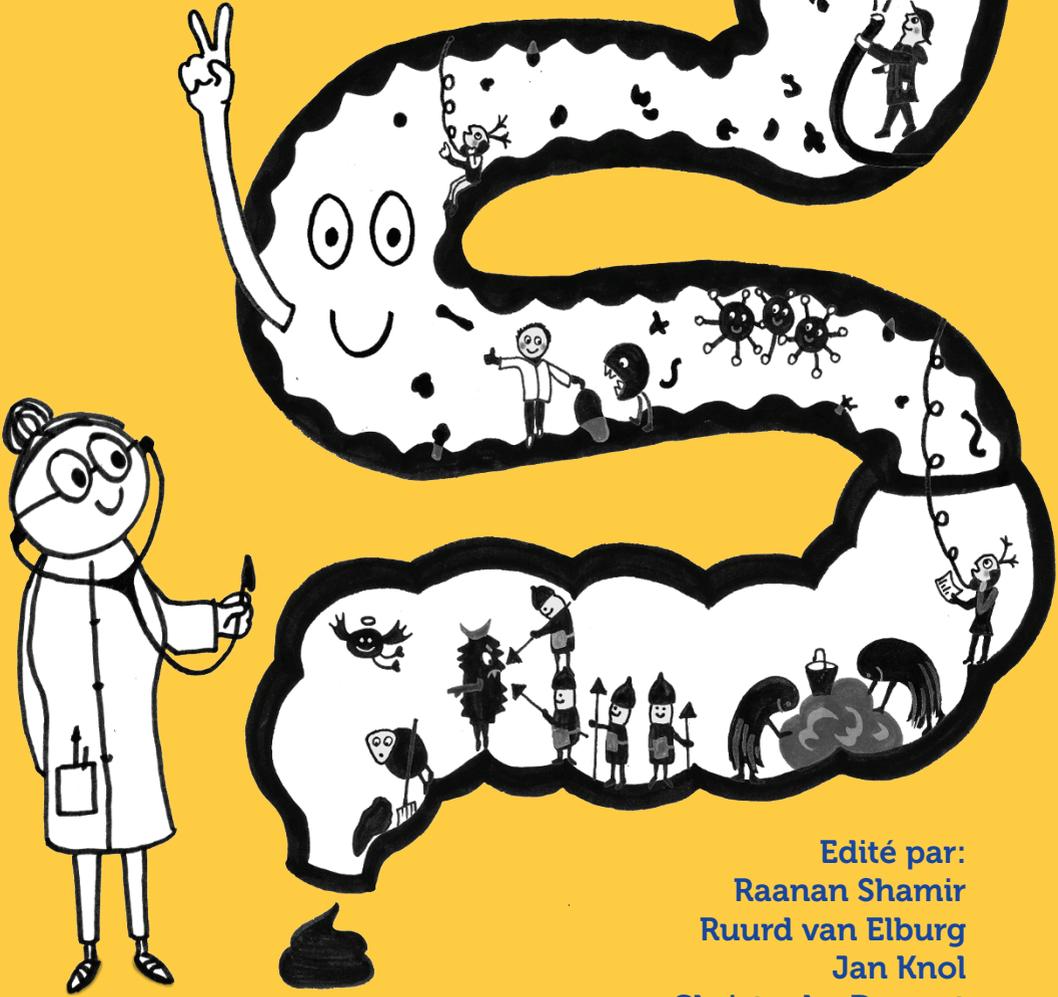


La santé digestive en début de vie:  
Quels rôles jouent le  
microbiote intestinal et la  
nutrition sur le développement  
et la santé future?



Edité par:  
Raanan Shamir  
Ruurd van Elburg  
Jan Knol  
Christophe Dupont



Essential  
Knowledge  
Briefings

WILEY

### Rédacteurs :

#### Professeur Raanan Shamir

Président Institute of Gastroenterology, Nutrition and Liver Diseases  
[Institut De Gastroentérologie, De Nutrition Et Des Maladies Du Foie]  
Centre Médical Schneider Pour Enfants En Israël  
Professeur En Pédiatrie, Faculté De Médecine Sackler  
Université De Tel Aviv, Israël

#### Professeur Ruurd van Elburg

Professeur Spécialiste En Nutrition En Début De Vie  
Hôpital Pour Enfants Emma  
Université D'amsterdam  
Directeur Scientifique  
Danone Early Life Nutrition Research, Pays-Bas

#### Professeur Jan Knol

Professeur Spécialiste En Microbiologie Intestinale En Début De Vie  
Université De Wageningue  
Responsable De La Plate-Forme De Biologie Et Microbiologie Intestinales  
Danone Early Life Nutrition Research, Pays-Bas

#### Professeur Christophe Dupont

Chef Du Service Pédiatrie-Gastroentérologie  
Service D'explorations Fonctionnelles Digestives Pédiatriques  
Hôpital Necker-Enfants Malades, France

### Contributeurs :

#### Dr Bernd Stahl

Directeur de la Recherche sur le Lait Maternel  
Danone Early Life Nutrition Research, Pays-Bas

#### Dr Rocio Martin

Microbiologiste Spécialiste en Microbiote Intestinal  
Danone Early Life Nutrition Research, Singapour

© 2015, Wiley Publishing Asia Pty Ltd, 42 McDougall Street, Milton, Brisbane, Australia

Illustration de la couverture © Jill Enders 2015. Reproduit avec autorisation.

Jill Enders est un designer graphique allemand spécialisé dans la communication scientifique. Il a par ailleurs reçu une bourse de la Heinrich Hertz Society.

La publication de ce guide dans la série Essential Knowledge Briefing a été financée par une subvention à caractère éducatif sans restriction accordée par Danone Early Life Nutrition Research.

Traduit de l'anglais par Wiley.

# Glossaire

ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (Société européenne de gastroentérologie, d'hépatologie et de nutrition pédiatriques)
FOS	Fructo-oligosaccharides
GOS	Galacto-oligosaccharides
GI	Gastro-intestinal
HMOS	Human Milk Oligosaccharides (Oligosaccharides du lait maternel)
MII	Maladie inflammatoire de l'intestin
SCI	Syndrome du côlon irritable
IgA	Immunoglobuline A
IgE	Immunoglobuline E
lcFOS	Long-Chain Fructo-Oligosaccharides (Fructo-oligosaccharides à chaîne longue)
ECN	Entérocolite nécrosante
OS	Oligosaccharides
AGcc	Acides gras à chaîne courte
scGOS	Short-Chain Galacto-Oligosaccharides (Galacto-Oligosaccharides à chaîne courte)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé

## **Gut health: Prenons conscience des incidences possibles d'une mauvaise santé digestive**

De nombreux experts ont discuté des avancées dans le domaine du microbiote intestinal et des conséquences cliniques lors de son dérèglement.

Notre alimentation n'a pas seulement pour but de nous nourrir, elle nourrit aussi notre microbiote intestinal, qu'elle module en diversité et composition. La rupture de cet équilibre peut entraîner bon nombre de troubles à l'origine de maladies digestives, immunitaires, mentales.

Derrière le terme « Gut health » se cache un enjeu majeur: les conséquences possibles d'une mauvaise santé digestive sur le développement de l'enfant et sur sa santé future. Nous faisons le choix de le traduire ponctuellement par « Santé digestive », néanmoins, il est important de considérer la sphère plus complexe que représentent ces termes.

# Table des matières

Glossaire.....	4
<b>Chapitre 1: L'appareil digestif et ses fonctions dynamiques chez le nourrisson.....</b>	<b>6</b>
Introduction.....	7
Fonctionnement optimal de l'appareil digestif.....	8
Les fonctions dynamiques de l'appareil digestif.....	9
Documents originaux et sources complémentaires.....	13
<b>Chapitre 2: Le pouvoir du microbiote intestinal.....</b>	<b>14</b>
La répartition du microbiote intestinal.....	15
Une identité microbiotique propre à chacun.....	17
Les fonctions essentielles du microbiote intestinal.....	17
Le rôle du microbiote intestinal sur la santé et le bien-être.....	22
Approches thérapeutiques.....	26
Documents originaux et sources complémentaires.....	29
<b>Chapitre 3: Colonisation précoce de l'appareil digestif.....</b>	<b>34</b>
L'importance d'une colonisation précoce de l'appareil digestif chez le nourrisson.....	35
Établissement du microbiote intestinal au cours des premiers stades de la vie.....	35
Facteurs généraux influençant une colonisation précoce.....	40
Effet de la grossesse sur le microbiote intestinal maternel.....	41
Effets des antibiotiques sur le microbiote des nourrissons.....	42
Nourrissons prématurés et de faible poids de naissance.....	43
Documents originaux et sources complémentaires.....	46
<b>Chapitre 4: Nutrition et santé digestive en début de vie.....</b>	<b>51</b>
La composition du lait maternel.....	52
Oligosaccharides du lait maternel.....	55
Les bienfaits des acides gras à chaîne courte.....	56
Le microbiome du lait maternel.....	57
Administration de prébiotiques, probiotiques et symbiotiques.....	58
Documents originaux et sources complémentaires.....	70
<b>Chapitre 5: Résumé et axes de recherche futurs.....</b>	<b>76</b>
Résumé.....	77
Axes de recherche futurs.....	77
Documents originaux et sources complémentaires.....	81

# **Chapitre 1**

**L'appareil digestif et ses  
fonctions dynamiques  
chez le nourrisson**

## Introduction

Les étapes depuis la conception jusqu'aux premiers stades de la vie constituent une période de croissance et de développement unique et fascinante durant laquelle les bases de la santé future sont posées. Les 1 000 premiers jours en particulier, soit, de la conception jusqu'aux deux ans de l'enfant environ, sont souvent considérés comme une période essentielle du développement. Plusieurs études internationales épidémiologiques, cliniques et non cliniques, ont mis en évidence un lien entre une exposition à certains facteurs environnementaux en début de vie et des différences en termes d'expression de caractéristiques génétiques et biologiques, influençant, quant à elles, la santé future des patients et les maladies dont ils sont susceptibles d'être atteints<sup>1</sup>.

Les changements nutritifs majeurs survenant en début de vie, de l'alimentation *in utero* à l'ingestion de lait, puis à l'introduction d'aliments solides, font partie des mécanismes de programmation essentiels au développement des systèmes biologiques au cours de cette période<sup>1</sup>. L'importance du lait maternel en début de vie n'est, à ce titre, plus remise en question<sup>1</sup>.

La maturation optimale de l'appareil digestif est cruciale pour une multitude de raisons. L'appareil digestif joue un rôle sur la santé générale des nourrissons en assurant les fonctions de digestion et d'absorption des nutriments et des liquides et en protégeant ainsi l'organisme contre la malnutrition et la déshydratation. L'appareil digestif doit également acquérir la capacité de se défendre contre les agents infectieux et de favoriser le développement de l'immunité globale et des muqueuses afin de réduire les risques d'allergie. Il est également chargé d'indiquer au cerveau de maintenir l'homéostasie<sup>2</sup>.

Ce guide Essential Knowledge Briefing est le premier d'une série s'intéressant tout particulièrement à santé digestive et au développement de l'appareil digestif en début de vie. Il est conçu pour servir de guide pratique aux professionnels de santé particulièrement intéressés par la santé de l'enfant. Ce premier guide

Essential Knowledge Briefing aborde le rôle du microbiote intestinal en cours de développement sur la santé et les pathologies humaines, à court et à long terme. Il présente des informations récentes sur les différents types de bactéries généralement présents dans l'appareil digestif, leurs diverses fonctions, les facteurs influençant la colonisation et le développement du microbiote intestinal en début de vie. Il revient également sur les éventuelles conséquences positives d'une modification délibérée de la composition du microbiote intestinal sur la santé digestive des nourrissons. Le deuxième guide Essential Knowledge Briefing aborde, quant à lui, le diagnostic et le traitement des principaux troubles digestifs de la femme enceinte et du nourrisson.

### L'appareil digestif de l'adulte en quelques chiffres

- **70 à 80 % des cellules immunitaires de l'organisme** sont concentrées dans l'appareil digestif, créant ainsi un système immunitaire propre à cette partie du corps<sup>3</sup>
- Les parois des intestins sont tapissées de **100 millions de neurones** produisant différents neurotransmetteurs régulant l'humeur et la satiété<sup>4</sup>
- **95 % de la sérotonine que contient l'organisme** se trouvent dans l'appareil digestif<sup>5</sup>
- On compte environ **100 000 milliards de bactéries** dans l'appareil digestif<sup>6</sup>

## Fonctionnement optimal de l'appareil digestif

Le terme « santé digestive » recouvre plusieurs des fonctions des intestins, entre autres la digestion et l'absorption efficaces des nutriments, la mise en place d'une barrière de protection, le maintien d'un microbiote intestinal normal et stable, une protection immunitaire efficace et le maintien d'un état de bien-être général<sup>2</sup> (**Figure 1**). D'un point de vue médical, il est difficile de définir et d'évaluer avec précision la santé digestive. La santé digestive se définit par un « état de bien-être physique et mental caractérisé par l'absence de troubles gastro-intestinaux (GI) nécessitant un avis médical, l'absence de signes ou de risques évocateurs d'une



GI : gastro-intestinal ; IgA : immunoglobuline A.

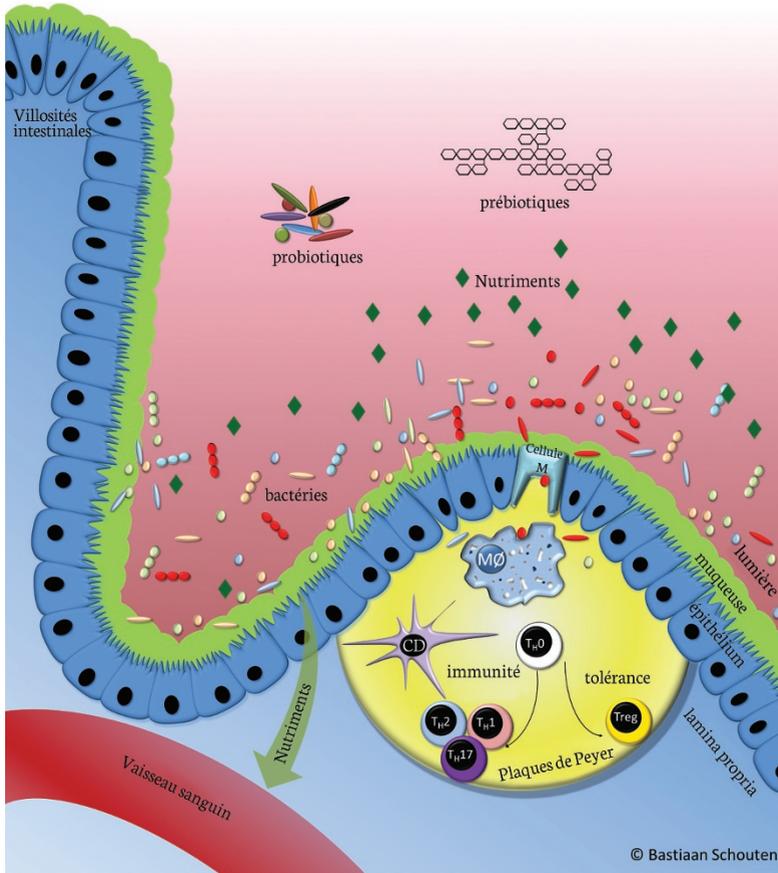
**Figure 1. Indicateurs potentiels d'un appareil digestif sain\*2**

\* Indicateurs globaux non spécifiques aux nourrissons.

pathologie intestinale et l'absence d'une pathologie intestinale confirmée»<sup>2</sup>.

