



HAL
open science

Modulation préventive du microbiote intestinal du nourrisson : intérêts, pratiques et perspectives d'avenir

Justine Dupont

► **To cite this version:**

Justine Dupont. Modulation préventive du microbiote intestinal du nourrisson : intérêts, pratiques et perspectives d'avenir. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04455939

HAL Id: dumas-04455939

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04455939>

Submitted on 13 Feb 2024

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

ANNEE 2023

N°

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Justine Dupont

Présentée et soutenue publiquement le 15 décembre 2023

Modulation préventive du microbiote intestinal du nourrisson : intérêts, pratiques et perspectives d'avenir

Président : Mr Stéphane Birklé, Professeur d'Hématologie et d'Immunologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Directrice : Mme Catherine Rabu, Professeure de Pharmacologie et de Pharmacocinétique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Membres du jury :

- Mme Sonia Prot-Labarthe, PU-PH Service de Pharmacie Clinique, CHU de Nantes
- Mme Odile Capronnier, Docteure en Biochimie de la nutrition et rédactrice médicale, Biofortis
- Mme Marine Coiffard, Docteure en Pharmacie, Pharmacie du Royal

Remerciements

Au président du jury, Monsieur Stéphane Birklé,

Merci de présider ce jury de thèse. C'est un honneur pour moi de vous compter parmi les membres de cette thèse. Merci d'avoir donné l'impulsion à ce travail.

À ma directrice de thèse, Madame Catherine Rabu,

Merci pour votre implication dans ce travail. Je vous remercie pour votre rigueur et votre bienveillance qui ont fait de ce travail ce qu'il est aujourd'hui.

Aux membres de mon jury de thèse,

Merci pour votre présence au sein de ce jury. Je suis honorée de pouvoir vous présenter mon travail. Votre expertise et votre connaissance m'ont grandement aidé dans la réalisation de ce travail.

À mes parents, Christelle et Laurent,

Mes exemples de toujours. Merci de m'avoir soutenue et motivée à ne jamais lâcher tout au long de mes études. Je vous dois la persévérance et l'ambition que j'ai aujourd'hui. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous faites pour moi.

À mes frère et sœur, Marie et Pierre-Edouard,

Marie et Pierre-Edouard, merci pour ce soutien et ces moments de bonheur pendant toutes ces années. Marie, à nos souvenirs de PACES ensemble. Pierre-Edouard, merci d'avoir été mon rayon de soleil pendant mes années concours.

À mes grands-parents, Liliane et Ramon,

Merci pour le goût du travail et le savoir que vous m'avez transmis. Papy, merci pour la transmission de ta force et de ton courage. Mamie, merci pour la transmission de ta passion et de ta créativité. Merci pour tous ces beaux moments passés ensemble et pour votre soutien inconditionnel.

À Pierre,

Mon amour, merci pour ton soutien et ta présence au cours de ces dernières années. Merci pour la motivation et le réconfort apportés au quotidien, merci d'être mon binôme. Tu es mon pilier d'aujourd'hui et de demain.

À mes ami(e)s,

De toujours, de la fac et d'ailleurs. Merci pour votre soutien et vos encouragements pendant ces longues années d'études. Merci pour ces petites attentions et ces pensées quand j'en avais besoin.

Aux pharmaciens d'officine et à mes collègues industriels,

Merci pour la transmission de votre savoir, de votre expertise et de votre passion pour le monde pharmaceutique. Merci notamment à l'équipe de la Pharmacie du Royal, qui m'a formée et transmis l'amour pour la pharmacie d'officine, à l'équipe de Biofortis, qui m'a accueillie chaleureusement et m'a transmis l'amour du microbiote, et dernièrement à l'équipe du Laboratoire CCD qui me donne la possibilité de poursuivre cette passion du microbiote.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	3
LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES TABLEAUX	13
LISTE DES ABREVIATIONS	14
Introduction	15
Première partie	16
Microbiote et probiotiques : histoire, définitions et mécanismes d'action	16
1. Microbiote et microbiome	17
1.1. Histoire du microbiote : identification, caractérisation, et analyse fonctionnelle	17
1.1.1. Années 1980 : découverte des fonctions bactériennes	17
1.1.2. Années 1990 : caractérisation des bactéries du microbiote humain	18
1.1.3. Années 2000 : la métagénomique fonctionnelle au service de la compréhension du dialogue bactérie-cellules	18
1.1.4. Aujourd'hui : des projets pour mieux comprendre les liens du microbiote avec notre santé	19
1.1.5. Microbiote et pédiatrie : identification de l'implication du microbiote dans la santé du nourrisson	20
1.2. Microbiote, microbiome, holobionte : définitions	21
1.2.1. Microbiote	21
1.2.2. Microbiome	21
1.2.3. Holobionte	21
1.2.4. Eubiose et Dysbiose	21
2. Le microbiote intestinal : composition et fonctions	22
2.1. Composition générale	22
2.2. Rôles physiologiques	24
2.2.1. Maintien de l'équilibre du tractus digestif, de l'intégrité membranaire et fonction de barrière face aux micro-organismes pathogènes	25
2.2.2. Fonctions métaboliques : dégradation, transformation et synthèse	25
2.2.2.1. Métabolisme des glucides : processus de fermentation	26
2.2.2.2. Métabolisme des gaz	27
2.2.2.3. Métabolisme des protéines	27
2.2.2.4. Métabolisme des lipides	28
2.2.3. Fonction de synthèse du microbiote	28
3. Microbiote et fonction immunitaire : le dialogue hôte-bactéries	28

3.1.	Effets trophiques du microbiote sur la muqueuse intestinale et le système immunitaire	29
3.2.	Immunité innée et adaptative : deux systèmes complémentaires.....	30
3.2.1.	Immunité innée	30
3.2.2.	Immunité adaptative.....	32
3.3.	Protection de l'hôte vis-à-vis des micro-organismes : mécanismes de régulation et de défense	32
3.3.1.	L'épithélium intestinal : rôle de barrière de première ligne.....	32
3.3.2.	Les cellules immunes hématopoïétiques : seconde ligne de défense.....	35
3.3.2.1.	Cellules immunes innées intestinales	35
3.3.2.2.	Cellules immunes adaptatives intestinales.....	36
3.4.	Rôle des bactéries dans la régulation de la réponse immunitaire	36
3.5.	Rôle des métabolites bactériens dans la régulation de la réponse immunitaire	37
3.5.1.	Acides gras à chaîne courte	37
3.5.2.	Tryptophane.....	38
4.	Contribution du microbiote intestinal à la modulation neurocognitive : l'axe intestin-cerveau	38
4.1.	Un axe bidirectionnel	38
4.1.1.	Communication nerveuse.....	38
4.1.2.	Par voie sanguine	39
4.2.	Implication du microbiote dans l'axe intestin-cerveau	40
4.2.1.	Impact dans le développement cérébral	40
4.2.2.	Impact des mucopeptides.....	40
4.2.3.	Impact des AGCC sur la fonction cérébrale	41
5.	Biotiques : pré-, pro-, post- et symbiotiques.....	42
5.1.	Histoire.....	42
5.2.	Définitions.....	44
5.2.1.	Probiotiques.....	44
5.2.2.	Prébiotiques	44
5.2.3.	Symbiotiques.....	45
5.2.4.	Post-biotiques	45
5.3.	Mécanisme d'action	45
5.4.	Biotiques utilisés en santé humaine	47
5.4.1.	Souches probiotiques	47
5.4.2.	Prébiotiques	47
	<i>Deuxième partie</i>	49

<i>L'évolution du microbiote au cours des premières années de vie : stades de maturation et facteurs d'influence</i>	49
1. Stades de maturation selon l'âge	50
1.1. Premières semaines de vie : colonisation de l'intestin de l'enfant par le microbiote	50
1.1.1. Processus de colonisation	50
1.1.2. Période de colonisation	51
1.2. Premières années de vie (0 à 3 ans) : évolution constitutive et fonctionnelle du microbiote	52
1.2.1. Composition du microbiote	52
1.2.2. Fonction du microbiote	53
1.3. Après 3 ans : vers une stabilisation du microbiote	53
2. Facteurs influençant la composition du microbiote du nouveau-né : aperçu des principaux facteurs	54
2.1. Facteurs prénataux	54
2.1.1. Impact du poids maternel lors de la grossesse : état transitoire et conséquences sur le long terme	55
2.1.1.1. Microbiote maternel et poids : condition avant la grossesse et évolution du poids au cours de la grossesse	55
2.1.1.2. Microbiote du nouveau-né et poids pendant la grossesse	55
2.1.2. Régime alimentaire au cours de la grossesse : les aliments ou de majeurs modulateurs du microbiote	57
2.1.2.1. Régime alimentaire maternel et microbiote maternel	57
2.1.2.2. Régime alimentaire maternel et microbiote du nourrisson	58
2.1.3. Impact de la prise d'antibiotiques ou d'une antibioprophylaxie antimicrobienne prénatale 59	
2.2. Facteurs périnataux	60
2.2.1. Influence du mode d'accouchement : voie basse ou césarienne	60
2.2.1.1. Le microbiote vaginal maternel	60
2.2.1.2. Impact sur la composition du microbiote du nourrisson	61
2.2.1.3. Impact sur la fonction du microbiote du nourrisson	63
2.2.1.4. Persistance dans le temps de l'impact du mode de naissance et conséquences sur la santé du nourrisson	63
2.2.2. Impact de la naissance à terme ou prématurée	64
2.2.2.1. Composition du microbiote des nouveau-nés prématurés	65
2.2.2.2. Fonction du microbiote des nouveau-nés prématurés	66
2.2.2.3. Impact des facteurs conjoints à la prématurité : degré de prématurité, traitement antibiotique, environnement hospitalier	66
2.2.2.4. Persistance de l'impact de la prématurité et effets à long terme	67

2.3.	Facteurs postnataux	68
2.3.1.	Mode d'alimentation : allaitement maternel ou nutrition par lait maternisé.....	68
2.3.1.1.	Lait maternel versus lait maternisé : composition et fonctions	68
2.3.1.2.	Microbiote intestinal des bébés nourris au sein (allaitement) ou au lait maternisé	70
2.3.1.3.	Effet dose-dépendant, persistance dans le temps et lien avec la santé future de l'individu	71
2.3.2.	Le sevrage et l'introduction d'aliments solides : un tournant pour le microbiote.....	72
2.3.2.1.	Impact du sevrage sur le microbiote du nourrisson	72
2.3.3.	Traitement antibiotique après la naissance.....	73
2.3.3.1.	Profil du microbiote après un traitement antibiotique chez le nourrisson.....	73
2.3.3.2.	Lien entre exposition aux antibiotiques chez le nourrisson et impact sur la santé future	74
2.3.4.	Autres facteurs	74
2.3.4.1.	Situation géographique et lieu de vie	75
2.3.4.2.	Présence de frères et sœurs	76
2.3.4.3.	Présence d'animaux de compagnie au sein du foyer	77
2.3.4.4.	Sexe féminin ou masculin	77
2.3.4.5.	Microbiote et génétique.....	77
Troisième partie.....		80
Microbiote et conséquences sur la santé de l'hôte : exemples d'implications du microbiote dans diverses pathologies.....		80
1.	Microbiote intestinal et pathologies gastro-intestinales.....	83
1.1.	L'entéocolite nécrosante.....	83
1.2.	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	84
2.	Microbiote intestinal et perturbations immunologiques	85
2.1.	Allergies et maladies atopiques.....	85
2.2.	Asthme	86
3.	Microbiote intestinal et système nerveux : impact de l'altération du microbiote chez le nourrisson et l'enfant dans l'apparition de maladies psychiatriques et de troubles du comportement.....	87
3.1.	Autisme	87
3.1.1.	Composition du microbiome chez un individu autiste	87
3.1.2.	Autisme, troubles gastro-intestinaux et microbiote	88
3.2.	Autres troubles neurocomportementaux	88
4.	Microbiote et troubles métaboliques : l'exemple de l'obésité.....	89
4.1.	Composition du microbiote et obésité.....	89

4.2. Mécanismes impliqués dans l'obésité	90
Quatrième partie	92
Études interventionnelles – impact de l'apport de pré/pro et symbiotiques chez le nouveau-né.....	92
1. Supplémentation de la mère pendant la grossesse et l'allaitement : intérêt pour le microbiote intestinal de l'enfant.....	94
1.1. Impact de la supplémentation maternelle sur le microbiote du nouveau-né.....	94
1.2. Effets sur la santé du nourrisson.....	95
2. Une supplémentation naturelle : la théorie du baptême bactérien	95
2.1.1. Pratique de l'ensemencement vaginal : recréer les bénéfiques d'un accouchement « naturel »	96
2.1.2. Intérêt de la pratique	96
2.1.3. Risques de la pratique, aspects réglementaires et éthiques	98
3. Supplémentation des nouveau-nés prématurés	99
3.1. Impact d'une supplémentation en probiotiques sur la composition du microbiote intestinal des nouveau-nés prématurés	99
3.2. Impact de la prise de probiotiques sur l'apparition de pathologies du prématuré telles que l'entéocolite nécrosante, les septicémies tardives et sur la mortalité prématurée	100
4. Supplémentation des nourrissons nés à terme	101
4.1. Supplémentation en probiotiques.....	101
4.1.1. Supplémentation en <i>Bifidobactéries</i>	101
4.1.2. Supplémentation en lactobacilles.....	102
4.2. Supplémentation en prébiotiques	103
4.3. Supplémentation en synbiotiques	104
Cinquième partie.....	106
Moduler de façon préventive le microbiote du nourrisson, pratiques actuelles et perspectives d'avenir	106
1. Pratiques actuelles : vision du microbiote et utilisation des probiotiques chez le bébé	108
1.1. Étude de marché : les probiotiques pour nourrisson	108
1.1.1. Tendances consommateurs.....	109
1.1.2. Un marché florissant pour les industriels : évolution de la réglementation en termes d'allégations autorisées	110
1.1.3. Produits sur le marché destinés à la modulation du microbiote	111
1.1.3.1. Denrées alimentaires : aliments diététiques pour nourrissons et enfants	111
1.1.3.2. Biotiques	112
1.2. Recommandations actuelles.....	116
1.3. Pratiques actuelles en officine : questionnaire « Santé du bébé, microbiote intestinal et	

probiotiques ».....	121
1.3.1. Un manque de connaissance et de formation	122
1.3.2. Un conseil chez le bébé dans les indications d’antibiothérapie et de pathologies gastro-intestinales	123
1.3.3. Une tendance croissance à la proposition des probiotiques dans un but préventif chez le bébé en bonne santé.....	123
2. Limites et axes d’amélioration : liens microbiote-santé, qualité des études et des analyses, formation des professionnels de santé	125
2.1. Établir un réel lien entre microbiote intestinal et pathologies.....	125
2.2. Améliorer la qualité des études.....	125
2.2.1. Standardiser les méthodes du prélèvement à l’analyse de l’échantillon	126
2.2.2. Définir des valeurs normales	127
2.2.3. Prendre en considération l’instabilité et la complexité du milieu	128
3. Perspectives : comment moduler le microbiote du nourrisson pour impacter sa santé à long terme ?	128
3.1. Analyser le microbiote de chaque individu et proposer des solutions personnalisées .	129
3.1.1. Une démarche développée aux Etats-Unis	129
3.1.2. Faisabilité et mise en place pratique	131
3.2. Inclure le microbiome dans la médecine de précision	132
3.3. Intégrer le microbiome à la politique des 1000 jours.....	133
3.4. Former et sensibiliser les professionnels de santé	134
<i>Conclusion.....</i>	<i>137</i>
<i>RÉFÉRENCES.....</i>	<i>139</i>
<i>ANNEXES.....</i>	<i>151</i>

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Theodor Escherich (1857-1911), microbiologiste et pédiatre (Schlienger, 2023) ..	20
Figure 2 : Arbre phylogénétique présentant les groupes bactériens principaux ayant des représentants dans la microflore fécale dominante de l'adulte en bonne santé (AFFSA – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, 2005).....	23
Figure 3 : Immunité innée et adaptative (Delneste et al. 2007)	31
Figure 4 : Réaction immunitaire au niveau de l'épithélium intestinal (Boutherin et al. 2017)	33
Figure 5 : Le dialogue direct entre microbiote intestinal et cerveau via les récepteurs NOD2 (Institut Pasteur, 2022) (51)	41
Figure 6 : Caricature d'Illitch Metchnikov en train de produire son remède contre la vieillesse, publiée dans la revue Chanteclair en 1910 (Schlienger, 2023).....	43
Figure 7 : Mécanismes des post-biotiques et exemples de molécules effectrices impliquées (Salminen et al. 2021).....	46
Figure 8 : Représentation schématique des facteurs qui peuvent contribuer à la composition bactérienne de l'intestin, de la grossesse à l'enfance (51)	54
Figure 9 : Comparaison de la composition bactérienne du microbiote des enfants nés par voie basse (vaginally delivered) et par césarienne (caesarean delivered) (Moore & Townsend, 2019).....	62
Figure 10 : Facteurs environnementaux pouvant impacter le microbiote intestinal (Sprockett, Fukami and Relman, 2018).....	75
Figure 11 : Évolution de la composition du microbiote intestinal selon l'âge et les différents facteurs (Ronan et al. 2021)	79
Figure 12 : Rôle du microbiote intestinal du nourrisson (à gauche) et conséquences potentielles à court et à long terme d'une dysbiose microbienne en début de vie (à droite) (Ahearn-Ford, Berrington et Stewart, 2022).....	81
Figure 13 : Mécanismes proposés de communication uni et bi-directionnelle entre le microbiote intestinal et différents organes pouvant être impliqués dans la physiologie et les pathologies chez l'enfant (Ronan et al. 2021)	82
Figure 14 : Risques et conséquences de l'entérocolite nécrosante (Meister et al. 2020)	83
Figure 15 : Overview des rôles du microbiome dans l'obésité (Green et al. 2020).....	90
Figure 16 : Santé, maladies et microbiote au cours de l'établissement du microbiote (Milani et al. 2017)	91
Figure 17 : Pratique de l'ensemencement vaginal (Mueller et al. 2019)	96

Figure 18 : Données marché des probiotiques en France en 2021 (Actif's magazine n°79 Avril/Mai/Juin 2022, p.28)	109
Figure 19 : Illustration de l'Ultra-levure 100mg (Biocodex)	113
Figure 20 : Graphique des réponses à la question "Avez-vous reçu au préalable une formation sur le microbiote ? Si oui, par qui ? (Sondage réalisé auprès de 33 équipes officinales, Août 2023).....	122
Figure 21 : Graphique des réponses à la question "Dans quelles indications proposez-vous des probiotiques pour des bébés ?" (Sondage réalisé auprès de 33 équipes officinales, Août 2023)	123
Figure 22 : Graphique des réponses à la question "Envisageriez-vous de proposer aux parents d'un bébé en bonne santé la prise de pré- ou probiotiques dans un but préventif ? (Échelle de 1 à 10)" (Sondage réalisé auprès de 33 équipes officinales, Août 2023)	124
Figure 23 : Page d'accueil du site Snapi (Octobre 2023)	130
Figure 24 : Différentes fonctionnalités proposées par l'abonnement Snapi (Octobre 2023) .	131
Figure 25 : Étude du microbiote intestinal de la réception d'échantillons de selles à l'identification des espèces (Blottière et al. 2016).....	132
Figure 26 : Logo des 1000 premiers jours (1000-premiers-jours.fr).....	134

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Effets et fonctions du microbiote intestinal (d'après P.Marteau, 2013)	24
Tableau 2 : Composition du microbiote des bébés nés prématurés selon différents facteurs (Collado et al. 2015).....	65
Tableau 3 : Impact de l'administration de probiotiques sur le microbiote intestinal de nouveau-nés prématurés (Underwood et al. 2020).....	100
Tableau 4 : Le marché des biotiques (Strapharm, 2023)	108
Tableau 5 : Tableau des différentes souches probiotiques retrouvées dans les laits infantiles ainsi que leurs proportions selon les différentes catégories de laits (Laits.fr)	112
Tableau 6 : Liste non exhaustive des différentes spécialités à base de biotiques pour nourrissons, bébés et jeunes enfants	116
Tableau 7 : Recommandations pour la prise de probiotiques chez l'enfant (WGO, 2017).....	118
Tableau 8 : Recommandations de l'ESPGHAN quant aux probiotiques dans la prévention et le traitement des affections gastro-intestinales (ESPGHAN, 2022)	119

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

INRAE : Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement

UFC : Unités Formant Colonies

AGCC : Acides Gras à Chaîne Courte

GTP: Guanine TriPhosphate

MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue

NK: Natural Killer

PRR: Pattern Recognition Receptor

PAMP: Pathogen Associated Molecular Patterns

TLR: Toll-Like Receptor

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

ILC: Innate Lymphoid Cells

AHR: Aryl-Hydrocarbène Receptor

SNE : Système Nerveux Entérique

NOD2: Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2

PSA : Polysaccharide A

FOS : Fructo-Oligosaccharide

GOS : Galacto-Oligosaccharide

PAI : Prophylaxie Antimicrobienne Intrapartum

LPS: LipoPolySaccharide

NEC: Necrotizing EnteroColitis

LOS: Late-Onset Sepsis

HMO: Human Milk Oligosaccharides

MC : Maladie de Crohn

RH : Rectocolite Hémorragique

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

EFSA: European Food Safety Authority

WGO: World Gastroenterology Organization

ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

Introduction

Le corps humain est colonisé par de nombreuses espèces de micro-organismes qui peuvent influencer de nombreux mécanismes à la fois métaboliques, développementaux et physiologiques, affectant ainsi indirectement la santé de l'hôte. Ces espèces sont très nombreuses et possèdent des caractéristiques spécifiques, influençant d'une façon variable les processus physiologiques. Plus spécifiquement, le microbiote intestinal et sa composition propre en micro-organismes représente un acteur majeur de la santé humaine par des mécanismes variés : aide à la libération des composés alimentaires au cours de la digestion, stimulation du développement du système immunitaire de l'hôte ou encore participation à la défense contre certains pathogènes spécifiques font partie des principales fonctions exercées par ces partenaires essentiels de la santé humaine. Face au rôle joué par le microbiome dans le fonctionnement du corps humain, la communauté scientifique s'est questionnée quant aux frontières du développement de ce précieux écosystème. Ainsi, la question de la présence d'une fenêtre critique de développement ou fenêtre d'opportunité a émergé : la mise en place du microbiome au début de la vie aurait un fort impact sur le développement du nourrisson et plus globalement sur la santé à court, moyen et long terme. Suivant ce principe, la programmation du microbiome, qui aurait lieu dans les premiers jours de vie, serait influencée par des facteurs environnementaux qui pourraient avoir un impact potentiellement permanent sur des nombreux processus physiologiques et ainsi accroître le risque de développer des pathologies spécifiques au cours de la vie. Cette programmation du microbiome, de la colonisation à la stabilisation, représente un point clé dans l'établissement d'un microbiote équilibré, c'est-à-dire un microbiote associé à un corps humain en bonne santé, à la fois d'un point de vue de la fonction comme de la composition. Il serait ainsi pertinent de moduler de façon préventive le microbiote du nourrisson, au moment de la mise en place de celui-ci, afin d'éviter par la suite des pathologies chez l'individu. En effet, ce travail se questionne sur l'intérêt de la modulation préventive du microbiote du nourrisson par la correction d'éventuels déséquilibres dans le but de prévenir l'apparition de pathologies à court, moyen et long terme.

Première partie

Microbiote et probiotiques : histoire, définitions et mécanismes d'action

1. Microbiote et microbiome

Notre organisme abrite de nombreux microbiotes : vaginal, cutané, intestinal... Désormais largement connus du grand public, les microbiotes sont aujourd'hui encore au centre des recherches scientifiques, notamment pour leurs implications en santé humaine. Cependant, ces écosystèmes, et notamment le microbiote intestinal, n'ont pas toujours été connus par les scientifiques et le grand public. La recherche sur le microbiome, de manière plus globale, a en effet été par le passé limitée par les techniques disponibles. Dernièrement, elle a évolué très rapidement grâce à l'arrivée d'outils de séquençage plus pointus et plus rapides.

1.1. Histoire du microbiote : identification, caractérisation, et analyse fonctionnelle

Les bactéries sont souvent associées à leur aspect pathogène. En effet, depuis la découverte en 1928 du premier antibiotique, la pénicilline G, par Alexander Fleming, l'objectif était d'éradiquer ces agents pathogènes afin d'éviter de nombreuses maladies. Cependant, dans les années 1940 aux États-Unis, Robert Hungate, découvre une technique permettant de cultiver des bactéries anaérobies (ici issues d'un compartiment digestif de bovin), lui offrant ainsi la possibilité de les caractériser et de comprendre leur intérêt en santé humaine (2). C'est grâce à cette découverte que les connaissances autour du microbiote vont ainsi pouvoir s'élargir, jusqu'ici limitées par les techniques existantes.

1.1.1. Années 1980 : découverte des fonctions bactériennes

En 1980, le modèle bovin continue d'être étudié afin de comprendre comment les micro-organismes présents dans leur système digestif peuvent participer à des fonctions majeures de la digestion telles que la cellulolyse (digestion des fibres). Ainsi, il est démontré qu'il existe non seulement des micro-organismes vivant de manière commensale au sein du système digestif mais que ces micro-organismes possèdent également des fonctions essentielles comme la production d'enzymes permettant la dégradation de fibres alimentaires (3).

1.1.2. Années 1990 : caractérisation des bactéries du microbiote humain

Au cours des années 1990, la question d'un parallèle avec le système digestif humain se pose : il existe bien une flore intestinale, comme chez les bovins, au niveau du tractus gastro-intestinal humain. Ce terme « flore intestinale » disparaîtra par la suite, conséquence de la reclassification des bactéries (jusqu'ici qualifiées de végétaux), distinguant les bactéries des eucaryotes et des archées. Le séquençage ADN (Acide DésoxyriboNucléique), nouvelle technique moléculaire, permet également de mieux comprendre le rôle des bactéries au sein du système digestif. En 1997, le premier séquençage de *Bacillus subtilis*, une bactérie lactique, est publié dans *Nature* (4). L'apport de cette technique moléculaire est alors fondamental dans la caractérisation du microbiote, permettant de caractériser l'intégralité du génome bactérien y compris celui de bactéries difficilement cultivables car sensibles à l'oxygène. Une fois que les techniques de caractérisation ont pu être développées, une dernière étape clé fut nécessaire pour comprendre l'importance du microbiote : associer microbiote et cellules, c'est-à-dire comprendre comment fonctionne le microbiote et comment ce dernier cohabite avec les cellules intestinales et l'ensemble des cellules de l'hôte.

1.1.3. Années 2000 : la métagénomique fonctionnelle au service de la compréhension du dialogue bactérie-cellules

Dans les années 2000, une nouvelle méthode voit le jour : la métagénomique fonctionnelle, consistant en l'analyse des interactions entre les cellules du corps et les micro-organismes du microbiote. Pour cela, des morceaux de génomes de bactéries intestinales sont incorporés dans une espèce bactérienne : *Escherichia coli*. Ainsi, des milliers de clones sont obtenus et mis en contact avec les cellules humaines, capables d'émettre de la lumière ou de la couleur quand un dialogue s'installe. Cette approche consiste à isoler l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) de l'ensemble des bactéries de l'échantillon (c'est-à-dire l'ADN métagénomique) et de le segmenter en fragments contenant environ 40 gènes bactériens. Ces fragments d'ADN sont ensuite clonés dans un fosmide (vecteur) lui-même transfecté dans une bactérie facilement cultivable telle qu'*Escherichia coli*. Un clonage est ensuite effectué afin d'obtenir des clones métagénomiques de 20 à 70 000 clones. Des méthodes de criblage à haut débit sont ensuite réalisées afin d'identifier des gènes portant la fonction recherchée, c'est-à-dire l'activation de voies de signalisation dans les cellules humaines (5).

Cela permet ainsi d'observer l'impact de certains gènes microbiens sur le fonctionnement des cellules humaines. En mars 2010, un nouveau pas est franchi dans la compréhension du microbiote : un premier catalogue de 3,3 millions de gènes est publié dans la revue *Nature*, fruit du travail de plusieurs années de recherche dans le cadre du projet ANR MétaHit, coordonné par Stanislav Dusko Erlich (6). Une seconde version complétée est publiée en 2014, offrant le décryptage de plus de 10 millions de gènes. Grâce à ces travaux, la compréhension du microbiote humain est améliorée :

- o 1) Tous les êtres humains n'ont pas le même microbiote mais il existe trois grands types de microbiotes, appelés entérotypes, c'est-à-dire trois organisations écologiques dominées chacune par un genre bactérien particulier : *Bacteroides*, *Ruminococcus* et *Prevotella*.
- o 2) Certains microbiomes présentent une diversité de gènes riche et d'autres une diversité plus pauvre.

Ainsi, la communauté scientifique s'est questionnée sur la présence d'un lien entre microbiote et apparition de certaines pathologies, encore source de questionnements : microbiote et diabète de type 2, microbiote et obésité, microbiote et maladies neuropsychiatriques ou encore microbiote et maladies inflammatoires intestinales.

1.1.4. Aujourd'hui : des projets pour mieux comprendre les liens du microbiote avec notre santé

En 2022, le French Gut, nouveau projet dirigé par l'INRAE (Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'alimentation et l'Environnement) a vu le jour et a pour objectif de collecter d'ici 2025 les selles de 100 000 volontaires ainsi que les données nutritionnelles et cliniques associées et de les analyser pour mieux comprendre ce qu'est un microbiote intestinal sain et quelles sont les altérations observées en cas de maladies. Ainsi, il s'agirait in fine d'ouvrir la voie à des thérapies innovantes pour traiter des maladies chroniques (diabète, obésité, cancer...) et des troubles neurodéveloppementaux (7). Cela s'inscrit dans la médecine moderne, c'est-à-dire une médecine davantage préventive plutôt que curative : aller vers une nutrition préventive et utiliser le microbiote comme levier pour prévenir certaines pathologies mais également pour le moduler de façon préventive, notamment au moment de sa mise en place chez le nourrisson.

1.1.5. Microbiote et pédiatrie : identification de l'implication du microbiote dans la santé du nourrisson

L'implication du microbiote dans la santé de l'enfant est un sujet qui intéresse les scientifiques depuis de nombreuses années. Dès 1883, Theodor Escherich ([Figure 1](#)), pédiatre et microbiologiste allemand s'implique dans l'étude de la « microflore intestinale et du lait maternel » (microbiote). Il décrit alors 19 espèces de bactéries dans les selles d'enfants en bonne santé dont *Bacterium coli commune*, actuellement *Escherichia coli*. Il promeut dans un ouvrage paru en 1886 le rôle crucial des bactéries dans les processus physiologiques et physiopathologiques de la digestion en détaillant la composition bactérienne du tractus intestinal des nourrissons et la transformation de cette flore dès la naissance (8).



Figure 1: Theodor Escherich (1857-1911), microbiologiste et pédiatre (Schlienger, 2023)

En 1900, Henry Tissier mit en évidence la présence de bactéries « bifides » (en forme de Y) dans les selles de nourrissons en bonne santé nourris exclusivement au lait maternel. En effet, il remarque que *Bacillus bifidus communis* (*Bifidobactérie*) est largement plus présente que *Bacterium coli commune* avant la diversification alimentaire : la rareté de cette bactérie dans la diarrhée du nourrisson le pousse à l'hypothèse que l'administration de ces bactéries à des nourrissons souffrant de diarrhées pourrait rétablir un équilibre entre les espèces et favoriser le bon fonctionnement du système digestif en neutralisant les bactéries protéolytiques responsables de symptômes. Ainsi, il administra deux cuillères à café par jour d'une culture pure de *Bacillus acidipalatici* à des enfants souffrant de diarrhées : ce fut un succès qui fut confirmé par l'administration fructueuse de ce même traitement (à plus fortes doses) chez des patients adultes (9).

1.2. Microbiote, microbiome, holobionte : définitions

1.2.1. Microbiote

Le microbiote correspond à une communauté de micro-organismes (bactéries, archées, virus et champignons) qui peuplent différentes zones de notre corps (peau ou diverses cavités) comme la sphère vaginale, orale ou encore intestinale. Les bactéries sont les micro-organismes les plus abondants de ces différents écosystèmes. L'organe où l'on retrouve la plus grande communauté de micro-organismes est le tractus gastro-intestinal et plus spécifiquement l'intestin (10).

1.2.2. Microbiome

Le microbiome quant à lui représente l'ensemble des micro-organismes ainsi que leurs génomes (c'est-à-dire le métagénome du microbiote) mais aussi les molécules qu'ils produisent : composants de structures, métabolites et produits dérivés de l'interaction entre les micro-organismes et l'hôte (11).

1.2.3. Holobionte

Du grec *holos* « tout » et *bios* « vie », le terme holobionte correspond à une entité vivante naturelle constituée d'un organisme supérieur (c'est-à-dire pluricellulaire), appelé hôte et de son microbiote. C'est une approche globale de l'hôte et des micro-organismes qui lui sont associés, considérant également l'impact des autres micro-organismes constituant de son environnement, et permettant de comprendre les interactions entre les différentes parties prenantes (12).

1.2.4. Eubiose et Dysbiose

La dysbiose est un état de déséquilibre du microbiome intestinal. Elle est à mettre en opposition à l'eubiose qui correspond à un « état normal » du microbiome.

Les états dysbiotiques peuvent être liés à des états pathologiques dans de nombreux cas comme dans le cas de maladies inflammatoires intestinales (colite ulcéreuse, syndrome du côlon irritable), de maladies auto-immunes (sclérose en plaque, asthme) ou encore de maladies neurodégénératives (13), bien qu'il soit actuellement difficile de déterminer quelle est la cause et la conséquence.

2. Le microbiote intestinal : composition et fonctions

Le microbiote intestinal correspond à l'ensemble des micro-organismes situés au niveau de l'intestin (intestin grêle et gros intestin). Ce dernier ne contient pas moins de 10^{14} micro-organismes, c'est-à-dire autant que le nombre de cellules constitutives de notre corps. Il est principalement localisé dans l'intestin grêle et le côlon, à la fois au niveau de la lumière du tube digestif mais aussi au sein même du mucus intestinal recouvrant la paroi intérieure de l'intestin. Son poids total représenterait près de 1 à 2kg (10).

2.1. Composition générale

Le microbiote intestinal est relativement diversifié (Figure 2). En effet, 2000 espèces distinctes ont pu être identifiées dans l'intestin humain, bien qu'on estime que chaque individu soit porteur de plus de 100 espèces en moyenne au sein de son intestin (14). Les espèces retrouvées au sein du microbiote intestinal correspondent à quatre phyla bactériens : *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* et *Actinobacteria* (15). On retrouve la présence majoritaire de certains genres :

- *Firmicutes*: *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Lactobacillus*...
- *Bacteroidetes* : *Bacteroides*...
- *Actinobacteria* : *Bifidobacterium*...
- *Proteobacteria* : *Escherichia*, *Desulfovibrio*, *Helicobacter*...

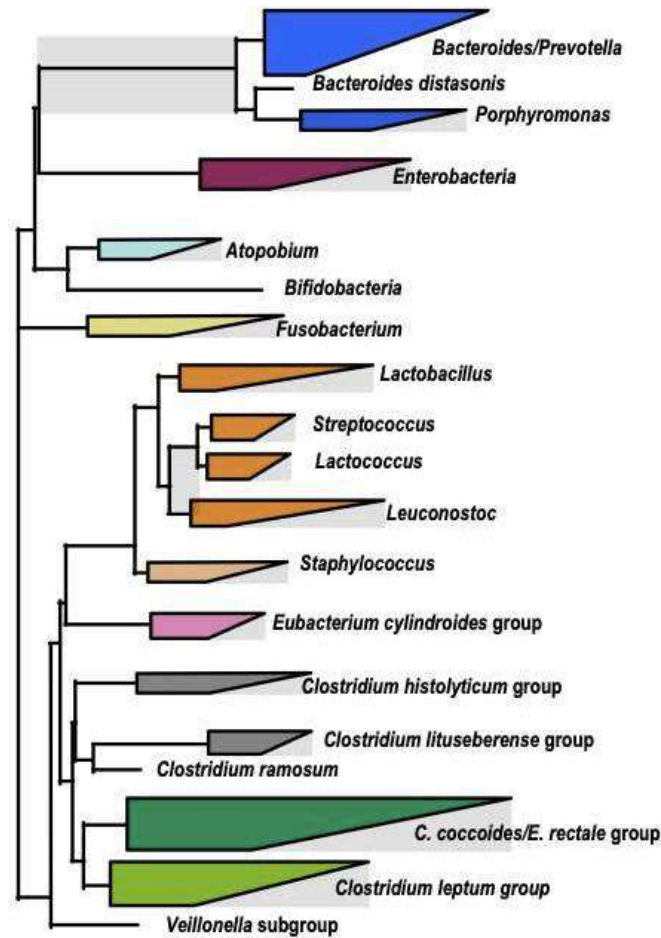


Figure 2 : Arbre phylogénétique présentant les groupes bactériens principaux ayant des représentants dans la microflore fécale dominante de l'adulte en bonne santé (AFFSA – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, 2005)

Les *Firmicutes* (60-75%) et les *Bacteroidetes* (30-40%) représentent les deux phyla dominants du microbiote. Ces phyla se répartissent différemment selon les différentes parties de l'intestin : par exemple, les *Streptococcus* sont les espèces les plus présentes au niveau de l'estomac tandis que les *Bacteroides* prédominent dans le gros intestin. Au niveau du nombre d'unité formant colonies (UFC), la concentration du microbiote évolue dans un sens croissant, de la bouche à l'anus. Ainsi, la partie représentant la population microbienne la plus importante se trouve au niveau du gros intestin avec une concentration en micro-organismes atteignant les 10^{11} UFC/g de selles. En effet, ce milieu est idéal pour le développement de bactéries de par la diminution de l'acidité et la raréfaction de l'oxygène en descendant le long du tractus digestif.

2.2. Rôles physiologiques

Le microbiote intestinal possède un rôle central dans le maintien et la promotion de la santé de l'hôte grâce à différentes fonctions physiologiques. Certains micro-organismes peuvent avoir un effet direct (par production enzymatique par exemple) ou bien par effet indirect, c'est-à-dire que l'hôte détecte la présence du micro-organisme et modifie sa physiologie en réponse à cette détection. Ces fonctions bactériennes peuvent être communes à des phyla ou des groupes ou peuvent être restreintes à certaines espèces. Les principales fonctions du microbiote intestinal sont récapitulées dans ce tableau (Tableau 1).

Fonctions	Exemples
<i>Effet barrière et défense</i>	<ul style="list-style-type: none">• Exclusion compétitive• Modulation des défenses innées• Immunomodulation locale et systémique
<i>Fonctions métaboliques</i>	<ul style="list-style-type: none">• Synthèses• Dégradations• Transformations
<i>Effets trophiques</i>	<ul style="list-style-type: none">• Sur le système immunitaire• Sur les muqueuses et le système digestif
<i>Neuromodulation</i>	<ul style="list-style-type: none">• Sur le transit intestinal• Sur la sensibilité viscérale• Au niveau central

Tableau 1 : Effets et fonctions du microbiote intestinal (d'après P.Marteau, 2013)

2.2.1. Maintien de l'équilibre du tractus digestif, de l'intégrité membranaire et fonction de barrière face aux micro-organismes pathogènes

Dans la lumière intestinale, une compétition a lieu entre les pathogènes et les bactéries commensales constitutives du microbiote, tant au niveau des nutriments que pour les sites d'adhérence épithéliaux. En effet, plusieurs mécanismes participent à cet « effet barrière » :

- Exclusion compétitive de micro-organismes entre eux : par consommation des mêmes substrats, occupation des mêmes sites d'adhésion ou encore sécrétion de métabolites comme des acides ou des bactériocines (protéines ou complexes de protéines avec une activité bactéricide contre des espèces proches de la souche productrice (16))
- Stimulation des défenses innées ou immunomodulation avec renforcement des sécrétions de défensines ou d'immunoglobulines par exemple (17)
- Modulation de sécrétion du mucus : reconnaissance par les cellules humaines des molécules microbienne grâce aux récepteurs TOLL-like et NOD-like en différenciant les organismes pathogènes et non pathogènes, régulation des réactions inflammatoires et immunes via notamment la voie NFκB (18)

2.2.2. Fonctions métaboliques : dégradation, transformation et synthèse

Les substrats apportés aux micro-organismes leur permettant d'obtenir l'énergie nécessaire à leur croissance et à la production de métabolites sont principalement de nature glucidique et protéique, contenus dans les fibres alimentaires non digérées par l'hôte lors de leur passage dans le tractus digestif supérieur. Ainsi, l'alimentation constitue un véritable facteur environnemental susceptible d'influencer l'équilibre du microbiote selon la nature et la quantité des substrats issus du régime alimentaire choisi par l'individu. De nombreux métabolites fermentaires synthétisés par le microbiote intestinal sont absorbés puis utilisés par l'hôte. Ils sont majoritairement bénéfiques mais peuvent avoir dans certains cas un effet délétère pour l'hôte. En effet, parmi les fonctions du microbiote, on retrouve des capacités métaboliques telle que la fermentation des substrats. Cette fermentation est variable selon la nature des substrats disponibles, pouvant avoir une origine exogène, c'est-à-dire issus des fibres alimentaires ou bien endogène, c'est-à-dire produits par l'hôte.

