



**HAL**  
open science

## Les microbiotes transférés de la mère à l'enfant jouent-t-ils un rôle dans l'origine développementale de la santé et des maladies ?

Patricia Parnet, Catherine Michel, Anne-Lise Pocheron, Valérie Amarger, Gwenola Le Drean

### ► To cite this version:

Patricia Parnet, Catherine Michel, Anne-Lise Pocheron, Valérie Amarger, Gwenola Le Drean. Les microbiotes transférés de la mère à l'enfant jouent-t-ils un rôle dans l'origine développementale de la santé et des maladies?: Do microbiota transferred from mother to child pay a role in the developmental origine of health an disease?. Innovations Agronomiques, 2018, 65, pp.1-14. 10.15454/1.5408031448739663E12 . hal-01899860

**HAL Id: hal-01899860**

**<https://hal.science/hal-01899860>**

Submitted on 19 Oct 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## Les microbiotes transférés de la mère à l'enfant jouent-ils un rôle dans l'origine développementale de la santé et des maladies ?

Parnet P.<sup>1</sup>, Michel C.<sup>1</sup>, Pocheron A.-L.<sup>1</sup>, Amarger V.<sup>1</sup>, Ledréan G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UMR 1280 Physiopathologie des Adaptations Nutritionnelles, INRA-Université de Nantes, Institut des Maladies de l'Appareil Digestif, Centre de Recherche en Nutrition Humaine de l'Ouest, CHU Nantes.

**Correspondance** : Patricia.parnet@univ-nantes.fr

### Résumé

L'idée que l'alimentation de la mère et son état métabolique peuvent notablement influencer la santé de sa descendance, en agissant en premier lieu sur la croissance fœtale puis en créant un terrain favorable à la santé ou à l'émergence de maladies métaboliques, est apparu grâce aux travaux de l'épidémiologiste anglais David Barker. Le concept de l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD) a été confirmé par un grand nombre d'études expérimentales sur des modèles animaux et élargi à nombre de pathologies. Il a, en particulier, été montré que l'alimentation des parents (et des grands parents) et leur état métabolique au moment de la conception orientent la physiologie et le comportement alimentaire de la descendance (Parnet *et al.*, 2016). Depuis ces travaux un nouvel acteur incontournable est apparu : le microbiote, et une question fondamentale : quel est l'impact du transfert du microbiote (de la mère au petit) sur la santé de l'enfant ? Le microbiote intestinal peut-il être relai ou mémoire de la santé des parents et joue-t-il alors un rôle dans l'origine développementale de la santé et des maladies de l'enfant ? Si oui quelles sont les pistes mécanistiques et existe-t-il des possibilités d'intervention ?

**Mots-clés** : Les 1000 jours, DOHAD, Epigénétique, Prébiotiques, Probiotiques

### **Abstract: Do microbiota transferred from mother to child pay a role in the developmental origine of health an disease?**

The idea that the mother's diet and her metabolic state can significantly influence the health of her offspring, by acting primarily on fetal growth and then creating a breeding ground for the emergence of metabolic diseases, has emerged thanks to work of the English epidemiologist Dr. David Barker. The concept of the developmental origin of health and disease (DOHaD) has been confirmed by a large number of experimental studies on animal models and has been extended to a number of pathologies. In particular, it has been shown that parents (and grandparents) nutrition and metabolic state at the time of conception guide the metabolic outcome and the feeding behavior of the offspring (Parnet *et al.*, 2016). Since these works, a new key player has emerged: the microbiota, together with an important question: what is the impact of the vertical transfer (from mother to child) of microbiota on the child's health? Can the intestinal microbiota be a relay or a memory of the parents' health and play a role in the developmental origin of health and diseases of the child? If so, what are the mechanistic and intervention tracks?

**Keywords**: The first thousand days, DOHAD, Epigenetic, Prebiotics, Probiotics

## 1. Le concept de DOHAD

### 1.1 Qu'est-ce que l'empreinte nutritionnelle ?

Au début des années 90, l'épidémiologiste David Barker et ses collaborateurs émettent l'hypothèse d'une origine fœtale des maladies de l'adulte. En collectant des données conservées sur une cohorte d'adultes nés en Grande-Bretagne, ils révèlent que le risque d'infarctus du myocarde est 3 à 6 fois plus élevé chez les adultes nés avec un faible poids de naissance du fait d'une restriction de croissance intra-utérine (RCIU), comparé à celui des personnes nées avec un poids normal (Barker, 1992 ; Barker, 1998). Plusieurs études réalisées sur des populations ayant subi des épisodes de famine ont confirmé le lien existant entre restriction nutritionnelle prénatale et risque de pathologies cardiaques ou métaboliques. Par exemple, lors du siège de Rotterdam durant l'hiver 1944, les bébés exposés à la famine durant le 1er trimestre de gestation ont eu un risque accru de maladie cardiovasculaire à l'âge adulte et ceux qui étaient exposés en fin de grossesse avaient une incidence plus élevée de diabète de type 2 (Roseboom *et al.*, 2001). Ces observations, confirmées sur de multiples cohortes plus récentes et à travers diverses parties du monde, ont amené au concept « d'empreinte nutritionnelle » qui a donné lieu par la suite au terme plus générique de DOHAD (Origine développementale de la santé et des maladies de l'adulte). L'expérimentation animale est venue conforter l'idée que le manque de certains nutriments durant la gestation peut non seulement affecter la croissance *in utero*, mais aussi avoir des conséquences à long terme et accroître le risque de survenue, la vie durant, de maladie chronique (Hanson *et al.*, 2014). Par la suite il a été établi qu'un certain nombre de désordres maternels : grossesse compliquée par un diabète gestationnel, pré-éclampsie et retard de croissance intra-utérin, obésité maternelle accompagnée de macrosomie ou de RCIU, augmentaient le risque de diabète de type 2, maladie coronarienne, et syndrome métabolique (hypertension, obésité, hyperlipidémie, résistance à l'insuline) chez la descendance. Au fil des découvertes dans ce domaine, - études épidémiologiques chez l'homme ou biologie expérimentale sur les modèles animaux - de nouvelles preuves sont apparues. Ainsi, les **facteurs environnementaux: ce que nous respirons, mangeons et buvons, notre activité physique, notre degré de stress, nos relations psychoaffectives, notre niveau socioéconomique**, pourraient avoir un impact sur notre santé mais également sur celle de nos futurs enfants, voire petits-enfants, aussi bien sur le plan métabolique que psychique comme l'ont révélé les études sur les conséquences des attentats du 11 Septembre 2001 aux États-Unis (Eskenazi *et al.*, 2007).

