

Aux origines du microbiote

Le microbiote d'un nouveau-né influence sa santé future. Identifier ses origines s'avère complexe. Chez le bébé, les bonnes bactéries sont-elles seulement acquises à la naissance ? Faut-il enrichir le microbiote buccal et intestinal d'un bébé né par césarienne avec le microbiote vaginal de sa mère ? Les études foisonnent et posent de nouvelles questions.



« **L**ors d'une naissance par voie naturelle, le bébé entre en contact avec les microbiotes vaginal et intestinal - via les selles parfois expulsées - de sa mère. C'est une étape cruciale. Puis, s'il est nourri au sein, il ingère un peu de microbiote cutané et reçoit à travers le lait certaines bactéries d'origine maternelle pouvant avoir des propriétés probiotiques favorables à la croissance de son propre microbiote. » Résumant la pensée dominante, Marie-José Butel, qui dirige l'unité de microbiologie de l'Université Paris Descartes, estime que dans le ventre de sa mère, le fœtus a un intestin quasi stérile. Jusqu'à récemment, on pensait d'ailleurs que le futur bébé grandissait dans une poche totalement stérile. Mais de nouveaux travaux viennent perturber ces connaissances et créent une polémique. Du coup, la question reste entière : d'où proviennent les différents microbiotes qui habitent nos organes ? Quelle est l'origine des premières bactéries qui colonisent le nouveau-né ? À ce sujet, la naissance est-elle vraiment l'événement primordial ?

UN NOUVEL ORGANES

L'étude des divers microbiotes est devenue un champ d'investigation hyperactif ces dernières années. Au point que les spécialistes parlent même de « nouvel organe ». La peau et l'ensemble des muqueuses (nez, bouche, poumons, vagin, pénis...) disposent d'un microbiote particulier. Celui des organes sexuels joue un rôle important dans la protection contre les infections (lire page 20). Le microbiote cutané est un acteur majeur de notre signature olfactive et son déséquilibre est associé à des pathologies comme l'acné ou le psoriasis. Quant aux poumons, la composition de leur microbiote influence la sévérité des symptômes de l'asthme. À lui seul, le microbiote intestinal pèse près de 2 kg. Il est composé « de bactéries, essentiellement de type *Bacteroidetes* et *Firmicutes*, mais aussi de levures

© arztamui - Fotolia.com

Juste après la naissance, les enfants nés par césarienne n'ont pas le même microbiote que ceux nés par voie basse.

et de virus, décrit Marie-José Butel. Environ un millier d'espèces différentes. Ces micro-organismes sont très difficiles à étudier au laboratoire, car ils vivent naturellement en anaérobiose. Mais grâce aux progrès en biologie moléculaire, et notamment en génétique, nous pouvons désormais les étudier sans les cultiver. »

Pour Joël Doré, spécialiste du microbiote intestinal et directeur de recherche à l'Inra, à Jouy-en-Josas, en région parisienne, « l'une des fonctions principales du microbiote intestinal est de dégrader les aliments complexes que notre organisme est incapable de digérer seul : les fibres végétales contenues dans les fruits, légumes et céréales. Diverses espèces bactériennes interviennent à tour de rôle pour les dégrader et les transformer en molécules qui nous sont indispensables comme les acides gras à courte chaîne ».

