

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 6 Mars 2020
Par Mr FOURCROY Hadrien**

La résistance à la colonisation

Le microbiote comme facteur de protection contre les infections intestinales.

Membres du jury :

Président : Madame NEUT Christel, Maître de conférences en Bactériologie-Virologie à la faculté de pharmacie de Lille.

Assesseur(s) : Madame STANDAERT Annie maître de conférences en Parasitologie de l'université de Lille.

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur DUBUQUOY Laurent, Chercheur à l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) de Lille, dans l'équipe UMR995- LIRIC.



Faculté de Pharmacie 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 de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

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 Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
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.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
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	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie

M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

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.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Remerciements :

À ma directrice de thèse, le Docteur NEUT Christel qui me fait l'honneur d'assurer la présidence du jury. Je tenais à vous remercier d'avoir accepté de superviser ma thèse, de m'avoir aidé et conseillé tout au long de la rédaction de ce travail. Merci pour votre écoute, votre disponibilité et vos précieux conseils qui m'ont guidé durant l'élaboration de cette thèse.

À mes deux assesseurs (professeurs), Madame le Professeur STANDAERT Annie et Monsieur le Professeur DUBUQUOY Laurent. Je tiens à vous remercier de me faire l'honneur d'évaluer ce travail.

Aux différentes équipes officinales que j'ai côtoyées, à la Pharmacie Saint-Philibert, à la Pharmacie Leloir, à la Pharmacie Montebello, à la Pharmacie du Parvis Saint-Michel, à la Pharmacie des Makis à Mayotte, à la Grande Pharmacie de Fives, à la Pharmacie Centrale de Lomme, à la Grande Pharmacie des Halles. Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour le temps que vous m'avez accordé, pour m'avoir transmis vos connaissances et formé à mon futur métier.

À ma famille, tout d'abord, à mon père pour qui notre avenir a toujours été le plus important. Merci de m'avoir permis de faire ces études et de m'avoir soutenu durant toutes ces années. À mes sœurs, Charlotte et Héloïse, merci pour votre soutien infaillible, dans les bons comme les mauvais moments, merci d'être là. À Matie, à Sylvie, Papy Claude, et Mamie Mordacq et à toute la famille Fourcroy, Gourdin, et Mordacq.

À ma mère, qui je le sais aurait été fière de moi. Je ne t'oublie pas.

À toi, Pauline, merci pour ta patience lors des périodes de révisions, d'exams ou d'écriture de thèse, de me soutenir et de me faire rire. Merci d'être toujours si attentionnée envers moi après ces 7 années, et de me pousser à tirer le meilleur de moi-même. Merci également à ta famille et particulièrement à tes parents, Odile et Jean-Luc, qui m'ont toujours accueilli à bras ouverts chez eux, où je me sens comme chez moi, et pour leur soutien moral.

À mes amis rencontrés à la fac, Jean, Hugo, Clara, Alex, Blanche, Ségolène, Aymeric, Valentin, Manon. Merci pour les jours et les nuits de révisions, les pauses, les week-ends, les anniversaires, les rires ; les bons moments passés et tous ceux à venir !

À mes amis de la Côte, Clément, Loïc, Léo, Justin, Kachou, Elliot, Charles, PH, Adrien, Flouns, Banan, Grégoire, Roméo et les autres. Mes amis d'enfance, merci d'être présents et ce depuis l'école maternelle. De Attin à Lille, des bananes Lacoste et aux Mikis. Je suis heureux de vous savoir encore à mes côtés les bi. Merci pour vos encouragements.

À mes amis de Lille, Grégoire, Clément et Valentin. Merci d'avoir répondu présents aux invitations pour décompresser ces derniers mois, les soirées, les échanges, et nos créations...



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

Liste des Figures

- Figure 1** : Effet de l'alimentation de la mère pendant la grossesse sur le fœtus.
- Figure 2** : Différence de composition du microbiote en fonction du mode d'accouchement et évolution jusque 3 ans.
- Figure 3** : Conséquences du mode d'accouchement sur la bactérie *C. difficile* alpha toxigène.
- Figure 4** : Composition principale du microbiote du nouveau-né en fonction de différentes expositions périnatales.
- Figure 5** : Les facteurs de modulation microbienne en prénatal périnatal et petite enfance.
- Figure 6** : L'action du lait maternel sur les cellules immunitaires.
- Figure 7** : Schéma d'une bactérie.
- Figure 8** : Les cibles d'action des différents antibiotiques.
- Figure 9** : Concentration bactérienne en fonction de la localisation digestive.
- Figure 10** : La classification de GRAM.
- Figure 11** : La classification de Linné.
- Figure 12** : Les 3 grandes fonctions du microbiote.
- Figure 13** : Digestions des molécules complexes par le microbiote.
- Figure 14** : Coupes histologiques d'intestin de souris axéniques, ou colonisé par un microbiote.
- Figure 15** : Structure des épithéliums de souris axéniques ou colonisés par un microbiote.
- Figure 16** : Type cellulaire de l'épithélium d'une villosité intestinale.
- Figure 17** : Les principaux récepteurs de l'immunité innée.
- Figure 18** : Transcytose des immunoglobulines A.
- Figure 19** : Lymphocytes T effecteurs et régulateurs : différenciation et production cytokinique.
- Figure 20** : Les 2 types de résistances à la colonisation, et leur mécanisme d'action.
- Figure 21** : Composition du mucus en fonction de l'étage du tube digestif.
- Figure 22** : Illustrations des stratégies du microbiote pour résister à la colonisation.
- Figure 23** : Les mécanismes de l'antagonisme actif.
- Figure 24** : Pharmacodynamique et pharmacocinétique des antibiotiques et effet sur le microbiote en fonction de la voie d'administration.
- Figure 25** : Transfert de microbiote d'un humain obèse chez la souris.
- Figure 26** : conséquences des différents régimes sur les bactéries commensales.
- Figure 27** : Sensibilité aux antibiotiques des *E-coli* fécaux dominants et *E-coli* fécaux producteurs de BLSE
- Figure 28** : Prévalence des entérobactéries productrices de BLSE dans le monde.
- Figure 29** : Une étude randomisée, contrôlée, prospective sur l'efficacité des TMF.
- Figure 30** : Résumé de la procédure de TMF.
- Figure 31** : Structure générale d'un fructo-oligosaccharide (n étant le nombre de monomère de fructose).
- Figure 32** : Structure de l'inuline.
- Figure 33** : Réaction enzymatique simplifiée permettant de produire un GOS à partir du lactose en utilisant une β – Galactosidase.
- Figure 34** : Description des oligosaccharides les plus couramment utilisés et leur méthode d'obtention.
- Figure 35** : Récapitulatif des pathologies ou phénomènes physiologiques étudiés ainsi que leurs prébiotiques associés

LISTE DES ABREVIATIONS

RT qPCR = Transcription inverse en chaîne par polymérase
AGCC = Acide gras à courte chaîne
PCR = Réaction en chaîne par polymérase quantitative
HMO = Human milk oligosaccharide
IEC = Cellule épithéliale intestinale
NEC = Enterocolite nécrosante néonatale
LOS = Sepsis du nourrisson
PLP = Protéine de liaison aux pénicillines
CSI = Cellules souches intestinales
PAMP= Motif moléculaire associé au pathogène
LPS = Lipopolysaccharide
PRR = Pattern recognition récepteur
TLR = Toll-like récepteur
NLR = Nod-like récepteur
RLR = RIG-I-like récepteur
CLC = C-type lectin-like récepteur
CPA = Cellule présentatrice d'antigène
HEV = Veinules à haut endothélium
IEL = Lymphocytes T intraépithélial
ERV = Entérocoque résistant à la vancomycine
BGN = Bactérie à GRAM négatif
BGP = Bactérie à GRAM positif
BLSE = Bêta-lactamase à spectre élargi
BMR = Bactérie Multi résistante
EHEC = E coli entéro-hémorragique
MICI = Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MDX = Maltodextrine
IPP = inhibiteur de la pompe à protons
C3G = Céphalosporine de 3eme génération
BPCO = Broncho-pneumopathie chronique obstructive
C3G = Céphalosporine de troisième génération
E-BLSE = Entérobactéries productrices de BLSE
EC-BLSE = Escherichia coli producteur de BLSE
ESLD = Établissement de soins de longue durée
OMS = Organisation Mondiale de la Santé
PFGE = Pulsed Field Gel Electrophoresis (électrophorèse à champ pulsé)
SARM = Staphylococcus aureus résistant à la méticilline
PAI = Prophylaxie antimicrobienne intra-partum
CHILD = Canadian Healthy infant longitudinale développement
IPC = Centre d'investigation préventive et clinique
ICD = Infection à clostridium difficile
FOS = Fructo-olisaccharides
GOS = Galacto-olisaccharides
TFPN = très faible poids de naissance
TMF = transplantation microbiote fécal
EPS = Polysaccharide extracellulaire
SST6 = Système de sécrétion de type 6
AINS = Anti-inflammatoire non stéroïdien

Table des matières

I. INTRODUCTION	17
II. LE MICROBIOTE INTESTINAL :.....	19
A. <i>Découverte</i> :.....	21
B. <i>Une composition physiologiquement en évolution</i> :.....	22
1. Transfert vertical de la mère :	23
2. De l'enfance à la fin de vie :	38
C. <i>Les bactéries du microbiote intestinal</i> :.....	40
1. Composition Qualitative :.....	40
2. Composition quantitative locorégionale :.....	44
3. Les différentes classifications :.....	45
D. <i>Fonction du microbiote</i> :.....	46
1. Fonction Métabolique du microbiote :	47
2. Fonctions immunitaires du microbiote :	48
3. Fonction structurale du microbiote :.....	49
III. LE SYSTEME IMMUNITAIRE INTESTINALE :	53
A. <i>L'immunité innée</i> :.....	53
1. Épithélium intestinal :	53
2. Récepteurs de l'immunité innée :	54
3. Cellules présentatrices de l'antigène	56
B. <i>L'immunité adaptative</i>	57
1. Capture des antigènes de la lumière intestinale :.....	57
2. Réponse adaptative B.....	58
3. Réponse adaptative T.....	59
4. Autres cellules immunes intestinales.....	60
IV. RÉSISTANCE À LA COLONISATION : MECANISMES	61
A. <i>Mécanismes directs de résistance à la colonisation : (bactérie /bactérie)</i>	61
1. Épuisement des nutriments :	62
2. Production de bactériocine :	63
3. Le système de sécrétion type VI :.....	63
4. Production d'un peptide antimicrobien :	64
5. Protéines antimicrobiennes :	64
B. <i>Mécanismes indirects de résistance à la colonisation : (bactéries/organisme)</i>	65
1. Les défensines et les cathélicidines :.....	65
2. Entretien de la barrière épithéliale :	65
3. Métabolisme des acides biliaires :	68
C. <i>Stratégies des souches pathogènes pour exploiter les lacunes dans la résistance à la colonisation :</i>	69
V. Comment rompre l'équilibre :.....	71
A. <i>Les antibiotiques</i> :	72
1. Les différents antibiotiques :.....	72
2. Effet sur la flore en fonction de la voie d'administration et du type d'antibiotique :.....	73
3. Effet sur la flore en fonction de la fréquence de traitement :	75
4. Effet sur la flore en fonction de la précocité du traitement :.....	75
5. Les poly-médications :.....	78
B. <i>Les défauts d'implantation (=hypothèse d'hygiène)</i> :	78
C. <i>Le régime alimentaire</i> :	82
1. Le régime occidental :	84

2.	Chez les Végétariens :	84
3.	Le cas de la « junkfood » :	85
4.	La consommation d'alcool :	85
5.	La consommation de tabac :	86
D.	<i>Les Inhibiteurs de la pompe à proton</i> :	86
E.	<i>Les anti-inflammatoires non stéroïdiens</i> :	87
F.	<i>Les autres médicaments</i> :	87
VI.	Les conséquences :	89
A.	<i>Le portage sain de bactéries multi-résistantes</i> :	89
1.	Dans la population citadine :	89
2.	Lors des voyages :	90
3.	En fonction de la profession :	91
B.	<i>Le cas du clostridium difficile</i> :	94
C.	<i>Les Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin</i> :	95
D.	<i>Les allergies</i> :	96
E.	<i>Les maladies métaboliques</i> :	97
F.	<i>Les cancers</i> :	98
1.	Le cancer colorectal :	98
2.	Cancer du sein :	98
G.	<i>Le cas de Maladie de la prématurité : entérocolite nécrosante.</i>	99
VII.	Les solutions :	101
A.	<i>Transplantation de microbiote fécal</i> :	101
B.	<i>Probiotique</i> :	105
C.	<i>Prébiotiques</i> :	107
1.	Les principales caractéristiques d'un prébiotique sont donc les suivantes :	108
2.	Description des principaux probiotiques :	108
3.	Les prébiotiques dans l'alimentation :	111
4.	Effets des prébiotiques sur l'hôte :	112
5.	Études chez l'enfant né à terme :	113
D.	<i>Post-biotiques</i>	118
E.	<i>La phagothérapie comme alternative à l'antibiothérapie</i> :	118
F.	<i>Les conseils hygiéno-diététiques</i> :	119
1.	Recommandations pour favoriser la diversité du microbiote intestinal : (172)	119
2.	Savoir reconnaître une dysbiose :	120
VIII.	Conclusion :	121
IX.	Bibliographie	123

I. INTRODUCTION :

L'intestin est une barrière semi-perméable, entre le milieu extérieur qui apporte les nutriments essentiels à la vie. Cette barrière est composée de cellules épithéliales, de mucus, mais aussi des bactéries, pathogènes ou non, des virus, et des champignons.

Son rôle de filtre est essentiel, et excessivement complexe. Sa perméabilité est sans cesse mise à l'épreuve.

Hippocrate, 400 ans avant Jésus Christ disait « toutes maladies commencent dans l'intestin ».

Eli Metchnikoff, prix Nobel de Médecine en 1908, propose que la santé, le bien-être et la longévité des populations vivant dans les Balkans est associée à une consommation en grande quantité de lait fermenté riche en micro-organismes bénéfiques.

Au début des années 50, Bohnhoff et al. ont découvert le rôle joué par le microbiote dans la défense de l'hôte contre les agents pathogènes entériques. Ces derniers ont cherché à savoir pourquoi les patients sous traitement antibiotique développaient couramment une infection secondaire. Ils ont démontré que l'administration de streptomycine par voie orale à des souris réduisait considérablement la densité du microbiote intestinal et entraînait une sensibilité accrue à *Salmonella enterica subsp. Enteritidis*. Plusieurs études ultérieures ont utilisé diverses permutations de modèles animaux, d'agents pathogènes et de schémas thérapeutiques antibiotiques différents qui ont également entraîné une susceptibilité accrue à l'infection après une déplétion du microbiote dans l'intestin provoquée par un antibiotique. (1)

Il existe différents microbiotes, notamment celui de la peau, de l'arbre respiratoire supérieur, et au niveau génital, qui jouent également un rôle de barrière mais ici nous choisirons de ne traiter que le microbiote digestif.

De même on parle parfois de microbiome, qui représente les populations bactériennes, fongiques, virales et parasitaire, mais nous n'aborderons ce point que succinctement.

Le terme « résistance à la colonisation » a donc été inventé pour décrire la protection désormais largement reconnue conférée par le microbiote intestinal. (2)

On estimerait même que 90% des maladies peuvent être reliées à des perturbations du microbiote (en tant que conséquence, ou origine de la maladie).

Il y a d'ailleurs 99,9% de ressemblance dans le génome de 2 individus non jumeaux, mais seulement 80 à 90% de ressemblance en ce qui concerne le microbiote.

On a donc plus de différence par notre microbiote que par notre génétique.

On a donc peut-être une piste dans les différences de réponses aux traitements médicamenteux.

Dans ce travail, nous chercherons tout d'abord à comprendre l'évolution du microbiote intestinal au cours de la vie, nous analyserons les relations symbiotiques entre les cellules humaines et le microbiote, puis nous verrons quels facteurs peuvent dérégler cet équilibre, et dans une dernière partie nous tâcherons de voir s'il y a des solutions pour rétablir l'Eubiose.

Enfin nous évoquerons le rôle du pharmacien d'officine dans l'entretien d'un microbiote en bonne santé.

II. LE MICROBIOTE INTESTINAL :

De nombreuses bactéries sont normalement présentes sur la peau et les muqueuses des sujets sains. Elles constituent les flores commensales résidentes. Celles-ci participent activement au maintien de la santé.

Les bactéries commensales peuvent être réparties en 4 flores principales (cutanée, respiratoire, génitale et digestive), mais on peut également parler d'autres flores, comme au niveau de l'utérus, voir du placenta selon certaines études. Nous y reviendrons plus tard, dans la partie sur la grossesse et l'accouchement.

1. **La flore cutanée**, variable en qualité et en quantité (10^2 à $10^6/cm^2$) selon la zone topographique.

- La flore résidente est formée de germes Gram + potentiellement peu pathogènes :
 - Staphylocoques à coagulase négative
 - Corynébactéries
- La flore transitoire est plus polymorphe et peut comporter des germes potentiellement pathogènes, provenant du tube digestif ou du rhinopharynx :
 - Entérobactéries
 - Staphylocoque doré

Les mains portent souvent une flore transitoire abondante (rôle dans la transmission croisée).

2. **La flore de l'arbre respiratoire supérieur** est très variable et abondante au niveau du rhinopharynx ($10^8/ml$ de sécrétion pharyngée). Elle contient de nombreux opportunistes majeurs :

- Staphylocoque doré (orifices nasaux en particulier)
- Streptocoques (groupables ou non, dont *S.pneumoniae*)
- Haemophilus
- Neisseria (éventuellement *Neisseria meningitidis* dont le portage est transitoire)
- *Branhamella catarrhalis*
- Anaérobies, corynébactéries, lactobacilles.

Au niveau de la trachée, la flore est minime et activement combattue par le mucus, les cils, les macrophages, etc... L'arbre respiratoire inférieur est très faiblement colonisé.

3. **La flore génitale** joue un rôle de protection, essentiel chez la femme. Les lactobacilles acidophiles ou bacilles de Döderlein, par leur sécrétion d'acide lactique entretiennent un pH bas qui limite la flore commensale. Cette flore commensale est réduite à :

- Streptocoque (Streptocoque B essentiellement)
- Corynébactéries
- Bifidobacterium.

Après la ménopause, les anaérobies et entérobactéries sont plus abondantes, d'où l'émergence en pharmacie de probiotiques pour la femme de plus de 45 ans.

4. **La flore digestive** est la plus abondante et la plus importante. Elle varie en fonction des différents étages du tube digestif, ceci sera expliqué au paragraphe III-C-2 (Composition quantitative locorégionale). Au niveau de la bouche peuvent se trouver la plupart des germes présents dans le rhinopharynx avec comme particularité l'abondance des streptocoques surtout non groupables, et la présence éventuelle d'entérobactéries et d'anaérobies.

On dénombre habituellement 10^8 à 10^9 germes par ml de salive. L'estomac possède une flore très pauvre du fait de son acidité. L'intestin grêle possède aussi une flore relativement pauvre en comparaison au colon, en raison du péristaltisme et de l'abondance des sécrétions. Les germes présents sont essentiellement des streptocoques, staphylocoques et lactobacilles. La flore colique est en revanche extrêmement variée et abondante. Elle comprend 10^{11} - 10^{12} bactéries/gr avec une nette prédominance des anaérobies stricts (99,9 %), surtout des *Bacteroidetes* ($\approx 10^{11}$ par gramme de selle), des *Bifidobactéria*, et des *Clostridium*. Viennent ensuite les entérobactéries (*E.coli*, 10^8 /gr, *Proteus*, *Klebsiella*...), les entérocoques et staphylocoques. Cette flore est habituellement stable et limite l'implantation d'espèces pathogènes telles que les *Salmonella*, *Shigella* ou *Campylobacter* et le développement de bactéries commensales potentiellement dangereuses.

A. Découverte :

La découverte du microbiote, dénommée auparavant "flore intestinale", est relativement ancienne. Depuis l'apparition du microscope au XVII^e siècle, nous savons que beaucoup de micro-organismes nous composent et qu'il y en a énormément dans nos intestins. Les fonctions connues de cette flore se sont élargies au cours du temps, avec les avancées de la science. Il est difficile d'attribuer un nom aux découvreurs du microbiote. Il s'agit plutôt d'une accumulation de connaissances de nombreux chercheurs pendant de longues décennies.

On sait maintenant qu'un individu héberge 10^{14} bactéries dans son tractus digestif alors qu'il ne contient « que » 10^{13} cellules eucaryotes, soit dix fois moins de cellules eucaryotes que procaryotes.

Si on met bout à bout les génomes bactériens ils représentent entre 100 et 150 fois le génome humain.

On considère également que le microbiote d'une personne de 70 kg serait de 2 kg soit plus que son propre cerveau.

Pendant longtemps, le microbiote digestif n'a été que peu ou superficiellement étudié, car plus de 70 % des bactéries qui le composent ne sont pas cultivables par les méthodes classiques. (3)

Le développement des nouvelles méthodes de séquençage à haut débit a permis d'approfondir considérablement nos connaissances sur cet organe métabolique méconnu, notamment vis-à-vis de ses liens avec un certain nombre de pathologies intestinales (maladies inflammatoires du tube digestif, cancer du côlon) et extra-intestinales (par exemple le diabète sucré, l'obésité, l'asthme ou l'autisme).

Le microbiote intestinal est aussi un réservoir majeur de bactéries résistant aux antibiotiques, qui peut être enrichi par des bactéries multi résistantes comme les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE) ou de carbapénèmases. La prise d'antibiotiques joue un rôle majeur dans ces phénomènes en altérant la diversité des populations du microbiote intestinal (et notamment l'effet barrière qu'elles exercent) et en augmentant les densités intestinales des bactéries résistantes.

Ainsi, de nombreuses méthodes ciblant le microbiote intestinal et visant à préserver ou restaurer son intégrité sont en développement et constituent autant de pistes intéressantes dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques, nous en reparlerons dans le paragraphe VI-A-1(les différents antibiotiques).

L'utilisation d'antibiotiques, est passé de zéro à une exposition quasi universelle au cours des 75 dernières années.

D'autres pratiques modernes, y compris l'asepsie, les systèmes d'égout, la réfrigération, l'antisepsie préopératoire, les vaccinations, la césarienne, l'alimentation (comme les préparations pour nourrissons), les méthodes agricoles, et l'aversion pour les germes en général ont transformé notre microbiote moderne, par rapport à celui de nos ancêtres. (4)

B. Une composition physiologiquement en évolution :

Alors que l'environnement prénatal était traditionnellement considéré comme stérile (5), de nouvelles études tendent à montrer que le placenta humain contient en réalité en faible abondance des espèces d'organismes principalement non pathogènes, notamment des *Firmicutes*, des *Tenericutes*, des *Proteobacteria*, des *Bacteroidetes* et des *Fusobacteria*. L'exposition prénatale à un petit nombre de micro-organismes peut préparer le système immunitaire pour le déferlement de bactéries rencontrées après l'accouchement. (6)

En l'absence des mécanismes immunitaires sophistiqués de l'adulte, le tube digestif du nouveau-né est un environnement particulièrement permissif et les niveaux de population y atteignent rapidement les 10^{11} bactéries par gramme de selles. La colonisation suit néanmoins un schéma relativement organisé, sous la dépendance de facteurs exogènes et endogènes.

De nombreuses expositions modernes, y compris la césarienne, le type d'alimentation à la naissance, et des antibiotiques, ont été associés à des changements de microbiote, ainsi que des maladies en aval.

Il est impossible, ni souhaitable de revenir à un monde sans toilettes, égouts, l'eau du robinet, salle d'accouchement, antisepsie, césariennes, antibiotiques, vaccins, réfrigérateurs...

L'autre alternative est de mieux comprendre ces changements complexes dans le développement physiologique de l'enfant.

La protection et la réparation des processus de développement du microbiote de l'enfant est l'enjeu principal de la thérapie moderne.

1. Transfert vertical de la mère :

a) Grossesse :

On a longtemps supposé que le fœtus se développait dans un environnement stérile, sans contact microbien, sauf dans les cas d'infection chronique, qui conduisent souvent à une naissance prématurée ou la mort du fœtus.

Des études épidémiologiques et expérimentales ont montré cependant que l'environnement microbien maternel a un impact significatif sur le risque de maladie à médiation immunitaire plus tard dans l'enfance.

Douwes et al. ont rapporté que les enfants dont les mères ont vécu dans un environnement agricole et donc probablement exposés à plus de microbes que leurs homologues urbains, présentent un risque réduit pour l'asthme. (7)

Les chercheurs ont isolé plus tard une bactérie, *Acinetobacter lwoffii*, présente classiquement dans les étables et ont démontré que l'exposition intranasale à des souris gravides protégeait la progéniture de l'asthme dans un modèle animal expérimental. (8) Le mécanisme précis de ce contact microbien indirecte in utero microbien reste inconnue.

La présence de microbes ou de leurs composants dans l'utérus pendant et avant la grossesse semble être un phénomène physiologique. (9) (10) Les microbes (ou de l'ADN microbien) ont même été détectés dans le placenta (11) (12) et le cordon ombilical (13) pendant la grossesse chez la femme en bonne santé, ainsi que dans le méconium infantile, qui fut formé pendant la vie fœtale. (14) (15) (16)

Il existe des données suggérant que le microbiote du placenta est modulé par un gain de poids excessif de la mère pendant la grossesse. (17)

Certains microbes présents dans le placenta sont également suspectés d'être associés à la fonction immunitaire innée du placenta.(18) Des analyses ont montré des similitudes entre les bactéries du microbiote placentaire et celles de la cavité buccale, (19) ce qui est particulièrement intéressante compte tenu de la corrélation suggérée entre la mauvaise santé dentaire et les complications de la grossesse, y compris la prématurité. (20)

D'autre part, les expériences menées dans un modèle murin ont montré que les bactéries marquées introduites dans l'intestin des souris enceintes peuvent être détectées dans le placenta et dans le méconium récolté après l'accouchement de césarienne

stérile, (13) (21) ce qui suggère un lien entre les microbes dans l'intestin de la mère, le placenta et même l'intestin du fœtus.

Il faut en revanche garder à l'esprit que la découverte du microbiote placentaire a été fondée sur des données obtenues par le séquençage du 16S ARNr et démontre donc que la présence d'ADN microbienne sans preuve directe de bactéries viables.

Les critiques affirment que l'ADN bactérien n'est pas une preuve assez forte de la présence bactérienne in utero due à la contamination expérimentale possible ou la circulation de l'ADN bactérien acellulaire. (22) Ils affirment que cela met en évidence la nécessité de poursuivre des études visant à élucider de meilleures méthodes de culture ou d'autres façons de montrer définitivement la présence de bactéries et leurs fonction in utero. (23) (24)

Néanmoins, la présence de l'ADN microbien dans le compartiment intra-utérin indique que le fœtus peut être en contact direct avec les composants microbiens pendant la gestation. Le méconium, qui est formé au cours de la vie intra-utérine, semble également abriter une communauté microbienne unique. (14) (15) (16)

Le microbiote du méconium est riche en bacilles et autres Firmicutes et diffère radicalement de la composition du microbiote intestinal plus tard dans la période néonatale. (25)

Il existe des preuves indirectes fondées sur des études suggérant que les microbes dans le méconium proviennent d'ingestion de fluide amniotique. (26)

Fait intéressant, la composition du microbiote du méconium dépend non seulement de l'état de santé de la mère, mais semble également être associée à la santé des enfants suivants. (16)

De plus, la composition du microbiote cervical peut déjà être utilisé comme un indicateur de facteur de risque de naissance avant terme.

Le dernier trimestre de la gestation représente une fenêtre critique de développement pour l'intestin du fœtus qui est parfois abrégé lors de naissance avant terme. A terme, chez l'homme, la motilité intestinale, les villosités, la crypte et les réflexes d'alimentation sont entièrement développés pour apporter une bonne nutrition à l'enfant et développer un système immunitaire qui fonctionne. (27) Si l'enfant est né avant terme, ceux-ci ne sont pas complètement développés, (27) nous le verrons dans le chapitre sur les prématurés.

L'alimentation de la mère joue un rôle important dans le développement de l'immunité du fœtus comme le note en 2019 l'équipe de Max Van Belkum et Al. dans ce tableau :

Figure 1 : Effet de l'alimentation de la mère pendant la grossesse sur le fœtus. (28)

Table 1 Maternal nutrition during pregnancy and immunological or developmental impacts on the subsequently born neonate

Maternal nutrition	Effect on neonate
Caloric intake	
Excess caloric intake/obesity (overnutrition)	Preterm birth risk increased C-section risk increased Lactation dysfunction IUGR risk increased Miscarriage/stillbirth risk increased Neonatal gut dysbiosis risk increased Risk for pro-inflammatory chronic disease later in life increased
Inadequate caloric intake/underweight (undernutrition)	Preterm birth risk increased Perinatal infant mortality risk increased Birth defect risks increased Neonatal gut dysbiosis risk increased Heightened stress response Risk for chronic disease later in life
Macronutrients	
High fat diet	Maternal and neonatal gut dysbiosis risk increased
Omega-3 fatty acids	Reduced preterm birth and low birth weight rate Prevention of intrauterine infection Epigenetic upregulation of immunomodulatory genes
Micronutrients	
Vitamin D supplementation ^a	Reduced preterm birth rate Increased birthweight
Vitamin A deficiency	Decreased lymphoid organ, B cell, myeloid cell, and L <i>Ti</i> development
Selenium deficiency	Preterm birth risk increased
Zinc deficiency	Decreased lymphoid organ and immunocyte development Heightened stress response

IUGR intrauterine growth restriction, *LTi* lymphoid tissue inducer cell

^aSerum vitamin D deficiency not related with birth outcomes

b) *Accouchement :*

Des études récentes ont clairement montré qu'un accouchement par voie basse et l'allaitement exclusif peuvent fortement influencer le spectre de la population micro-flore intestinale et la possibilité de développer de nombreux problèmes de santé, y compris l'asthme, les maladies inflammatoires de l'intestin, l'obésité, le diabète de type 2, des troubles au niveau des tissus conjonctifs, l'arthrite juvénile, des défaillances immunitaires, la leucémie, et ainsi de suite. Les bébés nés par voie basse acquièrent principalement des bactéries de la flore vaginale et péri-anales maternelles. Cependant, ceux nés par césarienne acquièrent un inoculum de bactéries de la peau. Il a même été montré que cette flore différente peut persister jusqu'à plusieurs années de la vie.

A la fin du vingtième siècle, le taux de césarienne a explosé dans le monde entier suite au progrès de la médecine et à la modernisation du style de vie. La fréquence des césariennes aux États-Unis a grimpé à 48% en 1996, atteignant un niveau d'environ 32% en 2007. (29)

En Chine, la fréquence d'accouchement par césarienne est passée de 5% dans les années 1970 à plus de 60% actuellement dans certains hôpitaux. (30) Le Brésil suit également la tendance, avec certains hôpitaux approchant environ 80%. (31)

Mais, la majorité des études effectuées sur le microbiote au début de la vie sont réalisées dans des cohortes relativement faible et par conséquent ne peut pas fournir des données précises car la composition microbiote intestinale reste instable et fluctuante au début de la vie.

En outre, la plupart des études emploient la PCR ou le séquençage, mais celles-ci sont en grande partie de nature qualitative et ne peuvent pas fournir de données numériques de la population bactérienne réelle.

En revanche, une étude Japonaise réalisée en 2018 a analysé l'aspect quantitatif de la microflore intestinale en fonction de l'âge des enfants japonais nés à terme (n = 89) de la naissance à 3 ans, et en fonction du mode de naissance, à savoir soit par voie basse, soit par césarienne. De plus, elle a également utilisé ce système d'analyse pour générer un profil quantitatif de la composition de la microflore intestinale chez les jeunes adultes japonais (n = 149 ; âge : 18-22 ans).

Ils ont trouvé que les groupes des *Bacteroides fragilis*, des *Enterobacteriaceae*, des *Enterococcus*, des *Streptococcus*, et des *Staphylococcus* sont les plus répandues, avec un nombre allant de 10^{5-8} cellules / g d'échantillon, suivis par les bifidobactéries, les *Lactobacilli*, le groupe des *Clostridium Coccoides* et le sous-groupe des *Clostridium Leptum*, des *C. perfringens*, des *Atopobium cluster*, et des *Prevotella* (Figure 2).

Cela indique que le noyau primitif de microbiote est prédominé par des bactéries anaérobies facultatives comme les protéobactéries, les staphylocoques, les streptocoques, les *Enterococcus*, et ainsi de suite, ce qui met en exergue un environnement intestinal relativement aérobie, tandis que les anaérobies obligatoires telles que les *Firmicutes*, les *Bacteroidetes* et les *Actinobacteria* prévalent pendant la petite enfance (Figure 2).

