20 enfants nés à terme par voie basse avec AM exclusif	Flore significativement moins riche et diversifiée à J6-J7	NP2
<b>Etude C (57)</b>	<b>Mazzola et al. Italie 2016</b>	PLOS ONE	Early Gut Microbiota Perturbations Following Intrapartum Antibiotic Prophylaxis to Prevent Group B Streptococcal Disease	Etude de cohorte prospective mono-centrique Evaluation à J7 et J30 de l'impact d'une antibioprophylaxie per partum par pénicilline	N=26 enfants nés à terme par voie basse, selon classe d'antibiotiques et mode d'allaitement	Différences significatives à J7, persistant jusqu'à J30 seulement si AM	NP2

<b>Etude D (58)</b>	<b>Nogacka et al. Espagne 2017</b>	Microbiome	Impact of intrapartum antimicrobial prophylaxis upon the intestinal microbiota and the prevalence of antibiotic resistance genes in vaginally delivered full-term neonates	Etude de cohorte prospective mono-centrique Evaluation à J2, J10, J30 et J90 de l'impact à d'une antibioprophylaxie per-partum par pénicilline	N=40 enfants nés à terme par voie basse	Différences significatives jusqu'à J90 Plus de gènes de résistances aux antibiotiques (NS)	NP2
<b>Etude E (59)</b>	<b>Stearns et al. Canada 2017</b>	Scientific Reports	Intrapartum antibiotics for GBS prophylaxis alter colonization patterns in the early infant gut microbiome of low risk infants	Etude de cohorte prospective multicentrique Evaluation à J3, J10, 6 semaines et 12 semaines de l'impact de l'antibioprophylaxie per-partum par pénicilline	N=67 enfants nés à terme par voie basse	Différences significatives jusqu'à 6 semaines, rétablissement à 12 semaines	NP2
<b>Etude F (60)</b>	<b>Tapiainen et al. Finlande 2019</b>	Nature	Impact of intrapartum and postnatal antibiotics on the gut microbiome and emergence of antimicrobial resistance in infants	Etude de cohorte prospective mono-centrique Evaluation à J0, J2, J4 et 6 mois de l'effet d'une antibioprophylaxie per-partum	N=91 enfants nés à terme par voie basse	Différences significatives présente dès J0 et persistant jusqu'à 6 mois	NP2
<b>Etude G (61)</b>	<b>Coker et al. Etats-Unis 2020</b>	British Journal of Obstetrics and Gynaecology	Specific class of intrapartum antibiotics relates to maturation of the infant gut microbiota: a prospective cohort study	Etude de cohorte prospective multicentrique Evaluation à 6 semaines et 1 an de l'impact de différentes classes d'antibiotiques administrées en per partum	N=266 enfants nés à terme par voie basse	Dysbiose à 6 semaines, persistance à un an pour la pénicilline, rétablissement pour les autres molécules	NP2

<b>Etude H (62)</b>	<b>Zhou et al. Chine 2020</b>	American Society for Microbiology mSphere	Perinatal Antibiotic Exposure Affects the Transmission between Maternal and Neonatal Microbiota and Is Associated with Early- Onset Sepsis	Etude de cohorte prospective mono-centrique Evaluation à J2 et J30 de l'impact d'une antibioprophylaxie maternelle par Céfazoline	N=47 nouveaux nés à terme	Dysbioses à J2 Significativement plus d'INBP dans le groupe antibiotiques	NP2
<b>Etude I (63)</b>	<b>Ainonen et al. Finlande 2021</b>	Pediatric Research	Antibiotics at birth and later antibiotic courses : effects on gut microbiota	Etude de cohorte prospective mono-centrique Evaluation à 1 an de l'impact d'une antibioprophylaxie per partum	N=54 nouveaux nés voie basse à terme	Différences significatives à 1 an	NP2
<b>Etude J (64)</b>	<b>Saturio et al. Espagne 2021</b>	Microorganisms	Effect of Intrapartum Antibiotics Prophylaxis on the Bifidobacterial Establishment within the Neonatal Gut	Etude de cohorte prospective mono centrique Evaluation à J2, J10, J20, J30 de l'établissement des bifidobactéries	N=43 enfants nés à terme, par voie basse ou césarienne	Différences significatives jusqu'à J90, maximales à J30	NP2

### 3. Analyses croisées des articles

#### A. Objectifs des études

##### *Contexte*

Les auteurs partaient d'un constat commun : le microbiote intestinal a d'importantes conséquences pour la santé des individus, la période périnatale est d'une importance majeure dans sa mise en place, son altération par les antibiotiques est démontrée, et pourtant très peu d'études portent sur l'effet des antibiotiques en per-partum spécifiquement. Cela concerne pourtant une proportion non négligeable de nouveau-nés : 30 à 50% selon les auteurs (Nogacka et al., Coker et al.)

##### *Objectifs principaux*

L'objectif principal commun aux dix études était d'évaluer l'effet des antibiotiques en per-partum sur la composition du microbiote intestinal des nouveau-nés. Ces études s'intéressaient toutes à l'ensemble des bactéries qui composent le microbiote intestinal, sauf celle de Saturio et al. qui s'intéressait spécifiquement aux Bifidobactéries.

##### *Objectifs secondaires*

Au-delà de l'impact de l'antibioprophylaxie sur de la composition du microbiote, plusieurs études avaient des objectifs secondaires.

Pour deux de ces études (Nogacka et al., Tapiainen et al.), l'objectif secondaire était de déterminer s'il y avait plus de gènes de résistances aux antibiotiques chez les nouveau-nés exposés à l'antibioprophylaxie per partum.

L'étude de Nogacka et al. recherchait également un impact éventuel sur la production d'acides gras à chaîne courte.

Deux études (Nogacka et al., Mazzola et al.) visaient à évaluer l'impact du mode d'alimentation.

Pour Coker et al., l'objectif secondaire était de déterminer si les modifications du microbiote étaient en lien avec la classe d'antibiotiques utilisée pour l'antibioprophylaxie.

L'objectif secondaire dans l'étude de Zhou et al. était de déterminer si les dysbioses induites par l'antibioprophylaxie per partum étaient associées à un taux plus important d'infections néonatales bactériennes précoces.

## B. Populations étudiées

### *Caractéristiques*

Les populations étudiées répondaient toutes aux critères d'inclusions définis dans la méthodologie, c'est-à-dire des nouveau-nés eutrophes, à terme, nés par voie basse, sans pathologies notables, dont la mère avait reçu ou non une antibioprophylaxie en per partum.

Deux études incluaient des enfants nés par césarienne : l'étude de Stearns et al. plaçait les enfants nés par césarienne dans un groupe à part et distinguait les résultats selon les groupes ce qui a permis de prendre en compte uniquement les enfants nés par voie basse. L'étude de Saturio et al. prenait en compte les enfants nés par césarienne sans faire de distinction mais réalisait une analyse de la covariance avec le mode d'accouchement comme co-variable, permettant ainsi d'exclure les biais liés à la césarienne.

De même, l'étude de Zhou et al. prenait en compte des nouveau-nés prématurés, qui étaient placés dans un groupe distinct des nouveau-nés à terme.

Nous nous sommes donc intéressés uniquement aux groupes qui répondaient à nos critères d'inclusion.

### *Effectifs*

Les effectifs dans les études retenues allaient de 20 à 266 nouveau-nés. L'effectif moyen était de 73,8 avec une médiane de 74.

### *Constitution des groupes*

Conformément à leur objectif principal, les auteurs répartissaient les nouveaux nés inclus en deux groupes : « nouveau-né de mère n'ayant pas reçu d'antibioprophylaxie pendant le travail » (dit groupe contrôle) et « nouveau-né de mère ayant reçu une antibioprophylaxie pendant le travail » (dit groupe antibiotique).

Des sous-groupes pouvaient être constitués selon d'autres caractéristiques de la population, comme la classe d'antibiotiques reçue, le mode d'alimentation, l'exposition à un traitement antibiotique en post-natal, etc.

#### *Antibiotiques utilisés*

Une bêta-lactamine était utilisée dans cinq études. L'Ampicilline était utilisée dans les études de Corvaglia et al., Mazzola et al., et Aloiso et al., avec comme posologie une dose de charge de 2g puis une administration de 1g toutes les quatre heures. La Pénicilline était utilisée dans l'étude de Nogacka et al. avec une posologie de 5 Millions d'Unités (MUI) en dose de charge puis 2,5MUI toutes les quatre heures. La Pénicilline était également utilisée dans l'étude de Stearns et al., sans posologie précisée.

Dans l'étude de Zhou et al., la Céfazoline était utilisée, avec une posologie de 2g par 12h. Dans l'étude de Coker et al., dont l'objectif était d'évaluer les effets de l'antibioprophylaxie selon la molécule utilisée, les antibiotiques utilisés étaient variés : Pénicilline, Céphalosporines, Aminoglycosides, Glycopeptides, ou Lincosamides. Leur posologie n'était pas précisée dans l'étude.

La classe des antibiotiques utilisés n'était pas précisée dans trois études (Tapiainen et al., Ainonen et al., et Saturio et al.).

#### *Indications*

L'indication de l'antibioprophylaxie per-partum était le portage du Streptocoque du groupe B dans six études (A, B, C, D, E, H). Pour les quatre études restantes (F, G, I, J), l'indication des antibiotiques n'était pas précisée.

### **C. Durées d'étude**

#### *Age maximal étudié*

Les dix études réalisaient une analyse d'échantillons du microbiote intestinal. Les prélèvements étaient effectués à des âges variés selon les différentes études, allant du jour de la naissance à un an, au maximum.

Les âges les plus étudiés étaient ceux de deux jours et d'un mois, qui étaient chacun étudiés dans quatre études différentes.

### Nombre de prélèvements

Seules deux études (Aloiso et al., Ainonen et al.) se basaient sur un seul prélèvement, à sept jours et un an respectivement.