UN RÔLE CAPITAL

Le microbiote intestinal joue aussi un rôle fondamental dans la maturation et l'entretien du système immunitaire. « En s'installant progressivement, le microbiote va permettre au système immunitaire immature du nouveau-né d'apprendre à faire la différence entre les micro-organismes amis et les pathogènes », explique le chercheur. De plus, en occupant l'espace, ses bonnes bactéries empêchent les pathogènes de s'implanter. D'une importance capitale, le microbiote intestinal jouerait aussi un rôle dans la croissance, la satiété, la lutte contre la douleur, la sensibilité au stress, etc. D'ailleurs, lorsque le déséquilibre – appelé dysbiose – gagne cet « organe bactérien », la maladie s'installe. Sans que l'on sache toujours si l'une est la conséquence de l'autre ou vice-versa. Ainsi en va-t-il de la rectocolite hémorragique, de l'obésité, du lupus, de la maladie de Parkinson, du cancer du sein, etc. « Les études épidémiologiques constatent dans les pays industrialisés une flambée des maladies liées au dysfonctionnement du système immunitaire, telles que les allergies et les maladies auto-immunes », souligne Joël Doré. Comme d'autres, le chercheur accuse notre mode de vie moderne, avec le développement des antibiotiques, la médicalisation et l'hygiène croissantes, la perte de biodiversité alimentaire. « Nous avons de bonnes raisons de croire qu'il existe un lien entre ces phénomènes et que la

rupture de la symbiose Homme-Microbes paraît étroitement impliquée », poursuit-il.

LA CÉSARIENNE, UN DANGER ?

Pour de nombreux auteurs, la naissance par césarienne serait un déclencheur de plusieurs maladies chroniques. Comme le rappelait en novembre dernier le Collège américain des gynécologues-obstétriciens, d'après une étude rétrospective menée sur une cohorte de près de 9000 enfants américains suivis depuis 2005, le risque de développer une rhinoconjonctivite allergique est plus élevé chez ceux nés par voie haute. La césarienne a aussi été associée à l'asthme. Mais dans l'étude américaine, cette pathologie était augmentée chez les filles nées de mères ayant connu plusieurs césariennes, mais pas chez leurs garçons ! Selon une étude parue en 2015 dans la revue *Pediatrics*, le suivi entre 1977 et 2012 d'une cohorte de deux millions d'enfants danois a également établi un lien entre naissance par césarienne et risques augmentés d'asthme, d'arthrite juvénile, de maladie inflammatoire de l'intestin, de déficiences immunitaires, de leucémie, etc. En évitant le passage par les voies naturelles et le contact avec la flore vaginale de la mère, l'intervention chirurgicale ne permettrait pas l'ensemencement correct du microbiote intestinal des bébés. Plusieurs professionnels de la périnatalité font donc le lien avec l'émergence des troubles des enfants nés par césarienne. Mais ces derniers ne pourraient-ils pas découler des causes à l'origine de l'intervention ? L'obésité, par exemple, survient plus souvent chez les personnes nées par césarienne. Mais les femmes qui accouchent par césarienne souffrent aussi plus souvent d'obésité. En outre, dans l'étude de la cohorte danoise, les auteurs n'ont pas distingué les césariennes survenues après travail de celles réalisées avant. Ils n'ont pas non plus tenu compte de la rupture des membranes. Or, la brèche ainsi créée met en contact le bébé à venir avec la flore vaginale de sa mère. Voilà pour quoi, en novembre dernier, les experts du Collège américain des gynécologues-obstétriciens déclaraient : « L'effet spécifique du manque d'exposition fœtale au microbiote vaginal maternel est inconnu. » Concrète-

ment, aujourd'hui, aucune étude n'a encore permis d'établir un lien de cause à effet entre l'état du microbiote des enfants nés par césarienne et leurs pathologies.

Plusieurs études ont pourtant montré que les enfants nés par césarienne n'arboraient pas le même microbiote que ceux nés par voie basse. Par exemple, en 2010, l'équipe de Maria Dominguez-Bello, une chercheuse portoricaine, a caractérisé les communautés microbiennes vivant dans la bouche, sur la peau et dans un échantillon d'aspiration nasopharyngée moins de 5 minutes après la naissance de 6 bébés nés par césarienne et de 4 autres nés par voie vaginale, ainsi que celles de leur méconium dans les 24 heures qui ont suivi leur venue au monde. Les chercheurs ont aussi caractérisé les microbiotes buccaux, cutanés et vaginaux des mères une heure avant leur accouchement. Celles ayant accouché par voie basse n'avaient pas reçu d'antibiotiques et, pour la plupart, n'en avaient pas consommé au cours de leur grossesse. Résultats : si les mères montraient des communautés bactériennes de haute diversité, celles des bébés étaient moins différenciées, quel que soit le site de prélèvement et quel que soit leur mode de naissance. Le microbiote du nouveau-né est donc distribué de façon homogène sur l'ensemble de son corps.

