

de microorganismes divers et variés. Certains proviennent de l'environnement ambiant, des objets qu'il touche, d'autres de sa peau, de sa bouche, ainsi que des personnes qui l'entourent... et d'autres enfin sont issus de ce qu'il mange. C'est en rencontrant toutes ces sources de bactéries que le microbiote de l'enfant se met en place pour atteindre une composition relativement stable vers l'âge de 3 à 5 ans. Composition qui ne changera guère par la suite.

### **Les petits naissant par césarienne ne sont donc pas correctement « colonisés » ?**

**Marie-José Butel :** Effectivement, en naissant par césarienne, le nouveau-né ne se dote pas du même profil bactérien qu'un enfant né par voie basse. De nombreux travaux scientifiques le confirment : il se produit alors un retard dans le développement du microbiote. Des études épidémiologiques ont révélé un lien entre les naissances par césarienne et l'augmentation du risque de certaines pathologies, comme l'obésité et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, à cause de déséquilibres du microbiote.

En 2016, une équipe a donc pour la première fois tenté l'expérience en badigeonnant des nouveau-nés issus de césarienne avec des compresses imbibées de sécrétions vaginales de la maman : cette opération a bel et bien favorisé leur colonisation bactérienne qui est devenue, pour certaines bactéries, relativement proche de celle de bébés nés par voie basse. Aujourd'hui, certaines mères demandent même à ce que leur petit soit « colonisé » avec des bactéries vaginales quand elles accouchent par césarienne. Mais je pense qu'il manque, dans ce concept, un microbiote fécal pour obtenir une colonisation presque « parfaite ».

### **Selon vous, cette pratique est-elle amenée à se répandre ?**

**Marie-José Butel :** C'est le principe du transfert de microbiote, dont l'utilité a été prouvée dans le cas d'infections intestinales à *Clostridioides difficile*. Mais aujourd'hui, il n'existe aucune recommandation médicale dans ce sens, pour deux raisons essentielles. La première, c'est que l'on ne dispose pas encore de suffisamment de preuves scientifiques que la naissance par césarienne est vraiment un facteur de risque pour la santé à l'âge adulte (en tout cas, justifiant de telles mesures). La seconde, parce qu'on n'est pas certain de restaurer complètement le microbiote en transférant au

bébé des bactéries de sa mère. Des études sont en cours pour le confirmer.

### **Quels autres facteurs perturbent la formation d'un bon microbiote ?**

**Anne-Judith Waligora :** Un des paramètres qui modifient le plus cet établissement du microbiote est la prématurité, et surtout la grande prématurité, quand le bébé naît avant trente-trois semaines de gestation, parce que son intestin est très immature et perméable. La consommation d'antibiotiques par la mère ou par le petit, en période périnatale, modifie aussi les fonctions du mi-

crobiote tout de même comparable à celui des bébés nés par voie basse. Certes, des études américaines ont détecté des différences chez ces sujets à l'âge de 40 ans ; toutefois, globalement, après l'âge de 1 an, tous les petits ont à peu près la même variété de bactéries intestinales.

Cela ne veut pas dire qu'il n'y a pas de conséquences. En effet, la période périnatale est cruciale, car c'est à cette période que le système immunitaire et le système nerveux se développent intensément. Le microbiote joue sur ce plan un rôle majeur, et des perturba-

## **Les enfants nés par césarienne ont plus de risques de souffrir d'obésité, d'allergies et de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin que les petits nés par voie basse**

crobiote. C'est le cas également de l'« exposome », c'est-à-dire de tous les facteurs d'exposition à l'environnement, par exemple la pollution, et bien sûr une nutrition mal adaptée.

### **Quelles pathologies peuvent résulter d'un problème dans la formation du microbiote ?**

**Anne-Judith Waligora :** Les enfants nés par césarienne ont plus de risques de souffrir d'obésité, d'allergies et de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, dont la maladie de Crohn, comparés à des petits nés par voie basse. Et ce, notamment à cause d'un retard dans la constitution du microbiote. En particulier, il y a certaines bactéries normalement dominantes dans la flore, comme des *Bacteroides*, qui apparaissent très tardivement dans le microbiote des petits nés par césarienne...

