

**THÈSE
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 23/05/2016

Par Mlle TALLEU Louise

**QUELS FACTEURS INFLUENCENT LE DEVELOPPEMENT DE LA FLORE
INTESTINALE LA PREMIERE ANNEE DE VIE DE L'ENFANT ?**

Membres du jury :

Président : Madame NEUT Christel, Maitre de Conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Assesseur(s) : Madame STANDAERT Annie, Maitre de Conférences en Parasitologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Membre(s) extérieurs : Monsieur PAUL Johann, Docteur en Pharmacie, Pharmacie du Petit Ronchin à Ronchin.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83
- 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPREZ
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie

M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie

M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique



***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans
les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Remerciements.

A Madame Christel Neut : Président du Jury

Merci pour votre aide précieuse, vos conseils, et pour le temps que vous m'avez consacré. Merci également pour la liberté que vous m'avez donné. Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de toute ma reconnaissance.

A Monsieur Johann Paul : Conseiller de Thèse

D'une part pour m'avoir offert l'opportunité de travailler puis d'effectuer mon stage de fin d'études dans votre pharmacie, et d'autre part pour m'avoir fait confiance, conseillé et encouragé, depuis bientôt trois ans. Pour votre implication, sincères et chaleureux remerciements.

A Madame Standaert Annie,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Recevez ici le témoignage de tout mon respect et de ma reconnaissance.

A toute ma famille,

Pour votre soutien indéfectible tout au long de mes études. Merci d'être toujours présent à mes côtés.

A ma mère et à ma soeur,

Merci de m'avoir soutenue pendant toutes ces années. Vous avez essayé de me faciliter la vie tout au long de mes études du mieux que vous le pouviez...Vous avez toujours cru en moi, même quand je n'y croyais plus moi même. Je suis fière de vous avoir, et je vous dédie cette thèse.

A mes amis,

Merci pour votre amitié et votre présence durant toutes ces années d'études, vous avez toujours été là quand il le fallait, malgré mon manque de disponibilité. Je remercie affectueusement Hugo Tissier pour son soutien infailible.

Enfin, merci aux professeurs de la faculté pour leurs enseignements précieux durant mes six années d'études.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	12
I. PRESENTATION DU MICROBIOTE INTESTINAL	13
A. Définition du microbiote intestinal	13
B. Rappel sur l'anatomie et la fonction digestive	13
C. Etudes du microbiote intestinal	14
1. Classification des bactéries	14
2. L'ARNr 16S	15
3. Méthodes d'études du microbiote intestinal.....	15
D. Mise en place du microbiote intestinal	15
E. Composition du microbiote intestinal	16
1. Introduction.....	16
2. Evolution de la composition le long tube digestif	17
3. Les différents types de flores	18
F. Fonctions du microbiote intestinale	19
1. Fonctions trophiques.....	19
2. Protections contre l'infection.....	19
3. Fonctions métaboliques	20
G. Première année de vie : Importance de l'étude du microbiote intestinal	21
II. CAS D'UNE NAISSANCE CLASSIQUE	22
A. Accouchement par voie basse	22
1. Composition du microbiote vaginal maternel	22
a) La flore vaginale « normale »	22
b) La flore vaginale pendant la grossesse.....	22
2. Etudes sur la transmission de bactéries de la mère à l'enfant	23
a) Types de bactéries transmises	24
b) Rôle et importance des bactéries.....	25
B. Accouchement à terme	25
1. Développement du microbiote intestinal lors d'une naissance classique.....	25
a) Les Bifidobactéries :.....	26
b) Durée de gestation	26
C. Allaitement exclusif	27
1. Introduction.....	27
2. Epidémiologie	27
3. Les causes de l'arrêt de l'allaitement.....	29
4. Rappels sur les bienfaits de l'allaitement	29
a) Rôle de défense	29
b) Rôle dans l'Allergie	31
5. Rappel de la composition du lait maternel	32
6. Composition bactérienne du lait maternel.....	33
7. Transmission bactérienne.....	35
8. Influence de l'allaitement sur le microbiote intestinal	36
a) Stabilité de la flore intestinale grâce aux composés du lait maternel.....	36
b) Apport de bactéries protectrices de la flore intestinale.....	37
c) Présence d'anticorps protecteurs de l'intestin.....	38
III. VARIANTES JOUANT SUR L'INSTALLATION DU MICROBIOTE INTESTINALE	39
A. Avant la naissance : Accouchement prématuré	39
1. Introduction.....	39
2. Les facteurs influençant la colonisation bactérienne du nouveau-né prématuré.....	39
3. Développement du microbiote intestinal chez le nouveau-né prématuré.....	40
4. Effet « Centre » : Différence de colonisation selon les hôpitaux	42

5.	Les complications bactériennes liés à la prématurité	45
a)	L'Enterocolite ulcéro-nécrosante chez le prématuré	45
b)	La Bactériémie à staphylocoques à coagulase négative chez le nouveau-né prématuré	45
B.	Pendant la naissance : Accouchement par césarienne	46
1.	Introduction.....	46
2.	Mécanisme.....	46
3.	Composition de la flore bactérienne du nouveau né	47
4.	Etude de la transmission des bactéries de la mère à son enfant lors d'une césarienne.....	49
C.	Après la naissance : Laits infantiles et introduction d'aliments solides	51
1.	Introduction.....	51
2.	Les préparations lactées	52
a)	Comparaison du microbiote chez des enfants nourris au lait maternel par rapport à des enfants nourris avec des préparations industrielles :	52
b)	Effet du lactose dans les préparations lactées :	54
3.	Introduction des aliments solides.....	55
a)	Conséquences de la diversification	55
b)	Etudes	55
D.	L'influence de l'antibiothérapie sur le microbiote intestinal	56
1.	Introduction.....	56
2.	Conséquences d'une antibiothérapie sur le microbiote intestinal	57
3.	Durée de l'antibiothérapie	58
4.	Antibiothérapie chez la mère	58
5.	Conséquences de l'antibiothérapie sur l'apparition de pathologies.....	59
a)	Augmentation du risque d'allergie et d'asthme.....	59
b)	Apparition de troubles diarrhéiques.....	60
c)	Augmentation du risque d'obésité.....	61
d)	Lien entre les antibiotiques et l'autisme.....	61
IV.	PATHOLOGIES ASSOCIEES A L'ALTERATION DU MICROBIOTE INTESTINALE	63
A.	Pathologies intestinales	63
1.	Le syndrome de l'intestin irritable (SII).....	63
a)	Introduction.....	63
b)	Symptomatologie	63
c)	Facteurs de risque.....	64
d)	Rôle du microbiote intestinal dans le syndrome de l'intestin irritable.....	64
2.	Les MICI : Maladies inflammatoires Chroniques de l'Intestin	65
a)	Introduction.....	65
b)	Epidémiologie.....	65
c)	Présentation de la maladie de Crohn.....	66
(1)	Anatomopathologie :	66
(2)	Manifestations cliniques :	66
(3)	Les complications des MICI	67
d)	Présentation de la Rectocolite hémorragique (RCH)	67
(1)	Anatomopathologie.....	67
(2)	Manifestations cliniques	68
(3)	Complications des RCH.....	68
e)	Etiologies des MICI	68
(1)	L'environnement.....	68
(2)	La génétique	69
(3)	Le mode de délivrance	69
f)	Rôle de la flore intestinale dans les MICI.....	69
(1)	Profil bactérien des patients atteints d'une MICI.....	70
(2)	Le cas particulier d' <i>Escherichia coli</i>	70
(3)	Cas particulier de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	70
B.	Pathologies extra-intestinales	72
1.	Obésité	72
a)	Introduction.....	72
b)	Etude de la flore intestinale des personnes en surpoids.....	72
c)	Place des antibiotiques dans l'obésité.....	74
d)	Place des césariennes dans l'obésité	74
2.	Allergie.....	75

a)	Définition.....	75
b)	La relation flore intestinale-immunité.....	76
3.	Affections neurologiques.....	76
V.	DISCUSSION SUR LES PROBIOTIQUES.....	77
A.	Définition et histoire des probiotiques.....	77
B.	Utilisation des probiotiques chez les enfants.....	78
1.	Effets sur les troubles diarrhéiques.....	78
a)	Les probiotiques dans le traitement des troubles diarrhéiques.....	78
b)	Les probiotiques dans la prévention des troubles diarrhéiques.....	78
c)	Limites des probiotiques.....	79
2.	Effets des probiotiques sur le syndrome de l'intestin irritable (SII).....	79
3.	Maladies inflammatoires de l'intestin.....	80
a)	Etudes des probiotiques dans la maladie de Crohn :.....	80
b)	Etude dans la Rectocolite hémorragique.....	81
4.	Effets des probiotiques sur les atopies.....	81
a)	Etudes de l'utilisation des probiotiques dans les atopies.....	81
b)	Etudes de l'utilisation des probiotiques dans l'asthme et les rhinites allergiques.....	82
C.	Discussion sur les probiotiques.....	82
	CONCLUSION.....	83
	ANNEXES.....	84
	BIBLIOGRAPHIE.....	86

Listes des Abbreviations :

ECUN	Entérocolite ulcéra-nécrosante
EGF	Epidermal Growth Factor
HMO	Human milk oligosaccharide
IgA	Immunoglobuline A
IGG	Immunoglobuline G
IgE	Immunoglobuline E
IL	Interleukine
MICI	Maladie de Crohn
MLST	Multilocus sequence typing
OMS	Organisation mondiale de la santé
OMA	Otite moyenne aigue
PCR	Polymerase chain reaction
RCH	Rectocolite hémorragique
SII	Syndrome de l'intestin irritable
TGfB	Transforming growth factor beta
TNF	Tumor necrosis factor

INTRODUCTION

Le microbiote intestinal est un organe à part entier, très complexe, renfermant environ 100 000 milliards de bactéries. C'est un composant actif du mécanisme intestinal, avec des fonctions métaboliques, de défense, et de stimulation du système immunitaire.

In utero, le tube digestif est stérile, le nouveau-né se colonise avec des bactéries provenant du contact avec sa mère et son environnement. Si les facteurs d'implantation du microbiote sont peu connus, de nombreux facteurs vont influencer l'établissement de ce microbiote. Les répercussions de ces modifications sont mal connues mais induiraient une diminution des fonctions initiales de la flore intestinale, avec une moins bonne défense face aux micro-organismes, et une mauvaise stimulation du système immunitaire intestinal.

Il y a encore quelques années, les études du microbiote intestinal étaient basées uniquement sur des techniques de cultures, qui restaient limitées. L'avènement de la biologie moléculaire a permis de commencer à étudier le microbiote dans sa globalité.

L'objet de cette thèse est d'étudier les différents facteurs modulant l'implantation et la colonisation des bactéries de la flore intestinale la première année de vie de l'enfant, année charnière où le microbiote intestinal se construit, et de connaître les conséquences de son altération sur la santé future de l'enfant.

I. PRESENTATION DU MICROBIOTE INTESTINAL

A. Définition du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal, appelé communément flore commensale, correspond à l'ensemble des micro-organismes qui cohabitent au niveau digestif.

Ces bactéries survivent grâce aux cellules humaines, elles utilisent les produits du métabolisme de ces cellules pour s'implanter.

Le microbiote exerce des fonctions essentielles au bon fonctionnement de l'organisme.

Un individu abrite 10^{14} bactéries dans son tube digestif, contre 10^{13} cellules eucaryotes, soit dix fois moins de cellules eucaryotes que procaryotes [1].

B. Rappel sur l'anatomie et la fonction digestive

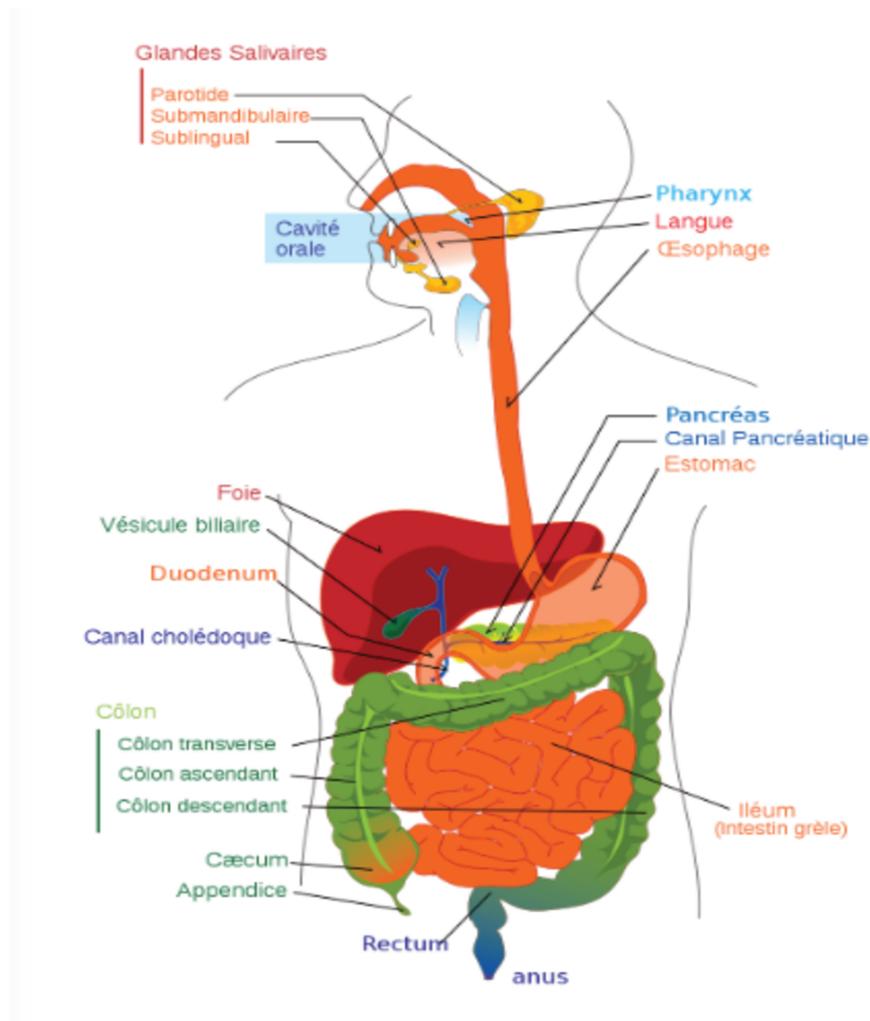


Figure 1 : L'anatomie du système digestif [2]

Le tube digestif correspond au conduit allant de la bouche jusqu'à l'anus. Il est constitué de plusieurs organes : la bouche, le pharynx, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle et le gros intestin.

Il mesure environ 9 mètres, mais à cause du tonus musculaire, il fait moitié moins chez une personne vivante.

Le tube digestif comporte également des organes annexes, tel que les dents, la langue, le foie, la vésicule biliaire et le pancréas.

C. Etude du microbiote intestinal

La culture des micro-organismes permet de mieux connaître la composition qualitative et quantitative du microbiote intestinal, mais ces études ont plusieurs limites, et ne sont pas assez spécifiques. L'avènement de la biologie moléculaire a permis de commencer à étudier le microbiote dans sa globalité.

1. Classification des bactéries

La classification « usuelle » compte plusieurs niveaux : Le règne (procaryote), est le premier niveau. Puis vient le domaine (Bactérie), le phylum, la classe, l'ordre, la famille, le genre et l'espèce [3].

Les bactéries étaient classées selon leurs critères morphologiques et fonctionnels. Ce type de classification est inadéquat à l'étude du microbiote, car elle utilise la culture in vitro des bactéries, et seulement 30% des bactéries issues de ce microbiote sont cultivables.

Des découvertes récentes ont permis une nouvelle classification fondée sur la séquence nucléique de certaines molécules, telles que les ARN ribosomiques. Cette taxonomie phylogénétique se base sur la distance génétique entre les différentes espèces bactériennes, et exprime les liens de parenté entre les micro-organismes. Concernant le microbiote intestinal, les chercheurs font appel à l'utilisation de l'ARN 16 S.

2. L'ARNr 16S

C'est une molécule ubiquitaire (présente chez toutes les bactéries). Elle est présente en nombreux exemplaires dans chaque bactérie, elle est donc facilement amplifiée. L'ARNr 16s a préservé une relation structure/fonction constante au cours de l'évolution. Elle a des régions communes à l'ensemble des bactéries, des régions variables (communes aux bactéries d'un groupe bactérien) et des régions hypervariables (spécifiques à une espèce) [4].

3. Méthodes d'études du microbiote intestinal

L'analyse de la séquence des gènes par PCR (qui permet une amplification des gènes, directement à partir des cultures), a bouleversé la connaissance de la flore intestinale.

Le principe repose sur la détermination de la séquence des ARNr 16S bactériens. Les techniques actuelles permettent de séquencer une zone du gène codant pour l'ARNr 16S et donc d'identifier la composition du microbiote avec une précision jusqu'à l'espèce.

Les chercheurs ont pu cataloguer les espèces dominantes.

Malgré tout, la compréhension de la flore reste imparfaite, les techniques ne permettent pas une analyse exhaustive et complète, en particulier pour les bactéries présentes en faible concentration. Le microbiote intestinal est encore en étude, on ne connaît qu'un faible pourcentage des bactéries présentes et de leurs rôles précis.

D. Mise en place du microbiote intestinal

In utero, le tube digestif est stérile. La colonisation commence de façon précoce, dès l'accouchement : On observe une transmission bactérienne d'origine maternelle

(flore vaginale, fécale, buccale) et de l'environnement (personnel soignant, dispositifs médicaux . . .).

Le microbiote intestinal du nouveau-né évolue rapidement jusqu'à la diversification alimentaire, selon différents facteurs exogènes. Les principaux étant son environnement, le mode de l'accouchement, la durée de la grossesse, une antibiothérapie, le mode d'alimentation (allaitement ou préparation lactée), et la diversification alimentaire.

Le microbiote d'un adulte « sain » a une composition semblable d'un individu à l'autre. Cependant, chaque microbiote est propre et possède ces caractéristiques, avec une qualité et une quantité bactérienne qui peut varier. Ces différences se jouent en particulier lors du développement et de la maturation de la flore intestinale la première année de vie.

E. Composition du microbiote intestinal

1. Introduction

L'intestin est le principal lien avec l'extérieur. Sa superficie fait plus de 300m² avec 200 millions de neurones, d'où son appellation de « deuxième cerveau ».

Chez un sujet dit « sain », le microbiote intestinal comptabiliserait environ 100 000 milliards de bactéries, c'est-à-dire dix à vingt fois le nombre de cellules de l'organisme. Il pèse entre 1,5 et 2 kg. Par son accès difficile et par sa grande complexité, on ne sait pas encore tout du microbiote intestinal. Cependant, les chercheurs ont déterminé l'existence de composantes récurrentes, retrouvées chez tous les individus. Trois phyla bactériens [1], *Firmicutes*, *Bacteroidetes* et *Actinobacteria* regroupent la plus grande part des bactéries dominantes. Le *phylum* des *Firmicutes* (bactéries à Gram positif) est composé d'espèces bactériennes appartenant aux genres *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, etc. Il comprend également le groupe *Clostridium leptum*, avec notamment les espèces

Faecalibacterium prausnitzii, dont je reparlerai plus tard. Il représente 14 à 31 % des bactéries totales en moyenne.

Les Bacteroidetes se définissent par les genres apparentés à *Bacteroides* (*Bacteroides*, *Prevotella* et *Porphyromonas*). Ils représentent 9 à 42 % des bactéries totales. Le *phylum Actinobacteria* est moins souvent détecté mais il représente quelques pourcents des bactéries totales. On y trouve principalement les bifidobactéries (0,7 à 10 %). Les entérobactéries sont plus rarement observées dans le microbiote fécal dominant (0,4 à 1 %), de même que les lactobacilles et streptocoques (2 %).

2. Evolution de la composition le long tube digestif

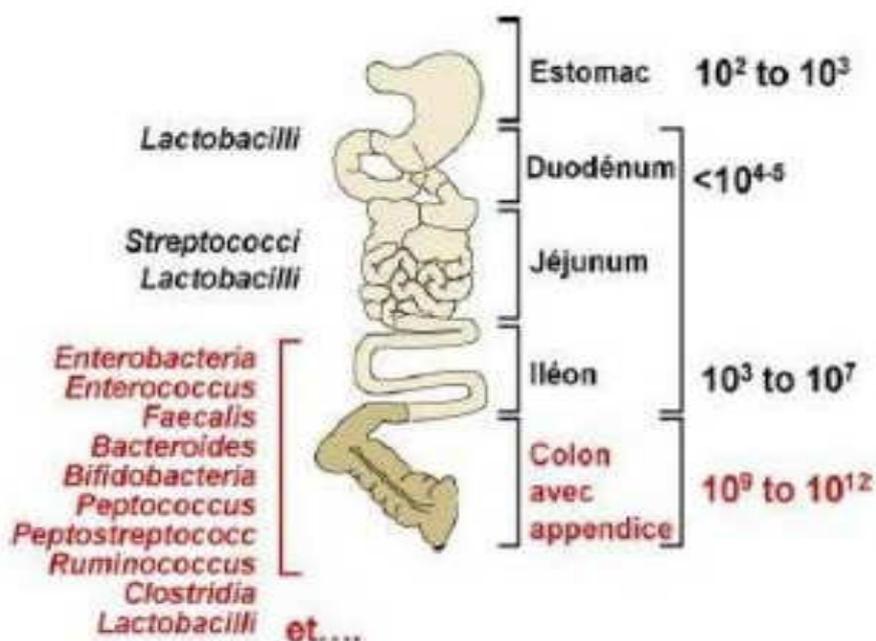


Figure 2 : Répartition des bactéries dans le tube digestif [5]

Dans la bouche et l'œsophage on retrouve un grand nombre de germes. Cette flore est transitoire, et provient des aliments ingérés. Cependant, dans sa partie distale, la flore de l'œsophage est une flore permanente.