### 1.2 Quelles situations nutritionnelles peuvent laisser une empreinte ? (Figure 1)

#### 1.2.1 Les effets d'une sous-nutrition maternelle

Les premières observations concernaient les enfants nés avec un faible poids de naissance du fait d'une réduction quantitative des apports nutritionnels maternels. Toutefois, la plupart des déséquilibres nutritionnels survenant chez la mère ont des effets sur le fœtus, le nouveau-né et des effets à long terme : obésité, hyperglycémie de la mère (liée à un diabète gestationnel ou un diabète préexistant), apports en sel durant la grossesse, rapport oméga-3/oméga-6 inadéquats dans les apports en acides gras chez la mère, prise de médicaments (ex : antibiotiques) ou de toxiques par la mère (Simeoni *et al.*, 2016). L'alimentation du père avant la conception pourrait avoir également un effet via des modifications épigénétiques sur les spermatozoïdes (McPherson *et al.*, 2015). Pour l'instant, il est encore difficile de déchiffrer tous les mécanismes biologiques qui sous-tendent les processus physiopathologiques impliqués dans la DOHAD. C'est pourquoi de nombreux modèles animaux ont été développés pour tenter d'apporter des éléments de compréhension et étudier avec précision les fenêtres d'exposition à des carences ou des surcharges nutritionnelles, au stress ou aux polluants. Nous ne pouvons ici présenter que quelques résultats provenant de ces nombreuses études sur modèles expérimentaux. Un modèle très étudié est celui de la restriction alimentaire de la ratte gestante, en utilisant deux stratégies alimentaires différentes : une restriction nutritionnelle globale qui

consiste à ne fournir que 50 ou 30% de la ration standard ou une restriction protéique isocalorique avec une alimentation ad libitum dont la teneur en protéines a été réduite de 50%. Le RCIU qui résulte de cette malnutrition est associé à une réduction du nombre de cellules  $\beta$  du pancréas endocrine qui précède la résistance à l'insuline (Ozanne *et al.*, 2002 ; Holemans *et al.*, 2003) une vascularisation réduite aux niveaux des îlots de Langerhans et un nombre réduit de ces îlots. Cependant avec l'âge apparaissent une hyperglycémie caractérisée par des anomalies des voies de signalisation de l'insuline au niveau du muscle, du foie ou des adipocytes (Petry *et al.*, 2001 ; Ozanne *et al.*, 2005) puis une insulino-résistance marquée et un diabète de type 2 franc. Il semble qu'après un RCIU la réplication des cellules  $\beta$  préexistantes ou des précurseurs ne suffise pas à compenser le manque initial de cellules et conduise alors à l'apparition inéluctable du diabète de type 2 (Holemans *et al.*, 2003 ; Stoffers *et al.*, 2003). De plus la génération F2 née de femelles RCIU F1 présente des anomalies métaboliques similaires même si l'environnement nutritionnel est rétabli en période pré et postnatale (Thamotharan *et al.*, 2007). Ces aberrations hormonales et métaboliques observées en deuxième génération suggèrent l'héritabilité de l'empreinte métabolique. L'utilisation des modèles animaux permettant d'exclure les causes génétiques de ces anomalies (même fond génétique pour tous les animaux), l'hypothèse de modifications épigénétiques (voir définition paragraphe 1.3) héritables et persistantes est alors proposée (Thamotharan *et al.*, 2007). Ces modèles soulignent en outre que de brèves périodes de malnutrition, même suivies d'une nutrition adéquate, produisent des changements irréversibles sur divers organes et leur fonctionnement. Ces différents modèles ont également permis de décortiquer les mécanismes moléculaires et de démontrer l'importance de gènes cibles comme Pdx-1 (pancreatic and duodenal homeobox 1), facteur déterminant dans le développement des cellules bêta dont l'expression est altérée par les conditions nutritionnelles.

### **1.2.2 La carence maternelle en fer**

D'autres modèles se focalisent sur la réduction, au cours de la gestation, des apports de micronutriments comme le fer, le zinc ou le calcium (Beach *et al.*, 1982 ; Gambling *et al.*, 2003 ; Bergel *et al.*, 2002). Il a été établi également qu'en Europe 10 à 40% des femmes enceintes ont un statut martial bas (soit 200 000 femmes en France) et 1 à 3% d'entre elles présentent une véritable anémie carencielle. Les conséquences d'une carence martiale chez la mère sont dominées par la fatigabilité et la susceptibilité aux infections. Celle-ci a un impact défavorable sur le fœtus et le nouveau-né, multipliant par 3 le risque d'accouchement prématuré et de faible poids de naissance.

### **1.2.3 Des macronutriments en excès**

A l'opposé l'**apport de macronutriments en excès**, par des aliments riches en protéines (Daenzer *et al.*, 2002 ; Langley-Evans *et al.*, 2005) ou en graisses (Khan *et al.*, 2003) pendant la gestation, se traduit par des petits en surpoids et qui développent, dans le cas d'un régime hyper protéiné, une hypertension artérielle due à des anomalies au niveau des néphrons.

**Un régime gestationnel pléthorique avec un apport riche en graisses saturées** entraîne chez le petit des anomalies du métabolisme du cholestérol et une adiposité plus grande chez les mâles. Le contenu hépatique en triglycérides est élevé et la signalisation insulinique hépatique modifiée suggérant une réponse à l'insuline moindre, prédisposant alors l'individu à développer un syndrome métabolique au cours de sa vie.