Fait intéressant, nous avons constaté que par rapport au méconium des bébés nés par voie vaginale, le méconium des nourrissons nés par césarienne est beaucoup moins souvent colonisé par le genre *Lactobacillus*. (32)

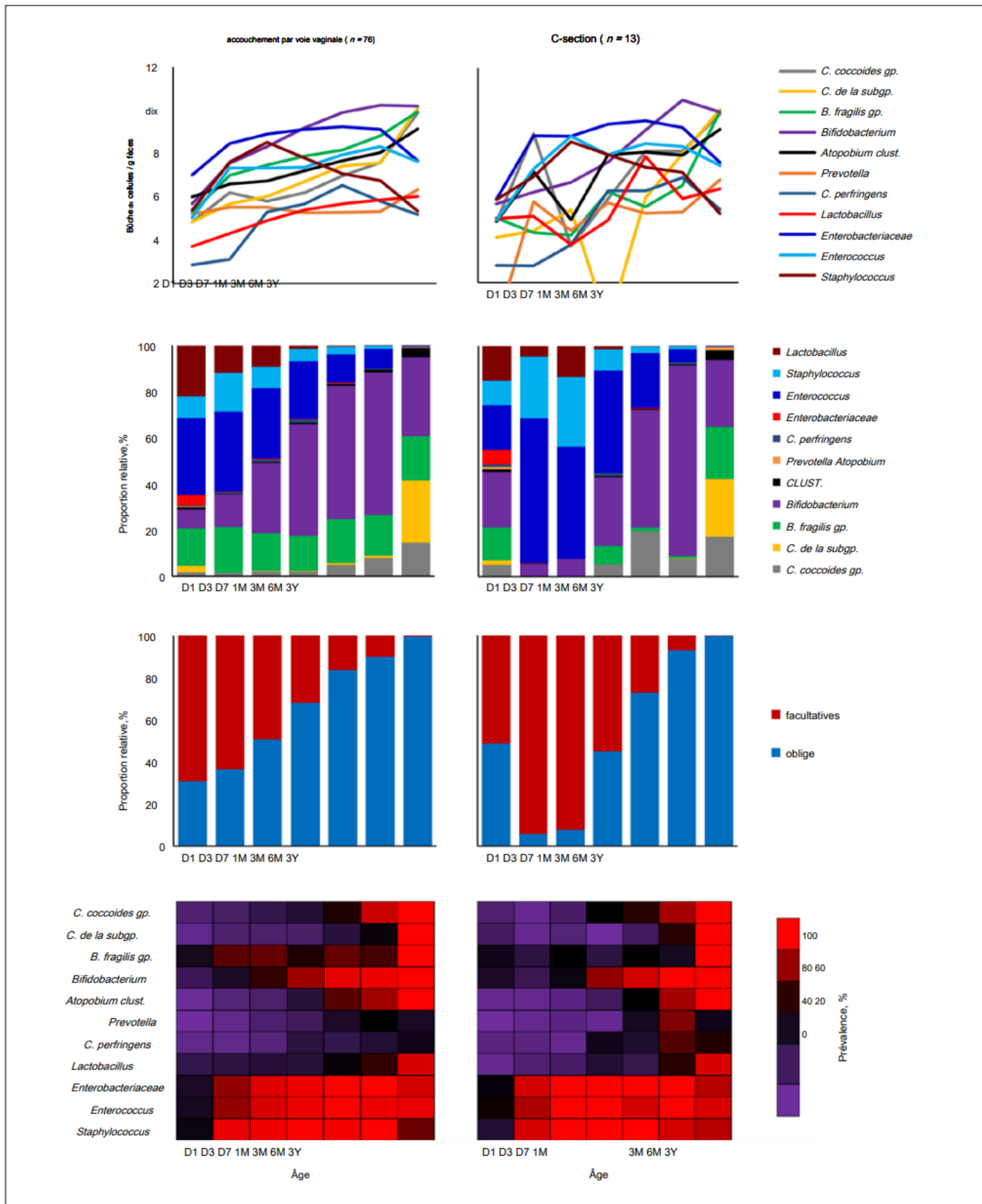
Une inspection plus poussée sur l'espèce *Lactobacillus* a révélé que le sous-groupe *L. gasseri* est le sous-groupe le plus répandu dans le méconium de ces bébés ; mais là encore, le portage du sous-groupe *L. gasseri* est significativement plus faible dans

le méconium des bébés nés par césarienne comparés à ceux qui sont nés par voie vaginale.

Nous avons trouvé que cette différence persistait jusqu'à 6 mois, mais pas à 3 ans. Il est intéressant de voir que, en utilisant les mêmes analyses RT-qPCR, le microbiote vaginal des jeunes femmes japonaises est prédominé par le groupe *Lactobacillus* parmi lesquels le sous-groupe *L. gasseri* est un composant majeur. (33) De plus, la présence de lactobacilles est rarement décelée dans les niches prénatales, comme le liquide amniotique et le placenta.

Ensemble, ces faits indiquent clairement une transmission verticale mère-bébé de Lactobacilles vaginal lors de l'accouchement par voie vaginale, tout en indiquant d'un ensemencement retardé de lactobacilles chez les bébés nés par césarienne.

Figure 2 : Différence de composition du microbiote en fonction du mode d'accouchement et évolution jusque 3 ans.



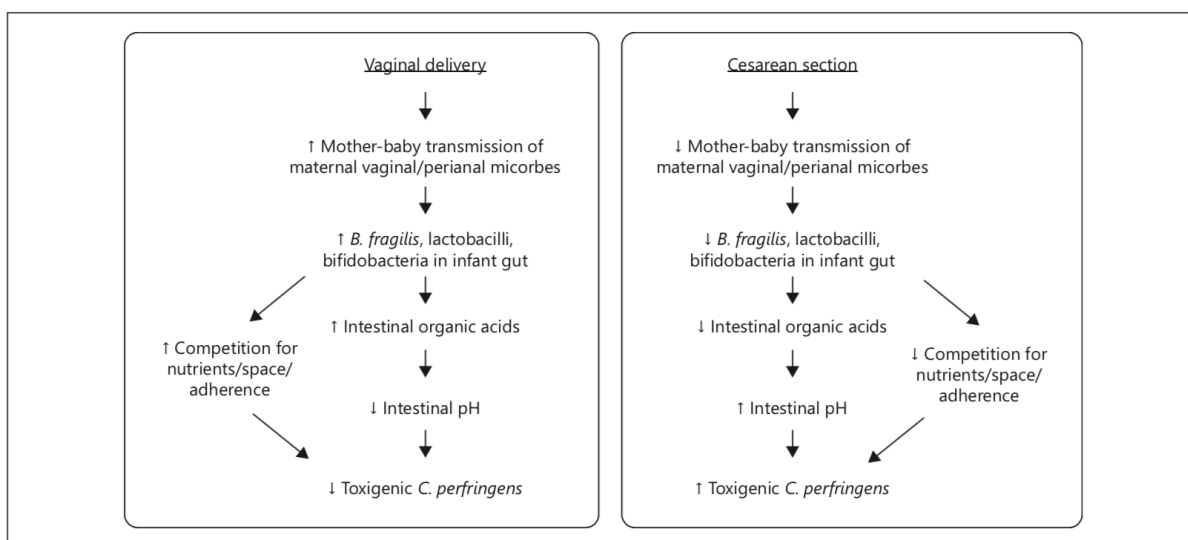
On a remarqué que les enfants nés par césarienne ont un nombre significativement plus élevé de *C. perfringens* alpha-toxigène, par rapport à leurs homologues nés par voie vaginale.

Fait intéressant, nous avons également noté une forte corrélation négative de *C. perfringens* avec le groupe *B. fragilis*, les lactobacilles, les bifidobactéries, bactéries *Atopobium*, et *Prevotella* ; à savoir, les bébés qui ont un nombre élevé de ces groupes ont une charge très faible toxigène *C. perfringens* et vice-versa. (32)

De plus, nous avons également constaté que les bébés nés par césarienne ont un niveau significativement plus faible d'acides gras à chaîne courte (AGCC) dans leurs excréments et donc ont un pH fécal significativement plus élevé par rapport à leurs homologues nés par voie vaginale.

Cela montre clairement que l'accouchement vaginal favorise la population commensales, qui est, *B. fragilis*, lactobacilles, et bifidobactéries, et qu'il augmente le rendement d'AGCC et aide à maintenir un pH intestinal bas qui limite la croissance des pathogènes opportunistes tels que *C. perfringens*, alors que les bébés nés par césarienne sont affectés par l'ensemencement plus faible de ces bactéries commensales et ont donc des niveaux d'AGCC intestinaux inférieurs et un pH intestinal supérieur, qui fournit directement ou indirectement une opportunité supérieure à *C. perfringens* de se développer dans l'intestin.

Figure 3 : Conséquences du mode d'accouchement sur la bactérie *C. difficile* alpha toxigène.



En outre, les nourrissons nés par césarienne présentent une population inférieure de plusieurs groupes de bifidobactéries, principalement *B. catenulatum*, *B. dentium*, et *B.*

infantis, au cours des 6 premiers mois de la vie, et le nombre d'espèces de *Bifidobacterium* détectée au cours des 6 premiers mois reste également plus faible chez les nourrissons nés par césarienne. (34)

Cependant, encore une fois, ces différences ont tendance à disparaître de 3 ans.

Fait intéressant, nous avons pu détecter au moins un ou plusieurs espèces de *Bifidobacterium* dans l'échantillon de méconium de 21% des bébés nés par césarienne, or les lactobacilles, et les bifidobactéries sont également censés se transmettre verticalement de la mère au nouveau-né pendant l'accouchement par voie vaginale, ce qui suggère que parfois certains groupes de bifidobactéries colonisent le tube digestif du nourrisson avant la naissance, mais de façon plus faible.

Même si nous avons constaté que les différences de microflore intestinale au début de la vie ont tendance à diminuer progressivement et finalement disparaître vers 3 ans, certaines études ont rapporté que les différences de population de bactéries liées à la césarienne peuvent durer jusqu'à 7 ans, (35) ce qui suggère que la colonisation en début de vie peut procurer un avantage concurrentiel aux communautés microbiennes associées au mode de naissance.

Une autre étude c'est intéressée aux conséquences au long terme d'un accouchement par césarienne, en évaluant quantitativement la composition de microbiote intestinal chez les jeunes adultes en bonne santé (n = 149), mais n'a pas trouvé de différence significative au niveau du poids corporel, de l'indice de masse corporelle, et de la taille. On note en revanche que la différence de prévalence du groupe *B. fragilis* lors de la césarienne pourrait persister même jusqu'à l'âge adulte, or on sait que *B. fragilis* est connue pour exercer des effets importants sur le système immunitaire de l'hôte. (36) (37)

D'autres études ont mis en avant des niveaux inférieurs de propionate dans les fèces des sujets dans le groupe césarienne (données non publiées), ce qui est intéressant, car cela pourrait être lié au nombre inférieur de *B. fragilis* car les *Bacteroides* sont connues pour produire le propionate succinate. (38)

Fait intéressant, les *Bacteroides* et le propionate ont été impliqués (dans des études distinctes), dans l'obésité induite par l'alimentation en affectant les hormones de l'intestin et l'apport alimentaire. (38) (39)

Plus intéressant, les enfants nés par césarienne sont souvent considérés comme plus à risque de diverses maladies telles que l'asthme, l'obésité, le diabète, etc. (40) (41)

Dans l'étude sur les nourrissons japonais, on a également constaté que les niveaux de propionate chez les nourrissons nés par césarienne restent faibles au cours des 6 premiers mois de la vie, Contrairement aux bébés nés par voie vaginale. (42)

Il est évident qu'il existe des associations entre dysbiose et une vulnérabilité accrue à plusieurs maladies, mais il faut encore étudier les corrélations et aussi les mécanismes.

En conséquence, il reste à prouver que ces corrélations sont causées par un manque d'exposition au microbiote vaginale / péri-anales de la mère pendant l'accouchement ou en raison d'une exposition accrue à d'autres bactéries non sollicitées, par exemple, de l'environnement, la peau de la mère, etc.

En outre, il est indispensable de connaître les facteurs de risque de la mère, pour le favoriser dès que possible un accouchement par voie basse, en particulier compte tenu du fait que le taux d'accouchement par césarienne augmente de façon déraisonnable et à un rythme alarmant dans le monde entier. En fait, la croissance rapide dans le monde entier de la prévalence du diabète, de l'obésité, des maladies auto-immunes et des maladies métaboliques au cours des 2 dernières décennies a été attribuer, au moins en partie, à la hausse du taux des accouchements par césarienne.

En outre, il faut faire attention aux réels causes et conséquences, car par exemple, les mères suivant un régime à haute teneur en matières grasses pendant la gestation, et les mères obèses sont plus susceptibles d'accoucher par césarienne, et en même temps, le régime alimentaire maternel riche en graisses et l'obésité peuvent avoir une incidence sur le microbiote du bébé.

De plus, par rapport aux bébés nés par voie vaginale, les bébés nés par césarienne passent généralement plus de temps à la naissance à l'hôpital et cela pourrait avoir plusieurs effets confondants tels que l'exposition plus élevée à « la flore hospitalière », des femmes accouchant par césarienne recevant généralement un régime différent (et plus) d'antibiotique, ce qui peut influencer également le microbiote du nouveau-né.

En outre, l'idée est de déterminer si le mode d'acquisition bactérienne intestinale du nourrisson, vient essentiellement des bactéries de la mère (transmission verticale) et/ou de l'environnement (transmission horizontale).

Bien que les rapports diffèrent, les bactéries initiales colonisant chez les nourrissons nés par voie vaginale sont généralement des Entérobactéries, Staphylocoques,

Escherichia, *Shigella*, et *Streptocoque*, qui sont finalement remplacées après les premiers jours, après épuisement de l'oxygène, par des bactéries anaérobies, généralement *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridia*, et *Bacteroides*. (43) (44)

Figure 4 : Composition principale du microbiote du nouveau-né en fonction de différentes expositions périnatales.

Exposition	Flore intestinale
accouchement par voie basse	Bifidobacterium, Bacteroides, Lactobacillus, Prevotella
Césarienne	Staphylococcus, Corynebacterium, Propionibacterium
Lait maternel	Bifidobacterium, Bacteroides, Lactobacillus, Clostridia
Formule	Bacteroides, Clostridia, Enterobacteriaceae

c) Allaitement : Le lait maternel comme modulateur du microbiote intestinal du nourrisson et source de microbes

Après la naissance, le déterminant le plus important de la colonisation de l'intestin du nourrisson est le type de lait. Les nourrissons allaités abritent un microbiote intestinal dominé par le phylum des *Actinobacteria* et en particulier le genre *Bifidobacterium* tandis que le microbiote intestinal chez les nourrissons nourris au lait maternisé est plus diversifié et ressemble à celui des enfants plus âgés. (45) (46)

La prédominance du genre *Bifidobacterium* dans les matières fécales des nourrissons allaités, laisse à penser que certain composant dans le lait maternel favorise la croissance de ces bactéries. En effet, une quantité considérable d'énergie dans le lait maternel est fourni sous la forme d'oligosaccharides indigestes ou HMO (Human milk oligosaccharides) le 3^{ème} composant du lait maternel après le lactose et les lipides, qui ne fournissent pas l'énergie pour le nourrisson, mais peuvent être utilisés par des microbes intestinaux. Ce sont les facteurs bifidogènes du lait maternel.

Les *Bifidobacteria* dans les matières fécales des nourrissons sont souvent considérés comme un indicateur de bonne santé et, en effet, la colonisation par *Bifidobacteria* a été associée à un risque réduit pour les maladies allergiques (47) et le gain de poids excessif. (48) (49)

Il est important de reconnaître que la composition du lait maternel varie entre les mères, ce qui peut expliquer au moins en partie les données aberrantes concernant la relation entre l'allaitement maternel et le risque de maladies à médiation immunitaire telles que l'allergie dans certaines études.

Même le tissu de la glande mammaire des mères non allaitantes contient des bactéries vivantes et l'ADN bactérien. (50) La communauté microbienne dans le lait maternel obtenue par pyro-séquençage de l'ARN ribosomique 16S semble être unique avec une composition clairement distincte de celle observée dans d'autres sites, y compris des muqueuses de la peau, de l'intestin, de la bouche ou du vagin. (51) L'origine des bactéries dans le lait maternel est actuellement inconnue, mais il existe des preuves indirectes suggérant un lien entre l'intestin de la mère et la glande mammaire.

Martin et al.(52) ont étudié le lait maternel, et des échantillons de peau de l'aréole mammaire et du sein de 8 mères allaitantes et les échantillons de selles de leurs enfants en bas âge. Des spécimens identiques de *Lactobacillus* ont été découverts dans le lait maternel, la muqueuse buccale du nourrisson et les matières fécales du nourrisson dans toute les paires mère / nourrissons. Ces données corroborent la notion de transfert bactérien via le lait.

Fait intéressant, le lait maternel des mères qui avaient subi une césarienne a montré une diversité microbienne plus élevée mais avec une réduction des *Bifidobacteria* selon un rapport basé sur des échantillons de lait provenant de 32 mères en bonne santé et analysées par qPCR. (53)

Les mécanismes par lesquels le mode d'accouchement affecte le microbiote du lait maternel, reste à déterminer, mais les changements sont détectables au moins jusqu'à 6 mois après l'accouchement. (51)

L'effet que de la prophylaxie antibiotique administré aux mères avant l'accouchement par césarienne a sur les bactéries du lait maternel reste inconnu, de même que l'effet des antibiotiques administrés pendant l'accouchement par voie vaginale.

Il est toutefois intéressant de noter que les différences qualitatives et quantitatives observées au sein des communautés microbiennes du lait maternel semblent être plus prononcées chez les femmes qui subissent une césarienne non urgente, tandis que l'impact de l'accouchement chirurgical sur les femmes en travail est plus modéré. Le stress et / ou les signaux hormonaux liés au travail ont un impact sur le transfert bactérien vers la glande mammaire. (51)

Les associations entre l'allaitement et l'obésité chez les enfants, (54) d'une part, et la composition précoce du microbiome intestinal et la prise de poids, (48) d'autre part, constituent un cadre intéressant pour l'observation selon laquelle des différences dans la composition microbienne du lait maternel sont décelables entre les mères ayant un poids normal ou un surpoids. (51)

Les mères obèses présentaient des numérations bactériennes totales plus élevées et particulièrement élevées dans le lait maternel de staphylocoques et de lactobacilles, tandis que le nombre de bifidobactéries était plus élevé dans le lait maternel des mères de poids normal.

Les changements liés à la prise de poids excessive pendant la grossesse étaient similaires à ceux observés chez les mères obèses.

Fait intéressant, le surpoids maternel est également associé à une diminution de la concentration de facteurs immunomodulateurs dans le lait maternel. (55)

Figure 5 : Les facteurs de modulation microbienne en prénatal périnatal et petite enfance.

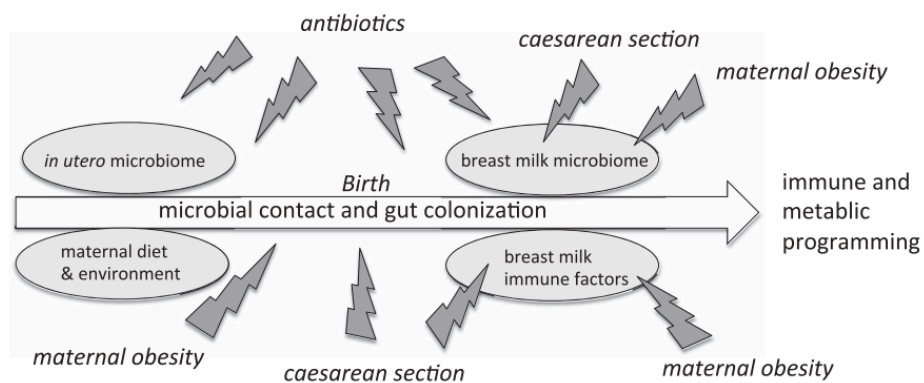
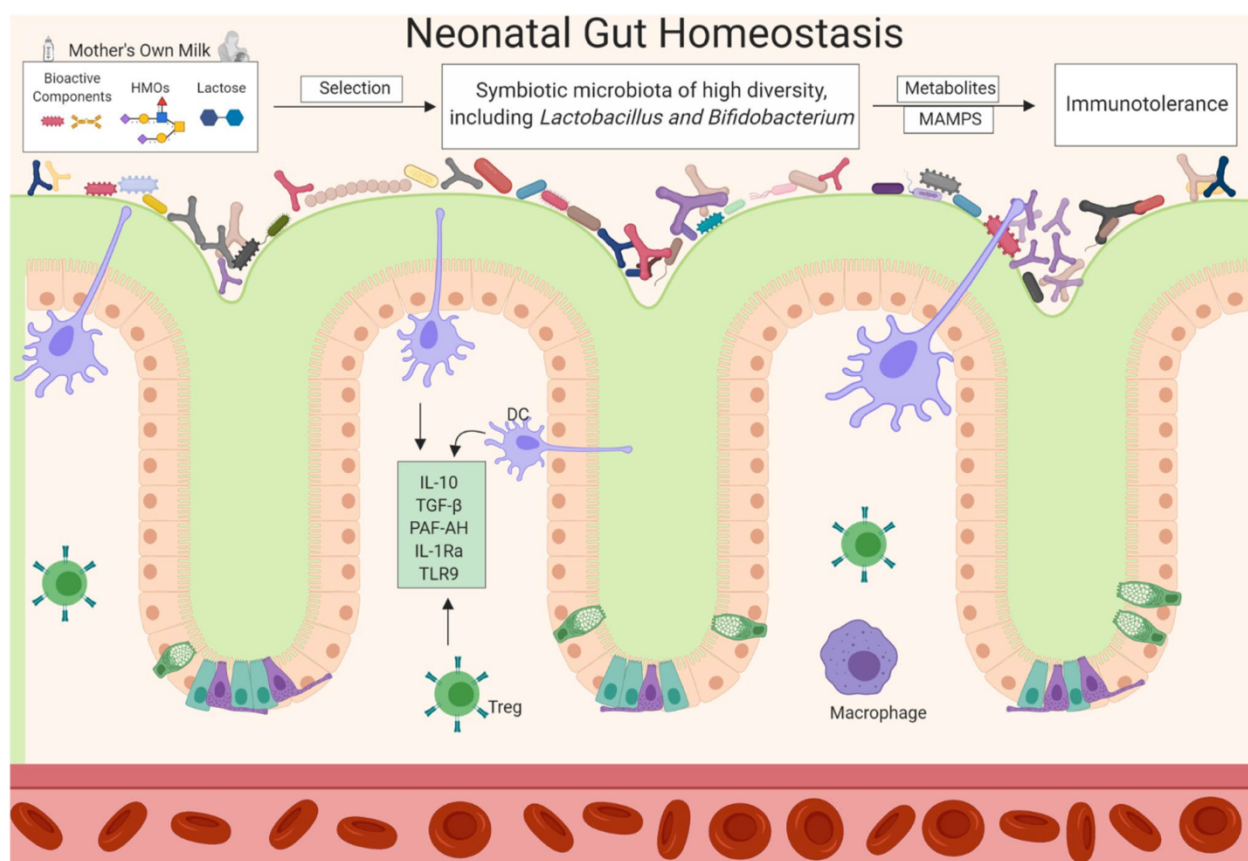


Figure 6 : L'action du lait maternel sur les cellules immunitaires. (28)



Le lait maternel par rapport au lait maternisé, a une grande influence sur la composition du microbiote.

Le lait maternel est colonisé avec des *Bacteroides* et des *Clostridia*, est riche en complexes digestibles oligosaccharides de lait humain (HMO), et comprend des anticorps maternels (IgA) qui inhibent la colonisation par des agents pathogènes concurrents.

Les HMO sont des composants bioactifs à vocation fonctionnelle et non pas énergétique. Ils jouent un rôle important dans les défenses immunitaires grâce à plusieurs actions :

- **Développement des bactéries bénéfiques** de l'intestin comme les *bifidobacteria*. (57)
- **Renforcement de la fonction barrière intestinale** grâce à leurs structures spécifiques capables de piéger les pathogènes (les fonctions des oligosaccharides du lait humain agissent comme des récepteurs leurres pour les éventuels agents pathogènes et ainsi la protection contre les maladies infectieuses), (57)
- Intervention dans les mécanismes de **maturation du système immunitaire**.

L'utilisation des HMO 2'FL (2'-O-Fucosyllactose) dans les formules de lait infantile a été approuvée par l'European food safety authority (EFSA).

En servant comme substrats nutritionnels, les HMO favorisent la colonisation des *Bifidobacterium*, générant lactate et les acides gras, qui à leur tour provoquent un environnement plus acide, ce qui empêche l'invasion de pathogènes concurrentes. (58)

Les bifidobactéries deviennent rapidement prédominantes et le restent jusqu'au sevrage, lorsque les espèces de *Clostridium* et *Bacteroides* deviennent majoritaires. (59)

Dans une cohorte de 112 nourrissons suédois, la colonisation par *Lactobacillus* à 6 mois, était plus fréquente chez ceux nourris au sein que ceux nourris au lait infantile, et n'a pas été associée au mode d'accouchement (Ahrne et al., 2005).

Les nourrissons nourris au lait maternisé ont une flore plus complexe, la colonisation des bifidobactéries était moins importante, même si toutes les études ne sont pas d'accord, et ils ont tendance à avoir des proportions plus élevées de *Bacterioides*, *Clostridium* et Entérobactéries que les nourrissons nourris au sein (Roger et McCartney, 2010 ; Guarino et al, 2012;.. Barrett et al, 2015).

Après le type d'accouchement, l'arrêt de l'allaitement maternel est le facteur le plus important poussant vers un microbiote plus « adulte »(60) .

Dans une large cohorte danoise, après le sevrage, un microbiote dominé par des Lactobacilles, des bifidobactéries et des entérobactéries a été remplacé par une population dominée par *Clostridium*, et *Bacteroides*. (61)

Plus tard au cours de la première année, le microbiote est enrichi en micro-organismes capables de dégrader les sucres plus complexes et l'amidon. (44)

A 18 mois, la proportion d'organismes qui produisent des acides gras à courte chaîne est positivement corrélée avec une augmentation de l'indice de masse corporelle. (61)

A 36 mois, la composition du microbiote peut être considérée comme adulte. (58)

d) Le cas des prématurés :

Un bébé est considéré comme prématuré quand il naît avant la 37^e semaine de grossesse.

Aux USA et pour d'autres pays anglo-saxons, la limite pratique de viabilité du très grand prématuré est estimée actuellement à 22 SA, des cas exceptionnels pouvant être viables plus tôt.

Le risque essentiel est la survenue de complications et de séquelles.

En France et pour d'autres pays, la limite pratique de viabilité est estimée à 24-25 SA et/ou un poids de naissance d'au moins 500 grammes.

Aux débuts de la vie extra-utérine, le nouveau-né prématuré est plongé dans un océan d'antigènes auxquels il doit répondre de manière sélective et de façon appropriée.

En Californie, une enfant née après 23 semaines de gestation et pesant 245 g a pu sortir de l'hôpital après 5 mois de soins intensifs. Son poids de sortie était de 2.3 kg.

En 2012, plus d'un bébé sur dix naît prématurément dans le monde, et ce chiffre a tendance à augmenter.

Son développement au cours des 2 premières semaines après la naissance représente une fenêtre critique, en particulier pour les nourrissons prématurés qui ont la fonction de barrière intestinale sous-développée.

La composition du microbiote aide à déterminer l'intégrité de la barrière intestinale, formée par des protéines de jonctions serrées entre les cellules épithéliales intestinales (IEC) qui empêchent l'échappement de micro-organismes et les molécules inflammatoires en circulation. (62)

La colonisation de l'intestin par des bactéries commensales est un élément essentiel du développement de la barrière muqueuse et module le risque de développer une inflammation systémique, tel que l'entéocolite nécrosante néonatale (NEC), le sepsis du nourrisson (LOS), et d'autres pathologies. En fonction des conditions du tractus gastro-intestinale et la composition en bactéries commensales, le microbiote peut soit dégrader ou enrichir la barrière de mucus de l'intestin.

Certaines bactéries commensales stimulent les cellules caliciformes pour revêtir la surface avec un glycocalyx intestinal (mucine), qui sert de barrière protectrice entre les microbes commensaux et les cellules épithéliales intestinales.

D'autre part, les bactéries pathogènes ou opportunistes se dégradent activement, ce qui rend moins probable la septicémie.

Les bactéries commensales peuvent également stimuler la transcription et la traduction épithéliale des protéines des jonctions serrées pour fermer la voie intercellulaire pour l'absorption de grandes molécules et de microbes, tandis que les microbiotes dysbiotiques avec des pathogènes opportunistes affaiblissent l'intégrité intestinale. Dans un même temps, la libération des défensines et cathélicidines (qui agissent comme des molécules anti-microbiennes) par les cellules de Paneth et les cellules épithéliales intestinales protège la muqueuse des bactéries pathogènes. (63)

Le sous-développement de l'intestin prématuré conduit à une surface intestinale hautement perméable et à la colonisation par des bactéries pathogènes en raison de la motilité réduite de l'intestin, ainsi que d'une fonction du système nerveux entérique limité, toutes ouvrent la voie à une dysbiose destructive, à l'inflammation chronique, et à la translocation microbienne à travers la barrière intestinale, conduisant à des maladies potentiellement mortelles de prématurité.

Les bébés prématurés ont un milieu intestinal très différent de celui des nourrissons nés à terme. La majorité d'entre eux sont vulnérables à l'environnement hospitalier.

Parmi tous les facteurs associés à la prématurité, on observe une diminution de la diversité de la microflore, et ce, à long terme. (64)

Une étude de 2019 a même mis en avant que les conséquences sur le microbiote pouvaient perdurer jusqu'à 4 ans. (65)

En effet les nouveau-nés prématurés ont une population diminuée des espèces microbiennes dites de protection (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*), et des proportions accrues de bactéries potentiellement pathogènes tels que *Clostridium difficile* et les bactéries de la classe γ -protéobactéries, à savoir *Pseudomonas*, *Klebsiella*, et *Escherichia coli*. (66) (67)

Cette dysbiose serait impliquée dans une maladie intestinale majeure de la prématurité, à savoir l'entérocolite nécrosante du nourrisson dont nous parlions plus haut.

2. De l'enfance à la fin de vie :

On l'a dit, le microbiote se stabilise et est considéré comme adulte entre 2 et 4 ans. Une fois le microbiote mis en place, et si les conditions environnementales ne changent pas, la composition en grands groupes bactériens et en espèces dominantes est stable dans le temps.

En revanche, les populations sous-dominantes, minoritaires, peuvent varier.

Des facteurs environnementaux peuvent induire des changements majeurs. C'est le cas de prises d'antibiotiques, de changement dans le régime alimentaire ou encore d'infections intestinales.

Prenons l'exemple de la flore intestinale hospitalière :

- Modifications de la flore :
 - Stase intestinale
 - Diminution de l'acidité gastrique

- Diminution du péristaltisme
 - Antibiotiques :
- But thérapeutiques
- Effet indésirable des antibiothérapies
 - Conséquences
- Implantation d'une flore hospitalière (flore endogène secondaire)
- Espèces résistantes aux antibiotiques
 - Réservoir (« péril fécal »)

Un article de 2016 a voulu mettre l'accent sur la longévité et l'extrême longévité, représentées par un groupe de plus de 105 ans, un groupe de sujets démographiquement très sélectionné (environ un 105+ tous les 21 100 sujets). Confirmant les caractéristiques connues d'un microbiote vieillissant, ils ont mis en évidence la présence d'un microbiote central de groupes bactériens symbiotiques très présents, qui reste approximativement constant au cours du vieillissement mais varie dans l'abondance relative cumulée de ses membres.

Le microbiote associé au vieillissement est caractérisé par une contribution croissante des espèces sous-dominantes, ainsi que par un réarrangement de leur réseau de cooccurrence. Ces caractéristiques sont maintenues dans la longévité et l'extrême longévité, mais des particularités sont apparues, surtout chez les semi-supercentenaires. L'écosystème microbien que l'on trouve chez les personnes extrêmement âgées, qui hébergent même des bactéries opportunistes et allochtone, est enrichi en *Akkermansia*, *Bifidobacterium* et *Christensenellaceae*.

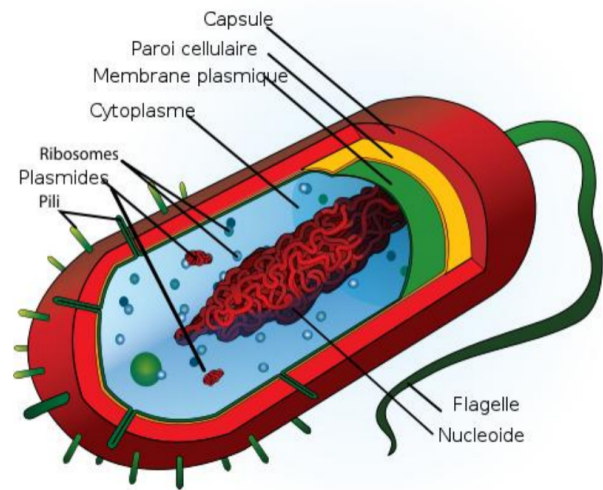
Il n'est pas possible de savoir si ces caractéristiques liées à la santé étaient déjà présentes à un plus jeune âge chez ces individus exceptionnels, et / ou elles sont quelque peu liées au mode de vie passé, en raison de la nature transversale de l'étude; en effet, seules des études longitudinales, qui seraient très difficiles à appliquer dans le domaine de la longévité humaine, pourraient expliquer si ces bactéries intestinales sont toujours perdues au cours du vieillissement et réacquises par les sujets qui vivent plus longtemps ou si elles se maintiennent tout au long du vieillissement et la longévité seulement par les sujets de longue durée. Cependant, il est tentant de faire l'hypothèse que ces taxons bactériens particuliers pourraient être impliqués dans l'établissement d'une nouvelle homéostasie avec l'hôte vieillissant, contribuant ainsi à atteindre les limites extrêmes de la vie humaine. (68)

C. Les bactéries du microbiote intestinal :

1. Composition Qualitative :

Figure 7 : schéma d'une bactérie.

Les bactéries sont des êtres unicellulaires, procaryotes avec un chromosome unique sans membrane nucléaire et sans appareil de mitose, et une structure cellulaire élémentaire (pas de mitochondries).



Leur taille varie de 1 à 10 microns (μm). Elles ne sont donc visibles qu'au microscope optique ($\times 10^3$) ou au microscope électronique ($\times 10^6$).

La cellule bactérienne est entourée par une enveloppe rigide, la paroi, qui lui permet de garder sa forme, lui donne sa résistance et entoure une autre enveloppe plus mince, la membrane cytoplasmique.

Le cytoplasme homogène contient des ribosomes, des substances de réserve, des pigments, des vacuoles à gaz, mais aucun des organites décrits dans la cellule eucaryote (réticulum endoplasmique, chloroplastes, mitochondries, etc.).

a) Structure constante :

L'appareil nucléaire des bactéries :

L'appareil nucléaire est un filament d'ADN non entouré par une membrane. Il forme un chromosome circulaire unique en double hélice. La cellule bactérienne est haploïde. Cette double hélice est pelotonnée, surenroulée dans le cytoplasme grâce à l'action des topoisomérases (au nombre de 4 chez les bactéries). La séquence est essentiellement codante.

L'ADN extra-chromosomique :

A côté du chromosome, support de l'hérédité, la bactérie peut contenir des éléments génétiques (ADN) de petite taille (0,5 à 5 % du chromosome bactérien), extra-chromosomiques. Ces éléments, appelés plasmides, ne sont pas indispensables à la vie de

la bactérie dans les conditions habituelles de croissance. Ils se répliquent indépendamment et en général plus rapidement que le chromosome bactérien. On les détecte lorsque les gènes qu'ils transportent confèrent à la bactérie de nouvelles propriétés.

Les plus connus de ces plasmides sont les suivants :

Le facteur sexuel ou facteur F assure le transfert de fragments de chromosome bactérien par conjugaison (appariement de deux bactéries).

