

DÉJOUER LES PIÈGES DES STATISTIQUES

- Une sélection d'articles rédigés par des chercheurs et des experts
- Une lecture adaptée aux écrans

3,99 €



Les *Thema* sont une collection de hors-séries numériques. Chaque numéro contient une sélection des meilleurs articles publiés dans *Pour la Science* sur une thématique.

Dans la collection *Thema* découvrez aussi



**Commandez et téléchargez
les numéros en pdf**

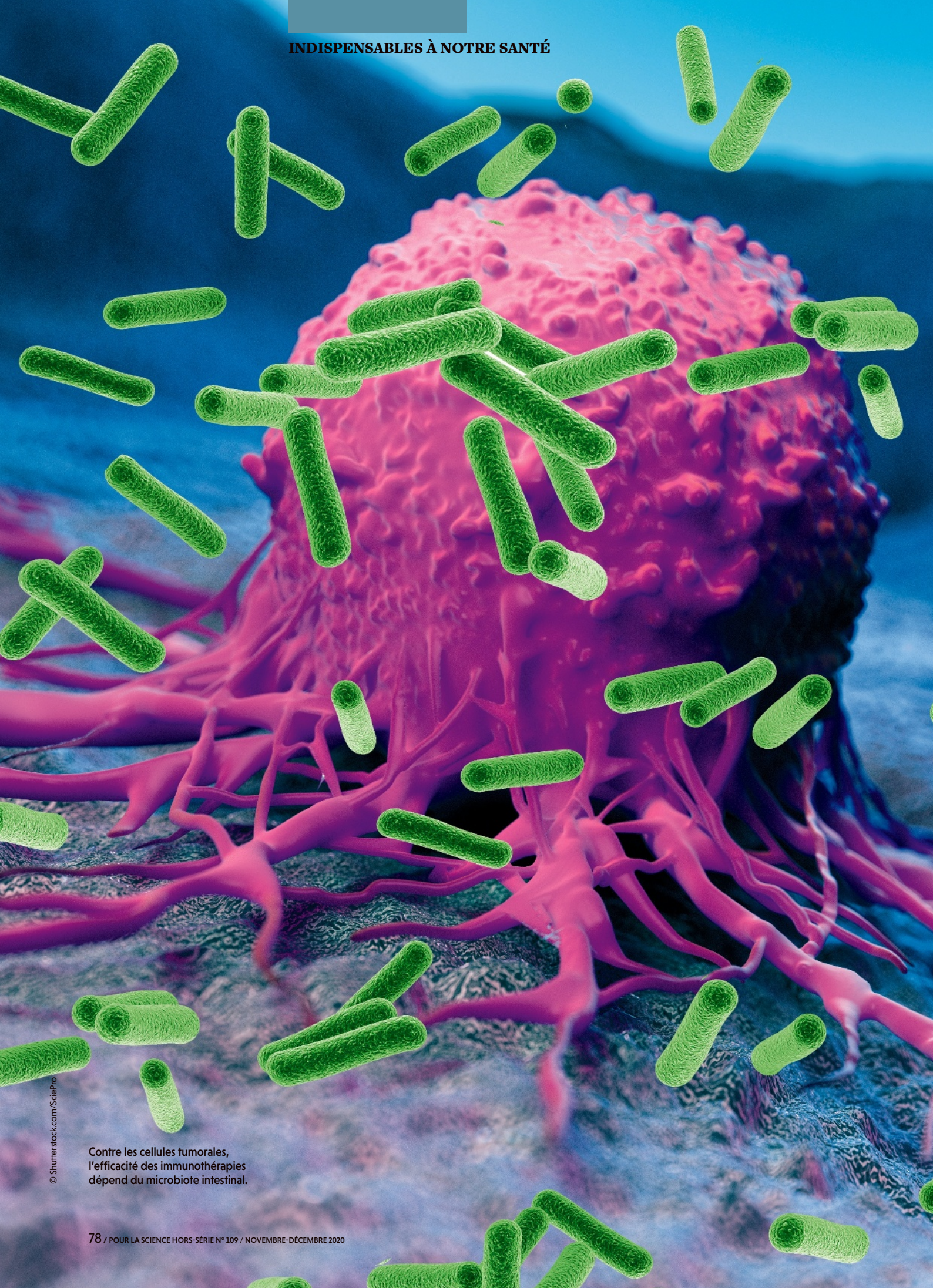


Pour lire votre numéro, rendez-vous dans votre compte client



boutique.pourlascience.fr/tous-les-numeros/thema.html

INDISPENSABLES À NOTRE SANTÉ



© Shutterstock.com/SaePro

Contre les cellules tumorales,
l'efficacité des immunothérapies
dépend du microbiote intestinal.