## Les fonctions dynamiques de l'appareil digestif

Lorsqu'il fonctionne normalement, l'appareil digestif doit être capable de digérer les aliments, d'absorber les nutriments et de fournir l'énergie et les nutriments nécessaires à l'organisme tout en éliminant régulièrement les substances dont il n'a pas besoin. Après une première digestion par l'estomac, l'appareil digestif grêle et le gros intestin sont responsables de l'absorption, facilitée par les structures présentes sur la paroi de l'appareil gastro-intestinal, appelées villosités intestinales (**Figure 2**), qui augmentent la surface d'absorption effective de l'appareil



### Figure 2. Représentation schématique d'une partie de l'intestin grêle, villosités intestinales incluses

Les nutriments sont digérés et absorbés par l'intestin avant d'être expulsés dans la circulation sanguine. On observe plusieurs interactions entre les prébiotiques et les probiotiques dans la lumière de l'intestin grêle. Le système immunitaire contrôle l'intégralité de ce processus grâce, entre autres, aux cellules dendritiques (CD), aux macrophages (M0) et aux différents lymphocytes T auxiliaires (TH0, TH1, TH2, TH17 et Treg) dans les plaques de Peyer.

Figure reproduite avec l'aimable autorisation de Bastiaan Schouten, Danone Nutricia Research, Pays-Bas.

digestif. L'intestin grêle absorbe les nutriments provenant des aliments ingérés tandis que les aliments ne pouvant être digérés par ces enzymes spécifiques poursuivent leur chemin jusqu'au gros intestin dans lequel la plupart sont décomposés par des enzymes

libérées par les micro-organismes présents dans l'appareil digestif (le microbiote intestinal, voir **Chapitre 2** et **Chapitre 3**).

La motilité GI contribue largement au bon fonctionnement de l'appareil digestif. Elle est contrôlée, en présence d'aliments, par le système nerveux autonome et par les hormones digestives. Le fait de s'alimenter déclenche des contractions de la paroi de l'estomac, puis une vidange gastrique, le péristaltisme et d'autres mécanismes contribuant à la progression des aliments dans l'appareil digestif<sup>7</sup>. La motilité gastro-intestinale semble également être influencée par la composition du microbiote intestinal<sup>8</sup>.

La fonction de l'appareil digestif ne peut cependant pas être résumée à la digestion et à l'absorption. L'épithélium, qui tapisse la paroi de l'appareil digestif, ainsi que la muqueuse, présente quant à elle sur la paroi de la lumière intestinale, sont désignés collectivement par le terme « barrière GI ». La barrière GI est bien plus qu'une simple barrière mécanique. Il s'agit d'une entité à part entière au fonctionnement complexe qui protège l'organisme par l'activation d'un système immunitaire dynamique, prend en charge certaines fonctions métaboliques et permet la communication entre le microbiote intestinal et le cerveau, par le biais de voies de communication immunologiques, endocrines et du système nerveux entérique, un axe parfois appelé « axe intestin-cerveau »<sup>2,9</sup>. Par conséquent, le système nerveux entérique est parfois désigné par le terme « deuxième cerveau »<sup>10</sup> (**Figure 3**). L'axe intestin-cerveau est également influencé par les chémorécepteurs de l'épithélium de la lumière, qui peuvent réagir à une stimulation et transmettre plusieurs signaux portant sur les métabolites bactériens présents dans l'espace luminal<sup>11</sup>.

Les interactions complexes entre tous ces facteurs sont essentielles au bon développement et au bon fonctionnement du système immunitaire mais également au développement du cerveau après la naissance<sup>11</sup>.

Il est devenu indispensable de mieux comprendre les étapes



## Documents originaux et sources complémentaires

1. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Developmental origins of health and disease (DOHaD). *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:494-504.
2. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med*. 2011;9:24.
3. Furness JB, Kunze WA, Clerc N. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. *Am J Physiol*. 1999;277:G922-G928.
4. Goyal R, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med*. 1996;344:1106-1115.
5. Baganz NL, Blakely RD. A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of serotonin. *ACS Chem Neurosci*. 2013;4:48-63.
6. Mitsuoka, T. Intestinal flora and aging. *Nutr Rev*. 1992;50:438-446.
7. Olsson C, Holmgren S. The control of gut motility. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2001;128:481-503.
8. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota. The hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 2010;33:2277-2284.
9. Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Banders MJNL. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth. *Pediatr Res*. 2015;77:148-155.
10. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:453-66.
11. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: How bacterial production and utilization of neurochemicals influence behaviour. *PLoS Pathog*. 2013;9:e1003726.

# Chapitre 2

Le pouvoir du  
microbiote intestinal

## La répartition du microbiote intestinal

Les micro-organismes, et en particulier les bactéries, colonisent toutes les surfaces corporelles exposées à l'environnement extérieur, notamment la peau, les cavités nasales/buccales et les appareils urogénital et digestif<sup>1</sup>. En outre, des communautés de micro-organismes ont été observées dans plusieurs organes considérés comme stériles, parmi lesquels les poumons<sup>2</sup>, les glandes mammaires<sup>3</sup> et le placenta<sup>4</sup>.

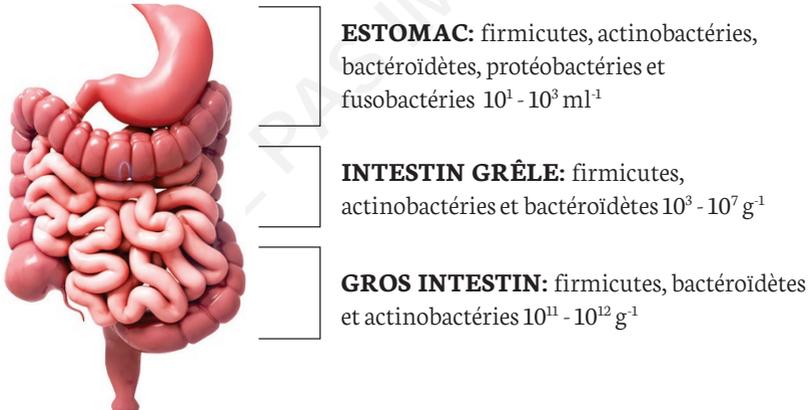
Sur l'ensemble des sites colonisés, l'appareil digestif, et en particulier le côlon, sont les plus peuplés<sup>1,5</sup>, avec environ 1 000 espèces différentes de bactéries répandues connues<sup>6,7</sup>. Au sein de l'appareil digestif, chaque individu présente un noyau d'environ 160 bactéries appartenant à ces espèces<sup>8</sup>. Les bactéries présentes dans l'appareil digestif comprennent les bactéries dites « commensales » (permanentes) et les bactéries de passage. Ces différentes bactéries cohabitent dans un état de symbiose et un équilibre complexes<sup>9</sup>. Le côlon humain abrite quelque  $10^{14}$  cellules bactériennes, soit dix fois plus que le nombre total de cellules de l'organisme<sup>1,3,10</sup>. Celles-ci forment un écosystème microbien varié et dynamique, indispensable au bon fonctionnement de l'appareil digestif<sup>3</sup>. Cet éventail complexe de bactéries commensales présentes dans l'appareil digestif est couramment appelé « microbiote intestinal ».

Les bactéries intestinales prédominantes sont réparties en quatre phyla majeurs: *bactéroïdètes*, *firmicutes*, *protéobactéries*, et *actinobactéries*. La composition du microbiote intestinal dépend d'un grand nombre de facteurs physiologiques, culturels et environnementaux, notamment<sup>5,9,11-13</sup>:

- Voie d'accouchement
- Environnement familial
- Âge gestationnel à la naissance
- Alimentation
- Pathologie
- Stress

- Mode de vie
- Utilisation d'antibiotiques
- Hygiène

La répartition du microbiote intestinal n'est pas homogène dans l'appareil digestif<sup>1</sup> (**Figure 4**)<sup>15</sup>. Cette répartition est influencée par la motilité intestinale, le pH, l'apport en nutriments et leur composition ainsi que par les sécrétions GI, c'est-à-dire acides, enzymes et mucus<sup>1</sup>. La densité de bactéries augmente entre l'estomac et l'intestin grêle puis entre l'intestin grêle et le gros intestin, reflétant ainsi l'élévation progressive du pH dans ces régions et les différentes fonctions digestives des organes traversés. Par exemple, on trouve un écosystème bactérien dense et varié dans le côlon, dans lequel les bactéries contribuent à la fermentation des aliments non digérés<sup>1,14</sup>.



**Figure 4.** Répartition des principaux phyla bactériens dans l'appareil digestif humain<sup>15</sup>

## Une identité microbiotique propre à chacun

Bien que le microbiote intestinal humain soit composé de plusieurs phyla et genres bactériens relativement répandus, la composition en termes d'espèces varie largement d'un individu à un autre<sup>5,11</sup>, et est d'ailleurs propre à chacun<sup>6,16</sup>. Curieusement, bien que le génotype de l'hôte joue un rôle important dans la détermination de la composition bactérienne intestinale<sup>17</sup>; on notera que les microbiotes intestinaux de jumeaux monozygotes n'ont en commun que 50 à 80 % d'espèces bactériennes<sup>5,17</sup>. La composition du microbiote d'un même individu varie également au cours de la vie<sup>5,9</sup> selon l'exposition à divers facteurs environnementaux<sup>18</sup>. Cependant, les anomalies de la composition du microbiote, induites par un traitement antibiotique ou par une maladie, ne perdurent généralement pas<sup>19</sup>. Ainsi, il est presque impossible d'établir une liste universelle des bactéries composant le microbiote intestinal<sup>11</sup>.

Toutefois, malgré ces importantes variations individuelles au niveau de la composition du microbiote, la fonctionnalité de la composante génétique du « microbiome » intestinal (le génome des micro-organismes) est sensiblement identique chez chaque être humain et constitue un noyau au niveau fonctionnel<sup>5</sup>. Après s'être intéressés aux espèces bactériennes sous la forme d'un groupe indissociable, les chercheurs se concentrent désormais sur le rôle essentiel des différentes bactéries sur la santé digestive .

## Les fonctions essentielles du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal exerce plusieurs fonctions, notamment nutritionnelles, physiologiques, métaboliques et immunologiques (**Figure 5**)<sup>1</sup>.

### 1. Digestion des nutriments

Le microbiote intestinal contribue à la transformation efficace des nutriments. Il intervient notamment dans la digestion de plusieurs nutriments particuliers que l'appareil digestif, qui ne dispose pas des

enzymes appropriées, ne parvient pas à digérer. C'est notamment le cas de l'amidon et des fibres alimentaires<sup>1</sup>. La relation hôte/bactéries est symbiotique. Les bactéries présentes dans l'appareil digestif, en particulier dans le côlon, peuvent utiliser les nutriments non digestibles sous la forme de nourriture prête à être fermentée et utiliser cette dernière pour leur propre croissance, tout en améliorant la biodisponibilité des nutriments et en favorisant leur absorption en créant des produits dérivés utiles à l'hôte humain<sup>3,20,21</sup>.

Ces produits dérivés se présentent généralement sous la forme d'acides gras à chaîne courte (AGcc), comprenant l'acide acétique, l'acide lactique et l'acide butanoïque. Ils sont habituellement dérivés de la dégradation de polysaccharides et d'oligosaccharides (OS) non absorbés, qui sont absorbés dans le côlon et utilisés comme source d'énergie par l'hôte<sup>1,14,20-22</sup>. On estime que les AGcc contribuent à hauteur de 10% environ aux besoins énergétiques de l'Homme<sup>20</sup>.

De plus, les bactéries présentes dans l'appareil digestif synthétisent un grand nombre de micronutriments essentiels tels que la vitamine B12, la vitamine K et la vitamine B9 que l'Homme n'est pas capable de synthétiser seul<sup>1,20,23</sup>. Certaines de ces bactéries sont également capables de métaboliser les acides biliaires, une étape cruciale pour le recyclage et l'homéostasie de ces derniers<sup>24</sup>.

## 2. Protection contre les pathogènes

Le microbiote intestinal participe à la protection de l'organisme contre les pathogènes en limitant activement leur colonisation de l'appareil digestif. Pour cela, il peut :

- S'associer aux nutriments (et aux sites d'adhésion) et jouer un rôle d'inhibiteur compétitif afin de limiter la croissance d'autres micro-organismes<sup>6</sup>
- Produire des peptides antimicrobiens (bactériocines)<sup>1,3,6</sup>

- Favoriser la croissance et les changements de la surface de l'épithélium<sup>20</sup>, agissant ainsi sur le développement, la structure et le fonctionnement de la barrière épithéliale<sup>3,25</sup>
- Stimuler le système immunitaire (p.ex. production d'immunoglobuline A [IgA]) pour faire face aux bactéries composant le microbiote<sup>3</sup>
- Agir sur la motilité GI<sup>24</sup>

Par ailleurs, en plus de son rôle de protection contre les pathogènes, la barrière épithéliale dispose de propriétés mécaniques importantes. L'épithélium intestinal se trouve sous une couche protectrice de mucus qui capture les pathogènes et limite ainsi les risques de contact microbien direct avec l'épithélium<sup>25</sup>, favorisant dans le même temps l'élimination des pathogènes de l'appareil digestif<sup>22</sup>. Elle fournit également aux bactéries de ce dernier un milieu propice à leur croissance, à la colonisation et aux interactions avec les cellules du système immunitaire<sup>20,26,27</sup>. La barrière épithéliale n'est pas entièrement formée chez les nouveau-nés. Elle traverse ainsi d'importantes étapes de développement au cours des premiers mois de vie<sup>3</sup>.

### 3. Développement du système immunitaire

L'homéostasie du système immunitaire repose sur l'équilibre entre le nombre de bactéries pathogènes présentes dans le microbiote intestinal et l'introduction d'antigènes alimentaires au bon moment et en quantité appropriée. Le microbiote intestinal joue un rôle majeur dans le développement des systèmes immunitaires muqueux et inné chez le nourrisson<sup>3,6,9,28</sup>, notamment en contribuant à la création et à la régulation de la barrière intestinale<sup>3</sup>.

Le microbiote intestinal est également largement impliqué dans le développement du système immunitaire adaptatif, qui<sup>3</sup>:

- signale le développement de sous-ensembles lymphocytaires intestinaux clés, tels que les cellules B, les lymphocytes T auxiliaires (Th) effecteurs et les lymphocytes T régulateurs (Treg);
- établit le rapport lymphocytes Th1/lymphocytes Th2 effecteurs, qui détermine les réponses immunitaires systémiques.

Des modèles animaux ont mis en évidence un lien entre l'apparition et la migration de cellules caliciformes contenant des mucines et l'activation du système immunitaire par des bactéries colonisatrices. Un appareil digestif sain dispose d'une barrière muqueuse deux fois plus épaisse qu'un appareil digestif sans bactéries<sup>29</sup>. Par ailleurs, le microbiote intestinal a un impact sur le développement intestinal, grâce à son rôle dans le développement d'un réseau capillaire villositaire solide et, par extension, d'un réseau de vaisseaux sanguins intestinaux sain<sup>14</sup>.

Afin de protéger le nourrisson pendant la grossesse, son système immunitaire, qui n'est pas encore arrivé à maturation, tend vers des réponses de type Th2. Les premiers mois qui suivent la naissance constituent ainsi une période à haut risque infectieux, jusqu'à ce que le système immunitaire de l'enfant parvienne à maturation<sup>3</sup>. On estime que l'exposition à divers facteurs microbiens environnementaux pourrait jouer un rôle fondamental dans ce processus de maturation. À ce titre, la littérature avance qu'une exposition précoce spécifique de l'appareil digestif à divers micro-organismes réduirait le risque de développer des pathologies inflammatoires, auto-immunes et atopiques, telles que l'eczéma ou l'asthme, pendant les premières années de l'enfance<sup>3</sup>.