Les plasmides de résistance aux antibiotiques (ou facteurs R) qui portent des gènes qui confèrent aux bactéries la résistance à divers antibiotiques. Au contraire de la résistance conférée par une mutation chromosomique, la résistance conférée par un plasmide peut concerner des antibiotiques appartenant à plusieurs familles si le plasmide porte plusieurs gènes de résistance. La résistance codée par les gènes plasmidiques est souvent liée à la production d'enzymes qui inactivent les antibiotiques. Par exemple des plasmides de résistance très fréquents chez les staphylocoques portent un gène qui code pour la production d'une pénicillinase qui inactive la pénicilline G et les pénicillines du groupe A (ampicilline) ce qui rend la bactérie résistante à ces pénicillines (idem chez *E.coli*, gonocoque,...).

D'autres plasmides sont responsables de la virulence (ex. : production de toxines), de la résistance aux antiseptiques, du métabolisme de certains composés (lactose, lysine, etc..), et de la dégradation de substances, par exemple le toluène, l'octane et l'acide salicylique.

Le cytoplasme bactérien :

La structure du cytoplasme bactérien est beaucoup plus simple que celle du cytoplasme des cellules eucaryotes. En effet le cytoplasme ne contient pas de mitochondries : les enzymes transporteurs d'électrons sont localisées dans la membrane cytoplasmique. En revanche, il est particulièrement riche en ARN solubles (ARN messager et ARN de transfert) et surtout en ARN particulaire ou ribosomal. Les ribosomes, au nombre de 15000 environ par bactérie, représentent 40 % du poids sec de la bactérie et 90 % de l'ensemble de l'ARN. Les ribosomes sont la cible d'action de nombreux antibiotiques, aminosides, phénicolés, cyclines, macrolides. Ils sont constitués de protéines ribosomales et d'ARN (ARNr16S, ARNr23S et ARNr5S). Ils sont classiquement

divisés en 2 sous-unités : la sous-unité 30S contient de l'ARNr16S et est la cible des aminosides et des cyclines ; la sous-unité 50S est constituée d'ARNr23S et est la cible des macrolides et apparentés.

L'ensemble des constituants cytoplasmiques sont placés dans un gel colloïdal, qui contient 80 % d'eau et des substances organiques et minérales, à une pression interne considérable (5 à 20 atmosphères).

La membrane cytoplasmique :

Cette membrane est la limitante externe du cytoplasme. Elle est constituée d'une double couche d'unités de phospholipides (35 %) et de protéines qui lui sont associées (65 %). Certaines de ces protéines jouent un rôle dans la synthèse du peptidoglycane et sont appelées protéines de liaison aux pénicillines (PLP) ou penicillin-binding-proteins (PBP) car elles sont également la cible d'action des bêta-lactamines, famille d'antibiotiques à laquelle appartient la pénicilline.

La membrane cytoplasmique des bactéries se distingue de celle des cellules eucaryotes par l'absence de stérols. Elle est caractérisée par son extrême fluidité qui est liée au déplacement et à la rotation des groupements lipidiques.

Les fonctions principales de la membrane cytoplasmique sont les suivantes :

- **Perméabilité** sélective et transport des substances solubles à l'intérieur de la bactérie : la membrane est à la fois une barrière osmotique et un lieu de transport actif grâce à des perméases ;
- **Fonction respiratoire** par transport d'électrons et phosphorylation oxydative dans les espèces bactériennes aérobies (rôle équivalent à celui des mitochondries des eucaryotes) ;
- **Excrétion d'enzymes hydrolytiques**, qui dégradent les polymères en sous-unités suffisamment petites pour pouvoir traverser la membrane cytoplasmique et être importés dans la bactérie ;
- **Support d'enzymes et de transporteurs** de molécules impliquées dans la biosynthèse de l'ADN, des polymères de la paroi et des lipides membranaires.

Les détergents qui contiennent des groupements lipophiles et hydrophiles détruisent la membrane cytoplasmique et tuent les bactéries. Certains antibiotiques, comme

les polymyxines, agissent sur la membrane cytoplasmique comme de véritables détergents.

Déplié, le chromosome bactérien mesure près de 1 mm de long (1000 fois la longueur de la bactérie) et 3 à 5 nanomètres de large.

L'analyse chimique de l'appareil nucléaire indique qu'il est composé à 80 % d'ADN (le chromosome), à 10 % d'acide ribonucléique ou ARN (rôle de structuration) et à 10 % de protéines. Ces dernières sont représentées en particulier par les ADN polymérases qui copient les doubles brins d'ADN, les topoisomérases, surtout les ADN gyrases, qui les déroulent pour permettre l'action des polymérases, et des ARN polymérases qui assurent la synthèse des divers ARN.

Figure 8 : Les cibles d'action des différents antibiotiques. (69)

<i>Antibiotiques à activité principalement bactéricide</i>		<i>Antibiotiques à activité principalement bactériostatique</i>	
Classe	Cible bactérienne d'action	Classe	Cible bactérienne d'action
1. Betalactamines Ex. : pénicillines céphalosporines	paroi (peptidiglycane)	1. Phénicolés Ex. : chloramphénicol thiophénicol	ribosome
2. Aminosides Ex. : streptomycine gentamicine	ribosome	2. Cyclines Ex. : tétracycline doxycycline	ribosome
3. Polymyxines Ex. : colimycine	membrane cytoplasmique	3. Macrolides et apparentés Ex. : érythromycine pristinamycine	ribosome
4. Rifamycines Ex. : rifampicine	ARN polymérase	4. Sulfamides et apparentés Ex. : cotrimoxazole	synthèse des acides nucléiques
5. Quinolones Ex. : A.nalidixique ciprofloxacine	ADN gyrase	5. Nitroimidazolés Ex. métronidazole	Acides nucléiques

b) Structure inconstante :

À côté de ces éléments constants, la cellule bactérienne peut posséder une capsule, des flagelles, un pili ou fimbriae. Certaines bactéries produisent même des spores.

Les **flagelles** sont les organes de locomotion des bactéries. Leur nombre varie de 1 à 30 selon les espèces.

Il y a les **pilis**, qui ne sont pas des organes de locomotion, et qui sont plus fins que les flagelles, rigides et cassants, ils sont éliminés de la surface bactérienne si on agite vigoureusement la culture. On les a observés chez les bactéries à Gram négatif, ils sont beaucoup plus rares chez les bactéries à Gram positif.

Les bactéries peuvent s'entourer d'enveloppes supplémentaires plus ou moins structurées ou diffuses le **glycocalyx**. Il est responsable de l'attachement des bactéries aux

cellules (cellules buccales, respiratoires.....) ou à des supports inertes (plaque dentaire sur l'émail dentaire, biofilms sur les cathéters, ou encore les prothèses dans le cas de bactéries d'intérêt médical), et il protège les bactéries de la dessiccation et les rend résistantes aux antiseptiques, désinfectants, antibiotiques.

Enfin, certaines bactéries sont capables, dans certaines circonstances, d'élaborer une couche gélatino-muqueuse entourant la paroi : **la capsule**, qui n'est pas vitale pour la cellule mais constitue un facteur de virulence, elle protège les bactéries de la phagocytose.

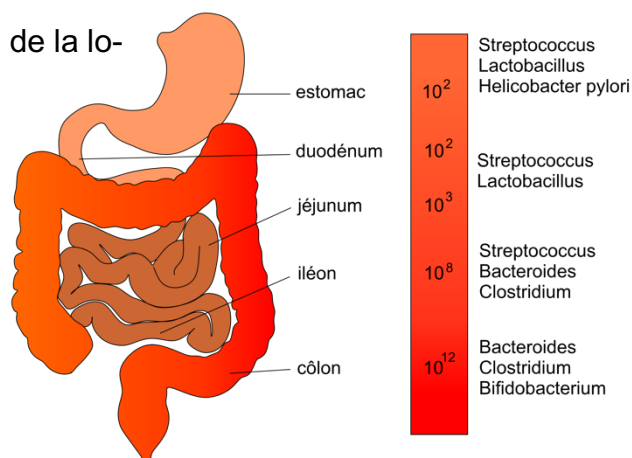
2. Composition quantitative locorégionale :

Figure 9 : Concentration bactérienne en fonction de la localisation digestive. (70)

• Flore intestinale normale :

Concentrations variables :

- Estomac : stérile < 10^2 - 10^3 /g
- Intestin grêle : 10^4 - 10^8 /g
- Colon : 10^{11} - 10^{12} /g



• Espèces de la flore fécale :

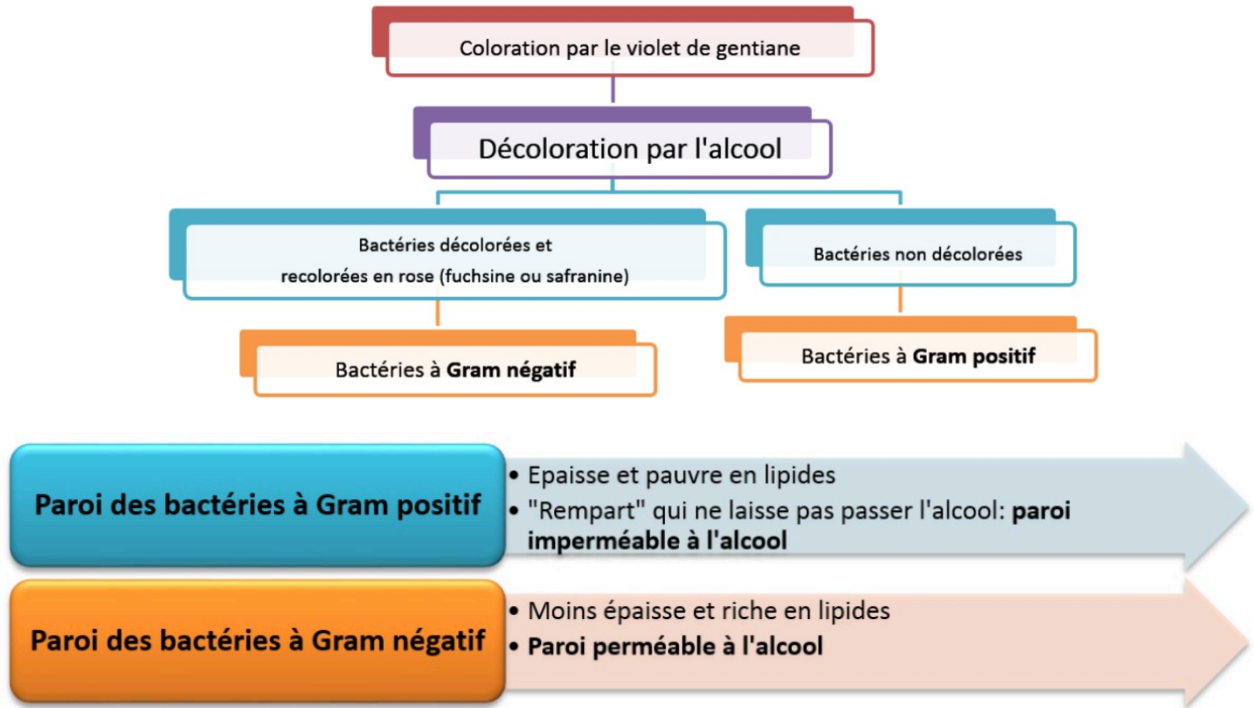
- **Flore dominante** (10^9 - 10^{11} /g) : 99% de la flore fécale
 - Anaérobies (Bacteroïdes, Clostridium, ...)
 - Aéro-anaérobies (E. coli, entérocoques)
- **Flore sous-dominante** (10^6 - 10^8 /g) :
 - Klebsiella, Proteus, Citrobacter
- **Flore transitoire :**
 - Pseudomonas, staphylocoque, candida

On remarque donc que nous sommes face à un écosystème en équilibre qui possède un rôle de barrière, mais que cet équilibre est fragile.

3. Les différentes classifications :

La classification par coloration GRAM :

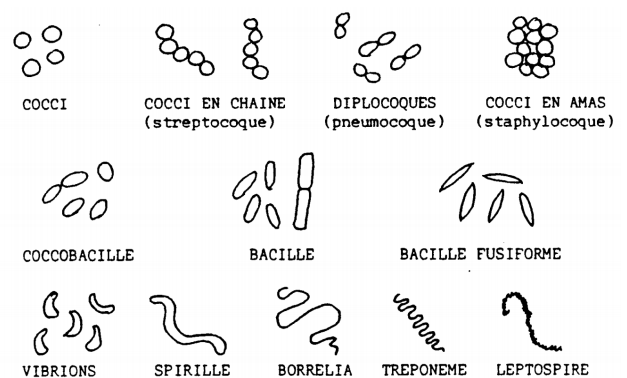
Figure 10 : la classification de GRAM. (71)



La différence entre bactéries à Gram négatif et bactéries à Gram positif repose donc sur une différence d'épaisseur et de richesse en lipides de la paroi.

La classification de Linné :

Figure 11 : la classification de Linné.



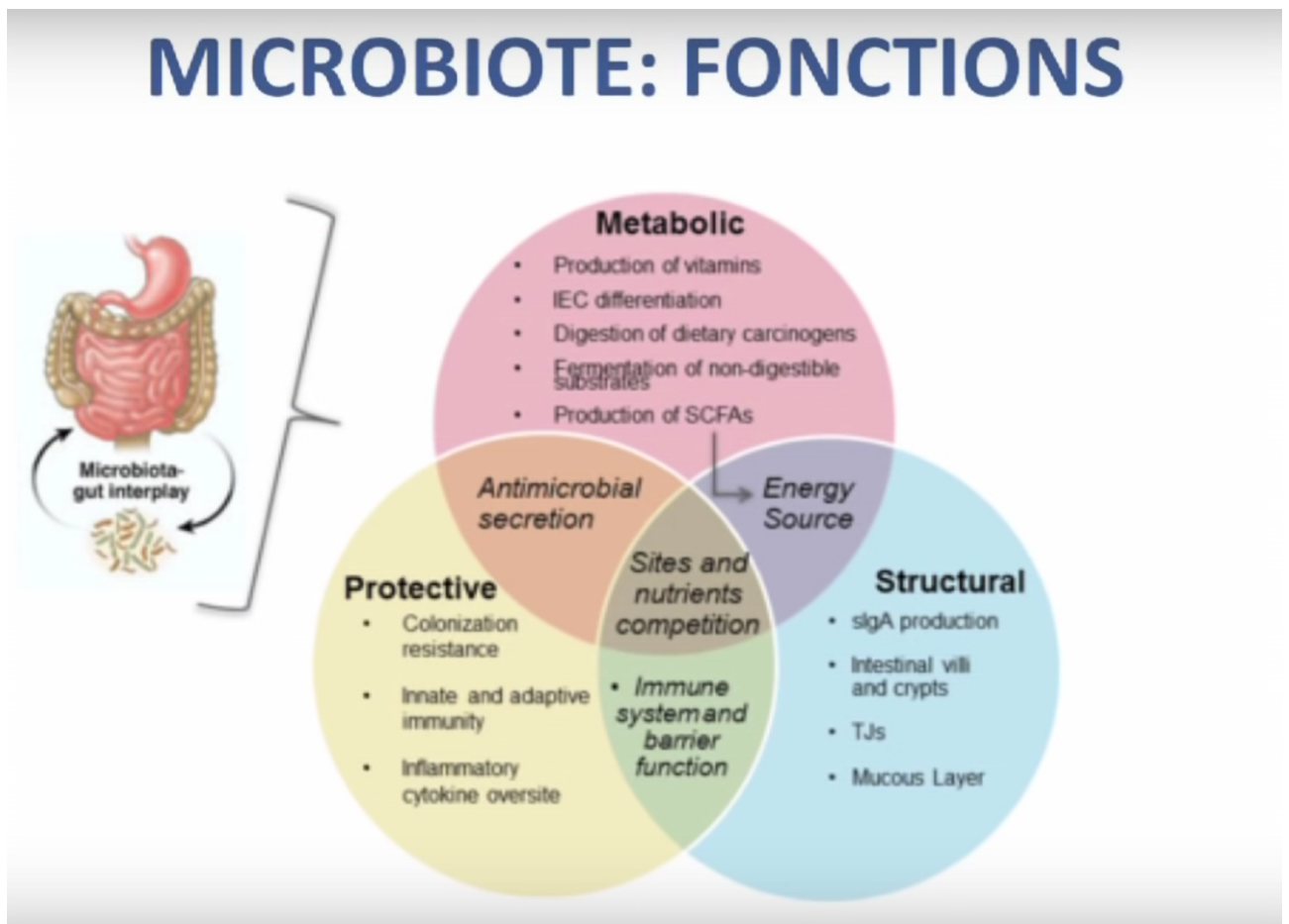
Elle permet de distinguer différents niveaux : le règne, l'embranchement, la famille, le genre et l'espèce. Chaque espèce se distingue par des caractéristiques métaboliques et morphologiques :

les cocci seront plutôt courts et sphériques, les bacilles en forme de bâtonnet, d'autres peuvent être incurvés ou spiralés...

D. Fonction du microbiote :

La présence permanente d'une importante biomasse bactérienne exerce des effets physiologiques dont les répercussions pour l'hôte sont, pour la plupart, bénéfiques. Parmi les grandes fonctions du microbiote, la fermentation des substrats disponibles au niveau du côlon, le rôle de barrière à la colonisation par les micro-organismes pathogènes, le développement et la maturation du système immunitaire intestinal et les interactions avec les cellules épithéliales ont des rôles essentiels pour le maintien de la santé de l'hôte.

Figure 12 : Les 3 grandes fonctions du microbiote.



La grande majorité des informations sur les fonctions métaboliques, structurales et immunitaires du microbiote proviennent des études comparatives entre des souris axéniques (stériles, sans microbiote) et leurs homologues élevés classiquement en animalerie.

En biologie, une culture axénique est une culture exempte de tous germes saprophytes ou pathogènes. Les premières cultures axéniques ont été réalisées avec

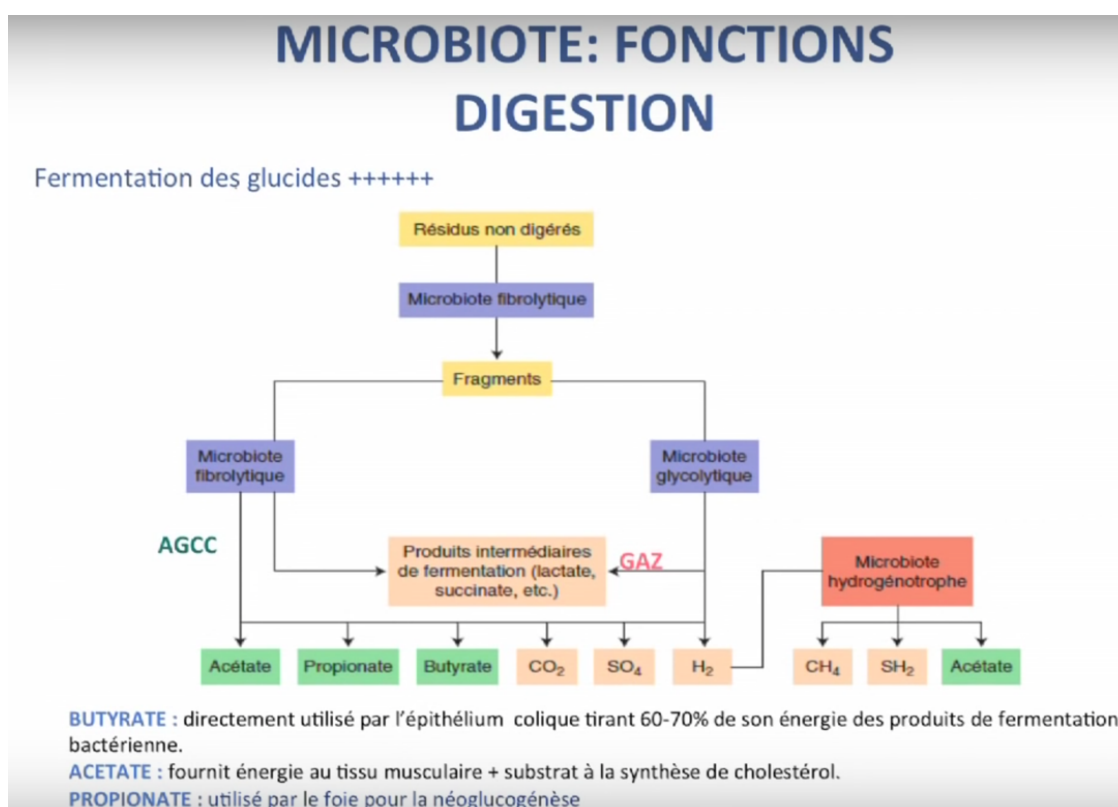
des bactéries ainsi qu'avec des organismes unicellulaires eucaryotes, mais elles sont aussi possibles sur des organismes multicellulaires tels que des animaux.

Les expérimentations sur des animaux ou végétaux axéniques, indemnes de tous micro-organismes, se distinguent de celles sur des organismes gnotoxéniques contaminés expérimentalement par une flore microbienne définie.

1. Fonction Métabolique du microbiote :

Le microbiote intestinal assure son propre métabolisme en puisant dans nos aliments (notamment parmi les fibres alimentaires). Dans le même temps, ses micro-organismes jouent un rôle direct dans la digestion :

Figure 13 : Digestion des molécules complexes par le microbiote.



- Ils assurent la fermentation des substrats et des résidus alimentaires non digestibles.
- Ils facilitent l'assimilation des nutriments grâce à un ensemble d'enzymes dont l'organisme n'est pas pourvu.
- Ils assurent l'hydrolyse de l'amidon, de la cellulose, des polysaccharides...
- Ils participent à la synthèse de certaines vitamines (vitamine K, B12, B8).

- Ils régulent plusieurs voies métaboliques : absorption des acides gras, du calcium, du magnésium...

2. Fonctions immunitaires du microbiote :

L'intestin humain abrite environ 500 espèces bactériennes différentes. Les firmicutes et les bactéroïdes sont les phylums prédominants, outre les protéobactéries, les verrucomicrobies, les actinobactéries, les fusobactéries et les cyanobactéries.

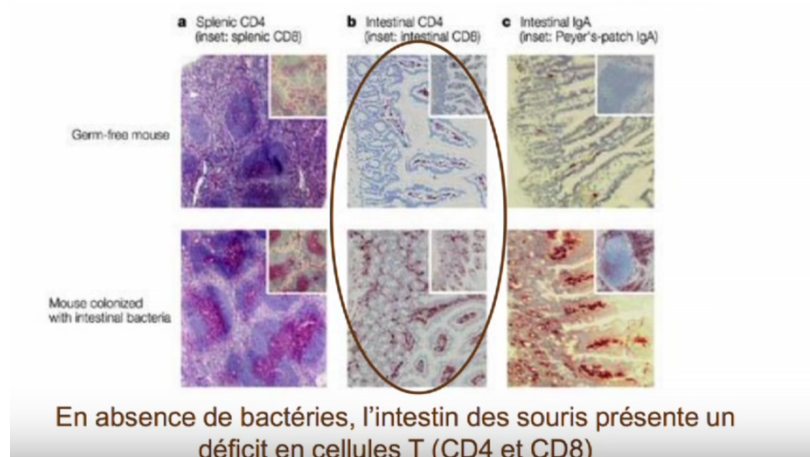
Bien que l'intestin murin contienne moins de 100 espèces différentes, les phylums humains y sont représentés. Ainsi, les souris hébergeant un microbiote naturel représentant bien la situation humaine.

Des travaux sur ces souris ont démontré le rôle essentiel joué par le microbiote dans le développement et la maturation du système immunitaire.

Les animaux axéniques ont en effet de nombreuses anomalies au niveau du système immunitaire intestinal :

- Hypoplasie des plaques de Peyer
- Nombre de lymphocytes intraépithéliaux réduits
- Déficit en certaines populations lymphocytaires T
- Sécrétion intestinale d'immunoglobulines A réduite
- Concentration d'immunoglobulines sériques
- Production de cytokines limitées

Figure 14 : Coupes histologiques d'intestin de souris axéniques, ou colonisé par un microbiote.



Les anomalies observées ne se limitent cependant pas à l'épithélium intestinal puisque la rate et les ganglions lymphatiques des animaux axéniques sont non structurés et présentent des zones lymphocytaires atrophiées. L'ensemble de ces anomalies peuvent être « réparées » en quelques semaines en inoculant un microbiote de souris conventionnelle à ces souris axéniques. (3)

Certaines bactéries stimulent particulièrement les populations Th17 intestinales (activé par les phénomènes inflammatoires) alors que d'autres stimulent les lymphocytes T régulateurs. La composition du microbiote joue donc un rôle majeur dans l'équilibre entre Th17 et Treg, indispensable au maintien de l'homéostasie intestinale.

3. Fonction structurale du microbiote :

Figure 15 : Structure des épithéliums de souris axéniques ou colonisées par un microbiote.

Les animaux axéniques ont une motricité du tube digestif ralentie. La différenciation des cellules qui composent cet épithélium est inachevée et le réseau sanguin qui l'irrigue est moins dense que chez l'animal normal. Or, ce système vasculaire a un rôle déterminant pour le métabolisme nutritionnel et hormonal, ainsi que pour l'arrimage de cellules immunitaires au sein de la paroi intestinale.



Le microbiote structure la barrière intestinale en régulant ses propriétés physiques, telles que la composition et l'épaisseur des couches de mucus qui tapissent l'épithélium, (72) ou les jonctions serrées des cellules épithéliales (73) qui assurent la cohésion entre les cellules épithéliales.

Une propriété de l'épithélium intestinal est son extraordinaire capacité de régénération, puisque ce tissu est entièrement renouvelé tous les 4 à 5 jours chez les mammifères (soit 1000m²), et est capable de se régénérer rapidement suite à des altérations provoquées par différents agents chimiques ou pathogènes. Cette capacité de régénération repose en grande partie sur la présence de cellules souches intestinales (CSI) à fort potentiel prolifératif.

Chez les mammifères, ces cellules résident dans le fond des cryptes de Lieberkühn, qui sont des invaginations de l'épithélium, et sont caractérisées, entre autres, par l'expression du gène *Lgr5* (*leucine-rich repeat containing G protein-coupled receptor 5*) identifié par l'équipe de Hans Clevers. (74)

Les CSI prolifèrent activement et donnent naissance à des cellules progénitrices qui, après plusieurs cycles de divisions cellulaires, se différencient pour donner l'ensemble des cellules appartenant aux quatre lignages principaux de l'intestin : les entérocytes/colonocytes, les cellules entéroendocrines, les cellules sécrétrices de mucus et les cellules de Paneth. (75)

Le microbiote intestinal est également impliqué dans le renouvellement épithélial à l'homéostasie. En effet, un raccourcissement du cycle cellulaire, ainsi qu'une diminution de la prolifération cellulaire, ont été observés chez différents animaux axéniques. (76) (77) Compte tenu du rôle central que jouent les CSI dans la régénération intestinale, ces études indiquent que leur activité semble être modulée par le microbiote.

Le model de la drosophile :

G. Storelli et F. Leulier se sont penchés sur le sujet, en utilisant la mouche comme model.

En effet, la drosophile constitue une version simplifiée du système intestin-microbiote et a ainsi permis d'apporter des réponses à ces questions. (78) (79)

Le microbiote intestinal de *Drosophila melanogaster* ne comprend en effet qu'une dizaine d'espèces bactériennes.(80) Son épithélium intestinal est formé de 2 lignées principales : les entérocytes et les cellules entéroendocrines. Il ne comporte pas de cryptes. Les cellules souches multipotentes, à l'origine de ces 2 lignages, sont donc dispersées à travers l'épithélium. (81) Plusieurs études réalisées chez la drosophile ont montré que le microbiote intestinal jouait un rôle important dans la régulation de la prolifération des CSI. (79)

Cette régulation semble en grande partie relayée par les entérocytes qui, en réponse au stimulus bactérien, activent la prolifération des CSI via la signalisation JAK/STAT (*Janus kinases/signal transducers and activators of transcription*), (82) (83) ou la signalisation Redox (oxydo-réduction), à la suite de l'activation de NOX1 (NADPH oxydase 1), un complexe enzymatique membranaire exprimé par les cellules épithéliales

et responsable de la libération de ROS (*reactive oxygen species*). (84) Le pic oxydatif résultant de l'activation de NOX1 a également été impliqué dans la cytoprotection des CSI.

Le microbiote pourrait donc jouer un rôle dans la protection des CSI contre les effets délétères du stress oxydatif abiotique (impropre à la vie). (85) Cette fonction de cytoprotection semble conservée chez la souris. (86) (85) De même, le rôle du microbiote sur la signalisation JAK/STAT dans les CSI est conservé chez la souris et semble jouer un rôle essentiel dans la régénération épithéliale, en activant leur prolifération.

Une étude récente montre en effet qu'en réponse au stimulus microbien, les lymphocytes innés de l'intestin sécrètent de l'IL-22 qui induit l'activation de STAT3 au sein des CSI. L'addition de cette cytokine à des cultures d'organoïdes murins, de même que le traitement de souris avec la cytokine, suffisent à promouvoir la prolifération des CSI. (87)

La vision qui a prévalu pendant longtemps était que le microbiote restait séquestré au sein de la lumière intestinale, séparé de l'épithélium par le mucus. La cellule souche qui, chez les mammifères, est confinée au fond des cryptes, semblait également maintenue à distance du microbiote. On sait maintenant que des composants du microbiote peuvent établir un dialogue étroit avec la crypte intestinale, notamment dans certains cas pathologiques. Ainsi, un transfert du microbiote de la lumière intestinale vers l'épithélium, a par exemple été rapporté dans des cas de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (88) (89) (90) (91) ou à la suite d'un régime pauvre en fibres alimentaires. (92) On peut également prédire un tel rapprochement dans des cas d'altérations de la barrière intestinale, comme au cours d'un cancer colorectal, ce qui pourrait alors entraîner l'induction de signaux nécessaires à sa réparation. (93)

Cette communication se fait majoritairement via les récepteurs de l'immunité innée. (94)

III. LE SYSTEME IMMUNITAIRE INTESTINALE :

Le système immunitaire intestinal comporte une grande variété de types cellulaires. On peut schématiquement séparer l'immunité intestinale en une composante innée constituée des cellules épithéliales et des cellules présentatrices de l'antigène, et une composante adaptative constituée des lymphocytes.

La composante adaptative peut elle-même être séparée en sites inducteurs et en sites effecteurs de la réponse.

Les sites inducteurs sont essentiellement les plaques de Peyer et les follicules lymphoïdes isolés. Les sites effecteurs sont les cellules immunitaires qui peuplent toute la hauteur de la muqueuse.

Les plaques de Peyer, les ganglions lymphatiques mésentériques et l'appendice sont des structures identifiables macroscopiquement. Apparentés aux plaques de Peyer, les nodules lymphoïdes isolés constituent des structures plus petites mais très nombreuses, réparties dans tout le tube digestif, avec une prédominance dans l'iléon. Il existe par ailleurs un tissu lymphoïde diffus tapissant de façon plus ou moins dense la lamina-propria sous-épithéliale.

A. L'immunité innée :

1. Épithélium intestinal :

L'épithélium intestinal a la délicate fonction d'absorber les nutriments tout en étant une ligne de défense vis-à-vis des agressions potentielles de l'environnement. Cette barrière est à la fois physique et chimique. La composante physique est constituée de deux éléments principaux :

- les jonctions serrées (dont nous avons déjà parlé plus haut) qui sont des jonctions étanches entre les cellules épithéliales empêchant la diffusion de molécules et de pathogènes.

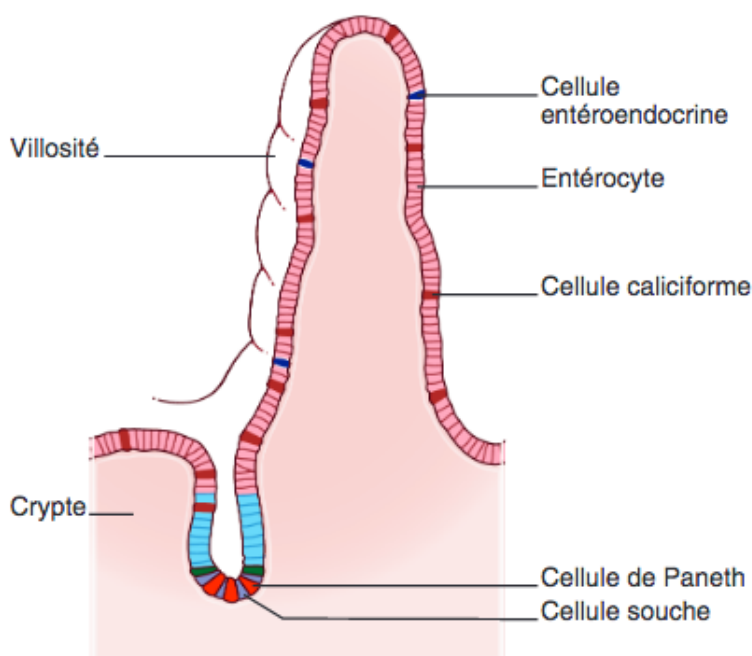
- la couche de mucus qui est fabriquée par les cellules caliciformes. L'épaisseur de la couche de mucus varie le long du tube digestif et est maximale dans l'iléon terminal et

dans le côlon. Le renouvellement rapide des cellules épithéliales participe aussi au maintien physique de la barrière.

La composante chimique est constituée principalement de molécules antimicrobiennes (les défensines par exemple) qui sont synthétisées essentiellement par les cellules épithéliales et qui détruisent ou inhibent la croissance des bactéries et/ou levures. Certains de ces peptides antimicrobiens sont synthétisés de manière constitutive et d'autres sont inducibles (principalement par des composés microbiens via certains récepteurs de l'immunité innée).

Toutes les cellules épithéliales synthétisent des molécules antimicrobiennes, mais certains types cellulaires en font une spécialité. C'est le cas des cellules de Paneth qui sont situées au fond des cryptes intestinales (figure 16) et qui synthétisent certains de ces peptides antimicrobiens de manière exclusive.