Les microbes, des alliés contre le cancer

Comment expliquer la disparité dans l'efficacité
des immunothérapies contre le cancer ? Par l'intervention
du microbiote intestinal. On découvre désormais
comment on peut le modifier pour mieux lutter
contre les tumeurs.

L'ESSENTIEL

- Les bactéries du microbiote intestinal influent sur l'efficacité des immunothérapies, ces traitements visant à «réveiller» le système immunitaire afin de lutter contre le cancer.
- Les études les plus récentes parviennent à identifier les espèces bactériennes en cause et, parfois même, les molécules impliquées.

- On imagine améliorer le traitement des malades, par exemple en procédant à une transplantation du microbiote fécal avant le traitement antitumoral.
- Prébiotiques et alimentation peuvent aussi aider à améliorer l'efficacité des immunothérapies.

LES AUTEURS



MERIEM MESSAOUDENE est chercheuse au centre de recherche du centre hospitalier de l'université de Montréal (CRCHUM), au Canada.



BERTRAND ROUTY dirige le laboratoire d'immunothérapie/oncomicrobiome du centre de recherche du centre hospitalier de l'université de Montréal (CRCHUM), où il est aussi professeur adjoint en hématologie.



MYRIAM BENLAÏFAOUI est étudiante au centre de recherche du centre hospitalier de l'université de Montréal (CRCHUM).

E

n 2018, le prix Nobel de médecine était attribué à l'Américain James Allison et au Japonais Tasuku Honjo. Tous deux avaient jeté les bases d'une nouvelle façon de traiter les cancers en aidant le système immunitaire à retrouver une bonne efficacité dans la reconnaissance et l'élimination des cellules cancéreuses, celles-ci parvenant par plusieurs mécanismes à verrouiller nos défenses. C'est l'immunothérapie fondée sur des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire.

Développée depuis une dizaine d'années, cette stratégie a révolutionné les traitements contre le cancer en améliorant le pronostic de nombreux patients atteints d'un large éventail de tumeurs malignes, comme le cancer du poumon, le mélanome métastatique et le cancer du rein. Cependant, tous les patients ne répondent pas de la même façon à ces immunothérapies : certains y sont insensibles alors que d'autres parviennent à guérir. Comment expliquer cette disparité ? Une partie de la réponse est sans doute à chercher dans l'intestin et le microbiote qu'il héberge. En effet, depuis peu on découvre des liens insoupçonnés entre ces microorganismes et les cancers, unis pour le meilleur, et parfois pour le pire.

Le pire ? On connaît les cancers imputables à des infections, par exemple celui de l'estomac dû à la bactérie *Helicobacter pylori*. Cependant, le microbiote jouerait lui aussi un rôle dans la carcinogenèse, c'est-à-dire le développement des

cellules cancéreuses. Plus précisément, des études ont identifié plusieurs espèces de bactéries impliquées dans l'apparition de plus de 20 % des cancers humains. Des travaux chez la souris ont aussi montré que des bactéries favorisent la prolifération et la propagation des cellules tumorales. Contrairement à ce que l'on peut penser, ces effets ne se limitent pas aux cancers des seuls organes du tractus gastro-intestinal, comme l'estomac et le côlon, mais s'étendent aussi à ceux d'organes éloignés : sein, poumon, rein, prostate, vessie... L'un des mécanismes en jeu implique l'inflammation. Lorsque l'équilibre entre hôte et microbiote est rompu, celle-ci se généralise et devient chronique, créant parfois des conditions propices au développement de tumeurs.

DES MICROBES PROCANCER ?