L'estomac contient 10^2 bactéries par gramme de contenu. Ces bactéries proviennent

surtout de l'alimentation et de la sphère ORL la flore est pauvre, car le milieu acide empêche leur implantation et leur développement. On retrouve des bactéries à Gram positif aérobies ou anaérobies facultatives acidotolérantes, qui sont capable d'y survivre, principalement des streptocoques, et des lactobacilles.

Dans l'intestin grêle, on retrouve aussi une flore assez pauvre, à cause de l'importance des sécrétions et des contractions perpétuelles. C'est une région de transit. Lorsque les bactéries s'y multiplient, il s'agit fréquemment d'un phénomène pathologique. Les bactéries les plus présentes sont des streptocoques, des staphylocoques et des lactobacilles. La concentration va augmenter à partir de l'iléon, (jusqu'à 10^8).

Dans le colon, la concentration atteint son maximum au niveau colique avec 10^9 à 10^{11} bactéries par gramme de contenus digestif. On retrouve principalement des bactéries de type anaérobies, car en progressant dans le tube digestif, la quantité d'oxygène diminue. La flore colique est la plus abondante, elle représente 99% des bactéries de notre organisme. On peut avoir des bactéries de type *Bacteroides*, bifidobactéries, des entérobactéries, des entérocoques et des staphylocoques [6].

3. Les différents types de flores

On distingue quatre types de flore selon la concentration en bactéries [7] :

- La flore dominante

Elle représente à elle seule au moins 1% des bactéries totales. La concentration bactérienne est supérieure à 10^9 UFC/g. Cette flore est essentiellement anaérobie : *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Propionibacterium*. Ce sont des bactéries qui contribuent le plus significativement aux fonctionnalités de l'écosystème digestif.

- La flore sous dominante

Avec une concentration bactérienne entre 10^6 et 10^8 UFC/g. On y retrouve différentes espèces de la famille des Entérobactéries (surtout *Escherichia.coli*) et principalement les genres *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, et *Fusobacterium*.

- La flore transitoire

Elle est inférieure à 10^6 UFC/g. Cette flore correspond à des bactéries « de passage », qui ne sont que résiduelles et ne faisant pas partie de la flore résidente.

-La flore fécale

Elle contient des espèces mortes et n'est pas transposable à la composition de la flore au niveau intestinal. Cela dit, elle est d'une grande utilité pour retrouver et identifier des souches pathogènes.

F. Fonctions du microbiote intestinale

1. Fonctions trophiques

Le microbiote intestinal possède de nombreuses fonctions. Il a un impact sur le développement du tube digestif. Il permet d'augmenter la taille des villosités, la production de mucus, l'activité enzymatique de la muqueuse [8].

2. Protections contre l'infection

Le microbiote permet une résistance à la colonisation par les agents pathogènes. Il peut moduler l'impact des toxines produites par les micro-organismes pathogènes,

soit en les détruisant, soit en agissant sur leur formation, ou en influant la sensibilité des cellules intestinales à ces toxines.

Il a aussi une influence sur le système immunitaire intestinal. Il permet le développement d'une tolérance induite par voie orale, en contrôlant les réponses immunitaires contre les molécules alimentaires [9]. En effet le microbiote intestinal contient des anticorps protecteurs contre les agents pathogènes, en particulier des IgA. (cf II.C Allaitement exclusif : Influence de l'allaitement sur le développement du microbiote intestinal, page 36)

L'effet barrière est un effet sur les bactéries pathogènes extérieures, mais aussi sur les bactéries localement présentes au niveau intestinal. En effet, les bactéries intestinales sont en grandes parties bénéfiques pour l'hôte, ces bactéries se retrouvent en grandes concentrations dans l'intestin. Cependant, certaines bactéries présentes en faibles quantités peuvent devenir délétères si leur nombre augmente. Le microbiote intestinal exerce un effet barrière grâce à ces bactéries qui protège le tube digestif de l'arrivée d'agents pathogènes extérieure.

3. Fonctions métaboliques

Le microbiote est l'acteur de nombreuses fonctions métaboliques. Une partie des aliments n'est pas digérée à la sortie de l'intestin grêle et subit des processus de fermentation par le microbiote dans le côlon. Ceci engendre la production de nombreux métabolites. Il permet entre autres :

- La production d'énergie pour l'hôte : production d'acides gras à courtes chaînes : L'acétate, par exemple, est un métabolite produit par de nombreuses bactéries (*Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*..). L'acétate a un rôle prépondérant pour le cœur, les muscles, le cerveau [9].
- La destruction des hydrates de carbones non digérés, aboutissant à la production de molécules (acides organiques) assimilables par l'hôte [7].
- L'hydrolyse des lipides alimentaires par des enzymes, les lipases bactériennes.
- L'apport vitaminique : en effet, certaines bactéries anaérobies facultatives, comme *Escherichia.coli*, peuvent synthétiser de nombreuses vitamines (biotine, vitamine K...).

Cependant pour l'instant, on ne connaît pas l'utilisation de ces vitamines chez l'homme, les tests réalisés étant in vitro.

- La différenciation et la prolifération des cellules épithéliales intestinales.
- La métabolisation des xénobiotiques.

G. Première année de vie : Importance de l'étude du microbiote intestinal

Aujourd'hui considéré comme un organe à part entière, le microbiote intestinal est un élément complexe qui participe aux fonctions digestives et physiologiques de notre organisme.

Des découvertes scientifiques récentes évoquent la possibilité qu'une perturbation de ce microbiote intestinal (dysbiose) dès l'enfance pourrait être déterminante dans la naissance des maladies inflammatoires intestinales et infectieuses ainsi que de certaines formes d'allergie et d'obésité. La modulation du microbiote intestinal du nourrisson permet d'intéressantes possibilités pour prévenir certaines maladies du jeune enfant, mais également à plus long terme de l'adulte.

L'enfant développe progressivement un microbiote diversifié qui atteint sa forme adulte vers l'âge de 2 à 3 ans.

Jusqu'à cet âge, de nouvelles bactéries s'implantent le long du tube digestif. La majorité de ces micro-organismes est implantée lors de la première année, et sont essentiels pour le transit, la digestion, mais aussi pour le bon fonctionnement du système immunitaire. Au contraire, certaines bactéries peuvent s'avérer nuisibles, lors de certains événements ou d'un environnement propice, et participer à la genèse de pathologies telles que l'obésité, les allergies, les maladies inflammatoires de l'intestin, etc.

II. CAS D'UNE NAISSANCE CLASSIQUE

A. *Accouchement par voie basse*

1. Composition du microbiote vaginal maternel

a) *La flore vaginale « normale »*

La flore vaginale est également appelée « la microflore de Döderlein ». Elle est composée majoritairement de bactéries à Gram positif, les lactobacilles, en particulier les espèces *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus crispatus* et *Lactobacillus iners* [10]. Cette composition est relativement stable, compte tenu des variations de l'écosystème chez la femme, tel que le cycle menstruel, les contacts sexuels, l'introduction de bactéries cutanées et de l'environnement extérieur. Ces lactobacilles, entre autres, permettent la production d'acide lactique par utilisation du glycogène. L'acide lactique permet le maintien du pH entre 4 et 4,5 et crée un environnement inhospitalier pour les bactéries pathogènes.

En plus petites proportions, on retrouve également des bacilles à Gram négatif (comme *Gardnerella*, *Prevotella*) et des cocci à Gram positif (*Streptococcus*).

b) *La flore vaginale pendant la grossesse*

La flore vaginale lors de la grossesse est peu différente de la flore vaginale normale. Une dysbiose (un déséquilibre du microbiote) peut conduire à une diminution du pH vaginale, dans ce cas la flore normale de Döderlein (essentiellement les lactobacilles) tend à disparaître. De ce fait, des espèces bactériennes normalement minoritaires, voient leur quantité augmenter. (*Gardnerella*, *Prevotella*, *Streptococcus*). Le déséquilibre de la flore est facteur d'infections, pouvant conduire à des complications (accouchement prématuré, retard de croissance du fœtus).

La grossesse est donc associée à la diminution de certaines espèces bactériennes et l'enrichissement d'autres espèces.

Le fonctionnement du microbiote vaginal pendant la grossesse n'est pas encore bien connu, il pourrait expliquer les variations de pH, et la différence de susceptibilité aux infections [11].

2. Etudes sur la transmission de bactéries de la mère à l'enfant

Lors d'un accouchement par voie basse, les bactéries transmises à l'enfant sont principalement celles de la mère. Des sérotypes identiques d'*Escherichia coli* retrouvés dans les selles de la mère ont été retrouvés dans la bouche des enfants juste après l'accouchement : Pendant un accouchement dit « naturel » les bactéries provenant de la mère sont transmises aux nouveau-nés. De même, immédiatement après l'accouchement, le nasopharynx de 62% des bébés étaient contaminés par des bactéries composant la flore vaginale de la mère [12]. En effet, des bactéries d'origine maternelle sont retrouvées dans les premières selles du nourrisson (étude du troisième jour jusqu'au troisième mois post-accouchement) : cette transmission a été observée avec une bactérie en particulier : *Bifidobacterium longum*, une bifidobactérie prédominante dans l'intestin adulte et enfant et qui aide à l'équilibre de la flore intestinale.

Une étude [13] s'est intéressée à l'origine et la composition de la flore bactérienne du nouveau-né. Après collecte des échantillons fécaux provenant de mère ayant accouché par voie basse et par césarienne, les chercheurs ont isolé les souches de bifidobactéries, afin d'identifier la similitude des souches entre mères et enfants et d'analyser la transmission du nombre de bifidobactéries.

Ces analyses ont été réalisées par typage génotypique, grâce à la méthode MLST (Multilocus sequence typing). Cette technique permet d'établir une analyse phylogénétique. Des souches monophylétiques entre mères et enfants ont été retrouvées chez les mères ayant accouché par voie basse parmi les cinq espèces de bifidobactéries étudiées. (*Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum*,

Bifidobacterium catenulatum, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*).

La transmission bactérienne entre mères et enfants se produit donc pour plusieurs espèces de bifidobactéries. Ces souches bactériennes n'ont pas ou peu été retrouvées lors d'accouchements par césarienne.

Une autre étude [13] a observé la transmission de la population des bifidobactéries de la mère à l'enfant : Leur population totale a été analysée par PCR (les amorces spécifiques permettent d'étudier isolément un genre bactérien voire une espèce bactérienne, et de descendre ainsi le seuil de détection, permettant de suivre la colonisation digestive d'une espèce).

Lors d'un accouchement par voie basse, le nombre total de bifidobactéries augmente considérablement (10^4 bactéries/grammes de selles) à 10^{10} bactéries/grammes de selle sept jours après la naissance.

Ces résultats indiquent que le mode de délivrance influe sur la transmission des bactéries.

a) *Types de bactéries transmises*

Dans le cas d'un accouchement « classique » par voie basse, les premières bactéries à s'installer chez le nouveau-né sont les bactéries aérobies anaérobies facultatives : les Entérobactéries, comme *Escherichia coli*, les streptocoques, les staphylocoques. Ces bactéries consomment de l'oxygène, entraînant ainsi une diminution du potentiel d'oxydoréduction colique, permettant l'installation de bactéries anaérobies strict dès la première semaine de vie, comme les bifidobactéries, les *Bacteroides* et les *Clostridium*.

À côté de cette origine maternelle, on retrouve en moindre quantité des bactéries provenant du personnel soignant et de l'environnement. Celles-ci sont négligeables lors d'une délivrance par voie basse.

b) Rôle et importance des bactéries

La colonisation précoce de ce microbiote chez le nouveau-né semble avoir des effets à long terme sur le système immunitaire. Les bactéries d'origine maternelle exerceraient des effets bénéfiques sur le développement du système immunitaire muqueux, participant à la défense de l'enfant contre les agents pathogènes, contribuant à la maturation du système immunitaire muqueux. Et par conséquent protègent contre la susceptibilité de développer diverses maladies plus tard.

Les mères donnant naissance par voie basse transmettent donc leurs bactéries au bébé dès l'accouchement et durant les premiers jours de vie. Ces bactéries maternelles auront un rôle protecteur et créent un lien favorable à la colonisation bactérienne digestive du nouveau-né. De même, l'accouchement par voie basse permet une colonisation précoce, en particulier par les bifidobactéries, qui est cruciale pour le bien-être futur de l'enfant.

D'autres facteurs, comme la durée de gestation, ou l'alimentation du bébé, vont influencer la persistance de ces bonnes bactéries chez les nouveaux-nés.

B. Accouchement à terme

1. Développement du microbiote intestinal lors d'une naissance classique

Le microbiote intestinal du nourrisson est immature, il se développe et se diversifie selon différents facteurs auxquels est exposé l'enfant. Cependant on retrouve des similarités qui permettent de suivre le développement « standard » du microbiote intestinal d'un enfant.

Lors d'une naissance « normale », c'est-à-dire sans complications et à terme, la colonisation bactérienne se fait dès l'accouchement. En moins de 48h des bactéries anaérobies facultatives, des entérobactéries comme *Escherichia coli*, des streptocoques et des staphylocoques colonisent de façon précoce le tube digestif du

nourrisson et atteignent vite une concentration de 10^{11} bactéries par gramme de contenu.

Quand ces bactéries ont réduit les taux d'oxygène initialement présents, l'intestin commence à avoir un environnement anaérobie, induisant l'apparition de bactéries anaérobies strictes comme des bifidobactéries, clostridies, et des *Bacteroides*.

Après une semaine, une flore, certes, immature mais générale est établie. Elle se compose le plus souvent de population de bifidobactéries qui deviennent prédominantes.

Il peut se passer des semaines voire des mois après la naissance pour que la flore soit colonisée par des bactéries Gram négatif.

La flore évolue rapidement jusqu'à la diversification alimentaire, en fonction de différents facteurs (environnement, alimentation, antibiothérapie, prématurité..).

a) *Les Bifidobactéries :*

Les Bifidobactéries sont un groupe dominant du microbiote intestinal précoce. En effet, une étude [14] a permis l'identification de bifidobactéries dans les selles de quinze jeunes enfants en bonne santé (dans une étude menée du 8^{ème} jour au 42^{ème} jour de vie). On a observé la présence de six espèces différentes de bifidobactéries : *Bifidobacterium adolescentis*, *B.pseudocatenulatum*, *B.bifidum*, *B.dentium*, *B.breve*, et *B.longum*.

Il a été observé des variations inter- et intra-individuelles également. Cela suggère que la population des bifidobactéries au niveau du microbiote de l'enfant varie de façon très rapide, contrairement à celui des adultes, qui reste stable, malgré des variations temporaires.

b) *Durée de gestation*

La durée de gestation est un facteur important dans le développement du microbiote intestinal. En effet, en comparant les selles d'enfants nés à terme à celles d'enfants prématurés, on observe que la diversité de la flore fécale est supérieure à celle des

prématurés. De plus, on a la présence de plusieurs genres fréquents, comme les bifidobactéries, les lactobacilles, et les streptocoques.

Le microbiote intestinal des enfants nés à terme varie moins que celui des enfants prématurés [14].

C. *Allaitement exclusif*

1. Introduction

Le lait maternel est l'élément le plus important pour le bon développement métabolique et immunologique de l'enfant. Il satisfait les besoins nutritionnels de l'enfant et le protège contre les pathogènes. L'OMS recommande un allaitement exclusif de 6 mois pour assurer une protection totale à l'enfant, et pour qu'il reçoive tous les éléments nécessaires à son bon développement.

Les bienfaits de l'allaitement s'expliquent par la transmission de cellules immunitaires, d'agents microbiens, ainsi que des bactéries protectrices.

2. Epidémiologie

Depuis ces dernières années, on observe une augmentation de l'allaitement maternelle : 56% des enfants nés en France en 2002 [15] étaient allaités lors de la sortie de la maternité, 70% en 2011 [16] (allaitement exclusif ou partiel). Malgré tout, cette proportion reste la plus faible d'Europe : en 2002, 95% des mères allaitaient en Finlande et en Norvège, 85% en Allemagne, 70% en Angleterre. Il existe également des disparités régionales. La prévalence la plus basse était observée dans le Pas-de-Calais (36,2%) et la plus élevée à Paris (71%) [15].

Pays	Taux à la naissance	Durée moyenne
France	48,8 %	
Danemark	99 %	8 mois
Suisse	92 %	
Italie	45 %	
Roumanie	91 %	9 mois
Espagne(Madrid)	97 %	
Royaume-Uni	63 %	
Etats-Unis	59,5 %	

Tableau 1 : Taux d’allaitement de la France comparé aux autres pays industrialisés [17]

La durée de l’allaitement en France est également parmi les plus faibles d’Europe. En Norvège par exemple, la quasi-totalité des mères débute l’allaitement dès la maternité, et à un mois, elles sont plus de 96% à continuer l’allaitement maternel. L’allaitement mixte est pratiqué par un maximum de 15% des mères [18].

En France, d’après l’étude Epifane réalisée en 2011 portée sur 3365 enfants pendant 12 mois, 39% étaient encore allaités à l’âge de 3 mois, seulement 10% de façon exclusive, 11% de manière prépondérante, et 18% recevaient également des laits à préparations lactées. À six mois, plus qu’un enfant sur quatre était encore allaité et plus de la moitié d’entre eux recevait un complément.

A un an, 9% seulement des enfants consommaient encore du lait maternel [19].

En France, en 2015, 24 services hospitaliers sont labellisés « Amis des bébés » décerné aux établissements remplissant les dix conditions [20] indispensables favorisant l’allaitement maternel. (Ce label est accordé pour 4 ans, puis réévalué). C’est en augmentation, mais cela reste faible comparé au reste du monde (En 2010, 20 000 hôpitaux étaient amis des bébés, dans 150 pays, dont 700 en Europe, avec certains pays, comme la Suède, avec 100% des maternités labellisés !).

3. Les causes de l'arrêt de l'allaitement

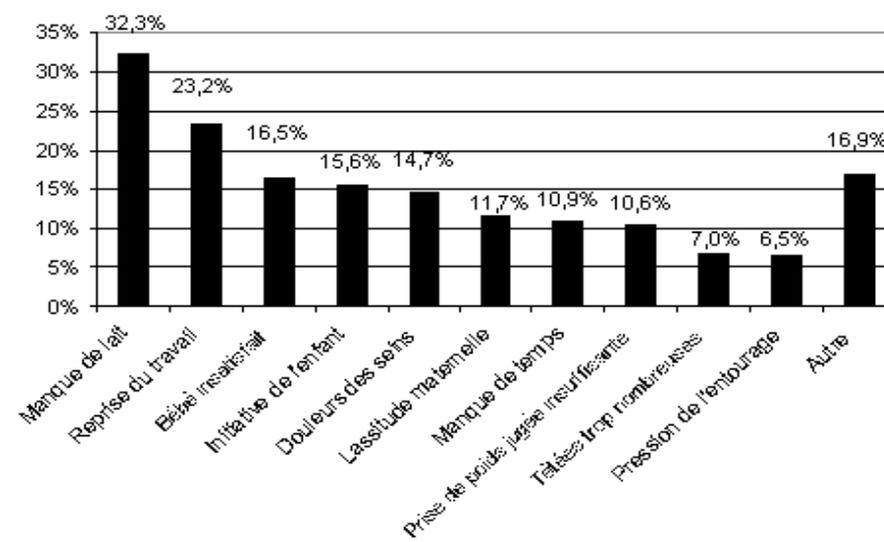


Figure 3 : Causes de sevrage (Sondage de l'Institut des Mamans) [21]

Les raisons les plus fréquemment invoquées pour l'arrêt de l'allaitement sont le manque de lait, la reprise du travail, un refus du bébé ou des douleurs mammaires. Tous ces problèmes peuvent être évités ou supprimés avec un soutien plus présent des professionnels de santé.