Figure 16 : Types cellulaires de l'épithélium d'une villosité intestinale. ¹



2. Récepteurs de l'immunité innée :

Les motifs associés aux pathogènes (pathogen associated molecular pattern, PAMP) sont des motifs moléculaires qui sont propres aux micro-organismes et conservés à l'intérieur d'une classe microbienne. Le lipopolysaccharide (LPS), l'ARN

¹ « Fouhy F, Watkins C, Hill CJ, O'Shea CA, Nagle B, Dempsey EM et al (2019) Perinatal factors affect the gut microbiota up to four years after birth. Nat Commun 10(1):1517. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09252-4> ».

double brin et la flagelline qui sont présents respectivement dans les bactéries à Gram négatif, les virus à ARN et les bactéries flagellées en sont des exemples.

Il existe des récepteurs reconnaissant ces motifs (pattern recognition receptor, PRR) qui constituent les récepteurs de l'immunité innée. Ces récepteurs sont exprimés dans les cellules présentatrices de l'antigène et, pour certains, dans d'autres cellules immunitaires et dans les cellules épithéliales. Il en existe de différents types (figure 17).

Les Toll-like receptors (TLR) sont les mieux caractérisés. Ce sont des récepteurs transmembranaires présents à la surface de la cellule ou des endosomes. Il en existe dix chez l'homme et ils reconnaissent une grande variété de PAMPs bactériens, fongiques, parasitaires et viraux.

Les NOD-like receptors (NLR) sont une famille de plus de 20 récepteurs intracellulaires. Leur principal rôle est la détection des PAMPs cytoplasmiques et des signaux de danger.

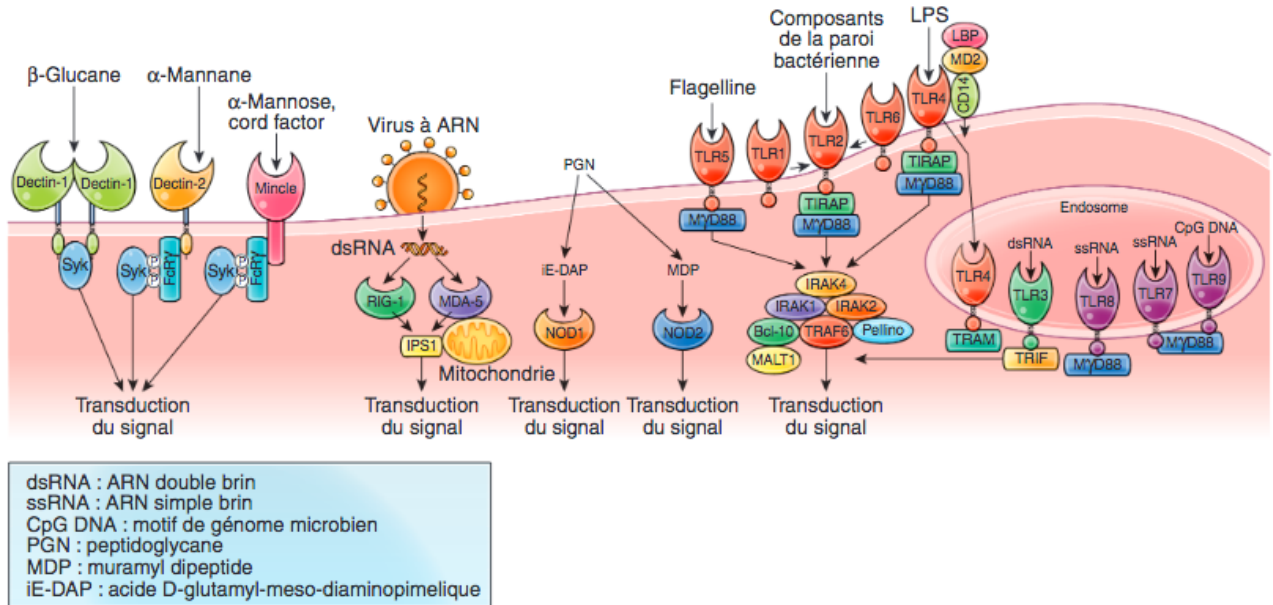
Les RIG-I-like receptors (RLR) sont une famille de trois récepteurs cytoplasmiques aux ARN viraux.

Enfin, les C-type lectin-like receptors (CLR) sont une grande famille de récepteurs membranaires détectant des motifs hydrocarbonés (sucres) contenus principalement dans les parois fongiques.

L'activation des principaux récepteurs de l'immunité innée (PRRs) induit une cascade de signalisation intracellulaire conduisant à l'activation et/ou la modulation de la réponse immunitaire. Au niveau des cellules épithéliales intestinales, l'activation des PRRs induit notamment la production de peptides antimicrobiens, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et le recrutement de polynucléaires neutrophiles et de macrophages.

Figure 17 : Les principaux récepteurs de l'immunité innée. (95)

dsRNA : ARN double brin ; ssRNA : ARN simple brin ; CpG DNA : motif de génome microbien ; PGN : peptidoglycane ; MDP : muramyl dipeptide ; iE-DAP : acide D-glutamyl-méso-diaminopimélique.
Illustration : Carole Fumat



3. Cellules présentatrices de l'antigène :

Dans l'intestin, les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) sont présentes dans la lamina propria. On les distingue classiquement en **cellules dendritiques** et en **macrophages**. Néanmoins, il existe dans l'intestin une grande variété de CPA avec des caractéristiques pouvant recouper à la fois celles des cellules dendritiques et des macrophages. Parmi les fonctions principales des cellules dendritiques intestinales résidentes, on peut noter l'échantillonnage des antigènes luminaux (via des dendrites étendues entre les cellules épithéliales). Ces cellules jouent le rôle d'intermédiaire entre immunité innée et immunité adaptative.

B. L'immunité adaptative :

1. Capture des antigènes de la lumière intestinale :

Les antigènes de la lumière intestinale peuvent être capturés de trois manières différentes :

- Par les **plaques de Peyer** et les **nodules lymphoïdes isolés**.
- Par les **cellules dendritiques** émettant des prolongements dans la lumière intestinale.
- Directement par les **cellules épithéliales**.

Les plaques de Peyer et les nodules lymphoïdes isolés constituent les sites inducteurs majeurs de l'immunité adaptative intestinale. Leur épithélium particulier comporte des cellules épithéliales différenciées appelées cellules M présentant de nombreuses microvésicules et une forme particulière leur permettant un contact étroit avec des cellules dendritiques, des macrophages et des lymphocytes au niveau de leur membrane basale. Ces cellules captent de façon sélective les microparticules, souvent antigéniques, qui parviennent à leur contact. Elles leur font traverser leur cytoplasme sous forme de vésicules (d'où l'aspect vacuolé de ces cellules) et les libèrent dans le microenvironnement immunocompétent sur lequel elles reposent.

Les cellules lymphoïdes naïves T et B sont ainsi informées et sélectionnées, les cellules B prolifèrent et constituent le centre germinatif des nodules solitaires ou les plus nombreux centres germinatifs des plaques de Peyer.

Les ganglions mésentériques de voisinage peuvent aussi contribuer à cette réponse immunitaire spécifique.

Un sous-type de cellules dendritiques est capable de détecter les antigènes directement dans la lumière intestinale par des dendrites étendues dans la lumière, entre les cellules épithéliales. Ces cellules migrent ensuite vers les ganglions mésentériques de voisinage. Bien que cela représente une voie plus minoritaire, les cellules épithéliales peuvent aussi capter les antigènes et même les présenter directement aux lymphocytes par une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de type II.

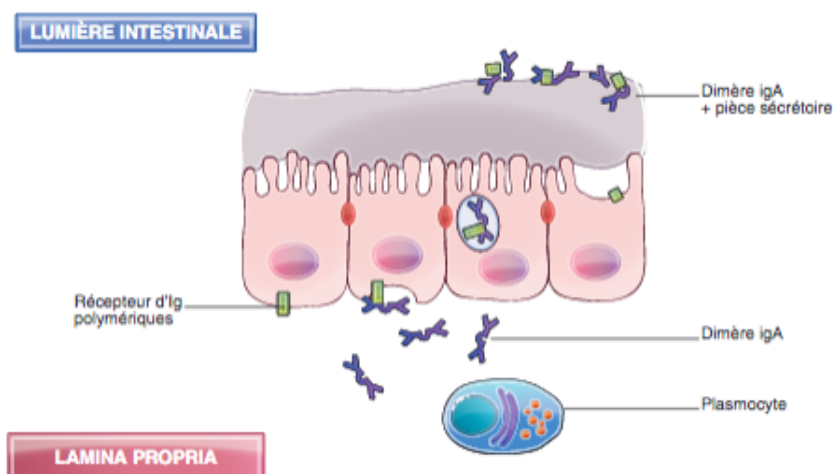
2. Réponse adaptative B :

Les lymphocytes B produits dans un nodule lymphoïde isolé, une plaque de Peyer ou un ganglion mésentérique quittent ces structures par le système lymphatique efférent qui les draine, puis gagnent la circulation lymphatique et se déversent enfin par le canal thoracique dans la circulation systémique.

Ces lymphocytes B activés colonisent alors tous les territoires muqueux, par voie sanguine, en quittant la circulation périphérique au niveau des veinules postcapillaires particulières qui irriguent ces tissus. Ces veinules à haut endothélium ou HEV (high endothelial venules) captent les cellules de par leurs propriétés d'adhésion spécifiques et leur permettent de gagner la lamina propria.

Les lymphocytes B activés quelques heures auparavant au contact de l'antigène terminent à ce niveau leur différenciation en plasmocytes et produisent des immunoglobulines A (IgA) spécifiques de cet antigène. Les IgA sécrétoires présentent la particularité de résulter de la combinaison d'IgA dimériques (deux molécules d'IgA et une pièce de jonction ou pièce J) synthétisées par les plasmocytes de la lamina propria des muqueuses et de la pièce sécrétoire (encore appelée récepteur d'Ig polymériques) élaborée dans les cellules épithéliales. Leur association se fait lors d'un phénomène de transcytose dirigée permettant aux IgA dimériques captées par la pièce sécrétoire au niveau basolatéral des cellules épithéliales, d'être internalisées et libérées au pôle apical sous forme d'IgA sécrétoires complètes (figure 18). En tapissant la surface des muqueuses, elles peuvent capter les antigènes et empêcher leur entrée dans le tissu sous-jacent.

Figure 18 : Transcytose des immunoglobulines A. (95)



3. Réponse adaptative T :

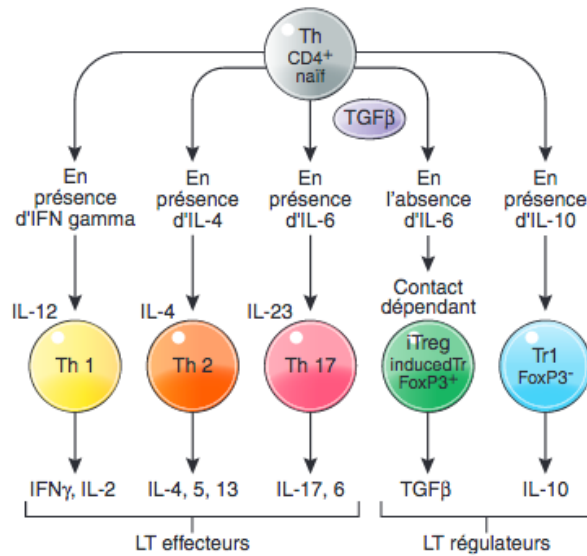
Après présentation des antigènes par les CPA aux lymphocytes T résidents (principalement CD4+) de la lamina propria, les lymphocytes T sont activés. En fonction de l'environnement inflammatoire (notamment la présence de cytokines), les lymphocytes T naïfs prendront un phénotype pro-inflammatoire (ou effecteur) ou anti-inflammatoire (ou régulateur). Les cellules dendritiques ont un rôle majeur dans cette phase car elles vont intégrer l'ensemble des paramètres environnementaux et génétiques qui vont conduire à la réponse T. Parmi ces paramètres, des signaux d'induction de la tolérance peuvent provenir des cellules épithéliales et mésenchymateuses (par exemple TGF- β , IL-10, TSLP), ou des signaux pro-inflammatoires (de danger) provenant des différents types cellulaires présents (par exemple TNF- α , IL-8, IL-12, IL-6). En fonction de cet environnement, la réponse T sera soit effectrice, soit régulatrice. Schématiquement, on distingue trois types de lymphocytes T effecteurs (figure 19) :

- **Les Th1** qui dépendent de la présence d'IL-12 et d'IFN- γ , des facteurs de transcription Stat1, Stat4 et Tbet, qui synthétisent de l'IL-2 et de l'IFN- γ et qui sont impliqués dans la réponse aux infections bactériennes intracellulaires.
- **Les Th2** qui dépendent de la présence d'IL-4, des facteurs de transcription Stat6 et Gata3, qui synthétisent de l'IL-4, IL-5 et IL-13 et qui sont impliqués dans la réponse aux infections parasitaires.
- **Les Th17** qui dépendent de la présence d'IL-6, de TGF- β et d'IL-23, des facteurs de transcription Stat3 et ROR- γ t, qui synthétisent de l'IL-17 et de l'IL-6 et qui sont impliqués dans la réponse aux infections bactériennes extracellulaires et fongiques.

Et il existe deux types principaux de lymphocytes T régulateurs dans l'intestin :

- **Les T régulateurs induits (iTreg)** qui dépendent de la présence de TGF- β (en l'absence d'IL-6), du facteur de transcription FoxP3, qui synthétisent du TGF- β .
-
- **Les T régulateurs 1 (Tr1)** qui dépendent de la présence d'IL-10 et qui synthétisent de l'IL-10.

Figure 19 : Lymphocytes T effecteurs et régulateurs : différenciation et production cytokinique.(3)



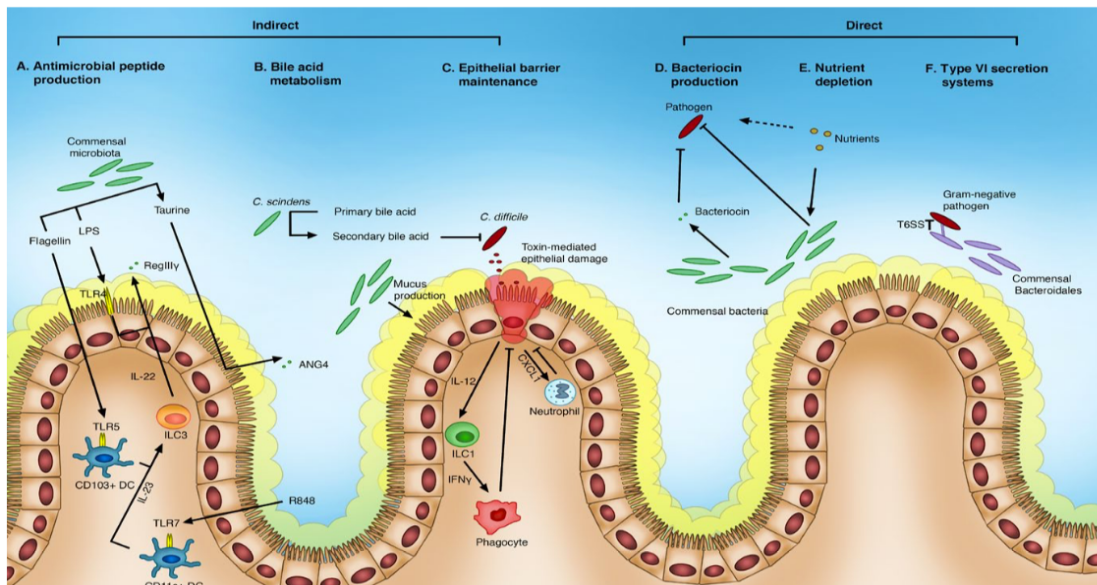
4. Autres cellules immunes intestinales :

Les lymphocytes T intraépithéliaux ou IEL (intraepithelial lymphocytes) sont des cellules particulières des muqueuses. Elles sont au contact direct des cellules épithéliales, réparties le long des muqueuses à raison d'environ un IEL toutes les 10 à 20 cellules épithéliales dans l'intestin grêle. Contrairement à la majorité des lymphocytes T de la lamina propria, les IEL expriment le marqueur CD8⁺. Elles ont une activité cytotoxique et sont capables de produire des cytokines pro-inflammatoires comme l'IFN-γ.

Les cellules lymphoïdes innées ont été récemment identifiées. Elles ont certaines caractéristiques communes avec les lymphocytes T effecteurs, mais n'ont pas de récepteur T et ne sont donc pas spécifiques d'un antigène. Il en existe plusieurs sous-types, correspondant à plusieurs profils de sécrétion cytokiniques. Ces cellules joueraient un rôle important dans la défense contre les infections et le maintien de l'homéostasie intestinale.

IV. RÉSISTANCE À LA COLONISATION : MECANISMES

Figure 20 : Les 2 types de résistance à la colonisation, et leurs mécanismes d'action.



A. Mécanismes directs de résistance à la colonisation : (bactérie /bactérie)

Les mécanismes directs de résistance à la colonisation sont caractérisés par la capacité du microbiote commensal à limiter la colonisation microbienne exogène ou à prévenir la prolifération pathogène de membres microbiens indigènes strictement par le biais de facteurs bactériens, indépendamment de toute interaction avec l'hôte.

Le microbiote intestinal est composé de diverses communautés de micro-organismes qui colonisent différentes régions du tractus gastro-intestinal. On l'a vu, la composition de ces communautés varie le long de l'intestin, en plus des variations entre la lumière et la barrière muqueuse. L'expansion de certaines espèces opportunistes, y compris *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* et les membres de la famille des *Enterobacteriaceae* qui sont généralement présents en faible abondance, peut avoir des conséquences négatives pour l'hôte à des niveaux très élevés.

Pour les taxons pathogènes, tels que *Salmonella enterica* sérovar *Typhimurium* (*Salmonella*) ou *Clostridium difficile*, l'expansion de ces espèces dans l'intestin provoque une réponse inflammatoire et une diarrhée.

Pour d'autres espèces, y compris *Klebsiella pneumoniae*, membre de *Enterobacteriaceae* et *Enterococcus faecium*, une expansion dans l'intestin ne provoque pas d'inflammation intestinale manifeste, mais est associée à un risque accru de développer ultérieurement une bactériémie.

Les souches qui dominent l'intestin en milieu clinique résistent souvent à un ou plusieurs antibiotiques. En effet, aux États-Unis, le Center for Disease Control a classé les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV), les entérobactéries résistantes aux carbapénèmex et les entérobactéries productrices de β -lactamases (BLSE) en tant que menaces graves ou urgentes.

La capacité d'un microbiote sain à empêcher l'expansion de ces agents pathogènes potentiels est appelée résistance à la colonisation et constitue une fonction essentielle du microbiote sain dans des conditions homéostatiques.

En général, les mécanismes de résistance empêchent l'expansion de bactéries pathogènes par des voies directes, de bactéries à bactéries, ou en activant les défenses immunitaires de l'hôte.

1. Épuisement des nutriments :

Certains agents pathogènes sont principalement limités à l'utilisation de monosaccharides, et l'alimentation normale est composée également de polysaccharides, alors que certains membres du microbiote intestinal, comme une espèce de *E. coli* commensal isolée, se sont avérés avoir des restrictions similaires en glycanes.

Une autre étude a montré de manière similaire qu'un duo d'espèces commensales d'*E. coli* excluait de manière compétitive l'*E. Coli* entéro-hémorragique (EHEC), empêchant ainsi sa colonisation du tractus intestinal.

Les bactéries commensales peuvent empêcher le développement des agents pathogènes en se disputant le même nutriment.

En outre, des études ont démontré que *C. difficile* entre en compétition pour les métabolites associés au microbiote en tant que source de nutriments importante dans l'intestin. D'où l'importance de l'alimentation.

L'expansion anormale de *Citrobacter rodentium* (*C. rodentium*) ou d'*Escherichia coli*

(*E. coli*) dans l'intestin est alimentée par l'utilisation de sucres simples.

En plus de la concurrence pour les sources de carbone et d'énergie, les bactéries envahissantes entrent en concurrence avec le microbiote pour les traces de métaux. Par exemple, la souche probiotique Nissle 1917 *E. coli* protège les souris de l'infection pathogène à *Salmonella* de manière dépendante de l'absorption du fer.

2. Production de bactériocine :

Les bactériocines produites notamment par les bactéries lactiques (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, etc) sont des peptides antimicrobiens de faible poids moléculaire. Elles ont une activité inhibitrice dirigée contre les bactéries proches de la souche productrice. Leur spectre d'action est généralement étroit. Cependant, la plupart ont une activité contre des pathogènes alimentaires tels que *Listeria monocytogenes*. L'application des bactériocines ou des souches productrices dans les aliments pour y éviter le développement de bactéries pathogènes ou altérantes a d'ailleurs été envisagée.

3. Le système de sécrétion type VI :

Les systèmes de sécrétion sont des machines moléculaires permettant le transport de protéines toxiques ou effectrices dans le milieu environnant ou directement dans la cellule hôte. Ces systèmes de sécrétion sont répartis chez la majorité des bactéries, et permettent l'infection de cellules eucaryotes, la survie ou la réplication de la bactérie. Six systèmes de sécrétion ont été identifiés jusqu'à présent chez les proteobactéries. Ils sont appelés Type I à Type VI (SST1 à SST6). Parmi ceux-ci, on trouve des systèmes composés d'une protéine unique ou composés de plus de 20 protéines. Ces systèmes de sécrétion sont des acteurs clés de la virulence bactérienne, et ont évolué à partir d'organites physiologiques à des fins de pathogénicité.

En 2006, le groupe de John Mekalanos a identifié un sixième système de sécrétion (SST6) chez *Vibrio cholerae* et *Pseudomonas aeruginosa*. A la suite de cette identification, un grand nombre d'études ont permis de montrer que les SST6 sont retrouvés dans la majorité des bactéries à Gram négatif dont de nombreuses souches pathogènes d'animaux, de l'homme ou de plantes. Les études récentes sur ce système de sécrétion ont montré à quel point ces SST6 étaient fascinants. En effet, des études

ont montré que deux sous-unités des SST6 présentent des homologies structurales avec deux sous-unités du bactériophage T4: la protéine majeure de la queue, et la seringue d'injection. Il est maintenant admis que les SST6 seraient donc phylogénétiquement et structurellement reliés au bactériophage T4.

4. Production d'un peptide antimicrobien :

Le microbiote peut stimuler les récepteurs immunitaires innés de l'hôte et peut par conséquent conduire à la production de peptides antimicrobiens dérivés de l'hôte. Les peptides antimicrobiens sont produits dans l'intestin par les cellules de Paneth et les cellules épithéliales. De nombreux peptides antimicrobiens ciblent les structures de la paroi cellulaire bactérienne, notamment la membrane et la couche de peptidoglycane. Il existe une différence de composition importante entre les membranes des cellules bactériennes et eucaryotes que certains peptides antimicrobiens exploitent pour cibler sélectivement les bactéries.

La nisine est un membre prototypique de la classe des bactériocines antibiotiques produite par *Lactococcus lactis*, qui inhibe un large éventail de bactéries à Gram positif, notamment *Staphylococcus aureus* et *Listeria monocytogenes*.

Elle est utilisée depuis des décennies comme agent de conservation des aliments pour prévenir l'expansion des agents pathogènes à Gram positif.

Néanmoins la plupart de ces peptides n'ont pas d'activité significative contre les bactéries à Gram négatif.

5. Protéines antimicrobiennes :

Contrairement aux peptides plus courts, certaines espèces du microbiote produisent également des protéines plus grosses ayant des activités antimicrobiennes. Par exemple, certains membres des Bactéroïdes, notamment *Bacteroides fragilis* et *Bacteroides uniformis*, peuvent produire des protéines antimicrobiennes qui inhibent les espèces apparentées et augmentent la compétitivité de l'intestin.

B. Mécanismes indirects de résistance à la colonisation : (bactéries/organisme)

1. Les défensines et les cathélicidines :

Les défensines constituent une famille de peptides antimicrobiens. Ce sont des petits peptides cationiques, de masse moléculaire variant de 3,5 à 6 kDa, qui sont largement impliqués dans l'immunité innée du fait de leur activité antimicrobienne. Les défensines sont subdivisées en α -défensines, β -défensines et θ -défensines, mais seules les α - et β -défensines sont présentes chez l'Homme.

Les défensines humaines exercent une activité antimicrobienne dans un spectre d'activité très large comprenant les bactéries, les champignons, les virus enveloppés et les protozoaires.

Le mécanisme d'action des défensines, étudié principalement sur les bactéries, consiste en une perméabilisation des membranes suivie ou non par une action intracellulaire plus spécifique dépendant des molécules.

Les cathélicidines sont un groupe vaste et divers de peptides antimicrobiens chez les vertébrés. Elles sont caractérisées par un segment commun N-terminal bien particulier (le domaine cathéline), qui est protéolytiquement clivé afin de donner la forme mature active du peptide, et par un peptide cationique de structure variable à son extrémité C-terminale. La plupart des cathélicidines sont ainsi conservées sous leur forme immature inactive, principalement dans les granules des cellules immunitaires circulantes. Au-delà de leur segment N-terminal commun, la diversité structurelle au sein même de cette large famille de peptides témoigne de propriétés distinctes apparentes, avec sans doute des activités microbiocides et immunomodulatrices diverses.

2. Entretien de la barrière épithéliale :

Le mucus recouvre et protège l'épithélium intestinal en maintenant la séparation spatiale entre la colonisation bactérienne de la lumière et la barrière épithéliale de l'hôte. Le tractus gastro-intestinal présente une barrière continue sécrétée et de surface cellulaire aux pathogènes entériques potentiels. Les cellules épithéliales gastro-intestinales spécialisées sécrètent de grandes quantités de glycoprotéines de mucine et de

molécules antimicrobiennes qui, ensemble, forment la barrière muqueuse à l'infection. Bien que la lumière du tractus gastro-intestinal contienne un grand nombre de micro-organismes commensaux, les couches internes de mucus sont stériles.

Les mucines de surface cellulaire sont des glycoprotéines transmembranaires fortement O- glycosylées qui sont présentes sur la surface apicale de toutes les cellules épithéliales gastro-intestinales. Au cours de leur biosynthèse, les mucines s'oligomérisent en réseaux polymériques complexes qui, une fois sécrétées, confèrent au mucus ses propriétés viscoélastiques.

Ces mucines limitent la liaison des pathogènes aux cellules épithéliales par une entrave stérique et en agissant comme des leurres libérables pour les adhésines microbiennes.

Les molécules antimicrobiennes sont produites dans tout le tractus gastro-intestinal, mais en particulier par les cellules de Paneth spécialisées dans l'intestin grêle. Ces molécules ciblent différentes classes d'agents pathogènes et contribuent à maintenir la couche interne de mucus stérile.

Les carences en mucines dans les modèles animaux conduisent à un risque accru d'infection.

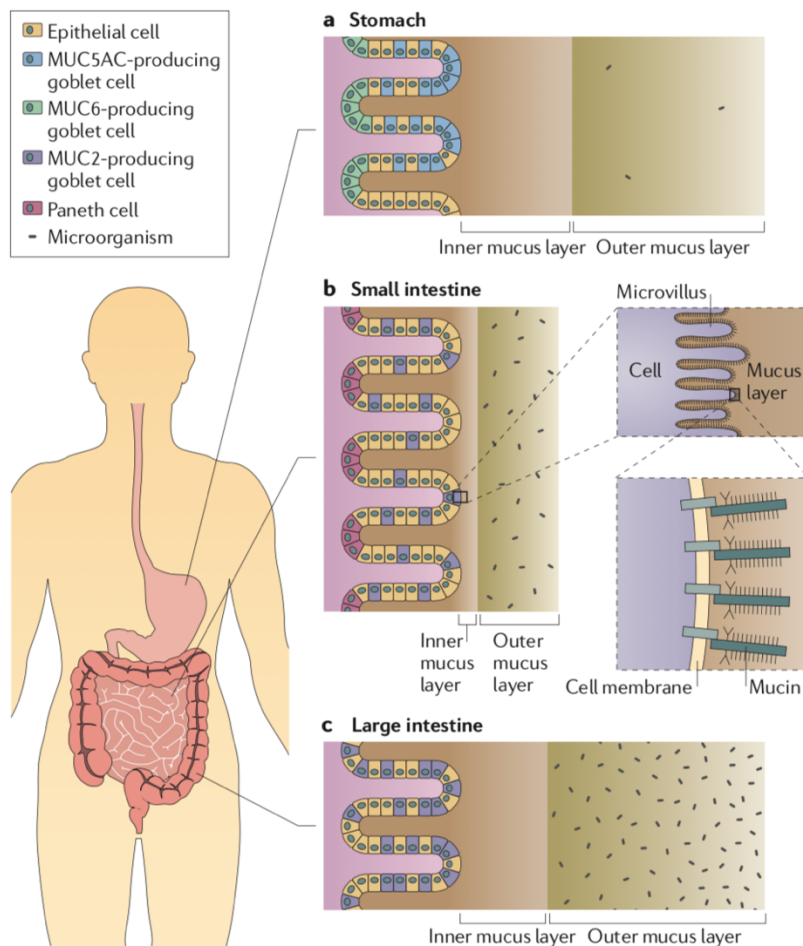
La mucine est un émulsifiant. On l'utilise dans le domaine des cosmétiques, en médecine et pharmacie.

Certains individus présentent un déficit en mucine, qu'on compensait par apport de mucine (bovine ou ovine) jusqu'à l'arrivée de la maladie de la vache folle qui a motivé une interdiction de vente de ces produits.

En 2007, des chercheurs de l'Université Tōkai ont isolé la gnumucine (mucine extraite de méduses géantes) qui pourrait remplacer ce médicament si elle passe avec succès les tests cliniques d'innocuité pour l'organisme humain.

La production de composants de la barrière muqueuse est influencée par le microbiote normal et par les réponses immunitaires innées et adaptatives aux agents pathogènes. Il y a des changements dans le taux de production de mucus et le contenu du mucus en réponse à l'infection ; ces facteurs sont des composants du mécanisme d'élimination des agents pathogènes entériques et des parasites.

Figure 21 : Composition du mucus en fonction de l'étage du tube digestif.



Les additifs alimentaires, tels que les émulsifiants, les stabilisants ou les agents de charge, sont présents dans le régime alimentaire occidental et leur consommation augmente. Cependant, on sait peu de choses sur leurs effets potentiels sur l'homéostasie intestinale. C'est pourquoi une étude de 2019 a examiné l'effet de certains sur l'inflammation intestinale.

Le maltodextrine :

L'hypothèse qu'une étude a voulu tester est que le polysaccharide maltodextrine, un additif couramment utilisé dans le régime alimentaire occidental pour la transformation des aliments, déclencherait le stress du réticulum endoplasmique dans les cellules caliciformes.

La maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) est un terme utilisé pour décrire 2 troubles inflammatoires chroniques de l'intestin, à savoir la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn.

Bien que l'étiologie des MICI reste inconnue, l'accumulation de preuves a suggéré que le processus pathologique résulte d'une interaction entre les facteurs environnementaux et génétiques, qui déclenchent une réponse immunitaire intestinale excessive contre les composants de la microflore intestinale.

Au cours des dernières décennies, l'incidence de la MICI a augmenté dans des régions du monde auparavant à faible incidence (comme l'Asie), ce qui coïncide avec une occidentalisation accrue de ces pays.

Par exemple, on sait déjà que les émulsifiants alimentaires synthétiques, le polysorbate 80 et la carboxyméthylcellulose, agissent directement sur le microbiote humain pour augmenter son potentiel pro-inflammatoire. (96)

Il a également été démontré que le polysaccharide maltodextrine (MDX), qui est couramment utilisée comme agent de charge et épaississant (notamment dans les laits infantiles et les compléments alimentaires pour personnes dénutries) lors de la transformation des aliments étend la population d' *Escherichia coli* dans l' iléon et induit une entérocolite nécrosante chez les porcelets prématurés. (97)

L'étude a confirmé que le MDX augmente le stress du reticulum endoplasmique dans les cellules épithéliales intestinales avec pour effet en aval de réduire la production de mucus et d'améliorer la sensibilité à la colite.

3. Métabolisme des acides biliaires :

En plus d'interagir avec le système immunitaire inné de l'hôte, le microbiote interagit avec les molécules dérivées de l'hôte, telles que les acides biliaires, pour les convertir en produits toxiques inhibant la croissance de *C. difficile*. Les acides biliaires sont des molécules amphipathiques produites dans le foie et sécrétées par la vésicule biliaire dans le tractus intestinal pour faciliter l'émulsification des graisses alimentaires lors de la digestion.

La plupart sont réabsorbés dans l'iléon terminal, mais une petite fraction restante continue dans le gros intestin, où un sous-ensemble de bactéries du côlon peut les convertir en bile secondaire.

Fait important, différents acides biliaires ont des effets différents sur la promotion de la germination et de la croissance végétative.

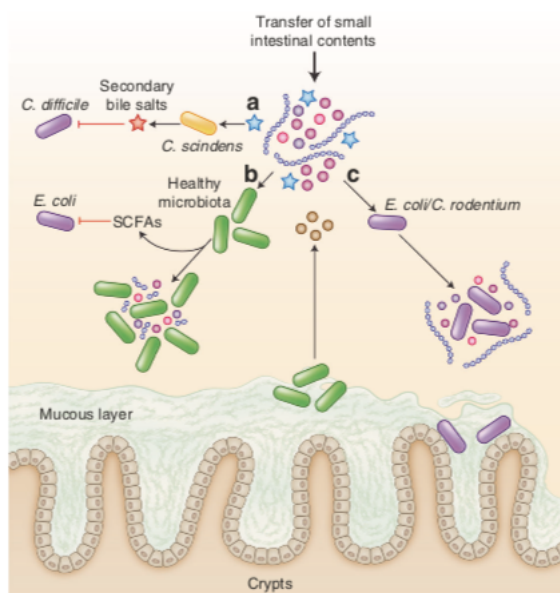
Alors que l'acide taurocholique, un acide biliaire primaire, provoque la germination des spores de *C. difficile*, il a été démontré que les acides biliaires secondaires inhibaient la croissance des cellules végétatives produisant des toxines.

Une compréhension plus complète des mécanismes de résistance à la colonisation du microbiote peut orienter les stratégies futures d'identification des patients, ainsi que de prévention et de traitement des infections provenant du tractus gastro-intestinal.

C. Stratégies des souches pathogènes pour exploiter les lacunes dans la résistance à la colonisation :

Les espèces bactériennes opportunistes qui dominent l'intestin utilisent diverses stratégies pour exploiter les défaillances de la résistance à la colonisation, menant à leur expansion dans des niches nouvellement créées.

Figure 22 : Illustrations des stratégies du microbiote pour résister à la colonisation.

