

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

ÉCOLE DE SAGES-FEMMES DE STRASBOURG

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2019-2020

**IMPACT DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE
PERIPARTUM SUR LE MICROBIOTE ET LA
SANTÉ DU NOUVEAU-NE**

Revue de la littérature

DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

MEMOIRE PRÉSENTÉ PAR

Solène FRITSCH

Née le 24.09.1996 à MULHOUSE

Directeur de mémoire : Dr Dominique ASTRUC

Codirectrice de mémoire : Mme Laurence MIRABEL

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

ÉCOLE DE SAGES-FEMMES DE STRASBOURG

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2019-2020

**IMPACT DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE
PERIPARTUM SUR LE MICROBIOTE ET LA
SANTÉ DU NOUVEAU-NE**

Revue de la littérature

DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

MEMOIRE PRÉSENTÉ PAR

Solène FRITSCH

Née le 24.09.1996 à MULHOUSE

Directeur de mémoire : Dr Dominique ASTRUC

Codirectrice de mémoire : Mme Laurence MIRABEL

REMERCIEMENTS

Je souhaite tout d'abord remercier le Dr ASTRUC et Mme MIRABEL pour leur disponibilité, leur patience et leurs judicieux conseils qui ont été d'une grande aide dans la réalisation de ce mémoire.

Je désire également remercier Mme DOYEN pour son précieux soutien au cours de cette dernière année.

Un grand merci à ma mère pour ses encouragements et sa patience tout au long de mes études ainsi qu'à mon frère et ma marraine pour leur présence.

Enfin, je remercie mes copines de promotion, en particulier Kéviné et Maureen, pour ces belles années et tous les bons moments passés ensemble.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	3
I. Généralités sur le microbiote intestinal.....	4
II. Microbiote intestinal et nouveau-né.....	7
III. Antibioprophylaxie péripartum.....	10
MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	12
I. Matériel	13
A. Sélection du matériel.....	13
B. Critères d'inclusion	13
C. Critères d'exclusion	14
II. Méthode.....	14
RÉSULTATS	15
I. Les articles sélectionnés.....	16
II. Impact au cours de la première semaine de vie.....	18
III. Impact au cours du premier mois de vie	21
IV. Impact au cours des trois premiers mois de vie.....	27
A. Modification de la composition microbienne.....	27
B. Modification du taux d'acide gras à chaînes courtes (AGCC).....	29
C. Modification du nombre de gènes de résistance aux antibiotiques	30
DISCUSSION	31
I. Forces et limites de notre étude	32
II. Déséquilibre du microbiote intestinal	33
A. Composition bactérienne du microbiote	33
B. Acide gras à chaînes courtes (AGCC)	34
C. Gènes de résistance aux antibiotiques.....	35

III.	Biais indirects des études sur le microbiote	35
A.	Les effets de l'allaitement associés à l'antibioprophylaxie.....	35
B.	Paramètres des antibiotiques	36
C.	Voie d'accouchement.....	37
IV.	Dysbiose et impact sur le long terme	38
A.	Mécanisme de la dysbiose	38
B.	Troubles métaboliques	39
C.	Troubles atopiques	40
D.	Maladies inflammatoires chroniques	40
V.	Pistes de réflexion.....	41
	CONCLUSION.....	43
	BIBLIOGRAPHIE	45
	ANNEXE.....	55

Annexe I : Grade des recommandations et niveau de preuve scientifique HAS

INTRODUCTION

I. Généralités sur le microbiote intestinal

Le microbiote humain, anciennement *flore*, correspond à l'ensemble des micro-organismes colonisant le corps humain. Il comprend toutes les bactéries, virus, champignons, parasites et archées qui recouvrent les différentes parties de notre corps : nez, bouche, peau, poumon, intestin, voies urinaires et génitales (1). Sa composition varie selon les surfaces colonisées et est majoritaire au niveau intestinal.

En effet, le microbiote intestinal regroupe la plus grande densité de population microbienne du corps avec près de 10^{14} bactéries, représentant 1,5kg de microorganismes (2–4). Au cœur de l'appareil digestif, on retrouve un gradient oro-anal croissant où la diversité microbienne atteint son maximum au niveau du colon, milieu moins acide et moins oxygéné et donc plus favorable à leur développement (4).

L'étude des caractéristiques du microbiote intestinal était, pendant longtemps, faite uniquement à l'aide de techniques de culture. Or, la majeure partie des espèces le composant vivent dans un milieu spécifique anaérobie, peu reproductible en laboratoire, donc cela ne prenait en compte que 30% des micro-organismes (3). L'essor et l'utilisation récente de techniques de biologie moléculaire, non dépendantes de la culture, basées sur le séquençage de l'ARN (acide ribonucléique), en particulier l'ARN ribosomal 16S, ainsi que des études métagénomiques (analysant l'ensemble du génome) ont permis d'identifier un grand nombre de ces micro-organismes (5).

Le projet d'étude métagénomique MetaHIT a permis d'établir un large catalogue des gènes microbiens intestinaux. Ils ont identifié près de 3,3 millions de gènes non redondants correspondant à environ 1000 espèces bactériennes différentes. Chaque individu hébergerait au minimum 160 espèces dont certaines en commun entre individus (5).

Ces nouvelles données nous permettent de nous ouvrir à une autre perception de la biologie humaine et de mieux comprendre les variations de la composition de ce microbiote et ses fonctions.

Ainsi, nos bactéries intestinales sont majoritairement issues de 4 phylums principaux :

- *Bacteroidetes* et *Firmicutes* : dominants les autres phylums avec une représentation de 90% de la population bactérienne totale (2,6)
- *Actinobacteria* et *Proteobacteria* (7)

Chacun de ces phylums sont subdivisés en classe, puis ordre, famille, genre et enfin espèces.

Cette composition microbienne varie d'un individu à l'autre. Si la composition en phylums dominants est globalement conservée entre individus et dans le temps, formant un noyau commun, on retrouve une grande variabilité en termes d'espèces (6). Il existe une véritable empreinte bactérienne spécifique à chacun d'entre nous.

Ces variations s'expliquent par différents facteurs principaux :

- Le mode d'alimentation : sur le long terme, les régimes alimentaires modifient la composition en entérotypes, en particulier les alimentations riches en graisse, sucre et protéines, favorisant les bactéries pathogènes, comparé à une alimentation saine (8).
- Les facteurs génétiques : il existe une prédisposition génétique modulant notre microbiote intestinal (9). Dans l'étude de Goodrich et al, il est démontré que la diversité microbienne est similaire pour les personnes d'une même famille. De même qu'il est plus proche pour des jumeaux monozygotes comparé à des jumeaux dizygotes (10).
- L'âge : La vieillesse entraîne une restructuration microbienne avec une diminution de la diversité et l'augmentation des bactéries anaérobies, à l'origine de la progression d'un état inflammatoire (11).
- Les médicaments : la prise d'antibiotique diminue voir détruit une partie de la flore microbienne (12).

Malgré cette intervariabilité, les fonctions exercées par notre microbiote restent similaires entre les individus. Depuis toujours, l'être humain et son microbiote vivent en symbiose. L'hôte fournit un repère écologique, riche en éléments nutritifs dans lequel les bactéries vont pouvoir persister et prospérer. En échange, le microbiote contribue à de nombreux processus physiologiques chez l'hôte avec une fonction protectrice, métabolique, nutritive et immunitaire (13).

La fonction métabolique du microbiote intestinal se décline sous différentes formes. Notre microbiote intestinal contribue directement à la digestion de nos aliments et à notre métabolisme. Une fois passée l'intestin grêle, une partie des aliments ingérés ne sont pas digérés. Le microbiote du colon va alors assurer la fermentation des substrats et de ces résidus

alimentaires non digestibles. Il aide donc à la métabolisation des glucides, des protéines et aussi des lipides.

Ce processus va produire des gaz, de l'ammoniaque et des acides gras à chaînes courtes (AGCC), eux même transformés (en méthane par exemple pour les gaz) ou, principalement, leur permettre d'être absorbé par la muqueuse colique.

Ces acides gras à chaînes courtes comme le butyrate, le propionate ou encore l'acétate sont des nutriments pour les cellules intestinales. Le butyrate est une véritable source d'énergie pour les colonocytes et exerce un effet trophique sur l'épithélium intestinal et colique. Le propionate a la capacité de moduler la production hépatique de cholestérol et la liponéogenèse, il aurait donc un intérêt dans la prévention du diabète et de l'obésité (14,15).

Enfin, ces AGCC ont aussi un effet moteur en stimulant la motricité intestinale et donc le transit. De plus, le microbiote intestinal intervient aussi dans le métabolisme de certaines vitamines indispensables comme la vitamine K et du groupe B (14).

Le microbiote intestinal joue aussi un rôle de barrière face aux bactéries pathogènes. Cet effet protecteur se manifeste par un système de compétition entre les bactéries commensales qui luttent contre les bactéries pathogènes pour les mêmes nutriments. D'autre part, la flore induit aussi la production de peptides antimicrobiens, appelées bactériocines, par les cellules épithéliales, bloquant la croissance des agents pathogènes. Elle possède aussi la capacité à moduler la sécrétion du mucus pour protéger les cellules intestinales d'éventuelles agressions. Enfin, certaines bactéries commensales agissent aussi en stimulant les défenses immunitaires de l'hôte par la sécrétion d'immunoglobulines (2).

La fonction immunitaire du microbiote intestinal a pu être explorée à travers des études sur des souris. La comparaison entre un groupe de souris axéniques (dépourvus de flore et donc stériles) avec des souris conventionnelles, a permis de mettre en avant la différence de l'architecture intestinale ainsi que de leur composition en cellules immunitaires. Les souris axéniques présentent de nombreuses anomalies immunitaires : une diminution du taux de lymphocyte T et des peptides anti-microbiens, une sécrétion intestinale en immunoglobulines A réduite, concentration d'immunoglobulines sériques et production de cytokines limitées. En inoculant du microbiote de souris conventionnelle chez les souris axéniques, ces anomalies peuvent être corrigées en quelques semaines (16).

L'homéostasie du microbiote semble donc avoir un rôle prépondérant sur la stabilité des fonctions évoquées. En cas de déséquilibre ou de mauvaise adaptation microbienne, on parle de dysbiose.

Le microbiote peut subir des modifications transitoires en réponse à un changement chez l'hôte mais il retrouvera sa composition initiale après l'arrêt de ce traitement. On appelle cela le phénomène de résilience du microbiote (2).

Cependant, des modifications majeures de la structure du microbiote intestinal affectent sa fonctionnalité et peuvent être liées à différentes pathologies comme le diabète, l'obésité, la maladie de Crohn, le syndrome de l'intestin irritable, la maladie cœliaque, la rectocolite hémorragie, les infections à *Clostridium difficile*, le cancer colorectal ainsi que les allergies (13,17). Récemment, d'autres études suggèrent aussi un lien entre cette dysbiose et l'inflammation retrouvée dans la maladie d'Alzheimer, la sévérité des symptômes de la maladie de Parkinson ou encore dans de nombreuses maladies neuropsychiatriques (18).

II. Microbiote intestinal et nouveau-né

A la naissance, le tube digestif, normalement dépourvu de bactérie, va rapidement être colonisé par les micro-organismes de son environnement, notamment de la mère (19). De nouvelles études remettent en question la stérilité du nouveau-né et suggèrent l'existence d'une colonisation bactérienne in utero par le placenta (20). Néanmoins, seule une infime partie du microbiote ne serait concernée et plus d'études sont nécessaires.

La colonisation bactérienne du nouveau-né va donc commencer dès la rupture de la poche des eaux. Les premiers micro-organismes proviennent majoritairement de la flore vaginale et fécale de la mère. Cependant, toutes les bactéries auxquelles il est exposé ne s'implantent pas directement. D'origine intestinale, les bactéries anaérobies facultatives, comme les entérobactéries, sont les premières à s'implanter. Elles vont consommer l'oxygène présent sur place pour permettre ensuite l'implantation de bactéries anaérobies strictes, comme les bifidobactéries, ainsi que les lactobacilles (21).

Puis, l'exposition continue à de nouvelles bactéries par le biais de son environnement et de son alimentation va permettre au nouveau-né de diversifier son microbiote. Il faudra

environ 2 à 4 ans pour qu'une flore adaptée trouve son équilibre au niveau fonctionnel dans les intestins (19).