#### 4. Autres effets

Le microbiote intestinal est impliqué dans le développement et le maintien de l'homéostasie intestinale<sup>10</sup>, de l'homéostasie énergétique<sup>26</sup> et dans le fonctionnement sensoriel et moteur de l'appareil digestif<sup>1</sup>.

De plus en plus d'éléments tendent à montrer un lien entre le microbiote intestinal et le bien-être psychologique ou le comportement, y compris l'humeur et la réaction au stress, et ce, grâce à l'axe intestin-cerveau<sup>26,30</sup>. Certaines études ont mis en avant un lien entre des pathologies de l'appareil digestif et des troubles psychologiques, tels que la dépression<sup>30</sup>.

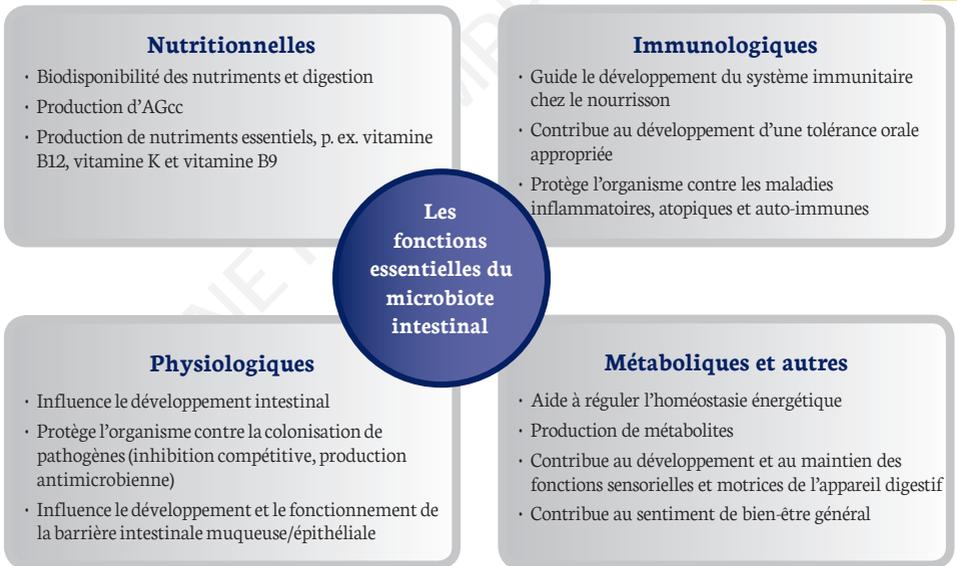
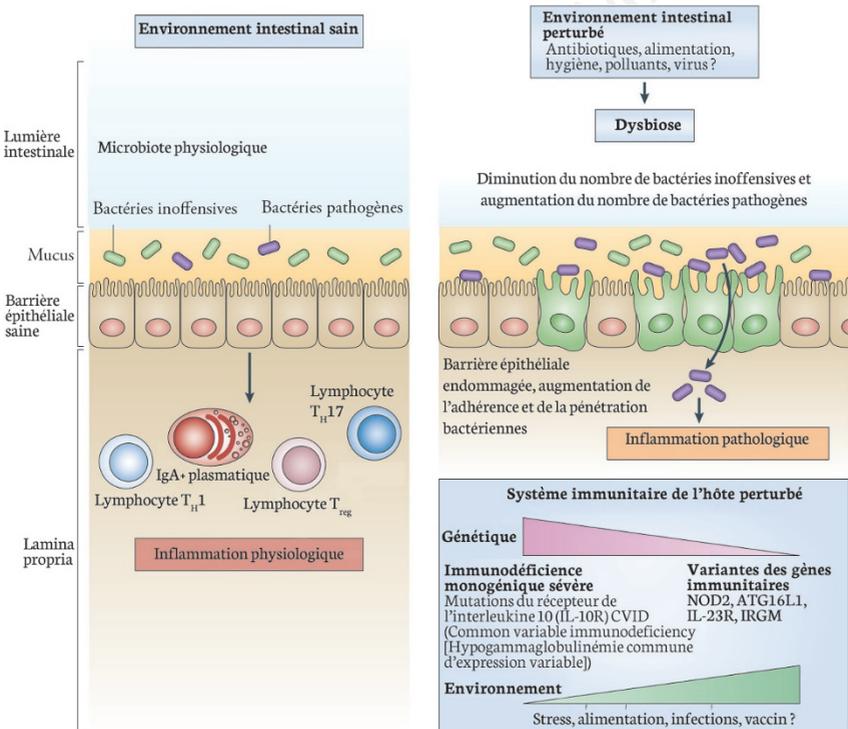


Figure 5. Les fonctions essentielles du microbiote intestinal<sup>1,3,6,9,20,26,30</sup>

## Le rôle du microbiote intestinal sur la santé et le bien-être

Le lien entre microbiote intestinal et état de santé ou maladie est bien visible dès les premiers stades de la vie, puis, au cours de la croissance et du développement du nourrisson<sup>3,20</sup>.

Pour fonctionner de manière optimale, l'appareil digestif doit pouvoir s'appuyer sur un écosystème microbien varié, équilibré, stable et en parfait état de fonctionnement (**Figure 6**). Il est désormais certains qu'un désordre de l'équilibre complexe du microbiote intestinal peut être à l'origine de troubles variés, notamment de troubles métaboliques, immunologiques, et même psychologiques et comportementaux<sup>20</sup>.



**Figure 6. Comparaison entre un micro-environnement intestinal sain et un micro-environnement intestinal perturbé**

Reproduit avec l'aimable autorisation de Macmillan Publishers Ltd. : [NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY] (Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. Nat Rev Immunol. 2010;10:735-744, copyright 2010).

Les anomalies ou déséquilibres du microbiote intestinal sont couramment désignés par le terme «dysbiose», un terme ancien qui reprend tout son sens avec l'avènement des recherches croissantes portant sur l'influence du microbiote intestinal sur la santé et les maladies.

La présence d'une dysbiose chez l'enfant peut se manifester majoritairement par des infections, des coliques et une gêne digestive générale. Cependant, la dysbiose peut également augmenter le risque de développer un certain nombre d'autres maladies et troubles divers, notamment des allergies, des maladies auto-immunes, une intolérance alimentaire, des troubles digestifs tels que le syndrome du côlon irritable (SCI), de l'autisme, et sur le plus long terme, des pathologies telles que l'obésité, le diabète et d'autres troubles psychologiques parmi lesquels anxiété et dépression<sup>1,7,12,20,22,24,31-33</sup>. L'étendue des effets que peut entraîner une dysbiose reflète parfaitement l'importance des fonctions du microbiote intestinal.

Dans la majorité des cas, la nature précise du lien entre dysbiose et pathologies médicales n'est pas parfaitement établie. Il convient également de déterminer si la dysbiose est la cause ou la conséquence de la pathologie concernée<sup>3,24</sup>. Toutefois, un nombre croissant d'écrits médicaux semblent désormais mettre en exergue un lien direct entre dysbiose et troubles médicaux, insistant même sur l'importance d'un développement et d'un maintien optimaux de l'appareil digestif au cours des premiers mois de vie pour jouir d'un état de santé et de bien-être général satisfaisant.

## 1. Allergie

La prévalence des troubles allergiques chez les nourrissons sans antécédents familiaux est d'environ 10 %, un chiffre qui peut atteindre 20 à 30 % chez les enfants dont l'un des deux parents souffre d'allergies<sup>34</sup>. Les nouveau-nés, dotés de systèmes immunitaires inné et adaptatif immatures, sont parfois incapables de déclencher une réponse immunitaire appropriée. Lors des premiers mois et des premières années de vie, le système immunitaire muqueux de

L'enfant se développe progressivement, suivant le développement du microbiote intestinal<sup>20</sup>, qui semble être capable de moduler les réponses systémiques immunologiques et inflammatoires<sup>34</sup>, protégeant ainsi l'organisme des antigènes environnementaux<sup>20</sup>.

Un système immunitaire hypersensible est à l'origine de réactions allergiques selon lesquelles des substances habituellement inoffensives présentes dans l'environnement, appelées allergènes, activent le système immunitaire. Ces réactions sont acquises et conduisent à une suractivation des mastocytes et des polynucléaires basophiles par l'immunoglobuline E (IgE)<sup>3</sup>.

Les études montrent que les nourrissons et les jeunes enfants souffrant d'allergies présentent un microbiote intestinal différent de celui de leurs pairs sans allergie, en particulier en ce qui concerne les taux de *Bifidobacterium*<sup>6,28</sup>. Dans les pays occidentaux, où une hygiène accrue semble avoir modifié la composition du microbiote intestinal des nourrissons, la prévalence des troubles allergiques a augmenté de façon spectaculaire ces dernières années<sup>35</sup>, soutenant davantage la théorie selon laquelle le microbiote intestinal contribue au développement du système immunitaire.

## 2. Développement de troubles métaboliques

Comme nous l'avons vu précédemment, le microbiote intestinal joue un rôle fondamental dans la digestion des aliments et le traitement des nutriments. En cas d'anomalie du microbiote, les voies métaboliques, y compris celles impliquées dans le traitement des nutriments, montrent également des signes de perturbation, qui, à leur tour, ont été associés à des troubles tels que l'obésité ou l'insulinorésistance<sup>1,36,37</sup>. Certaines études suggèrent qu'une anomalie de la composition du microbiote intestinal pourrait se traduire par une surconversion des aliments, produisant une quantité d'énergie utilisable (AGcc et sucres) supérieure, stockée, par l'hôte, sous la forme de graisses<sup>1</sup>. Une étude portant sur des transplantations de microbiote intestinal d'individus minces à des individus receveurs

présentant un trouble métabolique a montré une amélioration significative de la sensibilité à l'insuline 6 semaines après la perfusion<sup>37</sup>. Toutefois, nous ne sommes actuellement pas en mesure de déterminer clairement si les changements de la composition du microbiote sont une cause directe d'obésité et d'insulinorésistance, ou si ceux-ci sont la conséquence d'une mauvaise alimentation<sup>1</sup>.

Un lien entre un manque de diversité du microbiote intestinal et le développement de troubles métaboliques tels que l'obésité ou le diabète de type II a bien été mis en évidence. Dans ce cadre, un changement de la composition du microbiote a été associé à une insulinorésistance<sup>36</sup>. De plus, des études récentes ont montré que certains médicaments prescrits aux patients atteints de diabète de type II agissaient également sur le microbiote intestinal<sup>38</sup>. Une dysbiose a été associée à une stéatose hépatique non alcoolique et à un trouble métabolique tandis que des études sur l'animal et des études pilotes menées auprès de patients humains sous probiotiques pour moduler leur microbiote intestinal ont présenté cette approche comme un outil thérapeutique complémentaire prometteur.<sup>39</sup>

### **3. Développement du cerveau, comportement et humeur**

La colonisation microbienne chez le nourrisson semble correspondre aux principales périodes neurodéveloppementales. Certains éléments tendent à prouver un lien entre d'éventuelles perturbations de cette colonisation et un dysfonctionnement du système nerveux central, pouvant être à l'origine de troubles psychologiques ultérieurs<sup>32</sup>.

En outre, un ensemble croissant de données probantes révèle que les micro-organismes de l'appareil digestif pourraient interagir directement avec plusieurs éléments du système neurophysiologique de l'hôte et ainsi influencer son comportement, son humeur, sa réaction au stress et même sa santé psychologique, notamment l'apparition d'un état d'anxiété ou d'une dépression, par le biais de l'axe intestin-cerveau. Cela semble se traduire par un jeu

d'interactions complexes entre des effets immunologiques et non immunologiques<sup>30</sup>.

Certaines hypothèses avancent que le microbiote intestinal jouerait également un rôle dans le développement de l'autisme chez l'enfant. Le lien entre microbiote et autisme reste encore purement spéculatif à l'heure actuelle. Néanmoins, les enfants autistes, qui présentent par ailleurs diverses anomalies dans la composition bactérienne de leur microbiote par rapport aux enfants non autistes, souffrent souvent de troubles GI<sup>33</sup>. De plus, il n'est pas rare que ces enfants enchaînent les traitements antibiotiques, connus pour altérer l'équilibre des bactéries commensales présentes dans l'appareil digestif<sup>33</sup>.

## Approches thérapeutiques

Grâce à une meilleure compréhension de l'impact du microbiote intestinal sur la santé et les maladies, nous sommes en passe d'identifier plusieurs objectifs thérapeutiques indispensables avant toute intervention<sup>20</sup>. Les données semblent indiquer que l'intérêt des chercheurs ne doit plus se concentrer uniquement sur le traitement des troubles intestinaux, mais bien sur le maintien d'une bonne santé digestive, par la mise en place de mesures préventives primaires ou secondaires<sup>1</sup>. Ainsi, le développement d'une approche thérapeutique unique pour la prise en charge des pathologies susmentionnées implique de moduler intentionnellement la composition du microbiote intestinal, par l'administration de probiotiques ou de prébiotiques, d'antimicrobiens, ou par la mise en place d'une bactériothérapie fécale, afin de favoriser le développement d'un microbiote plus sain<sup>5,12,40</sup> (voir **Chapitre 4**).

## Pathologies pouvant être associées à des anomalies du microbiote intestinal<sup>1,7,12,20,22,24,31-33</sup>

### **Premiers stades de la vie :**

- Entérocolite nécrosante (ECN)
- Coliques
- Infections GI
- Constipation/diarrhée
- Maladie cœliaque
- Diarrhée associée aux antibiotiques
- Allergie

### **De la petite enfance à l'âge adulte :**

- Atopie (allergie) et asthme
- Maladie cœliaque
- Cancer du côlon
- Diabète (type I et type II)
- Infections GI
- Stéatose hépatique non alcoolique
- Obésité
- Troubles psychologiques
- Polyarthrite rhumatoïde
- Maladie inflammatoire de l'intestin (MII)
- Syndrome du côlon irritable (SCI)

## Points clés du chapitre

1. Les bactéries colonisent presque toutes les surfaces corporelles. La plus forte concentration en bactéries se trouve dans l'appareil digestif.
2. L'une des principales fonctions du microbiote intestinal est de favoriser la digestion des aliments, aidé par la production de nutriments essentiels tels que les AGcc et un grand nombre de vitamines et d'acides aminés.
3. Le microbiote intestinal accomplit également un rôle nutritionnel, métabolique, physiologique et immunologique, entre autres. Il est par ailleurs impliqué dans le développement et le maintien de la barrière intestinale.
4. La diversité et la composition appropriées du microbiote intestinal sont essentielles au maintien d'une bonne santé et d'un état de bien-être.
5. Le microbiote intestinal joue un rôle fondamental dans les premières étapes du développement du système immunitaire intestinal, en apprenant à ce dernier à faire la distinction entre les bactéries commensales et les bactéries pathogènes.
6. Les anomalies du microbiote intestinal empêchent le déclenchement rapide d'une réponse immunitaire et augmentent le risque allergique.
7. Chez le nourrisson, la dysbiose peut également être à l'origine de troubles divers parmi lesquels les coliques, les infections GI, la constipation, la diarrhée et l'ECN.
8. À l'âge adulte, les conséquences d'une dysbiose infantile peuvent inclure atopie, maladie cœliaque, obésité, diabète et maladies auto-immunes.