4. Rappels sur les bienfaits de l'allaitement

a) Rôle de défense

L'allaitement a un impact sur la réponse immunitaire du bébé, et ce pendant toute la durée de la lactation. Tout au long de l'allaitement, l'enfant est protégé des multiples infections auxquelles il est exposé.

- Prévention des infections pulmonaires :

Les hospitalisations pour pneumopathie sont réduites dès quatre mois d'allaitement. Après douze mois, le nombre d'hospitalisations pour bronchites et bronchiolites est

réduit chez les enfants allaités pendant au moins trois mois. Après cette période, on ne trouve plus de facteur protecteur [22].

Selon l’OMS, une augmentation de l’allaitement de 40% chez les moins de 18 mois diminuerait d’au moins 66% la mortalité infantile due aux pneumonies [23].

-/ Prévention des diarrhées aiguës :

L’allaitement réduit l’incidence des diarrhées aiguës, et les complications liées à ces diarrhées. Cette protection augmente avec la durée de l’allaitement, mais ne se vérifie plus passé l’âge de six mois.

- Prévention de l’entérocolite ulcéro-nécrosante :

L’entérocolite ulcéro-nécrosante est une urgence chirurgicale (cf III.A : Avant la naissance : Accouchement prématuré, page 45), six à dix fois plus fréquentes chez les nourrissons nourris au lait infantile [24] . L’utilisation du lait artificiel dans les maternités augmenterait de 500 cas l’entérocolite, dont 100 seraient mortels.

- Prévention des otites moyennes aiguës :

De nombreuses études montrent que l’allaitement est associé à une diminution de la fréquence des OMA [25]. L’allaitement permettrait d’induire une protection contre les OMA, en interférant avec l’attachement des bactéries pathogènes aux cellules épithéliales. De plus, le lait maternel est composé de différents facteurs de protection, tels que des lactoferrines, des anticorps, des oligosaccharides, qui agissent contre la colonisation des pathogènes.

Il y a d’autres explications possibles, comme l’aptitude de l’allaitement à activer la réponse immunitaire des nourrissons.

- Meilleure réponse aux vaccins :

On observe également une meilleure réponse aux vaccins (augmentés de 30%) [23] chez les enfants allaités. Tout cela étant induit par la transmission d’anticorps anti

idiotypiques de lymphocytes B et T et à la transmission d'hormones comme la leptine, stimulant l'action des TH1 : Les Th1 permettent la production d'interféron- γ qui active l'activité bactéricide des macrophages et induisent la production d'immunoglobulines IgG par les lymphocytes B. Cela induit une réponse efficace contre les bactéries intracellulaires et les virus.

On observe aussi le transfert de glycoprotéines via le lait maternel, jouant un rôle dans l'activation ou non de lymphocytes T, aidant ainsi le nourrisson à moduler les réponses immunitaires contre certains antigènes auxquels il est exposé.

L'allaitement permet donc une meilleure défense de l'enfant face aux pathogènes.

b) Rôle dans l'Allergie

- *Atopie* :

Un article [26] paru dans une revue par une équipe scandinave a permis de constater que l'allaitement protège des allergies chez les enfants à risques (ayant des antécédents familiaux d'atopie) et ce pendant les dix premières années. De même, on pouvait observer une relation entre l'allaitement et une diminution de 30% de la prévalence de l'asthme, et jusqu'à 48% chez les enfants ayant des antécédents familiaux d'atopie.

Cependant, un allaitement long par une mère « souffrant » d'allergie pourrait théoriquement augmenter le risque d'allergie chez l'enfant. Ceci serait dû au transfert de lymphocytes de la mère à l'enfant, qui transmettrait donc ces caractéristiques immunitaires. Une étude [27] à Berlin suggère que chaque mois d'allaitement, chez les enfants ayant des antécédents familiaux d'atopie, augmentait la prévalence de 3% d'un eczéma atopique pendant sept ans.

-Allergie alimentaire :

L'hypothèse de la transmission de protéines alimentaires en faibles quantités de la mère à l'enfant pourrait aussi entrer en jeu, permettant une tolérance de ces protéines chez le nourrisson.

Le lait maternel contient des cytokines bénéfiques pour la tolérance immunitaire du nouveau-né : l'interleukine 10 et le TGF β , présent dans le lait, aide au développement d'une tolérance face aux protéines alimentaires.

De même, le taux colostrale de TGF β 1 était abaissé chez les mères dont les enfants ont développé une allergie au lait de vache à médiation par les IgE.

5. Rappel de la composition du lait maternel

Le lait maternel est parfaitement adapté aux besoins nutritionnels du bébé.

-Les protéines : Tout d'abord, les protéines du lait sont mieux absorbées, et mieux digérées : en effet les caséines du lait de femme sont plus petites que celles du lait de vache, apportant une meilleure digestion et une vidange gastrique plus rapide. Certaines protéines ont un rôle essentiel, comme les immunoglobulines, les lactoferrines, des facteurs de croissance comme l'IGF (Insulin-like Growth Factor) ayant de multiples propriétés comme la croissance tissulaire, l'absorption de calcium participant ainsi à une bonne croissance osseuse. Les facteurs de croissance leucocytaires, ou encore l'EGF (Epidermal Growth Factor), qui a une action trophique sur les muqueuses gastriques et intestinales.

On trouve également différentes cytokines pro inflammatoires (TNF α , IL1 β , IL8..) ou anti-inflammatoire (IL10, TGF β 2). Le lait maternel n'amène donc pas juste un apport nutritionnel, mais également de nombreuses propriétés biologiques.

Les lipides : La teneur en lipides du lait maternel est proche de celle du lait de vache, cependant la digestibilité des graisses du lait maternel est supérieure à celle du lait infantile (80% contre 60%, les premiers jours, puis 95% contre 80% à trois mois).

Le lait de femme est riche en cholestérol (2,6 à 3,9 mL/L), alors que le lait de vache en contient peu (0,3 à 0,85 mL/L). Le cholestérol joue un rôle prépondérant dans la structure des membranes (il permet l'ancrage de protéines fonctionnelles), et dans le développement cérébral. Dans les neurones, il permet la synthèse de neurotransmetteurs et donc la propagation de l'influx nerveux.

Le lait maternel contient des acides gras poly-insaturés, jouant un rôle dans la maturation cérébrale et rétinienne.

Les glucides : Le lait maternel contient des glucides, dont du lactose et des oligosaccharides, alors que le lait de vache ne contient que du lactose. Les oligosaccharides (HMO : Human milk oligosaccharides) jouent un grand rôle dans le développement du microbiote colique. Ils permettent une protection vis-à-vis des infections digestives et extra digestives [15].

6. Composition bactérienne du lait maternel

Le lait maternel est riche en bactéries. Un enfant qui consomme environ 800 ml de lait maternel par jour va ingérer entre 10^5 et 10^7 bactéries commensales.

Il y aurait jusqu'à 700 espèces bactériennes différentes dans le lait maternel. D'après une étude publiée en 2011, les populations bactériennes les plus nombreuses sont les staphylocoques, streptocoques, propionibactéries, bifidobactéries, et lactobacilles.

Les espèces les plus fréquentes sont *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium breve* et *Bifidobacterium bifidum*.

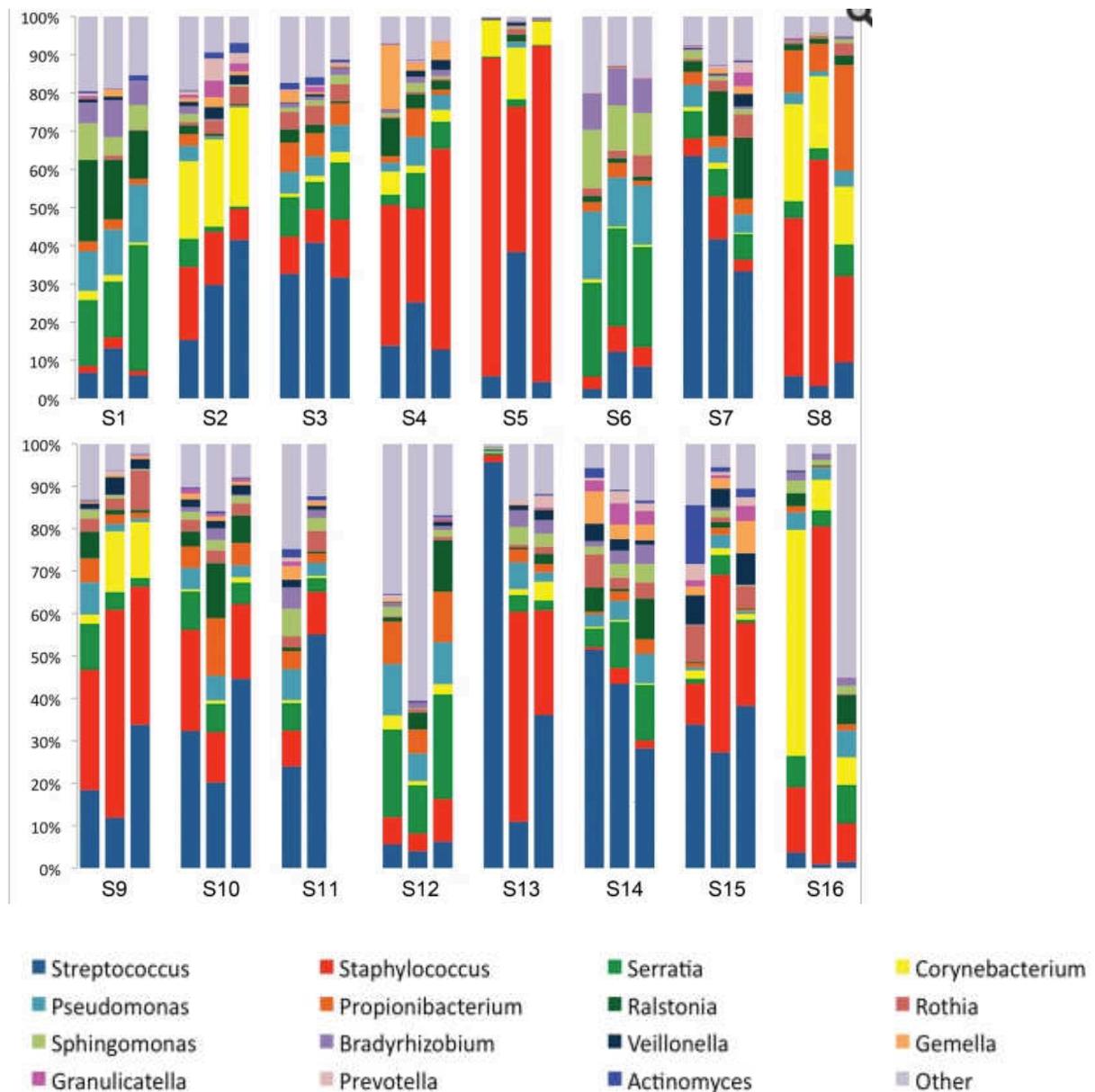


Figure 4 : Les 15 espèces bactériennes les plus abondantes observées dans trois échantillons de lait provenant de 16 sujets [28]

La composition du lait maternel change tout au long de l'allaitement, même s'il y a un microbiote de base, on retrouve des différences d'une mère à l'autre, dû à l'exposition à d'autres populations bactériennes liée à l'environnement de la mère et de l'enfant, mais également à l'état de santé de la mère, et au mode d'accouchement.

7. Transmission bactérienne

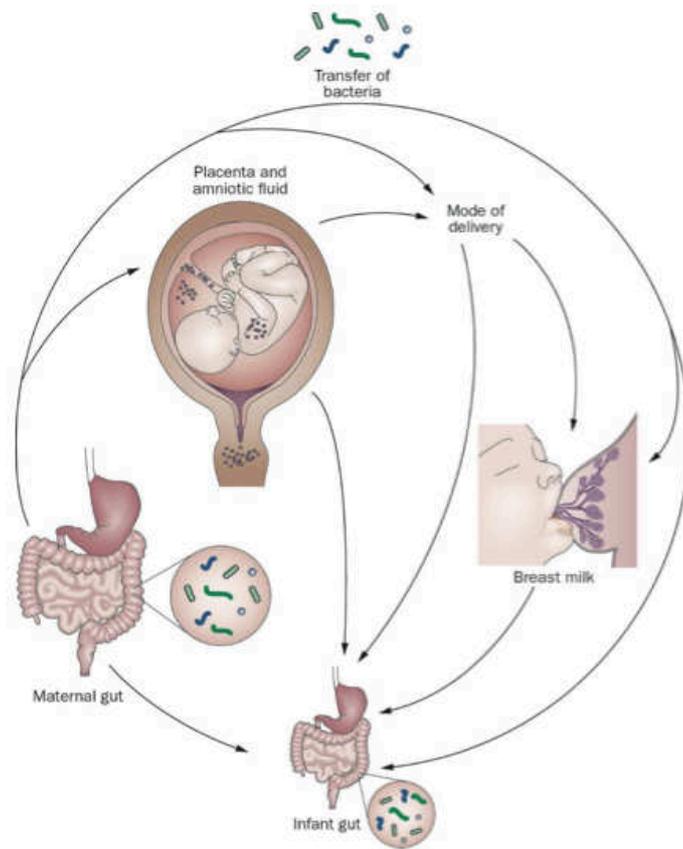


Figure 5 : La transmission des bactéries de la mère à l'enfant, pendant la grossesse, à la naissance et pendant l'allaitement [29]

Une partie de la transmission bactérienne se fait lors de l'accouchement, mais une autre majeure partie de la transmission bactérienne se fait au moment de l'allaitement, l'échange de bactéries étant idéal lors du contact de la bouche du nourrisson et de la glande mammaire.

Le mécanisme exact de l'arrivée des bactéries intestinales aux glandes mammaires est encore aujourd'hui mal connu. Une hypothèse suggère qu'il y aurait une migration bactérienne du tube digestif vers les glandes mammaires. Cette migration serait favorisée par une modification de la perméabilité intestinale, grâce aux changements hormonaux inhérents à la grossesse et à l'accouchement.

De plus, la microflore de la peau adulte est composée en grande partie de staphylocoques, corynebactéries et propionibactéries, ce qui explique leur présence lors de la transmission bactérienne pendant l'allaitement.

8. Influence de l'allaitement sur le microbiote intestinal

a) Stabilité de la flore intestinale grâce aux composés du lait maternel

Le microbiote commence à s'installer lors de l'accouchement et de l'allaitement. À sa naissance, le nouveau-né hérite d'une partie des bactéries intestinales de sa mère. On sait aujourd'hui que l'allaitement a un rôle prépondérant dans le développement de la flore intestinale du nourrisson.

En effet, le lait maternel contient des composés ayant pour rôle de « nourrir » les bactéries intestinales du bébé. Ces composés sont des oligosaccharides.

L'organisme humain a du mal à digérer ces sucres complexes, faute d'enzymes spécifiques à leur digestion. Certaines bactéries de la flore intestinale ont des propriétés permettant la bonne digestion de ces sucres. Les bactéries vont pouvoir utiliser cette énergie, et s'installer grâce à elle durablement dans l'intestin.

Les oligosaccharides présents dans le lait maternel vont permettre au nourrisson d'avoir et de garder un microbiote intestinal sain.

Les oligosaccharides ont un rôle important dans le développement du microbiote intestinal et de l'immunité. Les HMOs, « Human Milk Oligosaccharides » correspondent aux oligosaccharides du lait humain. Ils sont considérés comme des prébiotiques [30], qui aide au développement et à la prolifération de la flore commensale, et qui, par conséquent prévient la colonisation par les pathogènes. Ces HMO constituent la 3^{ème} classe de molécule la plus abondante dans le lait maternel. Certaines bactéries, comme les bifidobactéries, possèdent des gènes spécifiques au métabolisme de ces substrats. Des études in vitro ont montrés qu'il n'y avait que les bifidobactéries qui étaient capables de métaboliser les HMOs (études concernant les espèces *Bifidobacterium*, *Escherichia coli* et *Clostridium perfringens*).

De plus le métabolisme de ces substrats conduit à une production de lactates et d'acide gras à chaîne courte, qui à termes augmente l'acidité de l'environnement, étant un facteur important dans la prévention d'une colonisation pathogène.

Le 2FL (2-fucosyllactose) est le HMO le plus présent dans le lait maternel, et les chercheurs tentent actuellement de le synthétiser pour pouvoir l'ajouter aux préparations lactées. Ce 2FL a des propriétés bénéfiques pour la préservation de la santé, et serait en particulier efficace pour lutter contre les diarrhées aiguës et les infections à *Campylobacter* attrapées par voie alimentaire [31].

b) *Apport de bactéries protectrices de la flore intestinale*

On sait que le lait maternel permet la transmission de bactéries de la mère à l'enfant. Certaines bactéries présentes dans le lait maternel participent au bon développement et à la bonne santé du microbiote intestinal.

Une étude [32] datant de 2008 visait à isoler les bifidobactéries présente dans le lait maternel:

Pour cela, 23 femmes et leurs enfants ont participé à l'étude, les enfants étant tous exclusivement allaités. Les femmes étaient en bonne santé, et ont eu un accouchement « normal », à terme. Aucune mère ou enfant n'a été supplémentée en probiotique lors de cette étude.

Des échantillons de lait maternel et les selles des enfants ont été analysés entre le 4^{ème} et le 7^{ème} jour de naissance.

Résultats :

Des bifidobactéries ont été retrouvées dans 8 échantillons de lait maternel, et dans 21 échantillons de selles. Les espèces retrouvées dans les échantillons de lait maternel étaient : *B.breve* (dans 4 échantillons), *B.adolescentis* (2 échantillons) et *B.bifidum* (2 échantillons).

Les espèces retrouvées le plus souvent dans les selles des enfants étaient *B.adolescentis* (dans 11 échantillons), *B.bifidum* (6 échantillons), *B.longum* (5 échantillons), *B.breve* (4 échantillons), et *B.pseudocatenulatum* (4 échantillons).

Depuis quelques années, on sait que le lait maternel est un apport non négligeable en bactéries, qui permet une bonne diversification de la flore intestinale.

Les bifidobactéries en particulier, ont un rôle important dans la lutte des infections intestinales, en ayant des propriétés anti-inflammatoires, ce qui permet de réduire la sévérité de certaines infections.

c) Présence d'anticorps protecteurs de l'intestin

Le maintien d'une flore intestinale saine est possible grâce à une bonne relation entre la population bactérienne intestinale et le système immunitaire.

Le lait maternel permet la transmission d'anticorps de la mère à l'enfant. Les effets immunologiques du lait maternel sont bénéfiques, en effet le lait permet la prévention d'infections, la protection contre l'inflammation, et l'aide aux bonnes fonctions de la barrière intestinale. Des études épidémiologiques [33] suggèrent que l'allaitement réduirait le risque de développement de maladies inflammatoires intestinales chez les enfants. Un anticorps en particulier, dénommé SIgA, serait particulièrement bénéfique pour l'enfant.

Une étude [34] a focalisé son attention sur le SIgA. Des souriceaux obtiennent cet anticorps du lait maternel, car contrairement aux souris adultes et aux humains, ils n'en produisent pas naturellement. Les chercheurs ont créé des souris femelles ne contenant pas de SIgA. Ils ont ensuite examiné l'intestin de leurs petits, et ont remarqués que ceux-ci avaient une communauté bactérienne différente des autres souris. En effet, ces souris privées de SIgA se composaient de certains groupes de bactéries observés chez les patients atteints de Maladies Inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Les chercheurs ont poursuivi en exposant les souris à des aliments causants des inflammations intestinales. Les souris ont réagi en activant certains gènes, liés au MICI chez les humains.

Ces résultats, même s'ils n'ont pas encore été transposés chez l'homme, soutiennent la thèse que les bébés nourris au sein seraient moins disposés à contracter une maladie inflammatoire intestinale dans leur avenir.

III. VARIANTES JOUANT SUR L'INSTALLATION DU MICROBIOTE INTESTINALE

A. Avant la naissance : Accouchement prématuré

1. Introduction

L'établissement du microbiote intestinal diffère entre les nouveau-nés prématurés et à terme. Cette différence est due aux spécificités physiologiques du nouveau-né prématuré et aux différents facteurs externes induits par le milieu hospitalier : mode de naissance, type d'alimentation, antibiothérapies, réanimation...

2. Les facteurs influençant la colonisation bactérienne du nouveau-né prématuré

Le nourrisson prématuré est plus à risque de développer une infection et des complications, comme l'entérocolite nécrosante. Ceci est lié en partie à l'altération et au retard de développement de leur microbiote intestinal. Il y a plusieurs facteurs spécifiques du nouveau-né prématuré qui influent sur la colonisation bactérienne intestinale : le recours beaucoup plus fréquent à une antibiothérapie, l'utilisation de cathéters invasifs, l'alimentation entérale, une durée d'hospitalisation plus longue [35]. Ces éléments associés à la prématurité vont induire un retard de la colonisation et donc réduisent le contenu et la diversité du microbiote intestinal. Ce manque de diversité est aussi valable pour les « bonnes » bactéries, tel que les bifidobactéries, qui sont censées jouer un rôle dans la protection du microbiote face aux agents pathogènes. Les éléments étrangers et pathogènes ont donc une probabilité plus importante d'être présents, puisque l'effet barrière des bifidobactéries est largement moins important chez un enfant prématuré. Ce retard de colonisation a donc

également un effet sur le développement immunitaire, expliquant la fragilité du nouveau-né prématuré.

