Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

2019

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 8 février 2019 à Poitiers
par Mme Marie BIGACHE LARRIEU

Titre

Intérêt d'un rétablissement systématique précoce de la flore intestinale chez les nouveau-nés nés par césarienne. Un enjeu thérapeutique.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Denis ORIOT

Membres :

- Professeur Christine SILVAIN
- Professeur Fabrice PIERRE
- Docteur Valérie SOHET

Directeur de thèse : Docteur Valérie SOHET

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

2019

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 8 février 2019 à Poitiers
par Mme Marie BIGACHE LARRIEU

Titre

Intérêt d'un rétablissement systématique précoce de la flore intestinale chez les nouveau-nés nés par césarienne. Un enjeu thérapeutique.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Denis ORIOT

Membres :

- Professeur Christine SILVAIN
- Professeur Fabrice PIERRE
- Docteur Valérie SOHET

Directeur de thèse : Docteur Valérie SOHET

REMERCIEMENTS

Je souhaite adresser mes remerciements :

A Monsieur ORIOT Denis
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier en Pédiatrie,
Pour me faire l'honneur de présider mon jury,
Je vous remercie très sincèrement.

A Madame SOHET Valérie
Médecin généraliste et maître de stage de Médecine Générale,
Pour avoir accepté d'être ma Directrice de Thèse,
Pour m'avoir soutenue tout le long de mes études dans la santé et la maladie,
Pour m'avoir sensibilisé à l'importance du microbiote intestinal et m'avoir aidée dans toutes mes recherches et dans la rédaction de cette thèse,
Un grand merci à vous.

A Madame SILVAIN Christine,
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier en Gastro-entérologie,
Pour avoir accepté de faire partie de mon jury,
Je vous en remercie grandement.

A Monsieur PIERRE Fabrice,
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier en Gynécologie-Obstétrique,
Pour avoir accepté de juger cette thèse,
Merci beaucoup à vous.

A mes maîtres de stages ambulatoires en Médecine Générale,
Le **Dr HEINTZ Anne-Laure** pour son esprit critique, très constructif qui m'a aidée à toujours me poser des questions et réinterroger ma pratique pour l'améliorer, pour sa gentillesse et sa disponibilité tout au long de mon SASPAS.
Le **Dr RAMBAULT Isabelle** pour sa jovialité, son accueil des plus chaleureux, tout les repas partagés ensembles et les moments de rires, pour son professionnalisme et son soutien et pour m'avoir aidée à progresser dans la pratique de la Médecine Générale.
Le **Dr BERTAUD Olivier** pour m'avoir sensibilisée à la fin de vie, m'avoir montré plusieurs facettes de la médecine générale et pour son accueil, lui aussi des plus chaleureux, pour son humilité et sa générosité.
Merci du fond du cœur à vous trois.

Merci à tous mes autres Maîtres de Stage pour leur accompagnement pendant cet internat, leur sagesse et pour m'avoir appris tant de choses.
Je remercie tout particulièrement le **Service de Pédiatrie du CH de Niort** pour avoir passé un si bon semestre à vos côtés, pour m'avoir donné l'amour de la Pédiatrie et m'avoir réconciliée avec la néonatologie. Merci pour votre accueil exceptionnel et votre accompagnement dans cet internat.

Merci au **Dr HAY Frédérique** et au **Dr CAMARD Odile** de m'avoir aidée à rechercher un sujet de thèse et m'avoir soutenu dans ma démarche et du temps que vous m'avez consacré.

A mes proches :

Merci à mon mari Michaël,
Pour son soutien sans faille, sa disponibilité, pour être toujours là dans le bonheur comme dans les difficultés, pour toutes ces fois où je n'en pouvais plus, où j'étais sur le point de craquer et qu'avec notre amour nous avons réussi à surmonter toutes les difficultés pendant ces longues années.
Merci de m'avoir aidée et soutenue dans la rédaction de mon mémoire et de cette thèse, pour ton esprit critique et constructif, pour ton aide méthodologique et informatique. Je n'en serais pas là aujourd'hui sans toi à mes côtés.
Merci de tout mon cœur, merci de partager ma vie.

Merci à mes enfants,
Pour vos sourires, les moments de joies que vous m'avez apportés et votre patience quand je n'étais pas disponible pour vous.
Vous êtes mes rayons de soleil,
Je vous embrasse tendrement mes chéris.

Merci à ma Mère,
Pour sa disponibilité, ses encouragements, son soutien, pour avoir toujours été à mes côtés dans les moments difficiles, pour son aide au quotidien auprès des enfants quand je n'étais pas assez disponible, pour m'avoir donné le courage et la force tout au long de mes études. Merci pour ta bonté et ta générosité et les valeurs humaines que tu m'as enseignées.
Merci pour ton amour inconditionnel.

Merci à mon Père, et au reste de ma famille
Leur présence et leur amour.

Merci à mes amis,
Marlène, Hélène, Claire et Marion.
Pour leur amitié qui perdure au fur et à mesure des années malgré la distance, pour tous ces bon moments passés ensembles et je l'espère tous ceux à venir.

Merci à mes co-internes,
Et plus particulièrement à Caroline et Cécile et à cette amitié naissante, à leur soutien dans les baisses de moral et à notre complicité en stage.

Merci à tous,

Plan de la Thèse

INTRODUCTION 2
METHODOLOGIE : 4
PARTIE 1 6
A. Le microbiote intestinal 6
1. Le microbiote intestinal, définitions, rappels 6
2. Mise en place du microbiote à la naissance 7
B. Différentes actions du microbiote 11
1. Fonctions physiologiques 11
2. Lien entre dysbiose et maladies : 22
C. Influence des facteurs environnementaux sur le microbiote à la naissance 28
1. Césarienne / voie basse 28
2. Allaitement 31
3. Environnement 34
4. Autres facteurs influençant : 34
5. En résume 36
6. Le microbiote du nouveau-né prématuré 36
PARTIE 2 38
D. Les probiotiques, prébiotiques et synbiotiques 38
1. Utilisation et effet démontré des probiotiques chez l'enfant 42
2. Prébiotiques et synbiotiques chez l'enfant 46
E. Étude des pratiques de compensation de la flore à la naissance 46
1. Naissance par voie basse 47
2. Allaitement 47
3. Actions pendant la grossesse 48
4. Vaginal seeding 49
5. Probiotiques 51
6. Transplantation fécale 52
DISCUSSION: 52
F. Biais des études 53
1. Césarienne 53
2. Vaginal seeding et allaitement 53
3. Choix et coût des probiotiques 54
G. Synthèse des études et discordance avec l'état des lieux des pratiques 55
H. Proposition de diagrammes de supplémentation de la mère et/ou du nourisson en fonction des conditions de naissance 56
CONCLUSION 57
BIBLIOGRAPHIE 58
RESUME 79

INTRODUCTION

Depuis une dizaine d'années, l'intérêt scientifique porté au **microbiote intestinal humain** est grandissant et de nombreuses découvertes ont été faites à tel point qu'il est **considéré de nos jours comme un organe à part entière**. Son déséquilibre dans les pathologies métaboliques et dysimmunitaires, et maintenant l'obésité, a fait l'objet de nombreuses études chez l'adulte comme chez l'enfant. Depuis peu, les études s'orientent vers un moyen de rétablir un bon équilibre de la flore (en prévention et par supplémentation) dans ces pathologies afin d'en limiter l'évolution ou les symptômes.

Plus récemment l'intérêt s'est porté sur l'équilibre de cette flore dans le plus jeune âge de la vie et notamment dès la naissance : la flore des jeunes enfants étant beaucoup plus malléable que celle de l'adulte, il est logique de penser qu'une action à cet âge aura plus d'influence dans le futur.

Il semblerait que la période la plus importante pour l'établissement d'une bonne flore digestive (et de tous les bénéfices qui en découlent) soit en périnatal (à la fin de la grossesse et les premiers jours de vie). Or de nombreux facteurs influencent l'établissement de cette flore à la naissance et en particulier le mode d'accouchement. Les naissances par césarienne sont fréquentes de nos jours et auraient un effet délétère sur l'établissement du microbiote intestinal du nouveau-né.
Pourtant, bien que l'intérêt du rétablissement de la flore soit largement démontré dans de nombreux domaines et notamment chez l'enfant, il y a peu de mises en pratique en prévention systématique chez le nouveau-né né par césarienne. En partant de ce constat, j'ai voulu, par cette revue de littérature dont j'expose la méthodologie à la suite de cette introduction, étudier l'intérêt de la mise en place d'un microbiote intestinal optimal dès la naissance et plus particulièrement dans la population des enfants nés par césarienne, qui ne peuvent bénéficier du passage vaginal et de l'imprégnation microbienne bénéfique qui en découle.

La **première partie** de cette thèse est consacrée au **microbiote intestinal** et s'articule en 3 chapitres :

- Le **premier chapitre** reprend, après quelques **définitions** du microbiote intestinal, les **bases** de la mise en place de celui-ci chez l'enfant.

- Dans un deuxième temps sont abordées les fonctions physiologiques qu'il exerce sur le corps humain et les perturbations qui découlent d'un mauvais équilibre de cette flore.

- **Les chapitres suivants** se concentrent autour de la **naissance** avec l'influence des différents **facteurs environnementaux** sur ce microbiote, plus particulièrement en cas de **césarienne,** ainsi que l'importance de **l'allaitemen**t dans cette étape majeure.

La deuxième partie de cette thèse se concentre sur les pratiques actuelles de rétablissement de la flore.
Dans un premier temps nous l'étudierons dans certaines pathologies et en prévention chez l'enfant pour, dans un second temps, se concentrer sur les **dernières études concernant les pratiques de rétablissement de la flore**

intestinale chez le nouveau-né et plus particulièrement lors d'un accouchement par césarienne.

La troisième partie de cette thèse fera la synthèse de ces études et essayera de dégager un consensus de pratique en vue d'améliorer la santé présente et future des nouveau-nés nés par césarienne.

Enfin la conclusion amènera notre réflexion sur une proposition de conduite à tenir pour cette population cible mais qui pourrait s'étendre à d'autres nouveau-nés.

METHODOLOGIE :

Afin de réaliser ce travail plusieurs types de ressources ont été utilisées :

J'ai procédé, d'une part, en recherchant par mots-clés sur les moteurs de recherche des différentes bases de données.
Les mots-clés les plus fréquemment utilisés étaient à la fois en français et en anglais :
« microbiote intestinal », « microbiote », « flore intestinale », « physiologie », « immunité », « mise en place », « nouveau-né », « naissance », « prématuré », « césarienne », « voie basse », « allaitement », « dysbiose », « probiotiques », « prébiotiques », « vaginal seeding », « laits infantiles », « HMO ».
Ces mots étaient inscrits soit seuls soit en association entre eux et/ou associés au mot « microbiote ».

La banque de données Pubmed, ainsi que la banque de donnée de l'Université de Poitiers ont été mes principales sources de recherche en me donnant accès aux publications des études cliniques, méta-analyses et revues de la littérature portant sur la physiologie et la mise en place du microbiote à la naissance, l'interêt d'un bon équilibre du microbiote, les causes favorisant son déséquilibre et leur impact sur la sante ainsi que les moyens pour rétablir cet équilibre notamment chez l'enfant, la femme enceinte, le prématuré, le nouveau-né allaité ou non.

La base de données Cochrane m'a donné accès aux revues de littérature faites sur l'utilisation des probiotiques chez les enfants, les nouveau-nés et nourissons, les femmes enceintes, et aux dernières recommandations en la pratique.

Les moteurs de recherche google.fr et scholar.google.fr m'ont permis d'élargir mes recherches à de nombreux domaines et de lire les thèses publiées en France traitant du microbiote intestinal et en particulier des probiotiques.

Plusieurs articles en lignes et ouvrages de référence de la société française de gastro-entérologie, de l'organisation mondiale de la santé, de la world allergy organization ont été utilisés, ainsi que des articles d'actualité sur le microbiote intestinal destinés à la population générale.

La revue microbiote éditée par Pilege m'a aussi beaucoup aidée.

La grande majorité des articles étaient en anglais et google traduction a été parfois utile.

En parallèle de ma recherche systématique par mot-clés, au fur et à mesure de la lecture des articles, les références de ces articles ont été sélectionnées en fonction de leur sujet et de l'apport qu'ils pouvaient m'apporter pour cette thèse, puis lues dans leur intégralité ou leur résumé quand celui-ci était assez complet, afin de compléter d'une part mes connaissances sur les différents sujets et d'autre part ma bibliographie.

Vue la quantité importante d'articles sur le microbiote et sa physiologie ainsi que les facteurs l'influençant, je n'ai retenu pour cette partie que les articles les plus récents (entre 2000 et septembre 2018) et/ou les plus pertinents sur le sujet.

Pour la partie sur les probiotiques, là aussi, au vu du nombre considérable d'articles, n'ont été sélectionnées que les méta-analyses et les revues de la littérature avec des preuves scientifiques de grade haut et moyen.

Sur la question des méthodes de supplémentation du nouveau-né, j'ai repertorié tous les ouvrages et articles couvrant le sujet ou l'approchant, et les plus pertinents ont été résumés.

De façon générale les études les plus récentes (de 2000 à septembre 2018) ainsi que les méta-analyses, les revues de littérature ont été sélectionnées. Quelques études fondamentales avant 2000 et certains ouvrages synthétiques ont aussi été retenus.

PARTIE 1

A. Le microbiote intestinal

1. Le microbiote intestinal, définitions, rappels

Jusqu'aux années 2000, la composition de la flore intestinale était mal connue, les bactéries isolées par culture ne représentant que 20 à 30 % des bactéries du tractus digestif. Notre connaissance actuelle de la biodiversité du microbiote intestinal humain repose en grande partie sur l'évolution des techniques de biologie moléculaire **(1).** Ces techniques sont basées sur la comparaison des séquences des gènes de l'ARN de la petite sous-unité du ribosome (ARNr 16S), gènes hautement conservés chez les procaryotes ; elles permettent l'étude qualitative et/ou quantitative de la diversité microbienne.

Le microbiote humain est aujourd'hui considéré comme un **organe à part entière,** formant, avec les autres organes humains, un hétéro-organisme ou super-organisme complexe **(2).** Il est composé de près de **100 000 milliards de bactéries (3)** mais sa **composition n'est pas homogène** et varie tout le long du tractus digestif **(4)** et sa **densité augmente au fur et à mesure de l'avancée dans le tractus intestinal** pour atteindre son maximum dans le colon avec 10^{11} bactéries par gramme de contenu.

Les bactéries peuvent être en **biofilm** au sein de la muqueuse intestinale, **libres** dans la lumière ou **fixées à des particules alimentaires**.

Malgré une grande variabilité interindividuelle, on distingue **3 phylas bactériens majeurs** (sur les 55 existants) rassemblant 80% à 90% des espèces bactériennes fécales présentes chez tous les individus **(5)**: ***Firmicutes*** (toujours fortement représentés), ***Bacteroidetes*****, et *Actinobacteria***.
Au sein de ces phylas, 6 genres bactériens sont retrouvés en dominance : *Eubacterium, Lactobacillus, Enterococcus, Clostridium, Bacteroides, Bifidobacterium*.

Cependant de nombreuses espèces sont sujet-spécifiques. La plus grande partie (environ 2/3) des espèces dominantes d'un individu lui sont propres ; le 1/3 restant étant partagé entre les individus.

Les facteurs pouvant avoir un impact sur la stabilité du microbiote intestinal sont innombrables.
Néanmoins, la **diversité d'espèces** du microbiote intestinal est, chez l'Homme sain adulte, très **stable dans le temps** sur une durée de plusieurs mois voire plusieurs années **(6)**.
Cependant il n'en est pas de même chez le nouveau-né et la personne âgée **(7)**.
Le microbiote intestinal suit un long cycle de maturation tout au long de notre vie. Nous sommes dans la première semaine de vie colonisés par un premier groupe de bactéries provenant des contacts humains, principalement de la mère, et de l'environnement**.** Puis le microbiote se complexifie, surtout au moment où l'alimentation n'est plus exclusivement à base de lait. On considère, avec les techniques dont on dispose, que **le microbiote n'atteint pas sa « maturité » avant l'âge de 2 ans.** Beaucoup plus tard, chez les personnes âgées (plus de 65-70

ans) le microbiote devient plus complexe encore et nous hébergeons de nouvelles espèces) **(7).**

2. Mise en place du microbiote à la naissance

Nous avons longtemps cru que le fœtus naissait stérile, mais les dernières études montrent que **le contact bactérien se fait déjà in-utéro** via le liquide amniotique comme le souligne Marie-Jo Butel, Professeur à l'université Paris-Descartes.
En effet plusieurs études font part d'un **microbiote placentaire** évoluant tout au long de la grossesse, expliquant en partie les différences de microbiote intestinal retrouvés par la suite entre les nourrissons à terme et ceux nés prématurément, indépendamment du mode d'accouchement ou d'allaitement **(8).**
Mais la majorité du contact bactérien se fait à la naissance et dans les jours qui suivent.

La colonisation des tissus du nouveau-né par la flore est facilitée par l'immaturité de son système immunitaire et un environnement tolérogène au sein des muqueuses, mais également par différents composés du lait maternel tels que les IgA sécrétoires, les cytokines, les microorganismes et cellules contenus dans ces sécrétions **(9)**.

L'implantation du microbiote intestinal est un événement fondamental et doit aujourd'hui être considéré comme un des grands processus de l'ontogenèse humaine : **la symbiose qui lie les microorganismes intestinaux se développant au cours des premières semaines de la vie du nouveau-né et l'hôte constitue un état fondamental conditionnant son état de santé**. Toute perturbation de cet équilibre (appelée « dysbiose ») est susceptible de provoquer diverses pathologies.
L'acquisition d'une microflore normale peut être compromise par un environnement qui n'est pas naturel et par un régime imposé.

Lorsque la naissance se passe de façon naturelle, le profil de colonisation bactérienne intestinale du nouveau-né est assez stéréotypé. On peut le diviser **en 4 phases durant la première année chez l'enfant allaité (10)**.

a) Phase 1 :

Dans un premier temps (48 premières heures), le tube digestif est colonisé de façon massive et rapide par un microbiote peu diversifié. La rupture des membranes fœtales lors de l'accouchement marque le début de la colonisation du tractus digestif par les bactéries présentes dans l'environnement. **Les premières bactéries qui s'implantent sont des germes anaérobies facultatifs, notamment des streptocoques, des staphylocoques et des entérobactéries.** Peu de germes anaérobies stricts sont retrouvés à cette étape **(11).**

La flore vaginale et surtout fécale de la mère est le déterminant essentiel de la nature des germes rencontrés. L'environnement immédiat et les germes le composant a lui aussi son importance.
Cette première phase est indépendante du type d'alimentation de l'enfant, mais certains éléments, comme une antibiothérapie maternelle, peuvent l'influencer.
Après 48 heures, le nombre de germes est déjà de l'ordre de 10^4–10^6 UFC/ml de contenu intestinal.

b) Phase 2 :

Dans les jours qui suivent, la consommation de l'oxygène par les anaérobies facultatifs entraine l'augmentation de la concentration des germes anaérobies stricts (***bifidobactéries* et *lactobacilles***) jusqu'à avoisiner 10^9 UFC/ml au dixième jour. Le profil bactérien se diversifie avec augmentation en nombre d'*Escherichia coli*, *Bacteroides spp.* et pour une moindre part de *Clostridiae*. Le groupe des staphylocoques diminue parallèlement.

Cette deuxième phase est clairement influencée par l'alimentation **(12)**. Dès la fin de la première semaine, mais surtout à un mois de vie, les enfants nourris exclusivement au sein ont un contenu intestinal nettement plus riche en bactéries anaérobies strictes notamment en bifidobactéries et, dans une moindre mesure, en lactobacilles (lié à l'existence de nombreux facteurs "bifidogènes" dans le lait maternel) **(11).**

c) Phase 3 :

La troisième phase démarre avec le début de la diversification alimentaire (soit vers 6 mois). Les différences entre l'enfant nourri au sein et celui nourri au lait artificiel s'estompent. Les **entérobactéries** augmentent en nombre de même que les **streptocoques** et les ***Clostridiae***. La flore anaérobie stricte plus diversifiée augmente également durant cette phase, au profit de variétés microbiennes très spécifiques du côlon (*Fusobacterium, Eubacterium*, etc.).

d) Phase 4 :

À la fin de la première année, la composition de la flore intestinale se rapproche de celle de l'adulte. Cette quatrième phase est marquée par une très grande augmentation de la flore anaérobie stricte dans la partie distale du côlon.

De nombreux facteurs peuvent néanmoins modifier cette cinétique d'implantation parmi lesquels le mode d'alimentation (allaitement maternel ou lait infantile), le mode d'accouchement (par les voies naturelles ou par césarienne), l'administration d'antibiotiques à la mère ou au bébé ainsi que la prématurité.
L'hygiène de plus en plus stricte entourant les accouchements dans les pays industrialisés est également responsable d'un retard de colonisation par les bactéries provenant de la mère au profit des bactéries de l'environnement. Les conséquences à long terme de ces modifications ne sont pas connues; elles pourraient néanmoins être un facteur clé dans l'augmentation des allergies et des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin dans nos pays, par une mauvaise orientation du système immunitaire intestinal **(13).**

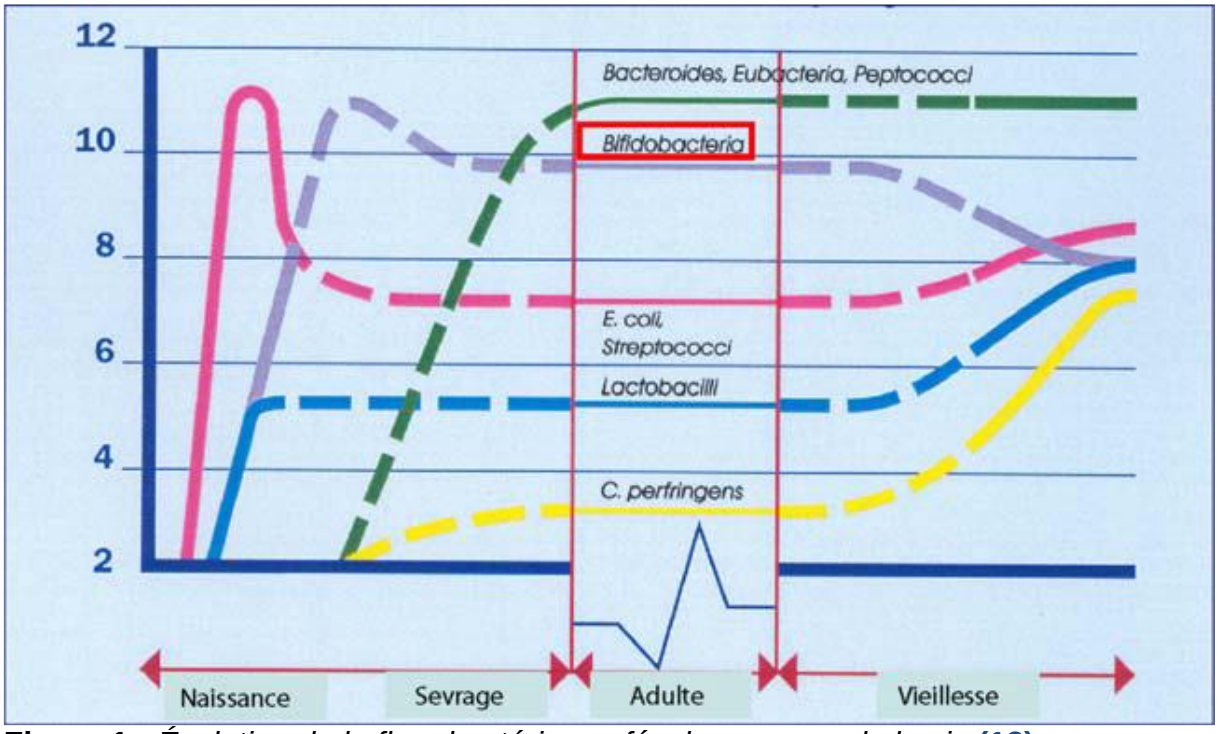


Figure 1 : *Évolution de la flore bactérienne fécale au cours de la vie* **(13)**

Des rétrocontrôles positifs et négatifs interviennent au cours du processus d'implantation et lors de changements pouvant être notamment causés par le stress, la prise d'antibiotiques ou le type d'alimentation. Ces **systèmes de régulation** tendent à restaurer l'écosystème suite à une perturbation. Cette capacité de retour à la normale est appelée **résilience**. Elle peut être complète lorsque l'état d'équilibre est rompu transitoirement par une agression. A l'inverse, **des perturbations répétées peuvent ne plus permettre ce retour à l'état d'équilibre** : ces changements plus profonds sont ainsi responsables d'une **dysbiose** pouvant être la cause d'une pathologie.

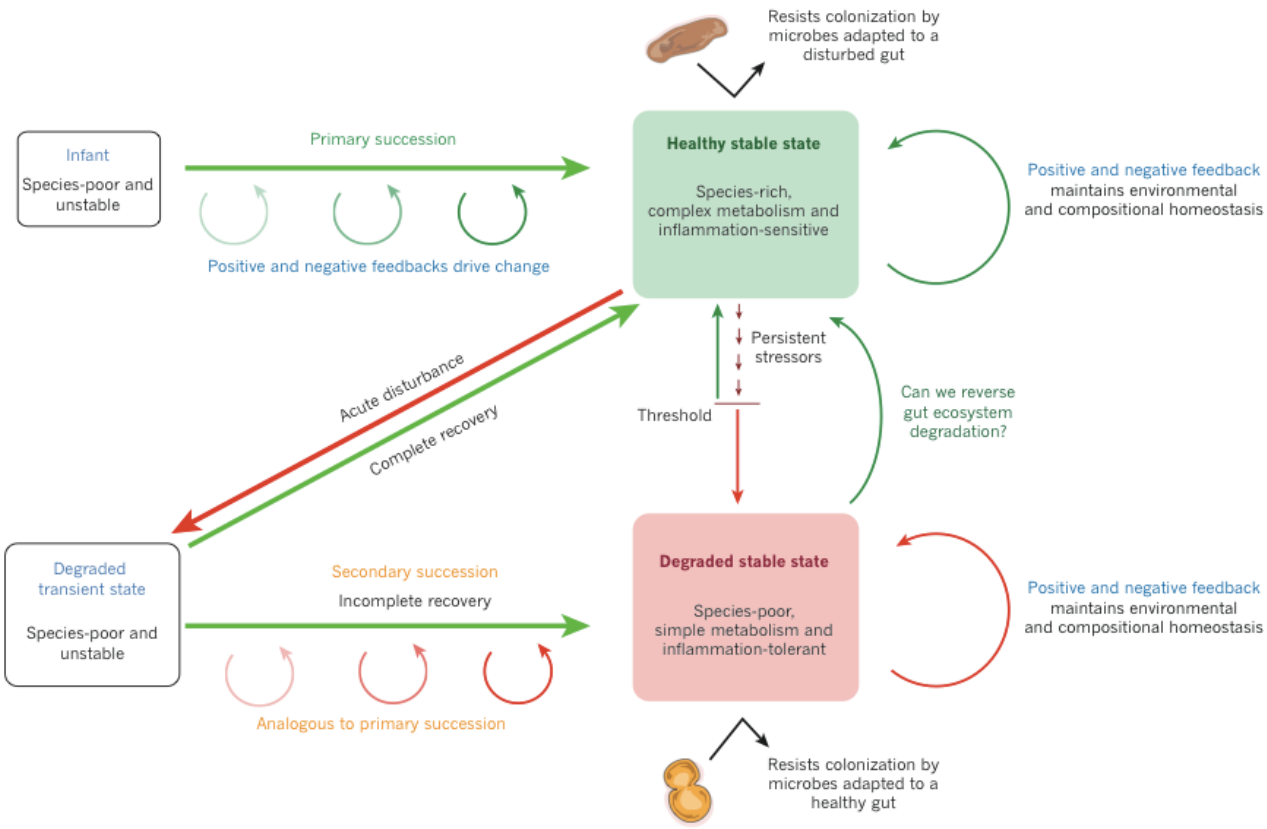


Figure 2 : *Dynamique et résilience du microbiote intestinal humain* **(14)**

Citation Rémy Burcelin INSERM Toulouse : “Plus les bactéries s’installent bien au départ, plus elles sont résilientes”.