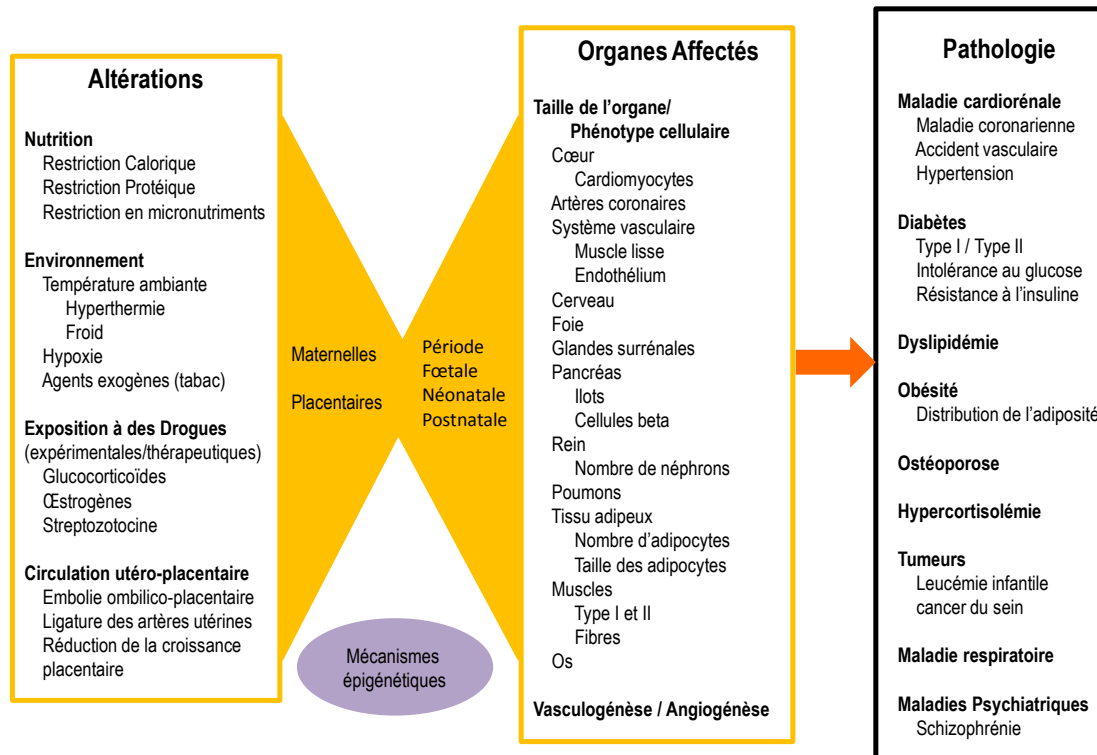
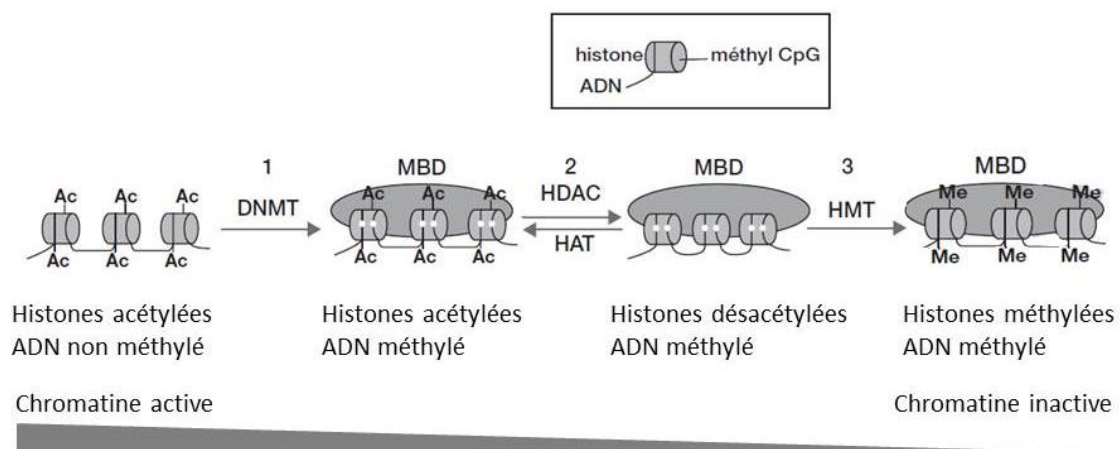


Figure 1 : L'origine développementale des maladies chroniques. D'après (McMillen *et al.*, 2005).

### 1.3 Quels sont les mécanismes responsables ? (Figure 2)

Pour la plupart des organes, les mécanismes responsables de l'empreinte nutritionnelle et environnementale font encore l'objet de recherche intensive. **Il existe pour chaque organe une fenêtre temporelle critique pendant laquelle la sensibilité vis-à-vis d'évènement perturbateurs est maximale et entraîne des conséquences importantes sur son développement et sur ses fonctions.** L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) parle de la période des 1000 jours : de la conception jusqu'aux 2 ans de l'enfant mais, de façon générale, on peut étendre cette période de sensibilité jusqu'à l'adolescence car de nombreux organes (organes sexuels, cerveau, squelette) et tissus y sont encore en plein développement (Charles *et al.*, 2016). Ces périodes de prolifération et de différenciation cellulaire sont sous la dépendance d'évènements moléculaires médiés par de nombreux facteurs de transcription eux-mêmes dépendant pour leur expression de marques épigénétiques permissives ou répressives. Il faut néanmoins reconnaître que pour le moment, sur les 130 000 articles publiés à ce jour sur le « developmental programming », environ 900 (0,7%) mettent en évidence des facteurs épigénétiques sous-jacents. Les mécanismes épigénétiques sont complexes et un effort de recherche à la hauteur de l'enjeu est nécessaire pour mieux les comprendre. La modulation épigénétique de l'expression des gènes par les nutriments peut constituer le lien entre un environnement nutritif périnatal délétère et la production d'un phénotype physiopathologique dans des étapes postérieures de la vie. **Le terme épigénétique englobe les processus d'expression et de transmission de l'information génétique via des mécanismes qui n'affectent pas la séquence de l'ADN mais l'organisation structurale de la chromatine** (Egger *et al.*, 2004). En effet, le génome se présente à l'intérieur du noyau cellulaire sous forme d'un complexe nucléoprotéique compact, la chromatine, qui, outre l'ADN, contient des protéines globulaires dénommées histones. C'est grâce à son interaction avec les histones que l'ADN d'une cellule long de 2 mètres peut être stocké à l'intérieur d'un noyau d'à peine quelques microns de diamètre. Or, pour qu'un gène puisse être transcrit, et donc

exprimé, il est tout d'abord nécessaire que la région de l'ADN correspondant à son promoteur soit accessible aux facteurs de transcription. Cette accessibilité est contrôlée principalement par deux mécanismes : la méthylation de l'ADN et les modifications post-traductionnelles des histones (Junien *et al.*, 2016). Ces modifications peuvent être retranscrites à l'identique dans les cellules filles lors de la mitose et représentent une sorte de 'mémoire' des événements. **On considère ainsi que les effets de l'environnement sont archivés par les marques épigénétiques. Ces marques sont flexibles et en principe réversibles, toutefois, lorsque les modifications liées à l'environnement interviennent aux étapes clés du développement d'un organe, elles peuvent être irréversibles.** Ainsi, les conséquences peuvent être par exemple une altération du nombre de cellules du pancréas ou de néphrons du rein ou même des défauts d'organisation des réseaux neuronaux dans certaines structures du cerveau (Coupe *et al.*, 2010 ; Martin Agnoux *et al.*, 2014) conférant alors à l'individu un risque accru de développer au cours de sa vie un diabète, une hypertension, des désordres cognitifs ou des altérations comportementales.



**Figure 2 :** Les marques épigénétiques.

Implication de la modification des histones et de la méthylation de l'ADN dans l'activité de la chromatine : Ces deux processus sont interdépendants et réversibles. La méthylation de l'ADN (1) par les ADN Méthyl Transférases favoriserait le recrutement des Histones Déacétylases par l'intermédiaire de la fixation de Méthyl-CpG-Binding Protéines. La déacétylation des histones (2) par les Histones Déacétylases permet le recrutement des Histones Méthyl Transférases qui vont alors méthyler les histones (3) et stabiliser la chromatine dans un état inactif. L'apport en excès d'acide butyrique favorise l'acétylation des histones via l'inhibition des HDAC. La choline, la méthionine et l'acide folique, augmentent le taux de méthylation de l'ADN en agissant comme donneurs de groupes méthyl. En revanche, le sélénium inhibe la méthylation de l'ADN en bloquant l'activité des ADN Méthyl Transférases.

#### 1.4 Comment prévenir ou corriger l'empreinte nutritionnelle?

Une recommandation de bon sens consiste à encourager des apports alimentaires équilibrés durant la grossesse pour éviter les carences et excès en nutriments. Mais le suivi de ces recommandations reste illusoire et même impossible dans un grand nombre de pays. L'OMS en a cependant fait sa priorité en comprenant l'enjeu d'une prévention primaire dans la lutte contre l'épidémie de maladies chroniques qui explosent à travers le monde (<http://www.thousanddays.org/>).

