

TABLE DES MATIERES

1	Introduction.....	1
2	Questionnement professionnel.....	3
3	Cadre de référence.....	7
3.1	Le microbiome.....	7
3.2	Le microbiote.....	7
3.2.1	Nomenclature des bactéries.....	8
3.2.2	Identification des bactéries.....	8
3.2.3	Microbiote normal.....	9
3.2.4	Microbiote intestinal.....	9
3.3	Le nouveau-né sain.....	11
3.4	Question de Recherche.....	12
3.5	Les concepts.....	12
3.5.1	Prévention et promotion de la santé.....	12
3.5.2	Knowledge Transfer.....	13
3.5.3	Santé.....	14
4	Dimension éthique.....	15
4.1	Historique de l'éthique dans la recherche scientifique.....	15
4.2	Les principes fondamentaux de l'éthique.....	15
4.3	L'éthique en regard de notre travail.....	16
5	Méthode : revue de littérature.....	17
5.1	Champs disciplinaires.....	17
5.1.1	Midwifery.....	17
5.1.2	Santé Publique.....	18
5.1.3	Microbiologie.....	18
5.2	Choix des bases de données.....	19
5.2.1	PubMed ou Medline.....	19
5.2.2	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature [CINAHL].....	19
5.2.3	Maternity infant Care: Midwives Information and Resource Service [MIDIRS].....	19
5.3	PICO.....	19
5.4	Thésaurus, mots-clés et descripteurs.....	20
5.5	Méthodologie de la recherche.....	21
5.6	Récapitulatif du choix des articles.....	24
5.7	Choix des articles.....	25
6	Analyse critique.....	27

6.1	Résumé de l'article 1	28
6.2	Résumé de l'article 2	31
6.3	Résumé de l'article 3	35
6.4	Résumé de l'article 4	38
6.5	Résumé de l'article 5	41
6.6	Résumé de l'article 6	43
6.7	Résumé de l'article 7	46
6.8	Résumé de l'article 8	48
6.9	Résumé de l'article 9	51
7	Discussion	54
7.1	Résultats principaux en lien avec le cadre de référence et la question de recherche.....	54
7.1.1	Résultats généraux sur les types de bactéries retrouvées.....	55
7.1.2	Résultats en regard du mode d'accouchement	55
7.1.3	Résultats en regard du type d'alimentation	57
7.1.4	Résultats en regard des antibiotiques.....	59
7.1.5	Autres facteurs.....	61
7.2	Retour dans la pratique.....	62
7.2.1	La promotion de l'accouchement voie basse.....	62
7.2.2	La promotion du court séjour à l'hôpital	64
7.2.3	La promotion et l'encouragement à l'allaitement.....	64
7.2.4	Perspectives concernant les suppléments alimentaires.....	66
7.2.5	Perspectives concernant les antibiotiques.....	67
7.2.6	Perspectives concernant les pratiques lors de l'accouchement.....	67
7.2.7	"Vaginal Seeding" et représentations	68
7.3	Recherches ultérieures.....	69
7.3.1	Axes de recherche.....	69
7.3.2	Champs disciplinaires et banques de données proposées pour un futur travail.....	70
7.4	Forces et faiblesses du travail.....	72
7.4.1	Limites.....	72
7.4.2	Forces	74
8	Conclusion	76
	Liste de références.....	77
	Bibliographie	86
	Annexes.....	91

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN: Acide DésoxyriboNucléique

af : mot clés

AFSSAPS: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AIO: Anthropological Index Online

AMM: Association Médicale Mondiale

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APGAR: American Pediatric Gross Assessment Record

ARN: Acide RiboNucléique

ARN 16S : Acide RiboNucléique ribosomique 16S

BDSP: Banque de Données en Santé Publique

bpm: battements par minute

CHUV: Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature

de : descripteurs

DOHaD: Developmental Origins of Health and Disease

EIIC: Epigenetic Impact of Childbirth

HAS: Haute Autorité de Santé

HES: Haute Ecole de Santé

HESAV : Haute Ecole de Santé Vaud

IC: Intervalle de Confiance

ICM: International Confederation of Midwives

MeSH : Medical Subject Heading

MH: Exact Subject Heading

MIDIRS: Midwives Information and Resource Service

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

OR: Odd Ratio

PICO : Patient Intervention Control Outcome

SSGO: Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique

STROBE: Strengthening The Reporting of Observational studies in Epidemiology

WHO: World Health Organization

1 INTRODUCTION

Depuis le début des années 2000, l'étude du microbiome est au cœur de l'intérêt des microbiologistes. En effet, les interrogations sur l'impact du microbiome sur notre santé sont considérables. Ainsi, en 2007 a été initié aux Etats-Unis le Human Microbiome Project visant la compréhension des interactions entre notre corps et notre flore microbienne (Tortora, Funke, & Case, 2012). Afin de mieux connaître ces microorganismes, les techniques ont évoluées au fil du temps et la mise en culture des bactéries a été remplacée par une technique de pointe appelée métagénomique qui permet le séquençage des génomes microbiens (Tortora et al., 2012). Très vite, l'ampleur considérable du travail a mené à la création en 2008 du Consortium international sur le microbiome humain, unissant dans les recherches plusieurs pays notamment l'Australie, le Canada, la Chine, les Etats-Unis et la France ; le but étant de faciliter le partage des résultats et de générer données et protocoles (International Human Microbiome Consortium, 2015).

L'être humain et les microorganismes, ou microbiote, vivent en association pour leur survie réciproque. Ce phénomène est appelé la symbiose et peut être de plusieurs types : commensalisme, mutualisme et parasitisme. Dans le commensalisme, l'un des organismes tire avantage de l'autre sans lui nuire. Le mutualisme est une forme de relation dans laquelle chacun profite de l'autre. En revanche, lorsque l'un des organismes vit aux dépens de l'autre, il s'agit de parasitisme (Tortora et al., 2012). L'ensemble des microorganismes constitue le microbiote et leurs interactions avec l'humain est appelé le microbiome. Notons que ces termes sont récents et sont venus peu à peu remplacer celui de "flore microbienne".

Lors de notre première année de formation en voie seconde sage-femme, nous avons visionné un film documentaire intitulé "Microbirth" qui amène des pistes de réflexion quant au microbiote (Harman & Wakeford, 2014). Ce film, se basant sur de récentes recherches tend à montrer un réel impact de la voie d'accouchement, voie basse ou césarienne, sur la colonisation bactérienne du nouveau-né et met en évidence une relation fondamentale entre l'acquisition de ce microbiote et la santé de l'Homme tout au long de sa vie. Cette colonisation bactérienne commence dès l'accouchement, par le passage du fœtus dans la filière génitale maternelle et se poursuit les premiers jours de vie par le contact avec la mère et l'environnement présent autour de l'enfant (Campeotto et al., 2007). Les auteurs du film "Microbirth" affirment que la colonisation bactérienne est grandement amoindrie lors d'une césarienne et cela pourrait avoir une incidence sur l'apparition ultérieure de certaines maladies (Harman & Wakeford, 2014).

Ce documentaire, aux consonances alarmistes voire dramatiques, nous a beaucoup questionnées sur le développement du microbiote, les facteurs l'influençant et l'impact sur nos pratiques. En effet, sur quelles études se base-t-il pour avoir un positionnement aussi prononcé sur l'impact de la voie d'accouchement? Où en sont les connaissances sur ce sujet? Sont-elles suffisamment fiables pour que l'on revoie nos pratiques dans une société actuelle où il est parfois possible d'accoucher par césarienne

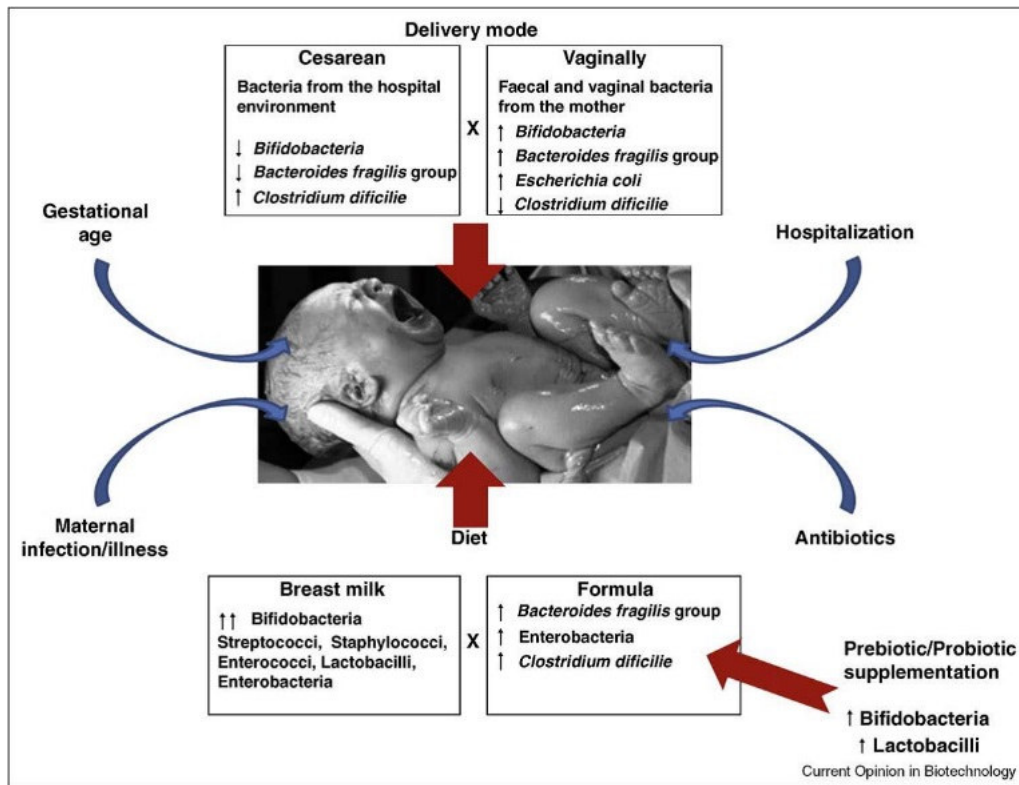
sans autre motif que le simple désir maternel? Ce film fait part d'un impact important pour la vie future de l'enfant. Pour autant, ce "nouvel" élément est peu mis en évidence et aucune recommandation n'est actuellement établie en lien avec le microbiote. Ainsi, il s'agit d'un domaine de recherche très récent dont l'étude et l'approfondissement prend tout son sens dans le domaine de la périnatalité.

Ce microbiote, unique à tout un chacun telle une empreinte, se constitue au moment de la naissance et dans les premières années de vie. En effet, le fœtus, durant ses neuf mois de vie in-utéro, vit dans un environnement protégé par la sphère de l'amnios où il est a priori exempt de tout microbe (Tortora et al., 2012). Lors de la naissance, le nouveau-né va devoir s'adapter à un nouvel environnement et va pour la première fois entrer en contact avec l'ensemble des microorganismes présents dans notre environnement et sur notre corps. Les découvertes récentes tendent à démontrer que l'ensemencement par les microorganismes, couramment appelé colonisation bactérienne, joue un rôle majeur dans la vie future de l'enfant (Clemente, Ursell, Wegener Parfrey, & Knight, 2012). Tout au long de la vie, ce microbiote évolue sous l'influence de facteurs chimiques et physiques tels que le pH, la température, ou l'alimentation (Tortora et al., 2012).

Afin d'étayer notre sujet, nous développerons le cheminement qui nous permet de constituer notre question de recherche. Nous attacherons une attention toute particulière à la définition de notre cadre de référence, la dimension éthique et notre méthodologie de recherche d'étude. Nous ferons par la suite une analyse de la littérature recueillie afin d'aboutir à une discussion reprenant les résultats les plus importants. Enfin nous émettrons des perspectives pour la pratique sage-femme.

2 QUESTIONNEMENT PROFESSIONNEL

Au vu des interrogations suscitées par ce film et du côté novateur de ce sujet, nous avons souhaité approfondir notre questionnement par la recherche d'articles et d'informations autour de ce thème. Nous avons trouvé de nombreuses références quant aux facteurs d'influence de la formation du microbiote et son impact sur la santé à court, moyen et long terme. En effet, Marques et al. (2010), qui se penchent sur le microbiote intestinal, résumant l'ensemble de ces interactions dans l'illustration ci-dessous :



Tiré de Marques et al., 2010, p. 151

Ainsi, nous remarquons que les pratiques réalisées lors de l'accouchement et en post-partum pourraient influencer la constitution du microbiote.

A l'heure actuelle les pratiques évoluent de façon régulière et ont pour but de diminuer toujours plus la morbidité et la mortalité maternelle et néonatale. Dans cette lignée, les objectifs du millénaire pour le développement ont eu un impact majeur sur la mortalité maternelle et néonatale à court terme (Organisation mondiale de la santé [OMS], 2011, 2015b), mais ces indicateurs de santé ne sont que peu axés sur le moyen et long terme.

Les pays industrialisés notamment, de par leurs politiques de santé, influencent les institutions sanitaires qui renouvellent leurs protocoles au regard des découvertes scientifiques et des études. Ainsi, nous pouvons rencontrer des pratiques concernant la désinfection de la vulve avant ou pendant l'accouchement, le séchage du nouveau-né, le peau-à-peau, le premier bain ou encore l'allaitement, qui

peuvent toutes avoir un impact sur la colonisation bactérienne initiale du nouveau-né (Gremmo-Feger, 2006).

Bien que non recommandée par la World Health Organization [WHO] (2015), la désinfection vulvaire est une pratique encore systématiquement rencontrée sans protocole précis établi dans les établissements de soins. Son but serait de limiter le risque infectieux pour la mère et pour l'enfant lors de l'accouchement. Le risque infectieux maternel est lié aux portes d'entrée : lésions périnéales, plaie placentaire et se situerait donc plutôt après l'accouchement. Quant au nouveau-né, le risque infectieux principal est celui lié au streptocoque B ou à une infection liée à une rupture prématurée des membranes. Dans ces cas-là, une antibioprofylaxie est mise en place et ne peut être remise en cause car le rapport bénéfice/risque est largement démontré. La désinfection vulvaire serait, elle, d'un très faible intérêt dans ces cas de risques infectieux pour le fœtus (WHO, 2015). Ces éléments questionnent le bénéfice de la désinfection vulvaire lors de l'expulsion en rapport au risque d'altération du microbiote de la filière génitale et donc de la colonisation bactérienne du nouveau-né.

Depuis quelques années, le peau-à-peau est devenu un incontournable dans la régulation de la température du nouveau-né dans les premières heures de vie et dans la création du lien entre la mère, le père et leur enfant (Gremmo-Feger, 2006). Ceci contribue au développement du microbiote (Nagata et al., 2012), mais cette raison n'est jamais évoquée pour argumenter le peau-à-peau auprès des équipes et des couples, certainement de par l'aspect nouveau de cette thématique.

Parallèlement, le premier bain du nouveau-né n'est plus réalisé dans les toutes premières heures de vie en salle de naissance. Ce changement s'est fait dans le but de préserver la barrière protectrice du vernix caseosa mais également d'éviter le risque d'hypothermie induit par le bain (OMS, 1997b). Il est intéressant de remarquer que ces nouvelles recommandations ont été mises en place dans le but précis de favoriser la régulation thermique alors qu'elles seraient également bénéfiques dans le processus d'établissement du microbiote. En effet, cette pratique permettrait de conserver l'ensemencement par les microorganismes de la filière vaginale.

Par ailleurs, l'alimentation par le lait maternel ou le lait artificiel serait corrélée à un microbiote intestinal différent. De plus, l'oligosaccharide présent dans le lait maternel aurait une interaction avec certaines bactéries intestinales jouant ainsi un rôle dans la digestion alimentaire et la constitution du microbiote intestinal (Institute of Medicine of the National Academies, 2013).

Enfin, la césarienne aurait une influence notable car la colonisation du nouveau-né se fait par le premier contact avec la flore cutanée et non la flore vaginale qui entre habituellement en jeu en premier lors d'un accouchement par voie basse (Biasucci, Benenati, Morelli, Bessi, & Boehm, 2008). Les microorganismes composant la flore cutanée sont différents de ceux rencontrés dans la flore vaginale, et dans le cas d'une naissance par césarienne, le microbiote du nouveau-né serait moins diversifié et la colonisation serait plus tardive et plus lente (Gaudin, 2015). La césarienne entre en jeu lorsque

l'accouchement par voie basse est compromis ; elle peut être réalisée de façon programmée ou dans l'urgence et permet de conserver ou de rétablir la santé materno-fœtale. Il arrive cependant que la césarienne soit réalisée sur demande de la femme et/ou du couple sans indication médicale. Cet aspect-là questionne les informations qui sont délivrées au grand public et notamment aux femmes enceintes sur les risques et conséquences d'une césarienne, qui reste avant tout une intervention chirurgicale.

D'après l'OMS, la réduction de la mortalité maternelle n'est pas démontrée lorsque le taux de césariennes pratiquées dépasse 15% (2015a). En Suisse, dans les nouvelles recommandations publiées par la Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique [SSGO], le taux d'accouchement par césarienne aurait doublé en 30 ans atteignant 32% et « entre 70 et 90% des césariennes primaires sont réalisées sur la base d'indications relatives » (2015, p. 1).

Ainsi, au travers de nos lectures, de nos recherches et de nos expériences personnelles, nous pouvons constater, que le sujet de la colonisation bactérienne du nouveau-né à la naissance et surtout de ce que pourrait être son impact sur le long terme n'est que peu connu des professionnels et du grand public. D'autre part, nous remarquons que certaines évolutions dans les pratiques permettent de promouvoir cette colonisation bactérienne et le bon établissement de ce microbiote, mais ce fait n'est pas argumenté dans ces changements.

En tant que futures sages-femmes, nous avons une certaine influence sur ces facteurs de par les gestes que nous pratiquons et sur les positionnements que nous adoptons dans le cadre de choix et de conduites à tenir dans la prise en charge des femmes. Notre rôle professionnel vise à défendre les intérêts de la femme, du couple et de l'enfant à naître (International Confederation of Midwives [ICM], 2008). Il est donc de notre devoir de promouvoir l'évolution des pratiques dans un but d'améliorer la santé materno-fœtale et infantile. Si le développement du microbiote apparaît désormais comme essentiel pour la vie future de l'enfant, alors nous devons en être informés et nous impliquer dans ces changements à venir. Ainsi, face à un sujet aussi novateur, nous pensons qu'il est important de mobiliser l'ensemble des compétences sage-femme afin de pouvoir construire des savoirs fondés sur des sources fiables et donc de pouvoir contribuer à faire évoluer les pratiques.

Selon Tortora et al. (2012), nous sommes peut-être à l'orée de nouvelles découvertes qui pourraient bousculer les conceptions sur le microbiote et son interaction avec l'organisme. Ainsi, quel message doit-on véhiculer afin de garantir la sécurité des femmes et des nouveau-nés sur le court, moyen et long terme ? Car si toutes ces actions sont réalisées dans le but de promouvoir la santé en période périnatale, quelles sont leurs conséquences à long terme ? Et inversement, doit-on mettre en jeu la morbidité périnatale pour privilégier une bonne santé future ? Par ailleurs, si différents facteurs sont responsables de la formation retardée du microbiote avec des conséquences à long terme, comment en tenir compte ? Comment l'intégrer dans les esprits des soignants et des établissements de santé ? Les données sont-elles suffisantes aujourd'hui ?

Les données récentes liées au microbiote doivent être appuyées, diffusées puis intégrées par les équipes de soins avant qu'un changement ne s'opère et cela peut prendre de nombreuses années. Ces messages qui sont véhiculés doivent aussi l'être auprès du grand public afin que les personnes qui sont susceptibles de recevoir les soins se sentent en confiance dans ces nouvelles pratiques. Pour cela, il est nécessaire que le soignant se sente lui-même en sécurité.

Il est donc important de faire le point sur les connaissances actuelles sur le sujet afin de savoir où le corps médical se situe face à ces nouveautés et d'envisager les impacts sur la pratique obstétricale.

3 CADRE DE REFERENCE

Afin de contextualiser notre travail, nous avons besoin de poser un cadre de référence. En premier lieu, nous définirons les termes essentiels à la compréhension de notre sujet, nous permettant de formuler notre question de recherche. Puis dans un second temps, nous nous attacherons à développer les concepts clés de notre thématique.

3.1 Le microbiome

Nous avons fait le choix de définir brièvement le terme de microbiome afin d'étayer sa compréhension et sa différenciation du microbiote.

Le microbiome se définit par l'« ensemble de communautés microbiennes vivant sur et dans l'humain et leurs interactions fonctionnelles avec l'organisme humain ; désigne aussi l'ensemble des génomes appartenant aux microorganismes présents sur et dans l'humain » (Tortora et al., 2012, p. G-10). Il constitue donc un écosystème complexe qui joue un rôle dans l'homéostasie et le maintien de la santé.

Nous avons pu constater que la frontière entre les termes microbiome et microbiote est parfois mal définie et que de nombreux auteurs utilisent régulièrement l'un indifféremment de l'autre. Il semblerait donc que le microbiome corresponde à l'ensemble des génomes du microbiote.

3.2 Le microbiote

Selon Filleron et Jumas-Bilak (2015) :

Le microbiote (du grec mikros : petit et bios : vie) désigne les espèces microscopiques qui prédominent et/ou sont durablement adaptées à la surface et à l'intérieur d'un organisme vivant. Microbiote dérive de l'anglais microbiota et remplace aujourd'hui les termes désuets de flore microbienne ou de microflore (p. 27).

On estime à 10^{13} les cellules somatiques présentes sur le corps d'un adulte et 10^{14} ses cellules microbiennes. Il est donc intéressant de constater qu'il y aurait dix fois plus de cellules microbiennes que de cellules humaines. Cette flore s'adapte aux conditions de vie des différentes parties de notre corps (peau, nez, bouche, oreilles, voies respiratoires, voies uro-génitales et tube digestif) (Tortora et al., 2012). Selon Mokni et Abdelhak (2014), le fœtus et son environnement sont stériles et la colonisation bactérienne commence seulement après la naissance. Cette théorie est très souvent retrouvée. Néanmoins, certains auteurs suggèrent que le méconium des enfants nés à terme ne serait pas stérile et que la colonisation du tractus digestif pourrait déjà débuter in utero (Hansen et al., 2015 ; Jiménez et al., 2008).

3.2.1 Nomenclature des bactéries

Les bactéries font partie des espèces vivantes hiérarchisées suivant une taxonomie bien spécifique. Cette taxonomie est d'autant plus complexe que le nombre de bactéries est important. Cette classification est détaillée dans le tableau ci-dessous qui décrit les bactéries principales que nous évoquerons dans notre travail:

Taxon	Exemple			
Domaine	<i>Bacteria</i>	<i>Bacteria</i>	<i>Bacteria</i>	<i>Bacteria</i>
Phylum	<i>Proteobacteria</i>	<i>Firmicutes</i>	<i>Actinobacteria</i>	<i>Bacteroidetes</i>
Classe	<i>Gammaproteobacteria</i>	<i>Clostridia</i>	<i>Actinobacteridae</i>	<i>Bacteroidetes</i>
Ordre	<i>Enterobacteriales</i>	<i>Clostridiales</i>	<i>Bifidobacteriales</i>	<i>Bacteroidales</i>
Famille	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Clostridiaceae</i>	<i>Bifidobacteriaceae</i>	<i>Bacteroidaceae</i>
Genre	<i>Escherichia</i>	<i>Clostridium</i>	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Bacteroides</i>
Espèce	<i>Escherichia coli</i>	<i>Clostridium difficile</i>	<i>Bifidobacterium infantis</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>

La classification détaillée des bactéries est présentée en annexe [ANNEXE I].

3.2.2 Identification des bactéries

Selon Cinquin, comme évoqué précédemment, de très nombreuses bactéries sont présentes chez l'homme et notamment dans le tractus intestinal. A ce jour, toutes les populations existantes n'ont pas encore pu être détectées. Avant l'apparition de nouvelles techniques il y a une trentaine d'années, les bactéries étaient analysées par mise en culture. Cette méthode présentait certaines limites. En effet, de nombreuses bactéries intestinales, par leur caractère anaérobie, ne pouvaient se développer en milieu de culture. Une partie seulement de l'écosystème digestif pouvait donc être analysée ce qui rendait difficile l'obtention de résultats probants. Puis les techniques moléculaires sont apparues et notamment le séquençage de l'Acide DésoxyriboNucléique [ADN]. Cela a permis de classer les bactéries selon la séquence d'un gène et d'établir des liens phylogénétiques entre les espèces. La macromolécule Acide RiboNucléique ribosomique 16S [ARN 16S] est généralement celle qui est étudiée avec son ADN correspondant car elle est présente dans toutes les bactéries et a le même rôle dans tous les organismes. Elle est constituée de régions conservées permettant d'établir des relations entre des groupes de bactéries, et de régions hypervariables qui informent sur le genre ou l'espèce de la bactérie. L'association de ces deux régions a permis de constituer une base de données importante et ainsi de développer les connaissances sur l'écosystème digestif (2005).

Le séquençage d'ADN consiste à déterminer une séquence de nucléotides dans un fragment d'ADN (Tortora et al., 2012).

3.2.3 Microbiote normal

Selon Tortora et al., c'est l'« ensemble des microorganismes qui colonisent un hôte sans provoquer de maladies; aussi (anciennement) appelé flore microbienne normale » (2012, p. G-10). Grâce à la compétition entre les microbes, la croissance de ceux nuisibles à la santé de l'hôte est limitée. Ce phénomène est appelé antagonisme microbien. Il permet donc au microbiote normal d'éviter la croissance des microbes pathogènes en influant sur les conditions ambiantes tel que le pH ou la quantité d'oxygène et en produisant des substances susceptibles de leur nuire. Lorsque ce microbiote normal est perturbé (par des antibiotiques ou une hygiène excessive par exemple), les agents pathogènes peuvent prendre le dessus (Tortora et al., 2012). Le microbiote normal a donc un rôle majeur de protection envers des agents pathogènes potentiels. Les différentes souches bactériennes sollicitent la réponse immunitaire humorale, activent la résistance de l'hôte et modulent sa réponse immunitaire (Fanaro, Chierici, Guerrini, & Vigi, 2003). L'établissement du microbiote est un processus qui se fait dans le temps même si celui-ci n'est pas précisément défini. Selon Wopereis, Oozeer, Knipping, Belzer et Knol (2014), les 1000 premiers jours de vie sont ceux où le corps répond et s'adapte aux premiers stimuli.

3.2.4 Microbiote intestinal

3.2.4.1 Définition

Le microbiote intestinal constitue l'ensemble des microorganismes qui colonisent l'intestin ; bien que ces microorganismes soient relativement peu présents sur la muqueuse gastrique très acide, ils sont environ 100.000 milliards au niveau du côlon (Bicodex, 2015 ; Tortora et al., 2012). Ainsi, il est principalement composé de bactéries mais également d'autres microorganismes tels que les virus, les champignons et les archées (Landman & Quévrain, 2016).

3.2.4.2 Rôle

La colonisation bactérienne aurait un impact sur le microbiote futur de l'adulte (Butel, 2014). De ce fait, une altération ou acquisition tardive du microbiote intestinal peut retarder la maturation immunitaire (Adlerberth & Wold, 2009).

Landman et Quévrain (2016) définissent plusieurs rôles du microbiote intestinal. Ils décrivent tout d'abord une fonction immunitaire et fonction barrière par la production de bactériocines et la stimulation d'immunoglobulines A et de lymphocytes T limitant la prolifération des bactéries pathogènes. Le microbiote a également un rôle métabolique, en transformant les substrats amenés par l'alimentation en source d'énergie pour les bactéries et en production de métabolites utilisés par l'hôte. Ainsi, il participe au métabolisme des glucides, gaz, protéines et lipides (Landman & Quévrain, 2016) et est responsable de la production de vitamines comme la vitamine K ou B (Tortora et al., 2012). Certaines bactéries sont

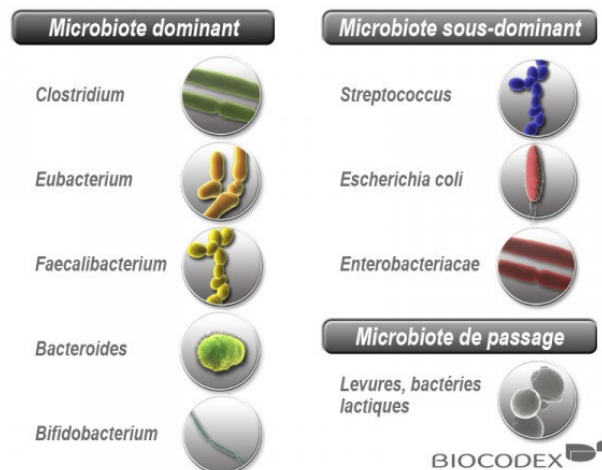
reconnues pour avoir ce rôle comme les *Bifidobacterium*, et les *Bacteroides*, qui participent au métabolisme des glucides (Vaishampayan et al., 2010), mais c'est surtout l'interaction entre toutes ces bactéries qui est importante dans l'organisme humain.

3.2.4.3 Les microorganismes de l'intestin :

Les microorganismes anaérobies strictes représentent plus de 99% des bactéries présentes dans le microbiote intestinal (Biodex, 2015 ; Nauciel, 2000 ; Tortora et al., 2012) et constituent donc le microbiote dominant.

Selon Tortora et al. (2012), les principaux microorganismes présents dans l'intestin sont : *Escherichia coli*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Candida*, *Streptococcus* groupe D.

Selon Biodex (2015) et Corthier (2012), le microbiote dominant est réparti en trois grandes familles phylogénétiques : les *Firmicutes*, les *Bacteroidetes* et les *Actinobacteria*. Le microbiote sous-dominant est constitué de bactéries anaérobies facultatives moins répandues. Il existe enfin un microbiote de passage ou transitoire composé de bactéries lactiques et levures. Cette constitution est résumée dans l'image ci-dessous :



Tiré de Biodex, 2015

3.2.4.4 Microorganismes opportunistes

Ce sont des organismes qui dans leur milieu normal ne sont pas nuisibles mais peuvent le devenir lorsqu'ils colonisent d'autres organes. Ils deviennent pathogènes soit parce que les conditions de vie sont très différentes, soit parce que leur hôte est affaibli. C'est le cas de *Escherichia coli* qui, hors du gros intestin peut causer des infections telle qu'une infection urinaire s'il migre dans la vessie (Nauciel, 2000 ; Tortora et al., 2012). De même, lorsque le microbiote normal est réduit, le *Clostridium difficile*

peut être responsable d'infections intestinales multiples. En effet, cette bactérie est souvent en cause dans les diarrhées, notamment après traitement antibiotique (Fanaro et al., 2003 ; Nauciel, 2000). Elle peut alors libérer des toxines (A et B) provoquant la destruction de nombreuses cellules de la muqueuse intestinale (Bicodex, 2015 ; Nauciel, 2000 ; Tortora et al., 2012).

Depuis quelques années, on soupçonne que le microbiote humain n'est pas étranger à l'apparition ou à l'aggravation de certains problèmes de santé chroniques comme les maladies auto-immunes - par exemple les maladies inflammatoires de l'intestin (les maladies de Crohn), l'arthrite inflammatoire et le psoriasis - ou encore les allergies et les intolérances alimentaires, le diabète, voire l'obésité et le cancer. Des données récentes indiqueraient une association possible entre les perturbations du microbiote humain et certaines modifications neurologiques et comportementales (Tortora et al., 2012, p. 231).

3.3 Le nouveau-né sain

Pour ce travail, nous avons décidé de nous axer sur le nouveau-né sain car le nouveau-né malade ou prématuré implique potentiellement de nouveaux facteurs dans l'établissement du microbiote (durée d'hospitalisation, interventions soignantes).

Le nouveau-né est un « enfant qui a moins de 28 jours » (OMS, 2015c). Il est considéré à terme lorsqu'il est né au-delà de 37 semaines d'aménorrhée (Haute autorité de santé [HAS], 2014).

L'épreuve de la naissance « est l'ensemble des phénomènes qui n'interviendraient pas si la vie intra-utérine se poursuivait. L'épreuve de la naissance normale comporte des dimensions biologique psychologique et symbolique » (Gold, Blond, Lionnet, & De Montgolfier, 2009, p. 10). En effet, ce phénomène implique que l'enfant doive s'adapter au niveau de la respiration, la circulation, la thermorégulation et l'équilibre glycémique. Cette adaptation est cotée grâce au score d'APGAR qui doit être supérieur à 7/10 à une et cinq minutes de vie. La santé du nouveau-né est évaluée par l'absence de malformations à la naissance et par un poids devant être situé entre le 10^{ème} et le 90^{ème} percentile (Gold et al., 2009).

D'autre part, Holmes (2010) décrit les signes d'une transition normale : le nouveau-né respire de manière adéquate dans les 90 secondes, il rosit rapidement, son rythme cardiaque se situe entre 120 et 150 battements par minute [bpm]. De plus, Perlman et al. (2010) définissent dans leurs recommandations le nouveau-né comme sain lorsque la réponse est "oui" aux trois questions : est-il à terme ? Crie-t-il ou respire-t-il ? A-t-il un bon tonus ?

Ainsi, au vu de ses différents éléments et du fait qu'il n'existe pas de définitions consensuelles, nous retenons qu'un nouveau-né sain à terme est un enfant de moins de 28 jours né au-delà de 37 semaines d'aménorrhée ne présentant pas de pathologies détectées à la naissance et dont le premier status est dans

les normes. Pour finir, les enfants de mères présentant des pathologies seront considérés comme sains si la pathologie n'a pas eu d'impact sur le fœtus et est stabilisée, suivie et traitée.

3.4 Question de Recherche

Dans ce travail, nous avons le souhait de nous centrer autour du nouveau-né sain à terme car cela fait partie du quotidien de la sage-femme dans les situations physiologiques que nous allons majoritairement rencontrer. De plus, cette période étant le début de la vie, il semble logique de l'intégrer dans la question de recherche.

Ainsi, au vu de l'ensemble des lectures que nous avons pu effectuer et de notre questionnaire, nous pouvons remarquer que la thématique du microbiote prend toute sa place dans notre société et est au cœur des recherches scientifiques actuelles de par son potentiel impact sur l'avenir. Somme toute, nos réflexions nous amènent à la question de recherche suivante :

Quelles sont les connaissances actuelles concernant les facteurs pouvant influencer l'établissement du microbiote intestinal du nouveau-né sain à terme ? Au regard de celles-ci, quelles sont les perspectives à envisager dans la pratique sage-femme ?

3.5 Les concepts

3.5.1 Prévention et promotion de la santé

La prévention et la promotion de la santé sont deux concepts étroitement liés.

La charte d'Ottawa définit la promotion de la santé comme « le processus qui confère aux populations les moyens d'assurer un plus grand contrôle sur leur propre santé et d'améliorer celle-ci » (OMS, 1986, p. 1). C'est une branche de la santé publique qui vise à offrir à tout un chacun l'accès aux soins, de façon équitable et juste.

Cette approche prend tout son sens dans notre thématique qui vise un impact sur le moyen et long terme et sur l'état de santé des populations.

L'ICM, dans son code de déontologie, appuie ce rôle de promotrice de la santé de la sage-femme pour les femmes et leurs familles tout au long de leur vie (2008).

Etre dans une démarche de promotion de la santé revient à agir sur les déterminants de la santé comme décrit dans la déclaration de Jakarta (OMS, 1997a) et cet aspect-là est en lien avec notre sujet, puisque la colonisation bactérienne serait dépendante de nombreux facteurs extrinsèques sur lesquels, nous sages-femmes, pouvons potentiellement agir.

La prévention, elle, est une approche ayant un objectif spécifique ; définie par Bouchet, comme étant l' « ensemble des mesures visant à éviter, à réduire le nombre et la gravité des maladies et des accidents » (2000, p. 6). Trois types de prévention existent: les préventions primaire, secondaire et tertiaire (Kozier, Erb, Berman, & Snyder, 2005). Celles qui concernent plus particulièrement notre sujet sont la prévention primaire, d'une part, ayant pour but d' «éviter l'apparition ou diminuer l'incidence (les nouveaux cas) des maladies et accidents » et secondaire, d'autre part qui vise à « réduire le développement, diminuer la prévalence des maladies et accidents » (Bouchet, 2000, p. 8).

Le thème de notre travail s'inscrit dans le domaine de la prévention et promotion de la santé puisque l'établissement du microbiote pourrait avoir un impact sur la santé des individus à moyen et long terme. Nous avons donc pour but de rechercher les potentiels facteurs d'influence sur l'établissement du microbiote à la naissance, dans la perspective de proposer et promouvoir des facteurs protecteurs de la santé. En effet, toute action que nous serions susceptibles de réaliser à la naissance de l'enfant en lien avec la colonisation bactérienne pourrait potentiellement avoir des répercussions sur sa santé future.