De nombreux facteurs vont entrer en jeu et modifier cette cinétique d'implantation ainsi que la composition du microbiote intestinal du nouveau-né. La voie d'accouchement, le mode d'alimentation, l'âge gestationnel, l'antibiothérapie ainsi que l'environnement font partie des principaux facteurs identifiés.

- La voie d'accouchement

Le microbiote intestinal du nourrisson né par césarienne semble différer de celui né par voie basse. En effet, lors d'un accouchement par césarienne, le nouveau-né entre d'abord en contact avec la flore cutanée de la mère puis la flore environnementale. Or, cette flore cutanée n'est pas aussi strictement régulée que la flore vaginale, elle dépend de l'environnement et comporte plus de germes potentiellement pathogènes comme *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *C.difficile* et *Propionibacterium spp*. A l'opposé des enfants nés par voie basse qui vont acquérir des germes semblables à la flore vaginale tel que *Lactobacillus*, *Prevotella*, ou *Sneathia spp* (22).

L'implantation de la flore anaérobie facultative reste primante mais on retrouve alors un retard de l'implantation des bactéries anaérobies strictes touchant principalement les genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides*. Cette différence perdure dans le temps pour finalement se rééquilibrer (23).

- L'âge gestationnel

Diverses études ont démontré que les enfants nés prématurément ont un retard de colonisation ainsi qu'un nombre plus réduit d'espèces bactériennes comparé à des enfants nés à terme. Ces enfants présentent particulièrement une diminution de *Bifidobacterium* et *Bacteroides*. L'hospitalisation, les fréquentes antibiothérapies associées à l'immaturation de l'organisme liée à la prématurité favoriseraient ce retard de colonisation (24)

- Mode d'alimentation

Les bienfaits de l'allaitement chez le nouveau-né ont été décrits dans de nombreuses études. Il en ressort que l'allaitement favorise l'établissement d'un microbiote intestinal plus sain avec une dominance marquée en *Bifidobacterium*. De plus, les enfants nourris au biberon sont plus souvent colonisés par des bactéries potentiellement pathogènes telles que les entérobactéries, les *Clostridium*s et les *Bacteroides* (19).

- Environnement

L'environnement de la naissance joue aussi un rôle important dans la formation du microbiote. Des études ont démontré que l'on retrouve un microbiote plus riche et plus varié chez les nouveau-nés des pays en voie de développement par rapport à ceux nés dans des pays industrialisés. Les conditions d'hygiène périnatale beaucoup plus strictes dans les pays industrialisés en sont la principale cause et défavorise le contact avec les sécrétions vaginales et fécales de la mère (13).

- Antibiothérapie

Les antibiotiques ont pour action principale de détruire ou bloquer la croissance des bactéries. Une fois ingéré, ces antibiotiques vont donc tuer les bactéries pathogènes ciblées mais aussi des bactéries commensales nécessaires au fonctionnement normal de l'organisme. La flore fécale des enfants se retrouvent alors perturbée avec une augmentation des entérobactéries et une diminution des bifidobactéries. Ces modifications sont corrélées à la durée et à la posologie du traitement. Il est préférable de choisir des antibiotiques à spectre étroit et de plus courte durée possible (25).

III. Antibioprophylaxie péripartum

L'antibioprophylaxie péripartum concerne près de 30% des femmes enceintes. Elle se définit comme l'administration d'antibiotique au cours du travail et de l'accouchement afin de prévenir l'apparition d'une infection en cas de situation à risque. Le portage vaginal du Streptocoque B par 10 – 20% des mères est la situation la plus fréquente (26). Le risque d'infection néonatale lié à la transmission du Streptocoque B a fortement diminué depuis la mise en place d'un dépistage systématique en fin de grossesse associé à de l'antibioprophylaxie péripartum pour les femmes positives. Cependant, il a contribué à l'augmentation du taux d'antibiotiques utilisés en péripartum (27,28). De même que le taux croissant de césarienne depuis quelques années y contribue également (29).

D'autres situations fréquentes sont considérées à risque infectieux comme la rupture prématurée des membranes supérieures à 12 heures, la fièvre maternelle isolée à plus de 38 degrés ou encore la menace d'accouchement prématurée (30).

Des protocoles et recommandations stricts sont établis par les différents hôpitaux et concernent généralement les mêmes types d'antibiotiques, ceux de la famille des bêta-lactamines, particulièrement la pénicilline A regroupant l'amoxicilline et l'ampicilline (31,32). De récentes études ont démontré que leur utilisation semble diminuer la transmission verticale du microbiote maternel vers l'enfant (33,34).

La période néonatale constitue une période critique pour l'établissement du microbiote intestinal du nouveau-né. La moindre perturbation de cet équilibre naissant peut entraîner une modification ou un appauvrissement de cette flore et être à l'origine de conséquences dans le futur. Bien que l'efficacité et les indications d'utilisation des antibiotiques en péripartum soient bien connues, très peu de connaissances sont recensées sur les éventuels effets que ce traitement puisse indirectement avoir sur le microbiote du nouveau-né et sa santé.

Dans ce travail, nous avons donc souhaité répondre à la question suivante : ***l'antibioprophylaxie péripartum a-t-elle des conséquences sur le microbiote du nouveau-né et sa santé ?***

L'objectif principal de notre travail de recherche est de démontrer que l'administration maternelle d'antibiotique péripartum a des conséquences sur le microbiote et la santé du nouveau-né.

De cet objectif, nous avons formulé les hypothèses suivantes :

- L'antibioprophylaxie maternelle péripartum modifie l'installation du microbiote au cours des premiers mois de vie.
- Ces modifications ont des conséquences à moyen et long terme sur la santé de l'enfant.

Dans un premier temps, nous exposerons notre matériel et nos méthodes. Puis, nous présenterons nos résultats avant de les discuter. Enfin, nous conclurons notre travail.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I. Matériel

A. Sélection du matériel

Afin de répondre à notre problématique, nous avons réalisé une revue de la littérature.

Nous avons effectué nos recherches d'articles en anglais et en français grâce aux différentes bases de données telles que Pubmed, Google Scholar, EM Premium ainsi que ScienceDirect.

Lors de nos recherches, nous avons utilisé les mots-clés suivants associés par le connecteur « ET » ou « AND » :

- Intrapartum
- Antibiotique / Antibiotic
- Microbiote / Microbiota
- Antibioprophylaxie / Antibiotic Prophylaxis
- Santé / Health
- Nouveau-né / Newborn

Nous avons également consulté des sites internet pour optimiser nos recherches tels que : ResearchGate, La revue des microbiotes, Institut Nationale de la Recherche et de la Santé. Les moteurs de recherche plus généraux tels que Google ont été utilisés pour nous aider à définir certains termes et/ou contextes.

B. Critères d'inclusion

Nous avons choisi de définir les critères d'inclusion suivants :

- Articles concernant l'antibioprophylaxie péripartum chez les femmes ayant une grossesse à faible risque et accouchant à terme
- Articles concernant l'étude du microbiote intestinal du nouveau-né à terme avec administration d'antibiotique péripartum
- Articles ayant précisés les antibiotiques utilisés ainsi que leur protocole d'utilisation avec une administration intraveineuse de minimum quatre heures avant l'accouchement
- Études publiées après 2006 : les techniques moléculaires ont particulièrement évolué et été utilisées à partir de cette année-là et permettent une plus grande analyse du microbiote intestinal du nouveau-né

- Articles respectant la structure IMRAD : Introduction, Matériel et méthodes, Résultats, Analyse, Discussion.

C. Critères d'exclusion

Nous avons décidé d'utiliser les différents critères d'exclusions suivants :

- Études réalisées chez des nouveau-nés prématurés
- Études réalisées chez des nouveau-nés à terme ayant nécessité l'administration d'antibiotiques à la naissance
- Études utilisant la technique de la culture pour l'analyse du microbiote intestinal du nouveau-né
- Articles indisponibles dans leur totalité.

II. Méthode

A partir des titres et des résumés, nous avons effectué une première sélection d'articles dont l'objectif principal répondait à notre problématique. Après application des critères d'inclusion et d'exclusion, nous avons effectué une analyse plus approfondie de ces articles. Nous les avons analysés à l'aide de la grille de lecture (annexe 1) afin d'évaluer la validité de leur méthodologie. Les critères utilisés prenaient en compte : le type d'étude, la population, la période, les objectifs, la structure, les facteurs étudiés, les biais, les résultats ainsi que la conclusion. Afin de compléter notre sélection, nous avons également étudié les références citées dans ces articles. Tout au long de notre travail, nous avons enregistré nos données bibliographiques nécessaires à la création de notre bibliographie, aux normes Vancouver, grâce au logiciel Zotero.

RÉSULTATS

I. Les articles sélectionnés

Titre de l'article Année Pays	Objectif(s)	Type d'étude	Période d'étude Population étudiée
Influence of IAP against group B <i>Streptococcus</i> on the early newborn gut composition and evaluation of the anti-<i>Streptococcus</i> activity of <i>Bifidobacterium</i> strains (35) 2014 Italie	Évaluer l'influence de la prise d'IAP, contre le GBS, sur les principaux groupes microbiens présents dans le microbiote intestinal du nourrisson ainsi que l'éventuel action antimicrobial de <i>Bifidobacterium spp</i> au 7ème jour de vie.	Cohorte	Avril à Décembre 2013 52 nourrissons dont 26 dans un groupe contrôle et 26 dans un groupe IAP
Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multi hypervariable 16S rDNA regions (36) 2016 Italie	Évaluer les principaux effets de l'IAP sur toute la composition du microbiote intestinal du nouveau-né au 7ème jour de vie par une approche métagénomique.	Cohorte	Avril à décembre 2013 20 nourrissons dont 10 dans un groupe contrôle et 10 dans un groupe IAP.

<p>Early gut microbiota perturbations following IAP to prevent group B Streptococcal disease (37)</p> <p>2016</p> <p>Italie</p>	<p>Examiner l'impact de l'IAP sur la composition du microbiote intestinal ainsi que du mode d'alimentation au 7ème et 30ème jour de vie par séquençage de tout le génome combiné avec la méthode qPCR.</p>	<p>Cohorte</p>	<p>26 nourrissons répartis en 4 groupes dont 7 BF-IAP, 7 BF-C, 6 MF-IAP, 6 MF-C.</p>
<p>Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis for group B Streptococcus on gut microbiota in the first month of life (38)</p> <p>2016</p> <p>Italie</p>	<p>Évaluer plus en détail l'impact de l'IAP et du mode d'alimentation sur la composition microbienne intestinale du nourrisson au 7ème et 30ème jour de vie.</p>	<p>Cohorte</p>	<p>Octobre 2012 à Juin 2013</p> <p>84 nourrissons dont 49 dans un groupe contrôle et 35 dans un groupe IAP.</p>
<p>Impact of intrapartum antimicrobial prophylaxis upon the intestinal microbiota and the prevalence of antibiotic resistance genes in vaginally full-term neonates (39)</p> <p>2017</p> <p>Espagne</p>	<p>Évaluer l'impact de l'IAP sur la composition microbienne des nouveaux nés et la prévalence de gènes résistants aux antibiotiques au 2ème, 10ème, 30ème et 90ème jour de vie.</p>	<p>Cohorte</p>	<p>40 nourrissons inclus dont 22 dans un groupe contrôle et 18 dans un groupe IAP</p>

IAP = intrapartum antibioprophyllaxy

II. Impact au cours de la première semaine de vie

L'une des premières études réalisées sur l'impact de l'antibioprophylaxie péripartum sur le microbiote du nouveau-né, a été effectuée en Italie, entre avril et décembre 2013, par Aloisio et al.(35). Elle avait pour objectif d'évaluer l'influence que peut avoir l'antibioprophylaxie maternelle péripartum contre le GBS sur les principaux groupes microbiens présents dans l'intestin du nourrisson. De plus, l'activité antimicrobienne de *Bifidobacterium spp* a été évaluée avec l'idée de pouvoir l'utiliser comme probiotique chez les femmes enceintes positives pour prévenir l'infection au *Streptocoque B*. L'étude comprend 52 nourrissons répartis en deux groupes : un groupe contrôle et un groupe IAP dont la mère a reçu une antibioprophylaxie péripartum.

Les analyses faites au 7^{ème} jour de vie ont d'abord démontré la présence de chaque groupe de bactéries recherchées mais à des quantités variables (Tableau 1).