La naissance, moment unique et privilégié du premier contact entre les bactéries et l’hôte, notamment au niveau de la muqueuse intestinale, **est le point de départ de mécanismes immunitaires majeurs** **(15)(16)(10)(17)**. Ce premier contact se passe sans incident dans la grande majorité des naissances, l’entérocyte semblant bien préparé à cet assaut bactérien. La flore intestinale qui en résulte est composée d’une très grande variété de bactéries évoluant au cours de la première année, mettant en place un **système d’interaction entre bactéries et muqueuse intestinale**. Si les bactéries sont maintenues à distance par un processus élaboré de défense, il se crée aussi une forme de **partenariat réciproque** **(18)(19)**. Chez l’hôte, ce partenariat contribue à l’installation de la **tolérance aux antigènes alimentaires**.

Ce premier contact entre muqueuse intestinale et bactéries est l’objet d’un intérêt particulier **(19)(20)(21)(22)** notamment en raison de données épidémiologiques de plus en plus pertinentes liant l’augmentation de la prévalence de certains désordres immunitaires de nature allergique ou auto-immunitaire, à l’environnement bactérien ou viral du début de la vie **(23)(24)**.
Ce contact initial aurait ainsi une importance cruciale dans l’instauration du lien entre immunité innée et adaptative au niveau du chorion sous-muqueux **(24)**. Les modifications de l’écologie de la période néonatale engendrées par la médicalisation moderne de l’accouchement pourraient ainsi avoir des conséquences directes sur ces phénomènes qu’il importe de bien comprendre.

Des études chez l'animal ont montré que **les premières bactéries** colonisant le tube digestif étaient capables d'induire des **glycosylations spécifiques** du glycocalyx et de **moduler l'expression des gènes des entérocytes**, montrant l'avantage écologique de ces premières colonisatrices **(19).**

B. Différentes actions du microbiote

1. Fonctions physiologiques

Le microbiote intestinal a une importance majeure dans la physiologie de l'être humain. En effet, les études des deux dernières décennies et les travaux sans précédent de « **l'International Human Microbiote Project** » ont montrées que la symbiose entre les entérocytes et le microbiote intestinal intervenait dans de nombreux domaines physiologiques aussi larges que la digestion, l'immunité et la tolérance immunitaire, mais aussi l'angiogenèse et même le système nerveux et le génome **(25).**

Nous pouvons regrouper ces fonctions en **4 fonctions majeures** dont certaines ne sont établies qu'après l'âge de 2 ans chez l'enfant suggérant qu'une maturation du microbiote est nécessaire **(26).**

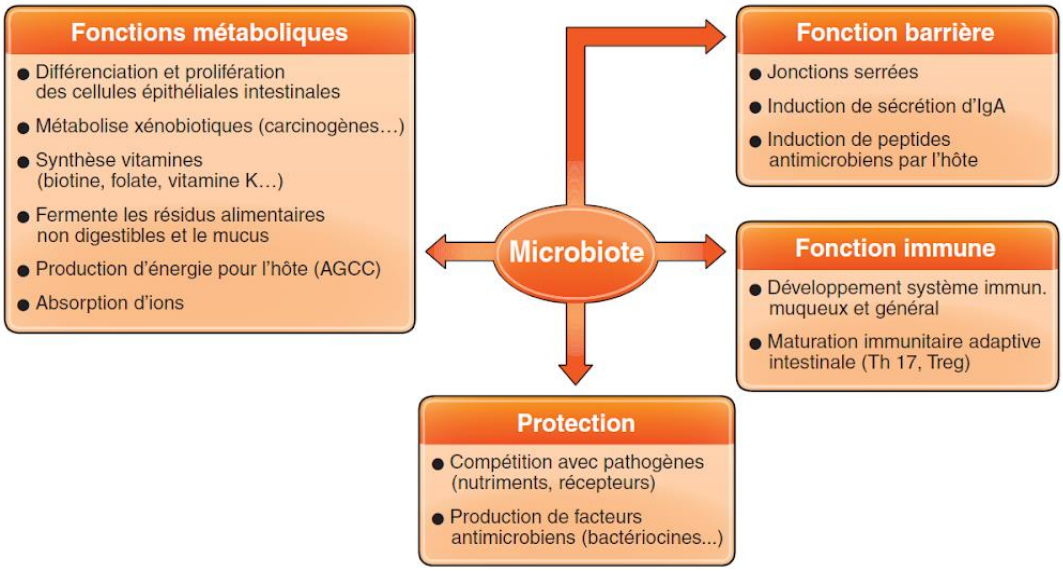


Figure 3 : *Principales fonctions du microbiote vis-à-vis de l'hôte Illustration : Carole Fumat* **(27)**

L'état normal du microbiote intestinal humain est désigné par le terme de **« normobiose ».** Dans des conditions physiologiques normales, le microbiote intestinal est un écosystème en équilibre dynamique qui s'auto-régule en permanence. Cet équilibre fragile est sous la menace constante d'agressions pouvant conduire à sa rupture. Les conséquences de ces dysbioses peuvent être néfastes pour l'hôte. Une **dysbiose peut être qualitative ou quantitative**. Un **excès de bactéries néfastes** pour l'hôte (pullulation bactérienne) ou une **diminution relative de bactéries**

«bénéfiques» pour l'hôte peuvent causer une pathologie. Certains auteurs choisissent de se référer au **rapport de micro organismes** pour définir des situations de dysbiose.
Divers événements extérieurs sont à l'origine de la rupture d'équilibre du microbiote intestinal avec principalement :
- Les **infections** (bactériennes, virales et parasitaires),
- Un changement brutal d'environnement,
- Un changement brutal de régime alimentaire,
- Un déficit immunitaire,
- L'administration de **médicaments** (principalement les antibiotiques).

Cependant, même un stress majeur tel qu'un traitement antibiotique est suivi d'un retour au profil initial d'espèces dominantes au bout d'environ un mois **(28)**. Cette aptitude à revenir à l'équilibre initial après un stress, la résilience, suggère une adaptation très forte du microbiote à l'intestin voire à l'hôte qui l'héberge.

a) La physiologie intestinale et le développement du tractus digestif :

En l'absence de microbiote intestinal la physiologie du tube digestif n'atteint pas sa maturité et reste atrophiée.
Dans une étude comparative des réseaux de vaisseaux sanguins des villosités intestinales de souris axéniques (AX) (c'est-à-dire dépourvues de microbiote) et des souris conventionnelles (CON), (c'est-à-dire hébergeant un microbiote complexe), la densité du réseau des souris AX s'est révélée deux fois plus faible que celle des souris CON.
Chez les souris **AX**, le **développement du réseau vasculaire a connu un arrêt précoce**. Il a aussi été mis en évidence des **activités enzymatiques digestives réduites**, ainsi qu'une **couche de mucus plus importante**, une **susceptibilité aux infections augmentée** ou encore un **besoin calorique supérieur** de 20 à 30 % par rapport à des animaux conventionnels.
L'inoculation d'un microbiote complexe de souris CON à une souris AX a permis la **restructuration du réseau sanguin en seulement 10 jours**.
Ceci démontre le rôle du microbiote dans le processus d'angiogenèse intestinale. Cette étude montre également l'implication d'une bactérie commensale du tube digestif, ***Bacteroides thetaiotaomicron***, qui, **à elle seule**, **restaure l'angiogenèse** lorsqu'elle est inoculée chez les souris AX **(29).**

L'implication du microbiote intestinal est également démontrée dans :
- La vitesse de renouvellement de l'épithélium colique. Celle-ci est ralentie chez les souris axéniques **(30)**,
- La production de mucus **(31)**,
- La maturation du système neuromusculaire entérique (par *Bacteroides thetaiotaomicron)* **(19)**.

Deux études expérimentales soulignent **l'influence des bactéries sur l'expression génique de l'entérocyte** induisant l'établissement de véritables **niches spécifiques** de chaque bactérie par une glycosylation particulière du glycocalyx sous l'effet d'une action enzymatique bactérienne **(19) (32)**. Cela constitue un véritable « dialogue » entre la bactérie et la cellule épithéliale **(18)**.

b) La nutrition et la dégradation de composés d'origine alimentaire non digestibles

Les glucides et les protéines issus des fibres alimentaires non digérées par l'hôte dans le tractus digestif supérieur constituent les principales sources énergétiques du microbiote intestinal.

Le régime alimentaire, propre à chaque individu, constitue un facteur environnemental pouvant **influencer l'équilibre** du microbiote et conditionne la nature ainsi que la quantité de substrats disponibles. La **biotransformation** des différents substrats par le microbiote colique génère de l'énergie indispensable à la croissance des bactéries et des métabolites utilisables par l'hôte.
En effet, les communautés bactériennes intestinales disposent de nombreuses enzymes permettant de réaliser des réactions telles que la dégradation de molécules non métabolisables par l'hôte.
Les nutriments résultant de ces biotransformations sont alors disponibles pour l'hôte **(33)**.

L'action du microbiote intestinal est majeure sur le métabolisme nutritionnel.
Il avait déjà été observé en 1983 par Wostmann et al **(34)** que des rongeurs axéniques avaient besoin de 30 % de calories supplémentaires pour maintenir leur masse corporelle par rapport à des animaux conventionnels.

Les travaux menés par J. Gordon suggèrent que le microbiote intestinal contribue à l'absorption par l'hôte de glucides et de lipides et régule le stockage des graisses **(18)(35)**. Il a ainsi été démontré que la quantité de masse grasse présente chez des souris conventionnelles était 42 % supérieure à celles de souris sans germes du même âge et de la même souche. La **colonisation de souris axéniques avec un microbiote intestinal aboutit à une augmentation de 60 % de la masse grasse** et l'émergence d'une insulinorésistance en deux semaines malgré une réduction de la prise alimentaire de 30 %.

Ce résultat s'explique par l'inhibition de l'expression d'une protéine Fiaf dans les cellules épithéliales de l'iléon qui, dans des conditions normales, inhibe la lipoprotéine lipase. Dans l'expérience, l'activité enzymatique de la lipoprotéine lipase, n'étant plus inhibée par la protéine Fiaf, est augmentée. Il en résulte une augmentation du stockage des triglycérides dans les adipocytes **(36).**

c) Fermentation des substrats :

Les processus fermentaires dépendent des substrats disponibles et aboutissent à une grande diversité de métabolites produits **(37)**. Les substrats peuvent être d'origine exogène ou endogène. La plupart des métabolites fermentaires synthétisés par le microbiote intestinal sont absorbés puis utilisés par l'hôte. La majorité de ces métabolites sont potentiellement bénéfiques pour l'hôte, toutefois certains peuvent avoir des effets délétères pour la santé. Les interactions entre l'aliment, le microbiote intestinal et l'hôte ont donc un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie de l'écosystème. Toute rupture de l'équilibre entre ces éléments est susceptible de modifier le fonctionnement de l'écosystème et de conduire à un état pathologique, en particulier au niveau digestif.

Le microbiote intervient dans 3 métabolismes majeurs :

- Le métabolisme des **glucides** en permettant la dégradation de glucides en acides gras à chaînes courtes dont le butyrate, principale source d'énergie des entérocytes,
- Le métabolisme des **protéines** conduisant entre autres à la formation des acides aminés,
- Le métabolisme des **lipides**.

Il intervient aussi dans la synthèse des **vitamines (K, B9),** ainsi que dans d'autres **transformations métaboliques** (acides biliaires, hormones, médicaments).

d) Induction du système immunitaire muqueux

Au cours des dernières années, le domaine de l'immunologie a été révolutionné par la compréhension croissante du rôle fondamental du microbiote dans l'induction, l'éducation et la fonction du système immunitaire des mammifères.

L'intestin humain est le passage obligé de la majorité des éléments avec lesquels nous sommes en contact quotidiennement, et représente un défi de taille pour notre système immunitaire.

(1) Le GALT

Le GALT (*Gut-associated Lymphoid Tissues),* ou tissu lymphoïde associé à l'intestin **est un organe lymphoïde à part entière**. Celui-ci est composé d'une immunité innée et d'une immunité adaptative **(27).**

(a) Immunité innée

Les motifs associés aux pathogènes (pathogen associated molecular pattern, **PAMP**) sont des motifs moléculaires qui sont propres aux micro-organismes et conservés à l'intérieur d'une classe microbienne. Il existe des **récepteurs** (pattern recognition receptor, **PRR** dont font partie entre autres les **TLR** (Toll Like Recepteur) **et les NLR** (Node Like Recepteur)) reconnaissant ces motifs qui constituent les **récepteurs de l'immunité innée**. L'activation des PRRs induit une **cascade de signalisation intracellulaire** conduisant à **l'activation et/ou à la modulation de la réponse immunitaire**. Au niveau des cellules épithéliales intestinales, l'activation des PRRs induit notamment la production de **peptides antimicrobiens**, la **sécrétion de cytokines pro-inflammatoires** et le **recrutement de polynucléaires neutrophiles** et de **macrophages**.

Dans l'intestin, les **cellules présentatrices de l'antigène (CPA)** sont présentes dans la lamina propria. On les distingue classiquement en cellules dendritiques et en macrophages. Ces cellules jouent le rôle d'intermédiaire entre immunité innée et immunité adaptative.

(b) Immunité adaptative

Les antigènes de la lumière intestinale peuvent être capturés de trois manières différentes : par les **plaques de Peyer** et les nodules lymphoïdes isolés, par les

cellules dendritiques émettant des prolongements dans la lumière intestinale et **directement par les cellules épithéliales**. Les cellules lymphoïdes naïves T et B sont ainsi informées et sélectionnées, les cellules B prolifèrent et constituent le centre germinatif des nodules solitaires ou les plus nombreux centres germinatifs des plaques de Peyer.

Les ganglions mésentériques de voisinage peuvent aussi contribuer à cette réponse immunitaire spécifique. **Les lymphocytes B**, produits dans un nodule lymphoïde isolé, une plaque de Peyer ou un ganglion mésentérique, **cheminent dans le système lymphatique** puis colonisent alors tous les territoires muqueux, par voie sanguine, et **gagnent ainsi la lamina propria de la muqueuse intestinale**. Les lymphocytes B activés quelques heures auparavant au contact de l'antigène terminent à ce niveau leur différenciation en **plasmocytes** et produisent des **immunoglobulines A** (IgA) spécifiques de cet antigène dont les **IgA sécrétoires**.
Ces dernières, en **tapissant la surface des muqueuses**, peuvent **capter les antigènes et empêcher leur entrée** dans le tissu sous-jacent et jouent donc un rôle important dans la **fonction barrière de la muqueuse (38)**.

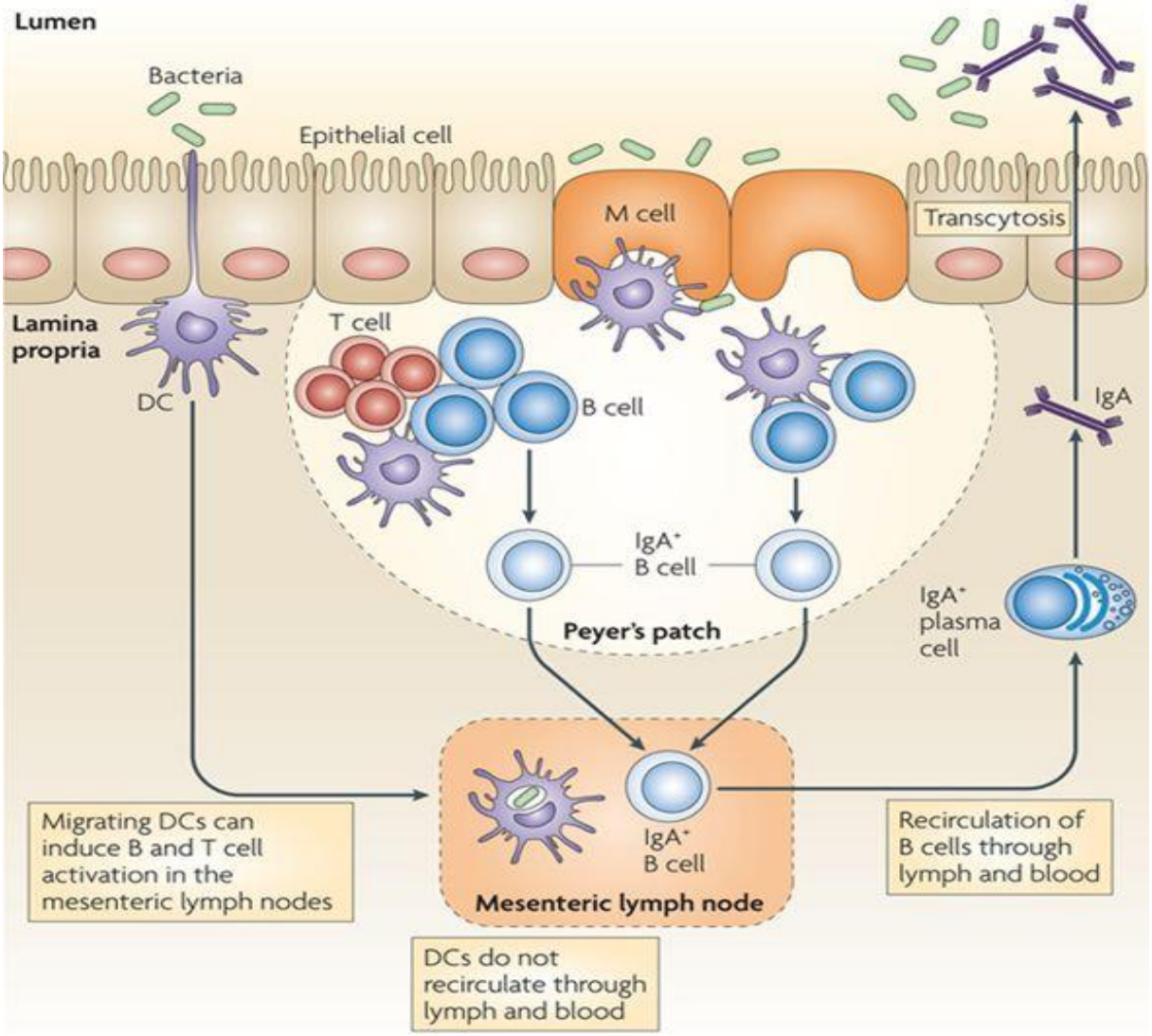


Figure 4 : *Production d'IgA dirigée contre les bactéries intestinales* **(9)**

Après **présentation des antigènes par les CPA** aux lymphocytes T résidents (principalement CD4+) de la lamina propria, les **lymphocytes T sont activés**. En fonction de **l'environnement inflammatoire** (notamment la présence de cytokines), les lymphocytes T naïfs prendront un phénotype **pro-inflammatoire** (ou effecteur) ou **anti-inflammatoire** (ou régulateur). Schématiquement, on distingue 3 types de lymphocytes **T effecteurs (39)(27) :**

- Les l**ymphocytes** avec une orientation immunitaire **Th1**, de type surtout **cellulaire**, sécréteront essentiellement les mêmes cytokines qui auront contribué à leur différentiation, c'est-à-dire **l'IFN-γ et IL-2** qui seront plus aptes à faire intervenir les macrophages et les cellules T suppresseurs et favoriser ainsi la **tolérance à l'antigène alimentaire** et empêchent de cette façon tout emballement inadéquat de l'activation immunitaire. Ils sont aussi impliqués dans la réponse aux infections bactériennes intracellulaires.
- Les **lymphocytes** avec une orientation **Th2**, c'est-à-dire **humorale**, sécréteront plus spécifiquement **IL-4, IL-5, IL-6 et IL-10** qui permettront la **synthèse de différents types d'anticorps** et la transformation en **éosinophiles (39)**. Ils sont impliqués dans la réponse aux infections parasitaires et dans les réactions **allergiques**.

Chacune de ces lignées exerce un **rétrocontrôle négatif** sur la synthèse de l'autre.
Un **déséquilibre** d'activation de la balance Th1/Th2 **en faveur des lymphocytes Th1** est impliqué dans les **pathologies auto-immunes,** et un déséquilibre en **faveur des lymphocytes Th2** favorise les mécanismes **allergiques**.

- Les **lymphocytes** avec une orientation **Th17** qui synthétisent de **l'IL-17** et de **l'IL-6** et qui sont impliqués dans la **réponse aux infections bactériennes** extracellulaires et fongiques **(40)**.

- Les **Lymphocytes T régulateurs** (Th3, Tr1, et CD4+ CD25+), eux aussi activés, sont capables de **contrôler une réponse excessive** de ces trois bras de l'immunité adaptative, et **régulent ainsi l'équilibre** très fin existant entre la protection contre les bactéries pathogènes, la tolérance contre les bactéries commensales et les antigènes alimentaires entre autre, permettant la protection contre les phénomènes d'emballement du système immunitaire impliqué dans les maladies auto-immunes et les phénomènes allergiques.

Au niveau intestinal, il existe une activation des lymphocytes T de manière basale, même en l'absence d'infection. Cette activation est en grande partie sous la dépendance de bactéries du microbiote intestinal et jouerait un rôle dans le maintien de l'homéostasie intestinale **(41) (27)**. Il existe notamment un **équilibre fin entre les populations Th17 et Treg**. Lorsque cet équilibre est rompu, il peut en résulter une inflammation intestinale incontrôlée.

(2) Interaction immunité et microbiote intestinal

L'importance de la colonisation bactérienne initiale sur l'induction immunitaire a été mise en évidence par une étude sur **la souris « germ-free »** (sans germes) chez qui on constate un **développement retardé des plaques de Peyer**, un **nombre réduit de lymphocytes** et notamment en lymphocytes **T régulateurs**, ainsi que

l'incapacité à acquérir une tolérance alimentaire, incapacité qui n'est pas corrigée par le rétablissement tardif, à l'âge adulte, de la flore intestinale **(29)**.

Il a également été montré que des **anomalies observées au niveau lymphatique** (rate et ganglions) disparaissent en quelques semaines après inoculation d'un microbiote complexe chez les souris axéniques **(42)**.
Le développement du système immunitaire est donc dépendant du microbiote intestinal.

Les bactéries jouent en effet un rôle important dans le développement du GALT par l'intermédiaire de l'information transmise à l'entérocyte et à la cellule M.

Très tôt dans la vie fœtale, ces **CPA** (cellules présentatrices d'antigènes) **se trouvent en concentration élevée dans la lamina propria**. Grâce à un **contact étroit** entre la cellule M et l'entérocyte, d'une part, et les CPA d'autre part, **l'information** sur la nature des antigènes est transmise, permettant la **mise en route de l'immunité innée du chorion sous-muqueux.**

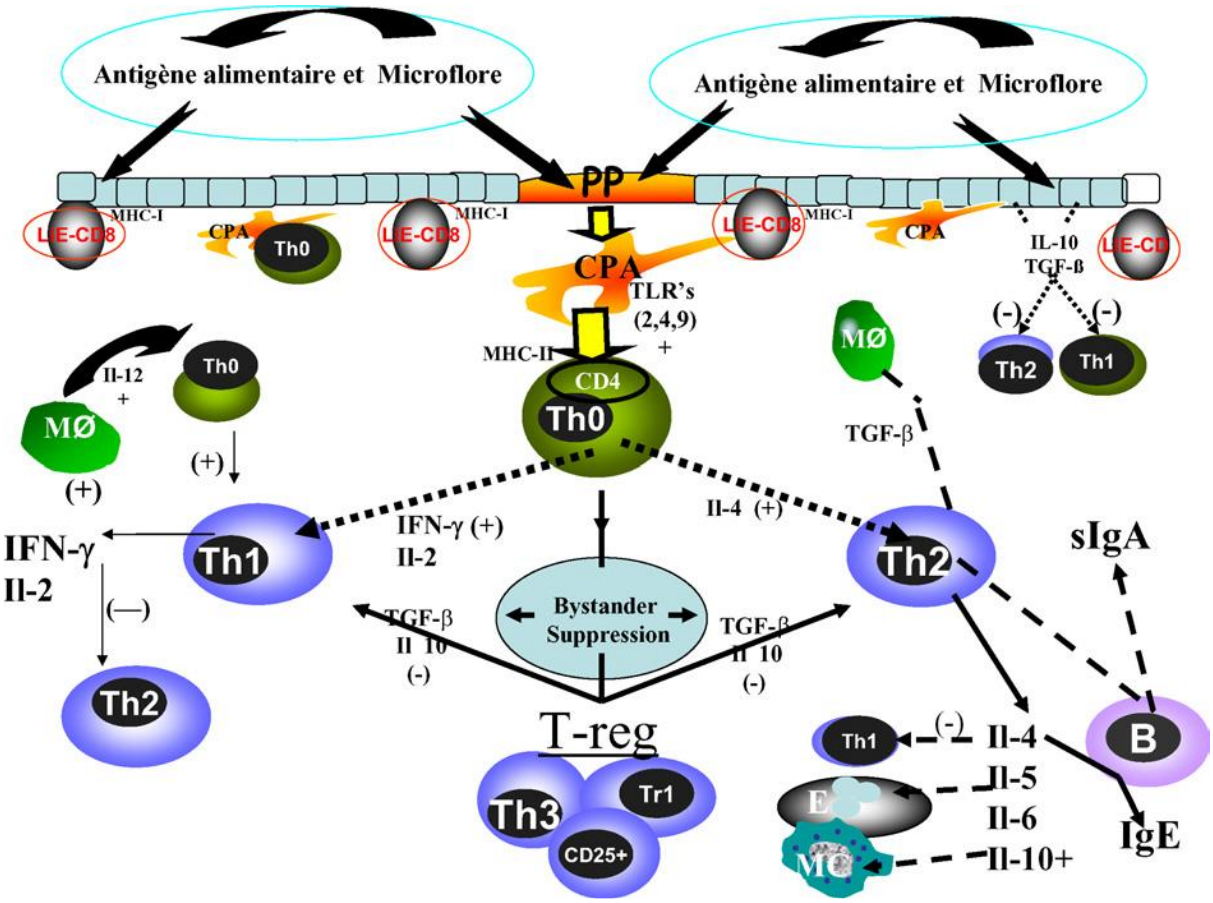


Figure 5 : *Interface antigène alimentaire–cellule épithéliale–microflore* **(11)**

Légende :
B : lymphocyte B - **CD** : *cluster of differentiation* - **CPA** : cellule présentatrice d'antigène (APC : *antigen presenting cell*) ou cellule dendritique - **E** : Éosinophiles - **IFN-γ** : interféron gamma - **Il** : interleukines - **IgG** : immunoglobuline G - **IgE** : immunoglobuline E - **sIgA** : immunoglobuline A sécrétoire - **LIE-CD8** : lymphocyte Intraépithélial suppresseur CD8 - **MΦ** : macrophages - **MC** : mastocytes - **MHC** : major histocompatibility complex - **PP** : Plaques de peyer (*Peyer patches*) - **TGF-β** : transforming growth factor-beta - **Tr1** : T regulator cell - **Th0**

: lymphocyte T CD4 naïf - **Th1** : cellules effectrices inflammatoires T CD4 - **Th2** : cellules effectrices humorales T CD4 - **TLR's** : toll like receptors - **T-reg** : cellules T régulatrices (Th3, Tr1, CD25).

Les **CPA** ont à ce niveau une fonction importante dans l'immunité innée. Leur rôle est de **décoder l'information reçue des cellules M sur la nature d'un antigène et d'en informer les lymphocytes T** effecteurs CD4+ naïfs du chorion sous-muqueux qui sont responsables de l'immunité adaptative **(43)(44)(27)**.

Le mode d'activation du lymphocyte T CD4, soit de type **Th1**, soit de type **Th2**, va dépendre, d'une part, des « toll-like receptors » (**TLR**) activés et, d'autre part, du type de CPA activées **(45)(46)(47)**.

L'activation des **TLR** par les **bactéries commensales** va avoir plusieurs effets capitaux :

- la protection contre les lésions de l'épithélium intestinal **(44)**,
- l'**activation** de l'immunité cellulaire **Th1** de façon plus importante,
- et l'activation de l'immunité humorale Th2.

Le **nouveau-né** naît avec **balance** lymphocytaire largement **déséquilibrée dans le sens Th2 (39)**. En effet lors de la grossesse, il est indispensable pour son bon déroulement que l'unité foeto-placentaire active la voie Th2 de manière importante pour que celle-ci inhibe grâce aux IL4 et 5 entre autres, la voie Th1 de la mère afin que le fœtus ne soit pas considéré comme étranger et rejeté.
Or grâce à une **réponse lymphocytaire équilibrée des CPA** informées sur la nature bactérienne de la **flore commensale**, le système immunitaire du chorion sous-muqueux reçoit en priorité une **impulsion pro-inflammatoire de type Th1**.
Cette dernière permet progressivement au nouveau-né d'acquérir une tolérance aux antigènes alimentaires grâce à une libération équilibrée **d'interféron gamma** qui **bloque l'excès de réponse Th2 (11)**.