Les huit études restantes analysaient le microbiote des nouveaux nés à plusieurs reprises, réalisant jusqu'à quatre prélèvements successifs à des âges différents (Figure 7).

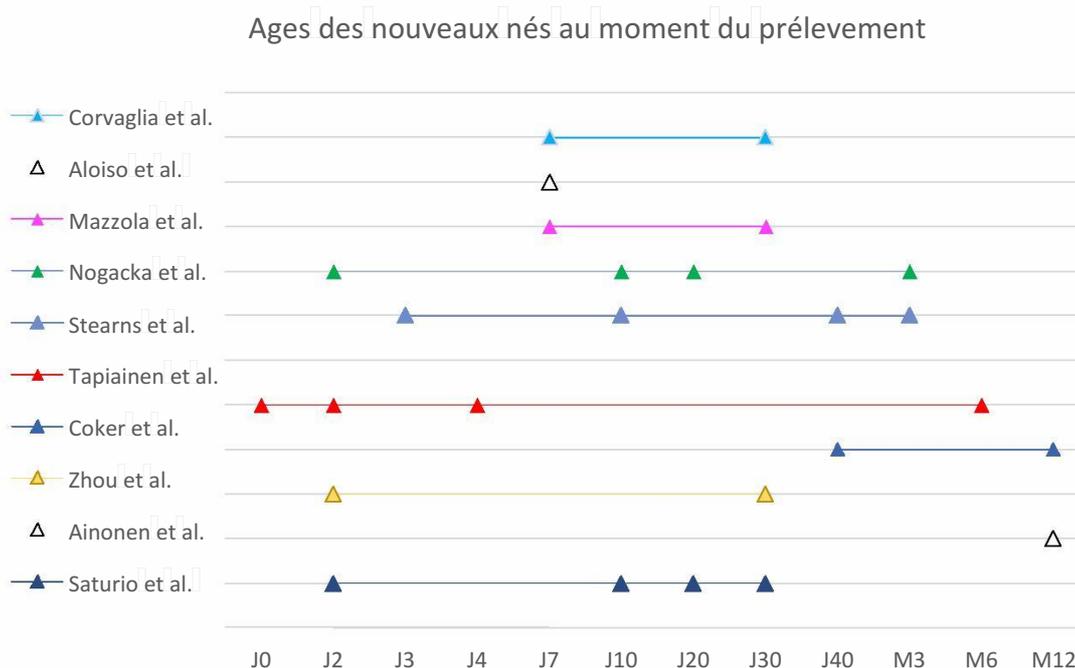


Figure 7 : Nombre d'analyses du microbiote réalisées dans les différentes études et âge des nouveaux nés au moment des prélèvements (signalés par un triangle), en jours (J) et en mois (M)

### D. Méthodes utilisées

Les couples mère-enfant étaient recrutés en post-natal, durant le séjour en suites de couches, et répartis dans les groupes selon l'exposition ou non de la mère à des antibiotiques pendant le travail, et éventuellement en sous-groupes selon les objectifs secondaires des études.

Le recueil d'échantillons fécaux pour analyse était réalisé tel que prévu par le protocole de recherche, tous les nouveaux nés inclus ayant le même âge au moment du prélèvement. La composition du microbiote était ensuite analysée à partir de l'échantillon par le biais de différentes méthodes.

Le séquençage de l'ARN 16S ribosomal était effectué dans toutes les études. Cette méthode est couramment utilisée en microbiologie pour identifier les espèces présentes et évaluer leurs abondances relatives (65). Le gène 16S est spécifique aux bactéries, et est présent chez toutes les espèces. L'analyse des régions variables de ce gène permet ensuite de distinguer les différentes espèces présentes. Cette technique a donc permis pour chaque étude d'analyser quelles espèces bactériennes étaient présentes dans les échantillons.

D'autres méthodes d'analyse étaient employées selon les études. Huit études utilisaient les index de Shannon ou de Chao1, qui traduisent l'alpha-diversité, c'est-à-dire la diversité spécifique à un même milieu : cela correspond au nombre d'espèces présentes et à leurs proportions. Plus ces indices sont élevés, plus la flore observée au sein d'un même échantillon est diversifiée et riche (66).

La bêta diversité, qui reflète les différences de composition entre les échantillons, était aussi utilisée, via l'index de Bray-Curtis notamment.

## 4. Résultats des études

### A. Qualitatives

L'étude de l'alpha-diversité via les index de Chao 1 et de Shannon était réalisée dans la grande majorité des cas, à savoir huit des dix études (études B/C/D/E/F/G/I/J). Parmi elles, sept études observaient des différences significatives entre les deux groupes sur au moins un prélèvement : ces index étaient systématiquement moins élevés chez les nouveau-nés de mère ayant reçu une antibioprofylaxie per-partum, témoignant d'une flore moins riche et moins diversifiée que celle des nouveau-nés n'ayant pas été exposés aux antibiotiques. Seule l'étude d'Ainonen et al. n'observait aucune différence entre les deux groupes sur l'index de Shannon à un an.

Dans l'étude de Saturio et al., ces mêmes index étaient plus élevés dans le groupe exposé aux antibiotiques. Cette étude s'intéressait spécifiquement aux Bifidobactéries, dont un petit nombre de sous-espèces dominant habituellement la flore des nouveau-nés. L'augmentation de l'alpha-diversité dans le groupe exposé aux antibiotiques traduisait la présence d'un grand nombre de sous-espèces, contrairement à ce qui était observé dans

le groupe contrôle. Cela suggérait, d'après les auteurs, une implantation « non-naturelle » de la flore chez les nouveau-nés exposés aux antibiotiques.

Concernant la bêta-diversité, elle était étudiée dans trois études (E/F/I). L'étude de Tapiainen et al. mettait en évidence une convergence dans la composition des échantillons du groupe contrôle dès J4, qui persistaient jusqu'à 6 mois, âge au moment du dernier prélèvement dans l'étude. Dans le groupe exposé aux antibiotiques, les compositions restent très variées. Au contraire, Ainonen et al. n'observaient pas de différence à un an. De même, dans l'étude de Stearns et al, aucune différence n'est observée, et ce sur quatre prélèvements successifs entre J3 à M3.

## B. Quantitatives

L'analyse des espèces bactériennes présentes avec le séquençage de l'ADN 16S ribosomal a permis de mettre en évidence des différences marquées dans la composition selon l'exposition ou non aux antibiotiques.

Il est intéressant de noter que les modifications de l'abondance relative des espèces bactériennes observées chez les enfants exposés aux antibiotiques étaient similaires dans toutes les études. L'expression « *microbiote signature* » était utilisée dans l'étude de Coker et al. pour décrire ce même profil observé suite à une exposition à l'antibioprophylaxie per-partum. Il était en effet retrouvé, de manière plus ou moins significative selon les études, moins d'Actinobactéries (Bifidobactéries), moins de Firmicutes, moins de Bacteroidetes et plus de Protéobactéries.

Le graphique ci-dessous issu de l'étude d'Aloiso et al. (Figure 9) montre ces différences de composition entre le groupe contrôle et le groupe antibiotique, qui étaient observées dans toutes les études.

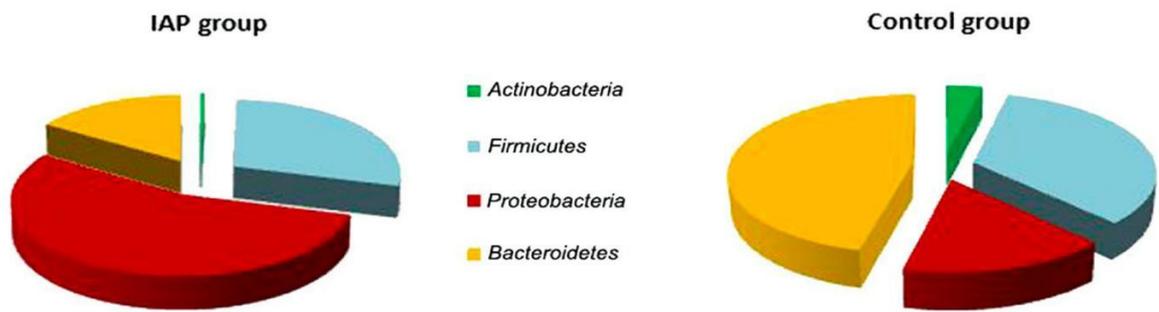


Figure 8 : Diagrammes circulaires représentant la composition du microbiote intestinal analysés à partir d'échantillons fécaux à J6-J7 des groupes exposés aux antibiotiques (IAP group) et contrôles. Aloiso et al. 2016

Ces modifications sont cohérentes avec l'effet d'un antibiotique ciblant les bactéries à gram positif, dont le streptocoque B qui était l'indication de l'antibioprophylaxie dans la majorité des études.

Effectivement, un nombre moindre de bactéries à gram positif - Actinobactéries et Firmicutes - était observé avec, par opposition, une plus grande abondance des autres espèces présentes, majoritairement les Protéobactéries.

Cependant l'interprétation de ce « microbiote signature » est sûrement plus complexe, car les antibiotiques utilisés, et donc leur spectre, variaient selon les études.

### C. Évolution de la flore

Les études réalisant plusieurs prélèvements successifs mettaient en évidence une certaine homogénéisation dans la composition du microbiote entre les deux groupes au fil du temps. Les différences initialement constatées entre les groupes avec et sans exposition à l'antibioprophylaxie per partum s'estompaient, voire disparaissaient, dans les premiers mois de vie.

Le graphique ci-dessous, issu de l'étude de Stearns et al., montre en effet des différences marquées entre les groupes avec ou sans antibiotiques à J3, et des compositions beaucoup plus similaires à douze semaines (Figure 9).