3.5.2 Knowledge Transfer

Ce concept pourrait être traduit littéralement par le "Transfert de connaissances". Il se définit comme « l'ensemble des activités et des mécanismes d'interactions favorisant la diffusion, l'adoption et l'appropriation des connaissances les plus à jour possible en vue de leur utilisation dans la pratique professionnelle et dans l'exercice de la gestion en matière de santé» (Institut national de santé publique du Québec, 2009, p. 7).

C'est un processus visant les échanges entre le milieu de la recherche et celui du terrain. Il articule les preuves, l'expertise des professionnels de terrain pour appliquer ces preuves, et les caractéristiques et besoins des personnes qui vont bénéficier de l'intervention, mais également le contexte et l'environnement. (Cambon & Alla, 2013).

Dans notre sujet de travail de Bachelor, cela consiste à transposer, dans notre pratique quotidienne, ces nouvelles découvertes à la population des femmes enceintes et des nouveau-nés tout en tenant compte du contexte et de l'environnement dans lesquels ces femmes et enfants sont pris en charge (plateau technique, médicalisation...).

Cette approche permet de contribuer à une meilleure performance dans les entreprises (Argote & Ingram, 2000). Dans le milieu de la santé, cela permettrait une meilleure prise en charge des patients et donc des issues à court, moyen et long terme plus favorables aux personnes soignées.

Ainsi, le Knowledge Transfer s'applique en différentes étapes. En premier lieu par l'innovation qui provient des résultats probants de la recherche. Puis par sa diffusion, d'abord de façon informelle auprès des professionnels et du public à travers internet notamment, ensuite de façon plus formelle et planifiée par dissémination. L'étape suivante est l'adoption selon les motivations, besoins, valeurs, buts,

compétences, moyens d'apprentissage et réseau social de chacun. Vient ensuite l'assimilation progressive chez les professionnels qui est un processus complexe. Enfin, la dernière étape est la mise en œuvre par la prise de décision et la mise en pratique par les dirigeants. Cette dernière développe les différentes ressources des professionnels, la communication et la collaboration (Greenhalgh, Robert, Macfarlane, Bate & Kyriakidou, 2004).

La formation que nous suivons, de niveau Haute Ecole de Santé [HES], nous permet d'être totalement actrices dans ce processus de Knowledge Transfer par la possibilité d'explorer, de comprendre les nouvelles découvertes et de participer à leur diffusion et mise en œuvre.

3.5.3 Santé

La santé désigne « un état de complet bien-être physique, mental et social et ne consiste pas seulement en l'absence de maladie ou d'infirmité » (OMS, 1946, p. 1). Cette définition « exprime un idéal qui devrait être le but de toutes les activités de développement de la santé. Dans la médecine et dans la recherche, la santé est souvent comprise comme l'absence d'une maladie ou d'un trouble diagnostiqué» (Banque de données en santé publique [BDSP], 2015). A l'heure actuelle, nous nous trouvons dans un mouvement de prise de conscience collective de l'importance de la santé et de son maintien. Ainsi, nous notons au fil du temps l'apparition et le développement de concepts tels que la prévention et la promotion pour la santé définis précédemment. De plus, depuis les années 60, se développe également, le "healthisme" ou "santéisme", qui est un courant idéologique dans lequel les individus placent l'intérêt pour leur santé et leur bien-être comme une préoccupation prépondérante et cherchent donc à prendre eux-mêmes des décisions favorables à leur santé (Greenhalgh & Wessely, 2004).

Le concept de santé nous paraît important dans notre travail puisque l'établissement du microbiote pourrait impacter l'état de santé. De plus, un regard sur les connaissances actuelles autour du microbiote pourrait, à long terme, permettre aux professionnels de santé, comme aux individus, d'être en mesure de prendre des décisions dans la périnatalité qui pourraient avoir un impact à court, moyen et long terme sur la santé.

Le début de la vie est une période sensible pour la santé de l'individu à long terme. A ce sujet une nouvelle science est en train d'émerger depuis plusieurs années. Il s'agit de l'épigénétique qui correspond à l'étude des changements héréditaires dans l'expression des gènes (Dahlen et al., 2013). Selon Dahlen et al. (2013) et U. Simeoni (Professeur ordinaire, pédiatre, CHUV, Lausanne, communication personnelle [Présentation PowerPoint], 1 mars 2016), l'épigénome subirait des remodelages dès la vie in utero dont les facteurs seraient notamment environnementaux. U. Simeoni (Professeur ordinaire, pédiatre, CHUV, Lausanne, communication personnelle [Présentation PowerPoint], 1 mars 2016) évoque même une influence avant la conception. L'état de santé à l'âge adulte serait donc en partie déterminé par l'épigénome néonatal voire fœtal.

4 DIMENSION ETHIQUE

4.1 Historique de l'éthique dans la recherche scientifique

Les considérations juridiques de l'éthique et de la morale ont grandement évolué suite au procès de Nuremberg en 1947 qui jugeait des médecins responsables d'expériences médicales sur les détenus des camps de concentration nazis. Ces expériences n'étaient pas conduites dans le respect de la dignité humaine. Cela a permis à des règles régissant la recherche et les expériences faites sur des humains de voir le jour à travers le code de Nuremberg (Halioua, 2010 ; Fortin, 2010). L'Association Médicale Mondiale [AMM] s'est appuyée sur ce code, ayant une valeur juridique essentiellement, pour rédiger la déclaration d'Helsinki en juin 1964 qui sert depuis de référence mondiale en matière d'éthique (Fortin, 2010).

4.2 Les principes fondamentaux de l'éthique

Selon l'Académie Suisse des sciences, « la recherche scientifique repose à la fois sur le développement et sur l'échange du savoir. La véracité, l'esprit d'ouverture, l'autodiscipline, un jugement autocritique et la réflexion éthique sont les composantes indispensables d'un comportement intègre sur le plan scientifique » (2008, p. 10).

Ainsi, la question du respect de l'éthique dans le domaine de la santé et de la recherche en santé est inévitable et fait appel à trois principes, l'autonomie, la bienfaisance et la justice définis par l'Académie suisse des sciences médicales (2015) :

L'autonomie des personnes : les individus sont considérés comme étant capables de prendre eux-mêmes les décisions les concernant. Cela implique que les participants à des études aient consenti de façon libre et aient reçu des informations complètes sur l'étude à laquelle ils participent. Il est ajouté que les informations transmises doivent être comprises par la personne. Ce principe a des dispositions particulières concernant les personnes sans capacités de jugement, notamment les nouveau-nés, qui ne peuvent consentir. Dans ces cas, le consentement écrit des représentants légaux est requis.

La bienfaisance : l'objectif est de « veiller au bien-être des personnes » (p. 15). Il s'agit d'éviter les préjudices, de limiter les risques (non-malfaisance) et de rendre maximal le bénéfice. Cependant, dans la recherche il est parfois nécessaire d'exposer les personnes à un risque, qui doit être acceptable, pour en trouver le bénéfice potentiel. Les bénéfices pour les individus et/ou la société doivent être supérieurs aux risques potentiels. Les interventions réalisées dans la recherche se doivent d'être sûres et il est nécessaire qu'elles aient un impact positif sur la population ou sur les pratiques professionnelles.

La justice : Cela implique que chaque participant soit considéré de manière égale malgré des différences potentielles considérables entre eux. Les inconvénients, risques, avantages et bénéfices doivent être répartis de la façon la plus équitable possible. Cette considération égalitaire des individus doit prendre en compte la diversité des populations au sens culturel, psychique et socio-économique notamment.

4.3 L'éthique en regard de notre travail

Ainsi, la place de l'éthique dans la recherche est fondamentale. Afin de nous inscrire dans cette démarche scientifique et d'être garantes de l'éthique dans le cadre de ce travail de Bachelor, nous serons attentives à certains éléments. En premier lieu, nous vérifierons que l'étude suive ces principes et que le projet de recherche ait été soumis à un comité d'éthique. Ainsi, ce comité vérifie la pertinence du sujet, le respect des exigences scientifiques, mais également le respect des participants, par la confidentialité, l'information et la protection. Nous veillerons donc à vérifier que les études analysées aient été soumises à une commission dédiée. Nous serons attentives à l'information donnée aux participants. De plus, notre recherche portant sur les nouveau-nés sains à terme, nous veillerons à ce que dans chaque étude de notre revue de littérature, le consentement parental ait correctement été recueilli et respecte les mesures éthiques applicables à la recherche sur les mineurs.

Nous prendrons note de la présence explicite ou implicite de conflits d'intérêts.

Notre problématique s'oriente plutôt vers des études observationnelles. De ce fait, les résultats de ces études bénéficient à la société de façon générale. A contrario, très peu de risques sont inhérents à ces études puisqu'il n'y a pas d'intervention. Les bénéfices ne seront pas observés immédiatement mais plutôt à moyen et long terme.

Lors de notre travail et de nos recherches d'articles, nous veillerons, afin d'être le plus objectives possible, à recueillir des études amenant des éclairages variés et nuancés au regard de la question de recherche.

Nous veillerons également à respecter les droits d'auteurs des différentes sources utilisées pour notre travail, et à rester fidèles aux propos tenus en ne faisant place à aucune surinterprétation ni jugement de valeur.

5 METHODE : REVUE DE LITTERATURE

Le but de notre travail de Bachelor est notamment de réaliser un état des lieux des connaissances actuelles autour du microbiote et des pratiques autour de la naissance. Nous allons donc chercher à établir des liens entre différentes variables, ce qui est le fondement de la recherche quantitative comme le définit Fortin (2010). Au vu de notre sujet, notre recherche va principalement nous mener vers des études quantitatives observationnelles. A l'heure actuelle, les recherches s'orientent dans une démarche de compréhension du microbiote, de son rôle, de ses facteurs d'influence et de leur impact et rarement vers une démarche d'intervention ou d'essais cliniques. De plus, notre question de recherche nous oriente plutôt vers l'observation des facteurs d'influence du microbiote.

5.1 Champs disciplinaires

5.1.1 Midwifery

Le Larousse définit la science comme la « manière habile de mettre en œuvre des connaissances acquises dans une technique » (2015b).

Selon l'ICM (2011), la sage-femme est une professionnelle de santé qui promulgue conseils et soins lors de la grossesse, de l'accouchement et dans le post-partum, à la femme et au nouveau-né. Ces soins passent par des mesures préventives ayant pour but de favoriser la bonne santé de la mère et du nouveau-né et plus largement de la famille.

Page définit le métier de sage-femme comme « l'assistance aux femmes au moment de l'accouchement : elle assure des soins compétents et sûrs, tout en reconnaissant les aspects physiques, émotionnels et spirituels du processus de la naissance» (2004, p. XIX).

Pour s'inscrire dans le champ de la Midwifery, la sage-femme met en œuvre plusieurs compétences qui sont étroitement liées les unes aux autres. Ainsi, son quotidien mêle expertise, communication, collaboration, management, promotion de la santé, formation et professionnalisme. Ces rôles sont définis par la Haute Ecole de Santé Vaud [HESAV] (n.d.). Le rôle d'experte permet aux sages-femmes de prendre des décisions à travers leur jugement clinique. La communication se retrouve dans la compétence des sages-femmes à transmettre des informations de façon claire et à établir un lien de confiance avec les femmes et couples qu'elles accompagnent. Le métier de sage-femme demande à travailler dans une étroite collaboration interdisciplinaire. Parallèlement, les sages-femmes contribuent efficacement à l'organisation des soins en exerçant leur leadership. Elles accompagnent les femmes, couples et familles afin de promouvoir leur bonne santé. Tout au long de leur carrière, les sages-femmes développent leurs savoirs et leur capacité réflexive à travers l'utilisation des données issues de la

recherche mais également grâce à leur expérience. Les sages-femmes s'engagent dans leurs prises en charge en respectant la déontologie et en prenant en compte les considérations éthiques (HESAV, n.d.).

5.1.2 Santé Publique

Le rôle de promotion de la santé et de prévention s'inscrit dans une démarche de santé publique. L'OMS (1952), définit la santé publique comme « la science et l'art de prévenir les maladies, de prolonger la vie, et d'améliorer la santé et la vitalité mentales et physiques des individus » (p. 6). Il existe maintenant une notion de nouvelle santé publique qui « repose sur une meilleure compréhension de la façon dont les styles de vie et les conditions de vie déterminent la santé » (BDSP, 2015). Ainsi, la santé publique est à la fois une institution, une discipline et une pratique qui repose sur le fait de réaliser des actions sociales, politiques, organisationnelles destinées à améliorer la santé des populations. Cela inclut donc toutes les actions en lien avec la promotion de la santé, notamment par la mise en valeur des facteurs protecteurs et la prévention des maladies (BDSP, 2015).

5.1.3 Microbiologie

La microbiologie est définie comme l'« ensemble des disciplines biologiques (bactériologie, mycologie, virologie) qui s'occupe des microorganismes » (Larousse, 2015a). « Les microorganismes comprennent les bactéries, les mycètes, les protozoaires, les algues microscopiques ainsi que les virus. Le terme microbe est vieilli au sens de "microorganisme" et désigne plus spécifiquement les microorganismes pathogènes » (Office québécois de la langue française, 2015).

On a tendance à associer ces petits organismes seulement aux grandes maladies comme le Sida, au rhume et à la grippe ou à certains désagréments communs tels que les aliments gâtés. Cependant, la majorité des microorganismes jouent un rôle indispensable dans le bien-être des habitants de la Terre en participant au maintien de l'équilibre écologique entre les organismes vivants et les composants chimiques dans l'environnement. (Tortora et al., 2012, p.3).

« La microbiologie médicale est l'étude des micro-organismes pathogènes pour l'homme. Elle a pour principal objectif le diagnostic spécifique des infections, mais embrasse également l'épidémiologie, la pathogénèse, le traitement et la prévention des maladies infectieuses » (Hart & Shears, 1996, p. iv).

Dans notre travail, les études que nous analysons se situent dans le champ de la microbiologie.

De nos jours, la microbiologie commence à s'étendre à un autre domaine: la génomique. Celle-ci est l'étude globale du génome c'est à dire tous les gènes et régions intergéniques d'un organisme (Université de Lausanne, 2007).

5.2 Choix des bases de données

Au vu des différents champs disciplinaires concernés par notre sujet, nous avons pu sélectionner les banques de données les plus pertinentes, toutes définies par A. Bréaud (Communication personnelle [Polycopié], mai 2015).

5.2.1 PubMed ou Medline

Cette base de données comprend des articles de littérature biomédicale de Medline, des revues de sciences de la vie et des livres en ligne. Elle couvre notamment les domaines des sciences médicales, de la médecine clinique et de la santé publique. Ce site bénéficie d'une mise à jour hebdomadaire.

5.2.2 Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature [CINAHL]

CINAHL est une banque de données fournissant des informations par différents supports (livres, thèses, périodiques, études...) couvrant le domaine des soins infirmiers, sciences de la santé, santé publique et médecine. Ce site offre des données actuelles grâce à une mise à jour mensuelle.

5.2.3 Maternity infant Care: Midwives Information and Resource Service [MIDIRS]

Cette base de données est constituée de périodiques, livres, rapports et littérature grise. Elle couvre les domaines de la sage-femme et de l'obstétrique. Ce site est mensuellement mis à jour. Il est recommandé d'utiliser cette base de données en complément de PubMed et CINAHL.

5.3 PICO

Selon O'Connor, Green et Higgins (2008), le "PICO" (Population, Intervention, Comparaison, Outcomes) est un outil utilisé pour les recherches quantitatives et est la meilleure méthode pour formuler une question de recherche et élaborer une stratégie de recherche en ciblant plus précisément le questionnement, la population cible, et le but de la recherche.

Pour notre question de recherche, nous avons défini le "PICO" suivant :

- Population: Nouveau-nés sains nés à terme comme défini dans le cadre de référence.
- Intervention, facteurs de risques, pronostic: Facteurs influençant la colonisation bactérienne.
- Comparaison: La question de recherche ne comporte pas d'élément de comparaison.
- Outcomes: Composition du microbiote.

5.4 Thésaurus, mots-clés et descripteurs

Nous avons choisi de présenter nos descripteurs sous forme de tableau afin de faciliter la lisibilité.

Concernant les facteurs d'influence, nous avons choisi d'utiliser des termes précis en lien avec les facteurs potentiels les plus évoqués par les auteurs des articles et ouvrages que nous avons lus et en lien avec la pratique sage-femme.

P I C O	Thématique	Mots-Clés français	en	CINAHL Exact Subject Heading [MH]	MIDIRS mot clés [af] descripteurs [de]	PubMed Medical Subject Heading [MeSH]
P	Nouveau-Né	Nouveau-né Nourrisson		Infant, Newborn +	Infant.af Newborn.af	Infant, Newborn Infant
I	Mode d'accouchement	Accouchement Césarienne Voie d'accouchement Naissance		Delivery, obstetric + Cesarean section + Childbirth +	Delivery.af	Delivery, obstetric Parturition
	Antibiotiques	Antibiotiques		Antibiotics +	Antibiotics.af	Anti-bacterial agents
	Alimentation	Allaitement maternel Allaitement artificiel		Infant feeding +	Breastfeeding.de	Infant Nutritional Physiological Phenomena
O	Microbiote	Microbiote Microbiome Flore microbienne		Microbiota	Microflora.de Microbiome.af Microbiota.af	Microbiota

5.5 Méthodologie de la recherche

Nous avons combiné les descripteurs et mots-clés grâce aux opérateurs booléens AND, OR et NOT afin de construire les équations de recherches les plus pertinentes [ANNEXE II]. Au vu du côté novateur de ce sujet, les résultats obtenus ont, dès le premier lancement, été peu nombreux. De ce fait, nous avons fait le choix de ne pas inclure de critères de sélection tels que l'année de parution ou la langue utilisée.

Initialement, notre PICO incluait également la pratique de la sage-femme afin de répondre à la deuxième partie de notre question de recherche. Nous avons réalisé des lancements en incluant des mots-clés correspondant à notre pratique soignante. Cependant, nous n'avons obtenu aucun résultat pertinent pour notre revue de littérature et avons donc remodelé le PICO et effectué de nouveaux lancements. De ce fait, nous avons fait le choix de répondre à la seconde partie de notre question de recherche dans la discussion.

Suite à l'ensemble de nos lancements effectués en février puis à nouveau en mai 2016, les équations finales, sont:

➤ PubMed

```
((((("Infant, Newborn"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh])) NOT "Infant, Premature"[Mesh]) AND "Microbiota"[Mesh]) AND (((("Delivery, Obstetric"[Mesh]) OR "Parturition"[Mesh])) OR "Infant Nutritional Physiological Phenomena"[Mesh] OR ("Anti-Bacterial Agents"[Mesh])))
```

81 résultats

➤ MIDIRS

```
((Microbiota or Microbiome).af. or Microflora.de.) AND (Newborn or Infant).af. AND (Breastfeeding.de. or Delivery.af. or Antibiotics.af.)
```

63 résultats

La banque de données MIDIRS ne contient pas de thésaurus, ce qui complique son utilisation. La recherche s'est effectuée avec des descripteurs mais également des mots clés car les résultats étaient souvent trop restreints en utilisant les descripteurs seuls

➤ CINAHL

```
(MH "Microbiota") AND (MH "Infant, Newborn+") AND ((MH "Infant Feeding+") OR (MH "Antibiotics+") OR (MH "Delivery, Obstetric+") OR (MH "Cesarean Section+") OR (MH "Childbirth+")) NOT (MH "Infant, Premature")
```

21 résultats

La banque de données CINAHL présente une arborescence dans ses descripteurs. Il est nécessaire d'employer le terme "+" afin de prendre en compte les sous-descripteurs.

Nous avons par la suite réalisé une première sélection au vu du titre de l'article afin de nous permettre d'exclure les articles ne correspondant pas à la thématique. Nous avons ainsi obtenu un total de 39 articles, certains se retrouvant sur plusieurs bases de données.

Pour affiner notre sélection, nous avons déterminé des critères, présentés dans le tableau ci-dessous, nous permettant d'inclure ou d'exclure les articles à notre revue de littérature:

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Enfants sains nés à terme Microbiote intestinal Population issue de pays industrialisés Etudes quantitatives Date de publication inférieure à 10 ans Etudes sur des êtres humains	Microbiote autre Pays en voie de développement Pathologie maternelle ayant un impact sur l'enfant Articles, éditoriaux de journaux sans méthodologie de type étude.

Nous avons lu les abstracts en nous appuyant sur ces critères, ce qui nous a permis de sélectionner 16 articles.

Nous avons lu intégralement ces articles et avons encore affiné notre sélection en vérifiant la pertinence et la méthodologie au vu de notre question de recherche, tout en tenant toujours compte des critères que nous avons définis.

L'éligibilité des 39 articles grâce à la lecture des abstracts puis à la lecture complète est répertoriée sous forme de tableau [ANNEXE III].

Nous avons ainsi sélectionné 11 articles.

Lors de l'analyse de ces articles, les deux articles suivants ont été finalement rejetés :

Ajslev, T. A., Andersen, C. S., Gamborg, M., Sorensen, T. I. A., & Jess, T. (2011). Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: The role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *International Journal of Obesity*, 35, 522-529. doi:10.1038/ijo.2011.27

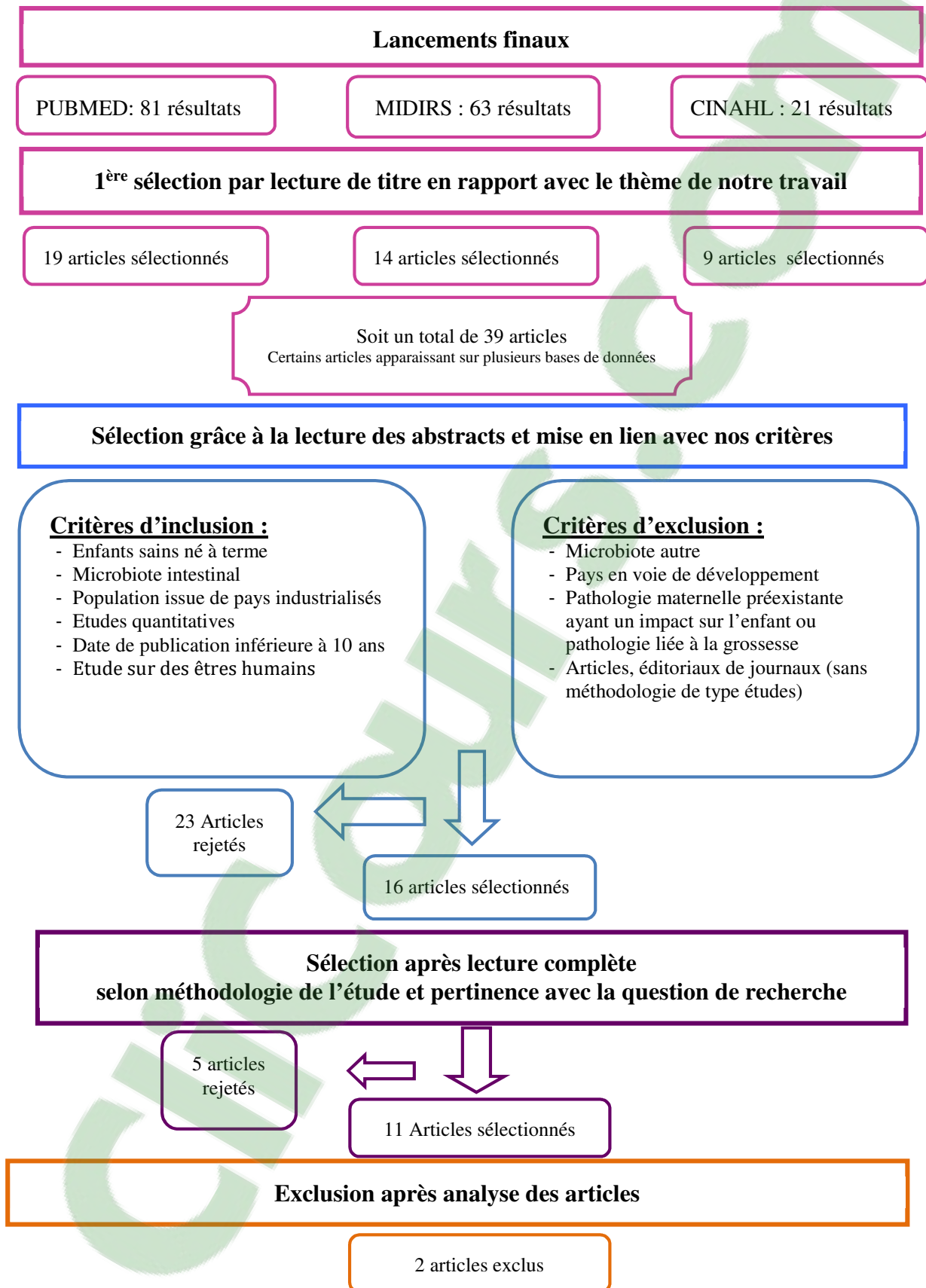
Mueller, N. T., Whyatt, R., Hopner, L., Oberfield, S., Domiguez-Bello, M. G., Widen, E. M., ... Rundle, A. (2015). Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *International Journal of Obesity*, 39(4), 665-670. doi :10.1038/ijo.2014.180

En effet, bien qu'étant abordé, le microbiote intestinal n'apparaissait pas comme variable principale de l'étude contrairement aux autres articles de notre revue de littérature. Cela nous a semblé insuffisant pour la thématique de notre recherche.

Nous avons donc au final neuf articles.

Le mode de sélection de ces articles est récapitulé dans le flow-chart ci-après.

5.6 Récapitulatif du choix des articles



5.7 Choix des articles

Voici la liste des articles choisis pour notre revue de littérature :

- Azad, M. B., Konya, T., Maughan, H., Guttman, D. S., Field, C. J., Chari, R. S., ... Kozyrskyj, A. L. (2013). Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *Canadian Medical Association Journal* 185(5), 385-394. doi:10.1503/cmaj.121189
- Azad, M. B., Konya, T., Persaud, R. R., Guttman, D. S., Chari, R. S., Field, C. J., ... Kozyrskyj, A. L. (2016). Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 123(6), 983-993. doi:10.1111/1471-0528.13601
- Fan, W., Huo, G., Li, X., Yang, L., Duan, C., Wang, T., & Chen, J. (2013). Diversity of the intestinal microbiota in different patterns of feeding infants by Illumina high-throughput sequencing. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 29(12), 2365-2372. doi:10.1007/s11274-013-1404-03
- Gomez-Llorente, C., Plaza-Diaz, J., Aguilera, M., Munoz-Quezada, S., Bermudez-Brito, M., Peso-Echarri, P., ... Gil, A. (2013). Three main factors define changes in fecal microbiota associated with feeding modality in infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 57(4), 461-466. doi:10.1097/MPG.0b013e31829d519a
- Liu, D., Yu, J., Li, L., Ai, Q., Feng, J., Song, C., & Li, H. (2015). Bacterial community structure associated with elective cesarean section versus vaginal delivery in Chinese newborns. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 60(2), 240-246. doi:10.1097/MPG.0000000000000606
- Madan, J. C., Hoen, A. G., Lundgren, S. N., Farzan, S. F., Cottingham, K. L., Morrison, H. G., ... Karagas, M. R. (2016). Association of cesarean delivery and formula supplementation with the intestinal microbiome of 6-Week-Old infants. *JAMA Pediatrics*, 170(3), 212-219. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.3732
- Makino, H., Kushiro, A., Ishikawa, E., Kubota, H., Gawad, A., Sakai, T., ... Tanaka, R. (2013). Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS ONE*, 8(11), 1-10. doi:10.1371/journal.pone.0078331

Penders, J., Thijs, C., Vink, C., Stelma, F. F., Snijders, B., Kummeling, I., ... Stobberingh, E. E. (2006). Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*, *118*(2), 511-521. doi:10.1542/peds.2005-2824

Van Nimwegen, F. A., Penders, J., Stobberingh, E. E., Postma, D. S., Koppelman, G. H., Kerkhof, M., ... Thijs, C. (2011). Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *Journal of Allergy and clinical Immunology*, *128*(5), 948-955. doi:10.1016/j.jaci.2011.07.27

6 ANALYSE CRITIQUE

Nous avons réalisé une analyse complète de chacun des neuf articles retenus afin d'apporter un regard critique et réflexif. Toutes les études que nous avons sélectionnées sont des études quantitatives observationnelles. Nous avons réalisé l'analyse de ces articles à partir de la grille d'analyse STROBE (Gedda, 2015) [ANNEXE IV] à laquelle nous avons rajouté deux items permettant d'évaluer l'aspect éthique de l'étude et la satisfaction des participants. En effet, ces deux critères nous semblent indispensables pour une analyse rigoureuse, mais ils ne sont pas pris en compte dans la grille STROBE.

Nous avons choisi de présenter un résumé de chaque étude en incluant l'identification de l'article, ses objectifs et la population étudiée. Nous évoquerons également la méthode, les résultats et la discussion. Pour finir, nous ferons un état des lieux des forces et limites de l'étude en regard de notre question de recherche. Les analyses intégrales figurent en annexe [ANNEXE V à XIII]. La présentation de nos résumés suivra un ordre chronologique.

6.1 Résumé de l'article 1

Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy

Auteurs : Penders, J., Thijs, C., Vink, C., Stelma, F. F., Snijders, B., Kummeling, I., ... Stobberingh, E. E.

Type de recherche : Etude de cohorte

Lieu : Pays-Bas

Journal : Pediatrics

Date de publication: Août 2006

Objectif : Examiner l'influence de plusieurs facteurs sur la composition du microbiote intestinal.

Population : La population de cette étude est issue de la cohorte KOALA. Entre janvier et décembre 2002, des femmes enceintes ont été recrutées à 34 semaines de grossesse. Les critères d'éligibilité ne sont pas mentionnés, seuls les critères d'exclusion apparaissent : quantité de selles insuffisantes, âge de récolte des selles en dehors des bornes prévues par les auteurs (trois à six semaines), questionnaires mal remplis ou perdus. Dans cette étude 1176 enfants ont ainsi été inclus, 65 ont ensuite été exclus en raison d'un échantillon insuffisant, 54 car le prélèvement n'a pas été fait durant la période requise et 25 en raison de questionnaire absent.

Méthode : Plusieurs questionnaires ont été complétés par les parents pendant la grossesse et durant le premier mois de vie pour recueillir les informations concernant le contexte de la naissance et de vie de la femme et de l'enfant.

Les prélèvements de selles ont été réalisés par les parents selon un protocole précis et détaillé. Les méthodes d'analyse de ces échantillons sont également clairement décrites dans l'article. L'analyse de ces prélèvements consiste en une extraction d'ADN et la quantification de certains genres ou espèces de bactéries (*Bifidobacterium*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile* et *Lactobacillus*).

Dans leurs analyses, les auteurs ont déterminé la prévalence et le nombre de certains genres ou espèces bactériennes. Ils ont mis en lien ces données avec différents facteurs d'influence :

- Education maternelle
- Alimentation maternelle
- Usage de probiotiques pendant la grossesse
- Prise d'antibiotiques pendant la grossesse
- Rupture prématurée des membranes

- Lieu et mode d'accouchement
- Hospitalisation après la naissance
- Sexe
- Age gestationnel
- Poids de naissance
- Saison de naissance
- Type d'allaitement
- Marque de lait en cas d'allaitement artificiel
- Antibiotiques/antimycosiques durant le premier mois de vie
- Fièvre durant le premier mois de vie
- Présence de frères et sœurs aînés
- Lieu de vie (ferme)
- Présence d'animaux domestiques

Pour ces analyses, les auteurs ont utilisés un Odd Ratio avec un intervalle de confiance de 99%, et ont également utilisé un seuil de significativité $p < 0,01$.

Résultats : Les *Bifidobacterium* sont retrouvées chez presque tous les enfants (98,6%), tout comme les *Escherichia coli* (87,7%) et *Bacteroides fragilis* (81,6%) qui sont retrouvées chez une majorité. Les bactéries *Clostridium difficile* (25%) et *Lactobacillus* (32,4%) sont retrouvées chez une faible proportion d'enfants.

Après ajustement, les enfants nés par césarienne ont moins de *Bifidobacterium* ($p < 0,001$) et de *Bacteroides fragilis* ($p < 0,001$). La prévalence de *Clostridium difficile* ($OR = 2,07$, $p < 0,001$, IC 99% [1,01 ; 4,25]) est plus élevée chez les enfants nés par césarienne.

La prévalence du *Clostridium difficile* augmente significativement ($p < 0,001$) à partir du deuxième jour d'hospitalisation.

En ce qui concerne l'alimentation, après ajustement, la prévalence de colonisation pour les enfants nourris par lait artificiel est significativement plus élevée pour *Escherichia coli* ($OR = 2,90$, $p < 0,01$, IC 99% [1,22 ; 6,89]), *Clostridium difficile* ($OR = 1,88$, $p < 0,001$, IC 99% [1,13 ; 3,11]), *Bacteroides fragilis* ($OR = 2,22$, $p < 0,001$, IC 99% [1,16 ; 4,24]) et *Lactobacillus* ($OR = 1,64$, $p < 0,001$, IC 99% [1,03 ; 2,60]).

Après ajustement, la prise d'antibiotiques pendant le premier mois de vie diminue le nombre de *Bifidobacterium* ($p < 0,01$) et de *Bacteroides fragilis* ($p < 0,001$).

Après ajustement, les enfants ayant des frères et sœurs plus âgés ont une quantité plus élevée de *Bifidobacterium* ($p < 0,01$).

Discussion : Il ressort que les enfants allaités ont une prévalence en *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis* et *Lactobacillus* moins élevée que les enfants nourris au lait artificiel.

Concernant la voie d'accouchement, cette étude rejoint d'autres études mentionnées par les auteurs. Les *Bacteroides fragilis* sont nettement moins nombreux chez les enfants nés par césarienne, tout comme les *Bifidobacterium*. A contrario, il est observé chez ces mêmes enfants une plus grande prévalence en *Clostridium difficile*.

Les auteurs amènent de la prudence dans les résultats concernant les facteurs suivants par manque de données : rupture prématurée des membranes, prise d'antibiotiques le premier mois de vie et appartenance à une fratrie.

Les auteurs relèvent une limite concernant le temps séparant le prélèvement de selles et l'analyse au laboratoire qui s'étend approximativement à 24h ce qui pourrait impacter le nombre et la diversité des bactéries.

Limites de l'étude : Cette étude mentionnée comme étant d'une cohorte met en œuvre un seul prélèvement ce qui attrait plutôt à une étude transversale. Malgré tout, plusieurs questionnaires ont été complétés par les parents ce qui appuierait le caractère longitudinal de cette étude.

Cette étude, publiée en 2006, est relativement ancienne au vu du nombre important et fréquent de publications sur le sujet.

Par ailleurs, la recherche de satisfaction des participants n'est pas mentionnée.

Forces de l'étude : La méthodologie de l'étude est très bien construite et expliquée. L'étude a été approuvée par un comité éthique et le consentement des participants a été recueilli.

La taille de l'échantillon est relativement élevée ce qui renforce la fiabilité des résultats. L'évolution de l'échantillon au cours de l'étude est bien développée. Cette étude peut être reproductible.

Cette étude prend en compte de très nombreuses variables et les analyses sont ajustées ce qui limite les biais potentiels.

Les auteurs énoncent les limites de l'étude permettant de prendre de la distance face à certains résultats.

Cette étude est tout à fait pertinente au regard de notre travail de Bachelor en amenant des résultats concernant les facteurs qui influencent la composition du microbiote intestinal.

6.2 Résumé de l'article 2

Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence

on asthma and atopy

Auteurs : Van Nimwegen, F. A., Penders, J., Stobberingh, E. E., Postma, D. S., Koppelman, G. H., Kerkhof, M., ... Thijs, C.

Type de recherche : Etude de cohorte

Lieu : Pays-Bas

Journal: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology

Date de publication: Novembre 2011

Objectifs : Investiguer si la composition du microbiote intestinal et le mode et lieu d'accouchement sont associés au développement de manifestations allergiques dans l'enfance, y compris l'asthme. L'issue secondaire est d'évaluer si cette composition est un facteur de causalité entre le mode et lieu d'accouchement et le développement de maladies allergiques.

Population : La population sélectionnée est celle préalablement recrutée pour une vaste étude de cohorte nommée KOALA. Les critères d'inclusion ne sont pas clairement définis et l'auteur fait référence à une autre étude basée sur la même cohorte pour plus de détails. La population incluse dans l'étude est de 2734 nouveau-nés suivis de la naissance jusqu'à sept ans. Ont été exclus de l'étude les prématurés, les enfants présentant des malformations congénitales et les enfants ayant reçu des antibiotiques le premier mois de vie.