## Documents originaux et sources complémentaires

1. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6:209-240.
2. Beck JM. ABCs of the lung microbiome. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11 Suppl 1:S3-S6.
3. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010;1:367-382.
4. Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6:237ra65.
5. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 4:8-11.
6. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539-1544.
7. Lee KN, Lee, OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20:8886-8897.
8. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464:59-65.
9. Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:323-333.

10. Munyaka P, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Frontiers in Pediatrics*. 2014;2:109.
11. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol*. 2013;21:167-73.
12. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6:295-308.
13. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr*. 2006;25:361-368.
14. Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:36-42.
15. Marchesi JR. Human distal gut microbiome. *Environ Microbiol*. 2011;13:3088-3102.
16. Franzosa EA, Morgan XC, Segata N, et al. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2014;111:E2329-E2338.
17. Zoetendal EG, Akkermans ADL, Akkermans-van Vliet WM, et al. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract. *Microb Ecol Health Dis*. 2001;13:129-134.

18. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5:e177.
19. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2014;5:494.
20. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:428-438.
21. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425-427.
22. Binns N. International Life Sciences Institute (ILSI) Europe: Concise Monograph Series. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. Available at: [http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b\\_332\\_Prebiotics-Probiotics\\_ILSI\\_\(ing\).pdf](http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_(ing).pdf).
23. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol.* 2013;24:160-168.
24. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 2012;489:242-9.
25. McDermott A, Huffnagle B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology.* 2013;142:24-31.
26. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med.* 2011;9:24.
27. Aramugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473:174-180.

28. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal Bifidobacterium species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:2318-2324.
29. Deplancke B, Gaskins HR. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:1131S-1141S.
30. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: How bacterial production and utilization of neurochemicals influence behaviour. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003726.
31. Foster J, Neufeld K. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36:305-12.
32. Borre Y, O'Keefe GW, Clarke G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med.* 2014;20:509-518.
33. Parracho H, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol.* 2005;54:987-991.
34. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J.* 2015;8:4.
35. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut.* 2007;56:661-667.

36. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500:541-546.
37. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterol*. 2012;143:913-916.e7.
38. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*. 2014;63:1513-1521.
39. Paoletta G, Mandato C, Pierri L, et al. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:15518-15531.
40. Kapel N, Thomas M, Corcos O, et al. Practical implementation of faecal transplantation. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1098-1105.

# Chapitre 3

Colonisation précoce de  
l'appareil digestif

## L'importance d'une colonisation précoce de l'appareil digestif chez le nourrisson

L'influence d'une colonisation précoce sur la future composition du microbiote intestinal de l'adulte n'est à ce jour pas bien établie. Cependant, un nombre croissant d'éléments suggèrent que la colonisation microbienne et la mise en place d'une symbiose hôte/bactéries optimale dans la petite enfance auraient un impact significatif sur la santé de l'enfant et de l'adulte en devenir, et cela en agissant positivement sur la maturation intestinale, le développement immunitaire, les fonctions physiologiques et le métabolisme<sup>1</sup>.

À l'inverse, comme nous l'avons vu dans le **Chapitre 2**, certains éléments, de plus en plus nombreux, suggèrent quant à eux qu'un déséquilibre ou une anomalie au niveau de la densité ou de la diversité du microbiote intestinal des nourrissons pourrait être à l'origine d'un grand nombre de maladies et de troubles variés à court et à long termes, notamment des troubles de l'immunité ou du métabolisme et des maladies atopiques<sup>2</sup>. Par conséquent, une meilleure connaissance du processus de colonisation des intestins et de l'établissement du microbiote n'est désormais plus un simple exercice académique mais bien un devoir au potentiel pratique significatif<sup>3</sup>, qui souligne à quel point il est important que le microbiote intestinal des nourrissons se développe de manière optimale et soit maintenu en bonne santé.

## Établissement du microbiote intestinal au cours des premiers stades de la vie

### 1. Grossesse

L'appareil digestif traverse une intense période de développement *in utero*, influencée par des facteurs génétiques et des facteurs propres à la mère, y compris l'état de santé et l'état nutritionnel<sup>1,4</sup>.

Jusqu'à récemment, l'appareil digestif du fœtus en développement était considéré comme stérile. Toutefois, au cours des dix dernières

années, plusieurs espèces de bactéries commensales ont été identifiées, à de faibles niveaux, dans des échantillons de sang du cordon ombilical, de liquide amniotique, de placenta et de méconium<sup>5,6</sup>, suggérant une exposition microbienne, limitée toutefois, *in utero*<sup>5,7</sup>. Cependant, plusieurs études ont montré une colonisation microbienne plus importante dans le liquide amniotique de femmes en travail prématuré, suggérant qu'il existerait un lien entre l'abondance bactérienne du liquide amniotique et l'âge gestationnel au moment de l'accouchement<sup>8</sup>.

Parmi les facteurs prénataux propres à la mère pouvant influencer le développement postnatal du microbiote intestinal et du système immunitaire du nourrisson, on note le stress, l'alimentation (y compris le recours à des compléments alimentaires) en fin de grossesse, l'indice de masse corporelle de la mère, le tabagisme et le statut socioéconomique<sup>2,7</sup>.

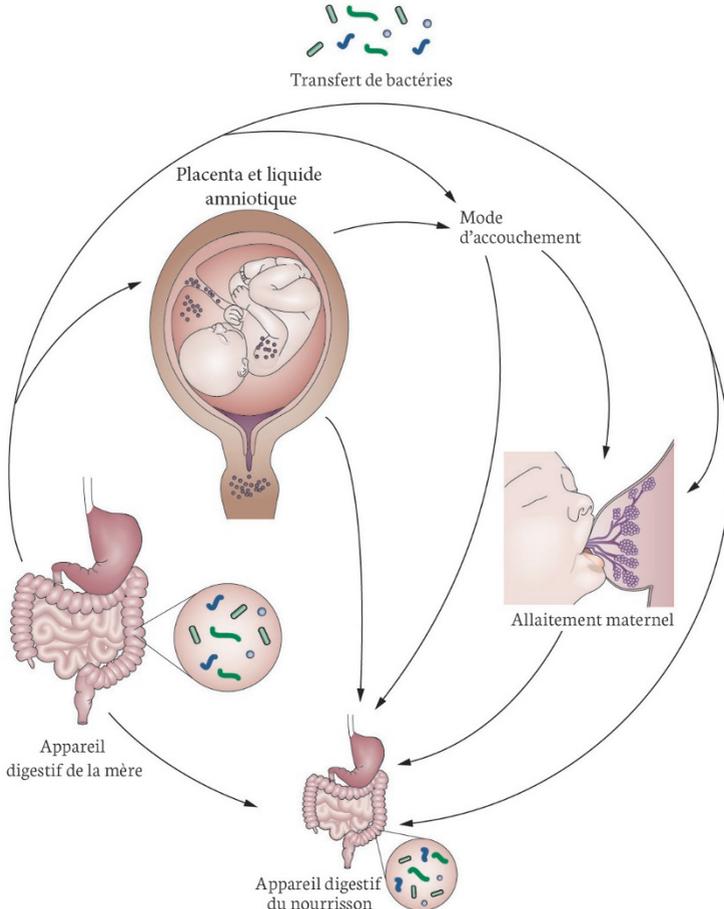
## 2. Naissance

Pendant et immédiatement après la naissance, des bactéries dites pionnières s'introduisent dans l'organisme du nourrisson permettant le développement d'un nouvel écosystème microbien intestinal<sup>4</sup> (**Figure 7** et **Figure 8**). Il semblerait que la colonisation initiale des intestins des nourrissons soit principalement causée par une exposition à des bactéries environnementales provenant, par exemple, du vagin, des selles ou du microbiote cutané de la mère<sup>1,7,9,10</sup>.

Le mode d'accouchement modifie la composition du microbiote intestinal des nourrissons. À ce propos, chez des enfants nés par voie basse, une composition de microbiote similaire à celle observée dans la filière génitale et dans l'appareil digestif de la mère a été identifiée, contrairement aux enfants nés par césarienne dont le microbiote semble davantage se rapprocher de l'écosystème cutané de la mère ou du milieu hospitalier, indiquant de très probables contacts avec le personnel médical et d'autres nouveau-nés<sup>2,9-12</sup>. Les enfants nés par césarienne présentent un microbiote moins varié et des bactéries moins nombreuses que les enfants nés par voie basse, avec des taux

plus élevés de *Staphylococcus*, *Corynebacterium* et *Propionibacterium* et des taux faibles, voire une absence de *Bifidobacterium*<sup>11</sup>.

En plus de réduire les chances d'allaitement, une antibiothérapie prophylactique, norme de soins dans de nombreux pays et



**Figure 7. L'héritage microbien de la mère est transmis au cours de la grossesse, lors de l'accouchement et pendant l'allaitement maternel**

Reproduit avec l'aimable autorisation de Macmillan Publishers Ltd. : [NATURE REVIEWS GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY] Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;9:565-576.

traitement standard préconisé par de nombreuses directives après un accouchement par césarienne, peut également être impliquée dans la présence d'anomalies de la composition du microbiote intestinal des nourrissons nés par césarienne<sup>6</sup>, contribuant à faire chuter le taux de *Bifidobacteria*. La mise au sein retardée peut également être responsable de schémas de colonisation anormaux<sup>6</sup>.

Le microbiote intestinal des nourrissons nés par césarienne semble cependant, à terme, «rattraper» celui des enfants nés par voie basse en termes de stabilité et de diversité<sup>11</sup>. Néanmoins, les schémas de colonisation anormaux évoqués surviennent lors d'une période de développement critique qui voit se former le métabolisme et le système immunitaire. De ce fait, le risque de conséquences à long terme chez les nourrissons nés par césarienne ne peut être exclu. Plusieurs études ont montré que les anomalies microbiennes observées chez des nourrissons nés par césarienne étaient associées à un risque ultérieur plus important de développement de maladies diverses, notamment l'asthme, l'eczéma, les allergies, l'obésité, les maladies inflammatoires d'origine immunitaire chroniques et le diabète de type I<sup>2,13</sup>.

### 3. Toute petite enfance : 0 à 12 mois

Immédiatement après sa naissance, le nourrisson est placé au contact de sa mère et est ainsi exposé aux microbiotes cutané et buccal de cette dernière<sup>2</sup>. Les pathogènes présents dans l'environnement hospitalier lors de la naissance semblent également influencer la colonisation des intestins<sup>14</sup>, tout comme les bactéries inhalées qui, après avoir atteint l'appareil digestif, sont réexpédiés vers le nasopharynx puis les voies respiratoires supérieures, influençant la composition du microbiote intestinal<sup>15</sup>.

L'exposition précoce à l'alimentation, par l'intermédiaire du lait maternel ou infantile, est un élément majeur de la composition du microbiote intestinal<sup>1,6,9</sup> (voir **Chapitre 4**). Le lait maternel contient des glucides de type OS «prébiotiques», solubles mais non digestibles, qui atteignent le côlon intacts et sont connus pour

stimuler en particulier la croissance des bactéries présentes dans l'appareil digestif susceptibles d'agir de manière positive sur la santé de l'enfant<sup>6</sup>.

Les bactéries identifiées dans le lait maternel jouent également un rôle fondamental. C'est le cas notamment de *Bifidobacterium*, des staphylocoques, des streptocoques et des bactéries de l'acide lactique<sup>6,16</sup>. On pense que les bactéries rejoignent le lait maternel par le biais de voies endogènes et/ou via le mamelon lorsque l'enfant est placé au sein après une exposition à la filière génitale et au microbiote fécal de la mère pendant l'accouchement<sup>6</sup>. Comparé au microbiote d'enfants nourris exclusivement au lait maternel, le microbiote fécal d'enfants nourris au lait infantile semble moins riche en *Bifidobacterium*<sup>17</sup>.

Après la première inoculation puis la première colonisation bactériennes, des changements rapides et importants au niveau de la densité et de la diversité microbiennes surviennent tandis que le nourrisson acquiert davantage d'espèces microbiennes directement dans son environnement, créant enfin son propre écosystème intestinal, unique et stable<sup>1,18</sup> (voir **Chapitre 4**).

L'étape majeure qui suit dans le développement du microbiote intestinal du nourrisson est l'introduction d'aliments solides<sup>11</sup>. Celle-ci intervient habituellement après 4 à 6 mois d'une alimentation à base de lait exclusivement. Les aliments solides progressivement introduits, dans les pays développés, comprennent les fruits, les légumes et les céréales, contenant tous des glucides non digestibles et *insolubles*<sup>6</sup>. L'introduction de ces aliments plus complexes favorise le développement de bactéries plus variées et plus nombreuses dans l'appareil digestif du nourrisson<sup>6</sup>.

#### 4. Petite enfance : 1 à 3 ans

Le développement du microbiote intestinal se poursuit pour se stabiliser au cours de la petite enfance lorsque l'enfant commence

une alimentation solide variée<sup>19</sup>. Après 3 ans environ, la diversité et la complexité du microbiote intestinal sont relativement établies et ce dernier s'apparente en de nombreux points au microbiote adulte<sup>4,6,9,20,21</sup>. Après cette période, le microbiote intestinal peut toutefois subir de nouvelles perturbations, temporaires cette fois, liées, par exemple, à l'alimentation, à une maladie ou à un traitement médicamenteux<sup>19</sup>.

## Facteurs généraux influençant une colonisation précoce

Au cours des différentes périodes de développement décrites ci-dessus, plusieurs autres facteurs physiologiques, environnementaux et culturels entrent en jeu dans la colonisation de l'appareil digestif et le développement du microbiote intestinal en début de vie (**Figure 8**)<sup>1,18</sup>. Ceux-ci peuvent inclure la prédisposition génétique, la taille de la famille (nombre de frères et sœurs), le niveau culturel, l'emplacement géographique (pays développé ou non, zone rurale ou urbaine, etc.), l'exposition précoce à des animaux, le niveau d'hygiène, les infections, les traitements par antibiotiques et l'âge gestationnel<sup>2,6,7,11,19,22</sup>.

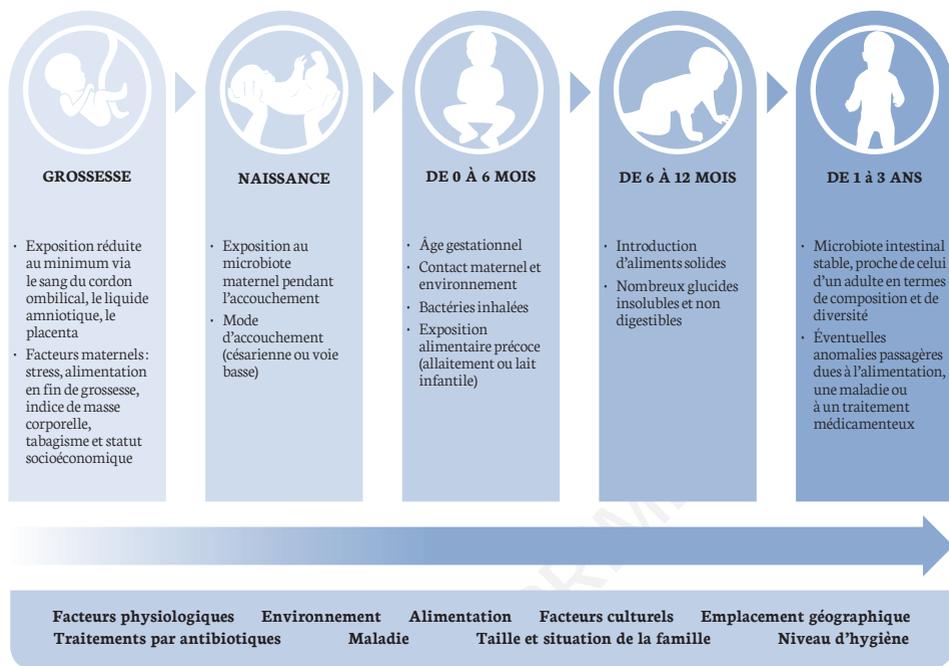


Figure 8. Sources de colonisation microbienne et facteurs influençant le développement du microbiote intestinal au cours des premiers stades de la vie

## Effet de la grossesse sur le microbiote intestinal maternel

Pendant la grossesse, le corps des femmes subit d'importants changements hormonaux, immunologiques et métaboliques. On observe notamment, au cours du premier trimestre, une augmentation des graisses corporelles qui servirait à préparer la mère à l'augmentation des besoins énergétiques liée à la grossesse et à l'allaitement. Par ailleurs, une baisse de la sensibilité à l'insuline est observée en fin de grossesse et pourrait être associée à d'éventuels changements du statut immunitaire<sup>23</sup>. En parallèle, la charge bactérienne de la mère dans l'appareil digestif augmente entre le premier et le troisième trimestre de grossesse, avec un remaniement intégral de la composition du microbiote conduisant à une baisse de la diversité des bactéries présentes dans l'appareil

digestif de la femme enceinte. À l'approche du troisième trimestre, on note d'importantes différences en termes de composition du microbiote intestinal entre les femmes enceintes<sup>23</sup>.