Mais l'inflammation n'est pas toujours en cause. Ainsi en va-t-il par exemple du cancer du foie. L'équipe de Chi Ma, des Instituts américains de la santé (NIH), à Bethesda, aux États-Unis, et son équipe ont révélé qu'ici ce sont les acides biliaires qui sont en cause. Ces dérivés du cholestérol sont produits par le foie et libérés dans le tube digestif afin de faciliter la digestion des lipides. Ils sont également métabolisés par des bactéries du microbiote, notamment celles du genre *Clostridium*, qui transforment les acides biliaires dits «primaires» en composés secondaires (voir la figure page ci-contre). Or les premiers constituent des molécules messagères. Transportées vers le foie par la veine porte, elles favorisent, via la production de cytokines (CXCL16) par des cellules épithéliales qui tapissent les capillaires hépatiques, le recrutement de lymphocytes T *natural killers* dotés de récepteurs CXCR6. Et ces globules blancs ont une action antitumorale et antimétastatique. Ainsi, quand les *Clostridium* sont trop abondants, et c'est le cas avec un régime alimentaire trop riche en graisses, la quantité d'acides biliaires primaires diminue ainsi que la protection antitumorale que ces composés confèrent.

Une perturbation de la composition du microbiote intestinal, par exemple avec une nourriture déséquilibrée, augmenterait donc la fréquence et le risque de rechute de certains cancers. L'influence du microbiote va plus loin, car elle porte également sur l'efficacité des traitements contre les cancers, et notamment les immunothérapies fondées sur des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire. De quelle façon? Voyons d'abord en quoi consistent ces thérapies.

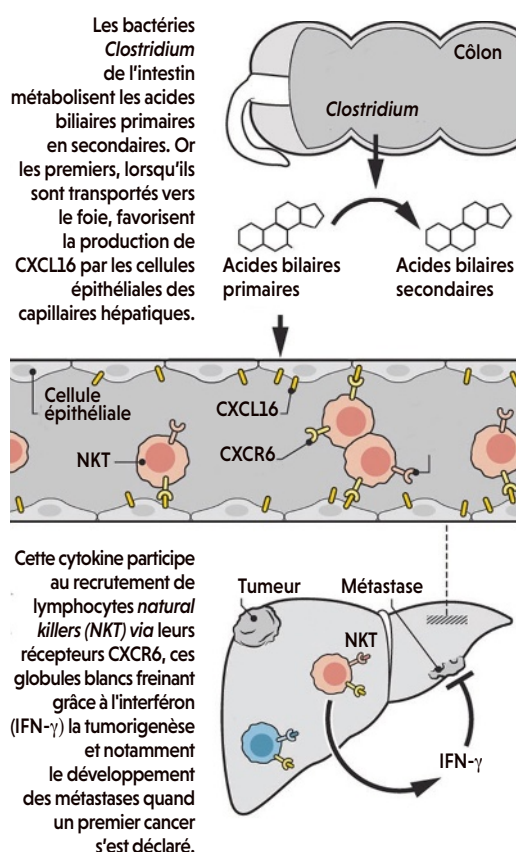
LEVER LES FREINS

Ces points de contrôle sont des éléments de régulation physiologique qui protègent l'organisme lorsque le système immunitaire réagit à des agents pathogènes en empêchant qu'il s'emballe. Non contrôlée, la réaction immunitaire s'emballerait et conduirait à un retournement du système immunitaire contre les organes et tissus sains de l'individu. Ce contrôle (voir l'encadré page 83) passe par la fabrication par les lymphocytes T de molécules telles que l'«antigène-4 cytotoxique associé aux lymphocytes T» (CTLA-4) et la «protéine de mort cellulaire programmée-1» (PD-1).

Un des mécanismes primaires par lequel les tumeurs échappent au système immunitaire est l'accentuation de l'activité de ces points de contrôle, conduisant ainsi à un «endormissement» de la réponse antitumorale. Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, comme les anticorps monoclonaux anti-PD-1 et anti-CTLA-4, ont pour tâche de réveiller le système immunitaire et de réactiver les réponses antitumorales. Plusieurs de ces inhibiteurs ont été développés et approuvés dans le traitement de nombreux cancers incluant le mélanome métastatique ainsi que les cancers du poumon et du rein.

Cependant, malgré l'efficacité clinique de ces composés, chez plus de 70% des patients la maladie continue de progresser. Ces traitements entraînent également de nouveaux effets secondaires de type auto-immuns, notamment des colites et des pneumonites, deux graves inflammations respectivement des intestins et des poumons, ainsi que du vitiligo, une dépigmentation de la peau due à la destruction des mélanocytes, les cellules qui produisent la mélanine. Aujourd'hui, un des objectifs majeurs en cancérologie est de comprendre les mécanismes de résistance aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire et d'identifier de nouveaux biomarqueurs afin de prédire la réponse clinique. L'enjeu est de déterminer les patients chez qui les traitements fonctionneront correctement pour une meilleure prise en charge.