Méthode : La méthode de recrutement est détaillée (date et lieu de prélèvement). Un questionnaire a été complété par les parents à trois mois post-partum afin de recueillir les informations concernant le mode et le lieu d'accouchement. Des prélèvements de sang sont réalisés à 1, 2, 6 et 7 ans pour déterminer des IgE spécifiques à des allergènes. Le nombre de prélèvements de sang valables n'est pas précisé. Sont évalués par questionnaire, l'asthme à 6-7 ans, l'eczéma à 7, 12, 24 mois et 6-7 ans et le sifflement respiratoire à 7, 12, 24 mois, 4-5 ans et 6-7 ans. Le nombre de questionnaires valables à 6-7 ans est de 1926. Des échantillons de selles ($n=952$) ont été prélevés à un mois de vie à domicile par les parents et envoyés par voie postale. Les conditions de prélèvement ne sont pas précisées. L'analyse de ces prélèvements consiste en une extraction d'ADN et la détection et la quantification de certaines bactéries (*Bifidobacterium*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile* et *Lactobacillus*). Par la suite, les auteurs ont cherché à établir des liens entre la présence de certaines bactéries du microbiote intestinal et l'apparition d'asthme, d'eczéma, de sifflement respiratoire et de sensibilisation aux allergènes alimentaires et respiratoires. Dans un second temps, les auteurs étudient l'association entre le mode et lieu d'accouchement et l'asthme, le sifflement respiratoire, l'eczéma et les sensibilités aux

allergènes alimentaires et respiratoires. Enfin, ces trois types de variables (bactéries, mode et lieu d'accouchement et manifestations allergiques) sont mis en lien.

Pour ces analyses, les auteurs ont utilisé un Odd Ratio avec un intervalle de confiance de 95%, et une p value significative quand elle est inférieure à 0,05. Les analyses avec facteurs de confusion des analyses ont été réalisées sans et avec ajustement. Pour l'analyse de médiation, le coefficient ab est utilisé avec un intervalle de confiance de 95%.

Résultats : Après ajustement, le *Clostridium difficile* est associé à un risque augmenté significatif d'asthme ($OR=2,27$, $p<0,05$, IC 95% [1,22 ; 4,21]), et d'eczéma ($OR=1,52$, $p<0,05$, IC 95% [1,10 ; 2,09]) chez les enfants de parents allergiques. L'association entre le *Clostridium difficile* et la respiration sifflante est significative ($p<0,05$) pour les enfants de parents non allergiques seulement ($OR=1,82$, $p<0,05$, IC 95% [1,09 ; 3,05]). De même, le *Clostridium difficile* est associé à un risque augmenté significatif ($p<0,05$) de sensibilisation aux allergènes alimentaires chez les enfants de parents allergiques ($OR= 1,68$, $p<0,05$, IC 95% [1,07 ; 2,65]). Après ajustement des facteurs de confusion, l'accouchement voie basse à domicile est significativement associé à une diminution d'apparition d'asthme ($OR=0,59$, $p<0,05$, IC 95% [0,40 ; 0,89]), d'eczéma ($OR=0,84$, $p<0,05$, IC 95% [0,71 ; 1]) et d'allergie alimentaire ($OR=0,61$, $p<0,05$, IC 95% [0,45 ; 0,83]). Après analyse stratifiée, pour les enfants de parents allergiques, ces associations sont confirmées uniquement pour l'asthme ($OR=0,47$, $p<0,05$, IC 95% [0,29 ; 0,77]) et pour les allergènes alimentaires ($OR=0,52$, $p<0,05$, IC 95% [0,35 ; 0,77]).

Les auteurs ont également réalisé des analyses de "médiation" pour mettre en lien les trois variables que sont : le mode et lieu d'accouchement, la présence de *Clostridium difficile* et l'apparition de manifestations allergiques.

Le *Clostridium difficile* est négativement corrélé à l'apparition d'asthme (coefficient $ab=-0,022$, $p<0,05$, IC 95% [-0,052 ; -0,0001]) et d'eczéma ($ab=-0,011$, $p<0,05$, IC 95% [-0,025 ; -0,001]) chez les enfants nés par voie basse à domicile versus à l'hôpital.

A contrario, le *Clostridium difficile* est positivement corrélé à l'apparition d'asthme ($ab=0,021$, $p<0,05$, IC 95% [0,001 ; 0,048]) et d'eczéma ($ab=0,011$, $p<0,05$, IC 95% [0,002 ; 0,023]) chez les enfants nés par césarienne. Cette association se retrouve dans l'analyse stratifiée chez les enfants de parents allergiques : asthme ($ab=0,027$, $p<0,05$, IC 95% [0,001 ; 0,065]) et eczéma ($ab=0,013$, $p<0,05$, IC 95% [0,001 ; 0,030]).

Discussion : D'après les auteurs, la colonisation du microbiote intestinal par le *Clostridium difficile* est associé à un risque augmenté d'asthme à 6-7 ans, d'eczéma et d'allergie alimentaire.

L'accouchement voie basse à domicile est associé à un risque diminué d'apparition d'asthme, d'eczéma et d'allergie alimentaire chez les enfants et ce notamment chez ceux dont les parents ont des pathologies allergiques.

Ces résultats montrent pour la première fois que le mode d'accouchement n'est pas le seul facteur influençant l'apparition de manifestations allergiques dans l'enfance, mais le lieu d'accouchement jouerait également un rôle.

L'analyse de médiation a permis de montrer que le mode d'accouchement a un lien de cause à effet sur l'apparition de manifestations allergiques.

Limites de l'étude : La limite principale de l'étude mais qui n'est pas relevée par les auteurs est la prise en compte de pathologies allergiques chez les parents. Ceci est un biais probable concernant notamment le caractère héréditaire de ces manifestations qui peuvent être indépendantes de l'établissement du microbiote. Il y a de grandes variabilités dans le nombre de réponses aux différents questionnaires mais également en ce qui concerne les sujets prélevés (selles et sang). En effet, l'échantillon n'est pas toujours clairement défini au fur et à mesure de l'étude. Ceci rend l'interprétation des résultats difficile et pose question quant à sa "généralisabilité".

L'essentiel des données provenant de questionnaires remplis par les parents, nous pouvons nous interroger sur l'objectivité et la pertinence des réponses, ce qui constituerait un biais au niveau de la fiabilité des résultats. La méthode de prélèvement de selles peut être un biais car elle est réalisée par les parents et aucun protocole précis n'est évoqué. De même, l'acheminement de ces prélèvements se fait par voie postale et sa conservation n'est pas détaillée.

Par ailleurs, il semblerait que certains auteurs aient des conflits d'intérêts par des financements d'organismes pharmaceutiques.

Le recueil de la satisfaction des participants n'est pas précisé dans l'article.

Forces de l'étude : L'étude a été validée par un comité éthique et le consentement de tous les parents a été récolté pour cette étude. L'étude encourage à d'autres études afin d'approfondir et d'orienter les recherches futures.

La taille d'échantillon de l'étude étant relativement élevée et les données sociologiques cliniques et démographiques étant fortement développées, nous pouvons déduire que les résultats de l'étude peuvent être généralisables.

Malgré des éléments manquants déjà évoqués, la méthodologie reste bien décrite et rend facile la compréhension de cette étude. De plus, les auteurs ont pris en compte des facteurs de confusion, et ont réalisé des analyses ajustées ce qui rend crédible les résultats même si le nombre de variable d'ajustement rend l'interprétation difficile sans une lecture très approfondie.

Lors de notre analyse, nous avons pu constater que les résultats obtenus sont fidèlement retranscrits et correspondent aux analyses statistiques préalablement effectuées.

Les auteurs ont mentionné des limites à l'étude et orientent vers de nouvelles recherches afin d'étayer et d'affiner leurs résultats.

Cet article répond à notre question de recherche même si le microbiote intestinal n'est pas directement traité avec des facteurs d'influence. Il met en lien les facteurs qui influencent la colonisation bactérienne à la naissance, la présence du *Clostridium difficile* et son impact sur de potentielles manifestations allergiques, rendu fiable grâce à une analyse de médiation.

ClicCours.com

6.3 Résumé de l'article 3

Gut microbiota of healthy Canadian infants : profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months

Auteurs: Azad, M. B., Konya, T., Maughan, H., Guttman, D. S., Field, C. J., Chari, R. S., ... Kozyrskyj, A. L.

Type de recherche : Etude transversale

Lieu : Canada

Journal: Canadian Medical Association Journal

Date de publication: Mars 2013

Objectif : L'objectif de cette étude n'est pas clairement défini. Il serait d'étayer les découvertes antérieures par de nouveaux apports grâce aux nouvelles techniques et de pouvoir établir un profil des microbiotes intestinaux en fonction du mode d'accouchement et d'alimentation.

Population : Vingt-quatre enfants ont été recrutés dont 18 sont nés par voie vaginale et six par césarienne. De plus, neuf ne sont pas allaités et 15 le sont. Ces nouveau-nés sont tous à terme.

Méthode : L'étude a lieu dans une ville canadienne. Les personnes recrutées proviennent d'une étude de cohorte appelée la CHILD (Canadian Healthy Infant Longitudinal Development). L'enrôlement des participants a été réalisé de novembre 2008 à août 2009. Les critères d'éligibilité et les informations complémentaires sur le contexte de l'étude sont présentés sur le site de la CHILD et ne sont pas développés dans l'étude. Les échantillons de selles ont été prélevés à 3-4 mois de vie et analysés par séquençage d'ADN afin d'identifier et de quantifier les différents types de bactéries.

Pour ces analyses, les auteurs ont utilisé la p value pour un seuil de significativité $p < 0,05$.

Résultats : 100% des enfants présentent les phylums *Firmicute* et *Proteobacteria* et 79,2% présentent le phylum *Actinobacteria* qui contient le genre *Bifidobacterium* (présent chez 75% des enfants).

Après ajustement, les enfants nés par voie basse présentent significativement plus de *Bacteroides* ($p=0,02$) et de *Escherichia-shigella* ($p < 0,001$) que ceux nés par césarienne.

Les enfants non allaités ont significativement plus d'abondance de *Peptostreptococcaceae* ($p=0,002$) et de *Verrucomicrobiaceae* ($p=0,001$).

Une association entre la prévalence en *Clostridium difficile* et le mode d'alimentation est montrée ($p(\text{trend})=0,01$). La présence du *Clostridium difficile* est positivement corrélée à l'allaitement artificiel et négativement corrélée à l'allaitement maternel exclusif.

Les enfants exclusivement allaités ont une richesse en bactérie significativement inférieure par rapport au reste de la population étudiée ($p=0,006$). De même, les enfants nés par césarienne électorive ont une richesse en bactérie significativement inférieure ($p=0,007$).

L'abondance des *Peptostreptococcaceae* est positivement corrélée à la richesse et la diversité des bactéries ($p=0,01$). L'abondance des *Escherichia-shigella* est négativement corrélée avec la richesse des bactéries ($p<0,05$). Le *Bifidobacterium* est négativement corrélé à la diversité des bactéries ($p=0,004$).

Discussion : Les auteurs évoquent plusieurs limites, notamment le manque d'information sur des données longitudinales, la petite taille de l'échantillon, la marque et le type de lait artificiel utilisé.

Les enfants allaités présentent une richesse bactérienne moins importante que les autres, ce que l'auteur explique par la présence d'oligosaccharides dans le lait maternel qui sert de substrat métabolique.

Les *Peptostreptococcaceae* et *Verrucomicrobiaceae* sont sur-représentés chez les enfants non allaités.

Les enfants nés par césarienne présentent significativement plus d'*Escherichia-shigella* que ceux nés par voie basse.

Limites de l'étude : L'administration des antibiotiques maternels et infantiles a été recueillie dans un tableau mais n'est pas interprétée par les auteurs. Cela peut être un biais dans l'établissement du profil du microbiote. En effet, peut-on considérer que le mode d'accouchement et le mode d'alimentation soient alors les seuls facteurs d'influence ?

Les prélèvements de selles sont réalisés à 3-4 mois. Il n'y a pas de données concernant le mode et lieu de récolte. La méthode de l'étude est très sommaire et n'est pas reproductible.

Pour le mode d'alimentation, certains résultats tiennent compte de groupes allaités/pas allaités et d'autres différencient les enfants allaités exclusivement, pas allaités du tout, partiellement allaités, il n'y a donc pas de consensus clair. Par ailleurs, le fait que le groupe "allaités" contient également les enfants étant "partiellement allaités" peut être un biais dans l'interprétation des résultats. Ce biais se retrouve dans la répartition des césariennes pour laquelle certains résultats tiennent compte des césariennes électorives et en urgence.

Le seul critère d'inclusion évoqué est l'âge gestationnel. La satisfaction des participants n'est pas évaluée.

Forces de l'étude : L'étude a été validée par un comité éthique et des consentements ont été signés. Les auteurs évoquent plusieurs limites à leur étude et l'un des auteurs déclare des conflits d'intérêt.

Par ailleurs, les auteurs ont créé des groupes en fonction du type d'allaitement et du mode d'accouchement afin de les comparer entre eux. Cette approche permet de limiter les biais d'influence par l'une ou l'autre des variables.

L'échantillon de cette étude est représentatif de la population canadienne en terme de prévalence de césarienne notamment.

Cette étude répond à notre question de recherche dans le sens où les auteurs cherchent à mettre en évidence l'influence du mode d'accouchement et type d'alimentation sur la composition du microbiote intestinal.

6.4 Résumé de l'article 4

Diversity of the intestinal microbiota in different patterns of feeding infants by Illumina high-throughput sequencing

Auteurs: Fan, W., Huo, G., Li, X., Yang, L., Duan, C., Wang, T., & Chen, J.

Type de recherche : Observationnelle transversale

Lieu : Chine

Journal: World Journal of Microbiology and Biotechnology

Date de publication: Juin 2013

Objectif : Comparer le microbiote intestinal des enfants nourris par lait maternel à ceux nourris par lait artificiel. Les auteurs émettent deux hypothèses: évaluer comment la diversité bactérienne est répartie entre les deux populations et évaluer une possible corrélation entre cette diversité et l'alimentation.

Population : La population recrutée se compose de 12 enfants âgés de trois à six mois, six nourris par lait maternel, six par lait artificiel. Par ailleurs, il est précisé qu'une alimentation exclusive par lait maternel ou artificiel a été établie durant la recherche. Les critères d'éligibilité ne sont pas précisés comme tel mais les auteurs indiquent que le mode d'accouchement était le même pour tous et que la naissance s'est faite à terme. De même, il est précisé qu'aucun enfant n'a reçu d'antibiotiques et ne souffre de maladie digestive ou d'allergie alimentaire. Le poids de naissance est évoqué par les auteurs comme n'ayant pas de différence significative entre les participants.

Méthode : Le contexte de l'étude est globalement posé mais il manque plusieurs éléments tels que les conditions du recrutement ainsi que les dates et des précisions concernant le suivi des enfants. Le recrutement s'est fait dans un village rural dans la province d'Hebei en Chine.

Un prélèvement de selles a été réalisé chez tous les enfants entre trois et six mois de vie pour déterminer la diversité et l'abondance de certaines bactéries (*Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* et *Proteobacteria*) par séquençage du gène 16S rARN amplifié. Il n'y a pas de précisions sur le lieu du prélèvement ni ses conditions. Les variables utilisées dans cette étude sont l'exposition au lait maternel exclusif ($n=6$) et l'exposition au lait artificiel exclusif ($n=6$), la richesse, la diversité et l'abondance de certains genres et espèces de bactéries. Les facteurs potentiels de confusion sont l'âge gestationnel de la naissance et l'âge du nouveau-né au moment du prélèvement. L'utilisation d'antibiotiques et le mode d'accouchement sont les mêmes pour tous et tous les enfants sont en bonne santé.

Pour ces analyses, les auteurs ont utilisés la p value avec un seuil de significativité $p<0,05$.

Résultats : Quatre phylums de bactéries sont majoritairement retrouvés chez les enfants quel que soit le mode d'alimentation : *Actinobactéria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* et *Bacteroidetes*.

Les *Actinobacteria* ($p=0,047$) et *Firmicutes* ($p=0,0035$) sont significativement plus représentés chez les enfants nourris par lait maternel. En revanche les *Proteobacteria* sont significativement plus représentés chez les enfants nourris par lait artificiel ($p=0,019$).

Les *Enterobacteriaceae* sont dominants chez les enfants nourris par lait artificiel. En revanche, pour les enfants nourris par lait maternel, les bactéries dominantes étaient les *Veillonellaceae* puis les *Enterobacteriaceae*.

Les familles *Bacillaceae*, *Ruminococcaceae* et *Comamonadaceae* étaient seulement présentes chez les enfants nourris par lait artificiel, et les familles *Staphylococcaceae* et *Pasteurellaceae* sont uniquement représentées chez les enfants nourris par lait maternel.

Concernant les différents genres de bactéries retrouvées, chez les enfants nourris par lait maternel, le *Streptococcus* était prédominant suivi du *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et *Clostridium*. Pour les enfants nourris par lait artificiel, les genres prédominants étaient le *Streptococcus* suivi du *Klebsiella*, du *Lactobacillus* puis de l'*Enterococcus* et du *Bifidobacterium*.

Il n'y a pas de différence significative concernant la richesse ou la diversité bactérienne entre enfants nourris par lait maternel et lait artificiel.

Discussion : Les deux groupes sont peuplés par les quatre grands phylums de bactéries et cela semble être en cohérence avec les études préalables. La richesse et la diversité ne sont pas impactées par le mode d'alimentation.

Les auteurs émettent une limite concernant leur technique de séquençage qui ne détecte potentiellement pas tous les genres et espèces de bactéries. Les auteurs mettent en avant la différence dans l'abondance de certaines bactéries en fonction du type d'alimentation.

Bien que non significatif, ils émettent l'hypothèse qu'une plus grande richesse de bactéries chez les enfants nourris par lait artificiel comparés à l'autre groupe pourrait indiquer comment l'alimentation par lait artificiel modifie le potentiel de constitution du microbiote intestinal.

L'auteur précise bien que d'autres études sont nécessaires pour explorer une plus grande taille de fragments d'ADN pour analyser le microbiote intestinal de l'enfant et explorer plus en profondeur sa composition.

Limites de l'étude : Dans cette étude très peu de résultats sont appuyés par une p value ou un intervalle de confiance, ce qui pose question sur leur fiabilité et leur interprétabilité. De plus, nous avons constaté des incohérences entre les résultats décrits dans le texte par les auteurs et les résultats mentionnés dans les tableaux.

Les prélèvements ont été réalisés entre trois et six mois, la composition du microbiote peut donc potentiellement présenter de grandes variations en lien avec son évolution. La taille de l'échantillon n'est pas justifiée et le nombre de 12 participants peut sembler faible, avec une méthode de recrutement

floue. De plus, la population est recrutée au même endroit, qui plus est dans un village rural. Cela peut représenter un grand biais dans la variabilité de l'échantillon et la généralisabilité des résultats. Le type d'alimentation avant étude des enfants recrutés est trouble. Les auteurs précisent qu'ils ont séparés deux groupes distincts avec un groupe alimenté par lait artificiel et un par lait maternel tout au long de l'étude. L'éventualité d'un type d'alimentation différent avant le début de l'étude pourrait représenter un grand biais dans les résultats.

La satisfaction des participants ne semblent pas avoir été recueillie.

Forces de l'étude : L'étude a été validée par le comité d'éthique de la province d'Hebei en Chine. Les mères de tous les enfants recrutés ont signé un consentement éclairé.

Malgré de nombreuses limites, les caractéristiques de la population sont très semblables (lieu de vie, mode d'accouchement, absence d'utilisation d'antibiotiques). Cela permet de limiter les biais dans les résultats liés à d'autres facteurs d'influence du microbiote.

Même si les résultats doivent être interprétés avec prudence, cette étude nous apporte un étayage supplémentaire quant à l'établissement du microbiote et les variations de celui-ci.

6.5 Résumé de l'article 5

Three Main Factors Define Changes in Fecal Microbiota Associated With Feeding Modality in Infants

Auteurs: Gomez-Llorente, C., Plaza-Diaz, J., Aguilera, M., Munoz-Quezada, S., Bermudez-Brito, M., Peso-Echarri, P., ... Gil, A.

Type de recherche : Etude observationnelle transversale

Lieu : Espagne

Journal: Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition

Date de publication: Octobre 2013

Objectif : Déterminer le microbiote fécal des enfants nourris par lait artificiel comparé à celui des enfants nourris par lait maternel. L'étude a également pour but de décrire les principales composantes bactériennes pouvant expliquer la variabilité du microbiote lors d'un allaitement maternel ou artificiel.

Population : L'étude précise la taille de l'échantillon fixée après calcul qui devrait être de 30 par groupe. Cinquante-huit enfants ont été sélectionnés, 31 nourris par lait maternel et 27 par lait artificiel. La population éligible est constituée par des nouveau-nés nés entre 38 et 42 semaines de grossesse par voie basse, avec un poids de naissance supérieur ou égal à 2500 grammes. Aucun des enfants n'a reçu d'antibiotiques.

Méthode : L'étude et le recrutement sont réalisés à l'hôpital Virgen de la Arrixaca en Espagne. Les dates et conditions précises du recrutement ne sont pas développées.

Les deux groupes ont eu un prélèvement de selles à 12 semaines. Les différentes familles, genres et espèces de bactéries dominantes sont mises en évidence par la technique du FISH FC (Fluorescent In Situ Hybridization and Flow Cytometry).

Nous n'avons pas d'informations concernant le contexte de récolte des données suivantes : l'exposition au lait maternel exclusif ($n=31$), l'exposition au lait artificiel exclusif ($n=27$), le sexe, l'âge gestationnel et le poids de naissance.

Pour ces analyses, les auteurs ont utilisés la p value avec un seuil de significativité $p<0,05$.

Résultats : Les bactéries prédominantes dans les deux groupes d'enfants (lait maternel/ lait artificiel) sont la famille des *Enterobacteriaceae* et les genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides*. Les enfants nourris par lait artificiel exclusif ont une proportion significativement plus grande de *Streptococcus* ($p=0,048$), *Clostridium leptum* ($p=0,015$), *Lactobacillus* ($p=0,004$) et *Atopobium* ($p=0,0001$). Il n'y a pas de différences significatives concernant le *Bifidobacterium*.

Trois principaux composants sont retrouvés chez les enfants nourris par lait artificiel et ceux nourris par lait maternel. Il s'agit de l'association *Bifidobacterium/ Enterobacteriaceae*, *Lactobacillus/Bacteroides* et *Clostridium coccoïdes/Atopobium* pour les enfants nourris au lait maternel qui représentent à eux trois 65.4% de la distribution totale. Concernant les enfants nourris au lait artificiel il s'agit du *Bifidobacterium/Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* et *Clostridium coccoïdes* qui représentent 64% de la distribution totale.

Discussion : En cohérence avec d'autres études déjà réalisées, les auteurs relèvent que les *Bifidobacterium*, les *Enterobacteriaceae* et les *Bacteroides* sont les trois principales bactéries retrouvées chez les enfants qu'ils soient nourris par lait maternel ou artificiel.

Par ailleurs, les enfants non allaités ont une plus grande proportion des genres *Lactobacillus*, *Atopium*, et *Streptococcus* et de l'espèce *Clostridium leptum*.

Les auteurs relèvent que trois principaux composants bactériens représentent la majeure partie de la variabilité du microbiote intestinal de l'enfant à 12 semaines.

Les auteurs identifient une limite liée à la technique utilisée avec laquelle ils ont été réduits à l'identification de 10 familles, genres et espèces de bactéries ce qui représente une petite proportion de la totalité des espèces présentes chez l'homme.

En s'appuyant sur des références, les auteurs amènent l'hypothèse que le mode d'alimentation influençant la composition du microbiote intestinal, pourrait avoir un impact sur l'incidence de certaines maladies, de l'intolérance au lait de vache et sur la prévalence de certaines allergies.

Limites de l'étude : Une des limites de l'étude repose sur le fait que différents niveaux taxonomiques de bactéries sont présentes (famille, genre et espèce) et analysées au même niveau. Ex : l'*Enterobacteriaceae* est une famille de bactérie et est comparée par sa proportion au *Bifidobacterium* qui est un genre ou au *Clostridium coccoïdes* qui est une espèce. Les auteurs ne donnent pas d'indication sur l'impact que cela peut représenter. Il n'y a pas d'informations sur les données socio-démographiques des participants.

La satisfaction des participants n'a pas été relevée.

Forces de l'étude : L'étude a été menée en accord avec les guidelines de la déclaration d'Helsinki et a également été validée par le comité d'éthique de l'hôpital où s'est déroulée l'étude. Il est précisé qu'un consentement écrit des parents a été récolté.

La méthodologie de l'article est bien construite. Les participants n'ont pas reçu d'antibiotiques et sont tous nés par voie basse ce qui limite les biais de confusion liés à d'autres facteurs d'influence potentiels.

Cet article répond à notre question de recherche car il nous amène des réponses sur l'influence du mode d'alimentation sur la composition du microbiote intestinal.

6.6 Résumé de l'article 6

Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota.

Auteurs: Makino, H., Kushiro, A., Ishikawa, E., Kubota, H., Gawad, A., Sakai, T., ... Tanaka, R.

Type de recherche : Etude de cohorte

Lieu : Belgique

Journal: PLoS ONE

Date de publication: Novembre 2013

Objectif : Confirmer qu'il existe une transmission verticale de plusieurs espèces de *Bifidobacterium* entre la mère et l'enfant au moment de la naissance.

Les auteurs souhaitent savoir si la voie d'accouchement a un impact sur la colonisation bactérienne du tractus digestif.

Population : Dix-sept dyades mères/enfants ont participé à l'étude, 12 accouchements par voie basse et cinq par césarienne. Les critères d'éligibilité pour cette étude sont mentionnés:

- Mères en bonne santé
- Enfants nés à terme
- Allaitement exclusif au moins les deux premiers mois de vie

Aucun critère d'exclusion n'est défini par les auteurs.

Les caractéristiques des participants sont détaillées dans les documents en supplément.

Méthode : Cette étude est issue d'une étude observationnelle réalisée en Belgique. Il n'y a pas de dates précisées pour l'enrôlement des participants, les prélèvements effectués, et le lieu précis de l'étude. Seuls figurent en annexe, les dates d'accouchement qui s'étendent d'août 2009 à mai 2010 et les lieux d'accouchement sous la forme « hôpital A, B et C ». Les auteurs renvoient à un protocole d'étude pour plus d'informations. Il n'est pas mentionné dans l'article comment ont été recueillies les informations concernant les participants (mode d'accouchement, âge gestationnel, poids,...). Deux prélèvements de selles ont été réalisés chez les mères avant l'accouchement et les nouveau-nés ont été prélevés à 0, 3, 7, 30 et 90 jours de vie. Suite à chacun de ces prélèvements, des analyses ont été réalisées permettant d'identifier les sept principales espèces de *Bifidobacterium* présentes dans les échantillons.

Pour ces analyses, les auteurs ont utilisé la p value avec un seuil de significativité $p < 0,05$.

Résultats : Cinq espèces de *Bifidobacterium* ont été mises en évidence chez les dyades ayant eu un accouchement par voie basse: *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium*

catenulatum, *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* et *Bifidobacterium pseudocatenulatum*. En ce qui concerne les césariennes, une seule espèce est retrouvée chez la mère et l'enfant: *Bifidobacterium longum* subsp. *Longum* mais cette dernière n'a pas la même empreinte génétique entre la mère et l'enfant.

A trois jours post-partum le nombre total de *Bifidobacterium* détectées dans les selles des enfants nés par voie basse est significativement supérieur à celui des enfants nés par césarienne ($p < 0,05$). Il en est de même à sept jours post-partum ($p < 0,01$).

Discussion : Les auteurs relèvent que le mode d'accouchement influencerait la transmission mère-enfant. Ainsi, ils affirment que la transmission verticale des souches monophylétiques (même espèce et même empreinte génétique) n'est retrouvée que dans les accouchements par voie basse.

Par ailleurs, le nombre total de *Bifidobacterium* est plus faible à trois et sept jours chez les enfants nés par césarienne. Ils évoquent le fait que le nombre de *Bifidobacterium* augmente les premiers jours chez les enfants nés par voie basse mais met plus de temps à s'installer chez les enfants nés par césarienne.

Ainsi, les auteurs pensent que les résultats obtenus vont dans le sens d'un impact du mode d'accouchement sur la colonisation bactérienne du tractus digestif même s'ils relèvent un manque de connaissance sur le lien entre flores vaginales et intestinales.

Enfin, les auteurs émettent l'hypothèse que chaque famille aurait sa propre flore bactérienne qui se transmettrait ainsi verticalement de génération en génération.

Les auteurs mentionnent toutefois le manque d'information sur la composition bactérienne du lait maternel qui peut être un frein à l'interprétation des résultats.

Limites de l'étude : Même si la taille d'échantillon n'est pas calculée, il semble que l'échantillon recueilli ($N=17$) soit restreint pour interpréter et généraliser les résultats.

Par ailleurs, il manque des variables permettant d'éviter les biais de confusion telles que la prise de probiotiques, d'antibiotiques, de traitement anti mycosique pendant la grossesse ou encore la prise d'antibiotiques per-partum...

De plus, il semble qu'il puisse y avoir des biais dans les résultats car les lieux d'accouchements des participants sont différents, et les données sur l'environnement de vie sont inconnues.

La satisfaction des participants ne semblent pas avoir été recueillie.

L'auteur ne relève pas de conflit d'intérêt, toutefois, le financement d'une partie de l'étude par Danone Research peut poser question sur l'impartialité de l'étude.

Forces de l'étude : L'étude a été validée par un comité d'éthique et les participants ont tous signé un consentement écrit pour participer à cette étude.

L'analyse préalable des *Bifidobacterium* chez la mère mise en lien avec celles présentes chez le nouveau-né permet de démontrer une transmission verticale.

De même, l'analyse des souches monophylétiques permet de confirmer le lien génétique entre les espèces maternelles et les espèces retrouvées chez l'enfant.

L'étude réalise plusieurs prélèvements allant de zéro à trois mois post-partum, ce qui permet l'observation de l'évolution du *Bifidobacterium* au fil du temps.

Les auteurs amènent les résultats avec prudence et encouragent à d'autres études pour une meilleure compréhension du phénomène.

Cette étude est intéressante en lien avec notre question de recherche car elle fait lien entre la voie d'accouchement et la transmission verticale des bactéries entre la mère et l'enfant.

6.7 Résumé de l'article 7

Bacterial community structure associated with elective cesarean section versus vaginal delivery in Chinese newborns

Auteurs: Liu, D., Yu, J., Li, L., Ai, Q., Feng, J., Song, C., & Li, H.

Type de recherche: Etude transversale

Lieu: Chine

Journal: Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition

Date de publication: Février 2015

Objectifs : Combiner l'utilisation de plusieurs nouvelles méthodes pour décrire l'influence de la voie d'accouchement sur la diversité du microbiote intestinal chez les bébés chinois à terme.

Population : Sont recrutés 41 enfants nés à terme, 25 par voie basse et 16 par césarienne élective. Il n'y a pas de critères d'inclusion clairement définis. Ont été exclus les enfants prématurés, présentant des signes d'infections, ayant une antibiothérapie, et ceux ayant une anomalie anatomique ou physiologique du système digestif.

Méthode : Le mode de recrutement des participants n'est pas précisé (lieu, dates et contexte). Les sources de recueil des données concernant les caractéristiques des enfants (âge gestationnel, poids, taille, ...) ne sont pas énoncées. Les enfants recrutés ont bénéficié d'un prélèvement de selles à deux et quatre jours de vie, conservés à -80°C jusqu'à l'analyse. Puis les échantillons ont été analysés par séquençage d'ADN, une amplification par PCR et une technique d'électrophorèse afin d'identifier et de quantifier les différents genres et espèces bactériennes (*Bacteroides*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterobacter*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium longum*, *Veillonella*, *Neisseria mucosa*). La technique de séquençage est décrite, les différentes étapes sont développées et les logiciels utilisés sont cités.

Les auteurs ont cherché à mettre en lien la diversité bactérienne avec le mode d'accouchement (voie basse ou césarienne élective). Ils ont établi le profil dominant du microbiote intestinal et ont visé à faire des liens entre la présence de certains genres ou espèces de bactéries avec le mode d'accouchement.

Pour ces analyses, les auteurs ont utilisé la p value pour un seuil de significativité $p < 0,05$.

Résultats : Les auteurs mentionnent qu'il n'y a pas de différence significative dans la diversité bactérienne entre les enfants nés par voie basse et ceux nés par césarienne. Il existe des différences significatives concernant la prévalence de certaines bactéries. Les *Bactéroides* et *Escherichia coli* sont plus fréquemment rencontrées à J2 chez les enfants nés par voie basse ($p < 0,05$). Le *Staphylococcus* est significativement ($p < 0,001$) plus présent à J2 chez les enfants nés par césarienne. *Enterobacter* et

Clostridium sont également plus présents à J2 chez les enfants nés par césarienne ($p < 0,01$). A J4, les *Bacteroides* sont toujours plus présents chez les enfants nés par voie basse ($p < 0,05$), tout comme les *Bifidobacterium longum* ($p < 0,01$). *Streptococcus* et *Clostridium* sont plus fréquemment rencontrés à J4 chez les enfants nés par césarienne ($p < 0,05$).

Discussion : L'étude montrerait que la voie d'accouchement n'a que peu d'impact sur la diversité bactérienne au niveau intestinal.

Un impact sur la prévalence des bactéries qui constituent le microbiote intestinal ressort dans cette étude. A J2, les enfants nés par voie basse sont davantage colonisés par *Escherichia coli* et *Bacteroides* alors que ceux nés par césarienne sont davantage colonisés par *Staphylococcus*, *Clostridium*, et *Enterobacter*. A J4, les enfants nés par voie vaginale sont plus colonisés par *Bifidobacterium* et *Bacteroides*, alors que les enfants nés par césarienne sont colonisés par *Clostridium* et *Streptococcus*.

L'auteur relève une limite dans l'échantillonnage lié au fait que les enfants sortis de l'hôpital avant prélèvement sont exclus de l'étude. De plus, la durée d'hospitalisation a posé problème pour réaliser tous les prélèvements à J2 et J4 et doivent donc être considérés comme deux groupes différents. Ainsi, les auteurs considèrent leur étude comme transversale malgré deux événements mesurés.

Limites de l'étude : Cette étude est réalisée sur un faible échantillon et de nombreuses exclusions semblent avoir eu lieu en cours d'étude. Au final, il semblerait que beaucoup de participants n'ont été prélevés qu'une seule fois et le nombre de sujets prélevés dans chaque sous-groupe est minime.

Dans cette étude, les auteurs ont utilisé une nouvelle technique de séquençage. Cependant, cette technique permet uniquement de mettre en évidence le profil du microbiote dominant et non pas d'établir une "cartographie" complète de ce microbiote. De ce fait, il ressort des contradictions avec les études antérieures. Par ailleurs, la satisfaction des participants ne semble pas avoir été évaluée.

Forces de l'étude : Cette étude est récente, a été approuvée par un comité éthique et le consentement des participants a été recueilli.

Les deux groupes sont homogènes au regard des caractéristiques étudiées dans cet article. Le groupe "césarienne" est homogène puisqu'il s'agit uniquement de césariennes électives pour raisons personnelles. De plus, tous les enfants bénéficient d'une alimentation mixte ce qui limite les biais liés à ce facteur même s'il manque des éléments sur les modalités exactes de ce type d'alimentation.

Dans cette étude, les prélèvements sont réalisés à deux moments différents, ce qui permet de mettre en exergue la variabilité du microbiote dans la durée.

Les résultats de cette étude sont à considérer avec prudence au vu des limites susmentionnées. Néanmoins, cet article répond à notre question de recherche dans le sens où les auteurs mettent en évidence les différences dans la composition du microbiote intestinal résultant de la voie d'accouchement.

6.8 Résumé de l'article 8

Association of cesarean delivery and formula supplementation with the intestinal microbiome of 6-Week-Old infants

Auteurs: Madan, J. C., Hoen, A. G., Lundgren, S. N., Farzan, S. F., Cottingham, K. L., Morrison, H. G., ... Karagas, M. R.

Type de recherche: Etude transversale

Lieu: Etats-Unis

Journal: JAMA Pediatrics

Date de publication: Mars 2016

Objectif : Evaluer l'association relative du mode d'accouchement et d'alimentation sur la composition du microbiote intestinal à six semaines de vie.

Population : La population a été recrutée au sein de la cohorte "New Hampshire Birth Cohort Study" à 24-28 semaines de grossesse dans une clinique prénatale. Les participants sont des enfants nés à terme, de mère âgée de 18 à 45 ans. Les enfants ayant reçu un traitement antibiotique sont exclus. L'échantillon total est de 102 participants : 70 enfants sont nés par voie basse, 32 nés par césarienne. Septante enfants sont nourris par lait maternel exclusif, 26 par lait mixte et six par lait artificiel.