L'INFLUENCE DE LA NAISSANCE

En revanche, sa composition varie en fonction du mode de naissance. Dans l'étude, les bactéries des bébés nés par voie basse ressemblaient surtout à celles du microbiote vaginal de leur mère, tandis que les bactéries caractéristiques du vagin manquaient dans le microbiote des bébés nés par césarienne. Chez ces derniers, la principale communauté bactérienne ressemblait au microbiote cutané de leur mère. Pour les auteurs, cette différence initiale expliquerait la susceptibilité aux nombreuses maladies chroniques des enfants nés par césarienne. Mais une revue systématique de la littérature publiée en 2016 dans *BMC Gastroenterology* montre que si la diversité du microbiote intestinal du nouveau-né était fortement associée au mode d'accouchement, cette différence s'exprimant jusqu'à 3 mois, elle disparaissait à partir de 6 mois.

ENSEMENCEMENT VAGINAL

Forte de ses premiers résultats, Maria Dominguez-Bello est allée plus loin. Désormais associée à l'école de médecine de l'Université de New York, aux États-Unis, la chercheuse portoricaine est passée à l'expérimentation. Avec ses collègues, elle a voulu manipuler le microbiote intestinal des bébés nés par césarienne. À cet effet, les chercheurs ont introduit une gaze dans le vagin de femmes avant l'intervention chirurgicale. Ils ont ensuite passé cette même gaze sur la bouche, le visage et l'ensemble du corps des bébés, deux minutes après leur naissance. La pratique a été appelée « ensemencement vaginal » (*vaginal seeding*, en anglais). Les résultats de cette étude pilote, menée chez 4 bébés nés par césarienne, dont le microbiote a été comparé à celui de 7 autres bébés nés par voie haute et 7 par voie basse, sont parus courant 2016. « *Les résultats indiquent que les microbiotes des bébés nés par césarienne et ensemencés sont riches en bactéries vaginales et présentent de grandes similarités, surtout pour les microbiotes oraux et cutanés, avec ceux des bébés nés par voie basse. Les auteurs concluent que les microbes vaginaux peuvent être partiellement apportés aux bébés lors d'une césarienne, sans pour autant préjuger des conséquences à long terme sur leur santé* », explique Jacky Nizard, qui s'apprête à conduire une étude similaire sur 225 nouveau-nés à Paris (lire page 19). Maria Dominguez-Bello estimait quant à elle nécessaire de recruter près de 1200 bébés et de les suivre durant 3 à 5 ans au moins avant de pouvoir vérifier si la pratique a réellement influencé leur microbiote et, surtout, eu des conséquences sur leur santé. Cet essai clinique est en cours.

PRATIQUE « SAUVAGE »

Mais déjà, dans les couloirs des maternités, la nouvelle s'est ébruitée. Certaines patientes en viennent même à réclamer cette pratique. Vu la facilité déconcertante de la méthode, d'autres pourraient l'appliquer seules, sans aide ni conseil d'un professionnel. « *Il ne faut pas le faire n'importe quand, n'importe comment, ni n'importe où* », alerte Thierry Harvey, gy-



Avant la naissance, le placenta pourrait être le premier vecteur de diffusion de colonies bactériennes maternelles vers le fœtus.