La méthylation de l'ADN et des histones est dépendante de l'apport en groupement méthyle via la voie de métabolisation des folates et de la méthionine. Les nutriments (choline, méthionine, vitamines B12, B2, B6, B9) interviennent dans ce métabolisme monocarboné et les altérations de l'apport de ces nutriments peuvent influencer le niveau de méthylation de l'ADN et des histones (Kovacheva *et al.*, 2007). C'est pourquoi la consommation d'aliments contenant ces nutriments (foie d'animaux, fruits secs

à coque, œufs...) qui permet une bonne couverture des besoins, et la supplémentation en acide folique avant la conception et pendant la grossesse sont essentielles.

Après la grossesse, le **rôle bénéfique de l'allaitement maternel** dans la prévention des infections durant la première année de vie est documenté. L'OMS et l'ensemble des Comités d'experts en Nutrition et en Pédiatrie recommandent l'allaitement maternel exclusif pendant les 4-6 premiers mois de la vie car il est associé à une meilleure performance aux tests cognitifs à 5 ans, une réduction du risque d'obésité à l'adolescence de la pression artérielle et du cholestérol sanguin à l'âge adulte (Turck et al., 2013). A la fin des années 90, une étude randomisée (Lucas *et al.*, 2001) a comparé, des prématurés ayant reçu du lait maternel ou des préparations contenant 1.5 g/dl ou 2g/dL de protéines. A l'âge de 8 ans, chez les garçons uniquement, le QI verbal et le QI global étaient améliorés chez les enfants ayant reçu plus de protéines en période néonatale. Cependant, malgré un apport énergétique inférieur, les prématurés ayant reçu du lait maternel présentaient un niveau de développement similaire aux prématurés ayant reçu des préparations enrichies. Cette étude a joué un rôle majeur en incitant les néonatalogistes à enrichir les laits en protéines. Cependant, des études plus récentes ne confirment pas toutes le bénéfice de l'augmentation des apports en protéines sur le développement psychomoteur. Les effets de l'enrichissement en protéines dépendent probablement de la population concernée, et sont avérés chez les grands prématurés, mais pas chez les nouveau-nés atteints de RCIU, ni chez les nouveau-nés à terme en bonne santé. Des études récentes dans 2 cohortes de prématurés, la cohorte régionale LIFT et la cohorte nationale EPIPAGE, ont également démontré l'effet bénéfique de l'allaitement maternel sur le développement neurologique à long terme (Roze *et al.*, 2012). Cependant, il reste à déterminer si ces avantages sont dus à la composition du lait maternel en soi, ou à des facteurs confondants associés tels que le niveau d'éducation de la mère et les facteurs socio-économiques. Sur le plan nutritionnel, le lait humain fournit non seulement la matière première nécessaire à la croissance, mais aussi un grand nombre de composants bioactifs (peptides bioactifs, micro ARN, hormones, acides gras, oligosaccharides, microbiotes, Immunoglobulines...) qui ne sont pas présents dans les préparations pour nourrissons, et qui peuvent influencer les effets bénéfiques de l'allaitement maternel sur la santé à court et à long terme. Des études sont encore nécessaires afin d'améliorer notre compréhension de la complexité du lait humain et de ses fonctions physiologiques et comprendre comment sa consommation peut prévenir ou inverser certaines altérations du développement. Pour cela, de nombreuses technologies sont développées afin d'explorer en détail la composition du lait maternel, comme la métabolomique, la métagénomique, la lipidomique ou encore la protéomique.

## 2. Microbiote précoce et fonction

### 2.1 Un nouvel acteur à prendre en compte : le microbiote parental (Figure 3)

Notre gros intestin abrite cent mille milliards de bactéries et archées appartenant à quelques centaines d'espèces différentes dont certaines sont partagées par la plupart des individus, que l'on désigne collectivement sous le nom de microbiote intestinal. Le microbiote intestinal est maintenant reconnu comme un véritable organe qui contient un nombre de gènes 10 fois plus élevé que le nombre de nos gènes humains. Ces milliers de gènes bactériens représentent un potentiel de 19 000 fonctions métaboliques, dont au moins 6000 communs à tous les individus. La production des métabolites est dépendante du type de bactéries en présence et des substrats disponibles qui proviennent des fractions indigérées de l'alimentation et de productions endogènes (mucus, cellules exfoliées, ...). L'analyse du microbiote intestinal, compliquée par le caractère majoritairement anaérobie des bactéries qui le compose, a subi une révolution technologique au cours des dernières décennies: auparavant, les microbiologistes avaient accès à l'écosystème bactérien cultivable mais les techniques à haut débit du séquençage de l'ADN codant pour l'ARN ribosomal bactérien (dont la séquence est spécifique de l'espèce à laquelle appartient une bactérie) puis l'approche métagénomique ont permis d'une part

d'identifier des espèces non cultivables et d'autre part d'accéder à l'ensemble des gènes des bactéries, levures et phages présents dans cet écosystème. Parmi les 50 phyla décrits actuellement dans la nature, moins d'une dizaine sont représentés dans le microbiote intestinal humain parmi lesquels Bacteroidetes et Firmicutes, qui sont dominants et également, Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia, Cyanobacteria.

**Les fonctions essentielles du microbiote intestinal** sont la modulation des capacités d'absorption des nutriments, la digestion d'éléments non digestibles de l'alimentation (fibres alimentaires), la maturation du système immunitaire, le contrôle de la prolifération d'organismes pathogènes et la modulation de la perméabilité intestinale. De plus les bactéries intestinales peuvent interférer avec la biodisponibilité de nombreux composés connus pour être impliqués dans l'induction des modifications post-traductionnelles des histones ou la méthylation de l'ADN. Parmi ces métabolites produits par le microbiote, les acides gras à chaîne courte (AGCC), principalement l'acétate, le propionate et le butyrate, sont les produits finaux dont les actions sont les plus connues : l'acétate constitue un donneur pour les groupes acétyle et le butyrate est un inhibiteur des Histones désacetylases (HDAC) (Boffa *et al.*, 1971). Il est documenté également que certaines espèces bactériennes de l'intestin synthétisent des vitamines : les genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* produisent des folates, un élément clé dans la disponibilité des groupes méthyles pour la méthylation de l'ADN (LeBlanc *et al.*, 2013). Quelques autres bactéries intestinales produisent de la biotine (LeBlanc *et al.*, 2013), substrat pour la biotinylation des histones (Anderson *et al.*, 2012). Enfin, récemment, l'intérêt des neurobiologistes pour le microbiote intestinal et son interaction avec l'hôte a permis d'entrevoir que le microbiote intestinal, élément clé du dialogue entre l'intestin et le cerveau et vice-versa, pourrait également jouer un rôle dans notre personnalité et notre santé psychique. Il pourrait en effet moduler le neurodéveloppement (Kelly *et al.*, 2017) et les fonctions cérébrales grâce à sa capacité de produire des métabolites précurseurs des principaux neuromédiateurs du cerveau, comme le tryptophane, la sérotonine, l'acide gammabutyrique (Dinan *et al.*, 2017) ou comme vu précédemment le butyrate, inhibiteur des HDAC dont l'action est essentielle aux processus de mémorisation (Stefanko *et al.*, 2009).