Ainsi, la diversité des substrats disponibles pour la fermentation est telle qu'elle permet le maintien de la biodiversité bactérienne au sein du microbiote (19). Suite à la fermentation colique, une grande variété de métabolites sont produits par le processus de fermentation microbienne :

- Des acides gras à chaîne courte (AGCC) : acétate, propionate, butyrate
- Des gaz : hydrogène, dioxyde de carbone, méthane
- De l'ammoniac

Cette production de métabolites est permise par différentes espèces bactériennes ayant des activités complémentaires.

2.2.2.1. Métabolisme des glucides : processus de fermentation

Différents groupes bactériens participent au métabolisme des glucides permettant une dégradation anaérobie des polymères glucidiques en métabolites fermentaires. En effet, 10 à 60g de glucides fermentescibles parviennent au côlon chaque jour. Dans un premier temps, les différents polymères sont fragmentés en petits oligosides grâce à différentes hydrolases de type polysaccharidase, glycosidase etc. Ce sont des enzymes produites par les bactéries du microbiote intestinal, et plus spécifiquement du côlon et appelées enzymes fibrolytiques. Les bactéries capables de produire ces enzymes appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia*. Dans un second temps, les bactéries glycolytiques transforment les glucides obtenus en pyruvate par la voie de la glycolyse. Enfin, le pyruvate est lui-même transformé par le biais de diverses voies métaboliques en acides gras à chaînes courtes (AGCC), produits finaux de la fermentation : l'acétate (produit par les *Bacteroides* et *Clostridium*), le propionate (produit par les *Bacteroides*, *Propionibacterium* et *Veillonella*) et le butyrate (produit par les espèces des genres *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Roseburia* et *Faecalibacterium*). Les acides gras à chaîne courte sont des acides gras organiques comprenant 1 à 6 carbones en leur sein. Rapidement absorbés par la muqueuse intestinale, ils possèdent des propriétés spécifiques. D'une manière générale, les AGCC sont largement impliqués dans de nombreux processus physiologiques et métaboliques et sont de plus en plus étudiés, notamment pour leur impact sur le système immunitaire. Par exemple, le propionate est impliqué dans la modulation de la production hépatique de cholestérol (20). Dernièrement, c'est leur rôle dans la fonction neuro-immunoendocrine et notamment leur impact sur la physiologie cérébrale et sur le comportement qui a été mis en lumière (21).

Cependant, les mécanismes par lesquels ces métabolites bactériens impactent la physiologie humaine n'ont pas encore été totalement élucidés.

2.2.2.2. Métabolisme des gaz

Lors des processus fermentaires, l'hydrogène est produit en grande quantité. Ainsi, son élimination quotidienne est essentielle pour permettre de maintenir une efficacité du processus fermentaire. Elle peut avoir lieu grâce à l'émission de gaz rectaux ou lors de la respiration (voie pulmonaire) mais peut également avoir lieu par transformation in situ par des bactéries du microbiote du côlon. Ces bactéries sont dites hydrogénotrophes et transforment l'hydrogène en méthane, en acétate ou bien en sulfures. Les gaz en excès peuvent être mal tolérés par l'individu, mais ils possèdent également des propriétés bénéfiques pour l'hôte tels que la réduction de la charge osmotique colique (diminuant le risque de diarrhée) et servent également de nutriments pour les colonocytes (22).

2.2.2.3. Métabolisme des protéines

Le métabolisme des protéines fait intervenir plusieurs espèces ayant des rôles différents dans le processus de métabolisation. Cette biodégradation est moins importante (en termes de quantité) que celle des glucides mais elle est fondamentale car les protéines représentent la principale source azotée des bactéries coliques. C'est en réalité les acides aminés, issus de la dégradation protéique et non absorbés, qui vont être fermentés par les bactéries intestinales. Ces acides aminés issus de la dégradation protéique peuvent même être utilisés comme principale source d'énergie chez certaines espèces ne fermentant pas les glucides, issus des genres *Veillonella*, *Fusibacterium* ou encore *Clostridium* (19). En effet, la fermentation des acides aminés permet à la fois la production de métabolites mais aussi d'énergie pour les cellules. Les métabolites peuvent avoir un impact sur le métabolisme humain, notamment au niveau du système immunitaire et nerveux. Par exemple, l'indole, produit à partir d'un acide aminé, le tryptophane, est bénéfique pour le système nerveux en améliorant le développement neural (23).

2.2.2.4. Métabolisme des lipides

Les lipides présents dans la lumière colique présentent des origines variées : lipides non absorbés dans l'intestin grêle, lipides provenant de la desquamation des colonocytes ou encore lipides bactériens. Ils vont être transformés (par hydrolyse, oxydation, réduction etc...) grâce aux bactéries du microbiote intestinal. En effet, la déconjugaison des acides biliaires par les bactéries du microbiote augmente leur liposolubilité ce qui les rend nettement plus absorbables par la muqueuse colique et permet leur circulation entéro-hépatique (24).

2.2.3. Fonction de synthèse du microbiote

Certaines bactéries commensales telles que les *Bifidobactéries* peuvent synthétiser des vitamines. C'est notamment le cas de la vitamine B9 (ou folate) qui peut être synthétisée par différentes espèces appartenant aux *Bifidobactéries*, en proportions différentes selon les espèces (par exemple, *Bifidobacterium bifidum* est une espèce produisant largement la vitamine B9 tandis que *Bifidobacterium breve* en produit moins). La riboflavine ou vitamine B2 peut également être synthétisée à partir de guanosine triphosphate (GTP) et de D-ribulose 5-phosphate par réactions enzymatiques par les espèces *Bacillus subtilis* ou encore *Escherichia coli*. D'autres vitamines comme la vitamine B12 ou encore la vitamine K peuvent également être produites par des espèces bactériennes commensales (25).

3. Microbiote et fonction immunitaire : le dialogue hôte-bactéries

Le système immunitaire est un système complexe permettant notamment de réagir lors de l'introduction d'agents pathogènes dans notre organisme. Il correspond à un vaste réseau composé des organes lymphoïdes, de cellules, de facteurs humoraux et de cytokines, disposant chacun d'un rôle clé et interagissant ensemble afin d'établir une réponse immunitaire efficace. Le rôle premier du système immunitaire est de défendre l'organisme de différents agents pathogènes par le biais de différentes fonctions, en reconnaissant puis en éliminant les molécules étrangères.

Cependant, son rôle est ambivalent car il doit également faire preuve de tolérance envers ce qui n'est pas pathogène comme les nutriments de l'alimentation ou encore les bactéries du microbiote intestinal. En effet, près de 70% du système immunitaire se situe au niveau intestinal. Les cellules immunitaires de l'intestin doivent donc faire preuve de tolérance envers le microbiome. Pour cela, une relation symbiotique a lieu entre le microbiome et le système immunitaire : ce dialogue est essentiel au maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale (26). Les interactions mutualistes sont ainsi régulées par le système immunitaire de l'homme. En effet, le dialogue est initié à la naissance, lors de la colonisation (voir Partie 2 - 1.1), qui induit le recrutement de multiples facteurs cellulaires qui coopèrent avec l'épithélium pour construire une barrière intestinale efficace dans le but de contenir les bactéries dans la lumière intestinale.

3.1. Effets trophiques du microbiote sur la muqueuse intestinale et le système immunitaire

Le microbiote possède un effet trophique sur son environnement. En effet, il contribue à la nutrition et à la croissance des organes et des tissus, en exerçant notamment un effet bénéfique sur la muqueuse intestinale et sur le système immunitaire. Dès la naissance, le microbiote permet la stimulation du système immunitaire associé aux muqueuses ou MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) (27). Une expérience comparant des souris dont on avait enlevé le microbiote et des souris avec un microbiote normal a montré l'absence de développement du système immunitaire des muqueuses intestinales chez les souris sans microbiote. En effet, elles présentaient un développement fortement diminué des plaques de Peyer, un nombre très réduit de plasmocytes producteurs d'IgA (Immunoglobuline A) et de lymphocytes TCD4+ dans la lamina propria. Ces altérations ne se limitaient pas aux structures immunitaires de la muqueuse mais avaient également touché la rate ou encore les ganglions lymphatiques avec une structure altérée mais aussi une diminution des taux d'IgG (Immunoglobuline G) dans le sérum (28). Ainsi, cela prouve le très large impact des bactéries intestinales sur les organes lymphoïdes, à la fois au niveau local (muqueuse intestinale) mais aussi au niveau systémique. En effet, les bactéries commensales participent à l'éducation du système immunitaire permettant de résister aux différents pathogènes auxquels l'intestin peut être confronté.

Malgré la barrière de mucus séparant les bactéries commensales de l'épithélium intestinal, il existe un dialogue entre le microbiote et les cellules du système immunitaire. Par exemple, la sécrétion de métabolites tels que les AGCC entraîne la différenciation des cellules immunitaires par diffusion à travers le mucus et via les cellules M (29).

3.2. Immunité innée et adaptative : deux systèmes complémentaires

Le système immunitaire possède deux systèmes : l'immunité innée et l'immunité adaptative, différant tous deux par la rapidité et la spécificité de la réaction mise en place. Bien que ces parties soient considérées comme distinctes, elles sont complémentaires et communiquent entre elles afin de maintenir leur rôle de barrière envers les pathogènes tout en tolérant les bactéries commensales du microbiote.

3.2.1. Immunité innée

La réponse immunitaire innée correspond à la première ligne de défense du système immunitaire. Elle permet une réponse rapide et non spécifique. C'est une réponse extrêmement conservée entre les êtres vivants, témoignant de sa haute importance dans la survie et le maintien de l'intégrité de l'hôte. Elle met en jeu de nombreuses cellules du système immunitaire tels que les macrophages, les cellules dendritiques ou encore les cellules NK (Natural Killer) mais aussi des cellules résidentes, épithéliales ou endothéliales. De nombreuses molécules participent également à cette défense innée comme les récepteurs membranaires (Toll-like par exemple) ou encore des molécules solubles (telles que les cytokines et chimiokines). Au cours de la réaction immunitaire innée, les agents infectieux vont être reconnus par les cellules phagocytaires (macrophages et cellules dendritiques). Les phagocytes expriment à leur surface des récepteurs PRR (Pattern Recognition Receptors) leur permettant de reconnaître et d'internaliser les agents infectieux par reconnaissance des PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns). Il existe différents types de ces récepteurs et parmi eux, on retrouve les récepteurs TLR (Toll-Like Receptors) regroupant 13 récepteurs.

Certains de ces récepteurs ont pour ligand des motifs bactériens tels que le récepteur TLR 2 ayant pour ligand l'aide lipoteichoïque du peptidoglycane des bactéries à Gram positif, TLR 4 se liant au lipopolysaccharide des bactéries à Gram négatif ou encore TLR 5 dont le ligand est la flagelline des bactéries mobiles. On peut également citer TLR 9, ayant pour ligand les motifs CpG non méthylés caractéristiques de l'ADN bactérien (30). Ces récepteurs sont impliqués soit dans l'internalisation de l'agent infectieux qui aboutit par la suite à sa destruction soit à l'activation de cellules immunitaires : ainsi, ils jouent un rôle d'interface moléculaire entre la phase de reconnaissance des agents pathogènes et la phase de production d'une réponse immune protectrice. Lorsqu'un agent pathogène pénètre au sein de l'organisme, les cellules de l'immunité activées via les récepteurs de signalisation TLR produisent une variété de molécules : bactéricides, chimiokines mais également cytokines pro inflammatoires. Un relais va alors s'établir entre la réponse immunitaire innée et adaptative. Les antigènes capturés par les cellules dendritiques sont présentés dans les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH. Les cellules dendritiques qui ont précédemment été activées par les ligands des TLR subissent ainsi un processus de maturation où l'on observe une augmentation d'expression des molécules de costimulation permettant l'activation des lymphocytes T naïfs. Les cellules dendritiques migrent alors vers les ganglions proximaux où elles rencontrent les lymphocytes T spécifiques des antigènes microbiens impliqués dans le processus immunitaire. Les lymphocytes T activés par les cellules dendritiques se divisent et se différencient finalement en cellules effectrices (Figure 3) (31).

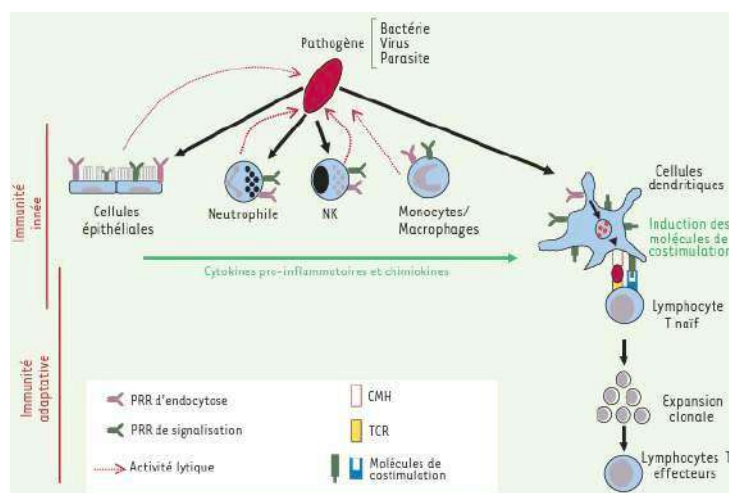


Figure 3 : Immunité innée et adaptative (Delneste et al. 2007)

PRR (Pattern recognition receptor), CMH (Complexe majeur d'histocompatibilité), TCR (T Cell receptor)

3.2.2. Immunité adaptative

L'immunité adaptative est une réponse plus spécifique. Elle fait intervenir des réactions mettant en jeu les lymphocytes B et T qui agissent de manière précise sur les antigènes de l'agent pathogène. Sa spécificité d'action lui confère une plus lente mise en place, avec un délai pouvant aller de quelques jours à quelques semaines pour se développer. Cependant, elle possède une mémoire lui permettant d'agir plus rapidement lors d'un nouveau contact avec le pathogène concerné. Les lymphocytes B et T possèdent des récepteurs spécialisés permettant leur prolifération et leur différenciation en lymphocytes B et T effecteurs lors de la reconnaissance d'un ou plusieurs antigènes spécifiques de leurs récepteurs (32).

3.3. Protection de l'hôte vis-à-vis des micro-organismes : mécanismes de régulation et de défense

Afin de permettre une cohabitation optimale entre l'hôte et les bactéries commensales du tube digestif, ces dernières sont maintenues au sein de la lumière intestinale permettant ainsi un maintien de l'homéostasie intestinale. Ceci est permis grâce à deux mécanismes de barrière : les barrières physiques au sein des diverses structures intestinales et les cellules immunes situées au niveau de la lamina propria et des différents tissus lymphoïdes associés. En effet, la lamina propria contient une des plus grandes et des plus diversifiées communautés de cellules immunitaires (lymphocytes et cellules myéloïdes).

3.3.1. L'épithélium intestinal : rôle de barrière de première ligne

Un des principaux enjeux de la cohabitation entre le microbiote et le système immunitaire est de réussir à, à la fois être tolérant vis-à-vis des bactéries commensales, tout en continuant de maintenir une réponse efficace envers les pathogènes. Ainsi, les bactéries commensales sont généralement localisées exclusivement dans la lumière intestinale, alors que les bactéries pathogènes peuvent, elles traverser le mucus et adhérer à l'épithélium intestinal. Cet épithélium intestinal possède un rôle clé pour le système immunitaire intestinal. Il est constitué de cellules épithéliales possédant des récepteurs de l'immunité innée (29).

Ces cellules épithéliales intestinales constituent le premier rempart face aux bactéries grâce à une barrière physico-chimique très efficace et une capacité de renouvellement extrêmement rapide en cas d'agression permise par la présence de cellules souches au fond des cryptes (33). De plus, les cellules de Paneth ainsi que les entérocytes participent activement à la réduction du contact bactéries/épithélium en produisant des peptides antimicrobiens (34). Les cellules M, capables de collecter les antigènes sont également présentes au niveau de l'épithélium intestinal. Elles permettent l'acheminement des antigènes des bactéries pathogènes par le biais des plaques de Peyer sous-jacentes jusqu'aux cellules présentatrices d'antigènes (telles que les cellules dendritiques, les macrophages ou encore les lymphocytes B) situées dans la lamina propria, le tissu conjonctif sous-jacent à l'épithélium intestinal. Par la suite, les cellules présentatrices d'antigènes peuvent activer diverses cellules de la réponse immunitaire innée (comme les lymphocytes T NK) et adaptative (lymphocytes T) (Figure 4) (29).

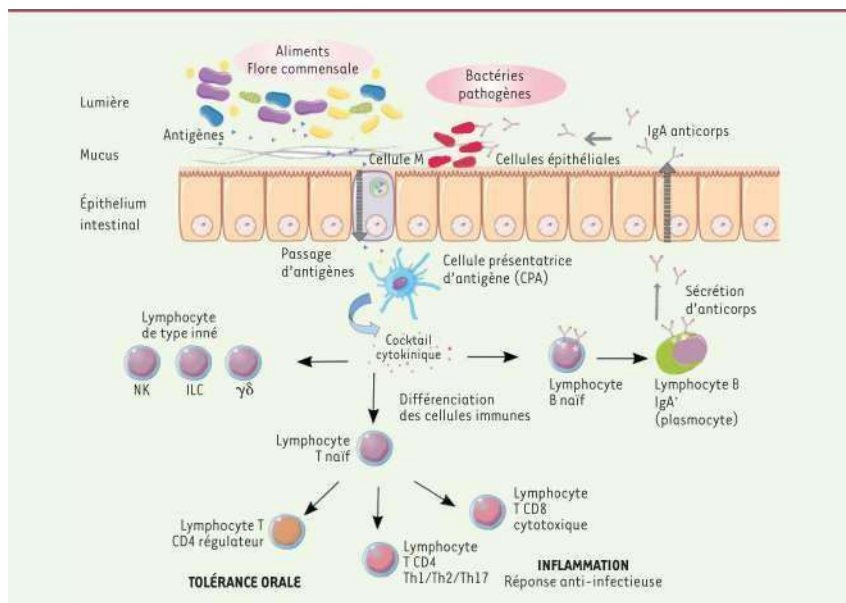


Figure 4 : Réaction immunitaire au niveau de l'épithélium intestinal (Boutherin et al. 2017)

Dans le cas de bactéries pathogènes, suite aux signaux de l'immunité innée, la réponse adaptative peut-être ensuite activée : les diverses cytokines sécrétées ainsi que les molécules de surface libérées conditionnent la différenciation des cellules du système adaptatif en cellules effectrices. Différentes sous-populations de lymphocytes T et B peuvent être mises en jeu suivant le mode d'infection ainsi que la nature du pathogène. Dans le cas des lymphocytes B, ils se différencient en plasmocytes sécrétant des anticorps.

Au niveau de la muqueuse intestinale, ce sont principalement les anticorps de type IgA qui vont passer la barrière épithéliale et se lier aux micro-organismes présents afin de limiter la colonisation de l'épithélium et faciliter leur élimination. Pour les lymphocytes T effecteurs, on retrouve les lymphocytes T CD4⁺ auxiliaires, capables de recruter et d'activer d'autres lymphocytes et les T CD8⁺ cytotoxiques éliminant les cellules infectieuses. Au sein des TCD4⁺, on retrouve plusieurs sous populations dont les lymphocytes Th17 permettant la protection contre les pathogènes extra-cellulaires et jouant un rôle essentiel dans l'immunité mucoale en stimulant la réponse inflammatoire. Dans le cas des bactéries commensales, le maintien au niveau de la lumière intestinale permet d'éviter la mise en place d'une réponse au contact des cellules immunitaires. En plus des autres structures barrières vu précédemment, l'épaisse couche de mucus sécrétée par les cellules à mucus permet la formation d'un film muqueux possédant un rôle de protection des cellules épithéliales grâce à ses deux couches :

- Une couche externe fluide où s'accumulent les bactéries qui y puisent les ressources nécessaires pour leur croissance
- Une couche interne très dense et quasiment stérile qui permet de limiter les contacts directs bactéries/surface épithéliale

Cela permet donc le maintien des bactéries dans la lumière intestinale. Ainsi, l'induction immunitaire réalisée par les bactéries commensales se limite à la muqueuse intestinale et ne peut induire une réponse systémique (28). Enfin, les jonctions serrées jouent également un rôle dans la séquestration de la réponse immunitaire au niveau local. En effet, certains métabolites microbiens possèdent la capacité de moduler ces jonctions serrées. C'est par exemple le cas du métabolite indole qui peut favoriser la fortification de la barrière épithéliale en régulant les jonctions serrées et les protéines du cytosquelette (35). Bien que les bactéries intestinales soient ignorées par le système immunitaire en restant de façon localisée au niveau digestif, certains produits issus de la dégradation bactérienne peuvent atteindre la circulation générale et ainsi, comme vu précédemment, avoir un impact sur les structures lymphoïdes secondaires et sur les concentrations en immunoglobulines dans le sérum.

3.3.2. Les cellules immunes hématopoïétiques : seconde ligne de défense

Les cellules immunes hématopoïétiques sont disséminées dans la zone sub-épithéliale c'est-à-dire la lamina propria (encore appelée le chorion). Elles exercent une coopération avec l'épithélium intestinal afin de renforcer leur rôle commun de barrière.

3.3.2.1. Cellules immunes innées intestinales

Au sein de la lamina propria, on retrouve très majoritairement des macrophages $CD11b^+CX_3CR1^{hi}$. En plus de leur activité phagocytaire, ils possèdent la capacité de produire de l'interleukine-10, cytokine anti-inflammatoire possédant un rôle clé dans l'homéostasie intestinale en les rendant tolérants aux signaux pro-inflammatoires induits par les motifs bactériens (36). Les entérocytes permettent, de leur côté, la production d'IgA (Immunoglobuline A) qui favorise une réponse immunitaire adaptative. Les cellules lymphoïdes innées (ou ILC = Innate Lymphoid Cells) n'ont pas de récepteurs de reconnaissance des antigènes mais sont activées par des cytokines produites par l'épithélium ou les cellules dendritiques s'il y a une modification de l'environnement. On retrouve notamment les ILC de type 3 (ILC3) qui jouent un rôle primordial dans les interactions intestin-microbiote. En effet, elles produisent de la lymphotoxine (cytokine) dans la période prénatale, indispensable à la formation des tissus lymphoïdes. De plus, les ILC3 sont capables de produire de l'IL-22 permettant la production de mucus, de peptides antimicrobiens par l'épithélium mais aussi favorisant la réparation de ce dernier. Ils peuvent également grâce à l'expression de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II présenter des antigènes aux lymphocytes TCD4+ et les activer. Ils sont donc essentiels dans le rôle de barrière du microbiote intestinal mais leur activité doit être contrôlée afin d'éviter le développement d'une inflammation pathologique. C'est grâce à l'IL-25, produite par l'épithélium en réponse à une activation excessive, que la production d'interféron et d'IL-17 pro-inflammatoire sont maîtrisés (37). Enfin, on retrouve également des cellules dendritiques capables de migrer grâce au réseau lymphatique vers les ganglions mésentériques et recruter des lymphocytes naïfs pour les activer et induire des récepteurs de « homing » permettant leur domiciliation dans l'intestin.

Cependant, les sous populations de cellules dendritiques n'ont pas les mêmes rôles : certaines sont prédominantes dans les plaques de Peyer et peuvent favoriser par la production d'acide rétinoïque la génération de lymphocytes régulateurs tandis que d'autres favorisent plutôt la génération de réponses T pro-inflammatoires. Le microbiote posséderait un rôle de régulation des cellules dendritiques grâce à l'émission de signaux dans le micro-environnement intestinal (38).

3.3.2.2. Cellules immunes adaptatives intestinales

L'acquisition de lymphocytes matures effecteurs, de lymphocytes T et de plasmocytes à IgA a lieu dans la période postnatale grâce aux antigènes intraluminaux et tout particulièrement ceux des bactéries du microbiote. Ces antigènes permettent le développement des plaques de Peyer notamment mais aussi des follicules lymphoïdes isolés. C'est en ces lieux que la réponse immunitaire adaptative est initiée : l'épithélium spécialisé des plaques de Peyer et des follicules lymphoïdes isolés permet la transcytose des bactéries intactes qui peuvent ainsi être captées par les cellules dendritiques puis présentées aux lymphocytes T naïfs activant la différenciation des lymphocytes B en cellules sécrétrices d'IgA. Ces IgA induites en réponse aux bactéries sont produites dans le chorion par les plasmocytes et libérées sous forme d'IgA sécrétoires dans la lumière intestinale où elles se fixent aux bactéries pour favoriser leur liaison au mucus et ainsi mieux les garder au sein de la lumière intestinale. Les lymphocytes TH17 produisent de l'IL-17 permettant également de contenir les bactéries dans la lumière intestinale en stimulant notamment la production de peptides antimicrobiens par l'épithélium intestinal (37). Ces réponses s'ajustent en permanence à la composition et à la densité des communautés bactériennes intestinales, s'intensifiant ainsi en cas d'agression ou de franchissement de l'épithélium par des bactéries pathogènes.

3.4. Rôle des bactéries dans la régulation de la réponse immunitaire

Un des principaux exemples de capacité bactérienne d'immunomodulation est le polysaccharide A de surface (PSA). Les polysaccharides bactériens sont des glucides complexes constitués de sucres simples reliés entre eux par des liaisons glycosidiques (39). Ils sont synthétisés naturellement par de nombreuses bactéries.

Bien que leur rôle ne soit pas tout à fait élucidé, ils permettraient l'adhésion des bactéries sur les surfaces en formant un biofilm offrant aux bactéries une surface où se développer et capter les nutriments (40). Les bactéries peuvent produire une variété de polysaccharides. C'est notamment le cas de *Bacteroides fragilis*, une bactérie commensale du tube digestif, qui peut produire de nombreux polysaccharides de la capsule bactérienne. Notamment, le polysaccharide A possède des propriétés immunomodulatrices. En effet, le PSA peut interagir avec le récepteur Toll-like 2 (TLR2) situé sur les cellules dendritiques. Cette interaction favorise ainsi le développement de cellules CD4+ productrices d'interleukine-10 (41). Le PSA peut également atténuer l'inflammation intestinale provoquée par certaines bactéries comme *Helicobacter hepaticus* et prévenir les colites (42). D'autres bactéries telles que les bactéries filamenteuses segmentées peuvent déclencher une réponse Th17 physiologique en adhérant aux cellules épithéliales (43). Une régulation fine de ces mécanismes est nécessaire pour éviter le développement des maladies inflammatoires.

3.5. Rôle des métabolites bactériens dans la régulation de la réponse immunitaire

Il existe divers mécanismes par lesquels le microbiome peut avoir un impact sur le système immunitaire. Un des plus documentés est celui de l'impact des métabolites bactériens sur le développement et la différenciation des cellules immunitaires. L'activité métabolique du microbiome serait détectée par le système immunitaire et se traduirait par une réponse antimicrobienne visant à maintenir une colonisation stable (42).

3.5.1. Acides gras à chaîne courte

Les acides gras à chaînes courtes peuvent impacter l'hématopoïèse en augmentant la production de précurseurs myéloïdes favorisant l'élimination d'infections systémiques et améliorant la réponse aux réactions allergiques. Ils peuvent également avoir un impact sur la structure cellulaire et les fonctions des cellules myéloïdes post-hématopoïèse (42). Ils permettent également la régulation de la voie NF- κ B responsable de la transcription des peptides antimicrobiens et de la production de cytokines favorisant le recrutement et l'activation de nombreuses cellules immunitaires, évitant ainsi les réponses inflammatoires excessives pouvant être délétères pour l'hôte (44).

3.5.2. Tryptophane

Le tryptophane est quant à lui utilisé comme source d'énergie pour les *Lactobacillus* afin de produire des ligands du récepteur des hydrocarbures aryliques (AhR) tels que le métabolite indole-3-aldéhyde. Le récepteur activé par ses ligands possède un rôle de facteur de transcription impactant l'organogenèse des follicules lymphoïdes intestinaux. Ce récepteur est notamment exprimé par les ILC3 qui permet la production d'IL-22 en activant la sécrétion des peptides antimicrobiens lipocaline-2, S100A8 et S100A9 permettant la protection contre les infections à *Candida albicans*, diminuant également la sensibilité à *Citrobacter rodentium* et *Listeria monocytogenes*. Les AhR permettent également de maintenir la barrière épithéliale et participent à l'homéostasie des lymphocytes intra-épithéliaux (42).

4. Contribution du microbiote intestinal à la modulation neurocognitive : l'axe intestin-cerveau

La communication entre l'intestin et le cerveau par le biais du microbiote intestinal est depuis longtemps étudiée. Le microbiote intestinal pourrait en effet moduler les informations transmises au système nerveux entérique et au système nerveux central, ayant ainsi une incidence sur les deux organes concernés. Les mécanismes impliqués seraient multiples.

4.1. Un axe bidirectionnel

L'axe intestin-cerveau représente une voie à la fois nerveuse et sanguine permettant la communication entre l'intestin et le cerveau de manière descendante (cerveau → intestin) et ascendante (intestin → cerveau).

4.1.1. Communication nerveuse

En plus d'un système immunitaire largement développé, on retrouve au sein de l'intestin de nombreuses connections nerveuses : le système nerveux entérique (SNE). Il est composé de plus de 100 millions de neurones organisés en deux circuits : le plexus sous-muqueux et le plexus myentérique.

Son rôle est de contrôler les mouvements péristaltiques de l'intestin grêle et du gros intestin mais également de coordonner les sécrétions ou l'absorption de fluides et de nutriments. Le SNE est relié au cerveau et à la moelle épinière par le nerf vague (appartenant au système nerveux parasympathique) qui a plutôt un rôle général de frein ainsi que par les nerfs sympathiques ayant plutôt un rôle d'accélérateur (par exemple, en situation de stress). Il est intéressant de souligner que 80 à 90% des fibres du nerf vague sont dans la direction ascendante, c'est-à-dire que la plupart des informations par cette voie vont dans le sens intestin → cerveau (45). Les neurones sont ainsi capables de détecter, transmettre et interpréter des signaux locaux tels que la quantité de nutriments ou encore la quantité et la nature des micro-organismes présents au sein de l'intestin. Mais ce n'est pas tout, les agents pathogènes pourraient être disséminés au sein des nerfs innervant l'intestin et accéder au cerveau par cette voie, comme dans le cas du zona, des prions ou encore de la maladie de Parkinson (46,47).

4.1.2. Par voie sanguine

Par voie sanguine, les hormones libérées par le cerveau et transportées par le sang peuvent agir sur les viscères. De plus de nombreuses molécules peuvent être transmises de l'intestin jusqu'au cerveau, avec un accès plus au moins facile aux différentes zones du cerveau de par la présence de la barrière hémato-encéphalique. En effet, différentes molécules proviennent de l'intestin :

- Des hormones
- Des facteurs produits par le système immunitaire au contact du microbiote
- Des molécules produites par le microbiote

D'autres informations peuvent également être transmises au cerveau par voie sanguine tels que les nutriments mais aussi des fragments bactériens (48).

4.2. **Implication du microbiote dans l'axe intestin-cerveau**

Des produits dérivés du microbiote intestinal se retrouvent dans la circulation et peuvent ainsi moduler différents processus physiologiques, notamment les fonctions cérébrales. Sujet largement d'actualité, de nombreuses études sont parues dernièrement permettant d'expliquer de nombreux mécanismes impliquant l'axe intestin-cerveau. Ici, quelques exemples d'implication du microbiote dans la modulation neurocognitive seront cités.

4.2.1. **Impact dans le développement cérébral**

La présence d'un microbiote équilibré et diversifié favoriserait le développement cérébral. Bien que les mécanismes par lesquels le microbiote impacterait ce développement n'ont pas été totalement élucidés, certaines souches ont été mises en avant pour leur rôle dans la formation et la structuration des neurones. En effet, les *Bacteroidia* produisent des métabolites : les sphingolipides. Ces métabolites permettraient une amélioration des connexions neuronales dans le cerveau et ainsi une amélioration des processus cognitifs et de langage chez les enfants (49). Par ailleurs, des études chez la souris ont montré que le microbiote intestinal régule le développement des synapses ainsi que les processus de myélinisation. Un développement anormal du cerveau était également observé en cas d'absence de microbiote dans des modèles murins (45).

4.2.2. **Impact des muropeptides**

Récemment, on a découvert que les neurones pouvaient percevoir de manière directe les muropeptides (peptidoglycanes constitutifs de la paroi bactérienne) grâce à la présence de récepteurs NOD2 (Nucleotide Oligomerization Domain 2). Ces récepteurs, exprimés également par les cellules immunitaires ont en effet été découvert dans le cerveau de souris grâce à des techniques d'imagerie cérébrale. Plus particulièrement, ces récepteurs étaient fortement exprimés par les neurones de l'hypothalamus, régulateur majeur de nombreuses fonctions vitales telles que la température corporelle, la faim, la soif ou encore la reproduction. Lors du contact entre le muropeptide et le récepteur, on observe une répression de l'activité.

Ainsi, en détectant l'activité bactérienne (prolifération ou mort) au niveau de neurones, des facteurs comme l'impact de la prise alimentaire sur l'écosystème intestinal peuvent être directement mesurés par l'hypothalamus. Dans le cas d'une défaillance du récepteur NOD2, il n'y a pas de répression des neurones et le cerveau perd donc le contrôle de la prise alimentaire ou encore de la température corporelle, condition retrouvée chez des femelles âgées plus sujette à la prise de poids ou encore au diabète de type 2. Chez l'homme, des variations du gène codant pour NOD2 seraient impliquées dans de nombreuses maladies digestives mais aussi neurologiques ou encore dans les troubles de l'humeur (50).

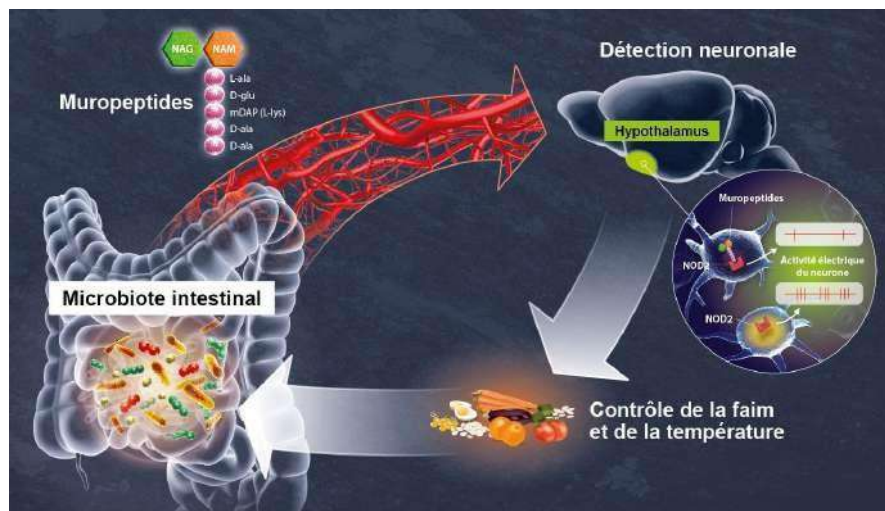


Figure 5 : Le dialogue direct entre microbiote intestinal et cerveau via les récepteurs NOD2 (Institut Pasteur, 2022) (51)

4.2.3. Impact des AGCC sur la fonction cérébrale

Les AGCC (acides gras à chaîne courte) possèdent une capacité de passage par voie sanguine, de diffusion à travers la barrière hémato-encéphalique ainsi que de régulation des barrières intestinales et cérébrales. Ainsi, ils peuvent être à l'origine de troubles neurodéveloppementaux. Ils disposent en effet d'une capacité à réaliser des modifications épigénétiques. Le butyrate par exemple est capable d'agir sur la production d'un facteur de croissance impliqué dans la fabrication de nouveaux neurones et synapses. D'autres AGCC peuvent également modifier la forme ou l'activité de la microglie. Ils sont également impliqués dans la dépression : le risque de dépression serait augmenté chez les femmes avec des problèmes d'absorption du lactose ou du fructose, impactant le processus de fermentation bactérienne et donc la production d'AGCC. Il est cependant important de souligner que certains AGCC peuvent avoir un impact positif sur la santé émotionnelle, comme c'est le cas du butyrate.

Ainsi, l'implication des AGCC dans la santé neurocognitive et émotionnelle semble être à la fois question de quantité et de type d'AGCC (45).

5. Biotiques : pré-, pro-, post- et symbiotiques

5.1. Histoire

L'histoire des probiotiques remonte au XIXe siècle. Ilya Ilitch Metchnikov ([Figure 6](#)), prix Nobel de physiologie en 1908, zoologiste, bactériologiste et immunologiste d'origine russe propose un concept original mettant en parallèle longévité et longueur du colon. En effet, selon lui, une longueur excessive du colon, où pullulent des bactéries néfastes pour la santé, abrègerait la durée de vie. Il propose alors l'idée de micro-organismes protecteurs susceptibles de ralentir le vieillissement à la suite de la découverte de *Bacillus bulgaricus* (par Stamen Grigoroff, microbiologiste bulgare), qui permet de transformer le lait en yaourt et dont l'efficacité a fait ses preuves chez les paysans bulgares connus pour leur longévité. Ainsi, il proposa comme sérum de longévité de consommer des laits fermentés contenant des bactéries lactiques, notamment *Lactobacillus acidophilus*, afin de remplacer les microbes coliques nocifs : le concept des probiotiques est né. Il réalisa de nombreuses conférences en France auprès du public qui furent à l'origine de la consommation de yaourts en France (8).

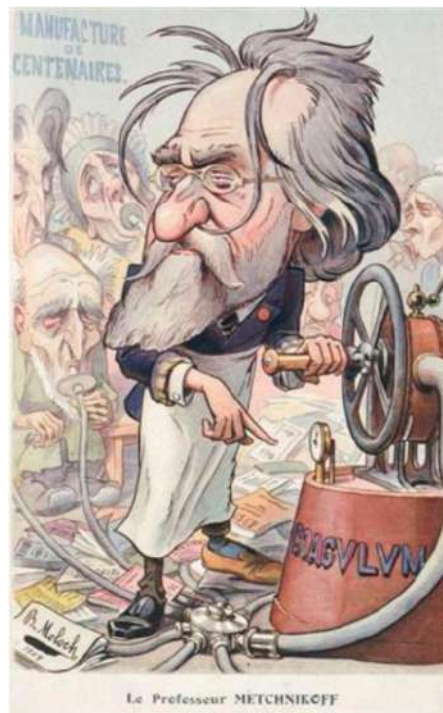


Figure 6 : Caricature d'Illitch Metchnikov en train de produire son remède contre la vieillesse, publiée dans la revue Chanteclair en 1910 (Schlienger, 2023)

Le terme « probiotique » a été créé en 1953 par Werner Kollath, bactériologiste et hygiéniste allemand, désignant les « substances alimentaires vitales et actives essentielles pour une vie en bonne santé ». Ce n'est pourtant qu'en 1990 que les probiotiques sont reconnus comme des compléments alimentaires microbiens vivants « modifiant l'équilibre de la flore microbienne intestinale de l'hôte ». De bonnes preuves d'efficacité existent depuis les années 2010 quant aux pathologies gastro-intestinales telles que les diarrhées, le syndrome du côlon irritable ou encore l'entérocolite nécrosante (52). Plus récemment, les probiotiques sont évalués pour leur intérêt dans de nombreuses pathologies telles que l'obésité ou encore les maladies psychiques, notamment avec le concept d'axe intestin-cerveau. Le terme probiotique est généralement utilisé de façon abusive afin de parler de l'ensemble des « biotiques ». En effet, de nouvelles formes d'administration ont vu le jour : les prébiotiques, les probiotiques, les symbiotiques ou encore les post-biotiques. Chez le nourrisson, ce sont principalement des prébiotiques ou des probiotiques qui sont retrouvés. Ainsi, ce travail sera focalisé sur ces deux formes de biotiques.