nécologue-obstétricien à la maternité des Diaconesses, à Paris. Face à une patiente plutôt huppée et instruite, lui-même a déjà été confronté à pareille demande. Il reconnaît avoir cédé deux fois, dans un contexte bien particulier. « *L'idée est intéressante. Mais il faut avertir les patientes du cadre complètement expérimental de la pratique. On ne sait pas du tout ce qu'il peut advenir ensuite. Surtout, il est indispensable d'effectuer des prélèvements vaginaux en amont de la césarienne pour vérifier que la flore vaginale est normale et ne contient aucun pathogène. Je n'ai jamais proposé cette pratique. Les deux fois où je l'ai acceptée concernaient des césariennes réalisées à membranes intactes sur des mères qui envisageaient un allaitement artificiel. Dans ce contexte, le bébé allait être privé de nombreuses sources d'ensemencement de son microbiote. Mais il faut vraiment faire attention aux pratiques déviantes et ne pas jouer à l'apprenti sorcier.* » En novembre dernier, le Collège américain des gynécologues-obstétriciens s'est ému face aux demandes croissantes des patientes. Le groupe d'experts rappelle que « *l'ensemble des données connues aujourd'hui sur les bénéfices et les dangers de l'ensemencement vaginal consiste en une seule étude pilote dans laquelle seuls quatre enfants ont été ensemencés, sans aucun suivi à long terme* ». En conséquence, les obstétriciens ne recommandent pas la pratique « *en dehors d'un protocole de recherche approuvé par un comité scientifique institutionnel* ».

UNE ORIGINE PLACENTAIRE ?

La naissance par voie basse est une étape propice à une colonisation massive du bébé par les bactéries - vaginales et fécales dans ce cas - de sa mère. Mais est-elle vraiment la première ? Depuis peu, plusieurs études viennent interroger le dogme d'un placenta stérile qui date des travaux du pédiatre français Henry Tissier, menés au début du XX^e siècle. En 2011, la microbiologiste Indira Mysorekar et ses collègues de l'Université de Washington, aux États-Unis, pensent que le placenta peut être « *une source potentielle de colonisation intra-utérine* » du fœtus. Ils ont étudié quelque 200 échantillons de placenta au microscope. Dans près d'un tiers, ils ont observé des bactéries intracellulaires. Ils ont d'abord pensé à des infections, dont on sait qu'elles sont souvent à l'origine d'accouchements prématurés. Mais les bactéries observées n'avaient rien de pathogène et aucune cellule immunitaire ni signe d'inflammation n'étaient présents. Enfin, ces bactéries étaient tout autant présentes dans le placenta de femmes ayant accouché à terme que chez celles ayant donné naissance prématurément.

Depuis, d'autres travaux ont conforté cette découverte. En 2014, l'équipe de Kjersti Aagaard, du Baylor College of Medicine de Houston, analyse, grâce à la génomique, la composition du placenta de 320 femmes ayant accouché à terme ou prématurément, ayant ou non souffert d'une infection urinaire ou pulmonaire pendant la grossesse. Les chercheurs l'ont



UNE DOUBLE EXIGENCE POUR UNE DOUBLE QUALITÉ

Respect rigoureux des exigences réglementaires

infantile + biologique



LAIT DE VACHE

FORMULE
CLASSIQUE



1 2

FORMULE
AU BIFIDUS



1 2

FORMULE
ÉPAISSIE



1 2

FORMULE
CROISSANCE



3

LAIT DE CHÈVRE

FORMULE
CLASSIQUE



1 2 3

Lancement du
**1^{ER} LAIT INFANTILE
FRANÇAIS BIO**
il y a plus de 20 ans



Avis important – le lait maternel est l'aliment idéal du nourrisson, répondant au mieux à ses besoins spécifiques. En cas d'utilisation d'une formule infantile, il importe de respecter scrupuleusement les indications de préparation et d'utilisation, et de suivre l'avis du corps médical. Une utilisation abusive ou erronée pourrait présenter un risque pour la santé de l'enfant. Une préparation de suite ne convient qu'à l'alimentation particulière du nourrisson ayant atteint l'âge d'au moins six mois, et doit faire partie d'une alimentation diversifiée. L'introduction des aliments complémentaires ne doit être prise que sur avis du corps médical en fonction des besoins spécifiques du nourrisson.