Méthode : Nous n'avons pas les dates d'enrôlement des participants ni les dates de recueil de données ou de suivi. Les informations ont été récupérées par questionnaires.

Les enfants ont reçu un prélèvement de selles à six semaines de vie lors de la consultation post partum. Ces prélèvements ont été conservés à -80°C dans les 24h suivant leur réception. Le microbiote est analysé grâce à un séquençage du gène 16S rARN (gène V4-V5).

Les variables principales prises en compte dans les analyses sont le mode d'accouchement (accouchement voie basse ou césarienne) et le type d'alimentation (allaitement maternel exclusif, allaitement artificiel exclusif ou mixte). Les espèces et genres de bactérie ont été pris en compte comme variables pour l'étude du microbiote. Des variables d'ajustement sont mentionnées (âge gestationnel, sexe, poids de naissance, âge d'introduction du lait artificiel pour les enfants allaités mixte).

La valeur p est significative quand elle est inférieure à 0,05. La valeur q est une valeur p ajustée.

Résultats : Après ajustement avec le type d'alimentation, le mode d'accouchement est significativement corrélé à la composition du microbiote ($p < 0,001$; $q < 0,001$). Après ajustement avec le mode d'accouchement, le type d'alimentation est significativement corrélé à la composition du microbiote ($p = 0,01$; $q < 0,001$).

En comparant les trois modes d'alimentation, il est constaté que l'allaitement exclusif est associé à un microbiote significativement distinct de celui présent chez les enfants recevant du lait artificiel ($p=0,04$; $q=0,05$) ou en allaitement mixte ($p=0,02$; $q=0,04$).

En comparaison avec la césarienne, l'accouchement par voie basse est associé à une augmentation de l'abondance des *Bacteroides* ($p<0,01$; $q=0,02$) et des *Pectobacterium* ($p=0,001$; $q=0,02$). Il est également associé à une diminution de l'abondance des *Staphylococcus* ($p=0,001$; $q=0,02$), des *Rothia* ($p=0,006$; $q=0,07$) et des *Propionibacterium* ($p=0,01$; $q=0,009$) après ajustement du type d'alimentation.

L'allaitement maternel est associé à une diminution de l'abondance des *Lactococcus* en comparaison avec un allaitement artificiel exclusif ($p<0,001$; $q=0,002$). Aucune différence significative n'a été observée dans l'abondance des bactéries entre les enfants allaités artificiellement et ceux recevant une alimentation mixte.

Discussion : Les auteurs mentionnent qu'ils ont trouvé une association entre le mode d'accouchement et la composition du microbiote à six semaines de vie après ajustement du mode d'alimentation. Une association entre le type d'alimentation et la composition du microbiote est également mise en évidence, et ce même après ajustement pour le mode d'accouchement.

Les enfants nourris par lait artificiel ont une composition microbienne semblable à ceux ayant une alimentation mixte.

Les auteurs évoquent des limites concernant la taille de leur échantillon qui peut potentiellement limiter leurs analyses statistiques.

Ils mentionnent également que, bien qu'ils aient classé les modes d'alimentation en trois catégories, ils n'ont pas pris en considération le moment d'introduction du lait artificiel pour les enfants en allaitement mixte. Par conséquent, celui-ci a pu être initié dès les premiers jours de vie ou la veille du prélèvement. Cet élément est considéré par les auteurs comme un biais potentiel et une limite à leur étude.

Limites de l'étude : Nous n'avons que peu d'informations concernant l'état de santé des enfants étudiés. Bien que le questionnaire donné aux mères pour évaluer la prise de traitement de leur enfant est détaillé dans l'étude, cette méthode n'est pas forcément la plus fiable pour récolter ce type de données surtout si le questionnaire a été réalisé plusieurs jours avant le prélèvement. Les antifongiques donnés pour des mycoses buccales n'ont pas été pris en compte par les auteurs comme un traitement pouvant être un biais alors que ces derniers sont potentiellement avalés. Par ailleurs, bien que des suppléments de résultats soient mentionnés dans l'étude ils ne sont pas consultables.

Forces de l'étude : Les auteurs ont calculé l'association entre le mode d'accouchement et le mode d'alimentation pour permettre d'éliminer un biais potentiel entre ces deux variables. Par ailleurs, ils ont réalisé des ajustements avec leurs résultats. Les auteurs amènent leurs résultats avec prudence et

annoncent d'eux-mêmes les limites, les biais et les obstacles à la "généralisabilité" des résultats. Par ailleurs, les auteurs se basent sur les résultats trouvés pour amener des pistes pour la pratique professionnelle. Ces nouvelles connaissances seraient un argument en faveur de la promotion de l'allaitement maternel exclusif et des banques de lait maternel afin de pouvoir suppléer les enfants en ayant besoin avec du lait maternel en lieu et place du lait artificiel.

6.9 Résumé de l'article 9

Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: A prospective cohort study

Auteurs : Azad, M. B., Konya, T., Persaud, R. R., Guttman, D. S., Chari, R. S., Field, C. J., ... Kozyrskyj, A. L.

Type de recherche : Etude de cohorte

Lieu : Canada

Journal : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology

Date de publication: Mai 2016

Objectif : Déterminer l'impact de l'exposition aux antibiotiques intrapartum sur le microbiote intestinal de l'enfant. L'objectif secondaire est d'évaluer le rôle de l'allaitement sur la correction des désordres du microbiote intestinal de l'enfant induits par les antibiotiques.

Population : Les 198 premiers enfants de la cohorte CHILD dont les échantillons de selles étaient valides ont été sélectionnés. Les critères d'éligibilité ne sont pas décrits dans l'article mais l'auteur fait référence et renvoie au site internet de cohorte. Les auteurs précisent que cet échantillon n'est qu'une partie de la cohorte. Quatre groupes ont été déterminés et les enfants ont été assignés à l'un des groupes:

- Accouchement voie basse sans antibiothérapie ($n= 113$)
- Accouchement voie basse avec antibiothérapie ($n= 42$)
- Césarienne élective avec antibiothérapie ($n= 18$)
- Césarienne en urgence avec antibiothérapie ($n= 25$)

Méthode : Le recrutement a lieu au Canada au deuxième trimestre de grossesse dans les centres d'échographies entre juin 2009 et janvier 2011. Les mères et enfants ont été suivis jusqu'à 12 mois post-partum. Le mode d'accouchement et l'administration d'antibiotiques ont été recensés via les registres de l'hôpital. Les données concernant l'alimentation de l'enfant ont été collectées par des questionnaires à 3, 6 et 12 mois, complétés par les mères.

Le microbiote intestinal a été analysé dans des échantillons de selles prélevées à trois mois de vie (à domicile) et à 12 mois (lors d'une visite médicale). Sa diversité, sa richesse et l'abondance des bactéries sont déterminés par séquençage d'ADN.

Les variables principales prises en compte et mentionnées dans l'étude sont :

L'exposition aux antibiotiques maternels pendant le travail

Le mode d'accouchement (voie basse, césarienne élective, césarienne en urgence)

La durée de l'allaitement (jamais, < 3 mois, 3-6 mois, 6-12 mois et >12 mois) et son statut à trois et six mois de vie (aucun, partiel, exclusif)

Pour ces analyses, les auteurs ont utilisé la p value avec un seuil de significativité $p < 0,05$.

Résultats : A trois mois de vie, la richesse du microbiote intestinal des nouveau-nés est significativement diminuée en cas d'accouchement voie basse sous antibioprofylaxie par rapport aux accouchements voie basse sans antibiotiques ($p=0,005$).

A cet âge, le microbiote intestinal des nouveau-nés est significativement plus diversifié ($p < 0,001$) et riche ($p=0,003$) pour les enfants non-allaités. A un an, cette tendance s'inverse concernant la diversité qui devient alors moins importante chez les enfants n'ayant jamais été allaités ($p=0,02$).

A trois mois de vie les *Bacteroides* sont significativement diminués, après ajustement, dans les césariennes électives ($p=0,03$) et en urgence ($p < 0,001$) en comparaison aux accouchements voie basse sans antibiotiques. Au même moment, les *Enterococcus* et les *Veillonella* sont significativement augmentés dans les césariennes en urgence ($p < 0,001$), ainsi que les *Clostridium* et les *Atopobium* ($p=0,04$). A un an de vie, ces différences persistent uniquement pour les *Bacteroides* qui sont significativement diminués dans les césariennes en urgence ($p=0,02$) en comparaison aux accouchements par voie basse et sans antibiotiques. Il n'y a pas de différences statistiquement significatives concernant les bactéries susmentionnées entre les accouchements par voie basse sous antibiotiques et sans antibiotiques.

A un an, le microbiote est significativement plus diversifié dans les cas de césariennes en urgence par rapport aux accouchements voie basse sans antibiotiques ($p < 0,001$).

De plus, à cet âge, les *Clostridiales* sont significativement plus élevées ($p < 0,01$) et les *Bacteroidaceae* plus faibles ($p < 0,01$) chez les enfants nés par césarienne en urgence non allaités exclusivement à trois mois en comparaison avec les enfants nés par voie basse sans antibiotiques allaités et non allaités. Cette différence n'est plus observée à un an chez les enfants nés par césarienne en urgence lorsqu'à trois mois de vie ils faisaient partie du groupe "allaités".

Discussion : L'étude fait part d'altérations significatives dans la structure du microbiote intestinal à trois mois de vie pour les enfants dont les mères ont bénéficié d'antibiotiques intra-partum. Les effets des antibiotiques persistent à un an chez les enfants nés par césarienne, notamment en urgence, qui n'ont pas été exclusivement allaités les trois premiers mois de vie au moins.

L'allaitement permet de limiter les changements de la composition du microbiote en cas d'administration d'antibiotique intra-partum. Les auteurs affirment ainsi que leur étude démontre l'intérêt de poursuivre l'allaitement pour les nouveau-nés nés par césarienne en urgence afin qu'ils puissent avoir un microbiote comparable à ceux de nouveau-nés par voie vaginale sans antibiotiques.

Limites de l'étude : La satisfaction des participants n'a pas été évaluée. Un des auteurs fait part d'un conflit d'intérêt en ayant reçu une subvention du Canadian Institutes of Health Research.

Les analyses n'ont pas été ajustées des facteurs de confusion potentiels. Par ailleurs, aucune information n'apparaît sur l'administration des antibiotiques (molécule et posologie) et l'exposition évaluée concerne uniquement l'administration d'antibiotiques aux mères en intra-partum. L'administration d'antibiotiques aux nouveau-nés en post-partum n'a pas été prise en compte.

Forces de l'étude : Le consentement écrit des parents a été recueilli lors du recrutement et la recherche a été approuvée par un comité éthique. Les prélèvements sont réalisés à trois mois de vie et un an ce qui permet de constater une évolution jusqu'à un an, même s'il n'y a pas de prélèvements à la naissance, ni intermédiaires (entre trois mois et un an).

Cette étude a une méthodologie détaillée et la structure de l'article facilite sa compréhension. La taille de l'échantillon est justifiée par les auteurs.

Cette étude montre que l'antibioprophylaxie est un facteur d'influence sur la constitution du microbiote intestinal des nouveau-nés et ce durant leur première année de vie. En cela, cette étude nous permet de répondre à notre question de recherche. Les auteurs font également le lien entre l'administration d'antibiotiques et son impact sur le microbiote et suggèrent la possibilité de correction de ces modifications par l'allaitement. Ainsi, grâce à ces résultats, les auteurs amènent des pistes de réflexion concernant l'application de ses données à la pratique professionnelle.

7 DISCUSSION

Notre revue de littérature est composée de neuf articles en lien avec notre question de recherche. Toutes ces études sont des recherches quantitatives observationnelles prospectives, de cohorte ou transversales, réalisées dans des pays industrialisés. Elles étudient les facteurs ou variables qui pourraient potentiellement impacter la composition du microbiote intestinal du nouveau-né sain à terme tel que la voie d'accouchement, le mode d'alimentation et l'administration d'antibiotiques. Un des articles se penche également sur les issues et notamment l'impact d'une altération du microbiote sur l'apparition de manifestations allergiques.

Dans cette discussion, nous allons mettre en lien chacun des facteurs étudiés avec notre cadre de référence et la question de recherche. De nouveaux éléments issus d'autres articles ou références seront également amenés afin d'enrichir les résultats obtenus. Dans un second temps, nous proposerons des perspectives professionnelles pour la transposition de ces résultats, ainsi qu'une projection pour des recherches ultérieures. Enfin, nous aborderons les forces et faiblesses de notre revue de littérature.

7.1 Résultats principaux en lien avec le cadre de référence et la question de recherche

Nous avons, lors de la construction de notre cadre de référence, remarqué la difficulté de trouver une définition universelle et précise du nouveau-né sain. La définition du nouveau-né sain se faisait par exclusion de la pathologie. Nous avons retrouvé cette imprécision dans les articles de notre revue de littérature. En effet, les auteurs définissent très peu le nouveau-né sain, aucun consensus n'est clairement présent et parfois même les informations restent ambiguës. Aucun des auteurs de notre revue de littérature ne s'est penché sur la définition du nouveau-né sain.

Les critères établis par les auteurs étaient très variables. Peu de critères d'inclusion étaient recensés. A l'inverse, pour plusieurs articles les auteurs fonctionnaient avec des critères d'exclusion seulement. Nous avons malgré tout relevé que la majorité des études faisait référence au terme de la grossesse permettant d'exclure les prématurés (Gomez-Llorente et al., 2013; Liu et al., 2015; Madan et al., 2016 ; Makino et al., 2013 ; Van Nimwegen et al., 2011). Un seul article mentionnait le poids de naissance comme critère d'inclusion (Gomez-Llorente et al., 2013). Parfois, nous avons pu observer des exclusions liées à des malformations ou à des anomalies anatomiques mais sans plus de précisions (Liu et al., 2015 ; Van Nimwegen et al., 2011). D'autres critères étaient parfois mentionnés en fonction des facteurs étudiés par les auteurs, comme l'exclusion des enfants recevant une antibiothérapie (Liu et al., 2015; Madan et al., 2016 ; Van Nimwegen et al., 2011) ou une éligibilité sur l'allaitement exclusif (Makino et al., 2013). Par définition, le nouveau-né a moins de 28 jours (OMS, 2015c). Or, la majorité de nos études

ont effectué des prélèvements au-delà du premier mois avec parfois des prélèvements jusqu'à un an de vie.

7.1.1 Résultats généraux sur les types de bactéries retrouvées

En analysant notre revue de littérature, nous avons peu à peu pris conscience que la première étape dans l'étude du microbiote, de sa composition et des potentiels facteurs d'influence sur celle-ci, était d'établir une cartographie des populations bactériennes colonisant le tractus intestinal. Ainsi, au sein des études analysées, nous avons pu extraire de nombreuses informations sur la composition du microbiote. Selon Makino et al. (2013), le microbiote intestinal humain est unique à chacun bien que des ressemblances majeures existent. Il peut être vu comme une "empreinte" personnelle de l'individu.

Azad et al. (2013) mettent en évidence quatre phylums dominants dans le microbiote intestinal. *Firmicutes* et *Proteobacteria* sont présents chez tous les enfants. Le phylum *Actinobacteria* se retrouve chez une très grande majorité d'enfants (79,2%). Le quatrième phylum dominant, *Bacteroidetes*, se retrouve en proportion moindre (37,5%). Ces résultats rejoignent ceux de Fan et al. (2013) qui ont retrouvés ces quatre phylums de bactéries chez les enfants inclus dans leur étude. Ainsi, le microbiote intestinal semble être composé, comme abordé dans le cadre de référence, majoritairement de ces quatre grands phylums bactériens et les variations principales dans la composition du microbiote se situeraient davantage au niveau des genres et des espèces bactériennes.

Penders et al. (2006) ont ciblé plus particulièrement les genres et espèces de bactéries. Ainsi ils montrent, en cohérence avec la théorie abordée précédemment, qu'une grande majorité des enfants est colonisée par le genre *Bifidobacterium* et par les espèces *Escherichia coli* et *Bacteroides fragilis*. A contrario, l'espèce *Clostridium difficile* et le genre *Lactobacillus* sont retrouvés chez une faible proportion d'enfants.

Ainsi, certains types de bactéries se retrouvent d'une façon générale dans le microbiote intestinal du nouveau-né. Cependant, des variations interindividuelles existent, notamment en ce qui concerne les espèces et genres de bactéries. Notre revue de littérature a pour but de mettre en évidence les liens entre cette variabilité de composition et les facteurs d'influence potentiels.

7.1.2 Résultats en regard du mode d'accouchement

Un des enjeux principaux de l'étude du microbiote réside dans la preuve qu'une transmission verticale existe entre la mère et l'enfant lors de l'accouchement. Ainsi, Makino et al. (2013) ont cherché à établir l'existence de cette transmission. Cette étude est la seule de notre revue de littérature qui compare le microbiote de la mère et celui de l'enfant. Les auteurs appuient l'idée que le microbiote intestinal se transmettrait verticalement de la mère à l'enfant lors du passage dans les voies vaginales. Cette hypothèse est également étayée par un article de Fanaro et al. (2003). Par ailleurs, une étude de cohorte

de Bäckhed et al. (2015) a cherché à évaluer l'impact de la voie d'accouchement sur la composition du microbiote intestinal. Les résultats de cette étude confirment l'existence de cette transmission verticale du microbiote entre la mère et le nouveau-né.

L'étude de Makino et al. (2013) que nous avons analysée, a permis de mettre en évidence cinq espèces de *Bifidobacterium* présentes chez les mères et leurs enfants lors d'un accouchement par voie basse: *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium catenulatum*, *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* et *Bifidobacterium pseudocatenulatum*. En ce qui concerne les césariennes, une seule espèce est retrouvée chez la mère et l'enfant: *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* mais cette dernière n'a pas la même empreinte génétique entre la mère et l'enfant. Cela signifie qu'il y a moins d'espèces de *Bifidobacterium* retrouvées dans les accouchements par césarienne. Parallèlement, la transmission verticale des souches monophylétiques, c'est à dire de même espèce et ayant la même empreinte génétique, n'est retrouvée que dans les accouchements par voie basse. Cet aspect appuie, selon les auteurs, l'hypothèse que chaque famille aurait sa propre flore bactérienne et qu'elle se transmettrait verticalement de génération en génération (Makino et al., 2013).

Par ailleurs, à trois jours post-partum le nombre total de *Bifidobacterium* détectées dans les selles des enfants nés par voie basse est significativement supérieur à celui des enfants nés par césarienne ($p < 0,05$). Il en est de même à sept jours post-partum ($p < 0,01$) (Makino et al., 2013). Pour Liu et al. (2015), à quatre jours post-partum, ce sont les *Bifidobacterium longum* qui sont toujours plus présents chez les enfants nés par voie basse ($p < 0,01$). Les auteurs évoquent également le fait que le nombre de *Bifidobacterium* augmente dès les premiers jours chez les enfants nés par voie basse mais mettrait plus de temps à s'installer chez les enfants nés par césarienne (Makino et al., 2013). L'échantillon de cette étude est relativement restreint et les auteurs suggèrent d'investiguer par d'autres études l'aspect temporel de la colonisation microbienne pour une meilleure compréhension des phénomènes. Néanmoins, ces données sont étayées par celles de l'étude de Penders et al. (2006) qui précise que les enfants nés par césarienne ont un microbiote digestif moins riche en *Bifidobacterium* ($p < 0,001$). Nous constatons par ce qui précède, que les enfants nés par voie basse ont tendance à avoir un microbiote intestinal plus riche en *Bifidobacterium*.

En ce qui concerne les *Bacteroides*, Liu et al. (2015) précisent qu'à deux et quatre jours de vie, les *Bacteroides* sont plus fréquemment rencontrées chez les enfants nés par voie basse ($p < 0,05$). Penders et al. (2006) mentionnent qu'entre trois et six semaines de vie, les enfants nés par césarienne ont un microbiote digestif moins riche en *Bacteroides fragilis* que ceux nés par voie basse ($p < 0,001$). Madan et al. (2016) constatent une association entre l'accouchement voie basse et l'abondance des *Bacteroides* à six semaines de vie ($p < 0,01$; $q = 0,02$). Il en va de même pour Azad et al. (2013) qui relèvent que les enfants nés par voie basse présentent significativement plus de *Bacteroides* à 3-4 mois de vie ($p = 0,02$). Ces quatre études sont en cohérence et les résultats sont intéressants car ils montreraient que les

différences entre le microbiote des enfants nés par voie basse et ceux nés par césarienne persisteraient encore à quatre mois de vie.

Selon Liu et al. (2015), les *Clostridium* sont plus fréquemment rencontrés à deux et quatre jours de vie chez les enfants nés par césarienne ($p<0,01$ et $p<0,05$). L'augmentation de la prévalence en *Clostridium difficile*, chez les enfants nés par césarienne, est mise en avant par Penders et al. (2006) ($OR=2,07$, $p<0,001$, IC 99% [1,01 ; 4,25]). Notons que ces données sur le *Clostridium* sont retrouvées dans d'autres études, en dehors de notre corpus de littérature, comme celle de Pandey et al. (2012) qui compare le microbiote intestinal des enfants indiens nés par voie basse et ceux nés par césarienne.

En somme, toutes les études analysées traitant du mode d'accouchement s'accordent pour dire que celui-ci a un impact notable sur la richesse et la prévalence de certaines bactéries peuplant le tractus digestif.

7.1.3 Résultats en regard du type d'alimentation

Au fil de nos recherches, nous avons pu constater que le mode d'accouchement n'est pas le seul facteur intervenant dans le processus de la colonisation bactérienne. En effet, le mode d'alimentation jouerait également un rôle dans la composition du microbiote intestinal. Dans les études analysées pour notre revue de littérature, nous avons pu relever trois modes d'alimentation: allaitement maternel exclusif, allaitement artificiel exclusif et allaitement mixte. Nous avons quatre études portant sur deux modes d'alimentation (allaitement maternel et artificiel) et deux études prenant également en compte l'allaitement mixte. Dans nos études, la définition de l'allaitement mixte varie selon les auteurs et les conditions n'en sont pas toujours définies.

Dans leur étude traitant du microbiote intestinal à quatre mois de vie selon le mode d'alimentation, Azad et al. (2013) affirment que la richesse en bactéries des enfants exclusivement allaités est significativement inférieure à celle des enfants non allaités ($p=0,006$). Dans une nouvelle étude, Azad et al. (2016) confirment ces résultats à trois mois de vie ($p=0,003$). Ils constatent qu'à trois mois le microbiote intestinal des nouveau-nés est significativement plus diversifié ($p<0,001$) pour les enfants bénéficiant d'un allaitement artificiel par rapport à ceux ayant un allaitement maternel mais qu'à un an de vie, cette tendance s'inverse ($p=0,02$). Cependant, dans cette étude les résultats n'ont pas été ajustés en fonction des facteurs de confusion potentiels tels que la prise d'antibiotiques alors qu'il s'agit d'une des variables principales de l'étude.

Selon Fan et al. (2013), on ne retrouve pas de différences significatives dans la richesse et la diversité des bactéries entre les groupes allaités et non allaités. Toutefois, leur étude portait sur un très petit échantillon provenant d'un seul et même village et de nombreux biais ont été relevés. Bien qu'ayant un résultat non significatif, Fan et al. (2013) émettent l'hypothèse qu'une plus grande richesse de bactéries chez les enfants nourris par lait artificiel comparés aux enfants nourris au lait maternel pourrait indiquer comment l'alimentation par lait artificiel modifie le potentiel de constitution du microbiote

intestinal. Les auteurs mettent en avant la différence dans l'abondance de certaines bactéries en fonction du type d'alimentation.

L'étude de Penders et al. (2006) note que les enfants non allaités âgés de trois à six semaines ont une prévalence plus élevée pour le genre *Lactobacillus* ($OR= 1,64, p<0,001, IC\ 99\% [1,03 ; 2,60]$) et les espèces *Escherichia coli* ($OR= 2,90, p<0,01, IC\ 99\% [1,22 ; 6,89]$), *Clostridium difficile* ($OR=1,88, p<0,001, IC\ 99\% [1,13 ; 3,11]$), *Bacteroides fragilis* ($OR= 2,22, p<0,001, IC\ 99\% [1,16 ; 4,24]$). Les résultats concernant le *Clostridium difficile* rejoignent ceux d'Azad et al. (2013) qui précisent que sa présence est positivement corrélée à l'allaitement artificiel et négativement corrélée à l'allaitement maternel exclusif ($p(\text{trend})=0,01$). Nous noterons que ces résultats concernant la présence de *Clostridium difficile* se retrouvent dans diverses études et notamment celle de Bäcked et al. (2015), montrant l'impact de l'alimentation sur le microbiote intestinal et mettant en avant une plus forte prévalence de *Clostridium* chez les enfants n'ayant pas été allaités au sein à un an de vie.

Gomez-Llorente et al. (2013), retrouvent pour les deux types d'alimentation les mêmes genres de bactéries prédominantes dans leur population d'étude: les *Bifidobacterium*, les *Enterobacteriaceae* et les *Bacteroides*. Selon eux, les différences se trouvent dans l'abondance et la proportion des genres et espèces de bactéries. Ainsi, les enfants nourris par lait artificiel exclusif ont une proportion significativement plus grande de *Streptococcus* ($p=0,048$), *Clostridium leptum* ($p=0,015$), *Lactobacillus* ($p=0,004$) et *Atopobium* ($p=0,0001$). Pour Madan et al. (2016), l'allaitement maternel est associé à une diminution de l'abondance des *Lactococcus* en comparaison avec un allaitement artificiel exclusif ($p<0,001 ; q= 0,002$) à six semaines de vie.

Par ailleurs, nous avons observé dans d'autres références que le genre *Bifidobacterium* était plus présent chez les enfants nourris par lait maternel que par lait artificiel. Cela pourrait notamment s'expliquer par la présence dans le lait maternel de l'oligosaccharide, substrat non digéré ou prébiotique naturel, qui nourrit l'espèce *Bifidobacterium infantis* (Braegger, 2004 ; Institute of Medicine of the National Academies, 2013). Or, d'après les études de Gomez-Llorente al. (2013) et de Madan et al. (2016), le *Bifidobacterium* n'est significativement pas plus abondant chez les enfants allaités que non allaités. Dans leur discussion, Penders et al. (2006) émettent l'hypothèse que cette différence ne se retrouve plus à l'heure actuelle du fait de nombreux laits artificiels complétés en oligosaccharides.

Madan et al. (2016) ont comparé les trois modes d'alimentation. Ils ne retrouvent pas de différences dans la composition du microbiote entre les enfants recevant un allaitement artificiel exclusif et ceux recevant un allaitement mixte. Ils constatent que l'allaitement exclusif est associé à un microbiote significativement distinct de celui présent chez les enfants recevant du lait artificiel exclusivement ($p= 0,04 ; q= 0,05$) ou partiellement ($p= 0,02 ; q= 0,04$). Ces données sont confirmées par Fan et al. (2013), qui relèvent que les phylums *Actinobacteria* et *Firmicutes* sont significativement plus représentés chez

les enfants nourris par lait maternel ($p < 0,05$). En revanche les *Proteobacteria* sont significativement plus représentées chez les enfants nourris par lait artificiel ($p < 0,05$).

En définitive, nous constatons donc que les différentes études mettent en évidence des différences indéniables dans la composition du microbiote intestinal entre les enfants nourris au lait maternel et ceux alimentés au lait artificiel, bien que les modifications exactes en terme de richesse, de diversité et de prévalence varient suivant les auteurs. Les résultats mis en avant par les études analysées ne concordent pas toujours sur tous les points. Cependant, en restant prudentes sur nos interprétations, nous pouvons retenir que l'allaitement artificiel impacte la composition du microbiote intestinal notamment au niveau de la prévalence en *Clostridium difficile*.

7.1.4 Résultats en regard des antibiotiques

Dans un troisième temps, nous avons pu relever des éléments concernant l'administration d'antibiotiques comme facteur d'influence sur la composition du microbiote intestinal. Dans notre corpus de littérature, une étude prenait en compte l'administration d'antibiotiques maternel intra-partum et une étude considérait l'administration d'antibiotiques au nouveau-né durant le premier mois de vie.

L'étude d'Azad et al. (2016) est la seule de notre revue de littérature qui étudie le lien entre l'administration d'antibiotiques intra-partum et le microbiote intestinal. Les auteurs font part d'altérations significatives dans la structure du microbiote intestinal à trois mois de vie pour les enfants dont les mères ont bénéficié d'antibiotiques en intra-partum. En effet, la richesse du microbiote intestinal est significativement diminuée en cas d'accouchement voie basse sous antibioprofylaxie par rapport aux accouchements voie basse sans antibiotiques ($p = 0,005$). A trois mois de vie les *Bacteroides* sont significativement diminués, après ajustement, dans les césariennes électives ($p = 0,03$) et en urgence ($p < 0,001$) en comparaison aux accouchements voie basse sans antibiotiques. Au même moment, les *Enterococcus* et les *Veillonella* sont significativement augmentés dans les césariennes en urgence ($p < 0,001$), ainsi que les *Clostridium* et les *Atopobium* ($p = 0,04$). A un an de vie, ces différences persistent uniquement pour les *Bacteroides* qui sont significativement diminués dans les césariennes en urgence ($p = 0,02$) en comparaison aux accouchements par voie basse et sans antibiotiques. Il n'y a pas de différences statistiquement significatives concernant les bactéries susmentionnées entre les accouchements par voie basse sous antibiotiques et sans antibiotiques.

Dans leur étude prenant en compte de multiples variables susceptibles de modifier le microbiote intestinal du nouveau-né, Penders et al. (2006) observent que la prise d'antibiotiques pendant le premier mois de vie diminue le nombre de *Bifidobacterium* ($p < 0,01$) et de *Bacteroides fragilis* ($p < 0,001$). Cependant, ces résultats sont amenés avec prudence par les auteurs car les données sont pauvres.

Azad et al. (2016) ont réalisé une analyse permettant de chercher l'association entre le mode d'accouchement avec et sans antibiotiques et l'ordre des *Clostridiales* et la famille des *Bacteroidaceae*

en distinguant le mode d'allaitement. Ainsi, à un an de vie, les *Clostridiales* sont significativement plus élevées ($p < 0,01$) et les *Bacteroidaceae* plus faibles ($p < 0,01$) chez les enfants nés par césarienne en urgence non allaités exclusivement à trois mois. Cette différence significative n'est plus observée chez les enfants nés par césarienne en urgence mais allaités à trois mois de vie.

Cependant, Azad et al. (2016) ne précisent ni le type d'antibiotiques utilisé, ni leur posologie, ni leur fréquence d'administration, données pouvant avoir une influence sur les résultats. De plus, la significativité relevée seulement sur les césariennes en urgence (dont les auteurs n'ont pas détaillé les critères) peut poser question sur la réelle implication de l'antibiothérapie dans ces résultats. Nous pourrions supposer que l'influence sur le microbiote résulterait du caractère urgent de la césarienne induit par un mal-être foetal ou maternel, augmentant ainsi la probabilité d'une hospitalisation prolongée. L'influence serait donc plutôt liée à l'environnement du nouveau-né.

Ainsi, nous pouvons conclure, avec prudence, qu'au vu des études susmentionnées, les antibiotiques auraient un impact dans la constitution du microbiote intestinal. Cependant, il semblerait que l'allaitement maternel, de par son impact certain sur la diversité du microbiote, pourrait permettre de pallier dans une certaine mesure aux effets de l'antibioprophylaxie (Azad et al., 2016). Les auteurs affirment ainsi que leur étude démontre l'intérêt de poursuivre l'allaitement pour les nouveau-nés nés par césarienne en urgence afin qu'ils puissent avoir un microbiote comparable à ceux des nouveau-nés nés par voie vaginale sans antibiotiques.

L'étude d'Azad et al. (2016) est, avec celle de Madan et al. (2016), l'une des seules à amener des perspectives soignantes, notamment concernant l'allaitement. Jusqu'à présent les études rencontrées traitant du microbiote se situaient simplement dans une démarche de compréhension des phénomènes. Aujourd'hui, commencent à apparaître des suggestions pour la pratique professionnelle. Cet aspect évolutif s'inscrit dans le processus de Knowledge Transfer et se traduit par une avancée dans le cheminement et une potentielle entrée dans une phase de dissémination auprès des professionnels. Il sera certainement nécessaire de patienter encore quelques années avant que les connaissances sur le microbiote viennent impacter les pratiques sages-femmes.

De surcroît, nous avons pris conscience au cours de cette revue de littérature que toutes ces nouvelles connaissances sont complexes, mais bien que relevant de la génétique et de la génomique, elles restent étroitement liées à notre rôle professionnel dans l'approche de la reproduction. Il est donc nécessaire en tant que futures sages-femmes d'avoir des notions sur ces techniques et de s'y intéresser afin de pouvoir comprendre les phénomènes et d'être actrices dans le processus Knowledge Transfer. Ceci peut faire entrer dans notre profession un nouveau champ de compétences, à l'instar du diagnostic prénatal il y a quelques années avec la découverte des chromosomes et de toutes les composantes génétiques de l'être humain.

7.1.5 Autres facteurs

D'autres facteurs ont également été retrouvés dans nos études notamment dans celle de Penders et al. (2006) qui a pris en compte de nombreux facteurs. Ainsi, une hospitalisation au-delà de deux jours serait associée à une augmentation de la prévalence en *Clostridium difficile* ($p < 0,001$). Un autre facteur pris en compte est l'appartenance à une fratrie qui augmenterait le nombre de *Bifidobacterium* ($p < 0,01$). Cependant, ces résultats sont amenés avec prudence par les auteurs car les données sont pauvres. D'autres facteurs avaient également été étudiés, comme la présence d'animaux domestiques, la vie dans une ferme, la saison de naissance, le poids de naissance, mais les résultats n'étaient pas significatifs.

Un de nos articles a tenté de mettre en lien la composition du microbiote avec d'éventuelles conséquences à long terme. Selon Van Nimwegen et al. (2011), après ajustement des facteurs de confusion, l'accouchement voie basse à domicile est significativement associé à une diminution d'apparition d'asthme ($OR=0,47$, $p < 0,05$, IC 95% [0,29 ; 0,77]), et d'allergie alimentaire ($OR=0,52$, $p < 0,05$, IC 95% [0,35 ; 0,77]) pour les enfants de parents allergiques. Ce qui signifie que l'accouchement voie basse à domicile serait un facteur protecteur de ces deux atopies pour les enfants dont les parents ont des manifestations allergiques.

Après ajustement, le *Clostridium difficile* est associé à un risque augmenté significatif d'asthme ($OR=2,27$, $p < 0,05$, IC 95% [1,22 ; 4,21]), et d'eczéma ($OR=1,52$, $p < 0,05$, IC 95% [1,10 ; 2,09]) chez les enfants de parents allergiques. De même, le *Clostridium difficile* est associé à un risque augmenté significatif ($p < 0,05$) de sensibilisation aux allergènes alimentaires chez les enfants de parents allergiques ($OR= 1,68$, $p < 0,05$, IC 95% [1,07 ; 2,65]).

Van Nimwegen et al. (2011) ont réalisé dans cette étude une analyse de médiation leur permettant de chercher un lien de causalité entre les trois variables principales de l'étude.

Ainsi, le *Clostridium difficile* est négativement corrélé à l'apparition d'asthme (coefficient $ab=-0,022$, $p < 0,05$, IC 95% [-0,052 ; -0,0001]) et d'eczéma ($ab=-0,011$, $p < 0,05$, IC 95% [-0,025 ; -0,001]) chez les enfants nés par voie basse à domicile versus à l'hôpital, ce qui signifie que l'accouchement voie basse à domicile serait un facteur protecteur de l'apparition du *Clostridium difficile* par rapport à un accouchement à l'hôpital.

A contrario, le *Clostridium difficile* est positivement corrélé à l'apparition d'asthme ($ab=0,027$, $p < 0,05$, IC 95% [0,001 ; 0,065]) et d'eczéma ($ab=0,013$, $p < 0,05$, IC 95% [0,001 ; 0,030]) chez les enfants nés par césarienne et de parents allergiques, ce qui signifie que la césarienne serait un facteur favorisant l'apparition d'asthme et d'eczéma par l'intermédiaire d'une abondance plus importante en *Clostridium difficile* pour les enfants dont les parents sont atteints d'allergies.