5.2. Définitions

5.2.1. Probiotiques

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les probiotiques sont des « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont consommés en quantités adéquates, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte » (53).

5.2.2. Prébiotiques

Les prébiotiques sont des ingrédients alimentaires non digestibles qui stimulent de manière sélective au niveau du côlon la multiplication ou l'activité d'un ou d'un nombre limité de groupes bactériens susceptibles d'améliorer la santé de l'hôte. L'alimentation étant un des principaux modulateurs du microbiote, l'utilisation de prébiotique peut ainsi impacter les espèces commensales présentes au niveau de l'intestin. Trois critères sont requis afin qu'un substrat alimentaire soit classé comme prébiotique :

- Le substrat ne doit pas être hydrolysé ou absorbé dans l'estomac ou l'intestin grêle
- Il doit être sélectif des bactéries commensales bénéfique du côlon c'est-à-dire qu'il ne doit pas *a contrario* favoriser les agents pathogènes (comme les clostridies par exemple)
- La fermentation du substrat devrait induire des effets luminaux/systémiques bénéfiques au sein de l'hôte

Ainsi, tout composant alimentaire atteignant le côlon sans avoir subi quelconques modifications ou altérations peut être considéré comme un prébiotique, bien que l'essentiel de l'intérêt dans le développement des prébiotiques porte actuellement sur les oligosaccharides non digestibles tels que les FOS (Fructo-Oligo Saccharides) (54).

5.2.3. Synbiotiques

Les synbiotiques sont des produits contenant à la fois des probiotiques et des prébiotiques.

5.2.4. Post-biotiques

Les post-biotiques sont des substances produites au stade final ou intermédiaire du processus métabolique dans les bactéries lactiques (55). C'est une préparation de micro-organismes inanimés et/ou de leurs composants qui confère un bénéfice santé à son hôte. Cela peut être des acides organiques, des peptides, des protéines, des polysaccharides ou encore des enzymes (56). Ces substances préparées à partir de micro-organismes inactivés sont particulièrement émergentes en santé humaine.

5.3. Mécanisme d'action

Les probiotiques, de manière générale, exercent leurs effets bénéfiques par trois mécanismes. Ces trois principaux mécanismes ne sont pas exercés de la même manière et en même proportion par les différentes souches probiotiques existantes. Les probiotiques sont principalement administrés lors d'une altération du microbiote intestinal et plus rarement en prévention. Ainsi, ils permettent :

- Un effet anti-microbien par production de molécules antimicrobiennes telles que les bactériocines, les défensines et les antitoxines ainsi que par inhibition de l'adhésion des pathogènes et leur translocation cellulaire par compétition
- Un renforcement de la barrière intestinale par augmentation de la sécrétion de mucus et acidification du pH, renforcement de la barrière épithéliale par amélioration de l'organisation des jonctions serrées
- Une modulation du système immunitaire par réduction de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, augmentation de la sécrétion des cytokines anti-inflammatoires, induction des lymphocytes T-régulateurs, augmentation de la sécrétion d'IL-10 et IgA (52)
- Une production de neuromédiateurs pour moduler l'information nerveuse grâce à l'axe intestin-cerveau de plus en plus décrit

Les post-biotiques quant à eux exercent leur action par cinq principaux mécanismes d'action (Figure 7) (56) :

- Modulation du microbiote résident grâce à la production par les bactéries d'acide lactique, d'AGCC, de bactériocines...
- Amélioration des fonctions de barrière épithéliale par la production de protéines et des AGCC
- Modulation des réponses immunitaires locales et systémiques par l'interaction des motifs moléculaires associés aux pathogènes – récepteur PRR
- Modulation des réponses métaboliques systémiques par la production de vitamines par exemple
- Signalisation systémique via le système nerveux par la production de sérotonine par exemple

Le détail des actions exercées par les post-biotiques ne sera pas vu en détail dans ce travail, cette catégorie de biotiques n'étant pour le moment que peu développée en santé du nourrisson. Il est cependant intéressant de noter leur potentiel en santé pour de futurs développements.

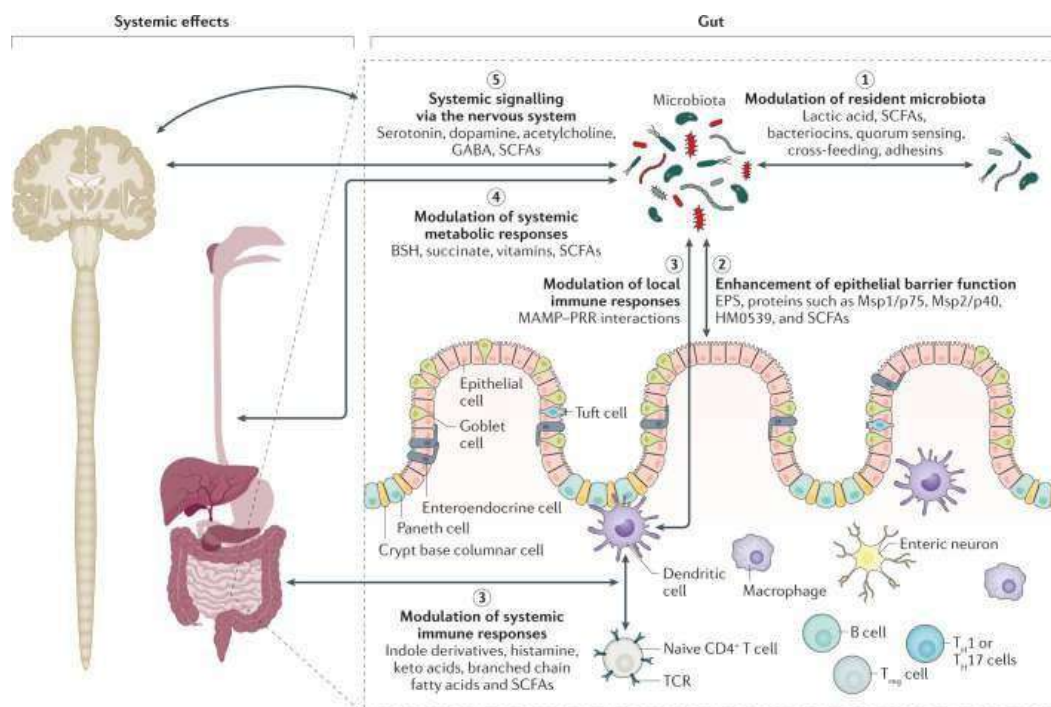


Figure 7 : Mécanismes des post-biotiques et exemples de molécules effectrices impliquées (Salminen et al. 2021)

GABA = acide γ -aminobutyrique, SCFA = short chain fatty acids (acides gras à chaîne courte), BSH = bile salt hydrolase enzyme, MAMP = microbe-associated molecular pattern, PRR=pattern recognition receptor, EPS = exopolysaccharide

5.4. Biotiques utilisés en santé humaine

5.4.1. Souches probiotiques

En santé de l'Homme de manière générale, les micro-organismes les plus couramment utilisés appartiennent aux genres bactériens *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. D'autres genres bactériens tels que *Enterococcus*, *Streptococcus* ou encore *Escherichia* sont utilisés (53). Bien que la plupart des probiotiques soient des bactéries, une souche de levure, *Saccharomyces boulardii* est également considérée comme un probiotique. Elle est dérivée du litchi et ne se trouve normalement pas dans le tractus intestinal humain mais possède des caractéristiques intéressantes car elle peut se développer à température corporelle normale et résiste aux antibiotiques. *S.boulardii* possède une activité particulièrement pertinente dans les cas de diarrhée associée aux antibiotiques et des perspectives de recherche prometteuses ont été ouvertes en termes de traitement d'entretien des maladies inflammatoires de l'intestin (57). La description des différentes souches présentes dans les probiotiques destinés à l'enfant sera revue en partie 4.1.

5.4.2. Prébiotiques

Actuellement, les principaux prébiotiques utilisés permettent de favoriser principalement la croissance de micro-organismes producteurs d'acide lactique, c'est-à-dire les *Bifidobactéries*. Les prébiotiques majoritairement utilisés sont les FOS, le lactulose et les gluco-oligosaccharides (GOS) (54). Ce sont des oligosaccharides, c'est-à-dire des sucres constitués d'environ deux à vingt unités saccharidiques (polysaccharides à chaîne courte). Ils sont présents naturellement dans les fruits et légumes (par exemple, dans l'oignon ou le topinambour pour les FOS) ou peuvent être produits commercialement par hydrolyse de polysaccharides (par exemple de fibres alimentaires ou d'amidon) ou par génération enzymatique. En population pédiatrique, les prébiotiques possédant une activité spécifique envers les *Bifidobactéries* est particulièrement intéressante. En effet, on retrouve désormais des prébiotiques dans de nombreux laits maternisés permettant le développement et la croissance des *Bifidobactéries* intestinales, moins abondantes chez les nouveau-nés non allaités.

À retenir :

- La compréhension du microbiote intestinal et de son **lien avec la santé humaine** a été permise par l'**amélioration des techniques d'analyse au fil des années**.
- Le microbiote intestinal représente un écosystème à part entière dans l'organisme, caractérisé par **sa composition et sa fonction bactérienne**. La fonction bactérienne, aussi importante que la composition, est bien souvent oubliée lors de la caractérisation du microbiote.
- De **nombreux rôles physiologiques** sont joués par le microbiote intestinal, nécessaires pour la santé de l'individu, notamment d'un point de vue métabolique.
- Il existe un **fort dialogue entre le système immunitaire et le microbiote intestinal**, à l'origine de divers mécanismes.
- Le **microbiote intestinal communique avec le cerveau** grâce à des voies nerveuses et sanguines (axe intestin-cerveau) notamment via la sécrétion de métabolites. Cet axe est de plus en plus étudié pour ses implications en santé mental et en développement neurocognitif.
- Les biotiques peuvent **moduler le microbiote intestinal** par divers mécanismes selon leur nature.

Deuxième partie

**L'évolution du microbiote au cours des premières années de vie :
stades de maturation et facteurs d'influence**

1. Stades de maturation selon l'âge

La période néonatale semble être une période cruciale permettant l'établissement d'un microbiote équilibré. Au cours de premières années de vie, le microbiote intestinal présente une plasticité très forte, diminuant avec l'âge et avec l'évolution des facteurs associés aux différentes périodes de la vie (58).

1.1. Premières semaines de vie : colonisation de l'intestin de l'enfant par le microbiote

1.1.1. Processus de colonisation

La colonisation de l'intestin du nouveau-né résulte de l'interaction entre des micro-organismes nouvellement introduits et le système immunitaire du tube digestif encore immature. Elle nécessite une relation symbiotique entre ces deux acteurs majeurs qui permettra également la maturation et le développement du microbiote intestinal par la suite (59,60). En effet, lors des premières semaines de vie, le tractus gastrointestinal du nouveau-né encore immature est constitué de nombreuses niches et villosités, à la fois physiologiques et métaboliques, représentant un terrain idéal à coloniser pour les micro-organismes (61). Ce sont alors, dans un premier temps, des micro-organismes anaérobies facultatives qui colonisent l'intestin avec des bactéries telles que des *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* ou encore des espèces du genre *Enterobacter spp.* Une chute du niveau d'oxygène disponible au niveau de l'intestin va ensuite permettre la transition vers des bactéries anaérobies strictes telles que *Bifidobacterium*, *Bacteroides* ou encore le genre *Clostridium* (60,62–64). Ces premières semaines de vie sont réellement cruciales pour le développement d'un microbiote « équilibré » car c'est à cette période où le microbiote intestinal est le plus dynamique, changeant et donc où les facteurs environnementaux auront l'impact le plus fort sur le profil microbien et sur la santé future de l'individu (61,65).

1.1.2. Période de colonisation

Des bactéries retrouvées dans le méconium du nouveau-né (c.à.d la matière fécale produite par l'intestin avant la naissance, représentant les premières selles du bébé) ont posé des questions quant au début de la colonisation du tube digestif par les bactéries et ont remis en cause la stérilité du placenta, considéré jusqu'ici comme une bulle imperméable à toute exposition microbienne lors de la grossesse. En 2017, *Walker* a avancé que le fœtus ne résidait pas dans un environnement stérile (59). Cela a été appuyé par une étude de *Rodriguez et al.*, révélant la présence d'ADN bactérien dans des tissus fœtaux, et excluant la possibilité que cet ADN bactérien soit issu d'une contamination au cours du prélèvement ou de toute autre contamination artéfactuelle (66). Ainsi, la colonisation pourrait débiter lorsque le fœtus est encore dans la poche amniotique, considérant alors que les micro-organismes pourraient par exemple atteindre le fœtus par le sang maternel via le cordon ombilical et le placenta, richement vascularisé. D'autres études ont suggéré que le liquide amniotique contenait une communauté de micro-organismes, caractérisée par une faible diversité, une forte richesse et une prédominance de *Protéobactéries*, comme retrouvé dans le méconium (67). Cette théorie a été confirmée par l'analyse du méconium de 50 nouveau-nés où l'on a détecté de l'ADN bactérien ainsi que des acides gras à chaîne courte in utero, pouvant ainsi éventuellement influencer le développement du système immunitaire in utero. Une autre étude pré-clinique a conforté ces résultats en démontrant la présence d'un microbiome de faible diversité et de faible biomasse dans l'intestin d'un fœtus d'agneau. De nombreux métabolites microbiens ainsi que des gènes impliqués dans la résistance aux antibiotiques ont également été détectés (68). Cependant, la validité de ces résultats a été remise en cause sur différents points. Dans un premier temps, la faible quantité de micro-organismes retrouvée dans les échantillons analysés rendraient la méthode d'analyse non fiable et non applicable à cette quantité de biomasse (67). De plus, les communautés microbiennes retrouvées pourraient avoir une origine artéfactuelle. En effet, des contaminants ont pu être introduits par différents moyens, notamment via le matériel utilisé pour l'analyse, on appelle cet ensemble de micro-organismes le *kitome*. Des contaminants peuvent également être introduits lors de la manipulation de l'échantillon, étape pouvant être plus ou moins contaminante suivant les pratiques des différents laboratoires. Enfin, l'échantillon peut également être contaminé en période péri-natale, lors du travail (où a lieu la rupture des membranes) ou de l'accouchement (69).

Le plus récent consensus d'experts a confirmé l'absence de microbiote dans les organes fœtaux des fœtus en bonne santé, affirmant ainsi que la colonisation débute au moment de l'accouchement, lors de la rupture des membranes (70,71).

1.2.Premières années de vie (0 à 3 ans) : évolution constitutive et fonctionnelle du microbiote

1.2.1. Composition du microbiote

Au cours des premières années de vie, le microbiote évolue, passant d'un microbiote relativement simple et peu diversifié à un microbiote bien plus complexe, ressemblant de plus en plus au profil microbien adulte, avec des bactéries de type *Bacteroides* et *Firmicutes*. La bêta-diversité (taux de remplacement des espèces) diminue au cours du temps, tandis que l'alpha-diversité (nombre d'espèces dans un milieu donné) augmente, c'est-à-dire que le microbiote du nouveau-né devient au cours du temps de plus en plus complexe alors que la variabilité inter-individuelle diminue (72). A un an, le microbiote intestinal a évolué et présente davantage d'*Actinobactéries* (incluant notamment les *Bifidobacteries*), d'espèces telles qu'*Akkermansia muciniphila*, *Clostridium coccoïdes* et *botulinum*, de *Dialister*, de *Bacteroides*, ou encore de *Veillonella* qu'auparavant (73,74). Au cours de ces premières années de vie, le régime alimentaire de l'enfant évolue successivement, ayant un impact notable sur les espèces bactériennes du microbiote. L'augmentation de la consommation de légumes avec l'âge favorise l'implantation d'espèces de *Clostridia* et *Dialister* grâce aux polyphénols contenus dans les légumes représentant de très bons substrats pour ces espèces (75). Entre 18 mois et 3 ans, l'intestin est colonisé par de nombreuses et diverses bactéries, représentant la signature microbienne de l'individu pour la vie (59).

1.2.2. Fonction du microbiote

La composition microbienne change davantage que la fonction microbienne, cette dernière étant relativement conservée au cours du temps. Cependant, on observe tout de même un enrichissement en gènes impliqués dans la synthèse vitaminique, dans la synthèse de novo de folates ainsi que dans le métabolisme des acides aminés, montrant le développement du microbiote du nouveau-né qui gagne alors en fonctionnalité et tend ainsi vers le profil métagénomique de la mère (60,75,76).

1.3. Après 3 ans : vers une stabilisation du microbiote

L'âge à partir duquel la stabilisation du microbiote intestinal débute varie selon les études. Dans un premiers temps, il a été supposé que le microbiote se stabilisait autour de deux ans (64) puis autour de trois ans (62) où une stabilisation de la majorité des groupes constituant le microbiote adulte a lieu, bien que certains demeurent encore immatures (60). Ainsi, il est désormais considéré que le microbiote continue d'évoluer au cours de l'enfance, de l'adolescence et même pendant la vie adulte (72). Au cours de l'adolescence (c.à.d entre 11 et 18 ans), le microbiote continue d'évoluer. De nombreuses espèces du microbiote intestinal de l'adolescent sont similaires à celles du microbiote de l'adulte tandis que l'abondance des différents genres diffère largement entre les deux populations. Par exemple, les *Bacteroides*, *Firmicutes* et *Actinobacteria* sont les phyla prédominants dans les deux populations. A l'échelle du genre, les deux populations diffèrent plus largement, notamment avec des groupes tels que *Faecalibacterium*, *Dialister*, *Roseburia*, *Ruminococcus* ou encore *Bifidobacterium* sont bien plus abondants dans le microbiote adolescent comparé au microbiote adulte (72,77). De plus, le microbiote adulte présente une abondance et une richesse (c.à.d diversité) nettement supérieure à celle du microbiote de l'enfance (72).

2. Facteurs influençant la composition du microbiote du nouveau-né : aperçu des principaux facteurs

Différentes études suggèrent une notion de « gold standard », c'est-à-dire un bébé référence à partir duquel on pourrait étudier l'impact de différents facteurs environnementaux sur le microbiote intestinal du nouveau-né. Ce bébé référence est un bébé né par voie vaginale, à terme, nourris au sein et qui n'a pas été exposé aux antibiotiques en pré ou en péri-natal. Ces conditions sembleraient en effet être les conditions optimales pour avoir un microbiote « sain » ou autrement dit un microbiote équilibré. Bien que la description du microbiote de ce bébé « contrôle » semble pouvoir être une référence universelle, de nombreux facteurs pré, péri et post-natals peuvent interférer et modifier le microbiome (Figure 8).

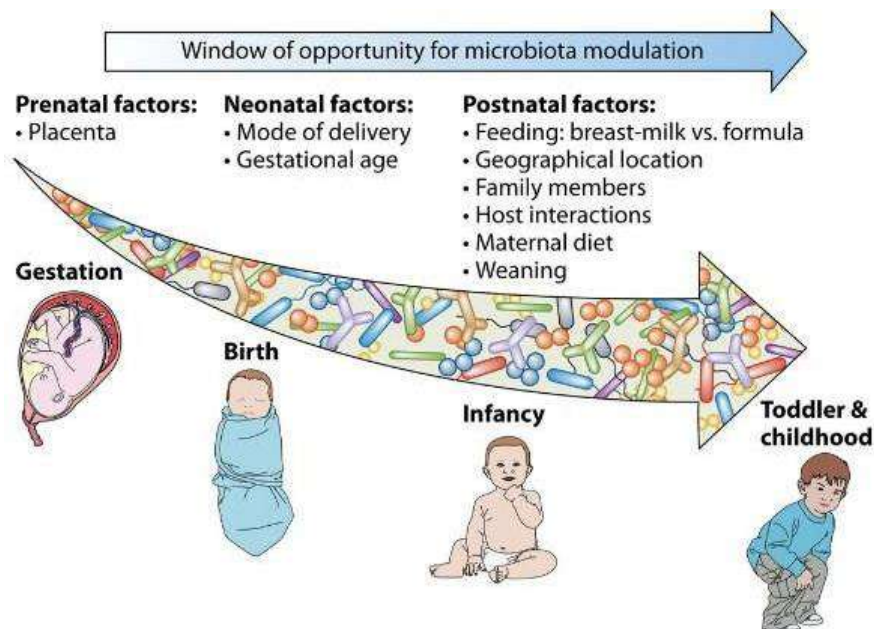


Figure 8 : Représentation schématique des facteurs qui peuvent contribuer à la composition bactérienne de l'intestin, de la grossesse à l'enfance (51)

2.1. Facteurs prénatals

Les facteurs prénatals représentent toutes les modalités ou événements qui ont lieu avant la naissance et qui peuvent impacter le processus d'établissement du microbiote intestinal de l'enfant après la naissance. En effet, le futur microbiote intestinal du nourrisson peut être influencé par le mode de vie de la mère, avant même la naissance de ce dernier.

La transmission verticale des bactéries de la mère au nouveau-né a lieu au cours du travail (lors de la rupture des membranes) et lors de l'accouchement. Cette transmission joue un rôle très important dans le développement du microbiote de l'enfant car elle initie la symbiose hôte-bactérie. Deux voies d'impact peuvent être considérées : l'impact de facteurs prénataux sur le microbiote maternel (et qui pourra donc impacter le microbiote du nourrisson par transmission verticale) et l'impact direct de ces facteurs sur le microbiote de l'enfant.

2.1.1. Impact du poids maternel lors de la grossesse : état transitoire et conséquences sur le long terme

2.1.1.1. Microbiote maternel et poids : condition avant la grossesse et évolution du poids au cours de la grossesse

Une association entre prise de poids pendant la grossesse et microbiote a été largement démontrée chez les femmes enceintes (78). Des différences significatives de composition et de richesse du microbiote des femmes obèses comparées aux femmes ayant un poids considéré comme normal ont été démontrées dans de nombreuses études. D'un côté, les femmes en surpoids présentent un microbiote enrichi en *Bacteroides*, *Staphylococcus* et *Clostridium*, et appauvri en *Bifidobacterium*, comparé aux femmes de poids normal (78,79). Le surpoids chez la femme enceinte est également associé à une alpha-diversité du microbiote maternel plus faible (80). D'un autre côté, des taxa comme *Parabacteroides*, *Lachnospira*, *Faecalibacterium prausnitzii*, et des membres de la famille des *Christensenellaceae*, des *Ruminococcus* et des *Bifidobactéries* sont plus fréquemment retrouvés chez les femmes de poids normal (79).

2.1.1.2. Microbiote du nouveau-né et poids pendant la grossesse

La prise de poids pendant la grossesse affecte la composition du microbiote et l'abondance des espèces du microbiote maternel mais également celui du nourrisson (81).

De nombreuses études ont montré la transmission du microbiote de la mère à l'enfant, les micro-organismes maternels représentant les premiers et principaux colonisateurs du tube digestif de l'enfant, avec près de 91% de similarité entre les souches microbiennes des selles de la mère et de celles du nouveau-né, 4 jours après la naissance. La présence de certaines espèces (dont certaines ici associées à un poids normal) dans l'intestin de la mère au moment de l'accouchement augmente significativement la probabilité de retrouver ces espèces d'intérêt dans l'intestin de l'enfant (61,80). Les différences retrouvées au niveau du microbiote entre les femmes présentant un surpoids au cours de la grossesse et celles de poids normal semblent être transférées à leurs bébés : par exemple, les *Bacteroides* et les *Staphylococcus* sont relativement plus abondants dans l'intestin des nouveau-nés issus d'une mère en surpoids par rapport à ceux issus d'une mère de corpulence considérée comme normale (82). D'autres études ont *a contrario* montré que ces caractéristiques maternelles n'étaient pas associées à de réelles différences dans le microbiote intestinal du nourrisson au cours des deux premières années de vie, ce qui suggère que l'effet s'atténue avec le temps. Cependant, sachant que les premiers colonisateurs peuvent avoir un impact majeur sur l'établissement du microbiote intestinal, même les colonisateurs précoces sont importants pour comprendre l'impact de la surcharge pondérale sur le microbiote pendant la grossesse. Par exemple, il a été démontré que les nouveau-nés de mères obèses présentent une augmentation de l'abondance des bactéries anaérobies aérotolérantes dans leur intestin. Cela peut avoir un impact sur la maturation du microbiote intestinal (qui se produit généralement au cours des deux premières années de l'enfance), qui peut être empêchée ou retardée. En effet, les anaérobies aérotolérants limitent la mise en place et l'implantation des bactéries anaérobies obligatoires normalement présents dans l'intestin de l'adulte (81). Ces résultats doivent cependant être traités avec prudence. La relation entre le poids gestationnel de la mère et la diversité du microbiote néonatal a été peu étudiée et les résultats manquent parfois de cohérence (81). De plus, certains cofacteurs peuvent favoriser la transmission à la descendance. En effet, le transfert vertical d'un microbiote intestinal altéré de la mère en surpoids au nouveau-né est favorisé par un accouchement par voie vaginale (voir partie 2.2.1). Par la suite, la prise de poids excessive de la mère pendant la grossesse peut modifier le microbiote du nouveau-né par le biais de la composition du lait maternel (voir partie 2.3.1). Une autre voie à explorer est l'impact du régime alimentaire maternel sur le développement fœtal, qui peut avoir un effet sur la réponse de l'hôte aux populations microbiennes, de la naissance à sa vie adulte (63). Par ailleurs, les mécanismes moléculaires par lesquels la prise de poids de la mère pendant la grossesse a un impact sur la composition du microbiote intestinal néonatal doivent encore être étudiés plus en détail.

En outre, les travaux futurs devraient déterminer s'il existe également des différences fonctionnelles dans le microbiome du nourrisson selon le poids de la mère lors de la grossesse (83).

2.1.2. Régime alimentaire au cours de la grossesse : les aliments ou de majeurs modulateurs du microbiote

2.1.2.1. Régime alimentaire maternel et microbiote maternel

Le microbiote maternel est modulé par le régime alimentaire et plus spécifiquement via les fibres, les lipides et les protéines présentes dans les aliments (78). Un apport alimentaire pauvre en fibre impacte directement le microbiote intestinal maternel, présentant alors une diversité et une richesse diminuée, une augmentation de l'abondance de *Collinsella* ainsi que de *Stutterella*, une protéobactérie connue pour posséder des propriétés pro-inflammatoires (84,85). D'autre part, les femmes suivant un régime végétarien au cours de la grossesse présentent une abondance relative de *Roseburia* et de *Lachnospiraceae* plus élevée que les femmes omnivores, bien que ce type de régime ne semble cependant pas affecter l'alpha-diversité (86). Il a également été souligné que la consommation d'aliments contenant une forte quantité d'acides gras saturés au cours des premiers mois de grossesse chez les femmes en surpoids ou obèses est lié à une plus faible richesse du microbiote (tous indices confondus) (84) ainsi qu'à une diminution de l'abondance des *Protéobactéries* et des *Firmicutes* lors d'une consommation élevée de ces acides gras après l'accouchement. Cependant, il est important de noter que lors de ces études, les prises alimentaires sont récoltées par des questionnaires de fréquence et de type de prise alimentaire, remplis par les individus. Ainsi, l'interprétation des résultats doit être faite avec précaution car les associations qui sont établies entre les différents aliments/nutriments et le microbiote peuvent être surévaluées ou même biaisées.

2.1.2.2. Régime alimentaire maternel et microbiote du nourrisson

Le régime alimentaire de la mère au cours de la grossesse peut être impliqué dans la modulation du microbiote du nouveau-né et peut même avoir un impact sur sa santé future. En effet, des différences selon le régime maternel suivi ont été montrées sur le microbiote du nourrisson, à la fois en terme de structure du microbiote (composition, richesse, abondance des espèces) mais également sur la présence ou l'absence de certaines espèces (87). Notamment, un régime maternel élevé en graisses provoque des modifications du microbiote intestinal du nourrisson, qui persistent jusqu'à 4 à 6 semaines après la naissance (65). Ces modifications du microbiote consistent principalement en une augmentation des espèces d'*Enterococcus* et en une diminution des espèces de *Bacteroides* chez les enfants de mères ayant eu un régime alimentaire élevé en matières grasses au cours de la grossesse, comparé au microbiote des nouveau-nés dont les mères avaient eu un régime normal (88). Le lien entre régime maternel au cours de la grossesse et microbiote du nouveau-né est cependant très peu étudié, peu de données sont ainsi disponibles et la majorité provient d'études pré-cliniques conduites sur des rats. De plus, les mécanismes par lesquels le régime alimentaire maternel peut affecter le développement du microbiote intestinal de l'enfant et ainsi potentiellement la santé future de ce dernier ne sont pas totalement élucidés. En effet, l'impact du régime alimentaire maternel est fortement lié à d'autres facteurs, et notamment le mode de nutrition de l'enfant (c.à.d allaitement ou par du lait maternisé) ou encore le mode d'accouchement (c.à.d par voie basse ou par césarienne) (87). Par exemple, la consommation élevée de fruits au cours de la grossesse chez les femmes ayant accouché par voie basse impacte le microbiote du nouveau-né en augmentant l'abondance des *Streptococcus* et des *Clostridium*, tandis que la prise quotidienne de produits laitiers chez la mère augmente l'abondance des *Clostridium* du microbiote intestinal du nourrisson né par césarienne (63).

2.1.3. Impact de la prise d'antibiotiques ou d'une antibioprofylaxie antimicrobienne prénatale

La prophylaxie antibiotique intrapartum (PAI) et la prise d'antibiotique au cours de la grossesse affectent la colonisation de l'intestin par les micro-organismes chez l'enfant à naître (89) et peut mener à un état dysbiotique. La PAI est administrée à la mère lorsqu'elle est positive au *Streptocoque* du groupe B, dans le cas d'une rupture prématurée des membranes ou lors d'un accouchement par césarienne (90). Suite à une exposition aux antibiotiques in utero, les modifications visibles au niveau du microbiote du nouveau-né peuvent être variées (91). Certaines études mettent en avant la diminution de l'alpha-diversité sur le microbiote de la mère et du nourrisson suite à une prise d'antibiotiques par la mère (65), tandis que d'autres avancent que seule la bêta-diversité serait altérée, comparé aux enfants n'ayant pas été exposé aux antibiotiques in utero (64). Quant aux modifications d'ordre taxonomiques (c.à.d concernant des phyla, genres et espèces spécifiques), l'exposition aux antibiotiques in utero impacte la composition du microbiote principalement sur les *Bacteroidetes* (avec une diminution des *Bifidobacteriaceae*), les *Actinobacteries* sont également diminuées et le phyla des *Protéobactéries*, des *Firmicutes* (contenant par exemple les *Lactobacilles*) et des *Enterobacteriaceae* sont augmentés (89,91,92). Les altérations provoquées par une antibioprofylaxie ou par un traitement antibiotique chez la mère peuvent également survenir via l'allaitement. En effet, les modifications citées précédemment ont particulièrement été observées dans le microbiote d'enfants allaités (93). Cependant, l'impact de ce facteur sur le microbiote du nourrisson est de courte durée : à un mois, l'abondance des *Bifidobactéries* dans l'intestin du nouveau-né allaité, exposé à des antibiotiques in utero, est similaire à celle des enfants exposés et nourris au biberon, mais les niveaux d'*Enterobacteriaceae* restent eux plus élevés que chez les enfants qui n'ont pas été exposés aux antibiotiques in utero (93,94). La persistance de certaines modifications dues à l'exposition aux antibiotiques in utero a en effet été détectée jusqu'à 4 ans (91). D'un point de vue fonctionnel, une diminution des niveaux d'acétate a été observée chez les enfants dont la mère avait reçu une PAI. De plus, l'analyse de certains gènes d'antibiorésistance a montré une plus grande probabilité de retrouver des gènes codant pour des B-lactamases chez les enfants de mère ayant reçu une PAI (92).

2.2. Facteurs périnataux

Les facteurs périnataux correspondent à tous les facteurs agissant au moment de l'accouchement ou dans la période suivant l'accouchement. Bien qu'ils surviennent tôt dans le développement de l'enfant, leur influence peut perdurer dans le temps et conditionner, aux côtés d'autres facteurs, l'équilibre du microbiote de l'individu. Les facteurs périnataux semblent avoir un effet très prononcé sur le microbiote du nourrisson. En effet, ils surviennent à un moment où la colonisation se met en place et où le microbiote commence son développement et son expansion. Ainsi, cette période est cruciale pour l'établissement d'un microbiote équilibré, et tout facteur agissant à cette période peut avoir un effet délétère ou bénéfique pour le microbiote et probablement pour la santé future du nouveau-né à court, moyen et long terme.

2.2.1. Influence du mode d'accouchement : voie basse ou césarienne

Des différences ont été montrées dans la composition, la richesse et la diversité du microbiote des bébés nés par césarienne ou par voie basse. Ainsi, il est crucial de considérer si ces effets peuvent perdurer dans le temps et à quel point ces effets peuvent affecter le développement physiologique du bébé et plus globalement sa santé future. En effet, comme vu précédemment, la colonisation du tube digestif par les micro-organismes constitutifs du futur microbiote du nourrisson commence lors de la rupture des membranes, rendant possible le contact hôte-microbes, alors que le fœtus était jusqu'ici dans un environnement stérile. Ainsi, selon le mode d'accouchement, le nouveau-né aura un premier contact avec les micro-organismes différent.

2.2.1.1. Le microbiote vaginal maternel

Le microbiote vaginal maternel est le premier écosystème de micro-organismes rencontré par le nourrisson né par voie basse. Ainsi, il est important de le caractériser afin de mieux comprendre le profil microbiotique du bébé à naître.

Le microbiote vaginal de la mère est, à la fin de la grossesse, la première source de micro-organismes rencontrée par le bébé après la rupture du sac amniotique. De nombreux facteurs, et particulièrement la grossesse peuvent modifier le microbiote vaginal. Chez une femme enceinte en bonne santé, le microbiote est caractérisé par une plus faible diversité, une composition bactérienne davantage stable dominée par diverses espèces de *Lactobacilles* (notamment *L.crispatus* et *L.iners*) ainsi que des taux plus élevés de *Lactobacillus*, *Clostridiales*, *Bacteroidales* et *Actinomyetales*, comparé aux femmes qui ne sont pas enceintes (95). La variabilité inter-individuelle est très élevée, donnant ainsi à chaque femme un microbiote unique, où l'abondance relative de chacun des taxa est très différente (96).

2.2.1.2. Impact sur la composition du microbiote du nourrisson

Lors d'un accouchement par voie basse, le nouveau-né ingère une quantité importante de micro-organismes maternels en passant le long du tractus vaginal (59). Ces micro-organismes proviennent des sphères vaginales et anales de la mère (60), mais les souches intestinales de la mère peuvent également être une source de l'inoculum microbien initial, avec des espèces telles que *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Bacteroides vulgatus* et *Parabacteroides distatonis* (61). Le microbiote d'un bébé né par voie vaginale présente une colonisation représentative du tractus vaginal de la mère, avec des espèces appartenant aux *Lactobacillus*, aux *Prevotella* ou aux *Sneathia* (58,61,65,95). D'autres espèces anaérobies telles que *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Bacteroides fragilis* et *Streptococcus* font partie du microbiote d'un bébé né par voie vaginale (Figure 9) (73). Les bébés nés par césarienne quant à eux n'ont pas le microbiote typique de la flore vaginale de la mère, ce qui se traduit par une diminution des *Lactobacillus*, *Prevotella* et *Sneathia* (74,97). Il présente ainsi un microbiote plus proche de l'environnement hospitalier et de celui de la peau de la mère avec un niveau élevé de *Staphylococcus*, de *Proteobacteria*, de *Firmicutes* ainsi que des bactéries de la famille des *Actinomycetales* telles que *Propionibacterium* et *Corynebacterium* et est plus fréquemment colonisé par des membres des *Clostridium* (60,65). De plus, on observe une diminution de *Bacteroides*, de *Bifidobacterium*, de *Streptococcus*, d'*Escherichia* et de *Shigella* par rapport aux nourrissons nés par voie vaginale (67,73,89,95,97).

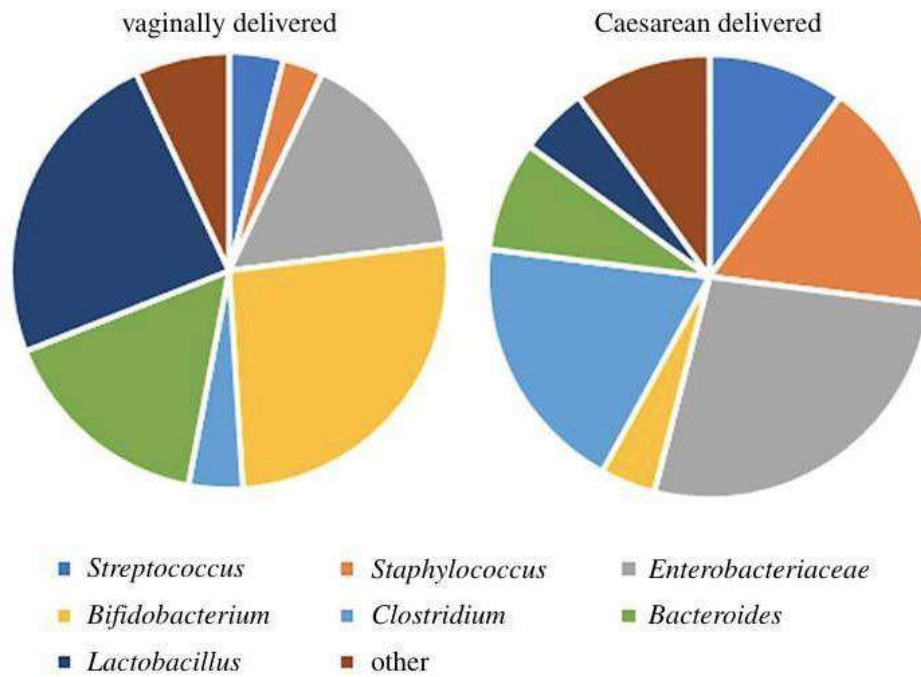


Figure 9 : Comparaison de la composition bactérienne du microbiote des enfants nés par voie basse (vaginally delivered) et par césarienne (caesarean delivered) (Moore & Townsend, 2019)

Les nouveau-nés issus d'une césarienne présentent également une diversité du microbiote inférieure à celle des nouveau-nés issus d'un accouchement par voie vaginale (89). La transmission verticale des souches de la mère à l'enfant est très clairement compromise chez les nouveau-nés issus d'une césarienne : en effet, 72 % des colonisateurs précoces de l'intestin des nouveau-nés issus d'un accouchement par voie vaginale correspondent à des espèces trouvées dans les selles de leur mère, alors que seulement 41 % de ces espèces sont détectées chez les nouveau-nés issus d'une césarienne (76). Outre la transmission au moment de l'accouchement, d'autres modes de transmission verticale de la mère à l'enfant peuvent être mis en évidence, par exemple par la bouche lors de l'allaitement ou lors du contact peau à peau (97). Le mode d'accouchement est un facteur qui peut s'ajouter à d'autres facteurs d'impact. Par exemple, les variations associées aux nourrissons non exclusivement allaités sont plus importantes chez les nourrissons nés par césarienne que chez ceux nés par voie vaginale (98). La césarienne s'accompagne également le plus souvent de l'administration d'antibiotiques et est également plus susceptible de se produire chez les prématurés par exemple (99).