Au niveau cutané, le milieu chaud et humide des incubateurs et l'emploi de pansements occlusifs sont des facteurs augmentant la prolifération bactérienne.

De plus, le développement bactérien est facilité par l'utilisation de cathéters, et par les soins divers donnés aux nourrissons. Les sondes d'intubation au niveau des muqueuses provoquent aussi des lésions permettant une porte d'entrée aux agents microbiens.

3. Développement du microbiote intestinal chez le nouveau-né prématuré

Une étude a analysé les selles de 52 nouveau-nés prématurés, deux fois par semaine et pendant tout leur séjour à l'hôpital [36]. Ces prématurés avaient entre 28 et 33 semaines. On observe un retard de développement de certaines bactéries aérobies anaérobies facultatives. Par exemple, l'implantation d'entérobactéries chez les nouveau-nés à terme se fait dès les premiers jours après la naissance. Chez les nouveau-nés prématurés, les entérobactéries sont toujours absentes après un mois. Ce retard est encore augmenté pour les bactéries anaérobies strictes, telles que les bifidobactéries. Plus l'âge gestationnel est faible, plus ce retard s'accroît. Ainsi, des nourrissons nés avant 26 semaines ne sont parfois pas encore colonisés après plusieurs semaines de vie, contrairement à un nouveau-né à terme qui l'est en quelques jours. La colonisation par les bactéries anaérobies strictes à potentiel pathogène élevé, comme *Clostridium*, en revanche, est fréquente.

Une autre étude [37] a analysé l'environnement bactérien de six nourrissons dont 5 prématurés, incluant deux paires de jumeaux, dans leur deuxième et troisième semaines de vie.

Les nourrissons prématurés avaient dépassé les 32 semaines de gestation lors de l'accouchement, et avaient un poids inférieur à 1500 grammes. Ce poids les plaçait dans la catégorie des bébés à hauts risques de complications. Tous ont reçu des

antibiotiques lors de leur première année de vie.

Sur les 108 échantillons récoltés, 106 contenaient assez de séquence du gène ARN 16S pour être analysés :

De toutes les espèces bactériennes présentes, la plus abondante était les Firmicutes (comprenant les genres *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Veillonella*), à 71,6%, puis les Proteobactéries (comprenant la famille des *Enterobacteriaceae*, avec le genre *Klebsiella*, *Enterobacter*) à 21,4%, et les *Bacteroides* à 5,4%.

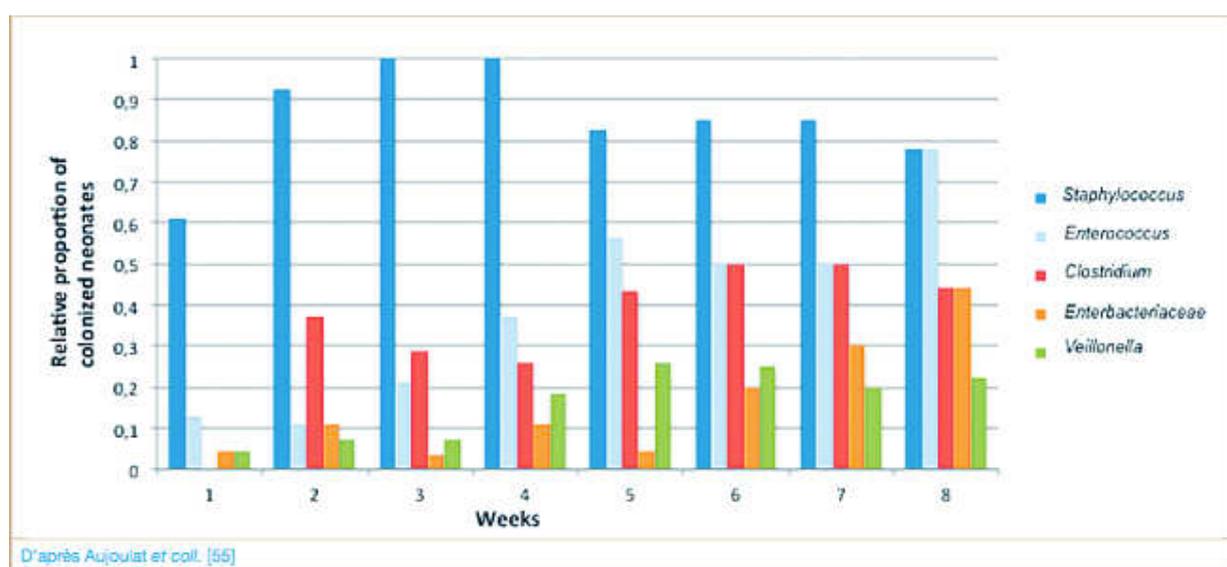


Figure 6 : Evolution des cinq principaux genres bactériens du microbiote intestinal des nouveau-nés prématurés durant les 8 premières semaines de vie : pourcentage de nouveau-nés colonisés en fonction du temps [38]

Les entérocoques sont présents à 60% chez les nouveau-nés, et envahissent dès les premières semaines de vie, de façon persistante, l'intestin des nouveau-nés prématurés. Puis la famille des entérobactéries et le genre *Clostridium* colonisent l'intestin, chez respectivement 1/3 et 2/3 des nouveau-nés.

Le genre *Veillonella* est également présent, chez un quart des nourrissons, et peut coloniser l'intestin des prématurés de manière persistante.

Enfin, une étude [39] basée à l'unité de soins intensifs Néonatal d'Asahikawa, a analysé la flore intestinale de sept enfants prématurés entre la 25^{ème} et 34^{ème} semaine de vie. Les nourrissons avaient un poids allant de 810g à 1350g.

Trois de ces enfants sont nés par voie naturelle, et quatre par césarienne. Les enfants étaient allaités, et certains recevaient des préparations lactées si le lait maternel ne suffisait pas.

Six enfants nés à terme, avec un poids allant de 2,760 kilos à 3,450g ont été pris comme population témoin. Ces enfants sont nés par voies naturelles, et nourris avec du lait maternel, sans autres préparations.

Les échantillons de selles ont été étudiés chaque jour et cultivés sept jours pour les enfants nés à terme, et 49 jours pour les enfants prématurés.

Résultats :

Le tube digestif des enfants prématurés et des enfants nés à terme a d'abord été colonisé par les entérobactéries et les streptocoques.

Chez les enfants prématurés, ces deux bactéries restent dominante pendant une longue période, et ainsi on observe un retard de colonisation par les bifidobactéries : Les bifidobactéries ont été observées dans les échantillons des bébés prématurés, après une dizaine de jours, et ne sont devenues dominante en moyenne qu'au vingtième jour.

Chez les enfants nés à terme, la flore des bifidobactéries apparaissait beaucoup plus tôt, dès le quatrième jour.

On observait également une concentration plus élevée de staphylocoques dans les échantillons des bébés prématurés. Par contre, la colonisation par les bactéroïdes, clostridium, et lactobacilles était plus tardive, mais les résultats n'étaient pas significatifs.

4. Effet « Centre » : Différence de colonisation selon les hôpitaux

L'environnement est un facteur important lors de la colonisation bactérienne dans les premiers jours de vie du nourrisson. Ce facteur est conséquent lors d'un accouchement par césarienne. De même, chez un enfant prématuré,

l'environnement hospitalier va influencer la colonisation du microbiote intestinale.

Etudes

Une étude a pris en compte 127 bébés, âgés de moins de 15 jours, et ayant un poids à la naissance inférieur à 1500 grammes. La durée de la grossesse était inférieure à 32 semaines d'aménorrhée (inférieur à 8 mois). Les deux centres de l'étude étaient le service de néonatalogie du CHU de Nantes, et celui de l'Institut de Puériculture de Paris. Il n'y avait aucune pathologie en dehors de la prématurité, ni de complications.

Deux fois par semaine des prélèvements de selles étaient effectués, pour observer la population bactérienne, sur les 48 enfants inclus en premier dans l'étude. (24 à Nantes et 24 à Paris). Cette surveillance a été réalisée pendant douze semaines, ou jusqu'à un poids atteignant 1800 grammes (poids de sortie du service néonatal).

Cinq genres bactériens ont été étudiés : *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*. Ainsi que la famille des entérobactéries (*Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*...). La mise en culture de prélèvements de selles a permis d'observer, pour chaque population bactérienne, le taux de colonisation à chaque semaine de vie.

Seuls 46 des 48 nouveau-nés ont pu être étudiés (un décès et un nourrisson sans prélèvement). Evidemment, d'autres facteurs étaient en jeu, comme un nombre de grossesses et d'antibiothérapies maternelles différents selon les centres. Les traitements antibiotiques étaient plus importants à l'Institut de Paris, ainsi qu'une durée de gestation plus basse et une durée d'hospitalisation plus longue par la suite.

Résultats :

Il n'y a pas d'entérobactéries retrouvées lors du premier mois de vie au CHU de Nantes. Parallèlement, celles-ci étaient présentes à l'Institut de Paris dès la première semaine. La colonisation a atteint rapidement les 80%.

On a constaté une différence de colonisation bactérienne entre les deux centres, qui concernait le genre *Clostridium* : il était moins présent au CHU de Nantes : le premier

mois, seulement 5 prélèvements sur 57 étaient positifs, contre 42/85 à l'Institut de Paris.

Tableau III : Colonisation microbienne au sein des deux centres

	Centre 1 CHU Nantes	Centre 2 Institut de Puériculture de Paris	<i>p</i>
	n/N (%)	n/N (%)	
<i>Staphylococcus</i>			
Semaine 1	11/17 (65)	17/22 (77)	0,48*
Semaine 2	15/16 (94)	20/21 (95)	1,00*
Semaine 3	13/13 (100)	19/22 (86)	0,28*
Semaine 4	11/11 (100)	19/20 (95)	1,00*
<i>Enterococcus</i>			
Semaine 1	0/17 (0)	2/22 (9)	0,49*
Semaine 2	3/16 (19)	2/21 (10)	0,63*
Semaine 3	2/13 (15)	7/22 (32)	0,43*
Semaine 4	2/11 (18)	8/20 (40)	0,26*
Entérobactéries			
Semaine 1	0/17 (0)	5/22 (23)	0,06*
Semaine 2	0/16 (0)	13/21 (62)	< 0,01
Semaine 3	0/13 (0)	18/22 (82)	< 0,01
Semaine 4	1/11 (9)	17/20 (85)	< 0,01*
<i>Clostridium</i>			
Semaine 1	1/17 (6)	5/22 (23)	0,21*
Semaine 2	0/16 (0)	8/21 (38)	< 0,01*
Semaine 3	4/13 (31)	14/22 (64)	0,06
Semaine 4	4/11 (36)	15/20 (75)	0,06*
<i>Bifidobacterium BB536</i>			
Semaine 1	15/19 (79)	20/21 (95)	0,17*
Semaine 2	13/21 (62)	15/22 (68)	0,67
Semaine 3	13/20 (65)	13/21 (62)	0,84
Semaine 4	8/12 (67)	16/21 (76)	0,69*
<i>Lactobacillus GG</i>			
Semaine 1	17/19 (90)	21/21 (100)	0,22*
Semaine 2	11/21 (52)	15/22 (68)	0,29
Semaine 3	8/20 (40)	10/21 (48)	0,62
Semaine 4	7/12 (58)	11/21 (52)	0,74

n = nombre de prélèvements positifs ; N = nombre total de prélèvements hebdomadaires

% = taux de colonisation

* Test de Fisher exact

Figure 7 : Comparaison de la Colonisation microbienne entre le CHU de Nantes et l'Institut de Puériculture de Paris [40]

Analyse

Le développement des entérobactéries était associé à une fréquence d'antibiothérapie maternelle plus importante, une ventilation assistée et une durée d'hospitalisation plus longue.

Le développement des *Clostridium* avait pour tendance à être associé également à une antibiothérapie maternelle (les deux derniers mois de grossesse) plus importante, avec une durée de nutrition parentérale et d'antibiothérapie post natale moins fréquente.

Conclusion : L'étude des nouveau-nés prématurés au sein des deux services de néonatalogies a permis d'observer la prédominance des entérobactéries et des *Clostridium* à L'Institut de Puériculture de Paris. Le facteur « centre » semble prédominé sur la colonisation bactérienne du nouveau-né. Evidemment, d'autres facteurs tels que l'antibiothérapie, la durée d'hospitalisation, l'âge gestationnel, le mode d'accouchement, sont à prendre en compte.

5. Les complications bactériennes liés à la prématurité

a) L'Entérocolite ulcéro-nécrosante chez le prématuré

L'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) est une urgence chirurgicale digestive. Il s'agit d'une nécrose hémorragique consécutive à une obstruction veineuse au niveau de la paroi digestive, et pouvant siéger dans tout le tube digestif. 60 à 90% des cas sont des prématurés. Les causes sont multiples : alimentation entérale, ischémie intestinale, altération de la flore intestinale et l'immatunité. L'ECUN est associée à une bactériémie dans 25% des cas, et la mortalité globale est de 20 à 30%. On assiste à une invasion bactérienne, surtout par *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli* et d'autres enterobactéries. L'administration de probiotiques en prévention est étudiée pour prévenir ce risque.

b) La Bactériémie à staphylocoques à coagulase négative chez le nouveau-né prématuré

Une bactériémie se définit par la présence d'un germe dans le sang. Le staphylocoque le plus souvent incriminé est *Staphylococcus epidermidis* [41]. Il est incriminé dans 45 à 65% des bactériémies en réanimation néonatale. En cause, la production par

Staphylocoque epidermidis d'un facteur d'adhérence au matériel inerte, qui permet une résistance de la bactérie, ainsi qu'une diminution de l'action des antibiotiques et de leur phagocytose.

L'infection se développe donc plus facilement chez les prématurés, à cause des différents cathéters et sondes invasives, mais s'explique aussi chez les prématurés par l'immaturation du système digestif et immunitaire.

B. Pendant la naissance : Accouchement par césarienne

1. Introduction

En France, près d'une femme sur cinq (21% en 2010) [42] donne naissance par césarienne, ce chiffre a doublé en trente ans (11% en 1981). L'OMS (l'Organisation Mondiale de la Santé) recommande 15% au maximum. Pourtant, cet acte qui se « banalise » n'est pas aussi anodin que l'on pourrait le penser. Plusieurs études suggèrent un lien entre ce mode d'accouchement et diverses maladies (obésité, asthme, allergies, maladies inflammatoires) chez l'enfant.

2. Mécanisme

L'explication serait d'origine bactérienne : la population bactérienne du microbiote intestinal d'enfants nés par césarienne est significativement différente de celle d'enfants nés par voies basse. Lors d'une césarienne, «le mécanisme naturel est bouleversé» [40], car le microbiote de l'enfant est colonisé par des bactéries d'origine cutanée et celles-ci ne sont pas appropriées au tube digestif.

La colonisation par les bactéries maternelles est remplacée par une colonisation cutanée, provenant évidemment de la maman, mais également de l'environnement extérieur lors de l'accouchement, du personnel soignant, et/ou des autres nouveaux nés [13]. Cette colonisation cutanée entrave la colonisation digestive protectrice pour l'enfant.

Une étude a observé la transmission bactérienne de cinq mères à leurs enfants lors

d'une césarienne. Aucune souche bactérienne n'a été identifiée comme monophylétique entre la mère et son enfant.

3. Composition de la flore bactérienne du nouveau né

La diversité du microbiote intestinale est diminuée chez les enfants nés par césarienne. Ce manque de diversité pourrait être dû à la non-colonisation de l'intestin par les *Bacteroides* [43] : Les enfants nés par césarienne ne montraient aucun signe de colonisation par les *Bacteroides* jusqu'à l'âge d'un an.

Les premières bactéries présentes restent les espèces anaérobies facultatives (entérobactéries, entérocoques, staphylocoques).

Cependant, les bactéries anaérobies strictes, tel que les bifidobactéries et les *Bacteroides*, vont se développer de manière tardive. Une étude [13] montre que la quantité de bifidobactéries chez les enfants nés par césarienne est en dessous de 10^6 bactéries par gramme de selles durant les sept premiers jours. Leur détection a été rare pendant les premières semaines de vie, puisque leurs quantités étaient inférieures au seuil de détection limite jusqu'à trois jours après la naissance.

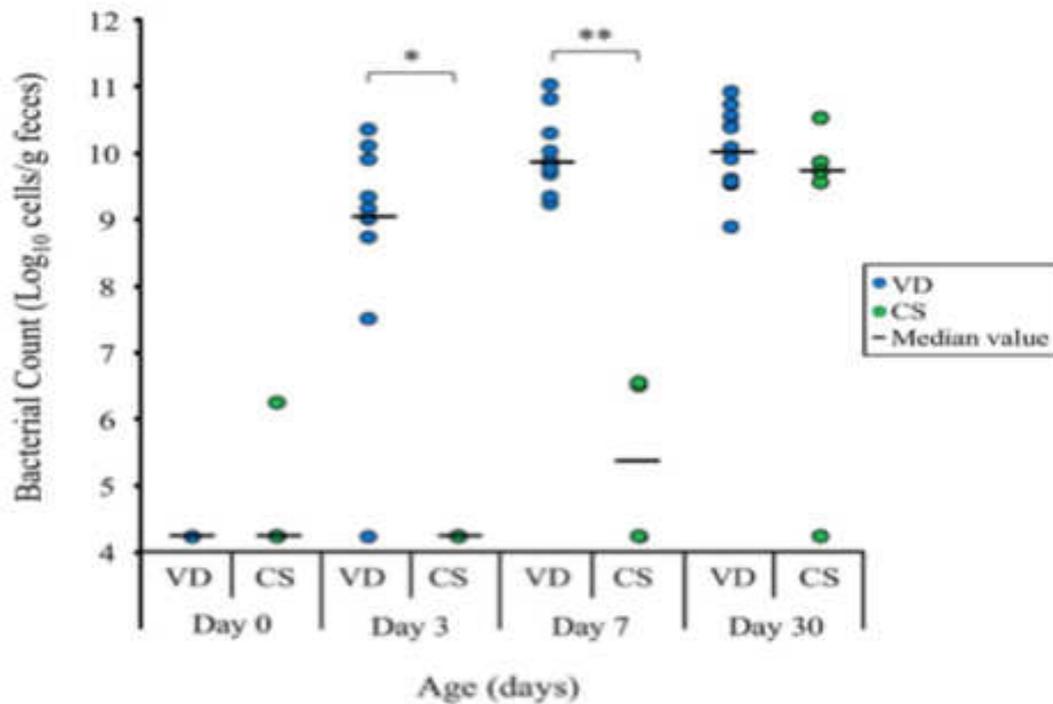


Figure 8 : Nombre total de bifidobactéries détectés dans les selles de 17 enfants entre la naissance et leur 7^{ème} jour [13]

L'étude comptait 12 enfants nés par voie basse (VD : vaginal delivery), et 5 par césarienne (CS : cesareansection). Les barres représentent les valeurs moyennes. Les étoiles indiquent les différences significatives entre les enfants nés par VD et ceux né par CS. (* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$).

Au premier jour (day 0): Les enfants nés par voie basse (VD) et ceux nés par césarienne ont une quantité faible de bactéries recensées, puis après sept jours, on observe la différence du nombre de bactéries selon le mode d'accouchement: la moyenne est de $10 \log_{10}$ bactéries/grammes de selle pour les enfants nés par voies basse, soit cent fois plus que chez les enfants nés par césarienne.

Après un mois: la quantité de bactéries est presque identique, bien qu'elle reste plus élevée chez les enfants nés par voie basse.

On observe ici le retard de colonisation induit par la césarienne.

Cette perte de diversité de la flore bactérienne est accompagnée d'une augmentation de *Clostridium*. On aura une implantation plus rapide du genre

Clostridium, présente dans l'environnement hospitalier. Ce genre comporte certaines espèces pathogènes pour l'homme, comme *Clostridium difficile* : celui-ci est un germe de la flore commensale, mais en cas de perturbation du microbiote intestinale, il peut se développer et provoquer une diarrhée jusqu'à une colite pseudo-membraneuse (correspondant à une inflammation du côlon, forme la plus sévère de la maladie).