Chez les femmes non concernées par une grossesse, les dernières découvertes tendent à mettre en évidence le rôle des perturbations du microbiote intestinal sur le développement de maladies métaboliques, responsables, entre autres, d'une inflammation, d'une prise de poids ou d'une baisse de la sensibilité à l'insuline. Dans le contexte d'une grossesse, bien que certaines données précliniques suggèrent un lien entre les changements du microbiote intestinal de la mère et le statut métabolique/immunologique, celui-ci n'est toujours pas connu avec exactitude, tout comme les différents mécanismes en jeu<sup>23</sup>.

## Effets des antibiotiques sur le microbiote des nourrissons

L'utilisation d'antibiotiques chez les nourrissons a été grandement associée à des perturbations du microbiote intestinal<sup>2,6,24</sup>. Néanmoins, les spécificités des différents antibiotiques, la posologie recommandée ainsi que la durée de traitement et la voie d'administration sont autant de facteurs compliquant la prévisibilité ou l'interprétation de telles perturbations<sup>6</sup>.

Des études ont montré qu'environ un tiers des espèces bactériennes présentes dans le microbiote pourrait être altéré par une antibiothérapie. Ces perturbations profondes pourraient durer pendant plusieurs semaines ou mois chez les nourrissons<sup>24,25</sup>. De manière générale, les antibiotiques semblent être responsables de retards et de perturbations au niveau de la colonisation précoce des *bifidobactéries* et des *lactobacilles*, et permettraient une surcroissance d'autres espèces telles que les *protéobactéries*<sup>2,6,26</sup>. Les dernières observations ne montrent aucun rétablissement de la composition du microbiote dans les 4 semaines et un retour à la normale partiel uniquement dans les 8 semaines. Les effets à long terme de ces perturbations de longue durée sont encore inconnus<sup>26</sup>.

Des retards au niveau de la colonisation des intestins et une modification de la composition du microbiote ont également été observés chez des nourrissons dont les mères avaient été traitées par antibiotiques pendant la grossesse et/ou pendant l'allaitement au sein<sup>2,6</sup>, bien qu'en général ces modifications n'aient pas persisté après l'introduction des aliments solides<sup>6</sup>.

Toutefois, comme nous l'avons vu dans le **Chapitre 2**, bien que les modifications du microbiote causées par une antibiothérapie soient généralement passagères, quelques éléments de preuve suggèrent néanmoins qu'il existe, sur le long terme, un lien entre ces dernières et le développement de maladies immunologiques et d'autres maladies<sup>6</sup>.

## Nourrissons prématurés et de faible poids de naissance

Une gestation plus courte semble être à l'origine de retards de la colonisation de l'appareil digestif et d'un manque de diversité dans la composition du microbiote à la naissance, avec notamment moins de *bifidobactéries* bénéfiques que chez les enfants nés à terme. Ces différences peuvent être une cause ou une conséquence d'un accouchement prématuré<sup>2,6,11,27,28</sup>.

Outre des immaturités de la structure des intestins et de la fonction immunologique des muqueuses<sup>27</sup>, les facteurs pouvant être responsables de perturbations ou de retards de la colonisation bactérienne chez les enfants prématurés comprennent le recours fréquent à une nutrition parentérale totale<sup>27</sup>, l'adoption tardive d'une nutrition entérale<sup>29</sup>, l'exposition à une unité de soins intensifs néonatale aseptisée<sup>6,29,30</sup>, l'utilisation répétée d'antibiotiques après la naissance<sup>6,29,30</sup> et d'autres facteurs tels qu'une rupture prolongée des membranes et une exposition aux pathogènes ambiants<sup>29</sup>. Par ailleurs, le recours à une antibiothérapie pendant le travail et la césarienne est plus fréquent chez les mères d'enfants prématurés, ce qui pourrait également influencer la colonisation bactérienne à la naissance<sup>3,31</sup>. Il a été prouvé que l'effet d'une dose unique d'antibiotique intrapartum administrée à la mère

serait au moins équivalent à l'effet de plusieurs doses d'antibiotiques postpartum administrées chez le nourrisson en termes de perturbations de la colonisation microbienne des intestins de l'enfant<sup>3,31</sup>.

Un microbiote intestinal anormal a été associé au développement d'une septicémie néonatale, ainsi qu'à plusieurs troubles gastro-intestinaux, notamment une ECN, chez le nourrisson<sup>6,32-38</sup>. Plus précisément, le recours précoce et empirique à une antibiothérapie résultant en un appauvrissement durable de la diversité microbienne et en une augmentation du risque de surcroissance de pathogènes, associés à des réponses exagérées et non contrôlées du système immunitaire immature, semblent être autant de facteurs contributeurs<sup>27,33,34</sup>. En outre, une antibiothérapie postnatale prolongée chez les enfants prématurés a été associée à un risque accru d'ECN<sup>39</sup>. Une prévalence élevée de certains pathogènes a été observée chez des nourrissons prématurés présentant une septicémie ou une ECN<sup>27,34,37,38</sup>.

En plus de jouer un rôle éventuel dans la morbidité et la mortalité des nourrissons prématurés<sup>36</sup>, un retard de l'implantation du microbiote intestinal pourrait être associé à des effets à plus long terme, notamment des perturbations immunitaires et des allergies ou un retard neurodéveloppemental<sup>21</sup>. En outre, les nourrissons de faible poids de naissance seraient plus susceptibles de souffrir d'obésité et de troubles métaboliques en grandissant, ce qui semble être lié au microbiote intestinal du nourrisson<sup>21</sup>.

Une importante méta-analyse d'études menées auprès de nourrissons prématurés a montré que l'utilisation de probiotiques pour stimuler la mise en place du microbiote intestinal a réduit le risque d'intolérance alimentaire, d'ECN, d'hospitalisation prolongée et de mortalité toutes causes confondues<sup>29</sup>. Des études ont montré un lien positif entre la diversité du microbiote intestinal et la prise de poids saine des nourrissons, laissant entendre qu'une stimulation du développement du microbiote intestinal pourrait permettre aux nourrissons prématurés de rattraper leur retard de croissance, bien que cela doive encore être démontré avec certitude<sup>6</sup>.

## Points clés du chapitre

1. Le schéma de développement du microbiote intestinal des nourrissons en début de vie peut avoir un impact retentissant sur leur santé et leur bien-être. Une dysbiose dans la petite enfance a été associée à un assortiment de troubles à court terme, notamment des infections GI, des coliques, une constipation et une gêne digestive générale.
2. Les données semblent indiquer une possible faible exposition bactérienne avant la naissance par le biais du liquide amniotique et du placenta, bien que la majorité du processus de colonisation survienne pendant et après la naissance par des contacts avec la mère et l'environnement.
3. L'allaitement maternel joue un rôle important dans le développement du microbiote intestinal.
4. *Bifidobacterium* est l'espèce critique chez les enfants allaités. Dans la plupart des cas, une anomalie de la diversité et de la composition du microbiote intestinal chez les nourrissons s'accompagne d'une baisse du nombre de colonies de *bifidobactéries*.
5. L'introduction des aliments solides entre l'âge de 4 et 6 mois constitue la deuxième étape cruciale du développement du microbiote intestinal. Elle entraîne une augmentation du nombre et de la diversité des espèces microbiennes.
6. De nombreux facteurs influencent le développement du microbiote intestinal des nourrissons : facteurs prénataux tels que l'indice de masse corporelle de la mère et la durée de la gestation; facteurs liés à la naissance tels que le mode d'accouchement; facteurs postnataux comme le type d'alimentation, l'utilisation d'antibiotiques et l'environnement familial du nourrisson.

## Documents originaux et sources complémentaires

1. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25:428-438.
2. Munyaka P, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Front Pediatr.* 2014;2:109.
3. DiGiulio DB. Prematurity and perinatal antibiotics: a tale of two factors influencing development of the neonatal gut microbiota. *J Pediatr.* 2015;166:515-517.
4. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5:e177.
5. Thum C, Cookson AL, Otter DE, et al. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutr.* 2012;142:1921-1928.
6. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425-427.
7. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010;1(4):367-382.
8. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:435-454.

9. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 4:8-11.
10. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, et al. Transmission of intestinal *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* strains from mother to infant, determined by multilocus sequencing typing and amplified fragment length polymorphism. *Appl Environ Microbiol.* 2011;77:6788-6793.
11. Clarke G, O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. Priming for health: gut microbiota acquired in early life regulates physiology, brain and behaviour. *Acta Paediatrica.* 2014;103:812-819.
12. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, et al. Mother-to-infant transmission of intestinal *Bifidobacterial* strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS One.* 2013;8:e78331.
13. Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics.* 2015;135:e92-e98.
14. Taft DH, Ambalavanan N, Schibler KR, et al. Intestinal microbiota of preterm infants differ over time and between hospitals. *Microbiome.* 2014;2:36.
15. McDermott A, Huffnagle B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology.* 2013;142:24-31.
16. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:2318-2324.

17. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6:209-240.
18. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 2013;21:167-173.
19. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2014;5:494.
20. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6:295-308.
21. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ, et al. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome.* 2014;2:38.
22. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539-1544.
23. Koren O. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell.* 2012;150:470-480.
24. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med.* 2011;9:24.
25. 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.

26. 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.
27. Cilieborg MS, Boye M, Sangild PT. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates. *Early Hum Dev.* 2012;88 Suppl 1:S41-S49.
28. Rougé C, Goldenberg O, Ferraris L, et al. Investigation of the intestinal microbiota in preterm infants using different methods. *Anaerobe.* 2010;16:362-370.
29. Unger S, Stintzi A, Shah P, Mack D, O'Connor DL. Gut microbiota of the very-low-birth-weight infant. *Pediatr Res.* 2015;77:205-213.
30. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr.* 2006;25:361-368.
31. Arboleya S, Sánchez B, Milani C, et al. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *J Pediatr.* 2015;166:538-44.
32. Aujoulat F, Roudière L, Picaud JC, et al. Temporal dynamics of the very premature infant gut dominant microbiota. *BMC Microbiol.* 2014;14:2320.
33. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. *J Pediatr.* 2014;165:23-29.

34. Madan JC, Salari RC, Saxena D, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:F456-F462.
35. Mai V, Young CM, Ukhanova M, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* 2011;6:e20647.
36. Morrow AL, Lagomarcino AJ, Schibler KR, et al. Early microbial and metabolomic signatures predict later onset of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Microbiome.* 2013;1:13.
37. Torrazza RM, Ukhanova M, Wang X, et al. Intestinal microbial ecology and environmental factors affecting necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* 2013;8:e83304.
38. Stewart CJ, Marrs EC, Magorrian S, et al. The preterm gut microbiota: changes associated with necrotizing enterocolitis and infection. *Acta Paediatr.* 2012;101:1121-1127.
39. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr.* 2011;159:720-725.

# Chapitre 4

Nutrition et santé  
digestive en début de vie

Comme nous l'avons vu dans le **Chapitre 3**, la première année suivant la naissance constitue une période essentielle pour la programmation du système immunitaire et la mise en place du microbiote intestinal pour le reste de la vie. Le type d'alimentation et les autres facteurs auxquels les nourrissons sont confrontés, par exemple la présence d'une maladie ou l'utilisation d'antibiotiques, pourraient avoir un effet direct sur la composition du microbiote intestinal et sur l'intégrité de l'épithélium intestinal<sup>1</sup>.

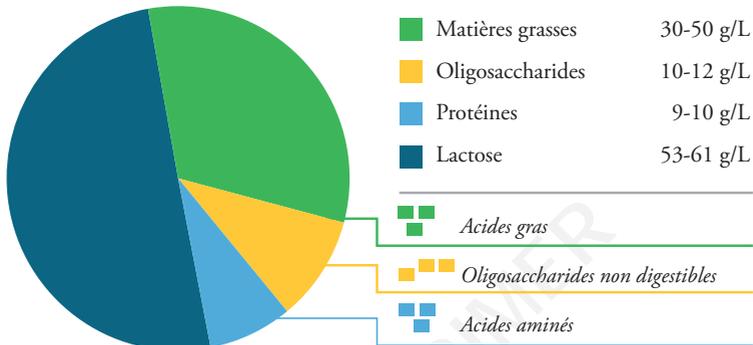
## La composition du lait maternel

Le lait maternel représente une ressource optimale pour la croissance et le développement sain des nourrissons. En effet, il contient un grand nombre de composés nutritifs et protecteurs spécifiquement adaptés aux besoins des nourrissons<sup>1-3</sup>. En jouant un rôle sur le développement du microbiote intestinal et du système immunitaire, il est aujourd'hui établi que l'allaitement maternel réduit l'incidence des maladies infectieuses et des allergies au cours des premiers mois de vie<sup>4-8</sup>. L'alimentation au sein doperait également le développement du cerveau et de la vision<sup>6-8</sup>.

Sur le plus long terme, l'allaitement maternel est un véritable enjeu de santé publique. Le lait maternel joue un rôle positif sur l'absorption des nutriments et le métabolisme. Il serait également associé à un risque moindre de troubles métaboliques tels que l'obésité, l'hypertension et l'hypercholestérolémie au cours de la vie<sup>6-8</sup>.

Pendant toute la période de lactation, la composition du lait maternel subit d'importants changements, dictés par les besoins nutritionnels du nourrisson<sup>9</sup>, mais aussi par l'alimentation de la mère, soulignant l'importance du régime alimentaire suivi par ces dernières<sup>3</sup>. Le lait maternel est majoritairement composé de glucides (principalement lactose et OS) et d'acides gras, reflétant ainsi le rôle nutritif fondamental du lait maternel (**Figure 9**).

Le lait maternel est également composé d'oligosaccharides du lait maternel humain (HMOS), de bactéries, de nucléotides, d'immunoglobulines, de cellules immunitaires, de cytokines,



**Figure 9. La composition du lait maternel**

Adapté de Newburg DS, Neubauer SH. Dans : Jensen RG (ed): *Human milk composition*, Academic Press 1995;273-349.

de lysozyme, de lactoferrine et d'autres facteurs influençant l'immunité<sup>1,3</sup>.