Durant les **premiers mois de la vie**, les **sécrétions d'interféron–gamma et d'IL-12** sont toutefois relativement **faibles,** ce qui pourrait expliquer en partie **l'intolérance « physiologique »** relative du nourrisson vis-à-vis de certains antigènes alimentaires.
De fait, la naissance et l'envahissement bactérien massif qui en découle permet de rétablir cet équilibre. **Et la qualité de cette réponse immunitaire Th1 dépend directement de la qualité du microbiote intestinal lors de ce premier contact**.

C'est la diversité et la pression permanente exercée par la masse bactérienne sur la muqueuse intestinale qui va permettre dans le même temps l'acquisition progressive de la tolérance à la flore commensale et la tolérance alimentaire.

Ainsi il est logique de penser qu'un **déséquilibre de la flore microbienne dans les premiers jours de vie ait un impact non négligeable sur l'acquisition et le développement de l'immunité de l'enfant.**
En effet, l'exposition aux microbes pendant la petite enfance est associée à la protection contre les maladies à médiation immunitaire telles que les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) et l'asthme par exemple **(48)(49).**
Olszack et al ont montré que chez **les souris sans germe** (GF), les **lymphocytes T Natural Killer** (iNKT) **s'accumulent** dans la lamina propria du côlon et du poumon, ce qui entraîne une **morbidité accrue** dans les modèles de MICI et d'asthme

allergique par rapport aux souris normales (microbiote conventionnel). **La colonisation de souris GF néonatales** mais non adultes avec un **microbiote conventionnel** a **protégé les animaux de l'accumulation de iNKT dans les muqueuses et des pathologies associées** et a ainsi montré que **l'exposition microbienne au début de la vie a des effets persistants sur la fonction des lymphocytes T NK (50).**

Il semble que **certaines bactéries**, plus que d'autres, par la qualité de la transformation des antigènes alimentaires et par les messages précis au niveau des récepteurs de l'entérocyte, **interviennent de façon positive en favorisant l'élaboration de cytokines qui diminueraient le risque d'une déviance Th2 (51)**.
Ces germes plus intéressants appartiennent pour la majorité à la classe très diversifiée des **bactéries acidolactiques (BAL)** (*qui sont justement celles qui manquent lors d'un accouchement par césarienne, voir chapitre dédié*).

La différence de flore remarquée entre enfants allergiques et normaux, quelle que soit la région, suggère que la flore anaérobie stricte, surtout composée de **bifidobactéries et de lactobacilles**, et majoritaire chez les enfants non allergiques, **soit la mieux à même de contrôler la réponse immunitaire innée du chorion sous-muqueux**, étape fondamentale de l'initiation ultérieure de l'immunité adaptative **(52)**.

Il convient donc de retenir deux points fondamentaux :

- On peut éviter certaines déviances de l'immunité conduisant notamment à l'allergie par la **qualité de l'activation initiale** – et donc **néonatale**– de ce système immunitaire,
- Cette activation est **optimisée par le premier contact avec une flore de qualité** recrutant surtout les bactéries **acidolactiques où lactobacilles** et **bifidobactéries** occupent une place de choix.

e) La protection contre la colonisation par des micro organismes pathogènes :

(53) (54) Le microbiote intestinal exerce un **« double » effet de barrière**, d'une part en protégeant l'hôte d'une éventuelle colonisation par des bactéries pathogènes et d'autre part en se protégeant lui-même de bactéries présentes en faible quantité au niveau intestinal et susceptibles de devenir délétères si leur concentration augmentait. Plusieurs mécanismes contribuent à cet effet de barrière **(26)** :

- **L'exclusion compétitive** est un mécanisme de compétition entre les bactéries pathogènes et commensales, consommant les mêmes substrats ou ciblant les mêmes sites épithéliaux d'adhésion,
- Les **cellules épithéliales**, en particulier au niveau des cryptes intestinales, sécrètent des **défensines** dotées de propriétés antimicrobiennes permettant au microbiote de se défendre vis-à-vis des agents pathogènes,
- Les bactéries intestinales sécrètent elles aussi des substances antibactériennes naturelles appelées **bactériocines et angiogénines (55)**,

- Un mécanisme d'**immunomodulation** mis en jeu par le microbiote stimule la production **d'IgA sécrétoires**,
- Le microbiote intestinal s'oppose à l'invasion de pathogènes en assurant le **maintien des jonctions serrées** entre les cellules épithéliales et en **modulant la sécrétion de mucus**.

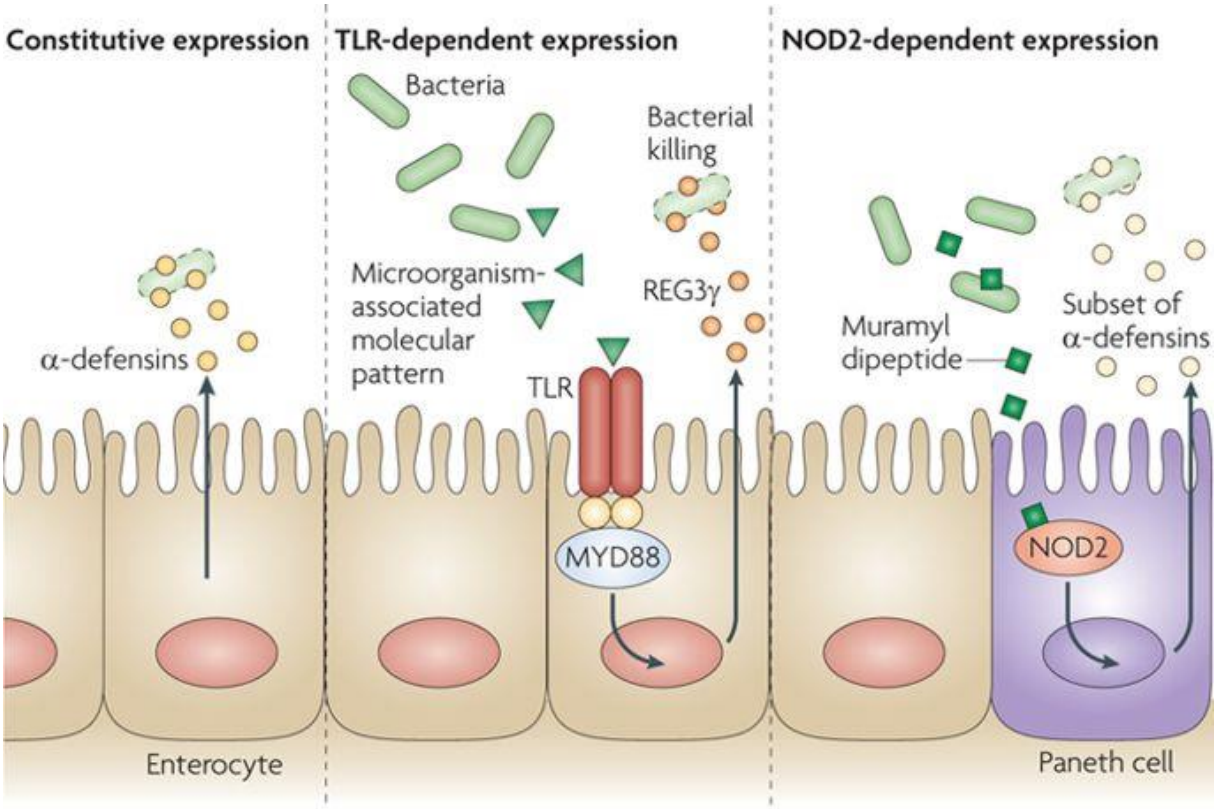


Figure 6 : *Régulation de l'expression des protéines antimicrobiennes* **(9)**

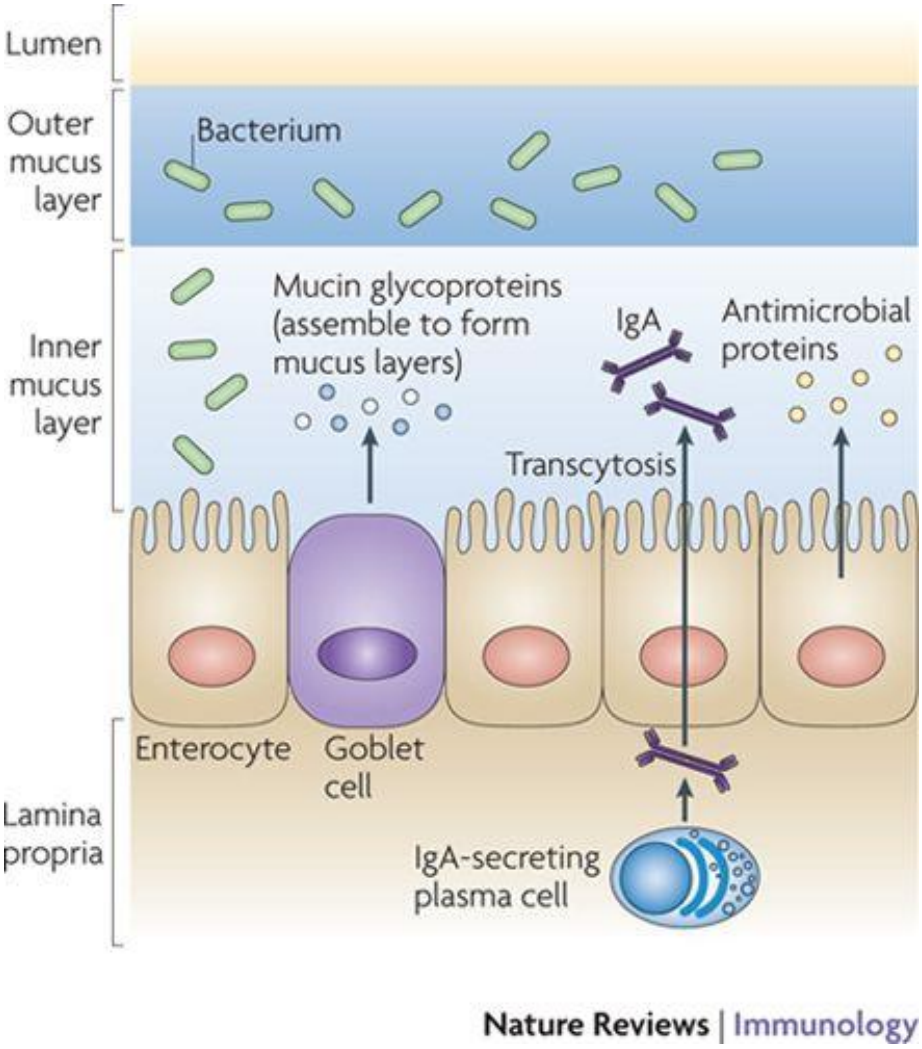


Figure 7 : *Mécanismes immunitaires qui limitent les interactions bactéries – cellules épithéliales* **(9)**.

Plusieurs mécanismes immunitaires travaillent de concert pour limiter le contact entre la communauté microbienne luminale dense et la surface des cellules épithéliales intestinales.
Les cellules caliciformes sécrètent des glycoprotéines de mucine qui s'assemblent en une épaisse couche de mucus stratifiée. Les bactéries sont abondantes dans la couche de mucus externe, tandis que la couche interne est résistante à la pénétration bactérienne.
Les cellules épithéliales (telles que les entérocytes, les cellules de Paneth et les cellules caliciformes) sécrètent des protéines antimicrobiennes qui aident en outre à éliminer les bactéries qui pénètrent dans la couche de mucus.
Les cellules plasmatiques sécrètent des IgA transcytosées à travers la couche de cellules épithéliales et sécrétées par la surface apicale des cellules épithéliales, limitant ainsi le nombre de bactéries associées aux muqueuses et empêchant la pénétration bactérienne des tissus hôtes.

f) Rôle sur le SNC :

Le microbiote intestinal est étroitement lié au processus de maturation du SNC (système nerveux central) dans des conditions physiologiques normales. En effet, **les bactéries commensales du microbiote intestinal au stade pré- et post-natal influencent le développement cérébral (56)(57)**.
"*Chez les souris gestantes dépourvues de bactéries, on voit un retard dans la fermeture de la barrière hématoencéphalique du fœtus*", rapporte Michel Neunlist, de l'Inserm à Nantes.
Les souriceaux nés sans microbiote ont aussi moins de connexions neuronales et ils évitent les interactions sociales.
De nombreuses recherches ont été faites sur le lien entre le microbiote et le cerveau et notamment dans les maladies psychiatriques et comportementales **(58).** Des équipes américaines ont testés sur 18 enfants atteints d'autisme un traitement par **"transfert fécal",** soit l'implantation dans leurs intestins de germes issus d'individus en bonne santé. Et leur **comportement a été amélioré jusqu'à huit semaines après la fin du traitement (59).**

De même, une comorbidité est observée entre le syndrome de l'intestin irritable (SII) et les troubles de l'anxiété. L'inflammation chronique et l'activation du système immunitaire à l'origine du SII constituent des facteurs de risque de développement de troubles de l'humeur **(60)**.

Le microbiote intervient aussi dans la **vision (61)**.

g) Sur le génome

Le microbiote est capable de **modifier l'expression génique des cellules de l'hôte**.
Une étude a ainsi mis en évidence une centaine de gènes dont l'expression est modulée, positivement ou négativement, par la présence du microbiote **(19)**.

L'inoculation de différentes espèces bactériennes chez des souris axéniques a par ailleurs montré, avec cette même technique, que **les profils d'expression génique de la muqueuse intestinale diffèrent en fonction de la bactérie testée**.

2. Lien entre dysbiose et maladies :

Etant donné les découvertes majeures des dernières années sur les fonctions physiologiques multiples du microbiote dans la santé humaine, c'est tout naturellement qu'en parallèle de ces études, un grand nombre de recherches ont été faites sur les modifications du microbiote par rapport à une « norme » plus ou moins définie, regroupées sous le terme de **dysbiose**, et leurs implications dans certaines maladies, notamment allergiques et dysimmunitaires.
En effet, une modification du microbiote, de sa composition mais aussi de sa dynamique structurelle et fonctionnelle, a été observée dans un certain nombre de **maladies métaboliques et de système** (infections, allergies, diabète, MICI, obésité) mais aussi dans les **pathologies psychiatriques et comportementales et dans certains troubles fonctionnels intestinaux.**

Le **Tableau 1** recense les principales pathologies pour lesquelles des preuves tangibles de relation entre déséquilibre du microbiote intestinal et altération de l'état

de santé de l'hôte ont été rapportées, principalement chez l'adulte. De nombreuses autres pathologies ont été étudiées ou sont encore en cours d'étude pour lesquelles un déséquilibre du microbiote pourrait avoir une influence **(62)**.

Pathologies	Observations et corrélations potentielles
Maladie de Crohn	-Microbiote moins diversifié - Réduction de *Faecalibacterium prausnitzii* **(63)(64)(65)**
Rectocolite hémorragique	- Microbiote moins diversifié - Réduction de Akkermansia muciniphila **(66)(64)(67)**
Syndrome de l'intestin irritable	- Augmentation de *Dorea* et de *Ruminococcus* - Diminution des genres Bacteroides, Bifidobacterium et Faecalibacterium **(68)(69)(70)(71)**
Infection à Clostridium difficile	- Diversité du microbiote fortement atténuée - Présence de Clostridium difficile **(72)(73)**
Cancer colorectal	- Modification des *Bacteroides* - Augmentation des Fusobacteria **(74)(75)** - diminution des bactéries produisant du butyrate **(76)**
Allergie chez l'enfant (voir chapitre dédié)	- Diversité du microbiote altérée **(77)** - Signatures microbiennes spécifiques **(78)(79)**
Maladie coeliaque	- Composition du microbiote altérée particulièrement au niveau de l'intestin grêle **(80)(77)(81)**
Diabète (types I et II)	- Signatures microbiennes **particulières (82)(83)(84)(85)(86)(87)**
Obésité	- Rapport Bacteroides/Firmicutes = 100/1**(88)(89)(90)**

Tableau 1 : *Dysbioses intestinales associées à des pathologies et troubles fonctionnels* **(62)**.

Ces recherches chez l'adulte sont maintenant bien confirmées par de nombreuses études récentes et plusieurs revues de la littérature.

Ce n'est que plus récemment que la recherche s'est intéressée **aux dysbioses et leurs conséquences pour la santé de l'enfant.**

a) Croissance :

Les recherches de **François Leulier** de l'université de Lyon sur la drosophile puis la souris montrent que l'apport de certaines souches de *Lactobacillus plantarum* chez des souriceaux dénutris, au microbiote appauvri, les améliore en terme de poids mais aussi de taille **(91)**. « ***A terme, ces bactéries pourraient compléter les thérapies hormonales chez des enfants avec retard de croissance*** **», espère-t-il.**

b) Diarrhée :

Toute antibiothérapie, quelle que soit sa voie d'administration, provoque une **dysbiose aigüe** que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant. Cependant ce dernier y est d'autant plus sensible si elle se produit aux étapes cruciales d'implantation et de développement du microbiote intestinal.
Les conséquences directes sont la survenue d'une diarrhée aigüe, pouvant avoir de lourdes conséquences chez les nourissons plus sensibles à la déshydratation.
Ce trouble s'explique selon **deux mécanismes principaux** :

- Certains antibiotiques ont un **impact sur l'activité fermentaire** du microbiote intestinal et provoquent l'arrivée de **résidus non fermentés et d'eau** au niveau du côlon responsable de l'émission de selles liquides,
- D'autres antibiotiques **altèrent la fonction de barrière** exercée par le microbiote intestinal, laissant des **bactéries pathogènes s'implanter et proliférer**. L'agent principal *Clostridium difficile* (bactérie anaérobie stricte) produit deux toxines, A et B, responsables de ces diarrhées et potentiellement à l'origine d'une colite grave de type colite pseudomembraneuse.

c) Allergie :

Les études épidémiologiques des dernières années démontrent que l'infection au sens large dans le jeune âge est susceptible de diminuer le risque de voir se développer ultérieurement des phénomènes atopiques. C'est ce qu'on appelle **l'hypothèse hygiéniste (39)**.

Or, le premier contact bactérien de l'organisme humain a lieu à la naissance, lorsque le nouveau-né est envahi par une flore très importante qui se recrute au niveau de la flore vaginale, mais surtout fécale de la mère **(10)(16)**. Chez le nourrisson, le rôle du microbiote dans l'apparition des allergies occupe une place de plus en plus préoccupante.
L'éducation du système immunitaire (par réponse innée et adaptative) se déroule au cours de la période néonatale *(voir Partie I Chapitre B-1, d).*
Les données épidémiologiques montrent une hausse considérable de la prévalence d'allergies (asthme et eczéma) dans les pays industrialisés au cours des dernières années, compatible avec l'hypothèse hygiéniste **(92)**.

Pendant la **grossesse** et en période **prénatale**, les nouveau-nés disposent d'une **immunité de type Th2**, **propice à l'allergie**. **L'exposition aux bactéries** inductrices d'une **immunité de type Th1** permet d'équilibrer le comportement de certaines cellules du système immunitaire et ainsi d'acquérir une certaine **tolérance vis-à-vis des antigènes étrangers.**

Le recours fréquent aux antibiotiques chez les nourrissons est corrélé à un risque croissant d'allergie **(93)**. Chez les nourrissons atteints de **maladies atopiques**, une dysbiose fécale quantitative et qualitative est observée **(94)(95)** :

- Un **appauvrissement en *Clostridium* cluster IV, *Faecalibacterium prausnitzii* et *Akkermansia muciniphila*,**
- Une **hausse de l'abondance d'entérobactéries**.

La comparaison de la prévalence des allergies en Estonie et en Suède suggère notamment que la dominance des **bactéries acido-lactiques** dans le microbiote intestinal des enfants pourrait **protéger contre le développement de l'allergie (52)(96)**. Il est en effet noté une diminution de nombre de bifidobactéries au profit des clostridies chez les enfants atopiques en comparaison aux non atopiques **(97)**.

La même équipe a observé que la concentration sérique d'IgE était corrélée au nombre *d'Escherichia coli* et de *Bacteroides* chez des enfants atopiques, intolérants à une préparation aux protéines lactées hydrolysées, et que la **supplémentation** de l'aliment avec une souche **probiotique diminuait le nombre d'E. coli** et **ralentissait le développement des Bacteroides** lors de la diversification alimentaire **(98).**

Une étude récente **(99)** à partir d'une cohorte de plus de 500 sujets atopiques à pu mettre en évidence une différence de microbiote entre des sujets témoins et des enfants allergiques à l'œuf, ces derniers ayant un microbiote plus diversifié (avec enrichissement en *Ruminococcus* et en *Lactococcus* mais un appauvrissement en *Leuconostoc)* et une surreprésentation de métabolites de la voie des purines ainsi qu'un **microbiote spécifique à l'allergie à l'œuf**, enrichi en *Roserubia* et en *Faecalibacterium*. La mise en évidence d'une augmentation de la diversité du microbiote chez ces patients allergiques va plutôt à l'encontre des différentes études publiées sur le microbiote. Le plus souvent, cette diversité représente un facteur protecteur de l'allergie. Cela suggère **qu'au-delà de la diversité, ce sont les souches, leurs métabolites et les interactions entre les bactéries qui conduisent à un effet ou non protecteur contre l'allergie (100)**.

d) Obésité :

Les patients **obèses** auraient une proportion **moindre de *Bacteroidetes*** et **plus de *Firmicutes*** que les patients sains **(90)**.
Les études réalisées chez l'animal ont permis de mettre en évidence que l'ingestion d'une alimentation riche en lipides modifie la composition du microbiote intestinal, avec plus particulièrement une diminution des bifidobactéries **(101)**.
Cette modification du microbiote intestinal est associée à une augmentation des taux de LPS plasmatique. Le **LPS** après liaison à son récepteur complexe CD14/TLR4, stimule la synthèse et la sécrétion de **cytokines pro inflammatoires** qui participent à leur tour au déclenchement et au développement de l'**inflammation**, de l'**insulinorésistance** et du **développement de masse grasse**.

Des expériences de transfert de microbiote en modèle murin démontrent l'implication du microbiote intestinal dans le développement d'une obésité et le processus de stockage de graisses **(102).**

Des souris axéniques (dépourvues de microbiote) ont reçu deux types de microbiotes : **Figure 8**

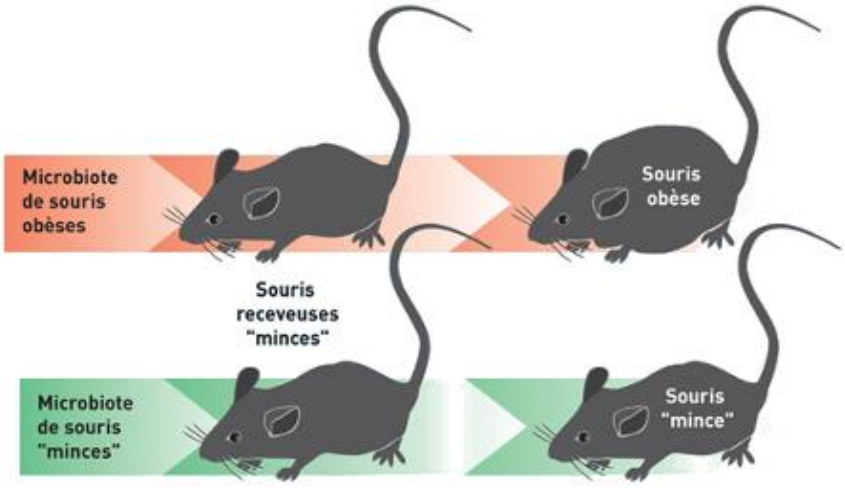


Figure 8 : *Transfert de microbiotes et obésité chez la souris* **(102)**

- Le **transfert de microbiotes** provenant de **souris obèses à des souris axéniques** induit chez elles une **prise de poids** et une augmentation de l'extraction énergétique des aliments,
- Le transfert de microbiotes de souris conventionnelles à des souris axéniques n'induit pas de prise de poids.

Indépendamment du mode d'accouchement et de la durée de la gestation, les nourrissons qui ont un **profil élevé en *Bifidobacterium* et *Collinsella*** présentent une **adiposité plus faible à 18 mois (103)**. De plus il est retrouvé une **augmentation** du nombre de ***Staphylococcus aureus*** chez les enfants qui présentent un surpoids durant l'enfance **(104)(105).** Le gain excessif de poids corporel chez la femme enceinte est corrélé avec une **augmentation des Bacteroides entre le premier et le dernier trimestre de la grossesse (106)**.

e) Dermatite atopique :

Le microbiote intestinal des nouveau-nés à risque de développer une **maladie atopique** présente également une **moindre diversité** que celui des enfants non à risque. Des études ont montré une plus grande prévalence **de Clostridia**. D'autres évoquent une surreprésentation d'une souche spécifique de ***Faecalibacterium prausnitzii* (107)(108)**.

Une autre étude a découvert que les **nourrissons allergiques** avaient une flore de *Bifidobacterium* de type adulte avec des taux élevés de ***Bifidobacterium adolescentis***. Les **nourrissons en bonne santé** avaient une flore de nourrisson typique, avec des niveaux élevés de ***Bifidobacterium bifidum***. Ces isolats ont été testés pour leurs propriétés adhésives au mucus intestinal humain. **L'adhésion des bifidobactéries fécales de nourrissons en bonne santé était significativement plus élevée que pour les nourrissons allergiques**. Ceci suggère une **corrélation entre la maladie allergique et la composition de la flore intestinale en bifidobactéries particulières réduisant les capacités adhésives du mucus intestinal (109)**.

Une étude prospective **(110)** a suivi des nourrissons à risques élevés de maladie allergique pendant les 12 premiers mois de vie et a comparé la diversité de leur microbiote intestinal une semaine après la naissance : **la diversité microbienne** à 7 jours après la naissance **était significativement plus faible chez les nourrissons atteints d'eczéma** à 12 mois que chez ceux sans eczéma.

Cependant aucune différence n'a été observée entre les enfants atopiques et non atopiques ou ceux avec un ou deux parents allergiques en termes de diversité du microbiote. Ceci suggère que les interventions consistant à augmenter la diversité du microbiote intestinal à la naissance pourraient être des moyens de prévention de l'apparition de dermatite atopique chez les enfants à risques.

f) Autisme :

Dans la littérature, il a été montré une **perturbation de la composition du microbiote intestinal** et des métabolites microbiens circulants **chez les enfants autistes**. De plus, une relation est établie entre la présence de troubles gastro-intestinaux et l'autisme **(111)(60)**.

Le *World Journal of Gastroenterology* a publié récemment une étude sur le microbiote intestinal des enfants autistes **(112)** : la composition du microbiote de ces derniers témoigne d'une **modification du rapport *Bacteroidetes/Firmicutes*** par **augmentation des *Bacteroidetes*** et d'autres bactéries intestinales commensales comme celles appartenant aux genres *Bifidobacterium, Lactobacillus, Sutterella, Prevotella et Ruminococcus*, et à la famille *Alcaligenaceae.*

Une **grande diversité** d'espèces du genre ***Clostridium*** a également été mise en évidence chez les enfants autistes (10 fois plus d'espèces de ce genre par rapport aux enfants sains) **(113)(114)**.

D'autres travaux mettent en évidence la présence d'autres espèces susceptibles de jouer un rôle dans la survenue des symptômes autistiques comme les espèces du genre ***Desulfovibrio*** **et *Bacteroides vulgatus*** qui sont augmentées chez les enfants autistes par rapport aux sujets sains **(115)**. L'augmentation des espèces du genre *Desulfovibrio* n'est toutefois pas statistiquement significative, contrairement à celle de *Bacteroides vulgatus.*

Certaines bactéries bénéfiques pour l'hôte telles que celles appartenant au genre ***Bifidobacterium*** semblent, quant à elles, être **diminuées qualitativement** (les espèces majoritairement diminuées chez les enfants autistes sont les **espèces *B. adolescentis*** **et *B. longum***) **et quantitativement** chez les enfants autistes par rapport aux sujets sains **(116)**.

