

I Revues générales

Microbiotes et périnatalité

RÉSUMÉ : L'accouchement et la période post-natale précoce sont des événements déterminants dans l'installation du microbiote intestinal de l'enfant et donc de ses défenses immunitaires. Des altérations précoces de ce microbiote sont incriminées dans l'obésité de l'enfant, la survenue d'un diabète de type 1, de maladies inflammatoires, de désordres neuropsychologiques et de manifestations ou maladies allergiques.

L'accouchement par césarienne altère la qualité de ce microbiote par comparaison avec celui des enfants nés par voie vaginale (diminution des *Bifidobacterium* stimulateurs du système immunitaire). Ces anomalies sont transitoires et disparaissent à partir du 3^e mois de vie, d'autant plus rapidement que l'enfant est allaité au sein.

Enfin, l'environnement familial (existence d'une fratrie, contact avec des animaux à fourrure...) peut s'avérer un élément stimulant pour l'établissement d'un système immunitaire équilibré alors que l'exposition aux antibiotiques (y compris en prénatal) a une action délétère sur ce système.



J.-M. BOHBOT
Institut Fournier, PARIS.

Nous avons vu dans le chapitre précédent ("Microbiotes et grossesse", paru dans *Réalités en Gynécologie-Obstétrique* n°189, novembre 2017) l'influence des microbiotes maternels sur le déroulement de la grossesse. Mais c'est autour de l'accouchement que se jouent les étapes cruciales pour l'établissement du microbiote intestinal de l'enfant. Au-delà, le mode d'allaitement et les conditions environnementales ont également une influence non négligeable sur l'équilibre de ce microbiote.

■ Rôle du microbiote intestinal

Bien que chaque enfant possède un microbiote intestinal singulier, plus de 95 % de celui-ci est composé de 4 phyla majeurs : *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* et *Proteobacteria*.

Si ce microbiote varie beaucoup d'un nouveau-né à l'autre en fonction de divers facteurs, il va se modifier rapi-

dement au cours des premiers mois de vie et atteindre une composition de type adulte entre la 1^{re} et la 2^e année de vie.

Une étude par séquençage métagénomique des selles de sujets adultes* a retrouvé environ 750 000 gènes bactériens par individu, soit environ 30 fois plus que les gènes du génome humain. Un peu moins de 300 000 gènes étaient communs à plus de 50 % des individus testés.

* Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Current opinion in gastroenterology*, 2015;31:69-75.

Les premiers "colons" de ce microbiote infantile sont des bactéries anaérobies facultatives comme *Enterococcus* et *Enterobacter* spp, *Staphylococcus* et *Streptococcus* qui, en diminuant le taux d'oxygène, préparent le terrain (chez les enfants nés par voie basse) pour des bactéries strictement anaérobies comme *Bifidobacterium*, *Bacteroides* et *Clostridium* spp [1].

I Revues générales

Ce microbiote intestinal joue un rôle fondamental dans la maturation du système immunitaire, la prévention des infections (tout en respectant le microbiote commensal...), sans oublier un rôle métabolique important (fermentation des sucres, des protéines, métabolisme des acides biliaires et des xénobiotiques comme les polluants alimentaires...). Des altérations précoces de ce microbiote, en particulier une diminution de la diversité microbienne, exposent l'enfant à un risque accru de pathologies inflammatoires, auto-immunes, de troubles neurologiques et/ou métaboliques (asthme, eczéma atopique, obésité, maladie cœliaque, autisme, diabète de type 1) [2]. Ces altérations sont dépendantes du mode d'accouchement, de l'alimentation du nouveau-né, de l'environnement familial, de la prise d'antibiotiques...

Le microbiote intestinal ne se résume pas aux bactéries. Le virome intestinal apparaît comme beaucoup plus riche que le bactériome et semble largement en cause dans la régulation de l'activité bactérienne. Si la grande majorité de ces virus proviennent de l'environnement, les bactériophages sont présents dès les premiers jours de vie, suggérant une transmission mère-enfant. Cette piste de recherche est importante car ces micro-organismes interagissent avec les bactéries intestinales et sont de plus en plus incriminés dans les dysfonctionnements du microbiote intestinal.