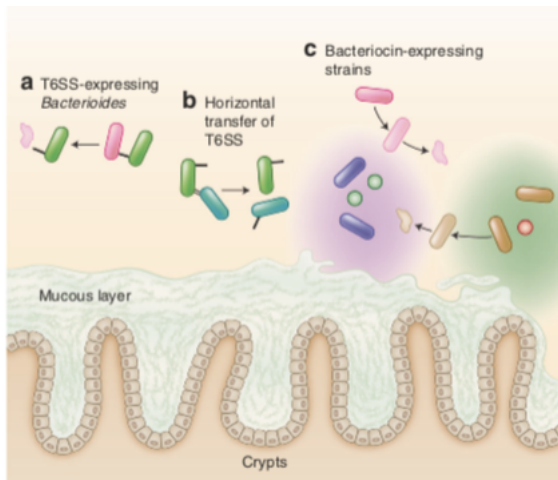


Certaines bactéries du microbiote, comme *C. scindens*, convertissent la bile primaire en bile secondaire, ce qui inhibe le développement de *C difficile*.

D'autres fermentent des sucres simples, des polysaccharides complexes, et les métabolites libérés par les bactéries du microbiote au niveau de la couche de mucus pour produire des AGCC.

Sinon, des bactéries comme *C. rodentium* et *E. coli* monopolisent les sucres simples, qui ne sont plus disponibles pour les bactéries pathogènes.

Figure 23 : Les mécanismes de l'antagonisme actif.



a) Des constituants du microbiote peuvent exprimer des systèmes de sécrétion dépendants du contact qui fournissent des protéines effectrices antagonistes. Dans les négatifs GRAM, tels que les *bacterioides*, la livraison est entraînée par le T6SS, alors que le système Esx a récemment été identifié comme ayant un rôle analogue dans les bactéries GRAM-positives.

b) Chez les *bacterioides*, les variantes GAI-1 et GAI-2 du T6SS sont codées sur des plasmides conjugués permettant le transfert horizontal de gènes vers d'autres souches du microbiote.

c) Les antimicrobiens à peptide court, appelés bactériocines, sont sécrétés par le microbiote et ont une activité contre les souches commensales non immunitaires apparentées et les espèces exogènes.

V. Comment rompre l'équilibre :

C'est à ce moment que l'on parle de dysbiose. Elle se définit comme un déséquilibre du microbiote associé à des conséquences néfastes pour l'hôte.

Les facteurs favorisants sont :

- Les infections virales
- Les infections bactériennes
- Les infections parasitaires
- Un changement d'environnement
- Un changement d'alimentation
- Une immunodépression (dans cancers, les antimétabolites empêchent la reconstruction de l'épithélium + neutropénie)
- L'âge
- La Fréquence, le type, et la précocité d'une Antibiothérapie (un antibiotique qui n'agit pas sur les bactéries anaérobies comme la néomycine ou la gentamycine, ont peu d'effet sur le microbiote, majoritairement constitué de bactéries anaérobies)
- Le stress
- Les variations hormonales
- Le sport intensif
- La prise de médicaments (comme les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP))
- Certaines toxines, polluants
- Une alimentation non adaptée, des additifs alimentaires, des édulcorants

–

A. Les antibiotiques :

1. Les différents antibiotiques :

a) Historique :

Le terme antibiotique englobe un large éventail de substances chimiques produites naturellement, semi-synthétiquement et synthétiquement, et qui sont utilisées pour inhiber la croissance bactérienne (bactériostatique) ou les détruire (bactéricide).

Ils sont classés en fonction de leurs effets bactériostatiques ou bactéricides, de leur spectre (étroit ou large), et en fonction de leur mécanisme d'action.

b) Le phénomène de résistance aux antibiotiques :

Les bêta-lactamases sont des enzymes, soient acquises soient constitutionnelles, produites par les bactéries. Leur activité enzymatique entraîne l'ouverture du cycle bêta-lactame et crée un intermédiaire acyl-enzyme instable qui est ensuite dégradé en un acide inactif. La première bêta-lactamase, ou « pénicillinase », a été décrite dans les années 1940 peu après la mise sur le marché de la pénicilline G. Par la suite, au cours des années 1960, ont été décrites de nouvelles pénicillinases appelées TEM et SHV. Elles hydrolysaient les pénicillines et certaines céphalosporines. La commercialisation dans les années 1980 des céphalosporines de troisième génération (C3G) a permis de répondre à ces nouvelles résistances. Néanmoins, peu après leur commercialisation a été décrit un nouveau type de bêta-lactamases capables d'hydrolyser les C3G. Celles-ci furent baptisées « bêta-lactamases à spectre élargi » (BLSE) en 1989. Les BLSE confèrent habituellement aux bactéries un phénotype de résistance aux pénicillines, aux céphalosporines de première, deuxième et troisième génération ainsi qu'à l'aztreonam. Elles sont inhibées par l'acide clavulonique. Par contre, elles ne confèrent pas de résistance vis-à-vis des carbapénèmes. En plus des résistances conférées par la BLSE, il est observé chez ces mêmes bactéries des corésistances vis-à-vis des quinolones, des aminosides et du cotrimoxazole. Ce point est important car il traduit une réduction de l'arsenal thérapeutique.

Trois types de BLSE sont prépondérants : il s'agit de TEM, SHV et CTX-M. Les BLSE de type TEM et SHV dérivent de TEM-1 et SHV-1 (bêta-lactamases à spectre étroit) ; en revanche les BLSE de type CTX-M retrouvées dans les entérobactéries dérivent des bêtalactamases chromosomiques d'espèces du genre *Kluyvera*.

Avant 2002, les BLSE de types TEM et SHV étaient majoritaires, et étaient isolées en milieu hospitalier, essentiellement chez *Klebsiella pneumoniae*. Aujourd'hui CTX-M est la BLSE la plus souvent isolée dans le monde, notamment CTX-M-15, qui est surtout retrouvée chez *Escherichia coli* dont la tendance naturelle à transmettre son matériel génétique est bien connue.

Ainsi, tandis que SHV et TEM demeuraient principalement cantonnées à l'hôpital, de son côté CTX-M diffusait beaucoup plus largement dans la communauté, notamment au cours d'infections urinaires et de bactériémies. La prévalence de la colonisation ou du portage des entérobactéries productrices de BLSE chez des sujets sains non infectés est plus difficile à évaluer en l'absence d'études sur de larges cohortes internationales. (98)

La prévalence des porteurs sains en communauté varie entre les régions.

Aujourd'hui en France, comme dans d'autres pays dans le monde, les BMR majoritaires sont les entérobactéries productrices de BLSE. Leur émergence est à la fois communautaire et hospitalière. De plus, les mesures d'hygiène standards ne permettent pas de répondre à la propagation des E-BLSE, leur prévalence étant en augmentation de manière constante.

Cette actuelle incapacité à endiguer cette nouvelle épidémie est due à divers facteurs, incluant l'existence d'un vaste réservoir à la fois communautaire et nosocomial d'EBLSE, le non-respect strict des règles d'hygiène de base et la prescription non justifiée d'antibiotiques aussi bien en ville qu'à l'hôpital.

2. Effet sur la flore en fonction de la voie d'administration et du type d'antibiotique :

L'absorption intestinale dépend de nombreux facteurs, notamment la structure et l'intégrité de la membrane, le transport spécifique et les propriétés de l'antibiotique.

L'effet sur la flore est également différent en fonction de la voie d'administration. (Figure 24)

En effet l'ampicilline, qu'elle soit administrée par voie orale ou systémique, entraîne des

dérèglements sur la diversité de la flore intestinale, de même pour la clindamycine.

En revanche le métronidazole par voie oral n'engendre un dérèglement qu'à court terme.

Et la néomycine et la vancomycine ne modifie le microbiote qu'à court terme en voie systémique, mais à long terme par voie orale.

Figure 24 : Pharmacodynamique et pharmacocinétique des antibiotiques et leurs effets sur le microbiote en fonction de la voie d'administration.

	Ampicillin	Clindamycin	Metronidazole	Neomycin	Vancomycin
Classification	Aminopenicillin	Lincosamide	Nitroimidazole	Aminoglycoside	Glycopeptide
Route of administration	Intramuscular Intravenous Oral	Intramuscular Intravenous Oral Topical Vaginal	Intravenous Oral Topical Vaginal	Intravenous Intramuscular Oral Topical	Intraocular Intraperitoneal Intrathecal Intravenous Intraventricular Oral
Spectrum	(1) Gram + (2) Gram - (3) Anaerobes	(1) Gram + (2) Anaerobes	(1) Anaerobes	(1) Gram - (2) Aerobes	(1) Gram + (2) Aerobes
Intestinal absorption by oral administration	Moderate absorption	High absorption	High absorption	Minimal absorption	Minimal absorption
Site of absorption	Small Intestine	Small Intestine	Small Intestine	—	—
Clearance mechanism	Renal ^a	Biliary	Renal ^a Biliary	Renal	Renal ^a Minimal Biliary
Microbiota diversity with oral administration	Long-term changes	Long-term changes	Short-term changes	Long-term changes	Long-term changes
Microbiota diversity with systemic administration	Long-term changes	Long-term changes	Undetermined	Minimal changes	Minimal changes

Auparavant, on croyait que les dysbioses liées aux antibiotiques étaient transitoires (Welling et al, 1991; Cavallaro et al., 1992; Toltzis et al, 2007), mais des études récentes utilisant des méthodes moléculaires, la plupart chez les souris, ont révélé que les changements dans la composition du microbiote pouvaient être persistants. Par exemple, les différences de microbiote ont persisté jusqu'à 2 ans chez les adultes exposés clindamycine, par rapport aux patients non exposés. (99)

Trois adultes traités avec des antibiotiques pour *Helicobacter pylori* (cycline + métronidazole) présentaient des altérations manifestes dans leur microflore intestinale pendant au moins 4 ans. (100)

Dethlefsen et al. en 2008 ont suivi trois groupes d'adultes, dont deux sous ciprofloxacine. Ils ont trouvé une diminution profonde et rapide de la diversité et de la composition de la communauté bactérienne intestinale dans les premières 3 à 4 jours après l'exposition aux antibiotiques.

Au bout d'une semaine, il y avait un certain retour des communautés vers leur état de base, mais la restauration était incomplète pendant près de dix mois. (101)

3. Effet sur la flore en fonction de la fréquence de traitement :

Le risque accru de l'asthme comme les maladies chroniques et des allergies dans ce groupe démographique peut être attribué à la fréquence d'utilisation des antibiotiques sur les premiers mois après la naissance. (102) (103)

Un suivi de cohorte a mis en évidence une augmentation de fréquence d'asthme chez des enfants âgés de 7 ans, après traitement par antibiotiques pendant la première année de vie, y compris lorsque l'indication de l'antibiotique n'était pas une infection respiratoire. Le risque a paru augmenter avec le nombre d'épisodes de traitements antibiotiques et la largeur du spectre de l'antibiotique utilisé. L'hypothèse d'un risque d'asthme accru par une moindre exposition aux antigènes bactériens a été évoquée.

4. Effet sur la flore en fonction de la précocité du traitement :

Jusqu'à présent, il y a moins de données chez l'enfant ; Fouhy et al. en 2012 (104) ont comparé neuf nouveau-nés qui ont reçu ampicilline et gentamicine parentérale dans les 48 heures suivant la naissance avec enfants témoins qui n'ont reçu aucun antibiotique. Au bout de 4 semaines, les enfants traités avaient des proportions plus élevées de protéobactéries, et des proportions plus faibles de Actinobactéries, *Bifidobacterium*, et *Lactobacillus*, par rapport aux témoins.

A 8 semaines, pour Actinobactéries, *Bifidobacterium*, et *Lactobacillus* le nombre total n'étaient plus différent du groupe d'enfant sans antibiotiques ; cependant, le nombre de Bifidobacterium est resté réduit chez les nourrissons traités aux antibiotiques.

Tanaka et al. en 2009 ont suivi 18 enfants nés par voie vaginale ; cinq ont reçu par voie orale des antibiotiques à large spectre de traitement pendant les 5 premiers jours de la vie, au cours de la première semaine, les enfants traités aux antibiotiques ont montré une diversité bactérienne fécale plus faible, notamment Bifidobacterium qui était diminué, et une surcroissance en Enterococcus, par rapport aux enfants non exposés. Les différences de composition du microbiote fécal entre les groupes ont persisté après 1 mois.

Il a été suggéré que l'inflammation associée au mode d'accouchement et l'administration d'antibiotiques intra-partum modifie la composition bactérienne du lait maternel, et donc est principalement responsable du développement de dysbiose observée lors d'une césarienne. (105)

Les antibiotiques intra-partum sont fréquemment utilisés dans les accouchements par césarienne aux États-Unis et très souvent dans le monde entier.

Bien qu'ils puissent sauver des vies lorsqu'ils sont utilisés correctement, ces médicaments peuvent dérégler le microbiote de l'enfant en développement entraînant une dysbiose voir des maladies métaboliques.

Lorsque les mères ont reçu une prophylaxie antimicrobienne intra-partum (PAI) après la suspicion ou la confirmation d'une colonisation vaginale par le streptocoque du groupe B, on a observé dans le microbiome fécal des bébés de mères traitées PAI par rapport aux bébés de mères non exposées aux antibiotiques, après la naissance une réduction des actinobactéries et *bacteroides* potentiellement protecteurs et une augmentation de *Proteobacteria*.

De plus, les enfants nés de mères du groupe PAI ont montré des proportions réduites de micro-organismes, potentiellement bonnes tels que la famille *Bifidobacteriaceae*, mais des proportions accrues de micro-organismes potentiellement pathogènes y compris *Campylobacteriaceae* et *Helicobacteriaceae*. (106)

Les antibiotiques à large spectre pour la prévention du sepsis néonatale au cours des premiers mois après la naissance contribuent de manière significative à diminuer la richesse du microbiote, (107) et à retarder la colonisation de *Bifidobacterium*. (108)

L'exposition aux antibiotiques au cours de la première année après la naissance est corrélée positivement au développement de problèmes immunologiques comme de l'asthme et de l'eczéma à 8 ans. (109)

L'exposition aux antibiotiques à cette période de développement a également été liée à un risque accru pour le développement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin MICI ainsi que le diabète sucré de type 2 plus tard dans la vie. (110)

L'exposition aux antibiotiques est connue pour exercer un effet dévastateur sur le microbiome intestinal. Il a été rapporté que l'équilibre microbien intestinal après l'exposi-

tion aux antibiotiques finissait par se régénérer, mais il y a aussi des données suggérant que la perturbation antibiotique répétée peut entraîner une récupération microbienne incomplète. (111) (112)

Pendant la période néonatale, un traitement antibiotique empirique a été associé à l'apparition accrue de NEC (113) et la septicémie d'apparition tardive (114) et les perturbations du microbiote intestinal à court terme, y compris une diminution de la diversité (115) et particulièrement la colonisation des *Bifidobacteria* (112) (116) et des *Bacteroides*. (117)

De façon alarmante, il a été démontré que l'exposition aux antibiotiques périnatales a des conséquences métaboliques à long terme notamment sur l'obésité dans un modèle animal expérimental, même lorsque les modifications dans la composition de la microflore intestinale causée par les antibiotiques sont réversibles. (118)

L'utilisation précoce des antibiotiques est associée à un risque accru de contracter une variété de maladies chroniques non infectieuses plus tard. L'exposition aux antibiotiques au cours de la 1^{ère} année de vie est significativement plus fréquente chez les enfants qui développent plus tard des maladies inflammatoires de l'intestin, (119) (105) et l'exposition aux antibiotiques au cours des 6 premiers mois de la vie a été associée à une augmentation de la masse corporelle jusqu'à l'âge de 3 ans. (106)

En revanche le risque de développer un asthme à l'âge scolaire a été indépendamment augmenté par l'exposition aux antibiotiques dans la 1^{ère} semaine de la vie dans une étude de cohorte de naissance > 5000 enfants en Suède. (107)

Il est à noter que l'utilisation d'antibiotiques également pendant la grossesse semble être associée à un risque accru d'asthme dans l'enfance. (108)

Ces associations épidémiologiques doivent être interprétées avec prudence, car ils peuvent être expliqués par un facteur immunologique sous-jacente prédisposant à des infections, à des pathologies immunitaires ou inflammatoires.

L'infection pour laquelle les antibiotiques ont été administrés peuvent également jouer un rôle dans la pathogenèse de la maladie.

5. Les poly-médications :

Les corticostéroïdes anténatals sont généralement donnés aux femmes enceintes attendant un accouchement prématuré entre 24 et 33 semaines de gestation afin d'éviter le syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né, d'hémorragie intraventriculaire, de rupture prématurée des membranes, de NEC et de LOS. (120) (121) L'utilisation de médicaments stéroïdes anténatals a été révélé être un facteur de risque supplémentaire dans le développement des dysbioses intestinales du nouveau-né. (122)

B. Les défauts d'implantation (=hypothèse d'hygiène) :

Il y a de plus en plus de raisons de soutenir un rôle causal de la dysbiose dans les dysrégulations immunitaires.

En 1958, Strachan a proposé l'hypothèse hygiénique, qui mettrait en avant qu'une diminution de l'exposition à des agents infectieux donnerait lieu à une stimulation insuffisante de notre système immunitaire, ce qui conduit à la prévalence croissante des maladies modernes liées à la régulation du système immunitaire. Le terme plus récent : « Hypothèse de microflore », reconnaît un rôle de médiateur de la distorsion dysbiotique dans la tolérance immunologique provoquée par les antibiotiques et / ou d'autres influences environnementales modernes. (123)

Une expérience décrite par Hesselmar et al. en 2013 soutiennent cette idée. (124) Elle cherchait à savoir si la stimulation immunitaire par exposition à des microbes commensaux pouvait protéger contre le développement d'allergies. Les microbes oraux peuvent être transférés des parents aux nourrissons via des tétines. Elle a donc étudié si les pratiques de nettoyage des sucettes affectaient le risque de développement d'allergies.

Étude 1 :

Une cohorte de naissance de 184 nourrissons a été examinée pour l'allergie clinique et la sensibilisation aux allergènes aériens et alimentaires à 18 et 36 mois et, en outre, rapidement en cas de survenue de symptômes. L'utilisation des tétines et les pratiques de nettoyage des tétines ont été enregistrées lors des entretiens avec les parents lorsque les enfants avaient 6 mois. Le microbiote oral des nourrissons a été caractérisé par l'analyse d'échantillons de salive prélevés à 4 mois.

Les enfants dont les parents « nettoyaient » leur tétine en la suçant (n = 65) étaient moins susceptibles de souffrir d'asthme (odds ratio [OR] 0,12 ; intervalle de confiance à 95% [IC] 0,01-0,99), et d'eczéma (OR 0,37; IC à 95% 0,15-0,91) à 18 mois que les enfants dont les parents n'ont pas utilisé cette technique de nettoyage (n = 58). La protection contre l'eczéma s'est maintenue à l'âge de 36 mois (rapport de risque 0,51 ; P = 0,04). L'accouchement vaginal et la succion de la tétine parentale ont produit des effets protecteurs indépendants et additifs contre le développement de l'eczéma. Le microbiote salivaire différait entre les enfants dont les parents nettoyaient leur tétine en la suçant et les enfants dont les parents n'utilisaient pas cette pratique.

CONCLUSIONS :

La succion parentale de la tétine de leur nourrisson peut réduire le risque de développer une allergie, peut-être via une stimulation immunitaire par des microbes transférés au nourrisson via la salive du parent.

Étude 2 :

Dans une autre étude, (125) ils ont cherché à savoir si les enfants issus de familles qui lavaient la vaisselle à la main avaient réduit le risque de développer une allergie par rapport aux enfants issus de familles qui ont utilisé un lave-vaisselle.

L'hypothèse d'hygiène stipule que l'exposition microbienne au début de la vie induit une tolérance immunologique via une stimulation immunitaire et réduit ainsi le risque de développement d'allergies. Plusieurs facteurs de style de vie et pratiques domestiques courants, comme les méthodes de lavage de la vaisselle, peuvent augmenter l'exposition microbienne.

La vaisselle à la main était associée à un risque réduit de développement de maladies allergiques (analyse multivariée, rapport de cotes 0,57 ; intervalle de confiance à 95%: 0,37-0,85). Le risque était encore réduit dans un schéma dose-réponse si les enfants recevaient également des aliments fermentés et si la famille achetait des aliments directement dans les fermes.

CONCLUSION :

Dans les familles qui lavent la vaisselle à la main, les maladies allergiques chez les enfants sont moins fréquentes que chez les enfants des familles qui utilisent le lave-vaisselle.

La prévalence des maladies allergiques a augmenté dans le monde entier au cours des 40 dernières années, en particulier dans les pays développés. Chez les enfants des États-Unis, de 1997 à 2011, la prévalence de l'allergie alimentaire et l'eczéma est passée de 3,4% à 5,1% et de 7,4% à 12,5%, respectivement (Jackson et al., 2013).

La prévalence de l'asthme a doublé pour les enfants des États-Unis au cours de la dernière partie du siècle dernier, jusqu'à 12% en 2005 (Akinbami, 2006).

Dans les pays développés, y compris les États-Unis, jusqu'à 20 à 32% des enfants ont une sorte de maladie allergique des voies respiratoires. (126)

Vebo et al. en 2011 (127) ont montré que chez les enfants à risque de manifestation allergique dis facilité, *Enterococcus* a été surreprésentées dans la microflore intestinale à 4 mois, alors que bifidobactéries étaient surreprésentées à 1 an, par rapport à une cohorte de contrôle;

Cependant, le mode d'accouchement, le type d'alimentation et l'exposition aux antibiotiques n'ont pas été rapportées.

Yap et al. en 2014 ont constaté une plus grande abondance d'entérobactéries et *Clostridium perfringens* chez les enfants qui ont développé l'eczéma avant l'âge de 2 ans, et une abondance inférieure de *Bifidobacterium* chez les personnes atteintes d'eczéma à l'âge de 5 ans.

Même avant l'accouchement, Benn et al. (2002) ont constaté que la colonisation vaginale maternelle avec *Ureaplasma urealyticum* (de la famille des mycoplasmes), et un traitement antibiotique de la mère ont été associés chacun à l'hospitalisation du nourrisson pour une respiration sifflante entre 0 et 3 ans, mais pas de 4 et 5 ans.

Il y avait un risque accru d'asthme à 4 à 5 ans si les mères avaient reçu des antibiotiques pendant la grossesse.

Le mode d'accouchement, l'exposition aux antibiotiques infantile et l'alimentation du nourrisson au-delà des premiers jours de la vie n'a pas été rapportée.

Le mode, mais également le lieu d'accouchement sont également associés à un risque de maladie allergique. Plusieurs études ont montré que les nourrissons nés par césarienne sont plus à risque d'eczéma, de déclarer une allergie alimentaire et de l'asthme (Eggesbø et al., 2003 ; Laubereau et al., 2004 ; Negele et al, 2004 ; Thavagnanam, et al. 2008).

L'étude du metagénome des patients souffrants de maladie immunitaire montre une réduction de la diversité du microbiote en cas d'allergie, de dermatite atopique, de diabète type 1 et polyarthrite rhumatoïde.

Étude 3 :

Dans une publication canadienne, on voit qu'une équipe de chercheur s'est penché sur un lien possible entre les produits ménagers de nettoyage et le surpoids infantile par le biais du microbiote intestinal.

À partir de la cohorte de naissance Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILD), ils ont étudié le rapport entre l'utilisation maternelle de produits de nettoyage et l'embonpoint à l'âge de 3 ans, et si les associations étaient médiées par les profils microbiens d'échantillons fécaux chez les nourrissons de 3 à 4 mois.

Chez 757 nourrissons, l'abondance du microbiote intestinal spécifique était associée au nettoyage domestique avec des désinfectants et des produits respectueux de l'environnement d'une manière dose-dépendante.

Avec une utilisation plus fréquente des désinfectants, les *Lachnospiraceae* sont devenues de plus en plus abondantes (le plus haut contre le quintile d'utilisation le plus bas: rapport de cotes ajusté [AOR] 1,93, intervalle de confiance à 95% [IC] 1,08 à 3,45) tandis que le genre *Haemophilus a* diminué en abondance (v le plus élevé. quintile le plus bas d'utilisation: AOR 0,36, IC à 95% 0,20 à 0,65).

Les entérobactéries ont été successivement épuisées avec une plus grande utilisation de produits respectueux de l'environnement.

Ce qu'il en découle est que, l'exposition aux désinfectants ménagers est associée à un IMC plus élevé à l'âge de 3 ans, induit par la composition microbienne intestinale à l'âge de 3 à 4 mois. (129)

C. Le régime alimentaire :

L'alimentation joue également un rôle dans la diversité du microbiote.

Se nourrir, c'est aussi nourrir les bactéries qui contrôlent une part de notre métabolisme.

Si on étudie le microbiote des chasseurs-cueilleurs, par exemple celui des Pygmées, il est beaucoup plus diversifié que celui des Occidentaux, parce-que leur alimentation est beaucoup plus riche en fibres.

On considère qu'en moyenne on consomme 15 g de fibres par jour en Europe, les chasseurs-cueilleurs peuvent en manger jusqu'à 100 g par jour.

Un comité de médecins vient de recommander la consommation de 50 à 55 g de fibres par jour pour favoriser la diversité du microbiote intestinal, lors de la Conférence internationale sur la nutrition en médecine, en juillet.

Les Indiens Yanomami, une tribu semi-nomade habitant depuis des milliers d'années une zone montagneuse reculée du Venezuela, n'étaient jamais entrés en contact avec la civilisation occidentale jusqu'en 2008, lorsqu'un hélicoptère de l'armée vénézuélienne repéra leur village.

La microbiologiste María Gloria Domínguez-Bello, de l'École de Médecine de l'Université de New-York étudia cette population avant qu'elle n'eût accès à la nourriture et au mode de vie occidental.

Ils ont prélevé des échantillons de selles, peau et bouche de 34 volontaires âgés de 4 à 50 ans. Ils ont ensuite comparé les résultats à ceux d'un groupe de citoyens des États-Unis ainsi qu'à ceux d'un groupe d'habitants d'un autre village indigène de l'Amazonie vénézuélienne, les Guahibo, et d'un troisième groupe issu d'une commune rurale du Malawi, (ces deux dernières populations ayant un degré supérieur d'exposition à un mode de vie et une alimentation plus similaire aux Occidentaux).

Les chercheurs ont découvert que le microbiote des Yanomami était pratiquement deux fois plus diversifié que celui des Américains, et de 30 % à 40 % plus varié que celui des Malawites et des Guahibo.

Cette découverte semble suggérer que le mode de vie moderne influence la biodiversité de notre microbiote ; nous perdons probablement des fonctions qui nous sont nécessaires, par exemple, l'entraînement adéquat de notre système immunitaire pendant l'enfance.

Parallèlement, ils ont constaté que le microbiote des membres de cette tribu comptait des gènes résistants aux antibiotiques, y compris ceux de dernière génération, et ce malgré n'avoir jamais ingéré de médicaments ni avoir consommé d'animaux traités pharmacologiquement. Ceux-ci ne sont par contre pas exprimés, ce qui nous conduit à penser qu'ils assurent sans doute d'autres fonctions.

Les auteurs de l'étude ont déduit que ces gènes pouvaient provenir de l'échange entre les bactéries du microbiote des indigènes et celles présentes dans leur environnement, qui contiennent également ces gènes.

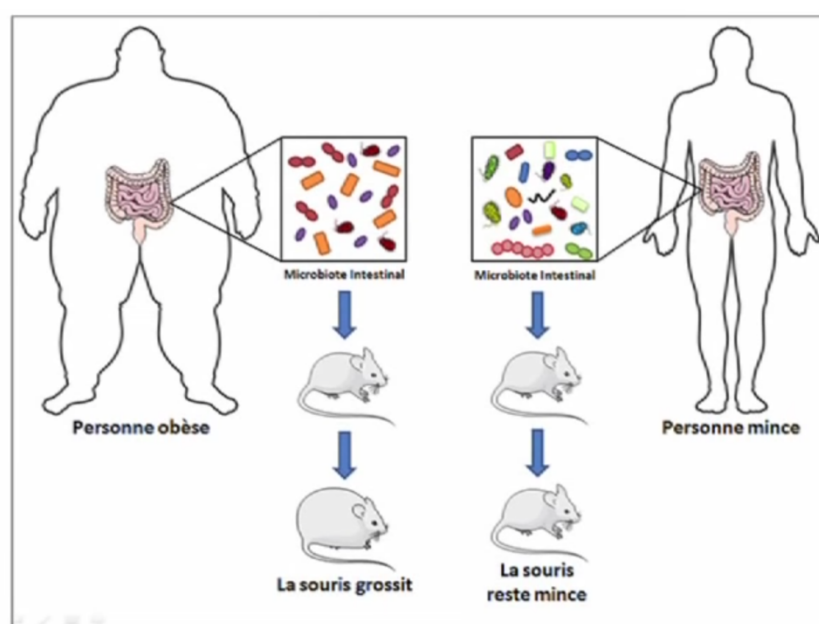
Étude de transfert de microbiote chez la souris en 2016 : (Harakeh SM et al.)

Dans une expérience, on a 2 groupes de souris identiques nourries normalement, et on transfère le microbiote d'un individu obèse dans le tube digestif d'un des groupes.

Au bout de quelque temps, seul le groupe inoculé devient obèse.

A l'inverse les souris ayant reçu le microbiote de personnes minces restent minces.

Figure 25 : Transfert de microbiote d'un humain obèse chez la souris.



Le plus important est la capacité du microbiote à contrôler notre système immunitaire, ce qui est particulièrement intéressant car toutes les maladies métaboliques sont associées à un déséquilibre de ce système. ²

1. Le régime occidental :

Il est surtout trop riche en protéine, et pauvre en fibre.

a) Surconsommation en protéines :

Le microbiote intestinal fermente les protéines que nous ingérons et produit de petites molécules : les acides aminés à chaîne ramifiée, capables d'affecter notre métabolisme. Les acides aminés à chaîne ramifiée ont été associés à plusieurs troubles métaboliques comme le diabète de type 2 et l'obésité, lesquels constituent des problèmes majeurs de santé publique.

Une consommation élevée de protéines favorisera la production de métabolites pro-inflammatoires. Toutefois, il convient de noter que la fermentation des protéines bactériennes ne produit pas nécessairement d'effets négatifs. Par exemple, l'indole, produit à partir de tryptophane, un acide aminé essentiel, qui entre dans la composition des protéines, est bénéfique pour le système nerveux car il améliore le développement neural et offre une protection contre une maladie auto-immune comme la sclérose multiple.

2. Chez les Végétariens :

Des chercheurs ont analysé les espèces bactériennes présentes dans la flore intestinale de 268 Brésiliens strictement végétariens, ovo-lacto-végétariens (pas de viande ni de poissons, mais des produits laitiers et des œufs) ou omnivores, puis ont comparé leur état inflammatoire, leur insulino-résistance et leur risque cardiovasculaire.

Le surpoids était nettement plus fréquent parmi les omnivores que parmi les végétariens, stricts ou non, tout comme les signes de pré-diabète et l'hypertension artérielle. Malgré une insulïnémie plus élevée, leur glycémie à jeun était relativement similaire, mais leur profil lipidique moins favorable.

² (128) page 20 La lettre de l'académie des sciences n°32 automne-hiver 2013

Globalement, les auteurs ont observé un gradient des marqueurs de l'inflammation, allant crescendo des végétariens aux omnivores. L'analyse du microbiote intestinal a montré que les végétariens stricts hébergeaient davantage de bactéries anti-inflammatoires (*Roseburia* et *Faecalibacterium*, *Bacteroides*) et moins de bactéries pro-inflammatoires (*Firmicutes*). (130)

3. Le cas de la « junkfood » :

Le régime alimentaire occidentale, ne cesse de se dégrader, dans un monde où il faut aller vite, les fastfoods et la « junkfood » prennent la place des repas fait maison, plus équilibrés.

Après quelques jours de régime trop gras ou trop sucré, le microbiote libère en excès des lipopolysaccharides, qui interagissent avec le système immunitaire, s'en suit une inflammation dite « métabolique » qui atteint le foie, les tissus adipeux les muscles le pancréas et le cerveau, et conduit au dérèglement fonctionnel de l'action et de la sécrétion d'insuline, de la glycémie du poids.

L'équipe du Directeur de recherche à l'institut des maladies métaboliques et cardiovasculaire de l'université de Toulouse (Rémy Burcelin) a été la première à découvrir que les facteurs de ce dérèglement immuno-métabolique sont des déterminants bactériens. Ils pourraient agir sur plusieurs régulateurs du tissu adipeux, de la prise alimentaire, et sur la leptine « l'hormone de faim ».

C'est donc un cercle vicieux, la personne qui mange trop gras et trop sucré est poussée à continuer, sa glycémie monte en flèche, et l'obésité et le diabète de type 2 s'amorcent.

Le déséquilibre du microbiote rend l'organisme capable de stocker sous forme de graisse, pour une même quantité de nourriture, jusqu'à 2 fois plus d'énergie que la moyenne car certains sucres complexes sont assimilés par des bactéries sous forme utilisable par l'organisme. ³

4. La consommation d'alcool :

Elle entraîne un désassemblage des filaments d'actine, et donc une rupture des jonctions serrés.

³ page 20 La lettre de l'académie des sciences n°32 automne-hiver 2013

5. La consommation de tabac :

Le tabac atrophie les villosités intestinales, et donc facilite la translocation bactérienne et les anomalies structurelles des jonctions serrés.

Figure 26 : conséquences des différents régimes sur les bactéries commensales.

Régime	Bactéries altérées	Effet sur les bactéries
Riche en graisse	<i>Bifidobacterium</i> spp	Diminution (absentes)
Riche en graisses et en sucre	<i>Clostridium innocuum</i> , <i>Catenibacterium mitsuokai</i> et <i>Enterococcus</i> spp	Augmentation
	<i>Bacteroides</i> spp	Diminution
Pauvre en glucides	<i>Bacteroidetes</i>	Augmentation
Hypocalorique	<i>Clostridium</i>	Diminution (croissance limitée)
	<i>Mycobacterium avium paratuberculosis</i> et entérobactéries	Diminution
	<i>B. longum</i> sous espèce <i>longum</i> , <i>B. breve</i> et <i>B.thetaiotaomicron</i>	Augmentation
Sucres raffinés	<i>C. difficile</i> et <i>C. perfringens</i>	Augmentation
Végétarien	<i>E. coli</i>	Diminution
Riche en oméga 6	<i>Bacteroidetes</i>	Diminution
	<i>Firmicutes</i> , <i>Actinobacteria</i> et <i>Proteobacteria</i>	Augmentation
	δ - <i>Proteobacteria</i>	Augmentation
Graisse du lait animal	δ - <i>Proteobacteria</i>	Augmentation

D. Les Inhibiteurs de la pompe à proton :

Les IPP, font partie des médicaments les plus vendus au monde. Ils génèrent des coûts de santé importants. Face à un bénéfice thérapeutique indiscutable, leurs effets secondaires ont été récemment réévalués par des études de population.