Une liste exhaustive des espèces bactériennes présentes dans le microbiote intestinal des enfants autistes ne peut être dressée. Dans la littérature, des genres bactériens et espèces sont fréquemment retrouvés sans que des liens de causalité soient cependant établis. **La présence d'une ou de plusieurs espèce(s) ne peut donc pas prédire de la survenue de l'autisme, mais peut être considérée comme préjudiciable (60)**.

g) Syndrome de l'intestin irritable chez l'enfant :

Les enfants atteints de syndrome de l'intestin irritable ont une signature microbienne spécifique avec **augmentation du nombre de *Proteobactéries*** dont la principale *Haemophilus parainfluenzae*. La douleur serait fortement corrélée à une **augmentation de plusieurs bactéries du genre *Alistipes* (69)**.

C. Influence des facteurs environnementaux sur le microbiote à la naissance

1. Césarienne / voie basse

La venue au monde du nourrisson est la première et la plus importante fenêtre d'exposition aux germes : c'est un moment critique et l'unique opportunité d'établir les bases d'un bon et stable microbiote intestinal **(117)**.

La diversité interindividuelle bactérienne néonatale est la plus élevée à la naissance (au niveau intestinal et oral) et décline à partir du 3^{ième} jour de vie. Ce phénomène est mal expliqué mais a été observé chez les souris **(118)**. Alors que la diminution postnatale de la diversité digestive pourrait refléter l'effet sélectif du lait sur le microbiote intestinal et oral, la diversité initialement élevée pourrait s'expliquer par la **colonisation in utero du nouveau-né (119).**

La naissance par voie basse est le chemin que la nature a mis en place pour mettre au monde le nouveau-né et l'évolution de la dyade materno-foetale s'est faite depuis des millions d'années par ce processus. Bien sûr, la nature n'avait pas prévu que d'autres modes de naissance apparaissent. La césarienne a sauvé un très grand nombre de vies ; cependant ces dernières décennies, elle s'est généralisée plus par convenance personnelle que par nécessité **(120)**.

Durant les 20 dernières années le **taux de césarienne à considérablement augmenté (121)(122)(123)(124)** et concerne dans certains pays 50% des naissances. Pourtant, la question de l'impact sur la future santé de l'enfant de ce mode de naissance n'est pas encore assez posée et est peu considérée. Cette augmentation du taux de césarienne mais aussi du taux d'enfants prématurés et de l'utilisation d'antibiotiques périnataux ainsi que les changements de mode d'alimentation des nouveau-nés privilégiant le lait infantile à l'allaitement maternel, des conditions de vie, du mode de vie et d'hygiène en général, a profondément modifié l'ordre naturel des choses et le chemin d'implantation du microbiote intestinal.
Cette modification du microbiote dans la population générale pourrait statistiquement être en lien avec l'émergence grandissante des désordres immunitaires, inflammatoires et métaboliques **(117)**.

Il est reconnu de nos jours que la colonisation intestinale du nouveau-né après passage vaginal est différente qu'en cas de césarienne **(125)**.

Après **accouchement par voie basse**, les nouveau-nés acquièrent des communautés bactériennes proches du microbiote vaginal de leur propre mère, dominées par *Lactobacillus*, *Prevotella* ou *Sneathia spp* **(126)**.

Montoya-Williams et al **(127)** rapportent dans leur revue systématique de la littérature (*entre 2010 et 2015 sur les études en anglais uniquement*) sur le mode de délivrance et le développement du microbiote du nouveau-né, que le microbiote intestinal de nourrissons nés par voie basse se compose généralement de micro-organismes bénéfiques comme ***Lactobacillus, Bifidobacterium et Bacteroides.***

A 6 semaines de vie, le genre **Bifidobacterium** est le plus représenté au niveau du microbiote fécal des nourrissons, suivi des **Bacteroides** et des **Entérobactéries**.

Bien que toutes les données semblent aller dans le même sens, une récente étude multicentrique réalisée en Europe et portant sur l'analyse des selles de 606 nourrissons issus de 5 pays différents (cohorte INFANBIO) **(128)** a montré que le **mode d'accouchement n'avait aucun effet sur les proportions relatives de Bifidobactéries chez les nourrissons de 6 semaines. Néanmoins, l'accouchement vaginal était associé à des proportions moyennes plus élevées de Bacteroides** et de membres du groupe **Atopobium** et à des **proportions plus faibles** de membres du groupe **Coccoides** et du groupe **Streptococcus**. Les nourrissons accouchés par **voie vaginale présentaient un microbiote plus diversifié et plus riche**, avec une **proportion plus importante de la somme des groupes détectés** par rapport aux autres bébés (75,4% contre 67,6% par césarienne).

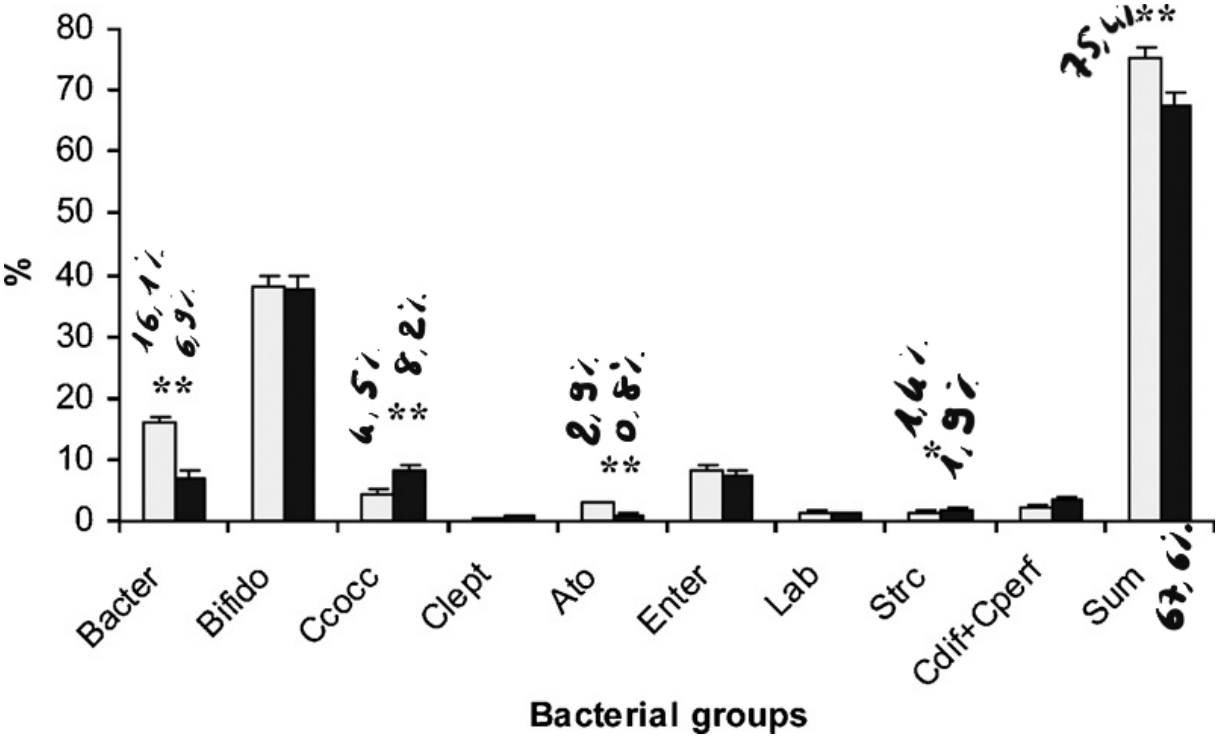


Figure 9 (128) : *Abondance relative (en %) de communautés bactériennes du microbiote fécal de nourrissons âgés de 6 semaines en fonction du mode d'accouchement (vaginale et césarienne) indépendamment du type d'alimentation*

Les valeurs sont les proportions moyennes des groupes bactériens quantifiés par FISH-FC.
Les barres indiquent l'écart type. Les étoiles indiquent des différences statistiquement significatives entre les modes de livraison (P <0,005, ** P <0,001).*
FC = cytométrie en flux - FISH = hybridation fluorescente in situ.

Les codes pour les groupes bactériens étaient Bacter : groupe Bacteroides - Bifido : genre Bifidobacterium - Ccocc : groupe Clostridium coccoides - Clept : groupe Clostridium leptum - Ato : groupe Atopobium - Enter : groupe Enterics - Lab : groupe Lactobacillus - Strc : groupe Streptococcus - C dif + C perf : espèces de Clostridium difficile + Clostridium perfringens - Sum : somme des groupes détectés.

Les enfants nés par **césarienne** ont des communautés bactériennes similaires à celles trouvées sur la surface de la peau, dominées par ***Staphylococcus sp., Corynebacterium sp. et Propionibacterium spp.*** **(126)(129)** et plus de germes pathogènes tels que ***Klebsiella, Enterococcus*** **et** ***Clostridium***. Ils ont une **flore plus pauvre et moins diversifiée**, une **colonisation retardée du phylum Bacteroides** ainsi que pour les **Bifidobactéries et Lactobacilles (130)(131)(132)(133)(134)(135).** Une **réponse Th1 réduite** durant les 2 premières années de vie a aussi été constatée **(136)(137)**.

La **complexité de la flore** d'un nourrisson dix jours après une naissance par voie vaginale **peut n'être atteinte qu'un mois plus tard** dans le cas de naissance par césarienne.

Le mode d'accouchement a donc un impact important sur la composition du microbiote que ce soit à la naissance ou même par la suite dans l'enfance et l'âge adulte. En effet, les analyses génomiques les plus récentes du microbiote d'un très grand nombre **d'adultes arrivés au monde par césarienne** montrent une **diversité en microbes en moyenne inférieure de 10 à 20 %.**

En parallèle les données épidémiologiques montrent que les **maladies atopiques (138)(139)**, **l'asthme (140)(141)**, le **diabète de type 1 (142)**, les **allergies alimentaires (138)** et la **maladie cœliaque (143)(144)** ont une **plus grande prévalence chez les enfant nés par césarienne** par rapport aux enfants nés par voie basse **(145)**. L'accouchement par césarienne augmenterait aussi le risque **d'obésité dans l'enfance (146)**. Une étude rétrospective de grande ampleur (cohorte de 2 millions d'enfants) retrouve un lien entre césarienne et plusieurs maladies dysimmunitaires. Cependant, contrairement aux études précédemment citées, il n'est pas retrouvé de lien entre césarienne et diabète de type 1 et maladie cœliaque **(147)**.

Le chapitre sur l'immunité nous a permis de comprendre l'impact du microbiote sur la mise en place de l'immunité innée et adaptative chez le nourrisson. Or, **la plupart des maladies citées ci-dessus, dont la prévalence est augmentée chez les enfants nés par césarienne, partent d'un déséquilibre de l'immunité** que ce soit vers une suractivation Th1 favorisant les maladies auto-immunes ou une suractivation Th2 favorisant quant à elle les allergies et les maladies atopiques.
Une **diversité et qualité optimale de la flore à la naissance permettrait une activation adéquate des systèmes de régulation de l'immunité** (la voie des T régulateurs) afin de contrer une suractivation Th1 ou Th2 et donc éviter les désordres immunitaires ultérieurs.

Le profil bactérien des enfants nés par césarienne n'est pas optimal (car déficience en lactobacilles et bifidobactéries) pour la mise en place de cette immunité. Il est donc légitime de se poser la question des **moyens de rétablir un**

profil plus bénéfique pour l'hôte. Pour cela plusieurs voies sont possibles, naturelles (comme l'allaitement et le vaginal seeding) ou la supplémentation orale.

2. Allaitement

La nutrition influence également la flore intestinale. Ainsi celle-ci est dominée par les **Bifidobactéries** chez l'enfant **nourri exclusivement au lait maternel**, avec une répression des autres bactéries anaérobies. Il est actuellement bien établi que le **lait maternel contient de nombreux facteurs influençant la croissance des bifidobactéries, notamment les oligosaccharides (148).**

Ci-dessous une autre figure tiré de l'étude de Fallani et al, sur la cohorte INFANBIO déjà cité précédemment **(128)** qui illustre la composition du microbiote intestinal uniquement en fonction du type d'alimentation, sans faire de distinction entre les modes de délivrance.

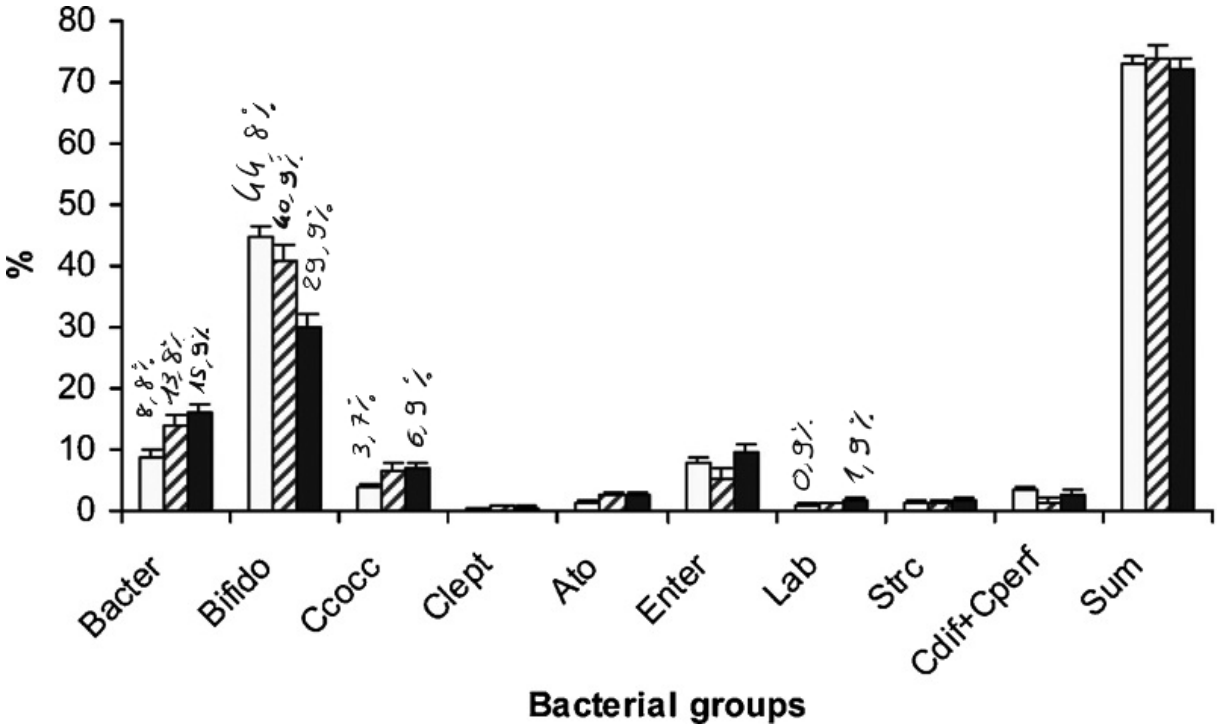


Figure 10 : *Abondances relatives (%) des espèces bactériennes présentes dans les selles de nourrissons âgés de 6 semaines en fonction du type d'alimentation.**(128)***
Allaitement exclusif (blanc), alimentation mixte (hachuré) et alimentation artificielle (noir).

Les valeurs sont les proportions moyennes des groupes bactériens quantifiés par FISH-FC.
Les barres indiquent l'écart type.
Bacter : groupe Bacteroides - Bifido : genre Bifidobacterium - Ccocc : groupe Clostridium coccoides - Clept : groupe Clostridium leptum - Ato : groupe Atopobium - Enter : groupe Enterics - Lab : groupe Lactobacillus - Strc : groupe Streptococcus - C dif + C perf : espèces de Clostridium difficile + Clostridium perfringens - Sum : somme des groupes détectés.

Le type de régime alimentaire a donc un rôle primordial dans le développement et la diversité du microbiote :

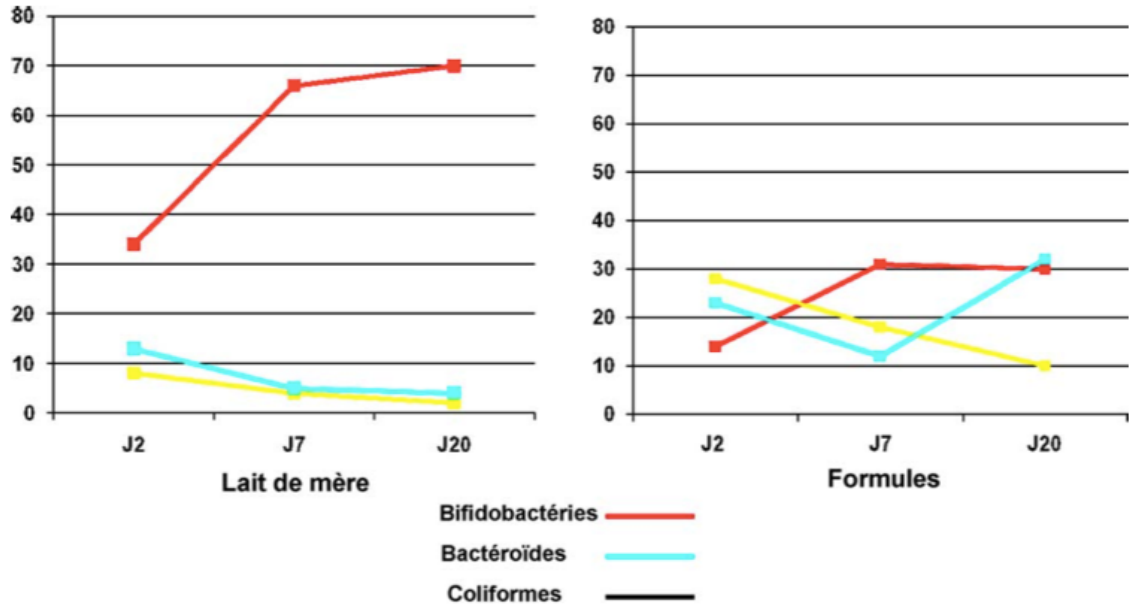


Figure 11 : *Influence du mode d'alimentation sur le microbiote fécal de nourrissons en bonne santé* **(13)**

Les selles de nourrissons nourris au **lait maternel** présentent une dominance de **Bifidobactéries** tandis que celles de ceux nourris avec des préparations infantiles (formules) sont plus riches en **Clostridium** **(13)(150)**. De plus, le microbiote intestinal d'un enfant allaité au sein est moins diversifié et ces enfants présentent une colonisation plus tardive de leur tractus digestif par les entérobactéries, Clostridium et les Bacteroides. **L'absence de l'espèce Bifidobacterium bifidum** chez les enfants nourris par des **préparations lactées** pourrait être corrélée à une **modification de l'effet de barrière** à l'origine d'une **implantation plus diversifiée** des communautés bactériennes **(151)(10)**.

Dès l'implantation des premières bactéries, la communauté microbienne, même réduite, entre en jeu dans l'installation des suivantes. Le modèle animal employé par Ducluzeau et coll. a permis d'établir l'effet de barrière. En effet, chez la souris holoxénique (organisme porteur de son microbiote normal), cet effet **empêche l'installation des bactéries non commensales**. La souris axénique (souris exempte de colonisation microbienne) est permissive : des bactéries absentes chez l'animal holoxénique s'y installent. Chez les souris gnotoxéniques polyxénes (une combinaison de plusieurs bactéries est transférée à des souris) apparaissent rapidement des bactéries dominantes et dominées. Ces dernières sont abondantes chez l'axénique et minoritaires chez l'holoxénique **(152)**. **La permissivité de l'hôte est donc modifiée par son microbiote**, et le **microbiote exerce une barrière à l'installation des micro organismes non commensaux.**
Ainsi, **la barrière microbienne est la capacité des microbes d'une niche écologique à empêcher l'installation de microbes allochtones et à réguler leur abondance relative** **(153)**.

L'allaitement maternel est décrit par Perez et coll. comme une **éducation du système immunitaire** du nouveau-né à reconnaître les micro organismes commensaux et pathogènes **(154)**.

Les selles du nouveau-né contiennent majoritairement l'espèce *Staphylococcus epidermidis*. Ceci reflète la composition bactérienne du lait de la mère qui contient essentiellement les genres *Staphylococcus, Streptococcus, Bifidobacterium et Lactobacillus* **(155)(156)**.

Pendant la période d'allaitement, la colonisation bactérienne commence avec les **Actinobacters** (***Bifidobacterium*** : *B.breve, B.longum, B.dentium, B.infantis, B. Pseudocatenulatum*) et les **Firmicutes** (***Lactobacillus, Enterococcus et Clostridia***) **(157)(149)**.
L'analyse comparative de composition de la flore fécale des nouveau-nés allaités au sein ou avec une préparation pour nourrisson révèle des taux variables de bifidobactéries, *E. coli* et *Bactéroides* jusqu'à trois jours après la naissance.
Au 7e jour, **chez les bébés recevant le lait maternel**, les **bactéries entériques** et **bifidobactéries** représentent un grand pourcentage de la flore totale **(158)(159)**.
Les **lactobacilles** et apparentés sont aussi présents en quantité assez importante.

Chez les bébés nourris avec une **préparation pour nourrisson**, ce sont plutôt les genres ***Bactéroides*, *Clostridium* et *Eubactérium*** qui deviennent dominants. Ces derniers sont des marqueurs prédictifs de l'absence de lait maternel dans l'alimentation du nouveau-né.

Tableau 2 : Pourcentage d'ARN ribosomal de différents groupes microbiens dans les selles de bébés d'une semaine nourris au lait maternel ou avec une préparation pour nourrisson**(158)**

	Bactéroides	Entériques	Bifidobactérium	Lactobacillus	Cl. coccoides	Cl. leptum	Autres
Lait maternel	1	34	22	12	1	0	30
Préparation pour nourrisson	35	11	1	2	7	9	35

L'alimentation exclusive et prolongée au sein privilégie la colonisation intestinale par des **germes fermentant** (lactobacilles et bifidobactéries) **(160)** plus enclins à favoriser un début d'interaction optimale entre bactéries et muqueuse intestinales **(51)**.

Les données récentes montrent que **l'allaitement maternel joue un rôle important dans l'acquisition de la tolérance aux antigènes alimentaires**. En effet, les observations faites chez l'animal démontrent que le **transfert d'antigènes alimentaires et respiratoires via le lait maternel peut contribuer au développement de tolérances immunitaires et à la prévention des allergies sous réserve de la présence conjointe dans le lait de facteurs tolérogènes (161)(162)**. Une étude confirme également l'importance de la colonisation précoce par d'autres germes, comme *Bacteroides sp*, et le rôle potentiel que cette

colonisation pourrait avoir sur la maturation immunitaire du chorion sous-muqueux humain **(163)**.

De nombreuses études ont montrées l'importance des **TLR** dans l'initiation de cette symbiose naissante et durable entre les bactéries et l'entérocyte **(44)(46)(47)(45)**. Elles soulignent aussi l'importance de certains constituants du lait maternel dans l'optimisation de l'interface hôte–bactérie **(164)(165)**. CD14 est une glycoprotéine exprimée à la surface des monocytes et des macrophages. C'est un récepteur capable de reconnaître les lipopolysaccharides bactériens. Sa forme soluble **sCD14** est bien individualisée dans le lait humain mais n'est pas présente à la surface des entérocytes. Sa fonction est de moduler la qualité de la réponse de l'entérocyte lors de l'interaction entre les TLR exprimés à sa surface et la flore luminale **(164)**. Il est **intéressant de souligner que des taux réduits de sCD14 dans le liquide amniotique et dans le lait humain sont associés à une augmentation du risque de maladie atopique (165).**

3. Environnement

Les conditions d'hygiène à la naissance et au cours des premiers instants de vie jouent un rôle considérable dans l'implantation et la dynamique du microbiote intestinal **(166)**. La cinétique de colonisation par *Escherichia coli* semble dépendre des conditions d'hygiène : la bactérie est d'installation tardive dans les pays développés comparativement aux pays en voie de développement **(167).** Comme citée précédemment, **l'exposition à diverses bactéries constitue une période fondamentale et indispensable, et contribue à la maturation du système immunitaire. De cette observation découle l'hypothèse hygiéniste » (17)** selon laquelle la sensibilisation par les bactéries au cours des premiers mois de la vie est un facteur protecteur vis-à-vis des pathologies allergiques (dermatite atopique, asthme) susceptibles de se développer ultérieurement.

La **zone géographique** où a lieu la naissance semble avoir une influence sur la composition précoce du microbiote des nouveau-nés âgés de 6 semaines **(128)**. Chez les enfants de pays du **Nord** de l'Europe (Suède et Ecosse), le microbiote est dominé par le genre **Bifidobacterium** alors que chez les enfants de pays du **Sud** de l'Europe (Espagne et Italie), le microbiote est dominé par le genre **Bacteroides.**

La flore intestinale des enfants nés en milieu rural est différente de celle des enfants nés en milieu urbain **(168)**.

Cette différence se retrouve lorsqu'on compare les enfants nés à **domicile** à ceux nés à l'**hôpital.**

4. Autres facteurs influençant :

a) Antibiothérapie

La prise d'antibiotique est considérée comme **un des plus puissants modulateurs de la composition du microbiote intestinal (130)**. Elle agit directement sur certaines populations bactériennes présentes et peut permettre l'émergence de nouvelles espèces résistantes au traitement administré. Il est possible qu'à l'arrêt du

traitement, les effets antibactériens des médicaments persistent durablement **(48)**. **Les perturbations engendrées lors d'une antibiothérapie sont d'autant plus importantes que l'antibiotique utilisé est à spectre large et qu'il est administré durant plus de trois jours (151)**.
L'étude de 1032 nouveau-nés exposé à l'amoxicilline montre une **diminution** des genres « protecteurs » ***Bifidobacterium et Bacteroides*** et une **augmentation** de ***Clostridium difficile et Escherichia coli*** lors de l'analyse des selles de ces enfants à l'âge d'un mois **(130)**.

La **flore du bébé va évoluer au cours du temps pour se stabiliser autour de ses 3 ans** comme vu plus haut. **La prise d'antibiothérapie** perturbant irrémédiablement la flore, elle **doit donc être très prudente durant cette période** et il faut éviter au maximum les antibiothérapies inutiles.

- Des travaux récents suggèrent un lien entre antibiothérapie en période néonatale et **asthme (169)** et **rhinite allergique (170)**.

- Une étude de 2008, réalisée chez 1098 enfants, nés entre 1973 et 1997, atteints de **maladie de Crohn** et 6550 contrôles, suggère un lien entre l'administration précoce d'antibiotiques, entre la période néonatale et l'âge de cinq ans, et la survenue de cette maladie **(171)**.

- La perturbation du microbiote intestinal du nourrisson dans les premiers mois de vie par l'administration d'antibiotiques à des **répercussions durables sur la santé notamment sur le développement métabolique et immunitaire (48)(172)**, et **enrichit le réservoir de gènes de résistance aux antibiotiques** (**résistome**) par transfert génétique des bactéries commensales aux bactéries pathogènes **(173).**

- Les nouveau-nés prématurés sont particulièrement sensibles à cette administration précoce d'antibiothérapie et ils sont associés à un **risque accru de d'Entérocolite Ulcéro-Nécrosante (ECUN)**, de **sepsis** et de **décès** allant jusqu'à 32% **(174)**. Ces résultats pourraient être en lien avec une perte en **Bifidobactéries et Lactobacilles** après un traitement antibiotique prolongé **(175)**. En effet il a été démontré que le traitement prophylactique par ***Lactobacillus acidophilus*** et ***Bifidobacterium infantis*** chez le nourisson de très faible poids de naissance réduisait la morbidité, augmentait la prise de poids quotidienne et réduisait le temps d'hospitalisation **(176)(177)**.

b) Age gestationnel

D'autres facteurs interviennent sur la composition du microbiote intestinal de l'enfant comme l'âge gestationnel ou la durée de l'hospitalisation **(178).** En effet, un **enfant prématuré présente un retard d'implantation et un microbiote moins diversifié qu'un enfant né à terme.** *(Voir chapitre dédié)*

c) L'utilisation des traitements anti-acide

L'alcalinisation gastrique supprime l'une des principales barrières à la colonisation par des bactéries de l'environnement, éventuellement pathogènes. Il a été montré que les **traitements anti-acides augmentent le risque d'infection intestinale et**

en particulier d'ECUN chez le prématuré, ainsi que le risque de pneumonie (179).

5. En résumé

De la naissance à l'âge mature, l'implantation, le développement et la dynamique du microbiote intestinal de l'hôte dépendent donc de multiples facteurs.