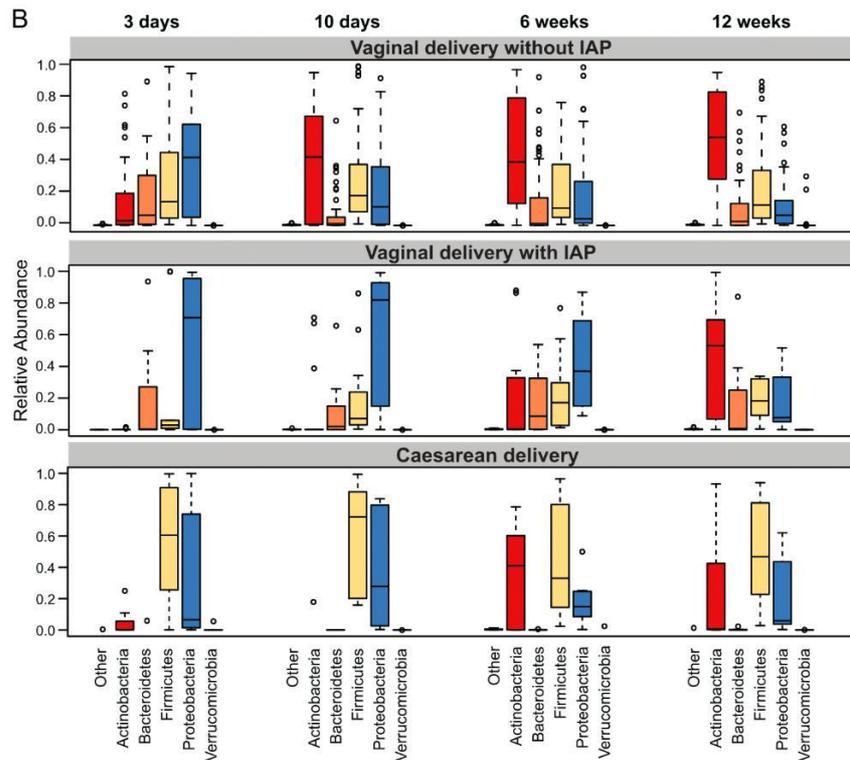


Figure 9 : Histogrammes représentant l'évolution du microbiote intestinal, en abondance relative, chez les enfants nés par voie basse exposés ou non à l'antibioprophylaxie maternelle, à 3 jours, 10 jours, 6 semaines et 12 semaines. Stearns et al. 2017

La tendance était la même dans toutes les études réalisant plusieurs prélèvements successifs, mais à des degrés variables.

Dans l'étude de Corvaglia et al. par exemple, plus aucune différence n'était observée entre les deux groupes à l'âge d'un mois. D'autres études, comme celle de Stearns et al. notamment, observaient toujours des différences à l'âge de six mois, mais qui n'étaient plus significatives, alors qu'elles l'étaient à l'âge de six semaines. Pour Coker et al., l'abondance relative de certaines espèces chez les nouveau-nés exposés avait tendance à se rapprocher de ceux du groupe contrôle, mais les différences restaient néanmoins significatives à l'âge d'un an.

L'alpha diversité avait également tendance à se rétablir. Dans l'étude de Coker et al. par exemple, l'écart dans l'indice de Shannon entre les deux groupes n'était plus significatif à trois mois, même s'il était toujours plus élevé chez le groupe contrôle, montrant une diversification dans le groupe exposé aux antibiotiques avec le temps.

## D. Impacts sur la santé des nouveau-nés

### *Résistances aux antibiotiques*

Deux études retrouvaient une association positive entre l'exposition aux antibiotiques per partum et un nombre plus important de gènes de résistances aux antibiotiques. Dans l'étude de Nogacka et al., ces gènes ont été recherchés chez les nouveaux nés âgés de trente jours. Les gènes de résistance aux bêta-lactamines et aminoglycosides étaient observés en plus grandes proportions dans le groupe exposé que dans le groupe contrôle, même si cette différence n'était pas significative.

L'étude de Tapiainen et al. recherchait ces gènes à J2 et J4 dans le groupe contrôle et dans le groupe de nouveaux nés exposés aux antibiotiques en per partum mais aussi en post natal. Ils recherchaient aussi ces gènes chez les mères exposées ou non aux antibiotiques en per-partum. Les différences observées étaient significatives, mais il est difficile de déterminer si cela était dû aux antibiotiques en per partum ou en post natal par manque d'indication claire. Plus de gènes de résistances aux antibiotiques ont été observés chez les nouveaux nés exposés que chez les mères exposés, les auteurs suggèrent que le peu d'espèces bactériennes présentes chez le nouveau-né le rendent plus à risque de prolifération de bactéries résistantes.

### *Acides Gras à Chaines Courtes (AGCC)*

L'exposition aux antibiotiques per partum pourrait modifier la production d'AGCC dans le premier mois de vie. Un taux moindre d'AGCC a été observé chez les nouveaux nés exposés aux antibiotiques per partum dans l'étude de Nogacka et al. Si cette différence est significativement significative pour certains AGCC à J2, elle s'estompe par la suite, le taux d'AGCC du groupe exposé devenant même supérieur à celui du groupe contrôle à J30.

### *Infection Néonatale Bactérienne Précoce*

L'étude de Zhou et al. retrouvait significativement plus d'INBP dans le groupe des nouveaux nés exposés aux antibiotiques. En effet, quatre cas d'infection néonatale bactérienne précoce ont été rapportés dans l'étude. Un cas a été diagnostiqué chez un prématuré non exposé aux antibiotiques, avec des hémocultures positives à *Escherichia coli*. Les trois autres cas ont été diagnostiqués chez des nouveau-nés exposés aux antibiotiques, dont

deux nouveau-nés à terme et un prématuré. Pour ces trois nouveau-nés, les hémocultures étaient négatives.

Les auteurs émettent l'hypothèse que les antibiotiques seraient en fait un facteur de risque d'INBP, en favorisant la prolifération de pathogènes non sensibles aux antibiotiques administrés. Or les hémocultures étant négatives, il n'est pas possible de déterminer quels germes étaient en cause et donc de valider cette hypothèse.

Le fait que les hémocultures soient négatives pose la question du diagnostic de l'INBP. Les critères diagnostics étaient cliniques et peu détaillés dans l'étude.

Une hypothèse pourrait être que les hémocultures n'ont pas poussé car les nouveau-nés avaient été exposés aux antibiotiques maternels avant les prélèvements, qui étaient donc décapités.

De plus, bien que ces résultats soient significatifs, l'étude en elle-même porte sur un faible échantillon de N=98, et ne correspond qu'à une présomption scientifique (NP2).

#### E. Autres résultats observés /perspectives

##### *Impact de l'allaitement maternel sur le microbiote :*

L'impact du mode d'alimentation était un objectif de recherche secondaire dans deux études, qui ont obtenu des résultats identiques.

Corvaglia et al observaient, parmi nouveaux nés exposés aux antibiotiques, moins de bifidobactéries chez nouveaux nés avec un allaitement artificiel qu'avec un allaitement maternel exclusif. Le nombre de bifidobactéries était significativement moindre à J7, et toujours moindre mais non significatif à J30. Dans cette étude, l'impact du mode d'alimentation était aussi analysé indépendamment de l'administration d'antibiotiques, il a été mis en évidence que l'allaitement maternel était associé à significativement plus de lactobacilles à J7 et J30.

Nogacka et al retrouvaient, parmi les nouveaux nés exposés aux antibiotiques, moins d'actinobactéries chez les nouveaux nés avec allaitement artificiel que chez ceux alimentés exclusivement au sein.

Il se pourrait donc que l'allaitement maternel estompe l'effet des antibiotiques. Il est associé dans ces deux études à plus de bifidobactéries (actinobactéries), ce qui est plus proche de la flore des nouveaux nés non exposés aux antibiotiques.

### *Impact des antibiotiques sur le lait maternel*

Dans l'étude de Mazzola et al, parmi les nouveaux nés exposés aux antibiotiques, ceux ayant reçu une alimentation mixte (lait maternel et artificiel) avaient à J30 un microbiote plus proche du groupe contrôle que ceux avec allaitement maternel exclusif. Ces derniers avaient une flore moins riche et moins diversifiée. Les auteurs proposent deux hypothèses pour expliquer ce meilleur rétablissement de la flore observé en cas d'allaitement mixte. Il pourrait s'agir soit d'une altération directe du lait maternel par les antibiotiques, soit d'un passage des antibiotiques au nouveau-né par le lait maternel induisant une altération secondaire de la flore. La composition du lait artificiel donné dans cette étude n'est pas précisée, une autre hypothèse pourrait être un meilleur rétablissement grâce aux prébiotiques ou probiotiques éventuellement contenus dans ce lait.

### *Effet dose dépendant des antibiotiques*

L'étude de Stearns et al retrouvait un effet dose dépendant des antibiotiques (pénicilline) sur la composition de la flore intestinale : chaque heure d'exposition supplémentaire aux antibiotiques était corrélée à une diminution de 7% de l'abondance des Bifidobactéries

### *Effet accentué des antibiotiques en périnatal*

L'étude d'Ainonen et al. concluait à un impact plus important des antibiotiques en périnatal que pendant la première année de vie.

Cette étude évaluait l'impact des antibiotiques en périnatal (administration à la mère pendant le travail et au nouveau-né dans la première semaine de vie) et pendant la première année de vie (antibiotiques par voie orale pour des infections courantes).

A l'âge d'un an, le microbiote des enfants exposés aux antibiotiques en périnatal était significativement modifié par rapport au groupe contrôle, alors qu'aucune différence n'était observée en cas de traitement pendant la première année de vie.

D'après les auteurs, le timing de l'exposition aux antibiotiques pourrait être d'autant plus déterminant qu'il est proche de la naissance.