Ils sont reconnus comme une cause d'altération de la flore intestinale. Nous en parlons plus précisément dans le paragraphe sur le clostridium difficile.

E. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :

D'autres études ont mis en cause certains médicaments pouvant aggraver les symptômes liés à l'infection par *Clostridium difficile* : il s'agit des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), qui sont pourtant parmi les médicaments les plus prescrits dans le monde (98 millions de prescriptions chaque année aux États-Unis). Or, les personnes âgées, plus sujettes aux complications graves lors d'une infection par *Clostridium difficile*, sont aussi les plus grosses consommatrices d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Une étude publiée le 8 janvier 2019 par une équipe composée de chercheurs des Universités de Nashville (Tennessee), du Michigan et de l'Arizona, confirme ce soupçon et alerte sur le phénomène.

Les AINS auraient une toxicité digestive entraînant un déficit en ATP causant des dysfonctionnements des jonctions serrées et donc augmenteraient la perméabilité intestinale.

F. Les autres médicaments :

Récemment, des travaux réalisés chez l'homme ont révélé des associations entre une prescription de certaines molécules comme la metformine, ou plus surprenant les antipsychotiques, et des altérations spécifiques de la flore digestive. (131)
(132)

VI. Les conséquences :

A. Le portage sain de bactéries multi-résistantes :

1. Dans la population citadine :

Une équipe de chercheurs français avait réalisé une étude en 2006, (133) où ils trouvaient que 0.6% de sujets sains habitant à Paris étaient porteurs d'EC-BLSE au niveau intestinal.

Pour évaluer l'évolution de ce taux, une deuxième étude identique à celle de 2006 a été réalisée en 2011.

Les études qui comparent le taux de colonisation du tractus digestif par une bactérie multi-résistante dans une population saine similaire et à un intervalle de temps de quelques années sont extrêmement rares. Considérant que de telles études sont importantes pour examiner les dynamiques de propagation de ces organismes dans la communauté, cette équipe française a déterminé le taux d'individus sains habitant à Paris et ses environs, et présentant des isolats de bactéries productrices de BLSE dans leurs intestins en 2006 et en 2011.

Pour cela, des sujets adultes en bonne santé qui visitaient le centre d'investigation préventives et cliniques (IPC) à Paris ont été recrutés en février-mars 2011, et des échantillons de selles ont été recueillis.

Parmi les 345 sujets inclus dans l'étude, 21 présentaient un portage fécal d'EC-BLSE, soit un taux de 6% (86% de CTX-M parmi les BLSE). Ce taux suit ceux rapportés cette année-là, avec 5.8% en Suisse, 6.4% au Japon et 7.3% en Tunisie.

Cette dramatique augmentation par 10 sur une période de 5 ans suggère fortement une dissémination rapide d'isolats producteurs de BLSE dans la communauté des environs de Paris. La propagation rapide et étendue des E. coli BLSE dans la population générale va probablement représenter un problème de santé publique majeure dans un futur proche.

Puisque la colonisation augmente fortement le risque d'infection, ces organismes vont probablement causer de plus en plus d'infections communautaires, en particuliers des infections du tractus urinaire.

En conclusion, les données rapportées par cette étude dénotent une tendance alarmante, en effet l'augmentation du taux de sujets sains avec un portage fécal d'*E. coli* BLSE sur une période de 5 ans (0.6% en 2006 à 6% en 2011, soit une multiplication par 10) suggère une large dissémination de ces isolats dans la communauté parisienne.

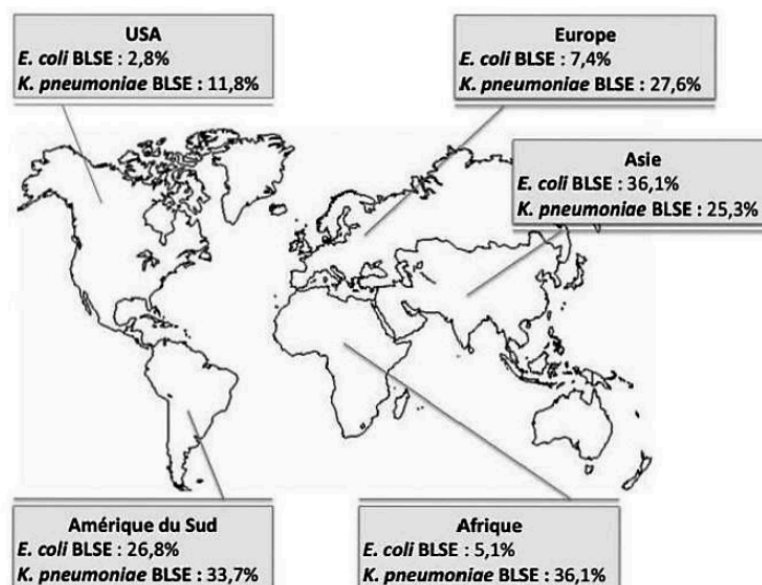
Figure 27 : Sensibilité aux antibiotiques des *E-coli* fécaux dominants et *E-coli* fécaux producteurs de BLSE.

Antibiotic	Number (%) of resistant isolates		P value
	ESBL Ec (n=21)	dominant Ec (n=321) ^a	
Nalidixic acid	8 (38)	39 (12)	0.003
Ciprofloxacin	6 (28.5)	13 (4)	0.0004
Co-trimoxazole	10 (48)	57 (18)	0.002
Fosfomycin	0	0	—
Gentamicin	3 (14)	6 (2)	0.013
Amikacin	0	0	—
Amoxicillin+clavulanic acid	3 (1.5)	19 (6)	0.14
Piperacillin+tazobactam	0	0	—
Imipenem	0	0	—

Ec, *E. coli*; ESBL Ec, ESBL-producing *E. coli*.
^aAmong the 345 included subjects, 24 had *Enterococcus* as the dominant population.

2. Lors des voyages :

Figure 28 : Prévalence des entérobactéries productrices de BLSE dans le monde. (98)



Étude d'une équipe suédoise en 2013 : (134)

Une étude suédoise de 2013 s'y est intéressée et à étudier l'acquisition d'E-BLSE durant le voyage, en se concentrant sur les facteurs de risque, la susceptibilité aux antibiotiques et les gènes codant pour une BLSE, afin d'évaluer le facteur de risque ayant l'impact le plus important sur l'acquisition de telles bactéries durant le voyage.

Description : Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, observationnelle, multicentrique, incluant des individus de plus de 18 ans s'étant rendus dans une clinique de vaccination (au département des maladies infectieuses) durant la planification d'un voyage de 3 mois maximum hors des pays de Scandinavie. Les participants ont dû fournir des échantillons fécaux et remplir des questionnaires avant et après leur voyage.

Un participant était défini comme porteur associé au voyage lorsqu'une E-BLSE était détectée dans l'échantillon fécal post-voyage, mais pas dans l'échantillon pré-voyage. Un participant était défini comme non-porteur lorsqu'aucune E-BLSE n'était détectée dans chacun des échantillons (pré- et post-voyage).

Sur un total de 226 participants, on a détecté une entérobactérie productrice de BLSE dans l'échantillon post-voyage de 68 individus ayant présentés des échantillons pré-voyage négatifs. Par conséquent, ces 68 individus ont été considérés comme des porteurs associés au voyage.

3. En fonction de la profession :

a) Vétérinaires :

Ces dernières années, des rapports concernant la colonisation et les infections par le SARM (staphylococcus aureus résistant à la methicilline) chez les animaux sont devenus de plus en plus fréquents. Les vétérinaires sont en première ligne vis-à-vis d'une éventuelle transmission du SARM de l'animal à l'homme, mais aussi de l'homme à l'animal, à l'instar des éleveurs, posant la question inquiétante sur le potentiel qu'ont ces animaux à devenir des réservoirs de SARM.

En 2005, une étude nord-américaine (135) s'est intéressée au problème de la transmission de SARM entre les chevaux et les hommes. Pour cela, une enquête a été mise en place concernant des rapports sur des infections cutanées apparues chez du

personnel travaillant au contact d'un poulain présentant ultérieurement une colonisation et une infection par le SARM communautaire.

Il s'agissait d'un poulain pur-sang âgé de 24h, hospitalisé pour l'évaluation et le traitement d'une insuffisance rénale aiguë et d'une septicémie, il était accompagné de sa mère.

Une partie de l'encadrement du poulain incluait le programme de surveillance « Foal Watch » qui consistait en une surveillance 24h sur 24 du poulain par des étudiants vétérinaires avec une rotation de l'équipe toutes les 4 heures.

Au sixième jour de son hospitalisation, l'isolement de SARM à partir d'écouvillons nasaux collectés à son admission, a été confirmé à la fois chez le poulain et chez sa mère. De ce fait, ils ont été isolés et des mesures de protection supplémentaires ont été mises en place pour tout contact avec la jument ou son poulain.

Sept jours après l'admission du poulain, il a été rapporté de manière anecdotique l'apparition de lésions cutanées chez certains membres du programme « Foal Watch ».

Les étudiants en question ont été contactés afin d'évaluer la présence ou non de ces lésions et de collecter des écouvillons nasaux ainsi que de l'aïne chez ceux souhaitant être dépistés pour une éventuelle colonisation par le SARM.

Les résultats de ce dépistage ont révélé que trois individus présentaient bel et bien des lésions cutanées à SARM.

Il s'agissait de trois jeunes femmes, deux d'entre elles n'avaient pas de pathologie sous-jacente et avaient été en contact avec le poulain au deuxième jour de son hospitalisation, la troisième présentait des lésions sur ses mains provenant d'un eczéma préexistant qui ont été surinfectées par le SARM.

En plus de ces trois individus cliniquement atteints, une colonisation par le SARM a été mise en évidence chez 10 des 103 personnes testées, comprenant quatre membres asymptomatiques du programme « Foal Watch » et six vétérinaires. Le personnel du programme « Foal Watch » a été exclusivement en contact avec le poulain colonisé, tandis que le personnel vétérinaire a travaillé avec beaucoup d'autres animaux dans l'hôpital. Tous les isolats prélevés – équins et humains – étaient indissociables les uns des autres via leur analyse par électrophorèse à champ pulsé (PFGE), ils ont été classés comme CMRSA-5 (Canadian epidemic MRSA clone 5).

Cela est cohérent avec d'autres rapports indiquant la prédominance du clone CMRSA-5 chez les chevaux et le personnel à leur contact. Le caractère indissociable des isolats équins et humains, l'échec de l'identification d'autres sources probables d'infection

des étudiants, l'identification d'une colonisation par le SARM chez la jument et son poulain à leur admission et l'absence de contact des membres du programme « Foal Watch » avec d'autres chevaux hospitalisés corrobore l'hypothèse que le personnel de « Foal Watch » a été infecté par le poulain.

Concernant les individus ne participant pas au programme de surveillance, étant donné la prédominance de CMRSA-5 chez les chevaux et l'infection nosocomiale présumée de cinq autres chevaux hospitalisés suivant l'admission de la jument et de son poulain, la possibilité que ces individus aient été colonisés par contact avec d'autres chevaux colonisés est clairement suggéré.

En conclusion, cette étude rapportant une transmission relativement étendue de SARM à partir d'un poulain au personnel vétérinaire suite à un contact de courte durée (4h seulement) étaye l'hypothèse que l'exposition professionnelle ou récréationnelle aux chevaux pourrait être un facteur de risque important de colonisation ou d'infection par le SARM communautaire. Au vu d'un risque de transmission zoonotique qui semble tout à fait réel entre hommes et animaux, des études supplémentaires sur cette transmission semblent requises. Ce risque doit être pris en compte lors de l'encadrement d'animaux infectés ou colonisés par le SARM, que ce soit à l'hôpital ou dans les élevages.

b) Chez les fermiers :

Ces dernières années, de nombreuses études ont été menées au sein de l'Union Européenne, et ont mis en évidence la présence de SARM chez l'animal, qui contaminent les personnes travaillant à leur contact.

La prévalence globale de SARM était de 15,9% chez les personnes vivants et travaillant dans un élevage de veaux, ce qui est une élévation forte par rapport à la prévalence dans la population générale hollandaise (estimée à moins de 1%). (98)

B. Le cas du clostridium difficile :

C'est un bacille Gram positif anaérobie strict, qui peut être sous une forme végétative, et sporulée, ce qui accroît inévitablement son potentiel de résistance.

Les spores peuvent vivre des mois sur des surfaces.

De plus il existe une grande variété de clone parmi les souches toxigènes, et elle est présente de façon ubiquitaire (environnement, clinique, animal).

On note une augmentation de l'incidence des ICD (infection à clostridium difficile) d'un facteur 3 à 8 en Amérique du Nord en 10 ans.

La bactérie est retrouvée en portage asymptomatique chez 3% de la population.

C'est la principale cause de diarrhée infectieuse. Le principal problème de ces infections sont les récurrences qui surviennent dans 25% des cas.

Les personnes les plus à risque de contracter une infection à C. difficile sont les personnes en milieu hospitalier, les personnes âgées, les personnes recevant un traitement antibiotique, les personnes sous chimiothérapie, ceux présentant une maladie sous-jacente grave, et les personnes sous inhibiteur de la pompe à proton (IPP).

Le rôle des IPP :

Pour déterminer si ceux-ci représentent également un facteur de risque associé à une infection par C. difficile, plusieurs études rétrospectives, cas-contrôles, ont été faites chez des patients hospitalisés et ambulatoires.

La plus importante, publiée dans le JAMA par Dial et coll. en 2005, a été basée sur le United Kingdom general practice research database (GPRD) (1994-2004). Sur une base de données de plus de 3 millions de patients, 1233 cas d'infection à C. difficile (patients de plus de 18 ans et n'ayant pas été hospitalisés dans l'année avant l'infection) ont été identifiés. Parmi ces patients, 442 avaient été exposés dans les 90 jours avant l'infection à un traitement antibiotique et 283 à un traitement IPP. Après ajustement pour l'âge, le sexe, les maladies gastro-intestinales dans les deux ans avant l'infection, les comorbidités et la consommation de médicaments (antibiotiques, aspirine et AINS), l'utilisation des IPP était un facteur de risque significatif d'infection à C. difficile (risque relatif ajusté 2,9 ; intervalle de confiance 2,4-3,4). Les autres facteurs de risque ressortant de cette étude étaient, comme attendu, les antibiotiques (risque

relatif de 4,5), mais aussi l'âge, le sexe féminin, la consommation d'AINS, l'insuffisance rénale, les maladies inflammatoires de l'intestin, les cancers et le fait d'être porteur de staphylococcus aureus méthicilline résistants (MRSA).

Le mécanisme physiopathologique qui pourrait lier la consommation des IPP aux infections à *C. difficile* mérite d'être encore exploré : colonisation gastrique accrue en relation avec l'augmentation du pH, effet direct médié par l'élévation de la gastrine, anomalie de la fonction immunologique associée aux IPP.

C. Les Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

Certaines bactéries dont on observe une diminution lors d'un Crohn, tout *particulièrement Faecalibacterium prausnitzii*, ont des propriétés anti-inflammatoires et on imagine que leur manque ait un rôle pathogénique. *F. prausnitzii* a des effets anti-inflammatoires sur des modèles cellulaires et des colites expérimentales. Qui plus est, les sujets chez lesquels son taux est le plus bas ont un plus haut risque de récurrence post-opératoire de la MC et un plus haut risque de rechute après arrêt des anti-TNF. (137) La protéine MAM (Microbial Anti-inflammatory Molecule), sécrétée par cette bactérie porte une partie de cette activité anti-inflammatoire. (138) *Akkermansia muciniphila* est une bactérie du phylum verucomicrobium. Son taux fécal est bas au cours des MICI et du syndrome métabolique, elle renforce la barrière épithéliale au niveau des jonctions serrées et n'a que très peu de pouvoir pro-inflammatoire sur les cellules épithéliales.

Certains pathogènes ou pathobiontes pro-inflammatoires tels que les *Escherichia coli* adhérents et invasifs (AIEC), *Mycobacterium avium paratuberculosis* ou des bactéries productrices de sulfures sont au contraire observés en plus grand nombre dans certains cas de MICI. (139) Ils peuvent alors manifester un effet pro-inflammatoire. Les AIEC sont détectés dans la muqueuse iléale de 36 % des sujets atteints de MC iléale vs 6 % des sujets sains. Ils ont une capacité invasive, sont capables de survivre et de se multiplier dans les macrophages sans induire leur mort, et entraînent une sécrétion de TNF-alpha.

Nextbiotix une jeune start-up innovante s'appuie sur les travaux précliniques prometteurs menés pendant dix ans sur la bactérie *Faecalibacterium prausnitzii* par ses trois chercheurs fondateurs : le professeur Harry Sokol, gastro-entérologue à l'hôpital Saint-

Antoine (AP-HP), le docteur Philippe Langella, microbiologiste et directeur de recherche à l'Inra, et Patrick Gervais, professeur émérite à AgroSup Dijon, pour s'attaquer plus efficacement aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin que les traitements actuels ciblant le système immunitaire.

D. Les allergies :

Aujourd'hui, en France, 25 à 30% de la population est victime d'allergies (12 à 15% des enfants sont atteints de dermatite atopique en France), qu'elles soient saisonnières ou persistantes, respiratoires, cutanées ou alimentaires. Un chiffre qui a doublé durant ces 20 dernières années.

Gênante au quotidien, particulièrement présente chez les enfants et les adolescents, l'allergie est un véritable fléau des temps modernes, qui découle notamment de nos modes de vie. Mais, elle a également un caractère héréditaire important.

Pour que l'allergie se déclenche, deux conditions sont nécessaires : une prédisposition génétique chez l'individu et une exposition à la substance allergène. La prédisposition génétique ou héréditaire à développer une allergie est généralement appelée atopie.

Processus allergique :

Le mécanisme de défense à l'allergie se déclenche en deux phases : la sensibilisation et la réaction.

- *La sensibilisation* a lieu dès que l'allergène entre en contact avec notre organisme pour la première fois. Nous sommes alors « sensibilisés » à celui-ci. Schématiquement, notre corps active des globules blancs (appelés lymphocytes Th2) qui eux-mêmes activent des lymphocytes B. Ces lymphocytes B libèrent des anticorps, les Immunoglobulines E (ou IgE) qui se fixent sur certaines cellules immunitaires (mastocytes « dits » sensibilisés) situées au niveau de la peau et des muqueuses.
- *La phase de réaction* (ou phase de déclenchement), allergène et système immunitaire se rencontrent pour la seconde fois. Lors de cette seconde exposition, les mastocytes libèrent des substances (histamine et molécules inflammatoires) qui provoquent la plupart des manifestations allergiques.

Des différences dans la composition du microbiote intestinal ont été observées entre des enfants vivant dans des pays présentant des incidences faibles versus élevées de

maladies allergiques, ainsi qu'entre enfants d'un même pays, mais présentant ou non des signes d'allergie.

Il a notamment été montré que le microbiote intestinal des enfants atopiques était moins riche en *Bifidobacterium* que celui des sujets témoins non allergiques. L'implication du microbiote intestinal a également été soulignée dans plusieurs études d'observation qui ont mis en évidence un lien entre une augmentation du risque de dermatite atopique, de rhinite allergique et d'asthme et l'utilisation d'antibiotiques à un âge précoce, comme vu précédemment au paragraphe VI-A-4 (Effet sur la flore en fonction de la précocité du traitement).

E. Les maladies métaboliques :

On l'a vu plus haut, dans une belle série d'expériences par Ridaura et al. des souris axéniques colonisés par les microbes fécaux obtenus à partir d'un être humain obèse présentaient un poids excessif alors que les souris dont le microbiote intestinal est issue d'un individu maigre sont restées maigre avec la même alimentation. Ces études animales montrent clairement que la colonisation microbienne intestinale et le contact avec les microbes indigènes dans la période néonatale est cruciale pour le développement immunitaire et métabolique normale.

Le professeur Patrice Cani et son équipe, de l'université catholique de Louvain, ont découvert une bactérie dont l'absence du microbiote est associée à l'obésité : *Akkermansia muciniphila*, et ce chez la souris et chez l'homme.

La présence d'*A. muciniphila* est associée positivement à un renforcement de la barrière de l'intestin, tant au point de vue de l'épaisseur du mucus que de la production de RegIIIγ. En revanche, au cours de l'obésité et du diabète de type 2, nous observons un déséquilibre de l'homéostasie énergétique, lipidique et glucidique. Ceci est associé à une moindre abondance d'*A. muciniphila* ainsi qu'une altération de la barrière intestinale (couche de mucus amincie et moindre production de RegIIIγ), une augmentation de la masse grasse, une inflammation métabolique (endotoxémie métabolique, infiltration de macrophages dans le tissu adipeux) et une insulino-résistance. Il a par ailleurs récemment été démontré que la présence d'*A. muciniphila* était associée à une tolérance au glucose normale, ainsi qu'à un phénotype mince et moins enclin à l'inflammation métabolique.

Une toute nouvelle étude publiée dans la revue Cell Reports menée par des chercheurs des universités de Paris (Inserm), McGill (Québec) et Kyoto (Japon), met en avant le fait qu'un composé produit par le microbiote, le 4-cresol aurait des effets protecteurs contre le diabète de type 1 et de type 2, notamment en stimulant la croissance des cellules bêta du pancréas qui produisent l'insuline.

Le 4-Cresol semble être un marqueur de résistance au diabète. On retrouve notamment des quantités plus faibles de 4-Cresol dans le sérum des personnes diabétiques que chez les non-diabétiques, explique François Brial, chercheur Inserm et premier auteur de l'étude.

En plus d'être produit par nos bactéries, le 4-Cresol se trouve également dans les aliments (aliments fumés, tomates, asperges, produits laitiers), les boissons (café, thé noir, vin), la fumée de cigarette (dont cela ne compense bien sûr pas les multiples effets nocifs), le bois et les eaux de surface et souterraines. Il peut être absorbé par ingestion, inhalation ou contact cutané, mais en trop grande quantité, il peut causer des irritations respiratoires ou affecter le foie.

F. Les cancers :

1. Le cancer colorectal :

L'équipe de gastroentérologie de l'hôpital Henri-Mondor AP-HP et de l'Université Paris-Est Créteil, dirigée par le Pr Iradj Sobhani, et l'équipe de l'Inserm et de l'Institut Pasteur U1202 « Unité de pathogénie microbienne moléculaire », dirigées par le Pr Philippe Sansonetti, ont montré qu'une dysbiose favorisait la survenue d'un cancer du côlon. Ils ont en effet montré que la transplantation de flore fécale de patients atteints d'un cancer colique chez la souris causait des lésions et des modifications épigénétiques caractéristiques du développement d'une tumeur maligne.

Ceci serait dû à certains métabolites microbiens.

Les acides gras à chaîne courte, l'acétate, le propionate et le butyrate réduiraient l'inflammation, tandis que les acides biliaires secondaires, l'acide désoxycholique et l'acide lithocholique causeraient des dommages à l'ADN.

Pour exemple, un déséquilibre du microbiote en faveur de certaines espèces (*fusobacterium*) augmenterait le risque de cancer colorectal.

2. Cancer du sein :

Une diminution de la diversité et de la composition du microbiote intestinal augmenterait le risque de cancer du sein.

En effet le microbiote intestinal agit directement sur le taux œstrogénique.

Des données recueillies chez l'animal montrent encore une augmentation de l'incidence et de la sévérité de tumeurs mammaires chez des souris soumises à des régimes antibiotiques fréquents. Ces données sont corrélées à une étude épidémiologique dans laquelle les femmes jeunes ayant reçues en moyenne plus de deux antibiothérapies par an ont un risque de cancer du sein supérieur aux autres.

Fait intéressant, Il existe des start-up qui proposent de congeler son microbiote avant une chimiothérapie, pour pouvoir la réimplanter ensuite comme la société « Microbiota as a therapy » fondée à Lyon en 2014.

G. Le cas de Maladie de la prématurité : entérocolite nécrosante.

La NEC est une maladie dévastatrice qui affecte principalement les nourrissons prématurés, dont la plupart sont de très faible poids à la naissance (TFPN). La NEC a fait l'objet de dizaines d'années de recherche, mais son étiologie reste mal comprise. Son incidence chez les nourrissons prématurés varie entre 3 et 15%, (140) (141) avec un taux de mortalité de 30% chez les nourrissons nécessitant une intervention chirurgicale. D'autres facteurs de risque en plus de prématurité sont l'allaitement artificiel et la dysbiose microbienne, l'immaturité intestinale, l'alimentation entérale, l'inflammation, l'ischémie locale, les lésions de reperfusion et le pic d'âge de développement de NEC est d'environ 29-32 semaines. (141) (142) (143) (144) (145) Nous n'avons pas appris à prévenir ou à traiter efficacement cette maladie, et elle continue de causer une grande mortalité et/ou morbidité. Plus le degré de prématurité de l'enfant est élevé, plus il risque de développer une NEC. Ainsi, le temps de la naissance à l'apparition de la NEC est inversement proportionnel à la longueur de la gestation. (146)

Les modèles animaux ont été développés dans le but d'être utilisé pour mieux comprendre la prévention, physiopathologie et traitement pour la NEC. Malheureusement, le tractus gastro-intestinal et le système immunitaire des animaux diffèrent des humains. Le plus souvent, les rongeurs et les porcelets sont utilisés pour modéliser la NEC. Chez les rongeurs, l'intestin est à un stade moins avancé du développement à

la naissance. Chez le porcelet le transfert des immunoglobulines dans le tube digestif a lieu après la naissance, alors que chez l'homme le transfert se fait la plupart du temps par le placenta.

L'utilisation d'antibiotiques pour « exclure la septicémie » a été la norme des soins dans le traitement des enfants nés avant terme. Des études récentes suggèrent un risque accru de NEC chez les nourrissons recevant un traitement antibiotique en l'absence de septicémie. Le risque de NEC augmente de manière significative si l'exposition aux antibiotiques se prolonge à plus de 10 jours. (147) Cette constatation a été confirmée par plusieurs autres études. (148) (149)

Des alternatives aux antibiotiques prophylactiques, tels que la thérapie bactériophage, pourraient se révéler être des solutions prometteuses. (150) (151)

Plusieurs études portant sur un nombre relativement faible de patients n'ont pas identifié les « bactéries responsables ». Nous avons trouvé dans les cas de NEC une augmentation de *gammaproteobacteria* et la diminution de *Firmicutes*, ainsi qu'un faible indice de diversité, avec des variations régionales de la charge *Bacteroidetes*. (152) (153)

Depuis 30 ans on sait que l'utilisation du lait maternel chez les nourrissons prématurés diminue l'incidence de la NEC. (154)

De nombreuses études supplémentaires soutiennent ce rôle protecteur du lait maternel, mais aucunes ne sont de nature prospective et / ou aléatoire. Le mécanisme par lequel le lait maternel confère une protection contre la NEC n'est pas entièrement comprise. Il est très probablement le résultat d'une communisation immunitaire, microbienne et nutritionnelles.

VII. Les solutions :

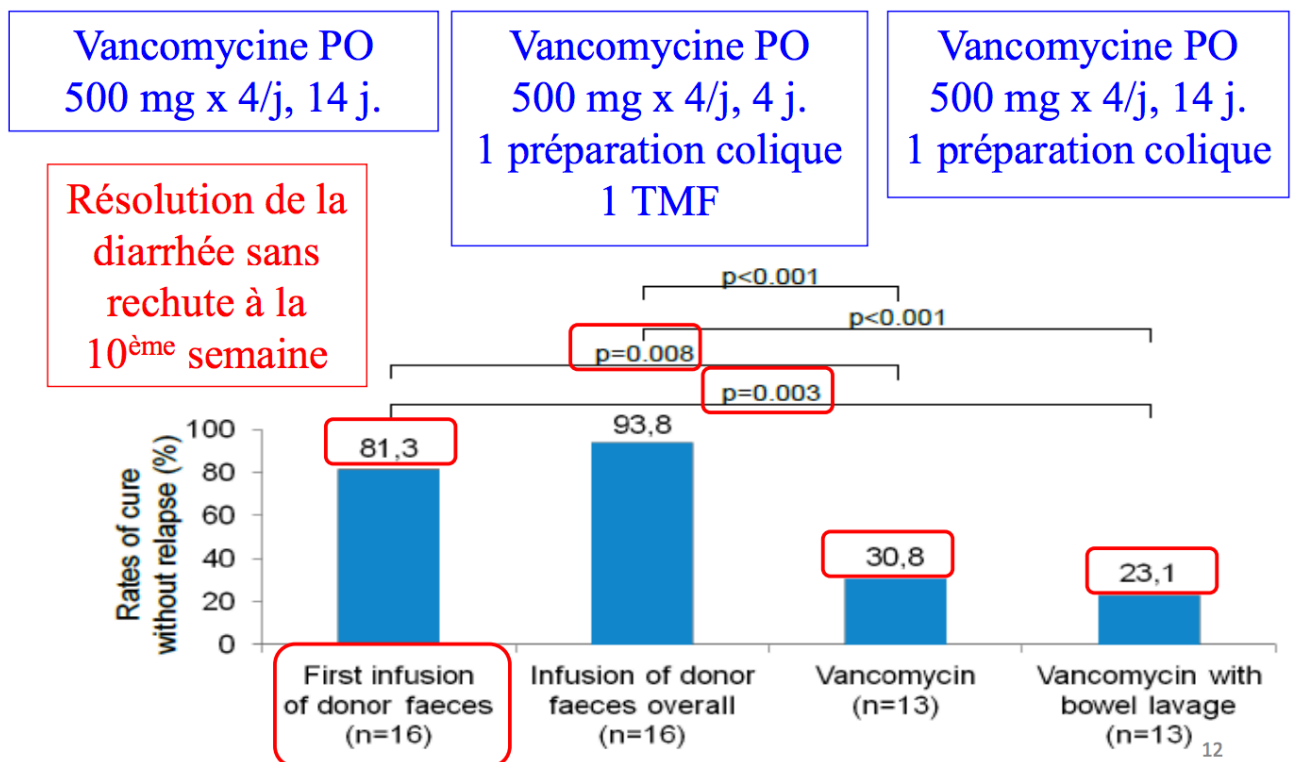
A. Transplantation de microbiote fécal :

Les premières traces de l'utilisation de la TMF remontent à la médecine chinoise du IV^e siècle pour le traitement des empoisonnements alimentaires et d'infections intestinales avec diarrhée.

C'est l'instillation de matières fécales d'un donneur sain dans le tractus gastro-intestinal d'un patient en vue de rééquilibrer la flore intestinale pour traiter une maladie spécifique. Pour le moment, la seule indication validée de la TMF est l'infection récidivante à *Clostridium difficile*.

TMF (transplantation microbiote fécal) et récurrences d'ICD :

Figure 29 : Une étude randomisée, contrôlée, prospective sur l'efficacité des TMF. (155)



Cette étude montre l'efficacité à court terme de la TMF, avec un taux de rechute à 10 semaines significativement plus faible avec la TMF par rapport à un traitement par vancomycine.

Mais qu'en est-il du long terme ?

Une autre étude multicentrique montre une efficacité au long court sans rechute avec un taux de guérison à 17 mois de 98% chez des patients symptomatiques depuis en moyenne 11 mois avant la TMF, et 74% de disparition de la diarrhée dans les 3 jours suivant la TMF. (156)

Choix du donneur :

Don dirigé : Donneur apparenté ; Conjoint ; Ami proche

Délai entre sélection du donneur et le don : 7 jours

Sélection du donneur sur 2 consultations (Gastro-entérologie, maladie infectieuse)

Questionnaire médical

Screening biologique : bon de prescription pré-remplis ; 1000 € / screening

Recueil d'un consentement car 3 échantillons (fécothèque/coprothèque) conservés 2 ans à – 80°C : selles brutes (screening, don), transplant

Le profil idéal serait (selon questionnaire et screening) :

Démographie :

Age : 18 – 65 ans

Pas de séjour à l'étranger (3 mois)

Pas de contact : milieu de soin ou milieu carcéral

Pas de comportements à risques (sexuels, piercing, tatouage, drogue) dans les 3 mois

Antécédents/Comorbidités :

Pas d'hospitalisation (3 mois)

Pas de traitement : immunosuppresseur ; ATB (3 mois) ; probiotiques (7 jours) ; transfusion (3 mois) • Pas de troubles digestifs aigus ou chroniques

Pas d'antécédent : maladie auto-immune systémique ; chirurgie digestive majeure ; fièvre typhoïde ; facteurs de risque de MCJ variant

Pas de : syndrome métabolique, IMC > 30

Screening biologique négatif pour :

Bactérien : syphilis, entéropathogène, BMR, Clostridium difficile

Viral : HIV, HAV, HBV, HCV, HEV, HTLV, PCR virus entériques

Parasitaire : anguillule, amibiase, cryptosporidies, Giardia

Discordance donneur (IgG +)/receveur (IgG-) : CMV ; EBV ; Toxoplasmose

Préparation du transplant en pharmacie centrale :

1. Traçabilité

Heure d'arrivée de la selle et heure de départ du transplant, Noms du donneur et du receveur

2. Préparation sous boîte à gants (7000 €)

3. Tenue : gants + surblouse + lunettes

4. Hygiène des mains par FHA avant et après le port des gants

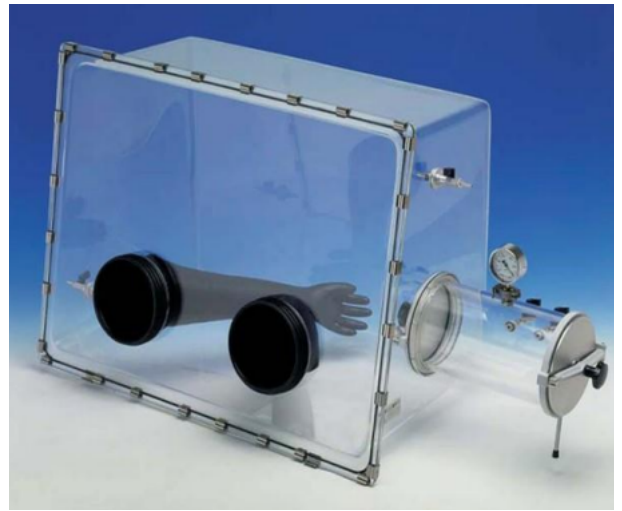
5. 100 à 150 g de selle : fraîchement émise, moulée, aspect macroscopique normal

6. Blender : solubiliser la selle dans 500 mL de sérum physiologique ⇒ Mélange homogène et liquide

7. Filtrat sans débris obtenu en versant le mélange sur une compresse de gaze pliée disposée sur un entonnoir en verre placé au-dessus d'un erlenmeyer.