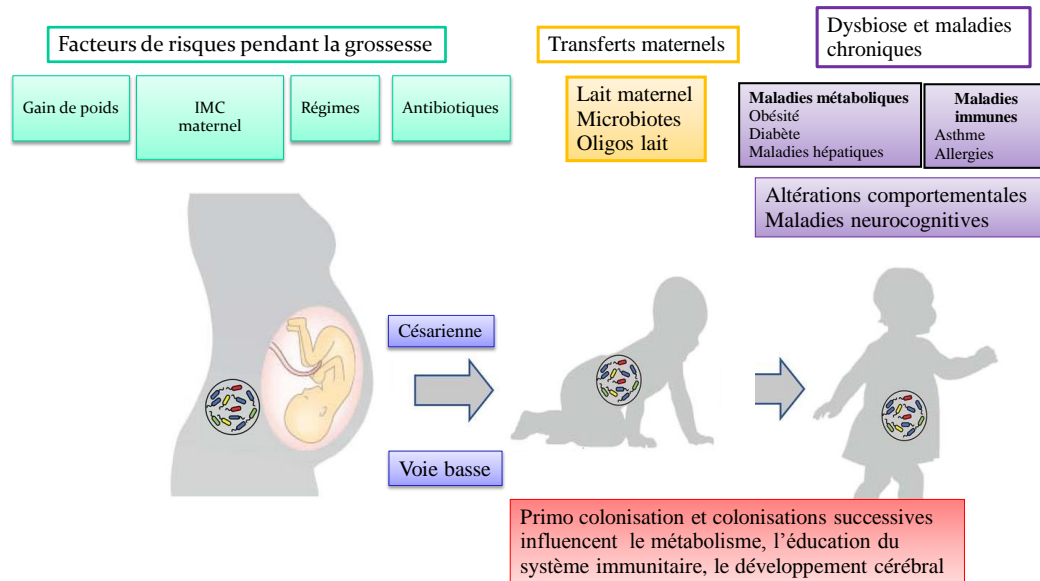
**Alors d'où vient le microbiote intestinal du nouveau-né ?** Le microbiote de l'enfant a-t-il les caractéristiques de celui de ses parents ? Que se passe-t-il en cas de dysbiose du microbiote maternel ? Le microbiote intestinal peut-il être un des acteurs de la DOHaD ? Une foule de questions vient alors à l'esprit qu'il est maintenant envisageable d'étudier grâce entre autres au séquençage à haut débit, l'utilisation d'animaux axéniques ou d'antibiotiques, la transplantation fécale ou bien la découverte d'espèces aux propriétés biologiques d'intérêt pour l'hôte.

## 2.2 Un intestin stérile qui se colonise

Rappelons que le nouveau-né naît avec un intestin stérile, ou du moins très pauvre en densité microbienne. A la naissance, le nouveau-né rencontre un univers bactérien riche. Il va progressivement être colonisé dans les premières heures de sa vie par le microbiote de sa mère : on hérite donc non seulement des gènes de ses parents, mais également à la naissance du microbiote vaginal et intestinal de sa mère puis rapidement de son microbiote cutané et celui du lait maternel quand on est allaité. L'intestin du nouveau-né va s'enrichir progressivement durant les deux premières années de vie. Chez l'homme, d'une façon générale, les premières bactéries à s'implanter dans le tube digestif sont des espèces aéro-tolérantes, également appelées anaérobies facultatives (staphylocoques, entérocoques, entérobactéries) qui en consommant l'oxygène et en diminuant le potentiel oxydoréducteur vont permettre l'implantation de bactéries anaérobies strictes (*Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Ruminococcus spp.*, *Lachnospira spp.*). Ensuite, par les contacts avec l'environnement et l'alimentation, le microbiote de l'enfant va se diversifier et se stabiliser au cours des 5 premières années de vie (Yatsunenکو *et al.*, 2012).



## Facteurs influençant le microbiote maternel et celui de l'enfant



**Figure 3 :** Le microbiote maternel et de l'enfant au cœur de la DOHAD (D'après Mulligan *et al.*, 2017). Traduit et modifié par P. Parnet

### 2.3 Naissance par voie basse ou par césarienne

Une première étape de la vie semble cruciale pour l'origine du microbiote intestinal : le mode d'accouchement (voie basse *versus* césarienne). Il est en effet constaté un retard de colonisation par les bactéries d'origine maternelle lorsque l'enfant naît par césarienne avec, au contraire, un enrichissement en faveur des bactéries de l'environnement (air, personnel soignant) et un délai dans l'installation du microbiote vivant en anaérobiose stricte (Yasmin *et al.*, 2017). Des échantillons de fèces collectés de façon longitudinale révèlent une persistance de ces variations de composition du microbiote intestinal chez le nourrisson, notamment la diminution de l'abondance et de la diversité du genre *Bifidobacterium* qui atteint l'abondance de celle des enfants nés par voie basse avec 1 mois de retard (Gronlund *et al.*, 1999). Les nourrissons nés par césarienne montrent une plus faible abondance et diversité pour le phylum Bacteroidetes à l'âge de 6 mois, et une plus grande abondance et diversité du phylum Firmicutes de la naissance à 3 mois de vie (Gronlund *et al.*, 1999 ; Jakobsson *et al.*, 2014). Ces nourrissons étaient également plus colonisés par les genres *Clostridium* et *Lactobacillus*. Il est encore difficile de prédire à long terme la composition exacte du microbiote à partir des données initiales d'implantation mais il est bien admis que des altérations précoces peuvent induire des modifications durables. A titre d'exemple, plusieurs études se sont intéressées récemment à l'association potentielle entre naissance par césarienne et risque ultérieur de développer une obésité (Kuhle *et al.*, 2015).

### 3. La période de lactation

Nous avons vu rapidement les effets bénéfiques de l'allaitement maternel tout en reconnaissant que la composition très particulière du lait et l'identité des nombreux composés bioactifs qui le composent sont encore relativement mal connus. En plus de fournir des éléments nutritifs essentiels pour la croissance de l'enfant, l'allaitement favorise l'établissement d'un microbiote dominant considéré comme bénéfique pour le nouveau-né. La plupart des données de la littérature s'accorde pour montrer des divergences de

composition du microbiote intestinal chez les enfants nourris au sein qui ont un microbiote moins diversifié que celui des enfants nourris avec des formules infantiles (Penders *et al.*, 2006), l'allaitement favorisant l'implantation du genre *Bifidobacterium* et retardant l'implantation des entérobactéries et surtout des bactéries affiliées aux genres *Clostridium* et des *Bacteroides*. Le caractère bifidogène du lait maternel est mis en relation avec sa composition : une faible concentration en protéines, une capacité tampon réduite, et surtout la présence d'oligosaccharides particuliers, plus de 200 molécules différentes qui servent de substrats au microbiote intestinal, favorisent la croissance de bactéries spécifiques et inhibent l'adhésion de pathogènes grâce à leur structure mimant des récepteurs (Newburg *et al.*, 2007).