### *Effet de la Pénicilline*

L'effet de différentes classes d'antibiotiques était évalué par Coker et al. Dans cette étude, des différences significatives persistaient à un an chez nouveaux nés exposés à la

pénicilline, mais pas pour les nouveaux nés exposés à d'autres classes d'antibiotiques (céphalosporines, aminosides, glycopeptides). Les auteurs en concluent que la pénicilline serait donc possiblement plus délétère, ayant un impact plus persistant dans le temps que d'autre molécules.

## 5. Conclusion des auteurs

### A. Résultats communs

Ces études mettaient en évidence un impact significatif de l'antibioprophylaxie per partum sur le microbiote intestinale des nouveau-nés, avec des modifications profondes de sa composition en cas d'exposition.

Les résultats s'accordaient en faveur d'une modification de la composition de la flore, aboutissant à un « microbiote signature » chez les nouveau-nés exposés, qui avait tendance à s'estomper avec le temps.

La signification clinique de ces modifications est encore inconnue et reste à définir.

Plusieurs pistes intéressantes comme un effet dose dépendant ou un impact plus important de certaines molécules ont été décrites, mais seulement de manière isolée dans certaines études.

### B. Discordances

Même si les résultats étaient globalement homogènes entre les études, ils n'étaient pas toujours significatifs, ce qui pourrait être dû à la variabilité interindividuelle importante du microbiote selon certains auteurs.

De plus, les études n'utilisaient pas toutes la même classification taxonomique : certaines analysaient les bactéries au niveau de la classe (Actinobactéries par exemple), d'autres au niveau du genre (Bifidobactéries par exemple). Les résultats n'étaient donc pas toujours comparables.

## Discussion

---

Dans cette partie, nous verrons dans un premier temps les limites et les biais que nous avons identifiés au cours de notre analyse des articles, puis ceux de notre propre méthodologie. Puis, en partant du résultat principal de notre analyse, à savoir que les antibiotiques maternels induisent probablement des dysbioses chez les nouveau-nés, nous verrons les éventuelles implications de ces nouvelles données pour les pratiques professionnelles futures.

### 1. Limites et biais des articles

#### A. Caractéristiques des populations étudiées

##### *Faibles effectifs*

Parmi nos études, l'effectif maximal était de 266 nouveau-nés. Il s'agit donc d'études de faible puissance de manière générale, et d'autant plus lorsqu'il s'agit du microbiote car il existe une grande variabilité interindividuelle au niveau de la flore intestinale. Les faibles effectifs constituent donc un biais majeur pour ces études, et pourrait expliquer les différences de significativité observées dans les résultats. En effet, il est difficile de mettre en évidence des différences significatives entre deux groupes au sein desquels la variabilité est déjà importante.

##### *Autres facteurs affectant la composition du microbiote*

Les facteurs influant sur la composition de la flore intestinale et son évolution sont multiples. Nous avons tenté, à travers les critères d'inclusion, de limiter les biais en excluant certains facteurs de risque, notamment ceux liés à la prématurité ou à la naissance par césarienne. Cependant, de nombreux autres facteurs impactent la mise en place du microbiote intestinal, et ceux-ci sont pris en compte de façon variable dans les articles analysés.

Le mode d'alimentation par exemple, n'est même pas mentionné dans certains articles. Dans ceux où il est pris en compte, certaines informations essentielles sont parfois manquantes. En effet, dans les cas où les nouveau-nés reçoivent du lait artificiel, la

compositions de celui-ci, et notamment son enrichissement ou non en probiotiques, n'est pas renseigné. Cela aurait pourtant un impact potentiel sur la composition du microbiote. De même, l'exposition à un éventuel traitement antibiotique reçu par l'enfant en post-natal n'était pas renseigné dans la majorité des études. Or les traitements antibiotiques dans les premiers mois de vie sont relativement fréquents et pourraient influencer la composition du microbiote. Cela constitue donc un biais. Pour savoir si les différences observées sont entièrement imputables à l'antibioprophylaxie per-partum, il faudrait n'inclure que des nouveaux nés n'ayant été exposés à aucun autre traitement antibiotique.

## B. Réalisation des études

### *Niveaux de preuve scientifique*

Ces études de cohorte prospectives correspondent à un Niveau de Preuve scientifique de 2, soit une présomption scientifique selon la HAS.

Il s'agissait, pour la majorité des articles, d'études mono centriques. Cela constitue une force pour ces études car la réalisation au sein d'un même site implique les mêmes protocoles, donc les mêmes molécules à même posologie, ce qui limite les biais liés à la classe d'antibiotiques ou à un éventuel effet dose dépendant. La puissance de ces articles était cependant limitée par le type d'étude et les faibles effectifs. En effet, des essais randomisés portant sur de larges effectifs permettraient d'obtenir des résultats plus probants.

### *Durée de l'étude*

Les échantillons ont été récoltés jusqu'à l'âge d'un an au maximum. Or la flore « adulte » est formée vers l'âge de deux ou trois ans. Le délai est donc trop court pour évaluer de manière complète l'impact des antibiotiques sur la compositions de la flore ou pour observer l'apparition d'éventuelles pathologies.

### *Nombre et fréquence des analyses*

Parmi les articles analysés, certaines études ne réalisaient qu'une seule analyse ponctuelle du microbiote. Or, la répétition des analyses dans le temps permet de suivre l'évolution de la composition, d'observer des différences dans les étapes de colonisation et de constater ou non un rétablissement de la flore.

### *Classifications bactériennes*

La classification taxonomique était variable selon les études, certains auteurs analysant au niveau de la classe, d'autre au niveau du genre, ce qui a parfois créé des confusions pour recouper les données lors de cette recension des écrits. Plus largement, cela peut aussi créer des difficultés à établir des convergences de résultats entre les études. En effet, la variabilité dans la classification taxonomique limite l'échelle des résultats. Des tendances peuvent être observables au niveau des phylum ou des classes, mais difficilement au niveau des genres ou des espèces.

### *Recherche de complications éventuelles*

La conclusion commune à la grande majorité des articles étudiés était que des différences dans la composition du microbiote étaient effectivement mises en évidence, mais que des études supplémentaires étaient nécessaires pour déterminer leurs éventuels effets sur santé des nouveau-nés. La seule étude ayant pour objectif d'évaluer les conséquences cliniques d'une exposition aux antibiotiques était l'étude de Zhou et al. qui portait sur le risque d'INBP.

Des différences ont certes été observées au niveau des espèces bactériennes présentes et de leurs proportions, mais leur impact clinique reste à définir. Dans le cas de la naissance par césarienne par exemple, qui est beaucoup plus étudiée, des associations entre la césarienne et la survenue de pathologies sont mises en évidence, mais il n'y a pas de bactérie identifiée comme responsable.

La question de la méthode d'analyse du microbiote se pose aussi. A ce jour, la manière la plus simple et répandue d'analyser le microbiote intestinal est l'analyse d'échantillons de selles. Or, le microbiote fécal n'est pas forcément le reflet du microbiote intestinal. Dans notre cas, il s'agit de comparaisons entre les groupes exposés ou non aux antibiotiques, donc des différences peuvent être mises en évidence malgré ce biais, mais cela pourrait éventuellement être un frein pour mettre en évidence un lien de causalité avec des pathologies par exemple.

## 2. Limites et biais de notre méthodologie

Notre recension des écrits a porté sur un faible nombre d'articles, dix au total, et uniquement sur des études de cohorte prospectives, ce qui questionne notre méthodologie d'inclusion des articles.

En premier lieu, le nombre bases de données scientifiques utilisées pour l'identification des articles était faible. Quatre bases de données (PubMed, Embase, Cochrane, ClinicalTrial) ont été choisies pour de travail, ce choix étant basé sur les bases de données les plus importantes dans le domaine médical (PubMed et Embase). Rétrospectivement, le nombre de bases de données utilisées aurait pu être élargi, en utilisant par exemple CINAHL ou EM Premium.

De plus, la modification des critères d'inclusion et/ou d'exclusion aurait pu permettre d'inclure plus d'études.

Par exemple, la question s'est posée d'inclure les études portant sur les antibiotiques administrés à la mère pendant toute la grossesse, et non seulement pendant le travail. Cependant, cela n'aurait pas forcément répondu de manière pertinente à notre problématique. En effet, celle-ci a été définie en partant du constat que la naissance est un moment clé pour la mise en place du microbiote. Le fait de s'intéresser aux antibiotiques reçus pendant le travail uniquement permet de se focaliser sur ce moment précis, même si l'étude des conséquences d'une exposition antérieure aux antibiotiques pourrait s'avérer intéressante.

De même, la prise en compte des nouveau-nés prématurés ou nés par césarienne aurait permis d'inclure un plus grand nombre d'articles, mais cela aurait induit encore plus de biais car la césarienne et la prématurité sont déjà des facteurs de risques connus de dysbiose.

D'autre part, il est ressorti, au cours de l'analyse des articles, d'autres facteurs influençant la composition du microbiote, qui auraient pu faire partie de nos critères d'exclusion, notamment un traitement antibiotique en post natal ou le mode d'alimentation. La prise en compte de ces facteurs aurait réduit le nombre d'articles retenus – seuls trois articles prenaient en compte ces deux facteurs - mais aurait permis de limiter les biais de façon plus optimale.

Le faible nombre d'articles recensé dans ce travail alors que l'équation de recherche ciblait précisément la problématique met en évidence le manque de données disponibles à ce jour sur le sujet.

### 3. Implications pour les pratiques professionnelles futures

Cette recension des écrits suggère un impact de l'antibioprophylaxie per partum sur le microbiote intestinal du nouveau-né. Dans cette dernière partie, nous allons discuter des implications potentielles de ces nouvelles données pour les pratiques professionnelles en périnatalité. Pour cela, la discussion se fera en deux temps : dans un premier temps seront discutés les moyens de corriger les éventuelles dysbioses induites par les antibiotiques, puis dans un second temps comment agir en amont pour prévenir des impacts de l'antibioprophylaxie sur le microbiote néonatal.