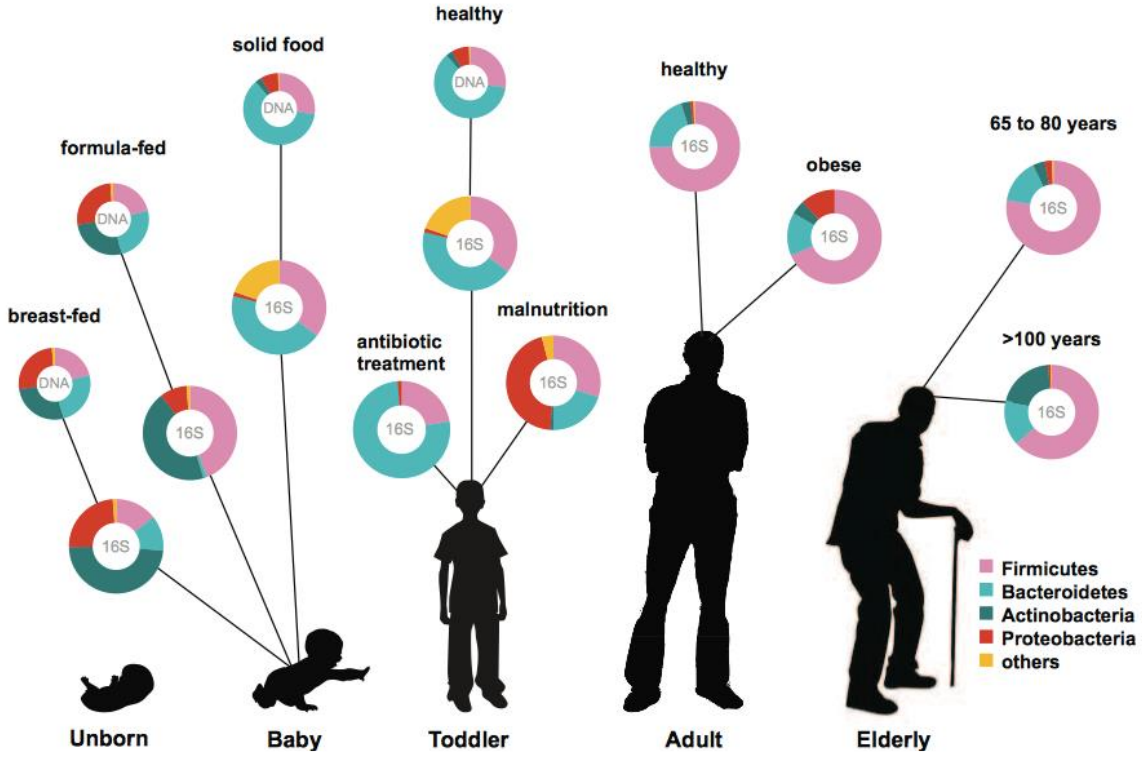


Figure 12 : *Influence des facteurs environnementaux sur la composition du microbiote intestinal humain tout au long de la vie* **(178)**

Des systèmes adaptatifs de régulation (par rétrocontrôle et résilience) permettent l'établissement d'une symbiose entre le microbiote et l'hôte. **L'homéostasie de cet écosystème est parfois rompue lors de traumatismes plus ou moins violents (changements brutaux d'alimentation, stress, malnutrition, antibiothérapies, maladies) pouvant aboutir à un déséquilibre qualifié de dysbiose.**

En raison du rôle de la flore intestinale dans le métabolisme de l'hôte, le développement des fonctions immunitaires et l'acquisition de la tolérance, des modifications durables de celle-ci, notamment en raison d'antibiothérapies répétées, ont forcément un impact même s'il est difficile de le mesurer avec précision à ce jour.

6. Le microbiote du nouveau-né prématuré

L'implantation du microbiote intestinal diffère entre les nouveau-nés prématurés et ceux nés à terme (153). Ceci est lié aux particularités physiologiques du nouveau-né prématuré et aux multiples facteurs externes produits par le milieu hospitalier : mode de naissance, type d'alimentation, antibiothérapies, réanimation… Cette implantation différente est corrélée à des complications de la prématurité telles

que l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) ou les bactériémies à staphylocoques à coagulase négative (SCN).

Chez le nouveau-né prématuré il existe un **retard de colonisation important** par rapport aux enfants à terme et d'autre part une **colonisation par un nombre plus réduit d'espèces bactériennes (180)(181)**.

Staphylococcus, Enterococcus* et *entérobactéries dominent successivement le microbiote intestinal des nouveau-nés très prématurés.
Les **Staphylocoques à Coagulase Négative**, principalement ***S. epidermidis***, sont détectés chez tous les nouveau-nés et sont les plus représentés dès les premiers jours de la vie.

Le pourcentage d'enfants colonisés par les *Entérocoques*, *Clostridium* et Entérobactéries augmente nettement vers la 5e semaine de vie lorsque le pourcentage de nouveau-nés porteurs de *Staphylocoques* commence à diminuer. Les ***Entérocoques***, présents chez 60 % des nourrissons, sont dès le début, très représentés et colonisateurs persistants de l'intestin des nouveau-nés prématurés.

Plus tard les espèces de la famille des ***Enterobacteriaceae*** et le genre ***Clostridium*** apparaissent et sont isolés chez respectivement 1/3 et 2/3 des nouveau-nés. ***Veillonella*** a une forte représentation (un quart des nourrissons colonisés) et est capable de coloniser l'intestin des prématurés de façon persistante. Les genres *Anaerococcus, Aquabacterium, Bacillus, Bifidobacterium, Corynebacterium, Micrococcus, Oceanobacillus, Propionibacterium, Pseudomonas, Rothia, Sarcina, Sneathia* et *Streptococcus* sont observés comme colonisateurs transitoires ou persistants, chaque genre étant trouvé chez une minorité de nourrissons **(182)**.

Une hypothèse suggère que le **facteur étiologique majeur des ECUN** (Entérocolite ulcéro-nécrosante) **est la colonisation de l'intestin néonatal avec un microbiote anormal**, d'autant plus que l'ECUN se produit généralement après la première semaine de vie **lorsque les bactéries anaérobies commencent à coloniser l'intestin (183)**.

Une **augmentation des *Proteobacteria*** (de 34%) et une **diminution des *Firmicutes*** (de 32 %) sont décrites lors des ECUN, en comparaison à des selles prélevées chez des témoins.

Mai et coll. signalent une **bactérie proche de la famille des *Enterobacteriaceae* dans les cas d'ECUN (184)**. Une méta-analyse récente **(185)** démontre un bénéfice de la supplémentation en probiotique chez les prématurés avec diminution du nombre de décès et d'ECUN. Les **2 souches prometteuses** dans le domaine sont les bactéries du genre **Lactobacilles utilisées seules ou en association avec les Bifidobactéries (186)**.

PARTIE 2

Maintenant que nous avons **recensé les études étudiant le fonctionnement du microbiote intestinal** et tous les **facteurs influençant son équilibre**, notamment le mode d'accouchement, la prématurité, l'allaitement, le régime alimentaire, la prise d'antibiotique etc. et de quelles façon il influençait la survenue de nombreuses pathologies (notamment dysimmunitaires et métaboliques), nous allons exposer dans les deux derniers chapitres les **différentes méthodes utilisées actuellement pour rétablir un microbiote équilibré** et notamment chez le nouveau-né né par césarienne.

Après avoir redéfini la notion de probiotiques et recensé les plus fréquemment utilisés, nous étudirons leurs propriétés et leur intérêt en pédiatrie : dans les diarrhées à rotavirus ou sous antibiotiques, les atopies, les ECUN et leur validation en supplémentation systématique chez les prématurés et leur intérêt pour compenser un allaitement artificiel par rapport au lait maternel. Nous constaterons qu'il n'y a que peu voire pas d'études chez le nouveau-né né par césarienne.

D. Les probiotiques, prébiotiques et synbiotiques

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) et la Food and Agriculture Organization des Nations Unies s'accordent au sein du Codex Alimentarius pour définir le terme de « **probiotiques » en tant que « microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte** » **(187)**.

Les effets bénéfiques des probiotiques sur la santé de l'adulte ont été largement démontrés ces dernières années et commencent à entrer dans les meurs au sein de la profession médicale dans les thérapeutiques en particulier dans les maladies intestinales chroniques.
Cependant il n'existe **aucun consensus sur le type de souche à utiliser**, leur **mode de délivrance**, leur **dosage en fonction des maladies**. L'organisation mondiale de la Santé a voulu pallier à ce problème en partie et un *rapport pour les bons usages et les précautions de la prescription des probiotiques* à l'usage des professionnels de santé est sorti en 2002 afin d'en encadrer la prescription **(187)**.

Pour être considéré comme un probiotique, des études doivent avoir été conduites chez l'Homme, montrant de manière efficace (supérieure au placebo) les avantages spécifiques à la santé de souches spécifiques (188)(189).
L'association scientifique internationale pour les probiotiques et prébiotiques (ISAPP) a organisé une réunion d'experts cliniques et scientifiques sur les probiotiques (spécialisés en gastroentérologie, pédiatrie, médecine familiale, microbiote intestinal, microbiologie des bactéries probiotiques, génétique microbienne, immunologie et sciences de l'alimentation) le 23 octobre 2013 pour réexaminer le concept de probiotiques afin de fournir à toutes les parties, y compris les consommateurs, les chercheurs, les professionnels de la santé, le secteur alimentaire et les législateurs, **des directives plus claires pour définir et utiliser les probiotiques** ainsi que des **interventions potentiellement importantes pour améliorer la santé et le bien-être (190)**.

Sur la base de la littérature actuellement disponible, qui comprend des essais cliniques bien conçus, des revues systématiques et des méta-analyses, le panel d'expert a convenu que **certains effets peuvent être attribués aux probiotiques en tant que classe générale.** Dans ce contexte, ils se réfèrent aux souches d'un certain nombre d'espèces microbiennes bien étudiées délivrées à une dose fonctionnelle pour une utilisation comme aliments ou suppléments dans la population en générale.
Il est retenu les souches Bifidobacterium (*adolescentis, animalis, bifidum, brève* et *longum*) **et Lactobacillus** (*acidophilus, casei, fermentum, gasseri, johnsonii, paracasei, plantarum, rhamnosus et salivarius*), représentant un **groupe d'espèces bien étudiées susceptibles de conférer des avantages généraux et d'améliorer la santé publique (191)**.

L'Italie et le Canada utilisent, depuis de nombreuses années déjà, de façon consensuelle, **les probiotiques dans la pratique courante** afin d'améliorer la santé de la population générale. Le consensus d'expert est bien d'accord sur ce principe bien que la définition d'un microbiote intestinal sain comme « modèle » est encore difficile à déterminer **(192)**.

De nombreuses études dont des méta-analyses et des revues de la littérature ont **démontré l'intérêt des probiotiques dans différentes pathologies** et des **recommandations de supplémentation** notamment dans les **pathologies digestives** en découlent à l'heure actuelle **(193)**.

L'effet du probiotique peut être **permanent si la souche s'implante** au niveau du tube digestif **ou temporaire** lorsque l'effet persiste seulement le temps de son administration.
Les microorganismes sont essentiellement des **bactéries** (*bifidobactéries, lactobacilles, lactocoques*) ou des **levures** (*saccharomycètes*) **non pathogènes** pour l'hôte.
Ces micro organismes peuvent être administrés sous différentes formes : ajoutés aux aliments comme aux produits laitiers fermentés, médicaments ou compléments alimentaires.

Les **prébiotiques** ont été définis comme des **aliments non digestibles qui permettent des changements spécifiques, à la fois dans la composition et / ou dans l'activité de la microflore gastro-intestinale, conférant des effets bénéfiques pour la santé de l'hôte (187)**.

L'association de probiotiques et prébiotiques, appelés synbiotiques est désormais sujette à de nombreuses études, leur action étant synergiques, on s'attend à ce que les effets sur la santé soient plus importants que les probiotiques ou prébiotiques administrés individuellement l'un de l'autre.

Groupes	Bactéries lactiques			Levures
Genres	Lactobacillus	Bifidobacterium	Autres	Saccharomyces
Espèces	*L.acidophilus* *L.bulgaricus* ***L.casei****/paracasei* *L.crispatus* *L.fermentum* *L.gallinarum* *L.gasseri* *L.johnsonii* *L.plantarum* ***L.reuteri*** ***L.rhamnosus (GG)*** *L.salivarius* *L.sporogènes*	*B.animalis* *B.bifidum* ***B.breve*** *B.infantis* *B.longum* *B.adolescentis* ***B.lactis***	*Enterococcus faecium* *Enterococcus faecalis* ***Streptococcus thermophilus*** *Lactococcus lactis (= Streptococcus lactis)*	*S.boulardii* *S.cerevisiae*

Tableau 3 : *Principales bactéries lactiques et levures utilisées en tant que probiotiques chez l'homme* **(194)**
En gras *les micro-organismes les plus étudiés chez les enfants*

Les fonctions des médicaments probiotiques sont semblables à celles exercées par le microbiote intestinal à l'état d'équilibre : **leur utilisation permet de restaurer un microbiote intestinal normal à la suite d'une dysbiose ou assure la prévention de certaines situations de dysbioses** **(195)**.
Les effets peuvent provenir de la souche probiotique elle-même, par l'intermédiaire de ses composés bactériens (paroi des bactéries mortes par exemple) **ou de l'effet des métabolites issus des probiotiques appelés métabiotiques.** Les probiotiques interagissent avec les nutriments et les composants du microbiote intestinal présents dans le contenu digestif ou bien directement sur les cellules épithéliales et immunocompétentes de la muqueuse digestive.

Les principaux mécanismes d'actions des probiotiques, reprennent les fonctions physiologiques du microbiote intestinal sain à savoir :

- Dégradation des aliments indigestes et transformation en nutriments,
- **Modulation immunitaire** (privilégient la réponse Th1, inhibent la production de cytokines pro-inflammatoires, augmentent l'expression de médiateurs anti-inflammatoires et la sécrétion d'IgA sécrétoire),
- **Homéostasie des cellules épithéliales** : augmentation de l'effet barrière, amélioration du processus de survie cellulaire et augmentation de la production de mucines,
- **Effet trophique** sur la muqueuse intestinale et stimulation de la **motricité** colique,
- **Effet neuromodulateur** sur la muqueuse intestinale.

La flore intestinale arrive à un haut niveau de stabilité à la fin de la première année et peut alors être considérée équivalente à celle de l'adulte **(10)**. Cette stabilité est associée à une résistance à la colonisation par toute nouvelle bactérie exogène.

Cette première vague bactérienne a donc son implantation favorisée au détriment de la colonisation ultérieure par d'autres bactéries. Le **bénéfice pour la santé** de l'hôte pourrait se révéler intéressant **si ces premiers germes étaient aptes à induire cette réponse immunitaire optimale**.
Les études explorant l'effet de l'administration de probiotiques ont montré une **modification transitoire** de la composition de la flore intestinale tant que l'administration de probiotiques était poursuivie, cela probablement en raison de cet effet barrière **(193)(194). On pourrait toutefois s'attendre à un impact plus significatif sur la constitution d'une flore optimale si ces probiotiques étaient donnés précocement, autour de la naissance, voire à la mère quelques semaines avant la naissance.**
Ainsi il serait possible, en optimisant la colonisation bactérienne de l'intestin du nouveau-né, de réduire certaines déviances immunitaires en empêchant des bactéries pathogènes d'exercer leur action pro-inflammatoire en excès **(39)**.

Durant le premier mois de vie, **l'établissement de la flore digestive des enfants nourris au sein** est **comparable à celui des enfants recevant un lait infantile fermenté** par *Lactobacillus helveticus* et *Streptococcus thermophilus* et contenant une souche de *Bifidobacterium* : le pourcentage d'enfants présentant des bifidobactéries est supérieur dans ces deux groupes à celui de nourrissons recevant un lait infantile non fermenté et sans bifidobactéries.

L'ingestion régulière de laits fermentés par *Lactobacillus casei* augmente la population des bactéries lactiques dans le tube digestif (au moins dans le colon) a des concentrations suffisantes pour exercer des effets sur la physiologie de l'hôte **(196). Il est donc possible de moduler la flore intestinale des jeunes enfants par l'ingestion de laits fermentés probiotiques.**

Une autre façon de moduler cette flore chez les nourrissons non allaités est l'administration de **prébiotiques et synbiotiques dans les laits infantiles**. Les études sur le sujet sont encore peu nombreuses mais sont prometteuses **(197)**.
Le lait maternel contient, en plus de certaines bactéries (probiotiques), de nombreux prébiotiques (dont les **Human Milk Oligosaccharides**) et la supplémentation des laits maternisés en synbiotiques viserait à se rapprocher de la composition du lait maternel, ce afin d'en tirer des bénéfices pour la santé future de l'enfant.

L'inocuité de l'administration des probiotiques aux nourissons et aux enfants à été démontrée dans plusieurs études mais fait toujours débat aux vus des quelques cas de septicémie et de décès lié à l'usage de probiotiques chez certains patients **(198)(199)**.

Cependant **la revue Cochrane**, se veut **rassurante sur le sujet** dans ses méta-analyses et confirme la sécurité de l'administration des probiotiques chez les enfants et les nourrissons à l'exception des enfants gravement affaiblis ou immunodéprimés présentant des facteurs de risque sous-jacents, notamment l'utilisation d'un cathéter veineux central et des troubles associés à la translocation bactérienne et/ou fongique **(200)**.

1. Utilisation et effet démontré des probiotiques chez l'enfant

Un nombre considérable d'études sur la prévention des maladies systémiques, allergiques et infectieuses par l'administration de probiotiques chez l'enfant ont été menées ces dix dernières années, et beaucoup sont encore en cours. Cependant peu de ces études se sont révélées véritablement significatives avec des preuves tangibles. **Le domaine des probiotiques chez l'enfant est vaste et il a été choisi de ne traiter ici que les pathologies pour lesquelles des preuves tangibles récentes existent et découlant sur des recommandations de bonne pratique pour l'exercice de la médecine.**

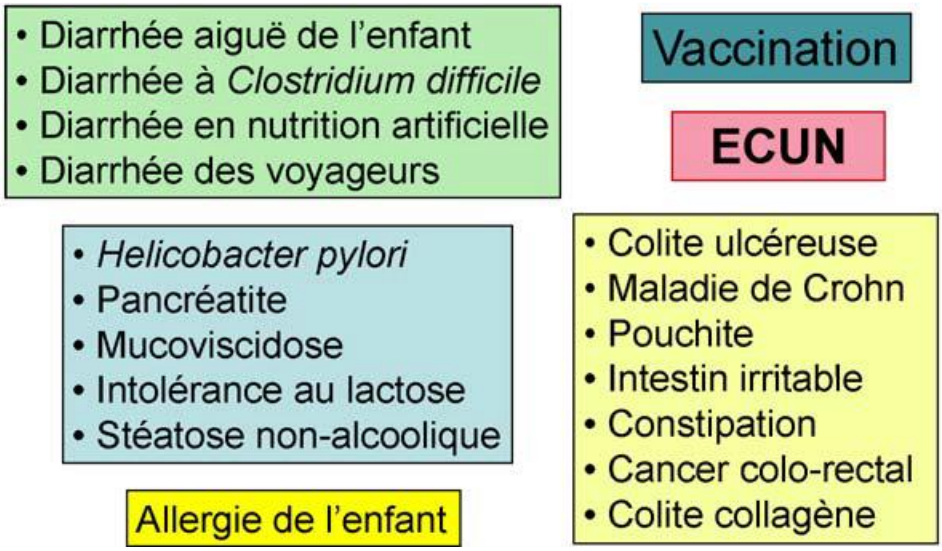


Figure 13 : *Principales situations dans lesquelles les probiotiques ont été étudiés* **(13)**

a) Diarrhée

(1) Prévention de la diarrhée post antibiothérapie :

Une revue de la littérature Cochrane **(200),** ayant analysé plusieurs méta-analyses sur le sujet et plusieurs essais contrôlés randomisés chez l'enfant, conclut à un **effet protecteur des probiotiques** et en particulier des souches ***Lactobacillus rhamnosus ou Saccharomyces boulardii*** **dans la diarrhée associée aux antibiotiques chez l'enfant et préconise donc leur utilisation à l'exception des cas cités plus haut.**

Cette dernière revue a documenté une incidence globale de diarrhée associée aux antibiotiques de **8% dans le groupe probiotique** par rapport à **19% dans le groupe témoin** avec une qualité globale modérée de la preuve (GRADE 3/4) **(201).** Un taux significativement plus bas de diarrhée associée aux antibiotiques a également été documenté dans le groupe probiotique par rapport au placebo. Une **dose probiotique élevée était nécessaire** (5×10^9 à 40×10^9 unités formant colonies (UFC) / jour) pour que le traitement probiotique réduise l'incidence de la diarrhée associée aux antibiotiques chez les enfants.

De cette étude a été tiré des **recommandations de prescription des probiotiques à visée préventive de la diarrhée chez les enfants traités par antibiotiques** par le

Working Group (WG) on Probiotics of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition **(202)**.

Il recommande l'utilisation de ***Lactobacillus rhamnosus GG*** ou ***Saccharomyces boulardii*** **de façon générale**, et si l'utilisation de probiotiques est à visée préventive de la diarrhée à ***Clostridium difficile***, dans ce cas il est plutôt conseillé l'utilisation de ***Saccharomyces boulardii***. Les autres associations n'ont pour l'instant pas montré assez de preuves scientifiques de leur efficacité dans la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques pour être recommandées en pratique courante.

Aucun effet indésirable grave lié à l'usage des probiotiques n'a été rapporté dans l'ensemble des études, les seuls effets rapportés (éruptions cutanées, nausées, gaz, flatulences, ballonnements abdominaux, douleurs abdominales, vomissements, asthénie, douleurs thoraciques, constipation, des troubles du goût et un manque d'appétit) l'ont été dans l'ensemble des trois groupes : placebo, contrôle et probiotiques **(203)**.

Une autre méta-analyse Cochrane **(204)** a mis en évidence que **lorsque les probiotiques sont administrés avec des antibiotiques, le risque de développer une diarrhée à *Clostridium difficile* est réduit de 60% en moyenne** et de 70% en moyenne chez les patient les plus à risque. Malgré la nécessité de poursuivre les recherches, les patients hospitalisés, en particulier ceux présentant un risque élevé de diarrhées à *Clostridium difficile*, devraient être informés des avantages et des inconvénients potentiels des probiotiques.

(2) Dans la diarrhée infectieuse :

Une méta-analyse de Allen et al. a identifié 63 essais contrôlés randomisés portant sur un total de 8 014 participants (principalement des nourrissons et des enfants) sur l'administration de probiotiques dans les diarrhées infectieuses **(205).**
Les probiotiques n'étaient associés à aucun effet indésirable dans l'ensemble des études et presque toutes les études rapportaient une **réduction de la durée de la diarrhée et de la fréquence des selles chez les patients recevant des probiotiques par rapport aux groupes témoins**.
Dans l'ensemble, les probiotiques entraînaient une **réduction de la durée de la diarrhée d'environ 25 heures** et une **réduction de 59 % du risque de prolongation de la diarrhée pendant quatre jours ou plus**, et permettaient de **prévenir environ un épisode de selles diarrhéiques supplémentaire deux jours après l'intervention**.
Néanmoins, les résultats des études présentaient une **variabilité marquée** et ces estimations sont approximatives. Les résultats de ces études sont très encourageants, mais des **recherches supplémentaires sont nécessaires** afin d'identifier précisément les **probiotiques à utiliser** chez les **différents groupes de patients** et évaluer le **rapport coût/efficacité** du traitement.

(3) Dans la diarrhée chronique

Aux vus des résultats de cette méta-analyse et de l'efficacité des probiotiques dans la prévention de la diarrhée aigüe d'origine infectieuse, une autre revue systématique de la littérature Cochrane a été faite sur la **diarrhée chronique** de l'enfant (concernant surtout les pays en voie de développement où cette pathologie fait de considérables dégats) **(206)**.

Deux études portant sur un total combiné de 324 enfants montraient que les **probiotiques réduisaient la durée de la diarrhée et la fréquence des selles au 5ième jour.** Une étude (235 enfants) suggérait que les probiotiques **réduisaient la durée du séjour à l'hôpital.** Trois essais sur quatre ne rapportaient aucun événement indésirable. Cependant l'effectif réduit et la quantité limitée d'essais font que leur utilisation dans cette indication est moins fiable.

b) Phénomènes allergiques et DA :

En ce qui concerne l'allergie et la dermatite atopique, les premières études à la fin des années 90 étaient très encourageantes sur l'effet des probiotiques dans cette indication **(207)**.
Cependant depuis, des méta-analyses et des revues de la littérature ont été faites ne montrant qu'un effet faiblement significatif des probiotiques dans la réduction des symptômes ou le traitement de la dermatite atopique, de la rhinite allergique ou de l'asthme **(208).**
Les recherches se sont donc portées non pas sur la guérison ou la réduction des symptômes mais sur la **prévention** de ces maladies par l'administration de probiotique au vu des effets immunomodulateurs largement démontrés.

Une nouvelle méta-analyse Cochrane en 2007 **(209)** a révélé que les **probiotiques** ajoutés aux aliments pour nourrissons **peuvent aider à prévenir l'eczéma infantile**, avec une étude suggérant que le **bénéfice pourrait persister jusqu'à quatre ans**. Les résultats étaient plus significatifs quand la souche ***Lactobacillus rhamnosus GG*** était utilisée. Cependant, des préoccupations concernant la qualité des études, le manque d'uniformité des résultats entre les études et le fait que les avantages ne persistent pas si elles sont limitées aux nourrissons présentant des signes de sensibilisation aux allergènes suggèrent que de nouvelles études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Dans la continuité d'autres méta-analyses ont été faites depuis avec des résultats prometteurs, en particulier si la supplémentation était faite **durant le dernier trimestre de grossesse et les premiers mois de vie** **(210)** **(21)** mais les résultats étaient, là aussi, mitigés **(211)(212)**.

Deux méta-analyses récente (juillet et octobre 2015) **(213)(214)** retrouvaient que la **supplémentation en probiotique dans le dernier trimestre de grossesse, pendant l'allaitement et aux nourissons dans les premiers mois permettait de prévenir le risque relatif de survenue d'eczema**. Cependant aucun effet n'était démontré sur la prévention de l'asthme et la rhinite allergique.

Les effets de prévention d'une supplémentation en ***Lactobacillus rhamnosus GG*** pendant cette période critique persisteraient selon les dernières études plusieurs années après, et **en particulier chez les enfants nés par césarienne** **(215)(216)**.

Plusieurs études de Wickens et al., à plusieurs années d'intervalles l'une de l'autre, sur la même cohorte, suggèrent tout de même des résultats spectaculaires **(217)**. Un premier essai randomisé, à double aveugle et contrôlé par placebo, a été réalisé chez des nourrissons présentant un risque de maladie allergique. Les femmes enceintes ont été randomisées pour prendre ***Lactobacillus rhamnosus HN001*** (L rhamnosus), ***Bifidobacterium animalis subsp lactis souche HN019*** ou un **placebo** tous les jours de 35 semaines de gestation à 6 mois **en cas d'allaitement au sein**,

et leurs enfants ont été randomisés pour recevoir le même traitement de la **naissance à 2 ans.** Les nourrissons recevant ***L rhamnosus*** présentaient un **risque d'eczéma réduit de 51%** par rapport au placebo, mais ce n'était pas le cas pour ***B animalis subsp lactis***. Cependant le résultat n'était pas probant sur l'atopie en général. Par la suite la cohorte a été suivie plusieurs années et le **bénéfice de cette supplémentation initiale a été portée jusqu'à 4 ans (218) et 6 ans (219)**. La même équipe a voulu savoir si des résultats identiques étaient retrouvés en ne donnant les probiotiques qu'à la femme enceinte et il s'avère qu'une **supplémentation probiotique chez la mère sans supplémentation chez le nourrisson n'est pas efficace pour prévenir l'eczema dans le jeune âge**.