### **Finissent-elles tout de même par coloniser leur tube digestif ?**

**Anne-Judith Waligora :** Oui, ce retard perdure entre six mois et un an, mais

tions très précoces dans son développement pourraient avoir des effets sur la santé ultérieure.

### **Des dérèglements du microbiote entraîneraient donc des troubles neurodéveloppementaux ?**

**Anne-Judith Waligora :** Ce n'est pas forcément le cas suite à une naissance par césarienne. Mais avec la grande prématurité, ou la consommation précoce d'antibiotiques, cela peut arriver. En 2004, une étude comparant des souris nées sans microbiote, d'autres colonisées tardivement, et des rongeurs colonisés à la naissance par un microbiote, a montré que les animaux n'étant pas colonisés précocement avaient une réponse au stress altérée à l'âge adulte.

**Marie-José Butel :** Toujours grâce à des expériences sur des animaux, certaines équipes ont révélé un lien entre la composition du microbiote et l'autisme. Cela renvoie à ce que disent certains parents de petits autistes, qui ont l'impression d'observer une amélioration des symptômes de leur enfant ➤

> quand ce dernier consomme des antibiotiques... Dans ce cas, la prise d'antibiotiques pourrait rétablir un certain équilibre entre les différentes souches intestinales.

C'est en ce sens qu'un programme hospitalier de recherche clinique est en cours en France sur ces problématiques de microbiote et autisme. De plus, Sydney Finegold, à Los Angeles, et ses collègues ont montré que les enfants souffrant de troubles autistiques ont un microbiote enrichi en bactéries du genre *Clostridium* et certains de leurs métabolites, comparés à des jeunes non atteints. D'autres groupes bactériens ont été associés aux troubles du spectre de l'autisme dans des études cliniques menées par diverses équipes dans différents pays.

## Pourrait-on soigner l'autisme en agissant sur le microbiote ?

**Marie-José Butel :** Le problème est qu'on ne peut pas encore affirmer que ces corrélations entre le risque d'autisme et certains déséquilibres du microbiote représentent de vrais liens de causalité. En d'autres termes, on ne sait pas vraiment si c'est le déséquilibre du microbiote qui favorise l'autisme, ou s'il n'y a pas une autre cause qui serait reliée à ces deux phénomènes. En outre, dans ces pathologies du spectre de l'autisme, il existe de nombreux symptômes qui diffèrent d'un enfant à l'autre : l'hyperactivité, l'hyperanxiété, les troubles de la sociabilisation... Or, selon les symptômes, ce ne sont pas forcément les mêmes métabolites bactériens ou compositions microbiennes qui interfèrent. Ce qui complique beaucoup les analyses.

Et si l'on veut aller au fond des choses, le plus délicat est que des compositions bactériennes similaires n'ont pas forcément la même « fonctionnalité », c'est-à-dire ne produisent pas toujours le même « métabolome », l'ensemble des métabolites actifs que ces microorganismes libèrent dans l'organisme. Or, il semblerait que ces substances soient plus importantes que les bactéries elles-mêmes pour expliquer leurs effets physiologiques sur notre corps.

## D'autres facultés cognitives peuvent-elles souffrir d'un « mauvais » microbiote ?

**Marie-José Butel :** Cela pourrait être le cas du développement moteur. Nos équipes sont actuellement impliquées dans des études (qui utilisent deux

grandes cohortes de naissances françaises, Épipage 2 et Elfe), et les premières analyses révèlent que les grands prématurés, qui ont un microbiote très perturbé, ont un risque plus élevé de retard du neurodéveloppement à l'âge de 2 ans (déficit ou retard de maturité cognitive). Les plus « mauvais » microbiotes sont les plus déséquilibrés, souvent dominés par un groupe bactérien qui normalement n'est pas majoritaire chez les bébés nés à terme. Une étude américaine reposant sur une plus petite cohorte va dans le même sens. Mais il faudra plus de données, et mener aussi des études expérimentales chez l'animal pour mettre en évidence les mécanismes en jeu et établir s'il s'agit, oui ou non, d'un lien de cause à effet.