L'intérêt présenté par ces résultats est certain, cependant cette étude présente quelques limites. En effet, l'apparition d'asthme et d'eczéma a été évaluée par un questionnaire aux parents sans confirmation par

une consultation médicale. De plus, cette étude a pris en compte également des enfants dont les parents sont porteurs de troubles allergiques et d'atopies. Ceci peut être un biais considérable, cependant les auteurs en ont tenu compte à travers des analyses ajustées et stratifiées pour le pondérer. Les auteurs ont déclaré en outre des conflits d'intérêt avec des laboratoires pharmaceutiques. Cependant, bien que les récoltes de données manquent de précision, l'échantillon est bien supérieur à la plupart des autres études et elle a tenu compte des facteurs de confusion et de nombreuses variables d'ajustement dans ses calculs pour limiter les biais et faire un lien de causalité entre mode et lieu d'accouchement, *Clostridium difficile* et apparition de maladies.

Penders et al. (2006) font également un lien entre *Clostridium difficile* et césarienne. Néanmoins, ce lien peut être biaisé par le fait que la césarienne induit une plus longue hospitalisation ce qui augmente le risque d'être colonisé par du *Clostridium difficile*, bactérie notamment rencontrée dans les services de soins (Tortora et al., 2012).

De cette façon, l'impact sur la santé n'a été abordé que dans un seul article de notre revue de littérature. Cependant, de nombreux auteurs tentent de faire des liens avec des potentielles pathologies en rapport avec une altération probable du microbiote intestinal à la naissance. En tant que futures sages-femmes il est tout à fait dans nos compétences de percevoir notre rôle de promotrice de la santé et de prévention dans cet aspect du début de la vie. Nous pourrions tenter de développer ce rôle et de proposer des pistes d'ajustement dans la seconde partie de cette discussion.

7.2 Retour dans la pratique

A l'heure actuelle, les équipes de soins sont peu informées de ces nouvelles connaissances sur l'établissement du microbiote et les professionnels ayant en tête ce phénomène lors de la prise en charge d'une femme en maternité sont peu nombreux. Les pratiques actuelles ne tiennent pas compte de ces nouvelles connaissances. Ceci tient au fait que les preuves n'ont pas encore atteint un niveau suffisant et qu'aucune recommandation n'a été publiée sur le sujet. Compte tenu de la variabilité des résultats et des nombreuses limites de chaque étude il est difficile de transposer leurs conclusions à la pratique. Malgré tout, grâce à ce travail, nous sommes à mêmes de proposer des axes de réflexion pour notre future pratique quotidienne de sage-femme.

7.2.1 La promotion de l'accouchement voie basse

Comme nous avons pu l'aborder dans notre cadre de référence, le taux de césariennes a considérablement augmenté au cours des dernières années dans les pays industrialisés et ce malgré les recommandations de l'OMS (2015b) pour limiter la mortalité fœto-maternelle. Grâce à notre revue de littérature mais également au travers de nos expériences, nous avons pu constater que les indications de césarienne ne sont pas toujours fondées sur des données médicales et les soignants se trouvent

régulièrement confrontés aux césariennes dites "de convenance". Sans porter de jugement sur cette pratique, nous pouvons toutefois en questionner les motivations: peur, méconnaissance, blocage psychologique... De plus, certaines évolutions dans les pratiques médicales ont fait entrer de nouveaux motifs dans les indications à la pratique de la césarienne. C'est le cas par exemple pour les naissances par le siège qui dans certains pays, comme la Suisse, ne sont presque plus pratiqués par voie basse.

La sage-femme, en tant que promotrice de la physiologie et du bien-être fœto-maternel, a toute sa place dans les discussions impliquant une décision de césarienne. Au travers du développement des connaissances autour du microbiote intestinal, de son mode de transmission, des facteurs l'influençant et de leurs possibles conséquences, la sage-femme va être en mesure d'apporter de nouveaux arguments dans les décisions de césarienne.

Ainsi, comme nous avons pu le mettre en évidence au travers des résultats mentionnés par les articles analysés mais également par d'autres études, les auteurs s'accordent à montrer que le mode d'accouchement a un impact notable sur la richesse, la diversité et la prévalence de certaines bactéries peuplant le tractus digestif. De plus, nous avons pu constater que la césarienne entraîne un risque plus élevé pour le nouveau-né d'être colonisé par du *Clostridium difficile* contrairement à l'accouchement voie basse à domicile qui serait un facteur protecteur (Van Nimwegen et al., 2011). Or, certains auteurs ont également identifié cette bactérie comme pathogène et pouvant avoir une association avec la survenue d'asthme ou d'allergie chez l'enfant (Van Nimwegen et al., 2011).

Nous voyons par ce qui précède que l'accouchement voie basse doit être promu tant que cela ne constitue pas un risque supplémentaire pour la mère et l'enfant. La sage-femme peut donc sensibiliser les couples à ces nouvelles connaissances en amenant ces données de manière nuancée en consultation ou en préparation à la naissance et à la parentalité par exemple. De plus, après avoir investigué les raisons qui peuvent pousser une femme à préférer une césarienne "de convenance", la sage-femme peut amener ces nouvelles données non pas dans un but de culpabilisation des femmes mais d'ouverture de la discussion. Par ailleurs, ce rôle de promotion de la santé n'est pas seulement destiné aux femmes et aux couples. En tant que futures sages-femmes nous avons la compétence pour promouvoir la physiologie auprès des professionnels de la santé avec qui nous collaborons (sages-femmes, gynécologues, anesthésistes, pédiatres, ...). Selon Gaudin (2015), « dans certaines situations excluant l'urgence, la balance bénéfice/risque de l'accouchement par césarienne n'est pas toujours facile à mesurer » (p. 14). En effet, à l'heure actuelle où nous nous situons dans une société promouvant la culture du risque, il est parfois difficile pour les soignants de garder un regard objectif sur la pertinence des interventions médicales car l'accouchement est souvent associé à l'incertitude (Gouilhers-Hertig, 2014). Comme mentionné par Bongard, Buache et Weeks (2015, résumé) « l'omniprésence du risque dans la société contemporaine et en obstétrique, engendre des tensions entre la promotion de la physiologie et la surveillance des risques potentiels pour la mère et le nouveau-né ». Ainsi, la sage-femme peut apporter ces données concernant

le microbiote dans une discussion comme un nouvel élément pouvant peser dans la balance bénéfice/risque d'une décision de césarienne.

7.2.2 La promotion du court séjour à l'hôpital

Nous savons que le milieu hospitalier est un environnement porteur de germes et de bactéries potentiellement pathogènes (Tortora et al., 2012). Nous avons aussi pu constater au cours de l'analyse de nos articles que certaines bactéries, telle que le *Clostridium difficile*, sont en augmentation chez les enfants nés par césarienne (Liu et al., 2015 ; Penders et al., 2006). Parallèlement, Van Nimwegen et al. (2011) mentionnent l'accouchement à domicile comme un facteur protecteur lié à l'apparition de certaines maladies atopiques en faisant le lien avec le *Clostridium difficile*. Des modifications du microbiote, liées à l'environnement, sont mentionnées dans une étude de Shin et al. (2015) qui met en évidence que les germes environnementaux se retrouvent dans le microbiote intestinal des enfants nés par césarienne. Ceci appuierait la transmission également environnementale des bactéries.

Dans notre revue de littérature, la durée de séjour à l'hôpital a seulement été étudiée par Penders al. (2006) en tenant compte des nouveau-nés hospitalisés après la naissance, ce qui suppose qu'ils présentaient une pathologie et donc une possible résistance moindre aux germes environnants. Penders al. (2006) ont ainsi mis en évidence une augmentation significative de la prévalence du *Clostridium difficile* à partir de deux jours d'hospitalisation. Aucune étude n'a pris en compte la durée de séjour en maternité pour une situation physiologique. Pourtant, une plus longue durée de séjour à l'hôpital augmenterait potentiellement la contamination par des germes pathogènes et la perturbation du microbiote normal (Fanaro et al., 2003).

Ces données inciteraient donc à la réduction de la durée des séjours à l'hôpital. Cet aspect rentre également dans notre rôle de promotrice de la santé. Lors des accouchements physiologiques, les femmes peuvent rentrer à domicile au bout de quelques heures moyennant le soutien d'une sage-femme indépendante qui prendra en charge la femme et son bébé pour les accompagner vers l'autonomie familiale. Nous pouvons informer les parents sur cette possibilité lors des consultations de grossesse ou de la préparation à la naissance et à la parentalité notamment, en expliquant à la femme et au couple le principe du retour à domicile précoce lorsque l'accouchement s'est déroulé de façon physiologique.

7.2.3 La promotion et l'encouragement à l'allaitement

Concernant l'allaitement, force est de constater que les pratiques sont nombreuses: allaitement maternel au sein, allaitement maternel au biberon, allaitement artificiel par du lait industriel, allaitement mixte mélangeant les méthodes. Il est parfois difficile pour les femmes et les couples de faire un choix dans le mode d'alimentation de leur enfant. Les familles sont ainsi souvent tiraillées entre représentations personnelles, regard de la société, traditions, recommandations, bien-être de leur nouveau-né et bien

d'autres facteurs. Ainsi, l'allaitement est un sujet complexe inscrit au cœur du rôle sage-femme de par ses impacts métaboliques, physiologiques et psychologiques sur la mère et l'enfant.

Ainsi, nous pensons que les résultats obtenus par les études portant sur les liens entre le mode d'alimentation et l'établissement du microbiote intestinal peuvent être sources de nouveaux apports tant pour les professionnels de santé que pour les familles lors des choix des modes d'alimentation.

En effet, dans notre revue de littérature, les auteurs ayant traité ce sujet s'accordent sur le fait que le mode d'alimentation choisi a des conséquences non négligeables sur la composition du microbiote de l'enfant bien que les modifications exactes en terme de richesse, de diversité et de prévalence varient selon les études. Nous avons également pu montrer, en restant prudentes sur nos interprétations, que l'allaitement artificiel impacte la composition du microbiote intestinal notamment au niveau de la prévalence en *Clostridium difficile* (Azad et al., 2016 ; Bäcked et al., 2015 ; Penders et al., 2006).

Par conséquent, la sage-femme, en tant qu'experte, peut se servir de ces nouvelles données afin d'accompagner les femmes dans leur choix d'alimentation des nouveau-nés. De plus, en tant que promotrice de la santé et de la physiologie, la sage-femme peut suivre les conclusions de ces études qui appuient la promotion de l'allaitement maternel notamment pour les enfants nés par césarienne dont le microbiote serait déjà impacté par la voie d'accouchement (Madan et al., 2016). Rappelons que, selon Gaudin (2015) « la césarienne programmée à terme semble être, après élimination des facteurs confondants, un facteur de risque d'échec d'allaitement maternel, d'autant qu'elle survient chez une primipare » (p. 17). Cette donnée, associée aux connaissances actuelles concernant les retombées de la césarienne sur le microbiote intestinal, renforce le rôle de la sage-femme dans ces situations. Il est alors fondamental d'accompagner la femme et l'enfant et de leur apporter tout le soutien propice à l'installation de l'allaitement maternel.

Cependant, la sage-femme, garante du bien être maternel et infantile, doit également être capable de proposer aux femmes, pour qui ce mode d'alimentation ne conviendrait pas ou dans les cas où il ne peut être mis en place, des solutions alternatives. Pour cela, quelques pistes sont évoquées dans les études afin que tout enfant puisse recevoir une alimentation favorisant le développement d'un "microbiote sain". Ainsi, Madan et al. (2016), voient leurs résultats comme un argument en faveur du développement des dons et des banques de lait maternel pour les enfants ayant besoin d'être suppléés. Ces banques de lait maternel couramment appelées "lactarium" sont bien développées dans certains pays tels que la Suède ou la France. En revanche, en Suisse Romande ce système n'est pas mis en place. Ces lactariums pourraient donc être plus développés d'autant plus que cela laisse parfois place à des dérives. L'exemple le plus significatif nous est fourni par les mères qui mettent en vente leur propre lait maternel sur des sites Internet. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé [AFSSAPS] (2011) appelée depuis 2012 l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé [ANSM] met en garde le public sur ces pratiques. Celles-ci posent en effet problème tant sur le plan éthique que

sur les plans de l'hygiène, et de la conformité du lait, comme spécifié dans les Recommandations pour l'organisation et le fonctionnement d'une banque de lait en Suisse (Frischknecht et al., 2010). Notre rôle en tant que sage-femme est alors fondamental en matière de prévention de ces dérives, d'information aux femmes et aux couples pendant la grossesse et le suivi post-partum.

7.2.4 Perspectives concernant les suppléments alimentaires

En parallèle au développement des connaissances autour du microbiote intestinal se développent des pratiques visant à pallier les "anomalies" de sa constitution tel que l'administration de probiotiques, prébiotiques et nucléotides aux nouveau-nés.

Selon Tortora et al. (2012):

Les probiotiques sont en fait des cultures microbiennes vivantes qui ont des propriétés bénéfiques pour la santé [...] Ils contiennent le plus souvent des bactéries productrices d'acide lactique - *Lactobacillus*, *Enterococcus* et *Bifidobacterium* -, alors que d'autres sont composés de bactéries non lactiques telles que *Bacillus* et de *Saccharomyces*, un type de levure non pathogène (p. 576).

Ce type de supplémentation est déjà rencontré dans la vie quotidienne pour les yogourts notamment (Tortora et al., 2012). Les probiotiques peuvent être associés à l'administration de prébiotiques, molécules ayant pour but de favoriser la croissance des bonnes bactéries (Tortora et al., 2012). Langhendries (2006) suggère que la supplémentation du lait artificiel en prébiotiques pourrait être bénéfique pour le développement des *Bifidobacterium* mais ne remplace pas un allaitement maternel exclusif. Toutefois, force est de constater que l'administration de prébiotiques et/ou probiotiques est réalisée par certaines sages-femmes indépendantes notamment pour les nouveau-nés sains nés par césarienne ou atteints de coliques. Cette pratique ne s'appuie sur aucune recommandation actuelle. Elle est pourtant rencontrée et étayée scientifiquement dans un cas de figure: celui des prématurés dans le but de prévenir les entérocolites nérosantes. A ce sujet, une revue Cochrane recommande la supplémentation orale de probiotiques (AlFaleh & Anabrees, 2014).

D'autre part, Singhal et al. (2008), dans une étude randomisée contrôlée, étudient l'impact d'une supplémentation en nucléotides dans le lait artificiel sur la composition du microbiote intestinal. Un tel apport permettrait de pallier aux effets négatifs de l'allaitement artificiel sur le microbiote. Selon un compte rendu de l'Odyssée de la santé internationale (2011), les nucléotides (composants de l'Acide RiboNucléique [ARN] et de l'ADN des cellules) font partie des facteurs immunomodulateurs favorisant le développement du système immunitaire. Ils sont contenus dans le lait humain et jouent un rôle important dans les réactions métaboliques au niveau intestinal. Ces conclusions sont confirmées par Gutiérrez-Castrellón et al. (2007).

En définitive, il convient de rester prudent sur l'utilisation de ces suppléments puisque les études concernant leur administration et leurs conséquences sont encore très limitées d'une part et le recul sur ces pratiques n'est pas suffisant. Il est donc difficile pour le moment de généraliser ces données à la pratique en étant certain de ne pas être délétère à la santé de l'enfant. Il n'en reste pas moins que celles-ci offrent des pistes de réflexion pour développer de nouvelles études concernant les pratiques autour de l'allaitement. L'hypothèse, enfin, que ces recherches influencent également le développement de nouveaux lobbying pharmaceutiques n'est pas à exclure. En effet, pourquoi ne pas imaginer des laits industriels apportant un microbiote préconçu? Il appartiendra alors aux sages-femmes, en collaboration avec les autres professionnels de la périnatalité, de garder un œil critique et professionnel sur ces nouveautés afin de pouvoir fournir aux familles un discours fiable à ce sujet.

7.2.5 Perspectives concernant les antibiotiques

Dans notre revue de littérature, nous avons pu relever que les antibiotiques auraient un impact dans la constitution du microbiote intestinal (Azad et al., 2016 ; Madan et al., 2016 ; Penders et al., 2006).

L'administration des antibiotiques a permis de lutter efficacement contre la morbidité néonatale, notamment en ce qui concerne le portage maternel du *Streptococcus agalactiae* couramment connu sous le nom Streptocoque B. L'idée n'est pas de remettre en cause ces thérapeutiques mais plutôt d'être vigilant sur une utilisation abusive ou inadaptée (Langhendries, 2006). Notre rôle en tant que sage-femme est donc d'amener ces nouvelles notions concernant l'impact des antibioprophyaxies sur le microbiote intestinal néonatal dans les discussions interdisciplinaires. En effet, cela pourrait permettre une réévaluation des rapports bénéfices/risques dans l'utilisation des antibiotiques et peut-être une révision des protocoles.

Cependant, l'utilisation des antibiotiques est parfois incontournable. Il serait alors intéressant pour les sages-femmes de garder à l'esprit les résultats d'Azad et al. (2016) mettant en avant l'allaitement maternel comme un moyen de pallier, dans une certaine mesure, aux effets de l'antibioprophyaxie.

7.2.6 Perspectives concernant les pratiques lors de l'accouchement

Si nous considérons qu'une hygiène excessive ou une désinfection répétée peut altérer le microbiote, nous pouvons alors nous interroger sur l'impact des pratiques lors de l'accouchement voie basse telle que la désinfection vulvaire qui, rappelons-le, n'est pas recommandée lors de l'accouchement (WHO, 2015). Ainsi, nous pouvons imaginer des recommandations sur la non-désinfection vulvaire pendant le travail et le maintien de la flore maternelle en n'ayant l'usage que du savon ou de l'eau en cas de besoin. Dans la même idée, l'utilisation de linge personnel pour sécher et emmailloter le nouveau-né à la naissance pourrait être privilégiée aux draps stériles. D'autre part, les pratiques systématiques d'aspiration des voies aériennes supérieures et de l'estomac à la naissance pour tous les nouveau-nés

sont encore actuelles dans de nombreux établissements hospitaliers, notamment en France. Dans l'idée de préserver l'établissement du microbiote du nouveau-né à la naissance par des germes maternels et de limiter la colonisation par des microorganismes environnementaux hospitaliers, le retrait de ces pratiques pour les nouveau-nés sains à la naissance pourraient être encouragées. Enfin, le peau-à-peau dès la naissance doit être encouragé et notamment lors de césarienne. En effet, même si ses effets bénéfiques sont démontrés (Moore, Anderson, Bergman, & Dowswell, 2012), le nouveau-né est encore souvent rapidement "récupéré" par les équipes pour bénéficier de soins et n'est, parfois même, pas en contact avec sa mère avant plusieurs minutes à heures, notamment lors de césarienne.

7.2.7 "Vaginal Seeding" et représentations

Le film "Microbirth" (Harman, & Wakeford, 2014) avait attiré notre attention sur une pratique visant à favoriser la colonisation des enfants né par césarienne le "vaginal seeding". Ce procédé consiste à placer une compresse dans le vagin maternel, puis à ensemençer l'enfant né par césarienne grâce à cette compresse imbibée de fluide vaginal. Au cours de ce travail, nous avons à plusieurs reprises relevé d'autres sources évoquant le "vaginal seeding" (Cunnington et al., 2016 ; Werzin, 2016) et nous avons constaté que certains établissements le pratiquaient même déjà, notamment en Autriche (Werzin, 2016). Pour ces raisons, il nous paraît important de faire référence à cette nouvelle approche pour faire le point sur les connaissances scientifiques et son application possible dans l'avenir.

Très peu de données scientifiques existent sur ce sujet. Toutefois, une étude interventionnelle est actuellement en cours aux Etats-Unis (ClinicalTrials.gov, 2016). Celle-ci étant au stade du recrutement des sujets, il faudra patienter quelques années pour voir paraître les résultats et avoir une première idée de la validité de cette pratique.

Notons, que le sujet du microbiote et cette pratique du "vaginal seeding" nécessitent de prendre en compte les représentations des professionnels mais aussi du grand public, sur notamment le tractus génital. Le vagin est encore couramment représenté comme une partie "sale" du corps, en partie à cause des sécrétions vaginales qui est un sujet peu abordé entre femmes. Ces représentations diffèrent de celles concernant le corps masculin dont les voies génitales et urinaires sont pourtant communes.

Lorsque le sujet du microbiote est abordé avec les équipes, les représentations diffèrent. Il est, pour les professionnels, tout à fait naturel que l'enfant passe par les voies génitales lors de l'accouchement. Cependant, les approches comme le "vaginal seeding" sont mal perçues et rebutent même certains professionnels des maternités.

Le sujet du microbiote pourrait également recevoir une approche sociologique et anthropologique liées notamment aux représentations des bactéries qui vivent en symbiose avec l'humain, mais également à des représentations sur la sexualité et les organes génitaux féminins.

En conclusion pour la transposition des résultats de notre revue de littérature à la pratique, nous pouvons relever que la sage-femme a de multiples rôles à jouer et que les perspectives professionnelles en lien avec le microbiote sont nombreuses. Il est toutefois nécessaire d'observer une certaine prudence dans la façon de transférer ces nouvelles connaissances à la pratique, dans le but de ne pas être anxiogène, mais surtout car nous n'avons que très peu de certitudes quant aux résultats amenés. Le niveau de preuve n'est pas encore optimal, et d'autres études sont nécessaires pour arriver à avoir des résultats probants. De plus, de par le côté novateur du sujet, les publications n'ont de cesse d'affluer et la sage-femme doit donc en permanence actualiser ses connaissances afin d'assurer la sécurité de chacun.

7.3 Recherches ultérieures

7.3.1 Axes de recherche

Notre revue de littérature s'est orientée vers une compréhension des facteurs qui pourraient modifier la composition du microbiote intestinal. Certains auteurs se sont penchés sur les conséquences d'une différence dans la composition du microbiote. Aussi, des liens commencent à émerger entre des pathologies métaboliques tels que l'obésité (Kalliomäki, Collado, Salimen, & Isolauri, 2008) ou auto-immunes comme la maladie de Crohn (Goulet, 2015) et la composition du microbiote. Ces liens sont surtout étudiés au travers des facteurs d'influence du microbiote mais celui-ci n'est souvent pas utilisé comme variable. Nous avons donc seulement pu repérer une seule étude traitant de ces issues à long terme en faisant également le lien avec les facteurs d'influence et l'étude des bactéries, tout en ajustant les résultats afin qu'un véritable lien de cause à effet soit cherché (Van Nimwegen et al., 2011). D'autres études de ce type permettraient d'améliorer la compréhension du microbiote digestif. Cependant, étudier l'impact de la composition du microbiote à long terme implique de nombreux biais liés notamment aux déterminants de santé qui peuvent potentiellement influencer l'apparition de maladies tout au long de la vie (Université de Genève, 2010). Sont notamment évoqués des facteurs exogènes tel que le lieu de vie géographique qui peut influencer la composition du microbiote au travers des habitudes alimentaires (Werzin & Resch, 2015).

Par ailleurs, nous avons ciblé, dans notre revue de littérature, le microbiote intestinal. Cependant, chacune de nos muqueuses possède son propre microbiote, il serait donc intéressant de connaître les facteurs d'influence d'autres types de microbiote et les conséquences d'une potentielle altération. Le microbiote digestif est-il vraiment le seul responsable de désordres de la santé? N'y a-t-il pas une combinaison de défaillances dans ces phénomènes pathologiques? De plus, nous ne connaissons pas l'impact du microbiote de l'adulte sur l'apparition des maladies, et nous n'avons que très peu de données sur la plasticité de celui-ci.

Notre revue de littérature se situe au niveau de preuve III sur V selon la classification de l'Association des infirmières et infirmiers autorisés de l'Ontario (2005, cité dans Fortin, 2010). Afin d'approfondir le sujet et de pouvoir transposer avec efficacité les résultats à la pratique il serait nécessaire que les futures études soient situées à un plus haut niveau de preuve.

Ainsi il est important de développer de nouvelles études qui soient plus rigoureuses et uniformes entre elles sur la méthode (taille de l'échantillon et critères d'éligibilité, nombre et période de prélèvement, méthode de prélèvement et d'analyse des échantillons, prise en compte de variables telles que les caractéristiques de l'accouchement, le peau-à-peau, le séchage du nouveau-né ...).

Dans le but de pouvoir étudier les possibles interventions soignantes pour soutenir le développement du microbiote sain, il serait nécessaire de réaliser des études expérimentales randomisées contrôlées. Cependant, la difficulté réside dans le caractère éthique de ce type d'études sur des nouveau-nés qui ne peuvent donner eux-mêmes leur consentement, et sur l'aspect bénéfique que doit apporter la recherche sur l'être humain en réalisant des études qui ne doivent pas causer de préjudices.

Enfin, l'épigénétique évoquée dans le cadre conceptuel tend à se développer. En effet, les remodelages génomiques qui s'effectueraient en intra-partum ne sont pas encore bien compris et des études de cohorte sont nécessaires. Des groupes scientifiques se sont d'ailleurs créés. L'Epigenetic Impact of Childbirth [EIIC] est un groupe collaboratif international de recherche, constitué d'experts dans le domaine de la génétique, biologie, physiologie, épidémiologie, médecine, infirmier et sage-femme (Dahlen et al., 2013). Ce groupe a pour objectif de développer la recherche autour de la naissance et des facteurs pouvant influencer l'épigénétique dans l'intra-partum en réalisant des études qui prennent en compte de nombreux facteurs d'influence. Cette technique permettra peut-être dans un avenir proche de découvrir de nouveaux déterminants de santé. Par ailleurs, d'autres groupes tel que Developmental Origins of Health and Disease [DOHaD] réalisent des recherches dans ce domaine pour chercher un lien de cause à effet entre facteurs environnementaux parentaux, épigénome fœtal et santé de l'adulte à venir (U. Simeoni, Professeur ordinaire, pédiatre, CHUV, Lausanne, communication personnelle [Présentation PowerPoint], 1 mars 2016).

Nous voyons, par ce qui précède, que des études complémentaires sont nécessaires afin de pouvoir encore étayer les savoirs au sujet des associations entre facteurs d'influence, microbiote intestinal et conséquences pour l'enfant, mais il n'en reste pas moins vrai que ces études permettent d'apporter un premier argumentaire.

7.3.2 Champs disciplinaires et banques de données proposées pour un futur travail

Nous avons inscrit notre travail de Bachelor dans les champs disciplinaires de la santé publique, de la Midwifery et de la microbiologie ce qui nous avait orienté vers les bases de données CINAHL, MIDIRS et PubMed. Lors de nos recherches d'études et nosancements, nous avons pu constater que certaines

bases de données étaient plus pertinentes que d'autres en regard de notre question de recherche et de notre type de recherche.

En effet, malgré un nombre de résultats satisfaisants après ajustement de nos lancements, la banque de données CINAHL n'a ressorti qu'une seule des études sélectionnées. Cette étude s'est également retrouvée sur MIDIRS. Nous nous sommes donc interrogées sur la pertinence de cette banque de données en regard de notre question de recherche.

En ce qui concerne la banque de données MIDIRS, elle a permis de mettre en évidence cinq articles. Bien qu'amenant moins de résultats que CINAHL et PubMed, elle a su sélectionner des articles pertinents en lien avec notre sujet. Cependant, il est intéressant de relever que l'utilisation de descripteurs ne faisait ressortir que très peu d'articles et qu'il est donc nécessaire, pour cette base de données, d'intégrer l'emploi des mots clés qui permettent d'élargir la recherche.

En dernier lieu, la banque de données PubMed a ramené quatre articles. Cette banque très riche en ressources a pu nous permettre de repérer presque la moitié des articles. Nous avons également constaté que la totalité des articles de notre revue de littérature était présente sur la base de données PubMed. Ils ne sont cependant pas tous apparus avec nos lancements car certaines études n'avaient pas de MeSH terms répertoriés.

En définitive, pour une recherche ultérieure, PubMed et MIDIRS semblent être les bases de données les plus adaptées. L'utilisation de CINAHL est appropriée mais n'a pas amené de résultats nouveaux.

Comme nous avons pu le voir précédemment, notre sujet est axé autour du champ disciplinaire de la santé publique. La banque de données en santé publique [BDSP] pourrait donc être une nouvelle ressource à utiliser. De plus, afin de nous orienter vers les représentations sociales liées au microbiote et aux pratiques émergentes, nous pourrions ajouter également les champs de la sociologie et de l'anthropologie. De ce fait, les bases de données Anthropological Index Online [AIO] et Sociological Abstracts pourraient être consultées.

7.4 Forces et faiblesses du travail

Tout au long de notre travail de Bachelor, nous avons été confrontées à certaines difficultés tant au sens individuel que collectif. Cependant, les compétences de chacune et la motivation ont permis d'y pallier dans l'objectif de construire ensemble cet écrit dont le sujet nous tenait à cœur. Ainsi, à l'issue de ce travail, nous avons pu prendre le temps autour d'une discussion afin d'en relever les forces et les limites.

7.4.1 Limites

7.4.1.1 Limites liées au sujet

L'établissement du microbiote est un sujet complexe qui dépend de plusieurs facteurs et garde encore une part de mystère pour les scientifiques. Les techniques ont d'ailleurs déjà beaucoup évolué ces dernières décennies pour tenter de mieux comprendre les bactéries et leurs interactions notamment avec le séquençage d'ADN des gènes qui a remplacé la technique de mise en culture. De ce fait, en tant qu'étudiantes sages-femmes, notre question de recherche nous a amenées à nous immerger dans les domaines de la microbiologie et de la génomique jusque-là peu connus, et ceci nous a parfois mises en difficulté.

En effet, concernant la méthode d'analyse des prélèvements par exemple, ne connaissant pas précisément et dans le détail la technique du séquençage d'ADN d'un gène et ses bonnes conditions de réalisation, il nous a été difficile d'amener une critique rigoureuse de sa fiabilité. Nous avons seulement pu établir une comparaison entre études pour observer des cohérences ou des divergences et analyser les commentaires des auteurs qui évoquaient les limites d'une technique par rapport à une autre.

D'autre part, interpréter les résultats dans les études était parfois difficile lorsque les auteurs évoquaient les types de bactéries et leurs différentes classifications retrouvées dans le microbiote intestinal d'autant que certains résultats mélangeaient parfois deux, trois ou quatre niveaux taxonomiques de bactéries (phylum, famille et espèce). De même, le report des résultats se faisait parfois sur des tableaux difficiles à décrypter.

Néanmoins, l'approche de la microbiologie dans le cadre conceptuel nous a été d'une grande utilité et nous a permis de ne pas nous sentir complètement démunies face aux résultats trouvés dans nos neuf études.

7.4.1.2 Limites liées à la sélection d'article

Le sujet étant récent, beaucoup d'études ayant moins de dix ans ont été retrouvées mais, une fois les critères d'inclusion appliqués, peu d'études étaient pertinentes, ce qui a limité la qualité de sélection. En effet, la plupart des études recrutaient bien des nouveau-nés mais les prélèvements étaient parfois

réalisés au-delà de 28 jours. De plus, les populations étudiées, provenaient toutes de pays industrialisés mais diversifiés, avec des habitudes de vie et environnement potentiellement différents ; deux provenaient de Chine, deux des Pays-Bas, deux du Canada, une d'Espagne, une de Belgique, et une des Etats-Unis. D'autre part, deux études s'appuyaient sur un échantillon de la même cohorte, donc potentiellement avec une population semblable, et deux autres études provenaient du même auteur principal. De plus, certains auteurs secondaires étaient retrouvés dans plusieurs études. Cela a pu constituer un biais dans les résultats si les auteurs ont eu des intérêts à défendre. En outre, bien qu'ayant été rigoureuses dans les choix des descripteurs et mots clés, nous ne pouvons pas exclure d'avoir omis des mots clés pertinents.

7.4.1.3 Limites liées à la méthodologie des études

Par ailleurs, le sujet que nous avons décidé d'aborder étant actuel, les études répondant à notre question étaient récentes. En contrepartie, aucun consensus dans la méthode d'exécution des études n'a été défini et nous avons constaté une grande variabilité entre les différentes méthodes. Ces dissemblances concernaient autant la taille de l'échantillon des études que les variables retenues et notamment celles d'ajustement, ou encore le nombre et la période de prélèvements. La santé maternelle par exemple n'était généralement pas évoquée et les données ethno-socio-économiques rarement prises en compte.

Excepté une étude réalisant un prélèvement à un an, les prélèvements de selles ont toujours été réalisés entre la naissance et six mois avec de grandes variabilités sur le nombre et la période du prélèvement. Quand nous faisons le lien entre les résultats des études et le cadre théorique qui montre une évolution du microbiote en fonction du temps, cela peut constituer une limite importante à notre travail.

7.4.1.4 Limites liées aux conflits d'intérêt

Au vu des enjeux potentiels des résultats, notre question de recherche implique souvent des conflits d'intérêt dans les études comme celle de Makino et al. (2013), subventionnée par Danone Research et traitant de l'impact du lait artificiel ou maternel sur le microbiote intestinal ou d'autres études subventionnées par des laboratoires pharmaceutiques.

De notre côté, la volonté d'apporter quelque chose à la recherche et plus particulièrement au sein de l'obstétrique était en soi un conflit d'intérêt quant aux résultats pour lesquels nous cherchions des associations ou causalités, même si nous avons toujours cherché à rester fidèles à l'éthique décrite en début de travail et à analyser les études avec un regard le plus objectif possible.

7.4.1.5 Limites liées à la langue et à la terminologie

Une dernière limite à relever est également celle en lien avec notre niveau d'anglais. En effet, la totalité de nos articles était en anglais et même si nous le comprenons toutes, le vocabulaire très spécifique dans

le domaine de la microbiologie nous a plusieurs fois ralenties pour comprendre le sens de la phrase et nous assurer de ne pas mal interpréter les écrits des auteurs.

7.4.2 Forces

7.4.2.1 Réflexion sur nos pratiques

Bien que présentant de nombreuses limites, notre travail nous a amené de nombreuses pistes de réflexion concernant notre futur professionnel. Ce sujet étant très actuel, les axes d'interrogations pour notre travail de Bachelor étaient nombreux. Nous avons choisi de nous orienter vers les facteurs d'influence en lien avec les possibilités d'action dans notre pratique de sage-femme. De plus, la littérature sur le sujet est de plus en plus étayée et très récente, le plus vieux de nos articles ayant seulement 10 ans.

Par ailleurs, l'ensemble de nos études s'est déroulé dans des pays industrialisés équipés de plateaux techniques et de moyens médicaux adéquats pour l'encadrement de la période de la périnatalité. De ce fait, les résultats que nous avons mis en évidence pourraient être transposables à l'Europe et plus particulièrement à la Suisse et à la France, même si, comme évoqué précédemment, des facteurs géographiques peuvent entrer en jeu.

7.4.2.2 Motivation commune pour le sujet

Ce sujet s'inscrit dans notre société actuelle, qui développe les techniques amenant de nouvelles connaissances susceptibles de modifier nos comportements. Cet aspect a été une source de motivation tout au long de notre travail notamment lorsque nous étions confrontées à des difficultés. De plus, nous avons pu constater que de nouveaux articles, études et recherches se sont développées tout au long de l'année renforçant le sujet comme ancré dans l'actualité.

Par ailleurs, le sujet ne porte pas sur l'obstétrique pur mais s'étend aussi à la microbiologie, champ disciplinaire encore peu connu des professionnelles sages-femmes et pourtant incontournable dans notre pratique. Nous avons apprécié lier les deux disciplines dans un travail de Bachelor sage-femme pour encourager les professionnels autour de la périnatalité à s'y intéresser.

Enfin, la promotion de la physiologie et des facteurs protecteurs faisant partie d'un de nos objectifs majeurs en tant que sage-femme, réaliser un travail de Bachelor pouvant amener à des résultats qui vont dans ce sens a également été source de grande motivation.

7.4.2.3 Intégration de nouvelles connaissances

Ce sujet qui touche à la microbiologie nous a, par la force des choses, amenées à développer et acquérir des connaissances dans ce domaine. Il nous a, par exemple, sensibilisées sur le séquençage d'ADN venu révolutionner la mise en culture pour mieux comprendre les bactéries mais également connaître les

différentes classifications des bactéries avec une taxonomie bien spécifique. Le sujet du microbiote découvert dans le film "Microbirth" avait attiré notre curiosité de par son côté novateur et par le peu de connaissances que nous avons sur celui-ci. Ce travail nous a permis de comprendre quelques interactions entre facteurs d'influence et constitution du microbiote intestinal et d'envisager à l'avenir de nombreux approfondissements.

7.4.2.4 *Travail en collaboration*

D'une façon générale, le travail en groupe peut être une difficulté en lien avec des méthodes de travail, des visions et perceptions et des habitudes potentiellement différentes. En ce qui nous concerne, le travail en groupe à distance n'a pas toujours été facile pour maintenir une communication constructive et adaptée et cela a parfois été source de tensions. En revanche, lorsque nous nous retrouvions ensemble pour travailler le Bachelor, ce qui a été le cas la plupart du temps, nous avons su assez facilement faire des concessions et mettre en avant les qualités et apports de chacune. Cela a permis d'utiliser chacune d'entre nous comme une ressource pour l'élaboration de ce travail.