Tableau 1 : Nombre moyen des différents groupes de bactéries analysés dans les échantillons de selles des nouveau-nés en log (CFU/g de selles)

Target	Log CFU/g of feces in the following microbial groups				p value
	Control group (n=26)		IAP group (n=26)		
	Mean	Range	Mean	Range	
<i>Bifidobacterium spp</i>	7.29	4.12–10.95	5.85	3.24–7.79	0.001*
<i>Lactobacillus spp</i>	6.73	5.45–8.20	6.69	5.40–8.93	NS
<i>E. coli</i>	9.03	5.61–11.78	8.18	4.09–12.70	NS
<i>C. difficile</i>	3.70	2.85–5.46	3.89	3.12–4.80	NS
<i>B. fragilis</i> group	8.53	5.22–11.16	8.17	4.68–11.99	NS

NS not significant

Source : Aloisio et al. – Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis against group B *Streptococcus* on the early newborn gut composition and evaluation of the anti-*Streptococcus* activity of *Bifidobacterium* strains (35).

IAP = intrapartum antibioprophylaxy

$p < 0.05$ = valeur statistiquement significative

Dans le groupe IAP, une quantité plus élevée en *Lactobacillus spp* et *C.Difficile* (6.69 et 3.89 log CFU/g) est retrouvée par rapport au groupe contrôle (6.73 et 3.70 log CFU/g). A l'inverse, le nombre d'*E.Coli*, *Bacteroides fragilis* et *Bifidobacterium spp* présent est plus abondant dans le groupe contrôle par rapport au groupe IAP (respectivement 9.03 contre 8.18, 8.53 contre 8.17 et 7.29 contre 5.85 log CFU/g). Cependant, ces résultats ne sont significatifs que pour la quantité de *Bifidobacterium spp* qui est significativement réduite dans le groupe IAP (p=0.001) et qui présente la plus grande variabilité entre les échantillons (6.83 log CFU/g entre la plus petite et la plus grande valeur). *Lactobacillus spp*, *C.Difficile* et *Bacteroides fragilis* ne sont donc pas significativement affectés par le traitement par ampicilline. De même que la réduction de 1 log d'*E.Coli* n'est pas statistiquement significative du fait de sa grande variabilité entre les échantillons.

Afin de mieux caractériser le changement significatif de la population *Bifidobacterium spp* entre les deux groupes, une analyse supplémentaire par qPCR a été réalisée en utilisant un primer ciblé sur le genre *Bifidobacterium*. Cette analyse a tout d'abord démontré une diversité microbienne plus basse dans le groupe IAP comparé au groupe contrôle. La fréquence a été déterminée pour les espèces de *Bifidobacterium* présentes et est représentée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Comparaison de la fréquence des espèces de *Bifidobacterium* présentes dans le microbiote intestinal des 52 nourrissons entre les groupes IAP et contrôle (en %)

	IAP (%)	Contrôle (%)
<i>B.Breve</i>	25	50
<i>B.Bifidum</i>	25	50
<i>B.Longum</i>	81	81
<i>B.Pseudocatenulatum</i>	13	13
<i>B.Dentium</i>	13	38
<i>B.Pseudolongum</i>	50	56

IAP = intrapartum antibioprophylyaxy

B. = *Bifidobacterium*

Source : Aloisio et al. – Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis against group B *Streptococcus* on the early newborn gut composition and evaluation of the anti-*Streptococcus* activity of *Bifidobacterium* strains (35).

A l'aide du tableau 2, on remarque une fréquence nettement réduite en *B.Breve*, *B.Bifidum* et *B.Dentium* dans le groupe IAP comparé au groupe contrôle (respectivement 25% contre 50%, 25% contre 50% et 13% contre 38%). La fréquence en *B.Longum* et *B.Pseudocatenulatum* reste identique dans les deux groupes, à 81% et 13% chacun, et semble donc moins influencé par le traitement.

La composition du microbiote intestinal du nouveau-né au 7^{ème} jour de vie est donc modifiée par la prise d'antibiotique au cours du travail et de l'accouchement. En effet, le genre *Bifidobacterium* en est significativement affecté au niveau quantitatif mais aussi qualitatif avec une forte diminution dans le groupe IAP pour les espèces *B.Breve*, *B.Bifidum* et *B.Dentium*.

Aloisio et al. ont réalisé une autre étude en 2016 avec le même objectif principal mais en utilisant une approche métagénomique, leur permettant d'évaluer l'impact sur tout le génome (36). De plus, ils ont effectué une approche ciblée sur 7 régions hypervariables du gène 16s rRNA. Un échantillon de 20 nourrissons a été réparti en deux groupes, 10 dans le groupe contrôle et 10 dans le groupe IAP dont la mère a reçu un traitement antibiotique au cours du travail et de l'accouchement.

L'identification taxonomique par analyse métagénomique a permis d'identifier 4 embranchements apparaissant dans les deux groupes : *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* et *Proteobacteria*. Leur fréquence dans la composition microbienne est reportée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Comparaison du nombre de bactéries sélectionnées présentes dans le groupe IAP par rapport au groupe contrôle (en %)

	+ (%)	- (%)
Bactéries		
<i>Actinobacteria</i>		0,4 vs 3,8 (p<0.05)
<i>Bacteroidetes</i>		16,0 vs 47,7 (p<0.05)
<i>Firmicutes</i>	Similaire	
<i>Proteobacteria</i>	54,7 vs 15,5 (p<0.05)	

+ = quantité de bactéries la plus importante dans le groupe IAP comparé au groupe contrôle
- = quantité de bactéries la moins importante dans le groupe IAP comparé au groupe contrôle
IAP = intrapartum antibioprophylyaxy
 $p < 0.05$ = valeur statistiquement significative

Source : Aloisio et al. – Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multi hypervariable 16S rDNA regions (36).

D'après le tableau, la quantité d'*Actinobacteria* et de *Bacteroidetes* est significativement plus faible dans le groupe sous traitement antibiotique par rapport au groupe contrôle (respectivement 0.4% vs 3.8%, $p < 0.05$; 16.0% vs 47.7% $p < 0.05$). A l'inverse, *Proteobacteria* est significativement plus abondant dans le groupe IAP avec 54,7% vs 15,5% ($p < 0.05$). De plus, la quantité de bactéries à gram négatif est plus abondante dans le groupe IAP par rapport au groupe contrôle.

La richesse microbienne et la biodiversité du microbiote intestinal de ces nourrissons ont été évaluées par les indices de Chao1 et Shannon. L'indice de Chao1 permet d'estimer la richesse spécifique tandis que l'indice de Shannon permet de mesurer la diversité spécifique d'un milieu, soit le nombre d'espèce présente et leur répartition. Leur score est significativement réduit dans le groupe IAP par rapport au groupe contrôle (Chao1 $P < 0.01$ et Shannon $P < 0.05$) indiquant un niveau de richesse et de biodiversité plus faible.

III. Impact au cours du premier mois de vie

À la suite de ces deux études, Mazzola et al. ont voulu s'intéresser à l'impact de l'IAP sur la composition microbienne des nourrissons au 7^{ème} jour de vie ainsi qu'à son évolution jusqu'au 30^{ème} jour de vie et sa modulation en fonction du mode d'alimentation (37). Cette étude utilise une technique, combinée avec le qPCR, permettant d'analyser tout le génome.

Un échantillon de 26 nourrissons a été réparti en 4 groupes, représenté dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Caractéristiques des quatre groupes d'enfant inclus dans l'étude

	BF-IAP	BF-C	MF-IAP	MF-C
No. of subjects	7	7	6	6
Gender (Female/Male)	2/5	2/5	4/2	5/1
Mode of Delivery	SVD	SVD	SVD	SVD

BF = exclusive breast-feeding

MF = a combination of formula (at least 50%) and breast milk feeding

SVD = Spontaneous vaginal delivery.

IAP = intrapartum antibioprophylyxy

Source: Mazzola et al. – Early gut microbiota perturbations following intrapartum antibiotic prophylaxis to prevent group B streptococcal disease (37).

La diversité alpha, basée sur l'indice Chao1 ($p=0.0122$), Simpson ($p=0.035$), Shannon ($p=0.082$) et observed species ($p=0.021$) indique une diminution significative de la diversité microbienne dans le groupe BF-IAP comparé au groupe BF-C au 7^{ème} jour. L'indice de Simpson permet d'estimer la fréquence d'une espèce dans un échantillon. Au 30^{ème} jour, les indices Chao1 et observed species augmentent dans le groupe BF-IAP mais pas significativement, tandis que les indices Simpson et Shannon restent inchangés.

A l'opposée, dans le groupe MF-IAP comparé au groupe MF-C il n'y a pas de différence significative au 7^{ème} jour et la diversité alpha est identique dans ces deux groupes au 30^{ème} jour également.

Table 5 : Comparaison de la fréquence des bactéries présentes dans le microbiote intestinal des nourrissons entre les groupes BF-IAP, BF-C , MF-IAP et MF-C (en %)

		BF-IAP vs BF-C		MF-IAP vs MF-C	
		+	-	+	-
Bactéries					
Embranchement					
<i>Actinobacteria</i>	J7	Absent vs 17% (p<0.001)		1% vs 8%	
<i>Bacteroides</i>	J30			7% vs 20%	
	J7	7% vs 20% (p=0.078)		13% vs 32%	
<i>Bacteroidetes</i>	J30				
	J7			21% vs 36%	
<i>Firmicutes</i>	J30				
	J7			41% vs 19%	
<i>Proteobacteria</i>	J30			30% vs 25%	
	J7	50% vs 16% (P<0.062)		37% vs 17%	
	J30			28% vs 20%	
Famille					
<i>Enterobacteriaceae</i>	J7	Oui		35% vs 17%	
	J30	44% vs 16%		28%	
<i>Veillonellaceae</i>	J7				
	J30	P=0.035			
Genre					
<i>Bifidobacterium</i>	J7	Absent vs 16% (p=0.001)		1% vs 5%	
	J30	6% vs 6% (p=0.025)		Augmentation à 6% (p=0.013) vs 19%	
<i>Streptococcus</i>	J7			32% vs 10%	
	J30			Diminution de 32% à 8% (p=0.042)	

Espèce		
<i>E. Coli</i>	J7	52% vs 14%
		(p=0.044)
	J30	

$J + n^{\circ}$ = nombre de jour de vie du nourrisson

BF-C = breast-fed control group

BF-IAP = breast-fed intrapartum antibioprophyllaxy group

MF-C = mixed-fed control group

MF-IAP = mixed-fed intrapartum antibioprophyllaxy group

+ = quantité de bactéries la plus importante dans le groupe IAP comparé au groupe contrôle

- = quantité de bactéries la moins importante dans le groupe IAP comparé au groupe contrôle

$p < 0.05$ = valeur statistiquement significative

Source: Mazzola et al. – Early gut microbiota perturbations following intrapartum antibiotic prophylaxis to prevent group B streptococcal disease (37).

D'après les résultats représentés dans le tableau 5 ci-dessus, on remarque une absence significative en *Actinobacteria* et du genre *Bifidobacterium* dans le groupe BF-IAP par rapport au groupe contrôle (respectivement, 17%, $p < 0.001$ et 16%, $p = 0.001$) au 7^{ème} jour de vie. Au 30^{ème} jour, la fréquence de *Bifidobacterium* est identique dans ces deux groupes (6%). On a donc une stabilisation significative de *Bifidobacterium* à la fin du premier mois de vie ($p = 0.025$) pour les enfants exclusivement allaités et dont la mère a reçu le traitement antibiotique.

Dans le groupe MF-IAP on note une réduction de ces mêmes bactéries par rapport au groupe contrôle (respectivement 1% contre 8% et 1% contre 5%) mais non significative, tout comme pour *Bacteroidetes* (21% contre 36%).

L'espèce *E. Coli* est significativement plus élevée dans le groupe BF-IAP par rapport au groupe BF-C avec 52% contre 14% ($p = 0.044$) au 7^{ème} jour de vie et reste dominante dans ce groupe au 30^{ème} jour non significativement.