4. Etude de la transmission des bactéries de la mère à son enfant lors d'une césarienne

La césarienne va donc affecter la transmission directe des bactéries d'origines maternelles vers l'enfant. En utilisant la méthode UniFrac [44] (mesure de la distance entre la composition taxonomique de plusieurs communautés bactériennes) qui prends en compte la mère et l'enfant, une étude [45] a analysée la différence de populations bactériennes entre une mère et son propre enfant, puis entre d'autres bébés nés par la même voie, et enfin de bébés nés par des voies différentes. Pour les mères ayant accouchés par voie basse, la comparaison a été faite grâce au microbiote vaginale, et grâce au microbiote cutanée pour les mères ayant accouchés par césarienne :

Sur les quatre mères ayant donné naissance par voie basse, trois sur quatre avaient un microbiote plus proche de celui de leur propre bébé, que du microbiote des autres bébés nés par voie basse. Cela suggère que la communauté bactérienne vaginale est directement transmise au bébé. (*cf II.2 : Etudes sur la transmission de bactéries de la mère à l'enfant, page 23*).

Au contraire, le microbiote des mères ayant eu une césarienne n'était pas plus similaire à leurs propres enfants qu'aux autres enfants nés par césarienne.

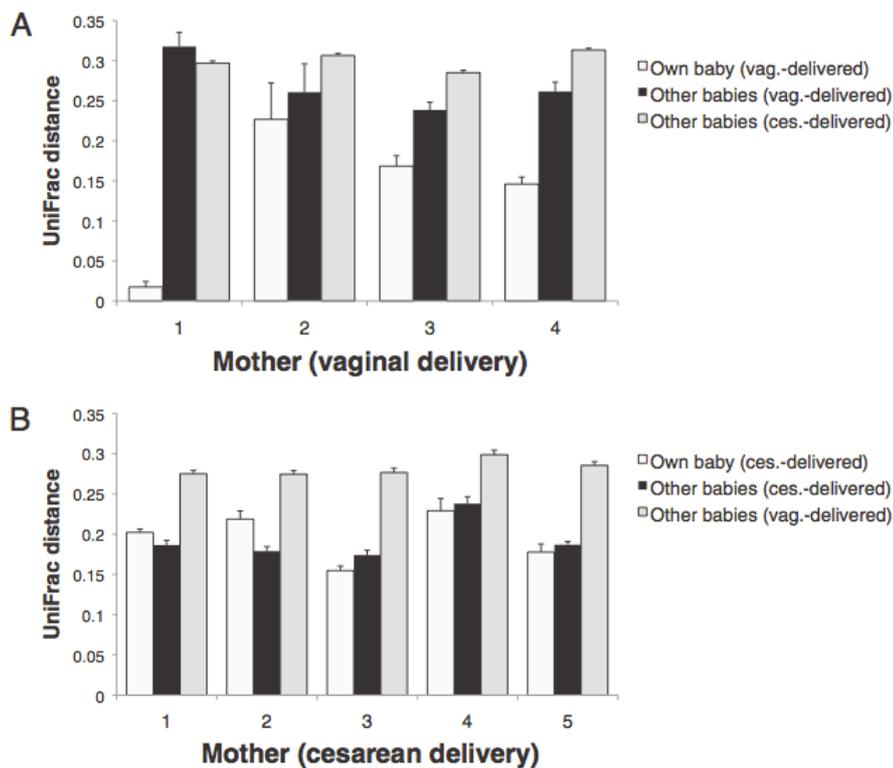


Figure 9 : Effets de la transmission bactérienne entre une mère et son enfant selon le mode d'accouchement. [45]

Les microbiotes maternels (vaginaux ou cutanés) ont été comparés aux microbiotes de leurs propres bébés, des bébés ayant eu le même ou un autre mode d'accouchement. Les échantillons proviennent de la peau, du nasopharynx, et du méconium de l'enfant.

Pour comparer la diversité et la quantité bactérienne partagée entre deux communautés, on a utilisé ici la mesure UniFrac. Cette méthode est basée sur les distances entre les branches partagées entre deux populations avec un arbre phylogénétique construit grâce à l'ARN 16 s.

Partie A : Mères ayant accouché par voie basse :

Avec leurs propres bébés, la distance entre les lignées est réduite, et est la plus petite observée. La transmission bactérienne directe est importante, beaucoup plus qu'en comparaison avec d'autres bébés issus de la même voie d'accouchement, et encore plus restreinte avec les bébés nés par césarienne.

Partie B : Mères ayant accouché par césarienne :

Que ce soient leurs propres bébés ou d'autres bébés issus d'une césarienne, la distance est quasiment la même : la transmission mère-enfant est donc largement réduite, et le microbiote de l'enfant ressemble autant à sa mère qu'aux microbiotes des autres bébés nés par la même voie.

En conclusion :

Ces résultats suggèrent que l'exposition aux bactéries cutanées dans l'environnement hospitalier peut contribuer à la composition du microbiote des enfants nés par césarienne. Les transmissions directes d'origine non maternelle sont augmentées chez les bébés nés par césarienne.

Ce manque d'exposition vaginale mène à une communauté microbienne qui ressemble à la flore cutanée, avec une prédominance de staphylocoques. Cela peut expliquer l'augmentation de la susceptibilité de certains pathogènes chez les enfants délivrés par césarienne.

C. *Après la naissance : Laits infantiles et introduction d'aliments solides*

1. Introduction

La diversification alimentaire devrait se faire, selon les recommandations de l'OMS, à l'âge de 6 mois révolus. Ceci est préconisé pour diminuer le risque de phénomènes atopiques.

Le microbiote intestinal chez l'enfant se développe dès la naissance, selon son environnement. Par conséquent, le microbiote intestinal chez l'enfant est moins stable que celui d'une adulte, et peut être modulé ou perturbé par les changements environnementaux.

La composition précoce du microbiote intestinal est différente selon un nourrisson nourri au lait maternel et un nourrisson nourri au lait infantile et/ou ayant eu une introduction à une alimentation solide.

Un régime « solide » expose l'enfant à des protéines animales non digestibles, et l'alimentation apporte de nouveaux substrats pour la survie et la prolifération de bactéries différentes de celles présentes chez un nourrisson exclusivement allaité.

L'introduction d'aliments solides est couplée au développement de *Bacteroides* [46], et diminue la proportion de bifidobactéries, d'entérobactéries, et de certaines espèces de *Clostridium*.

Ce changement de population bactérienne est corrélé à une augmentation du taux des acides gras à chaînes courtes, et contribue à une modification du microbiote intestinal, avec une augmentation du métabolisme lipidique et glucidique. Cela influencerait sur les fonctions endocrines, provoquant une augmentation de la réponse inflammatoire, et ayant des conséquences sur le poids corporel.

2. Les préparations lactées

a) *Comparaison du microbiote chez des enfants nourris au lait maternel par rapport à des enfants nourris avec des préparations industrielles :*

Les laits industriels vont favoriser l'établissement d'une plus grande variété d'espèces bactériennes, plus hétérogènes, mais pas aussi bénéfiques que les bactéries présentes chez les enfants nourris au lait maternel.

Harmsen et al [47] ont étudié la composition de la flore de douze nourrissons : Entre le premier et le vingtième jour, la moitié des nourrissons étaient nourris au sein, l'autre moitié avec une préparation lactée. Au premier jour, la composition était équivalente chez tous les enfants, avec 40% de bifidobactéries, jusqu'à 80% de *Bacteroides* et 30% d'*Escherichia coli*.

L'étude a montré que chez les enfants allaités, la population bactérienne la plus importante dès le 4^{ème} jour était les bifidobactéries, avec un taux entre 60 et 91%.

Chez les enfants ayant eu une préparation lactée, la composition de la flore était équivalente, mais pas au même pourcentage : chez trois des six enfants, les bifidobactéries n'étaient pas dominantes, entre 28 et 75%. Chez l'un des enfants de ce groupe, les bifidobactéries n'étaient même pas détectables.

Chez tous les enfants, les *Bacteroides* diminuent à partir du 4^{ème} jour, et augmentent à nouveau au 20^{ème} jour, entre 35 et 61% de la flore totale.

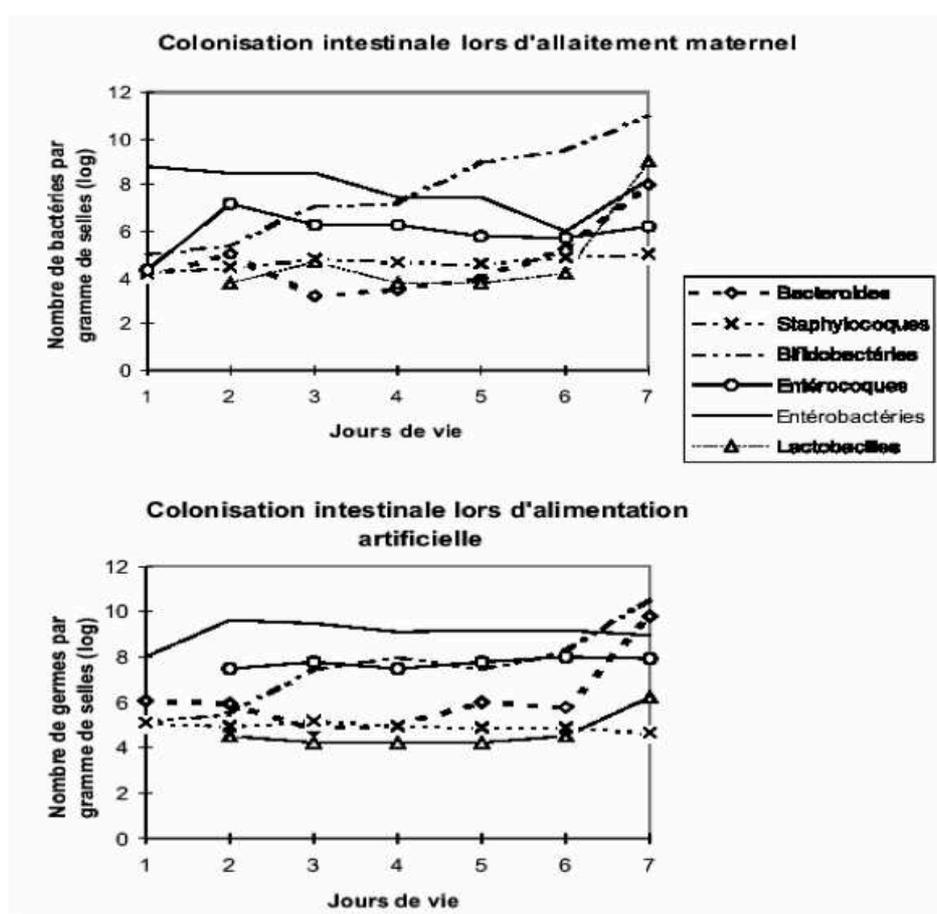


Figure 10 : Colonisation intestinale chez les enfants allaités en comparaison aux enfants nourris par préparation lactée, les sept premiers jours de vie [48]

On observe l'abondance de bifidobactéries les sept premiers jours de vie chez les enfants allaités, moins marqués chez les enfants ayant une préparation lactée.

Les entérocoques dominent lors d'une alimentation artificielle.

Par contre, la diversité des espèces de Bifidobactéries reste sensiblement la même, que l'enfant soit allaité ou non. La concentration varie, mais pas la composition

bactérienne du microbiote.

On a donc une flore fécale riche en bifidobactéries chez les nourrissons allaités au sein, avec des taux variables de bifidobactéries, *Escherichia coli* et *Bacteroides*.

Les enfants nourris avec des laits infantiles ont plutôt une flore fécale riche en *Bacteroides*, clostridies et entérobactéries.

Le lait maternel semble retarder l'apparition et le développement d'une flore diversifiée.

Lait maternel	Lait industriel
Bifidobactéries	<i>Bacteroides</i>
Lactobacilles	<i>Clostridium</i>
<i>Bacteroides</i>	Entérobactéries

Figure 11 : Comparatif des différentes bactéries rencontrées selon l'alimentation du bébé [49]

Cependant, les études sont contradictoires, car une autre étude [50] n'a pas révélé de différences dans la répartition des bifidobactéries et des lactobacilles entre les deux groupes d'enfants, à l'âge de 1 mois et 7 mois.

b) Effet du lactose dans les préparations lactées :

Une étude [51] a évalué les effets du lactose sur la composition du microbiote intestinal, en comparant des enfants allergiques au lait de vache ayant reçu un hydrolysate sans lactose pendant une période de deux mois, et les deux mois suivants, le même hydrolysate supplémenté en lactose. Les résultats révèlent que l'addition de lactose à une formule d'hydrolysate est capable de moduler la composition du microbiote intestinal en augmentant le taux de lactobacilles et de bifidobactéries et en diminuant le taux de *Bacteroides*, *Prevotella* et de *Clostridium*.

Cependant, avec les années, la composition des laits artificiels se rapprochent de plus

en plus de celle du lait maternel [52]. Cela induit progressivement une différence moins marquée du microbiote intestinale, avec une augmentation de la production de Bifidobactéries chez les enfants nourris au lait infantile.

3. Introduction des aliments solides

a) Conséquences de la diversification

L'introduction d'éléments étrangers est considérée comme du « non-soi » pour l'intestin [52]. Soit il accepte le passage de ces aliments au travers de la membrane intestinale, soit il s'y oppose, ce qui se traduit par une irritation de la muqueuse, avec induction de diarrhées qui ont pour rôle l'élimination de ces toxines, c'est la toxoinfection alimentaire. Soit par un phénomène de type allergique, où l'intestin considère ces éléments étrangers comme des antigènes à éliminer, avec une production d'anticorps spécifiques, c'est ce qui se passe lors d'une intolérance alimentaire par exemple. Ce phénomène n'est pas forcément très rapide, et se met en place au fur et à mesure de la répétition de l'aliment (l'antigène) dans l'intestin. Les signes de l'intolérance vont augmenter progressivement, avec apparitions de diarrhées, ballonnements, troubles gastro-intestinales, maux de ventre, etc.

b) Etudes

Des échantillons de neuf enfants ont été analysés [53], durant leur première année de vie. Ils étaient suivis en moyenne tous les quatre mois. Tous les enfants étaient nés après 37 semaines, avec un poids supérieur à 2500g. Huit des neuf enfants recevaient du lait maternel, avec quatre d'entre eux exclusivement nourris au sein. Un enfant recevait du lait infantile et des aliments solides sans allaitement. Les enfants ont été allaités pendant une moyenne de neuf mois, et ceux recevant du lait maternel et des préparations lactées recevaient une quantité plus importante de lait maternel que de préparations. L'alimentation solide a été introduite à l'âge de cinq mois en moyenne.

Les résultats ont montrés que l'introduction d'aliments solides chez les enfants qui étaient nourris exclusivement au sein, a pour conséquence une augmentation des Bactéroides, avec une diminution des Firmicutes et des Actinobactéries, mais non significative.

L'introduction d'aliments solides chez les enfants qui étaient nourris de façon mixte (lait maternel et préparations industrielles) était liée à une augmentation des Actinobactéries, en particulier les bifidobactéries.

Dans les deux groupes, les Actinobactéries étaient le groupe le plus présent, suivi par les Firmicutes et les *Bacteroides*. Cependant, les lactobacilles étaient plus présents chez les enfants nourris exclusivement avec du lait maternel. Les enfants nourris avec des préparations lactées en plus du lait maternel, étaient associés à un taux plus élevé de *Clostridium*.

Lors de l'introduction des aliments solides, on observe une diminution des différences entre les nourrissons allaités et ceux nourris aux laits infantiles.

D. L'influence de l'antibiothérapie sur le microbiote intestinal

1. Introduction

L'utilisation abusive des antibiotiques est un problème de santé publique. Beaucoup d'actions et de publicités (« les antibiotiques, c'est pas automatique ») mettent en garde contre une trop forte utilisation, qui induit l'arrivée de bactéries résistantes aux traitements, ainsi que des conséquences diverses et non négligeables sur la flore intestinale.

Cette utilisation est encore plus risquée chez le nouveau-né [23]. La colonisation bactérienne de l'intestin commence dès la naissance, et est indispensable au bon développement du système immunitaire. Les antibiotiques vont altérer la flore intestinale, en interférant dans la colonisation bactérienne, en particulier en altérant l'implantation des bifidobactéries, essentielles au bon établissement du microbiote

intestinal. Des études ont montré qu'un tiers des espèces bactériennes du microbiote pouvait être affecté par l'utilisation de certains antibiotiques, et leurs effets pouvaient durer jusqu'à plusieurs semaines voir mois chez les enfants. La prise pendant plus de trois jours d'antibiotiques, augmente le risque de colonisation par des bactéries résistantes, par exemple des entérobactéries.

Aujourd'hui, il y a même plusieurs hypothèses sur un développement de maladies chroniques chez l'adulte lié aux usages des antibiotiques dans la petite enfance.

2. Conséquences d'une antibiothérapie sur le microbiote intestinal

L'utilisation d'antibiotique est fréquente chez les prématurés. La décision de traiter est réfléchi, et prise selon le rapport bénéfices/risques pour la mère et le bébé. Par exemple, chez une femme enceinte porteuse de streptocoque B, on administre un traitement antibiotique pour prévenir une infection néonatale ou une septicémie du nourrisson.

On a étudié l'utilisation d'une antibiothérapie, en particulier sur la sélection de bactéries résistantes [54]. Des études ont été effectuées dans des unités de soins intensifs, et ont prouvé que les traitements antibiotiques supérieurs à une période de trois jours correspondaient à un facteur de risque de colonisation par des entérobactéries résistantes. Ce facteur augmente lors de l'utilisation d'antibiotiques à large spectre.

La flore intestinale des nourrissons traités par antibiotiques était moins riche et moins développée, avec une flore anaérobie contenant 10^6 bactéries/g dans les fèces. Les enfants non traités étaient colonisés avec 10^7 /g.

Arboleya et al [55] a étudié l'impact de l'administration des antibiotiques chez 27 prématurés, 14 mères et 17 nouveau-nés. Les résultats ont montré qu'aux jours 10, 30, et 90, l'administration d'antibiotiques chez les mères, les prématurés, ou les deux, avec une prise unique ou répétée, avaient un effet sur la composition du microbiote intestinal. Cet effet était le plus probant au 30^{ème} jour, qui était associé à

un changement de la composition de la population bactérienne, avec une augmentation des entérobactéries. Au 90^{ème} jour, les différences étaient moins prononcées mais toujours repérables. De même, on observait une diminution de la population des bifidobactéries dans le groupe des enfants traités avec un antibiotique (quel qu'il soit), en comparaison au groupe n'ayant reçu aucun antibiotique.

Dans une autre étude, l'antibiothérapie a provoqué une réduction du taux de bactéries du genre *Bacteroides*, *Enterobacter*, *Bifidobacterium*, et une augmentation du genre *Clostridium* et *Klebsiella*. [54]

3. Durée de l'antibiothérapie

La durée de l'antibiothérapie influe également sur l'implantation des bactéries.

Un traitement antibiotique durant de 2 à 4 jours, lors d'une suspicion d'infection materno-fœtale a montré un retard de colonisation. Ce retard peut durer plus de 10 jours [56].

4. Antibiothérapie chez la mère

L'antibiothérapie administrée à la mère lors de la grossesse pourrait également avoir des conséquences sur la colonisation de la flore du nouveau-né. L'antibioprophylaxie *per partum* de l'infection néonatale à streptocoque du groupe B est une situation fréquente. Des études ont montré une augmentation des infections néonatales à germes résistants à l'antibiotique, d'autre part une modification du développement de la flore chez le nouveau-né : On observe une diminution de la colonisation par les genres *Bifidobacterium* et *Clostridium* [57]. Ceci pourrait conduire à une altération de l'effet barrière, au bénéfice de micro-organismes résistants, qui sont favorisés et passe plus facilement dans le tube digestif.

5. Conséquences de l'antibiothérapie sur l'apparition de pathologies

a) *Augmentation du risque d'allergie et d'asthme*

Le risque d'atopie serait plus grand lors d'une utilisation d'antibiotiques avant l'âge de deux ans, quand cette utilisation est répétée, et enfin lors d'une prise d'antibiotiques à large spectre [27].

En vingt ans, la fréquence des pathologies allergiques a largement augmenté, affectant jusqu'à 20% [58] de la population dans les pays industrialisés. Cette soudaine augmentation est liée à de nombreux facteurs de risque, plusieurs hypothèses sont émises pour expliquer ce phénomène, et les recherches sont toujours en cours. À côté de ces facteurs de risque, on observe une diminution des facteurs protecteurs, comme la théorie de l'hygiène : Les enfants vivraient aujourd'hui dans un environnement trop aseptisé, les contacts avec les micro-organismes, les agents étrangers, sont réduits au maximum, l'utilisation de solution hydro-alcoolique est en augmentation. Tout cela joue en défaveur du développement immunitaire de l'enfant : quand il est en contact avec des agents étrangers, son corps n'ayant pas eu l'habitude de cette présence, il ne reconnaît pas cet élément et sur-réagit en développant l'allergie.

Depuis quelque temps, une des hypothèses de l'augmentation de l'atopie est l'utilisation abusive des antibiotiques.

b) *Apparition de troubles diarrhéiques*

Les antibiotiques peuvent entraîner des diarrhées à cause de la perturbation bactérienne qu'ils occasionnent. Certaines diarrhées persistantes peuvent durablement altérer la flore intestinale.