8 CONCLUSION

Lors de notre première année de formation en voie seconde sage-femme, nous avons été conviées à la projection d'un film documentaire intitulé "Microbirth" (Harman, & Wakeford, 2014). Ce film, par son côté révolutionnaire et novateur, avait suscité en nous un grand intérêt, de la curiosité et de nombreux questionnements.

Il nous est ensuite apparu que l'étude du microbiote était un sujet ancré dans l'actualité scientifique et que son étude, par la compréhension de sa constitution et de son développement pourrait permettre d'influencer la survenue de certaines pathologies métaboliques ou auto-immunes. En effet, notre mode de vie et notre environnement sembleraient avoir un impact sur celui-ci et notamment lors de la naissance. Les conditions dans lesquelles nous venons au monde, par voie basse ou par césarienne notamment, pourraient perturber la constitution initiale du microbiote intestinal et ses modifications auraient potentiellement des répercussions sur la santé à long terme.

Ainsi, l'étude du microbiote intestinal est un enjeu de santé publique. Ce thème nous a paru donc comme une évidence pour en faire le sujet de notre travail de Bachelor. Bien que complexe, il nous a apporté de nouvelles connaissances et nous avons ainsi pris conscience que le champ de la sage-femme ne s'arrête pas aux portes de ses compétences. Le domaine du microbiote est amené à prendre de l'ampleur et à devoir être inévitablement considéré par les professionnels de soins dans leur pratique quotidienne. Ainsi, nous avons réalisé une revue de littérature de neuf articles permettant de mettre en lien différents facteurs et leurs impacts sur la constitution initiale du microbiote intestinal des nouveau-nés sains à terme. Par la suite, ce travail nous a permis d'envisager de nombreuses perspectives professionnelles tant dans les domaines de la recherche que de la pratique.

Nous avons conscience que ce travail et les perspectives que nous avons évoquées ne vont pas révolutionner immédiatement les soins périnataux. Cependant, les prises de conscience sont progressives et nous espérons amener des pistes de réflexion permettant une ouverture des discussions pouvant, à long terme, permettre aux sages-femmes et aux professionnels de santé de faire évoluer les pratiques en regard de cette nouvelle problématique.

En conclusion, ce travail nous a permis de nous projeter plus intensément dans notre future pratique professionnelle. Nous avons également pris conscience de l'importance d'avoir une attitude réflexive au quotidien afin de ne cesser d'améliorer la prise en charge des femmes, des couples et des nouveau-nés.

LISTE DE REFERENCES

- Académie Suisse des Sciences. (2008). *L'intégrité dans la recherche scientifique : Principes de base et procédures*. Repéré à <http://www.usi.ch/direttive-ass-229374.pdf>
- Académie Suisse des Sciences Médicales. (2015). *Recherche avec l'être humain : guide pratique* (2^{ème} éd.). Berne, Suisse : Auteur.
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. (2011). *Communiqué de Presse: l'Afssaps met en garde sur les risques liés à l'échange de lait maternel*. Saint-Denis, France: Auteur.
- Adlerberth, I., & Wold, A. E. (2009). Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatrica*, 98, 229-238. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.01060.x
- Ajslev, T. A., Andersen, C. S., Gamborg, M., Sorensen, T. I. A., & Jess, T. (2011). Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: The role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *International Journal of Obesity*, 35, 522-529. doi:10.1038/ijo.2011.27
- AlFaleh, K., & Anabrees, J. (2014). Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD005496. doi:10.1002/14651858.CD005496.pub4
- Argote, L., & Ingram, P. (2000). Knowledge transfer: A basis for competitive advantage in firms. *Organizational Behaviour and Human Decision Processes*, 82(1), 150-169. doi:10.1006/obhd.2000.2893
- Azad, M. B., Konya, T., Maughan, H., Guttman, D. S., Field, C. J., Chari, R. S., ... Kozyrskyj, A. L. (2013). Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *Canadian Medical Association Journal* 185(5), 385-394. doi:10.1503/cmaj.121189
- Azad, M. B., Konya, T., Persaud, R. R., Guttman, D. S., Chari, R. S., Field, C. J., ... Kozyrskyj, A. L. (2016). Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 123(6), 983-993. doi:10.1111/1471-0528.13601
- Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., ... Wang, J. (2015). Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host and Microbe*, 17(5), 690-703. doi:10.1016/j.chom.2015.04.004
- Banque de Données en Santé Publique. (2015). *Glossaire multilingue*. Repéré à <http://asp.bdsp.ehesp.fr/Glossaire/>

- Biasucci, G., Benenati, B., Morelli, L., Bessi, E., & Boehm, G. (2008). Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *The Journal of Nutrition*, 139(9), 1796-1800. Repéré à <http://jn.nutrition.org/>
- Biodex. (2015). *Le microbiote intestinal*. Repéré à <http://www.microbiote-intestinal.fr/>
- Bongard, D., Buache, E., & Weeks, K. (2015). *Accompagnement de la naissance et culture du risque: quels enjeux pour la sage-femme?* Mémoire de Bachelor inédit, Haute Ecole de Santé Vaud. Repéré à https://doc.rero.ch/record/259094/files/HESAV_TB_Bongard_2015.pdf
- Bouchet, C. (2000). *Éclairage sur la prévention, l'éducation pour la santé, la promotion de la santé et leurs conditions d'efficacité*. Lyon, France: Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales. Repéré à http://www.education-sante-ra.org/publications/2000/eclairage_prevention.pdf
- Braegger, C. (2004). Prébiotiques. *Paediatrica*, 15(6), 22-23. Repéré à <http://www.swiss-paediatrics.org/fr/paediatrica>
- Butel, M.-J. (2014). *Le microbiote intestinal du prématuré : ses caractéristiques, sa mise en place, ses facteurs d'influence*. Repéré à http://sdp.perinat-france.org/SFN/files/GENIF_GUIGOZ_2014_01_microbiote_intestinal_premature_BUTEL_a_bstract.pdf
- Cambon, L., & Alla, F. (2013). Transfert et partage de connaissances en santé publique : réflexion sur les composantes d'un dispositif national en France. *Santé publique*, 25 (6), 757-762. Repéré à <http://www.cairn.info/revue-sante-publique.htm>
- Campeotto, F., Waligora-Dupriet, A. J., Doucet-Populaire, F., Kalach, N., Dupont, C., & Butel, M. J. (2007). Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 31(5), 533-542. doi:GCB-05-2007-31-5-0399-8320-101019-200520012
- Cinquin, C. F. (2005). *Développement et validation d'un nouveau modèle de fermentation colique in vitro avec cellules immobilisées*. Thèse de doctorat inédite, Université de Laval. Repéré à <http://archimede.bibl.ulaval.ca/archimede/fichiers/22769/22769.html>
- Clemente, J. C., Ursell, L. K., Wegener Parfrey, L., & Knight, R. (2012). The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view. *Cell*, 148, 1258-1270. doi:10.1016/j.cell.2012.01.035
- ClinicalTrials.gov. (2016). *Potential Restoration of the infant Microbiome (PRIME)*. Repéré à <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02407184?term=microbiome+PRIME&rank=1&view=record>
- Corthier, G. (2012). Diversité du microbiote et de ses fonctions. *Cholé-doc*, 129, 1-3.

- Cunnington, A. J., Sim, K., Deierl, A., Kroll, J. S., Brannigan, E., & Darby, J. (2016). "Vaginal seeding" of infants born by caesarean section. *British Medical Journal*, 352, i227. doi:10.1136/bmj.i227
- Dahlen, H. G., Kennedy, H. P., Anderson, C. M., Bell, A. F., Clark, A., Foureur, M., ... Downe, S. (2013). The EPIIC hypothesis: Intrapartum effects on the neonatal epigenome and consequent health outcomes. *Medical Hypotheses*, 80(5), 656–662. doi:10.1016/j.mehy.2013.01.017
- Fan, W., Huo, G., Li, X., Yang, L., Duan, C., Wang, T., & Chen, J. (2013). Diversity of the intestinal microbiota in different patterns of feeding infants by Illumina high-throughput sequencing. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 29(12), 2365-2372. doi:10.1007/s11274-013-1404-03
- Fanaro, S., Chierici, R., Guerrini, P., & Vigi, V. (2003). Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Paediatrica Supplement*, 92(s441), 48–55. Repéré à <http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/%28ISSN%291651-2227/issues?activeYear=1962>
- Filleron, A., & Jumas-Bilak, E. (2015). Implantation du microbiote intestinal chez l'enfant : ontogénèse d'une niche écologique. *Revue francophone des laboratoires*, 469, 27-35. doi:10.1016/S1773-035X(15)72819-4
- Fortin, M.-F. (2010). *Fondements et étapes du processus de recherche : méthodes quantitatives et qualitatives* (2ème éd.). Montréal, Canada : Chenelière Education.
- Frischknecht, K., Wälchli, C., Annen, A., Fuhrer, T., Gianoli, P., & Stocker, M. (2010). Recommandations pour l'organisation et le fonctionnement d'une banque de lait en Suisse. Traduction française par R. Schlaepfer, *Paediatrica*, 21(4), 24-28. Repéré à <http://www.swiss-paediatrics.org/fr/paediatrica>
- Gaudin, A. (2015). Conséquences de la césarienne sur le nouveau-né. *Réalités en gynécologie-obstétrique*, 177, 14-18. Repéré à <http://www.performances-medicales.com/gyneco/index.htm>
- Gedda, M. (2015). Traduction française des lignes directrices STROBE pour l'écriture et la lecture des études observationnelles. *Kinésithérapie la Revue*, 15(157), 34-38. doi:10.1016/j.kine.2014.11.003
- Gold, F., Blond, M.-H., Lionnet, C., & De Montgolfier, I. (2009). *Pédiatrie en maternité : réanimation en salle de naissance* (3ème éd.). Paris, France : Elsevier Masson.
- Gomez-Llorente, C., Plaza-Diaz, J., Aguilera, M., Munoz-Quezada, S., Bermudez-Brito, M., Peso-Echarri, P., ... Gil, A. (2013). Three main factors define changes in fecal microbiota associated with feeding modality in infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 57(4), 461-466. doi:10.1097/MPG.0b013e31829d519a

- Gouilhers-Hertig, S. (2014). Vers une culture du risque personnalisée : choisir d'accoucher à domicile ou en maison de naissance. *Socio-anthropologie*, 29, 101-119. Repéré à <https://socio-anthropologie.revues.org/>
- Goulet, O. (2015). Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutrition Reviews*, 73(1), 32-40. doi:10.1093/nutrit/nuv039
- Greenhalgh, T., Robert, G., Macfarlane, F., Bate, P., & Kyriakidou, O. (2004). Diffusion of innovations in service organizations: systematic review and recommendations. *Milbank Quarterly*, 82(4), 581-629. doi:10.1111/j.0887-378X.2004.00325.x
- Greenhalgh, T., & Wessely, S. (2004). Health for me: a sociocultural analysis of healthism in the middle classes. *British medical bulletin*, 69, 197-213. doi:10.1093/bmb/ldh013
- Gremmo-Feger, G. (2006). *Accueil du nouveau-né en salle de naissance ou comment favoriser allaitement maternel et bien être du nouveau-né et de ses parents*. Repéré à <http://amis-des-bebes.net/pdf/documents-reference/Accueil-Nne-salle-naissance-JRA-2005-2006.pdf>
- Gutiérrez-Castrellón, P., Mora-Magaña, I., Díaz-García, L., Jiménez-Gutiérrez, C., Ramirez-Mayans, J., & Solomon-Santibáñez, G. A. (2007). Immune response to nucleotide-supplemented infant formulae: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Nutrition*, 98(s1), S64-S67. doi:10.1017/S000711450783296X
- Halioua, B. (2010). Le procès des médecins de Nuremberg. *La revue du praticien*, 60, 734-737. <http://www.larevuedupraticien.fr/histoire-de-la-medecine/le-proces-des-medecins-de-nuremberg>
- Hansen, R., Scott, K. P., Khan, S., Martin, J. C., Berry, S. H., Stevenson, M., ... Hold, G. L. (2015). First-Pass Meconium Samples from Healthy Term Vaginally-Delivered Neonates: An Analysis of the Microbiota. *PLoS ONE*, 10(7), 1-10. doi:10.1371/journal.pone.0133320
- Harman, T., & Wakeford, A. (2014). *Microbirth* [DVD]. Brighton, Royaume-Uni : Altofilms Production.
- Hart, T., & Shears, P. (1996). *Atlas de poche de Microbiologie*. Paris, France : Médecine-Sciences Flammarion.
- Haute Autorité de Santé. (2014). *Sortie de maternité après accouchement : conditions et organisation du retour à domicile des mères et de leurs nouveau-nés*. Repéré à http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1290110/fr/sortie-de-maternite-apres-accouchement-conditions-et-organisation-du-retour-a-domicile-des-meres-et-de-leurs-nouveaux-nés

- Haute Ecole de Santé de Vaud. (n.d.). *Evaluation des compétences*. Repéré à <http://www.hesav.ch/docs/default-source/Admission-SF/r%C3%A9f%C3%A9rentiel-des-comp%C3%A9tences-bachelor-fili%C3%A8re-sage-femme.pdf?sfvrsn=0>
- Holmes, D. (2010). Transition to extrauterine life. Dans H. Lumsden & D. Holmes (Éds), *Care of the newborn* (pp. 11-22). Londres, Royaume-Uni : Hodder Arnold.
- Institut national de santé publique du Québec. (2009). *Animer un processus de transfert des connaissances : bilan des connaissances et outil d'animation*. Repéré à https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1012_AnimerTransfertConn_Bilan.pdf
- Institute of Medicine of the National Academies. (2013). *The Human Microbiome, diet, and health: workshop summary*. Washington, DC, Etats-Unis : The National Academies Press.
- International Confederation of Midwives. (2008). *Code de déontologie internationale pour les sages-femmes*. Repéré à http://www.internationalmidwives.org/assets/uploads/documents/CoreDocuments/CD2008_001%20V2014%20FRE%20Code%20de%20d%C3%A9ontologie%20internationale%20pour%20les%20sages-femmes.pdf
- International Confederation of Midwives. (2011). *Définition internationale de la sage-femme de l'ICM*. Repéré à <http://www.internationalmidwives.org/assets/uploads/documents/CoreDocuments/Definition%20of%20the%20Midwife%20FRE-2011-%20updated%20August%202011.pdf>
- International Human Microbiome Consortium. (2015). *The International Human Microbiome Consortium*. Repéré à <http://www.human-microbiome.org/index.php?id=25>
- Jiménez, E., Marín, M. L., Martín, R., Odriozola, J. M., Olivares, M., Xaus, J., ... Rodríguez, J. M. (2008). Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Research in Microbiology*, 159, 187-193. doi:10.1016/j.resmic.2007.12.007
- Kalliomäki, M., Collado, M. C., Salimen, S., & Isolauri, E. (2008). Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *American Society for Nutrition*, 87, 534-538.
- Kozier, B., Erb, G., Berman, A., & Snyder, S. (2005). *Soins infirmiers : théorie et pratique*. Québec, Canada : ERPI.
- Landman, C., Quévrain, E. (2016). Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La revue de médecine interne*, 37(6), 418-423. doi:10.1016/j.revmed.2015.12.012
- Langhendries, J.-P. (2006). Colonisation bactérienne de l'intestin dans l'enfance : pourquoi y accorder autant d'importance ? *Archives de pédiatrie*, 13, 1526-1534. doi:10.1016/j.arcped.2006.09.018

- Larousse. (2015a). *Microbiologie*. Repéré à <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/microbiologie/51161>
- Larousse. (2015b). *Science*. Repéré à <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/science/71467?q=science#70678>
- Liu, D., Yu, J., Li, L., Ai, Q., Feng, J., Song, C., & Li, H. (2015). Bacterial community structure associated with elective cesarean section versus vaginal delivery in Chinese newborns. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *60*(2), 240-246. doi:10.1097/MPG.0000000000000606
- Madan, J. C., Hoen, A. G., Lundgren, S. N., Farzan, S. F., Cottingham, K. L., Morrison, H. G., ... Karagas, M. R. (2016). Association of cesarean delivery and formula supplementation with the intestinal microbiome of 6-Week-Old infants. *JAMA Pediatrics*, *170*(3), 212-219. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.3732
- Makino, H., Kushiro, A., Ishikawa, E., Kubota, H., Gawad, A., Sakai, T., ... Tanaka, R. (2013). Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS ONE*, *8*(11), 1-10. doi:10.1371/journal.pone.0078331
- Marques, T. M., Wall, R., Ross, R. P., Fitzgerald, G. F., Ryan, C. A., & Stanton, C. (2010). Programming infant gut microbiota: influence of dietary and environmental factors. *Current Opinion in Biotechnology*, *21*, 149-156. doi:10.1016/j.copbio.2010.03.020
- Mokni, M., & Abdelhak, S. (2014). Flore cutanée, microbiote et microbiome. Dans M. Mokni, N. Dupin, & P. Del Giudice, *Dermatologie infectieuse* (pp. 1-4). Paris, France : Elsevier Masson.
- Moore, E. R., Anderson, G. C., Bergman, N., & Dowswell, T. (2012). Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. *Cochrane Database of Systematic reviews*, *5*, CD003519. doi:10.1002/14651858.CD003519.pub3
- Mueller, N. T., Whyatt, R., Hopner, L., Oberfield, S., Domiguez-Bello, M. G., Widen, E. M., ... Rundle, A. (2015). Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *International Journal of Obesity*, *39*(4), 665-670. doi:10.1038/ijo.2014.180
- Nagata, R., Nagano, H., Ogishima, D., Nakamura, Y., Hiruma, M., & Sugita, T. (2012). Transmission of the major skin microbiota, *Malassezia*, from mother to neonate. *Pediatrics International*, *54*, 350-355. doi:10.1111/j.1442-200X.2012.03563.x
- Nauciel, C. (2000). *Bactériologie médicale*. Paris, France : Masson.

- O'Connor, D., Green, S., & Higgins, J. P. T. (2008). Defining the review question and developing criteria for including studies. Dans J. P. T. Higgins & S. Green (Éds), *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Repéré à http://handbook.cochrane.org/chapter_5/5_defining_the_review_question_and_developing_criteria_for.htm
- Odyssée de la santé internationale. (2011). *Les préparations enrichies de nucléotides peuvent stimuler le système immunitaire et la maturation du tube digestif chez le nouveau-né*. Repéré à http://www.mednet.ca/docs/pdf/HO11-003_F_avec_WM.pdf
- Office québécois de la langue française. (2015). *Microorganisme*. Repéré à http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=8367206
- Organisation Mondiale de la Santé. (1946). *Constitution de l'organisation mondiale de la santé*. Repéré à <http://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/FR/constitution-fr.pdf?ua=1>
- Organisation Mondiale de la Santé. (1952). *Comités d'experts de l'administration de la santé publique*. Repéré à http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41749/1/WHO_TRS_55_fre.pdf
- Organisation Mondiale de la Santé. (1986). *Charte d'Ottawa pour la promotion de la santé*. Genève, Suisse : Auteur.
- Organisation Mondiale de la Santé. (1997a). *Déclaration de Jakarta sur la promotion de la santé au XXI^e siècle*. Repéré à http://www.who.int/healthpromotion/conferences/previous/jakarta/en/hpr_jakarta_declaration_fr.pdf
- Organisation Mondiale de la Santé. (1997b). *La protection thermique du nouveau-né : guide pratique*. Repéré à http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/63987/1/WHO_RHT_MSM_97.2_fre.pdf
- Organisation Mondiale de la Santé. (2011). *La mortalité néonatale baisse trop lentement, surtout en Afrique*. Repéré à http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2011/newborn_deaths_20110830/fr/
- Organisation Mondiale de la Santé. (2015a). *Déclaration de l'OMS sur les taux de césarienne*. Repéré à http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/161443/1/WHO_RHR_15.02_fre.pdf?ua=1
- Organisation Mondiale de la Santé. (2015b). *Mortalité maternelle*. Repéré à <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/fr/>
- Organisation Mondiale de la Santé. (2015c). *Nourrisson, nouveau-né*. Repéré à http://www.who.int/topics/infant_newborn/fr/
- Page, L. A. (2004). *Le nouvel art de la sage-femme : Science et écoute mises en pratique*. Traduction française par Sensible Translation for a Sensitive World, Paris, France : Elsevier.

- Pandey, P. K., Verma, P., Kumar, H., Bavdekar, A., Patole, M. S., & Shouche, Y. S. (2012). Comparative analysis of fecal microflora of healthy full-term Indian infants born with different methods of delivery (vaginal vs cesarean) : A cinetobacter sp. Prevalence in vaginally born infants. *Indian Academy of Sciences*, 37(6), 989-998. doi:10.1007/s12038-012-9268-5
- Penders, J., Thijs, C., Vink, C., Stelma, F. F., Snijders, B., Kummeling, I., ... Stobberingh, E. E. (2006). Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*, 118(2), 511-521. doi:10.1542/peds.2005-2824
- Perlman, J. M., Wyllie, J., Kattwinkel, J., Atkins, D. L., Chameides, L., Goldsmith, J. P., ... Velaphi, S. (2010). Neonatal Resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Pediatrics*, 126(5), e1319-e1344. doi:10.1542/peds.2010-2972B
- Shin, H., Pei, Z., Martinez, K. A., Rivera-Vinas, J. I., Mendez, K., Cavallin, H., & Dominguez-Bello, M. G. (2015). The first microbial environment of infants born by C-section: the operating room microbes. *Microbiome*, 3(59) doi:10.1186/s40168-015-0126-1
- Singhal, A., Macfarlane, G., Macfarlane, S., Lanigan, J., Kennedy, K., Elias-Jones, A., ... Lucas, A. (2008). Dietary nucleotides and fecal microbiota in formula-fed infants: A randomised controlled trial. *American Society for Nutrition*, 87, 1785-1792. Repéré à <http://ajcn.nutrition.org/>
- Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique. (2015). *Guideline césarienne*. Repéré à http://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/3_Fachinformationen/2_Guidelines/Fr/Guideline_Sectio_Caesarea_2015.pdf
- Tortora, G. J., Funke, B. R., & Case, C. L. (2012). *Introduction à la microbiologie* (2ème éd.). Traduction française par L. Martin, Saint-Laurent, Québec : ERPI.
- Université de Genève. (2010). *Pondération des déterminants de la santé en Suisse*. Repéré à http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/10417/index.html?lang=de&download=NHZLpZeg7t,lnp6I0NTU042I2Z6ln1acy4Zn4Z2qZpnO2Yuq2Z6gpJCLeIN9g2ym162epYbg2c_JjKbNoKSn6A--
- Université de Lausanne. (2007). *Introduction à la génomique fonctionnelle* [Polycopié]. Repéré à <http://www.unil.ch/files/live//sites/dbmv/files/users/preymond/public/Genomique-PReymond-07.pdf>
- Vaishampayan, P. A., Kuehl, J. V., Froula, J. L., Morgan, J. L., Ochman, H., & Francino, M. P. (2010). Comparative Metagenomics and Population Dynamics of the Gut Microbiota in Mother and Infant. *Genome Biology and Evolution*, 2, 53-66. doi:10.1093/gbe/evp057

- Van Nimwegen, F. A., Penders, J., Stobberingh, E. E., Postma, D. S., Koppelman, G. H., Kerkhof, M., ... Thijs, C. (2011). Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *Journal of Allergy and clinical Immunology*, 128(5), 948-955. doi:10.1016/j.jaci.2011.07.27
- Werzin, L.-M. (2016, Mai). *Comment obtenir une flore intestinale optimale chez l'enfant ? Le microbiome du nouveau-né*. Communication présentée au Congrès Suisse des Sages-Femmes, Rorschach, Suisse.
- Werzin, L.-M., & Resch, B. (2015). Das Mikrobium des Neugeborenen. *Pädiatrie & Pädologie*, 50(4), 160-167. doi:10.1007/s00608-015-0289-9
- World Health Organization. (2015). *WHO recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections*. Repéré à http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186171/1/9789241549363_eng.pdf
- Wopereis, H., Oozeer, R., Knipping, K., Belzer, C. & Knol, J. (2014). The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatric Allergy and Immunology*, 25(5), 428-438. doi: 10.1111/pai.12232

BIBLIOGRAPHIE

- Adlerberth, I., Strachan, D. P., Matricardi, P. M., Ahrné, S., Orfei, L., Aberg, N., ... Wold, A. E. (2007). Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120, 343-350. doi:10.1016/j.jaci.2007.05.018
- Bergström, A., Skov, T. H., Bahl, M. I., Roager, H. M., Christensen, L. B., Ejlerskov, K. T., ... Licht, T. R. (2014). Establishment of intestinal microbiota during early life: A longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Applied and Environmental Microbiology*, 80(9), 2889-2900. doi:10.1128/AEM.00342-14
- Carrère D'Encausse, M. (2014). Le microbiote intestinal, un nouveau continent à explorer. *Recherche et santé*, 139, 6-7.
- Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (2014). *Les microbes en nous* [Brochure]. Lausanne, Suisse : Auteur.
- Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., & Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(26), 11971-11975. doi:10.1073/pnas.1002601107
- Endo, A., Tang, M. L. K., & Salminen, S. (2015). 1.8 Gut microbiota in infants. *World Review of Nutrition and Dietetics*, 113, 87-91. doi:10.1159/000360322
- Fooladi, A. A. I., Khani, S., Hosseini, H. M., Mousavi, S. F., Aghdam, E. M., & Nourani, M. R. (2013). Impact of altered early infant gut microbiota following breastfeeding and delivery mode on allergic diseases. *Inflammation & Allergy Drug Targets*, 12(6), 410-418. doi:10.2174/1871528112666131205113129
- Galley, J. D., Bailey, M., Kamp Dush, C., Schoppe-Sullivan, S., & Christian, L. M. (2014). Maternal obesity is associated with alterations in the gut microbiome in toddlers. *PLoS ONE*, 9(11), 1-13. doi:10.1371/journal.pone.0113026
- Gras-Le Guen, C., Launay, E., & Caillon, J. (2015). Microbiote intestinal et antibiothérapie périnatale. *Revue francophone des laboratoires*, 470, 39-42. doi:10.1016/S1773-035X(15)30031-9
- Grosdemange, A. (2014). *Impact du microbiote intestinal sur le système immunitaire de l'enfant*. Thèse de doctorat inédite, Université de Lorraine. Repéré à http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2014_GROSDEMANGE_ANNE.pdf

- Guaraldi, F., & Salvatore, G. (2012). Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2(94), 1-4. doi:10.3389/fcimb.2012.00094
- Guarino, A., Wudy, A., Basile, F., Ruberto, E. & Buccigrossi, V. (2012). Composition and roles of intestinal microbiota in children. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25(1), 63-66. doi:10.3109/14767058.2012.663231
- Guediche, M. N. (1990). Colonisation bactérienne du nouveau-né et infection. *Médecine du Maghreb*, 22, 25-27. Repéré à <http://www.santetropicale.com/index.asp>
- Hascoët, J. M., Hubert, C., Rochat, F., Legagneur, H., Gaga, S., Emady-Azar, S., & Steenhout, P. G. (2011). Effect of formula composition on the development of infant gut microbiota. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 52(6), 756-762. doi:10.1097/MPG.0b013e3182105850
- Hussey, S., Wall, R., Gruffman, E., O'Sullivan, L., Ryan, C. A., Murphy, B., ... Ross, R. P. (2011). Parenteral Antibiotics Reduce Bifidobacteria Colonization and Diversity in Neonates. *International Journal of Microbiology*, 2011, 1-6. doi:10.1155/2011/130574
- Huurre, A., Kalliomäki, M., Rautava, S., Rinne, M., Salminen, S., & Isolauri, E. (2007). Mode of delivery- Effect on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology*, 93, 236-240. doi:10.1159/000111102
- Jakobsson, H. E., Abrahamsson, T. R., Jenmalm, M. C., Harris, K., Quince, C., Jernberg, C., ... 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. doi:10.1136/gutjnl-2012-303249
- Jost, T., Lacroix, C., Braegger, C., & Chassard, C. (2015). Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health. *Nutrition Reviews*, 73(7), 426-437. doi:10.1093/nutrit/nuu016
- Keski-Nisula, L., Kynäräinen, H.-R., Kärkkäinen, U., Karhukorpi, J., Heinonen, S., & Pekkanen, J. (2013). Maternal intrapartum antibiotics and decreased vertical transmission of *Lactobacillus* to neonates during birth. *Acta Paediatrica*, 102, 480-485. doi:10.1111/apa.12186
- Khodayar-Pardo, P., Mira-Pascual, L., Collado, M. C. & Martinez-Costa, C. (2014). Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *Journal of Perinatology*, 34, 599-605. doi:10.1038/jp.2014.47
- Koenig, J. E., Spor, A., Scalfone, N., Fricker, A. D., Stombaugh, J., Knight, R., ... Ley, R. E. (2011). Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *PNAS*, 108, 4578-4585. doi:10.1073/pnas.1000081107

- Langhendries, J.-P. (2008). Microflore de la mère et du nouveau-né : quelques aspects périnataux. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 21, 339-343. doi:10.1016/j.jpp.2008.09.006
- Le Huërou-Luron, I., Blat, S., & Boudry, G. (2010). Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutrition Research Reviews*, 23(1), 23-36. doi:10.1017/S0954422410000065
- Madan, J. C., Farzan, S. F., Hibberd, P. L., & Karagas, M. R. (2012). Normal neonatal microbiome variation in relation to environmental factors, infection and allergy. *Current Opinion in Pediatrics*, 24(6), 753-759. doi:10.1097/MOP.0b013e32835a1ac8
- Mändar, R., & Mikelsaar, M. (1996). Transmission of mother's microflora to the newborn at birth. *Biology of the Neonate*, 69(1), 30-35. doi:10.1159/000244275
- Marsh, P. D. (2015). The commensal microbiota and the development of human disease - an introduction. *Journal of Oral Microbiology*, 7, 1. doi:10.3402/jom.v7.29128
- Morelli, L. (2008). Postnatal Development of Intestinal Microflora as Influenced by Infant Nutrition. *The Journal of Nutrition*, 138, 1791S-1795S. Repéré à <http://jn.nutrition.org>
- Nelun Barfod, M., Magnusson, K., Lexner, M. O., Blomqvist, S., Dahlen, G., & Twetman, S. (2011). Oral microflora in infants delivered vaginally and by caesarean section. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 21(6), 401-406. doi:10.1111/j.1365-263X.2011.01136.x
- O'Sullivan, A., He, X., McNiven, E. M. S., Haggarty, N. W., Lönnerdal, B., & Slupsky, C. M. (2013). Early diet impacts infant rhesus gut microbiome, immunity, and metabolism. *Journal of Proteome Research*, 12(6), 2833-2845. doi:10.1021/pr4001702
- Pacheco, A. R., Barile, D., Underwood, M. A., & Mills, D. A. (2015). The impact of the milk glycobioime on the neonate gut microbiota. *Annual Review of Animal Biosciences*, 16(3), 419-445. doi:10.1146/annurev-animal-022114-111112
- Palmer, C., Bik, E. M., DiGiulio, D. B., Relman, D. A., & Brown, P. O. (2007). Development of The Human Infant Intestinal Microbiota. *Public Library of Science*, 5, 1556-1573. doi:10.1371/journal.pbio.0050177
- Payros, D. (2012). *Etude de l'effet de la colonisation des nouveau-nés par des souches d'Escherichia coli génotoxiques sur le développement et la fonctionnalité de la barrière intestinale*. Thèse de doctorat inédite, Université de Toulouse. Repéré à <http://thesesups.ups-tlse.fr/2639/1/2012TOU30356.pdf>

- Peso Echarri, P., Martinez Garcia, C., Ros Berruezo, G., Vives, I., Ballesta, M., Solis, G., ... Gueimonde, M. (2011). Assessment of intestinal microbiota of full-term breast-fed infants from two different geographical locations. *Early Human Development*, 87(7), 511-513. doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.03.013
- Ringel-Kulka, T. (2012). Targeting the Intestinal Microbiota in the Pediatric Population: A Clinical Perspective. *Nutrition in Clinical Practice*, 27(2), 226-234. doi:10.1177/0884533612439895
- Romaro-Bertrand, S., Licznar-Fajardo, P., Parer, S., & Jumas-Bilak, E. (2015). Impact de l'environnement sur les microbiotes : focus sur l'hospitalisation et les microbiotes cutanés et chirurgicaux. *Revue francophone des laboratoires*, 469, 75-82. doi:10.1016/S1773-035X(15)72824-8
- Saavedra, J. M., & Dattilo, A. M. (2012). Early development of intestinal microbiota: implications for future health. *Gastroenterology Clinics of North America*, 41(4), 717-731. doi:10.1016/j.gtc.2012.08.001
- Sackett, D. L., Rosenberg, W. M. C., Gray, J. A., Haynes, R. B., & Richardson, W. S. (1996). Evidence based medicine: What it is and what it isn't. *British Medical Journal*, 312(7023), 71-72. doi:10.1136/bmj.312.7023.71
- Shital Kiran, D. P., Subba Reddy, V. V., & Shashi Kiran, N. D. (2010). Comparison of Oral Microbiota in Various Modes During Births - Viz., Normal, Induced, Episiotomy, Forceps, Cesarean And Premature Neonates. *The Internet Journal of Dental Science*, 10(1), 1-7. Repéré à <http://ispub.com/IJDS>
- Straus, S. E., Richardson, W. S., Glasziou, P., & Haynes, R. B. (2007). *Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM* (3ème éd.). Edinburgh, Ecosse : Elsevier.
- Tanaka, S., Kobayashi, T., Songjinda, P., Tateyama, A., Tsubouchi, M., Kiyohara, C., ... Nakayama, J. (2009). Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *Federation of European Microbiological Societies (FEMS) Immunology and Medical Microbiology*, 56, 80-87. doi:10.1111/j.1574-695X.2009.00553.x.
- Tannock, G. W., Lawley, B., Munro, K., Gowri Pathmanathan, S., Zhou, S. J., Makrides, M., ... Hodgkinson, A. J. (2013). Comparison of the compositions of the stool microbiota of infants fed goat milk formula, cow milk-based formula, or breast milk. *Applied and Environmental Microbiology*, 79(9), 3040-3048. doi:10.1128/AEM.03910-12

- Thompson, A. L., Monteagudo-Mera, A., Cadenas, M. B., Lampl, M. L., & Azcarate-Peril, M. A. (2015). Milk- and solid-feeding practices and daycare attendance are associated with differences in bacterial diversity, predominant communities, and metabolic and immune function of the infant gut microbiome. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 5(3), 1-15. doi:10.3389/fcimb.2015.00003
- Tritten, J. (2014). Homebirth and the microbiome. *Midwifery Today*, 110(5). Repéré à <https://www.midwiferytoday.com/>
- Zeissig, S., & Blumberg, R. S. (2014). Life at the beginning: perturbation of the microbiota by antibiotics in early life and its role in health and disease. *Nature Immunology*, 15(4), 307-310. doi:10.1038/ni.2847

ANNEXES

- Annexe I : Classification des bactéries
- Annexe II : Lancements
- Annexe III : Tableau de sélection des articles.
- Annexe IV : Grille STROBE
- Annexe V: Analyse critique de l'article 1
- Annexe VI: Analyse critique de l'article 2
- Annexe VII: Analyse critique de l'article 3
- Annexe VIII: Analyse critique de l'article 4
- Annexe IX: Analyse critique de l'article 5
- Annexe X: Analyse critique de l'article 6
- Annexe XI: Analyse critique de l'article 7
- Annexe XII: Analyse critique de l'article 8
- Annexe XIII: Analyse critique de l'article 9

ANNEXE I: Classification des bactéries

APPENDICE B

La classification des bactéries selon le *Bergey's Manual**

Domaine : *Bacteria*

Embranchement : *Aquificæ*

Classe I : *Aquificæ*

Ordre I : *Aquificales*

Famille I : *Aquificaceæ*

Aquifex

Calderobacterium

Hydrogenobacter

Hydrogenobaculum

Hydrogenothermus

Persephonella

Sulfurihydrogenibium

Thermocrinis

Genera incertæ sedis

Balnearium

Desulfurobacterium

Thermovibrio

Embranchement : *Thermotogæ*

Classe I : *Thermotogæ*

Ordre I : *Thermotogales*

Famille I : *Thermotogaceæ*

Fervidobacterium

Geotoga

Marinitoga

Petrotoga

Thermosipho

Thermotoga

Embranchement : *Thermodesulfobacteria*

Ordre I : *Thermodesulfobacteriales*

Famille I : *Thermodesulfobacteriaceæ*

Thermodesulfobacterium

Embranchement : *Deinococcus-Thermus*

Classe I : *Deinococci*

Ordre I : *Deinococcales*

Famille I : *Deinococcaceæ*

Deinococcus

Ordre II : *Thermales*

Famille I : *Thermaceæ*

Marinithermus

Meiothermus

Oceanithermus

Thermus

Vulcanithermus

Embranchement : *Chrysiogenetes*

Classe I : *Chrysiogenetes*

Ordre I : *Chrysiogenales*

Famille I : *Chrysiogenaceæ*

Chrysiogenes

Embranchement : *Chloroflexi*

Classe I : *Chloroflexi*

Ordre I : *Chloroflexales*

Famille I : *Chloroflexaceæ*

Chloroflexus

Chloronema

Heliothrix

Roseiflexus

Famille II : *Oscillochloridaceæ*

Oscillochloris

Ordre II : *Herpetosiphonales*

Famille I : *Herpetosiphonaceæ*

Herpetosiphon

Classe II : *Anærolinææ*

Ordre I : *Anærolinales*

Famille I : *Anærolinaceæ*

Anærolinææ

Embranchement : *Thermomicrobia*

Classe I : *Thermomicrobia*

Ordre I : *Thermomicrobiales*

Famille I : *Thermomicrobiaceæ*

Thermomicrobium

Embranchement : *Nitrospira*

Classe I : *Nitrospira*

Ordre I : *Nitrospirales*

Famille I : *Nitrospiraceæ*

Leptospirillum

Magnetobacterium

Nitrospira

Thermodesulfovibrio

Embranchement : *Deferribacteres*

Classe I : *Deferribacteres*

Ordre I : *Deferribacterales*

Famille I : *Deferribacteraceæ*

Deferribacter

Denitrovibrio

Flexistipes

Geovibrio

Genera incertæ sedis

Caldithrix

Synergistes

Embranchement : *Cyanobacteria*

Classe I : *Cyanobacteria*

Sous-section I

Chamaesiphon

Chroococcus

Cyanobacterium

* La présente classification est tirée de la deuxième édition en cinq volumes du *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* (2004). Le *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 9^e éd., 1994, permet d'identifier les bactéries et les archéobactéries que l'on peut mettre en culture.