*La formule Optima est légèrement acidifiée par du bifidus

Document strictement réservé aux professionnels de santé

aussi comparée à celle d'autres microbiotes (peau, bouche, vagin, nez et intestin) de femmes non enceintes. Les résultats sont plutôt surprenants : parmi les espèces les plus abondantes dans le placenta figure *E. coli*, une bactérie commensale de l'intestin, et d'autres espèces non pathogènes plutôt caractéristiques de la bouche. Le microbiote placentaire se rapprocherait donc de celui de la cavité buccale. Hypothèse des chercheurs : les bactéries buccales seraient arrivées jusqu'au placenta en passant par la circulation sanguine, probablement parce que lorsque les femmes se brossent les dents, elles les délogent et les font pénétrer dans le sang. Dans cette étude, la composition du microbiote placentaire diffère chez les femmes qui ont accouché avant 37 semaines. Un résultat à rapprocher de la corrélation entre infections buccales et risque d'accouchement prématuré ?

DANS LES POUMONS DES BÉBÉS

Deux ans plus tard, une autre équipe accumulait des résultats tendant à prouver l'existence de ce microbiote prénatal. Cette fois, les chercheurs se sont intéressés aux micro-organismes qui peuplent les voies respiratoires. À partir d'échantillons prélevés dès la naissance par aspiration de la trachée, ils ont caractérisé de l'ADN bactérien chez des enfants nés à terme comme chez des prématurés, malgré le traitement antibiotique des mères de ces derniers. Les scientifiques ont montré que la composition de ce microbiote diffère de celle de tous les autres, quel que soit l'âge gestationnel des enfants. En outre, ils n'ont pas constaté de différence entre le microbiote pulmonaire des bébés nés par césarienne et celui des enfants nés par voie basse. Pour les auteurs, cela « suggère que l'ADN microbien des voies aériennes a une origine transplacentaire ». Autre résultat : le microbiote pulmonaire des enfants souffrant de dysplasie bronchopulmonaire différait de celui des autres enfants, qu'ils soient nés à terme ou non. En conséquence, les chercheurs suggèrent l'usage de probiotiques pour restaurer le microbiote pulmonaire de ces petits. En Inde, en fournissant les bonnes bactéries à des nouveau-nés au cours de leurs sept premiers jours de vie, une équipe

est parvenue à faire chuter de 40 % les décès et les septicémies (voir *Profession Sage-Femme* n° 239, octobre 2017, page 11).

DE NOMBREUX DOUTES

Même si des bactéries n'ont pas été identifiées dans tous les placentas étudiés (dont nombre d'entre eux ont été collectés après une césarienne programmée, sans rupture des membranes et sans signe d'infection maternelle), d'autres études en ont retrouvé dans le liquide amniotique, le méconium, le sang de cordon, y compris chez des bébés nés à terme et en bonne santé, par voie basse ou par césarienne. De là à suggérer que l'ensemencement commence bien avant la naissance, il n'y a qu'un pas. Pour autant, quelques microbiologistes doutent encore de ces résultats. C'est le cas de Mathias Hornef, directeur de l'Institut de microbiologie médicale de l'Hôpital universitaire d'Aix-la-Chapelle, en Allemagne. Il estime qu'il y a une différence entre ADN bactérien et bactéries, et que la métagénomique n'est pas une méthode suffisante pour affirmer l'existence d'un microbiote placentaire. Il s'agit aujourd'hui de la méthode de référence pour étudier la diversité d'un microbiote avéré, mais pas forcément pour attester de l'existence d'un microbiote supposé. Car de l'ADN bactérien peut être présent en l'absence de toute cellule bactérienne vivante. Les sceptiques évoquent aussi un problème de contamination des échantillons étudiés. Afin de lever le doute, une vaste étude multicentrique est planifiée dans les mois à venir par l'Institut national de la santé de l'enfant, dans le Michigan, aux États-Unis.