Lors d'une étude pédiatrique [59], avec six cent cinquante enfants d'un mois à quinze ans, traités par antibiotiques, on a observé l'apparition de diarrhées dans 22% des cas. (Dans l'étude, cela correspondait à au moins trois selles liquides pendant deux jours consécutifs).

Les diarrhées sont un symptôme fréquent lors de l'utilisation d'antibiotiques. Plusieurs mécanismes expliquent ce phénomène.

La prise d'antibiotique diminue la capacité du microbiote à fermenter, cette non fermentation dans le côlon induit un effet osmotique [1] et est responsable de la diarrhée.

La deuxième cause est la perturbation de l'effet barrière. Cette altération va permettre l'arrivée et le développement de micro-organismes irritants pour le tube digestif. Par exemple au niveau du côlon, comme *Clostridium difficile*.

Les diarrhées à *Clostridium difficile* sont parfois très violentes, jusqu'à plusieurs litres de sécrétion par jour. Elles sont accompagnées de fièvre, de douleurs abdominales, d'hyperleucocytose. On met en évidence la bactérie ou ses toxines dans les selles, et le traitement repose sur une antibiothérapie. Le traitement de choix est le métronidazole, ou la vancomycine, pendant dix jours. Ces antibiotiques sont très efficaces, encore plus lors d'une prise orale. Le métronidazole est préféré en première intention car il n'a pas le risque potentiel de sélection d'entérocoques résistants, qui est à l'origine d'infections nosocomiales. On observe parfois une rechute lors de l'arrêt des antibiotiques.

c) *Augmentation du risque d'obésité*

Des chercheurs [60] ont étudié l'effet des antibiotiques sur le poids des enfants.

Le poids de 11532 enfants ayant eu recours à une antibiothérapie a été étudié. On les a suivis dans les six premiers mois de la vie, entre 6 et 14 mois, et entre le 15^{ème} et 23^{ème} mois.

L'exposition aux antibiotiques pendant au moins 6 mois était associée à une élévation de la masse corporelle, et un surpoids voire une obésité entre le 10^{ème} et 38^{ème} mois.

Les sujets obèses auraient un microbiote intestinal de compositions différentes : On observe une augmentation de certains lactobacilles [61] (*L.reuteri*), et une déplétion de certaines espèces de bifidobactéries.

À l'inverse, d'autres espèces de lactobacilles (*L.paracasei*) et de bifidobactéries (*B.animalis* par exemple) induiraient un poids normal.

Chez les personnes souffrant de surpoids, la concentration en Firmicutes serait augmentée, et les *Bacteroides* réduits.

Cependant, tous ces résultats ne sont pas significatifs, les études sont toujours en cours.

d) *Lien entre les antibiotiques et l'autisme*

Une récente étude [62] suggère une corrélation possible entre la prise d'antibiotique dans l'enfance et l'autisme.

L'auteur de l'étude, Joan Fallon, a étudié les dossiers médicaux de 206 enfants autistes de moins de trois ans.

Les enfants de l'étude avaient en moyenne eu dix otites pendant la durée de l'étude, et ont eu une administration répétée d'Augmentin (composé d'amoxicilline et d'acide clavulanique).

L'Augmentin est un antibiotique beaucoup prescrit chez l'enfant, et son apparition dans les années 80 concorde avec l'élévation du nombre de cas d'autisme.

L'hypothèse du Dr Fallon serait que la fermentation de l'acide clavulanique induirait la production de grandes concentrations d'urée et d'ammoniaque, et cette ammoniaque contenue dans l'antibiotique pourrait induire un empoisonnement à l'urée.

Cet empoisonnement se manifeste par des troubles neurotoxiques sur le système nerveux central, et également des effets irritants sur le système digestif, incluant des ballonnements, des diarrhées, une détérioration de la coordination, des tremblements, et d'autres signes montrant un problème neurologique.

De plus, l'empoisonnement à l'urée peut déstabiliser les cellules chargées de la sécrétion dans l'intestin grêle.

IV. PATHOLOGIES ASSOCIEES A L'ALTERATION DU MICROBIOTE INTESTINALE

Des altérations précoces du microbiote intestinal pourraient être impliquées dans la survenue de troubles métaboliques plus tardivement, quelle que soit l'évolution du microbiote par la suite. De même, une modification de la composition bactérienne précocement dans l'enfance, peut induire une altération chronique qui induira un changement à long terme dans la composition de la flore intestinale. Ces changements s'exprimeront par une inflammation au niveau de l'intestin, étant un facteur d'apparition de pathologies intestinales, telles que les MICI. De même, le microbiote intestinal peut contribuer à l'apparition de pathologies extra-intestinales, et ainsi jouer sur la pathogenèse de l'obésité en altérant les voies métaboliques et celles de l'inflammation.

A. *Pathologies intestinales*

1. Le syndrome de l'intestin irritable (SII)

a) Introduction

Appelé aussi syndrome du côlon irritable, ou colopathie fonctionnelle, il correspond à une inflammation intestinale avec une stimulation du système immunitaire intestinal. Cette pathologie est la deuxième cause d'absentéisme la plus fréquente, après les états grippaux.

Le syndrome de l'intestin irritable est un problème de santé publique, il est très fréquent à l'âge adulte.

b) Symptomatologie

Le syndrome de l'intestin irritable est caractérisé par des douleurs abdominales et/ou un inconfort digestif, avec une prédominance de constipation ou de diarrhées, voire

une alternance entre les deux. Il existe un groupe de patients dont les symptômes seraient en partie expliqués par une modification de la flore intestinale induisant une production anormale de gaz.

Une étude [63] finlandaise a analysé la flore bactérienne fécale de 24 patients ayant un syndrome de l'intestin irritable. On observait une diminution des lactobacilles et des bifidobactéries. Ceci stimule le développement d'autres populations bactériennes, qui sont productrices de gaz et d'acide gras, qui vont jouer sur la sensibilité et la motricité du côlon, et favoriser l'apparition de diarrhées.

c) Facteurs de risque

Il y a plusieurs facteurs qui peuvent amener à un syndrome du côlon irritable, c'est une maladie multifactorielle : une composante génétique, environnementale, psychosociale avec un stress chronique, ou encore une micro-inflammation intestinale, peuvent être évoquées.

d) Rôle du microbiote intestinal dans le syndrome de l'intestin irritable

Le syndrome de l'intestin irritable serait également étroitement lié à une altération de la flore intestinale. Les arguments en faveur d'un lien entre la pathologie et le microbiote intestinal sont tout d'abord l'influence de la flore sur le mécanisme digestif, mais aussi le fait que le SII peut apparaître au décours d'une infection intestinale. Des différences de la population et du taux de bactéries ont été observés chez les patients souffrant du SII. On observe une prolifération bactérienne chez ces patients, au niveau de l'intestin grêle. Cette pullulation serait à l'origine d'une production d'acide gras à chaîne courte et de gaz, car la fermentation des résidus glucidiques ne se ferait plus seulement au niveau du côlon, mais se poursuivrait également dans l'iléon et le jéjunum distal. Ces gaz produits seraient la cause de l'inconfort digestif et des ballonnements dont souffrent les patients.

De plus, cette pullulation bactérienne permanente provoque à terme une inflammation, également à l'origine des symptômes.

Au niveau du microbiote fécal des patients souffrants de SII, on a observé des concentrations élevées en entérobactéries, et plus faibles en lactobacilles et bifidobactéries [64].

Le microbiote intestinal de ces patients est également différent, avec une augmentation des bactéries anaérobies, comme *Escherichia coli*, ou des *Bacteroides*.

Lors d'un SII, on a une stimulation immunitaire avec une production de cytokines pro-inflammatoires, et la réduction de certaines communautés bactériennes, comme les lactobacilles et les bifidobactéries, serait un facteur nourrissant cette stimulation.

2. Les MICI : Maladies inflammatoires Chroniques de l'Intestin

a) Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des pathologies qui se définissent par une composante inflammatoire chronique de la paroi intestinale. Elles se composent de la maladie de Crohn (MC) et de la rectocolite hémorragique (RCH). Elles sont composées de poussées, avec une fréquence et une durée très variables selon les patients, avec une alternance avec des périodes de rémission. Ces MICI sont invalidantes et altèrent la qualité de vie des patients.

b) Epidémiologie

Pour 100 000 habitants, entre 100 et 200 personnes sont touchés par les MICI [65], aussi bien les hommes et les femmes. On observe une prédominance chez les pays occidentaux. Ces dernières années, leur fréquence a fortement augmenté. Il y a deux pics d'apparition des MICI : un pic entre 20 et 30 ans, et un deuxième, moins intense, entre 60 et 80 ans [66].

C'est un véritable problème de santé publique.

c) *Présentation de la maladie de Crohn*

Plusieurs études suggèrent un lien étroit entre le microbiote intestinal et l'apparition et la persistance de la maladie de Crohn. En effet, une dysbiose intestinale est généralement observée lors de la maladie.

(1) Anatomopathologie :

La MC a une atteinte généralement iléo-colique, mais peut parfois être localisée dans tout le tube digestif, de la bouche à l'anus. L'iléon est atteint isolément dans 30% des cas, et le côlon dans 20% des cas. 10% des patients ont une localisation ano-périnéale spécifique associée.

Les lésions touchent la paroi intestinale, et entraînent un épaissement. On a un intervalle de muqueuse saine, et un intervalle de muqueuse avec des ulcérations. Ces lésions sont à l'origine de fistules dans les organes autour [67].

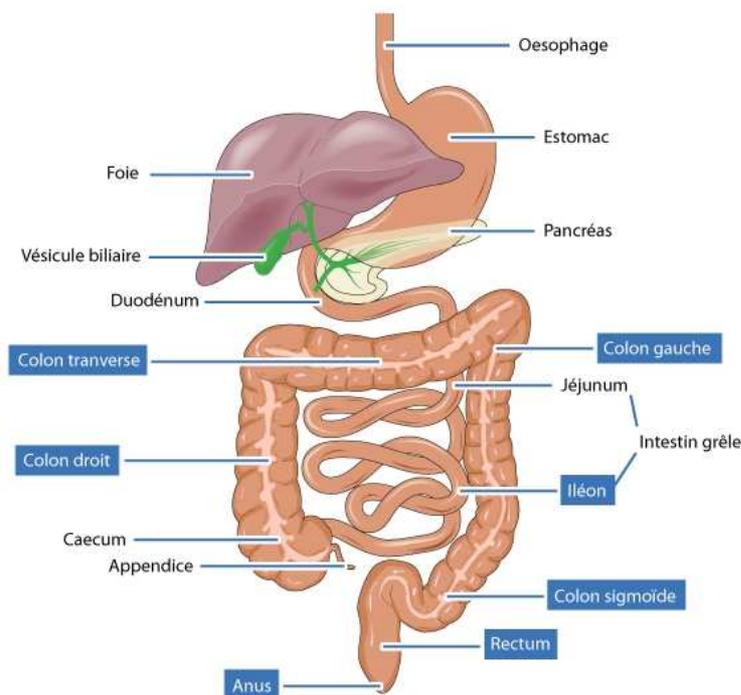


Figure 12 : Anatomie du tube digestif [68]

(2) Manifestations cliniques :

La MC se caractérise par des douleurs abdominales localisées dans la fosse iliaque droite. Ces douleurs sont augmentées après les repas. On observe souvent une alternance de diarrhées, avec des périodes de constipations (moins fréquentes).

L'atteinte anale se manifeste par des fissures, des ulcérations ou des fistules.

Il y a deux types de patients souffrants de MC, ceux présentant des poussées peu nombreuses, et d'intensité modérée, et ceux avec des rechutes fréquentes, avec des complications graves, requérant une chirurgie.

(3) Les complications des MICI

Il peut survenir une sténose, pouvant amener à une occlusion intestinale, des abcès importants ou des fistules entérales, entéro-cutanées, ou ano-périnéales, entraînant des douleurs importantes.

De manière plus grave, la MC peut aboutir à un cancer colorectal, avec un risque multiplié par trois comparés à la population générale [69].

d) Présentation de la Rectocolite hémorragique (RCH)

(1) Anatomopathologie

La RCH se caractérise par une composante inflammatoire localisée au niveau rectal, avec une atteinte variable du côlon de manière ascendante. Les lésions sont limitées à la muqueuse et sous muqueuses, et contrairement à la maladie de Crohn, sans intervalle de muqueuse saine [70].

(2) Manifestations cliniques

La RCH entraîne des douleurs abdominales puissantes, avec des épisodes de diarrhée, parfois avec la présence de sang, ce qu'on appelle les diarrhées glairo-sanglantes. Seules les formes sévères sont accompagnées d'autres symptômes, tels que la fièvre ou un amaigrissement.

Beaucoup de RCH restent sans gravité, mais 6% des patients par an voient leur RCH se compliquer, avec une atteinte du côlon de manière ascendante et pouvant provoquer à terme une forme sévère invalidante [71].

(3) Complications des RCH

On peut observer à terme des perforations digestives appelées colectasie, qui est une urgence médicale, mais également des hémorragies parfois massives à type de sténose [72].

Le risque à long terme est la survenue d'un cancer colorectal, ce risque est plus fort que chez les patients atteints de maladie de Crohn, car il est dix fois supérieur à la population générale.

e) *Etiologies des MICI*

Ces maladies sont de causes multifactorielles.

(1) L'environnement

L'environnement influence la composition de la flore intestinale, et joue un rôle dans l'apparition de la maladie [73]: exposition maternelle, allaitement, régime alimentaire, prise d'antibiotiques, infections... et également des facteurs qui altèrent le tube digestif : la cigarette, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la prise de pilule contraceptive, le stress, l'appendicectomie, etc. On peut retrouver également une

hygiène parfois excessive pendant l'enfance, qui peut faire développer à terme une sensibilité accrue et surdimensionnée aux nouveaux microbes.

(2) La génétique

Les études épidémiologiques [74] ont conclu à une part génétique dans la transmission de la maladie de Crohn. Des jumeaux monozygotes ont un risque plus élevé d'être touché par la maladie si l'un des deux l'est.

(3) Le mode de délivrance

Une naissance par césarienne est associée à un plus gros risque de développer certaines pathologies inflammatoires. Le risque de développement de maladies inflammatoires intestinales, comme la maladie de Crohn, est augmenté entre 0 et 14 ans, quels soient les antécédents familiaux [30].

f) Rôle de la flore intestinale dans les MICI

L'altération ou « dysbiose » de la flore intestinale serait un facteur important d'apparition et de maintien d'une maladie de Crohn.

Récemment, il est apparu que le microbiote intestinal avait un rôle essentiel dans la physiopathologie des MICI. En effet, le développement de l'inflammation digestive serait lié à une dysbiose intestinale, se caractérisant par une réduction des bactéries bénéfiques pour l'organisme, ainsi qu'une diminution de leurs fonctions protectrices, et une augmentation de bactéries pathogènes ou néfastes pour notre organisme, avec leurs métabolites toxiques.

(1) Profil bactérien des patients atteints d'une MICI

Le microbiote intestinal des patients ayant une MICI se caractérise par une augmentation des *Bacteroides* et des entérobactéries, comme *Escherichia coli* [75], et une diminution des lactobacilles, des bifidobactéries et des *Firmicutes*. Une réduction des bifidobactéries est fréquente chez les patients souffrants de MICI. Les patients souffrants d'atteintes iléo-coliques ont également très fréquemment une réduction de la concentration en *Clostridium*, comme *Faecalibacterium prausnitzii*. [76].

(2) Le cas particulier d'*Escherichia coli*

Escherichia coli en particulier pourrait avoir un rôle dans l'apparition des MICI. Des travaux ont montré que des souches d'*E.coli* isolées de la flore fécale de patients présentant une MICI, avaient, in vitro, des propriétés similaires à celles des germes entéropathogènes. La souche AIEC (adherent-invasive E.coli) est retrouvée en excès chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Cette souche adhère de façon puissante à la muqueuse, et leur survie dans les macrophages est ainsi facilitée, avec une dissémination dans les tissus. Ces macrophages sont hyper-stimulés et vont sécréter des taux élevés de TNF-alpha [77].

(3) Cas particulier de *Faecalibacterium prausnitzii*

Faecalibacterium prausnitzii est associée à des molécules anti-inflammatoires par production de l'interleukine 10. Le manque de *F. prausnitzii* lors d'une MICI pourrait expliquer l'apparition et/ou la chronicité de l'inflammation [78].

Cette souche appartenant au groupe des *Clostridium leptum*, aurait une concentration très réduite chez les patients atteints d'un Crohn, comparés à celle chez la population générale.

Une étude [79] menée à l'Hôpital Addenbrookes à Cambridge, a analysé l'ADN bactérien obtenu sur échantillon fécal, d'un groupe de 20 patients souffrant d'un

Crohn, 21 souffrant d'un syndrome de l'intestin irritable, et 14 souffrant de colite ulcéreuse, dans le but de détecter la présence de *F.prausnitzii*. Ces patients ont reçu un traitement pharmacologique, incluant des stéroïdes, une immunothérapie (azathioprine ou methotrexate), ou du 5-ASA. Les patients ont donné deux échantillons fécaux à quinze jours d'intervalle, ainsi que 18 sujets sains.

L'étude a analysé deux gènes de *F.prausnitzii*, A2-165 et M21/2.

Il n'y avait aucune différence significative dans les taux de A2-165 chez les trois groupes et chez les sujets sains au démarrage de l'étude, même si les concentrations en *F.prausnitzii* chez les patients atteints d'un Crohn étaient les plus basses.

Après traitement, on a observé une diminution significative des concentrations en A2-165 chez les patients ayant un Crohn, en comparaison avec le groupe de contrôle.

Les niveaux de M21/2 ont été analysés de la même manière. On retrouvait une différence significative chez les trois groupes de patients avant le traitement, comparé au groupe de sujets sains. Encore une fois, les patients souffrant d'un Crohn avaient les taux significativement plus bas que ceux du groupe de contrôle.

Après traitement, il y avait toujours une différence significative dans les concentrations en M21/2 des trois groupes de patients, en comparaison au groupe sain.

L'étude révèle que les concentrations totales en *F.prausnitzii* des patients souffrant d'une maladie de Crohn sont plus basses que celles des autres groupes, que ce soit avant ou après traitement.

Cette réduction en *F.prausnitzii* est associée à différents risques, en plus de la diminution de l'activité anti inflammatoire au niveau de la muqueuse digestive.

Sokol et al ont montré qu'un taux plus faible de *Faecalibacterium prausnitzii* au niveau de la muqueuse iléale, était associé à une augmentation du risque de récurrence postopératoire de la maladie de Crohn après résection iléocaecale [78].

Un faible taux de *Faecalibacterium prausnitzii* est aussi associé à une augmentation du risque de récurrence après interruption d'un traitement par l'anti TNFalpha infliximab lors d'une MC.

Cette composante bactérienne a induit l'émergence de « traitement » par des probiotiques, pour soulager les symptômes de la MC, avec des résultats contradictoires (*cf V. Discussion sur les probiotiques, page 77*)

De plus, le microbiote intestinal peut jouer un rôle dans le développement du cancer colorectal. On observe entre autres des modifications de la composition bactérienne significative chez les patients atteints de cancer colorectal [80]. L'étude future de la flore fécale pourrait permettre un dépistage précoce de cette pathologie.

B. Pathologies extra-intestinales

1. Obésité

a) Introduction

L'obésité est une pathologie touchant de plus en plus de personnes, à tout âge. Elle résulte d'un déséquilibre entre l'apport alimentaire, trop riche, et une dépense d'énergie trop faible. Les causes de l'obésité sont multiples : mauvaise alimentation, peu d'activité physique, mais également facteurs génétiques ou endocriniens.

L'obésité induit des troubles métaboliques, pouvant provoquer un diabète, une dyslipidémie, une résistance à l'insuline. L'obésité est donc un facteur de risque d'apparition de maladies cardiovasculaires.

b) Etude de la flore intestinale des personnes en surpoids

Un autre facteur pourrait influencer sur la perte ou prise de poids : la composition du microbiote intestinal. En effet, une étude franco-danoise [81] parue en 2013, a été

menée sur 123 personnes non obèses et 169 personnes obèses suivies pendant 14 ans. On a observé une différence des types de bactéries intestinales entre les deux groupes. Un quart des personnes avaient une population bactérienne peu diversifiée : 360 000 gènes microbiens différents en moyenne contre 580 000 dans le second groupe, et parmi ce quart de personnes, 80% faisaient partie du groupe des personnes obèses. Une adiposité plus importante, une plus haute résistance à l'insuline, et une dyslipidémie, ont été observées chez les personnes ayant une population bactérienne peu diversifiée.

Il y a six espèces bactériennes principales qui permettent de différencier une flore riche ou pauvre. En effet, le taux de présence de ces six espèces donne une précision à 95% de la pauvreté ou de la richesse de la flore bactérienne.