Imprimé par Bibliothèque HESAV (biblio@hesav.ch) le 6/9/2016 à partir du 86.200.242.92, utilisation autorisée jusqu'au 3/11/2016. L'utilisation au-delà de la date d'abonnement valide ou par un utilisateur non autorisé constitue une violation du copyright.

Cyanobium
 Cyanothece
 Dactylococcopsis
 Glæobacter
 Glæocapsa
 Glæothece
 Microcystis
 Prochlorococcus
 Prochloron
 Synechococcus
 Synechocystis
 Sous-section II
 Chroococciopsis
 Cyanocystis
 Dermocarpella
 Myxosarcina
 Pleurocapsa
 Stanieria
 Xenococcus
 Sous-section III
 Arthrospira
 Borzia
 Crinalium
 Geitlerinema
 Halospirulina
 Leptolyngbya
 Limnothrix
 Lyngbya
 Microcoleus
 Oscillatoria
 Planktothrix
 Prochlorothrix
 Pseudoanabaena
 Spirulina
 Starria
 Symploca
 Trichodesmium
 Tychonema
 Sous-section IV
 Anabaena
 Anabenopsis
 Aphanizomenon
 Calothrix
 Cyanospira
 Cyliindrospermopsis
 Cyliindrospermum
 Nodularia
 Nostoc
 Rivularia
 Scytonema
 Tolythrix
 Sous-section V
 Chloroglaopsis
 Fischerella
 Geitleria
 Iyengariella
 Nostochopsis
 Stigonema

Embranchement: Chlorobi

Classe I: Chlorobia
 Ordre I: Chlorobiales
 Famille I: Chlorobiaceæ
 Anacalochloris
 Chlorobaculum
 Chlorobium
 Chloroherpeton
 Pelodictyon
 Prosthecochloris

Embranchement: Proteobacteria

Classe I: Alphaproteobacteria
 Ordre I: Rhodospirillales
 Famille I: Rhodospirillaceæ
 Azospirillum
 Inquilinus
 Magnetospirillum
 Phæospirillum
 Rhodocista
 Rhodospira
 Rhodospirillum
 Rhodovibrio
 Roseospira
 Skermanella
 Thallassospira
 Tistrella
 Famille II: Acetobacteraceæ
 Acetobacter
 Acidiphilium
 Acidiphæna
 Acidocella
 Acidomonas
 Asaia
 Craurococcus
 Gluconacetobacter
 Gluconobacter
 Kozakia
 Muricoccus
 Paracraurococcus
 Rhodopila
 Roseococcus
 Rubritepida
 Stella
 Teichococcus
 Zavarzinia
 Ordre II: Rickettsiales
 Famille I: Rickettsiaceæ
 Orientia
 Rickettsia
 Famille II: Anaplasmataceæ
 Ægyptianella
 Anaplasma
 Coudria
 Ehrlichia
 Neorickettsia
 Wolbachia
 Xenohaliotis

Tiré de Tortora et al., 2012, p. B-2

Avec l'aimable autorisation de PearsonErpi

- Famille III : *Holosporaceae*
Holospira
 Genera incertae sedis
Cædibacter
Lyticum
Odysseella
Pseudocædibacter
Symbiotes
Tectibacter
- Ordre III : *Rhodobacterales*
 Famille I : *Rhodobacteraceae*
Ahrensia
Albidovulum
Amaricoccus
Antarctobacter
Gemmobacter
Hirschia
Hyphomonas
Jannaschia
Ketogulonicigenium
Leisingera
Maricaulis
Methylarcula
Oceamicaulis
Octadecabacter
Pannonibacter
Paracoccus
Pseudorhodobacter
Rhodobaca
Rhodobacter
Rhodothalassium
Rhodovulum
Roseibium
Roseinatronobacter
Roseivivax
Rosebacter
Roseovarius
Roseovivax
Rubrimonas
Ruegeria
Sagittula
Silicibacter
Staleyia
Stappia
Sulfitobacter
- Ordre IV : *Sphingomonadales*
 Famille I : *Sphingomonadaceae*
Blastomonas
Erythrobacter
Erythromicrobium
Erythromonas
Novosphingobium
Porphyrobacter
Rhizomonas
Sandaracinobacter
Sphingobium
Sphingomonas
- Sphingopyxis*
Zymomonas
- Ordre V : *Caulobacterales*
 Famille I : *Caulobacteraceae*
Asticcacaulis
Brevundimonas
Caulobacter
Phenyllobacterium
- Ordre VI : *Rhizobiales*
 Famille I : *Rhizobiaceae*
Agrobacterium
Allorhizobium
Carbophilus
Chelatobacter
Ensifer
Rhizobium
Sinorhizobium
- Famille II : *Aurantimonadaceae*
Aurantimonas
Fulvamarina
- Famille III : *Bartonellaceae*
Bartonella
- Famille IV : *Brucellaceae*
Brucella
Mycoplasma
Ochrobactrum
- Famille V : *Phyllobacteriaceae*
Aminobacter
Aquamicrobium
Defluviobacter
Mesorhizobium
Nitratireductor
Phyllobacterium
Paseuaminobacter
- Famille VI : *Methylocystaceae*
Albibacter
Methylocystis
Methylopila
Methylosinus
Terasakiella
- Famille VII : *Beijerinckiaceae*
Beijerinckia
Chelatococcus
Methylocapsa
Methylocella
- Famille VIII : *Bradyrhizobiaceae*
Afipia
Agromonas
Blastobacter
Bosea
Bradyrhizobium
Nitrobacter
Oligotropha
Rhodoblastus
Rhodopseudomonas
- Famille IX : *Hyphomicrobiaceae*
Ancalomicrobium
Ancylobacter

- Angulomicrobium*
Aquabacter
Azorhizobium
Blastochloris
Devosia
Dichotomicrobium
Filomicrobium
Gemmiger
Hyphomicrobium
Labrys
Methylorhabdus
Pedomicrobium
Prosthecomicrobium
Rhodomicrobium
Rhodoplanae
Seliberia
Starkeya
Xanthobacter
 Famille X: *Methylobacteriaceae*
Methylobacterium
Microvirga
Protomonas
Roseomonas
 Famille XI: *Rhodobiaceae*
Rhodobium
Roseospirillum
 Ordre VII: *Parvularculales*
 Famille I: *Parvularculaceae*
Parvularcula
 Classe II: *Betaproteobacteria*
 Ordre I: *Burkholderiales*
 Famille I: *Burkholderiaceae*
Burkholderia
Cupriavidus
Lautropia
Limnobacter
Pandorea
Paucimonas
Polynucleobacter
Ralstonia
Thermothrix
Wautersia
 Famille II: *Oxalobacteraceae*
Duganella
Herbaspirillum
Janthinobacterium
Massilia
Oxalicibacterium
Oxalobacter
Telluria
 Famille III: *Alcaligenaceae*
Achromobacter
Alcaligenes
Bordetella
Brackiella
Oligella
Pelistega
Pigmentiphaga
Sutterella
Taylorella
 Famille IV: *Comamonadaceae*
Acidovorax
Alicyclophilus
Brachymonas
Caldimonas
Comamonas
Delftia
Diaphorobacter
Hydrogenophaga
Hylemonella
Lampropedia
Macromonas
Ottovia
Polaromonas
Ramlibacter
Rhodoferax
Variovorax
Xenophilus
 Genera incertae sedis
Aquabacterium
Ideonella
Leptothrix
Roseateles
Rubrivivax
Schlegelella
Sphaerotilus
Tepidimonas
Thiomonas
Xylophilus
 Ordre II: *Hydrogenophilales*
 Famille I: *Hydrogenophilaceae*
Hydrogenophilus
Thiobacillus
 Ordre III: *Methylophilales*
 Famille I: *Methylophilaceae*
Methylobacillus
Methylophilus
Methylovorax
 Ordre IV: *Neisseriales*
 Famille I: *Neisseriaceae*
Alysiella
Aquaspirillum
Chromobacterium
Eikenella
Formivibrio
Iodobacter
Kingella
Laribacter
Microvirgula
Morococcus
Neisseria
Prolinoborus
Simonsiella
Vitreoscilla
Vogesella

Imprimé par Bibliothèque HESAV (biblio@hesav.ch) le 6/9/2016 à partir du 86.200.242.92, utilisation autorisée jusqu'au 3/11/2016. L'utilisation au-delà de la date d'abonnement valide ou par un utilisateur non autorisé constitue une violation du copyright.

Tiré de Tortora et al., 2012, p. B-4

Avec l'aimable autorisation de PearsonErpi

- Ordre V : *Nitrosomonadales*
 Famille I : *Nitrosomonadaceae*
Nitrosolobus
Nitrosomonas
Nitrospira
 Famille II : *Spirillaceae*
Spirillum
 Famille III : *Gallionellaceae*
Gallionella
 Ordre VI : *Rhodocyclales*
 Famille I : *Rhodocyclaceae*
Azoarbus
Azonexus
Azospira
Azovibrio
Dechloromonas
Dechlorosoma
Ferribacterium
Propionibacter
Propionivibrio
Quadricoccus
Rhodocyclus
Sterolibacterium
Thauera
Zooglæa
 Ordre VII : *Procabacteriales*
 Famille I : *Procabacteriaceae*
Procabacter
 Classe III : *Gammaproteobacteria*
 Ordre I : *Chromatiales*
 Famille I : *Chromatiaceae*
Allochromatium
Amæobacter
Chromatium
Halochromatium
Isochromatium
Lamprobacter
Lamprocystis
Marichromatium
Nitrosococcus
Pfennigia
Rhabdochromatium
Rheinheimera
Thermochromatium
Thioalkalicoccus
Thiobaca
Thiocapsa
Thiococcus
Thiocystis
Thiodictyon
Thioflavicoccus
Thiohalocapsa
Thiolamprovum
Thiopedia
Thiorhodococcus
Thiorhodovibrio
Thiospirillum
- Famille II : *Ectothiorhodospiraceae*
Alcalilimnicola
Alkalispirillum
Arhodomonas
Ectothiorhodospira
Halorhodospira
Nitrococcus
Thioalkalispira
Thioalkalivibrio
Thiorhodospira
 Ordre II : *Acidithiobacillales*
 Famille I : *Acidithiobacillaceae*
Acidithiobacillus
 Famille II : *Thermithiobacillaceae*
Thermithiobacillus
 Ordre III : *Xanthomonadales*
 Famille I : *Xanthomonadaceae*
Frateria
Fulvimonas
Luteimonas
Lysobacter
Nevskia
Pseudoxanthomonas
Rhodanobacter
Schineria
Stenotrophomonas
Thermomonas
Xanthomonas
Xylella
 Ordre IV : *Cardiobacteriales*
 Famille I : *Cardiobacteriaceae*
Cardiobacterium
Dichelobacter
Suttonella
 Ordre V : *Thiotrichales*
 Famille I : *Thiotrichaceae*
Achromatium
Beggiatoa
Leucothrix
Thiobacterium
Thiomargarita
Thioploca
Thiospira
Thiothrix
 Famille II : *Francisellaceae*
Francisella
 Famille III : *Piscirickettsiaceae*
Cycloclasticus
Hydrogenovibrio
Methylophaga
Piscirickettsia
Thioalkalimicrobium
Thiomicrospira
 Ordre VI : *Legionellales*
 Famille I : *Legionellaceae*
Legionella
 Famille II : *Coxiellaceae*
Aquicella

Coxiella
Rickettsiella
 Ordre VII : *Methylococcales*
 Famille I : *Methylococcaceae*
Methylobacter
Methylocaldum
Methylococcus
Methylomicrobium
Methylomonas
Methylosarcina
Methylosphera
 Ordre VIII : *Oceanospirillales*
 Famille I : *Oceanospirillaceae*
Balnatrix
Marinomonas
Marinospirillum
Neptunomonas
Oceanobacter
Oceanospirillum
Oleispira
Pseudospirillum
Thalassolituus
 Famille II : *Alcanivoraceae*
Alcanivorax
Fundibacter
 Famille III : *Hahellaceae*
Hahella
Zooshikella
 Famille IV : *Halomonadaceae*
Halomonas
Carnimonas
Chromohalobacter
Cobetia
Deleya
Zymbacter
 Famille V : *Oleiphilaceae*
Oleiphilus
 Famille VI : *Saccharospirillaceae*
Saccharospirillum
 Ordre IX : *Pseudomonadales*
 Famille I : *Pseudomonadaceae*
Azomonas
Azotobacter
Cellvibrio
Chryseomonas
Flavimonas
Mesophilobacter
Pseudomonas
Rhizobacter
Rugamonas
Serpens
 Famille II : *Moraxellaceae*
Acinetobacter
Moraxella
Psychrobacter
 Famille III : *Incertae sedis*
Enhydrobacter

Ordre X : *Alteromonadales*
 Famille I : *Alteromonadaceae*
Æstuariibacter
Alishewanella
Alteromonas
Colwellia
Ferrimonas
Glaciecola
Idiomarina
Marinobacter
Marinobacterium
Microbulbifer
Moritella
Pseudoalteromonas
Psychromonas
Sheewanella
Thalassomonas
 Famille II : *Incerta sedis*
Teredinibacter
 Ordre XI : *Vibrionales*
 Famille I : *Vibrionaceae*
Allomonas
Catenococcus
Enterovibrio
Grimontia
Listonella
Photobacterium
Salinivibrio
Vibrio
 Ordre XII : *Æromonadales*
 Famille I : *Æromonadaceae*
Æromonas
Oceanimonas
Oceanisphaera
Tolumonas
 Famille II : *Succinivibrionaceae*
Anaerobiospirillum
Ruminobacter
Succinomonas
Succinivibrio
 Ordre XIII : *Enterobacteriales*
 Famille I : *Enterobacteriaceae*
Alterococcus
Arsenophonus
Brenneria
Buchnera
Budvicia
Buttiaxella
Calymmatobacterium
Cedecea
Citrobacter
Edwardsiella
Enterobacter
Erwinia
Escherichia
Ewingella
Hafnia

Tiré de Tortora et al., 2012, p. B-6

Avec l'aimable autorisation de PearsonErpi

© 2016 Pearson

- Klebsiella*
- Kluyvera*
- Leclercia*
- Leminorella*
- Mællerella*
- Morganella*
- Obesumbacterium*
- Pantæa*
- Pectobacterium*
- Phlômobacter*
- Photobacterium*
- Plesiomonas*
- Pragia*
- Proteus*
- Providencia*
- Rahnella*
- Raoultella*
- Saccharobacter*
- Salmonella*
- Samsonia*
- Serratia*
- Shigella*
- Sodalis*
- Tatumella*
- Trabulsilla*
- Wigglesworthia*
- Xenorhabdus*
- Yersinia*
- Yokenella*
- Ordre XIV : Pasteurellales
 - Famille I : Pasteurellaceæ
 - Actinobacillus*
 - Gallibacterium*
 - Hæmophilus*
 - Lonepinella*
 - Pasteurella*
 - Mannheimia*
 - Phocænobacter*
- Classe IV : Deltaproteobacteria
 - Ordre I : Desulfurellales
 - Famille I : Desulfurellaceæ
 - Desulfurella*
 - Hippea*
 - Ordre II : Desulfovibrionales
 - Famille I : Desulfovibrionaceæ
 - Bilophila*
 - Desulfovibrio*
 - Lausonia*
 - Famille II : Desulfomicrobiaceæ
 - Desulfomicrobium*
 - Famille III : Desulfofolobiaceæ
 - Desulfofolobium*
 - Desulfomonaas*
 - Desulfonatronovibrio*
 - Desulfothermus*
 - Famille IV : Desulfonatronumaceæ
 - Desulfonatronum*

- Ordre III : Desulfobacterales
 - Famille I : Desulfobacteraceæ
 - Desulfatibacillum*
 - Desulfobacter*
 - Desulfobacterium*
 - Desulfobacula*
 - Desulfobotulus*
 - Desulfocella*
 - Desulfococcus*
 - Desulfofaba*
 - Desulfofrigus*
 - Desulfomusa*
 - Desulfonema*
 - Desulforegula*
 - Desulfosarcina*
 - Desulfospira*
 - Desulfotignum*
 - Famille II : Desulfobulbaceæ
 - Desulfobulbus*
 - Desulfocapsa*
 - Desulfofustis*
 - Desulforhopalus*
 - Desulfotalea*
 - Famille III : Nitrospinaceæ
 - Nitrospina*
- Ordre IV : Desulfarcales
 - Famille I : Desulfarculaceæ
 - Desulfarculus*
- Ordre V : Desulfuromonales
 - Famille I : Desulfuromonaceæ
 - Desulfuromonas*
 - Desulfuromusa*
 - Malonomonas*
 - Pelobacter*
 - Famille II : Geobacteraceæ
 - Geobacter*
 - Trichlorobacter*
- Ordre VI : Syntrophobacterales
 - Famille I : Syntrophobacteraceæ
 - Desulfacinum*
 - Syntrophobacter*
 - Desulforhabdus*
 - Desulfovirga*
 - Thermodesulforhabdus*
 - Famille II : Syntrophaceæ
 - Desulfobacca*
 - Smithella*
 - Syntrophus*
- Ordre VII : Bdellovibrionales
 - Famille I : Bdellovibrionaceæ
 - Bacteriovorax*
 - Bdellovibrio*
 - Micavibrio*
 - Vampirovibrio*
- Ordre VIII : Myxococcales
 - Famille I : Cystobacteraceæ
 - Anæromyxobacter*

Imprimé par Bibliotheque HESAV (biblio@hesav.ch) le 6/9/2016 à partir du 86.200.242.92, utilisation autorisée jusqu'au 3/11/2016. L'utilisation au-delà de la date d'abonnement valide ou par un utilisateur non autorisé constitue une violation du copyright.

Tiré de Tortora et al., 2012, p. B-7
 Avec l'aimable autorisation de PearsonErpi

- Archangium*
Cystobacter
Hyalangium
Melittangium
Stigmatella
 Famille II : Myxococcaceae
Corallococcus
Myxococcus
Pyxicoccus
 Famille III : Polyangiaceae
Byssophaga
Chondromyces
Haploangium
Jahmia
Polyangium
Sorangium
 Famille IV : Nannocystaceae
Nannocystis
Plestiocystis
 Famille V : Haliangiaceae
Haliangium
 Famille VI : Kofleriaceae
Kofleria
 Classe V : Epsilonproteobacteria
 Ordre I : Campylobacterales
 Famille I : Campylobacteraceae
Arcobacter
Campylobacter
Dehalospirillum
Sulfurospirillum
 Famille II : Helicobacteraceae
Helicobacter
Sulfurimonas
Thiovulum
Wolinella
Embranchement : Firmicutes
 Classe I : Bacilli
 Ordre I : Bacillales
 Famille I : Bacillaceae
Alkalibacillus
Amphibacillus
Anoxybacillus
Bacillus
Cerasibacillus
Filobacillus
Geobacillus
Gracilibacillus
Halobacillus
Haloactinobacillus
Lentibacillus
Marinicoccus
Oceanobacillus
Paraliobacillus
Saccharococcus
Temuibacillus
Thalassobacillus
Virgibacillus
 Famille II : Alicyclobacillaceae
Alicyclobacillus
 Famille III : Listeriaceae
Brochothrix
Listeria
 Famille IV : Paenibacillaceae
Ammoniphilus
Aneurinibacillus
Brevibacillus
Cohnella
Oxalophagus
Paenibacillus
Thermobacillus
 Famille VI : Planococcaceae
Caryophanon
Filibacter
Jeotgalibacillus
Kurthia
Marinibacillus
Planomicrobium
Planococcus
Planomicrobium
Sporosarcina
Ureibacillus
 Famille VII : Sporolactobacillaceae
Sporolactobacillus
 Famille VIII : Staphylococcaceae
Jeotgalicoccus
Macrococcus
Salinicoccus
Staphylococcus
 Famille IX : Thermoactinomycetaceae
Thermoactinomyces
Laceyella
Mechercharimyces
Planifilum
Seinonella
Shimazuella
Thermoactinomyces
Incertae Sedis
Exiguobacterium
Gemella
Thermicanus
 Ordre II : Lactobacillales
 Famille I : Lactobacillaceae
Lactobacillus
Paralactobacillus
Pediococcus
 Famille II : Aerococcaceae
Abiotrophia
Aerococcus
Dolosicoccus
Eremococcus
Facklamia
Globicatella
Ignavigranum
 Famille III : Carnobacteriaceae
Alkalibacterium

Tiré de Tortora et al., 2012, p. B-8

Avec l'aimable autorisation de PearsonErpi

<i>Allofustis</i>	<i>Shuttleworthia</i>
<i>Alloiooccus</i>	<i>Sporobacterium</i>
<i>Atopobacter</i>	<i>Syntrophococcus</i>
<i>Atopococcus</i>	Famille VII : <i>Peptostreptococcaceæ</i>
<i>Atopostipes</i>	<i>Filifactor</i>
<i>Carnobacterium</i>	<i>Peptostreptococcus</i>
<i>Desemzia</i>	<i>Tepidibacter</i>
<i>Dolosigranulum</i>	Famille II : <i>Eubacteriaceæ</i>
<i>Granulicatella</i>	<i>Acetobacterium</i>
<i>Isobaculum</i>	<i>Acetobacterium</i>
<i>Marinilactibacillus</i>	<i>Alkalibacter</i>
<i>Trichococcus</i>	<i>Anærofustis</i>
Famille IV : <i>Enterococcaceæ</i>	<i>Eubacterium</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>Garciella</i>
<i>Melissococcus</i>	<i>Pseudoramibacter</i>
<i>Tétragenococcus</i>	Famille VI : <i>Peptococcaceæ</i>
<i>Vagococcus</i>	<i>Cryptanærobacter</i>
Famille V : <i>Leuconostocaceæ</i>	<i>Dehalobacter</i>
<i>Leuconostoc</i>	<i>Desulfobacterium</i>
<i>Enococcus</i>	<i>Desulfonispora</i>
<i>Weissella</i>	<i>Desulfosporosinus</i>
Famille VI : <i>Streptococcaceæ</i>	<i>Desulfotomaculum</i>
<i>Lactococcus</i>	<i>Pelotomaculum</i>
<i>Lactovum</i>	<i>Peptococcus</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>Syntrophobotulus</i>
Classe II : <i>Clostridia</i>	<i>Thermincola</i>
Ordre I : <i>Clostridiales</i>	Famille III : <i>Gracilibacteraceæ</i>
Famille I : <i>Clostridiaceæ</i>	<i>Gracilibacter</i>
<i>Alkaliphilus</i>	Famille IV : <i>Heliobacteriaceæ</i>
<i>Anærobacter</i>	<i>Heliobacterium</i>
<i>Anoxynatronum</i>	<i>Heliobacillus</i>
<i>Caloramator</i>	<i>Heliophilum</i>
<i>Caloranærobacter</i>	<i>Heliorestis</i>
<i>Cammicella</i>	Famille VIII : <i>Ruminococcaceæ</i>
<i>Clostridium</i>	<i>Ruminococcus</i>
<i>Natronincola</i>	Famille X : <i>Véillonellaceæ</i>
<i>Oxobacter</i>	<i>Acetonema</i>
<i>Sarcina</i>	<i>Acidaminococcus</i>
<i>Thermobrachium</i>	<i>Allisonella</i>
<i>Thermohalobacter</i>	<i>Anæroarcus</i>
<i>Tindallia</i>	<i>Anæroglobus</i>
Famille V : <i>Lachnospiraceæ</i>	<i>Anæromusa</i>
<i>Acetitomaculum</i>	<i>Anærosinus</i>
<i>Anærostipes</i>	<i>Anærovibrio</i>
<i>Bryantella</i>	<i>Centipeda</i>
<i>Butyrivibrio</i>	<i>Dendrosporobacter</i>
<i>Catonella</i>	<i>Dialister</i>
<i>Dorea</i>	<i>Megasphæra</i>
<i>Hespellia</i>	<i>Mitsuokella</i>
<i>Johnsonella</i>	<i>Pectinatus</i>
<i>Lachnobacterium</i>	<i>Phascolarctobacterium</i>
<i>Moryella</i>	<i>Propionispira</i>
<i>Oribacterium</i>	<i>Propionispora</i>
<i>Parasporobacterium</i>	<i>Quinella</i>
<i>Lachnospira</i>	<i>Schwartzia</i>
<i>Pseudobutyrvibrio</i>	<i>Selenomonas</i>
<i>Roseburia</i>	<i>Sporomusa</i>

Tiré de Tortora et al., 2012, p. B-9

Avec l'aimable autorisation de PearsonErpi

Succinoclasticum
Succinispira
Thermosinus
Veillonella
Zymophilus
 Incertae Sedis
Anærococcus
Finnegoldia
Gallicola
Fusibacter
 Famille IX : *Syntrophomonadaceæ*
Pelospira
Syntrophomonas
Syntrophospora
Syntrophothermus
Thermosyntropha
 Ordre III : *Thermoanaerobacteriales*
 Famille I : *Thermoanaerobacteriaceæ*
Ammonifex
Caldanaerobacter
Carboxydibrachium
Coprothermobacter
Gelria
Moorella
Thermacetogenium
Thermanaeromonas
Thermoanaerobacter
 Incertae Sedis
Caldicellulosiruptor
Mahell
Thermoanaerobacterium
Thermosediminibacter
Thermovenabulum
 Ordre II : *Halanaerobiales*
 Famille I : *Halanaerobiaceæ*
Halanaerobium
Halocella
Halothermothrix
 Famille II : *Halobacteroidaceæ*
Acetohalobium
Halanaerobacter
Halonatronum
Natroniella
Orenia
Selenihalanaerobacter
Sporohalobacter
Embranchement : Tenericutes
 Ordre I : *Mycoplasmatales*
 Famille I : *Mycoplasmataceæ*
Eperythrozoon
Hæmobartonella
Mycoplasma
Ureaplasma
 Ordre II : *Entomoplasmatales*
 Famille I : *Entomoplasmataceæ*
Entomoplasma
Mesoplasma

Famille II : *Spiroplasmataceæ*
Spiroplasma
 Ordre III : *Acholeplasmatales*
 Famille I : *Acholeplasmataceæ*
Acholeplasma
Phytoplasma
 Ordre IV : *Anæroplasmatales*
 Famille I : *Anæroplasmataceæ*
Anæroplasma
Asteroleplasma
Embranchement : Actinobacteria
 Classe I : *Actinobacteria*
 Ordre I : *Acidimicrobiales*
 Famille I : *Acidimicrobiaceæ*
Acidimicrobium
 Ordre II : *Rubrobacteriales*
Conexibacter
Rubrobacter
Solirubrobacter
Thermoleophilum
 Ordre III : *Coriobacteriales*
 Famille I : *Coriobacteriaceæ*
Atopobium
Collinsella
Coriobacterium
Cryptobacterium
Demitrobacterium
Eggerthella
Olsenella
Slackia
 Ordre IV : *Sphaerobacteriales*
 Famille I : *Sphaerobacteraceæ*
Sphaerobacter
 Ordre V : *Actinomycetales*
 Sous-ordre : *Actinomycineæ*
 Famille I : *Actinomycetaceæ*
Actinobaculum
Actinomyces
Arcanobacterium
Mobiluncus
Varibaculum
 Sous-ordre : *Micrococcineæ*
 Famille I : *Micrococcaceæ*
Arthrobacter
Citricoccus
Kocuria
Micrococcus
Nesterenkonia
Renibacterium
Rothia
Stomatococcus
Yania
 Famille II : *Bogoriellaceæ*
Bogoriella
 Famille III : *Rarobacteraceæ*
Rarobacter
 Famille IV : *Sanguibacteraceæ*
Sanguibacter

Tiré de Tortora et al., 2012, p. B-10

Avec l'aimable autorisation de PearsonErpi

- Famille V : *Brevibacteriaceae*
Brevibacterium
- Famille VI : *Cellulomonadaceae*
Cellulomonas
Erskovia
Tropheryma
- Famille VII : *Dermabacteraceae*
Brachybacterium
Dermabacter
- Famille VIII : *Dermatophilaceae*
Dermatophilus
Kineosphaera
- Famille IX : *Dermacoccaceae*
Dermacoccus
Demetria
Kytococcus
- Famille X : *Intrasporangiaceae*
Arsenicococcus
Intrasporangium
Janibacter
Nostocoidia
Ornithinicoccus
Ornithinimicrobium
Terrabacter
Terracoccus
Tetrasphaera
- Famille XI : *Jonesiaceae*
Jonesia
- Famille XII : *Microbacteriaceae*
Agrococcus
Agromyces
Aureobacterium
Clavibacter
Cryobacterium
Curtobacterium
Frigoribacterium
Leifsonia
Leucobacter
Microbacterium
Rathayibacter
Subtercola
- Famille XIII : *Beutenbergiaceae*
Beutenbergia
Georgenia
Salana
- Famille XIV : *Promicromonosporaceae*
Cellulosimicrobium
Promicromonospora
Xylanibacterium
Xylanimonas
- Sous-ordre : *Corynebacterineae*
Famille I : *Corynebacteriaceae*
Corynebacterium
Famille II : *Dietziaceae*
Dietzia
Famille III : *Gordoniaceae*
Gordonia
Skermania
- Famille IV : *Mycobacteriaceae*
Mycobacterium
- Famille V : *Nocardiaceae*
Nocardia
Rhodococcus
- Famille VI : *Tsukamurellaceae*
Tsukamurella
- Famille VII : *Williamsiaceae*
Williamsia
- Sous-ordre : *Micromonosporineae*
Famille I : *Micromonosporaceae*
Actinoplanes
Asanoa
Catellatospora
Catenuloplanes
Couchioplanes
Dactylosporangium
Micromonospora
Pilimelia
Spirilliplanes
Verrucosipora
Virgisporangium
- Sous-ordre : *Propionibacterineae*
Famille I : *Propionibacteriaceae*
Luteococcus
Microclunatus
Propionibacterium
Propioniferax
Propionimicrobium
Tessaracoccus
- Famille II : *Nocardioideae*
Aeromicrobium
Actinopolymorpha
Friedmanniella
Hongia
Kribbella
Micropruina
Marmoricola
Nocardioides
Propionicimonas
- Sous-ordre : *Pseudonocardineae*
Famille I : *Pseudonocardiaceae*
Actinoalloteichus
Actinopolyspora
Amycolatopsis
Crossiella
Kibdelosporangium
Kutzneria
Prauserella
Pseudonocardia
Saccharomonospora
Saccharopolyspora
Streptoalloteichus
Thermobispora
Thermocrispum
- Famille II : *Actinosynnemataceae*
Actinokineospora
Actinosynnema

Lechevalieria
Lentzea
Sacharothrix
 Sous-ordre : *Streptomycineae*
 Famille I : *Streptomycetaceae*
Kitasatospora
Streptomyces
Streptoverticillium
 Sous-ordre : *Streptosporangineae*
 Famille I : *Streptosporangiaceae*
Acrocarpospora
Herbidospira
Microbispora
Microtetraspora
Nonomuræa
Planobispora
Planomonospora
Planopolyspora
Planotetraspora
Streptosporangium
 Famille II : *Nocardiopsaceae*
Nocardiopsis
Streptomonospora
Thermobifida
 Famille III : *Thermomonosporaceae*
Actinomadura
Spirillospora
Thermomonospora
 Sous-ordre : *Frankineae*
 Famille I : *Frankiaceae*
Frankia
 Famille II : *Geodermatophilaceae*
Blastococcus
Geodermatophilus
Modestobacter
 Famille III : *Microsphaeraceae*
Microsphaera
 Famille IV : *Sporichthyaceae*
Sporichthya
 Famille V : *Acidothermaceae*
Acidothermus
 Famille VI : *Kineosporiaceae*
Cryptosporangium
Kineococcus
Kineosporia
 Sous-ordre : *Glycomycineae*
 Famille I : *Glycomycetaceae*
Glycomyces
 Ordre VI : *Bifidobacteriales*
 Famille I : *Bifidobacteriaceae*
Eriscardovia
Bifidobacterium
Falcivibrio
Gardnerella
Parascardovia
Scardovia
 Famille II : *Affiliation inconnue*
Actinobispora

Actinocorallia
Excelllospora
Pelczaria
Tiuricella
Embranchement : *Planctomycetes*
 Ordre I : *Planctomycetales*
 Famille I : *Planctomycetaceae*
Gemmata
Isosphæra
Pirellula
Planctomyces
Embranchement : *Chlamydiae*
 Ordre I : *Chlamydiales*
 Famille I : *Chlamydiaceae*
Chlamydia
Chlamydomphila
 Famille II : *Parachlamydiaceae*
Neochlamydia
Parachlamydia
 Famille III : *Sinkaniaceae*
Rhabdochlamydia
Simkania
 Famille IV : *Waddliaceae*
Waddlia
Embranchement : *Spirochaetes*
 Classe I : *Spirochaetes*
 Ordre I : *Spirochaetales*
 Famille I : *Spirochaetaceae*
Borrelia
Brevinema
Clevelandina
Cristispira
Diplocalyx
Hollandina
Pillotina
Spirochaeta
Treponema
 Famille II : *Serpulinaceae*
Brachyspira
Serpulina
 Famille III : *Leptospiraceae*
Leptonema
Leptospira
Embranchement : *Fibrobacteres*
 Classe I : *Fibrobacteres*
 Famille I : *Fibrobacteraceae*
Fibrobacter
Embranchement : *Acidobacteria*
 Famille I : *Acidobacteriaceae*
Acidobacterium
Geothrix
Holophaga
Embranchement : *Bacteroidetes*
 Classe I : *Bacteroidetes*
 Ordre I : *Bacteroidales*
 Famille I : *Bacteroidaceae*
Acetofilamentum

Imprimé par Bibliothèque HESAV (biblio@hesav.ch) le 6/9/2016 à partir du 86.200.242.92, utilisation autorisée jusqu'au 3/11/2016. L'utilisation au-delà de la date d'abonnement valide ou par un utilisateur non autorisé constitue une violation du copyright.