## Quelles autres pathologies psychiques pourraient être concernées ?

**Anne-Judith Waligora :** Potentiellement, la dépression, les addictions, et divers troubles cognitifs. On commence tout juste à mettre en évidence de possibles liens avec le microbiote. Il est normal que l'on en soit encore aux balbutiements : les suivis sur de larges échantillons de patients sont récents (les personnes prises en compte dans la première étude ont aujourd'hui à peine 20 ans, c'est peu pour parler d'un suivi dans la durée). Mais on espère disposer de données plus solides d'ici à quelques années.

## Si le microbiote est si important pour garantir un bon développement mental, comment peut-on le « corriger », ou faire en sorte qu'il se développe harmonieusement ?

**Anne-Judith Waligora :** Une possibilité est d'intervenir via l'alimentation. Cela commence très tôt. Le lait maternel est l'aliment de choix du nouveau-né, car il apporte non seulement des anticorps et d'autres substances du système immunitaire, mais aussi des bactéries et certains sucres complexes très particuliers. Ces oligosaccharides, dont il existe une centaine de types différents, sont des prébiotiques : ils favorisent le développement de bactéries intestinales essentielles et œuvrent donc pour notre santé !

## Les laits infantiles sont-ils donc à éviter ?

**Anne-Judith Waligora :** Non, bien sûr. Si l'allaitement reste l'alimentation à

privilégier, les formules lactées infantiles ont fait beaucoup de progrès ! Les nouvelles formules contiennent d'ailleurs de multiples oligosaccharides, et certaines présentent également des probiotiques (bactéries bénéfiques pour la santé), favorisant un microbiote riche en *Bifidobacterium*, comme chez les enfants allaités.

**Marie-José Butel :** Depuis quelques années, on a vu s'estomper très nettement les différences d'établissement du microbiote entre les enfants nourris au sein et ceux ayant reçu du lait infantile. Voici maintenant quarante ans que j'analyse des selles de nouveau-nés, et aujourd'hui, je serais incapable de les distinguer sans analyse approfondie de leur composition !

## Parlons alors de la diversification alimentaire chez le petit enfant. Peut-on faire des recommandations alimentaires pour un bon microbiote ?

**Anne-Judith Waligora :** Aujourd'hui, contrairement à ce qui était préconisé il y a vingt ans, on conseille de diversifier la nourriture chez le petit sans trop attendre. La diversification alimentaire est un accélérateur de maturation du microbiote. À partir du moment où le bébé commence à toucher et à sucer tout ce qui l'entoure, il s'enrichit avec des bactéries de l'environnement et des aliments. Une étude expérimentale récente a révélé qu'au moment de la diversification alimentaire, la diversification du microbiote qui en résulte est liée à une maturation du système immunitaire, très importante pour l'immunité future du sujet. Conclusion : donnez aux petits, à partir de 4 à 5 mois et selon les recommandations du pédiatre, des aliments très divers, des légumes, des protéines animales et végétales... et limitez les aliments transformés non adaptés à l'âge de l'enfant ! En outre, la diversification alimentaire corrige en grande partie les microbiotes précoces déséquilibrés ; les analyses en cours de suivi de cohortes permettront de le confirmer.

## Quel est l'impact des aliments transformés sur notre microbiote ?

**Anne-Judith Waligora :** Parmi d'autres composants, certains produits transformés contiennent des émulsifiants, et une équipe de l'institut Cochin à Paris a récemment montré que les émulsifiants modifient à la fois le microbiote,