#### A. Corriger les déséquilibres induits par les antibiotiques

Notre recension des écrits a mis en évidence un impact significatif des antibiotiques en per partum sur le microbiote du nouveau-né, bien que les conséquences cliniques de cet impact restent à définir.

Certaines pratiques médicales en périnatalité, non seulement les antibiotiques comme mis en avant dans ce travail, mais aussi la césarienne etc. peuvent induire des dysbioses chez le nouveau-né. Il s'agit de pratiques nécessaires, voir inévitables. Il n'est pas question de ne pas administrer d'antibiotiques lorsqu'ils sont indiqués, pour éviter d'induire une dysbiose chez le nouveau-né par exemple. Il est néanmoins intéressant de se demander comment rétablir un microbiote « normal » chez un nouveau-nés « à risque ». Nous allons tenter de répondre à cette question en s'intéressant au mode d'alimentation puis à l'ensemencement vaginal.

#### *Mode d'alimentation*

En étudiant la mise en place du microbiote intestinal, il ressort que l'allaitement maternel apporte de nombreux pro- et pré-biotiques, contribuant ainsi au bon établissement de la flore intestinale du nouveau-né. Il paraît donc rationnel de promouvoir davantage l'allaitement maternel chez les nouveau-nés à risque de dysbiose, notamment ceux ayant été exposés aux antibiotiques ou de manière plus large à tout facteur de risque :

prématurité, naissance par césarienne... Or, dans le cas de l'antibioprophylaxie per partum, les antibiotiques administrés par voie systémique impactent possiblement la composition du lait maternel. C'est ce que suggèrent les résultats de l'étude de Mazzola et al., qui observe une flore plus riche et plus vite rétablie chez les nouveau-nés ayant une alimentation mixte - lait maternel et artificiel - par rapport à ceux nourris exclusivement au lait maternel.

Les auteurs émettent l'hypothèse d'une altération de la composition du lait maternel par le traitement antibiotique : ce lait deviendrait alors moins bénéfique pour la mise en place du microbiote que le lait artificiel. Il existe à ce jour très peu d'études sur l'impact des antibiotiques sur le lait maternel, et les quelques études disponibles ont des résultats peu concluants (67). Pour répondre à cette problématique, il serait intéressant d'étudier la composition du lait maternel et son évolution dans le temps après la prise d'un traitement antibiotiques, afin de pouvoir éventuellement indiquer un délai à partir duquel sa composition se normaliserait.

Une autre hypothèse serait le passage des antibiotiques au nouveau-né par le lait maternel, altérant ainsi son microbiote intestinal. Cela s'avère peu probable s'il s'agit d'une antibioprophylaxie par Pénicilline administrée pendant le travail uniquement. En effet, d'après le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) la quantité de Pénicilline passant dans le lait maternel est très faible (68). Par ailleurs, sa demie vie étant d'environ une heure, elle est, dans tous les cas, éliminée rapidement.

Enfin, une troisième hypothèse concernerait une composition plus bénéfique du lait artificiel par rapport au lait maternel. En effet, de nos jours, les laits artificiels sont presque systématiquement enrichis en prébiotiques. La composition des préparations pour nourrissons est fixée par une commission de l'Union Européenne, qui n'oblige pas mais autorise l'ajout de prébiotiques dans les préparations depuis 2006 (69). Les oligosaccharides notamment, peuvent être ajoutés, avec une teneur maximale de 0,8g/100mL. Ces oligosaccharides sont naturellement présents dans le lait maternel, qui en contient en moyenne 1,2g/100mL, et qui est donc en théorie bien plus riche en prébiotiques que le lait artificiel, même si cela pourrait être impacté par les antibiotiques (70).

Même si les données actuelles ne permettent pas d'affirmer que l'allaitement maternel maintient son impact positif sur le microbiote néonatal après un traitement antibiotique, le lait maternel a d'autres vertus non négligeables, notamment sur le plan immunologique et nutritif. L'OMS recommande un allaitement maternel exclusif les six premiers mois pour tous les nouveaux nés.

Les sages-femmes, et de manière générale l'ensemble des professionnels de santé en maternité, sont des acteurs majeurs dans la promotion et l'accompagnement de l'allaitement. Il est donc important de continuer cette promotion et cet accompagnement, en attendant des études plus probantes sur le sujet.

### *Vaginal seeding*

Le vaginal seeding, ou ensemencement vaginal, consiste à apporter au nouveau-né les bactéries de la flore vaginale maternelle par le biais d'écouvillons ou des compresses préalablement placées dans le vagin de la mère. Ces compresses vont ensuite être mises au contact de la bouche et du visage du nouveau-né dans le but de mimer le passage dans la filière génitale pour favoriser la mise en contact avec les bactéries et donc la mise en place du microbiote (41). L'ensemencement vaginal est étudié dans le cadre des naissances par césarienne. Cette technique pourrait s'envisager pour les nouveau-nés exposés aux antibiotiques maternels. Or, ces mêmes antibiotiques altèrent potentiellement la flore vaginale, rendant cette technique inutile.

En se demandant à quel point la flore vaginale maternelle est appauvrie par le traitement antibiotique reçu en per-partum, se pose la question du mode d'action de ces antibiotiques dans l'optique de prévenir de l'INBP.

Une première hypothèse serait une destruction de la flore vaginale par les antibiotiques, ne laissant donc plus rien pour coloniser le nouveau-né lors du passage dans la filière génitale. Dans ce cas, pour que la technique de l'ensemencement vaginal soit efficace, il faudrait prélever les sécrétions vaginales avant l'administration d'antibiotiques puis les administrer au nouveau-né juste après la naissance.

Une autre hypothèse serait le passage des antibiotiques dans le sang maternel puis dans le sang fœtal via le placenta. Les antibiotiques circulant dans le sang fœtal empêcheraient alors toute colonisation chez le nouveau-né en détruisant tout germe avec lequel il entre en contact par la suite. Dans ce cas de figure, il n'y aurait pas d'intérêt au vaginal seeding

tant que des antibiotiques circulent encore dans le sang néonatal, puisque toute flore apportée serait détruite. Il faudrait donc mettre en place un délai, selon la demi-vie des antibiotiques utilisés, à partir duquel la colonisation du nouveau-né serait possible.

Il semblerait que les deux hypothèses soient valides : dans l'argumentaire des recommandations sur la prévention de l'INBP (71), la HAS reprend différentes études pour déterminer quel protocole antibiotique est plus efficace. Le choix est fait selon d'une part une diminution de la colonisation maternelle après les antibiotiques et d'autre part une concentration bactéricide suffisante dans le sang et les tissus fœtaux.

Dans le cas de l'antibioprophylaxie per-partum, les antibiotiques ont donc un effet direct sur la flore vaginale maternelle. Imbiber un écouvillon des sécrétions vaginales après la naissance n'a donc pas d'intérêt : cela n'apporte rien de plus au nouveau-né que lors de son passage dans les voies génitales.

Une possibilité serait alors de prélever l'écouvillon avant d'administrer les antibiotiques. Dans le cas où l'indication de l'antibioprophylaxie serait le portage du streptocoque B, il existerait un risque de contamination du nouveau-né et donc d'INBP lors de la mise en contact avec des sécrétions vaginales prélevées avant le traitement antibiotique. Il pourrait donc s'agir d'une piste intéressante dans les autres indications que le portage du streptocoque B, pour une durée d'ouverture de l'œuf de plus de douze heures par exemple.

## B. Prévenir des déséquilibres induits par les antibiotiques

L'objectif n'est pas d'incriminer l'antibioprophylaxie per-partum, car son bénéfice dans la prévention de l'INBP est établi, mais de réfléchir à comment cibler au mieux les antibiotiques pour éviter les conséquences négatives telles que les dysbioses ou les résistances aux antibiotiques.

### *Molécules utilisées*

En France, la HAS recommande l'utilisation de la Pénicilline ou de l'Amoxicilline en première intention, à posologie minimale de deux grammes dans les quatre heures précédant la naissance. Cette pratique est plutôt uniforme en Europe et en Amérique du Nord, et plutôt positive car il s'agit d'antibiotiques à spectre étroit, ce qui limite les potentiels effets indésirables de dysbioses ou de résistances.

### *Dépistage du portage du Streptocoque B*

Globalement, deux stratégies de prévention de l'INBP à streptocoque B existent : la première repose sur le dépistage systématique, la deuxième repose sur les facteurs de risque. Les recommandations varient selon les pays :

La France, comme le Canada, applique le dépistage systématique entre 34 et 38 SA, par prélèvement vaginal (prélèvement vaginal et ano-rectal au Canada).

En Angleterre, comme en Finlande (72,73), c'est la prévention basée sur les facteurs de risque qui est appliquée. L'antibioprophylaxie est administrée sans dépistage préalable du SGB, sur facteur de risque (bactériurie à SGB pendant la grossesse, prématurité <37SA, hyperthermie, durée d'ouverture de l'œuf).

D'après la HAS, le dépistage systématique du portage du SGB chez la femme enceinte aurait la meilleure balance bénéfices/risques, par rapport à traiter toutes les femmes en travail ou ne traiter que sur facteurs de risque sans dépistage préalable.

Une autre méthode de dépistage existe, et fait partie des recommandations françaises depuis 2017 : la PCR rapide en per-partum. Les patientes sont prélevées à l'admission en salle de naissance, et le résultat est disponible en quarante-cinq minutes en moyenne. Cette méthode, de plus en plus répandue dans les maternités, à l'avantage de mieux cibler l'antibiothérapie. En effet, le portage du streptocoque B étant intermittent, le fait de dépister à l'admission permet de ne pas donner d'antibiotiques inutilement à des femmes qui étaient porteuses entre 34 et 38 SA mais plus à la mise en travail et, surtout, de mieux prévenir de l'INBP si la colonisation a eu lieu entre temps. De plus, la sensibilité de la PCR est supérieure à celle de la culture, réduisant ainsi le nombre de faux négatifs, pour un coût plus ou moins équivalent (74).