La lactoferrine est une glycoprotéine qui se lie au fer dans le lait et dans l'appareil digestif, limitant ainsi sa disponibilité aux pathogènes et pouvant empêcher ces derniers de se lier à la barrière intestinale<sup>10</sup>. Les cytokines, les anticorps et le lysozyme sont autant de composants du système immunitaire mature. Tout comme la lactoferrine, les anticorps présents dans le lait maternel empêchent la liaison des pathogènes à la barrière intestinale. Le lysozyme peut, quant à lui, directement attaquer les parois des cellules bactériennes tandis que les cytokines sont capables de réduire l'inflammation des intestins (**Tableau 1**). Compte tenu du temps nécessaire au développement du système immunitaire adaptatif, les nouveau-nés s'appuient dans un premier temps uniquement sur le

**Tableau 1. Composés du lait maternel dotés de propriétés immunologiques<sup>11</sup>**

Composés antimicrobiens		
Immunoglobulines : sIgA, sIgG, sIgM	Haptocorrine	Leucocytes et cytokines maternels
Lactoferrine, lactoferricine B et H	Mucines	sCD14
Lysozyme	Lactadhérine	Complément et récepteurs du complément
Lactoperoxydase	Composant sécrétoire libre	β-Défensine-1
Anticorps pour l'hydrolyse des nucléotides	OS et prébiotiques	Récepteurs de type Toll
Caséine K et α-lactalbumine	Acides gras	Facteur bifidus
Composés de tolérance		
Cytokines : IL-10 et TGF-β	Anticorps anti- idiotypiques	
Composés pour le développement immunitaire		
Macrophages	Facteurs de croissance	Nucléotides
Neutrophiles	Hormones	Molécules d'adhésion
Lymphocytes	Peptides du lait	
Cytokines	Acides gras polyinsaturés à chaîne longue	
Composés anti-inflammatoires		
Cytokines : IL-10 et TGF-β	Molécules d'adhésion	Lactoferrine
Antagoniste du récepteur de l'IL-10	Acides gras polyinsaturés à chaîne longue	sCD14
TGF-α et récepteurs de l'IL-6	Hormones et facteurs de croissance	Ostéoprotégérine

IL = interleukine ; OS = oligosaccharides ; sCD14 = soluble cluster of differentiation 14 (cluster de différenciation 14 soluble) ; sIg = serum immunoglobulin (immunoglobuline sérique) ; TGF = Tumor Growth Factor (facteur de croissance transformant)

système immunitaire inné de l'appareil digestif, qui est en partie défini par les composés bioactifs du lait maternel<sup>10</sup>.

Le lait maternel contient également des cellules du système immunitaire telles que des macrophages<sup>10</sup>. En plus des autres composants du système immunitaire, les cellules de ce dernier sont particulièrement nombreuses dans le lait produit juste avant et après la naissance, autrement appelé colostrum<sup>10</sup>. En plus d'offrir aux nourrissons d'importantes bactéries commensales et une protection contre les pathogènes, certains composants du lait maternel stimulent directement le développement du système immunitaire propre aux nourrissons<sup>1</sup>.

## Oligosaccharides du lait maternel

Des recherches approfondies ont été menées à propos du rôle bénéfique des HMOS sur l'état de santé des nourrissons<sup>2</sup>. Les HMOS présents dans le lait maternel comptent parmi les prébiotiques naturels, des composés non digestibles qui contribuent activement à la croissance des micro-organismes bénéfiques dans l'appareil digestif. Les HMOS constituent un groupe de plus de 1000 molécules glucidiques variées de par leur structure et qui contribuent à la croissance de bactéries spécifiques, en particulier des *bifidobactéries*<sup>5</sup>. Comme nous l'avons précisé dans le **Chapitre 2**, ces bactéries peuvent ensuite utiliser les HMOS comme une source d'énergie. La fermentation des HMOS dans le côlon, réalisée par les bactéries commensales, produit des composés dérivés utiles à l'hôte, notamment des AGcc<sup>12-15</sup>. Cet effet prébiotique est considéré comme hautement bénéfique chez les nourrissons car il contribue à la mise en place d'un microbiote intestinal sain utile au développement des systèmes immunitaire et métabolique<sup>16</sup>. En outre, les HMOS se lient aux pathogènes, les empêchant ainsi d'adhérer à la surface des muqueuses<sup>1,4,12</sup>.

La composition en HMOS varie d'une mère l'autre, en raison des enzymes spécifiques codées par un petit nombre de gènes connus<sup>17</sup>. On dénombre aujourd'hui quatre groupes d'HMOS qui correspondent à la base génétique du système Lewis<sup>17</sup>. La composition en HMOS

varie également chez la mère au cours de la période de lactation<sup>17,18</sup>. Ainsi, le degré de protection contre les pathogènes permis par les HMOS est influencé par des interactions complexes entre plusieurs facteurs tels que le génotype de la mère, le génotype du nourrisson et l'exposition de ce dernier à un ensemble donné de pathogènes<sup>19</sup>.

Le lait maternel contient 20 à 23 g/l (colostrum) et 12 à 13 g/l (lait mature) de HMOS libres<sup>20</sup>. Ces chiffres sont 10 à 100 fois supérieurs à la concentration en OS observée dans le lait de vache. Par ailleurs, la diversité structurelle des OS du lait maternel est plus importante que celle du lait de vache. Avec de multiples structures fondamentales et de nombreux sites de connexion, les HMOS

### Les bienfaits des acides gras à chaîne courte

Les AGcc sont associés à plusieurs bénéfices essentiels chez le nourrisson hôte, notamment :

- Source d'énergie absorbable<sup>13-15</sup>
- Réduction du pH des intestins, favorisant ainsi la croissance de plusieurs espèces de bactéries commensales préférant les conditions acides, et limitant la colonisation et la croissance de certains pathogènes<sup>13</sup>
- Réduction active de l'inflammation dans l'appareil digestif<sup>21</sup>
- Interaction directe avec les cellules immunitaires, contribuant ainsi à réguler leur activité<sup>4</sup>
- Stimulation de la motilité intestinale<sup>21</sup>, contribuant ainsi à empêcher la constipation et l'inconfort
- Stimulation de la croissance et de la différenciation des cellules épithéliales intestinales<sup>21</sup>
- Aident l'organisme à absorber les nutriments tels que le calcium et le fer<sup>21</sup>

se caractérisent par plusieurs formes isomériques. Ces multiples combinaisons possibles pourraient, en théorie, produire 1000HMOS différents<sup>19</sup>.

## Le microbiome du lait maternel

On dénombre au total plus de 200 espèces bactériennes différentes dans le lait maternel. Le nombre d'espèces cultivables observées chez un même individu est néanmoins nettement inférieur et varie entre 2 et 18 espèces différentes identifiées<sup>2</sup>. Le microbiome du lait maternel semble être composé d'un noyau de bactéries présentes chez toutes les femmes, accompagné d'une population bactérienne variable qui diffère d'un individu à l'autre. Parmi les bactéries récurrentes, on note les *bifidobactéries*, les *lactobacilles*, les *staphylocoques*, les *streptocoques* et les *lactocoques*<sup>2</sup>. En se développant, la communauté bactérienne isolée dans le lait d'une mère en particulier semble plutôt stable dans le temps<sup>2</sup>. La composition spécifique du microbiome du lait maternel propre à chaque femme peut être influencée par plusieurs facteurs environnementaux, notamment socio-économiques, culturels, génétiques, liés à l'alimentation ou à l'utilisation d'antibiotiques<sup>2</sup>.

Le cheminement exact de ces bactéries jusqu'au lait maternel demeure incertain. Jusqu'à aujourd'hui, on pensait qu'un simple contact entre la peau de la mère et la cavité buccale du nourrisson pendant l'allaitement conduisait au passage de bactéries, par le mamelon, dans le lait, par un phénomène de flux inversés<sup>2,16</sup>. Cependant, des études comparant plusieurs souches bactériennes présentes sur la peau et dans la cavité buccale des nourrissons avec des souches isolées dans le lait maternel indiquent qu'il existerait d'autres mécanismes impliqués dans la colonisation du lait maternel<sup>2</sup>. Il semble qu'au moins quelques-unes des bactéries présentes dans l'appareil digestif des mères migrent vers la glande mammaire par diverses voies systémiques (**Figure 10**), bien que les mécanismes précis de sélection et de migration de ces espèces restent à éclaircir<sup>2</sup>.

On pense que les changements physiologiques et hormonaux survenant pendant et après la grossesse pourraient influencer la perméabilité des intestins, permettant la sélection de certaines bactéries, par diverses cellules immunitaires, et le transport, par un phénomène de migration de masse, des cellules immunitaires

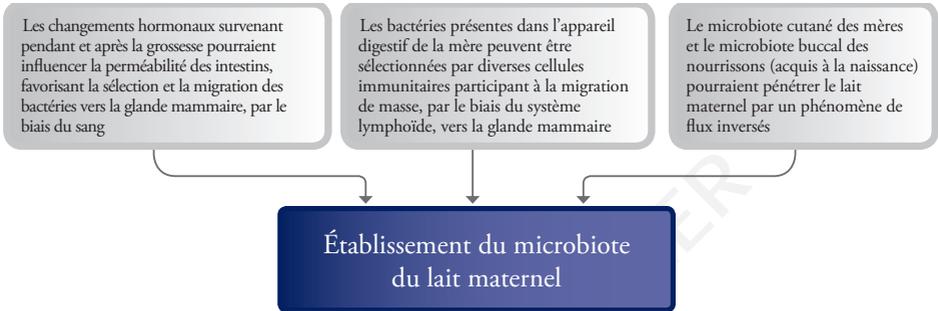


Figure 10. Mécanismes potentiels de colonisation du lait maternel<sup>2</sup>

vers la glande mammaire pendant et après la grossesse, par le biais du système lymphoïde ou du sang<sup>2</sup>.

## Administration de prébiotiques, probiotiques et symbiotiques

En cas de retard ou de perturbation de la colonisation des intestins, causé(e) par les différents facteurs présentés dans le **Chapitre 3**, y compris la prématurité, la césarienne, l'exposition postnatale à un environnement de soin aseptisé, l'antibiothérapie ou le recours au lait infantile lorsque l'allaitement maternel n'est pas possible, de plus en plus de données scientifiques et médicales recommandent une intervention nutritionnelle dont l'objectif serait de moduler la composition du microbiote<sup>22-25</sup>.

La composition du microbiote intestinal est largement influencée par l'alimentation et pourrait également l'être par plusieurs

concepts alimentaires spécifiques, notamment les prébiotiques, probiotiques et symbiotiques<sup>5</sup>.

## 1. Prébiotiques

Les prébiotiques sont des glucides alimentaires non digestibles, principalement des OS, qui se déplacent dans le côlon, intacts, et sont capables de stimuler de manière sélective la croissance et l'activité des bactéries commensales bénéfiques présentes dans le côlon<sup>1</sup>. L'Association Scientifique de Recherche sur les Probiotiques et les Prébiotiques (International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics, ISAPP) définit les prébiotiques comme des ingrédients fermentés de manière sélective, responsables de modifications spécifiques de la composition et/ou de l'activité du microbiote intestinal, susceptibles d'améliorer l'état de santé de l'hôte. En raison de leur complexité et de leur diversité, les OS prébiotiques utilisés comme ingrédients alimentaires dans le lait infantile pour nourrissons ne sont pas similaires aux HMOS. Les recherches se poursuivent afin d'identifier les différents types d'OS pouvant être utilisés sous la forme de prébiotiques efficaces dans le lait infantile pour nourrissons<sup>4</sup>.

Aujourd'hui, la majorité des données disponibles concernant les effets des prébiotiques ont été obtenues grâce à l'utilisation d'ingrédients ou de compléments alimentaires, fructanes de type insuline ou galacto-oligosaccharides (GOS)<sup>26</sup>. Actuellement, la Directive 2006/141/EC portant sur le lait infantile pour nourrissons et le lait de croissance autorise spécifiquement l'ajout de GOS-FOS, selon un ratio de 9:1 et avec une teneur ne dépassant pas 0,8 g/100 ml de produit préparé<sup>27</sup>. Cette directive rappelle également que d'autres associations de GOS et de FOS peuvent être envisagées si celles-ci permettent de répondre aux exigences nutritionnelles des nourrissons en bonne santé, et conformément aux données scientifiques largement acceptées. L'effet dépend de la structure particulière et de la concentration en composés prébiotiques dans un groupe cible donné. Les observations réalisées à partir d'un type de

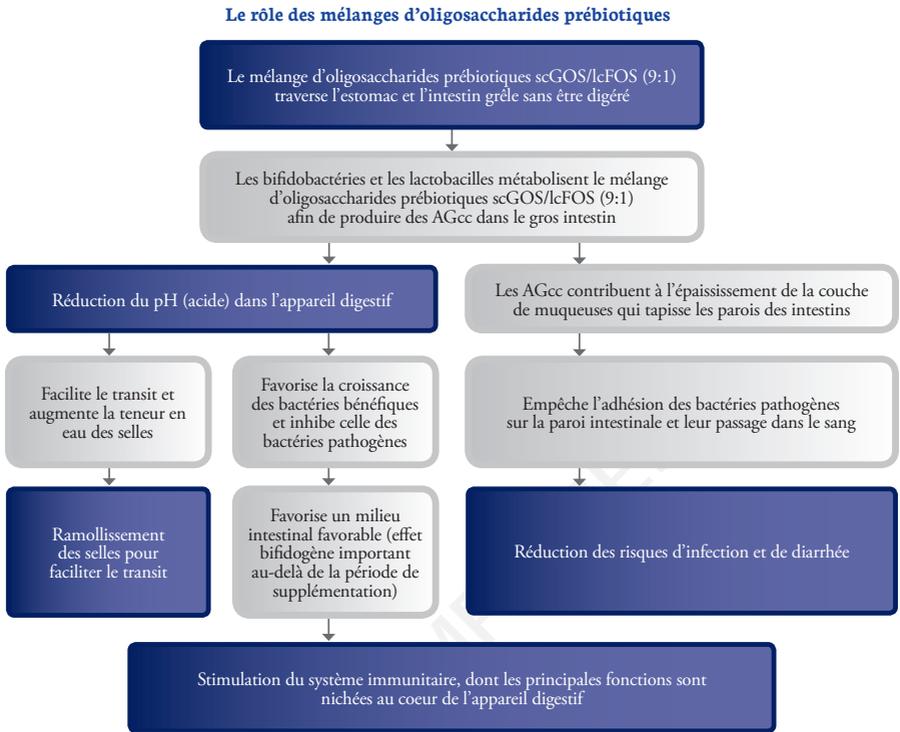
composés prébiotiques ou de mélanges ne peuvent pas être appliquées aux autres composés de ce type<sup>28</sup>.

Plusieurs études ont montré que, lorsque l'allaitement maternel n'est pas possible, l'ajout de mélanges d'OS dans le lait infantile pour nourrissons permet de moduler le microbiote intestinal de ces derniers<sup>3</sup>. Cela permet notamment de stimuler la croissance des espèces microbiennes bénéfiques, d'inhiber la croissance des bactéries potentiellement pathogènes, mais également de réduire le pH des intestins et d'offrir un milieu dans lequel l'acétate (>80 %) est le principal AGcc, suivi par le propionate<sup>16</sup>.

L'ajout de prébiotiques, en particulier de GOS à chaîne courte (scGOS) et de FOS à chaîne longue (lcFOS), dans le lait infantile pour nourrissons a été associé à un accroissement dose-dépendant des colonies de *bifidobactéries* dans les selles chez les nourrissons nourris par lait infantile, leur offrant ainsi une diversité bactérienne et une composition en AGcc fécaux dérivés de l'activité métabolique des *bifidobactéries similaires à celles des enfants nourris au sein*<sup>13,29-31</sup>. À l'inverse, le lait infantile classique est associé à une composition fécale en *bifidobactéries* relativement similaire à celle des adultes<sup>29,30</sup>. L'ajout de prébiotiques semble également influencer de manière positive l'activité métabolique de l'ensemble de la flore intestinale<sup>30</sup>.