2.2.1.3. Impact sur la fonction du microbiote du nourrisson

D'un point de vue fonctionnel, le microbiote des nouveau-nés issus d'une césarienne semble présenter des lacunes en termes de voies fonctionnelles comme la voie de biosynthèse des lipopolysaccharides (LPS), composants essentiels de la paroi externe des bactéries gram négatives. Cette voie est davantage exprimée chez les enfants nés par voie basse (comparé aux enfants nés par césarienne) car ils présentent plus de bactéries gram négatives. Le LPS est un activateur du système immunitaire très puissant, reconnu par les récepteurs Toll-like de type 4. Il favorise la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et joue donc un rôle essentiel dans le développement du système immunitaire néonatal. Un déficit de cette voie de synthèse peut donc être délétère sur la mise en place et la maturation du système immunitaire innée (99).

2.2.1.4. Persistance dans le temps de l'impact du mode de naissance et conséquences sur la santé du nourrisson

Il est intéressant de savoir si la différence de composition du microbiote en fonction du mode d'accouchement observée immédiatement après la naissance persiste dans le temps. Une étude de *Chu et al*, comparant 43 binômes mère-enfant avec différents modes d'accouchement, a montré une plus grande diversité des phyla chez les enfants nés par césarienne, immédiatement après la naissance. Cependant, après l'âge d'un mois, la diversité phylogénétique est tombée en dessous de celle des nourrissons nés par voie vaginale (88). Pendant la phase de développement, le microbiome est toujours associé au mode de naissance, présentant des niveaux plus élevés d'espèces de *Bacteroides* chez les nourrissons nés par voie vaginale (par rapport à ceux nés par césarienne) (100). Environ un mois après la naissance, les nourrissons nés par césarienne présentent toujours une colonisation retardée par les *Bifidobactéries* et une augmentation progressive des niveaux de *Lactobacilles* par rapport à ceux nés par voie vaginale (101). Jusqu'à 12 mois de vie, le microbiote des nourrissons nés par césarienne reste plus hétérogène que celui des nourrissons nés par voie vaginale (60) même si les deux types de microbiote évoluent et acquièrent progressivement des souches maternelles comme les *Actinobacteria* et les *Bacteroidia* (60,75). Au-delà d'un an, la persistance des différences mises en évidence entre les nouveau-nés issus d'une césarienne et ceux issus d'un accouchement par voie vaginale avec l'âge reste incertaine.

Certaines différences (comme les niveaux de *Clostridia*) persistent jusqu'à l'âge de 7 ans, même si globalement, les différences diminuent progressivement avec l'âge (97). En effet, les études traitant des effets à long terme du mode d'accouchement sur le microbiote intestinal s'accordent généralement sur le fait que son impact diminue progressivement au fur et à mesure du développement du nouveau-né, mais l'âge auquel cet effacement se produit et le fait de savoir si la normalisation est complète font encore l'objet de débats. Certains auteurs plaident pour une disparition rapide (c.à.d moins de 3 mois) de l'impact en raison d'un masquage par d'autres effets comme celui de l'alimentation, en particulier l'arrêt de l'allaitement (102). Cependant, d'un point de vue purement associatif, les perturbations du microbiome en début de vie, conséquence d'un manque d'exposition au microbiote vaginal lors de l'accouchement, pourraient avoir des conséquences drastiques sur la santé à long terme, caractérisées par un risque accru d'apparition de plusieurs maladies chroniques et immunitaires plus tard dans la vie, telles que l'asthme, les maladies atopiques, les allergies ou encore le diabète de type 1 (99). En outre, l'accouchement par césarienne a également été récemment associé à une altération des capacités cognitives chez les enfants d'âge scolaire et même à l'obésité (72,102). Cependant, en raison de résultats contradictoires ayant montré un impact négligeable du mode d'accouchement sur le microbiome intestinal néonatal, on ne sait toujours pas si la transmission du microbiote de la mère au nourrisson par césarienne est perturbée et si elle affecte réellement les processus physiologiques dès le début, avec des effets potentiellement persistants plus tard dans la vie (98).

2.2.2. Impact de la naissance à terme ou prématurée

Les nouveau-nés sont considérés comme prématurés lorsqu'ils naissent avant 37 semaines d'aménorrhée (103). Selon leur degré de prématurité, les prématurés peuvent être confrontés à de graves problèmes de santé. Ils présentent souvent un intestin immature et des problèmes immunitaires, respiratoires et neurologiques, tout en étant exposés à de nombreux traitements antibiotiques et médicamenteux parfois puissants. Ces nouveau-nés effectuent généralement de longs séjours à l'hôpital, où ils sont fréquemment placés sous respiration artificielle et nourris par voie parentale ou entérale. La césarienne est également plus fréquente chez les prématurés que chez les enfants nés à terme (104).

Tous ces facteurs sont susceptibles d'interférer avec l'acquisition des micro-organismes et le développement du microbiote, entraînant ainsi des déficiences dans l'établissement du microbiote intestinal et par la suite une composition altérée (59).

2.2.2.1. Composition du microbiote des nouveau-nés prématurés

Les nouveau-nés prématurés présentent un microbiote altéré avec notamment une augmentation des espèces de la famille des *Enterobacteriaceae* (dont *Klebsiella* et *Escherichia coli*) et des *Firmicutes* (dont des *Staphylococcus* et des *Enterococcus*) (66,72,88,104). L'augmentation de ces bactéries peut être délétère pour l'individu. En effet, les *Firmicutes* sont des cocci gram-négatifs qui peuvent agir comme des agents pathogènes opportunistes, notamment lors d'hospitalisations prolongées ou chez les individus recevant de nombreux traitements antibiotiques (104). Quant aux *Protéobactéries*, ces bactéries gram-négatives sont généralement associées aux infections nosocomiales. Des niveaux plus élevés de *Corynebacterium* et de *Propionibacterium* sont également mis en évidence dans le microbiote des nouveau-nés prématurés (Tableau 2) (105).

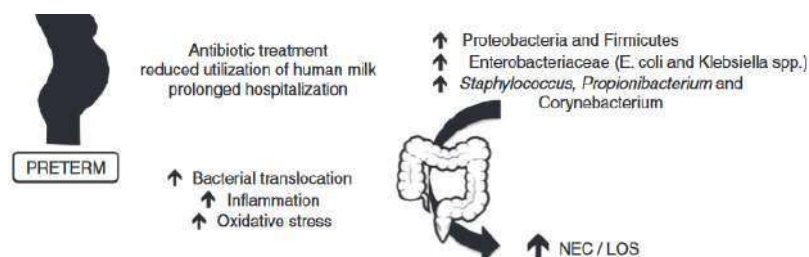


Tableau 2 : Composition du microbiote des bébés nés prématurés selon différents facteurs (Collado et al. 2015)

NEC = Necrotizing Enterocolitis (Entérocolite Nécessante), LOS = Late-Onset Sepsis (Septicémie tardive)

Parallèlement, les bactéries anaérobies strictes telles que *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Atopobium* et *Lactobacilli* sont diminuées, alors qu'elles sont connues pour jouer un rôle protecteur contre certains pathogènes (66,72,104). Les *Actinobactéries* (*Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve* par exemple) présentent elles aussi des propriétés anti-inflammatoires grâce à la sécrétion d'AGCC permettant également la maturation des gènes impliqués dans la réponse immunitaire innée. Les nourrissons nés à terme sont eux dominés par des *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Parabacteroides* et *Escherichia* (57).

2.2.2.2. Fonction du microbiote des nouveau-nés prématurés

Le microbiote intestinal des prématurés n'est pas seulement différent dans sa composition, mais aussi dans ses fonctions. Les principaux acides gras saturés produits par le microbiote intestinal ont été trouvés à des niveaux plus faibles dans les échantillons de matières fécales des prématurés que dans les matières fécales des bébés nés à terme. Des voies métaboliques potentiellement affectées par la prématurité ont également été identifiées à l'aide d'analyses d'inférence fonctionnelle : une fréquence plus élevée de gènes liés à la biodégradation, au métabolisme des xénobiotiques et au métabolisme des lipides ainsi qu'une fréquence plus faible de gènes liés au métabolisme énergétique, à la biosynthèse des cofacteurs et des vitamines sont présentes dans les échantillons fécaux des prématurés comparé à ceux de leurs homologues nés à terme (59).

2.2.2.3. Impact des facteurs conjoints à la prématurité : degré de prématurité, traitement antibiotique, environnement hospitalier...

L'impact de la prématurité sur la structure du microbiote varie en fonction du degré de prématurité. Une étude s'est intéressée aux différences entre une naissance à un âge gestationnel précoce (c.à.d avant 32 semaines d'aménorrhée) et à un âge gestationnel tardif (c.à.d après 32 semaines d'aménorrhée). Les nourrissons nés à un âge gestationnel plus tardif présentent une plus grande abondance de *Streptococcus* et de *Bifidobacterium* que les nourrissons nés à un âge gestationnel précoce. Ces différences semblent par ailleurs perdurer avec le temps : à l'âge de 6 semaines, les nourrissons nés à un âge gestationnel plus avancé présentent une plus grande abondance de *Bacteroides*, tandis que les nourrissons nés à moins de 32 semaines d'aménorrhée présentent une plus grande abondance de *Parabacteroides*. De plus, l'alpha-diversité est supérieure chez les prématurés plus tardifs (106). Conjointement, le déséquilibre du microbiote des prématurés est favorisé par les probables antibiothérapies auxquelles les enfants nés prématurément sont confrontés ainsi que par l'évolution en milieu hospitalier. Comme vu précédemment, le traitement par antibiotiques (y compris la prophylaxie) augmente notamment les taux d'entérobactéries. De plus, les hospitalisations prolongées ainsi que l'alimentation plus fréquente au lait infantile peut perturber la maturation des populations microbiennes (71).

Il est également intéressant de souligner que le microbiote vaginal maternel peut avoir un impact sur la naissance prématurée du nouveau-né. Une étude a examiné le microbiote vaginal de mères ayant accouché prématurément et a constaté une augmentation significative de la diversité alpha ainsi qu'une diminution des *Lactobacillus* et une augmentation de l'abondance des *Proteobacteria* (107). Les différences entre le microbiote intestinal des nouveau-nés prématurés et des nouveau-nés à terme peuvent également être expliquées en partie par la plus faible production d'acide gastrique du nouveau-né prématuré au cours des premières semaines suivant la naissance (108).

2.2.2.4. Persistance de l'impact de la prématurité et effets à long terme

Le suivi longitudinal des prématurés afin de suivre le développement du microbiote intestinal vers son profil adulte a été peu étudié. Des différences dans la présence de certaines espèces ont été détectées jusqu'à l'âge de six mois, bien que les différences de microbiote soient plus marquées juste après l'accouchement (109). Avec le temps, on observe une augmentation de la diversité microbienne et une diminution de la variabilité interindividuelle chez les individus nés prématurément. Progressivement les *Protéobactéries* qui étaient très représentées à 3 semaines de vie laissent place aux *Firmicutes* qui devient le phylum le plus abondant à 2 ans, suivis par les *Actinobactéries* et les *Bacteroidetes* (110). À cet âge, les prématurés présentent toujours une abondance plus faible de *Bifidobacterium* et de *Lactobacillus* que les enfants nés à terme. Le microbiote intestinal des prématurés présente généralement une diversité alpha inférieure à celle des nourrissons nés à terme et diffère de celui des enfants nés à terme par de nombreux taxons jusqu'à l'âge de 4 ans. Par exemple, *Carnobacterium*, *Desulfovibrio* et *Phascolarctobacterium* pour les prématurés et diverses espèces de *Christensenellaceae*, *Lachnospiraceae* et *Ruminococcaceae* pour les nourrissons à terme se sont encore révélés être des taxons discriminants à l'âge de 4 ans (111). Ces différences entre les nouveau-nés prématurés et à terme peuvent avoir des conséquences sur la santé des enfants, en particulier si elles persistent avec l'âge. Par exemple, le phylum des *Proteobacteria* peut augmenter la réponse inflammatoire dans l'intestin encore immature, pouvant provoquer une réponse immunitaire exacerbée, expliquant la corrélation entre microbiote altéré et risque de septicémie, d'entérocolite nécrosante (NEC) et d'autres problèmes inflammatoires (105).

2.3. Facteurs postnataux

Les facteurs postnataux représentent tous les facteurs survenant après la naissance, à court, moyen et long terme. Ils sont très nombreux et variés, rendant l'imputabilité de chacun spécifiquement difficile. Très dépendante de l'environnement de vie de l'individu, l'inter-variabilité devient très importante après la naissance et s'accroît avec le temps.

2.3.1. Mode d'alimentation : allaitement maternel ou nutrition par lait maternisé

Le mode d'alimentation du nouveau-né représente un facteur qui peut avoir un impact sur le microbiote intestinal principalement via la composition du lait (lait maternel ou lait maternisé) mais aussi via le mode d'administration (au sein ou au biberon). Il a été très largement démontré que le mode de nutrition modifie le microbiote du nourrisson : par exemple, une étude portant sur l'analyse du microbiote d'enfants ayant été allaités pendant les 30 premiers jours de vie a montré des modifications dues dépendantes de la composition du microbiote avec plus de 27% des bactéries provenant du lait maternel et 10% de la peau et du mamelon de la mère (112).

2.3.1.1. Lait maternel versus lait maternisé : composition et fonctions

Le lait maternel possède son propre microbiote permettant d'apporter de nombreux bénéfices au nouveau-né. Sa forte concentration en micro-organismes (jusqu'à 10^7 bactéries/800mL) représenterait un inoculum efficace lors des premières tétés, jouant un rôle prépondérant dans la colonisation de l'intestin du bébé et favorisant la maturation du microbiote (94,96). Le lait maternel est principalement constitué d'espèces appartenant aux *Corynebacterium*, des *Ralstonia*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Propionibacterium*, *Sphingomonas* ou encore *Bradyrhizobiaceae* (112). Les micro-organismes présents dans le lait maternel sont issus du microbiote intestinal de la mère. En effet, par un effet hormonal sur les jonctions serrées des entérocytes, la perméabilité intestinale est très largement augmentée au cours des derniers mois de grossesse et lors de la

lactation (sécrétion et excrétion du lait). Ainsi, les bactéries provenant de l'intestin de la mère sont transportées par des cellules lymphoïdes jusqu'à la glande mammaire, pour ensuite être sécrétées dans le lait maternel (113). Il existe cependant une variabilité inter-individuelle au niveau du microbiote du lait maternel, ce dernier variant suivant des facteurs maternels (comme le régime alimentaire suivi par la mère ou encore par des facteurs génétiques) ou bien selon le mode d'accouchement par exemple (62,112). Outre sa composition bactérienne, il présente une composition riche en de nombreux facteurs dont les propriétés favorisent le bon développement du microbiote de l'enfant. Il contient notamment des oligosaccharides (plus précisément des Human Milk Oligosaccharides (HMO)), polymères saccharidiques représentant le troisième composant solide le plus abondant dans le lait maternel, après les lipides et le lactose (73). A ce jour, on répertorie plus de 200 phénotypes de HMO pouvant moduler différemment le microbiote du bébé (72,73). Chez les nourrissons, les HMO sont quasiment exclusivement métabolisés par le microbiote intestinal, notamment par certaines souches de *Bifidobactéries* comme *B. longum ssp.infantis*. Par la suite, la fermentation bactérienne de ces HMO permet la production d'acides gras à chaîne courte (94,96). Ainsi, ces HMO agissent comme des prébiotiques sur le microbiote du nourrisson en favorisant la croissance de bactéries essentielles au bon fonctionnement du microbiote, comme les *Bifidobactéries* (96). En effet, le microbiote intestinal du nourrisson possède divers rôles et nécessite de disposer de bactéries possédant des caractéristiques spécifiques : fermentation des HMO, adaptation à un environnement muqueux, capacité à métaboliser les carbones grâce à une activité glycoside hydrolase... Ces espèces s'adaptent à l'évolution de l'enfant et notamment lors de l'introduction des aliments solides où la capacité des bactéries à catalyser l'hydrolyse des liaisons osidiques devient essentielle. Cette sélection judicieuse des espèces constituant la communauté microbienne intestinale est notamment permise par le lait maternel via les HMO mais également par des facteurs antimicrobiens tels que le lysozyme, la lactoferrine, les défensines ou encore l'immunoglobuline A qui participent à la modulation du microbiote intestinal du nourrisson (60). Le lait maternisé (formules infantiles) quant à lui est dépourvu de nombreux composés biologiques vus précédemment mais aussi de micro-organismes spécifiques au microbiote du lait maternel, entraînant une plus faible sélection des espèces essentielles à un microbiote équilibré chez le nourrisson, bien que les effets réels du lait maternisé par rapport au lait maternel ne soient pas encore tout à fait élucidés (60). La plupart de ces laits sont enrichis en prébiotiques ou en probiotiques avec notamment des espèces de *Bifidobactéries*.

2.3.1.2. Microbiote intestinal des bébés nourris au sein (allaitement) ou au lait maternisé

Les enfants allaités disposent d'un microbiote présentant une plus forte abondance en espèces de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et *Staphylococcus*, associé à une plus faible présence des espèces de *Clostridiales* et *Escherichia coli* par rapport aux enfants nourris au lait maternisé (72,96). Une plus forte abondance de *Bifidobactéries* et de *Lactobacilles* augmente ainsi la production d'acides gras à chaîne courte et entraîne également l'acidification du pH intestinal, servant de mécanisme de défense contre certains pathogènes (94). Les enfants nourris au sein présentent également une plus forte abondance de *Bacteroidetes* et de *Firmicutes*, une plus grande diversité bactérienne ainsi qu'une plus forte abondance des voies impliquées dans le métabolisme des carbohydrates. Cependant, on observe une plus faible abondance des voies impliquées dans le métabolisme des lipides, des vitamines ainsi que des voies de la détoxification (73,97). Les gènes liés à la biosynthèse des acides gras sont plus élevés chez les enfants allaités. A l'inverse, les enfants nourris au lait maternisé présentent une fonction bactérienne évoluant rapidement vers un profil adulte, notamment au niveau de la voie du métabolisme des nucléotides (97). Le microbiote des enfants nourris au lait maternisé présente une proportion plus faible de *Bifidobactéries* et des proportions significativement plus élevées de *Bacteroides*, *Clostridium* (en particulier les espèces de *Clostridium coccoïdes*), *Proteobacteria*, *Roseburia*, *Escherichia coli* et *Lactobacillus* (72,88,96). Il est également caractérisé par une diversité et une richesse moindres par rapport au microbiote d'un bébé nourris au sein, qui persistent même après la première année de vie (72). D'autres études suggèrent *a contrario* que les enfants nourris au lait maternisé présentent un microbiote caractérisé par une plus grande diversité, témoignant d'une population moins stable et uniforme les rendant plus sensibles aux infections (86). Les bébés nourris au lait maternisé ont de plus grandes quantités de bactéries associées à l'inflammation, avec une maturation plus rapide de leur microbiome vers un profil adulte (57,71).

2.3.1.3. Effet dose-dépendant, persistance dans le temps et lien avec la santé future de l'individu

Les effets positifs de l'allaitement sur le microbiote du nouveau-né possèdent un effet dose-dépendant, en fonction de la durée de l'allaitement. Une plus courte durée d'allaitement (moins de 2 mois) est associée à une maturation plus rapide du microbiote intestinal du nourrisson entre 6 et 15 mois. Sur la période des 6 mois à 2 ans de l'enfant, une plus courte durée d'allaitement exclusif (c'est-à-dire une nutrition seulement au lait maternel, sans relai ou alternance avec du lait maternisé) est associée à une diminution de l'abondance du phylum des *Actinobacteria* et une augmentation de l'abondance des *Firmicutes*. A l'échelle des familles bactériennes, les nourrissons ayant reçu un allaitement exclusif sur une plus courte durée ont une abondance relative plus faible de *Bifidobacteriaceae* et d'*Enterococcaceae* et une abondance relative plus élevée de *Lactobacillaceae*, *Coriobacteriaceae*, *Prevotellaceae*, *Clostridiaceae*, *Erysipelotrichaceae*, et *Lachnospiraceae*. L'absence d'un allaitement exclusif ou bien une courte durée d'allaitement au cours des 6 premiers mois de vie est également associé à une augmentation de la diversité du microbiote intestinal. D'un point de vue fonctionnel, on observe également une abondance relative plus élevée des voies fonctionnelles bactériennes liées au métabolisme des glucides et une abondance relative plus faible des voies fonctionnelles bactériennes liées au métabolisme des lipides, à la détoxification et au métabolisme des cofacteurs et des vitamines (97). Les effets positifs de l'allaitement sur le microbiote pourraient par extension impacter positivement la santé de l'individu. En effet, une plus longue durée d'allaitement exclusif réduirait l'effet dysbiotique des diarrhées du nourrisson (73). Pour aller plus loin, le lait maternel stimule la prolifération d'un microbiote équilibré et diversifié, qui influence initialement le passage d'une réponse intra-utérine prédominante TH2 à une réponse équilibrée TH1/TH2 et à l'activation des cellules régulatrices T par des micro-organismes spécifiques du lait maternel (*Bifidobacteria*, *Lactobacillus* et *Bacteroides*). L'acétate, un AGCC produit par la fermentation de bactéries "pionnières", interagit avec un récepteur sur les cellules T reg dans la lamina propria pour stimuler la prolifération (113). D'un point de vue clinique, l'allaitement permettrait également de masquer l'influence négative sur le microbiote d'un petit poids à la naissance et diminuerait l'incidence du *wheezing* (*respiration sifflotante*) chez les bébés nés d'une mère asthmatique (64). L'alimentation par lait maternisé serait, de son côté, associée à un risque accru de diverses maladies inflammatoires et immunitaires (64).

2.3.2. Le sevrage et l'introduction d'aliments solides : un tournant pour le microbiote

Le sevrage, l'introduction des aliments solides et la diversification alimentaire constituent un tournant dans la colonisation et la maturation du microbiote. À cette période, la composition du microbiote change radicalement de par l'introduction d'aliments contenant de fortes proportions de fibres, de glucides ou de protéines animales. Au fur et à mesure que le nourrisson grandit, la proportion d'aliments solides dans son régime alimentaire augmente et la quantité de lait maternel diminue. Il semblerait alors que ce soit davantage l'arrêt de l'allaitement maternel qui favorise la maturation du microbiome intestinal du nourrisson, plus que l'introduction d'aliments solides (75). Les micro-organismes, abondants, possèdent un taux de croissance ainsi qu'une capacité d'adaptation élevée, permettant des modifications rapides en réponse à ce changement drastique de régime alimentaire, mais aussi au développement du système immunitaire, à l'arrêt de l'allaitement et à la concurrence croissante entre les espèces, résultant de l'augmentation de la diversité taxonomique, imposant souvent une pression sélective (60).

2.3.2.1. Impact du sevrage sur le microbiote du nourrisson

L'introduction d'aliments solides chez les nourrissons entre 4 et 6 mois est associée à une modification de la composition du microbiome intestinal, représentant un tournant dans l'évolution et le développement de ce dernier en accélérant la maturation (112). En effet, après le sevrage, c'est-à-dire l'évolution d'un régime alimentaire composé exclusivement de lait (maternel ou maternisé) vers un régime alimentaire présentant de plus en plus d'aliments solides, le microbiote entame un processus d'évolution, passant d'une composition relativement simple, dominée par des *Bifidobactéries*, vers un microbiote plus diversifié (114). Ainsi, à cette période, les différences observées entre les microbiotes des enfants nourris au sein et celui des enfants nourris au lait maternisé s'estompent pour converger vers des profils similaires (72,115).

On observe alors une augmentation des *Firmicutes*, *Prevotella* et *Bacteroidetes* par rapport à la période précédant l'introduction des aliments solides. Les *Lactobacillaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Enterococcaceae* et *Enterobacteriaceae* diminuent au cours de cette période, tandis que des bactéries retrouvées dans des microbiotes adultes tels que *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* ou encore *Bacteroidaceae* augmentent lors de l'introduction d'aliments solides dans le régime alimentaire de l'enfant (86,96). En termes de fonction bactérienne, un nombre accru de gènes bactériens impliqués dans le métabolisme des polysaccharides végétaux prépare le microbiome infantile au régime alimentaire adulte, cela avant même l'introduction d'aliments solides. D'autres modifications ont lieu, notamment une augmentation de la production des acides gras à chaîne courte, de l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme des glucides de la biosynthèse des vitamines ou encore de la dégradation des xénobiotiques (71).

2.3.3. Traitement antibiotique après la naissance

2.3.3.1. Profil du microbiote après un traitement antibiotique chez le nourrisson

Les antibiotiques sont connus pour exercer des modifications drastiques sur la composition du microbiote, en particulier lorsqu'ils sont administrés au début de la vie, période de développement cruciale pour le microbiote (63,71). L'exposition aux antibiotiques chez le nourrisson est associée à une réduction significative de l'alpha-diversité et de la richesse du microbiome, ainsi qu'à des changements dans l'abondance des espèces bactériennes (63,90). Les nourrissons recevant un traitement antibiotique disposent d'une quantité de bactéries plus faible, avec notamment moins de *Bifidobactéries*, de *Lactobacilles* et de *Staphylocoques*. Par exemple, la probabilité de détecter *B.longum subsp. longum* à 6 mois est réduite de plus de 7 fois en cas de traitement antibiotique pris après l'âge de 3 mois (61,90). Conjointement, les *Protéobactéries* sont augmentées chez les bébés ayant reçu des antibiotiques, avec notamment une plus forte présence de *E.coli*, tout comme les *Ruminococcus* et les *Clostridiales* (64). L'administration d'un traitement antibiotiques au nourrisson retarde également la maturation du microbiote, dû justement à l'appauvrissement de certaines espèces clés comme les *Bifidobactéries* (63).

Cependant, les conséquences diffèrent selon la classe d'antibiotiques utilisée. Par exemple, l'exposition aux macrolides est associée à une réduction de la richesse d'une durée deux fois plus importante qu'avec la pénicilline (90).

2.3.3.2. Lien entre exposition aux antibiotiques chez le nourrisson et impact sur la santé future

L'utilisation périnatale d'antibiotiques, en particulier chez les prématurés, peut perturber l'équilibre des phyla bactériens et la diversité des espèces et ainsi rendre le nouveau-né beaucoup plus sensible aux maladies inflammatoires d'origine infectieuses notamment. Un suivi à long terme de l'utilisation d'antibiotiques au cours de la première année de vie a montré une association avec une incidence accrue de maladies inflammatoires de l'intestin, d'asthme et de survenue d'obésité à l'âge adulte (113). Cependant, ces analyses épidémiologiques ne permettent pas de déterminer si ces maladies sont liées spécifiquement, de manière causale, à l'utilisation d'antibiotiques au début de la vie ou si elles sont liées à des déficiences immunitaires individuelles ou encore d'une propension à l'infection au début de la vie (64). En outre, l'utilisation précoce d'antibiotiques dans les premiers jours après la naissance est également corrélée à une prévalence accrue de septicémie due à des agents de type *Pseudomonas*, *Klebsiella* et *E. coli* (108). Ce risque peut augmenter de manière dose-dépendante avec le nombre d'antibiotiques prescrits (71).

2.3.4. Autres facteurs

En plus des facteurs énoncés précédemment, d'autres facteurs peuvent avoir un impact sur le microbiote du nouveau-né suivant le mode de vie familial : présence de frères et sœurs, animaux de compagnie ou même les bactéries présentes dans l'air peuvent modifier le microbiote (Figure 10)(60).

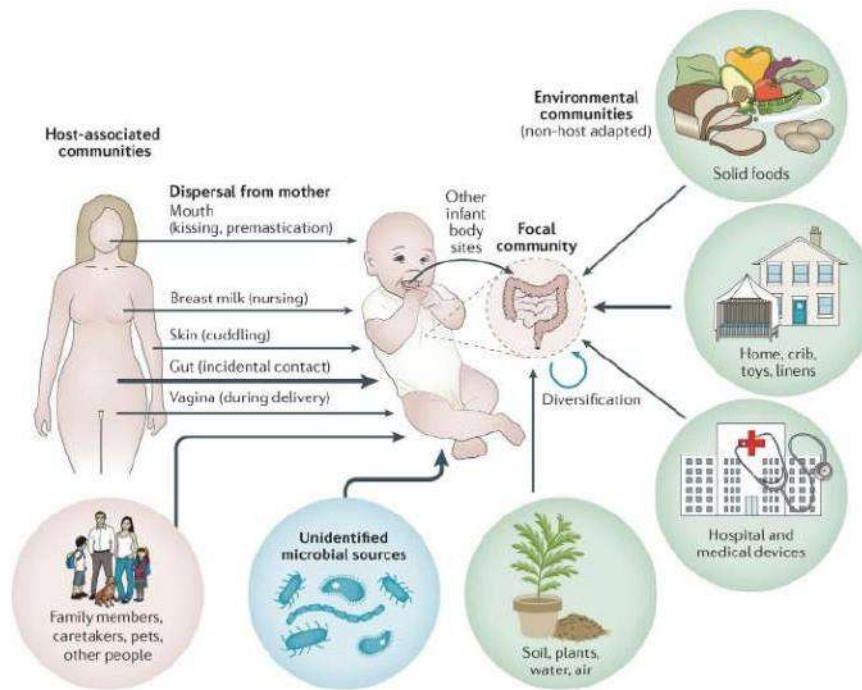


Figure 10 : Facteurs environnementaux pouvant impacter le microbiote intestinal (Sprockett, Fukami and Relman, 2018)

2.3.4.1. Situation géographique et lieu de vie

La situation géographique peut jouer un rôle dans la composition du microbiote. Les bébés des pays du nord de l'Europe ont des proportions plus élevées de *Bifidobacterium* dans les selles, tandis que ceux des pays du sud de l'Europe ont un microbiote plus diversifié avec plus de *Bacteroides* (88,99). Ces différences semblent apparaître entre 3 et 22 mois. Cependant, la localisation géographique ne semble pas être un facteur clé. En effet, la base du microbiome est similaire et la diversité est comparable dans différentes localisations géographiques (99). La situation géographique implique également des différences dans les habitudes alimentaires, un mode de vie spécifique, voire des pratiques culturelles propres aux différentes localisations. Ainsi, les différences de microbiote peuvent être liées à ces différentes composantes et il peut être difficile d'attribuer les variations à l'une d'entre elles. D'autres caractéristiques doivent également être prises en compte, comme la vie rurale ou urbaine, qui expose les enfants à des micro-organismes très différents et a un impact sur la formation du microbiote. Par exemple, il a été démontré que les enfants vivant dans un village rural en Afrique ont un microbiote différent de celui des enfants vivant dans une région urbaine en Italie (59).

Les analyses d'échantillons fécaux d'enfants vivant dans un bidonville urbain au Bangladesh indiquent un microbiote intestinal significativement différent de celui d'enfants de la même tranche d'âge dans une communauté de classe moyenne/supérieure aux États-Unis. En particulier, les enfants de ces deux lieux géographiques différents présentaient une composition et une structure distinctes de leur microbiote fécal, le microbiote des enfants bangladais étant enrichi en *Prevotella* et appauvri en *Bacteroides* par rapport à celui des enfants américains (59). On peut également rajouter que les conditions socio-économiques peuvent également contribuer à la variabilité géographique du microbiote.

2.3.4.2. Présence de frères et sœurs

Le fait de vivre avec des frères et sœurs entraîne un apport de divers micro-organismes provenant de l'environnement et de leur propre microbiote, ce qui augmente la richesse et la diversité des micro-organismes résidant dans l'intestin du nouveau-né (59,99). Il semble que le nombre de frères et sœurs modère de manière dose-dépendant cet impact. En effet, un nombre de frères et sœurs plus élevé est corrélé à une augmentation de la diversité et de la richesse bactérienne à 18 mois, caractérisée par une augmentation des abondances relatives des *Firmicutes* et des *Bacteroidetes* (59,71). En outre, les nourrissons ayant des frères et sœurs semblent avoir une concentration plus élevée de *Bifidobactéries* dans le microbiote intestinal que ceux qui n'ont pas de frères et sœurs et présentent une vitesse de maturation du microbiome accélérée (99). D'autre part, les nourrissons sans frères et sœurs présentent des proportions augmentées d'*Entérobactéries* ainsi que de *Clostridiales* dans l'intestin, mais aussi un ratio bactéries anaérobies/ bactéries anaérobies facultatif plus faible (59). De plus, une réduction de l'abondance relative des *Peptostreptococcaceae* chez les nourrissons vivant avec des frères et sœurs a été démontrée par l'analyse d'échantillons de selles de nourrissons en bonne santé âgés de quatre mois. Cependant, des études plus récentes ne confirmeraient pas ces résultats. En effet, la diversité microbienne semblerait être diminuée chez les nourrissons vivant avec leurs frères et sœurs (73).

2.3.4.3. Présence d'animaux de compagnie au sein du foyer

La présence d'animaux domestiques entraîne une augmentation de la diversité microbienne et une modification de la composition bactérienne. Les deux principales différences observées sont une augmentation de l'abondance relative des *Peptostreptococcaceae* et une réduction de celle des *Bifidobacteriaceae* (en particulier *B.breve*), chez les nourrissons vivant avec des animaux domestiques (73). La vie avec des animaux domestiques a également été associée à une surreprésentation des espèces de *Clostridium*, *Veillonella*, *Ruminococcus*, *Oscillospira* et *Coprococcus* dans l'intestin des nouveau-nés (61,116). De plus, les interactions avec les animaux sont connues pour avoir des effets protecteurs sur de nombreuses maladies, le diabète de type I, les allergies et l'asthme, qui pourraient reposer sur des variations des profils du microbiote (61,73). Par exemple, *Ruminococcus* et *Oscillospira* ont été négativement associés à l'atopie et à l'obésité chez l'enfant (116).

2.3.4.4. Sexe féminin ou masculin

A la naissance, filles et garçons présentent des différences dans leur microbiote (61). Les garçons présentent une quantité de bactéries plus élevée que les filles dans les premières selles. Les filles sont quant à elles plus rapidement colonisées par les *Lactobacillus* au début de leur vie (88). Elles sont même six fois plus fréquemment colonisées par le sous-groupe *L.ruminis*, quatre fois par le sous-groupe *L. gasseri* et trois fois par le sous-groupe *L. reuteri* entre deux jours et trois mois après la naissance (61). Des recherches supplémentaires seraient nécessaires pour confirmer si le sexe a réellement un impact sur la composition et l'évolution du microbiote au début de la vie.

2.3.4.5. Microbiote et génétique

La génétique de l'hôte pourrait influencer l'acquisition et le développement du microbiote intestinal. Une étude chez des enfants de moins de 10 ans a montré des niveaux plus élevés de similarité du microbiote entre des jumeaux qu'entre des enfants contrôles (témoins sans lien de parenté). De plus, une autre étude récente a établi une association claire entre le génotype de l'hôte et l'abondance relative de différents taxons bactériens à l'âge adulte.

Dans ce travail, les auteurs ont constaté que les polymorphismes nucléotidiques simples situés dans le locus LCT (responsable de la production de lactase humaine) sont liés à l'abondance variable de *Bifidobacterium* et ont trouvé une association entre la génétique de l'hôte et la consommation de produits laitiers (59). D'autres études ont identifié un lien entre la mutation du gène NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2) et l'abondance accrue des *Enterobacteriaceae* dans la population adulte (86). Ces études soulignent par ailleurs la nécessité de poursuivre les recherches sur l'interaction entre le génotype humain, l'alimentation et le développement du microbiote. Les combinaisons presque infinies de ces facteurs environnementaux, familiaux et génétiques sont responsables de la population bactérienne unique hébergée par l'intestin de chaque individu (59). La plupart des différences interindividuelles du microbiote proviennent cependant de l'environnement, bien plus que de la génétique de l'hôte. L'héritabilité moyenne des taxons du microbiote intestinal est inférieure à 2%, tandis que plus de 20% des différences interindividuelles sont liées à des facteurs environnementaux tels que l'alimentation et les médicaments (86).

À retenir : (Figure 11)

- La **colonisation** du microbiote a lieu au moment de la **rupture des membranes à l'accouchement**. C'est à ce moment que le nouveau-né entre en contact avec les micro-organismes.
- Le microbiote **évolue très rapidement au cours des 3 premières années de vie**, de la colonisation, à la maturation puis à la stabilisation autour de l'âge de 3 ans.
- De nombreux facteurs ont un impact sur la mise en place du microbiote du nourrisson : mode d'accouchement, prise d'antibiotiques, présence de frères et sœurs...
- Les facteurs semblant avoir l'impact le plus fort sont le **mode d'accouchement** et **l'alimentation du nouveau-né**.
- Il serait nécessaire de réaliser des études en prenant en compte ces différents facteurs afin d'établir **l'imputabilité de chacun d'entre eux**.

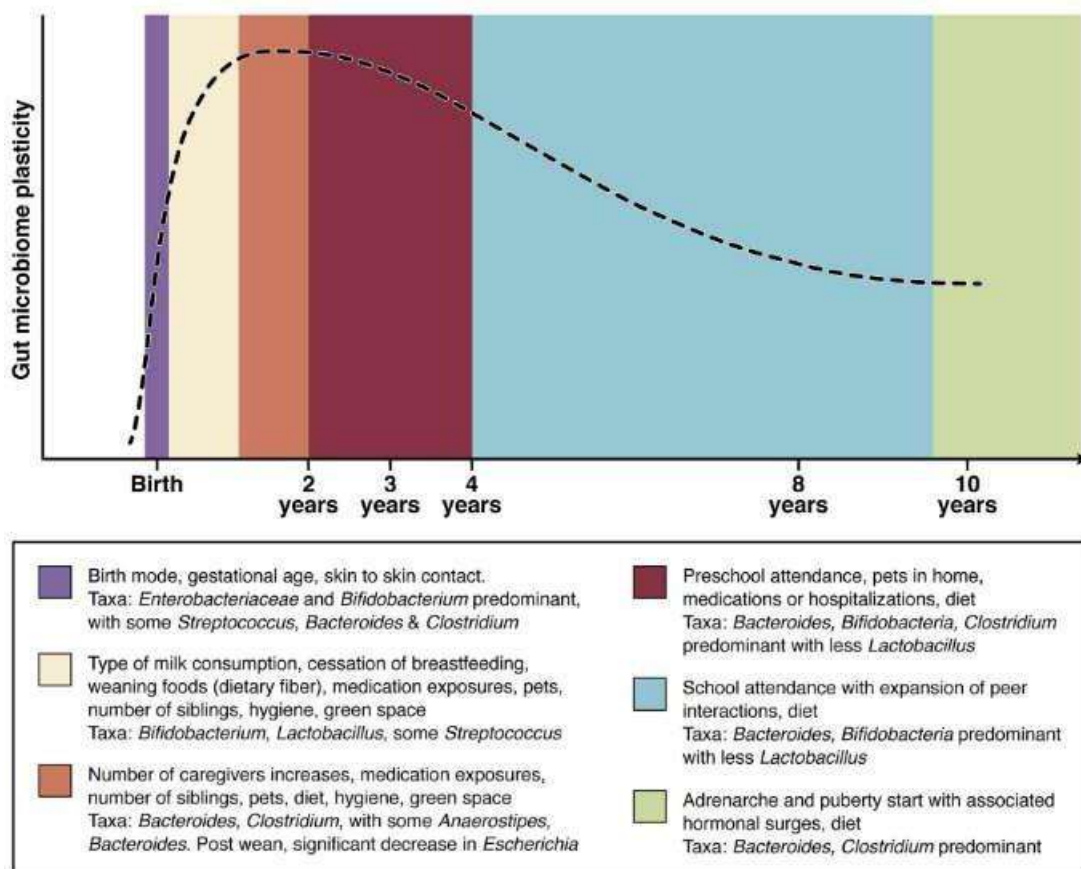


Figure 11 : Évolution de la composition du microbiote intestinal selon l'âge et les différents facteurs (Ronan et al. 2021)

Troisième partie

Microbiote et conséquences sur la santé de l'hôte : exemples d'implications du microbiote dans diverses pathologies

La compréhension de la colonisation et de l'établissement d'un microbiote sain est essentielle. En effet, elle permet de mieux comprendre comment une modification du microbiote peut conduire à des pathologies. De même, elle peut nous permettre de comprendre comment un facteur impactant le microbiote au cours de son développement peut avoir des effets différés dans le temps. Enfin, on peut aussi essayer de comprendre le lien entre certaines espèces microbiennes et le développement d'une pathologie. Il existe de nombreuses interactions entre les différentes espèces du microbiote, permettant globalement de maintenir l'équilibre du microbiote et de l'empêcher de diverger vers un microbiote dysbiotique (117). Bien que le microbiote offre de nombreux avantages à son hôte, une perturbation de l'équilibre entre les micro-organismes bénéfiques et les micro-organismes potentiellement délétères peut conduire à l'apparition de certaines maladies ou du moins contribuer à leur apparition. Lorsque l'équilibre du microbiote intestinal est perturbé, les altérations peuvent conduire à une dysrégulation immunologique et au développement de maladies, notamment les maladies inflammatoires de l'intestin, le syndrome du côlon irritable, l'asthme, l'obésité et même des troubles du développement neurologique tels que l'autisme (Figure 12) (71). Comme vu précédemment, la colonisation microbienne de l'intestin humain serait responsable de la programmation simultanée de notre système immunitaire associée au développement du tractus intestinal et de la capacité métabolique associée. Un dialogue permanent entre le microbiote et l'hôte permet d'orchestrer ces processus physiologiques. Par conséquent, la dysbiose intestinale peut perturber ou modifier ce dialogue, ce qui peut entraîner des effets physiologiques durables et des troubles de la santé.