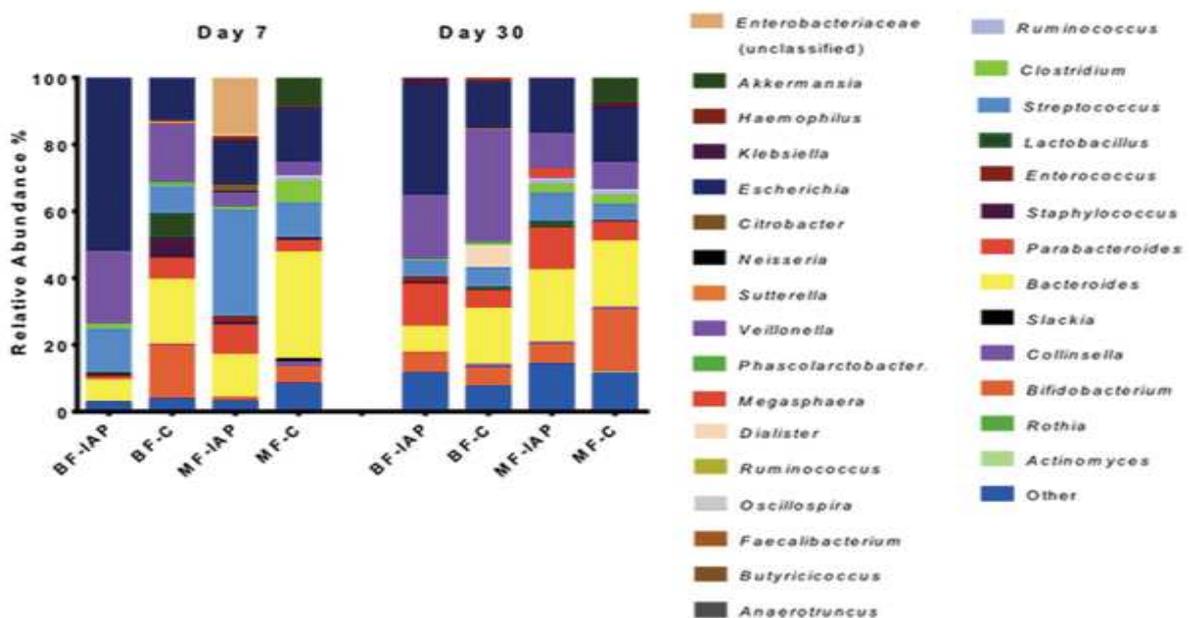
Au 30^{ème} jour, on retrouve la famille *Veillonellaceae* qui est significativement plus élevée dans le groupe contrôle BF que le groupe BF-IAP ($p = 0.035$).

Dans les groupes non allaités avec traitement antibiotique, on retrouve une diminution significative ($p = 0.042$) de *Streptococcus* passant de 32% à J7 à 8% à J30. Dans ce même

groupe, on a une augmentation significative de *Bifidobacteria* de 0% à 6% entre J7 et J30 (p=0.013) même si cela reste inférieur au groupe contrôle qui est à 19%.

Une analyse supplémentaire a été réalisée par qPCR pour compléter les données sur la quantification totale des bactéries et de *Bifidobacteria*. Il en ressort que les *Bifidobacterium spp* sont en quantité significativement plus faible dans le groupe BF-IAP comparé au groupe BF-C au 7^{ème} jour (p=0.005) tout comme pour le groupe MF-IAP comparé au groupe MF-C (p=0.03). Au 30^{ème} jour, une augmentation significative se fait dans les groupes BF-IAP et MF-IAP (respectivement p=0.035 et p=0.036). La valeur reste non significativement plus élevée dans le groupe BF-C et est significativement augmentée dans le groupe MF-C (p=0.028) ce qui est similaire au groupe MF-IAP. On retrouve également ces résultats synthétisés dans la figure 1 ci-dessous.

Figure 1 : Abondance relative des différents genres bactériens retrouvés dans les échantillons de selles des groupes BF-IAP, BF-C, MF-IAP et MF-C au 7^{ème} et 30^{ème} jour de vie.



BF-IAP = exclusively breast-fed and exposed to intrapartum antibioprofylaxy group

BF-C = exclusively breast-fed control group

MF-IAP = Mixed-fed and exposed to intrapartum antibioprofylaxy group

MF-C = Mixed-fed control group

Source : Mazzola et al. – Early gut microbiota perturbations following intrapartum antibiotic prophylaxis to prevent group B streptococcal disease (37).

Par cette analyse plus large du microbiote intestinal du nouveau-né, après que la mère ait reçu des antibiotiques intrapartum, il en ressort qu'au 7^{ème} jour de vie, chez les enfants exclusivement allaités, la famille *Enterobacteriaceae* est significativement augmentée et le genre *Bifidobacterium* significativement diminué. Néanmoins, cela se rééquilibre significativement pour le genre *Bifidobacterium* au 30^{ème} jour de vie avec une valeur similaire au groupe contrôle mais la valeur reste plus élevée pour la famille *Enterobacteriaceae*. De plus, la famille Veillonellaceae apparaît significativement dans ce groupe à J30. Pour les enfants avec une alimentation mixte, la baisse d'*Actinobacteria* et *Bacteroides* dans le groupe sous traitement antibiotique au 7^{ème} jour de vie est partiellement recouvré au 30^{ème} jour de vie. De plus, la méthode par analyse qPCR a conforté la récupération en *Bifidobacterium* dans les deux groupes BF-IAP et MF-IAP à J30.

Une étude réalisée la même année a aussi évalué cet impact sur le microbiote du nouveau-né au 7^{ème} jour et 30^{ème} jour de vie. Corvaglia et al. ont recruté 84 nourrissons répartis en deux groupes : un groupe IAP comprenant 35 nourrissons et un groupe contrôle comprenant 49 nourrissons (38).

Tableau 6 : Répartition des trois groupes de bactéries sélectionnées dans le groupe IAP par rapport au groupe contrôle à J7 et J30 (p value)

	+	Similaire	-
J7		<ul style="list-style-type: none"> • Lactobacillus spp (p=0.518) • B fragilis (p=0.618) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bifidobacterium spp (p=0.000)
J30		<ul style="list-style-type: none"> • Bifidobacterium spp (p=0.842) • Lactobacillus spp (p=0.818) • B. Fragilis (p=0.479) 	

+ : quantité de bactéries plus importante dans le groupe IAP par rapport au groupe contrôle

Similaire : quantité de bactéries identique dans les deux groupes IAP et contrôle

- : quantité de bactéries moins importante dans le groupe IAP par rapport au groupe contrôle

IAP = intrapartum antibioprophylyxy

B. = *Bifidobacterium*

J + n^o: jour de vie du nourrisson

p<0.05 = valeur statistiquement significative

Source: Corvaglia et al - Influence of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis for Group B Streptococcus on Gut Microbiota in the First Month of Life(38)

Le tableau 6 ci-dessus représente les résultats obtenus au cours de l'étude. On remarque que le nombre de *Bifidobacterium spp* est significativement plus bas dans le groupe IAP que le groupe contrôle au 7^{ème} jour de vie (p=0.000) alors qu'aucune différence est retrouvée au 30^{ème} jour de vie (p=0.842). Aucune différence n'a été détectée dans les deux groupes à aucun moment dans le nombre de *Lactobacillus spp* (p=0.518 à J7 et p=0.818 à J30) et *B.Fragilis* (p=0.618 à J7 et p=0.479 à J30).

On peut conclure que cette étude rejoint celle de Mazzola et al. en 2016 par leur diminution significative en *Bifidobacterium spp* à J7 et leur nombre similaire entre le groupe contrôle et IAP au 30^{ème} jour de vie.

IV. Impact au cours des trois premiers mois de vie.

A. Modification de la composition microbienne

Nogacka et al. ont réalisé une étude évaluant l'évolution de l'impact de l'antibioprophylaxie péripartum sur le microbiote intestinal du nouveau-né au 2^{ème}, 10^{ème}, 30^{ème} et 90^{ème} jour de vie (39). De plus, ils ont également évalué la prévalence de gènes résistants aux antibiotiques pour ces nourrissons. Quarante nourrissons, répartis en deux groupes contrôle et IAP, ont été inclus dans l'étude.

Tableau 7 : Composition bactérienne du microbiote intestinal du nouveau-né au 2^{ème}, 10^{ème}, 30^{ème} et 90^{ème} jour de vie dans le groupe IAP par rapport au groupe contrôle (en%).

		+	Identique	-
Jour de				
vie				
J2	Embranchement		<i>Firmicutes</i>	Embranchement
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Proteobacteria</i> 67 vs 50 NS 	24 vs 26 NS		<ul style="list-style-type: none"> • <i>Actinobacteria</i>
	Famille			NS
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Prevotellaceae</i> (p<0.05) • <i>Rikenellaceae</i> (p<0.05) • <i>Muribaculaceae</i> (p<0.05) 			<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bacteroidetes</i>
				NS

J10	Embranchement	Embranchement
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Proteobacteria</i> 46 vs 35 NS • <i>Firmicutes</i> 38 vs 24 (p<0.05) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Actinobacteria</i> (p<0.05)
	Famille	
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Clostridiaceae</i> (p<0.05) • <i>Muribaculaceae</i> (p<0.05) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bacteroidetes</i> NS

J30	Embranchement	Embranchement
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Proteobacteria</i> 36 vs 27 NS • <i>Firmicutes</i> 36 vs 26 NS 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Actinobacteria</i> NS
	Famille	
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Muribaculaceae</i> (p<0.05) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bacteroidetes</i> NS

J90	Embranchement	<i>Proteobacteria</i>	Embranchement
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Firmicutes</i> 36 vs 24 (p<0.05) 	34 vs 32 NS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Actinobacteria</i> NS
	Famille		
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Prevotellaceae</i> (p>0.05) • <i>Campylobacteriaceae</i> (p<0.05) • <i>Helicobacteriaceae</i> (p<0.05) • <i>Muribaculaceae</i> (p<0.05) 		<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bacteroidetes</i> NS

+ : quantité de bactéries plus importante dans le groupe IAP par rapport au groupe contrôle

Identique : quantité de bactéries similaire dans les deux groupes

- : quantité de bactéries moins importante dans le groupe IAP par rapport au groupe contrôle

IAP = intrapartum antibioprophyllaxy

J : jour de vie du nourrisson

NS : non statistiquement significatif soit $p > 0.05$

$p < 0.05$ = valeur statistiquement significative

Source : Nogacka et al – Impact of intrapartum antimicrobial prophylaxis upon the intestinal microbiota and the prevalence of antibiotic resistance genes in vaginally full-term neonates (39)

Le tableau ci-dessus nous montre que les *Proteobacteria* sont plus nombreuses dans le groupe IAP par rapport contrôle tout au long du 1^{er} mois de vie et qu'à partir du 3^{ème} mois, leur valeur sont presque similaires dans les deux groupes (34% vs 32%, $p>0.05$). Le niveau de *Firmicutes* augmente de 24% à 38% entre J2 et J10 et se stabilise à cette valeur à J30 et J90 dans le groupe IAP. En revanche, dans le groupe contrôle on ne retrouve pas cette augmentation, le niveau est resté relativement stable à 24% au fil du temps. Cette différence de comportement est statistiquement significative ($p<0.05$) au 10^{ème} et 90^{ème} jour de vie

A l'opposé, on retrouve moins d'*Actinobacteria* et de *Bacteroidetes* dans le groupe IAP par rapport au groupe contrôle au fil du temps. Ces différences se sont montrées statistiquement significatives pour le niveau d'*Actinobacteria* au 10^{ème} jour de vie ($p<0.05$).

L'analyse au niveau des familles indique une baisse significative du niveau de *Bifidobacteriaceae* ($p<0.05$) dans le groupe IAP. A l'inverse, on y retrouve une augmentation significative ($p<0.05$) de *Prevotellaceae* au 2^{ème} et 90^{ème} jour, de *Rikenellaceae* au 2^{ème} jour, de *Clostridiaceae* au 10^{ème} jour, de *Muribaculaceae* tout au long de l'étude, et de *Campylobacteriaceae* et de *Helicobacteriaceae* au 90^{ème} jour de vie.