Le mécanisme d'action potentiel des probiotiques dans la prévention des maladies allergiques reste spéculatif **(220)**. Les données épidémiologiques et les études de cohortes observationnelles démontrent effectivement des différences de microbiome dans le tractus gastro-intestinal de l'atopique par rapport aux nourrissons non atopiques. On suppose donc que **les probiotiques pourraient jouer un rôle dans la modification et la régulation des réponses immunitaires au début de la vie**. Ceci peut-être via l'induction de cellules **T régulatrices** et une tolérance accrue conséquente aux allergènes ubiquitaires, ou via des réponses Th17 modifiées et/ou par un antigène de cellules dendritiques modulé présentant un potentiel dans la muqueuse du tractus gastro-intestinal **(221)(222)**.

Bien que des preuves formelles de la prévention de l'allergie par la supplémentation en probiotiques manquent encore, le panel de recommandations de la WAO (**World Allergy Organization**) suggère :

- **L'utilisation de probiotiques chez les femmes enceintes à risque élevé d'avoir un enfant allergique,**
- **L'utilisation de probiotiques chez les femmes qui allaitent des nourrissons présentant un risque élevé de développer une allergie,**
- **L'utilisation de probiotiques chez les nourrissons présentant un risque élevé de développer une allergie**. Cependant il est précisé que toutes les recommandations sont conditionnelles et étayées par des preuves de très faible qualité **(223)**.

c) Prématurité et prévention de l'Entérocolite Ulcéro-Nécrosante (ECUN) :

Une étude récente a montré que des **probiotiques**, donnés oralement à des enfants **prématurés de très petits poids de naissance et nourris au lait maternel**, entraînaient une **diminution significative de l'incidence des ECUN** mais aussi de leur sévérité **(224)**. Une autre étude, réalisée chez des nouveau-nés de moins de 1500g, a également montré une diminution de l'incidence et de la sévérité de l'ECUN grâce à la supplémentation par des probiotiques **(225)**. Certains auteurs ont affirmé que l'approche synbiotique, c'est-à-dire celle qui vise à combiner l'administration de prébiotiques à celle de probiotiques, pouvait potentialiser l'effet bénéfique **(226)**.

Une méta-analyse récente de la base Cochrane a **démontré que la supplémentation en probiotiques entéraux a réduit de manière significative l'incidence des ECUN graves** (stade II ou plus) (risque relatif typique (RR) **0.43**, intervalle de confiance à 95% (IC) de 0.33 à 0.56 - 20 études, 5529 nourrissons) **et de la mortalité** (RR typique: **0.65**, IC à 95% : 0.52 à 0.81 - 17 études, 5112 nourrissons). Cependant **aucune réduction significative de la sepsie nosocomiale n'a été observée.** Les essais inclus ne signalaient aucune infection

systémique par l'organisme probiotique supplémentaire **(186)**. La réduction de l'incidence a été démontrée **seulement pour la souche *Lactobacillus*** administrée seule ou avec un mélange de probiotiques. Les souches ***Bifidobacterium*** et ***Saccharomyces boulardii*** seules n'ont pas montré de résultat significatif quant à la baisse d'incidence d'ECUN grave.
Pour les résultats **sur la mortalité ce n'est que le mélange** de probiotiques et non les souches seules (même *Lactobacillus*) qui a montré un résultat significatif.

La supplémentation entérale de probiotiques prévient la mortalité grave et la mortalité toutes causes chez les nouveau-nés prématurés, au point que la pratique est maintenant recommandée de façon systématique chez le nouveau-né prématuré de plus de 1000g (227).

2. Prébiotiques et synbiotiques chez l'enfant

Une autre approche de la modification du microbiote de l'enfant peut être l'administration non pas de micro-organismes vivants (probiotiques) mais d'éléments favorisants leur croissance au sein de la muqueuse intestinale (prébiotique). Le panel d'étude sur les prébiotiques chez l'enfant est beaucoup plus limité que celui des probiotiques mais ils sont une piste intéressante.

Dans l'ensemble, **les préparations enrichies en prébiotiques** rendraient les selles plus molles et pourraient éventuellement réduire l'incidence d'infections gastro-intestinales et de diarrhées, réduire l'eczéma, diminuer le besoin d'un traitement antibiotique et augmenter le nombre de Bifidobactéries.
Cependant les méta-analyses récentes ne retrouvent **pas de résultats significatifs** et, à ce jour, il n'existe **aucune preuve solide permettant de recommander l'utilisation systématique de préparations enrichies de prébiotiques, sauf peut-être dans le cas de la constipation du nourrisson (228)**.
Une étude cependant montre des **résultats prometteurs de la supplémentation en HMOs sur la croissance et la morbidité** (en particulier broncho-pulmonaire) des nourrissons, mais mériterait d'être faite à plus grande échelle pour être réellement significative **(229)**.
Les résultats ne sont pas plus concluants quant à l'utilisation de synbiotiques **(230)**.

E. Étude des pratiques de compensation de la flore à la naissance

Les données récentes de la science sur le microbiote intestinal tendent à démontrer que **l'environnement bactérien à la naissance conditionne la flore intestinale ultérieure et peut être ainsi à l'origine, s'il ne s'avérait pas de nature optimale, de morbidités diverses répercutées sur l'enfance et à l'âge adulte.**
Il est donc naturel de se demander de quelle façon nous pouvons améliorer dans la pratique courante cette implantation à la naissance, fenêtre optimale pour une implantation durable de la flore, afin d'améliorer la morbidité future de ces enfants.

Plusieurs voies s'offrent à nous afin d'apporter la meilleure colonisation possible dès la naissance.

1. Naissance par voie basse

Bien sûr, la façon la plus naturelle et le meilleur moyen d'avoir une colonisation microbienne la plus adéquate est de **privilégier au maximum la naissance par voie basse.**
Sans remettre en question la nécessité de la césarienne, qui a sauvé un nombre considérable de vies et qui est parfois le seul recours possible afin d'assurer sécurité à la maman et au bébé, **l'influence du mode d'accouchement sur la colonisation bactérienne du nouveau-né doit interpeller les obstétriciens et les pédiatres**. L'attente d'une mise en route spontanée du travail doit rester l'approche privilégiée et le déclenchement du travail (qui augmente le risque de césarienne) ne devrait être fait qu'en dernier recours, ainsi que la césarienne.

Il existe encore de nos jours trop de césariennes médicalement injustifiées. Or, si la connaissance de son influence sur le microbiote et la santé future de l'enfant était prise en compte que ce soit du point de vue des professionnels de santé comme des mamans (parfois demandeuses), peut-être que le nombre de ces césariennes injustifiées diminuerait.

Bien entendu il faut, pour que l'avantage de la naissance par voie basse sur la **flore** du nouveau-né soit optimale, que celle **de la maman ne soit pas altérée** au moment de l'accouchement, la flore rectovaginale maternelle étant le déterminant essentiel de la qualité de la flore bactérienne colonisatrice du nouveau-né **(16)(231)**. Il est important de préserver sa diversité en **évitant de donner à la mère dans la période périnatale des antibiotiques à large spectre** qui la modifient significativement.

Si celle-ci est indispensable, elle doit être basée sur la recherche d'un **spectre d'action le plus étroit possible**, tenant compte des recommandations les plus adéquates en la matière et l'antibiothérapie doit être la moins prolongée possible.
Il ne convient pas ici de remettre en question **l'antibioprophylaxie per partum** vis-à-vis de *Streptococcus agalactiae* qui **est indispensable dans la prévention** de l'infection néonatale précoce pour ce germe. Cependant, il y a lieu de recommander pour ce choix l'antibiotique avec le spectre le plus étroit possible. Ce germe reste parfaitement sensible à la **pénicilline** qui doit être recommandée chez les mères porteuses du germe à la naissance et qui ne présentent pas d'allergie à ce produit.

2. Allaitement

L'autre voie majeure afin d'assurer une flore optimale est lorsque le nouveau-né est exclusivement nourri au sein, ce qui entraîne une maturation lente et progressive de la muqueuse intestinale et du système immunitaire inné. Il faut donc considérablement **encourager l'allaitement exclusif prolongé**.

Jusqu'au début du XXIème siècle, la croyance était que le lait maternel était stérile, aujourd'hui il est reconnu que c'est une **source considérable de bactéries commensales** (en effet le lait de mère en bonne santé contient 10^9 micro-organismes par litre environ **(232)**) et donc de probiotiques **jouant un rôle clé dans la mise en place du microbiote intestinal du nouveau né**, du **système immunitaire**, et de la **prévention contre les organismes pathogènes**.

En dehors des bactéries, le lait humain est caractérisé par **la présence unique de l'« human milk oligosaccharides » (HMOs)** qui est une source majeure d'énergie pour les bactéries intestinales **(233)**. Il contient aussi de **nombreux facteurs anti-microbiens** comme les lysozymes, lactoferrine et IgA sécrétoires influençant la sélection du microbiote intestinal.
La colonisation par les germes du lait maternel, est probablement le meilleur moyen d'assurer une interface de qualité entre les bactéries et l'épithélium intestinal (234)(235)(236).

Bien que les formules infantiles tendent à se rapprocher du lait humain (notamment avec l'ajout des HMOs dernièrement) nous sommes encore loin de pouvoir en trouver une alternative. Celui-ci contient de multiples **prébiotiques, probiotiques et facteurs immunitaires** entre autres, modulant le microbiote intestinal de l'enfant et qui sont difficiles à reproduire.
Il convient donc **d'éviter autant que possible les allaitements mixtes et/ou d'éviter l'administration en maternité de compléments de préparation pour nourrisson chez des mères qui désirent allaiter.** Dans ces conditions, l'acquisition typique d'une flore optimale est moins évidente.

Lorsque l'allaitement maternel est impossible ou non souhaité, **l'ajout de prébiotiques dans le lait artificiel pourrait favoriser le développement des bifidobactéries (237)**. Il faut se rappeler toutefois que la propriété bifidogène du lait maternel provient avant tout de la combinaison d'un grand nombre de prébiotiques complexes, associés à un grand nombre de facteurs de croissance qui potentialisent leurs effets sur la flore d'implantation. **Si l'adjonction de prébiotiques dans le lait artificiel constitue une approche intéressante, elle ne peut en aucun cas supplanter l'intérêt de l'allaitement maternel exclusif en termes d'action bifidogène (11)**.

3. Actions pendant la grossesse.

L'alimentation de la mère pendant la grossesse peut influencer le microbiote intestinal de l'enfant à la naissance.
Une étude a montré chez le rat que la consommation excessive **d'acides gras insaturés chez la mère entrainait une inflammation de bas grade chez le bébé**. Quand il est donné une supplémentation par **prébiotique** (par *Jussara* ou *Euterpe edulis*, une sorte de palmier) pendant la grossesse et l'allaitement chez la souris, il est observé une **régression des effets délétères des acides gras insaturés** et une augmentation des ***Lactobacillus spp*** chez la progéniture **(238)**.
D'autres études ont démontrées qu'une **alimentation maternelle sans gluten** augmente le nombre *d'Akkermansia, Proteo bacteria* dans le microbiote intestinal de la descendance, qui est **anti-inflammatoire et réduit l'incidence de diabète (239)**.
Il a aussi été montré qu'une mauvaise alimentation chez la maman ou dans la petite enfance peut conduire à l'établissement d'une flore intestinale défecteuse **(240)**.

Il a été démontré qu'en supplémentant les mères enceintes avec une souche de ***L. rhamnosus GG*, cette souche était transmise au nouveau né pendant au moins 6 à 24 mois.** De plus **les nouveaux-nés dont la mère a reçu *L. rhamnosus GG* durant le dernier trimestre de grossesse avaient un taux de colonisation supérieur en Bifidobacterium** en comparaison avec ceux dont la mère a reçu un placebo **(241)**. Cependant, dans une seconde étude, *L. rhamnosus GG* a échoué à

moduler positivement la diversité microbienne malgré la promotion d'un profil bénéfique de Bifidobacterium **(242).**

Différentes études randomisées ont démontré que la supplémentation maternelle en probiotique pendant la grossesse et l'allaitement réduirait l'incidence de la dermatite atopique chez ces enfants (voir chapitre probiotiques).
Une explication possible à cet effet serait que l'administration de probiotiques pendant la grossesse et/ou l'allaitement pourrait **influencer positivement un profil de cytokines particulier dans le lait maternel et augmenter le nombre d'IgA intestinal chez l'enfant, qui favorise une réponse immunitaire de type Th1, anti-inflammatoire (243)**.

En plus des probiotiques, l'administration de **prébiotique** est lui aussi prometteur en augmentant la réponse immunitaire les actions bénéfiques du microbiote intestinal sur la santé.
Des études **chez l'animal ont** montré que la supplémentation en **prébiotiques** pendant la grossesse et l'allaitement confère des avantages à la progéniture, notamment une **modulation du gain de poids indépendamment de l'apport, une augmentation de la longueur du côlon, de la masse musculaire, de la masse osseuse et une incidence réduite des symptômes d'allergies et d'asthme (244)**.

Les études sur les humains sont limitées mais la **supplémentation en prébiotiques** (plus particulièrement en certains oligosaccharides), **augmente** de façon significative le nombre de ***Bifidobacterium spp*.** dans les selles maternelles et plus particulièrement ***Bifidobacterium longum***. Cependant cet effet bifidogène n'est pas transmis à la descendance **(245).**

4. Vaginal seeding

Le « vaginal seeding » ou ensemencement vaginal, est une **technique consistant à inoculer au nouveau-né le microbiote vaginal de la mère directement après l'accouchement par césarienne** afin de mimer du point de vu microbiotique le passage vaginal, naturel, de l'enfant. Ce n'est pas une procédure techniquement exigeante, elle est donc facile à mettre en œuvre dans les maternités.

Dans le premier article publié sur le sujet, une **gaze stérile imbibée de solution saline normale était insérée dans le vagin une heure avant la césarienne**. Il a été retiré en préopératoire et stocké dans un récipient stérile jusqu'à ce que le bébé soit né, après quoi le **tampon de gaze est essuyé sur le bébé, en commençant par la bouche et le visage suivi par le reste du corps (246).**

L'étude a montré que **les enfants nés par césarienne exposés aux fluides vaginaux** (selon protocole) **ont une flore se rapprochant des nouveau-nés nés par voie basse en particulier dans la première semaine de vie** (enrichissement précoce de Lactobacilles suivit d'une prolifération de Bactéroides à partir de la deuxième semaine), ce qui n'est pas observé chez les nouveau-nés nés par césarienne non exposés aux fluides vaginaux.

Le microbiote intestinal des nouveaux nés dans l'étude est resté distinct de celui des adultes et ce même à 1 mois de vie. Par contre le microbiote cutané et oral est plus semblable à celui d'un adulte après la première semaine de vie dans les 3 groupes. (**tous les enfants étaient allaités en mixte ou exclusif** : pas de différence

démontrée sur la flore jusqu'à 4 mois d'un allaitement exclusif ou mixte lors d'une étude récente **(247)** donc les différences observées ne sont pas dues à des différences d'allaitement).
Bien que les échantillons soient restreints, l'exposition des bébés nés par césarienne aux fluides vaginaux par compresse stérile imbibée, permet une restauration partielle de leur microbiote. La restauration incomplète peut être expliquée en partie par la distance de transfert entre la gaze et le bébé et les antibiotiques administrés pendant la césarienne. Par contre il n'y a pas de différence de diversité bactérienne entre les mamans ayant reçu une antibiothérapie et les autres.
Bien que ces résultats apportent une piste prometteuse afin de rétablir un microbiote optimal chez les bébés nés par césarienne, **l'étude demande à être faite à plus grande échelle et une exposition répétée à la gaze pourrait en théorie apporter de meilleurs résultats de restauration.**

Une autre étude clinique est justement en cours par le Pr Nizard à La pitié Salpêtrière à Paris (sur 120 bébés nés par césarienne) **(248)**.

Discussion sur le vaginal seeding :

L'ensemencement vaginal suscite de plus en plus d'intérêt dans le monde scientifique, tant dans les médias que chez les femmes enceintes**. Sous la pression croissante des obstétriciens et des futures mères, en novembre 2016, l'American College of Obstetricians and Gynecologists (249) a publié un avis de pratique sur la procédure d'ensemencement vaginal**. Leur conclusion était que, bien que les avantages de l'ensemencement vaginal soient biologiquement plausibles, il n'existe **toujours pas de preuve à l'appui de leur utilisation**, basée sur le manque de données de sécurité relatives aux risques et aux dommages potentiels pour le bébé. Théoriquement, le transfert de certains agents pathogènes asymptomatiques chez la mère (« *streptocoque du groupe B, virus de l'herpès simplex, Chlamydia trachomatis et Neisseria gonorrhea*) pourrait être responsable de graves conséquences néfastes pour les bébés.
Bien entendu il est évident que **cette pratique ne peut se faire en cas d'infection** par le VIH, l'HBV ou l'HCV ou autre maladie sexuellement transmissible connue chez la mère.

De la même façon, une publication d'un éditorial du *British Medical Journal*, signé d'un petit groupe de spécialistes dirigés par Aubrey J. Cunnington (Section of Paediatrics, Department of Medicine, Imperial College London) se pose la même question : **les professionnels de la santé doivent-ils s'associer (voire recommander) à cette pratique de plus en plus populaire, mais dont ni les bénéfices ni l'innocuité ne sont prouvés ? (250)**
Les auteurs du *British Medical Journal* observent que la procédure est **simple et assez peu coûteuse** et rappellent les études épidémiologiques et les méta-analyses montrant que l'accouchement par césarienne est associé à une légère augmentation du risque d'obésité, d'asthme et de maladies auto-immunes, des maladies elles-mêmes associées à des altérations dans le microbiote. Ils estiment d'autre part que des essais cliniques s'imposent, qui réclameront de longues années de suivi avant de pouvoir conclure. Il importe, selon eux, d'évaluer le risque pour le nouveau-né ainsi « ensemencé » de contracter des infections graves, liées à une exposition à des agents pathogènes et commensaux vaginaux, via une mère asymptomatique. **Un essai clinique est en cours (251)**.

5. Probiotiques :

Les mécanismes par lesquels les probiotiques exercent leurs effets positifs sur l'hôte font l'objet de nombreuses études précliniques et cliniques et comprennent tous les éléments suivants :

- Amélioration de la composition microbienne intestinale,
- Préservation de sa stabilité,
- **Compétition** avec les agents pathogènes pour les nutriments, croissance et adhésion,
- Renforcement de la barrière intestinale muqueuse,
- Effet anti-inflammatoire et
- Modulation du système immunitaire **(117)**.

Leur action bénéfique dans certaines pathologies a été démontrée (voir paragraphe probiotique) et ils sont aujourd'hui très étudiés dans diverses pathologies chez l'enfant, plutôt de façon préventive, par la modulation des effets physiologiques que le microbiote a sur le corps.

Il a été établi que des probiotiques spécifiques pouvaient modifier la composition de la flore intestinale de l'enfant de façon prolongée et ce plusieurs mois après leur ingestion (à la différence de l'adulte) ; **ils sont donc aussi une voie à envisager pour permettre l'établissement d'un microbiote optimal à la naissance**, notamment chez les bébés nés par césarienne, et ce en dehors de toute pathologie.

A l'heure actuelle, il n'y a **pas eu d'étude de supplémentation systématique** des nouveau-nés nés par césarienne afin de pallier à la dysbiose résultant de ce mode d'accouchement. Les études se portent encore sur l'effet sur le microbiote du nouveau-né (en termes d'implantation et de rémanence des souches) d'une telle supplémentation.

Une étude de Garcia Rodenas et al. **(252)** visait à évaluer la réponse du microbiote infantile des nouveau-nés nés par césarienne à une préparation contenant *Lactobacillus reuteri DSM 17938*.
Les nouveau-nés venus au monde par césarienne et par voie vaginale ont été randomisés pour recevoir soit la préparation témoin, soit la préparation contenant *Lactobacillus reuteri* dans les 72 h suivant la naissance et les selles les échantillons ont été collectés à l'âge de 2 semaines et 4 mois. Les auteurs ont pu démontrer que **l'alimentation avec une formule contenant *Lactobacillus reuteri DSM 17938* augmente spécifiquement l'abondance de Lactobacillus chez les nourrissons nés par voie vaginale** et **module fortement le microbiote chez les bébés nés par césarienne**, en induisant un **changement du profil global** et de l'abondance des taxons **vers la composition de l'accouchement vaginal**.

Un essai clinique très récent (juin 2018) randomisé en double aveugle, contre placebo, a justement voulu savoir si une supplémentation en probiotiques pouvait atténuer les effets de l'utilisation d'antibiotiques ou de la césarienne sur le microbiote infantile **(253)**. Les mères ont reçu un probiotique multi-espèces, constitué de ***Bifidobacterium breve Bb99*** ($2x10^8$ CFU), ***Propionibacterium freundenreichii subsp. shermanii JS*** ($2×10^9$ CFU), ***Lactobacillus rhamnosus Lc705*** ($5×10^9$ CFU) et ***Lactobacillus rhamnosus GG*** ($5×10^9$ CFU) (N = 168 nourissons allaités et 31 nourris au lait maternisé), ou un placebo (N = 201 nourrissons allaités et 22 nourris au lait maternisé) pendant la grossesse, et les nourrissons ont reçu le même

supplément. Des échantillons fécaux des nourrissons ont été collectés à **3 mois** et analysés à l'aide d'approches taxonomiques, métagénomiques et métaprotéomiques.

Résultats : Le supplément probiotique a eu un impact global fort sur la composition du microbiote, **mais l'effet dépend du régime alimentaire du nourrisson**. **Seuls les nourrissons allaités ont présenté l'augmentation attendue des bifidobactéries et la réduction des protéobactéries et des Clostridia**. Dans le **groupe placebo**, le mode de naissance et l'utilisation d'antibiotiques étaient significativement associés à une modification de la composition et des fonctions du microbiote, en particulier une **réduction de l'abondance de Bifidobacterium**. Dans le **groupe probiotique**, **les effets des antibiotiques et du mode d'accouchement ont été complètement éliminés ou réduits**.

Ces résultats indiquent **qu'il est possible de corriger les modifications non désirées de la composition et de la fonction du microbiote causées par des traitements antibiotiques et/ou une césarienne en complémentant les nourrissons d'un mélange de probiotiques combiné à l'allaitement maternel au moins partiel.**

6. Transplantation fécale

La transplantation fécale est un autre moyen de rétablir le microbiote intestinal en cas de dysbiose. Bien que les résultats soient spectaculaires (notamment dans le traitement des diarrhées à *Clostridium Difficile*), j'ai choisi de ne pas parler de cette méthode, qui me semble trop radicale pour être appliquée chez des nouveau-nés en bonne santé afin de moduler le microbiote résultant d'une dysbiose due au mode d'accouchement.
De plus cette méthode ne pourrait être reproduite de façon systématique à la naissance.

Les résultats des études sur le sujet paraissent prometteurs mais sont limités au traitement de certaines affections graves qui ne sont pas le sujet de cette thèse.

DISCUSSION :

L'importance du microbiote dans la santé de l'hôte ne fait à l'heure actuelle plus aucun doute.

Son équilibre est primordial pour un bon nombre de fonctions physiologiques et les dysbioses sont impliquées dans de nombreuses maladies notamment métaboliques et immunitaires.

Pourtant cet équilibre est fragile et est soumis à de nombreux facteurs.

F. Biais des études

1. Césarienne

La modernisation de l'accouchement et plus particulièrement la naissance par césarienne est à l'origine d'une **dysbiose néonatale pouvant favoriser les maladies.**

Comme nous l'avons vu, les enfants nés par césarienne sont plus susceptibles de développer des problèmes de santé dans l'enfance tel que l'obésité, l'asthme, l'atopie... L'augmentation de l'incidence de ces problèmes en cas de césarienne serait en partie expliqué par la dysbiose qui résulte de ce mode d'accouchement.

Cependant il existe **un biais important** dans les différentes études portant sur le sujet. En effet, les césariennes sont le plus souvent nécessaires dans les grossesses pathologiques ou chez des mères ayant déjà de plus gros problèmes de santé que la population générale et **les différences d'incidence de ses pathologies entre les nouveau-nés nés par voie basse et par césarienne pourraient être grandement influencées par la ou les pathologies ayant fait poser l'indication de la césarienne.** Le lien entre obésité et césarienne en est un bon exemple.

Plusieurs études retrouvent en effet un lien entre césarienne et augmentation de l'obésité dans l'enfance. Cependant, il y a statistiquement plus de césarienne chez les mères obèses ce qui biaise les résultats.

2. Vaginal seeding et allaitement

Nous avons vu dans cette thèse plusieurs moyens de rétablissement du microbiote à la naissance. Le **vaginal seeding bien que très prometteur ne peut s'appliquer dans les situations d'IST** symptomatiques ou non et exclut donc une partie de la population générale, d'autant plus que la césarienne peut justement avoir été décidée pour ce motif (VIH, HSV…).

De même, **l'allaitement maternel n'est malheureusement pas encore assez répandu en France** alors que son bénéfice sur la santé n'est plus à démontrer. En effet en 2013, la part des nourrissons allaités à la naissance s'élève à 66 %. Elle n'est plus que de 40 % à 11 semaines, 30 % à 4 mois et 18 % à 6 mois.

Si la pratique de l'allaitement a beaucoup progressé depuis les années 1990, elle est stable depuis une dizaine d'années et se situe à un niveau inférieur à celui de nombreux pays voisins notamment dans les pays scandinaves où plus de 95 % des enfants sont allaités à la naissance **(254)**.

La césarienne est associée à des taux d'allaitement plus bas en partie du fait des difficultés d'exécution (douleur, séparation mère-enfant, alitement…).
Donc l'allaitement, qui est très bénéfique pour l'établissement optimal du microbiote intestinal à la naissance, ne concerne là aussi qu'une partie de la population.

3. Choix et coût des probiotiques

Dans ces cas là, **quand l'allaitement ou le vaginal seeding ne sont pas possibles ou voulus, la modulation du microbiote peut se faire par l'administration de probiotique**s à la fin de la grossesse et/ou à la naissance et dans les mois qui suivent.

Cependant cette pratique se heurte à plusieurs difficultés :

- Il existe un **très grand nombre de bactéries commensales** composant la flore intestinale de l'être humain. Bien que certaines bactéries spécifiques aient montré un intérêt sûr dans certaines pathologies, il nous reste de nombreuses autres souches et fonctions à explorer.
  Nous avons vu que les effets des probiotiques différaient en fonction des souches utilisées. Aussi la supplémentation systématique des nouveau-nés nés par césarienne se heurte à la difficulté de savoir **quelle souche utiliser et en quelle quantité.**
  De nombreux chercheurs essaient de déterminer à l'heure actuelle un microbiote « normal », « modèle », « optimal » qui donnerait une indication, grâce à un test standardisé, des souches bactériennes à utiliser dans telle ou telle situation, mais **le microbiote évolue avec l'individu** et bien qu'ayant des caractéristiques communes à tous, il est, **de la même manière que les empreintes digitales, unique et propre à chacun**.

Pour le cas du nouveau-né né par césarienne, il a été démontré que les **Bifidobactéries et les Lactobacilles** étaient en quantité moindre par rapport aux nourissons nés par voie basse. Ces deux genres bactériens seraient donc ceux à privilégier en cas de supplémentation systématique.

- Les probiotiques ne sont actuellement pas considérés comme médicaments mais comme compléments alimentaires, à ce titre il n'y a pas de remboursement de la sécurité sociale.
  Or le prix d'une boîte de probiotique peut-être un gros frein à son utilisation prolongée.

G. Synthèse des études et discordance avec l'état des lieux des pratiques

Cette thèse a dégagé **l'importance et l'intérêt d'un rétablissement précoce du microbiote intestinal** chez le prématuré, chez le nouveau-né non allaité, ou à risque d'allergie, ou s'il existe une prise d'antibiotique chez la mère et/ou chez le nourrisson, et bien sûr **chez le nouveau-né né par césarienne.**

Pourtant j'ai été confrontée à la **méconnaissance dans le monde médical** de cette importante voie thérapeutique de rétablissement d'un microbiote équilibré dans les cas de dysbioses, que ce soit par vaginal seeding ou par supplémentation.
Ainsi je n'ai pas trouvé facilement de directeur de thèse pour ce sujet qui n'a pas semblé intéresser au premier abord.

J'ai trouvé plusieurs études sur le vaginal seeding et cette technique est utilisé actuellement dans plusieurs maternités en France. Malheureusement elle n'est pas encore assez encadrée et ne fait pas l'unanimité. Il serait intéressant de la proposer dans toutes les maternités en sélectionnant les patientes exempte de micro-organismes pathogènes par prélèvement vaginal et en améliorant la technique par des tamponnements de gaze répétés.