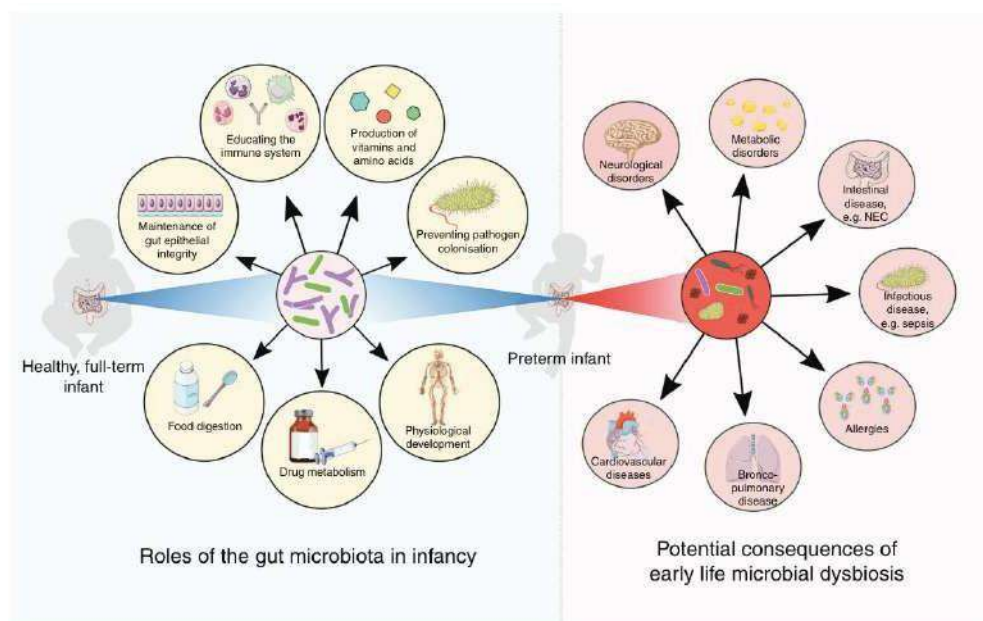


Figure 12 : Rôle du microbiote intestinal du nourrisson (à gauche) et conséquences potentielles à court et à long terme d'une dysbiose microbienne en début de vie (à droite) (Ahearn-Ford, Berrington et Stewart, 2022)

Les fibres nerveuses, l'axe hormonal et une variété de cytokines, d'amines bioactives, de motifs moléculaires associés aux microbes (MAMP) et d'acides gras à chaîne courte constituent divers moyens de communication entre le microbiote intestinal et l'hôte (Figure 13) (57). Parmi ces moyens, des recherches approfondies ont été menées sur les effets potentiels du microbiote en début de vie sur les troubles immunitaires. Bien que cette relation soit connue depuis des décennies, certaines découvertes récentes contribuent de manière décisive à la compréhension des mécanismes qui sous-tendent les effets à long terme de notre microbiote sur la formation de la réponse immunitaire. Dans ce contexte, il a été suggéré que le microbiote au début de la vie déclenche des effets durables et que l'absence d'un tel stimulus microbien peut induire des réponses inflammatoires plus tardives liées, en partie, aux maladies inflammatoires de l'intestin et à l'asthme. Récemment, l'importance d'une « période critique » au cours de laquelle la perturbation de l'équilibre microbien intestinal peut avoir des conséquences durables sur les pathologies immunitaires a été suggérée, et l'établissement d'un dialogue adéquat entre les micro-organismes commensaux et les surfaces muqueuses de notre corps, ainsi que son importance cruciale pour le développement de nos défenses immunitaires, ont été mis en évidence. Ce dialogue croisé est facilité par les interactions entre l'hôte et les microbes pendant les premiers jours de la vie, ce qui suggère que le risque de maladie est en partie programmé au début de la vie (59).

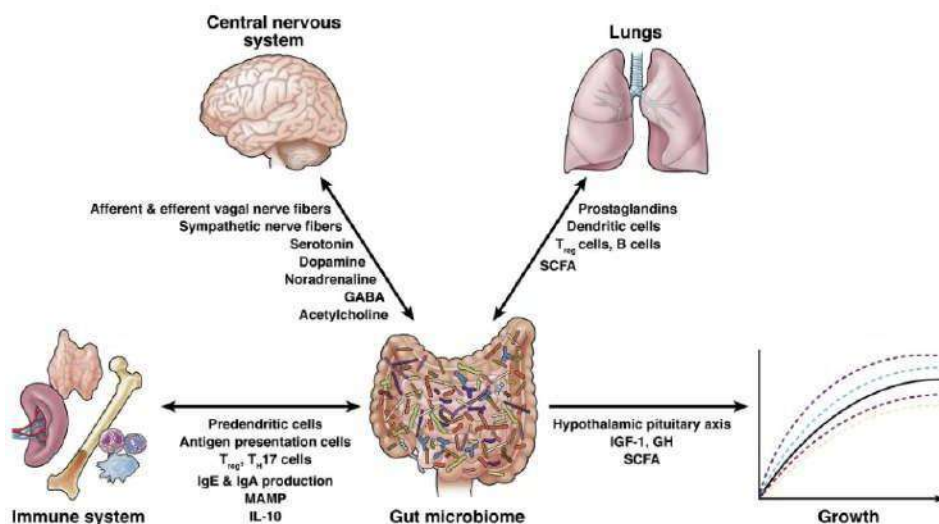


Figure 13 : Mécanismes proposés de communication uni et bi-directionnelle entre le microbiote intestinal et différents organes pouvant être impliqués dans la physiologie et les pathologies chez l'enfant (Ronan et al. 2021)

1.

Microbiote intestinal et pathologies gastro-intestinales

1.1. L'entérocolite nécrosante

L'entérocolite nécrosante (ENC ou NEC) est une affection fréquemment rencontrée chez les nouveau-nés prématurés, touchant 5 à 12 % des nouveau-nés de très faible poids de naissance, consistant en une inflammation de l'intestin conduisant à une invasion bactérienne causant des dommages cellulaires et la mort cellulaire ainsi que la nécrose du côlon et de l'intestin (118). Il s'agit de la principale cause de décès due à une maladie gastro-intestinale chez les nouveau-nés prématurés (103,118). Différents traitements sont utilisés en fonction du stade de la maladie, mais une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans les cas les plus graves. Le taux de mortalité élevé lorsque la chirurgie est nécessaire à un stade avancé de la maladie a conduit la communauté scientifique à tenter de détecter des signaux précoces. En effet, la NEC semble être liée à une multitude de facteurs dont la cause n'est pas vraiment identifiée (Figure 14). Ainsi, le microbiote pourrait avoir un rôle dans la survenue de cette affection, et il pourrait être intéressant de moduler ce dernier à un stade précoce pour éviter la survenue de ce type de complication.

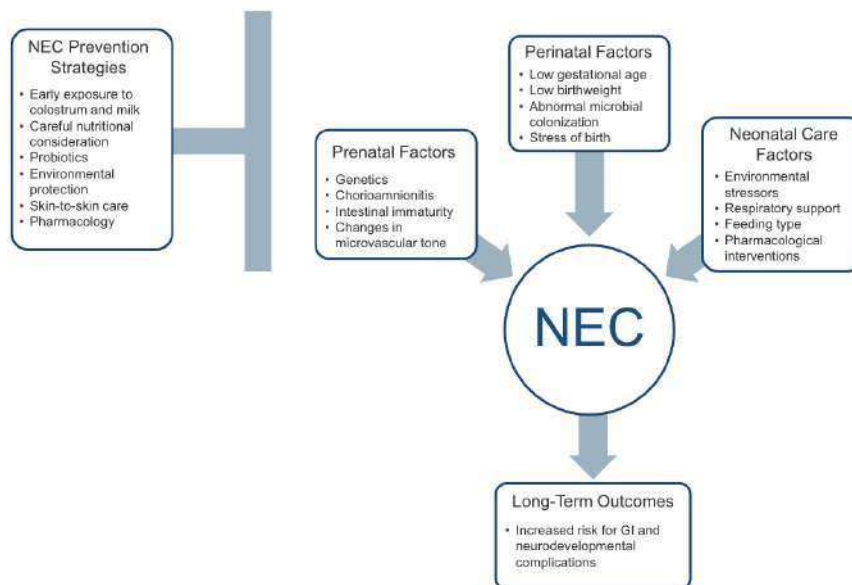


Figure 14 : Risques et conséquences de l'entérocolite nécrosante (Meister et al. 2020)

En ce qui concerne la composition microbienne, huit études portant sur le microbiote de nouveau-nés atteints d'une NEC ont mis en évidence une augmentation des taux de colonisation par les entérobactéries, un facteur de risque de NEC et de septicémie, en particulier chez les prématurés (88). De plus, l'analyse du microbiote a montré des abondances différentielles de *Protéobactéries*, de *Firmicutes* et de *Bacteroidetes* qui ont précédé l'apparition de la NEC. L'augmentation des *Protéobactéries*, corrélée à une augmentation de l'activité du récepteur IV de type TOLL des entérocytes chez les nouveau-nés atteints de NEC, suggère une réponse hyper-inflammatoire, pouvant être liée à un microbiome dysbiotique. La colonisation des voies urinaires par *E. coli* a également été considérée comme un facteur de risque important. Ainsi, diverses modifications du microbiote, par rapport aux enfants qui ne développent pas de NEC, pourraient avoir un rôle dans le développement de cette pathologie (118). À cet égard, la supplémentation en probiotiques des nouveau-nés prématurés devient un domaine de recherche important pour la prévention et le traitement de la NEC. Cependant, l'entérocolite nécrosante survient très soudainement et à un stade très précoce de la vie. Cette pathologie, qui peut être liée à un profil particulier du microbiote, ne sera donc pas abordée en détail ici.

1.2. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou MICI sont des pathologies caractérisées par une inflammation d'une partie du tube digestif liée à une hyperactivation du système immunitaire digestif : ce sont la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RH). L'étiologie des MICI est encore méconnue mais de nombreux facteurs à la fois génétiques et environnementaux sembleraient favoriser l'apparition de ces pathologies. Le microbiote intestinal pourrait également avoir un impact dans le développement, le maintien et l'aggravation des MICI par différents facteurs pouvant altérer le microbiote et ainsi converger vers un état dysbiotique : régime alimentaire, infections gastro-intestinales aiguës, antibiothérapies, une hygiène exacerbée dans la petite enfance diminuant la variété de micro-organismes commensaux... En effet, l'impact de ces facteurs dans la petite enfance peut favoriser plus tard l'apparition de MICI de par la dysbiose induite, apparaissant bien avant les premiers symptômes des MICI. Les patients atteints de MICI présentent en effet une altération du microbiote intestinal (119). Des travaux nombreux et concordants ont montré un déséquilibre du microbiote fécal et muqueux au cours de ces affections, y compris chez l'enfant.

Par exemple, on observe des différences en comparant la composition du microbiote de populations pédiatriques saines et atteintes d'une maladie de Crohn. Les membres des familles *Veillonellaceae*, *Neisseriaceae* et *Fusobacteriaceae* sont enrichis chez les enfants atteints de MC par rapport aux enfants sains, qui avaient une plus grande abondance de *Bacteroides*, *Faecalibacterium* ou *Ruminococcus* (94).

2. Microbiote intestinal et perturbations immunologiques

2.1. Allergies et maladies atopiques

Les allergies constituent un problème majeur dans les premiers mois de la vie des nourrissons, mais aussi pour leur santé future. Elles sont également une source majeure de stress pour les parents, en particulier lorsqu'il s'agit de nourrir leurs jeunes enfants. Là encore, la temporalité et la composition du microbiote semblent avoir un impact important sur les allergies. Les recherches actuelles sur le microbiome pour l'asthme et les allergies suggèrent que la période entre la naissance et l'âge d'un an est la fenêtre d'origine du développement de ces maladies. Ces hypersensibilités immunitaires persistent plus tard dans l'enfance et à l'âge adulte malgré la nature transitoire de la dysbiose microbienne (64).

La dysbiose du microbiote intestinal au début de la vie est associée au développement de l'asthme et des maladies atopiques chez les enfants, caractérisé par des changements dans la prévalence de taxons bactériens spécifiques. Des niveaux accrus de *Clostridia* et des niveaux réduits de *Bifidobactéries* semblent jouer un rôle dans le développement de maladies atopiques dès l'âge de deux ans. La présence de bactéries anaérobies, comme *Faecalibacterium*, a également été observée chez des nourrissons de 3 mois qui ont ensuite développé une atopie (déterminée à l'âge de 2 ans) (59). La présence d'allergies alimentaires à l'âge de 1 an est associée à la présence d'une diminution de la diversité microbienne à l'âge de 3 mois et à une augmentation du rapport *Enterobacteriaceae/Bacteroidaceae* à 3 mois et à 1 an (64). Par exemple, dans le cas des allergies au lait, facteur particulièrement handicapant pour les parents dans l'alimentation de leurs bébés, la composition du microbiome intestinal d'enfants âgés de 3 à 6 mois a été étudiée et a montré que la présence de certaines espèces à cet âge était associée à la résolution de l'allergie au lait à l'âge de 8 ans.

En effet, la présence à moins de 6 mois d'un enrichissement en *Clostridia* et *Firmicutes* dans l'intestin est associée à une résolution des allergies au lait à 8 ans, tandis que la persistance de ces allergies était associée à des niveaux plus élevés d'*Enterobacter*, de *Trabulsiella* et de *Salmonella* à 6 mois. Cette modification du microbiote chez les jeunes enfants allergiques au lait s'est accompagnée d'une diminution du métabolisme bactérien des acides gras, ce qui concorde avec l'observation selon laquelle les nourrissons en bonne santé ont des niveaux plus faibles d'acides gras courts à chaîne ramifiée dans l'intestin que les nourrissons souffrant d'allergie au lait. Cette étude suggère ainsi que même des perturbations transitoires des communautés microbiennes au début de la vie peuvent induire des phénotypes spécifiques plus tard dans la vie (94).

2.2. Asthme

L'asthme est une inflammation chronique des voies respiratoires inférieures (120). Ses origines ne sont pas entièrement comprises car une multitude de facteurs semblent entrer en jeu, mêlant alors génétique et interactions environnementales. Si les composants immunologiques sont certainement impliqués, de nombreux composants environnementaux participent à cette pathologie complexe (121). Concernant le microbiote, aucune différence significative concernant la diversité et la composition bactérienne n'a été démontrée entre les enfants présentant des symptômes de l'asthme à l'âge d'un an et les sujets témoins. Cependant, les enfants développant de l'asthme à 1 an présentaient, à 3 mois, un microbiome appauvri en *Fecalibacterium*, *Lachnospira*, *Rothia* et *Veillonella*, par rapport aux sujets témoins. En ce qui concerne la fonction du microbiome, la biosynthèse du LPS (et donc les niveaux d'acétate des acides gras à chaîne courte) est réduite chez ces enfants déclarant de l'asthme à 1 an, à l'âge de 3 mois (94). Des études examinant la relation entre les acides gras à chaîne courte et l'inflammation des voies respiratoires ont noté que les enfants ayant des quantités élevées de butyrate et de propionate à l'âge d'un an présentaient une sensibilité significativement réduite et étaient globalement moins susceptibles de développer de l'asthme. D'autres métabolites, produits par le microbiote, sont également susceptibles de participer au processus d'inflammation (57).

3. Microbiote intestinal et système nerveux : impact de l'altération du microbiote chez le nourrisson et l'enfant dans l'apparition de maladies psychiatriques et de troubles du comportement

Certaines pathologies mentales peuvent être notamment liées à un microbiote dysbiotique, soit comme cause, soit comme conséquence. De plus, les variations de la composition microbienne au début de la vie pourraient être impliquées dans la réponse au stress et l'anxiété (64).

3.1. Autisme

L'autisme est un trouble comportemental caractérisé par des troubles du langage, des difficultés intellectuelles et d'apprentissage ainsi que des troubles moteurs (122). De nombreux facteurs à la fois génétique mais aussi environnementaux seraient impliqués dans l'apparition d'un trouble autistique. Le microbiote pourrait ainsi jouer un rôle dans le développement de l'autisme, d'autant plus que les origines des troubles du spectre autistique ne sont pas entièrement comprises. De plus, la dysbiose et les comorbidités gastro-intestinales sont fréquemment rapportées en plus des symptômes psychiatriques. L'axe microbiote intestin-cerveau supposerait ainsi que certains handicaps neurologiques sont causés en partie par une forme de communication entre le microbiote intestinal et le cerveau (123).

3.1.1. Composition du microbiote chez un individu autiste

Le microbiote des enfants atteints de troubles du spectre autistique (TSA) est principalement composé des genres *Bacteroidetes*, *Firmicutes* et *Actinobacteria*, qui sont tous plus abondants chez les enfants atteints de TSA que chez les enfants non atteints de TSA. Les enfants atteints de TSA présentent également une abondance significativement plus élevée des genres *Parabacteroides*, *Clostridium*, *Faecalibacterium* et *Phascolarctobacterium* et un pourcentage plus faible de *Coprococcus* et *Bifidobacterium* (57,71,123).

3.1.2. Autisme, troubles gastro-intestinaux et microbiote

La constipation est l'un des troubles gastro-intestinaux les plus fréquents chez les enfants atteints de TSA. Elle pourrait être liée à une altération de la production d'acides gras saturés causée par une dysbiose. De faibles niveaux de taxons clés produisant du butyrate (*Ruminococcaceae*, *Eubacterium*, *Lachnospiraceae* et *Erysipelotrichaceae*) et des niveaux élevés de bactéries associées à l'acide valérique (*Acidobacteria*) ont été retrouvés chez les individus souffrant de TSA. La modulation du microbiote intestinal, en particulier des bactéries productrices de butyrate, pourrait être une stratégie prometteuse dans la recherche d'alternatives pour le traitement des troubles du spectre autistique (124).

3.2. Autres troubles neurocomportementaux

Pendant la période périnatale, la croissance neuro-cérébrale se produit à un rythme extrêmement rapide et représente un moment critique dans le développement de nombreux axes cérébraux. De nombreuses études ont montré l'importance du microbiote dans le développement du cerveau, notamment l'effet indirect du microbiome sur le métabolisme du tryptophane et la synthèse de la sérotonine (5-HT). En effet, la dégradation métabolique du tryptophane par des enzymes bactériennes appelées tryptophanases donne naissance à diverses molécules dont la sérotonine. La présence de bactéries participant à cette dégradation peut ainsi influencer, selon l'apport alimentaire en tryptophane, les concentrations de sérotonine (125). La 5-HT est notamment connue pour être cruciale dans le développement du système nerveux central (71). Une dysbiose du microbiote intestinal a également été associée au trouble du déficit de l'attention dans l'enfance, avec ou sans hyperactivité (TDAH). La comparaison du microbiote d'enfants en bonne santé avec celui d'enfants atteints de TDAH a montré une quantité plus faible de *Faecalibacterium* et de *Veillonellaceae* chez ces derniers, tandis que leurs quantités d'*Enterococcus* et d'*Oridobacter* étaient significativement plus élevées (57). Plus largement, le microbiote pourrait être impliqué dans le tempérament des enfants. Une dysbiose augmenterait les risques de développer de l'anxiété ou même favoriserait la dépression. Chez des enfants, la composition du microbiote intestinal a été étudiée afin d'associer la présence de certaines espèces avec différents traits de tempérament, objectivés grâce à un questionnaire. *Bifidobacterium* et *Streptococcus* ont été associées à une « émotivité positive ».

D'autres paramètres comme l'alpha-diversité seraient associés avec l'« émotion négative » et la réactivité à la peur (126). Le microbiote pourrait même avoir un impact sur le développement et l'apprentissage. L'alpha-diversité à l'âge d'un an était associée à des scores plus faibles en termes d'acuité visuelle et expression verbale à l'âge de deux ans. Au-delà de la composition bactérienne, la fonction bactérienne est intéressante à mettre en lien avec la possible apparition de troubles neurodéveloppementaux. Une comparaison du microbiote d'enfants atteints de troubles du développement neurologique avec celui d'enfants sains a montré une diminution des taxons produisant du butyrate et une augmentation des espèces de type clostridium chez les patients atteints de troubles du développement neurologique (57).

4. Microbiote et troubles métaboliques : l'exemple de l'obésité

4.1. Composition du microbiote et obésité

Des preuves récentes suggèrent que le microbiote intestinal est impliqué dans le contrôle du poids, dans l'homéostasie énergétique et dans les processus de l'inflammation et qu'il joue donc un rôle dans la physiopathologie de l'obésité (127). Le rôle du microbiote a ainsi été étudié afin de comprendre si des profils particuliers pouvaient entraîner une susceptibilité accrue au surpoids dans l'enfance, voire à l'obésité plus tard dans la vie (71). Une dysbiose a été observée chez les enfants souffrant d'obésité. En particulier, les nourrissons présentant une abondance élevée de *Streptococcus* à l'âge de 6 mois ont révélé une adiposité accrue à l'âge de 18 mois (64). Une autre étude a montré que de faibles niveaux de *Bifidobacterium spp.* et une augmentation de *Staphylococcus aureus* dans la petite enfance étaient associés à un surpoids à l'âge de sept ans (57,71). Une hypothèse suggère que le rôle protecteur des *Bifidobactéries* pourrait être associé à leurs propriétés anti-inflammatoires, tandis que les *staphylocoques* pourraient déclencher une inflammation de bas grade conduisant au développement de l'obésité (81).

4.2. Mécanismes impliqués dans l'obésité

Une dysbiose du microbiote intestinal peut favoriser l'obésité par différents mécanismes (Figure 15) (127). Notamment, les AGCC sont produits en plus grande quantité chez les patients obèses de par la présence de gènes de dégradation en plus grand nombre chez les patients obèses. La plus forte proportion d'AGCC pourrait entraîner l'apport de calories supplémentaires et donc une prise de poids (128). D'autre part, comme vu précédemment, la forte présence d'ACGG pourrait induire la stimulation de la faim chez ces sujets. D'autres mécanismes tels que l'inflammation de bas grade dans l'obésité est favorisée par la dysbiose retrouvée chez les sujets obèses. En effet, ces changements pourraient aboutir à une plus grande production de LPS favorisant la réponse inflammatoire et l'insulino-résistance (129). Enfin, la modification des espèces présentes dans le microbiote intestinal peut jouer sur le pool d'acides biliaires : les acides biliaires primaires produits par les hépatocytes sont en effet transformés en acides biliaires secondaires grâce au microbiote. Une dysbiose peut ainsi influencer sur le métabolisme des acides biliaires et in fine altérer le métabolisme des lipides et du glucose (130). D'autres mécanismes tels que des altérations physiques de la barrière intestinale (modification des jonctions serrées par exemple) sont également impliqués (131).

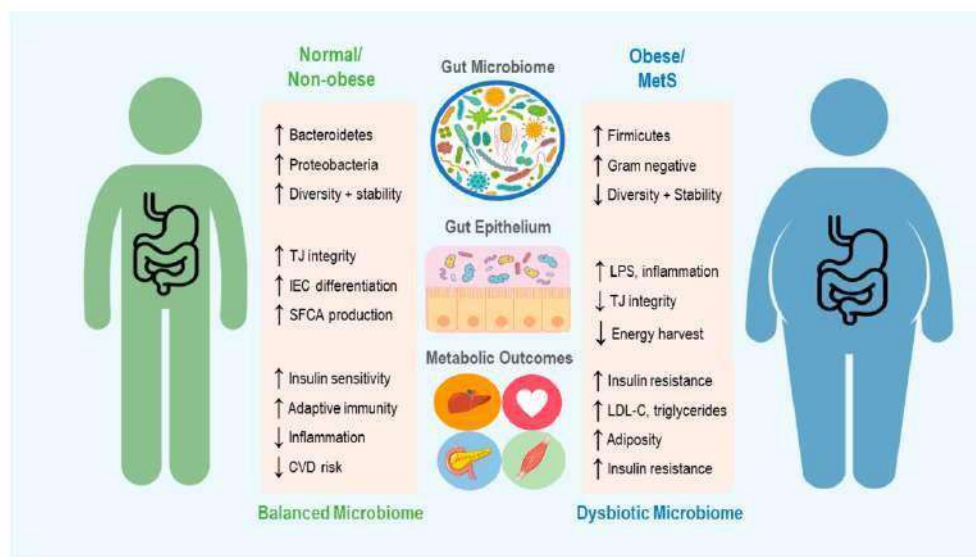


Figure 15 : Overview des rôles du microbiome dans l'obésité (Green et al. 2020)

(TJ = Tight Junction, IEC = Intestinal Epithelial cells, SCFA = Short Chain Fatty Acids, CVD = Cardiovascular Disease, LPS = Lipopolysaccharide, LDL-C = Low-Density Lipoproteins Cholesterol)

À retenir (Figure 16):

- Le microbiote intestinal semble être **impliqué dans de nombreuses pathologies** intestinales, immunitaires, neurologiques ou encore métaboliques.
- Une **dysbiose intestinale** est retrouvée dans la plupart de ces pathologies avec une réduction des bactéries bénéfiques comme par exemple les Bifidobactéries.
- Différents mécanismes sont impliqués dans le **déclenchement, l'entretien ou l'exacerbation des pathologies** par la dysbiose.
- Des **études mieux designées** sont nécessaires afin d'établir un **réel lien entre certaines pathologies et le microbiote intestinal** comme par exemple une augmentation du nombre de sujet.
- Une **meilleure connaissance des mécanismes** impliqués permettrait de confirmer l'implication du microbiote dans différentes pathologies.

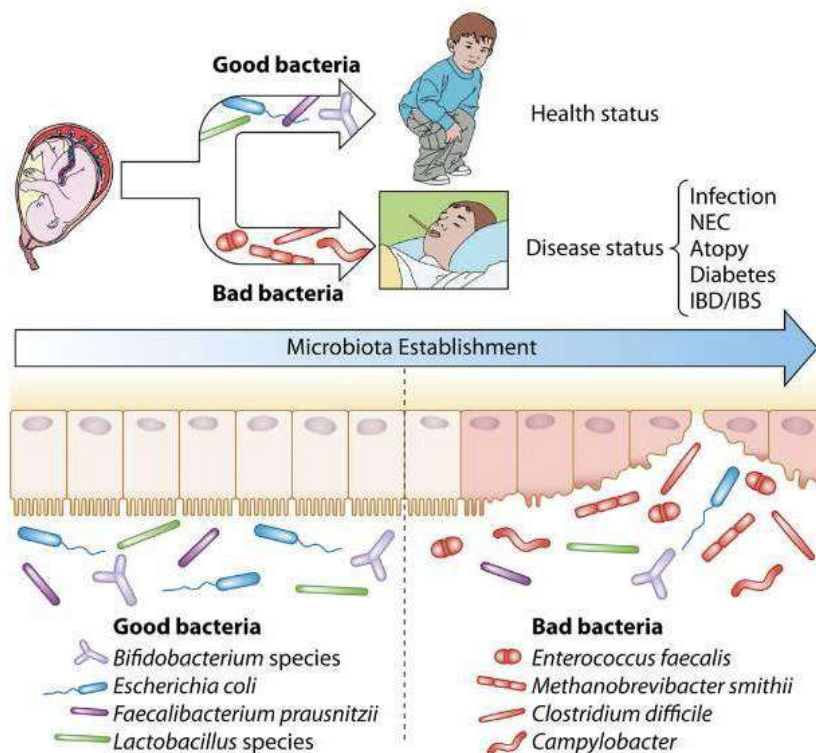


Figure 16 : Santé, maladies et microbiote au cours de l'établissement du microbiote (Milani et al. 2017)

Quatrième partie :

Études interventionnelles – impact de l’apport de pré/pro et symbiotiques chez le nouveau-né

Afin d'explorer si les interventions nutritionnelles précoces sont susceptibles de modifier la composition du microbiote et d'apporter un bénéfice santé, une revue de la littérature concernant les études interventionnelles sur le microbiote du bébé a été réalisée. En effet, compte tenu de l'implication du microbiote dans de nombreuses pathologies, l'idée d'une supplémentation en probiotiques, en prébiotiques et en symbiotiques semble intéressante. La communauté scientifique s'est largement emparée du sujet au cours des dernières décennies et continue de documenter l'intérêt de ces pratiques.

1. Supplémentation de la mère pendant la grossesse et l'allaitement : intérêt pour le microbiote intestinal de l'enfant

De nombreux effets positifs de la supplémentation en probiotiques pendant la grossesse ont été démontrés sur la santé des femmes, en particulier pour le diabète gestationnel et le métabolisme des lipides (132). Il a été démontré que les probiotiques peuvent être utilisés chez les femmes enceintes, mais leurs avantages spécifiques pendant la grossesse peuvent dépendre de la souche impliquée.

1.1. Impact de la supplémentation maternelle sur le microbiote du nouveau-né

La supplémentation maternelle en probiotiques pendant la grossesse et l'allaitement entraîne généralement une colonisation du microbiote intestinal du nourrisson par la souche probiotique. Cette supplémentation aurait également un impact sur certains paramètres du microbiote avec notamment une augmentation de la richesse bactérienne du microbiote intestinal néonatal mais cependant peu de preuves d'une augmentation de la diversité bactérienne (α - et β -diversité). Les données disponibles montrent que la supplémentation maternelle en probiotiques pendant la grossesse ou l'allaitement entraîne une colonisation probiotique du microbiote du lait maternel notamment (133,134). Cependant, très peu d'études ont étudié la supplémentation prénatale seule : la plupart d'entre elles ont combiné les résultats d'une supplémentation prénatale et postnatale. De plus, certaines études ont montré un échec du transfert vertical de souches. Toutefois, la conception des essais peut être mise en cause. En effet, le génome exact de la souche probiotique n'est pas suivi dans la plupart des études (132). Ainsi, parfois, la colonisation néonatale par le probiotique administré à la mère ne peut être démontrée, mais on observe tout de même que la supplémentation avec un probiotique influence clairement les niveaux de souches bactériennes autres que celles trouvées dans le produit probiotique (132). Il paraît ainsi évident que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer les conclusions sur les effets de la supplémentation nutritionnelle maternelle pendant la grossesse et l'allaitement sur l'intestin du nourrisson ou le microbiote du lait maternel, en particulier en homogénéisant la conception des études, en analysant plus pertinemment les génomes des souches et en élucidant les mécanismes impliqués.

1.2. Effets sur la santé du nourrisson

Un essai contrôlé randomisé a examiné l'intérêt d'une supplémentation en probiotiques pendant la grossesse et l'allaitement sur la santé de la mère et du nourrisson. Aucune différence dans l'incidence de la diarrhée infantile n'a été observée avec ou sans supplémentation en probiotiques. Cependant, les effets bénéfiques de la supplémentation maternelle ont été retrouvés au niveau de l'évolution de la croissance du nourrisson en termes de poids (8,97 vs 8,61 kg, $p = 0,001$) et de taille (74,2 vs 73,4 cm, $p = 0,001$) (effets notables à 1 an) (135). En outre, les probiotiques administrés aux mères après la naissance d'enfants prématurés peuvent affecter la colonisation bactérienne du nourrisson par différents mécanismes, ce qui pourrait potentiellement réduire l'incidence de la NEC (136).

2. Une supplémentation naturelle : la théorie du baptême bactérien

Dans certaines maternités, les bébés nés par césarienne sont soumis à une pratique appelée "ensemencement vaginal" : une heure avant l'opération, une compresse est insérée dans le vagin de la mère, puis, immédiatement après la naissance, elle est utilisée pour tamponner le bébé au niveau de la bouche, sur le visage, puis sur le reste du corps ([Figure 17](#)). L'objectif est d'imiter un accouchement "normal" par voie vaginale, considéré comme meilleur d'un point de vue physiologique et associé à de meilleurs états de santé par la suite (137).



Figure 17 : Pratique de l'ensemencement vaginal (Mueller et al. 2019)

2.1.1. Pratique de l'ensemencement vaginal : recréer les bénéfices d'un accouchement « naturel »

La pratique de l'ensemencement vaginal repose sur l'hypothèse que la plus grande vulnérabilité aux maladies, plus tard dans la vie, des bébés nés par césarienne (98), peut être due, au moins en partie, au microbiote intestinal, c'est-à-dire à la communauté de microbes qui se trouve dans les intestins. En effet, pendant la grossesse, le bébé réside dans un utérus stérile et rencontre des microbes pendant le travail (après la rupture des membranes) et à la naissance. Ce "baptême bactérien" est la première étape de la colonisation du nouveau-né par les microbes, sur la peau et dans l'organisme, y compris l'ensemble du tube digestif de la bouche à l'anus (59).

2.1.2. Intérêt de la pratique

Dans cette perspective, l'ensemencement vaginal vise à réduire l'écart d'exposition microbienne précoce des nouveau-nés entre la césarienne et l'accouchement physiologique, et donc à réduire le risque de développer des problèmes de santé.

Cela reste à démontrer par des essais cliniques. L'étude randomisée en double aveugle INOVA, qui portait sur 50 duos mère/enfant ayant subi une césarienne, a suggéré que cette technique pouvait être bénéfique, car elle augmentait la transmission du microbiote de la mère au nouveau-né (137). Une étude non randomisée comparant 79 bébés nés par césarienne à 98 bébés nés par voie vaginale, a confirmé que l'ensemencement vaginal déplaçait la trajectoire du microbiote vers celle des bébés passés par le tractus vaginal lors de l'accouchement (80). Cependant, une autre étude randomisée menée sur 25 bébés nés par césarienne a fourni des résultats contradictoires, car aucune différence significative dans la composition du microbiote fécal n'a été constatée à un et trois mois entre les bébés ayant reçu une préparation orale de microbes vaginaux et ceux ayant reçu un placebo (138). En outre, quel que soit le mode d'accouchement et l'exposition aux microbes vaginaux, le microbiote semble converger vers l'âge d'un an (139). Enfin, une étude randomisée et contrôlée menée sur 120 bébés chinois nés par césarienne n'a révélé aucun avantage de l'ensemencement vaginal sur le risque d'allergie au cours des deux premières années de vie (124). Les données manquent encore pour confirmer si l'ensemencement vaginal pourrait réduire le risque de survenue de pathologies ultérieurement dans la vie de l'individu. Des études à long terme, toujours en cours, permettront de trancher ce point. Mais si l'altération du "baptême bactérien" n'était pas le principal moteur de la dysbiose du microbiote, suivie de problèmes de santé chez les bébés nés par césarienne ? En effet d'autres facteurs peuvent entrer en jeu :

- La césarienne est souvent précédée d'un traitement antibiotique prophylactique (connu pour être délétère pour le microbiote)
- Elle concerne plus souvent les bébés de faible poids de naissance ou prématurés
- Elle est moins souvent suivie d'un allaitement maternel
- Lorsqu'une césarienne est planifiée, le bébé ne subit pas le travail, ce qui est susceptible de modifier les signaux biochimiques et hormonaux qu'il reçoit

Autant de facteurs confondants qui pourraient impacter les caractéristiques du microbiote autant, voire plus que l'inoculation initiale (102).

2.1.3. Risques de la pratique, aspects réglementaires et éthiques

La sécurité de l'ensemencement vaginal est remise en question. En effet, bien qu'aucun effet indésirable n'ait été rapporté par les essais cliniques, les femmes enceintes qui ont été recrutées ont toutes été testées négativement pour les agents pathogènes transmis par les fluides vaginaux et/ou d'autres fluides corporels, tels que le streptocoque du groupe B (la cause la plus fréquente de septicémie chez les nouveau-nés), le virus de l'herpès simplex, *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae* (140). Dans la pratique courante, les femmes ne sont pas toujours testées pour ces pathogènes pendant la grossesse, ce qui serait nécessaire pour garantir la sécurité de la pratique et éviter la transmission, contournée dans le cas d'une césarienne. Au-delà du débat sur la balance bénéfices/risques, ce sujet soulève des questions réglementaires et éthiques. Les sécrétions vaginales sont considérées comme des médicaments dans plusieurs pays, tout comme les transplants préparés à partir de selles ou de sécrétions vaginales dans certaines indications spécifiques. Ainsi, le statut réglementaire dans ce type de pratique est discutable. En effet, le nouveau-né n'est qu'exposé aux fluides de la mère, comme s'il n'y avait pas eu de césarienne. Par ailleurs, l'ensemencement vaginal n'implique aucun traitement ni stockage. Cependant, d'un point de vue éthique, des informations complètes et détaillées sur les risques et les avantages de cette pratique devraient être données aux mères avant de subir cette procédure (137). Le débat se poursuit sur la question de savoir si l'ensemencement vaginal doit devenir une pratique courante et être proposé à toutes les mères qui accouchent par césarienne. Certains scientifiques appellent à la prudence et soutiennent les appels à l'arrêt de cette pratique jusqu'à ce que des preuves solides de sa nécessité, de son efficacité et de sa sécurité soient disponibles (102). Dans un éditorial de 2016 du *British Medical Journal*, des leaders d'opinion du Royaume-Uni et d'Australie ont mis en garde les cliniciens "contre l'ensemencement vaginal parce qu'ils estiment que le faible risque de préjudice ne peut être justifié sans preuve de bénéfice". De même, l'*American College of Obstetricians and Gynaecologists* ne recommande pas l'utilisation de l'ensemencement vaginal en dehors d'un protocole de recherche approuvé par un comité d'éthique indépendant (137). D'autre part, l'ensemencement vaginal est considéré comme efficace et sûr, et assez bien accepté par les femmes enceintes en Nouvelle-Zélande (141). Les avantages du lait maternel étant bien connus, d'autant plus dans le cas d'une césarienne, qu'il s'agisse de l'établissement du microbiote intestinal ou des effets futurs sur la santé, une politique publique visant à encourager l'allaitement est probablement une alternative sûre à l'ensemencement vaginal afin de restaurer partiellement le microbiote du nouveau-né.

3. Supplémentation des nouveau-nés prématurés

L'utilisation des probiotiques dans les unités néonatales varie considérablement à travers le monde. Alors que certains cliniciens recommandent une supplémentation prophylactique systématique pour les prématurés, d'autres suggèrent d'attendre des preuves plus concrètes et/ou de meilleurs probiotiques (142). Comme nous l'avons vu précédemment, les nouveau-nés prématurés présentent des altérations de la composition et de la fonction microbiennes. Les populations prématurées sont plus sensibles à diverses pathologies, dont l'entérocolite nécrosante, les sepsis et présentent un risque accru de mortalité. La supplémentation en probiotiques chez les nouveau-nés prématurés peut représenter un outil de prévention des problèmes de santé à plus ou moins long terme. Alors que les probiotiques administrés aux prématurés semblent modifier le microbiote intestinal du nouveau-né, il est intéressant d'étudier si l'administration de probiotiques pourrait avoir un effet préventif sur diverses pathologies chez les prématurés (143).