#### 4. Le microbiote intestinal à long terme ; mémoire de la vie périnatale

Nous avons vu précédemment que, par ses activités métaboliques, le microbiote pouvait contribuer à l'établissement de marques ou processus épigénétiques. Outre sa contribution directe possible à l'épigénétique, il peut également influencer les processus de programmation en agissant comme une mémoire à long terme de la vie périnatale.

Un tel rôle est théoriquement possible au vu de la capacité du microbiote intestinal à interagir avec la physiologie de l'hôte bien au-delà du tractus gastro-intestinal (Burcelin *et al.*, 2011), du fait que l'environnement périnatal puisse affecter la configuration du microbiote du nouveau-né et selon l'hypothèse que le microbiote intestinal serait durablement formaté pendant la période néonatale (Yatsunenکو *et al.*, 2012). Dans ce scénario, l'environnement périnatal programmerait les interactions hôte-microbiote à l'âge adulte grâce à son impact initial sur la composition du microbiote néonatal. Quelques études réalisées chez l'homme suggèrent qu'une intervention précoce peut avoir un effet de programmation à court terme sur le microbiote intestinal. Par exemple, des changements du microbiote intestinal ont été détectés entre 1 et 2 ans chez des enfants supplémentés avec des probiotiques ou prébiotiques pendant les 6 premiers mois de leur vie (Rinne *et al.*, 2006 ; Salvini *et al.*, 2011). Notre travail récent effectué chez les rats a montré que la programmation de la composition du microbiote intestinal est également possible en apportant des prébiotiques dès 5 jours de vie et que l'effet physiologique dépend du type d'oligosaccharides utilisés pour moduler le microbiote néonatal (Morel *et al.*, 2015). Ces résultats suggèrent que les premiers colonisateurs jouent un rôle important dans le développement du microbiote intestinal et peuvent influencer sa composition à long terme et son activité.

**En résumé**, le microbiote maternel est le principal déterminant de la colonisation de l'intestin de l'enfant. Cependant il existe encore peu de données permettant d'identifier quels éléments bactériens, transférés de la mère à l'enfant à la naissance et pendant les premiers jours de contact, influencent la colonisation commensale de l'intestin de l'enfant et entraînent des conséquences durables en programmant la composition et les caractéristiques fonctionnelles du microbiote. De plus, de nombreuses inconnues demeurent quant aux conséquences de l'état nutritionnel ou physiopathologique de la mère sur ces événements précoces.

#### 5. Conséquence d'une dysbiose parentale

Un écosystème bactérien sain suppose de bonnes interrelations entre le microbiote et l'hôte car ils se façonnent l'un et l'autre. Ce n'est pas toujours le cas dans 3 types de dysbioses (déséquilibre de l'écosystème bactérien avec rupture de la symbiose entre le microbiote et son hôte) : lors d'un excès de microorganismes délétères ou pathobiontes ; lorsque certains microorganismes bénéfiques sont absents ou en trop faible présence et lorsque la biodiversité est réduite par exemple lors d'un traitement antibiotique. Il a été constaté qu'une dysbiose du microbiote intestinal s'installe lors de pathologies métaboliques. Pour étudier les conséquences sur la descendance de mères présentant ces désordres métaboliques les chercheurs ont analysé l'impact d'une obésité maternelle ou de régimes maternels

particuliers ou encore l'impact du diabète pré-gestationnel ou gestationnel sur le microbiote de l'enfant. Les travaux de Collado montrent que le microbiote intestinal de femmes obèses diffère de celui de femmes de poids normal au 1<sup>er</sup> et au 3<sup>ème</sup> trimestre de gestation (Collado *et al.*, 2008) avec une abondance supérieure de *Bacteroides* et de *Staphylococcus*. Cependant le même laboratoire n'a, par la suite, pas confirmé ces résultats (Santacruz *et al.*, 2010). Ils observent en conséquence que le microbiote intestinal d'enfants nés de mères obèses était plus riche en *Bacteroides* et *Staphylococcus* à 2 et 6 mois d'âge comparés à celui d'enfants nés de mères sans excès de poids (Collado *et al.*, 2010). Le microbiote du lait de femmes obèses présente également une diversité plus faible et une composition bien distincte de celui des mères de poids normal, avec une diminution des bifidobactéries et une augmentation des staphylocoques (Cabrera-Rubio *et al.*, 2012) et une composition différente en oligosaccharides. De même le microbiote de mères diabétiques différait de celui de mères non diabétiques; un diabète pré-gestationnel chez la femme entraînait un enrichissement du microbiote du méconium des nouveau-nés avec les mêmes taxons bactériens que ceux trouvés dans le microbiote fécal d'individus adultes atteints d'un diabète de type 2 (Hu *et al.*, 2013).

## 6. Peut-on agir : quand et comment ?

### 6.1 L'apport des Pré / probiotiques pendant la grossesse et l'allaitement

Différentes stratégies ont été développées pour modifier la composition ou l'activité du microbiote intestinal. Parmi les stratégies nutritionnelles figurent l'utilisation des probiotiques et des prébiotiques.

**Les probiotiques** correspondent à des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels (Définition OMS/FAO, 2001). De nombreuses études se sont intéressées aux effets d'une supplémentation en probiotiques pendant la grossesse sur la santé de la descendance. A titre d'exemple, une méta-analyse récente conclut que l'administration de lactobacilles pendant la grossesse permet de prévenir l'eczéma atopique chez les enfants âgés de 2 à 7 ans (Doege *et al.*, 2012). Cependant, un mélange de souches bactériennes variées n'avait pas d'impact sur le développement de l'eczéma atopique, indépendamment de la présence ou non de lactobacilles (Doege *et al.*, 2012). Une étude publiée après méta-analyse montre l'intérêt d'une supplémentation de la mère en *L. rhamnosus* ou *L. paracasei* et en *Bifidobacterium longum* en période périnatale sur le risque d'eczéma atopique de nourrissons à haut risque (Rautava *et al.*, 2012).

Selon leur définition telle que récemment révisée (Gibson *et al.*, 2017), **les prébiotiques** correspondent à des substrats dont l'utilisation sélective par les bactéries qu'il héberge, confère à l'hôte un avantage pour sa santé. Dans les faits, les prébiotiques avérés à ce jour sont essentiellement des fibres alimentaires, c'est à dire des polymères glucidiques de degré de polymérisation >3 qui ne sont ni absorbés, ni digérés dans l'intestin grêle, en particulier des oligosides (oligo-fructosides, oligo-galactosides) non digestibles. Ces oligosides affectent la composition et la diversité du microbiote, en particulier en augmentant les niveaux de population en lactobacilles et en bifidobactéries et stimulent la production de butyrate. Ils exercent différents effets biologiques tels que l'amélioration de la tolérance immunitaire, l'augmentation de l'absorption minérale osseuse, la régulation de l'appétit, .... L'intérêt de ces propriétés pour la période périnatale a fait l'objet de quelques études (Champ *et al.*, 2009 ; Van de Vusse *et al.*, 2013). Ainsi, la fourniture d'un aliment contenant un mélange de prébiotiques (galacto-oligosides et inuline) à des souris gestantes et allaitantes protège les souriceaux contre une allergie aux protéines de blé induite après le sevrage (Bouchaud *et al.*, 2016). De même, la consommation d'un aliment additionné d'un mélange d'oligo-fructose et d'inuline par des rates au cours de leur gestation et lactation préserve la masse osseuse chez les mères et améliore la microarchitecture osseuse des nouveau-nés (Bueno-Vargas *et al.*, 2016). Dans la mesure où, dans les modèles murins, la progéniture accède, en fin de lactation, à l'aliment fourni aux mères, il n'est pour le moment pas possible d'établir si ces bénéfices constatés impliquent ou non un relai maternel. De même, les contributions respectives

d'éventuels transferts de microbiotes lors de la naissance ou via l'allaitement ou d'éventuelles modifications épigénétiques subséquentes à la stimulation de la production de butyrate restent à établir.