Lim ES, Zhou Y, Zhao G et al. Early life dynamics of the human gut virome and bacterial microbiome in infants. *Nature medicine*, 2015;21:1228-1234.

■ Rôle du mode d'accouchement

Même s'il est probable que la colonisation intestinale débute *in utero* (cf. article précédent), l'accouchement est un événement majeur dans l'installation du microbiote intestinal.

- Au cours de la 1^{re} semaine de vie, les enfants nés par césarienne ont un microbiote intestinal moins diversifié que les

enfants nés par voie basse. Cette moindre diversité touche surtout les *phyla* *Actinobacteria* et *Bacteroidetes* mais peu le *phylum* *Firmicutes*. Bien évidemment, en raison du contact avec le microbiote vaginal maternel, le genre *Lactobacillus* est statistiquement plus fréquent chez les enfants nés par voie basse.

- Entre la 1^{re} semaine et le 1^{er} mois de vie, le genre *Bifidobacterium* est dominant chez les enfants nés par voie basse, alors que le genre *Clostridium* est plus abondant chez les enfants nés par césarienne. À 1 mois, les enfants nés par césarienne ont toujours une diversité microbienne inférieure.

- Entre 1 et 3 mois de vie, les enfants nés par voie vaginale ont toujours un microbiote dominé par le genre *Bifidobacterium*. À ce stade, les enfants nés par césarienne ont toujours une moindre diversité du *phylum* *Bacteroidetes*.

- Au-delà de 3 mois, le microbiote intestinal devient de moins en moins dépendant du mode d'accouchement, si bien qu'à l'âge de 6 mois on n'observe quasiment plus de différence. Ce "retour à la normale" est d'autant plus rapide que l'enfant est allaité au sein.

Ces différences sont importantes car on sait, par exemple, que l'abondance du genre *Bifidobacterium* stimule le développement du système immunitaire alors que l'abondance de *Clostridium* est l'une des causes d'infections gastro-intestinales sévères pendant l'enfance. Ainsi, même si les conséquences microbiologiques du mode d'accouchement s'estompent avec le temps, les modifications précoces de ce microbiote peuvent marquer durablement la santé des enfants.

■ Rôle de l'allaitement maternel

Les bénéfices de l'allaitement maternel ne sont plus à démontrer. Le microbiote

mammaire joue un rôle prépondérant à cet égard, une transmission bactérienne verticale lait-intestin de l'enfant étant prouvée par de nombreuses études [3, 4]. Les principales bactéries "bénéfiques" transmises appartiennent aux genres *Streptococcus*, *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. L'origine de ce microbiote, quoiqu'encore débattue, semble être intestinale. Il résulterait d'un cycle entéro-mammaire par translocation bactérienne débutant vers le 3^e trimestre de gestation et se poursuivant pendant tout l'allaitement. À la suite d'une augmentation de la perméabilité intestinale de la fin de la grossesse, des bactéries issues de la lumière intestinale seraient "prises en charge" au niveau des plaques de Peyer par des cellules dendritiques puis véhiculées jusqu'aux glandes mammaires *via* le sang ou la circulation lymphatique [5]. La composition bactérienne du lait est influencée par de nombreux facteurs, dont la prise d'antibiotiques pendant la grossesse ou l'allaitement (diminution des lactobacilles et des bifidobactéries) [6].

Selon une étude de l'OMS [7], l'allaitement maternel présente des bénéfices pour les enfants à court et long terme dans les domaines suivants :

- meilleurs résultats aux tests d'intelligence (QI augmenté de 3 à 5 points chez les enfants nourris au sein plus de 6 mois);
- diminution du risque d'obésité pendant l'enfance et à l'âge adulte;
- réduction du risque de diabète de type 1 chez l'adolescent et le jeune adulte et de diabète de type 2 chez l'adulte.

Ces bénéfices sont largement imputables au microbiote transmis mais pas seulement puisque le lait maternel contient également des substances immunomodulatrices telles que vitamine A, IgG, facteur de croissance transformant (TGF β), ainsi que des antigènes susceptibles de stimuler la réponse immunitaire du tissu lymphoïde intestinal.