Les prébiotiques augmentent, par ailleurs, la masse bactérienne et la capacité de liaison osmotique à l'eau dans la lumière intestinale. Cela a pour conséquence une augmentation du poids et de la fréquence des selles, un ramollissement de ces dernières, pour un transit moins long et une diminution du risque de constipation<sup>13</sup>.

Concernant les bienfaits réels des prébiotiques sur le bien-être des nourrissons, certaines études menées auprès de nourrissons atteints d'affections telles que la dermatite atopique, une infection ou une inflammation, ont mis en avant un effet immunomodulateur de certains prébiotiques<sup>3,20</sup>. D'autres essais

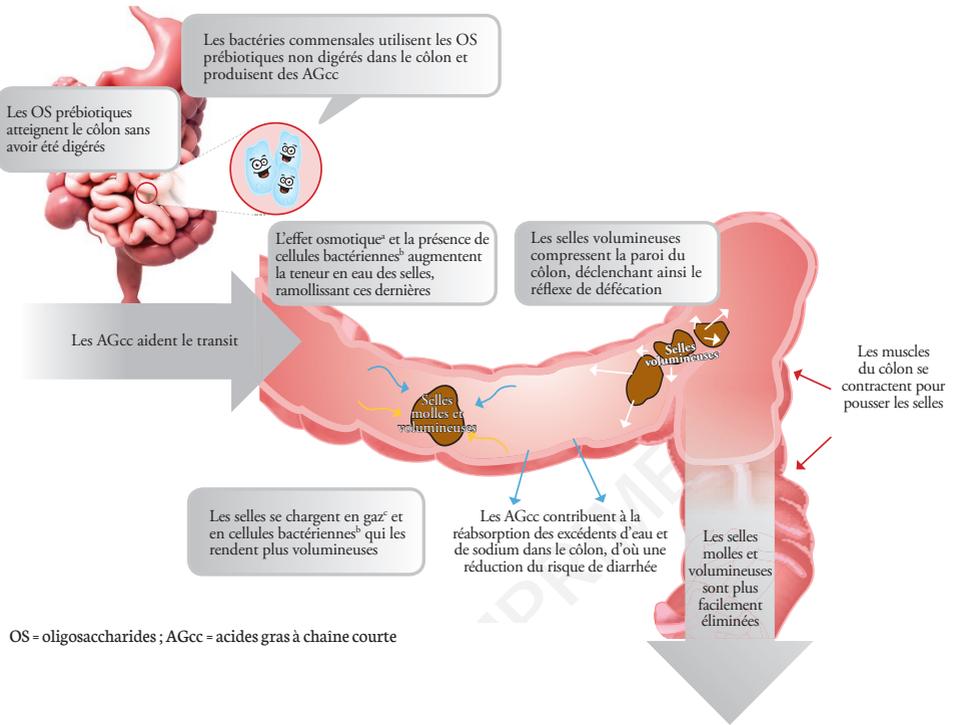


lcFOS = fructo-oligosaccharides à chaîne longue ; scGOS= galacto-oligosaccharides à chaîne courte; AGcc = acides gras à chaîne courte

**Figure 11. Les suppléments à base d'un mélange d'oligosaccharides prébiotiques scGOS/lcFOS (9:1) ont été évalués cliniquement et ont permis de maintenir un milieu intestinal favorable et de stimuler les appareil digestif et immunitaire<sup>31,32,33,34</sup>**

indiquent que le lait infantile enrichi en OS prébiotiques permettrait de diminuer la fréquence des crises de pleurs chez les nourrissons souffrant de coliques<sup>36</sup>.

L'influence d'un microbiote intestinal sain sur le bon développement du système immunitaire pourrait vraisemblablement expliquer les effets positifs des prébiotiques sur l'immunité<sup>37</sup>. La capacité des OS à interagir avec le système immunitaire et à le moduler directement peut également jouer un rôle dans ces effets bénéfiques<sup>1</sup>.



**Figure 12. Les oligosaccharides prébiotiques agissent sur la consistance des selles et le transit**

<sup>a</sup> Effet osmotique causé par la dégradation des oligosaccharides en molécules plus petites.

<sup>b</sup> Les bactéries sont caractérisées par une teneur en eau élevée. La présence de bactéries est synonyme d'une augmentation de la biomasse fécale.

<sup>c</sup> Les gaz issus de la fermentation augmentent la masse des selles en restant confinés dans l'appareil digestif. Ils agissent comme une pompe à propulsion poussant les selles.

Le Comité de Nutrition de l'European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) a pris position dans un article sur les prébiotiques<sup>38</sup>, précisant que les données disponibles suggèrent qu'une supplémentation en scGOS/lcFOS (9:1) se traduit par une augmentation du nombre de colonies de *bifidobactéries* dans les selles et améliore la consistance et la fréquence des selles. Toutefois, la pertinence clinique de ces déclarations n'est pas avérée. Un consensus

s'établit autour de l'importance capitale d'éviter une dysbiose et de maintenir un microbiote intestinal (et les caractéristiques des selles correspondantes) aussi similaire que possible à celui des nourrissons nourris au sein. La pertinence clinique du maintien d'un microbiote intestinal sain est désormais mieux établie. Par exemple, des essais cliniques récents ont montré que l'administration de scGOS/lcFOS à des nourrissons pourrait permettre de réduire le risque de développer des infections et certains troubles allergiques, tels que la dermatite atopique<sup>38,39</sup>.

## 2. Probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants, qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, colonisent l'appareil digestif et exercent des effets biologiques bénéfiques sur l'hôte<sup>13,40</sup>. Au cours de ces dernières années, des progrès importants ont été réalisés dans le domaine de la caractérisation des probiotiques spécifiques et dans la compréhension de leur mode d'action et de leurs effets sur la santé<sup>13</sup>. L'utilisation des probiotiques en pédiatrie a triplé au cours des 5 dernières années<sup>3</sup>.

Aujourd'hui, de nombreux aliments sont enrichis en probiotiques, principalement les produits laitiers et le lait infantile. Les probiotiques sont également disponibles sous la forme de compléments alimentaires présentés en gélules ou en comprimés<sup>14</sup>. Les probiotiques les plus fréquemment utilisés dans les compléments alimentaires et les aliments se composent majoritairement de *lactobacilles* et de *bifidobactéries*<sup>3,13</sup>.

Les micro-organismes probiotiques sont en mesure d'influencer le microbiote en colonisant l'appareil digestif et en empêchant la surcroissance des bactéries pathogènes. Pour cela, ils peuvent<sup>13,14</sup>:

- Rivaliser avec les nutriments
- Inhiber l'adhésion des bactéries pathogènes aux cellules épithéliales
- Réduire le pH de l'appareil digestif afin de limiter la croissance de certaines bactéries pathogènes
- Convertir les sucres en produits dérivés de la fermentation grâce à des propriétés inhibitrices
- Sécréter des composés antimicrobiens
- Stimuler la production, par l'hôte, de composés antimicrobiens

Les probiotiques pourraient également atténuer les inflammations des intestins, stimuler le système immunitaire, produire des substrats tels que des vitamines, utiles pour la croissance de l'hôte, et agir sur la fonction de la barrière intestinale<sup>13</sup>.

L'effet bénéfique des probiotiques est largement dépendant de la souche, de la dose et du mode d'utilisation. Les probiotiques ne sont actuellement pas recommandés pour une utilisation systématique chez les nourrissons en raison du manque de preuves concluantes. Cependant, il existe aujourd'hui suffisamment de données probantes étayant l'utilisation d'une supplémentation de probiotiques en prévention de l'ECN du nourrisson<sup>41</sup> et l'utilisation de certaines souches de probiotiques chez les nourrissons et les enfants souffrant de diarrhée infectieuse ou liée à une antibiothérapie<sup>3</sup>. Les autres bienfaits hypothétiques des probiotiques, y compris sur le système immunitaire et le développement d'allergies, restent à confirmer. Néanmoins, il existe d'ores et déjà quelques preuves préliminaires insistant sur les effets bénéfiques prometteurs des probiotiques sur la prévention des maladies, plutôt que sur le traitement de maladies établies<sup>3</sup>.

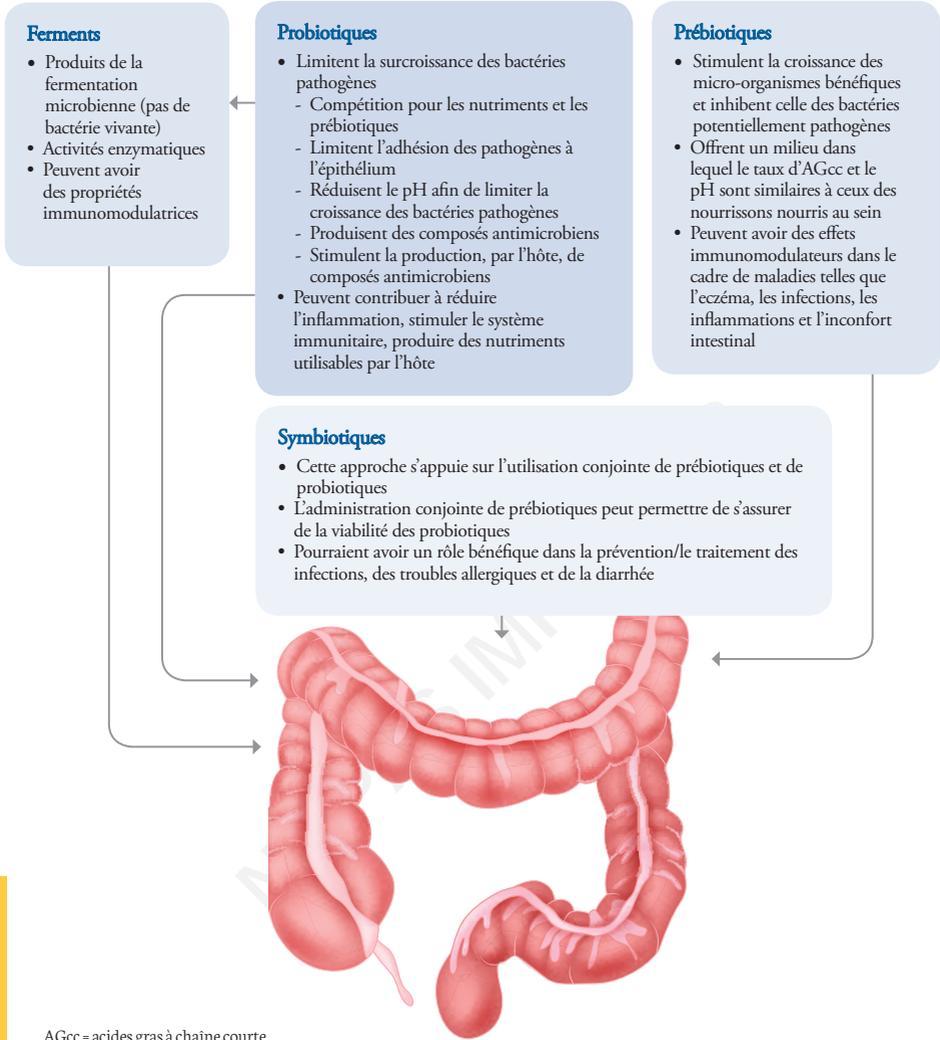
### 3. Symbiotiques

Le terme symbiotique désigne l'utilisation conjointe de prébiotiques et de probiotiques<sup>16</sup>. Cette approche pourrait contribuer à garantir la viabilité des bactéries probiotiques et favoriser leur colonisation et leur croissance<sup>1</sup>. Plusieurs études ont insisté sur le rôle bénéfique des symbiotiques dans la prévention et/ou le traitement des infections et des maladies fébriles, des troubles allergiques tels que la dermatite atopique et l'asthme, de la diarrhée et des carences en fer chez les nourrissons et les enfants en bas âge<sup>1,42</sup>.

### 4. Ferments

Les ferments sont des produits fabriqués par des micro-organismes bénéfiques ou impliquant ces derniers, tels que les produits de fermentation, mais ne contenant aucune bactérie vivante<sup>1,16</sup>. Forte de propriétés immunomodulatrices<sup>1</sup>, cette approche suscite un intérêt grandissant car elle permettrait de modifier, de manière positive, la composition du microbiote intestinal des nourrissons<sup>16</sup>.

Comme nous l'avons précisé dans les pages précédentes, il existe encore des doutes sur les bénéfices cliniques d'une supplémentation en prébiotiques, probiotiques et symbiotiques. Ceux-ci peuvent s'expliquer en partie par le fait que les études concernées s'appuient sur des compositions variées de ces composants, administrés à des doses différentes et à des sujets souffrant de pathologies variées, compliquant ainsi l'obtention de conclusions irréfutables<sup>14</sup>. En outre, la réponse de chacun à une telle supplémentation est susceptible de différer. En effet, le microbiote intestinal est propre à chacun et dépend d'une multitude de facteurs génétiques et environnementaux. Les recherches se poursuivent afin de déterminer quels probiotiques et prébiotiques, et quelles associations des deux, sont les plus bénéfiques pour la santé des mères et de leurs enfants, et pour prévenir et traiter un éventail de pathologies chez l'adulte et chez le nourrisson.



**Figure 13. Suggestions de mécanismes d'action des prébiotiques, probiotiques, symbiotiques et ferments chez le nourrisson**<sup>1,3,4,13,14,16,37,42,43</sup>

Pour conclure, l'ESPGHAN stipule qu'une supplémentation en probiotiques et prébiotiques chez le nourrisson semble sûre et permet de moduler, de manière positive, le microbiote intestinal<sup>38</sup>. L'ESPGHAN appelle également les chercheurs à poursuivre les recherches afin d'étayer l'utilisation systématique de lait infantile enrichi en probiotiques et/ou prébiotiques. Néanmoins, l'Organisation Mondiale contre l'Allergie a identifié des bénéfices réels probables à l'utilisation des probiotiques dans la petite enfance, particulièrement en ce qui concerne la prévention de l'eczéma, et préconise même l'utilisation de probiotiques chez les femmes enceintes présentant un risque élevé de mettre au monde un enfant allergique ou aux femmes allaitant un nourrisson à haut risque allergique<sup>44</sup>.

NE PAS IMPRIMER

## Points clés du chapitre

1. Le lait maternel contient de multiples variétés de composés, y compris des glucides (p. ex. lactose, oligosaccharides prébiotiques [HMOS]), des acides gras (y compris des acides gras polyinsaturés à chaîne longue), des nucléotides, des protéines (p. ex. des anticorps, des cytokines, de la lactoferrine), des bactéries, des macrophages et des cellules souches.
2. Le lait maternel se compose d'au moins 200 HMOS différents. Cependant, les méthodes d'analyse récentes laissent entrevoir plus de 1 000 structures différentes. Ces HMOS sont en mesure de stimuler la croissance et la prolifération des bactéries commensales, en particulier des bifidobactéries, dans l'appareil digestif des nourrissons, tout en contribuant à inhiber la croissance et la prolifération des bactéries pathogènes.
3. Le lait maternel contient également des bactéries issues de plusieurs genres, y compris des lactobacilles et des bifidobactéries; ces bactéries semblent jouer un rôle dans la colonisation de l'appareil digestif des nouveau-nés.
4. On pense que les micro-organismes rejoignent le lait maternel par contact avec le microbiome buccal du nourrisson, pendant la tétée, et par le biais du microbiote de la mère, par des voies systémiques.
5. Les prébiotiques sont des composés alimentaires non digestibles, principalement des OS pouvant stimuler la croissance et la prolifération des bactéries bénéfiques dans l'appareil digestif.