Les flores dites « pauvres » vont plus facilement épargner de l'énergie et, en conséquence, induire la prise de poids, et inversement, les flores dites « riches » vont plus facilement produire de l'énergie et donc favoriser une perte de poids.

Une autre étude [82] a analysé spécifiquement les deux genres principaux de la flore intestinale : Les *Bacteroides* et les *Firmicutes*, englobant 90% de la population bactérienne totale. En cas d'obésité, les *Bacteroides* sont moins présentes, alors que l'on retrouve une quantité plus importante de *Firmicutes*, de staphylocoques, et de lactobacilles [83].

En partant de ces observations, la composition du microbiote intestinal pourrait permettre de savoir quelles sont les personnes prédisposées à des problèmes de poids, et de mettre en place des mesures préventives à ce facteur de risque.

c) Place des antibiotiques dans l'obésité

Des traitements antibiotiques pris pendant l'enfance influenceraient la diversité et la composition de la flore intestinale à long terme. (*cf III.D : L'influence de l'antibiothérapie sur le microbiote intestinal, page 56*)

Une étude [84] américaine a été menée, grâce aux données des centres de soins primaires spécialisés en pédiatrie comptant plus de 65 000 enfants. L'étude devait établir si les traitements antibiotiques administrés dans les deux premières années de vie de l'enfant, pouvaient avoir un lien avec l'apparition d'un surpoids entre deux et cinq ans.

69% des enfants ont eu un traitement antibiotique lors des deux premières années, avec en moyenne 2,3 traitements par enfant. 62% des enfants ont au moins pris un antibiotique à spectre étroit, et 41% ont été exposés à un antibiotique à large spectre. Tous les enfants avaient un rapport poids/taille identique.

Après deux ans, on observe un risque supérieur d'obésité après une exposition aux antibiotiques. Cet effet n'est significatif que pour les antibiotiques à large spectre. L'effet est observé aussi chez les enfants ayant reçu des traitements antibiotiques dès les premiers mois de vie.

d) Place des césariennes dans l'obésité

Le nombre de césariennes est en hausse depuis plusieurs années. Une équipe américaine [85] suggère un risque accru d'obésité lié à ce mode d'accouchement. Entre 1999 et 2002, l'étude a porté sur 971 enfants nés par voie naturelle et 284 issue de césariennes.

A l'âge de trois ans, on observait 18,9% des enfants nés par césarienne avec une tendance à un surpoids, contre 16,7% chez ceux nés par voie basse. 15,7% des enfants nés par césarienne rentraient dans les critères des facteurs de l'obésité (ici l'étude prenait en compte l'IMC, indice de masse corporel, et la mesure du pli

cutané). Ce pourcentage était de 7,5% chez les enfants nés par voie naturelle (72/971).

Une autre étude [30] a confirmé une augmentation de la présence d'adiposités lors d'une césarienne, encore plus importante chez les enfants nés de mères obèses. À 11 ans, ces enfants doublent quasiment le risque d'être en surpoids.

2. Allergie

a) Définition

L'allergie est une réaction anormale et excessive du système immunitaire dû à un contact avec un élément généralement étranger, de l'environnement et de l'alimentation.

La réaction allergique intervient dans de nombreuses pathologies comme la dermatite atopique, la rhinite allergique, et est également souvent liée à un asthme.

Ces réactions sont caractérisées par une production d'immunoglobulines E spécifiques de ces allergènes, associés au développement d'une réaction inflammatoire [86].

Lors d'une allergie, il y a une déviation de la réponse immune vers une orientation Th2 (réponse humorale, productrice d'anticorps), au lieu d'une réponse Th1 régulatrice. Cette déviance serait due à ce que l'on appelle la « théorie de l'hygiène » : La tendance actuelle est plutôt à « aseptiser » l'environnement du nourrisson, ce qui le laisse à l'écart de certains micro-organismes. Ce retard d'exposition induit une sur-réaction lors d'un contact futur avec ces micro-organismes. La réponse Th1 serait donc réduite pendant l'enfance, permettant l'orientation vers le profil Th2, caractéristique des réponses observées chez les patients allergiques.

b) *La relation flore intestinale-immunité*

La relation flore intestinale et immunité est particulièrement importante lors des deux premières années de vie, car c'est pendant cette période que le système immunitaire et le microbiote intestinal deviennent matures. L'établissement de la flore intestinale est déterminant dans le développement ou non de perturbations de type allergique.

En effet, les enfants devenus atopiques à l'âge de 1 an avaient à 3 semaines et à 3 mois de vie une flore intestinale avec un taux de *Clostridium* plus important, ainsi qu'une réduction des bifidobactéries comparées aux enfants non atopiques aux mêmes âges [87].

Les enfants allergiques ont généralement une flore avec une proportion d'entérocoques et de bifidobactéries réduites, et une proportion en *Clostridium* et en *Bacteroides* plus importante, comparés aux enfants non allergiques. De même, la population de lactobacilles est souvent moins abondante.

3. Affections neurologiques

En plus de ces pathologies extra-intestinales, des affections de types neurologiques peuvent apparaître. Car il apparaît aujourd'hui que notre système nerveux, qui contrôle le système digestif à l'aide de ces millions de neurones, dialogue en permanence avec le cerveau, et pourrait affecter la façon dont il fonctionne.

Il serait ainsi impliqué dans l'apparition ou le développement de certaines maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson. En effet, des découvertes récentes indiquent que des malades auraient les mêmes lésions propres à Parkinson dans leur système nerveux intestinal et leur cerveau. Cette découverte laisse espérer la mise en place de nouveaux outils de diagnostic précoce : une simple biopsie du colon pourrait permettre la détection de la maladie de Parkinson des années avant le début des signes moteurs.

V. DISCUSSION SUR LES PROBIOTIQUES

A. *Définition et histoire des probiotiques*

Au XIXème siècle, les chercheurs ont compris que la flore intestinale d'une personne en bonne santé avait une composition différente de celle d'une personne malade.

Au XXème siècle, un chercheur russe, prix Nobel de médecine en 1908, s'est rendu compte que les consommateurs de laits fermentés vivaient plus vieux et en meilleure santé. Son hypothèse était que l'ingestion de bactéries lactiques permettait de réduire les effets néfastes des bactéries pathogènes [88].

Le terme probiotique est employé pour la première fois en 1954, dans un livre de Ferdinand Vergin [89], où l'auteur compare les effets des bactéries bénéfiques (« Probiotika ») aux effets néfastes de substances anti-infectieuses comme les antibiotiques.

Une définition a été proposée par Parker en 1974 : « organismes et substances qui contribuent à l'équilibre de la flore »

La définition a depuis évolué pour différentes raisons : Les micro-organismes n'agissent pas nécessairement par une action directe au niveau de la flore. Ils peuvent agir indirectement, par un effet enzymatique ou en modulant l'immunité. Il était aussi important de ne pas inclure les micro-organismes morts, car leurs effets, même parfois favorables, sont moins importants que ceux exercés par les micro-organismes vivants [90].

Aujourd'hui, la définition généralement utilisée est celle de l'OMS [91]: « un probiotique désigne un micro-organisme vivant qui lorsqu'il est administré en quantité suffisante, exerce un effet bénéfique pour la santé de l'hôte ».

B. Utilisation des probiotiques chez les enfants

1. Effets sur les troubles diarrhéiques

a) Les probiotiques dans le traitement des troubles diarrhéiques

La diarrhée aiguë est une pathologie bénigne, mais elle doit être prise au sérieux, car il existe un risque de déshydratation important. L'étiologie est le plus souvent virale, surtout chez un enfant de moins de deux ans. Les gastro-entérites sont des infections très fréquentes chez les jeunes enfants, le rotavirus est le virus le plus souvent en cause. Le risque de survenue augmente chez les enfants en collectivités, comme en crèche.

Chaque année, 600 000 enfants de moins de 5 ans meurent à cause du rotavirus [92]. Le traitement n'a pas beaucoup évolué : réhydratation orale et prévention par l'allaitement, parfois la vaccination. Les probiotiques auraient un effet sur la flore intestinale des enfants, en modifiant la composition ou la concentration des bactéries présentes, on observerait un effet préventif ou traitant, sur ces infections.

Etudes :

Chez les patients hospitalisés pour une infection due au rotavirus, la présence de *Lactobacillus rhamnosus* GG dans un lait fermenté ou de la poudre, en comparaison à l'ajout de placebo, réduit la durée de la diarrhée [93].

L'effet positif de *Lactobacillus rhamnosus* GG serait de rétablir la flore intestinale, induisant une diminution de la durée d'élimination du virus.

b) Les probiotiques dans la prévention des troubles diarrhéiques

Les probiotiques seraient aussi utiles dans la prévention des diarrhées infantiles : Des enfants hospitalisés ont reçu une préparation lactée, supplémentée ou non avec *Bifidobacterium bifidum* et *Streptococcus thermophilus*. L'étude [94] a duré 17 mois. Les résultats ont montré que 31% des patients recevant la préparation sans

supplément, ont développé une diarrhée, contre 7% de ceux recevant le supplément avec *Bifidobacterium bifidum*. De plus, l'élimination du rotavirus était plus rapide chez les enfants recevant les formules avec probiotiques.

c) *Limites des probiotiques*

Ces études ont des limites, elles sont encore insuffisamment nombreuses, et l'alimentation n'a pas été prise en compte. Mais elles suggèrent que l'administration des probiotiques améliore les symptômes de diarrhée aiguë chez les jeunes enfants.

D'autres études [95] n'ont pas montré de réduction significative sur l'incidence des diarrhées aiguës, mais la sûreté de l'utilisation chez les nourrissons des probiotiques a elle était prouvée.

2. Effets des probiotiques sur le syndrome de l'intestin irritable (SII)

L'idée qu'une supplémentation en bactéries pourrait aider au traitement du syndrome de l'intestin irritable (*cf IV: Pathologies associées à l'altération du microbiote intestinal, page 63*) est controversée. Les probiotiques seraient intéressants dans le traitement du syndrome du côlon irritable chez les adultes, mais aussi chez les enfants. Ils pourraient aider au rétablissement de l'équilibre de la flore intestinale. Certaines bactéries pourraient même réduire l'intensité des symptômes comme la douleur.

Une étude [96] a testé la bactérie *Bifidobacterium infantis* 35624 sur des patients souffrants de SII : chez ces patients, le rapport IL-12/IL-10 est anormalement élevé, c'est un indicateur d'un état pro-inflammatoire. L'interleukine 10 inhibe la production de l'interleukine 2, et une déficience en interleukine 10 pourrait intervenir dans certaines maladies inflammatoires digestives. Le rapport s'est normalisé chez les patients supplémentés en *B. infantis* 35624 (10^{10} UFC par jour pendant huit semaines), contrairement aux sujets prenant un placebo. *B.infantis* pourrait jouer un

rôle sur l'immunité.

L'ensemble de ces différentes études suggère donc que certains probiotiques, et plus particulièrement des mélanges de souches, seraient bénéfiques pour soulager une partie des symptômes associés au SII. Cependant, à ce jour, le niveau de preuve de leur intérêt thérapeutique reste insuffisant pour qu'ils puissent être prescrits systématiquement. Les études sont encore trop peu nombreuses et doivent être approfondies pour identifier avec précision les souches les plus intéressantes.

3. Maladies inflammatoires de l'intestin

La maladie inflammatoire de l'intestin correspond à un déséquilibre de la réponse immune au niveau du tube digestif. Les cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-6, et IL β) sont les agents principaux de la dérégulation, mais de nombreux facteurs interviennent et restent encore méconnus.

a) Etudes des probiotiques dans la maladie de Crohn :

Une étude a montré que l'administration de *Lactobacillus* GG chez des enfants, deux fois par jour pendant six mois, permettait l'amélioration de la fonction de la barrière intestinale, ainsi que les symptômes liés à la maladie [97].

Cependant, une autre étude a eu des résultats contradictoires : Une souche de *Lactobacillus* GG a été administrée à des patients pendant un an, en post-opératoire après une chirurgie. Les symptômes typiques d'un Crohn sont réapparus chez 10% des patients n'ayant pas eu le traitement par probiotiques, contre 16% chez ceux en recevant [98].

b) *Etude dans la Rectocolite hémorragique*

Chez les malades atteints de RCH, l'association de plusieurs souches probiotiques, VSL#3 (un mélange de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus salivarius* et *Streptococcus thermophilus*) a permis, lors d'une administration biquotidienne, le maintien de la rémission chez 42,9% des patients contre 15,7% dans le groupe placebo après douze semaines [99].

L'association de probiotiques VSL#3 semble donc intéressante pour atteindre et maintenir l'état de rémission, chez des enfants atteints de RCH.

Que ce soit pour les probiotiques ou prébiotiques en cas de colite ulcéreuse, des études supplémentaires sont nécessaires afin d'établir des recommandations d'usage.

4. Effets des probiotiques sur les atopies

a) *Etudes de l'utilisation des probiotiques dans les atopies*

La composition de la flore intestinale n'est pas la même chez les enfants souffrants d'atopie. Les bifidobactéries sont moins présentes, alors que des bactéries du genre *Clostridium* sont plus nombreuses, comparées aux microbiotes d'enfants sains.

D'où l'intérêt de l'étude des probiotiques dans une éventuelle prise en charge de cette pathologie.

Les études sont pour l'instant contradictoires :

Une étude [100] de 2001 a analysé l'effet de l'administration de *Lactobacillus rhamnosus GG* chez 132 enfants ayant un risque d'atopie important. La souche a été prise à raison de 10^{10} UFC par jour, à partir de la deuxième ou quatrième semaine après l'accouchement, et jusqu'à la 24^{ème} semaine. La fréquence d'apparition de dermatite atopique à l'âge de deux ans était deux fois moins importante dans le groupe probiotique que dans le placebo.

A l'inverse, en 2007, une analyse comprenant 178 bébés avec un terrain maternel allergique, ne montra pas de résultats significatifs de la souche *Lactobacillus acidophilus* en comparaison avec un placebo, pour réduire la fréquence d'apparition de dermatite atopique [100].

b) Etudes de l'utilisation des probiotiques dans l'asthme et les rhinites allergiques

Concernant l'asthme et la rhinite allergique, les études n'ont pour l'instant pas montré de résultats significatifs, mais semblent prometteuses : une étude [101] de 2010 a analysé l'effet de la souche *Lactobacillus gasseri*, sur des enfants asthmatiques ou souffrant de rhinite allergique, âgé de 6 à 12 ans. Cette administration pendant 8 semaines a permis la réduction des symptômes. Cependant certains facteurs de l'étude (petits échantillons, durée trop courte) limitent la significativité des résultats.

C. Discussion sur les probiotiques

Les contradictions entre les études peuvent s'expliquer par différents facteurs : par les souches et les doses utilisées, le mode d'administration, la durée de l'étude, etc. Le manque d'homogénéité entre les résultats des études peut expliquer la faible quantité d'études disponibles, et donc l'établissement difficile de recommandations.

L'intérêt d'une modulation du microbiote de jeunes enfants en bonne santé reste contesté. L'idée repose sur la composition bactérienne de la flore des nourrissons allaités au lait maternel, composition supposée « idéale ». De plus, l'effet d'une absorption régulière de probiotiques sur la mise en place de la flore dominante chez le bébé n'est pas précisément établi : l'implantation de bactéries commensales bénéfiques ne risque-t-elle pas d'être prohibée par la consommation de probiotiques lorsque la flore intestinale est encore immature ?

Ces questions indiquent que plus de recherches sont nécessaires.

CONCLUSION

Nous sommes tous égaux, lorsqu'on naît et lorsqu'on meurt, dit-on. Vraiment ? Il est pourtant établi que venir au monde par césarienne, ou accouché de manière prématurée, entraîne des changements dans la flore intestinale du nouveau-né.

Puis, le choix de l'alimentation et la prise de traitements antibiotiques entraînent des modifications qui peuvent avoir des impacts plus ou moins marqués sur sa santé durant toute sa vie.

L'intérêt d'une modulation du microbiote de jeunes enfants reste controversé. En outre, on ne connaît pas encore l'impact d'une consommation régulière de probiotiques sur la mise en place de la flore intestinale. Le microbiote intestinal est loin d'avoir révélé tous ses secrets. Son étude est en pleine expansion et ouvre des pistes nouvelles vers une meilleure compréhension de certaines maladies digestives et métaboliques. Il devrait bientôt être plus facile de répondre à ces questions :
Microbiote intestinal : Qui êtes-vous ? Où êtes-vous ? Que faites-vous ?

ANNEXES

Données scientifiques relatives aux Dix Conditions Pour le Succès de l'Allaitement

**DEPARTEMENT SANTE ET DEVELOPPEMENT
DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT**



Organisation mondiale de la Santé

**Genève
1999**

Dix Conditions pour le Succès de l'Allaitement maternel

Tous les établissements qui assurent des prestations de maternité et des soins aux nouveau-nés devraient:

1. Adopter une politique d'allaitement maternel formulée par écrit et systématiquement portée à la connaissance de tous les personnels soignants.
2. Donner à tous les personnels soignants les techniques nécessaires pour mettre en œuvre cette politique.
3. Informer toutes les femmes enceintes des avantages de l'allaitement au sein et de sa pratique.
4. Aider les mères à commencer d'allaiter leur enfant dans la demi-heure suivant la naissance.
5. Indiquer aux mères comment pratiquer l'allaitement au sein et comment entretenir la lactation même si elles se trouvent séparées de leur nourrisson.
6. Ne donner aux nouveau-nés aucun aliment ni aucune boisson autre que le lait maternel, sauf indication *médicale*.
7. Laisser l'enfant avec sa mère 24 heures par jour.
8. Encourager l'allaitement maternel à la demande de l'enfant.
9. Ne donner aux enfants nourris au sein aucune tétine artificielle ou sucette.
10. Encourager la constitution d'associations de soutien à l'allaitement maternel et leur adresser les mères dès leur sortie de l'hôpital ou de la clinique.

BIBLIOGRAPHIE

1. CDU-HGE. **Les fondamentaux de la pathologie digestive**. 2014. ISBN 9782294731181. chapitre 13: Microbiote et immunité intestinale.
2. L'ANATOMIE du système digestif. **www.alloprof.qc.ca**. Disponible sur: <<http://www.alloprof.qc.ca/BV/pages/s1258.aspx>>. Consulté le: 8 sept. 2015.
3. PHILIPPON, A. Définitions, Classification et Nomenclature des bactéries. **site de microbiologie médicale**. Disponible sur: <<http://www.microbes-edu.org/index.html>>. Consulté le: 8 fev. 2016.
4. DAUGA, C.; DORÉ, J.; SGHIR, A. La diversité insoupçonnée du monde microbien. **Medecine/Science**, v. 21, n. 3, p. 291, 2005. Disponible sur: <<https://www.genoscope.cns.fr/spip/IMG/pdf/dauga.pdf>>. Consulté le: 8 fev. 2016.
5. MICROBIOTE : ces bactéries qui nous gouvernent. **santeromande.ch**, jan. 2013. Disponible sur: <http://www.santeromande.ch/TSR36_9/20130123_1.html >. Consulté le: 14 sept. 2015.
6. BELLON, O. Les flores normales, septembre 2011. Disponible sur: <<http://slideplayer.fr/slide/1693350/>>. Consulté le: 16 fev. 2016
7. BOURLIOUX, P. L'alimentation pour la France . **Institut Danone**. Disponible sur: <<http://institutdanone.org/objectif-nutrition/composition-et-roles-de-la-flore-intestinale-mieux-connaître-son-importance/dossier-composition-et-roles-de-la-flore-intestinale/>>. Consulté le: 11 fev. 2016.
8. BIOCDEX. Fonctions du microbiote. **microbiote-intestinale.fr**. Disponible sur: <<http://www.microbiote-intestinal.fr/fonctions-du-microbiote>>. Consulté le: 8 sept. 2015.
9. ROY, D. Le microbiote intestinal. **craaq.qc.ca**, 2013. Disponible sur: <https://www.craaq.qc.ca/documents/files/MEALI007/Probio2013_DROY.pdf>. Consulté le: 14 mars. 2016.
10. LANSAC, J. Extrait des Mises à jour en Gynécologie et obstétrique tome XXX. **cngof.asso.fr**, 29 nov. 2006. Disponible sur: <http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2006_GO_005_quentin.pdf>.

Consulté le: 14 mars. 2016.