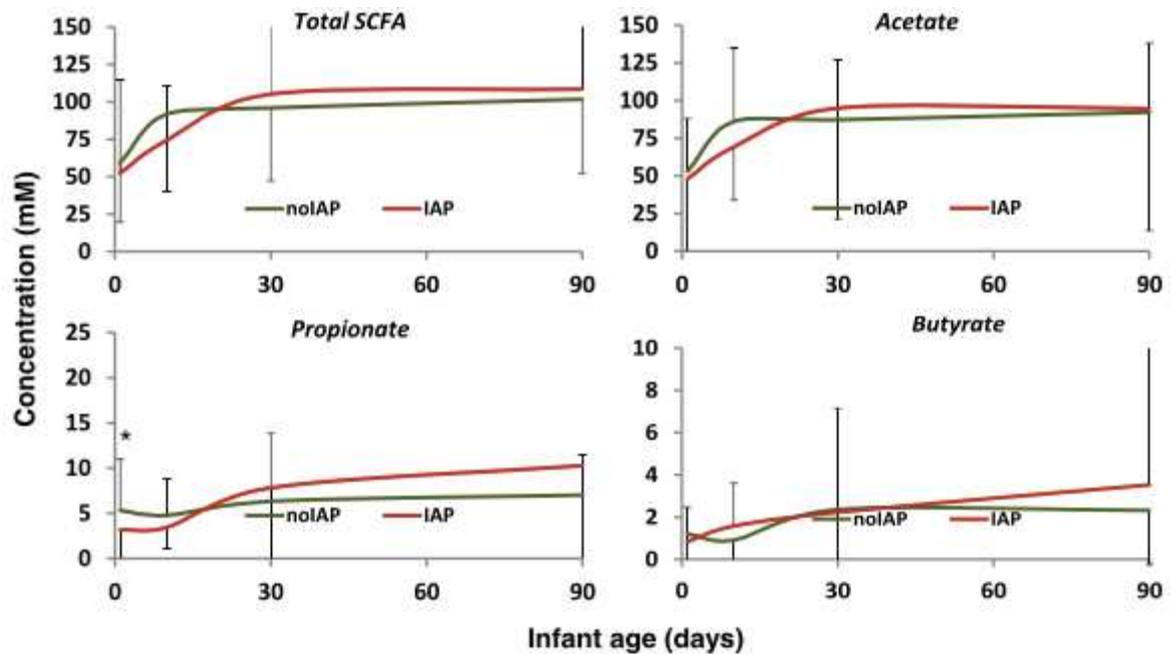
B. Modification du taux d'acide gras à chaînes courtes (AGCC)

Les SCFAs (short-chain fatty acid) ou AGCC (acide gras à chaînes courtes) sont produits par la flore microbienne. Ils jouent un rôle important dans l'équilibre du microbiote.

L'étude de Nogacka et al. a aussi analysé l'impact de l'antibioprophylaxie péripartum sur la production intestinale du nouveau-né en SCFAs. Comme l'indique la figure ci-dessous, les résultats montrent une augmentation de chaque SCFA à travers le temps.

Les nourrissons du groupe IAP ont un niveau plus faible en propionate et acétate durant les premiers jours de vie. Cette différence est statistiquement significative pour le propionate au 2^{ème} jour de vie, où le taux est presque le double dans le groupe contrôle avec 5.3mM contre 3,1mM dans le groupe IAP ($p<0.05$). Ce délai de production d'acétate et de propionate les premiers jours de vie semble déjà disparaître au 30^{ème} jour, où le taux global de SCFAs est même légèrement plus élevé dans le groupe IAP ($p>0.05$).

Figure 1 : Concentration (en mM) en acétate, propionate, butyrate et total de SCFAs dans les selles des enfants dont la mère a reçu des IAP (IAP ; n=18) et celle n'en ayant pas reçu (noIAP ; n=22)



SCFA = Short Chain Fatty Acid

Source : Nogacka et al – Impact of intrapartum antimicrobial prophylaxis upon the intestinal microbiota and the prevalence of antibiotic resistance genes in vaginally full-term neonates (39)

C. Modification du nombre de gènes de résistance aux antibiotiques

Nogacka et al. ont complété leur recherche par l'analyse de différents gènes de résistance aux antibiotiques dans les selles des nourrissons des groupes contrôle et IAP. Une analyse PCR a démontré que les enfants exposés aux antibiotiques présentent une augmentation des gènes codant pour les beta-lactamases (*BLA-tem*) aux 4 périodes étudiées (soit le 2^{ème}, 10^{ème}, 30^{ème} et 90^{ème} jour) (χ^2 ; $0.05 < p < 0.01$).

DISCUSSION

L'objectif principal de notre travail est de démontrer que l'administration d'antibiotique péripartum a des conséquences sur le microbiote et la santé du nouveau-né.

De cet objectif, nous avons tiré deux hypothèses :

- L'antibioprophylaxie péripartum modifie l'installation du microbiote au cours des premières semaines de vie
- Ces modifications ont des conséquences à moyen et long terme chez le nouveau-né.

Après avoir exposé les limites de notre travail, nous analyserons et discuterons nos résultats obtenus. Enfin, nous tenterons de proposer des pistes d'amélioration afin d'enrichir nos connaissances.

I. Forces et limites de notre étude

Notre revue de la littérature regroupe au total cinq articles. Le sujet étant assez récent et le nombre d'études faible, nous étions satisfaits du nombre d'articles trouvés regroupant nos critères d'inclusion. De plus, cela nous a permis de nous baser sur des résultats récents.

Le niveau de preuve scientifique de nos articles a été établi à partir des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) (annexe 1). Nous avons donc estimé que le niveau de preuve de nos articles est insuffisant pour atteindre un niveau de preuve significatif. En effet, nous n'avons pas sélectionné d'étude de grade A, soit avec un niveau de preuve scientifique établi. Tous nos articles sélectionnés sont de grade B, c'est-à-dire de présomption scientifique (35–39). De plus, le type d'étude de nos articles comporte uniquement des études de cohorte. Cependant, d'un point de vue éthique on ne peut plus réaliser d'étude randomisée antibioprophylaxie péripartum contre placebo.

La méthode de sélection prenait souvent en compte les mêmes critères mais certains cofacteurs n'étaient pas pris en compte comme l'allaitement ou le déroulement de la grossesse. Néanmoins, dans chaque étude le même type d'antibiotique est utilisé ainsi qu'une même population ciblée, permettant de mieux comparer nos résultats entre eux.

La taille des échantillons varie entre les études, souvent trop faible pour être applicable et significatif à l'ensemble de la population des nourrissons. En effet, les échantillons de

population varient entre 20 au minimum et 84 au maximum. La représentativité reste alors faible.

Une autre limite est celle de la courte durée des études. La durée allant d'une semaine à trois mois maximum, nous pouvions analyser les changements sur le court terme mais d'autres études complémentaires sont nécessaires pour nous permettre d'évaluer l'impact sur le moyen et long terme. De plus, la plupart de nos études ont été réalisées par le même groupe de recherche dans le même pays, en Italie.

Les études que nous avons retenues utilisent toutes des techniques d'analyse moléculaire. Ces techniques étant plus récentes et plus performantes que la méthode de culture, cela nous a permis de pouvoir comparer uniformément nos résultats.

II. Déséquilibre du microbiote intestinal

A. Composition bactérienne du microbiote

Les études que nous avons sélectionnées présentent des résultats en faveur d'une modification dans le temps de la composition du microbiote intestinal du nouveau-né à la suite d'une antibioprophylaxie péripartum administrée chez la mère. En effet, on retrouve dans chacune d'entre elles une baisse significative de la diversité et de la structure microbienne.

Plusieurs phylums majeurs sont significativement affectés au 7^{ème} jour de vie dans les groupes IAP. En effet, les études d'Aloisio et al.(36) et de Mazzola et al.(37) démontrent une réduction du taux d'*Actinobacteria* (respectivement $p<0.05$ et $p<0.01$) et de *Bacteroidetes* ($p<0.05$ et $p=0.078$) à cette période ainsi qu'une augmentation de *Proteobacteria* ($p<0.05$ et $p<0.062$) dans les groupes IAP. De même que Nogačka et al.(39) retrouvent aussi cette diminution d'*Actinobacteria* ($p<0.05$) au 10^{ème} jour de vie dans le groupe IAP et une diminution significative de *Firmicutes* ($p<0.05$).

A un rang inférieur, les enfants du groupe IAP présentent aussi un taux de *Bifidobacterium* significativement plus bas au 7^{ème} jour de vie (35,37,38) ainsi qu'une augmentation de l'espèce *E.Coli*. Néanmoins, ces anomalies semblent se réguler au cours du premier mois de vie (37,38), temps de la durée de l'étude. Le même constat a été établi par Stearns et al entre le 10^{ème} jour et le 3^{ème} mois de vie (40).

Azad et al ont récemment constaté des différences similaires mais persistant au-delà de 1 mois. A 3 mois de vie, ils ont démontré un taux réduit de *Bacteroidetes* et une augmentation du taux de *Proteobacteria* chez les enfants nés par voie basse d'une mère ayant reçu des IAP.

Cependant, ces différences disparaissent vers l'âge de un an excepté pour la famille *Clostridiaceae* qui persiste légèrement dans ce groupe IAP (41). Tandis que dans une autre étude, ces différences persistent significativement à un an en particulier pour les *Bacteroides* et *Bifidobacterium* (42).

L'étude de Nogacka et al retrouve aussi une augmentation significative de germes potentiellement pathogènes dans le microbiome des nourrissons IAP comme *Campylobacteriaceae*, *Helicobacteriaceae*, *Prevotellaceae*, *Muribaculaceae* qui persistent au 3^{ème} mois (39). Cassidy et al retrouve aussi cette augmentation à 6 mois pour *Clostridiaceae*, *Ruminococcaceae* et *Enterococcaceae* (28). Néanmoins ces études complémentaires ont été exclues de notre étude car chacune d'entre elles incluent la prise d'antibiotique chez le nouveau-né, ce qui nous semble être un biais à l'interprétation des résultats concernant uniquement l'impact de l'IAP (28,40–43).

Nos études suggèrent que les modifications du microbiote retrouvées, sont en accord avec le spectre d'action de l'antibiotique utilisé, soit la pénicilline, qui agit majoritairement sur les bactéries à gram positif. En réduisant ces bactéries, cela favoriserait la maturation des bactéries à gram négatif tels que les *Proteobacteria* et donc leur augmentation dans les groupes exposés aux antibiotiques. Cela expliquerait l'augmentation de certains germes pathogènes (36,39). Néanmoins, des groupes de micro-organismes à gram négatif exposés, comme *Bacteroidetes*, se trouvent diminués tandis que des groupes à gram positif, tel que *Firmicutes*, augmentent. Il semblerait donc que cela soit plus complexe et dépende d'un spectre spécifique.

B. Acide gras à chaînes courtes (AGCC)

Les AGCC sont une part importante du microbiote. Une de nos études sélectionnée (39) a déterminé une diminution significative du propionate au 2^{ème} jour de vie chez les enfants exposés comparé à des enfants non exposés à l'antibioprophylaxie. Une altération de ces AGCC est également retrouvé chez nourrissons nés prématurément et exposés à l'antibioprophylaxie (44). Néanmoins, les études évaluant son impact sur les AGCC sont rares. Connaissant son rôle important dans le maintien de la santé (45), des troubles sur le long terme pourrait en découler.

C. Gènes de résistance aux antibiotiques

L'augmentation de gènes de résistance aux antibiotiques est largement reconnue et un véritable problème de santé public. Les beta-lactamines étant fréquemment utilisés en péripartum, quelques études se sont penchées sur l'apparition d'éventuels gènes de résistance chez le nouveau-né.

Le microbiote intestinal est un important réservoir de gènes de résistance aux antibiotiques, Nogacka et al (39) se sont intéressés aux gènes communément retrouvés chez les enfants. Ils ont observé une augmentation des gènes de résistance aux antibiotiques et surtout le gène *BLA-tem*, visant les beta-lactamine, dans le groupe d'enfants exposés aux IAP comparé au groupe non exposé. L'augmentation de ces gènes de résistance a aussi été retrouvée dans l'étude de Tapiainen et al chez les nourrissons exposés (43). Ces études suggèrent que les enfants exposés développent moins d'espèces bactériennes ce qui engendre une sélection et une augmentation rapide de souches avec en particulier d'éventuels gènes de résistance aux antibiotiques administrés. D'autres études supposent qu'il existerait également une part de transmission verticale de ces gènes de la mère à l'enfant (46). L'antibioprophylaxie péripartum diminuerait cette transmission verticale de micro-organismes chez l'enfant mais aussi de ces gènes, favorisant ceux de l'environnement, plus pathogènes. (47)

III. Biais indirects des études sur le microbiote

A. Les effets de l'allaitement associés à l'antibioprophylaxie

Parmi nos études, les deux réalisés par Aloisio et al. incluent uniquement les enfants allaités et excluent les alimentations au lait artificielle ou mixtes. Or, il existerait une différence dans l'élaboration du microbiote intestinal du nouveau-né exposé à l'antibioprophylaxie péripartum entre ceux exclusivement allaités ou non.

Mazzola et al. ont démontré une diminution significative de la diversité et du nombre d'espèces chez les enfants allaités et exposés par rapport aux enfants exposés avec une alimentation mixte. La modification du microbiome du lait maternel liée à l'exposition aux antibiotiques semble être l'une des explications possibles (37) . De même que, le passage et la transmission de ces molécules antibiotiques à travers le lait maternel au bébé serait une éventuelle possibilité étudiée (48).