C'est là qu'intervient à nouveau le microbiote intestinal, et cette fois pour le meilleur, car plusieurs études, dont celles de notre groupe, ont montré que sa composition et sa diversité



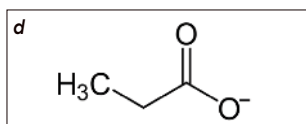
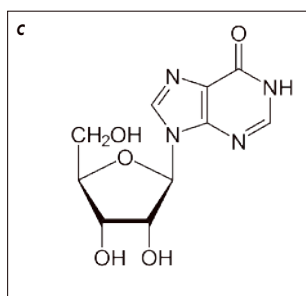
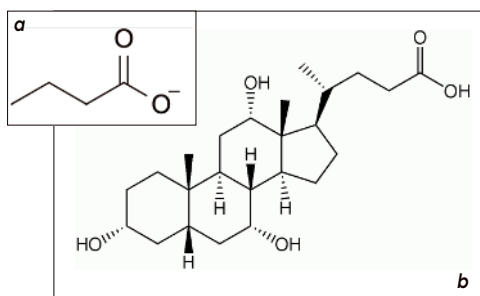
influencent sur l'efficacité des réponses immunitaires antitumorales déclenchées par les inhibiteurs des points de contrôle, mais également dans les phénomènes de résistance observée chez certains patients.

Rappelons qu'il y a seulement quelques années, les bactéries étaient uniquement associées à des maladies, et l'on a cherché à les éliminer. Ce fut l'âge d'or de la médecine curative dans les pays industrialisés, caractérisé par une consommation importante d'antibiotiques et une hygiène excessive. Ces pratiques à qui l'on doit une augmentation de l'espérance de vie de la population générale ont sans aucun doute sauvé des millions d'individus d'infections bactériennes. Cependant, en détruisant les bactéries néfastes et opportunistes, nous avons chamboulé d'autres bacté-

ries que nous abritons dans nos organismes, par exemple le microbiote intestinal, et avec qui nous vivons en symbiose. Or nous y sommes tellement associés qu'il convient désormais de voir en nous des holobiontes (voir l'entretien page 48), des superorganismes réunissant en une seule entité notre corps et nos microbiotes.

Le microbiote intestinal humain représente un écosystème complexe et interconnecté, qui regroupe plus de 10^{13} bactéries, des archées, des champignons et des virus (voir les Repères, page 6). Sa composition est façonnée par des facteurs génétiques, mais aussi environnementaux liés au régime alimentaire, à la prise de médicaments, à la morphologie... L'importance et l'implication du microbiote dans le maintien d'un équilibre dans le fonctionnement du corps humain ont longtemps été sous-estimées voire ignorées. Ce temps est révolu, et désormais le microbiote est reconnu comme un acteur fondamental de la physiologie et de la santé humaines, son champ d'action s'étendant à la neurologie, la psychiatrie, l'immunité, le métabolisme...

Ce n'est qu'une redécouverte, car l'importance accordée à la composition du microbiote intestinal et à la possibilité de le modifier favorablement n'est pas nouvelle. Déjà au IV^e siècle, Ge Hong décrivait l'administration de la «soupe jaune» dans la médecine chinoise pour guérir des diarrhées sévères et des empoisonnements alimentaires. Or ce breuvage n'est rien d'autre qu'un transfert de microbiote fécal, tel qu'on le



On connaît aujourd'hui plusieurs composés produits par les bactéries du microbiote intestinal influant sur le développement des cancers, qu'ils le ralentissent (b, les acides biliaires primaires et c, l'inosine) ou le favorisent (a, le butyrate et d, le propionate).

> connaît aujourd'hui (voir *Soigner par le microbiote: où en est-on?*, par N. Rolhion, page 78).

Alors dans l'équipe de Laurence Zitvogel, nous avons été parmi les premiers à montrer que la prise d'antibiotiques avant l'administration d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire diminuait la réponse au traitement chez les patients atteints de cancer du poumon, du rein et de la vessie: le cancer progressait plus rapidement et la survie globale était plus courte que chez les autres malades. Depuis, cette association négative entre antibiotiques et immunothérapie a été largement confirmée et approfondie dans plusieurs études incluant plus de 5000 patients à travers le monde dans plusieurs types de cancers. Les mêmes liens ont été observés dans plusieurs modèles murins.