6. Les probiotiques sont des micro-organismes vivants présents dans l'appareil digestif des personnes en bonne santé et qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, peuvent contribuer à la colonisation des intestins et exercer un effet biologique bénéfique. Les probiotiques comprennent les bactéries bénéfiques présentes dans l'appareil digestif des personnes en bonne santé, en particulier, les bifidobactéries et les lactobacilles.
7. Le terme symbiotique désigne l'administration conjointe de probiotiques et de prébiotiques.
8. En ajoutant des bactéries bénéfiques et/ou en stimulant leur croissance, les prébiotiques, les probiotiques et les symbiotiques sont en mesure de moduler le microbiote intestinal des nourrissons.
9. Certaines données suggèrent que les prébiotiques, les probiotiques et les symbiotiques pourraient contribuer à la bonne santé digestive, réduire l'inconfort digestif et empêcher le développement d'infections et d'allergies.

## Documents originaux et sources complémentaires

1. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial Microbes*. 2010;1:367-382.
2. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jimenez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013;4:17-30.
3. Nauta AJ, Garssen J. Evidence-based benefits of specific mixtures of non-digestible oligosaccharides on the immune system. *Carbohydr Polym*. 2013;93:263-265.
4. Boehm G, Stahl B. Oligosaccharides from milk. *J Nutr*. 2007;137(3 Suppl 2):847S-849S.
5. Boehm G, Moro G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition. *J Nutr*. 2008;138:1818S-1828S.
6. Belderbos ME, Houben ML, van Bleek GM, et al. Breastfeeding modulates neonatal innate immune responses: a prospective birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:65-74.
7. Ip S, Chung M, Raman G, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess* 2007;153:1-186.
8. Kramer MS, Kakuma R. The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review. *Adv Exp Med Biol*. 2004;554:63-77.
9. Le Huërou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev*. 2010;23:23-36.

10. Jakaitis BM, Denning PW. Human breast milk and the gastrointestinal innate immune system. *Clin Perinatol*. 2014;41:423-35.
11. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr*. 2005;135:1-4.
12. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:435-454.
13. Binns N. International Life Sciences Institute (ILSI) Europe: Concise Monograph Series. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. Available at: [http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b\\_332\\_Prebiotics-Probiotics\\_ILSI\\_\(ing\).pdf](http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_(ing).pdf).
14. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6:209-240.
15. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:428-438.
16. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol*. 2012;3:425-427.
17. Thurl S, Henker J, Siegel M, Tovar K, Sawatzki G. Detection of four human milk groups with respect to Lewis blood group dependent oligosaccharides. *Glycoconj J*. 1997;14:795-799.

18. Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, et al. Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation. *Pediatrics*. 2011;128:e1520-e1531.
19. Georgi G, Bartke N, Wiens F, Stahl B. Functional glycans and glycoconjugates in human milk. *Am J Clin Nutr*. 2013;98:578S-585S.
20. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *J Nutr*. 2007;137:2420-2424.
21. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr*. 2010;103:1539-1544.
22. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6: 295-308.
23. Kapel N, Thomas M, Corcos O, et al. Practical implementation of faecal transplantation. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20: 1098-1105.
24. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 4:8-11.
25. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr*. 2006;25:361-368.

26. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2011;104:Suppl 2: S1-S63.
27. Commission of the European Communities. Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006L0141&from=EN>
28. Vos AP, Haarman M, Boco A, et al. A specific prebiotic oligosaccharide mixture stimulates delayed-type hypersensitivity in a murine influenza vaccination model. *Int Immunopharmacol.* 2006;6:1277-1286.
29. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal Bifidobacterium species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:2318-2324.
30. Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:36-42.
31. Oozeer R, van Limpt K, Ludwig T, et al. Intestinal microbiology in early life: specific prebiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides. *Am J Clin Nutr.* 2013 Aug;98(2):561S-71S.
32. Newburg DS. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30 Suppl 2: S8-17.

33. Kunz C, Rodriguez-Palmero M, Koletzko B, Jensen R. Nutritional and biochemical properties of human milk, Part I: General aspects, proteins, and carbohydrates. *Clin Perinatol.* 1999;26:307-333.
34. Kunz C, Rudloff S, Baier W, Klein N, Strobel S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Annu Rev Nutr.* 2000;20:699-722.
35. Department of Health and Social Security (1977). The Composition of Mature Human Milk. Report on Health and Social Subjects No. 12. London, HMSO.
36. Savino F, Palumeri E, Castagno E, et al. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: A randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60:1304-1310.
37. Rijniere A, Jeurink PV, van Esch BC, et al. Food-derived oligosaccharides exhibit pharmaceutical properties. *Eur J Pharmacol.* 2011;668:S117-S123.
38. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:238-225.
39. Grüber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, et al. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:791-797.

40. Hill C, Guamer F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroentrol Hepatol* .2014;11:506-514.
41. Robinson J. Cochrane in context: probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health*. 2014;9:672-674.
42. Thum C, Cookson AL, Otter DE, et al. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutrition*. 2012;142:1921-1928.
43. Van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, et al. Effect of a new symbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2010;40: 795-804.
44. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8:4.

# Chapitre 5

Résumé et axes de  
recherche futurs

## Résumé

Comme nous l'avons vu au fil de ce livre, le bon développement et le fonctionnement optimal de l'appareil digestif sont essentiels à la bonne santé des nourrissons, à leur croissance et à leur développement et semblent également jouer un rôle clé sur la santé à long terme. Il existe aujourd'hui un nombre croissant de données probantes insistant sur le rôle primordial de la composition et du fonctionnement du microbiote intestinal sur la santé des intestins, grâce, notamment, à son rôle dans la digestion des nutriments, la protection de l'organisme contre les pathogènes, le développement du système immunitaire, l'homéostasie, le bien-être psychologique et le bien-être général.

Notre compréhension du rôle du microbiote intestinal sur la santé et le développement éventuel de maladies s'améliore rapidement et nous offre une cible thérapeutique rationnelle tant chez le nourrisson que chez l'adulte. La modulation délibérée de la composition du microbiote intestinal, par l'administration de prébiotiques, de probiotiques et de symbiotiques, permet de favoriser une composition plus saine du microbiote. En outre, un nombre croissant d'études met en exergue un lien entre une modulation positive du microbiote intestinal et la prévention et le traitement d'une multitude de troubles, y compris les allergies, les infections et les troubles gastro-intestinaux<sup>1,2</sup>.

## Axes de recherche futurs

De nouvelles recherches nous permettront d'améliorer notre compréhension de ce qui constitue spécifiquement un microbiote intestinal sain, stable et varié, des changements spécifiques causés par les facteurs environnementaux, de la manière dont ces changements influencent le fonctionnement du microbiote, des interactions hôte/bactéries et de leur impact sur la santé et le développement de maladies. Des études longitudinales, à grande échelle et sur le long terme sont nécessaires afin d'éclaircir ces points importants<sup>3</sup>.

Les études cliniques se confrontent toutefois à plusieurs difficultés, y compris les variations de la composition du microbiote intestinal entre individus et entre pays et le fait que, bien que les prélèvements fécaux constituent une méthode d'analyse de la composition du microbiote relativement aisée, ils ne reflètent en réalité pas les changements qui surviennent au sein de l'appareil digestif<sup>4</sup>. Les recherches futures devront se concentrer sur d'autres méthodes d'analyse de l'appareil digestif ou devront tenter d'identifier un lien entre la composition des selles et celle des intestins<sup>5</sup>.

Un certain nombre de questions restent sans réponse et nécessitent de plus amples recherches:

1. Provenance des bactéries essentielles aux intestins et importance des fenêtres temporelles d'opportunités de colonisation.
2. Marqueurs biologiques (biomarqueurs): comme dans la plupart des domaines médicaux, des recherches sur les biomarqueurs sont actuellement réalisées dans le domaine de la colonisation bactérienne et les maladies des intestins<sup>3</sup>. Les biomarqueurs permettent aux chercheurs de contrôler les états physiologiques et de choisir des patients ou des candidats pour certaines interventions, ou approches préventives, selon qu'ils présentent ou non ces marqueurs. De plus amples recherches sur la composition des communautés bactériennes, les différentes « signatures » individuelles en termes de microbiote et les interactions spécifiques bactérie/bactérie pourraient permettre d'utiliser ces éléments comme biomarqueurs. Les métabolites de l'activité bactérienne pourraient également se révéler utiles. Le profilage génétique des organismes pourrait également nous livrer d'importantes informations qui pourraient, à l'avenir, également servir de biomarqueurs<sup>3</sup>.
3. De plus amples recherches sont nécessaires à propos de la dysbiose et des mécanismes dictant la sensibilité aux maladies.

La présence de bactéries non favorables peut-elle être responsable de maladies? Une chute du nombre de bactéries commensales favorables facilite-t-elle la colonisation des pathogènes? Lorsqu'une dysbiose est identifiée à la suite d'une maladie, d'une antibiothérapie ou d'autres événements, un microbiote intestinal sain peut-il être rétabli?

4. Tandis qu'une importante diversité microbienne a été associée à un effet protecteur contre les maladies à l'âge adulte, sa pertinence dans la petite enfance est encore discutée dans la mesure où cette diversité n'est pas manifeste chez les enfants nourris au sein. Les études futures devront tenter d'analyser l'évolution de la diversité bactérienne au fil du temps afin d'identifier le seuil en-dessous duquel un affaiblissement de la diversité devient un risque pour la santé.
5. Les dernières observations définissent le microbiome intestinal comme un facteur déterminant du kwashiorkor (carence en protéines qui touche les plus jeunes)<sup>6</sup>. Toutefois, les chercheurs devront également étudier le rôle du microbiote intestinal dans les autres syndromes de malnutrition mais aussi son influence sur différentes carences nutritionnelles spécifiques.
6. Jusqu'à présent, seules des associations peuvent être faites entre des signatures bactériennes spécifiques et l'état de santé, par exemple l'obésité, les allergies ou les troubles de l'humeur. Un lien de cause à effet précis devra être recherché.
7. De plus amples recherches sont nécessaires afin de mieux comprendre le rôle du microbiote intestinal pendant la grossesse et sur son issue. D'autres études seront également requises afin d'identifier les mécanismes précis qui régissent la colonisation bactérienne des intestins à partir de différentes sources<sup>7</sup>. Par exemple, les chercheurs essaient aujourd'hui encore d'identifier avec précision le processus par lequel les bactéries passent du microbiote intestinal des mères au lait maternel<sup>8</sup>. De telles

études permettront également de comprendre les interactions entre les bactéries et le système immunitaire et le système nerveux central<sup>9</sup>, ainsi que le rôle, semble-t-il prometteur, que jouent les métabolites microbiens<sup>10</sup>.

8. Le microbiote intestinal se compose également de champignons et de virus encore peu exploités dans les recherches à l'heure actuelle<sup>11</sup>. Les dernières recherches ont montré que certains virus eucaryotes présents dans l'appareil digestif peuvent également jouer un rôle dans le maintien d'un bon état de santé et dans la protection contre les infections<sup>12</sup>. Enfin, les chercheurs poursuivent leur travail d'étude du potentiel modulateur des prébiotiques, probiotiques et symbiotiques sur le microbiote intestinal. De nouveaux probiotiques potentiels et mélanges pouvant être ajoutés au régime alimentaire de l'enfant afin d'agir sur l'état de santé à court et à long termes sont actuellement en cours d'analyse.
9. L'ESPGHAN demande à ce que de nouvelles études soient conduites afin de définir les doses optimales et la durée adéquate des cures de supplémentation en prébiotiques et probiotiques chez le nourrisson, ainsi que leur sécurité d'emploi à long terme<sup>13</sup>.

Les progrès de la médecine nous permettront d'approfondir nos connaissances sur la santé digestive en début de vie et ainsi d'être en mesure de maintenir une bonne santé digestive et un bien-être général satisfaisant pendant les années consacrées au développement mais aussi au-delà.

## Documents originaux et sources complémentaires

1. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*. 2010;1:367-382.
2. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:15.
3. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr*. 2010;103:1539-1544.
4. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6:209-240.
5. Franzosa EA, Morgan XC, Segata N, et al. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:E2329-E2338.
6. Smith MI, Yatsunenko T, Manary MJ, et al. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science*. 2013;339:548-554.
7. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol*. 2012;3:425-427.
8. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jimenez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013;4:17-30.
9. Bischoff, S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med*. 2011;9:24.

10. Shapiro H, Thaiss CA, Levy M, Elinav E. The cross talk between microbiota and the immune system: metabolites take center stage. *Curr Opin Immunol.* 2014;30:54-62.
11. Kaiko GE, Stappenbeck TS. Host-microbe interactions shaping the gastrointestinal environment. *Trends Immunol.* 2014;35:538-548.
12. Kernbauer K, Ding Y, Cadwell K. An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature.* 2014;516:94-98.
13. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:238-225.

LA SANTÉ DIGESTIVE EN DÉBUT DE VIE est un guide pédagogique traitant de la santé digestive pendant les 1 000 premiers jours de vie, une période essentielle du développement humain pendant laquelle les bases du bien-être et de la santé sont posées.

QUELS RÔLES JOUENT LE MICROBIOTE INTESTINAL ET LA NUTRITION SUR LE DÉVELOPPEMENT ET LA SANTÉ FUTURE ? est le premier ouvrage d'une série de livres présentant les premières étapes du développement des intestins, le rôle du microbiote intestinal et comment celui-ci influence la santé à court et à long termes.

Essential Knowledge Briefings de Wiley sont des guides scientifiques portant chacun sur un domaine en particulier. Des versions électroniques de ces livres sont accessibles gratuitement à l'adresse [www.essentialknowledgebriefing.com](http://www.essentialknowledgebriefing.com).

Cet ouvrage a pour vocation d'approfondir les recherches scientifiques générales, notre compréhension et les débats actuels. Il ne constitue en aucun cas, et ne doit pas être considéré, par les médecins, comme un moyen de promouvoir ou de recommander une méthode en particulier, un diagnostic ou un traitement pour un quelconque patient. L'éditeur, les rédacteurs et les auteurs ne peuvent garantir l'exactitude ou l'exhaustivité des informations fournies dans cet ouvrage et rejettent spécifiquement toute garantie, y compris, supprimer les garanties de convenance à un objectif en particulier. Compte tenu des recherches en cours, des changements d'équipement, de réglementations gouvernementales et du flux constant d'informations relatives à l'utilisation d'un médicament, d'un équipement et de dispositifs, le lecteur est convié à se reporter à la notice d'utilisation ou aux instructions fournies avec chaque médicament, équipement ou dispositif afin, entre autres, d'être informé des éventuels changements des instructions ou indications ou des ajouts d'avertissements ou de précautions. Les lecteurs sont invités à consulter un spécialiste en cas de besoin. L'inclusion, sous forme de citations et/ou de références, dans cet ouvrage, de références à des organisations ou des sites Internet ne signifie pas que les rédacteurs, les auteurs ou l'éditeur sont en accord avec les informations ou recommandations avancées par de tels organisations ou sites Internet. Par ailleurs, les lecteurs doivent savoir que les sites Internet mentionnés dans cet ouvrage peuvent avoir été modifiés ou supprimés depuis la parution de cet ouvrage. Aucune garantie ne peut être créée ou prolongée par une quelconque déclaration promotionnelle incluse dans cet ouvrage. Ni l'éditeur, ni les rédacteurs ni les auteurs ne pourront être tenus responsables des éventuels préjudices survenant du fait de la publication.