### *Immunisation contre le Streptocoque B*

La perspective d'un vaccin contre le streptocoque B est une piste prometteuse qui permettrait d'éviter l'antibioprophylaxie per-partum et les problèmes qui en découlent, comme la résistance aux antibiotiques ou les dysbioses chez les nouveau-nés.

Plus important encore, un vaccin pourrait permettre de prévenir de la colonisation par le streptocoque B, et ainsi de lutter contre la prématurité et la morbi-mortalité liée aux infections materno-fœtales induites par ce germe. En effet, comme le stipule un rapport de l'OMS publié en 2021, les infections materno-fœtales à streptocoque B sont une cause

importante de prématurité, de handicap et de mortalité périnatale. Leur incidence est encore élevée, surtout dans les pays en voie de développement, et ce malgré l'antibioprophylaxie per-partum. Le rapport lance un appel urgent pour un vaccin, qui serait plus efficace que les antibiotiques. La vaccination est une piste étudiée depuis plus de dix ans. Si aucun vaccin n'est à ce jour validé, de nombreux essais cliniques sont toujours en cours.

#### *Durée d'ouverture de l'œuf*

En France, les antibiotiques sont recommandés « *en cas de statut inconnu du PV (culture non réalisée ou résultat non disponible, PCR rapide en per-partum avec résultat invalide ou non disponible) (Grade B) et une durée de rupture des membranes > 12 heures* ». En pratique, les antibiotiques sont systématiquement administrés au bout de douze heures de rupture, et ce indépendamment du résultat du prélèvement vaginal.

Une revue Cochrane de 2014 conclut qu'en dehors d'une infection maternelle confirmée, l'utilisation systématique d'antibiotiques en cas de rupture des membranes à terme n'a pas de bénéfices prouvés (75).

Par ailleurs, concernant la durée d'ouverture de l'œuf, le délai est variable selon les pays. L'Angleterre, où les antibiotiques sont administrés sur facteur de risque sans dépistage préalable du portage du streptocoque B, recommandait les antibiotiques à partir de dix-huit heures de rupture, et a même allongé ce délai à vingt-quatre heures en 2021 (70).

#### *Antibiotiques en césarienne*

Même si l'antibioprophylaxie lors des césariennes ne fait pas partie des critères d'inclusion de notre étude, elle est quand même intéressante à discuter.

D'après la SFAR, « il est recommandé d'injecter un antibiotique 30 minutes avant l'incision, et pas après le clampage du cordon ombilical ». Ce timing des antibiotiques est nécessaire pour assurer une bonne couverture du risque infectieux maternel.

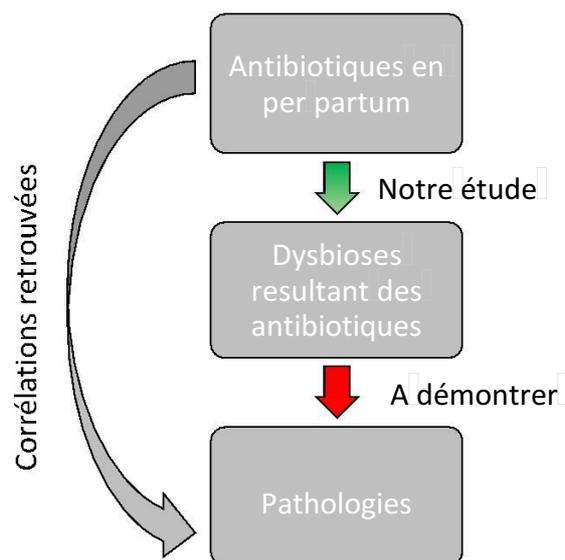
Les enfants nés par césarienne sont donc surement exposés aux antibiotiques lors des césariennes ce qui pourrait induire des dysbioses, d'autant plus que les molécules (Céfazoline, céphalosporine de 1<sup>ère</sup> génération) utilisées lors de césariennes ont un spectre plus large que la pénicilline donc probablement plus d'impacts.

Cela a fait l'objet d'une revue de la littérature publiée en 2014 par Cochrane Pregnancy and Childbirth group, qui constate qu'il y n'y a pas d'étude correcte des effets des antibiotiques en césarienne sur les nouveaux nés (76).

### C. Études futures

Cette recension des écrits a mis en évidence un impact probable (NP2) de l'antibioprophylaxie per partum sur le microbiote du nouveau-né. Un plus grand nombre d'études, et de plus forte puissance - essais randomisés, larges effectifs - sont nécessaires à l'avenir pour établir un haut niveau de preuve concernant l'impact de l'antibioprophylaxie en per partum sur le microbiote intestinal néonatal.

Des études sont nécessaires également pour démontrer le lien entre ces perturbations et le développement de pathologies. En effet, la littérature laisse soupçonner (NP2 pour l'instant) que les antibiotiques per partum modifient le microbiote et, par ailleurs, il existe des études qui mettent en évidence une corrélation entre ces antibiotiques et la survenue de pathologies chez les enfants exposés. Comme explicité dans le schéma ci-dessous, le lien entre un microbiote altéré par les antibiotiques et la survenue de pathologies reste à mettre en évidence.



Plusieurs études prometteuses sont actuellement en cours.

### Aberrant Study (77)

Le protocole de recherche de cette étude Suisse est paru en 2019. Cette étude de cohorte prospective mono centrique suivra un effectif de N=400 nouveaux nés en réalisant plusieurs prélèvements successifs jusqu'à l'âge de deux ans. Elle vise à étudier l'effet des antibiotiques en per-partum sur la composition du lait maternel, le microbiote oral et intestinal des nouveaux nés, la prévalence des gènes de résistances aux antibiotiques, et la survenue d'éventuelles conséquences cliniques que sont le surpoids, les infections respiratoires basses, les allergies, l'eczéma et les otites aiguës. L'objectif est de pouvoir mettre en évidence d'éventuelles associations entre ces pathologies et des modifications du microbiote.

### Baby and the Microbiota of the intestine (Baby and Mi)(78)

Le protocole de cette étude canadienne est paru en 2016. Il s'agit d'une étude de cohorte prospective multicentrique qui portera sur 240 nouveaux nés, suivis pendant trois ans. L'objectif est d'étudier les différences dans la composition du microbiote à un an, puis à trois ans, l'éventuelle présence de marqueurs de l'inflammation intestinale et systémique, ainsi que l'adiposité (Figure 11).

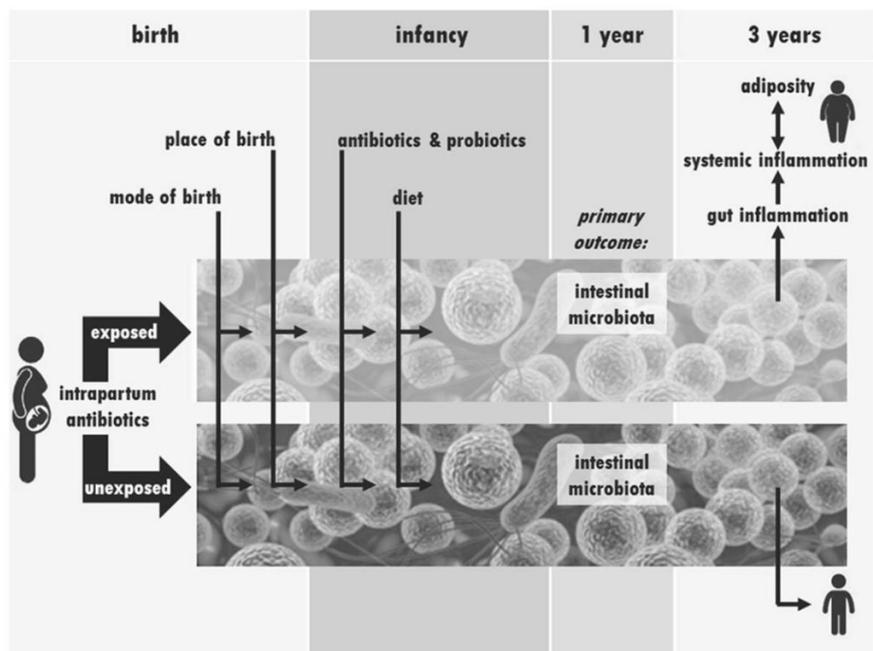


Figure 10 : Schéma du protocole de recherche de l'étude "Baby and Mi"

## Conclusion

---

Cette recension des écrits a montré que l'antibioprophylaxie maternelle en per partum induit probablement des dysbioses chez les nouveau-nés exposés. Cependant, peu d'études sur le sujet sont disponibles à ce jour et il n'y a actuellement pas de preuve scientifique établie. De plus, la littérature actuelle ne permet pas de savoir si ces altérations du microbiote par les antibiotiques comportent ou non des enjeux pour la santé. Néanmoins, il s'agit d'une pratique professionnelle courante, et une proportion conséquente de nouveau-nés y sont exposés.

En tant que professionnel de santé, il est important d'avoir conscience des enjeux de nos pratiques. En attendant des données plus probantes sur le sujet, il est possible de mettre en place certaines mesures, notamment de cibler au mieux le moment du dépistage, de prescrire et d'administrer les antibiotiques selon les recommandations et enfin, d'encourager et accompagner les pratiques pouvant compenser les dysbioses, comme l'allaitement maternel.