3.1. Impact d'une supplémentation en probiotiques sur la composition du microbiote intestinal des nouveau-nés prématurés

Plusieurs études sur les prématurés ont démontré une colonisation efficace de l'intestin lors de la supplémentation en probiotiques. Divers microbes probiotiques, tels que *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, ont été administrés à des prématurés et ont eu un impact sur leur microbiote intestinal de différentes manières. Pour la plupart d'entre eux, l'administration d'un des probiotiques a entraîné une augmentation de *Bifidobacterium spp.* dans le microbiote des prématurés (Tableau 3) (142). Outre leur effet bactérien bénéfique, les probiotiques peuvent influencer la colonisation fongique dans l'intestin, en diminuant la colonisation par des espèces de *Candida* chez les prématurés (142,144). Les espèces du genre *Bifidobacterium* semblent tout de même mieux s'implanter que *Lactobacillus*. En effet, des études impliquant les deux types de souches ont montré une très forte augmentation de l'abondance relative des *Bifidobacteria* (145). Les données sur la persistance de ces souches n'ont pas été trouvées dans la littérature.

Probiotic microbe (study ref.)	Lactobacillus	Bifidobacterium	Enterobacteriaceae
<i>L. rhamnosus</i> GG	↑		↑
<i>B. breve</i> M16V		↑	↑
<i>B. longum</i> subsp. <i>infantis</i> ATCC 15697		↑	↓
<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> UCD316		No change	No change
<i>B. lactis</i> Bb12		↑	↓
<i>L. rhamnosus</i> GG	↑		↑
<i>L. acidophilus</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. infantis</i>	↑	↑	No change

Tableau 3 : Impact de l'administration de probiotiques sur le microbiote intestinal de nouveau-nés prématurés (Underwood et al. 2020)

3.2. Impact de la prise de probiotiques sur l'apparition de pathologies du prématuré telles que l'entérocolite nécrosante, les septicémies tardives et sur la mortalité prématurée

Les essais sur les probiotiques chez les prématurés ont utilisé des souches commerciales de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, ou encore de la levure *Saccharomyces*. Les méta-analyses les plus récentes sur l'administration prophylactique de probiotiques chez les prématurés comprennent des cohortes d'observation (30 études, plus de 77 000 prématurés) et des essais contrôlés randomisés (56 essais, plus de 10 000 prématurés), et ont démontré des diminutions significatives de l'incidence de la NEC, de la septicémie tardive (LOS) et du décès dans une population très vulnérable telles que les prématurés (142,146). Des sous-méta-analyses souches-spécifiques ont montré un effet significatif pour les *Bifidobactéries* et pour les mélanges de probiotiques. Cependant, les données sur la souche probiotique spécifique à utiliser et sur l'effet des probiotiques dans les populations à haut risque telles que les nourrissons de très faible poids de naissance sont encore insuffisants avant qu'une utilisation généralisée de ces produits puisse être recommandée (143). L'utilisation de probiotiques chez les prématurés a également démontré une atténuation des effets délétères de l'exposition aux antibiotiques sur le microbiote intestinal du nouveau-né. La supplémentation en probiotiques peut induire une résistance à la colonisation par les bactéries pathogènes et atténuer les effets néfastes des antibiotiques sur le microbiote intestinal et la résistance aux antibiotiques (145).

4. Supplémentation des nourrissons nés à terme

Les bébés nés à terme et en bonne santé peuvent également recevoir une supplémentation en début de vie, sous forme de pro-, pré- ou synbiotiques, afin de prévenir des maladies ou des troubles futurs et de promouvoir le développement d'un "microbiote sain". L'un des principaux sujets d'intérêt dans la supplémentation des sujets sains est de prouver la durabilité à long terme de la colonisation. La littérature actuelle montre seulement que la supplémentation en probiotiques (synbiotiques, probiotiques seuls ou combinaison de probiotiques) pendant la période néonatale entraîne une meilleure colonisation de l'intestin par les bactéries probiotiques à court terme, avec une présence de bactéries probiotiques intestinales 6 à 12 mois après l'arrêt de la supplémentation. Il existe peu d'informations sur la persistance à long terme de cette colonisation (147). De plus, peu d'études impliquent un suivi prospectif des sujets traités par probiotiques au cours des trois premières années de vie. Dans la plupart des études, nous pouvons mettre en évidence une grande hétérogénéité dans la sélection des cas, le choix des probiotiques, la durée de la supplémentation, le calendrier et la méthode d'analyse microbienne des selles. Beaucoup de ces essais utilisent des échantillons de taille insuffisante, ce qui diminue la capacité à détecter des effets cliniquement/biologiquement significatifs ou parfois la randomisation est inadéquate (146,147).

4.1. Supplémentation en probiotiques

4.1.1. Supplémentation en *Bifidobactéries*

Bifidobacterium longum, l'espèce la plus abondante de l'intestin néonatal, présente de nombreuses propriétés bénéfiques pour le nouveau-né. *B. longum* peut avoir des effets considérables sur l'organisme, en influençant les réponses immunitaires dans les poumons, la peau, ainsi qu'au niveau cérébral (146). De plus, *B. longum* représente une des espèces les plus consommatrices d'HMO (146). Sur la base de ces nombreux avantages, des recherches et des essais cliniques ont été menés pour étudier la capacité de *B. longum* à traiter ou à prévenir une série de maladies tout au long de la vie humaine. L'administration de *B. longum* semble réduire la gravité ou prévenir l'apparition de certaines maladies (146).

De plus, la supplémentation en *B.longum subsp. Infantis* augmente l'abondance relative de *Bifidobacterium* par rapport au groupe placebo. La supplémentation en *B. infantis* entraîne une diminution du pH des selles et une augmentation des niveaux d'acide acétique et d'IgA dans les selles à l'âge d'un mois par rapport au groupe placebo. Cette supplémentation est bien tolérée et contribue au développement d'un microbiote intestinal à prédominance de *Bifidobacterium* pendant une phase critique du développement des enfants nés à terme (148). La récente analyse métagénomique de l'utilisation de probiotiques à base de *Bifidobactéries* a estimé que les nouveau-nés traités aux probiotiques avaient connu une "maturation accélérée" en raison de la présence d'une population de *Bifidobactéries* supplémentée. Au-delà de la composition bactérienne et de la persistance des souches, les cohortes cliniques évaluant l'utilisation de probiotiques chez les nouveau-nés étudient les paramètres du milieu intestinal associés à la fonction du microbiote, tels que le pH et le niveau fécal d'AGCC (146). L'administration précoce de *Bifidobacterium* (et de *Lactobacillus*) peut également améliorer la fonction des cellules épithéliales, y compris l'expression du lysozyme, de la défensine et l'activation des récepteurs Toll-like (115). Des études ont montré que *Bifidobacterium breve* peut protéger contre le développement d'allergies grâce à son impact sur le microbiote intestinal, la barrière épithéliale intestinale et le système immunitaire. Cette souche favorise la colonisation en *Bifidobactéries* dès la petite enfance, stimule la production d'IgA sécrétoires et augmente les taux d'acides gras à chaîne courte (et plus particulièrement d'acétate) (149). Les auteurs ont également rapporté que l'administration de *Bifidobacterium breve* était non seulement efficace pour améliorer la gravité des symptômes allergiques, mais augmentait également de manière significative le nombre d'espèces de *Bifidobacterium*.

4.1.2. Supplémentation en lactobacilles

De nombreuses études se sont intéressées à l'intérêt des *lactobacilles* chez le nourrisson. Dans le cas de coliques infantiles, la majorité des études font appel au *Lactobacillus reuteri*. Un effet bénéfique, c'est-à-dire un soulagement de coliques chez les nourrissons a été observé (150–152). Le *Lactobacillus rhamnosus GG*, très largement étudié, a présenté un avantage pour les enfants ayant une intolérance aux protéines de lait. En effet, les enfants recevant des préparations contenant une supplémentation en probiotique devenaient tolérants aux protéines de lait de vache plus rapidement que ceux qui prenaient une préparation exempte de probiotiques (153).

L. rhamnosus GG est également corrélé de manière positive à la prévention de symptômes gastro-intestinaux, y compris la diarrhée après une antibiothérapie (154). Une analyse Cochrane récente a décrété *L.rhamnosus* et *Saccharomyces boulardii* comme étant les souches probiotiques les plus efficaces dans la prévention des diarrhées associées aux probiotiques, avec cependant une dose plus forte, c'est-à-dire au moins cinq milliards d'UFC par jour pour obtenir les résultats attendus (155). Une étude récente a montré l'impact potentiel de la supplémentation en probiotiques chez le nourrisson sur l'obésité viscérale. En effet, l'administration de *Lactobacillus paracasei* spp. *Paracasei* a entraîné une diminution des taux d'acide palmitoléique, acide gras fortement lié à l'obésité viscérale (156)

4.2. Supplémentation en prébiotiques

La supplémentation en oligosaccharides prébiotiques de type inuline au cours de la première année de vie module de manière bénéfique le microbiote intestinal du nourrisson en augmentant les taux de *Bifidobacterium* au cours des six premiers mois de vie et est associée à une réduction de la durée des infections. Chez des nouveau-nés en bonne santé, cette supplémentation permet d'obtenir un nombre plus élevé de *Bifidobacterium* à 6 mois et des proportions plus élevées de *Bifidobacterium* par rapport au nombre total de bactéries aux 2^{ème} et 6^{ème} mois. Les selles des nourrissons recevant la formule prébiotique semblent plus molles. De plus, la supplémentation a eu tendance à réduire la durée quotidienne totale des pleurs, sûrement liée à une amélioration du confort digestif (157). Chez les enfants, les prébiotiques, comme l'inuline, augmentent l'abondance de *Bifidobacterium* et les fibres alimentaires réduisent le pH fécal et augmentent la diversité alpha et l'absorption du calcium (158). De plus, une étude impliquant un mélange d'oligosaccharides a montré que l'administration de ces prébiotiques réduit l'incidence de la dermatite atopique et des symptômes associés aux allergies au cours des premières années de vie lorsqu'il est administré au cours des 6 premiers mois de vie (159). Bien que les effets des prébiotiques pour la prévention de diverses pathologies soient prometteurs, d'autres investigations seront nécessaires avec notamment des essais contrôlés randomisés ainsi que des études plus poussées quant au mécanisme d'action et notamment au rôle des HMO pour comprendre et affirmer l'impact des prébiotiques comme outil de prévention.

4.3. Supplémentation en synbiotiques

Une étude récente, GOLF III, a étudié l'impact de l'administration d'une formule synbiotique contenant un lactobacille et des galacto-oligosaccharides à des enfants sur le microbiome fécal. Des différences significatives ont été observées en termes de diversité et de composition des microbiotes. Au quatrième mois, des différences notables ont été observées entre la formule synbiotique (SI) et la formule de contrôle (CF), notamment une prévalence plus élevée de *Bifidobacterium spp.* et de *Lactobacillaceae* et une prévalence plus faible de *Blautia spp.* ainsi que de *Ruminococcus gnavus* et d'autres espèces apparentées. Les niveaux de butyrate et le pH fécal étaient également plus faibles. Les profils phylogénétiques globaux des nourrissons recevant un synbiotique ressemblaient davantage aux profils de référence des nourrissons nourris au lait humain qu'à ceux des nourrissons recevant une CF après un regroupement de novo à l'âge de 4 mois. Les changements provoqués par le synbiotique étaient liés aux états du microbiote fécal avec des niveaux plus élevés de Firmicutes (également connus sous le nom de *Bacillota*), de *Proteobacteria* (également connus sous le nom de *Pseudomonadota*) et de *Bifidobacterium* et des niveaux plus faibles de *Bacteroides* à l'âge de quatre mois (160).

À retenir :

- L'**intérêt d'une supplémentation en biotiques** a été souligné par des études interventionnelles.
- Elle varie selon le **moment d'administration**, la **population** à laquelle cette supplémentation est administrée mais aussi selon la **souche** et la **durée d'administration**.
- Un **meilleur design des études** est nécessaire afin de valider l'efficacité des différentes souches.
- Des **études prospectives** seraient nécessaires afin de s'assurer de l'implantation des souches dans l'écosystème bactérien et ainsi l'impact sur la physiologie de l'individu.

Cinquième partie :

**Moduler de façon préventive le microbiote du nourrisson,
pratiques actuelles et perspectives d'avenir**

L'utilisation de probiotiques chez le nourrisson n'est pas un concept nouveau. Cependant, le fait de s'intéresser à la modulation du microbiote de cette population, dans une période où il se met en place, afin d'éviter des pathologies futures est un concept de plus en plus étudié ces dernières années. Comme vu précédemment, de plus en plus d'études s'intéressent à établir un lien de causalité entre dysbiose et pathologies. Plus particulièrement, on observe un intérêt croissant pour la « fenêtre critique » chez le nourrisson entre 0 et 3 ans. Lors d'un stage réalisé au sein d'un centre de recherche organisationnel, spécialisé dans le microbiote, il m'a été proposé de travailler sur l'importance de la mise en place du microbiote du nourrisson au cours des premières années de vie. L'idée principale était de savoir si il y avait un intérêt pour les industriels à proposer des biotiques pour moduler de façon préventive le microbiote des nourrissons, c'est-à-dire que suite à une analyse des selles de ce dernier, on pourrait proposer de façon spécifique certains types de biotiques ou d'autres conseils hygiéno-diététiques dans le but d'optimiser la composition bactérienne de l'intestin du nouveau-né et ainsi faire en sorte que l'ensemble des espèces essentielles pour une vie en bonne santé se mettent en place dès le plus jeune âge, et plus particulièrement à cette période (0-3 ans) où de nombreux mécanismes à la fois immunologiques, métaboliques ou encore neurologiques se mettent en place. Sur la base des liens entre microbiote et pathologies futures, du fort dialogue entre microbiote et hôte, de l'impact de cette période sur le microbiote futur de l'individu, des différents facteurs qui influent la composition du microbiote intestinal ainsi que des preuves existantes d'intérêt d'une supplémentation en biotiques chez le nourrisson, je me suis questionnée sur le rôle de la modulation préventive dans la santé future de l'individu. Pour cela, au-delà des données de la littérature, il a été important de comprendre les pratiques actuelles en lien avec le microbiote du nourrisson, d'identifier les limites sous-jacentes à ces pratiques pour finalement proposer des perspectives d'avenir, réalisables en considérant l'amélioration de la connaissance, des méthodes et de la compréhension par tous du microbiote intestinal. Ainsi, au cours de cette dernière partie, j'ai souhaité mettre en lumière la forte dynamique d'intérêt autour du monde du microbiote sans toutefois en oublier les limites à la fois de techniques et de compréhension qui ralentissent le développement de méthodes interventionnelles individualisées pour établir des recommandations spécifiques à chaque nourrisson grâce à la prise en compte des divers facteurs influençant le microbiote mais également l'analyse du microbiote actuel du nourrisson afin de tendre vers un profil « normal » favorisant la santé tout au long de la vie de l'individu.

1. Pratiques actuelles : vision du microbiote et utilisation des probiotiques chez le bébé

L'utilisation des probiotiques a évolué ces dernières années, liée aux changements de paradigmes quant à la vision de la santé. En effet, d'abord curatifs dans le traitement des diarrhées ou des problématiques intestinales, les probiotiques sont aujourd'hui de plus en plus utilisés dans la prévention de certaines affections. Actuellement, la prévention s'oriente davantage sur des pathologies ou de la symptomatologie à court terme : prévention des troubles gastro-intestinaux, prévention des maladies hivernales, boost de l'immunité...

1.1. Étude de marché : les probiotiques pour nourrisson

Moduler le microbiote par des probiotiques (ou biotiques d'une manière plus générale) est un sujet d'actualité, tant au niveau de la recherche scientifique, des professionnels de santé et des patients. En effet, la recherche scientifique s'est largement développée dans le domaine du microbiote et des biotiques ces dernières années, relevant leur implication dans de nombreux domaines et affections comme vu précédemment. Cette accélération de la recherche a suscité l'intérêt et la curiosité du grand public, portée également par des projets tels que le French Gut (161). Ainsi, les biotiques, tous secteurs confondus, sont devenus un marché florissant pour les industriels : en 2022, le marché mondial était estimé à 2,2 milliards de dollars tandis qu'il devrait atteindre les 4,8 milliards de dollars en 2030 (Tableau 4)(162).



Tableau 4 : Le marché des biotiques (Strapharm, 2023)

1.1.1. Tendances consommateurs

La modulation du microbiote est un sujet d'actualité : en effet, les patients ont de plus en plus conscience de l'importance du microbiote dans le maintien de leur santé mais également de celle de leurs enfants. De plus en plus de patients cherchent à consommer des probiotiques, comme le témoigne la forte recherche du mot probiotiques sur les moteurs de recherche cette année : 74 000 recherches par mois en France en 2023 (*Ubersuggest, Octobre 2023*). C'est une tendance en forte croissance, portée par les différentes découvertes scientifiques exposées au grand public et par la volonté croissante des consommateurs de mieux comprendre leur santé et de s'instruire sur les leviers possibles pour prévenir ou guérir certaines pathologies. En 2021, la majorité des patients se procuraient leurs probiotiques en pharmacie, soit 82% des consommateurs. Ces derniers avaient principalement recours au probiotiques pour améliorer leur santé digestive ou pour booster l'immunité (*Figure 18*). D'un point de vue probiotiques pour enfants, 42% des enfants ont déjà consommé des probiotiques : c'est plus que dans la population générale (40% des Français ont consommé des probiotiques au cours des 24 derniers mois dont 33% depuis moins d'un an) (162).

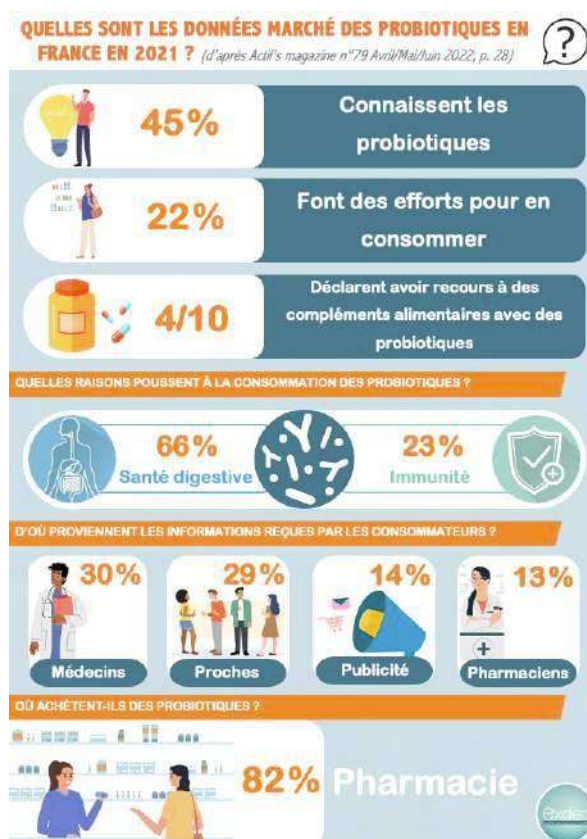


Figure 18 : Données marché des probiotiques en France en 2021 (Actif's magazine n°79 Avril/Mai/Juin 2022, p.28)

La France ne fait pas pour le moment partie des pays où la connaissance et donc la consommation des biotiques est la plus importante. En effet, d'autres pays comme la Chine nous devancent largement dans le domaine des biotiques. En Chine, la très bonne connaissance des biotiques chez les parents a conduit à une augmentation du nombre de compléments alimentaires à base de probiotiques achetés pour les enfants, majoritairement sur internet. Sur 1725 internautes chinois (âgés entre 20 et 59 ans) ayant des enfants de moins de 18 ans, 64% d'entre eux avaient acheté des probiotiques, plus que toute autre catégorie de compléments alimentaires (59% pour les suppléments de minéraux, 53% pour les compléments multivitaminés par exemple) (163).

1.1.2. Un marché florissant pour les industriels : évolution de la réglementation en termes d'allégations autorisées

Ce marché en pleine expansion a ainsi été pris d'assaut par les industries, à la fois agroalimentaires et pharmaceutiques. En effet, de plus en plus de produits, à la fois denrées alimentaires, médicaments, dispositifs médicaux ou encore compléments alimentaires sortent sur le marché. Jusqu'en 2022, l'utilisation de la mention « probiotiques » sur les compléments alimentaires n'était pas autorisée en France : en effet, les autorités françaises et européennes avaient interdit l'utilisation du terme « probiotiques » en considérant qu'il s'agissait d'une allégation de santé et que son utilisation devait être soumise à une autorisation de la Commission européenne après avis de l'European Food Safety Authority (EFSA), alors qu'en Italie, en Espagne ou encore en Bulgarie, l'utilisation du terme « probiotiques » était autorisée, provoquant ainsi un manque d'harmonisation au sein de l'Union Européenne. En France, seul le nom des souches pouvaient être mentionnées sur les compléments alimentaires, rendant plus difficile pour le consommateur d'identifier la présence de probiotiques de par la dénomination complexe des bactéries (164). En 2022, une lettre sur l'emploi du terme probiotique a été publiée par l'administration française, permettant l'utilisation du terme probiotique sous certaines conditions telle que le respect d'une certaine quantité de probiotiques présentes (10^7 à 10^9 cellules vivantes d'une souche par jour afin d'assurer une quantité significative de micro-organismes vivants atteignant le tractus gastro-intestinal pour s'y développer) (165).

1.1.3. Produits sur le marché destinés à la modulation du microbiote

Afin de moduler le microbiote des nourrissons et des enfants en bas âge, plusieurs solutions existent sur le marché : denrées alimentaires, prébiotiques, probiotiques, et même cosmétiques. En effet, étant donnée les nombreuses applications des biotiques d'une manière générale dans diverses pathologies, l'offre de produits contenant des biotiques s'est très largement étendue ces dernières années.

1.1.3.1. Denrées alimentaires : aliments diététiques pour nourrissons et enfants

Les préparations pour nourrissons possèdent une réglementation particulière et une composition spécifique permettant de répondre aux besoins de cette population particulière. Ainsi, bien que les recommandations de l'OMS encouragent l'allaitement maternel au moins jusqu'aux 6 mois de l'enfant (166), il existe différents types de préparations :

- Les préparations pour nourrissons premier âge : conviennent aux nourrissons dès leur naissance
- Les préparations de suite à partir de l'âge de 6 mois : lorsqu'une alimentation complémentaire appropriée est introduite
- Les préparations pour enfants en bas âge : de 12 à 36 mois

Ces préparations pour nourrissons doivent répondre à des normes fixées par arrêtés ministériels et publiées aux Journaux Officiels de la République Française et de l'Union Européenne (167). Actuellement, la majorité des laits infantiles sont supplémentés : vitamines, minéraux, fer... Diverses pratiques visent à améliorer les laits infantiles standards afin de le rapprocher au maximum du lait maternel et simuler des paramètres d'un enfant allaité. Ainsi, les prébiotiques et probiotiques sont largement retrouvés dans les laits infantiles. En termes de prébiotiques, on y retrouve principalement des oligosaccharides tels que les FOS/GOS. Ces ajouts permettraient ainsi de stimuler la croissance des espèces existantes et favoriser le développement des probiotiques. On retrouve également dans la majorité des laits maternels des HMO comme vu précédemment. En termes de probiotiques, différentes souches sont retrouvées dans ces laits telles que *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium lactis* ou encore *Bifidobacterium longum*. D'autres souches appartenant aux lactobacilles telles que *Lactobacillus reuteri* sont également retrouvées (Tableau 5) (168).

Souche	Nombre de laits où l'on retrouve une souche probiotique		
	Laits premier âge	Laits deuxième âge	Laits de croissance
<i>Bifidobacterium lactis</i>	10	11	6
<i>Bifidobacterium infantis</i>	8	6	3
<i>Bifidobacterium longum</i>	1	1	1
<i>Lactobacillus reuteri</i>	8	7	4
<i>Limosilactobacillus fermentum hereditum</i>	2	3	1
<i>Lactobacillus fermentum hereditum</i>	1	/	/
<i>Bifidobacterium breve</i>	/	1	/

Tableau 5 : Tableau des différentes souches probiotiques retrouvées dans les laits infantiles ainsi que leurs proportions selon les différentes catégories de laits (Laits.fr)

Ainsi, le probiotique le plus représenté est la souche *Bifidobacterium lactis*. C'est en effet une souche intéressante pour le nourrisson de par ses nombreux effets positifs en santé : maintien de la fonction de barrière intestinale, maintien des jonctions serrées (in vitro), régulation des mécanismes immunitaires (in vitro et sur l'humain). De plus, cette souche diminue l'incidence des diarrhées et diminue le temps de transit et donc la constipation. Dernièrement, son implication dans la modulation de l'axe intestin-cerveau a été mise en avant (169). Une autre souche intéressante bien que peu représentée est la souche *Limosilactobacillus fermentum*. Cette souche est retrouvée naturellement dans le lait maternel et possède de nombreuses propriétés fonctionnelles, anti-infectieuses, immunomodulatrices et anti-inflammatoires. Une méta-analyse a montré l'intérêt préventif de cette souche dans le cadre des infections gastro-intestinales (170).

1.1.3.2. Biotiques

Ciblant diverses affections, les biotiques pour nourrissons et jeunes enfants se sont largement développés ces dernières années. En effet, de nombreux acteurs sont désormais présents sur le marché, présentant des souches diverses et des galéniques différentes de celles retrouvées chez les adultes. Gouttes, sachets ou encore gummies, les probiotiques pour enfants sont désormais fortement présents sur le marché des biotiques et cherchent à convaincre les parents en utilisant des galéniques simples, pratiques et adaptées.

D'un point de vue des souches, utilisées, on retrouve principalement des souches de Bifidobactéries et de Lactobacilles ou encore la souche *Saccharomyces Boulardii* (Tableau 6). On retrouve cependant très peu (voir pas) de spécialités à base de prébiotiques seuls ou de post-biotiques destinés aux jeunes enfants. Des investigations plus poussées sur les bénéfices apportés par ces types de biotiques sur les nourrissons et jeunes enfants pourraient mener au développement de nouvelles solutions destinées à cette population. En effet, les laboratoires vantent différents mérites de leurs souches afin d'en proposer des éventuelles applications. Chez le nourrisson et jeunes enfants, ils sont principalement destinés à soulager des problèmes intestinaux (telles que les coliques par exemple) ou encore pour booster le développement du système immunitaire. Ils sont aussi souvent indiqués dans le cas de prise d'antibiotiques chez le bébé. L'ensemble de ces produits sont considérés comme des compléments alimentaires et ne sont pas soumis à la même réglementation que les médicaments. Cependant, une spécialité, l'ULTRA-LEVURE® 100mg (Figure 19), poudre pour suspension buvable en sachet (*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745) possède une Autorisation de Mise sur le marché (AMM) et est donc considérée comme un médicament. Sa classe pharmacothérapeutique correspond à celle des micro-organismes antidiarrhéiques et est indiquée dans le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée, en complément de la réhydratation chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans (171).



Figure 19 : Illustration de l'Ultra-levure 100mg (Biocodex)

Spécialité	Laboratoire	Souche	Forme pharmaceutique	Type de produit	Dose journalière
Baby-Flore ®	Synergia	<i>L.rhamnosus R0011</i> , <i>L.helveticus R0052</i>	Sachet	Probiotique (+vitamin D3)	3 milliards UFC
Babybiane Imedia ®	Pileje	<i>L. rhamnosus GG LA 801</i>	Sachet	Probiotique	10 milliards UFC
Babybiane Starter ®	Pileje	<i>L.rhamnosus LA702</i> <i>B.longum subsp.infantis LA704</i>	Sachet	Probiotique	4 milliards UFC 4 milliards UFC
Bactivit ® enfant	Laboratoire Lescuyer	<i>B.longum infantis</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L.rhamnosus</i>	Sachet	Probiotique + Prébiotiques (GOS/FOS)	1,5 milliards UFC
Bifidobacterium Lactobacillus nourrisson ®	Biostime	<i>L.helveticus Rossel-52</i> , <i>B. infantis Rossel-33</i> , <i>B.bifidum Rossel-71</i>	Sachet	Probiotique (+vitamine D) + Prébiotique (FOS)	1,5 milliards UFC
Bifidobacterium nourrisson ®	Biostime	<i>B.lactis HN019</i>	Goutte	Probiotique	1,5 milliards UFC
Biogaia Protectis ®	Biogaia	<i>L.reuteri protectis (DSM 17938)</i>	Goutte	Probiotique	100 millions UFC
Bioprotus ® enfants	Carrare	<i>B.infantis</i> , <i>B BB-12®</i> , <i>L.rhamnosus GG</i>	Sachet	Probiotique (+vitamine C) + Prébiotique (gomme d'acacia)	3 milliards UFC
Ergyphilus Baby®	Nutergia	<i>B.breve DSM 16604</i> , <i>B.infantis DSM 24</i> <i>L.reuteri DSM 23878</i> <i>L.rhamnosus GG ATCC 53103</i>	Goutte	Probiotique (+vitamine D3)	300 millions UFC
Ergyphilus enfants ®	Nutergia	<i>L.rhamnosus GG</i> , <i>L.fermentum</i> , <i>B.infantis</i>	Sachet	Probiotique (+vitamin D3)	3 milliards UFC
Florilia ®	Granions	<i>B.lactis DSM 15954</i> , <i>L.rhamnosus GG ATCC 53103</i> , <i>B.breve DSM 16604</i> , <i>L.reuteri DSM 23878</i>	Goutte	Probiotique	2 milliards UFC
Lactéol ®	Adare	<i>L.fermentum</i> , <i>L.delbrueckii</i>	Sachet	Probiotique	10 milliards UFC
Lactibiane Enfant ®	Pileje	<i>B.longum LA 101</i> , <i>L. helveticus LA 102</i> , <i>L. lactis LA 103</i> , <i>S. thermophilus LA 104</i> , <i>L. rhamnosus LA 801</i>	Sachet	Probiotique + Vitamine D	4 milliards UFC

Lactibiane Enfant [®]	Pileje	<i>B.longum LA 101, L. helveticus LA 102, L. lactis LA 103, S. thermophilus LA 104, L. rhamnosus LA 801</i>	Goutte	Probiotique + Vitamine D3	2 milliards UFC
LB Bébé [®]	Adare	<i>Lactobacillus Lb inactivés (L.fermentum, L. delbrueckii)</i>	Sirop	Probiotique	5 milliards UFC
Lénia [®]	Eurodep Pharma	<i>L. casei rhamnosus</i>	Sachet	Probiotique	150 millions UFC
Osmobiotic – Flora bébé [®]	Boiron	<i>B.breve BR03 (DSM 16604), L.casei LC3 (DSM 27537)</i>	Goutte	Probiotique	500 million UFC
Osmoflore [®]	Crinex	<i>L. rhamnosus GG</i>	Goutte	Probiotique	1 milliard UFC
P'tit Probiolog DIA [®]	Mayoly CHC	<i>L.rhamnosus GG</i>	Stick	Probiotique (+ SRO)	6 milliards UFC
Pediakid – Colicullus bébé – L.reuteri+ [®]	Ineldea	<i>L.rhamnosus GG + L. reuteri</i>	Goutte	Probiotique	1 milliard UFC
Pediakid – Diarée [®]	Ineldea	<i>L.rhamnosus Rosell®-11 – B.animalis subsp lactis Lafti[®] B94</i>	Sachet	Probiotique	10 milliards UFC
Pédiakid – Probiotiques 10M [®]	Ineldea	<i>L.casei, L.acidophilus, L.plantarum, S. thermophilus</i>	Sachet	Probiotique	10 milliards UFC
Pédiakid-Gommes P'tit biotic [®]	Ineldea	<i>L. casei HA-108, L.acidophilus HA-122, L.plantarum HA-119, S.thermophilus HA-110</i>	Gomme	Probiotique	1 milliard UFC (2 gommes)
Physionorm baby [®]	Physionorm	<i>L.rhamnosus, L.reuteri</i>	Goutte	Probiotique + Prébiotique (FOS) + Vitamine D	250 millions UFC
Probiotiques 10M Enfants [®]	Onatera	<i>L.plantarum, L. reuteri, L. rhamnosus, B. lactis</i>	Sachet	Probiotique + Prébiotiques (FOS)	10 milliards UFC
Probioavance J [®]	Inovance	<i>B.infantis, L.rhamnosus, L.acidophilus, B. animalis lactis, B. bifidum</i>	Goutte	Probiotique (+ vitamine D)	3 milliards UFC
Symbiosys – Bifibaby [®]	Biocodex	<i>B.breve BR03, B.breve B632</i>	Goutte	Probiotique	100 million UFC 100 million UFC

Symbiosys - Defencia Enfant ®	Biocodex	<i>B.lactis BS01, L.rhamnosus GG</i>	Sticks	Probiotique (+vitamine D)	1 milliard UFC
Symbiosys - Spamodia Enfants ®	Biocodex	<i>B.infantis BI02, L.rhamnosus GG, L.reuteri LRE02</i>	Sticks	Probiotique	4,5 milliards UFC
Symbiosys – Defibaby ®	Biocodex	<i>L.Rhamnosus GG, B.lactis BS01</i>	Goutte	Probiotique	1 milliard UFC
Ultra-Baby ®	Biocodex	<i>S.boulevardii CNCMI-745</i>	Stick	Probiotique	2,5 milliards UFC
Ultrabiotique infantile ®	Vitavea	<i>B.lactis, L.rhamnosus</i>	Sachet	Probiotique + Vitamine A/D3	6 milliards UFC

Tableau 6 : Liste non exhaustive des différentes spécialités à base de biotiques pour nourrissons, bébés et jeunes enfants

1.2. Recommandations actuelles

Différentes recommandations ou guidelines ont été émises par des sociétés savantes et groupes d'experts internationaux. Notamment, en 2017, la World Gastroenterology Organisation (WGO) a sorti un rapport dans lequel elle présente un tableau impliquant différentes souches, leurs applications potentielles ainsi que le niveau d'évidence associé (Tableau 7) (172). Ces niveaux d'évidence ont été calculés par l'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine en ce qui concerne les bénéfices d'un traitement par rapport à la question « Est-ce que cette intervention est utile ? », classé comme suit :

- 1 = Revue systématique d'études randomisées ou 1^{ère} étude
- 2 = Étude randomisée ou observationnelle montrant un effet tout à fait spectaculaire
- 3 = Étude de cohorte non randomisée, contrôlée/étude de suivi
- 4 = Étude de cas, études de cas contrôlées, étude de cas avec des contrôles historiques
- 5 = Raisonnement fondé sur les mécanismes d'action

ENFANT Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique	Dosage recommandé	Niveau d'évidence*
Traitement d'une gastro-entérite aiguë	LGG	$\geq 10^{10}$ CFU/jour (typiquement 5–7 jours)	1
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	250–750 mg/jour (typiquement 5–7 jours)	1
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10^8 to 4×10^8 CFU (typiquement 5–7 jours)	2
	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917		3
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	10×10^9 CFU	3
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> et <i>Bifidobacterium bifidum</i>	3×10^9 CFU, pendant 5 jours	3
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> et <i>Bifidobacterium infantis</i>	3×10^9 CFU de chaque organisme pendant 4 jours	3
	<i>Lactobacillus acidophilus rhamnosus</i> 573L/1, 573L/2, 573L/3	1.2×10^{10} CFU 2x par jour pendant 5 jours— uniquement d'effet dans la diarrhée RV	2
	<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 and <i>L.</i> <i>rhamnosus</i> R0011		2
	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> var. <i>bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Streptococcus</i> <i>thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> (souches LMG-P17550, LMG-P 17549, LMG-P 17503, and LMG-P 17500)	10^9 CFU, 10^9 CFU, 10^9 CFU, et 5×10^9 CFU	2

ENFANT Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique	Dosage recommandé	Niveau d'évidence*
	<i>Bacillus mesentericus</i> et <i>Clostridium</i> <i>butyricum</i> et <i>Enterococcus faecalis</i>	1.1×10^7 CFU) & <i>Clostridium</i> <i>butyricum</i> (2.0×10^7 CFU) et <i>Enterococcus faecalis</i> (3.17×10^9 CFU)	3
	Mélange contenant des souches de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium</i> <i>breve</i> et <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>		3
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> & <i>L. rhamnosus</i> & <i>Bifidobacterium longum</i> & <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745		3
	Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques	LGG	$1-2 \times 10^{10}$ CFU
	<i>Saccharomyces boulardii</i>	250–500 mg	1
	Prévention de la diarrhée nosocomiale	LGG	10^{10} – 10^{11} CFU, 2x par jour
Infections chez les enfants en garderie	<i>Bifidobacterium bifidum</i> et <i>Streptococcus</i> <i>thermophilus</i>		2
	LGG		1
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1×10^8 CFU/jour pendant 3 mois	2
	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 dans du lait fermenté	10^{10} CFU, 1x par jour	2

ENFANT Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique	Dosage recommandé	Niveau d'évidence*
	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota dans du lait fermenté	10 ¹⁰ CFU, 1x par jour	2
Prévention d'eczéma	(Probiotiques) Il n'existe pas encore d'indication claire quant aux probiotiques à utiliser.		
Prévention d'une entérocolite nécrosante	(Probiotiques) Pas d'indication claire de la part des sociétés scientifiques quant aux souches à recommander. Les souches suivantes se sont révélées inefficaces: <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, <i>Bifidobacterium breve</i> BBG-001, Bb12		
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938		2
Infection à <i>H. pylori</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	500 mg (en deux doses pendant 2-4 semaines)	2
	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 dans du lait fermenté	10 ¹⁰ CFU par jour, pendant 14 jours	2
Traitement de la colique infantile	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ CFU, 1x par jour, pendant 21 jours	1
Prévention de la colique infantile	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ CFU, 1x par jour, jusqu'à l'âge de 3 mois	1
Douleurs abdominales liées aux maladies	LGG	10 ¹⁰ -10 ¹¹ CFU, 2x par jour	1




ENFANT Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique	Dosage recommandé	Niveau d'évidence*
gastro-intestinales fonctionnelles	Mélange contenant des souches de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> et <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>	1 sachet (1x par jour chez les enfants de 4-11 ans ; 2x par jour chez les enfants de 12-18 ans)	3
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ CFU/jour pendant 4 semaines	1
Induction de la rémission dans la colite ulcéreuse	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917		2
	Mélange contenant des souches de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> et <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>	4 à 9 × 10 ¹¹ CFU, 2x par jour	2

Tableau 7 : Recommandations pour la prise de probiotiques chez l'enfant (WGO, 2017)

Un groupe de travail de l'ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology And Nutrition) s'est également questionné en 2022 sur l'utilisation et l'efficacité des probiotiques pour les pathologies gastro-intestinales en population pédiatrique. Ainsi, il a été appuyé que les recommandations en matière de probiotiques doivent être faites de manière souche spécifique. On retrouve des recommandations quant aux souches à favoriser et aux souches à éviter (173,174). Ainsi on remarque que la majorité des indications repose sur des actions curatives plutôt que préventives. Dans le cas des indications ayant un intérêt préventif, on remarque principalement un intérêt dans la prévention des diarrhées (Tableau 8).