Il est maintenant démontré [8] que l'allaitement maternel permet également la transmission d'un virome, dont des phages et prophages (phages insérés dans le génome bactérien). Ces particules virales ont un rôle régulateur du microbiome intestinal qui est encore insuffisamment déchiffré, mais dont on sait qu'il peut être soit bénéfique (altération de la production de toxines bactériennes, par exemple), soit délétère (lyse de bactéries bénéfiques).

■ Rôle de l'environnement

Si la "signature maternelle" du microbiote d'enfants nés par voie basse et allaités au sein est franche, l'environnement a une influence certaine sur l'évolution du microbiote intestinal de l'enfant, et donc sur son système immunitaire.

1. L'exposition aux antibiotiques

Un des éléments environnementaux les plus impactants est l'exposition prénatale aux antibiotiques. Une étude récente [9] a montré que les enfants dont les mères avaient reçu une antibiothérapie en per-partum développaient un microbiote intestinal différent de celui de nouveau-nés témoins (proportion diminuée d'*Actinobacteria* et de *Bacteroidetes* avec augmentation relative de *Preteobacteria* et de *Firmicutes*). Comme nous l'avons vu précédemment, ces anomalies du microbiote sont incriminées dans la survenue d'un surpoids ultérieur ou l'apparition de maladies allergiques. Par ailleurs, ces enfants exposés précocement aux antibiotiques avaient une plus grande proportion de gènes codant pour les β -lactamases avec un risque accru de résistance aux antibiotiques.

2. Rôle de la fratrie

L'existence ou non d'une fratrie influence également la composition du microbiote intestinal de l'enfant. Quand on compare le microbiote d'un enfant

unique à celui d'un cadet élevé avec des frères et sœurs, on note que ce dernier possède un microbiote plus riche en Bifidobactéries, en particulier *B. fragilis*, *B. bifidum* et *B. adolescentis*, bactéries habituellement absentes chez les enfants allergiques [1].

3. Rôle des animaux domestiques

Les enfants ayant été en contact avec des animaux à fourrure (chiens et/ou chats), soit en prénatal, soit en pré- et post-natal, ont une plus grande abondance du phylum *Firmicutes* et plus particulièrement deux espèces bactériennes (*Oscillospira* et/ou *Ruminococcus*) dont la présence est associée à un risque inférieur d'atopie et d'obésité [10]. Ces résultats sont indépendants des modes d'accouchement, d'allaitement ou d'habitat. Cette étude confirme une méta-analyse précédente [11] montrant que l'exposition périnatale à des animaux à fourrure (chats, mais surtout chiens) diminue le risque de maladies allergiques chez l'enfant, surtout dans les familles sans antécédents allergiques.

Au total, les microbiotes de la femme jouent un rôle considérable dans l'établissement des défenses immunitaires de l'enfant en rapport avec son microbiote intestinal. Il ne faut cependant pas négliger les facteurs environnementaux

POINTS FORTS

- Des altérations précoces du microbiote intestinal de l'enfant sont responsables d'un risque accru de pathologies ultérieures.
- L'accouchement par césarienne retarde la colonisation intestinale optimale et majore le risque de pathologies ultérieures (allergiques, métaboliques...).
- Le lait maternel transmet, d'une part, un microbiote bénéfique pour l'intestin de l'enfant et, d'autre part, des substances immunomodulatrices.
- L'exposition anténatale aux antibiotiques constitue un risque d'altération du microbiote intestinal de l'enfant.

(habitat, fratrie, contacts avec des animaux...) et plus particulièrement l'exposition précoce aux antibiotiques dont les effets délétères peuvent perdurer des années en favorisant des désordres métaboliques ou une sensibilisation allergique.