1

2

3

## Bibliographie

---

1. INSERM. Microbiote intestinal (flore intestinale) : une piste sérieuse pour comprendre l'origine de nombreuses maladies [Internet]. 2021 [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
2. Yu LCH, Wang JT, Wei SC, Ni YH. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: from physiology to pathology. *3(1):17.*
3. Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers.* 28 sept 2017;5(4):e1373208.
4. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne.* juin 2016;37(6):418-23.
5. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature.* 16 juin 2011;474(7351):327-36.
6. Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev.* sept 2017;279(1):70-89.
7. Pultz NJ, Stiefel U, Subramanyan S, Helfand MS, Donskey CJ. Mechanisms by Which Anaerobic Microbiota Inhibit the Establishment in Mice of Intestinal Colonization by Vancomycin-Resistant *Enterococcus*. *J INFECT DIS.* 15 mars 2005;191(6):949-56.
8. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 3 mai 2016;7(3):189-200.
9. Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci.* janv 2016;73(1):147-62.
10. Pellegrini C, Antonioli L, Colucci R, Blandizzi C, Fornai M. Interplay among gut microbiota, intestinal mucosal barrier and enteric neuro-immune system: a common path to neurodegenerative diseases? *Acta Neuropathol.* sept 2018;136(3):345-61.
11. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics.* janv 2018;15(1):36-59.

12. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, Gibson GR, Rastall RA. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* oct 2019;16(10):605-16.
13. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *Am Fam Physician.* 1 août 2017;96(3):170-8.
14. Oliveira G, González-Molero I. An update on probiotics, prebiotics and symbiotics in clinical nutrition. *Endocrinol Nutr.* nov 2016;63(9):482-94.
15. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human–microbe mutualism and disease. *Nature.* oct 2007;449(7164):811-8.
16. Arboleya S, Watkins C, Stanton C, Ross RP. Gut Bifidobacteria Populations in Human Health and Aging. *Front Microbiol.* 19 août 2016;7:1204.
17. INSERM. Microbiote intestinal (flore intestinale) : une piste sérieuse pour comprendre l'origine de nombreuses maladies [Internet]. 2021 [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
18. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* mai 2011;473(7346):174-80.
19. Laudadio I, Fulci V, Palone F, Stronati L, Cucchiara S, Carissimi C. Quantitative Assessment of Shotgun Metagenomics and 16S rDNA Amplicon Sequencing in the Study of Human Gut Microbiome. *OMICS.* avr 2018;22(4):248-54.
20. de Goffau MC, Lager S, Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Peacock SJ, et al. Human placenta has no microbiome but can harbour potential pathogens. *Nature.* 1 août 2019;572(7769):329-34.
21. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The Placenta Harbors a Unique Microbiome. *Sci Transl Med* [Internet]. 21 mai 2014 [cité 10 déc 2021];6(237). Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3008599>
22. Haute Autorité de Santé. Accueil du nouveau-né en salle de naissance.

Recommandations de bonne pratique [Internet] [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2820763/fr/accueil-du-nouveau-ne-en-salle-de-naissance](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2820763/fr/accueil-du-nouveau-ne-en-salle-de-naissance)

23. Campeotto F, Waligora-Dupriet A-J, Doucet-Populaire F, Kalash N, Dupont C, Butel J. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. *Gastroentérologie clinique et biologique*. Mars 2008;31(5):533-42.
24. Soeorg H, Metsvaht T, Eelmäe I, Merila M, Treumuth S, Huik K, et al. The role of breast milk in the colonization of neonatal gut and skin with coagulase-negative staphylococci. *Pediatr Res*. nov 2017;82(5):759-67.
25. Santé Publique France. Les 1000 premiers jours. Dossier thématique. [Internet] 2022. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/la-sante-a-tout-age/la-sante-a-tout-age/les-1000-premiers-jours>
26. Sansonetti P. La dysbiose, nouvelle entité en médecine ? Collège de France. [Internet] 2014. [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <http://podcastfichiers.college-de-france.fr/sansonetti-20140122.pdf>
27. Goulet O, Turck D, Vidailhet M. Alimentation de l'enfant en situations normale et pathologique. Doin; 2012. 1013 p.
28. Tauchi H, Yahagi K, Yamauchi T, Hara T, Yamaoka R, Tsukuda N, et al. Gut microbiota development of preterm infants hospitalised in intensive care units. *Beneficial Microbes*. 10 juill 2019;10(6):641-51.
29. Arboleya S, Sánchez B, Solís G, Fernández N, Suárez M, Hernández-Barranco AM, et al. Impact of Prematurity and Perinatal Antibiotics on the Developing Intestinal Microbiota: A Functional Inference Study. *Int J Mol Sci*. 29 avr 2016;17(5):E649.
30. Binns C, Lee M, Low WY. The Long-Term Public Health Benefits of Breastfeeding. *Asia Pac J Public Health*. janv 2016;28(1):7-14.
31. Gibson MK, Wang B, Ahmadi S, Burnham CAD, Tarr PI, Warner BB, et al. Developmental dynamics of the preterm infant gut microbiota and antibiotic resistome. *Nat Microbiol*. 7 mars 2016;1:16024.

32. Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C. Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. *Nutrients*. 9 avr 2020;12(4):1039.
33. Oddy WH. Breastfeeding, Childhood Asthma, and Allergic Disease. *Ann Nutr Metab*. 2017;70 Suppl 2:26-36.
34. Neu J, Rushing J. Cesarean versus Vaginal Delivery: Long term infant outcomes and the Hygiene Hypothesis. *Clin Perinatol*. juin 2011;38(2):321-31.
35. Grölund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal Microflora in Healthy Infants Born by Different Methods of Delivery: Permanent Changes in Intestinal Flora After Cesarean Delivery. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. janv 1999;28(1):19-25.
36. Huang P, Shi X, Xiao F, Wang L, Liu W, Zeng J, et al. Relationship between Obstetric Mode of Delivery and Risk of Overweight/Obesity in 1- to 4-Year-Old Children. *Obes Facts*. 2022;15(3):366-72.
37. Renz-Polster H, David MR, Buist AS, Vollmer WM, O'Connor EA, Frazier EA, et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy*. nov 2005;35(11):1466-72.
38. Decker E, Engelmann G, Findeisen A, Gerner P, Laass M, Ney D, et al. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics*. juin 2010;125(6):e1433-1440.
39. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ, et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*. mai 2008;51(5):726-35.
40. Montoya-Williams D, Lemas DJ, Spiryda L, Patel K, Carney OO, Neu J, et al. The Neonatal Microbiome and Its Partial Role in Mediating the Association between Birth by Cesarean Section and Adverse Pediatric Outcomes. *Neonatology*. 2018;114(2):103-11.
41. Wilson BC, Butler ÉM, Grigg CP, Derraik JGB, Chiavaroli V, Walker N, et al. Oral

- administration of maternal vaginal microbes at birth to restore gut microbiome development in infants born by caesarean section: A pilot randomised placebo-controlled trial. *EBioMedicine*. juill 2021;69:103443.
42. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 9 mai 2012;486(7402):222-7.
43. Académie nationale de médecine. Le passage transplacentaire des médicaments [Internet] [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-passage-transplacentaire-des-medicaments/>
44. Jeanmougin P, Lebel J. Antibiothérapie chez la femme enceinte et allaitante. *EMC*. 2013(5):190
45. Haute Autorité de Santé. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien. Argumentaire des recommandations de bonne pratique [Internet] [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/prevention\\_antenatale\\_du\\_risque\\_infectieux\\_bacterien\\_-\\_ar.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/prevention_antenatale_du_risque_infectieux_bacterien_-_ar.pdf)
46. Haute Autorité de Santé, Société Française de Pédiatrie. Prise en charge du nouveau-né à risque d'infection néonatale bactérienne précoce. Recommandations de bonne pratique. [Internet] 2017 [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.sfpediatric.com/sites/www.sfpediatric.com/files/documents/label\\_has\\_recommandations\\_inbp.09.2017.pdf](https://www.sfpediatric.com/sites/www.sfpediatric.com/files/documents/label_has_recommandations_inbp.09.2017.pdf)
47. SFAR. Recommandations Antibioprophylaxie. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. sept 2005;34(5):513.
48. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Fact Sheet. [Internet] 2021. [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
49. Metz TD, McKinney J, Allshouse AA, Knierim SD, Carey JC, Heyborne KD. Exposure to group B Streptococcal antibiotic prophylaxis and early childhood body mass index in a vaginal birth cohort. *J Matern Fetal Neonatal Med*. oct 2020;33(19):3318-23.

50. Baron R, Taye M, der Vaart IB van, Ujčić-Voortman J, Szajewska H, Seidell JC, et al. The relationship of prenatal antibiotic exposure and infant antibiotic administration with childhood allergies: a systematic review. *BMC Pediatr.* 27 juin 2020;20:312.
51. Baron R, Taye M, Besseling-van der Vaart I, Ujčić-Voortman J, Szajewska H, Seidell JC, et al. The relationship of prenatal and infant antibiotic exposure with childhood overweight and obesity: a systematic review. *J Dev Orig Health Dis.* août 2020;11(4):335-49.
52. Hutton EK, Simioni JC, Thabane L, Baby & Mi Research Team, Morrison KM. Associations of intrapartum antibiotics and growth, atopy, gastrointestinal and sleep outcomes at one year of age. *Pediatr Res.* 18 févr 2023;
53. Ledger WJ, Blaser MJ. Are we using too many antibiotics during pregnancy? A Commentary. *BJOG.* nov 2013;120(12):1450-2.
54. Conférence Nationale des Enseignants en Maïeutique. Rôle de la sage-femme dans la recherche. Exposé de prise de position. [Internet]. [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/gcs\\_contribution\\_5\\_-\\_role\\_de\\_la\\_sf\\_dans\\_la\\_recherche.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/gcs_contribution_5_-_role_de_la_sf_dans_la_recherche.pdf)
55. Corvaglia L, Tonti G, Martini S, Aceti A, Mazzola G, Aloisio I. Influence of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis for Group B Streptococcus on Gut Microbiota in the First Month of Life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* févr 2016;62(2):304-8.
56. Aloisio I, Quagliariello A, De Fanti S, Luiselli D, De Filippo C, Albanese D. Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multi hypervariable 16S rDNA regions. *Appl Microbiol Biotechnol.* juin 2016;100(12):5537-46.
57. Mazzola G, Murphy K, Ross RP, Di Gioia D, Biavati B, Corvaglia LT. Early Gut Microbiota Perturbations Following Intrapartum Antibiotic Prophylaxis to Prevent Group B Streptococcal Disease. *PLoS One.* juin 2016;11(6):e0157527.
58. Nogacka A, Salazar N, Suárez M, Milani C, Arboleya S, Solís G. Impact of intrapartum antimicrobial prophylaxis upon the intestinal microbiota and the prevalence of antibiotic resistance genes in vaginally delivered full-term neonates. *Microbiome.* 8

août 2017;5(1):93.