TROIS ÉTUDES PRINCEPS

Étonnamment, l'impact des antibiotiques *via* le microbiote sur la réponse aux traitements contre le cancer ne se limite pas aux seules immunothérapies. En effet, chez les patients bénéficiant d'une greffe de moelle osseuse, la prise d'antibiotiques peut être associée à une maladie du greffon contre l'hôte (à l'inverse d'un rejet de greffe, ici les cellules transplantées s'attaquent au receveur) au niveau de l'intestin, mais également à une plus faible survie globale des patients. La même observation est faite chez les patients traités par chimiothérapie sans que l'on sache l'expliquer.

Ainsi, la perturbation de la composition du microbiote intestinal et l'absence de certaines espèces de bactéries peuvent interférer avec l'efficacité des traitements anticancéreux, mais lesquelles? Dans des modèles murins de tumeurs traités par des anti-CTLA-4 ou autres inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, *Bacteroides fragilis* et *Bifidobacterium* stimulaient une réponse antitumorale forte et efficace entraînant une réduction significative de la taille tumorale.

UNE PERTURBATION DU MICROBIOTE INTESTINAL PEUT AUGMENTER LA FRÉQUENCE ET LE RISQUE DE RECHUTE DE CERTAINS CANCERS

En 2018, trois équipes ont indépendamment montré, dans des études princeps, que des patients atteints de cancer pouvaient être répartis selon des réponses cliniques bien établies en «répondeurs» et en «non-répondeurs» aux inhibiteurs des points de contrôle en fonction de la composition de leur microbiote intestinal et l'abondance de certaines bactéries. D'abord, par séquençage métagénomique, nous avons montré qu'une augmentation d'*Akkermansia muciniphila* dans le microbiote intestinal de patients atteints de cancer du poumon ou du rein était associée à une évolution clinique favorable en réponse à des anti-PD-1. Ensuite, l'équipe de Jennifer Wargo, de l'université du Texas, à Houston, aux États-Unis, a étudié le microbiote intestinal de patients atteints de mélanome métastatique traités par des anti-PD-1: ceux qui ont réagi au traitement présentaient une quantité élevée dans leur microbiote intestinal de bactéries du genre *Faecalibacterium* et *Ruminococcus*, alors que chez les patients non répondeurs, les bactéries de l'ordre des *Bacteroidales* étaient abondantes. Enfin, Thomas Gajewski, de l'université de Chicago, aux États-Unis, et son groupe ont analysé le microbiote intestinal de patients atteints d'un mélanome métastatique traités par des inhibiteurs des points de contrôle et mis en évidence chez les répondeurs une augmentation de huit espèces microbiennes dont *Bifidobacterium longum*. Chez la souris, la présence de cette espèce dans les intestins d'animaux porteurs d'une tumeur améliorait l'efficacité de l'immunothérapie.

Pour approfondir ces résultats, des transplantations de microbiote fécal ont été réalisées en utilisant des selles de patients répondeurs et non-répondeurs chez des souris axéniques, c'est-à-dire dépourvues de microbiote dès la naissance, ou ayant reçu des antibiotiques. Les rongeurs, atteints de tumeurs, ont été traités par des inhibiteurs des points de contrôle. Dans les études menées par notre équipe et celle de Jennifer Wargo, une meilleure réponse aux anti-PD-1 a été observée chez les souris recevant le microbiote de patients répondeurs par rapport à celles colonisées avec des microbiotes de non-répondeurs.

Thomas Gajewski et ses collègues ont quant à eux observé que le traitement par immunothérapie était efficace chez les souris recevant un microbiote de patients comprenant cinq des huit souches initialement associées à la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle chez l'homme, parmi lesquelles *Bifidobacterium longum*. La même équipe a montré que les souris recevant un microbiote intestinal de patients

DEUX APPROCHES POUR RELANCER LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

L'étude des mécanismes par lesquels le système immunitaire lutte contre le cancer – et parfois échoue (*la voie en gris*) – a incité les chercheurs à développer deux nouvelles approches (*en bleu*) pour doper les défenses de l'hôte contre une tumeur.

POURQUOI LA NATURE A BESOIN D'AIDE

En théorie, le système immunitaire devrait détruire les tumeurs lorsqu'il les reconnaît **1**, mais, en pratique, il arrive que des freins moléculaires et des points de contrôle entravent sa capacité à les attaquer **2**, parfois sous l'action des cellules tumorales elles-mêmes **3**.