De façon plus générale, bien que ces travaux relatifs aux bénéfices des suppléments en prébiotiques ou probiotiques pendant la période périnatale soulèvent de nombreuses questions en particulier quant aux spécificités des souches bactériennes ou des polymères glucidiques efficaces, aux fenêtres temporelles à cibler, aux voies de transmission et aux mécanismes impliqués, ils étayent néanmoins l'importance de la prise en compte du microbiote intestinal néonatal dans la programmation de la santé adulte.

## **Conclusion**

Les recherches sur l'importance du microbiote maternel dans le concept de la DOHAD et sur l'hypothèse selon laquelle le microbiote pourrait être un élément de transfert d'un risque métabolique, de maladies immunes ou même de désordres psychiques entre les parents et l'enfant, sont en plein essor. Avant d'accepter l'idée de modifier le microbiote du nouveau-né, en standardisant l'ensemencement par la flore vaginale de tous les bébés nés par césarienne ou en effectuant une transplantation de microbiote pour les enfants nés de mères présentant une dysbiose, de très nombreuses études sont encore nécessaires, essentiellement chez l'humain. Il faut encore (1) définir quel est « le microbiote idéal », (2) identifier les souches primo-colonisatrices les plus bénéfiques, (3) déterminer si la modification du microbiote intestinal précoce est suffisante pour développer certaines maladies ou si le responsable n'est pas un second facteur environnant (régime, habitudes alimentaires, polluants...) qui accélérerait la dysbiose, et bien sûr (4) continuer à caractériser les propriétés « santé » du lait.

## **Références bibliographiques**

- Anderson O.S., Sant K.E., Dolinoy D.C., 2012. Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation. *J Nutr Biochem* 23(8): 853-859.
- Barker D.J., 1992. The fetal origins of diseases of old age. *European Journal of Clinical Nutrition* 46 Suppl 3: S3-9.
- Barker D.J., 1998. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)* 95(2): 115-128.
- Beach R.S., Gershwin M.E., Hurley L.S., 1982. Gestational zinc deprivation in mice: persistence of immunodeficiency for three generations. *Science* 218(4571): 469-471.
- Bergel E., Belizan J.M., 2002. A deficient maternal calcium intake during pregnancy increases blood pressure of the offspring in adult rats. *BJOG* 109(5): 540-545.
- Boffa L.C., Gershey E.L., Vidali G., 1971. Changes of the histone deacetylase activity during chick embryo muscle development. *Biochim Biophys Acta* 254(1): 135-143.
- Bouchaud G., Castan L., Chesne J., Braza F., Aubert P., Neunlist M., Magnan A., Bodinier M., 2016. Maternal exposure to GOS/inulin mixture prevents food allergies and promotes tolerance in offspring in mice. *Allergy* 71(1): 68-76.
- Bueno-Vargas P., Manzano M., Diaz-Castro J., Lopez-Aliaga I., Rueda R., Lopez-Pedrosa J.M., 2016. Maternal Dietary Supplementation with Oligofructose-Enriched Inulin in Gestating/Lactating Rats Preserves Maternal Bone and Improves Bone Microarchitecture in Their Offspring. *PLoS One* 11(4): e0154120.
- Burcelin R., Serino M., Chabo C., Blasco-Baque V., Amar J., 2011. Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol* 48(4): 257-273.
- Cabrera-Rubio R., Collado M. C., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E., Mira A., 2012. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr* 96(3): 544-551.

- Champ M., Hoebler C., 2009. Functional food for pregnant, lactating women and in perinatal nutrition: a role for dietary fibres? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12(6): 565-574.
- Charles M.A., Delpierre C., Breant B., 2016. Developmental origin of health and adult diseases (DOHaD): evolution of a concept over three decades. *Med Sci (Paris)* 32(1): 15-20.
- Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K., Salminen S., 2008. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 88(4): 894-899.
- Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K., Salminen S., 2010. Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *Am J Clin Nutr* 92(5): 1023-1030.
- Coupe B., Amarger V., Grit I., Benani A., Parnet P., 2010. Nutritional programming affects hypothalamic organization and early response to leptin. *Endocrinology* 151(2): 702-713.
- Daenzer M., Ortmann S., Klaus S., Metges C.C., 2002. Prenatal high protein exposure decreases energy expenditure and increases adiposity in young rats. *J Nutr* 132(2): 142-144.
- Dinan T.G., Cryan J.F., 2017. Gut-brain axis in 2016: Brain-gut-microbiota axis - mood, metabolism and behaviour. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14(2): 69-70.
- Doege K., Grajecki D., Zyriax B.C., Detinkina E., Zu Eulenburg C., Buhling K.J., 2012. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood--a meta-analysis. *Br J Nutr* 107(1): 1-6.
- Egger G., Liang G., Aparicio A., Jones P.A., 2004. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* 429(6990): 457-463.
- Eskenazi B., Marks A.R., Catalano R., Bruckner T., Toniolo P.G., 2007. Low birthweight in New York City and upstate New York following the events of September 11th. *Hum Reprod* 22(11): 3013-3020.
- Gambling L., Dunford S., Wallace D.I., Zuur G., Solanky N., Srari S.K., McArdle H.J., 2003. Iron deficiency during pregnancy affects postnatal blood pressure in the rat. *J Physiol* 552(Pt 2): 603-610.
- Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E., Prescott S.L., Reimer R.A., Salminen S.J., Scott K., Stanton C., Swanson K.S., Cani P.D., Verbeke K., Reid G., 2017. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14(8): 491-502.
- Gronlund M.M., Lehtonen O.P., Eerola E., Kero P., 1999. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 28(1): 19-25.
- Hanson M.A., Gluckman P.D., 2014. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? *Physiol Rev* 94(4): 1027-1076.
- Holemans K., Aerts L., Van Assche F.A., 2003. Lifetime consequences of abnormal fetal pancreatic development. *J Physiol* 547(Pt 1): 11-20.
- Hu J., Nomura Y., Bashir A., Fernandez-Hernandez H., Itzkowitz S., Pei Z., Stone J., Loudon H., Peter I., 2013. Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status. *PLoS One* 8(11): e78257.
- Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C., Harris K., Quince C., Jernberg C., Bjorksten B., Engstrand L., Andersson A.F., 2014. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 63(4): 559-566.
- Junien C., Panchenko P., Pirola L., Amarger V., Kaeffer B., Parnet P., Torrisani J., Bolanos Jimenez F., Jammes H., Gabory A., 2016. The new paradigm of the developmental origin of health and diseases (DOHaD)-Epigenetics and environment: evidence and missing links. *Med Sci (Paris)* 32(1): 27-34.
- Kelly J.R., Minuto C., Cryan J.F., Clarke G., Dinan T.G., 2017. Cross Talk: The Microbiota and Neurodevelopmental Disorders. *Front Neurosci* 11: 490.