ANTIBIOTIQUES ET ALLAITEMENT

Que le microbiote du nouveau-né existe ou non avant la naissance, il provient des interactions avec les communautés bactériennes hébergées par sa mère. Mais certaines pratiques peuvent grandement l'altérer. Ainsi en va-t-il des traitements antibiotiques en périnatal. En 2014, une étude avait montré que les fœtus exposés aux antibiotiques durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse voyaient leur risque d'obésité augmenter



L'allaitement au sein accentue la colonisation et la maturation du microbiote intestinal du bébé et de son système immunitaire.

de 84 %. Or, ces enfants avaient aussi vu la diversité de leur microbiote intestinal fortement diminuer. Aux futures césariennes qui réclament l'ensemencement vaginal, les professionnels ne doivent pas hésiter à rappeler ce fait, ainsi que les bienfaits de l'allaitement au sein. La composition du lait de la mère évolue en fonction de l'âge gestationnel et de l'âge du bébé, ainsi que du mode de naissance. Il en va de même pour son contenu en bactéries. Au départ, le microbiote du lait maternel se compose d'organismes anaérobies qui vont aider le bébé à utiliser le lactate, puis il s'enrichit de bactéries anaérobies impliquées dans la digestion des aliments solides. L'allaitement au sein accentue la colonisation et la maturation du microbiote intestinal du bébé et, avec lui, du système immunitaire. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle certains laits artificiels sont enrichis en prébiotiques et probiotiques. Mais des travaux ont montré que l'introduction précoce de lait artificiel, même donné en faible quantité, perturbait la composition du microbiote intestinal du nouveau-né. Ainsi, le mode de vie, principalement via l'alimentation - dont on soupçonne un rôle à long terme bien plus grand que celui du mode de naissance -, influence nos microbiotes pendant toutes nos années. Leur action sur la santé n'est plus à démontrer, même s'il reste encore beaucoup à découvrir sur ce sujet en pleine ébullition scientifique.

■ Émilie Gillet et Géraldine Magnan

Renforcer le microbiote des bébés nés par césarienne ?

Afin d'évaluer l'intérêt de l'ensemencement vaginal visant à renforcer le microbiote intestinal des bébés nés par césarienne, un essai clinique vient d'être lancé à Paris par une équipe de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Explications du gynécologue-obstétricien Jacky Nizard.

Quel contexte vous a mené à lancer cette étude ?

Les données scientifiques s'accumulent sur l'importance du microbiote intestinal pour notre santé. Des liens ont été mis en évidence entre sa composition et la prévalence des allergies ou des maladies métaboliques notamment. Par ailleurs, il a été démontré que la voie d'accouchement influence la diversité de ce microbiote dans l'enfance, mais aussi vraisemblablement à l'âge adulte : elle est moins importante après une césarienne. Enfin, le taux de césariennes est en constante augmentation dans le monde. Si en France, il y a des efforts pour le faire baisser, il restera toujours nécessaire d'en pratiquer certaines. Il nous a donc semblé important d'évaluer une intervention visant à renforcer l'établissement du microbiote intestinal chez les enfants nés ainsi.

La pratique de l'ensemencement présente-t-elle un risque ?

Tant que nous n'avons pas apporté la preuve de l'intérêt de cette intervention, et surtout de son innocuité, elle ne doit absolument pas être mise en œuvre en dehors d'un strict protocole de recherche. En effet, ce n'est pas sans danger. Il y a des mères porteuses du streptocoque B, d'un herpès vaginal, d'une quelconque infection vaginale ou infection sexuellement transmissible sans que celle-ci soit forcément connue au moment de la naissance. Le risque de transmission à l'enfant est alors considérable.

Quel est votre protocole de recherche ?

La technique d'ensemencement vaginal permet-elle aux bébés nés par césarienne d'avoir une diversité du microbiote intestinal comparable à celle des bébés nés par voie basse ? Pour répondre, nous menons



© D.R.