APPROCHE 2: EMPÊCHER LE SUICIDE CELLULAIRE

En bloquant la protéine PD-1 à la surface des lymphocytes T, on empêche ces cellules de se détruire.

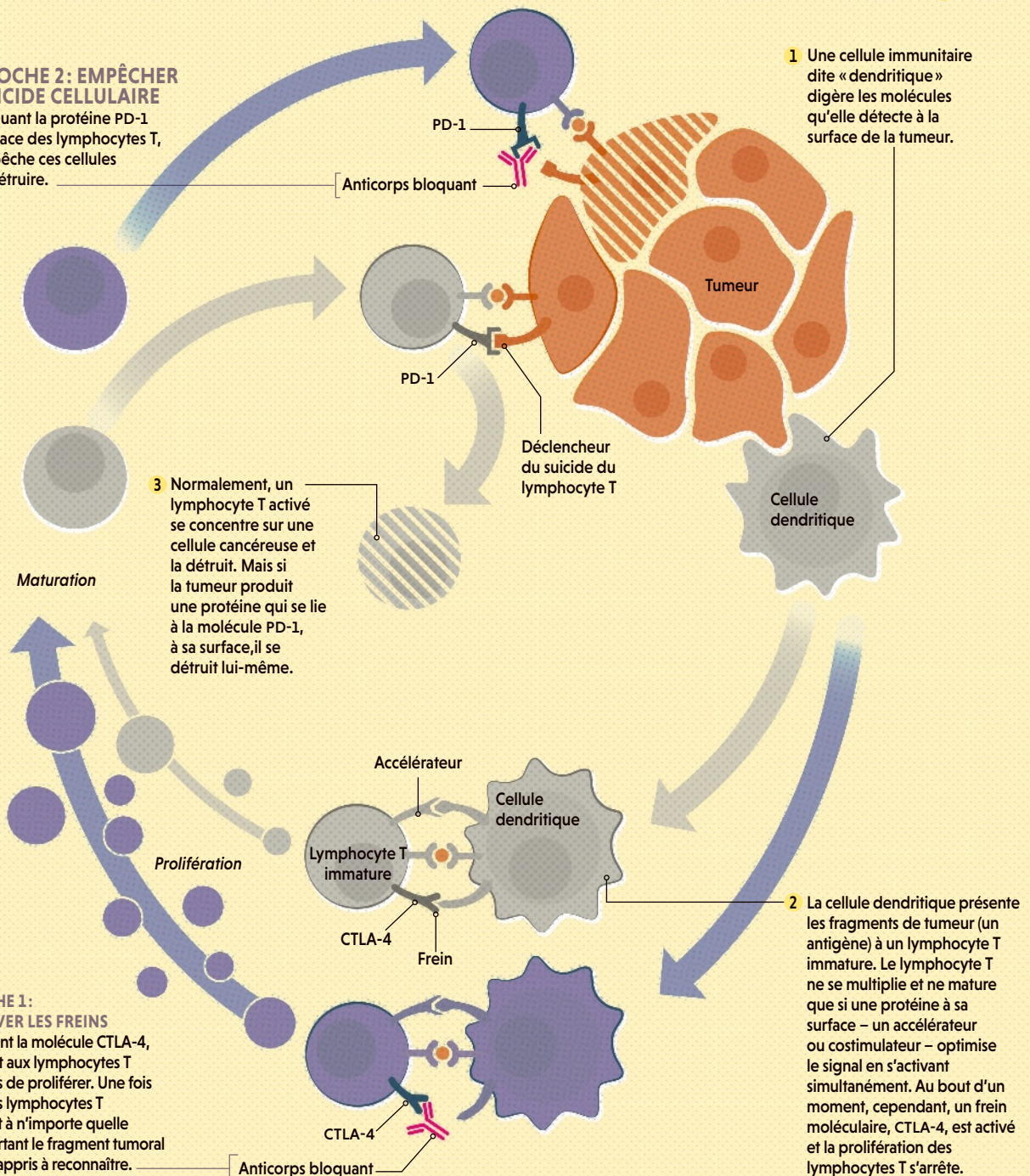
3 Normalement, un lymphocyte T activé se concentre sur une cellule cancéreuse et la détruit. Mais si la tumeur produit une protéine qui se lie à la molécule PD-1, à sa surface, il se détruit lui-même.