Dans ce contexte, les probiotiques ont-ils un intérêt préventif? Une méta-analyse [12] a montré une diminution de la résistance à l'insuline chez les femmes atteintes de diabète gestationnel et supplémentées en probiotiques. Une étude *versus* placebo [13] portant sur un nombre limité de femmes enceintes a

Vaginal seeding

Dans le monde anglo-saxon se répand une pratique appelée "vaginal seeding" qui consiste à recueillir les sécrétions vaginales de la mère sur une compresse ou un écouvillon et à appliquer ces sécrétions sur le visage, autour de la bouche et des narines des nouveau-nés accouchés par césarienne. De plus en plus de femmes pratiquent elles-mêmes ce *vaginal seeding*, ce qui peut poser quelques problèmes de transmission d'agents pathogènes. Cela a suscité un certain nombre d'articles très critiques dans la presse spécialisée anglo-saxonne. Néanmoins, réalisée dans des conditions hygiéniques basiques, cette méthode ne semble pas faire courir davantage de risques infectieux qu'un classique accouchement par voie basse...

Revue générale

montré que l'administration d'un cocktail de probiotiques débutée en période prénatale modifiait favorablement les propriétés immunologiques du lait maternel et augmentait le taux d'IgA mesuré dans les selles des enfants.

Pour prometteurs qu'ils soient, ces résultats nécessitent cependant des évaluations supplémentaires sur des populations plus larges en déterminant le type de produit le plus adapté (probiotiques, prébiotiques, symbiotiques), la période d'administration la plus favorable et la durée de prescription. Quoi qu'il en soit, l'absence d'effets secondaires des probiotiques à court ou moyen terme chez la femme enceinte et l'enfant semble établie.

BIBLIOGRAPHIE

- MARTIN R, MAKINO H, CETINYUREK YAVUZ A *et al.* Early-Life Events, Including Mode of Delivery and Type of Feeding, Siblings and Gender, Shape the Developing Gut Microbiota. Suchodolski JS, ed. *PLoS One*, 2016;11:e0158498.
- RUTAYISIRE E, HUANG K, LIU Y *et al.* The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol*, 2016;16:86.
- MAKINO H, KUSHIRO A, ISHIKAWA E *et al.* Transmission of intestinal *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* strains from mother to infant, determined by multilocus sequencing typing and amplified fragment length polymorphism. *Appl Environ Microbiol*, 2011;77:6788-6793.
- PANNARAJ PS, LI F, CERINI C *et al.* Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr*, 2017;171:647-654.
- RODRÍGUEZ JM. The Origin of Human Milk Bacteria: Is There a Bacterial Entero-Mammary Pathway during Late Pregnancy and Lactation? *Adv Nutr*, 2014;5:779-784.
- SOTO A, MARTÍN V, JIMÉNEZ E *et al.* Lactobacilli and Bifidobacteria in Human Breast Milk: Influence of Antibiotherapy and Other Host and Clinical Factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014;59:78-88.
- HORTA B, VICTORA C. The Long-Term Effects of Breastfeeding: A Systematic Review. Geneva, Switzerland: *World Health Organization*; 2013.
- DURANTI S, LUGLI GA, MANCABELLI L *et al.* Maternal inheritance of bifidobacterial communities and bifidophages in infants through vertical transmission. *Microbiome*, 2017;5:66.
- NOGACKA A, SALAZAR N, SUÁREZ M *et al.* Impact of intrapartum antimicrobial prophylaxis upon the intestinal microbiota and the prevalence of antibiotic resistance genes in vaginally delivered full-term neonates. *Microbiome*, 2017;5:93.
- TUN HM, KONYA T, TAKARO TK *et al.* Exposure to household furry pets influences the gut microbiota of infant at 3-4 months following various birth scenarios. *Microbiome*, 2017;5:40.
- LODGE CJ, ALLEN KJ, LOWE AJ *et al.* Perinatal Cat and Dog Exposure and the Risk of Asthma and Allergy in the Urban Environment: A Systematic Review of Longitudinal Studies. *Clin Dev Immunol*, 2012;2012:176484.
- TAYLOR BL, WOODFALL GE, SHEEDY KE *et al.* Effect of Probiotics on Metabolic Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 2017;9:461.
- BALDASSARRE ME, DI MAURO A, MASTROMARINO P *et al.* Administration of a Multi-Strain Probiotic Product to Women in the Perinatal Period Differentially Affects the Breast Milk Cytokine Profile and May Have Beneficial Effects on Neonatal Gastrointestinal Functional Symptoms. A Randomized Clinical Trial. *Nutrients*, 2016;8:677.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.