un essai clinique interventionnel en double aveugle randomisé, avec trois bras d'étude, qui portera sur 225 bébés au total. Le bras contrôle est constitué de 75 enfants nés par voie vaginale. Nous effectuons un prélèvement du microbiote maternel au niveau du périnée pendant le travail, puis dans le méconium du bébé et dans ses selles à l'âge de 1 an. Pour les bras placebo et interventionnel, chacun des 75 enfants recrutés est né lors d'une césarienne programmée et à bas risque, chez des mères ne souffrant pas d'obésité ou de diabète traité par insuline, et n'ayant pas eu d'antibiotiques récemment, car ces femmes-là ont un microbiote altéré. Dans le groupe placebo, les bébés tètent deux écouvillons stériles dans l'heure qui suit leur naissance. Pour le bras interventionnel, même protocole, mais avec des écouvillons qui auront d'abord été passés sur le périnée et dans le vagin maternel juste avant la césarienne. Dans ces deux groupes, un recueil de selles des bébés à l'âge de 1 an sera effectué. Nous comparerons ensuite

la composition des microbiotes à l'âge de 1 an des enfants des trois groupes.

Comment la diversité du microbiote sera-t-elle évaluée ?

Pendant longtemps, les études sur le microbiote intestinal ont été limitées parce que l'essentiel des bactéries qui le composent est anaérobie et donc très difficiles à cultiver *in vivo* et à caractériser au laboratoire. Depuis quelques années, la métagénomique a révolutionné cela, combinant les avancées des techniques de séquençage à haut débit et d'analyse des *big data*. La métagénomique consiste à séquencer toute l'information génétique contenue dans un échantillon complexe sans distinguer à quels organismes appartient l'ADN. « En vrac », ce dernier est analysé pour déterminer la diversité et le nombre de gènes qu'il contient, reflet de la diversité de sa composition en micro-organismes. Dans notre étude, l'ensemble des échantillons sera analysé et comparé avec cette approche. Nous demanderons aussi aux mères de compléter des questionnaires de santé sur leur enfant. Les premiers résultats ne sont pas attendus avant 2019.

Quelles sont les limites de votre protocole ?

Nous ne savons pas si le mode opératoire, via deux écouvillons têtés pendant une minute, permet d'apporter aux bébés un nombre suffisant de bactéries, si cela peut être comparable au passage de l'enfant à travers le vagin. Ensuite, bien que nous prévoyons d'étudier 225 couples mère-enfant, nous ne savons pas si cela sera suffisant pour distinguer l'impact de l'allaitement et des éventuels antibiotiques sur le microbiote des enfants.

■ Propos recueillis par Émilie Gillet

Préserver le microbiote vaginal

Première ligne de défense contre les infections, le microbiote vaginal doit être surveillé régulièrement. Des probiotiques pourraient restaurer son équilibre.

« Chez une femme non ménopausée, chaque millilitre de sécrétion vaginale renferme naturellement entre cent millions et un milliard de micro-organismes », rappelle Jean-Marc Bohbot, de l'Institut Alfred-Fournier, à Paris.

UNE COMPOSITION UNIQUE

Sa flore est composée à 90 % de lactobacilles qui transforment le glycogène, produit par la muqueuse vaginale, en acide lactique. En acidifiant ainsi le milieu, ils le rendent inhospitalier aux germes pathogènes. Ils produisent aussi du peroxyde d'hydrogène qui, associé à certaines substances du mucus vaginal, est toxique, notamment pour les gonocoques et des virus de types HIV et HPV. Le reste, ce sont des bactéries anaérobies telles que *Gardnerella vaginalis*, des bactéries aérobies comme les staphylocoques et des levures de type *Candida*. Le tout forme un biofilm qui tapisse la muqueuse et la protège aussi mécaniquement des infections. Des analyses génétiques ont montré que les souches vaginales de lactobacilles sont distinctes de celles présentes dans les microbiotes intestinal et buccal. Si le vagin est régulièrement enrichi par le microbiote intestinal, du fait de la proximité du rectum, il a un microbiote bien à lui. Sa composition évolue au fur et à mesure de la vie d'une femme et de ses cycles. En particulier avant et pendant les règles : « Les lactobacilles diminuent et les staphylocoques augmentent, car le milieu sanguin leur est très propice », précise Jean-Marc Bohbot, spécialiste des infections urogénitales, à l'origine du premier livre grand public sur le sujet (1). La proportion des différentes espèces de lactobacilles - *L. crispatus*, *L. gasseri*, et *L. jensenii* essentiellement - peut aussi varier d'une femme à l'autre.