1 Une cellule immunitaire dite « dendritique » digère les molécules qu'elle détecte à la surface de la tumeur.

2 La cellule dendritique présente les fragments de tumeur (un antigène) à un lymphocyte T immature. Le lymphocyte T ne se multiplie et ne mature que si une protéine à sa surface – un accélérateur ou costimulateur – optimise le signal en s'activant simultanément. Au bout d'un moment, cependant, un frein moléculaire, CTLA-4, est activé et la prolifération des lymphocytes T s'arrête.

APPROCHE 1: DÉSACTIVER LES FREINS

En bloquant la molécule CTLA-4, on permet aux lymphocytes T immatures de proliférer. Une fois activés, les lymphocytes T s'associent à n'importe quelle cellule portant le fragment tumoral qu'ils ont appris à reconnaître.



- répondeurs possédaient une densité plus élevée de cellules immunitaires anticancéreuses effectrices dans la tumeur par rapport aux souris ayant récupéré un microbiote de patients non-répondeurs. De plus, une meilleure réponse immunitaire antitumorale a été mise en évidence dans des biopsies de patients atteints de mélanome répondeurs aux immunothérapies comparés aux non-répondeurs.

DES MOLÉCULES SUSPECTES

Au final, ces trois études suggèrent que le microbiote des patients répondeurs contient des bactéries bénéfiques comme *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* et *Bifidobacterium longum* qui participeraient à l'efficacité des immunothérapies. Par quels mécanismes? Des travaux récents apportent des éléments de réponse, mais ne sont pas encore concluants. Ainsi, Kathy McCoy, de l'université de Calgary, au Canada, et son équipe ont isolé des espèces bactériennes (*Bifidobacterium pseudolongum*, *Lactobacillus johnsonii* et le genre *Olsenella*) associées à une meilleure efficacité des immunothérapies et ont montré qu'un métabolite de *Bifidobacterium pseudolongum*, en l'occurrence l'inosine (voir la figure page 82), expliquerait, au moins en partie, cette observation. Cette molécule est un nucléoside (proche des composants des acides nucléiques comme l'ARN et de l'ADN) qui, via un récepteur dédié (le A_{2A}R pour Adenosine 2A receptor), favoriserait la production de lymphocytes Th1 stimulant l'activité d'autres globules blancs contre les tumeurs.

De son côté, Nathalie Chaput, de l'université Paris-Saclay, et son groupe ont montré que des concentrations sanguines élevées en certains acides gras à chaîne courte, comme le butyrate et le propionate, sont associées à la résistance des patients à un type d'inhibiteurs de points de contrôle, les anti-CTLA-4. Ces molécules sont produites en grandes quantités dans le côlon par la fermentation bactérienne des fibres alimentaires.

Ces diverses observations conduisent à une question importante: la manipulation du microbiote intestinal pourrait-elle transformer les patients non-répondeurs aux immunothérapies en répondeurs. Pour le savoir, nous avons étudié des souris recevant un microbiote intestinal de patients non-répondeurs auquel nous avons ajouté la bactérie *Akkermansia muciniphila*. Cette modification a bien entraîné une augmentation de l'efficacité des anti-PD-1. Une étude japonaise récente va dans le même sens: dans un modèle tumoral de souris, la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle a été améliorée grâce à l'administration d'un consortium de 11 bonnes bactéries.

Chez des patients atteints de cancer, non-répondeurs aux immunothérapies, on peut

LA PRISE D'ANTIBIOTIQUES AVANT UNE IMMUNOTHÉRAPIE DIMINUE LA RÉPONSE

AU TRAITEMENT CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER DU POUMON, DU REIN ET DE LA VESSIE

imaginer transplanter le microbiote intestinal de patients répondeurs ou de donneurs sains afin d'augmenter la diversité bactérienne et de compléter leur microbiote. Une autre stratégie consisterait à administrer des prébiotiques ou des probiotiques (voir les Repères, page 6). Les premiers sont des petites molécules, abondantes dans les fruits et les légumes, dont se nourrissent certaines bactéries bénéfiques du microbiote intestinal. Les seconds sont des microorganismes, comme l'ultralevure, qui améliorent le fonctionnement du microbiote.

BIBLIOGRAPHIE

L. MAGER ET AL., Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy, *Science*, prépublication en ligne, eabc3421, 2020.

C. COUTZAC ET AL., Systemic short chain fatty acids limit antitumor effect of CTLA-4 blockade in hosts with cancer, *Nature Communications*, vol. 11, art. 2168, 2020.