Tableau 8 : Recommandations de l'ESPGHAN quant aux probiotiques dans la prévention et le traitement des affections gastro-intestinales (ESPGHAN, 2022)

Indication	Souche	Dose	Durée TT	Niveau d'évidence	Niveau de recommandation	Intérêt
Traitement de la gastro-entérite chez l'enfant	Lacticaseibacillus rhamnosus GG (L.rhamnosus GG)	$\geq 10^{10}$ CFU/j	5 à 7 jours	Bas	Faible	Réduction de la durée de la diarrhée, du temps d'hospitalisation, de la quantité de selles
	Saccharomyces boulardii (S.boulardii)	250-750 mg/j	5 à 7 jours	Bas	Faible	Réduction de la durée de la diarrhée
	Limosilactobacillus reuteri (L.reuteri) DSM 17938	1×10^8 à 4×10^8 CFU/j	5 jours	Très bas	Faible	Réduction de la durée de la diarrhée
	Combinaison de Lactobacillus rhamnosus 19070-2 et Lactobacillus reuteri DSM 12246	2×10^{10} CFU pour chaque souche/j	5 jours	Très bas	Faible	Réduction de la durée de la diarrhée
	⚠ <u>Souches non recommandées</u> : combinaison de L.helveticus R0052 et L.rhamnosus R001, souches de Bacillus clausii					
Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques (AAD = Antibiotic-Associated Diarrhea)	S.boulardii ou L.rhamnosus GG	≥ 5 milliard CFU/j	Commencer la prise simultanément avec le traitement antibiotique	Modérée	Modéré	En prévention de la AAD
Prévention de la diarrhée nosocomiale	L.rhamnosus GG	Min 10^9 CFU/j	Pendant la durée du séjour à l'hôpital	Modérée	Faible	Prévention de la diarrhée nosocomiale
	⚠ <u>Souches non recommandées</u> : L.reuteri DSM 17938 par manque d'efficacité (évidence élevée, recommandation forte)					
Prévention de l'entérocolite	L.rhamnosus GG	1×10^9 CFU à 6×10^9		Faible	Faible	

nécrosante		CFU/j				
	Combinaison de B.infantis BB-02, B.lactis BB-12 et Streptococcus thermophilus TH-4	3,0 à 3,5x10 ⁸ CFU de chaque souche/j			Faible	Faible
<p> <u>Souches non recommandée</u> : L/reuteri DSM 17938, la combinaison de B.bifidum NCDO 1453 & L.acidophilus NCDO 1748, B.breve bbg-001, S.boulardii</p>						
Infection à Helicobacter pylori	S.boulardii				Très faible	Faible
						Augmentation des taux d'éradication et diminution des effets indésirables gastro-intestinaux
Syndrome de l'intestin irritable	 Pas de recommandations					
Coliques	L.reuteri DSM 17938	Min 10 ⁸ CFU/j	Au moins 21j		Modérée	Faible
	B.lactis BB-12	Min 10 ⁸ CFU/j	21 à 28j		Modérée	Faible
	 pas de recommandations pour ou contre L.reuteri DSM 17938 pour les enfants nourris au lait infantile (peu de preuves), pas de probiotiques conseillés ou pas pour la prévention des coliques (peu de preuves)					
Douleurs abdominales fonctionnelles	L.reuteri DSM 17938	10 ⁸ à 2x10 ⁸ CFU/j			Modérée	Faible
	L.rhamnosus GG	10 ⁹ à 3x10 ⁹ CFU 2x/j			Modérée	Faible
						Diminution de l'intensité des douleurs
						Réduction de la fréquence des douleurs et de l'intensité chez les enfants souffrant du syndrome de l'intestin irritable

Constipation fonctionnelle	⚠ pas de recommandations de l'usage de probiotiques dû au manque d'efficacité
Maladie coeliaque	⚠ pas de recommandation de l'usage de probiotiques dû au manque de preuves
Pullulation microbienne du grêle (SIBO = Small Intestinal Bacterial Overgrowth)	⚠ pas de recommandation de l'usage de probiotiques dû au manque de preuves
Pancréatite	⚠ pas de recommandation de l'usage de probiotiques dû au manque de preuves (pas d'essai clinique randomisé)

D'autres applications pourraient être intéressantes selon la Société Canadienne de Pédiatrie telles que la prévention de l'eczéma ou encore les troubles du spectre de l'autisme mais nécessitent encore des études complémentaires afin de déterminer le caractère probant d'une supplémentation en biotiques dans ces indications.

1.3.Pratiques actuelles en officine : questionnaire « Santé du bébé, microbiote intestinal et probiotiques »

Selon une récente étude de Harris interactive datant de 2021, les informations sur les probiotiques pour les parents d'enfants sont principalement obtenues via le pharmacien (35%) ou le médecin généraliste/pédiatre (28%). Ainsi, afin d'évaluer la pratique officinale actuelle et mieux comprendre le rapport des équipes officinales à la modulation du microbiote chez le nourrisson et le jeune enfant, un questionnaire a été réalisé et diffusé du 1^{er} au 31 août 2023 en Loire-Atlantique. 33 réponses ont été récoltées grâce à la participation de diverses officines (rurales, balnéaires, de centre-ville) et aux réponses de différents membres des équipes officinales : étudiant(e)s en pharmacie, préparatrices/préparateurs, titulaires, adjoint(e)s, pharmacien(ne)s. L'ensemble du questionnaire est disponible en annexe.

1.3.1. Un manque de connaissance et de formation

Afin de pouvoir conseiller les parents dans une démarche probiotique, il est essentiel d'avoir reçu au préalable une formation afin d'avoir une bonne connaissance du microbiote dans sa globalité mais également de ses spécificités et des différentes souches possédant un intérêt préventif ou curatif. En effet, bien que 67% des participants estime être à l'aise avec le microbiote (évaluation personnelle de la connaissance $\geq 7/10$), la majorité des répondants ayant reçu une formation sur le microbiote l'a reçue de la part d'un laboratoire (Figure 20). Or, bien qu'intéressantes, les formations données par les laboratoires sont bien souvent courtes et orientées pour la vente de certains produits contenant certaines souches.

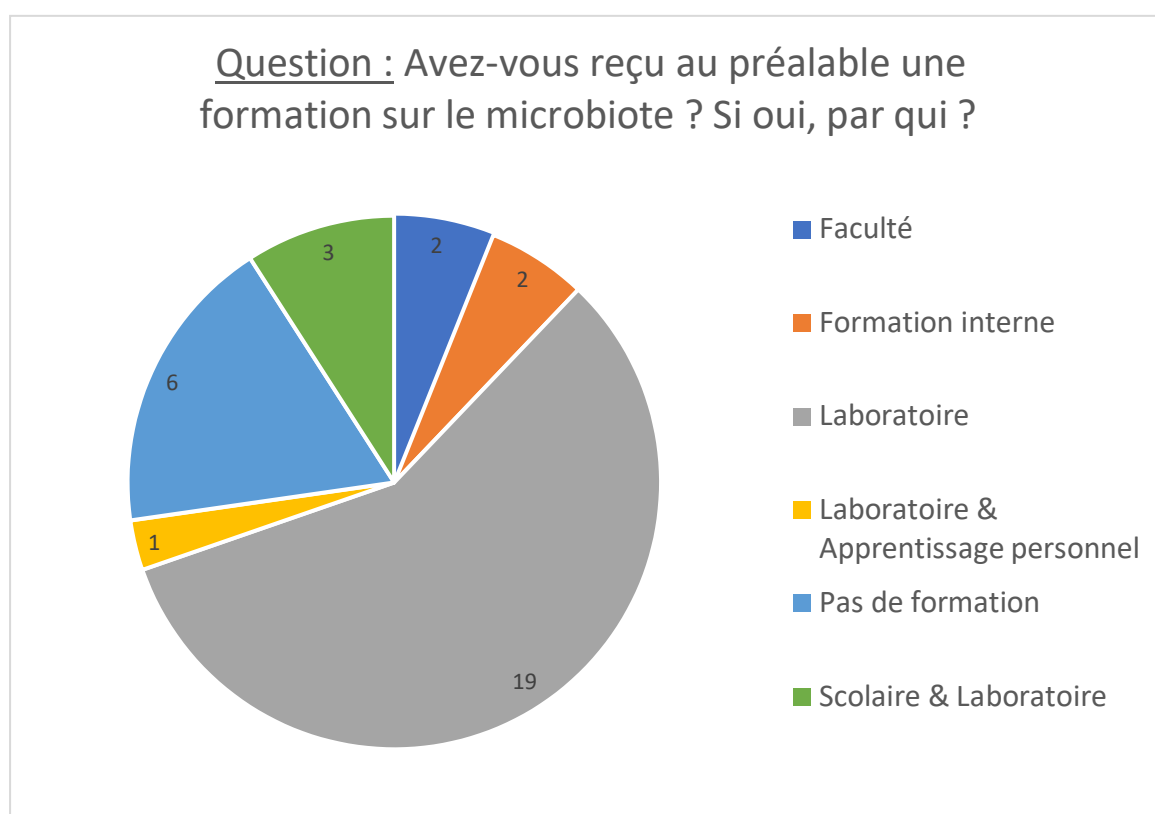


Figure 20 : Graphique des réponses à la question "Avez-vous reçu au préalable une formation sur le microbiote ? Si oui, par qui ? (Sondage réalisé auprès de 33 équipes officielles, Août 2023)

En effet, bien qu'à l'aise sur le microbiote d'une manière générale, plus de 50% des répondants n'estiment pas avoir la connaissance pour conseiller des pré- ou des probiotiques chez le bébé (17 répondants).

1.3.2. Un conseil chez le bébé dans les indications d'antibiothérapie et de pathologies gastro-intestinales

Après la prise d'une antibiothérapie, les indications dans lesquelles les probiotiques sont proposés sont prédominantes pour la sphère gastro-intestinale. En effet, les autres applications vues précédemment ne semblent pas être pour le moment plébiscitées en pharmacie. Les indications conseillées par les équipes officinales sont retrouvées dans ce graphique (Figure 21).

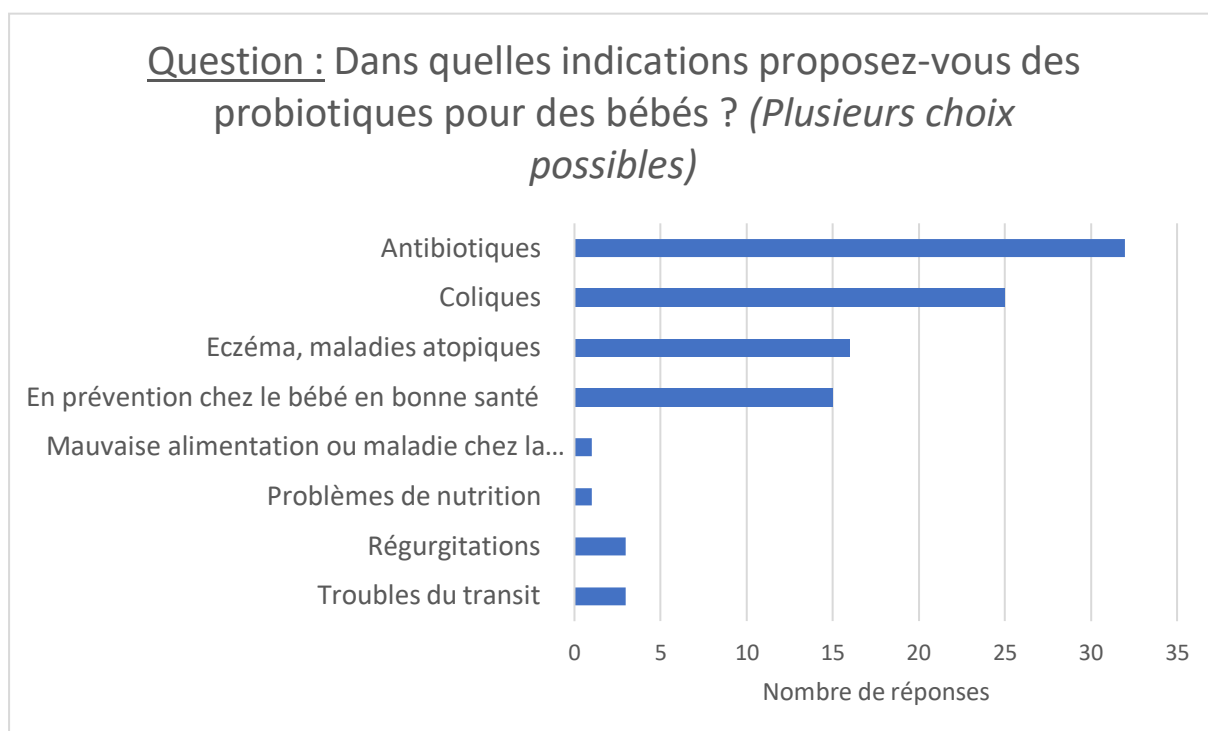


Figure 21 : Graphique des réponses à la question "Dans quelles indications proposez-vous des probiotiques pour des bébés ?" (Sondage réalisé auprès de 33 équipes officinales, Août 2023)

1.3.3. Une tendance croissance à la proposition des probiotiques dans un but préventif chez le bébé en bonne santé

On observe cependant une tendance croissante pour la proposition des probiotiques en prévention chez le bébé en bonne santé. En effet, 15 répondants ont témoigné proposer des probiotiques en prévention.

Cependant, les membres des équipes officinales ne se sentent pas forcément à l'aise avec le fait d'en proposer aux parents d'un bébé en bonne santé comme en témoigne ce graphique imageant les réponses du panel ayant répondu sur une échelle de 1 à 10 (10 étant la plus forte probabilité de proposer des probiotiques dans un but préventif) (Figure 22).

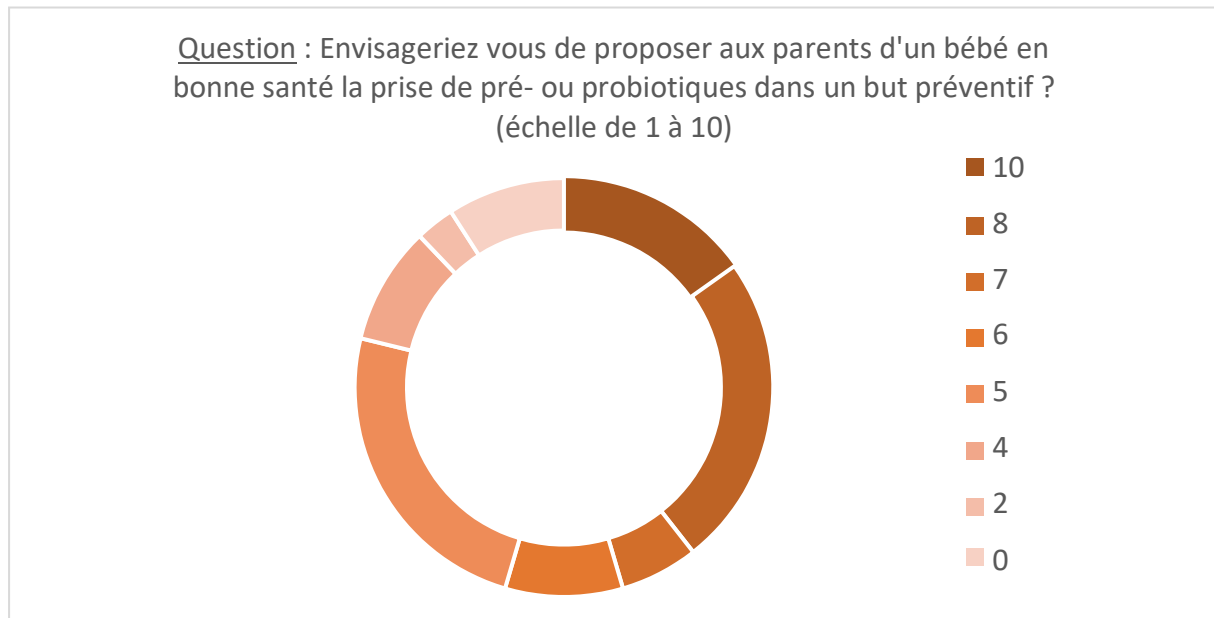


Figure 22 : Graphique des réponses à la question "Envisageriez-vous de proposer aux parents d'un bébé en bonne santé la prise de pré- ou probiotiques dans un but préventif ? (Échelle de 1 à 10)" (Sondage réalisé auprès de 33 équipes officinales, Août 2023)

La majorité des répondants y voit ainsi un intérêt pour booster l'immunité et prévenir les pathologies hivernales, prévenir les éventuelles dysbioses, prévenir des troubles gastro-intestinaux ou encore des pathologies ORL. Cependant, certains évoquent des limites :

- Un manque de connaissances et de formations sur l'aspect préventif des probiotiques aboutissant à l'oubli de proposer ce type de cure
- Une certaine inutilité
- Une peur de déséquilibrer le microbiote
- Une réticence de certains parents envers les probiotiques

2. Limites et axes d'amélioration : liens microbiote-santé, qualité des études et des analyses, formation des professionnels de santé

La connaissance actuelle du microbiote et de son implication en santé ne permet pas d'assurer son rôle dans des pathologies à court, moyen et long terme. Ainsi, des limites se posent à la volonté de moduler le microbiote du nourrisson de manière préventive. Ces limites représentent des axes d'amélioration essentiels afin de pouvoir imaginer l'avenir de la modulation du microbiome : établissement d'un réel lien de cause à effet, réalisation d'études interventionnelles bien désignées et amélioration des analyses du microbiote, pour in fine convaincre les professionnels de santé d'un réel intérêt à la modulation préventive du microbiote du nourrisson.

2.1. Établir un réel lien entre microbiote intestinal et pathologies

Bien que l'on discerne désormais le rôle avéré du microbiote dans la santé humaine, et que l'hypothèse de l'impact du microbiote des premières années de vie sur la santé globale de l'individu soit de plus en plus affirmée, il reste encore du travail à faire sur l'établissement d'un réel lien. Il serait nécessaire d'apporter des preuves scientifiques et de données cliniques à l'impact du microbiote intestinal dans les diverses aires citées précédemment, aussi fortes que celles dont on dispose pour la sphère gastro-intestinale par exemple. Pour cela, il est nécessaire de diriger des études interventionnelles rigoureuses, du design de l'étude à l'analyse des échantillons. L'approfondissement des connaissances en termes de dialogue microbiome-hôte mais aussi de l'impact du microbiome en physiologie et pathologie humaine sera également essentiel pour pouvoir l'utiliser comme outil de prévention.

2.2. Améliorer la qualité des études

L'avenir du microbiome en santé est largement dirigé par nos capacités d'analyse et notamment la standardisation des méthodes utilisées afin de pouvoir rendre l'analyse du microbiome universelle. Les études actuelles manquent d'harmonie et de rigueur sur de nombreux points.

Notamment, il est nécessaire d'harmoniser les méthodes d'analyse. Cependant, ce n'est pas le seul point qui nécessite d'être amélioré. Dans un premier temps, il est nécessaire d'inclure dans les études interventionnelles un nombre de sujet représentatif. En effet, les études actuelles ne s'intéressent qu'à trop peu de sujets ce qui ne rend pas les résultats exportables à l'ensemble de la population. Les analyses doivent être réalisées sur une quantité d'échantillon suffisante : les selles des nourrissons sont parfois trop faibles pour assurer une analyse efficace. Il est nécessaire pour comprendre l'intérêt à long terme d'une supplémentation entre 0 et 3 ans, de réaliser des études permettant d'évaluer la persistance des souches et l'impact dans le temps. Enfin, on peut également rappeler l'importance des études versus placebo et en double aveugle randomisées.

2.2.1. Standardiser les méthodes du prélèvement à l'analyse de l'échantillon

Les méthodes d'analyse du microbiome ne sont actuellement pas standardisées. Tout au long de la chaîne d'analyse, différentes étapes entrent en jeu, représentant chacune un maillon d'une chaîne devant être parfaitement maîtrisée afin d'obtenir des résultats qualitatifs. Le projet européen IHMS (International Human Microbiome Standards) a permis la mise à disposition de la communauté scientifique des procédures opérationnelles standardisées. On y retrouve ainsi des guidelines en termes de :

- Collecte, identification et extraction des échantillons
- Séquençage
- Data analyse

Par exemple, en termes d'identification des échantillons, des data personnelles sur le donneur doivent être associées à l'échantillon telles que l'usage d'antibiotiques ou la présence d'une pathologie chez l'individu. D'une manière globale, un effort doit être généré par l'ensemble de la communauté scientifique afin de rendre comparables les données métagénomiques. L'amélioration des procédés d'analyse du microbiome est inévitable afin de permettre l'analyse puis la modulation préventive des microbiomes et notamment celui du nourrisson.

Ces améliorations doivent porter sur les :

- Méthodes de collecte : les travaux réalisés sur le microbiote ne réalisent pas de la même manière les prélèvements. Cela peut provoquer un biais fort en termes de présence des espèces.
- Méthodes de conservation et pré-traitement des échantillons : vu précédemment, la présence du « kitome » peut fortement biaiser l'analyse de l'échantillon.
- Méthodes d'analyse : actuellement, les méthodes d'analyse du microbiome ne sont pas harmonisées et apportent ainsi un biais d'analyse des résultats. En effet, les deux techniques de métagénomique (approche ciblée par utilisation de l'ARNr 16S ou approche globale shotgun) sont utilisées bien que la plus utilisée de par son accessibilité soit la méthode de l'ARN 16S. De plus, à la suite de ces analyses, une comparaison est réalisée vis-à-vis d'un référentiel qui doit également être harmonisé.

2.2.2. Définir des valeurs normales

Actuellement, il n'existe pas réellement de définition claire d'un microbiote « équilibré » ou « sain ». En effet, bien que l'analyse du microbiome de nombreux individus permette de visualiser le profil d'un microbiome « normal ». Il n'existe pas de valeurs en dessous ou au-dessus desquelles la présence ou l'absence de certaines bactéries pourraient avoir un impact sur la santé de l'individu. En effet, actuellement, il est difficile d'affirmer clairement que la présence ou l'absence d'une certaine souche ou espèce puisse impacter négativement la santé de l'individu : une dysbiose étant souvent associée à une pathologie, il est nécessaire de déterminer le lien cause-conséquence. Des projets tels que le French Gut pourrait permettre de mieux comprendre ces aspects : en effet, la constitution d'une base de données mondiale de microbiotes humaines avec plus d'un million d'échantillons microbiens pourrait permettre de caractériser les microbiotes de personnes en bonne santé selon différents facteurs tels que l'âge, le genre, la taille ou encore le poids pour des finir des références, à l'image d'autres analyses biologiques telles que les analyses de sang ou d'urine. La définition d'une composition optimale, des fonctions bactériennes essentielles chez un individu ainsi que de valeurs normales sont essentielles au développement des pratiques de modulation du microbiote.

2.2.3. Prendre en considération l'instabilité et la complexité du milieu

Le microbiote est un milieu très instable et sujet à de nombreuses variations dans le temps et selon les facteurs. Même après un repas, le microbiote peut avoir un profil totalement différent. Ainsi, il est essentiel de déterminer les moments de prélèvement du microbiote pour analyse et la fréquence des prélèvements. Comme vu précédemment, le microbiote au cours des 1000 premiers jours de l'enfant évolue drastiquement et cela de manière très rapide. Les analyses devraient ainsi être très fréquentes afin d'être le plus représentatif possible. De plus, lorsque le microbiote n'est pas totalement formé et même plus tard dans la vie de l'individu, il existe une grande variabilité inter-individuelle des profils du microbiote. Il faudrait ainsi déterminer s'il existe réellement un « bon » microbiote vers lequel il faut tendre en faisant attention à bien lier composition et fonction bactérienne. C'est dans ce cadre que les analyses métagénomiques prennent tout leur sens. En effet, de nombreuses entreprises proposant des analyses de microbiote afin de mettre en place une nutrition personnalisée ne prennent en compte que la composition bactérienne. De nombreux travaux sont encore à réaliser pour apporter des éléments de réponse au sujet des fonctions bactériennes. Il est de plus difficile de maîtriser totalement le microbiote et de lui faire suivre une trajectoire précise face aux très nombreux facteurs entrant en jeu. Ces différents facteurs ne sont pas toujours maîtrisables et rendent ainsi complexe de moduler le microbiote de manière exacte. Finalement, la modulation du microbiote est pour le moment ponctuelle, et très peu d'études apportent des éléments de réponse quant à la persistance des souches. Ainsi, des études prospectives permettraient sûrement de mieux répondre aux différents questionnements quant à l'intérêt de moduler de façon préventive le microbiote du nourrisson.

3. Perspectives : comment moduler le microbiote du nourrisson pour impacter sa santé à long terme ?

Comme nous l'avons vu précédemment, les utilisations actuelles des biotiques (principalement des probiotiques) sont largement centrées sur le traitement de symptômes gastro-intestinaux et la prévention de pathologies majoritairement intestinales telles que les coliques. La place des probiotiques dans une démarche plus globale n'est pas encore pratiquée par la majorité des professionnels de santé.

Une question se pose ainsi : quels sont les moyens pouvant être mis en place afin de moduler de façon préventive le microbiote et éviter des pathologies futures ? Concrètement, il s'agirait de s'assurer que le microbiote du nourrisson se met correctement en place et que les bactéries essentielles soient présentes en quantités suffisantes étant donné le rôle prépondérant de certaines bactéries dans des pathologies telles que l'obésité, l'autisme ou encore les maladies atopiques.

3.1. Analyser le microbiote de chaque individu et proposer des solutions personnalisées

La médecine actuelle se veut préventive mais aussi personnalisée, répondant au mieux aux besoins de chaque individu en prenant en compte les analyses des paramètres biologiques pour établir le meilleur traitement pour chaque individu. Ainsi, afin d'optimiser au mieux la prise en charge par la modulation du microbiote chez le nourrisson, il serait intéressant de pouvoir qualifier et quantifier ce dernier en vue d'adapter les souches apportées à l'individu.

3.1.1. Une démarche développée aux Etats-Unis

Afin de connaître la composition du microbiote en bonne santé et proposer des solutions adaptées, certaines entreprises proposent d'analyser les matières fécales en vue d'établir une analyse des espèces présentes. De plus en plus développé en France pour le microbiote de l'adulte, cette pratique est largement développée aux Etats-Unis pour le microbiote du nourrisson et du bébé. En effet, l'entreprise américaine *Snapi* (Figure 23) propose des services d'analyse du microbiote : après envoi des échantillons de selles et analyse des différentes espèces présentes, ce laboratoire propose différentes actions à la fois alimentaires (exemple, consommer des brocolis), biotiques (exemple, administrer des probiotiques enrichis en *L.casei*) et physiques (exemple, augmenter l'activité physique de l'enfant). Ainsi, grâce à ces actions, cela permettrait de tendre vers un microbiote plus équilibré.



Figure 23 : Page d'accueil du site Snapi (Octobre 2023)

Proposant une seule analyse ou un abonnement permettant d'avoir accès à 1 analyse tous les 3 mois, ce type de pratiques se développe de plus en plus aux Etats-Unis. Ainsi, d'après le site, augmenter la consommation de brocolis permettrait d'améliorer les symptômes d'eczéma en favorisant le développement d'espèces bactériennes jouant un rôle dans l'eczéma. Ce type d'analyse s'intéresse à plusieurs paramètres comme la diversité bactérienne, l'équilibre bactérien global ou encore le pourcentage d'espèces présentes au sein du tube digestif. Destiné particulièrement aux enfants entre 0 et 5 ans, ce type d'analyse est destiné à différents profils : dans le cadre d'une démarche proactive, dans le cas de constipation chronique, pour les enfants présentant des facteurs de risque tels que la naissance par césarienne (Figure 24)...

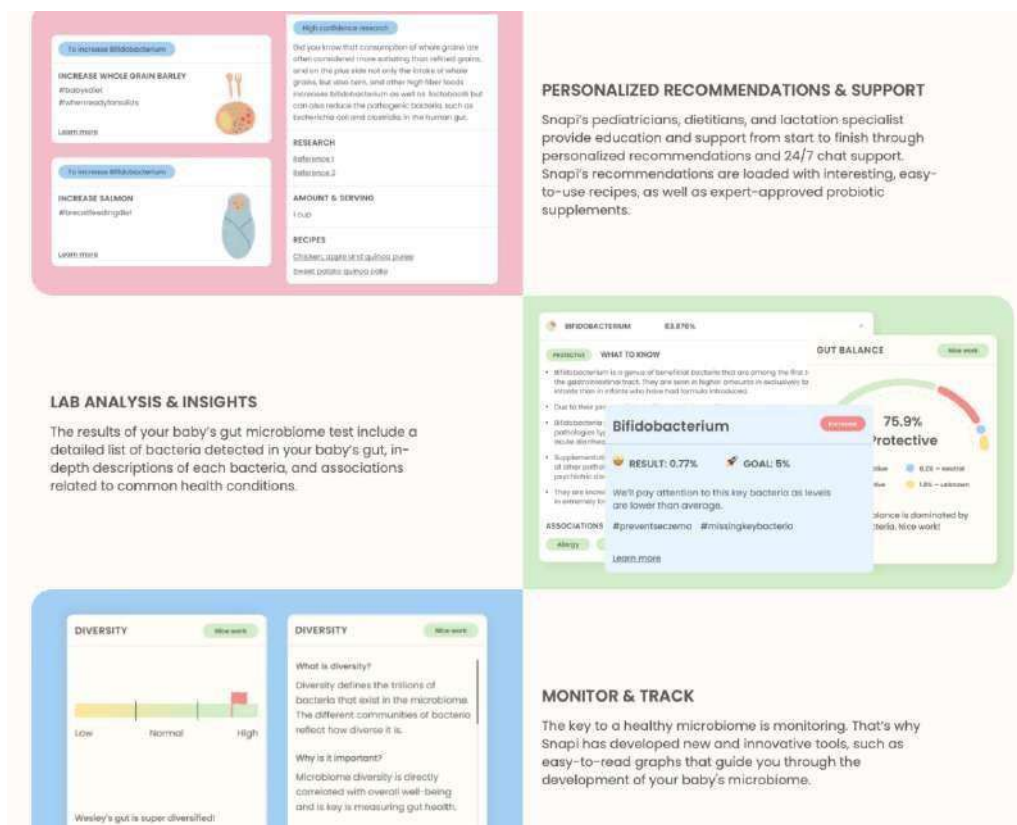


Figure 24 : Différentes fonctionnalités proposées par l'abonnement Snapi (Octobre 2023)

3.1.2. Faisabilité et mise en place pratique

La pratique d'analyser le microbiome pourrait être mise en place grâce aux analyses métagénomiques vues précédemment. En effet, un échantillon de selles du nouveau-né pourrait être analysé à une fréquence définie afin d'être le plus précis possible face aux évolutions rapides du microbiome. Les techniques de métagénomiques permettraient d'évaluer non seulement les espèces bactériennes présentes au sein du microbiote mais également d'évaluer la présence des différentes fonctions bactériennes et le lien espèces bactériennes – cellules humaines. La métagénomique « globale » ou métagénomique shotgun permet en effet de séquencer directement l'ADN de l'échantillon sans avoir besoin de réaliser une amplification préalable. Cela permet ainsi d'accéder à l'ensemble des gènes dominants présents dans l'échantillon et d'accéder aux fonctions du microbiome. Ces approches de métagénomique nécessitent cependant des référentiels, c'est-à-dire un catalogue des gènes potentiellement présents, issu de l'analyse métagénomique des selles de nombreux individus dans le monde (Figure 25) (4).

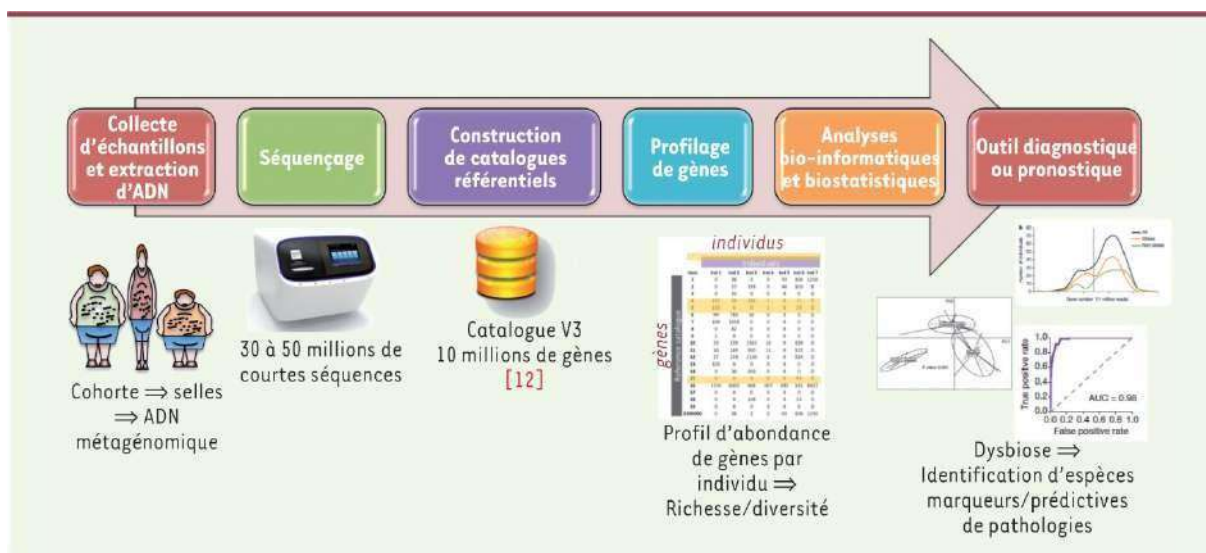


Figure 25 : Étude du microbiote intestinal de la réception d'échantillons de selles à l'identification des espèces (Blottière et al. 2016)

Ainsi, l'apport de cette technique de métagénomique a permis d'étudier le microbiome dans diverses pathologies telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin mais aussi l'obésité par exemple. La caractérisation complète de notre autre génome (le métagénome bactérien) est donc une étape clé de la compréhension de la physiologie humaine. Ainsi, de nombreuses techniques se développent tel que l'utilisation du microbiote comme outil de diagnostic, notamment dans le cas de la cirrhose. C'est également le cas de l'utilisation du microbiome de manière préventive par la caractérisation métagénomique de ce dernier puis la modulation à des fins préventives. En effet, l'adoption de régimes alimentaires appropriés, l'utilisation de fibres prébiotiques ou encore de probiotiques pourraient permettre de moduler la composition ou les fonctions métaboliques du microbiome et ainsi avoir un impact sur la physiologie de l'hôte pour in fine avoir des conséquences positives sur la prévention ou le traitement de certaines pathologies.

3.2. Inclure le microbiome dans la médecine de précision

La médecine de précision ou médecine personnalisée est une approche qui prend en compte la variabilité individuelle en termes de génétique, d'environnement et de mode de vie de chaque individu. Le but de ce type de médecine est d'ajuster les décisions médicales, les traitements ou encore les actions préventives à chaque patient et à ses caractéristiques spécifiques. En effet, la médecine traditionnelle se base actuellement sur des recommandations généralistes et sur des traitements correspondant au plus grand nombre.

Cependant, ce type de médecine ne prend pas en compte qu'un certain traitement peut ne pas être efficace sur chaque individu de par sa propre génétique, son propre métabolisme et un tas d'autres facteurs. Ainsi, la médecine de précision tend à considérer chaque individu de manière unique pour proposer les meilleures décisions médicales en tenant compte de son profil génétique, son profil métabolique... Il est donc évident, de par les nombreuses implications du microbiome, d'envisager l'intérêt de la prise en compte du caractère individuel de chaque microbiome de chaque individu pour proposer une prise en charge individuelle de ce dernier. En effet, actuellement, la médecine de prévention inclut :

- La génomique : ensemble des informations génétiques du patient (séquences ADN, variations génétiques en lien avec des pathologies...)
- Le profil moléculaire : protéines, métabolites, ARN... permettant de mieux comprendre les mécanismes individuels
- L'intégration de data individuelle : cliniques, environnementales, mode de vie...

L'analyse du microbiome pourrait ainsi s'ajouter à ces éléments et être pris en compte dans le traitement et la prévention. Par ce type d'analyse, un suivi personnalisé du microbiote et des possibles leviers pour l'améliorer serait rendu accessible. En sachant exactement quelles populations peuplent l'intestin du nourrisson, il pourrait être intéressant de moduler le microbiote à la fois par l'alimentation et par différents types de biotiques. Par un suivi régulier, il serait ainsi possible de faire évoluer les moyens de prise en charge selon l'évolution du microbiote et ainsi obtenir un microbiote équilibré à l'âge de 3 ans où l'ensemble des espèces nécessaires seraient présentes pour un développement optimal de l'enfant. Dans une ère où la personnalisation et l'adaptation aux besoins de chacun sont maîtres, ce type de solution pourrait être envisagée chez les parents désireux de maîtriser certains paramètres de la santé de leurs enfants aujourd'hui non maîtrisables de manière précise.

3.3. Intégrer le microbiome à la politique des 1000 jours

Le projet national des 1000 premiers jours est une politique créée en 2021 ayant pour objectif d'instaurer un environnement favorable au bon développement de l'enfant ([Figure 26](#)) (175). Une des priorités de ce projet est de mettre à disposition des parents et de l'entourage de l'enfant des informations simples, accessibles et fiables, grâce à un livret remis aux parents, un site ainsi qu'une application mobile.

Étant donné la forte implication du microbiote dans le développement global de l'enfant, il pourrait être intéressant d'intégrer au sein de cette politique des conseils quant au bon développement du microbiome chez le nourrisson. Divers aspects pourraient être évoqués tels que l'impact de l'alimentation sur le microbiote (allaitement vs lait infantile puis au moment du sevrage et de l'introduction d'aliments solides), l'impact éventuel d'une supplémentation en probiotiques, les conséquences d'un accouchement par césarienne... Ainsi, les nouveaux parents pourraient prendre conscience de l'importance de prendre soin du microbiote de leur nourrisson comme tout autre paramètre. Grâce à cela, de nombreuses pathologies pourraient être évitées, en passant par la prévention plutôt que la guérison : cette période des 1000 jours est en effet plus que crucial pour le développement d'un microbiome de qualité et peut potentiellement impacter de manière définitive la santé de l'individu.



Figure 26 : Logo des 1000 premiers jours (1000-premiers-jours.fr)

3.4. Former et sensibiliser les professionnels de santé

Comme nous l'avons vu grâce au questionnaire diffusé auprès des équipes officinales, la connaissance à l'officine de l'utilisation des biotiques est actuellement limité. Ainsi, il pourrait être intéressant de sensibiliser les pharmaciens à l'importance de la modulation du microbiote au cours des premières années de vie et le suivi rapproché du maintien de l'équilibre du microbiome dans sa globalité. Des formations à la faculté au sein du cursus pharmaceutique pour l'ensemble des étudiants seraient nécessaires afin de saisir dès le début de la carrière en santé l'importance majeure du microbiote dans une approche globale de la prise en charge de la santé des patients.

Il existe actuellement des diplômes universitaires (DU) permettant d'approfondir les connaissances en matière de microbiote et santé : DU micronutrition (Strasbourg, Paris Cité) ou encore DU microbiote et santé (Sorbonne Université). De plus, les médecins et pédiatres pourraient proposer systématiquement des cures de probiotiques préventives dans certains cas (traitement par antibiotique par exemple) et instaurer un suivi du microbiote tout au long de la croissance de l'enfant. Un suivi rapproché de la mère lors de la grossesse pourrait également être réalisé et le développement de gammes permettant d'enrichir le microbiote maternel et ainsi de s'assurer de la qualité de l'inoculât primaire transmis au bébé devraient être développées. Souvent réticents et peu convaincus par les promesses du microbiote, l'avancée de la recherche scientifique permettant d'apporter des preuves réelles d'efficacité devraient permettre d'améliorer l'opinion des professionnels de santé sur les biotiques et ainsi développer leur prescription ou leur conseil en officine. De plus, la connaissance spécifique de l'intérêt des souches dans chacune des pathologies permettrait de mieux prodiguer des conseils et cibler de manière plus précise le meilleur traitement biotique pour chaque patient et chaque pathologie ou bien selon les facteurs de risques auxquels il est exposé. Par exemple, il serait nécessaire de former les professionnels de santé aux souches intéressantes chez le nourrisson prématuré, particulièrement sujet à l'impact de facteurs affectant négativement son microbiote.

À retenir :

- Le **marché des probiotiques pour bébés et jeunes enfants** est très largement développé et ne devrait cesser de s'accroître au cours des prochaines années.
- De très nombreuses spécialités sont déjà présentes sur le marché, **présentant des souches de *Bifidobactéries*, de *Lactobacilles* ou encore de *S.boulardii*.**
- Certaines sociétés savantes ont émis des **recommandations** quant à l'utilisation de certaines souches chez le nourrisson, notamment dans des **pathologies gastro-intestinales**.
- Le microbiote intestinal du nourrisson est parfois **mal connu** des professionnels de santé et notamment des pharmaciens.
- Le conseil des probiotiques chez le nourrisson est actuellement orienté vers **l'utilisation de souches pour la prévention ou le traitement de pathologies gastro-intestinales**.
- Des **efforts sont à réaliser afin de voir émerger des nouvelles pratiques** : établissement d'un réel lien microbiote-santé, design des études, harmonisation des techniques d'analyse, définition de valeurs normales, amélioration de la connaissance du microbiote et de l'intérêt des différentes souches...
- **L'analyse du microbiote intestinal du nourrisson** afin de le moduler et ainsi d'avoir une démarche préventive dans l'apparition de certaines maladies est une **piste d'avenir** qui pourra se développer si les limites énoncées sont résolues.
- Une meilleure compréhension du microbiote pourra permettre également une **meilleure intégration dans le parcours de soin** et une prise en compte dans une **démarche globale**, associé aux paramètres cliniques, biologiques et génétiques.