PENDANT LA GROSSESSE

Pendant la grossesse, l'absence de règles entraîne une plus grande stabilité. Au cours des mois, la présence des lactobacilles s'accroît et la baisse de pH consécutive contribue à maintenir une plus faible diversité bactérienne. L'acidité prévient



© D.R.

aussi l'ascension de pathogènes vers l'utérus, le liquide amniotique, le placenta et le fœtus. Publiée en septembre 2015 dans les *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS), une étude conduite par une équipe californienne a montré une évolution des communautés bactériennes habitant le vagin, l'intestin et la bouche de presque cinquante femmes enceintes. Chez celles ayant accouché prématurément, les chercheurs ont observé une flore vaginale altérée, dont ils décrivent la composition dans l'espoir de mettre au point des biomarqueurs susceptibles de prédire la prématurité. Après la naissance, survient un brutal changement du microbiote vaginal. Il peut persister au moins un an.

MESURES DE PH

Pour évaluer l'état du microbiote, la mesure du pH vaginal est simple : un écouvillon stérile est introduit à 3 cm de l'entrée du vagin, puis mis en contact avec du papier pH. Entre 3,5 et 4,5, tout va bien à priori. Lorsque le pH est supérieur à 4,5, même sans symptôme, c'est le signe d'un déséquilibre. Enfin, si le pH est supérieur à 4,5, un prélèvement s'impose. Mais lors des règles ou chez la femme ménopausée, le pH peut être supérieur à 5 sans infection. Pour Jean-Marc Bohbot, « cette mesure du pH devrait être systématique en consultation gynécologique. Surtout chez les femmes enceintes où 50 % des vaginoses sont asymptomatiques, alors qu'on sait qu'elles augmentent le risque d'accouchement prématuré ». Autre outil : le score de Nugent, facile à demander à

un laboratoire d'analyses médicales. Entre 0 et 3, le microbiote est normal. Entre 4 et 6, il présente un certain déséquilibre. Entre 7 et 10, le déséquilibre peut signer une vaginose bactérienne.

INTÉRÊT DES PROBIOTIQUES

L'administration locale de probiotiques pourrait restaurer l'équilibre perturbé du microbiote vaginal. En 2017, une revue de la littérature de la Cochrane concluait que « des preuves de faible qualité montrent que, par rapport au traitement conventionnel, l'utilisation adjuvante de probiotiques pour traiter la candidose vulvo-vaginale pourrait augmenter le taux de guérison clinique et mycologique à court terme et réduire le taux de rechute à un mois, mais cela ne se traduit pas par un taux plus élevé de guérison clinique ou mycologique à long terme ». Concernant la vaginose bactérienne, d'autres données de la Cochrane, qui remontent à 2009, sont plus prudentes : si « le régime de métronidazole/probiotiques et la préparation à base de probiotiques/estriol semblent être prometteurs », plus d'essais cliniques sont nécessaires. Pour Jean-Marc Bohbot, des ovules ou comprimés vaginaux peuvent « être pertinents après un traitement contre une mycose ou une vaginose bactérienne, après un traitement antibiotique systémique, ou chez les femmes qui ont des infections vaginales chroniques ». Ils s'utilisent sous forme de cure, juste avant ou après les règles. « À condition de bien choisir les souches de lactobacilles et qu'elles soient en quantité suffisante, c'est à dire au moins 108 colonies par ovule ou comprimé », insiste l'infectiologue. Parmi les souches les plus efficaces mises en avant par les revues de la littérature, on trouve *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. plantarum* et *L. rhamnosus*. Quant aux tampons enrichis en lactobacilles, aucune étude n'a apporté la preuve de leur intérêt.

(1) « Microbiote vaginal : la révolution rose », Dr Bohbot et Rica Etienne, Éd. Marabout 288 p., 2018