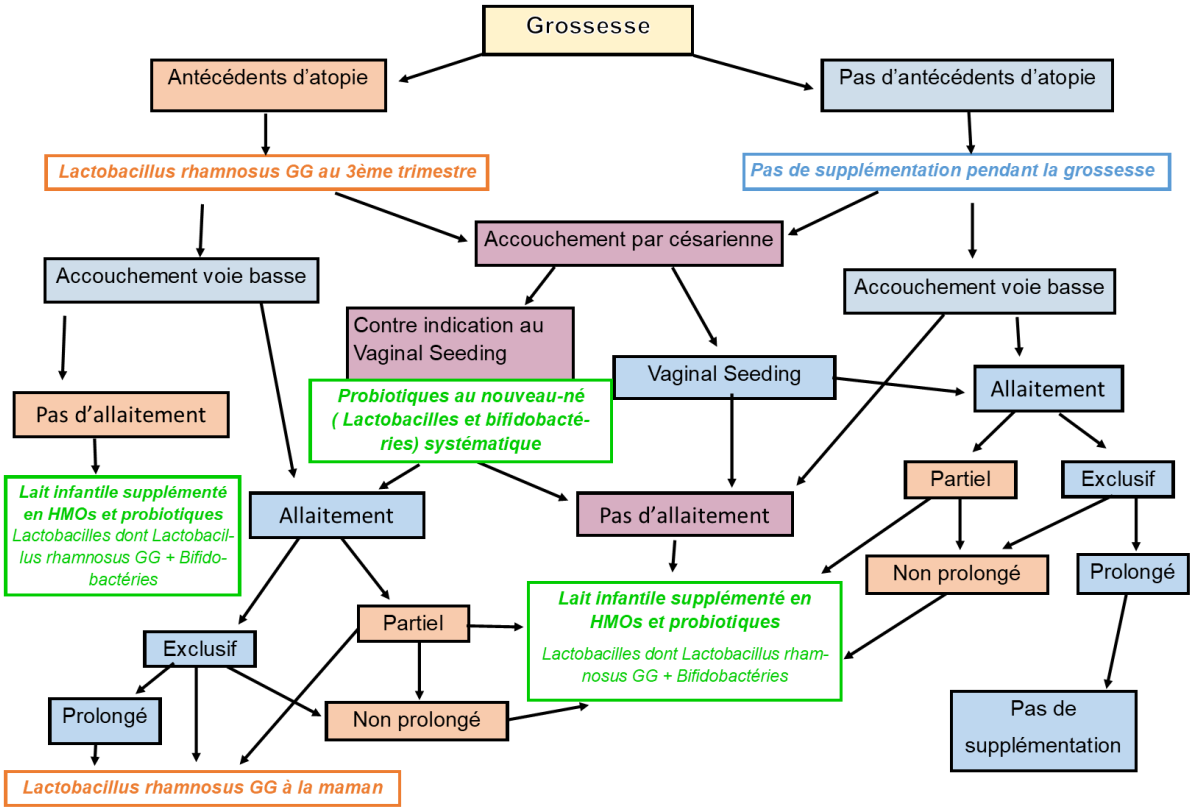
Par ailleurs je n'ai trouvé qu'une seule étude sur l'intérêt de rétablir une flore optimale chez tous les nouveau-nés nés par césarienne et celle-ci est très récente (2018).

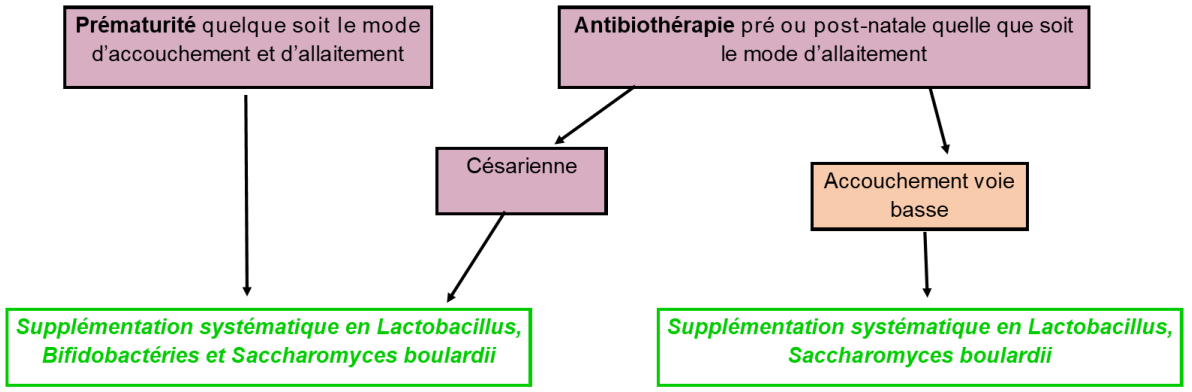
On peut donc s'étonner que devant les bénéfices démontrés d'une supplémentation en probiotiques chez le prématuré, au point qu'on en recommande la supplémentation systématique, on n'ait pas étudié son bénéfice chez le nouveau-né né par césarienne.

Le non remboursement, la difficulté du choix du bon mélange de probiotiques, de la durée d'administration et son moindre intérêt s'il y a un allaitement prolongé (qui permet à lui seul un rétablissement presque équivalent) peuvent l'expliquer en partie.

Il serait intéressant de mettre en place des protocoles adaptés aux différentes situations. Afin de répondre à cette dernière question, voici une ébauche de protocoles de supplémentation qui pourraient être adaptés à la pratique.

H. Proposition de diagrammes de supplémentation de la mère et/ou du nourisson en fonction des conditions de naissance





CONCLUSION

Le microbiote évolue depuis des millions d'années aux côtés de l'être humain et l'équilibre de cette symbiose est soumise à de nombreux facteurs.

Depuis l'origine de l'homme, la naissance par voie basse et l'allaitement étaient les seules voies possibles pour la naissance et la croissance de l'enfant. Notre vie moderne a profondément modifié ces pratiques, perturbant ainsi l'harmonie préexistente entre l'hôte et son microbiote, pouvant parfois être à l'origine de réelles dysbioses influançant aussi bien la santé post-natale précoce que celle à long terme.

La naissance est un moment clé dans l'histoire de cette symbiose et les voies naturelles que sont l'accouchement par voie basse et l'allaitement, doivent être privilégiées au maximum.

Il arrive cependant que des nourrissons soient privés de l'une ou l'autre de ces voies, ce qui entraîne de profondes modifications de la composition et de la formation du microbiote, avec un impact futur négatif sur la santé, en grande partie lié au rôle du microbiote dans la mise en place de notre système immunitaire.

Nous ne sommes certainement pas en mesure d'imiter la nature, cependant nous avons à notre disposition aujourd'hui, plusieurs moyens de pallier à ces manques, afin de donner à chacun le meilleur départ possible dans la vie.

Les découvertes récentes sur le microbiote et les conséquences de son déséquilibre sur la santé nous montre qu'il existe un réel intérêt à le rétablir en cas de dysbiose et ce, dès la naissance. La césarienne étant une cause majeure de dysbiose néonatale, le rétablissement de la flore intestinale des nouveau-nés venant au monde par cette voie est un véritable enjeu thérapeutique, pouvant influencer la santé future de la population générale et pourrait être considéré comme un défi de santé publique.

La recherche dans le domaine de la supplémentation des nouveau-nés en cas de céarienne n'en est qu'à ses balbutiements, se heurtant à de nombreux problèmes logistiques et techniques notamment sur les types de souches à utiliser et leur dosage. Cependant, c'est un domaine qui mérite une grande attention et qui, je pense, est en plein essor. Actuellement, les connaissances au sujet du microbiote et de son importance pour le nouveau-né sont peu connues dans la population générale mais aussi dans le corps médical en France et mériteraient d'être mieux considérées.

Ces découvertes nécessitent des études cliniques à grande échelle afin de pouvoir, dans le futur, en tirer des protocoles standardisés qui pourront être appliqués de façon systématique dans les maternités.

Qui sait, peut-être dans le futur, au même titre que la vitamine D dans la prévention du rachitisme, les probiotiques pourraient être administrés en préventif, dès les premiers jours de vie, non seulement chez les enfants nés par césarienne, mais pourquoi pas aussi chez tous les nouveau-nés ?

BIBLIOGRAPHIE

1. Suau A, Bonnet R, Sutren M, Godon J-J, Gibson GR, Collins MD, et al. Direct Analysis of Genes Encoding 16S rRNA from Complex Communities Reveals Many Novel Molecular Species within the Human Gut. Appl Environ Microbiol. 1 nov 1999;65(11):4799-807.

2. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. Science. 2 juin 2006;312(5778):1355-9.

3. Leclerc M, Juste C, Blottière H, Doré J. Microbiote intestinal : un univers méconnu. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 1 avr 2007;42:22-7.

4. service médico-scientifique PiLeJe. Le microbiote intestinal dans tous ses états [Internet]. [cité 24 nov 2018]. Disponible sur: http://pro.groupepileje.fr/IMG/pdf/lettre-scientitique-microbiote-lsmicrobiote02-hd.pdf

5. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. Science (New York, NY). 10 juin 2005;308(5728):1635.

6. Zoetendal EG, Akkermans ADL, Vos WMD. Temperature Gradient Gel Electrophoresis Analysis of 16S rRNA from Human Fecal Samples Reveals Stable and Host-Specific Communities of Active Bacteria. Appl Environ Microbiol. 1 oct 1998;64(10):3854-9.

7. Woodmansey EJ. Intestinal bacteria and ageing. Journal of Applied Microbiology. 1 mai 2007;102(5):1178-86.

8. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The Placenta Harbors a Unique Microbiome. Sci Transl Med. 21 mai 2014;6(237):237ra65.

9. Hooper LV, Macpherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. Nature Reviews Immunology. mars 2010;10(3):159-69.

10. Orrhage K, Nord CE. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants. Acta Paediatrica. 88(s430):47-57.

11. Langhendries J-P. Colonisation bactérienne de l'intestin dans l'enfance: pourquoi y accorder autant d'importance? Archives de Pédiatrie. 1 déc 2006;13(12):1526-34.

12. Guaraldi F, Salvatori G. Effect of Breast and Formula Feeding on Gut Microbiota Shaping in Newborns. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2012 [cité 18 déc 2018];2. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2012.00094/full

13. Goulet O. La flore intestinale : un monde vivant à préserver. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. 1 mai 2009;22(3):102-6.

14. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature. sept 2012;489(7415):220-30.

15. Cummings JH, Antoine J-M, Azpiroz F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Calder PC, et al. PASSCLAIM1—Gut health and immunity. Eur J Nutr. 1 juin 2004;43(2):ii118-73.

16. Mändar R, Mikelsaar M. Transmission of mother's microflora to the newborn at birth. Biol Neonate. 1996;69(1):30-5.

17. Rautava S, Ruuskanen O, Ouwehand A, Salminen S, Isolauri E. The Hygiene Hypothesis of Atopic Disease—an Extended Version. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 1 avr 2004;38(4):378-88.

18. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine. Science. 25 mars 2005;307(5717):1915-20.

19. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular Analysis of Commensal Host-Microbial Relationships in the Intestine. Science. 2 févr 2001;291(5505):881-4.

20. Collins MD, Gibson GR. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. Am J Clin Nutr. 1 mai 1999;69(5):1052s-1057s.

21. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. The Lancet. 7 avr 2001;357(9262):1076-9.

22. Murch SH. Toll of allergy reduced by probiotics. The Lancet. 7 avr 2001;357(9262):1057-9.

23. Bach J-F. The Effect of Infections on Susceptibility to Autoimmune and Allergic Diseases. New England Journal of Medicine. 19 sept 2002;347(12):911-20.

24. Warner JO. The early life origins of asthma and related allergic disorders. Archives of Disease in Childhood. 1 févr 2004;89(2):97-102.

25. Turnbaugh PJ, Stintzi A. Human Health and Disease in a Microbial World. Front Microbiol [Internet]. 16 sept 2011;2. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3174398/

26. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. La Revue de Médecine Interne. 1 juin 2016;37(6):418-23.

27. CDU-HGE. Microbiote et immunité intestinale. In: LES FONDAMENTAUX DE LA PATHOLOGIE DIGESTIVE [Internet]. Editions Elesevier-Masson. 2014 [cité 18 déc 2018]. Disponible sur:

https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf

28. De La Cochetière MF, Durand T, Lepage P, Bourreille A, Galmiche JP, Doré J. Resilience of the dominant human fecal microbiota upon short-course antibiotic challenge. J Clin Microbiol. nov 2005;43(11):5588-92.

29. Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. Proc Natl Acad Sci USA. 26 nov 2002;99(24):15451-5.

30. Alam M, Midtvedt T, Uribe A. Differential cell kinetics in the ileum and colon of germfree rats. Scand J Gastroenterol. mai 1994;29(5):445-51.

31. Wrzosek L, Miquel S, Noordine M-L, Bouet S, Chevalier-Curt MJ, Robert V, et al. Bacteroides thetaiotaomicron and Faecalibacterium prausnitziiinfluence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. BMC Biology. 21 mai 2013;11(1):61.

32. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How Host-Microbial Interactions Shape the Nutrient Environment of the Mammalian Intestine. Annual Review of Nutrition. 2002;22(1):283-307.

33. Gérard P, Bernalier-Donadille A. Les fonctions majeures du microbiote intestinal. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 1 avr 2007;42:28-36.

34. Wostmann BS, Larkin C, Moriarty A, Bruckner-Kardoss E. Dietary intake, energy metabolism, and excretory losses of adult male germfree Wistar rats. Lab Anim Sci. févr 1983;33(1):46-50.

35. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci U S A. 2 nov 2004;101(44):15718-23.

36. Gérard P. Microbiote intestinal et lipides : impact sur la santé humaine. OCL. 1 juill 2012;19(4):223-7.

37. Bernalier-Donadille A. Activités métaboliques du microbiote intestinal humain. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 1 sept 2010;34(4, Supplement 1):17-23.

38. He B, Xu W, Santini PA, Polydorides AD, Chiu A, Estrella J, et al. Intestinal bacteria trigger T cell-independent immunoglobulin A(2) class switching by inducing epithelial-cell secretion of the cytokine APRIL. Immunity. juin 2007;26(6):812-26.

39. Langhendries JP. Prévention de l'allergie : et si tout (ou presque) se jouait à la naissance ? Archives de Pédiatrie. 1 oct 2001;8(10):1037-41.

40. Ivanov II, Frutos R de L, Manel N, Yoshinaga K, Rifkin DB, Sartor RB, et al. Specific Microbiota Direct the Differentiation of IL-17-Producing T-Helper Cells in the Mucosa of the Small Intestine. Cell Host & Microbe. 16 oct 2008;4(4):337-49.

41. Vaishnava S, Behrendt CL, Ismail AS, Eckmann L, Hooper LV. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. PNAS. 30 déc 2008;105(52):20858-63.

42. Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. Nature Reviews Immunology. juin 2004;4(6):478-85.

43. Pickard KM, Bremner AR, Gordon JN, MacDonald TT. Immune responses. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 1 avr 2004;18(2):271-85.

44. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of Commensal Microflora by Toll-Like Receptors Is Required for Intestinal Homeostasis. Cell. 23 juill 2004;118(2):229-41.

45. Aderem A, Ulevitch RJ. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. Nature. 17 août 2000;406:782-7.

46. Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H, et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. Nature. déc 2000;408(6813):740-5.

47. Dabbagh K, Lewis DB. Toll-like receptors and T-helper-1/T-helper-2 responses. Current Opinion in Infectious Diseases. juin 2003;16(3):199.

48. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, Leung JM, Cho I, et al. Altering the Intestinal Microbiota during a Critical Developmental Window Has Lasting Metabolic Consequences. Cell. 14 août 2014;158(4):705-21.

49. Gras-Le Guen C, Launay E, Caillon J. Microbiote intestinal et antibiothérapie périnatale. Revue Francophone des Laboratoires. 1 mars 2015;2015(470):39-42.

50. Olszak T, An D, Zeissig S, Vera MP, Richter J, Franke A, et al. Microbial Exposure During Early Life Has Persistent Effects on Natural Killer T Cell Function. Science. 27 avr 2012;336(6080):489-93.

51. Delneste Y, Donnet-Hughes A, Schimin EJ. Functional Foods: Mechanisms of Action on Immunocompetent Cells. Nutrition Reviews. 1998;56(1):S93-8.

52. Björkstén, Naaber, Sepp, Mikelsaar. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. Clinical & Experimental Allergy. 1999;29(3):342-6.

53. Candela M, Perna F, Carnevali P, Vitali B, Ciati R, Gionchetti P, et al. Interaction of probiotic Lactobacillus and Bifidobacterium strains with human intestinal epithelial cells: adhesion properties, competition against enteropathogens and modulation of IL-8 production. Int J Food Microbiol. 31 juill 2008;125(3):286-92.

54. Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. Nature. 27 janv 2011;469(7331):543-7.

55. Hooper LV, Stappenbeck TS, Hong CV, Gordon JI. Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity. Nature Immunology. mars 2003;4(3):269-73.

56. Al-Asmakh M, Anuar F, Zadjali F, Rafter J, Pettersson S. Gut microbial communities modulating brain development and function. Gut Microbes. 14 juill 2012;3(4):366-73.

57. Douglas-Escobar M, Elliott E, Neu J. Effect of Intestinal Microbial Ecology on the Developing Brain. JAMA Pediatr. 1 avr 2013;167(4):374-9.

58. Fond G. Le microbiote intestinal gouverne-t-il notre cerveau ? Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique. 1 oct 2018;176(8):824-30.

59. Microbiote: des bonnes bactéries pour la vie, tout se joue avant 3 ans [Internet]. LExpress.fr. 2017 [cité 21 déc 2018]. Disponible sur: https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/microbiote-des-bonnes-bacteries-pour-la-vie-tout-se-joue-avant-3-ans_1955069.html

60. TATA Marie-Clémence. Autisme et microbiote intestinal. [Thèse du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]: UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Université de Montpellier; 2016.

61. Orešič M, Seppänen-Laakso T, Yetukuri L, Bäckhed F, Hänninen V. Gut microbiota affects lens and retinal lipid composition. Experimental Eye Research. 1 nov 2009;89(5):604-7.

62. Vos WM de, Vos EA de. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. Nutrition Reviews. 2012;70(s1):S45-56.

63. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux J-J, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 28 oct 2008;105(43):16731-6.

64. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory Bowel Disease. Annu Rev Immunol. 2010;28:573-621.

65. Willing BP, Dicksved J, Halfvarson J, Andersson AF, Lucio M, Zheng Z, et al. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. Gastroenterology. déc 2010;139(6):1844-1854.e1.

66. Png CW, Lindén SK, Gilshenan KS, Zoetendal EG, McSweeney CS, Sly LI, et al. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. Am J Gastroenterol. nov 2010;105(11):2420-8.

67. Lepage P, Häsler R, Spehlmann ME, Rehman A, Zvirbliene A, Begun A, et al. Twin study indicates loss of interaction between microbiota and mucosa of patients with ulcerative colitis. Gastroenterology. juill 2011;141(1):227-36.

68. Salonen A, de Vos WM, Palva A. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: present state and perspectives. Microbiology (Reading, Engl). nov 2010;156(Pt 11):3205-15.

69. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta T-A, Diaz M-A, Mandal D, Raza S, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. nov 2011;141(5):1782-91.

70. Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig HGHJ, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. nov 2011;141(5):1792-801.

71. Maukonen J, Satokari R, Mättö J, Söderlund H, Mattila-Sandholm T, Saarela M. Prevalence and temporal stability of selected clostridial groups in irritable bowel syndrome in relation to predominant faecal bacteria. Journal of Medical Microbiology. 2006;55(5):625-33.

72. Grehan MJ, Borody TJ, Leis SM, Campbell J, Mitchell H, Wettstein A. Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora. J Clin Gastroenterol. sept 2010;44(8):551-61.

73. Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, Sadowsky MJ. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea. J Clin Gastroenterol. juin 2010;44(5):354-60.

74. Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, Roperch JP, Letulle S, Langella P, et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. PLoS ONE. 27 janv 2011;6(1):e16393.

75. Marchesi JR, Dutilh BE, Hall N, Peters WHM, Roelofs R, Boleij A, et al. Towards the human colorectal cancer microbiome. PLoS ONE. 2011;6(5):e20447.

76. Wang T, Cai G, Qiu Y, Fei N, Zhang M, Pang X, et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. The ISME Journal. févr 2012;6(2):320-9.

77. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BLK, Skov T, Paludan-Müller G, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. J Allergy Clin Immunol. sept 2011;128(3):646-652.e1-5.

78. Storrø O, Øien T, Langsrud Ø, Rudi K, Dotterud C, Johnsen R. Temporal variations in early gut microbial colonization are associated with allergen-specific immunoglobulin E but not atopic eczema at 2 years of age. Clinical & Experimental Allergy. 2011;41(11):1545-54.

79. Štšepetova J, Sepp E, Julge K, Vaughan E, Mikelsaar M, Vos WMD. Molecularly assessed shifts of Bifidobacterium ssp. and less diverse microbial communities are characteristic of 5-year-old allergic children. FEMS Immunology & Medical Microbiology. 2007;51(2):260-9.

80. Nistal E, Caminero A, Herrán AR, Arias L, Vivas S, de Morales JMR, et al. Differences of small intestinal bacteria populations in adults and children with/without celiac disease: effect of age, gluten diet, and disease. Inflamm Bowel Dis. avr 2012;18(4):649-56.

81. Kalliomäki M, Satokari R, Lähteenoja H, Vähämiko S, Grönlund J, Routi T, et al. Expression of microbiota, Toll-like receptors, and their regulators in the small intestinal mucosa in celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. juin 2012;54(6):727-32.

82. Vaarala O. The gut as a regulator of early inflammation in type 1 diabetes. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. août 2011;18(4):241-7.

83. Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, Novelo LL, Casella G, et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. ISME J. janv 2011;5(1):82-91.

84. Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. PLoS ONE. 2011;6(10):e25792.

85. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FWJ, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. PLoS ONE. 5 févr 2010;5(2):e9085.

86. Wu X, Ma C, Han L, Nawaz M, Gao F, Zhang X, et al. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. Curr Microbiol. juill 2010;61(1):69-78.

87. Kootte RS, Vrieze A, Holleman F, Dallinga-Thie GM, Zoetendal EG, Vos WM de, et al. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2012;14(2):112-20.

88. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. Nature. 22 janv 2009;457(7228):480-4.

89. Musso G, Gambino R, Cassader M. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. Annu Rev Med. 2011;62:361-80.

90. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. Nature. déc 2006;444(7122):1022-3.

91. Storelli G, Leulier F. Croissance, sous-nutrition et microbiote - L'effet bénéfique de souches de lactobacilles est conservé de la drosophile à la souris. Med Sci (Paris). 1 nov 2016;32(11):925-9.

92. Castan L, Colas L, Bouchaud G, Bodinier M, Barbarot S, Magnan A. Hypothèse hygiéniste : où en est-on ? Compte rendu de l'atelier « Allergies » du DHU 2020 « Médecine personnalisées des maladies chroniques ». Revue Française d'Allergologie. 1 juin 2016;56(4):364-71.

93. Huffnagle GB. The Microbiota and Allergies/Asthma. PLOS Pathogens. 27 mai 2010;6(5):e1000549.

94. Candela M, Rampelli S, Turroni S, Severgnini M, Consolandi C, De Bellis G, et al. Unbalance of intestinal microbiota in atopic children. BMC Microbiology. 6 juin 2012;12(1):95.

95. Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The “Microflora Hypothesis” of Allergic Disease. In: Huffnagle GB, Noverr MC, éditeurs. GI Microbiota and Regulation of the Immune System [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2008. p. 113‑34. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-0-387-09550-9_10

96. Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1 oct 2001;108(4):516‑20.

97. Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1 janv 2001;107(1):129‑34.

98. Kirjavainen PV, Apostolou E, Arvola T, Salminen SJ, Gibson GR, Isolauri E. Characterizing the composition of intestinal microflora as a prospective treatment target in infant allergic disease. FEMS Immunology and Medical Microbiology. 1 déc 2001;32(1):1‑7.

99. Fazlollahi M, Chun Y, Grishin A, Wood RA, Burks AW, Dawson P, et al. Early-life gut microbiome and egg allergy. Allergy. 2018;73(7):1515‑24.

100. Hoarau Cyrille. La revue du Microbiote. juin 2018;11:21.

101. Delzenne NM, Cani PD. Modulation nutritionnelle de la flore intestinale : une nouvelle approche diététique dans la prise en charge de l’obésité ? Cahiers de Nutrition et de Diététique. 1 févr 2009;44(1):42‑6.

102. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. déc 2006;444(7122):1027‑31.

103. Dogra S, Sakwinska O, Soh S-E, Ngom-Bru C, Brück WM, Berger B, et al. Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and gestational duration and are associated with subsequent adiposity. MBio. 3 févr 2015;6(1).

104. Kalliomäki M, Carmen Collado M, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. Am J Clin Nutr. 1 mars 2008;87(3):534‑8.

105. Bervoets L, Van Hoorenbeeck K, Kortleven I, Van Noten C, Hens N, Vael C, et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study. Gut Pathogens. 30 avr 2013;5(1):10.

106. 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. 1 oct 2008;88(4):894-9.

107. Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The “Microflora Hypothesis” of Allergic Disease. GI Microbiota and Regulation of the Immune System. 2008;113-34.

108. Belilovsky Clarence, Bohbot Jean-Marc. La revue Du Microbiote. mars 2017;7:8.

109. He F, Ouwehand AC, Isolauri E, Hashimoto H, Benno Y, Salminen S. Comparison of mucosal adhesion and species identification of bifidobacteria isolated from healthy and allergic infants. FEMS Immunol Med Microbiol. 1 févr 2001;30(1):43-7.

110. Ismail IH, Oppedisano F, Joseph SJ, Boyle RJ, Licciardi PV, Robins-Browne RM, et al. Reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants. Pediatric Allergy and Immunology. 2012;23(7):674-81.

111. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut Microbes and the Brain: Paradigm Shift in Neuroscience. J Neurosci. 12 nov 2014;34(46):15490-6.

112. Mangiola F, Ianiro G, Franceschi F, Fagiuoli S, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Gut microbiota in autism and mood disorders. World J Gastroenterol. 7 janv 2016;22(1):361-8.

113. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, Liu C, Vaisanen M-L, Bolte E, et al. Gastrointestinal Microflora Studies in Late-Onset Autism. Clin Infect Dis. 1 sept 2002;35(Supplement_1):S6-16.

114. Parracho HM, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. Journal of Medical Microbiology. 2005;54(10):987-91.

115. Finegold SM, Downes J, Summanen PH. Microbiology of regressive autism. Anaerobe. 1 avr 2012;18(2):260-2.

116. Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, Liu C, Henley KE, Wolcott RD, et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. Anaerobe. 1 août 2010;16(4):444-53.

117. Francavilla R, Cristofori F, Tripaldi ME, Indrio F. Intervention for Dysbiosis in Children Born by C-Section. ANM. 2018;73(3):33-9.

118. Pantoja-Feliciano IG, Clemente JC, Costello EK, Perez ME, Blaser MJ, Knight R, et al. Biphasic assembly of the murine intestinal microbiota during early development. ISME J. juin 2013;7(6):1112-5.

119. Fardini Y, Chung P, Dumm R, Joshi N, Han YW. Transmission of Diverse Oral Bacteria to Murine Placenta: Evidence for the Oral Microbiome as a Potential Source of Intrauterine Infection. Infect Immun. avr 2010;78(4):1789-96.

120. Human Reproduction Programme, Organisation Mondiale de la Santé. Déclaration de l'OMS sur les taux de césarienne [Internet]. 2014 [cité 4 janv 2019]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161443/WHO_RHR_15.02_fre.pdf;jsessionid=EC246044C751E8023C96054797D93428?sequence=1

121. Gibbons L, Belizán JM, Lauer JA, Betrán AP, Merialdi M and Althabe F. The Global Numbers and Costs of Additionally Needed and Unnecessary Caesarean Sections Performed per Year: Overuse as a Barrier to Universal Coverage [Internet]. World Health Report; 2010 [cité 26 déc 2018]. Disponible sur: https://www.who.int/healthsystems/topics/financing/healthreport/30C-sectioncosts.pdf

122. Caesarean section rates skyrocket in Brazil. | POPLINE.org [Internet]. [cité 26 déc 2018]. Disponible sur: https://www.popline.org/node/191387

123. Barber E, Lundsberg L, Raab C, Pettker C, Funai E, Illuzzi JL. 670: Contributing indications to the increasing cesarean delivery rate. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1 janv 2011;204(1, Supplement):S264-5.