59. Stearns JC, Simioni J, Gunn E, McDonald H, Holloway AC, Thabane L. Intrapartum antibiotics for GBS prophylaxis alter colonization patterns in the early infant gut microbiome of low risk infants. *Sci Rep.* 28 nov 2017;7(1):16527.
60. Tapiainen T, Koivusaari P, Brinkac L, Lorenzi HA, Salo J, Renko M. Impact of intrapartum and postnatal antibiotics on the gut microbiome and emergence of antimicrobial resistance in infants. *Sci Rep.* 23 juill 2019;9(1):10635.
61. Coker MO, Hoen AG, Dade E, Lundgren S, Li Z, Wong AD. Specific class of intrapartum antibiotics relates to maturation of the infant gut microbiota: a prospective cohort study. *BJOG.* janv 2020;127(2):217-27.
62. Zhou P, Zhou Y, Liu B, Jin Z, Zhuang X, Dai W. Perinatal Antibiotic Exposure Affects the Transmission between Maternal and Neonatal Microbiota and Is Associated with Early-Onset Sepsis. *mSphere.* 19 févr 2020;5(1):e00984-19.
63. Ainonen S, Tejesvi MV, Mahmud MR, Paalanne N, Pokka T, Li W. Antibiotics at birth and later antibiotic courses: effects on gut microbiota. *Pediatr Res.* janv 2022;91(1):154-62.
64. Saturio S, Suárez M, Mancabelli L, Fernández N, Mantecón L, de Los Reyes-Gavilán CG. Effect of Intrapartum Antibiotics Prophylaxis on the Bifidobacterial Establishment within the Neonatal Gut. *Microorganisms.* 2 sept 2021;9(9):1867.
65. Sanschagrín S, Yergeau E. Next-generation sequencing of 16S ribosomal RNA gene amplicons. *J Vis Exp.* 29 août 2014;(90):51709.
66. Walters KE, Martiny JBH. Alpha-, beta-, and gamma-diversity of bacteria varies across habitats. *PLoS One.* 2020;15(9):e0233872.
67. Notarbartolo V, Giuffrè M, Montante C, Corsello G, Carta M. Composition of Human Breast Milk Microbiota and Its Role in Children's Health. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* mai 2022;25(3):194-210.
68. CRAT. Penicilline V - Grossesse et allaitement. [Internet] 2020 [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=340](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=340)

69. EUR-Lex. Infant and follow-on formula - composition and information - 4419957 - EN [Internet] 2016 [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/infant-and-follow-on-formula-composition-and-information.html>
70. Button JE, Aufran CA, Reens AL, Cosetta CM, Smriga S, Ericson M, Pierce JV, Cook DN, Lee ML, Sun AK, Alousi AM, Koh AY, Rechtman DJ, Jenq RR, McKenzie GJ. Dosing a synbiotic of human milk oligosaccharides and *B. infantis* leads to reversible engraftment in healthy adult microbiomes without antibiotics. *Cell Host Microbe*. 2022 May 11;30(5):712-725.e7. doi: 10.1016/j.chom.2022.04.001. Epub 2022 May 2. PMID: 35504279.
71. Haute Autorité de Santé. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien. Argumentaire des recommandations de bonne pratique [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/prevention\\_antenatale\\_du\\_risque\\_infectieux\\_bacterien\\_-\\_ar.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/prevention_antenatale_du_risque_infectieux_bacterien_-_ar.pdf)
72. Lyytikäinen O, Nuorti JP, Halmesmäki E, Carlson P, Uotila J, Vuento R, et al. Invasive Group B Streptococcal Infections in Finland: A Population-based Study. *Emerg Infect Dis*. avr 2003;9(4):470-3.
73. gbs-intrapartum-antibiotic-prophylaxis-v2-may-2021-281021.pdf [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://nhslguidelines.scot.nhs.uk/media/1852/gbs-intrapartum-antibiotic-prophylaxis-v2-may-2021-281021.pdf>
74. Masson E. Intérêt d'un test de PCR en temps réel en intrapartum en comparaison à la culture de fin de grossesse pour le dépistage du streptocoque du groupe B chez la femme enceinte [Internet]. EM-Consulte. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1095000/interet-d-un-test-de-pcr-en-temps-reel-en-intrapar>
75. Wojcieszek AM, Stock OM, Flenady V. Antibiotics for prelabour rupture of membranes at or near term. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD001807. DOI: 10.1002/14651858.CD001807.pub2. Accessed 09 April 2023.

76. Smaill FM, Grivell RM. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD007482. DOI: 10.1002/14651858.CD007482.pub3
77. Volery M, Scherz V, Jakob W, Bandeira D, Deggim-Messmer V, Lauber-Biason A, et al. Study protocol for the ABERRANT study: antibiotic-induced disruption of the maternal and infant microbiome and adverse health outcomes - a prospective cohort study among children born at term. *BMJ Open*. 23 juin 2020;10(6):e036275.
78. Simioni J, Hutton EK, Gunn E, Holloway AC, Stearns JC, McDonald H, et al. A comparison of intestinal microbiota in a population of low-risk infants exposed and not exposed to intrapartum antibiotics: The Baby & Microbiota of the Intestine cohort study protocol. *BMC Pediatr*. 10 nov 2016;16(1):183.

1

2

3

## Annexes

### Annexe I : Construction de l'équation de recherche

Equation	Pubmed	Embase	Clinical Trial	Cochrane	Total
N°1 : ((Antibiotics) OR (antibacterial) OR (antibioprophylaxis) OR (intrapartum antibiotic prophylaxis) OR (IAP)) AND ((intrapartum) OR (prenatal) OR (antenatal)) AND ((microbiota) OR (microbiome) OR (microbial community))	276	ND	22	38	ND
N°2: ((intrapartum antibiotics) OR (prenatal antibiotics) OR (antibioprophylaxis) OR (intrapartum antibiotic prophylaxis) OR (IAP)) AND ((microbiota) OR (microbiome) OR (microbial community))	328	ND	20	33	ND
N°3 : ((intrapartum antibiotics) OR (prenatal antibiotics) OR (antibioprophylaxis) OR (intrapartum antibiotic prophylaxis) OR (IAP)) AND ((intestinal microbiota) OR (intestinal microbiome)) AND ((neonatal effects) OR (neonatal outcomes))	62	45	3	3	113
N°4 : ((intrapartum antibiotics) OR (prenatal antibiotics) OR (antibioprophylaxis) OR (intrapartum antibiotic prophylaxis) OR (IAP)) AND ((intestinal microbiota) OR (intestinal microbiome)) AND ((neonatal effects) OR (neonatal outcomes)) NOT ((preterm) OR (premature) OR (c-section) OR (caesarean section))	32	ND	0	3	ND

Annexe II : Niveau de preuve scientifique selon le type d'étude. HAS.

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

## Glossaire

---

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AGCC : Acides Gras à Chaîne Courte

AM : Allaitement Maternel

CNEMa : Conférence Nationale des Enseignants en Maïeutique

CNGOF : Collège National des Gynécologues Obstétriciens

HAS : Haute Autorité de Santé

INBP : Infection Néonatale Bactérienne Précoce

INSERM : l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

NP : Niveau de Preuve

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymérase Chain Réaction

PV : Prélèvement vaginal

SA : Semaines d'Aménorrhée

SFAR : Société Française des Anesthésistes Réanimateurs

SGB : Streptocoque du Groupe B

## Abstract

---

**Introduction :** La période périnatale est un moment clé pour la mise en place du microbiote intestinal. Celui-ci joue un rôle essentiel pour la santé, et peut être modulé par certaines pratiques médicales, notamment l'antibioprophylaxie maternelle en per partum. Cette recension des écrits avait pour objectif d'évaluer l'impact de cette pratique sur le microbiote intestinal du nouveau-né.

**Méthode :** Quatre bases de données ont été interrogées pour recenser les articles étudiant l'impact des antibiotiques administrés aux parturientes sur le microbiote intestinal du nouveau-né à terme né par voie basse.

**Résultats :** Dix études de cohorte prospective ont été incluses, mettant toutes en évidence un impact significatif des antibiotiques qui induisent un « microbiote signature » chez les nouveau-nés exposés.

**Discussion :** Des études de plus haut niveau de preuve sont néanmoins nécessaires, et les conséquences cliniques de cet impact restent à définir.

**Mots clés :** antibioprophylaxie per partum, microbiote intestinal

*50 pages, 2 annexes, 78 références bibliographiques*

**Introduction :** The perinatal period is key for the development of the gut microbiota, which plays an essential role in the health of individuals, and can be modulated by certain medical interventions, such as intra partum antibiotic prophylaxis. This review aimed to determine the impact of this practice on the newborn's gut microbiota

**Method :** Four databases were searched to identify studies evaluating the impact of antibiotic prophylaxis during labour on the gut microbiota of term vaginally delivered infants.

**Results :** Ten prospective cohort studies were included, all showing significant impact of antibiotics which seemed to induce a "signature microbiota" in exposed newborns.

**Discussion:** Studies with a higher level of evidence are nevertheless necessary, and the clinical consequences of this impact remain to be defined.

**Key words :** intra partum antibioprophylaxis, gut microbiota

*50 pages, 2 annexes, 78 bibliographic references*