- Khan I.Y., Taylor P.D., Dekou V., Seed P.T., Lakasing L., Graham D., Dominiczak A.F., Hanson M.A., Poston L., 2003. Gender-linked hypertension in offspring of lard-fed pregnant rats. *Hypertension* 41(1): 168-175.
- Kovacheva V.P., Mellott T.J., Davison J.M., Wagner N., Lopez-Coviella I., Schnitzler A.C., Blusztajn J. K., 2007. Gestational choline deficiency causes global and Igf2 gene DNA hypermethylation by up-regulation of Dnmt1 expression. *J Biol Chem* 282(43): 31777-31788.
- Kuhle S., Tong O.S., Woolcott C.G., 2015. Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 16(4): 295-303.
- Langley-Evans S.C., Bellinger L., McMullen S., 2005. Animal models of programming: early life influences on appetite and feeding behaviour. *Matern Child Nutr* 1(3): 142-148.
- LeBlanc J.G., Milani C., de Giori G.S., Sesma F., van Sinderen D., Ventura M., 2013. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol* 24(2): 160-168.
- Lucas A., Morley R., Isaacs E., 2001. Nutrition and mental development. *Nutr Rev* 59(8 Pt 2): S24-32; discussion S32-23.
- Martin Agnoux A., Alexandre-Gouabau M.C., Le Drean G., Antignac J.P., Parnet P., 2014. Relative contribution of foetal and post-natal nutritional periods on feeding regulation in adult rats. *Acta Physiol (Oxf)* 210(1): 188-201.
- McMillen I.C., Robinson J.S., 2005. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev* 85(2): 571-633.
- McPherson N.O., Owens J.A., Fullston T., Lane M., 2015. Preconception diet or exercise intervention in obese fathers normalizes sperm microRNA profile and metabolic syndrome in female offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 308(9): E805-821.
- Morel F.B., Oozeer R., Piloquet H., Moyon T., Pagniez A., Knol J., Darmaun D., Michel C., 2015. Prewaning modulation of intestinal microbiota by oligosaccharides or amoxicillin can contribute to programming of adult microbiota in rats. *Nutrition* 31(3): 515-522.
- Mulligan C.M., Friedman J.E., 2017. Maternal modifiers of the infant gut microbiota: metabolic consequences. *J Endocrinol* 235(1): R1-R12.
- Newburg D.S., Walker W.A., 2007. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatr Res* 61(1): 2-8.
- Ozanne S.E., Hales C.N., 2002. Early programming of glucose-insulin metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 13(9): 368-373.
- Ozanne S.E., Jensen C.B., Tingey K.J., Storgaard H., Madsbad S., Vaag A.A., 2005. Low birthweight is associated with specific changes in muscle insulin-signalling protein expression. *Diabetologia* 48(3): 547-552.
- Parnet P., Paille V., Bolanos Jimenez F., Kaeffer B., Schaal B., Bouret S.G., Amarger V., 2016. The sensory and nutritional experience of parents guide offsprings' feeding behavior. *Med Sci (Paris)* 32(1): 85-92.
- Penders J., Thijs C., Vink C., Stelma F.F., Snijders B., Kummeling I., van den Brandt P.A., Stobberingh E.E., 2006. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 118(2): 511-521.
- Petry C.J., Dorling M.W., Pawlak D.B., Ozanne S.E., Hales C.N., 2001. Diabetes in old male offspring of rat dams fed a reduced protein diet. *Int J Exp Diabetes Res* 2(2): 139-143.
- Rautava S., Kainonen E., Salminen S., Isolauri E., 2012. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 130(6): 1355-1360.
- Rinne M., Kalliomaki M., Salminen S., Isolauri E., 2006. Probiotic intervention in the first months of life: short-term effects on gastrointestinal symptoms and long-term effects on gut microbiota. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 43(2): 200-205.
- Roze J.C., Darmaun D., Boquien C.Y., Flamant C., Picaud J.C., Savagner C., Claris O., Lapillonne A., Mitanchez D., Branger B., Simeoni U., Kaminski M., Ancel P.Y., 2012. The apparent breastfeeding

paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open* 2(2): e000834.

Salvini F., Riva E., Salvatici E., Boehm G., Jelinek J., Banderali G., Giovannini M., 2011. A specific prebiotic mixture added to starting infant formula has long-lasting bifidogenic effects. *J Nutr* 141(7): 1335-1339.

Santacruz A., Collado M. C., Garcia-Valdes L., Segura M.T., Martin-Lagos J.A., Anjos T., Marti-Romero M., Lopez R.M., Florido J., Campoy C., Sanz Y., 2010. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br J Nutr* 104(1): 83-92.

Stefanko D.P., Barrett R.M., Ly A.R., Reolon G.K., Wood M.A., 2009. Modulation of long-term memory for object recognition via HDAC inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(23): 9447-9452.

Stoffers D.A., Desai B.M., DeLeon D.D., Simmons R.A., 2003. Neonatal exendin-4 prevents the development of diabetes in the intrauterine growth retarded rat. *Diabetes* 52(3): 734-740.

Thamotharan M., Garg M., Oak S., Rogers L. M., Pan G., Sangiorgi F., Lee P.W., Devaskar S.U., 2007. Transgenerational inheritance of the insulin-resistant phenotype in embryo-transferred intrauterine growth-restricted adult female rat offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292(5): E1270-1279.

Yasmin F., Tun H.M., Konya T.B., Guttman D.S., Chari R.S., Field C.J., Becker A.B., Mandhane P.J., Turvey S.E., Subbarao P., Sears M.R., Investigators C.S., Scott J.A., Dinu I., Kozyrskyj A.L., 2017. Cesarean Section, Formula Feeding, and Infant Antibiotic Exposure: Separate and Combined Impacts on Gut Microbial Changes in Later Infancy. *Front Pediatr* 5: 200.

Yatsunenko T., Rey F.E., Manary M.J., Trehan I., Dominguez-Bello M.G., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Baldassano R.N., Anokhin A.P., Heath A.C., Warner B., Reeder J., Kuczynski J., Caporaso J.G., Lozupone C.A., Lauber C., Clemente J.C., Knights D., Knight R., Gordon J.I., 2012. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 486(7402): 222-227.

Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY-NC-ND 3.0).



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue « *Innovations Agronomiques* », la date de sa publication, et son URL ou DOI).