A l'opposé, Corvaglia et al ont retrouvé une diminution de la quantité de *Bifidobacterium*, chez les enfants exposés à une antibioprofylaxie péripartum, plus importante chez ceux non allaités comparé à ceux allaités (38). L'étude d'Azad et al s'accorde sur ce point et démontre un effet bénéfique de l'allaitement maternel dans le temps pour les enfants exposés aux IAP né par césarienne dont la composition du microbiote deviendrait comparable à ceux nés par voie basse sans IAP (41). De plus, Nogacka et al retrouve une diminution significative du taux de *Bacteroidetes* chez les enfants non allaités et exposés aux IAP (39).

La faible taille des échantillons ainsi que la difficulté à recueillir des données exactes sur l'alimentation de ces nouveau-nés ne nous permettent pas d'établir de conclusion exacte sur ces modifications. Il serait important d'étudier plus en profondeur l'impact bénéfique ou non de l'allaitement chez des enfants exposés à l'antibioprofylaxie péripartum. Cela permettrait d'établir d'éventuelles recommandations en cas d'exposition.

B. Paramètres des antibiotiques

La pénicilline, et en particulier l'ampicilline, est l'antibiotique utilisé dans chacune de nos études sélectionnées. Tout autre type d'antibiotiques utilisé était exclus, ne permettant pas d'affirmer une variation selon le type d'antibiotique utilisé. Une récente étude de Coker et al (42) a confirmé une modification significative du microbiote du nouveau-né au cours de sa première année de vie variant en fonction de l'antibiotique utilisé en péripartum. En comparant l'utilisation de pénicilline, céphalosporine, vancomycine et/ou clindamycine, et d'autres classes à un groupe contrôle, la pénicilline est ressortie comme l'antibiotique entraînant le plus de modification du microbiote au cours de la première année de vie. En effet, une diminution de *Bacteroides* et une augmentation de *Clostridium* semble perdurer. Tandis que l'impact des antibiotiques multi-classes ne semblent pas persister au-delà des 6 semaines de vie.

L'administration de l'antibiotique respecte le même schéma pour chacune de nos études. En effet, l'antibiotique est administré minimum 4h avant l'accouchement en intraveineuse avec une dose de charge puis une dose par 4h. Cette régularité représentait un avantage pour comparer uniformément nos études. Néanmoins, le nombre de dose administré suivant la dose de charge n'a pas été pris en compte, tout comme la durée d'administration, et varie en fonction des participants. Stearns et al (40) ont démontré que la durée d'exposition aux antibiotiques en péripartum impact l'ensemble du microbiome à 3 mois. Pour chaque heure d'administration

supplémentaire d'antibiotique on retrouve une diminution de 7,2% du taux de *Bifidobacterium* chez le nouveau-né à 3 mois pour les accouchements par voie basse. Il semblerait donc que plus la durée d'exposition aux IAP est longue, plus l'impact sur le microbiote persiste.

Une administration longue de pénicilline semblerait alors le plus néfaste pour l'établissement du microbiote intestinal du nouveau-né.

C. Voie d'accouchement

Le mode d'accouchement, comme cité plus haut, semble modifier l'installation du microbiote intestinal. Même si nous n'avons pas exclu les naissances par césarienne, nos articles incluaient uniquement les naissances par voie basse.

Stearns et al (40) ont comparé un groupe non exposé aux IAP et né par voie basse (VB-nIAP), un groupe exposé né par voie basse (VB-IAP) et un groupe exposé né par césarienne (CS-IAP). Il en résulte que l'antibioprophylaxie péripartum entraîne une diminution de la richesse et de la diversité dans les naissances par voie basse et par césarienne, tout comme l'affirme Azad et al (41). Cependant, on retrouve une diminution de *Bacteroidetes* plus importante pour les enfants du groupe CS-IAP que ceux du groupe VB-IAP comparé au groupe VB-nIAP (40). Il est important de prendre en considération pour ces résultats que les antibiotiques utilisés en prophylaxie pour une césarienne sont différents de ceux utilisés par voie basse.

Il est difficile de comparer un groupe de césarienne exposé à l'antibioprophylaxie à un groupe contrôle non exposé, car chaque césarienne comporte une antibioprophylaxie pour limiter le risque infectieux chez la mère. Néanmoins, Il serait intéressant de trouver un moyen de limiter ce risque en cours de césarienne tout en favorisant la santé du nouveau-né.

Le sujet a été étudié au Royaume-Uni en déterminant si les antibiotiques devaient être administrés avant ou pendant l'opération. D'après leur dernières recommandations en (49), l'injection pré-opérative d'antibiotique diminuerait le risque infectieux chez la mère par rapport à une injection intra-opérative tout en préservant la santé du nouveau-né. Hors suite à cela, une revue de la littérature et méta-analyse ont démontré que cela concernait uniquement le risque d'endométrite et que l'on ne pouvait pas définir clairement si l'injection d'antibiotique avant de clamer le cordon impactait le microbiote du nouveau-né ou non (50).

On ne possède donc pas encore de réponse claire sur le sujet afin d'établir des recommandations. Des études sont actuellement en cours pour déterminer si le moment

d'injection de l'antibiotique au cours de la césarienne modifie l'impact sur la santé du nouveau-né à venir (51,52).

IV. Dysbiose et impact sur le long terme

A. Mécanisme de la dysbiose

Nos études sélectionnées évaluent l'impact de l'antibioprophylaxie péripartum au maximum jusqu'au 3^{ème} mois de vie du nouveau-né. Cela nous a permis d'obtenir des informations pour déterminer si les modifications du microbiote retrouvées les premières semaines persistaient. Toutes nos études s'accordent pour retrouver des modifications dans la composition microbienne du nouveau-né exposé les premières semaines. Entre le 7^{ème} et le 30^{ème} jour (37,38) les importantes modifications retrouvées au départ semblent plus ou moins se rétablir chez les enfants exposés à l'antibioprophylaxie péripartum. Nogacka et al (39) ont démontré des modifications persistantes au 3^{ème} mois de vie dans la composition microbienne des enfants exposés aux IAP. Tandis que Stearns et al (40) s'accordent pour retrouver des modifications significatives les premières semaines mais qui ne persistent pas au-delà de 3 mois.

Dans une étude réalisée jusqu'à 1 an de vie (41) les modifications survenues jusqu'au 3^{ème} mois de vie du nouveau-né semble se rééquilibrer pour les enfants exposés presque comme ceux non exposés, exceptés pour les enfants né par césarienne en urgence. Chacune de ces études supposent un impact considérable sur la santé du nouveau-né. Or, aucune d'entre elle n'a pu évaluer l'impact sur le plus long terme ni les conséquences exactes de ces modifications sur la santé à venir du nouveau-né.

Cette altération du microbiote intestinal du nouveau-né au cours des premiers mois de vie, même si elle se rétablit en partie par la suite, n'est pas sans conséquence. En effet, cette période semble être une fenêtre critique à l'élaboration du système immunitaire et métabolique du nouveau-né (23). Cette dysbiose va entraîner une modification de la structure et de la composition microbienne intestinale qui elle-même engendre un remodelage des entérocytes. Ces cellules sont capables de reconnaître les organismes commensaux et ceux pathogènes. En cas de germes pathogènes, elles envoient un signal d'alarme au cerveau : les bactéries envoient des signaux chimiques reconnu par des récepteurs spécifiques des entérocytes, les toll-like récepteurs (TLRs), qui appartiennent au système immunitaire comme rôle de capteur (53,54) Les bactéries commensales interagissent avec ces récepteurs permettant aux entérocytes de

maintenir leur architecture et l'intégrité de la barrière intestinale. En cas de dysbiose, liés aux antibiotiques (55), les bactéries manquantes n'envoient plus ces « bons signaux » ce qui engendre un dysfonctionnement du système immunitaire et une réponse inflammatoire à l'origine de diverses pathologies (56). La plupart de nos études suggèrent un impact sur le long terme au niveau métabolique, immunitaire et dans le développement de maladies inflammatoires chroniques.

B. Troubles métaboliques

La modification précoce du microbiote intestinal, lié aux antibiotiques, stimulerait le développement de l'obésité et d'autres maladies métaboliques. En effet, plusieurs études suggèrent que cette dysbiose se traduit par l'augmentation de la perméabilité intestinale aux pathogènes avec une inflammation métabolique, la modification de la synthèse d'AGCC, l'accumulation de graisse et l'altération du métabolisme biliaire et encore d'autres possibilités non explorées (1,57). L'axe contrôlant la satiété se verrait aussi impacté (56,58). Nous avons trouvé une seule étude analysant l'impact de l'antibioprophylaxie péripartum et le risque d'obésité chez le nouveau-né sur 6 ans, qui ne retrouve pas d'augmentation significative par rapport au groupe contrôle (59). Cependant, le manque d'étude sur le sujet ne nous permet pas d'affirmer ou non cette conclusion.

Cette importante dysbiose se retrouve aussi dans le cas d'antibiothérapie à un stade précoce chez le nourrisson, une augmentation de cas d'obésité est largement retrouvée dans l'enfance. Le risque de développer des problèmes de prise de poids sur le long terme est plus important si l'enfant a été exposé très tôt comparé à une exposition plus tardive (60–63). Chez les animaux, cette modification semble persister dans la durée (64). De même que les enfants exposés aux antibiotiques tôt dans l'enfance sont plus à risque de développer un diabète (65).

Après l'arrêt des antibiotiques, dans chacune des études citées, le microbiote semble retourner à la normal après un certain temps mais les conséquences métaboliques perdurent. La mise en place du microbiote en début de vie paraît donc importante sur la programmation métabolique sur le long terme (66). Néanmoins, Il n'est pas évident de déterminer le lien exacte entre la modification du microbiote intestinal et l'apparition d'obésité et de diverses maladies métaboliques car il existe beaucoup d'autres cofacteurs comme l'alimentation, la génétique, le mode de vie (67).

C. Troubles atopiques

Ces dernières années, l'existence d'un lien entre allergie et microbiote intestinal commence à s'établir. L'altération du microbiote intestinal ne serait plus seulement une conséquence mais aussi une éventuelle cause de l'allergie (68). D'après l'hypothèse hygiéniste, une exposition à divers micro-organismes dans l'enfance, favoriserait le développement du système immunitaire et diminuerait le risque d'allergie. Or, la prise d'antibiotique entraîne une dysbiose qui se traduit par l'augmentation de lymphocytes T helper de type 2 (Th2) et donc de réaction allergique (69,70). Des études se sont penchées sur cet impact chez des animaux et ont retrouvé une diminution de lymphocytes T régulateurs et lymphocytes natural killer, une augmentation des lymphocytes T helper de type 2 et des immunoglobulines E (IgE). Ces cellules jouent un rôle important dans l'homéostasie immunitaire et leur modification entraîne des réactions anormales en réponse aux allergènes externes (17,71). Ces manifestations se traduisent par l'apparition d'asthme, allergies, dermatite ou encore eczéma.

Une étude rétrospective a analysé l'impact de l'antibioprophylaxie péripartum et le risque de développer des dermatites atopiques au-delà de 2ans. Il en ressort qu'une exposition moins de 24h avant l'accouchement ne semble pas augmenter le risque de développer cette anomalie (72). Le risque d'allergie à la pénicilline ne semble pas non plus augmenter chez les enfants exposés à l'antibioprophylaxie péripartum (73).

A notre connaissance, aucune autre étude n'a évalué l'impact seul de l'antibioprophylaxie péripartum sur le risque de développer des maladies atopiques chez le nouveau-né. Cependant, si on observe le microbiote intestinal de personnes atteintes d'eczéma, on retrouve une diversité microbienne plus faible au cours du premier mois de leur développement (74). De même que des enfants dont la diversité microbienne est plus faible les premiers mois de vie, notamment dû à l'exposition à de l'antibiothérapie, sont plus à risques de développer des problèmes d'allergie et d'asthme sur le long terme (75–78). Il se pourrait donc que l'antibioprophylaxie péripartum en soit aussi responsable, mais des études supplémentaires sont nécessaires pour affirmer cet impact.