11. PRINCE, A. The microbiome and development: a mother's perspective . **Thieme**, v. 32, n. 1, p. 14-22, 2014.
12. RODERICK, M.; SGHIR, A. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract^{1,2}. **the american journal of clinical nutrition**, v. 69, n. 5, p. 1035-1045, 1999.
13. MAKINO, H.; KUSHIRO, A.; ISHIKAWA, E. Mother-to-Infant Transmission of Intestinal Bifidobacterial Strains Has an Impact on the Early Development of Vaginally Delivered Infant's Microbiota. **Public Library of Science**, v. 8, n. 11, 2013.
14. AIRES, J. Longitudinal analysis and genotyping of infant dominant bifidobacterial populations. **Systematic and Applied Microbiology München**, v. 34, n. 7, p. 536–541, 2011.
15. BOCQUET, A.; BRESSON, J. L. Allaitement maternel : Les bénéfices pour la santé de l'enfant et de la mère . **social-sante.gouv.fr**. Disponible sur: <<http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/allaitement.pdf>>. Consulté le: 8 dec. 2015.
16. KERSUZAN, C. et al. Prévalence de l'allaitement à la maternité selon les caractéristiques des parents et les conditions de l'accouchement. Résultats de l'Enquête Elfe maternité . **Bulletin épidémiologique hebdomadaire**. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/beh/2014/27/2014_27_1.html>. Consulté le: 13 sept. 2015.
17. L'OMS. Les Chiffres de l'allaitement dans le Morbihan. **Naître en Morbihan**, 1996. Disponible sur: <<http://naitreenmorbihan.free.fr/donnee.html>>. Consulté le: 24 nov. 2015.
18. SANALAVE, B. Taux d'allaitement maternel à la maternité et au premier mois de l'enfant . **Bulletin épidémiologique hebdomadaire**, n. 34, p. 383-386, 2012.
19. SALANAVE, B. et al. Durée de l'allaitement maternel en France. **Bulletin épidémiologique hebdomadaire**, 2012. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/beh/2014/27/2014_27_2.html>. Consulté le: 3 fev. 2016.

20. OMS. Données scientifiques relatives aux dix Conditions pour le Succès de l'Allaitement. **who.int**. Disponible sur: <http://www.who.int/nutrition/publications/evidence_ten_step_fre.pdf>. Consulté le: 09 dec. 2015.
21. ALLAITEMENT, I. Etudes sociologiques en France. **info-allaitement.org**. Disponible sur: <<http://www.info-allaitement.org/etude-en-france.html>>. Consulté le: 2 jan. 2015.
22. ODDY, W. The impact of breast milk on infant and child health. **Breastfeed Review** , v. 10, n. 3, p. 5-18, 2002.
23. ARNAUD, J.-L. **Le bébé, la flore microbienne intestinale et le système immunitaire** . D.U Alimentation Santé et Micronutrition. p. 16.
24. LUCAS, A.; COLE, T. Breastmilk and neonatal necrotizing enterocolitis. **Lancet** , v. 336, n. 8730-8731 , 1990.
25. SABIROV, A. Breastfeeding is associated with a reduced frequency of acute otitis media and high serum antibody levels against NTHi and outer membrane protein vaccine antigen candidate P6. **Pediatric Research**, v. 66, n. 5, p. 565-570, 2009.
26. BERGMANN, R. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 32, n. 2, p. 205-209, 2002.
27. HANSON, L.; KOROTKOVA, M.; TELEMO, E. Le bébé, la flore microbienne intestinale et le système immunitaire. **La leche league France**, 2003. Disponible sur : <<http://www.llf.france.org/vous-informer/fonds-documentaire/dossiers-de-l-allaitement/1350>>. Consulté le: 10 sept. 2015.
28. HUNT, K. Characterization of the Diversity and Temporal Stability of Bacterial Communities in Hman Milk. **PLoS One**, v. 6, n. 6, 2011.
29. RAUTAV, S. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 9, n. 10, p. 565-576, 2012.
30. ARRIETA, M.-C. The intestinal microbiome in early life: health and disease. **Frontiers in Immunology**, v. 5, n. 5, p. 427, 2014.
31. LEE, W. Whole cell biosynthesis of a functional oligosaccharide, 2'-fucosyllactose, using engineered Escherichia coli. **Microbial Cell Factories**,

- v. 11, n. 48, 2012.
32. MARTIN, R. Isolation of Bifidobacteria from Breast Milk and Assessment of the Bifidobacterial Population by PCR-Denaturing Gradient Gel Electrophoresis and Quantitative Real-Time PCR. **Appl. Environ. Microbiol** , v. 75, n. 4, p. 965-969 , 2008.
 33. BARCLAY, A. Systematic review: "The role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease". **J Pediatr**, v. 55, n. 3, p. 421-426, 2009.
 34. ROGIER, E. W. Secretory antibodies in breast milk promote long-term intestinal homeostasis by regulating the gut microbiota and host gene expression. **PNAS**, v. 111, n. 8, p. 3074-3079, 2014.
 35. MAZEIRAS, G. **Facteurs influençant la colonisation bactérienne du tractus digestif chez le nouveau né prématuré** : A propos d'un « effet centre ». thèse de docteur en médecine. Nantes: 2008.
 36. BUTEL, M.-J. Des probiotiques au secours des prématurés. **La recherche** : L'actualité des Sciences. Disponible sur : <<http://www.larecherche.fr/savoirs/dossier/v-probiotiques-au-secours-prematures-01-05-2009-74159>>. Consulté le: 23 fev. 2016.
 37. COSTELLO, E. Microbiome Assembly across Multiple Body Sites in Low-Birthweight Infants. **Mbio**, v. 4, n. 6, 2013.
 38. FILLERON, A.; ESTELLE, J.-B. Implantation du microbiote intestinal chez l'enfant : ontogenèse d'une niche écologique . **Revue Francophone des Laboratoires** , v. 2015 , n. 469, p. 27-35, 2015.
 39. SAKATA, H.; YOSHIOKA, H.; FUJITA, K. Development of the intestinal flora in very low birth weight infants compared to normal full-term newborns. **European Journal Pediatrics** , n. 144, p. 186-190, 1985.
 40. DERUELLE, P. **l'accouchement par césarienne augmente la mortalité maternelle**. rtl grand soir. 2014.
 41. GUILBERT, M.; BOITHIAS, C. Infections nosocomiales néonatales. **Médecine thérapeutique/Pédiatrie** , v. 2, n. 2, p. 95-103, 1999.
 42. CESARINE. Évolution des taux de césarienne. Disponible sur: <http://www.cesarine.org/avant/etat_des_lieux.php>. Consulté le: 20 dec. 2015.

43. JAKOBSSON, H. Decreased gut microbiota diversity, delayed bacteroidetes colonisation and reduced th1 responses in infants delivered by caesarean section. **Gut-BMJ Journals**, v. 63, n. 4, 2014. ISSN 559-566.
44. LOZUPONE, C. UniFrac: an effective distance metric for microbial community comparison. **The ISME Journal**, v. 5, n. 2, p. 169-172, 2011.
45. DOMINGUEZ-BELLO, M. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns, v. 107, n. 26, p. 11971-11975, 2010.
46. THOMPSON, A. Milk- and solid-feeding practices and daycare attendance are associated with differences in bacterial diversity, predominant communities, and metabolic and immune function of the infant gut microbiome. **Front Cell Infect Microbiol**, v. 5, n. 3, 2015.
47. HARMSEN, H.; VIBLEBOER-VELOO, A. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants using molecular identification and detection methods. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr** , v. 30, n. 1, p. 61-67, 2000.
48. SAKATA, H. et al. Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottle fed infants . **Pediatrics**, v. 72, n. 3, p. 317-321, 1983.
49. ROFES, C. INTERETS DU MICROBIOTE INTESTINAL ET PROBIOTIQUES. **thesesante.ups-tlse.fr**, 28 mar. 2014. Disponible sur: <<http://thesesante.ups-tlse.fr/414/1/2014TOU32018.pdf>>. Consulté le: 3 nov. 15.
50. SATOKARI, R.; VAUGHAN, E. Diversity of Bifidobacterium and Lactobacillus spp, in breast-fed and formula-fed infants as assessed by 16S rDNA sequence differences. **Microb. Ecol. Health Dis**, v. 14, n. 2, p. 97-105, 2002.
51. RUGGIERO, F. Effect of lactose on gut microbiota and metabolome of infants with cow's milk allergy . **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 23, n. 5, p. 420-427, 2012.
52. BERTHELOT, L.; WARNET, J. **Les secrets de l'intestin : filtre de notre corps**. Editions Albin Michel , 2011. ISBN 9782226238009.
53. THOMPSON, A. Milk- and solid-feeding practices and daycare attendance are associated with differences in bacterial diversity, predominant

communities, and metabolic and immune function of the infant gut microbiome. **Front Cell Infect Microbiol**, v. 5, n. 3, 2015.

54. BENNET, R. Fecal bacterial microflora of newborn infants during intensive care management and treatment with five antibiotic regimens. **Pediatr Infect Dis**, v. 5, n. 5, p. 533-539, 1986.
55. DIGIULLIO, D. Prematurity and perinatal antibiotics: a tale of two factors influencing development of the neonatal gut microbiota. **J. Pediatr** , v. 166, n. 3, p. 515-517 , 2015.
56. BONNEMAISON, E. et al. Comparison of fecal flora following administration of two antibiotic protocols for suspected maternofetal infection . **Biol Neonate** , v. 84, p. 304-310, 2003.
57. JAUREGUY, F. et al. Effects of intrapartum prophylaxis on the intestinal bacterial colonization in infants. **J Clin Microbiol** , v. 42, p. 5184-5188 , 2004.
58. KUO, C. et al. Early life exposure to antibiotics and the risk of childhood allergic diseases: an update from the perspective of the hygiene hypothesis. **J Microbiol Immunol Infect**, v. 46, n. 5, p. 320-329, 2013.
59. RAMBAUD, J. et al. **Flore microbienne intestinale: Physiologie et pathologie digestives** . Editions Albin Michel , 2004. ISBN 2742005129.
60. TRASANDE, L. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. **Int J Obes**, v. 37, n. 1, p. 16-23, 2013.
61. MILLION, M. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. **Int J Obes**, v. 36, n. 6, p. 817-825, 2012.
62. FALLON, J. Could one of the most widely prescribed antibiotics amoxicillin/clavulanate “augmentin™” be a risk factor for autism?. **Medical hypotheses** , v. 64, n. 2, p. 312-315 , 2005.
63. DUCROTTÉ, P. Syndrome de l'intestin irritable : rôle de la flore et intérêt potentiel des probiotiques. **Côlon Rectum** , v. 1, n. 4, p. 237–241 , 2008.
64. SWIDSINSKI, A. Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel diseases . **J Clin Microbiol**, v. 43, n. 7, p. 3380-3389, 2005.

65. DESREUMEAUX, P. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) . **Inserm.fr2016**. Disponible sur: <<http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici>>. Consulté le: 11 jan. 2016.
66. CHAUVEAU, A. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : quels autoanticorps choisir ? **Immuno-analyse & Biologie Spécialisée**, v. 24, n. 1, p. 24-31, 2009.
67. CREGG. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) . **cregg.org**. Disponible sur: <http://www.cregg.org/_MICI/4.html>. Consulté le: 1 nov. 2016.
68. LA Maladie de Crohn, c'est quoi? **Notre famille.com**. Disponible sur: <<http://sante-guerir.notrefamille.com/sante-a-z/la-maladie-de-crohn-c-est-quoi-o66832.html>>. Consulté le : 1 nov 2016
69. AFA. Maladie de Crohn & RCH. **afa**: association français Aupetit. Disponible sur: <<http://www.afa.asso.fr/categorie/maladie-de-crohn-rch/maladie-de-crohn.html>>. Consulté le: 20 jan. 2016.
70. AFA. Maladie de Crohn & RCH. **afa**: association français aupetit. Disponible sur: <<http://www.afa.asso.fr/categorie/maladie-de-crohn-rch/rectocolite-hemorragique.html>>. Consulté le: 1 jan. 2016.
71. FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOULOUSE. Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI). Disponible sur: <<http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item118/textel1.htm>>. Consulté le: 15 jan. 2016.
72. GOULET, O. La recto-colite hémorragique. **Orpha-net**. Disponible sur: <<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Recto-coliteHemorragique-FRfrPub34v01.pdf>>. Consulté le: 18 jan. 16.
73. DANESE, S. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors . **Autoimmunity reviews**, v. 3, n. 5, p. 394–400, 2004.
74. SARTOR, R. Genetics and environmental interactions shape the intestinal microbiome to promote inflammatory bowel disease versus mucosal homeostasis . **Gastroenterology** , v. 139, n. 6, p. 1816–1819 , 2010.
75. HRNČÍŘOVÁ, L. Crohn's disease: a role of gut microbiota and Nod2 gene polymorphisms in disease pathogenesis. **Acta Medica**, v. 57, n. 3, p. 89-96,

2014.

76. WILLING, B. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes . **Gastroenterology**, v. 139, n. 6, p. 1844–1854, 2010.
77. MIQUEL, S. **Facteurs de virulence de Escherichia coli adhérents et invasifs associés à la maladie de Crohn**: caractérisation et régulation de leur expression. Thèse Doctorat des Sciences de la Vie et de la Santé. auvergne: 2010.
78. SOKOL, H. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients . **Proc Natl Acad sci**, v. 105, n. 43, p. 16731-16736, 2008.
79. JIA, W. et al. Is the abundance of Faecalibacterium prausnitzii relevant to Crohn's disease? **FEMS microbiol lett**, v. 310, n. 2, p. 138-144, 2010.
80. HEALTH, G. M. F. Cancer du côlon et du foie : le microbiote intestinal offre un diagnostic et des options de traitements futurs. **Gut Microbiota for Health**. Disponible sur: <http://www.gutmicrobiotaforhealth.com/wp-content/uploads/2015/03/03_Robert-Schwabe-Peer-Bork_intestinal-cancer_FR1.pdf>. Consulté le: 10 fev. 2016.
81. CHATELIER, L. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. **Nature**, v. 500, n. 7464, p. 541-546, 2013.
82. SANZ, Y.; RASTMANESH, R.; AGOSTONI, C. Understanding the role of gut microbes and probiotics in obesity : How far are we?. **Pharmacological Research** , v. 69, n. 1, p. 144-155 , 013.
83. EREJUWA, O.; SULAIMAN, S.; AB WAHAB, M. Modulation of gut microbiota in the management of metabolic disorders : the prospects and challenges . **International Journal of molecular sciences** , v. 15, n. 3, p. 4158-4188 , 2014.
84. BAILEY, L. C. Association of Antibiotics in Infancy With Early Childhood Obesity. **JAMA Pediatr** , v. 168, n. 11, p. 1063-1069 , 2014.
85. HUH, S. Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study. **Arch Dis Child**, v. 97, n. 7, p. 610-616, 2012.
86. GRANGETTE, C. Probiotiques et régulation de la réponse immune

- allergique et inflammatoire. **Cah. Nutr. Diet** , v. 42, n. 2, p. 76–85.
87. CHOURAQUI, J. et al. **Alimentation des premiers mois de vie et prévention de l'allergie**. CHU de Grenoble Comité de nutrition de la Société Française de pédiatrie. 20008.
88. MARTIN, L. Probiotiques, prébiotiques, symbiotiques et « métabiotiques ». **Inserm**. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/GEN_Midi-Pyrenees_150109_L_Martin_.pdf>. Consulté le: 1.mars.2016
89. MALAGO, J. J.; JFJG, K.; MARINSEK-LOGAR, R. **Probiotic Bacteria and Enteric Infections**. 2011. ISBN 9789400703865.
90. GUARNER, F.; AND SCHAAFSMA, G. Short Communication: Probiotics.. **Int J Food Microbiol** , v. 39, p. 237-238., 1998.
91. DÉFINITION OMS : Probiotique/Prébiotique/Symbiotique. **Immunostim**. Disponible sur : <<http://immunostim.fr/définition-oms-probiotiqueprebiotiquesymbiotique>>. Consulté le: 4 mars. 2016.
92. PARASHAR, U. Rotavirus and severe childhood diarrhea . **Emerg Infect Dis**, v. 12, n. 2, p. 304-306, 2006.
93. ISOLAURI, E. A human Lactobacillus strain (Lactobacillus GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. **Pediatrics**, v. 88, n. 1, p. 90, 1991.
94. SAAVEDRA, J. Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. **Lancet**, v. 344, n. 8929, p. 046–1049, 1994.
95. CHOURAQUI, J. Assessment of the safety, tolerance, and protective effect against diarrhea of infant formulas containing mixtures of probiotics or probiotics and prebiotics in a randomized controlled trial . **Am J Clin Nutr**, v. 87, n. 5, p. 1365-1373, 2008.
96. O'MAHONY, L. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. **Gastroenterology**, v. 128, n. 3, p. 541-551, 2005.
97. GUPTA, P. Is Lactobacillus GG helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 31, n. 4, p. 53-457, 2000.

98. SAROWSKA, J.; CHOROSZY-KRÓL, I.; REQULSKA-LLIW, B. The therapeutic effect of probiotic bacteria on gastrointestinal diseases. *Advances in clinical and experimental medicine*, v. 22, n. 5, p. 759-766, 2013.
99. SOOD, A. et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. **Clin Gastroenterol Hepatol** , v. 7, n. 11, p. 1202-1209, 2009.
100. KALLIOMÄKI, M. Probiotics in primary prevention of atopic disease : a randomised placebo-controlled trial . **Lancet**, v. 357, n. 9262, p. 1076–1079, 2001.
101. CHEN, Y. Randomized placebo-controlled trial of Lactobacillus on asthmatic children with allergic rhinitis. **Pediatr Pulmonol**, v. 45, n. 11, p. 1111-1120, 2010.

Listes des Figures:

Figure 1 : L'anatomie du système digestif	13
Figure 2 : Répartition des bactéries dans le tube digestif	17
Figure 3 : Causes de sevrage (Sondage de l'Institut des Mamans)	29
Figure 4 : Les 15 espèces bactériennes les plus abondantes observées dans trois échantillons de lait provenant de 16 sujets.	34
Figure 5 : La transmission des bactéries de la mère à l'enfant, pendant la grossesse, à la naissance et pendant l'allaitement.	35
Figure 6 : Evolution des cinq principaux genres bactériens du microbiote intestinal des nouveau-nés prématurés durant les 8 premières semaines de vie : pourcentage de nouveau-nés colonisés en fonction du temps	41
Figure 7 : Comparaison de la Colonisation microbienne entre le CHU de Nantes et l'Institut de Puériculture de Paris	44
Figure 8 : Nombre total de bifidobactéries détectés dans les selles de 17 enfants entre la naissance et leur 7 ^{ème} jour.	48
Figure 9 : Effets de la transmission bactérienne entre une mère et son enfant selon le mode d'accouchement.	50
Figure 10 : Colonisation intestinale chez les enfants allaités en comparaison aux enfants nourris par préparation lactée, les sept premiers jours de vie.	53
Figure 11 : Comparatif des différentes bactéries rencontrées selon l'alimentation du bébé	54
Figure 12 : Anatomie du tube digestif [68]	66

Listes des Tableaux

Tableau 1 : Taux d'allaitement de la France comparé aux autres pays

industrialisé.....28



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : Tallon Gaïse

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 23 05 2016 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Cune

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : NEUT Prénom : CHRISTEL

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 5/4/2016

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : NEUT Prénom : CHRISTEL

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 5/4/2016

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen

D. GUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016

Nom : Talleu

Prénom : Louise

Titre de la thèse : Quels facteurs influencent le développement de la flore intestinale la première année de vie de l'enfant ?

Mots-clés : Flore intestinale, microbiote intestinal, antibiotique, dysbiose, bactéries, naissance, grossesse, césarienne, allaitement, lait industriel, prématuré, Mici, syndrome de l'intestin irritable, probiotique, troubles diarrhéiques, asthme, allergies.

Résumé : La flore intestinale est un écosystème très complexe, comportant près de 400 bactéries différentes. Il participe activement à la physiologie intestinale, avec des fonctions métaboliques, de défenses et de stimulation du système immunitaire intestinal. L'étude de cette flore était possible grâce à des techniques de culture, mais des techniques de biologie moléculaire permettent aujourd'hui de compléter ces données. La formation du microbiote intestinal débute très rapidement après la naissance. Le nouveau-né se colonise avec une flore provenant du contact avec sa mère et son environnement. De nombreux facteurs vont influencer l'établissement de ce microbiote : mode d'accouchement, environnement, mode d'alimentation, durée de la grossesse et antibiothérapie.

Les conséquences de ces modifications sont mal connues. Ils entraîneraient une moins bonne défense face aux agents pathogènes et/ou une mauvaise stimulation du système immunitaire intestinal. Cela pourrait affecter la santé future des jeunes enfants, en favorisant l'arrivée de pathologies intestinales ou métaboliques.

L'intérêt de la modulation de la flore du nouveau-né par l'administration de probiotiques reste encore controversé.

Membres du jury :

Président : Madame NEUT Christel, Maitre de Conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Assesseur(s) : Mme STANDAERT Annie, Maitre de Conférences en Parasitologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Membre(s) extérieurs : Monsieur PAUL Johann, Docteur en Pharmacie, Pharmacie du Petit Ronchin à Ronchin.