C. MA ET AL., Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells, *Science*, vol. 360(6391), eaan5931, 2018.

B. ROUTY ET AL., Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors, *Science*, vol. 359(6371), pp. 91-97, 2018.

V. MATSON ET AL., The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients, *Science*, vol. 359(6371), pp. 104-108, 2018.

V. GOPALAKRISHNAN ET AL., Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients, *Science*, vol. 359(6371), pp. 97-103, 2018.

MANIPULER LE MICROBIOTE

Dans une étude récente, l'administration d'un prébiotique, comme l'extrait de canneberge (des baies de la famille des myrtilles et des airelles), à des souris obèses augmenterait le taux d'*Akkermansia muciniphila* dans leur microbiote intestinal et diminuait certains effets liés à la maladie. Des traitements probiotiques des cancers consisteraient à administrer à des patients non-répondeurs des bonnes bactéries encapsulées, vivantes ou atténuées par la chaleur, spécifiquement retrouvées chez des patients répondeurs.

Autre piste, elle aussi validée par des travaux récents, suivre un régime alimentaire spécifique, notamment riche en fibres favoriserait un bon microbiote intestinal et améliorerait la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire chez les patients atteints de cancer.

Le microbiote est bel et bien devenu un nouveau champ d'investigations en immunoncologie. Déjà, de nouvelles perspectives pronostiques et thérapeutiques sont offertes aux patients puisque plusieurs essais cliniques en cours dans le monde testent notamment l'efficacité des transplantations du microbiote fécal et des probiotiques dans le contexte de cancer traités par des immunothérapies. Est-ce qu'à l'instar des immunothérapies, ces liens entre microbiote, cancer et traitements seront eux aussi récompensés par un prix Nobel? L'avenir le dira. ■

POUR LES FRANÇAIS LE PLAISIR D'ÊTRE EN MOYENNE 27 MINUTES*

*Les lecteurs de magazines consacrent
en moyenne 27 minutes par jour
au plaisir de la **Presse Magazine.**

INFORMER. DÉCOUVRIR. APPROFONDIR.

PRIX RELAY DES MAGAZINES DE L'ANNÉE 2020



Découvrez chez RELAY et sur relay.com les magazines
les plus talentueux et les plus audacieux de l'année.



Anne-Judith Waligora-Dupriet



Marie-José Butel

« Les psychobiotiques, ces bactéries qui luttent contre le stress et l'anxiété... »

Pouvez-vous rappeler comment se met en place le microbiote intestinal ?

Anne-Judith Waligora : Tout commence dès la naissance ! Lorsque le bébé est dans le ventre de sa mère, son système digestif comporte peu ou pas de bactéries. C'est au moment de l'accouchement que le tout-petit se trouve plongé dans un monde bactérien et que ces microorganismes commencent à le « coloniser ». Certaines de ces bactéries viennent des sécrétions vaginales de la maman (on les rencontre lorsque l'on sort de l'utérus) : elles pénètrent dans la bouche du petit, dans son estomac et son intestin, et y trouvent un lieu favorable pour prospérer.

Les premières bactéries colonisatrices, les « éclaireuses », pourrait-on dire, sont des bactéries aérobies, c'est-à-dire qui se développent bien en présence d'oxygène. Elles préparent le terrain aux

BIO EXPRESS

Anne-Judith Waligora-Dupriet, microbiologiste, est maîtresse de conférences à l'université de Paris-Inserm.

Marie-José Butel, microbiologiste, est professeuse émérite à l'université de Paris-Inserm.

autres, les bactéries anaérobies qui prospèrent en l'absence d'oxygène, en modifiant les caractéristiques chimiques du milieu interne du tube digestif de l'enfant. Aujourd'hui, on pense que les premières bactéries sont essentielles et participent à la mise en place d'un « bon » microbiote. Reste à savoir ce qu'on appelle un bon microbiote, et c'est une autre question !

Que se passe-t-il après l'accouchement ?

Marie-José Butel : Au moment où le bébé sort par voie basse, il ne faut pas oublier qu'il rencontre aussi le microbiote fécal de la mère (les bactéries contenues dans les selles, dont toujours présentes à l'état de traces), qui a également un rôle important dans la composition de celui du bébé. Il participe à l'établissement futur d'un « bon » microbiote.

Anne-Judith Waligora : Le tout-petit se trouve immergé dans un monde regorgeant