8. Transvaser le filtrat dans une poche de nutrition entérale puis la glisser dans une surpoche opaque.

9. Placer la poche dans une caisse avec un pain de glace pour son transport à froid jusqu'au service de soin.



Le receveur :

Bilan biologique :

Bactériologie : coproculture (recherche E. coli entérohémorragique), sérologie H. pylori, sérologie syphilis

Virologie : Sérologies HIV, HCV, HBV, CMV (IgG), EBV (IgG)

Parasitologie : 1 examen parasitologique des selles, sérologie toxoplasmose

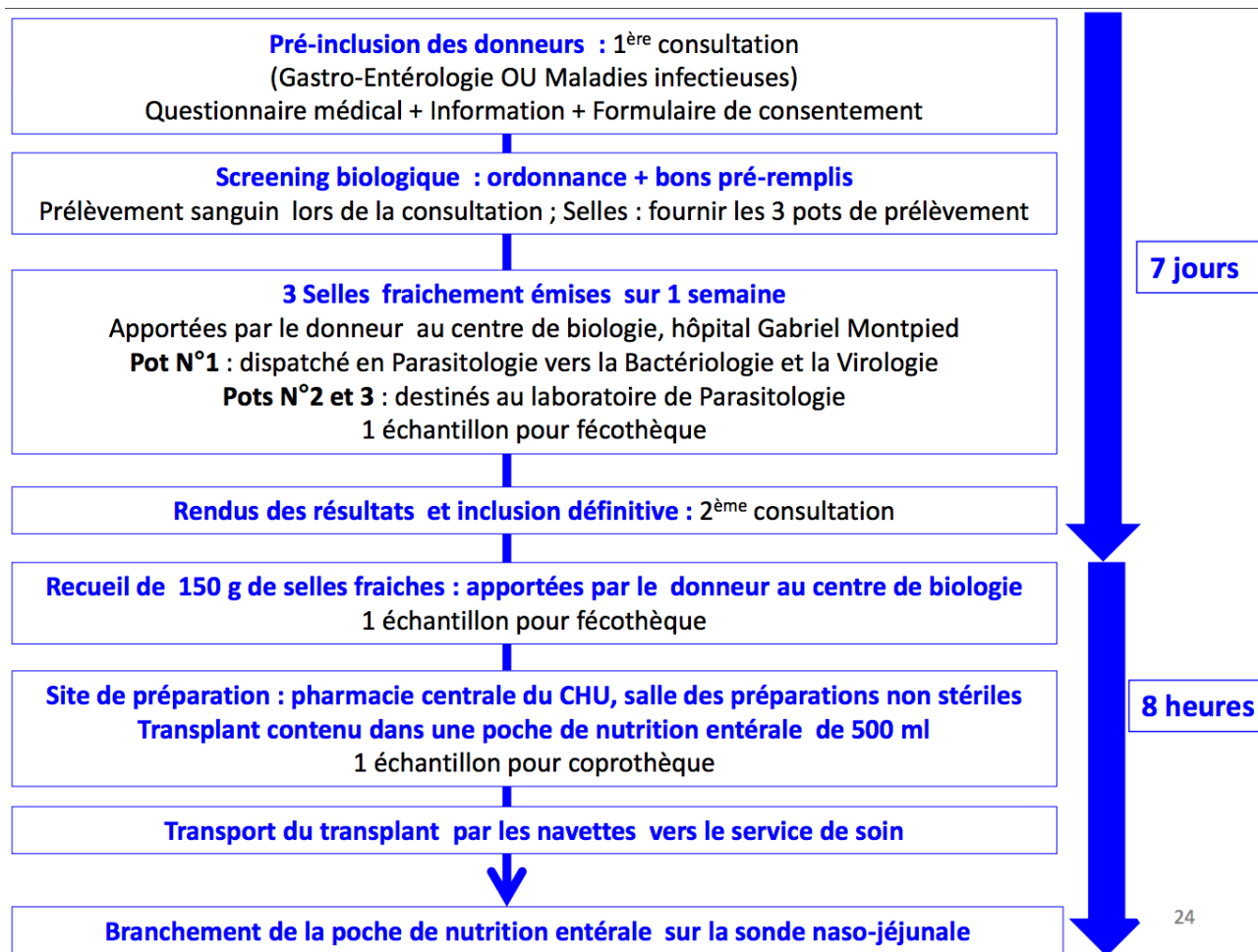
Exclusion laissée à l'appréciation médicale

Préparation du receveur : Vancomycine PO dans les 4 j. avant

Réalisation de la TMF par voie haute : sonde naso-jéjunale, pompe à nutrition entérale

Suivi du patient au moins 2 ans

Figure 30 : Résumé de la procédure de TMF. (157)



Il y a 2 écoles face à cette thérapie, car il n'y pas de séquençage de toutes les bactéries, et des bactéries pathogènes virulentes peuvent être ingérées. La réalisation d'une TMF est d'une grande complexité sur le plan logistique du fait de la grande variabilité inter- / intra-individuelle du microbiote, s'ajoutant la méconnaissance de la composition précise des selles. Des alternatives sont déjà à l'étude et la recherche est très active pour développer des microbiotes « artificiels » composés de bactéries cultivées en laboratoire et choisies pour leurs effets dans une pathologie donnée. L'efficacité de ce type d'approche devra être testée mais ses avantages théoriques sont ceux d'un produit contrôlé, stable et d'approvisionnement régulier.

B. Probiotique :

Selon l'OMS, on le définit comme un microorganisme vivant qui lorsqu'il est administré en quantité suffisante, exerce un effet bénéfique pour la santé de l'hôte.

Les probiotiques sont des bactéries ou des levures qui donc modulent la prolifération bactérienne de l'intestin. Les plus répandus sont le *Lactobacillus* et le *Saccharomyces cerevisiae*. Ils sont largement utilisés comme compléments alimentaires et comme médicaments dans le traitement et la prophylaxie des diarrhées. Ce traitement est normalement considéré comme sûr, toutefois plusieurs cas d'infections invasives ont été rapportés dans certaines populations.

On peut néanmoins les classer en 2 catégories, ceux dit de première catégorie, qui dérivent de la fermentation des produits laitiers, et ceux de deuxième catégorie, présent physiologiquement dans le tractus digestif, comme *Faecalibacterium prausnitzii* qui a des effets anti-inflammatoires, et qui est presque absente dans les MICI comme vu précédemment au chapitre VII-C (MICI).

Les probiotiques se cachent dans de nombreux produits :

Le yaourt, le fromage blanc, le babeurre (lait fermenté sans matière grasse), le kéfir (lait fermenté légèrement alcoolisé), la sauce soja, le miso, la choucroute fraîche.

Par exemple, sur les emballages des pots de yaourt, dans la liste d'ingrédients on peut lire leur nom. Ils existent 3 principales souches de bactéries : les lactobacilles (bactéries du genre *Lactobacillus*), les bifidobactéries (bactéries du genre *Bifidobacterium*) celles retrouvées dans les yaourts type bifidus et les streptocoques (bactéries du genre *Streptococcus*).

D'autre part, la levure de bière active que l'on retrouve notamment en pharmacie sous forme de comprimé ou dans les magasins bio sous forme de poudre est également de la famille des probiotiques (du genre *Saccharomyces boulardii*).

Les indications des probiotiques sont le syndrome de l'intestin irritable, les diarrhées post antibiotiques, les candidoses vaginales, les allergies, et le renforcement de la barrière intestinale, la prévention des mycoses vaginales, etc...

En pratique, les indications reconnues sont le traitement de la gastro-entérite notamment chez l'enfant en complément de la réhydratation orale, la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques et le transfert du microbiote fécal dans les infections récidivantes à *Clostridium difficile*. Pour le reste des indications, les notions de dose, de souche, de mode d'administration doivent être établies.

Selon une méta-analyse Cai et Al en 2018, la souche *Lactobacillus rhamnosus* GG de chez Pileje serait la plus efficace pendant l'antibiothérapie (60 études 9569 participants, 10 probiotiques testés (dont *S. Boulardii*). (158)

Biocodex, mise plutôt sur *S. Boulardii* CNCM I-745, qui a la particularité d'être insensible aux différents antibiotiques.

Ce qu'on peut retenir des différents probiotiques, c'est qu'il faudrait normaliser les études, car chaque laboratoire possède ses propres souches, avec ses propres dosages, et ses propres études. C'est leur statut de complément alimentaire qui le permet. Mais cela est difficile car on cherche de plus en plus à tendre vers une médication personnalisée, en fonction des sensibilités et pathologies de chacun ; ce que prône Pileje qui du coup possède une gamme extrêmement riche.

La bactérie *Akkermansia muciniphila* :

Une étude d'une équipe de recherche de l'Université catholique de Louvain a mis en lumière cette bactérie :

Leurs résultats suggèrent qu'*Akkermansia muciniphila* est un candidat potentiel dans le traitement de l'obésité et du syndrome métabolique. Son administration diminue en effet le développement de l'obésité, ainsi que du diabète de type 2 et des perturbations de la barrière intestinale, chez la souris.

L'effet protecteur d'*A. muciniphila* repose notamment sur la reconnaissance de la protéine Amuc_1100 par le récepteur TLR2 (*Toll-like receptor 2*). Plusieurs études montrent qu'*A. muciniphila* peut renforcer la barrière intestinale en augmentant la production de mucus et de peptides antimicrobiens, ainsi que l'expression de protéines de jonctions serrées. Ceci se traduit par une diminution de la translocation des lipopoly-

saccharides (LPS) depuis l'intestin vers la circulation sanguine, diminuant ainsi l'inflammation associée à l'obésité. L'administration d'*A. muciniphila* permet également de corriger la dyslipidémie induite par un régime riche en graisses.

C. Prébiotiques :

Ceux-ci ont la propriété d'accroître la croissance et l'activité des probiotiques, ils sont par définition le substrat des probiotiques.

On peut également parler de symbiotiques, c'est l'association de probiotiques et de prébiotiques.

Il y a plus de 20 ans, une classe de composés, appelée prébiotiques, était reconnue pour sa capacité à manipuler le microbiote de l'hôte. Les fructanes (fructo-oligosaccharides (FOS) et inuline) et les galactanes (galacto-oligosaccharides (GOS)) entrent dans cette catégorie, leurs effets agissant par l'enrichissement de *Lactobacillus* et/ou *Bifidobacterium spp.* (159)

Les fructo-oligosaccharides sont des substances composées de deux sucres, le glucose et le fructose. Les fructo-oligosaccharides ne sont pas assimilables par l'organisme mais sont digérés par la flore intestinale.

FOS et GOS dominent actuellement la catégorie des prébiotiques, comme en témoignent de nombreuses études sur leur effets prébiotiques. (160)

Le concept de prébiotiques a été lancé pour s'appuyer sur le concept probiotique, dont la définition la plus largement acceptée a été proposée en 2001 et réaffirmée en 2014. Le terme de « substrat » a été choisi pour désigner une substance sur laquelle ou à partir de laquelle un organisme tire son alimentation (par exemple, par dégradation du substrat par fermentation). Ce terme correspond au mot « utilisé » et implique « pour la croissance par nourriture », excluant donc les micro-organismes viables et les antibiotiques en tant que prébiotiques.

Les prébiotiques ciblent les microbiotes associés aux humains et aux animaux dans le but d'améliorer la santé. Ce sont des substrats non viables qui servent d'éléments nutritifs aux microorganismes utiles hébergés par l'hôte, y compris les souches probiotiques administrées et les microorganismes indigènes (résidents).

Bien que de nombreux microorganismes soient capables de décomposer un substrat donné, c'est l'avantage santé résultant pour l'hôte du fait de son utilisation sélective par les microorganismes qui lui permet d'être qualifié de probiotique. Le mécanisme effectif de conférer un avantage pourrait également être influencé par les produits métaboliques microbiens. En tant que tels, les modifications du microbiote et les métabolites doivent être étudiés, ainsi que les effets sur la santé.

Ainsi, les prébiotiques diffèrent de la plupart des fibres alimentaires telles que les pectines, la cellulose et les xylanes, qui favorisent la croissance d'une grande variété de microorganismes intestinaux.

Un prébiotique ne devrait pas être métabolisé, mais plutôt déclencher un métabolisme en faveur de micro-organismes favorables à la santé de l'hôte. (160)

Les prébiotiques actuellement établis sont à base de glucides, mais d'autres substances telles que les polyphénols et les acides gras polyinsaturés convertis en acides gras conjugués respectifs pourraient correspondre à la définition actuelle si les preuves étaient suffisantes pour affirmer leur effet bénéfique sur la santé de l'hôte cible.

1. Les principales caractéristiques d'un prébiotique sont donc les suivantes :

- Non digestible par les enzymes endogènes de l'intestin humain.
- Fermenté sélectivement par genre/espèce spécifique de microbiote intestinal résident.
- Son effet est une augmentation ciblée de bactéries spécifiques conférant les bénéfices pour la santé de l'hôte.

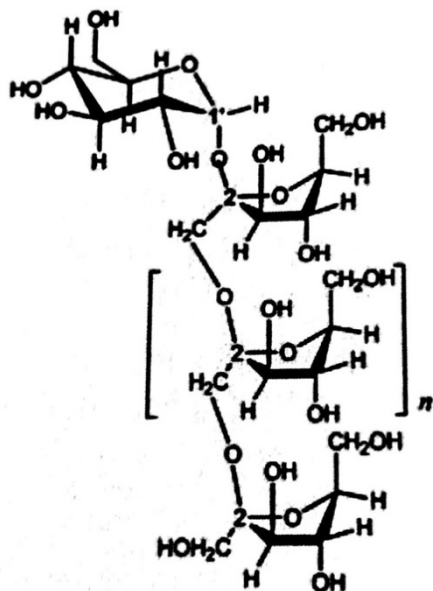
2. Description des principaux probiotiques :

Les fructo-oligosaccharides (FOS) et les galacto-oligosaccharides (GOS) constituent les deux principales classes de prébiotique.

Les fructo-oligosaccharides ou fructanes de type inuline sont des polymères de fructose liés par des liaisons β - 2,1 avec un glucose terminal lié à α .

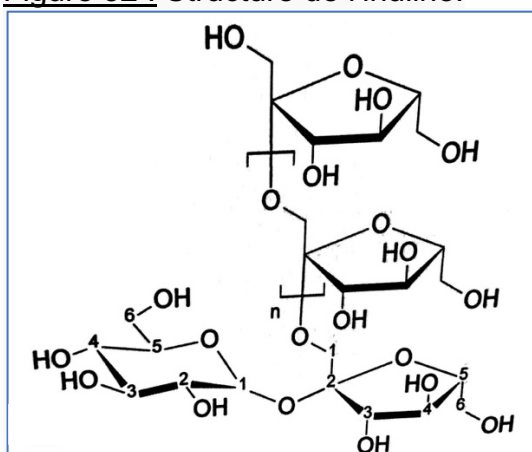
Les chaînes plus longues sont l'inuline (degré de polymérisation 2-60) et les chaînes plus courtes sont les oligo-fructose / fructo-oligosaccharides 5FOS (Degré de polymérisation 2-8).

Figure 31 : Structure générale d'un fructo-oligosaccharide (n étant le nombre de monomère de fructose).



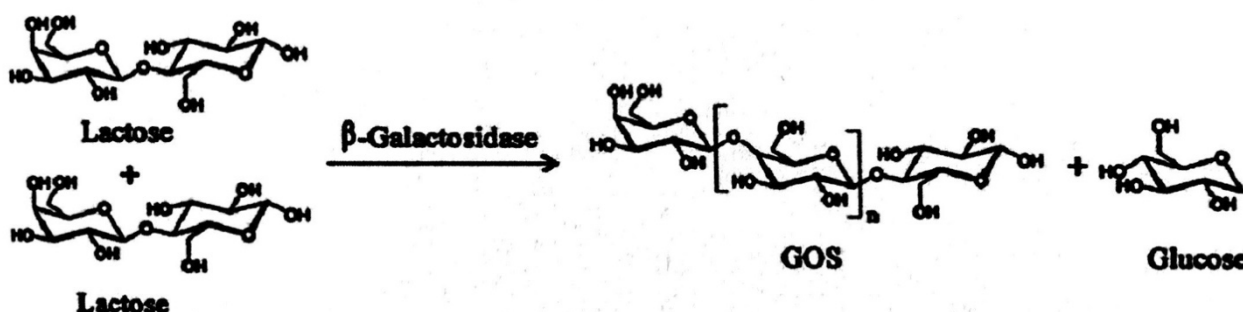
Des fructanes de type inuline peuvent être extrait de plantes et obtenus par hydrolyse partielle d'inuline ou synthétisés par voie enzymatique à partir de saccharose (FOS). Il a été démontré dans diverses études qu'il favorisait la croissance des bifidobactéries, des Bactéroïdes et des lactobacilles. (161)

Figure 32 : Structure de l'inuline.



Les galacto-oligosaccharides sont des polymères de galactose avec un monomère de glucose terminal. Les GOS, appelés β -GOS, ont un glucose terminal lié- β et sont commercialement produits en utilisant l'activité enzymatique transférase des β -galactosidase sur le lactose (degré de polymérisation 2-8). Celles-ci diffèrent du type de GOS communément trouvé dans les plantes telles que les haricots et les légumineuses constitués de galactose lié à l' α , de glucose lié à l' α et le fructose terminal lié à la β (par exemple raffinose, stachyose et verbascose) en raison des trois types de liaisons dans le GOS végétal. Ils peuvent être fermentés par n'importe quelle bactérie possédant l'une des trois enzymes capables de le digérer, ce qui explique pourquoi il a été démontré in vitro que le GOS végétal est moins sélectif pour la croissance bactérienne spécifique que le β - GOS. La recherche prébiotique est donc largement axée sur le β -GOS, qui favorise spécifiquement la croissance des bifidobactéries. (161)

Figure 33 : Réaction enzymatique simplifiée permettant de produire un GOS à partir du lactose en utilisant une β - Galactosidase.



L'une des principales différences est le degré de polymérisation (DP) qui peut avoir un impact significatif sur l'emplacement de la fermentation ; par exemple, les fructanes à DP faible et élevé sont davantage fermentés dans le colon proximal et distal respectivement. (162)

Figure 34 : Description des oligosaccharides les plus couramment utilisés et leur méthode d'obtention. (162)

Type	Composition	Méthode d'obtention	Degré de polymérisation
Inuline native	β (2–1) Fructans	Extraction à partir de plante riche en inuline, comme la racine de chicorée	2–60 Moyenne : 9–12
lc-Inuline (lc-FOS)	β (2–1) Fructans	Produit depuis l'inuline native venant de la racine de chicorée	10–60 Moyenne : >21
sc-Inuline	β (2–1) Fructans	Produit depuis l'inuline native venant de la racine de chicorée	2–10
Oligofructose (FOS)	β (2–1) Fructans	Dégradation enzymatique de l'inuline venant de la racine de chicorée ou d'une autre plante	2–10 Moyenne : 4
sc-FOS	β (2–1) Fructans	Synthèse enzymatique à partir du saccharose	sc: 3–5
GOS	Chaîne de galactose avec un glucose en position terminale	Produit par réaction enzymatique à partir du lait	sc: 2–8 Moyenne : 3

3. Les prébiotiques dans l'alimentation :

Bien que notre régime alimentaire comprenne divers matériaux végétaux contenant des FOS et de l'inuline : les oignons, les tomates, les poireaux, l'ail, la banane, les asperges, les artichauts, les pissenlits, les racines de chicorée, l'orge, le seigle, c'est la chicorée (*cichorium intybus*) que l'on utilise essentiellement, ou l'inuline est extraite des racines fraîches.

Contrairement au FOS et à l'inuline, les GOS ont une origine laitière, et sont produites par conversion enzymatique du lactose à l'aide du β -galactosidase. (Voir schéma plus haut) Ils sont donc naturellement retrouvés dans les aliments fermentés comme les yaourts et le babeurre, et bien sûr dans le lait maternel.

Les polyphénols végétaux constituent une classe de composés pouvant également répondre aux critères des prébiotiques, bien que de nombreuses études supplémentaires soient nécessaires.

On estime que 90 à 95% des polyphénols alimentaires ne sont pas absorbés dans l'intestin grêle et atteignent donc le colon où ils subissent une biotransformation importante par le microbiote colique. De plus en plus de preuves indiquent que les avantages pour la santé associés à la consommation de polyphénols dépendent de l'utilisation microbienne et des métabolites produits, plutôt que des composés d'origine.

(160)

4. Effets des prébiotiques sur l'hôte :

Les effets des prébiotiques sur la santé évoluent, mais ils présentent actuellement des avantages pour le tractus intestinal (inhibition des agents pathogènes, stimulation immunitaire), le système cardiovasculaire (réduction des taux de lipides sanguins, effet sur la résistance à l'insuline), la santé mentale (métabolites qui influence la fonction cérébrale, l'énergie et la cognition) et les os (la biodisponibilité minérale).

Figure 35 : Récapitulatif des pathologies ou phénomènes physiologiques étudiés ainsi que leurs prébiotiques associés. (159)

Pathologie ou phénomène physiologique	Prébiotique étudié
Métabolisme : surpoids et obésité, diabète type 2, syndrome métabolique, dyslipidémie, inflammation	Inuline, GOS, FOS
Satiété	FOS
Stimulation des bactéries intestinales produisant des neurotransmetteurs	GOS
Amélioration de l'absorption de calcium et autres minéraux / santé osseuse	Inuline, FOS
Amélioration de l'état de la peau et de l'érythème	GOS
Allergies	FOS, GOS
Maladie inflammatoire de l'intestin	Inuline, lactulose
Infections urinaires	GOS
Transit intestinal et colique du nourrisson	GOS, FOS
Infections et réponse vaccinale	FOS, GOS, polydextrose
Entérocolite nécrosante chez les nourrissons	GOS, FOS
Troubles fonctionnels intestinaux	GOS
Diarrhée du voyageur	GOS
Constipation	Inuline, lactulose
Immunité chez les personnes âgées	GOS

Les bénéfices pour la santé peuvent inclure la modulation de l'immunité par l'augmentation des immunoglobulines spécifiques à l'intestin et des interleukines immuno-régulatrices, ainsi qu'une réduction des interleukines inflammatoires. Les avantages pour la santé incluent également la production d'acides gras à chaîne courte et de lactate

qui réduisent le pH luminal, ce qui peut jouer un rôle important dans la prévention de la colonisation par des bactéries entéro-pathogènes sensibles aux acides.

Les effets immuno-modulateurs des fructanes de type inuline et des prébiotiques GOS ont été étudiés chez l'homme. Chez des humains en bonne santé, les fructanes de type inuline modulent de nombreux marqueurs immunitaires intestinaux dans de nombreuses études. Les IgA fécales sont augmentées, les plaques de Peyer expriment des taux supérieurs d'IL-10 et d'INF- γ , et l'activité des cellules immunitaires dans la rate est élevée. Il a également été démontré que β -GOS avait un impact sur la fonction immunitaire. (159)

Nous avons déjà vu que dans de nombreuses maladies comme la maladie de Crohn, nous avons une diminution de la diversité bactérienne, et diminution des bifidobactéries, la diminution du ratio *bacteroides/Firmicutes* et la diminution de *Faecalibacterium prausnitzii*. Cependant, il a été prouvé que les régimes riches en produit à base de plante et notamment de fibres alimentaires et qui seraient donc riches en oligosaccharides naturels non digestibles, ont un impact sur le microbiote intestinal.

2 études comparant un régime occidental à un régime rural africain chez des adultes et des enfants ont montré qu'un régime riche en fibres dans les populations africaines était associé à un ratio plus élevé de *Bacterioïdes* (plus du double chez les enfants et 4,7 fois chez les adultes) et une plus forte teneur en butyrate dans les selles. (159)

Dans l'étude chez les adultes, cela a été associé à des concentrations inférieures pour les marqueurs de prolifération associés à l'inflammation et au cancer.

L'effet d'un régime riche en fibres sur le microbiote intestinal n'est pas spécifique et, par conséquent ne correspond pas à la définition de prébiotique en tant que tel. Toutefois, les avantages potentiels pour la santé ne doivent pas être négligés.

5. Études chez l'enfant né à terme :

Dans une étude randomisée réalisée en double aveugle, (c'est-à-dire que l'on a un groupe témoin qui recevra le placebo et un autre la formulation à base de prébiotique), on s'est intéressé à 3 types d'effets : gastro intestinale, allergique, et extra intestinale.

Pour les troubles gastro-intestinaux, on s'intéresse aux coliques avec régurgitation, constipation et aux caractéristiques générales des selles.

a) Étude sur les coliques du nourrisson avec régurgitation et/ou constipation :

L'étude Savino et al de 2006 (163) a été réalisée en rassemblant deux constats. Tout d'abord, la flore intestinale des nourrissons sujets aux coliques est différente de la normale. En effet, elle contient plus de *Lactobacillus breve* et *Lactobacillus Lactis Lacis* qui pourrait être à l'origine du météorisme et de la distension abdominale observés.

On a ainsi pensé que moduler la flore du nourrisson via son alimentation pourrait régler ces troubles gastro-intestinaux.

Début des années 2000, la recherche sur les oligosaccharides dans l'alimentation infantile commençait à voir le jour. On soupçonnait leur effet prébiotique mais les recherches manquaient.

En ce qui concerne l'étude en elle-même, la durée de supplémentation (14 jours) est l'âge de l'enfant (0 à 4 ans) s'explique par la pathologie en elle-même. Les crises de colique interviennent plusieurs fois par jour et plusieurs fois par semaine mais sur une durée ne dépassant pas 15 jours et chez les nourrissons de moins de 4 mois.

Le siméticone, ayant une capacité à réduire les gaz intestinaux, a été suggéré en tant que traitement mais il s'est avéré inefficace lors des essais cliniques. Il est donc employé ici comme placebo.

On note ici une diminution pertinente de la fréquence des crises de coliques à 7 et à 14 jours chez le groupe prébiotique.

Huit ans plus tard, l'étude Giovannini et al de 2014 (164) propose de tester uniquement les GOS. Là aussi, on constate une diminution du nombre de crises de colique ainsi qu'une augmentation de *bifidobacterium*.

b) Étude sur la constipation fonctionnelle chronique du nourrisson :

Il faut savoir qu'avant l'âge de 1 an, jusqu'à 25% des visites chez le pédiatre sont dues à une constipation et on estime que 40% des enfants de moins de 6 mois ont eu au moins une fois des symptômes liés à une constipation. (165)

Kokke et Al en 2008 :

Dans cette étude, on compare des fibres aux prébiotiques.

Les fibres alimentaires ont une capacité de rétention d'eau qui stimule le péristaltisme en augmentant le volume fécal et stimule le colon pour faciliter la défécation.

Le mélange de différentes fibres a pour but d'agir tout au long du colon alors que le lactulose n'agit que dans le colon proximal.

On note une amélioration de l'état des selles pour toutes les études. Elles étaient plus molles chez le groupe prébiotique.

Cependant, les différences à la défécation n'étaient pas significatives : les fréquences de défécation et les douleurs abdominales sont restées les mêmes pour les groupes prébiotiques et placebo.

Dans une étude de Souza et al. on remarque cependant un temps de transit moins long chez le groupe prébiotique. (165)

En ce qui concerne la durée des études, elle n'a pu être allongée due au grand nombre d'abandon, car les parents n'ayant pas vu d'améliorations au bout de quelques jours ont arrêté.

Dans d'autres études on voit que le groupe prébiotiques, comparé au groupe placebo/lait standard mais également rajouté en comparaison avec un groupe de référence : les enfants allaités, qui constituent le Gold standard.

On remarque que les selles des enfants allaités par exemple sont riches en *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* et qu'elles sont pauvres en *Clostridium*.

Elles sont également plus molles et ont un pH plus bas que les selles des enfants nourris au lait artificiels. (166) (167) (168)

Dans d'autres études de 2008 à 2012, un constat revient : le groupe prébiotique se rapproche plus du groupe de référence (lait maternel), que du groupe placebo/lait artificiel en ce qui concerne les paramètres décrit précédemment.

Les similitudes se retrouvent en ce qui concerne la présence des groupes *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, elles sont moins flagrantes en ce qui concerne les taux de *Clostridium*. (159)

c) Étude sur les effets extra digestifs, comme les manifestations allergiques type eczéma, dermatite atopique, l'asthme et les infections respiratoires :

Les résultats sont contradictoires avec d'un côté soit des résultats positifs et une amélioration prouvée lors d'introduction de prébiotiques et d'un autre côté aucune différence significative.

Sur 6 études 2 ont vu le nombre de manifestations allergiques et d'infections diminuer significativement et 1 a vu son nombre de cytokines pro-inflammatoires diminuer. Cependant les 3 autres études n'ont vu aucune différence significative entre les groupes prébiotiques et les groupes standard pour ces paramètres.

On ne peut donc pas affirmer que l'administration de prébiotique durant la première année de vie diminue les manifestations allergiques et les infections.

d) Étude sur l'efficacité des prébiotiques chez les prématurés :

Le lien entre microbiote et neurologie est établi depuis longtemps déjà. Or lors d'une naissance prématurée on sait que la maturation neurologique du fœtus est altérée.

De façon générale, le développement du nourrisson sera ralenti par les nombreuses infections et inflammations dues à cet environnement extra utero auquel il n'est pas adapté.

Les études se sont donc intéressées aux probiotiques et à leur capacité soupçonnée de moduler le système immunitaire et de diminuer le risque infectieux. L'idée était de rajouter des prébiotiques à l'alimentation des prématurés dès les premiers jours hors de l'utérus.

Les résultats des études sont mitigés : Une étude (luoto et al. en 2014) (169) rapporte une diminution des infections respiratoires due à l'ajout de prébiotique quand une autre (Niele et al., en 2013) (170) ne voit aucune différence significative.

Quant aux effets gastro-intestinaux des prébiotiques sur les prématurés, les résultats ressemblent à ceux des enfants nés à terme.

En effet, l'ajout des prébiotiques permet d'avoir des selles plus molles avec un pH plus bas se rapprochant des enfants allaités et d'étude de Pärtty et al . en 2013 (171) soupçonne un lien positif entre colique et prébiotique.

e) Conclusion sur les prébiotiques chez l'enfant :

Les études fournissent une évaluation incomplète des propriétés prébiotiques des versions synthétisées d'HMO.

La grande majorité des études sont axées sur l'inuline, les FOS et les GOS.

De façon générale, l'un des principaux effets de l'inuline, des FOS et des GOS est que, même consommé en petite quantité (0,24 à 0,8g/100ml de préparation pour nourrisson ou 1,5 à 5g/ jour chez les jeunes enfants) la croissance de *Bifidobacterium* et les espèces de lactobacilles sont stimulées. (159)

Pour les manifestations allergiques, et les infections, les résultats sont contradictoires et ne permettent de poser une affirmation.

Des études randomisées avec de plus grands échantillons seraient également souhaitables. Les périodes étudiées sont également souvent trop courtes et le suivi n'est jamais allé plus loin que les premières années de vie.

De plus il n'y a jamais d'uniformisation des formulations prébiotiques utilisées. Cela constitue un biais non négligeable, chaque étude utilise différents prébiotiques avec différents dosages.

Dans certaines études il faut déterminer si les effets sont seulement dû aux prébiotiques, car exemple, on associe souvent l'acide palmitique qui est retrouvé dans le lait infantile, or celui-ci diminue la quantité de calcium stéarate dans l'intestin ce qui peut entraîner une modification des selles.

La place des prébiotiques est donc encore en questionnement : en traitement ? en complément ? en prévention ? quelle durée ? quel dosage ? à quel âge ?

f) Les probiotiques lors des chimiothérapies et radiothérapies :

La modification du microbiote (Lactobacillus, Bifidobacterium) atténue les troubles digestifs lors des chimiothérapies.

L'Inuline, diminue les dysplasies et l'apparition de polypes coliques chez les souris par diminution de la concentration de TNF α .

On note également une diminution de la toxicité de la radiothérapie.

D. Post-biotiques :

Les post-biotiques sont des composés bioactifs fonctionnels, générés dans une matrice pendant la fermentation, qui peuvent être utilisés pour promouvoir la santé. Le terme post-biotiques peut être considéré comme un terme générique pour tous les synonymes et termes associés de ces composants de fermentation microbienne. Par conséquent, les post-biotiques peuvent inclure de nombreux constituants différents, notamment des métabolites, des acides gras à chaîne courte (AGCC), des fractions de cellules microbiennes, des protéines fonctionnelles, des polysaccharides extracellulaires (EPS), des lysats cellulaires, de l'acide téichoïque, des muropeptides dérivés du peptidoglycane et des structures de type pili. L'expression postbiotique est également un terme assez nouveau dans le domaine des « -biotiques ». S'il existe un consensus sur les définitions des pré- et pro-biotiques, ce n'est pas encore le cas pour les postbiotiques.

E. La phagothérapie comme alternative à l'antibiothérapie :

La phagothérapie, inventée à Paris par Félix d'Hérelle il y a 100 ans, a quasiment disparu en France. Cette médecine consiste à utiliser des phages (des virus dirigés contre les bactéries), des prédateurs naturels des bactéries, pour lutter contre des infections. La phagothérapie est intéressante pour de nombreuses pathologies : infections urinaires, staphylocoques dorés, maladies nosocomiales, infections respiratoires, ostéo-articulaires, gynécologiques...

Les préparations de phages ont longtemps été présentes en France et étaient toujours inscrites dans le Vidal au début des années 1970. Aujourd'hui, les phages sont absents de la pharmacopée européenne, mais toujours utilisés dans des pays de l'ancien bloc

soviétique, comme la Géorgie et la Russie. C'est pourquoi des patients occidentaux font parfois le voyage jusqu'à Tbilissi, la capitale de la Géorgie, pour se faire soigner au centre de phagothérapie Eliava.