Conclusion

Le microbiote intestinal du nouveau-né est un sujet vaste, au cœur de la recherche et possédant encore de multiples zones d'ombre. Extrêmement malléable et sensible aux facteurs extérieurs au cours de la période néonatale, le microbiote présente une plasticité conservée au cours de la vie. Il semblerait même que ces facteurs affectent le microbiote de manière durable, créant une mémoire qui pourrait impacter la santé de l'hôte tout au long de sa vie. Face aux diverses pathologies à court, moyen et long terme dans lequel le microbiote semble jouer un rôle, il paraît intéressant de le moduler pour essayer de tendre vers un profil normalisé. La prise de probiotiques semble présenter des bénéfices pour le microbiote intestinal des nouveau-nés, tout particulièrement chez les prématurés. La restauration de la population de *Bifidobactéries* est une des principales cibles des probiotiques. Des études mieux conçues, centrées sur certaines souches et rigoureusement conduites seraient nécessaires afin de réellement évaluer le potentiel des probiotiques. En connaissant les facteurs ayant affecté telle ou telle population, il serait ainsi intéressant de pouvoir établir une nutrition personnalisée pour les nourrissons, après analyse détaillée du microbiome de ces derniers. En effet, le microbiome représente un outil à la fois préventif et thérapeutique intéressant. Au-delà de la composition microbienne, la fonction bactérienne est un point qui nécessite d'être étudié davantage. En appliquant des techniques appropriées pour mieux comprendre le microbiome, de nouvelles approches thérapeutiques ou préventives ciblées pourraient être intéressantes pour l'ensemble des nourrissons. Bien que l'intérêt pour la compréhension de l'établissement des communautés microbiennes au cours de la grossesse, la naissance, l'enfance et même l'adolescence soit grandissant, il y a un réel manque de cohérence dans les méthodologies utilisées pour le recrutement des sujets, le suivi, la collecte des données cliniques, l'échantillonnage et enfin l'analyse du microbiome. Une standardisation des méthodes est ainsi nécessaire pour pouvoir comparer les résultats des études. Il sera plus facile de synthétiser les résultats de recherche, de comprendre les mécanismes adjacents et d'élaborer des solutions réalistes aux problèmes de santé complexes liés au microbiome, qui commencent probablement bien avant la naissance, si la recherche sur les associations entre exposome et microbiome intestinal est normalisée. De plus, la notion de microbiote « sain » ou « normal » est très difficile à caractériser, du fait d'une grande instabilité du microbiote au cours des premières années de vie, d'une grande variabilité inter-individuelle, et des nombreux facteurs entrant en jeu... Dans ce contexte, la proposition de conseils nutritionnels personnalisés reste délicate à mettre en œuvre mais présente une réelle piste d'avenir dans la modulation préventive du microbiote chez le nourrisson. Il serait donc

intéressant dans un premier temps de former et convaincre les professionnels de santé aux enjeux du microbiote en santé mais aussi de sensibiliser les individus sur le caractère primordial du microbiome et son implication dans de nombreux paramètres santé dans le cadre d'une prise en charge globale. Le microbiome est désormais un organe à part entière, dont les intérêts en santé ne cessent d'être élucidés. Plus récemment, les thérapies à base de biotiques ne cessent d'épater par ces propriétés innovantes comme l'utilisation de la transplantation fécale dans les récives au *Clostridium difficile* ou encore le développement de médicaments microbiotiques. Comme toute avancée scientifique, le chemin est parfois long, mais la prise en charge préventive de la santé par la modulation du microbiote n'est qu'au début de son histoire.

RÉFÉRENCES

1. Hungate RE. *The Rumen and Its Microbes*. Elsevier; 2013. 544 p.
2. Le microbiote, de découvertes en découvertes | INRAE [Internet]. [cité 7 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.inrae.fr/dossiers/microbiote-intestinal-notre-nouvel-allie-sante/microbiote-decouvertes-decouvertes#>
3. Kunst F, Ogasawara N, Moszer I, Albertini AM, Alloni G, Azevedo V, et al. The complete genome sequence of the gram-positive bacterium *Bacillus subtilis*. *Nature*. 20 nov 1997;390(6657):249-56.
4. Blottière HM, Doré J. Impact des nouveaux outils de métagénomique sur notre connaissance du microbiote intestinal et de son rôle en santé humaine - Enjeux diagnostiques et thérapeutiques. *médecine/sciences*. 1 nov 2016;32(11):944-51.
5. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 4 mars 2010;464(7285):59-65.
6. INRAE Institutionnel [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Lancement du projet Le French Gut : mieux connaître le microbiote français. Disponible sur: <https://www.inrae.fr/actualites/lancement-du-projet-french-gut-mieux-connaître-microbiote-francais>
7. Schlienger JL. Histoire du microbiote, déterminant des maladies métaboliques. *Médecine Mal Métaboliques* [Internet]. 15 sept 2023 [cité 22 oct 2023]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1957255723001803>
8. Getting better with bifidobacteria | *Journal of Applied Microbiology* | Oxford Academic [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jambio/article-abstract/98/6/1303/6721994>
9. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterol Hepatol*. 1 août 2021;44(7):519-35.
10. Barko PC, McMichael MA, Swanson KS, Williams DA. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *J Vet Intern Med*. janv 2018;32(1):9-25.
11. INRAE Institutionnel [Internet]. [cité 7 oct 2023]. Un holobionte qu'est-ce-que c'est ? Et pourquoi INRAE s'y intéresse-t-il ? Disponible sur: <https://www.inrae.fr/actualites/holobionte>
12. Vitetta L, Vitetta G, Hall S. Immunological Tolerance and Function: Associations Between Intestinal Bacteria, Probiotics, Prebiotics, and Phages. *Front Immunol*. 9 oct 2018;9:2240.
13. Lecerf JM, DELZENNE N. *Microbiote intestinal et santé humaine*. Elsevier Health Sciences; 2021. 263 p.
14. Masson E. EM-Consulte. [cité 22 oct 2023]. Microbiote intestinal. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/791361/auto_evaluation/microbiote-intestinal

15. Klaenhammer TR. Bacteriocins of lactic acid bacteria. *Biochimie. mars* 1988;70(3):337-49.
16. Burcelin R, Nicolas S, Blasco-Baque V. [Microbiotes and metabolic diseases: the bases for therapeutic strategies]. *Med Sci MS. nov* 2016;32(11):952-60.
17. Stecher B. The Roles of Inflammation, Nutrient Availability and the Commensal Microbiota in Enteric Pathogen Infection. Conway T, Cohen P, éditeurs. *Microbiol Spectr.* 18 juin 2015;3(3):3.3.12.
18. Bernalier-Donadille A. Activités métaboliques du microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clin Biol.* 1 sept 2010;34(4, Supplement 1):17-23.
19. Rombeau JL, Kripke SA. Effets métaboliques et intestinaux des acides gras à chaîne courte. *Nutr Clin Métabolisme.* 1 janv 1993;7(1):39-44.
20. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol.* 2020;11:25.
21. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Médecine Interne.* 1 juin 2016;37(6):418-23.
22. Diether NE, Willing BP. Microbial Fermentation of Dietary Protein: An Important Factor in Diet–Microbe–Host Interaction. *Microorganisms.* janv 2019;7(1):19.
23. Gérard P. Microbiote intestinal et lipides : impact sur la santé humaine. *Ol Corps Gras Lipides.* juill 2012;19(4):223-7.
24. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol.* 1 avr 2013;24(2):160-8.
25. James KR, Gomes T, Elmentaite R, Kumar N, Gulliver EL, King HW, et al. Distinct microbial and immune niches of the human colon. *Nat Immunol.* mars 2020;21(3):343-53.
26. Kolopp-Sarda MN. Système immunitaire muqueux et microbiote intestinal : Histoire d'une symbiose. *Rev Francoph Lab.* 1 juill 2016;2016(484):39-47.
27. Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res.* 2017;4:14.
28. Bouterin V, Piastra-Facon F, Risson E. Le microbiote intestinal, un modulateur clé de la physiologie immunitaire. *médecine/sciences.* 1 juin 2019;35(6-7):571-4.
29. Delneste Y, Beauvillain C, Jeannin P. Immunité naturelle - Structure et fonction des Toll-like receptors. *médecine/sciences.* 1 janv 2007;23(1):67-74.
30. Delneste Y, Beauvillain C, Jeannin P. [Innate immunity: structure and function of TLRs]. *Med Sci MS.* janv 2007;23(1):67-73.
31. Chatenoud L. Immunité innée et immunité adaptative : un flirt bénéfique? *médecine/sciences.* 1 déc 2002;18(12):1183-4.
32. Stedman A, Nigro G, Sansonetti PJ. [Microbiota-intestinal stem cells dialog: a key element for intestinal regeneration]. *Med Sci MS.* nov 2016;32(11):983-90.
33. Gallo RL, Hooper LV. Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nat*

Rev Immunol. 25 juin 2012;12(7):503-16.

34. The bacterial signal indole increases epithelial-cell tight-junction resistance and attenuates indicators of inflammation | PNAS [Internet]. [cité 15 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0906112107>
35. Li B, Alli R, Vogel P, Geiger TL. IL-10 modulates DSS-induced colitis through a macrophage-ROS-NO axis. *Mucosal Immunol.* juill 2014;7(4):869-78.
36. Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. *médecine/sciences.* 1 nov 2016;32(11):961-7.
37. Intestinal dendritic cells in the regulation of mucosal immunity - Bekiaris - 2014 - Immunological Reviews - Wiley Online Library [Internet]. [cité 2 nov 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/imr.12194>
38. Les propriétés physicochimiques de polysaccharides bactériens anti-biofilm dévoilées | INSU [Internet]. 2023 [cité 19 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.insu.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/les-proprietes-physicochimiques-de-polysaccharides-bacteriens-anti-biofilm-devoilees>
39. Milas M. Les polysaccharides d'origine bactérienne.
40. Blandford LE, Johnston EL, Sanderson JD, Wade WG, Lax AJ. Promoter orientation of the immunomodulatory *Bacteroides fragilis* capsular polysaccharide A (PSA) is off in individuals with inflammatory bowel disease (IBD). *Gut Microbes.* 3 sept 2019;10(5):569-77.
41. Levy M, Thaïss CA, Elinav E. Metabolites: messengers between the microbiota and the immune system. *Genes Dev.* 15 juill 2016;30(14):1589-97.
42. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell.* 30 oct 2009;139(3):485-98.
43. Goto Y, Kiyono H. Epithelial barrier: an interface for the cross-communication between gut flora and immune system. *Immunol Rev.* janv 2012;245(1):147-63.
44. Piguet P. L'AXE INTESTIN-CERVEAU: LES PISTES ACTUELLES. 2019.
45. Dorban G, Antoine N, Defaweux V. Les prions exploitent les communications neuro-immunitaires. *médecine/sciences.* 1 juin 2010;26(6-7):610-4.
46. Derkinderen P. Maladie de Parkinson et tube digestif: phénomène de mode ou réelle avancée ? [Internet]. *Neurologies.* 2022 [cité 4 nov 2023]. Disponible sur: <https://neurologies.fr/maladie-de-parkinson-et-tube-digestif-phenomene-de-mode-ou-reelle-avancee/>
47. foundation M. Axe intestin-cerveau : comment le microbiote peut-il influencer notre humeur ? – Microbiome Foundation [Internet]. [cité 4 nov 2023]. Disponible sur: <https://microbiome-foundation.org/axe-intestin-cerveau/>
48. Tamana SK, Tun HM, Konya T, Chari RS, Field CJ, Guttman DS, et al. *Bacteroides*-dominant gut microbiome of late infancy is associated with enhanced neurodevelopment. *Gut Microbes.* 13(1):1930875.
49. Gabanyi I, Lepousez G, Wheeler R, Vieites-Prado A, Nissant A, Chevalier G, et al.

Bacterial sensing via neuronal Nod2 regulates appetite and body temperature. *Science*. 15 avr 2022;376(6590):eabj3986.

50. Institut Pasteur [Internet]. 2022 [cité 4 nov 2023]. Décryptage d'un dialogue direct entre le microbiote intestinal et le cerveau. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/decryptage-dialogue-direct-entre-microbiote-intestinal-cerveau>
51. Chong ESL. A potential role of probiotics in colorectal cancer prevention: review of possible mechanisms of action. *World J Microbiol Biotechnol*. févr 2014;30(2):351-74.
52. Gupta V, Garg R. Probiotics. *Indian J Med Microbiol*. 2009;27(3):202-9.
53. Manning TS, Gibson GR. Prebiotics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1 avr 2004;18(2):287-98.
54. Kareem KY, Hooi Ling F, Teck Chwen L, May Foong O, Anjas Asmara S. Inhibitory activity of postbiotic produced by strains of *Lactobacillus plantarum* using reconstituted media supplemented with inulin. *Gut Pathog*. 14 juin 2014;6(1):23.
55. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. sept 2021;18(9):649-67.
56. Czerucka D, Piche T, Rampal P. Review article: yeast as probiotics –*Saccharomyces boulardii*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(6):767-78.
57. Ronan V, Yeasin R, Claud EC. Childhood Development and the Microbiome-The Intestinal Microbiota in Maintenance of Health and Development of Disease During Childhood Development. *Gastroenterology*. janv 2021;160(2):495-506.
58. Walker WA. The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, child, and adult health. *Pediatr Res*. sept 2017;82(3):387-95.
59. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR*. déc 2017;81(4):e00036-17.
60. Sprockett D, Fukami T, Relman DA. Role of priority effects in the early-life assembly of the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. avr 2018;15(4):197-205.
61. Martin R, Makino H, Cetinyurek Yavuz A, Ben-Amor K, Roelofs M, Ishikawa E, et al. Early-Life Events, Including Mode of Delivery and Type of Feeding, Siblings and Gender, Shape the Developing Gut Microbiota. *PloS One*. 2016;11(6):e0158498.
62. Lundgren SN, Madan JC, Emond JA, Morrison HG, Christensen BC, Karagas MR, et al. Maternal diet during pregnancy is related with the infant stool microbiome in a delivery mode-dependent manner. *Microbiome*. 5 juill 2018;6(1):109.
63. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med*. 15 juin 2016;8(343):343ra82.
64. Stiemsma LT, Michels KB. The Role of the Microbiome in the Developmental Origins of Health and Disease. *Pediatrics*. avr 2018;141(4):e20172437.

65. Rodriguez MD, Yu KK, Paul ZS, Keller-Wood M, Wood CE, Triplett EW. Contamination Is Not Linked to the Gestational Microbiome. *Appl Environ Microbiol.* 1 oct 2019;85(19):e01127-19.
66. Zhuang L, Chen H, Zhang S, Zhuang J, Li Q, Feng Z. Intestinal Microbiota in Early Life and Its Implications on Childhood Health. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* févr 2019;17(1):13-25.
67. Bi Y, Tu Y, Zhang N, Wang S, Zhang F, Suen G, et al. Multiomics analysis reveals the presence of a microbiome in the gut of fetal lambs. *Gut.* mai 2021;70(5):853-64.
68. de Goffau MC, Lager S, Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Peacock SJ, et al. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. *Nature.* août 2019;572(7769):329-34.
69. Kennedy KM, de Goffau MC, Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Bäckhed F, Bork P, et al. Questioning the fetal microbiome illustrates pitfalls of low-biomass microbial studies. *Nature.* janv 2023;613(7945):639-49.
70. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 29 juin 2010;107(26):11971-5.
71. Ihekweazu FD, Versalovic J. Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease. *Am J Med Sci.* nov 2018;356(5):413-23.
72. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 10 janv 2019;7(1):14.
73. Akagawa S, Akagawa Y, Yamanouchi S, Kimata T, Tsuji S, Kaneko K. Development of the gut microbiota and dysbiosis in children. *Biosci Microbiota Food Health.* 2021;40(1):12-8.
74. Korpela K, Costea P, Coelho LP, Kandels-Lewis S, Willemsen G, Boomsma DI, et al. Selective maternal seeding and environment shape the human gut microbiome. *Genome Res.* avr 2018;28(4):561-8.
75. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe.* 10 juin 2015;17(6):852.
76. Hollister EB, Riehle K, Luna RA, Weidler EM, Rubio-Gonzales M, Mistretta TA, et al. Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome. *Microbiome.* 26 août 2015;3:36.
77. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr.* oct 2008;88(4):894-9.
78. Kumbhare SV, Patangia DVV, Patil RH, Shouche YS, Patil NP. Factors influencing the gut microbiome in children: from infancy to childhood. *J Biosci.* juin 2019;44(2):49.
79. Stanislawski MA, Dabelea D, Wagner BD, Sontag MK, Lozupone CA, Eggesbø M. Pre-pregnancy weight, gestational weight gain, and the gut microbiota of mothers and their

infants. *Microbiome*. 4 sept 2017;5(1):113.

80. Song Z, Liu H. The investigation of the association of pregnancy weight gain on maternal and neonatal gut microbiota composition and abundance using 16sRNA sequencing. *BMC Pregnancy Childbirth*. 13 févr 2023;23(1):109.
81. Paliy O, Piyathilake CJ, Kozyrskyj A, Celep G, Marotta F, Rastmanesh R. Excess body weight during pregnancy and offspring obesity: potential mechanisms. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. mars 2014;30(3):245-51.
82. Sugino KY, Paneth N, Comstock SS. Michigan cohorts to determine associations of maternal pre-pregnancy body mass index with pregnancy and infant gastrointestinal microbial communities: Late pregnancy and early infancy. *PloS One*. 2019;14(3):e0213733.
83. Röytiö H, Morkkala K, Vahlberg T, Laitinen K. Dietary intake of fat and fibre according to reference values relates to higher gut microbiota richness in overweight pregnant women. *Br J Nutr*. sept 2017;118(5):343-52.
84. Mandal S, Godfrey KM, McDonald D, Treuren WV, Bjørnholt JV, Midtvedt T, et al. Fat and vitamin intakes during pregnancy have stronger relations with a pro-inflammatory maternal microbiota than does carbohydrate intake. *Microbiome*. 19 oct 2016;4(1):55.
85. Barrett HL, Gomez-Arango LF, Wilkinson SA, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, et al. A Vegetarian Diet Is a Major Determinant of Gut Microbiota Composition in Early Pregnancy. *Nutrients*. 12 juill 2018;10(7):890.
86. Thriene K, Michels KB. Human Gut Microbiota Plasticity throughout the Life Course. *Int J Environ Res Public Health*. 13 janv 2023;20(2):1463.
87. Chu DM, Antony KM, Ma J, Prince AL, Showalter L, Moller M, et al. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. *Genome Med*. 9 août 2016;8(1):77.
88. Navarro-Tapia E, Sebastiani G, Sailer S, Toledano LA, Serra-Delgado M, García-Algar Ó, et al. Probiotic Supplementation During the Perinatal and Infant Period: Effects on Gut Dysbiosis and Disease. *Nutrients*. 27 juill 2020;12(8):2243.
89. Grech A, Collins CE, Holmes A, Lal R, Duncanson K, Taylor R, et al. Maternal exposures and the infant gut microbiome: a systematic review with meta-analysis. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-30.
90. McDonnell L, Gilkes A, Ashworth M, Rowland V, Harries TH, Armstrong D, et al. Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-18.
91. Nogacka A, Salazar N, Suárez M, Milani C, Arboleya S, Solís G, et al. 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.
92. Mazzola G, Murphy K, Ross RP, Di Gioia D, Biavati B, Corvaglia LT, et al. Early Gut Microbiota Perturbations Following Intrapartum Antibiotic Prophylaxis to Prevent Group B Streptococcal Disease. *PloS One*. 2016;11(6):e0157527.
93. Corvaglia L, Tonti G, Martini S, Aceti A, Mazzola G, Aloisio I, et al. 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.

94. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med.* 7 juill 2016;22(7):713-22.
95. Prince AL, Chu DM, Seferovic MD, Antony KM, Ma J, Aagaard KM. The perinatal microbiome and pregnancy: moving beyond the vaginal microbiome. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 16 mars 2015;5(6):a023051.
96. Dong TS, Gupta A. Influence of Early Life, Diet, and the Environment on the Microbiome. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* janv 2019;17(2):231-42.
97. Ho NT, Li F, Lee-Sarwar KA, Tun HM, Brown BP, Pannaraj PS, et al. Meta-analysis of effects of exclusive breastfeeding on infant gut microbiota across populations. *Nat Commun.* 9 oct 2018;9(1):4169.
98. Wampach L, Heintz-Buschart A, Fritz JV, Ramiro-Garcia J, Habier J, Herold M, et al. Birth mode is associated with earliest strain-conferred gut microbiome functions and immunostimulatory potential. *Nat Commun.* 30 nov 2018;9(1):5091.
99. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, Hutchinson DS, Smith DP, Wong MC, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature.* oct 2018;562(7728):583-8.
100. Pan K, Zhang C, Tian J. The Effects of Different Modes of Delivery on the Structure and Predicted Function of Intestinal Microbiota in Neonates and Early Infants. *Pol J Microbiol.* mars 2021;70(1):45-55.
101. Michel C, Blottière HM. Neonatal Programming of Microbiota Composition: A Plausible Idea That Is Not Supported by the Evidence. *Front Microbiol.* 2022;13:825942.
102. Stinson LF, Payne MS, Keelan JA. A Critical Review of the Bacterial Baptism Hypothesis and the Impact of Cesarean Delivery on the Infant Microbiome. *Front Med.* 2018;5:135.
103. Meister AL, Doheny KK, Travagli RA. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Exp Biol Med Maywood NJ.* janv 2020;245(2):85-95.
104. Cuna A, Morowitz MJ, Ahmed I, Umar S, Sampath V. Dynamics of the preterm gut microbiome in health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 1 avr 2021;320(4):G411-9.
105. Collado MC, Cernada M, Neu J, Pérez-Martínez G, Gormaz M, Vento M. Factors influencing gastrointestinal tract and microbiota immune interaction in preterm infants. *Pediatr Res.* juin 2015;77(6):726-31.
106. Chernikova DA, Madan JC, Housman ML, Zain-Ul-Abideen M, Lundgren SN, Morrison HG, et al. The premature infant gut microbiome during the first 6 weeks of life differs based on gestational maturity at birth. *Pediatr Res.* juill 2018;84(1):71-9.
107. Tirone C, Paladini A, De Maio F, Tersigni C, D'Ippolito S, Di Simone N, et al. The Relationship Between Maternal and Neonatal Microbiota in Spontaneous Preterm Birth: A Pilot Study. *Front Pediatr.* 2022;10:909962.

108. Neu J. Developmental aspects of maternal-fetal, and infant gut microbiota and implications for long-term health. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2015;1:6.
109. M F, E I, S S, S R. Late preterm birth has direct and indirect effects on infant gut microbiota development during the first six months of life. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 [Internet]. juill 2017 [cité 22 août 2023];106(7). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28316118/>
110. Gomez de Agüero M, Ganal-Vonarburg SC, Fuhrer T, Rupp S, Uchimura Y, Li H, et al. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science*. 18 mars 2016;351(6279):1296-302.
111. Fouhy F, Watkins C, Hill CJ, O'Shea CA, Nagle B, Dempsey EM, et al. Perinatal factors affect the gut microbiota up to four years after birth. *Nat Commun*. 3 avr 2019;10(1):1517.
112. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, Yang S, Rollie A, et al. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr*. 1 juill 2017;171(7):647-54.
113. Walker WA, Iyengar RS. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. *Pediatr Res*. janv 2015;77(1-2):220-8.
114. Moore RE, Townsend SD. Temporal development of the infant gut microbiome. *Open Biol*. 27 sept 2019;9(9):190128.
115. Yang Z, Liu X, Wu Y, Peng J, Wei H. Effect of the Microbiome on Intestinal Innate Immune Development in Early Life and the Potential Strategy of Early Intervention. *Front Immunol*. 2022;13:936300.
116. Tun HM, Konya T, Takaro TK, Brook JR, Chari R, Field CJ, et al. Exposure to household furry pets influences the gut microbiota of infant at 3-4 months following various birth scenarios. *Microbiome*. 6 avr 2017;5(1):40.
117. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 16 mai 2017;474(11):1823-36.
118. Rich BS, Dolgin SE. Necrotizing Enterocolitis. *Pediatr Rev*. déc 2017;38(12):552-9.
119. Rahmouni O, Dubuquoy L, Desreumaux P, Neut C. Microbiote intestinale et développement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *médecine/sciences*. nov 2016;32(11):968-73.
120. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol*. sept 2015;5 Suppl 1:S2-6.
121. Gans MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr Respir Rev*. nov 2020;36:118-27.
122. Ristori MV, Quagliariello A, Reddel S, Ianiro G, Vicari S, Gasbarrini A, et al. Autism, Gastrointestinal Symptoms and Modulation of Gut Microbiota by Nutritional Interventions. *Nutrients*. 18 nov 2019;11(11):2812.
123. Iglesias-Vázquez L, Van Ginkel Riba G, Arija V, Canals J. Composition of Gut Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-

Analysis. *Nutrients*. 17 mars 2020;12(3):792.

124. Liu S, Li E, Sun Z, Fu D, Duan G, Jiang M, et al. Altered gut microbiota and short chain fatty acids in Chinese children with autism spectrum disorder. *Sci Rep*. 22 janv 2019;9(1):287.

125. Le lien entre votre microbiome intestinal et la dépression et l'anxiété | CAS [Internet]. 2022 [cité 5 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.cas.org/fr/resources/cas-insights/emerging-science/how-your-gut-microbiome-linked-depression-and-anxiety>

126. Aatsinki AK, Lahti L, Uusitupa HM, Munukka E, Keskitalo A, Nolvi S, et al. Gut microbiota composition is associated with temperament traits in infants. *Brain Behav Immun*. août 2019;80:849-58.

127. Sanchez M, Panahi S, Tremblay A. Childhood obesity: a role for gut microbiota? *Int J Environ Res Public Health*. 23 déc 2014;12(1):162-75.

128. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr*. juill 2011;94(1):58-65.

129. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med*. 20 avr 2016;8(1):42.

130. Swann JR, Want EJ, Geier FM, Spagou K, Wilson ID, Sidaway JE, et al. Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 mars 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4523-30.

131. Green M, Arora K, Prakash S. Microbial Medicine: Prebiotic and Probiotic Functional Foods to Target Obesity and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. janv 2020;21(8):2890.

132. Moore RL, Geraghty AA, Feehily C, Saldova R, Murphy EF, Van Sinderen D, et al. Can a probiotic supplement in pregnancy result in transfer to the neonatal gut: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. oct 2020;99(10):1269-77.

133. Zaidi AZ, Moore SE, Okala SG. Impact of Maternal Nutritional Supplementation during Pregnancy and Lactation on the Infant Gut or Breastmilk Microbiota: A Systematic Review. *Nutrients*. 30 mars 2021;13(4):1137.

134. Dotterud CK, Avershina E, Sekelja M, Simpson MR, Rudi K, Storrø O, et al. Does Maternal Perinatal Probiotic Supplementation Alter the Intestinal Microbiota of Mother and Child? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. août 2015;61(2):200-7.

135. Mantaring J, Benyacoub J, Destura R, Pecquet S, Vidal K, Volger S, et al. Effect of maternal supplement beverage with and without probiotics during pregnancy and lactation on maternal and infant health: a randomized controlled trial in the Philippines. *BMC Pregnancy Childbirth*. 31 mai 2018;18(1):193.

136. Grev J, Berg M, Soll R. Maternal probiotic supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 déc 2018;12(12):CD012519.

137. Mueller NT, Hourigan SK, Hoffmann DE, Levy L, von Rosenvinge EC, Chou B, et al. Bacterial Baptism: Scientific, Medical, and Regulatory Issues Raised by Vaginal Seeding of

C-Section-Born Babies. *J Law Med Ethics J Am Soc Law Med Ethics*. déc 2019;47(4):568-78.

138. 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.

139. Kelly JC, Nolan LS, Good M. Vaginal seeding after cesarean birth: Can we build a better infant microbiome? *Med N Y N*. 13 août 2021;2(8):889-91.

140. Jenmalm MC. Re: « Vaginal seeding » after a caesarean section provides benefits to newborn children: AGAINST: Vaginal microbiome transfer - a medical procedure with clear risks and uncertain benefits. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. juin 2020;127(7):906.

141. Butler ÉM, Reynolds AJ, Derraik JGB, Wilson BC, Cutfield WS, Grigg CP. The views of pregnant women in New Zealand on vaginal seeding: a mixed-methods study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 12 janv 2021;21(1):49.

142. Underwood MA, Umberger E, Patel RM. Safety and efficacy of probiotic administration to preterm infants: ten common questions. *Pediatr Res*. août 2020;88(Suppl 1):48-55.

143. Aceti A, Gori D, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, Fantini MP, et al. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr*. 14 nov 2015;41:89.

144. Lc B, Ac M, Gr Y, T V, Ca L, R S, et al. Strain-specific impacts of probiotics are a significant driver of gut microbiome development in very preterm infants. *Nat Microbiol* [Internet]. oct 2022 [cité 8 sept 2023];7(10). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36163498/>

145. Esaiassen E, Hjerde E, Cavanagh JP, Pedersen T, Andresen JH, Rettedal SI, et al. Effects of Probiotic Supplementation on the Gut Microbiota and Antibiotic Resistome Development in Preterm Infants. *Front Pediatr*. 2018;6:347.

146. Mills DA, German JB, Lebrilla CB, Underwood MA. Translating neonatal microbiome science into commercial innovation: metabolism of human milk oligosaccharides as a basis for probiotic efficacy in breast-fed infants. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2192458.

147. Srinivasjois R, Gebremedhin A, Silva D, Rao S, Pereira G. Probiotic supplementation in neonates and long-term gut colonisation: A systematic review of randomised controlled trials. *J Paediatr Child Health*. févr 2023;59(2):212-7.

148. Hiraku A, Nakata S, Murata M, Xu C, Mutoh N, Arai S, et al. Early Probiotic Supplementation of Healthy Term Infants with *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* M-63 Is Safe and Leads to the Development of *Bifidobacterium*-Predominant Gut Microbiota: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 14 mars 2023;15(6):1402.

149. Cukrowska B, Bierła JB, Zakrzewska M, Klukowski M, Maciorkowska E. The Relationship between the Infant Gut Microbiota and Allergy. The Role of *Bifidobacterium breve* and Prebiotic Oligosaccharides in the Activation of Anti-Allergic Mechanisms in Early Life. *Nutrients*. 29 mars 2020;12(4):946.

150. pédiatrie S canadienne de. L'utilisation des probiotiques dans la population pédiatrique | Société canadienne de pédiatrie [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur: <https://cps.ca/fr/documents/position/probiotiques-dans-la-population-pediatrique>
151. Boggio Marzet C, Burgos F, Del Compare M, Gerold I, Tabacco O, Vinderola G. Approach to probiotics in pediatrics: the role of *Lactobacillus rhamnosus* GG. Arch Argent Pediatr. févr 2022;120(1):e1-7.
152. Pärtty A, Rautava S, Kalliomäki M. Probiotics on Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders. Nutrients. 29 nov 2018;10(12):1836.
153. Qamer S, Deshmukh M, Patole S. Probiotics for cow's milk protein allergy: a systematic review of randomized controlled trials. Eur J Pediatr. août 2019;178(8):1139-49.
154. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, Kumpu M, Kekkonen RA, de Vos WM. *Lactobacillus rhamnosus* GG Intake Modifies Preschool Children's Intestinal Microbiota, Alleviates Penicillin-Associated Changes, and Reduces Antibiotic Use. PloS One. 2016;11(4):e0154012.
155. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev. 30 avr 2019;4(4):CD004827.
156. Chorell E, Karlsson Videhult F, Hernell O, Antti H, West CE. Impact of probiotic feeding during weaning on the serum lipid profile and plasma metabolome in infants. Br J Nutr. 14 juill 2013;110(1):116-26.
157. Neumer F, Urraca O, Alonso J, Palencia J, Varea V, Theis S, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Prebiotic Enriched Infant Formula-A Randomized Controlled Trial. Nutrients. 13 avr 2021;13(4):1276.
158. Davis EC, Dinsmoor AM, Wang M, Donovan SM. Microbiome Composition in Pediatric Populations from Birth to Adolescence: Impact of Diet and Prebiotic and Probiotic Interventions. Dig Dis Sci. mars 2020;65(3):706-22.
159. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G, Wienz F, Stahl B, Bertino E. Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the incidence of some allergic manifestations in the first 5 years of life. J Biol Regul Homeost Agents. 2012;26(3 Suppl):49-59.
160. Lagkouvardos I, Intze E, Schaubeck M, Rooney JP, Hecht C, Piloquet H, et al. Early life gut microbiota profiles linked to synbiotic formula effects: a randomized clinical trial in European infants. Am J Clin Nutr. févr 2023;117(2):326-39.
161. LeFrenchGut [Internet]. [cité 29 oct 2023]. Bienvenue sur LeFrenchGut. Disponible sur: <https://lefrenchgut.fr/>
162. STRAPHARM sur LinkedIn : #probiotiques #prébiotiques #postbiotiques #market [Internet]. [cité 29 oct 2023]. Disponible sur: https://fr.linkedin.com/posts/strapharm_probiotiques-pr%C3%A9biotiques-postbiotiques-activity-7089930027844124672-I7AO
163. Les probiotiques pour enfants hyper populaire en Chine (via le e-commerce) Marketing Chine [Internet]. 2021 [cité 29 oct 2023]. Disponible sur: <https://marketing->

chine.com/les-probiotiques-pour-enfants-hyper-populaire-en-chine-via-le-e-commerce

164. Sénat [Internet]. 2021 [cité 29 oct 2023]. Utilisation du terme « probiotiques » dans la filière des compléments alimentaires. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2021/qSEQ210422516.html>

165. Orchidali, Bouley S. Le terme “probiotique” peut maintenant être utilisé sur les compléments alimentaires en France [Internet]. Orchidali - Quand l'alimentation devient santé. 2023 [cité 29 oct 2023]. Disponible sur: <https://science-nutrition.com/2023/01/16/probiotic-term-can-now-be-used-on-food-supplements-in-france/>

166. Une nouvelle étude de l’OMS préconise de mettre fin au marketing agressif des substituts du lait maternel qui décourage l’allaitement maternel [Internet]. [cité 29 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/europe/fr/news/item/23-02-2022-new-who-research-urges-an-end-to-aggressive-formula-milk-marketing-that-discourages-breastfeeding>

167. La législation – Laits.fr [Internet]. [cité 29 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.laits.fr/nos-guides/la-legislation-france-europe/>

168. Ajouter des pré ou probiotiques – Laits.fr [Internet]. [cité 29 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.laits.fr/nos-guides/ameliorer-un-lait-standard/prebiotiques-probiotiques/>

169. Cheng J, Laitila A, Ouwehand AC. Bifidobacterium animalis subsp. lactis HN019 Effects on Gut Health: A Review. *Front Nutr.* 2021;8:790561.

170. Pastor-Villaescusa B, Blanco-Rojo R, Olivares M. Evaluation of the Effect of *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716 on Gastrointestinal Infections in Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microorganisms.* juill 2021;9(7):1412.

171. Notice patient - ULTRA-LEVURE 100 mg, poudre pour suspension buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 29 oct 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69234258&typedoc=N>

172. World Gastroenterology Organisation (WGO) [Internet]. [cité 29 oct 2023]. World Gastroenterology Organisation (WGO). Disponible sur: <https://www.worldgastroenterology.org>

173. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellöf M, Embleton ND, Hojsak I, et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mai 2020;70(5):664-80.

174. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, et al. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 11 oct 2022; Publish Ahead of Print.

175. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 30 oct 2023]. Les 1000 premiers jours de l’enfant - Là où tout commence. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/sante-des-populations/1000jours/>

ANNEXES

	QUESTIONNAIRE SANTÉ DU BÉBÉ, MICROBIOTE INTESTINAL & PROBIOTIQUES	<i>Justine Dupont</i> justine.dup44@orange.fr Étudiante en 5 ^e année de pharmacie Année 2022-2023
---	--	---

Bonjour,

Je suis étudiante en 5^{ème} année de pharmacie à l'Université de Nantes. Dans le cadre de ma thèse, je m'intéresse à la modulation du **microbiote intestinal des bébés de 0 à 3 ans** à l'officine. Ainsi, je vous prie de bien vouloir répondre à ce questionnaire afin d'évaluer l'approche de votre équipe officinale autour de ce thème. Merci pour votre participation,

Bien cordialement

Justine Dupont

VOUS

Nom & Prénom

(facultatif) :

.....

Type de pharmacie (rurale, centre-ville, péri-urbain):

.....

Fonction (titulaire, pharmacien, préparateur, étudiant, apprenti):

.....

VOUS & LE MICROBIOTE

1- Vous sentez vous à l'aise avec le sujet du microbiote ?

Non, pas du tout Oui, tout à fait

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ne se prononce pas

2- Avez-vous reçu au préalable une formation autour du microbiote ? (DU, formation interne, formation par des laboratoires...)

- o OUI (*précisez quel type de formation*)
:.....
- o NON

3- Estimez-vous avoir la connaissance nécessaire pour conseiller des pré- ou probiotiques chez le bébé ? (*Sécurité d'utilisation, efficacité, indications et contre-indications...*)

- o OUI
- o NON

PROBIOTIQUES & BEBE

4- Dans quelles indications proposez-vous des probiotiques pour des bébés ?

- o Prise d'antibiotiques
- o Coliques
- o Eczéma/maladies atopiques
- o En prévention chez le bébé en bonne santé
- o Autres
(*précisez*) :.....
.....

5- Vous arrive-t-il de proposer des probiotiques sous forme de cure à des bébés en bonne santé (sans pathologie apparente) ?

- o OUI
- o NON

A L'OFFICINE...

6- Disposez-vous dans votre officine d'une gamme de pré- ou de probiotiques pour bébés (0 à 3 ans) ?

- o OUI
- o NON

7- Si oui, la ou lesquelles ?

8- Envisageriez-vous de proposer aux parents d'un bébé en bonne santé la prise de pré- ou probiotiques dans un but préventif ?

Non, pas du tout Oui, tout à fait

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ne se prononce pas

9- Pourquoi ?

10- Avez-vous des remarques/commentaires ?

Je vous remercie d'avoir pris le temps de répondre à ce questionnaire. N'hésitez pas à me solliciter si vous souhaitez connaître les résultats de ce questionnaire !

Justine DUPONT

Nom – Prénoms : Dupont Justine Marie Liliane Natcyr

Titre de la thèse : Modulation préventive du microbiote intestinal du nourrisson : intérêts, pratiques et perspectives d'avenir.

Résumé de la thèse :

Le microbiote intestinal du nourrisson est un sujet vaste, au cœur de la recherche et possédant encore de multiples zones d'ombre. Extrêmement malléable et sensible aux facteurs extérieurs au cours de la période néonatale, le microbiote présente une plasticité conservée tout au long de la vie. Il semblerait même que ces facteurs affectent le microbiote de manière durable, créant une mémoire qui pourrait impacter la santé de l'hôte tout au long de sa vie. Face aux diverses pathologies à court, moyen et long terme dans lequel le microbiote semble jouer un rôle, il paraît intéressant d'essayer de le faire tendre vers un profil normalisé grâce à la modulation. En appliquant des techniques appropriées pour mieux comprendre le microbiome, de nouvelles approches thérapeutiques ou de prévention ciblées pourraient être intéressantes pour l'ensemble des nourrissons et la santé de l'individu d'une manière générale, notamment grâce aux biotiques.

MOTS CLES

MICROBIOTE, INTESTINAL, NOURRISSON, MODULATION, PREVENTION, BIOTIQUES

JURY

Président : Mr Stéphane Birklé, Professeur d'Hématologie et d'Immunologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Asseseurs :

Mme Sonia Prot-Labarthe, PU-PH Service de Pharmacie Clinique, CHU Nantes

Mme Odile Capronnier, Docteure en Biochimie de la nutrition et rédactrice médicale, Biofortis

Mme Marine Coiffard, Docteure en pharmacie, Pharmacie du Royal