124. Soltani H, Sandall J. Organisation of maternity care and choices of mode of birth: A worldwide view. Midwifery. 1 avr 2012;28(2):146-9.

125. Neu J, Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. Clin Perinatol. juin 2011;38(2):321-31.

126. 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.

127. Montoya-Williams D, Lemas DJ, Spiryda L, Patel K, Carney OO, Neu J, et al. The Neonatal Microbiome and Its Partial Role in Mediating the Association between Birth by Cesarean Section and Adverse Pediatric Outcomes. Neonatology. 2018;114(2):103-11.

128. Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarri S, Adam R, et al. Intestinal Microbiota of 6-week-old Infants Across Europe: Geographic Influence Beyond Delivery Mode, Breast-feeding, and Antibiotics. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. juill 2010;51(1):77–84.

129. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. J Nutr. sept 2008;138(9):1796S-1800S.

130. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics. août 2006;118(2):511-21.

131. Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. Early Hum Dev. juill 2010;86 Suppl 1:13-5.

132. Pandey PK, Verma P, Kumar H, Bavdekar A, Patole MS, Shouche YS. Comparative analysis of fecal microflora of healthy full-term Indian infants born with different methods of delivery (vaginal vs cesarean): Acinetobacter sp. prevalence in vaginally born infants. J Biosci. déc 2012;37(6):989-98.

133. Hesla HM, Stenius F, Jäderlund L, Nelson R, Engstrand L, Alm J, et al. Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers—the ALADDIN birth cohort. FEMS Microbiol Ecol. déc 2014;90(3):791-801.

134. Sirilun S, Takahashi H, Boonyaritichaikij S, Chaiyasut C, Lertruangpanya P, Koga Y, et al. Impact of maternal bifidobacteria and the mode of delivery on Bifidobacterium microbiota in infants. Benef Microbes. 2015;6(6):767-74.

135. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, Kubota H, Gawad A, Sakai T, et al. Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. PLoS ONE. 2013;8(11):e78331.

136. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. Gut. avr 2014;63(4):559-66.

137. Huurre A, Kalliomäki M, Rautava S, Rinne M, Salminen S, Isolauri E. Mode of delivery - effects on gut microbiota and humoral immunity. Neonatology. 2008;93(4):236-40.

138. O'Shea TM, Klebanoff MA, Signore C. Delivery after previous cesarean: long-term outcomes in the child. Semin Perinatol. août 2010;34(4):281-92.

139. Brandão HV, Vieira GO, de Oliveira Vieira T, Camargos PA, de Souza Teles CA, Guimarães AC, et al. Increased risk of allergic rhinitis among children delivered by cesarean section: a cross-sectional study nested in a birth cohort. BMC Pediatr [Internet]. 27 avr 2016;16. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4848802/

140. Magnus MC, Håberg SE, Stigum H, Nafstad P, London SJ, Vangen S, et al. Delivery by Cesarean section and early childhood respiratory symptoms and disorders: the Norwegian mother and child cohort study. Am J Epidemiol. 1 déc 2011;174(11):1275-85.

141. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. Clinical & Experimental Allergy. 2008;38(4):629-33.

142. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ, et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. Diabetologia. mai 2008;51(5):726-35.

143. Decker E, Engelmann G, Findeisen A, Gerner P, Laass M, Ney D, et al. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. Pediatrics. juin 2010;125(6):e1433-1440.

144. Mårild K, Stephansson O, Montgomery S, Murray JA, Ludvigsson JF. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. Gastroenterology. janv 2012;142(1):39-45.e3.

145. Hyde MJ, Mostyn A, Modi N, Kemp PR. The health implications of birth by Caesarean section. Biological Reviews. 2012;87(1):229-43.

146. Li H, Zhou Y, Liu J. The impact of cesarean section on offspring overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. Int J Obes (Lond). juill 2013;37(7):893-9.

147. Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean Section and Chronic Immune Disorders. Pediatrics. 1 janv 2015;135(1):e92-8.

148. Coppa GV, Zampini L, Galeazzi T, Gabrielli O. Prebiotics in human milk: a review. Digestive and Liver Disease. 1 déc 2006;38:S291-4.

149. Harmsen HJM, Wildeboer–Veloo ACM, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, et al. Analysis of Intestinal Flora Development in Breast-Fed and Formula-Fed Infants by Using Molecular Identification and Detection Methods. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. janv 2000;30(1):61–67.

150. Hazebrouck S. Allergies alimentaires : influence de l'allaitement et du microbiote intestinal. Revue Française d'Allergologie. 1 nov 2017;57(7):487-91.

151. Campeotto F, Waligora-Dupriet A-J, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel M-J. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 1 mai 2007;31(5):533-42.

152. Ducluzeau R, Ladire M, Callut C, Raibaud P, Abrams GD. Antagonistic effect of extremely oxygen-sensitive clostridia from the microflora of conventional mice and of Escherichia coli against Shigella flexneri in the digestive tract of gnotobiotic mice. Infect Immun. août 1977;17(2):415-24.

153. Filleron A, Jumas-Bilak E. Implantation du microbiote intestinal chez l'enfant : ontogenèse d'une niche écologique. Revue Francophone des Laboratoires. 1 févr 2015;2015(469):27-35.

154. Perez PF, Doré J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, Serrant P, et al. Bacterial Imprinting of the Neonatal Immune System: Lessons From Maternal Cells? Pediatrics. 1 mars 2007;119(3):e724-32.

155. Collado MC, Delgado S, Maldonado A, Rodríguez JM. Assessment of the bacterial diversity of breast milk of healthy women by quantitative real-time PCR. Letters in Applied Microbiology. 2009;48(5):523-8.

156. Martín V, Maldonado-Barragán A, Moles L, Rodriguez-Baños M, Campo R del, Fernández L, et al. Partage des souches bactériennes entre le lait maternel et les matières fécales du nourrisson. J Hum Lact. 1 févr 2012;28(1):36-44.

157. Turroni F, Peano C, Pass DA, Foroni E, Severgnini M, Claesson MJ, et al. Diversity of Bifidobacteria within the Infant Gut Microbiota. PLOS ONE. 11 mai 2012;7(5):e36957.

158. Cibik R, Marcille F, Corthier G, Dore J. La flore intestinale : mise en place, description et influence du mode d'alimentation. Archives de Pédiatrie. 1 juin 2004;11(6):573-5.

159. Nagpal R, Tsuji H, Takahashi T, Nomoto K, Kawashima K, Nagata S, et al. Ontogenesis of the Gut Microbiota Composition in Healthy, Full-Term, Vaginally Born and Breast-Fed Infants over the First 3 Years of Life: A Quantitative Bird's-Eye View. Front Microbiol. 2017;8:1388.

160. Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). Anaerobe. 1 déc 2011;17(6):478-82.

161. Macchiaverni P, Rekima A, Tulic MK, Verhasselt V. L'allaitement maternel peut-il prévenir les maladies allergiques par l'induction de tolérance orale ? Revue Française d'Allergologie. 1 nov 2012;52(7):489-95.

162. Odijk J van, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LÅ, et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966–2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. Allergy. 2003;58(9):833-43.

163. Gronlund M, Arvilommi H, Kero P, Lehtonen O, Isolauri E. Importance of intestinal colonisation in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0-6 months. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. nov 2000;83(3):F186-92.

164. Filipp D, Alizadeh-Khiavi K, Richardson C, Palma A, Paredes N, Takeuchi O, et al. Soluble CD14 enriched in colostrum and milk induces B cell growth and differentiation. Proc Natl Acad Sci U S A. 16 janv 2001;98(2):603-8.

165. Jones CA, Holloway JA, Popplewell EJ, Diaper ND, Holloway JW, Vance GHS, et al. Reduced soluble CD14 levels in amniotic fluid and breast milk are associated with the subsequent development of atopy, eczema, or both. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1 mai 2002;109(5):858-66.

166. Doré J, Corthier G. Le microbiote intestinal humain. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 1 sept 2010;34(4, Supplement 1):7-16.

167. Nowrouzian F, Hesselmar B, Saalman R, Strannegård I-L, Åberg N, Wold AE, et al. Escherichia coli in Infants' Intestinal Microflora: Colonization Rate, Strain Turnover, and Virulence Gene Carriage. Pediatric Research. juill 2003;54(1):8-14.

168. Mata LJ, Urrutia JJ. Intestinal Colonization of Breast-Fed Children in a Rural Area of Low Socioeconomic Level*. Annals of the New York Academy of Sciences. 1971;176(1):93-109.

169. Goksör E, Alm B, Pettersson R, Möllborg P, Erdes L, Åberg N, et al. Early fish introduction and neonatal antibiotics affect the risk of asthma into school age. Pediatric Allergy and Immunology. 2013;24(4):339-44.

170. Alm B, Goksör E, Pettersson R, Möllborg P, Erdes L, Loid P, et al. Antibiotics in the first week of life is a risk factor for allergic rhinitis at school age. Pediatric Allergy and Immunology. 2014;25(5):468-72.

171. Hildebrand H, Malmborg P, Askling J, Ekbom A, Montgomery SM. Early-life exposures associated with antibiotic use and risk of subsequent Crohn's disease. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 1 janv 2008;43(8):961-6.

172. Gibson MK, Crofts TS, Dantas G. Antibiotics and the developing infant gut microbiota and resistome. Current Opinion in Microbiology. 1 oct 2015;27:51-6.

173. Sommer MOA, Church GM, Dantas G. The human microbiome harbors a diverse reservoir of antibiotic resistance genes. Virulence. 1 juill 2010;1(4):299-303.

174. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged Initial Empirical Antibiotic Treatment is Associated with Adverse Outcomes in Premature Infants. The Journal of Pediatrics. 1 nov 2011;159(5):720-5.

175. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, Tateyama A, Tsubouchi M, Kiyohara C, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. FEMS Immunol Med Microbiol. 1 juin 2009;56(1):80-7.

176. Abrahamsson TR, Rautava S, Moore AM, Neu J, Sherman PM. The Time for a Confirmative Necrotizing Enterocolitis Probiotics Prevention Trial in the Extremely Low Birth Weight Infant in North America Is Now! The Journal of Pediatrics. 1 août 2014;165(2):389-94.

177. Härtel C, Pagel J, Rupp J, Bendiks M, Guthmann F, Rieger-Fackeldey E, et al. Prophylactic Use of Lactobacillus acidophilus/Bifidobacterium infantis Probiotics and Outcome in Very Low Birth Weight Infants. The Journal of Pediatrics. 1 août 2014;165(2):285-289.e1.

178. Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? Frontiers in Cellular and Infection Microbiology [Internet]. 2012;2. Disponible sur: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2012.00104/abstract

179. Berni Canani R, Terrin G. Gastric acidity inhibitors and the risk of intestinal infections. Current Opinion in Gastroenterology. janv 2010;26(1):31.

180. Cilieborg MS, Boye M, Sangild PT. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates. Early Human Development. 1 mars 2012;88:S41-9.

181. Westerbeek EAM, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WPF, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: A review of the literature. Clinical Nutrition. 1 juin 2006;25(3):361-8.

182. Aujoulat F, Roudière L, Picaud J-C, Jacquot A, Filleron A, Neveu D, et al. Temporal dynamics of the very premature infant gut dominant microbiota. BMC Microbiology. 31 déc 2014;14(1):325.

183. Neu J. Necrotizing Enterocolitis: The Mystery Goes On. NEO. 2014;106(4):289‑95.

184. Mai V, Young CM, Ukhanova M, Wang X, Sun Y, Casella G, et al. Fecal Microbiota in Premature Infants Prior to Necrotizing Enterocolitis. Chakravortty D, éditeur. PLoS ONE. 6 juin 2011;6(6):e20647.

185. Olsen R, Greisen G, Schrøder M, Brok J. Prophylactic Probiotics for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Neonatology. 2016;109(2):105‑12.

186. Alfaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 10 avr 2014;(4):CD005496.

187. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations. Probiotics in food, Health and nutrotional properties and guidelines for evaluation [Internet]. Rome; 2006 [cité 30 déc 2018]. Disponible sur: http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf

188. Olveira G, González-Molero I. An update on probiotics, prebiotics and symbiotics in clinical nutrition. Endocrinología y Nutrición (English Edition). 1 nov 2016;63(9):482‑94.

189. Reid G. Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 1 févr 2016;30(1):17‑25.

190. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. août 2014;11(8):506‑14.

191. Sanders ME, Lenoir-Wijnkoop I, Salminen S, Merenstein DJ, Gibson GR, Petschow BW, et al. Probiotics and prebiotics: prospects for public health and nutritional recommendations. Ann N Y Acad Sci. févr 2014;1309:19‑29.

192. Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM, et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. Cell Host Microbe. 15 nov 2012;12(5):611‑22.

193. Hungin APS, Mulligan C, Pot B, Whorwell P, Agréus L, Fracasso P, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice -- an evidence-based international guide. Aliment Pharmacol Ther. oct 2013;38(8):864‑86.

194. Huys G, Botteldoorn N, Delvigne F, Vuyst LD, Heyndrickx M, Pot B, et al. Microbial characterization of probiotics–Advisory report of the Working Group “8651 Probiotics” of the Belgian Superior Health Council (SHC). Molecular Nutrition & Food Research. 2013;57(8):1479‑504.

195. Ciorba MA. A Gastroenterologist’s Guide to Probiotics. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 1 sept 2012;10(9):960‑8.

196. Dupont C. probiotiques et prébiotiques. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. 1 mars 2001;14(2):77-81.

197. Ceapa C, Wopereis H, Rezaïki L, Kleerebezem M, Knol J, Oozeer R. Influence of fermented milk products, prebiotics and probiotics on microbiota composition and health. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 1 févr 2013;27(1):139-55.

198. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. Lactobacillus Sepsis Associated With Probiotic Therapy. Pediatrics. 1 janv 2005;115(1):178-81.

199. De Groote MA, Frank DN, Dowell E, Glode MP, Pace NR. Lactobacillus rhamnosus GG bacteremia associated with probiotic use in a child with Short gut syndrome. The Pediatric Infectious Disease Journal. mars 2005;24(3):278.

200. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2015 [cité 30 déc 2018];(12). Disponible sur: https://www-cochranelibrary-com.ressources.univ-poitiers.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004827.pub4/abstract

201. Johnston BC, Goldenberg JZ, Parkin PC. Probiotics and the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Infants and Children. JAMA. 11 oct 2016;316(14):1484-5.

202. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. mars 2016;62(3):495-506.

203. Mantegazza C, Molinari P, D'Auria E, Sonnino M, Morelli L, Zuccotti GV. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: A review and new evidence on Lactobacillus rhamnosus GG during and after antibiotic treatment. Pharmacological Research. 1 févr 2018;128:63-72.

204. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK-F, Beardsley J, Mertz D, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2017 [cité 30 déc 2018];(12). Disponible sur: https://www-cochranelibrary-com.ressources.univ-poitiers.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006095.pub4/abstract

205. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2010 [cité 30 déc 2018];(11). Disponible sur: https://www-cochranelibrary-com.ressources.univ-poitiers.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003048.pub3/abstract

206. Aponte GB, Mancilla CAB, Carreazo NY, Galarza RAR. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2013 [cité 30 déc 2018];(8). Disponible sur: https://www-cochranelibrary-com.ressources.univ-poitiers.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007401.pub3/abstract

207. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: A novel approach in the management of food allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1 févr 1997;99(2):179-85.

208. Makrgeorgou A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ, Murrell DF, Tang ML, Roberts A, et al. Probiotics for treating eczema. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2018 [cité 1 janv 2019];(11). Disponible sur: https://www-cochranelibrary-com.ressources.univ-poitiers.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006135.pub3/abstract

209. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2007 [cité 1 janv 2019];(4). Disponible sur: https://www-cochranelibrary-com.ressources.univ-poitiers.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006475.pub2/abstract

210. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, Galeone C, Moja L, Bach J-F, et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. Epidemiology. mai 2012;23(3):402-14.

211. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of Lactobacillus GG supplementation. Pediatrics. avr 2008;121(4):e850-856.

212. Cabana MD. Early Probiotic Supplementation for the Prevention of Atopic Disease in Newborns—Probiotics and the Hygiene Hypothesis—. Biosci Microflora. 2011;30(4):129-33.

213. Cuello-Garcia CA, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Terracciano L, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1 oct 2015;136(4):952-61.

214. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. Allergy. nov 2015;70(11):1356-71.

215. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. J Allergy Clin Immunol. févr 2009;123(2):335-41.

216. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. The Lancet. 31 mai 2003;361(9372):1869-71.

217. Wickens K, Black PN, Stanley TV, Mitchell E, Fitzharris P, Tannock GW, et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. oct 2008;122(4):788-94.

218. Wickens K, Black P, Stanley TV, Mitchell E, Barthow C, Fitzharris P, et al. A protective effect of Lactobacillus rhamnosus HN001 against eczema in the first 2 years of life persists to age 4 years. Clin Exp Allergy. juill 2012;42(7):1071‑9.

219. Wickens K, Stanley TV, Mitchell EA, Barthow C, Fitzharris P, Purdie G, et al. Early supplementation with Lactobacillus rhamnosus HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopic sensitization? Clin Exp Allergy. sept 2013;43(9):1048‑57.

220. Campbell DE. Probiotics and primary prevention of atopic disease: Are we closer to a firm evidence base for clinical use? Clinical & Experimental Allergy. 2013;43(9):978‑80.

221. Dongarrà ML, Rizzello V, Muccio L, Fries W, Cascio A, Bonaccorsi I, et al. Mucosal immunology and probiotics. Curr Allergy Asthma Rep. févr 2013;13(1):19‑26.

222. Rinne M, Kalliomaki M, Arvilommi H, Salminen S, Isolauri E. Effect of Probiotics and Breastfeeding on the Bifidobacterium and Lactobacillus/Enterococcus Microbiota and Humoral Immune Responses. The Journal of Pediatrics. 1 août 2005;147(2):186‑91.

223. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. World Allergy Organ J [Internet]. 27 janv 2015;8(1). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4307749/

224. Kliegman RM. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. The Journal of Pediatrics. 1 mai 2005;146(5):710.

225. Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudensky B, Caplan M, et al. Oral Probiotics Prevent Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Neonates. The Journal of Pediatrics. 1 août 2005;147(2):192‑6.

226. Marini A, Negretti F, Boehm G, Destri ML, Clerici-Bagozzi D, Mosca F, et al. Pro- and pre-biotics administration in preterm infants: colonization and influence on faecal flora. Acta Paediatrica. 2003;92(s441):80‑1.

227. Downard CD, Renaud E, St. Peter SD, Abdullah F, Islam S, Saito JM, et al. Treatment of necrotizing enterocolitis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. Journal of Pediatric Surgery. 1 nov 2012;47(11):2111‑22.

228. Skórka A, Pieścik-Lech M, Kołodziej M, Szajewska H. Infant formulae supplemented with prebiotics: Are they better than unsupplemented formulae? An updated systematic review. British Journal of Nutrition. avr 2018;119(7):810‑25.

229. Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, Janssens E, Corsello G, Sprenger N, et al. Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr. avr 2017;64(4):624‑31.

230. Mugambi MN, Musekiwa A, Lombard M, Young T, Blaauw R. Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review. Nutrition Journal. 4 oct 2012;11(1):81.

231. Milani C, Mancabelli L, Lugli GA, Duranti S, Turroni F, Ferrario C, et al. Exploring Vertical Transmission of Bifidobacteria from Mother to Child. Appl Environ Microbiol. 15 oct 2015;81(20):7078‑87.

232. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. Am J Clin Nutr. 1 sept 2012;96(3):544‑51.

233. Knol J, Scholtens P, Kafka C, Steenbakkers J, Gro S, Helm K, et al. Colon Microflora in Infants Fed Formula with Galacto- and Fructo-Oligosaccharides: More Like Breast-Fed Infants. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. janv 2005;40(1):36‑42.

234. Newburg DS. Oligosaccharides in Human Milk and Bacterial Colonization. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2000;30:S8.

235. Newburg D. Innate Immunity and Human Milk1. Vol. 135. 2005. 1308 p.

236. Wheeler TT, Hodgkinson AJ, Prosser CG, Davis SR. Immune Components of Colostrum and Milk—A Historical Perspective. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 1 déc 2007;12(4):237‑47.

237. Boehm G, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, Marini A. Prebiotic concept for infant nutrition. Acta Paediatrica. 2003;92(s441):64‑7.

238. Almeida Morais C, Oyama LM, Oliveira JL de, Carvalho Garcia M, Rosso VV de, Sousa Mendes Amigo L, et al. Jussara (Euterpe edulis Mart.) Supplementation during Pregnancy and Lactation Modulates the Gene and Protein Expression of Inflammation Biomarkers Induced by trans-Fatty Acids in the Colon of Offspring [Internet]. Mediators of Inflammation. 2014 [cité 2 janv 2019]. Disponible sur: https://www.hindawi.com/journals/mi/2014/987927/

239. Diabetes; University of Copenhagen Details Findings in Diabetes (A Maternal Gluten-Free Diet Reduces Inflammation and Diabetes Incidence in the Offspring of NOD Mice). Health & Medicine Week. 19 sept 2014;4755.

240. Salazar N, Arboleya S, Valdés L, Stanton C, Ross P, Ruiz L, et al. The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. Front Genet [Internet]. 2014 [cité 2 janv 2019];5. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2014.00406/full#B32

241. Schultz M, Göttl C, Young RJ, Iwen P, Vanderhoof JA. Administration of Oral Probiotic Bacteria to Pregnant Women Causes Temporary Infantile Colonization. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. mars 2004;38(3):293‑297.

242. Ismail IH, Oppedisano F, Joseph SJ, Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MLK. Prenatal administration of Lactobacillus rhamnosus has no effect on the

diversity of the early infant gut microbiota. Pediatric Allergy and Immunology. 2012;23(3):255-8.

243. Luoto R, Kalliomäki M, Laitinen K, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. International Journal of Obesity. oct 2010;34(10):1531-7.

244. Bueno-Vargas P, Manzano M, Diaz-Castro J, López-Aliaga I, Rueda R, López-Pedrosa JM. Maternal Dietary Supplementation with Oligofructose-Enriched Inulin in Gestating/Lactating Rats Preserves Maternal Bone and Improves Bone Microarchitecture in Their Offspring. PLOS ONE. 26 avr 2016;11(4):e0154120.

245. Jinno S, Toshimitsu T, Nakamura Y, Kubota T, Igoshi Y, Ozawa N, et al. Maternal Prebiotic Ingestion Increased the Number of Fecal Bifidobacteria in Pregnant Women but Not in Their Neonates Aged One Month. Nutrients. mars 2017;9(3):196.

246. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. Nature Medicine. mars 2016;22(3):250-3.

247. 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. 13 mai 2015;17(5):690-703.

248. Benz Stéphanie,. Microbiote: des bonnes bactéries pour la vie, tout se joue avant 3 ans [Internet]. l'Express. 2017 [cité 2 janv 2019]. Disponible sur: https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/microbiote-des-bonnes-bacteries-pour-la-vie-tout-se-joue-avant-3-ans_1955069.html

249. The American College Of Obstétricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion on Vaginal Seeding [Internet]. 2017 [cité 6 janv 2019]. Disponible sur: https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Vaginal-Seeding

250. Cunnington AJ, Sim K, Deierl A, Kroll JS, Brannigan E, Darby J. "Vaginal seeding" of infants born by caesarean section. BMJ. 23 févr 2016;i227.

251. Potential Restoration of the Infant Microbiome - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 2 janv 2019]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02407184

252. Garcia Rodenas CL, Lepage M, Ngom-Bru C, Fotiou A, Papagaroufalis K, Berger B. Effect of Formula Containing Lactobacillus reuteri DSM 17938 on Fecal Microbiota of Infants Born by Cesarean-Section. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;63(6):681-7.

253. Korpela K, Salonen A, Vepsäläinen O, Suomalainen M, Kolmeder C, Varjosalo M, et al. Probiotic supplementation restores normal microbiota composition and function in antibiotic-treated and in caesarean-born infants. Microbiome. 1 oct 2018;6(1):1-11.

254. Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques. Deux nouveau-nés sur trois sont allaités à la naissance. avr 2016 [cité 4 janv 2019];(958). Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er958.pdf

RESUME

L’équilibre du microbiote intestinal est un gage de bonne santé et l’intérêt de son rétablissement en cas de dysbiose est largement démontré. La naissance est un moment clé de sa mise en place correcte et de nombreux facteurs l’influencent, notamment le mode d’accouchement.

Par cette revue de littérature, il a été étudié l'intérêt d’un rétablissement systématique précoce de la flore intestinale chez le nouveau-né né par césarienne, et les différents moyens d’y parvenir dont la supplémentation en probiotiques.

Après avoir éclairci le fonctionnement complexe de la mise en place du microbiote et son impact sur la santé, sont étudiées les causes de dysbiose et les moyens d’y suppléer. Par la prévention en privilégiant l’accouchement par voie basse, en favorisant l’allaitement le plus longtemps possible, en évitant les antibiotiques mais aussi en utilisant les techniques de rétablissement de la flore comme le vaginal seeding et la supplémentation en pré et probiotiques.

Or ces dernières sont loin d’être utilisées systématiquement. Si le vaginal seeding est une technique séduisante elle mérite d’être encadrée avant d’être proposée systématiquement. La complémentation en probiotiques semble être dénuée de danger si le choix des souches est judicieux et son usage systématique est validé pour les prématurés de plus de 1000g. Elle permet entre autres de réduire la fréquence de nombreuses pathologies (diarrhée, allergies, troubles métaboliques).

Cependant son usage systématique chez le nouveau-né né par césarienne n’a quasiment pas été exploré. Le non remboursement des probiotiques considérés comme compléments alimentaires et la difficulté du choix des souches peuvent l’expliquer. Ainsi il est proposé un protocole de supplémentation pour y remédier, adapté aux différents modes d’accouchements avec ou sans allaitement, avec ou sans prématurité, en espérant sensibiliser le maximum de soignants et interpeller la santé publique sur l’intérêt majeur de cette voie thérapeutique.

MOTS CLÉS : microbiote, dysbiose, probiotique, prébiotique, césarienne, naissance, allaitement, prématurité, vaginal seeding

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

SERMENT

⌘⌖⌘⌖⌘

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

⌘⌖⌘⌖⌘

RESUME

L’équilibre du microbiote intestinal est un gage de bonne santé et l’intérêt de son rétablissement en cas de dysbiose est largement démontré. La naissance est un moment clé de sa mise en place correcte et de nombreux facteurs l’influencent, notamment le mode d’accouchement.

Par cette revue de littérature, il a été étudié l'intérêt d’un rétablissement systématique précoce de la flore intestinale chez le nouveau-né né par césarienne, et les différents moyens d’y parvenir dont la supplémentation en probiotiques.

Après avoir éclairci le fonctionnement complexe de la mise en place du microbiote et son impact sur la santé, sont étudiées les causes de dysbiose et les moyens d’y suppléer. Par la prévention en privilégiant l’accouchement par voie basse, en favorisant l’allaitement le plus longtemps possible, en évitant les antibiotiques mais aussi en utilisant les techniques de rétablissement de la flore comme le vaginal seeding et la supplémentation en pré et probiotiques.

Or ces dernières sont loin d’être utilisées systématiquement. Si le vaginal seeding est une technique séduisante elle mérite d’être encadrée avant d’être proposée systématiquement. La complémentation en probiotiques semble être dénuée de danger si le choix des souches est judicieux et son usage systématique est validé pour les prématurés de plus de 1000g. Elle permet entre autres de réduire la fréquence de nombreuses pathologies (diarrhée, allergies, troubles métaboliques).

Cependant son usage systématique chez le nouveau-né né par césarienne n’a quasiment pas été exploré. Le non remboursement des probiotiques considérés comme compléments alimentaires et la difficulté du choix des souches peuvent l’expliquer. Ainsi il est proposé un protocole de supplémentation pour y remédier, adapté aux différents modes d’accouchements avec ou sans allaitement, avec ou sans prématurité, en espérant sensibiliser le maximum de soignants et interpeller la santé publique sur l’intérêt majeur de cette voie thérapeutique.

MOTS CLÉS : microbiote, dysbiose, probiotique, prébiotique, césarienne, naissance, allaitement, prématurité, vaginal seeding