D. Maladies inflammatoires chroniques

L'homéostasie du microbiote intestinal est maintenue par un mécanisme de régulation permettant une réaction immunitaire faible face aux bactéries commensales et de réagir en cas de bactéries pathogènes. Or en cas de dysbiose, une inflammation anormale du tube digestif

peut se produire et peut être à l'origine de maladie comme la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (79). A court terme, des cas d'entéocolites nécrosantes ont été retrouvées à un taux plus élevé chez des enfants prématurés exposés à des antibiotiques en péripartum comparé à un groupe non exposé (80). De même que l'on retrouve une augmentation de cas de colite chez des souris exposées à une antibioprofylaxie péripartum (81) et de syndrome de l'intestin irritable (82). Une étude a retrouvé que l'exposition à l'antibiothérapie à un jeune âge, entraîne plus de risque de développer la maladie de Crohn (83). Une dysbiose précoce lié à l'antibioprofylaxie péripartum pourrait donc être à l'origine de ces troubles.

V. Pistes de réflexion

L'organisation mondiale de la santé recommande une alimentation exclusive au sein au cours des 6 premiers mois de vie du nouveau-né (84). Riche en éléments nutritifs, anticorps, hormones, enzymes et autres, il constitue un apport essentiel chez le nourrisson à la formation de son microbiote intestinal (85). Par ses qualités antimicrobiennes et immunomodulatrices, l'allaitement préviendrait aussi l'apparition de maladies comme l'asthme, le diabète, l'obésité ou de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (71,85,86). C'est pourquoi son utilisation concomitante après exposition à l'IAP serait intéressante à évaluer dans la durée et pourrait être bénéfique. Azad et al. ont déjà commencé à explorer cette piste avec des résultats encourageants à 1 an de vie (41).

L'utilisation de prébiotique peut aussi être une piste à explorer. Les prébiotiques sont des composants alimentaires stimulant la production des bactéries intestinales. Des études y ont eu recours pour traiter les dysbioses associées à des maladies chez de jeunes enfants (87–89) . Cependant les résultats sont plutôt controversés quant à leur efficacité.

Les probiotiques, contenant des micro-organismes vivants, sont souvent utilisés pour prévenir ou traiter une dysbiose (90). Ils pourraient donc aussi avoir un intérêt chez le nouveau-né exposé, afin de prévenir ou limiter la survenue d'un déséquilibre. Les études sur le sujet sont plutôt encourageante quant à son utilisation (91–94).

Dans le cadre d'une césarienne, l'ensemencement vaginal ou « vaginal seeding » consiste à transférer des fluides vaginaux de la mère au nouveau-né afin de reproduire le transfert de bactéries que le bébé obtient normalement par voie vaginale. Cette technique a pour but de favoriser l'implantation d'un microbiote sain chez ces bébés et d'espérer limiter la survenue de

pathologies. Elle semble prometteuse pour ces enfants nés par césarienne, mais des études sont encore nécessaires pour en mesurer l'impact sur le microbiote du nouveau-né (95).

Toutes ces possibilités restent à approfondir afin de favoriser au mieux le microbiote intestinal du nouveau-né. Enfin, le début de la prévention commence par une bonne connaissance des modalités d'utilisation des antibiotiques ainsi que de leurs dosages à respecter selon les protocoles et recommandations.

CONCLUSION

L'administration d'antibiotique à but prophylactique chez la mère est devenue une pratique relativement courante en péripartum. Son efficacité a été largement prouvée afin de réduire les risques d'infection materno-fœtale. Nous nous sommes intéressés à l'impact que cette antibioprofylaxie peut avoir sur le microbiote du nouveau-né et sa santé future.

Une revue de la littérature nous a permis de sélectionner cinq articles publiés depuis 2014. Tous nos résultats obtenus sont en faveur d'une modification de la composition microbienne du nouveau-né exposé au cours des premiers mois de vie. Cette dysbiose semble néanmoins se réguler vers le troisième mois de vie. Plusieurs facteurs concomitants comme l'allaitement, le mode d'accouchement ainsi qu'une antibiothérapie postnatale peuvent moduler son rétablissement.

Cette dysbiose temporaire n'est pas sans conséquence pour la santé à venir du nouveau-né. Les études suggèrent qu'une atteinte à ce moment critique du développement immunitaire et métabolique, pourrait être à l'origine du développement de maladie comme l'asthme, l'obésité, les allergies ainsi que de maladie inflammatoire de l'intestin. En revanche, on ne peut pas déterminer avec certitude que cet impact soit spécifiquement lié à l'antibioprofylaxie péripartum.

La faible taille des échantillons, ainsi que la présence de nombreux biais ne nous permettent pas de généraliser ces résultats à l'ensemble d'une population. De plus, les répercussions de l'antibioprofylaxie péripartum sur la santé du nouveau-né n'ont été étudiées que sur le court terme. Des études supplémentaires, notamment avec des échantillons plus grands, sont encore nécessaires afin de déterminer les effets sur le long terme.

Les résultats de notre travail soulèvent à prendre conscience du rôle important que joue l'équilibre du microbiote chez le nouveau-né. En attendant de futures recherches, il est intéressant de rappeler et sensibiliser sur l'utilisation raisonnée de l'antibioprofylaxie en accord avec les protocoles et recommandations. De plus, des études complémentaires sur les alternatives possibles, comme l'allaitement ou les probiotiques, permettraient la mise en place de protocoles pour favoriser un microbiote en symbiose chez le nouveau-né en cas d'antibioprofylaxie péripartum.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pascale A, Marchesi N, Marelli C, Coppola A, Luzi L, Govoni S, et al. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine*. 2018;61(3):357-71.
2. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne*. 1 juin 2016;37(6):418-23.
3. Masson E. Le microbiote intestinal humain [Internet]. EM-Consulte. 2010. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/267543/article/le-microbiote-intestinal-humain>
4. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biology*. 19 août 2016;14(8):e1002533.
5. MetaHIT Consortium, Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. mars 2010;464(7285):59-65.
6. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science*. 10 juin 2005;308(5728):1635-8.
7. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host & Microbe*. 13 mai 2015;17(5):690-703.
8. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science*. 7 oct 2011;334(6052):105-8.
9. Davenport ER, Cusanovich DA, Michelini K, Barreiro LB, Ober C, Gilad Y. Genome-Wide Association Studies of the Human Gut Microbiota. *PLoS One* [Internet]. 3 nov 2015;10(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4631601/>
10. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhman R, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*. 6 nov 2014;159(4):789-99.
11. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, et al. Through Ageing, and Beyond: Gut Microbiota and Inflammatory Status in Seniors and Centenarians. *PLoS One* [Internet]. 17 mai 2010;5(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2871786/>
12. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The Pervasive Effects of an Antibiotic on the Human Gut Microbiota, as Revealed by Deep 16S rRNA Sequencing. *PLoS Biol* [Internet]. nov 2008;6(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2586385/>

13. Butel M-J, Waligora-Dupriet A-J, Wydau-Dematteis S. The developing gut microbiota and its consequences for health. *J Dev Orig Health Dis.* 2018;9(6):590-7.
14. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 7 août 2015;21(29):8787-803.
15. Masson E. Activités métaboliques du microbiote intestinal humain [Internet]. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/267535/article/activites-metaboliques-du-microbiote-intestinal-hu>
16. Chapitre 13 : microbiote et immunité intestinale [Internet]. Elsevier-Masson; 2014. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunite-et-vaccination/thematiques/virus-et-immunite/le-microbiote/pdf/chap-13-fondamentaux-pathologie-digestive-octobre.pdf>
17. Abt MC, Artis D. The intestinal microbiota in health and disease: the influence of microbial products on immune cell homeostasis. *Curr Opin Gastroenterol.* nov 2009;25(6):496-502.
18. Microbiote intestinal (flore intestinale) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
19. Masson E. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né [Internet]. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/130208/alertePM>
20. Kjersti Aagaard, Jun Ma. The Placenta Harbors a Unique Microbiome [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4929217/>
21. de Vos WM, de Vos EA. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutr Rev.* 1 août 2012;70(suppl_1):S45-56.
22. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 29 juin 2010;107(26):11971-5.
23. Penders J, Stobberingh EE, Brandt PA van den, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy.* 2007;62(11):1223-36.
24. Arboleya S, Binetti A, Salazar N, Fernández N, Solís G, Hernández-Barranco A, et al. Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. *FEMS Microbiol Ecol.* 1 mars 2012;79(3):763-72.
25. Gras-Le Guen C, Launay E, Colas H, Potel G, Caillon J. Microbiote intestinal et antibiothérapie périnatale. *Journal des Anti-infectieux.* 1 juin 2011;13(2):103-8.
26. Randis TM, Polin RA. Early-onset group B Streptococcal sepsis: new recommendations

from the Centres for Disease Control and Prevention. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. 1 juill 2012;97(4):F291-4.

27. Rodriguez-Granger J, Alvargonzalez JC, Berardi A, Berner R, Kunze M, Hufnagel M, et al. Prevention of group B streptococcal neonatal disease revisited. The DEVANI European project. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. sept 2012;31(9):2097-104.

28. Cassidy-Bushrow AE, Sitarik A, Levin AM, Lynch SV, Havstad S, Ownby DR, et al. Maternal group B Streptococcus and the infant gut microbiota. J Dev Orig Health Dis. févr 2016;7(1):45-53.

29. Lancet T. Stemming the global caesarean section epidemic. The Lancet. 13 oct 2018;392(10155):1279.

30. HAS. Accouchement normal : accompagnement de la physiologie et interventions médicales [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/accouchement_normal_-_recommandations.pdf

31. Pénicillines et grossesse [Internet]. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. 2020. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1016

32. Jeanmougin P. Antibiothérapie chez la femme enceinte et allaitante. In: EMC - Traité de médecine [Internet]. Elsevier Masson. 2013. Disponible sur: http://www.bichat-larib.com/publications.documents/4697_140201_antibiotique_grossesse_et_allaitement.pdf

33. Keski-Nisula L, Kyynäräinen H-R, Kärkkäinen U, Karhukorpi J, Heinonen S, Pekkanen J. Maternal intrapartum antibiotics and decreased vertical transmission of Lactobacillus to neonates during birth. Acta Paediatr. mai 2013;102(5):480-5.

34. Wang S, Ryan CA, Boyaval P, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C. Maternal Vertical Transmission Affecting Early-life Microbiota Development. Trends in Microbiology. 1 janv 2020;28(1):28-45.

35. Aloisio I, Mazzola G, Corvaglia LT, Tonti G, Faldella G, Biavati B, et al. Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis against group B Streptococcus on the early newborn gut composition and evaluation of the anti-Streptococcus activity of Bifidobacterium strains. Appl Microbiol Biotechnol. juill 2014;98(13):6051-60.

36. Aloisio I, Quagliariello A, De Fanti S, Luiselli D, De Filippo C, Albanese D, et al. Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multi hypervariable 16S rDNA regions. Appl Microbiol Biotechnol. juin 2016;100(12):5537-46.

37. Mazzola G, Murphy K, Ross RP, Di Gioia D, Biavati B, Corvaglia LT, et al. Early Gut Microbiota Perturbations Following Intrapartum Antibiotic Prophylaxis to Prevent Group B

Streptococcal Disease. PLoS ONE. 2016;11(6):e0157527.

38. Corvaglia L, Tonti G, Martini S, Aceti A, Mazzola G, Aloisio I, et al. Influence of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis for Group B Streptococcus on Gut Microbiota in the First Month of Life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* févr 2016;62(2):304-8.
39. Nogacka A, Salazar N, Suárez M, Milani C, Arboleya S, Solís G, et al. Impact of intrapartum antimicrobial prophylaxis upon the intestinal microbiota and the prevalence of antibiotic resistance genes in vaginally delivered full-term neonates. *Microbiome.* 08 2017;5(1):93.
40. Stearns JC, Simioni J, Gunn E, McDonald H, Holloway AC, Thabane L, et al. Intrapartum antibiotics for GBS prophylaxis alter colonization patterns in the early infant gut microbiome of low risk infants. *Sci Rep.* 28 nov 2017;7(1):1-9.
41. Azad MB, Konya T, Persaud RR, Guttman DS, Chari RS, Field CJ, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG.* mai 2016;123(6):983-93.
42. Coker M, Hoen A, Dade E, Lundgren S, Li Z, Wong A, et al. Specific class of intrapartum antibiotics relates to maturation of the infant gut microbiota: a prospective cohort study. *BJOG.* janv 2020;127(2):217-27.
43. Tapiainen T, Koivusaari P, Brinkac L, Lorenzi HA, Salo J, Renko M, et al. Impact of intrapartum and postnatal antibiotics on the gut microbiome and emergence of antimicrobial resistance in infants. *Scientific Reports.* 23 juill 2019;9(1):10635.
44. Arboleya S, Sánchez B, Solís G, Fernández N, Suárez M, Hernández-Barranco AM, et al. Impact of Prematurity and Perinatal Antibiotics on the Developing Intestinal Microbiota: A Functional Inference Study. *Int J Mol Sci* [Internet]. 29 avr 2016;17(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4881475/>
45. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol.* 2014;121:91-119.
46. Gosalbes MJ, Vallès Y, Jiménez-Hernández N, Balle C, Riva P, Miravet-Verde S, et al. High frequencies of antibiotic resistance genes in infants' meconium and early fecal samples. *J Dev Orig Health Dis.* févr 2016;7(1):35-44.
47. Li W, Tapiainen T, Brinkac L, Lorenzi HA, Moncera K, Tejesvi M, et al. Vertical transmission of gut microbiome and antimicrobial resistance genes in infants exposed to antibiotics at birth. *J Infect Dis* [Internet]. 2020; Disponible sur: <https://academic.oup.com/jid/article/doi/10.1093/infdis/jiaa155/5814973>
48. Mathew JL. Effect of maternal antibiotics on breast feeding infants. *Postgraduate*

Medical Journal. 1 avr 2004;80(942):196-200.