Il y a des freins réglementaires et le problème de la production des phages. La façon dont on les produit en Géorgie ne serait pas acceptable en France. C'est pour cela que l'entreprise française Pherecydes met en place un mode de fabrication qui respecte la réglementation européenne.

F. Les conseils hygiéno-diététiques :

1. Recommandations pour favoriser la diversité du microbiote intestinal :

(172)

1. Concevoir les repas à partir des plantes : légumes, fruits, grains entiers et légumineuses.
2. Veiller à consommer au moins de 50 à 55 g de fibres par jour.
3. Inclure au moins de 5 à 8 g de prébiotiques à base de plantes ou d'origine laitière par jour. (Fibres et polyphénols)
4. Ajouter à l'alimentation des aliments fermentés ou probiotiques. Mastiquer et manger lentement, ne pas manger de trop grosses quantités de nourriture.
5. Éviter la viande rouge, les sucres simples, les produits laitiers riches en matières grasses, les aliments frits et les additifs alimentaires. (Émulsifiants, agents de charges, conservateurs)
6. Limiter la consommation de matières grasses, surtout si la personne fait du diabète de type 2 ou êtes à risque.
7. Prendre des antibiotiques uniquement lorsque c'est nécessaire (proscrire l'automédication antibiotique encore trop présente), éviter les produits traités par des pesticides, limiter les antiacides, et utiliser des probiotiques en prévention des diarrhées lors de la prise d'antibiotiques, comme l'Augmentin, la Pyostacine, etc...

Une étude récente faite en Europe, (172) avec plus de 1000 individus, nous renseigne sur ce qui va favoriser une bonne diversité. Les boissons sucrées, les jus, les aliments riches en gras, en sucre, en sel, trop de bière, de pain blanc, des produits laitiers trop riches, diminuent la diversité. La surconsommation de calories n'est pas non plus favorable.

Il faut plutôt manger des fruits et des légumes, des grains entiers (qui contiennent des prébiotiques), des produits laitiers fermentés comme du yaourt et du fromage, du thé et du café.

Le vin rouge, en petite quantité n'est pas à proscrire car qui contient des composés polyphénoliques qui peuvent favoriser les bactéries anti-inflammatoires.

Le régime méditerranéen plaît au microbiote. Le régime boréal, à base de petits fruits (bleuets, fraises, framboises, canneberges), de tubercules (topinambour, panais, betterave, etc.) et de grains entiers est également à mettre en avant.

2. Savoir reconnaître une dysbiose :

- Ballonnements intestinaux
- Gaz nauséabonds
- Selles défaites
- Haleines putrides
- Crampes abdominales

VIII. Conclusion :

Nous l'avons vu, la résistance à la colonisation met en jeu deux acteurs principaux : les bactéries et les cellules humaines qu'elles soient épithéliales ou immunitaires.

Les bactéries du microbiote s'installent dès la naissance, peut-être même avant, et chaque évènement de la vie modifie sa composition. Bien que la composition générale soit assez proche d'un individu à un autre, la population secondaire est extrêmement variée. A tel point que le microbiote constitue une carte d'identité génétique des individus.

Pourtant l'équilibre entre bactéries pathogènes et bactéries commensales bénéfiques est fragile. Chaque facteurs environnementaux ou substances qui transitent par le tube digestif peuvent rompre cet équilibre à court, voire à long terme.

Hélas le mode de vie actuel a surtout tendance à appauvrir ce microbiote, par sa quantité mais également et surtout par sa diversité.

Les conséquences peuvent avoir un retentissement grave sur la santé des individus : comme des maladies métaboliques, une augmentation de la prévalence de cancers, ou simplement un inconfort digestif pouvant peser sur le bien-être à long terme.

Certaines études associent même la dysbiose à la dépression, à l'autisme, ou à la maladie de Parkinson.

Cela étant, il est nécessaire de prendre du recul avec ces études qui incriminent le microbiote et le tiennent responsable de toutes les pathologies. Il est souvent difficile de savoir si les changements au niveau de la flore sont la cause ou la conséquence de ces pathologies.

L'eubiose est donc un point d'équilibre qu'il faut maintenir à travers le mode de vie et l'alimentation, pour garder cette barrière sélectivement semi-perméable.

Le microbiote intestinal est le plus riche et le plus étudié maintenant, mais tout porte à croire que les autres microbiotes sont également perturbés par le mode de vie occidental.

De plus, le microbiome, qui représente les populations fongiques, virales et parasitaires, est encore peu étudié. Cependant il possède sûrement un rôle symbiotique avec l'organisme, et pourrait, comme les probiotiques, avoir une indication thérapeutique dans certaines pathologies.

IX. Bibliographie :

1. Miller CP, Bohnhoff M. Effect of streptomycin therapy on the bacterial flora of the throat. *Am J Med.* avr 1949;6(4):417-23.
2. Kim S, Covington A, Pamer EG. The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunol Rev.* sept 2017;279(1):90-105.
3. LES FONDAMENTAUX DE LA PATHOLOGIE DIGESTIVE © CDU-HGE/Éditions Elsevier-Masson - Octobre 2014.
4. Subramanian S, Blanton LV, Frese SA, Charbonneau M, Mills DA, Gordon JI. Cultivating healthy growth and nutrition through the gut microbiota. *Cell.* 26 mars 2015;161(1):36-48.
5. Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Paediatr.* 2003;92(s441):48-55.
6. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 21 mai 2014;6(237):237ra65.
7. Douwes J, Cheng S, Travier N, et al. Farm exposure in utero may protect against asthma, hay fever and eczema. *Eur Respir J.* 2008; 32, 603–611.
8. Conrad ML, Ferstl R, Teich R, et al. Maternal TLR signaling is required for prenatal asthma protection by the nonpathogenic microbe *Acinetobacter lwoffii* F78. *J Exp Med.* 2009; 206, 2869–2877.
9. Stout MJ, Conlon B, Landeau M, et al. Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208, e1–e7.
10. Andrews WW, Goldenberg RL, Hauth JC, et al. Endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis after spontaneous or indicated preterm versus term delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193, 739–745.
11. Satokari R, Grönroos T, Laitinen K, Isolauri E, Salminen S. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol.* 2009; 48, 8–12.
12. Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014; 6, 237ra65.
13. Jiménez E, Fernández L, Marin ML, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol* 2005; 51, 270–274.
14. Mshvildadze M, Neu J, Shuster J, et al. Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques. *J Pediatr.* 2010; 156, 20–25.

15. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107, 11971–11975.
16. Gosalbes MJ, Llop S, Vallés Y, et al. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clin Exp Allergy*. 2013; 43, 198–211.
17. Antony KM, Ma J, Mitchell KB, et al. The preterm placental microbiome varies in association with excess maternal gestational weight gain. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212, e1-653.
18. Rautava S, Collado MC, Salminen S, et al. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: a double- blind, randomized, placebo-controlled trial. *Neonatology*. 2012; 102, 178–184.
19. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J (2014) The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 6(237):237ra65. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>.
20. Zi MY, Longo PL, Bueno-Silva B, Mayer MP. Mechanisms involved in the association between periodontitis and complications in pregnancy. *Front Public Health*. 2015; 2, 290.
21. Jiménez E, Marín ML, Martín R, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*. 2008; 159, 187–193.
22. Lim ES, Rodriguez C, Holtz LR (2018) Amniotic fluid from healthy term pregnancies does not harbor a detectable microbial community. *Microbiome* 6(1):87. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0475-7>.
23. Willyard C (2018) Could baby's first bacteria take root before birth? *Nature* 553(7688):264–266.
24. Perez-Munoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J (2017) A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome* 5(1):48. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0268-4>.
25. Moles L, Gómez M, Heilig H, et al. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PLoS One*. 2013; 8, e66986.
26. Ardisson AN, Cruz DM, Davis-Richardson AG, Rechcigl KT, Li N, Drew JC et al (2014) Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090784>.
27. Torow N, Marsland BJ, Hornef MW, Gollwitzer ES (2017) Neonatal mucosal immunology. *Mucosal Immunol* 10(1):5–17. <https://doi.org/10.1038/mi.2016.81>.
28. Max Van Belkum¹ · Lybil Mendoza Alvarez¹ · Josef Neu¹. Preterm neonatal immunology at the intestinal interface Max Van Belkum¹ · Lybil Mendoza Alvarez¹ · Josef Neu¹. 2019;

29. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ: Births: preliminary data for 2009. *Natl Vital Stat Rep* 2010;59:1–19.
30. Lumbiganon P, Laopaiboon M, Gülmezoglu AM, Souza JP, Taneepanichskul S, Ruyan P, Attygalle DE, Shrestha N, Mori R, Nguyen DH, Hoang TB, Rathavy T, Chuyun K, Che-ang K, Festin M, Udomprasertgul V, Germar MJ, Yanqiu G, Roy M, Carroli G, Ba-Thike K, Filatova E, Villar J; World Health Organization Global Survey on Maternal and Perinatal Health Research Group: Method of delivery and pregnancy outcomes in Asia: the WHO global survey on maternal and perinatal health 2007–08. *Lancet* 2010; 375: 490– 499.
31. Rebelo F, da Rocha CM, Cortes TR, Dutra CL, Kac G: High cesarean prevalence in a national population-based study in Brazil: the role of private practice. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:903–908.
32. Nagpal R, Tsuji H, Takahashi T, Kawashima K, Nagata S, Nomoto K, Yamashiro Y: Gut dysbiosis following C-section instigates higher colonisation of toxigenic *Clostridium perfringens* in infants. *Benef Microbes* 2017a; 8:353–365.
33. Kurakawa T, Ogata K, Tsuji H, Kado Y, Takahashi T, Kida Y, et al: Establishment of a sensitive system for analysis of human vaginal microbiota on the basis of rRNA-targeted reverse transcription-quantitative PCR. *J Microbiol Methods* 2015;111:93–104.
34. Nagpal R, Kurakawa T, Tsuji H, Takahashi T, Kawashima K, Nagata S, Nomoto K, Yamashiro Y: Evolution of gut *Bifidobacterium* population in healthy Japanese infants over the first three years of life: a quantitative assessment. *Sci Rep* 2017b;7:10097.
35. Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E: Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven-year-old children. *Gut* 2004;53:1388–1389.
36. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL: An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005;122:107–118.
37. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL: A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 2008;453:620– 625.
38. Salonen A, Lahti L, Salojärvi J, Holtrop G, Korpele K, Duncan SH, Date P, Farquharson F, Johnstone AM, Lobley GE, Louis P, Flint HJ, de Vos WM: Impact of diet and individual variation on intestinal microbiota composition and fermentation products in obese men. *ISME J* 2014;8:2218–2230.
39. Lin PH, Wang Y, Grambow SC, Goggins W, Almirall D: Dietary saturated fat intake is negatively associated with weight maintenance among the PREMIER participants. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:571–575.
40. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ, Parslow RC, Pozzilli P, Brigis G, Stoyanov D, Urbonaite B, Sipek S, Schober E, Ionescu-Tirgoviste C, Devoti G, de Beaufort CE, Buschard K, Patterson CCL: Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type

- 1 dia- betes mellitus: a meta-analysis of observation- al studies. *Diabetologia* 2008;51:726–735.
41. Barros FC, Matijasevich A, Hallal PC, Horta BL, Barros AJ, Menezes AB, Santos IS, Gi- gante DP, Victora CG: Cesarean section and risk of obesity in childhood, adoles- cence, and early adulthood: evidence from 3 Brazilian birth cohorts. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:465–470.
 42. Tsuji H, Oozeer R, Matsuda K, Matsuki T, Ohta T, Nomoto K, Tanaka R, Kawas- hima M, Kawashima K, Nagata S, Yamashiro Y: Mo- lecular monitoring of the development of in- testinal microbiota in Japanese infants. *Benef Microbes* 2012;3:113–125.
 43. Matamoros, S., Gras-Leguen, C., Le Vacon, F., Potel, G., and de La Cochetiere, M.-F. (2013). Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 21, 167–173. doi: 10.1016/j.tim.2012.12.001.
 44. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe.* 13 mai 2015;17(5):690-703.
 45. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identifica- tion and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 30, 61–67.
 46. Roger LC, Costabile A, Holland DT, Hoyles L, McCartney AL. Examination of faecal *Bifidobacterium* populations in breast- and formula-fed infants during the first 18 months of life. *Microbiology.* 2010; 156, 3329–3341.
 47. Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108, 516–520.
 48. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87, 534–538.
 49. Dogra S, Sakwinska O, Soh SE, et al. Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and gestational duration and are associated with subsequent adiposity. *MBio.* 2015; 6, e02419–14.
 50. Urbaniak C, Cummins J, Brackstone M, et al. Microbiota in human breast tissue. *Appl Environ Microbiol.* 2014; 80, 3007–3014.
 51. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr.* 2012; 96, 544–551.
 52. Martín R, Langa S, Reviriego C, et al. Human milk is a source of lactic acid bac- teria for the infant gut. *J Pediatr.* 2003; 143, 754–758.
 53. Khodayar-Pardo P, Mira-Pascual L, Collado MC, Martínez- Costa C. Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *J Perinatol.* 2014; 34, 599–605.

54. Yan J, Liu L, Zhu Y, Huang G, Wang PP. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014; 14, 1267.
55. Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Maternal weight and excessive weight gain during pregnancy modify the immunomodulatory potential of breastmilk. *Pediatr Res*. 2012; 72, 77–85.
56. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* (2016), 7(1), 5–14. © Cambridge University Press and the International Society for Developmental Origins of Health and Disease 2015.
57. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012; 22, 1147–1162.
58. Arrieta M-C, Stiemsma LT, Amenogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol*. 2014;5:427.
59. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere M-F. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol*. avr 2013;21(4):167-73.
60. Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarri S, Adam R, et al. Intestinal Microbiota of 6-week-old Infants Across Europe: Geographic Influence Beyond Delivery Mode, Breast-feeding, and Antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1 juill 2010;51:77-84.
61. Bergström A, Skov TH, Bahl MI, Roager HM, Christensen LB, Ejlerskov KT, et al. Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl Environ Microbiol*. mai 2014;80(9):2889-900.
62. Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ (2016) Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 13(10):590–600. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.119>.
63. Walker WA (2014) Intestinal colonization and programming of the intestinal immune response. *J Clin Gastroenterol* 48:S8– S11. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000230>.
64. Patel AL, Mutlu EA, Sun Y, Koenig L, Green S, Jakubowicz A et al (2016) Longitudinal survey of microbiota in hospitalized preterm very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 62(2):292–303. <https://doi.org/10.1097/mpg.00000000000000913>.
65. Fouhy F, Watkins C, Hill CJ, O’Shea CA, Nagle B, Dempsey EM et al (2019) Perinatal factors affect the gut microbiota up to four years after birth. *Nat Commun* 10(1):1517. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09252-4>.
66. Carlisle EM, Morowitz MJ (2013) The intestinal microbiome and necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr* 25(3):382– 387. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3283600e91>.

67. Biagi E, Aceti A, Quercia S, Beghetti I, Rampelli S, Turrioni S et al (2018) Microbial community dynamics in mother's milk and infant's mouth and gut in moderately preterm infants. *Front Microbiol* 9:2512. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02512>.
68. Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, Severgnini M, Ostan R, Turrioni S, et al. Gut Microbiota and Extreme Longevity. *Curr Biol*. 6 juin 2016;26(11):1480-5.
69. FMPMC-PS - Bactériologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 9 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio//bacterio/POLY.Chp.1.2.html#BHCJHJEE>
70. Composition et concentration (cfu/ml) des espèces bactériennes du microbiote du tractus digestif (adapté de Sartor RB, *Gastroenterology*, 2008).
71. Structure bactérienne [Internet]. [cité 9 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.microbiologie-medicale.fr/microbiologie-generale/structure-bacterienne.html>
72. Jakobsson HE, Piñeiro AR. The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. *EMBO Rep* 2015 ; 16 : 164–177.
73. Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, et al. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr* 2011 ; 141 : 769–776.
74. Clevers H. The intestinal crypt, a prototype stem cell compartment. *Cell* 2013 ; 154 : 274–284.
75. Romagnolo B. Une relation Paneth entre cellules souches et niche intestinale. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 1058–1060.
76. Alam M, Midtvedt T, Uribe A. Differential cell kinetics in the ileum and colon of germfree rats. *Scand J Gastroenterol* 1994 ; 29 : 445–451.
77. Cheesman SE, Neal JT, Mittge E. Epithelial cell proliferation in the developing zebrafish intestine is regulated by the Wnt pathway and microbial signaling via Myd88. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 (suppl 1) : 4570–4577.
78. Storelli G, Leulier F. Croissance, sous-nutrition et microbiote : l'effet bénéfique de souches de Lactobacilles est conservé de la drosophile à la souris. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 925–929.
79. Bonfini A, Liu X, Buchon N. From pathogens to microbiota: how drosophila intestinal stem cells react to gut microbes. *Dev Comp Immunol* 2016 ; 64 : 22–38.
80. Wong CNA, Ng P, Douglas AE. Low-diversity bacterial community in the gut of the fruitfly *Drosophila melanogaster*. *Environ Microbiol* 2011 ; 13 : 1889–1900.
81. Micchelli CA, Perrimon N. Evidence that stem cells reside in the adult drosophila midgut epithelium. *Nature* 2006 ; 439 : 475–479.
82. Jiang H, Patel PH, Kohlmaier A, et al. Cytokine/Jak/Stat signaling mediates regeneration and homeostasis in the drosophila midgut. *Cell* 2009 ; 137 : 1343–1355.

83. Buchon N, Broderick NA, Chakrabarti S, et al. Invasive and indigenous microbiota impact intestinal stem cell activity through multiple pathways in drosophila. *Genes Dev* 2009 ; 23 : 2333–2344.
84. Alam A, Leoni G, Wentworth CC, et al. Redox signaling regulates commensal-mediated mucosal homeostasis and restitution and requires formyl peptide receptor 1. *Mucosal Immunol* 2013 ; 7 : 645–655.
85. Jones RM, Desai C, Darby TM, et al. Lactobacilli modulate epithelial cytoprotection through the Nrf2 pathway. *Cell Reports* 2015 ; 12 : 1217–1225.
86. Nigro G, Rossi R, Commere PH, et al. The cytosolic bacterial peptidoglycan sensor Nod2 affords stem cell protection and links microbes to gut epithelial regeneration. *Cell Host Microbe* 2014 ; 15 : 792–798.
87. Lindemans CA, Calafiore M, Mertelsmann AM, et al. Interleukin-22 promotes intestinal-stem-cell-mediated epithelial regeneration. *Nature* 2015 ; 528 : 560–564.
88. Rahmouni O, Dubuquoy L, Desreumaux P, Neut C. Microbiote intestinale et développement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 968–973.
89. Lamas B, Richard ML, Sokol H. CARD9 et colite : un pont entre dysbiose et immunité. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 933–936.
90. Sánchez de Medina F, Romero-Calvo I, Mascaraque C, et al. Intestinal inflammation and mucosal barrier function. *Inflamm Bowel Dis* 2014 ; 20 : 2394–2404.
91. Sokol H, Seksik P. The intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases: time to connect with the host. *Curr Opin Gastroenterol* 2010 ; 26 : 327–331.
92. Earle KA, Billings G, Sigal M, et al. Quantitative imaging of gut microbiota spatial organization. *Cell Host Microbe* 2015 ; 18 : 478–488.
93. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004 ; 118 : 229–241.
94. Aline Stedman¹, Giulia Nigro¹ et Philippe J. Sansonetti^{1,2*}. *Med Sci (Paris) Volume 32, Number 11, Novembre 2016* Le microbiote : cet inconnu qui réside en nous. 23 déc 2016;
95. LES FONDAMENTAUX DE LA PATHOLOGIE DIGESTIVE CDU-HGE/Editions Ele-sevier-Masson -Octobre 2014. In.
96. B. Chassaing , O. Koren , JK Goodrich , AC Poole , S. Srinivasan , RE Ley , AT Gewirtz Les émulsifiants alimentaires ont un impact sur le microbiote intestinal de la souris, favorisant la colite et le syndrome métabolique *Nature* , 519 (2015) , pp. 92 - 96.
97. T. Thymann , HK Moller , B. Stoll , AC Stoy , RK Buddington , SB Bering , BB Jensen , OO Olutoye , RH Siggers , L. Molbak , PT Sangild , DG Burrin La mauvaise digestion des glucides induit une entérocolite nécrosante chez les porcs prématurés *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* , 297 (2009) , p. G1115 - G1125.

98. c5eca5b9-ec11-4ee0-ad77-77327b8fec17.pdf [Internet]. [cité 3 oct 2019]. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/c5eca5b9-ec11-4ee0-ad77-77327b8fec17>
99. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J.* mai 2007;1(1):56-66.
100. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One.* 24 mars 2010;5(3):e9836.
101. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol.* 18 nov 2008;6(11):e280.
102. Penders J, Kummeling I, Thijs C (2011) Infant antibiotic use and wheeze and asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 38(2):295–302. <https://doi.org/10.1183/09031936.00105010>.
103. Zwitter RD, Renes IB, van Lingen RA, van Zoeren-Grobbe D, Konstanti P, Norbruis OF et al (2018) Association between duration of intravenous antibiotic administration and early-life microbiota development in late-preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 37(3):475–483. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3193-y>.
104. Fouhy F, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C, Cotter PD. Composition of the early intestinal microbiota: knowledge, knowledge gaps and the use of high-throughput sequencing to address these gaps. *Gut Microbes.* juin 2012;3(3):203-20.
105. Hermansson H, Kumar H, Collado MC, Salminen S, Isolauri E, Rautava S (2019) Breast milk microbiota is shaped by mode of delivery and intrapartum antibiotic exposure. *Front Nutr* 6:4. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00004>.
106. Nogacka A, Salazar N, Suárez M, Milani C, Arboleya S, Solís G et al (2017) Impact of intrapartum antimicrobial prophylaxis upon the intestinal microbiota and the prevalence of antibiotic resistance genes in vaginally delivered full-term neonates. *Microbiome* 5(1):93. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0313-3>.
107. Gibson MK, Crofts TS, Dantas G (2015) Antibiotics and the developing infant gut microbiota and resistome. *Curr Opin Microbiol* 27:51–56. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2015.07.007>.
108. Henderickx JGE, Zwitter RD, van Lingen RA, Knol J, Belzer C (2019) The preterm gut microbiota: an inconspicuous challenge in nutritional neonatal care. *Front Cell Infect Microbiol.* <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00085>.
109. Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB (2011) Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol* 173(3):310–318. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq400>.

110. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE (2012) Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics*.
111. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*. 2008; 6, e280.
112. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56, 5811–5820.
113. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009; 123, 58–66.
114. Shah P, Nathan E, Doherty D, Patole S. Prolonged exposure to antibiotics and its associations in extremely preterm neonates – the Western Australian experience. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26, 1710–1714.
115. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. *J Pediatrics*. 2014; 165, 23–29.
116. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009; 56, 80–87.
117. Arboleya S, Sánchez B, Milani C, et al. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *J Pediatrics*. 2015; 166, 538–544.
118. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*. 2014; 158, 705–721.
119. Witt WP, Wisk LE, Cheng ER, Mandell K, Chatterjee D, Wakeel F et al (2015) Determinants of cesarean delivery in the US: a lifecourse approach. *Matern Child Health J* 19(1):84–93. <https://doi.org/10.1007/s10995-014-1498-8>.
120. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AGS, Duncan CC, Makuch RW (1995) Antenatal steroids, delivery mode, and intra- ventricular hemorrhage in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 172(3):795–800. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90001-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90001-2).
121. Abbasi S, Oxford C, Gerdes J, Sehdev H, Ludmir J (2010) Ante- natal Corticosteroids prior to 24 weeks' gestation and neonatal outcome of extremely low birth weight infants. *Am J Perinatol* 27(01):061–066. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1223269>.
122. Ho TTB, Groer MW, Kane B, Yee AL, Torres BA, Gilbert JA et al (2018) Dichotomous development of the gut microbiome in preterm infants. *Microbiome* 6(1):157. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0547-8>.

123. Noverr MC, Huffnagle GB. The « microflora hypothesis » of allergic diseases. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. déc 2005;35(12):1511-20.
124. Hesselmar B, Sjöberg F, Saalman R, Aberg N, Adlerberth I, Wold AE. Pacifier cleaning practices and risk of allergy development. *Pediatrics*. juin 2013;131(6):e1829-1837.
125. Hesselmar B, Hicke-Roberts A, Wennergren G. Allergy in children in hand versus machine dishwashing. *Pediatrics*. mars 2015;135(3):e590-597.
126. Bisgaard H, Szeftler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol*. août 2007;42(8):723-8.
127. Vebø HC, Sekelja M, Nestestog R, Storrø O, Johnsen R, Øien T, et al. Temporal Development of the Infant Gut Microbiota in Immunoglobulin E-Sensitized and Nonsensitized Children Determined by the GA-Map Infant Array. *Clin Vaccine Immunol*. 1 août 2011;18(8):1326-35.
128. lettre32.pdf [Internet]. [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.academie-sciences.fr/pdf/lettre/lettre32.pdf>
129. Tun MH, Tun HM, Mahoney JJ, Konya TB, Guttman DS, Becker AB, et al. Post-natal exposure to household disinfectants, infant gut microbiota and subsequent risk of overweight in children. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 17 2018;190(37):E1097-107.
130. Franco-de-Moraes et al. Worse inflammatory profile in omnivores than in vegetarians associates with the gut microbiota composition. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;
131. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 10 déc 2015;528(7581):262-6.
132. Bastard QL, Al-Ghalith GA, Grégoire M, Chapelet G, Javaudin F, Dailly E, et al. Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(3):332-45.
133. Nicolas-Chanoine M-H., Gruson C., Bialek-Davenet S., Bertrand X., Thomas-Jean F., Bert F. et al. 10-Fold increase (2006-11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum β lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. *J Antimicrob Chemother*, 2013;68:562-568.
134. – Östholm-Balkhed A., Tärnberg M., Nilsson M., Nilsson L. E., Hanberger H. et Hällgren A. Travel-associated faecal colonization with ESBL-producing *Enterobacteriaceae*: incidence and risk factors. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2013; 68 : 2144-2153.
135. Weese J.S., Caldwell F., Willey B.M., Kreiswirth B.N. et al. An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections resulting from horse to human transmission in a veterinary hospital. *Veterinary Microbiology*, 2006; 114:160-4.

136. (Gilca R, INSPQ 2005 ; Kelly CP, NEJM 2008 ; Birgand G, Eurosurv 2010 McDonald LC, EID 2006 ; Miller ICHE 2011).
137. Rajca S, Grondin V, Louis E, et al. Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of relapse after infliximab withdrawal in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:978-86.
138. Quevrain E, Maubert MA, Michon C, et al. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut* 2016;65:415-25.
139. Mazzarella G, Perna A, Marano A, et al. Pathogenic Role of Associated Adherent-Invasive *Escherichia coli* in Crohn's Disease. *J Cell Physiol.* 2017;232:2860-8.
140. Neu J, Walker WA (2011) Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 364(3):255–264. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1005408>.
141. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK (2012) Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics* 129(2):e298–e304. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2022>.
142. Gordon PV, Clark R, Swanson JR, Spitzer A (2014) Can a national dataset generate a nomogram for necrotizing enterocolitis onset? *J Perinatol* 34(10):732–735. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.137>.
143. Eaton S, Rees CM, Hall NJ (2017) Current research on the epidemiology, pathogenesis, and management of necrotizing enterocolitis. *Neonatology* 111(4):423–430. <https://doi.org/10.1159/000458462>.
144. Jin YT, Duan Y, Deng XK, Lin J (2019) Prevention of necrotizing enterocolitis in premature infants—an updated review. *World J Clin Pediatr* 8(2):23–32. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v8.i2.23>.
145. Wang K, Tao G, Sylvester KG (2019) Recent advances in prevention and therapies for clinical or experimental necrotizing enterocolitis. *Dig Dis Sci.* <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05618-2>.
146. Gonzalez-Rivera R, Culverhouse RC, Hamvas A, Tarr PI, Warner BB (2011) The age of necrotizing enterocolitis onset: an application of Sartwell's incubation period model. *J Perinatol* 31(8):519–523. <https://doi.org/10.1038/jp.2010.193>.
147. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ (2011) Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 159(3):392–397.
148. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ et al (2009) Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 123(1):58–66.
149. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, Altaye M, Taft DH, Yu Z et al (2014) Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial

- diversity and higher relative abundance of enterobacter. *J Pediatr*. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.010>.
150. Furfaro LL, Chang BJ, Payne MS (2018) Applications for bacteriophage therapy during pregnancy and the perinatal period. *Front Microbiol* 8:2660. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02660>.
 151. Dedrick RM, Guerrero-Bustamante CA, Garlena RA, Russell DA, Ford K, Harris K et al (2019) Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nat Med* 25(5):730–733. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0437-z>.
 152. Torrazza RM, Ukhanova M, Wang X, Sharma R, Hudak ML, Neu J et al (2013) Intestinal microbial ecology and environmental factors affecting necrotizing enterocolitis. *PLoS One* 8(12):e83304. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083304>.
 153. Mai V, Young CM, Ukhanova M, Wang X, Sun Y, Casella G et al (2011) Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One* 6(6):e20647. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020647>.
 154. Lucas A, Cole TJ (1990) Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet* 336(8730):1519–1523.
 155. Van Nood, *NEJM* 2013.
 156. Brandt LJ, *AJGE* 2012.
 157. Dr Claire Aumeran Hygiène Hospitalière – CHU Clermont-Ferrand. In.
 158. Cai et al. Comparative efficacy and tolerability of probiotics for antibiotic associated diarrhea: systematic review with network meta-analysis, *UEG journal*. 2018;
 159. Ponamale M. Les prébiotiques dans l'alimentation infantile. 2019.
 160. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al Expert consensus document: The international scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* . Aout 2017;14(8):491-502.
 161. Wilson B, Whelan K. Prebiotic inulin-type fructans and galacto-oligosaccharides: definition, specificity, function, and application in gastrointestinal disorders. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2017;32(S1):64-8.
 162. Wegh CAM, Schoterman MHC, Vaughan EE, Belzer C, Benninga MA. The effect of fiber and prebiotics on children's gastrointestinal disorders and microbiome. Expert review of gastroenterology & Hepatology. 2nov 2017;11(11):1031-45.
 163. Savino F, Palumeri E, Castagno E, Cresi F, Dalmasso P, Cavallo F, et al. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: a randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *European Journal of Clinical Nutrition*. nov 2006;60(11):1304-10.

164. Giovannini M, Verduci E, Gregori D, Ballali S, Soldi S, Ghisleni D, et al. Prebiotic Effect of an Infant Formula Supplemented With Galacto-Oligosaccharides: Randomized Multicenter Trial. *Journal of the American College of Nutrition*. 3 sept 2014;33(5):385-93.
165. Souza D da S, Tahan S, Weber TK, de Araujo-filho HB, de Moraes MB. Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Parallel Clinical Trial Assessing the Effect of Fructooligosaccharides in Infants with Constipation. *Nutrient* [Internet]. 1 nov 2018 [cité 2 août 2019];10(11). Disponible sur: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6266208/.
166. Holscher HD, Faust KL, Czerkies LA, Litov R, Ziegler EE, Lessin H, et al. Effects of prebiotic-Containing Infant Formula on Gastrointestinal Tolerance and fecal Microbiota in a Randomized Controlled Trial. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2012;36(1S):95S-105S.
167. Ashley C, Johnston WH, Harris CL, Stolz SI, Wampler JL, Berseth CL, Growth and Tolerance of infants fed formula supplemented with polydextrose (PDX) and/or GOS: double-blind, randomized, controlled trial. *Nutrition Journal* 2012;11(1):38.
168. Xia Q, Williams T, Hustead D, Price P, Morrison M, Yu Z. Quantitative analysis of Intestinal Bacterial Populations From Term Infants Fed Formula Supplemented With Fructo-oligosaccharides. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. sept 2012;55(3):314.
169. Luoto R, Ruuskanen O, Waris M, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2014;133(2):405-13.
170. Niele N, van Zwol A, Westerbeek EAM, Lafeber HN, van Elburg RM. Effect of non-human neutral and acidic oligosaccharides on allergic and infectious diseases in preterm infants. *Eur J Pediatr*. mars 2013;172(3):317-23.
171. Pärtty A, Luoto R, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Effects of early prebiotic and probiotic supplementation on development of gut microbiota and fussing and crying in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. nov 2013;163(5):1272-1277.e1-2.
172. Conférence internationale sur la nutrition en médecine. Directives préliminaires pour favoriser la diversité du microbiote intestinal. 29 juill 2016;

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : FOURCROY Hadrien INE : 0903039682X.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 06 | 03 | 2020 à 18 h. 15 Amphithéâtre ou salle : Pauling.....
jour mois année

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse


Nom : NEUR.....

Prénom : CHRISTEL.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 5/21/2020
Signature: 

Avis du président du jury


Nom : NEUR.....

Prénom : CHRISTEL.....

Favorable

Défavorable



Motif de l'avis défavorable :

Date : 5/21/2020
Signature: 

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le 12/02/2020
Le Doyen

B. DÉCAUDIN


Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : FOURCROY
Prénom : Hadrien

Titre de la thèse : La résistance à la colonisation : Le microbiote comme facteur de protection contre les infections intestinales.

Mots-clés : Microbiote, immunité intestinale, résistance à la colonisation, antibiothérapie, alimentation, probiotique, prébiotique, dysbiose.

Résumé :

Le microbiote est depuis quelques années projeté sur le devant de la scène, pour son rôle dans le maintien en bonne santé. En effet son activité sur le métabolisme, sur l'immunité et sur la structure même de l'intestin est maintenant largement reconnue.

Sa composition quantitative et qualitative est aussi variée que son étude est complexe. Grâce à la métagénomique, on commence seulement à l'analyser dans le détail. De plus, cette composition varie tout au long de la vie, depuis le développement embryonnaire jusqu'à la fin de vie. Ces variations sont d'origine génétique, mais également environnementale. Chaque élément qui transite dans le tube digestif aura un effet sur le microbiote. Les bactéries commensales possèdent différents mécanismes pour empêcher l'implantation et le développement des bactéries pathogènes.

Membres du jury :

Président : Madame NEUT Christel, Maître de conférences en Bactériologie-Virologie à la faculté de pharmacie de Lille.

Assesseur(s) : Madame STANDAERT Annie maître de conférences en Parasitologie de l'université de Lille.

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur DUBUQUOY Laurent, Chercheur à l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) de Lille, dans l'équipe UMR995- LIRIC.