49. Gholitabar M, Ullman R, James D, Griffiths M. Caesarean section: summary of updated NICE guidance. *BMJ* [Internet]. 23 nov 2011;343. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d7108>
50. Heesen M, Klöhr S, Rossaint R, Allegeaert K, Deprest J, Van de Velde M, et al. Concerning the timing of antibiotic administration in women undergoing caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 18 avr 2013;3(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3641422/>
51. Dierikx TH, Berkhout DJC, Visser L, Benninga MA, Roeselers G, de Boer NKH, et al. The influence of timing of Maternal administration of Antibiotics during cesarean section on the intestinal Microbial colonization in Infants (MAMI-trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 5 août 2019;20(1):479.
52. Šumilo D, Nirantharakumar K, Willis BH, Rudge G, Martin J, Gokhale K, et al. Long-term impact of giving antibiotics before skin incision versus after cord clamping on children born by caesarean section: protocol for a longitudinal study based on UK electronic health records. *BMJ Open* [Internet]. 26 sept 2019;9(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6773283/>
53. Yiu JHC, Dorweiler B, Woo CW. Interaction between gut microbiota and toll-like receptor: from immunity to metabolism. *J Mol Med (Berl)*. 2017;95(1):13-20.
54. Ubeda C, Pamer EG. Antibiotics, microbiota, and immune defense. *Trends Immunol*. sept 2012;33(9):459-66.
55. Wlodarska M, Finlay BB. Host immune response to antibiotic perturbation of the microbiota. *Mucosal Immunology*. mars 2010;3(2):100-3.
56. Faa G, Gerosa C, Fanni D, Nemolato S, van Eyken P, Fanos V. Factors influencing the development of a personal tailored microbiota in the neonate, with particular emphasis on antibiotic therapy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. oct 2013;26 Suppl 2:35-43.
57. Kobylak N, Virchenko O, Falalyeyeva T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutr J* [Internet]. 23 avr 2016;15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4841968/>
58. Koleva PT, Bridgman SL, Kozyrskyj AL. The Infant Gut Microbiome: Evidence for Obesity Risk and Dietary Intervention. *Nutrients*. 31 mars 2015;7(4):2237-60.
59. Metz TD, McKinney J, Allshouse AA, Knierim SD, Carey JC, Heyborne KD. Exposure to group B Streptococcal antibiotic prophylaxis and early childhood body mass index in a vaginal birth cohort. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 16 janv

2019;0(0):1-6.

60. Aghaali M, Hashemi-Nazari SS. Association between early antibiotic exposure and risk of childhood weight gain and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 27 mai 2019;32(5):439-45.
61. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sørensen TIA, Jess T. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes (Lond).* avr 2011;35(4):522-9.
62. Murphy R, Stewart AW, Braithwaite I, Beasley R, Hancox RJ, Mitchell EA, et al. Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study. *Int J Obes (Lond).* août 2014;38(8):1115-9.
63. Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes (Lond).* janv 2013;37(1):16-23.
64. Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methé BA, Zavadil J, Li K, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature.* 30 août 2012;488(7413):621-6.
65. Yallapragada SG, Nash CB, Robinson DT. Early-Life Exposure to Antibiotics, Alterations in the Intestinal Microbiome, and Risk of Metabolic Disease in Children and Adults. *Pediatr Ann.* 20 nov 2015;44(11):e265-9.
66. Cox L. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4134513/>
67. Partap U, Allcock SH, Parker E, Gurdasani D, Young EH, Sandhu MS. Association between early life antibiotic use and childhood overweight and obesity: a narrative review. *Glob Health Epidemiol Genom* [Internet]. 24 oct 2018;3. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6218928/>
68. Hörmannspurger G, Clavel T, Haller D. Gut matters: Microbe-host interactions in allergic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1 juin 2012;129(6):1452-9.
69. Renz H, Blümer N, Virna S, Sel S, Garn H. The immunological basis of the hygiene hypothesis. *Chem Immunol Allergy.* 2006;91:30-48.
70. Levrey H, Mornex JF, Bellon G. Polarisation Th2 de la réaction inflammatoire dans les réactions allergiques chez l'enfant : mécanismes et implications dans le développement de nouvelles thérapeutiques. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.* 1 nov 1998;38(9):789-96.
71. Cukrowska B, Bierła JB, Zakrzewska M, Klukowski M, Maciorkowska E. The

Relationship between the Infant Gut Microbiota and Allergy. The Role of Bifidobacterium breve and Prebiotic Oligosaccharides in the Activation of Anti-Allergic Mechanisms in Early Life. *Nutrients*. avr 2020;12(4):946.

72. Wohl DL, Curry WJ, Mauger D, Miller J, Tyrie K. Intrapartum Antibiotics and Childhood Atopic Dermatitis. *J Am Board Fam Med*. 2015;28(1):82-9.

73. May SM, Hartz MF, Joshi AY, Park MA. Intrapartum antibiotic exposure for group B Streptococcus treatment did not increase penicillin allergy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. févr 2016;116(2):134-8.

74. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2012;129(2):434-40, 440.e1-2.

75. Droste JH, Wieringa MH, Weyler JJ, Nelen VJ, Vermeire PA, Van Bever HP. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? *Clin Exp Allergy*. nov 2000;30(11):1547-53.

76. Johnson CC, Ownby DR. Allergies and Asthma: Do Atopic Disorders Result from Inadequate Immune Homeostasis arising from Infant Gut Dysbiosis? *Expert Rev Clin Immunol*. avr 2016;12(4):379-88.

77. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BLK, Skov T, Paludan-Müller G, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol*. sept 2011;128(3):646-652.e1-5.

78. Marra F, Marra CA, Richardson K, Lynd LD, Kozyrskyj A, Patrick DM, et al. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. *Pediatrics*. mars 2009;123(3):1003-10.

79. Bouladoux N, Hand TW, Naik S, Belkaid Y. Microbiote et lymphocytes T: les meilleurs ennemis. *Med Sci (Paris)* [Internet]. avr 2013;29(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3845019/>

80. Kenyon S. Antibiotics for preterm rupture of membranes. 2013; Disponible sur: /CD001058/PREG_antibiotics-for-preterm-rupture-of-membranes

81. Miyoshi J, Bobe AM, Miyoshi S, Huang Y, Hubert N, Delmont TO, et al. Peripartum exposure to antibiotics promotes persistent gut dysbiosis, immune imbalance, and inflammatory bowel disease in genetically prone offspring. *Cell Rep*. 11 juill 2017;20(2):491-504.

82. O'Mahony SM, Felice VD, Nally K, Savignac HM, Claesson MJ, Scully P, et al. Disturbance of the gut microbiota in early-life selectively affects visceral pain in adulthood without impacting cognitive or anxiety-related behaviors in male rats. *Neuroscience*. 26 sept

2014;277:885-901.

83. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut*. 1 janv 2011;60(1):49-54.
84. OMS | 10 faits sur l'allaitement maternel [Internet]. WHO. World Health Organization; 2017. Disponible sur: <http://www.who.int/features/factfiles/breastfeeding/fr/>
85. Gopalakrishna KP, Hand TW. Influence of Maternal Milk on the Neonatal Intestinal Microbiome. *Nutrients* [Internet]. 20 mars 2020;12(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146310/>
86. Walker WA, Iyengar RS. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. *Pediatr Res*. janv 2015;77(1-2):220-8.
87. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child*. oct 2006;91(10):814-9.
88. Xia Q, Williams T, Hustead D, Price P, Morrison M, Yu Z. Quantitative analysis of intestinal bacterial populations from term infants fed formula supplemented with fructo-oligosaccharides. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. sept 2012;55(3):314-20.
89. Boehm G, Jelinek J, Stahl B, van Laere K, Knol J, Fanaro S, et al. Prebiotics in infant formulas. *J Clin Gastroenterol*. juill 2004;38(6 Suppl):S76-79.
90. Engelbrektsen A, Korzenik JR, Pittler A, Sanders ME, Klaenhammer TR, Leyer G, et al. Probiotics to minimize the disruption of faecal microbiota in healthy subjects undergoing antibiotic therapy. *J Med Microbiol*. mai 2009;58(Pt 5):663-70.
91. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 9 nov 2011;(11):CD004827.
92. Skonieczna-Żydecka K, Janda K, Kaczmarczyk M, Marlicz W, Łoniewski I, Łoniewska B. The Effect of Probiotics on Symptoms, Gut Microbiota and Inflammatory Markers in Infantile Colic: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med* [Internet]. 2 avr 2020;9(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7231167/>
93. Walker WA. The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, child and adult health. *Pediatr Res*. sept 2017;82(3):387-95.
94. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 7 avr 2001;357(9262):1076-9.

95. Kurt R. Wharton, Meredith L. Bisner. Vaginal Seeding [Internet]. 2017. Disponible sur:
[https://www.acog.org/en/Clinical/Clinical
Opinion/Articles/2017/11/Vaginal Seeding](https://www.acog.org/en/Clinical/Clinical%20Opinion/Articles/2017/11/Vaginal%20Seeding) Guidance/Committee

ANNEXE

Annexe I : Grade des recommandations et niveau de preuve scientifique HAS

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins. Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

RÉSUMÉ

L'administration d'antibiotique à but prophylactique chez la mère est devenue une pratique relativement courante en péripartum. Son efficacité a été largement démontrée afin de diminuer le risque d'infections materno-fœtale mais peu de connaissances ont été recensées quant à son éventuel impact chez le nouveau-né, notamment sur son microbiote.

L'objectif principal de ce travail est de démontrer que l'administration maternelle d'antibiotique péripartum a des conséquences sur le microbiote et la santé du nouveau-né. Nous avons émis les hypothèses que cela modifie l'installation du microbiote au cours des premiers mois de vie et également que ces modifications ont des conséquences à moyen et long terme sur la santé du nouveau-né.

Afin de répondre à notre problématique, nous avons réalisé une revue de la littérature. Cinq articles ont été sélectionnés.

Nos résultats obtenus sont tous en faveur d'une modification de la composition microbienne du nouveau-né exposé au cours des premiers mois de vie. Cette dysbiose semble néanmoins se réguler vers le troisième mois de vie. Plusieurs facteurs concomitants comme l'allaitement, le mode d'accouchement ainsi qu'une antibiothérapie postnatale peuvent moduler son rétablissement.

Cette dysbiose temporaire n'est pas sans conséquence pour la santé à venir du nouveau-né. Les études suggèrent qu'une atteinte à ce moment critique du développement immunitaire et métabolique, pourrait être à l'origine du développement de maladie comme l'asthme, l'obésité, les allergies ainsi que de maladie inflammatoire de l'intestin. En revanche, on ne peut pas déterminer avec certitude que cet impact soit spécifiquement lié à l'antibioprophylaxie péripartum. Des études supplémentaires pour évaluer l'impact sur le moyen et le long terme sont nécessaires.

Il faudrait rappeler que l'antibioprophylaxie péripartum doit être raisonnée et en accord avec les protocoles et recommandations. L'allaitement et/ou les probiotiques pourraient être un complément afin de favoriser un microbiote intestinal en symbiose avec le nouveau-né.

Mots clés : *péripartum, microbiote, nouveau-né, antibioprophylaxie*