Tiré de Tortora et al., 2012, p. B-12

Avec l'aimable autorisation de PearsonErpi

- Acetomicrobium*
Acetothermus
Anaerophaga
Anaerorhabdus
Bacteroides
Megamonas
 Famille II : *Rikenellaceae*
Alistipes
Marinilabilia
Rikenella
 Famille III : *Porphyromonadaceae*
Dysgonomonas
Porphyromonas
Tannerella
 Famille IV : *Prevotellaceae*
Prevotella
 Classe II : *Flavobacteria*
 Ordre I : *Flavobacteriales*
 Famille I : *Flavobacteriaceae*
Aequorivita
Arenibacter
Bergeyella
Capnocytophaga
Cellulophaga
Chryseobacterium
Cænonia
Croceibacter
Empedobacter
Flavobacterium
Gelidibacter
Gillisia
Mesonnia
Muricauda
Myroides
Ornithobacterium
Polaribacter
Psychroflexus
Psychroserpens
Riemerella
Saligentibacter
Tenacibaculum
Weeksella
Zobellia
 Famille II : *Blattabacteriaceae*
Blattabacterium
 Classe III : *Sphingobacteria*
 Ordre I : *Sphingobacteriales*
 Famille I : *Sphingobacteriaceae*
Pedobacter
Sphingobacterium
 Famille II : *Saprosiraceae*
Haliscomenobacter
Lewinella
Saprosira
- Famille III : *Flexibacteraceae*
Belliella
Cyclobacterium
Cytophaga
Dyadobacter
Flectobacillus
Flexibacter
Hongiella
Hymenobacter
Meniscus
Microscilla
Reichenbachia
Runella
Spirosoma
Sporocytophaga
 Famille IV : *Flammeovirgaceae*
Flammeovirga
Flexithrix
Persicobacter
Thermonema
 Famille V : *Crenotrichaceae*
Chitinophaga
Crenothrix
Rhodothermus
Salinibacter
Toxothrix
- Embranchement : *Fusobacteria***
 Classe I : *Fusobacteria*
 Ordre I : *Fusobacteriales*
 Famille I : *Fusobacteriaceae*
Fusobacterium
Ilyobacter
Leptotrichia
Propionigenium
Sebaldella
Sneathia
Streptobacillus
 Famille II : *Incertae sedis*
Cetobacterium
- Embranchement : *Verrucomicrobia***
 Classe I : *Verrucomicrobiae*
Opitutus
Prostheobacter
Verrucomicrobium
Victivallis
Xiphinematobacter
- Embranchement : *Dictyoglomi***
 Classe I : *Dictyoglomi*
 Ordre I : *Dictyoglomales*
 Famille I : *Dictyoglomaceae*
Dictyoglomus
- Embranchement : *Gemmatimonadetes***
 Classe I : *Gemmatimonadetes*
 Ordre I : *Gemmatimonadales*
Gemmatimonas

ANNEXE II: Lancements

PUBMED

1^{er} lancement

```
((("Midwifery"[Mesh]) OR "Nurse Midwives"[Mesh]) OR "Obstetric Nursing"[Mesh])
```

- 24220 résultats

Equation trop large, nous rajoutons le microbiote

2^{ème} lancement

```
((("Midwifery"[Mesh]) OR "Nurse Midwives"[Mesh]) OR "Obstetric Nursing"[Mesh]) AND "Microbiota"[Mesh]
```

- 1 résultat

Trop peu de résultats en regard du microbiote

3^{ème} lancement

```
((("Midwifery"[Mesh]) OR "Nurse Midwives"[Mesh]) OR "Obstetric Nursing"[Mesh]) AND "Microbiota"[Mesh] AND "Infant, Newborn"[Mesh]
```

- 1 résultat

Equation trop selective, nous décidons d'élargir en excluant la pratique sage-femme.

4^{ème} lancement

```
"Infant, Newborn"[Mesh] AND "Microbiota"[Mesh]
```

- 188 résultats

Cette équation n'est pas suffisamment sélective et inclue les prématurés dans la population cible. Nous décidons donc de les exclure dans une nouvelle équation.

5^{ème} lancement

```
("Infant, Newborn"[Mesh] AND "Microbiota"[Mesh]) NOT "infant, premature"[MeSH Terms]
```

➤ 147 résultats

Cette nouvelle équation nous permet de cibler davantage notre population cible. Cependant, les résultats obtenus traitent de nombreux sujets autour du microbiote qui ne concernent pas directement ce travail. Nous décidons donc de cibler davantage notre phrase de lancement.

6^{ème} lancement

((("Infant, Newborn"[Mesh] AND "Microbiota"[Mesh]) NOT "infant, premature"[Mesh]) AND ("Delivery, Obstetric"[Mesh] OR "Parturition"[Mesh]))

➤ 18 résultats

Ce lancement est trop restrictif et ne prend en compte que les études portant sur l'influence de la voie d'accouchement sur la colonisation bactérienne. Nous souhaitons élargir notre recherche à l'impact de l'alimentation du nouveau-né et à l'utilisation d'antibiotiques.

7^{ème} lancement

(((((("Infant, Newborn"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh])) NOT "Infant, Premature"[Mesh]) AND "Microbiota"[Mesh]) AND (((("Delivery, Obstetric"[Mesh]) OR "Parturition"[Mesh])) OR "Infant Nutritional Physiological Phenomena"[Mesh] OR ("Anti-Bacterial Agents"[Mesh])))

➤ 81 résultats

Nous décidons de garder cette dernière équation comme lancement final pour Pubmed.

CINAHL

1^{er} lancement

(MH "Microbiota") AND ((MH "Midwifery+") OR (MH "Midwives+") OR (MH "Midwife Attitudes") OR (MH "Maternal-child nursing+"))

➤ 2 résultats

Trop peu de résultats malgré la présence des deux thématiques renseignées dans la base de données.

2^{ème} lancement

(MH "Microbiota") AND ((MH "Midwifery+") OR (MH "Midwives+") OR (MH "Midwife Attitudes") OR (MH "Maternal-child nursing+")) AND (MH "Infant, Newborn+")

- 0 résultats

Nous décidons donc d'exclure la pratique sage-femme de nos lancements.

3^{ème} lancement

(MH "Microbiota") AND (MH "Infant, Newborn+")

- 55 résultats

On remarque que cette équation donne beaucoup de résultats concernant les prématurés, or ils ne font pas partie de notre population cible. Nous décidons d'inclure cette exclusion dans l'équation.

4^{ème} lancement

(MH "Microbiota") AND (MH "Infant, Newborn+") NOT (MH "Infant, Premature")

- 42 résultats

Avec cette équation, de nombreux résultats prennent en compte les conséquences à long terme, nous voulons étudier les facteurs d'influence. Nous faisons donc le choix d'ajouter le mode d'accouchement.

5^{ème} lancement

(MH "Microbiota") AND (MH "Infant, Newborn+") AND ((MH "Delivery, Obstetric+") OR (MH "Cesarean Section+") OR (MH "Childbirth+")) NOT (MH "Infant, Premature")

- 5 résultats

Cette équation, très restrictive, cible parfaitement le thème de notre travail mais ne prend pas en compte les autres facteurs d'influence.

6^{ème} lancement

(MH "Microbiota") AND (MH "infant, newborn+") AND (MH "Infant Feeding+") NOT (MH "Infant premature")

- 13 résultats.

Cette équation, cible à nouveau le thème de notre travail mais ne prend en compte que l'alimentation comme facteur d'influence.

7^{ème} lancement

(MH "Microbiota") AND (MH "infant, newborn+") AND (MH "Antibiotics+") NOT (MH "Infant premature")

- 3 résultats

Dans cette équation, certains mêmes articles apparaissent dans ces trois dernières équations. Nous décidons donc de créer une équation prenant en compte les trois types de facteurs d'influence principaux, ce qui nous permet d'éviter les doublons et de rassembler les facteurs en une seule et même équation.

8^{ème} lancement

(MH "Microbiota") AND (MH "Infant, Newborn+") AND ((MH "Infant Feeding+") OR (MH "Antibiotics+") OR (MH "Delivery, Obstetric+") OR (MH "Cesarean Section+") OR (MH "Childbirth+")) NOT (MH "Infant, Premature")

- 21 résultats

Nous décidons de garder cette dernière équation comme lancement final pour CINAHL.

MIDIRS

1^{er} lancement

((Microbiome or Microflora or Microbiota) and (Infant or Newborn) and Midwifery)af.

- 4 résultats en n'utilisant que les mots clés

Trop restrictif

2^{ème} lancement

(Microbiome or Microflora or Microbiota) and (Infant or Newborn) and (Midwifery or Midwives or Midwifery care or Obstetrics)

- 15 résultats.

Des articles traitent des pratiques sages-femmes mais pas d'études. Nous décidons donc d'exclure la pratique sage-femme de nos équations de recherche.

3^{ème} lancement

((Microbiome or Microflora or Microbiota) and (Infant or Newborn))af.

- 201 résultats

Nous décidons d'inclure l'accouchement dans les lancements et d'intégrer des descripteurs.

4^{ème} lancement

((Microbiota or Microbiome).af or Microflora.de) and (Newborn or Infant or Infant newborn).de and Delivery.af

- 15 résultats.

Recherche intéressante sur le type de résultat mais limitée sur le nombre.

5^{ème} lancement

((Microbiota or Microbiome).af. or Microflora.de.) and (Newborn or Infant or Infant newborn).de. and (Infant feeding or Breastfeeding).de.

- 13 résultats.

Articles intéressants mais trop peu nombreux

6^{ème} lancement :

((Microbiota or Microbiome).af. or Microflora.de.) and (Newborn or Infant or Infant newborn).de.

- 51 résultats.

Dans ces équations, les descripteurs « Newborn or Infant or Infant newborn » sont trop restrictifs il faut privilégier leur utilisation en tant que mots clés. Par ailleurs, il est nécessaire de rajouter tous les facteurs dans une seule équation.

7^{ème} lancement :

((Microbiota or Microbiome).af. or Microflora.de.) and (Newborn or Infant).af. and (Breastfeeding.de. or Delivery.af. or Antibiotics.af.)

- 63 résultats.

Nous décidons de garder cette dernière équation comme lancement final pour MIDIRS.

ANNEXE III : Tableau de sélection des articles

N°	Références complètes	Base de données	Type d'études Méthodologie	OUI/NON
1	<p>Van Nimwegen, F. A., Penders, J., Stobberingh, E., Postma, D. S., Koppelman, G. H., Kerkhof, M., ... Thijs, C. (2011). Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. <i>Journal of Allergy and clinical Immunology</i>, 128(5), 948-955. doi:10.1016/j.jaci.2011.07.27</p>	MIDIRS	<p>Etude de cohorte Population recrutée par la KOALA study. 1926 nouveau-nés sains à terme pour les questionnaires. 952 pour le prélèvement de selles. Exclusions des enfants prématurés et ayant une malformation congénitale. L'objectif est d'investiguer si la composition du microbiote intestinal et le mode et lieu d'accouchement sont associés au développement de manifestations allergiques dans l'enfance. prélèvements de selles, sang et questionnaires de 1 mois à 7 ans (selon type de prélèvement) Analyse du microbiote intestinal par extraction d'ADN</p>	<p>OUI Car répond à nos critères, échantillon large, étudie le potentiel lien entre composition du microbiote intestinal et maladies allergiques.</p>
2	<p>Azad, M. B., Konya, T., Persaud, R. R., Guttman, D. S., Chari, R. S., Field, C. J., ... Kozyrskyj, A. L. (2016). Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. <i>BJOG: An International Journal Of</i></p>	MIDIRS	<p>Etude de cohorte 198 enfants sains nés à terme issus de la cohorte CHILD (Canada). Etudie l'impact de l'antibioprophylaxie intra-partum sur le microbiote intestinal du nouveau-né et explore</p>	<p>OUI Répond aux critères d'inclusion</p>

	<i>Obstetrics and Gynaecology</i> 123(6), 983-993. doi:10.1111/1471-0528.13601		comment l'allaitement influence ou non l'impact des antibiotiques	
3	Penders, J., Thijs, C., Vink, C., Stelma, F. F., Snijders, B., Kummeling, I., ... Stobberingh, E. E. (2006). Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. <i>Pediatrics</i> 118(2), 511-521. doi:10.1542/peds.2005-2824	MIDIRS	Etude de cohorte 1032 enfants à 1 mois de vie issus de la cohorte KOALA (Pays-Bas), recrutés à partir de janvier 2002. Etude l'impact de nombreux facteurs sur l'établissement et la composition du microbiote intestinal à 1 mois de vie.	OUI Répond aux critères d'inclusion. Toutefois, prend en compte une partie de prématurés dans l'étude (1% de l'échantillon) Au vu de l'intérêt de cet article et de la séparation des différents facteurs étudiés nous souhaitons conserver cette étude pour l'analyse.
4	Liu, D., Yu, J., Li, L., Ai, Q., Feng, J., Song, C., & Li, H. (2015). Bacterial community structure associated with elective cesarean section versus vaginal delivery in Chinese newborns. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> , 60(2), 240-246. doi:10.1097/MPG.0000000000000606	PUBMED	Etude Transversale 25 nouveau-nés par voie basse 16 nouveau-nés par césarienne Etude la composition et les taux de bactéries dans le microbiote des enfants nés par césarienne versus ceux nés par voie basse	OUI Pertinent avec la question de recherche

5	Makino, H., Kushiro, A., Ishikawa, E., Kubota, H., Gawad, A., Sakai, T., ... Tanaka, R. (2013). Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. <i>PLoS ONE</i> , 8(11), 1-10. doi :10.1371/journal.pone.0078331	PUBMED	Étude de cohorte en Belgique 17 mères et nouveau-nés sains nés à terme avec un allaitement exclusif les 2 premiers mois de vie. Lien entre le microbiote intestinal et le mode d'accouchement.	OUI Pertinent en regard de la question de recherche
6	Fan, W., Huo, G., Li, X., Yang, L., Duan, C., Wang, T., & Chen, J. (2013). Diversity of the intestinal microbiota in different patterns of feeding infants by Illumina high-throughput sequencing. <i>World Journal of Microbiology and Biotechnology</i> , 29 (12), 2365-2372. doi:10.1007/s11274-013-1404-03	PUBMED	Étude Transversale 12 enfants sains de 3 à 6 mois En chine Evalue le microbiote digestif selon le mode d'alimentation	OUI Car répond aux critères d'inclusion
7	Gomez-Llorente, C., Plaza-Diaz, J., Aguilera, M., Munoz-Quezada, S., Bermudez-Brito, M., Pese-Echarri, P., ... Gil, A. (2013). Three main factors define changes in fecal microbiota associated with feeding modality in infants. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition</i> , 57 (4), 461-466. doi :10.1097/MPG.0b013e31829d519a	PUBMED	Espagne Etude transversale 58 enfants sains nés à terme dans un hôpital espagnol. Evaluation du microbiote intestinal à 12 semaines de vie selon le mode d'alimentation (alimentation exclusive par lait maternel ou artificiel)	OUI Car étudie le microbiote intestinal selon le type d'alimentation. La taille d'échantillon semble convenable.
8	Azad, M. B., Konya, T., Maughan, H., Guttman, D. S., Field, C. J., Chari, R. S., ... Kozyrskyj, A. L. (2013). Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4	CINAHL MIDIRS	Étude Transversale 24 enfants sains nés à terme issus de la cohorte CHILD (Canada).	OUI Répond aux critères d'inclusion

	months. <i>Canadian Medical Association Journal</i> 185(5), 385-394. doi:10.1503/cmaj.121189		Méthode clairement expliquée Observe l'influence de la césarienne et de l'allaitement sur le microbiote intestinal par l'analyse du microbiote intestinal à 4 mois de vie. Prend en compte également l'exposition ou non aux antibiotiques pour la mère et le nouveau-né.	
9	Madan, J. C., Hoen, A. G., Lundgren, S. N., Farzan, S. F., Cottingham, K. L., Morrison, H. G., ... Karagas, M. R. (2016). Association of cesarean delivery and formula supplementation with the intestinal microbiome of 6-Week-Old infants. <i>JAMA Pediatrics</i> , 170(3), 212-219. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.3732	MIDIRS	Etude transversale aux Etats-Unis. 102 enfants recrutés. Prélèvement d'échantillons de selles à 6 semaines de vie. Associations entre le mode d'accouchement, le mode d'alimentation et la composition du microbiote intestinal des nouveau-nés à 6 semaines.	OUI Répond aux critères d'inclusion.
10	Mueller, N. T., Whyatt, R., Hopner, L., Oberfield, S., Dominguez-Bello, M. G., Widen, E. M., ... Rundle, A. (2015). Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. <i>International Journal of Obesity</i> , 39(4), 665-670. doi:10.1038/ijo.2014.180	MIDIRS	Etude de cohorte 436 mères-enfants Lien entre exposition aux antibiotiques aux deuxième et troisième trimestres et le risque d'obésité à 7 ans.	NON Après analyse, il s'avère que le microbiote n'est pas considéré comme une variable.
11	Ajslev, T. A., Andersen, C. S., Gamborg, M., Sorensen, T. I. A., & Jess, T. (2011). Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: The role of delivery mode, pre-	CINAHL	Étude de cohorte 28354 mères-enfants issues de la Danish National Birth Cohort. Enfants uniques sains nés à terme	NON Après analyse, il y a de nombreux biais. Le microbiote intestinal

	<p>pregnancy weight and early administration of antibiotics. <i>International Journal of Obesity</i>, 35, 522-529. doi:10.1038/ijo.2011.27</p>		<p>Evalue le lien entre le mode d'accouchement, la prise d'antibiotiques et le surpoids maternel et le surpoids à 7 ans.</p>	<p>n'est pas pris en compte dans les variables. Les analyses prennent en compte une multitude de variables et des ajustements sont nécessaires pour avoir des résultats significatifs. Au final, n'est pas pertinent au regard de notre question de recherche.</p>
12	<p>Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., ... Wang, J. (2015). Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. <i>Cell Host and Microbe</i>, 17(5), 690-703. doi:10.1016/j.chom.2015.04.004</p>	PUBMED	<p>Étude de cohorte Suède 98 nouveau-nés à terme et leurs mères. Enfants suédois Prélèvement de selles à 4 et 12 mois. Méthode de séquençage ADN Etudie l'impact de la voie d'accouchement sur le microbiote intestinal par comparaison avec le microbiote maternel</p>	<p>NON Car données microbiologiques très techniques difficilement analysables.</p>

13	Thompson, A. L., Montegudo-Mera, A., Cadenas, M. B., Lampl, M. L., & Azcarate-Peril, M. A. (2015). Milk- and solid-feeding practices and daycare attendance are associated with differences in bacterial diversity, predominant communities, and metabolic and immune function of the infant gut microbiome. <i>Frontiers in Cellular and Infection Microbiology</i> , 5(3), 1-15. doi:10.3389/fcimb.2015.00003	PUBMED	Étude de cohorte Nouveau-nés à terme de plus de 2500 grammes Échantillons de selles. Analyse du microbiote selon le mode d'alimentation, le mode de garde	NON Car très petit échantillon de 9 enfants (5 garçons-4 filles) divisés en plusieurs sous-groupes, trop grand biais d'échantillonnage. Trop de paramètres différents (crèche, lait, alimentation solide)
14	Bergström, A., Skov, T. H., Bahl, M. I., Roager, H. M., Christensen, L. B., Ejlerskov, K. T., ... Licht, T. R. (2014). Establishment of intestinal microbiota during early life: A longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. <i>Applied and Environmental Microbiology</i> , 80 (9), 2889-2900. doi:10.1128/AEM.00342-14	PUBMED MIDIRS	Étude de cohorte 300 enfants sains uniques nés à terme Enfants issus d'une étude de Cohorte SKOT sur une période de trois ans avec trois visites à 9, 18 et 36 mois	NON Car c'est une analyse du microbiote intestinal mais il n'y a pas de lien avec des facteurs d'influence.
15	Jakobsson, H. E., Abrahamsson, T. R., Jenmalm, M. C., Harris, K., Quince, C., Jernberg, C., ... Andersson, A. F. (2014). Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by	PUBMED	Étude de cohorte 24 mères-enfants. Étude du microbiote intestinal à 1 semaine, 1,3,6,12 et 24 mois. Lien avec le mode d'accouchement	NON Car mères ayant des antécédents familiaux d'allergie.

	caesarean section. <i>Gut</i> , 63(4), 559-566. doi:10.1136/gutjnl-2012-303249			
16	Hansen, R., Scott, K. P., Khan, S., Martin, J. C., Berry, S. H., Stevenson, M., ... Hold, G. L. (2015). First-Pass Meconium Samples from Healthy Term Vaginally-Delivered Neonates: An Analysis of the Microbiota. <i>PLoS ONE</i> , 10(7), 1-10. doi:10.1371/journal.pone.0133320	MIDIRS	Étude transversale 15 nouveau-nés en bonne santé allaités, nés à terme par voie basse. Etude la contamination du premier méconium pour montrer ou non la stérilité du tractus digestif en antepartum.	NON Non pertinent au regard de notre question de recherche
17	Endo, A., Tang, M. L. K., & Salminen, S. (2015). 1.8 Gut microbiota in infants. <i>World review of nutrition and dietetics</i> , 113, 87-91. doi:10.1159/000360322	PUBMED	Ce n'est pas une étude	NON Le type d'article ne correspond pas à nos critères
18	Galley, J. D., Bailey, M., Kamp Dush, C., Schoppa-Sullivan, S., & Christian, L. M. (2014). Maternal obesity is associated with alterations in the gut microbiome in toddlers. <i>PLoS ONE</i> , 9(11), 1-13. doi:10.1371/journal.pone.0113026	PUBMED	Etude transversale Enfants de 18 à 27 mois. Analyse du microbiote intestinal d'enfants de mères obèses versus enfants de mères non obèses.	NON Car l'issue est le lien entre obésité maternelle et microbiote intestinale. Ce n'est pas une issue que nous souhaitons étudier.
19	Pacheco, A. R., Barile, D., Underwood, M. A., & Mills, D. A. (2015). The impact of the milk glycobiome on the neonate gut microbiota. Annual	PUBMED	Ce n'est pas une étude	NON

	<p><i>Review of Animal Biosciences</i>, 16(3), 419-445. doi:10.1146/annurev-animal-022114-111112</p>			<p>Le type d'article ne correspond pas à nos critères</p>
20	<p>Tritten, J. (2014). Homebirth and the microbiome. <i>Midwifery today</i>, 110 (5). Repéré à https://www.midwiferytoday.com/</p>	PUBMED	<p>Ce n'est pas une étude mais un éditorial</p>	<p>NON Le type d'article ne correspond pas à nos critères</p>
	<p>Zeissig, S., & Blumberg, R. S. (2014). Life at the beginning: perturbation of the microbiota by antibiotics in early life and its role in health and disease. <i>Nature Immunology</i>, 15(4), 307-310. doi:10.1038/ni.2847</p>	PUBMED	<p>Ce document est un commentaire</p>	<p>NON Le type d'article ne correspond pas à nos critères</p>
	<p>Fooladi, A. A. I., Khani, S., Hosseini, H. M., Mousavi, S. F., Aghdam, E. M., & Nourani, M. R. (2013). Impact of altered early infant gut microbiota following breastfeeding and delivery mode on allergic diseases. <i>Inflammation & Allergy Drug Targets</i>, 12(6), 410-418. doi:10.2174/1871528112666131205113129</p>	PUBMED		<p>NON Car ne semble pas être une étude, accès à l'article très compliqué Evoque à la fois les potentiels facteurs d'influence mais également les conséquences sur des maladies allergiques et</p>

				l'utilisation de probiotiques.
23	O'Sullivan, A., He, X., McNiven, E. M. S., Haggarty, N. W., Lönnerdal, B., & Slupsky, C. M. (2013). Early diet impacts infant rhesus gut microbiome, immunity, and metabolism. <i>Journal of Proteome Research</i> , 12(6), 2833-2845. doi:10.1021/pr4001702	PUBMED	Non définie clairement Il s'agit de comparer le microbiote intestinal entre un allaitement maternel et artificiel et de mettre en évidence des différences au niveau de l'insuline, des cytokines et des facteurs de croissance.	NON Car ne répond pas aux critères d'inclusion. L'abstract est difficilement compréhensible et cette étude semble utiliser une population de singe comme groupe contrôlé.
24	Tannock, G. W., Lawley, B., Munro, K., Gowri Pathmanathan, S., Zhou, S. J., Makrides, M., ... Hodgkinson, A. J. (2013). Comparison of the compositions of the stool microbiota of infants fed goat milk formula, cow milk-based formula, or breast milk. <i>Applied and Environmental Microbiology</i> , 79(9), 3040-3048. doi:10.1128/AEM.03910-12	PUBMED	Étude interventionnelle en double aveugle Enfants en bonne santé nés à terme entre 2.5 et 4.75kg. Comparaison du microbiote intestinal en fonction du type de lait bu par les enfants (lait de vache-lait de chèvre)	NON Car peu pertinent en regard de notre question de recherche
25	Guaraldi, F., & Salvatore, G. (2012). Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. <i>Frontiers in cellular and infection</i>	PUBMED	Article Aborde l'établissement du microbiote intestinal et l'impact de l'allaitement sur sa composition et sur la	NON Le type d'article ne correspond pas à nos critères

	<i>microbiology</i> , 2(94), 1-4. doi:10.3389/fcimb.2012.00094		santé à long terme ainsi que l'apport des prébiotiques et probiotiques comme effet protecteur	
26	Nelun Barfod, M., Magnusson, K., Lexner, M. O., Blomqvist, S., Dahlen, G., & Twetman, S. (2011). Oral microflora in infants delivered vaginally and by caesarean section. <i>International Journal of Paediatric Dentistry</i> , 21(6), 401-406. doi:10.1111/j.1365-263X.2011.01136.x	PUBMED	Etude transversale Comparaison du microbiote oral en fonction de la voie d'accouchement	NON Car ne répond pas aux critères d'inclusion : étude le microbiote oral et non le microbiote intestinal
27	Jost, T., Lacroix, C., Braegger, C., & Chassard, C. (2015). Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health. <i>Nutrition Reviews</i> , 73(7), 426-437. doi:10.1093/nutrit/nuu016	CINAHL	Article qui fait un état des lieux des connaissances sur le microbiote du lait et l'impact à long terme.	NON Le type d'article ne correspond pas à nos critères
28	Goulet, O. (2015). Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. <i>Nutrition Reviews</i> , 73(1), 32-40. doi:10.1093/nutrit/nuv039	CINAHL	Supplément d'article Etat des lieux des facteurs d'influence lors de l'établissement du microbiote intestinal, son rôle et les liens avec l'apparition de maladies.	NON Le type d'article ne correspond pas à nos critères
29	Saavedra, J. M., & Dattilo, A. M. (2012). Early development of intestinal microbiota: implications for future health. <i>Gastroenterology Clinics of North America</i> , 41(4), 717-731. doi:10.1016/j.gtc.2012.08.001	CINAHL	Article Aborde la santé à long terme et les réponses immunitaires en lien avec la composition du microbiote.	NON Le type d'article ne correspond pas à nos critères

30	<p>Hascoët, J. M., Hubert, C., Rochat, F., Legagneur, H., Gaga, S., Emady-Azar, S., & Steenhout, P. G. (2011). Effect of formula composition on the development of infant gut microbiota. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i>, 52(6), 756-762. doi :10.1097/MPG.0b013e3182105850</p>	CINAHL	<p>Étude randomisée contrôlée 190 enfants sains nés à terme. Reçoit une alimentation artificielle avec ou sans supplémentation de bifidobactéries. Le microbiote intestinal est analysé à 2 mois de vie</p>	NON Étude peu pertinente en regard de la question de recherche
31	<p>Peso Echarri, P., Martinez Garcia, C., Ros Berruezo, G., Vives, I., Ballesta, M., Solis, G., ... Gueimonde, M. (2011). Assessment of intestinal microbiota of full-term breast-fed infants from two different geographical locations. <i>Early Human Development</i>, 87(7), 511-513. doi :10.1016/j.earlhumdev.2011.03.013</p>	CINAHL MIDIRS	<p>Etude de cohorte Compare le microbiote intestinal à 8, 30 et 90 jours de vie chez des enfants sains nés à terme exclusivement allaités, en fonction du lieu de naissance (comparaison de 2 établissements espagnols)</p>	NON Etude peu pertinente en regard de la question de recherche. Méthodologie imprécise et article peu structuré.
32	<p>Ringel-Kulka, T. (2012). Targeting the Intestinal Microbiota in the Pediatric Population: A Clinical Perspective. <i>Nutrition in Clinical Practice</i>, 27(2), 226-234. doi:10.1177/0884533612439895</p>	CINAHL	<p>Cet article amène des données concernant des essais cliniques randomisés, des critiques et des méta-analyses sur les prés biotiques et probiotiques</p>	NON Le type d'article ne correspond pas à nos critères
33	<p>Shital Kiran, D. P., Subba Reddy, V. V., & Shashi Kiran, N. D. (2010). Comparison Of Oral Microbiota In Various Modes During Births - Viz., Normal, Induced, Episiotomy, Forceps, Cesarean And Premature Neonates. <i>The Internet Journal of</i></p>	CINAHL	<p>Etude observationnelle 150 femmes enceintes en bonne santé n'ayant pas eu recours à des antibiotiques Exclusion des grossesses multiples, des enfants nés</p>	NON Car prend en compte les prématurés et concerne le microbiote oral.

	<i>Dental Science</i> , 10(1), 1-7. Repéré à http://ispub.com/IJDS		Inclusion de tout mode d'accouchement	
34	Khodayar-Pardo, P., Mira-Pascual, L., Collado, M. C. & Martinez-Costa, C. (2014). Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. <i>Journal of Perinatology</i> , 34, 599-605. doi :10.1038/jp.2014.47	MIDIRS	Étude de cohorte Analyse le microbiote de 96 échantillons de lait issus de 32 mères en bonne santé Compare le microbiote du lait des grossesses menées à terme vs les grossesses prématurées. Compare le lait des mères ayant accouché par voie basse vs césarienne	NON Car porte sur le microbiote du lait et prend en compte les prématurés
35	Madan, J. C., Farzan, S. F., Hibberd, P. L., & Karagas, M. R. (2012). Normal neonatal microbiome variation in relation to environmental factors, infection and allergy. <i>Current Opinion in Pediatrics</i> , 24(6), 753-759. doi:10.1097/MOP.0b013e32835a1ac8	MIDIRS	Revue de littérature	NON Le type d'article ne correspond pas à nos critères
36	Keski-Nisula, L., Kynäräinen, H.-R., Kärkkäinen, U., Karhukorpi, J., Heinonen, S., & Pekkanen, J. (2013). Maternal intrapartum antibiotics and decreased vertical transmission of <i>Lactobacillus</i> to neonates during birth. <i>Acta Paediatrica</i> , 102, 480-485. doi:10.1111/apa.12186	MIDIRS	Étude transversale 45 mères-nouveau-nés à terme en bonne santé Comparaison entre le microbiote vaginal de la mère prélevé pendant la grossesse et le microbiote oral des nouveau-nés immédiatement après la naissance.	NON Car traite du microbiote oral

37	Guarino, A., Wudy, A., Basile, F., Ruberto, E. & Buccigrossi, V. (2012). Composition and roles of intestinal microbiota in children. <i>The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine</i> , 25(1), 63-66. doi:10.31.09/14767058.2012.663231	MIDIRS	Revue de littérature	NON Le type d'article ne correspond pas à nos critères
38	Le Huërrou-Luron, I., Blat, S., & Boudry, G.(2010). Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. <i>Nutrition Research Reviews</i> , 23(1), 23-36. doi:10.1017/S0954422410000065	MIDIRS	Revue de littérature	NON Le type d'article ne correspond pas à nos critères
39	Mäandar, R., & Mikelsaar, M.(1996). Transmission of mother's microflora to the newborn at birth. <i>Biology of the neonate</i> , 69(1), 30-35. doi:10.1159/000244275	MIDIRS	Etude transversale Compare le microbiote vaginal des mères avec celui du canal auditif du nouveau-né.	NON Car n'étudie pas le microbiote digestif et date de publication non pertinente

ANNEXE IV : Grille STROBE

Dossier

M. Gedda

Traduction de dix lignes directrices pour les articles de recherche

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle STROBE.

	Item N°	Recommandation
Titre et résumé	1	(a) Indiquer dans le titre ou dans le résumé le type d'étude réalisée en termes couramment utilisés (b) Fournir dans le résumé une information synthétique et objective sur ce qui a été fait et ce qui a été trouvé
Introduction		
Contexte/justification	2	Expliquer le contexte scientifique et la légitimité de l'étude en question
Objectifs	3	Citer les objectifs spécifiques, y compris toutes les hypothèses <i>a priori</i>
Méthodes		
Conception de l'étude	4	Présenter les éléments clés de la conception de l'étude en tout début de document
Contexte	5	Décrire le contexte, les lieux et les dates pertinentes, y compris les périodes de recrutement, d'exposition, de suivi et de recueil de données
Population	6	(a) <i>Étude de cohorte</i> – Indiquer les critères d'éligibilité, et les sources et méthodes de sélection des sujets. Décrire les méthodes de suivi <i>Étude cas-témoin</i> – Indiquer les critères d'éligibilité, et les sources et méthodes pour identifier les cas et sélectionner les témoins. Justifier le choix des cas et des témoins <i>Étude transversale</i> – Indiquer les critères d'éligibilité et les sources et méthodes de sélection des participants (b) <i>Étude de cohorte</i> – Pour les études appariées, indiquer les critères d'appariement et le nombre de sujets exposés et non exposés <i>Étude cas-témoin</i> – Pour les études appariées, indiquer les critères d'appariement et le nombre de témoins par cas
Variables	7	Définir clairement tous les critères de résultats, les expositions, les facteurs de prédiction, les facteurs de confusion potentiels, et les facteurs d'influence. Indiquer les critères diagnostiques, le cas échéant
Sources de données/mesures	8*	Pour chaque variable d'intérêt, indiquer les sources de données et les détails des méthodes d'évaluation (mesures). Décrire la comparabilité des méthodes d'évaluation s'il y a plus d'un groupe
Biais	9	Décrire toutes les mesures prises pour éviter les sources potentielles de biais
Taille de l'étude	10	Expliquer comment a été déterminé le nombre de sujets à inclure
Variables quantitatives	11	Expliquer comment les variables quantitatives ont été traitées dans les analyses. Le cas échéant, décrire quels regroupements ont été effectués et pourquoi
Analyses statistiques	12	(a) Décrire toutes les analyses statistiques, y compris celles utilisées pour contrôler les facteurs de confusion (b) Décrire toutes les méthodes utilisées pour examiner les sous-groupes et les interactions (c) Expliquer comment les données manquantes ont été traitées (d) <i>Étude de cohorte</i> – Le cas échéant, expliquer comment les perdus de vue ont été traités <i>Étude cas-témoin</i> – Le cas échéant, expliquer comment l'appariement des cas et des témoins a été réalisé <i>Étude transversale</i> – Le cas échéant, décrire les méthodes d'analyse qui tiennent compte de la stratégie d'échantillonnage (e) Décrire toutes les analyses de sensibilité
Résultats		
Population	13*	(a) Rappporter le nombre d'individus à chaque étape de l'étude – par exemple : potentiellement éligibles, examinés pour l'éligibilité, confirmés éligibles, inclus dans l'étude, complètement suivis, et analysés (b) Indiquer les raisons de non-participation à chaque étape (c) Envisager l'utilisation d'un diagramme de flux
Données descriptives	14*	(a) Indiquer les caractéristiques de la population étudiée (par exemple : démographiques, cliniques, sociales) et les informations sur les expositions et les facteurs de confusion potentiels (b) Indiquer le nombre de sujets inclus avec des données manquantes pour chaque variable d'intérêt (c) <i>Étude de cohorte</i> – Résumer la période de suivi (par exemple : nombre moyen et total)

Traduction de dix lignes directrices pour les articles de recherche

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle STROBE (suite).

	Item N°	Recommandation
Données obtenues	15*	<i>Étude de cohorte</i> – Rapporter le nombre d'évènements survenus ou les indicateurs mesurés au cours du temps <i>Étude cas-témoin</i> – Reporter le nombre de sujets pour chaque catégorie d'exposition, ou les indicateurs du niveau d'exposition mesurés <i>Étude transversale</i> – Reporter le nombre d'évènements survenus ou les indicateurs mesurés
Principaux résultats	16	(a) Indiquer les estimations non ajustées et, le cas échéant, les estimations après ajustement sur les facteurs de confusion avec leur précision (par exemple : intervalle de confiance de 95 %). Expliciter quels facteurs de confusion ont été pris en compte et pourquoi ils ont été inclus (b) Indiquer les valeurs bornes des intervalles lorsque les variables continues ont été catégorisées (c) Selon les situations, traduire les estimations de risque relatif en risque absolu sur une période de temps (cliniquement) interprétable
Autres analyses	17	Mentionner les autres analyses réalisées—par exemple : analyses de sous-groupes, recherche d'interactions, et analyses de sensibilité
Discussion		
Résultats clés	18	Résumer les principaux résultats en se référant aux objectifs de l'étude
Limitations	19	Discuter les limites de l'étude, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécisions. Discuter du sens et de l'importance de tout biais potentiel
Interprétation	20	Donner une interprétation générale prudente des résultats compte tenu des objectifs, des limites de l'étude, de la multiplicité des analyses, des résultats d'études similaires, et de tout autre élément pertinent
« Généralisabilité »	21	Discuter la « généralisabilité » (validité externe) des résultats de l'étude
Autre information		
Financement	22	Indiquer la source de financement et le rôle des financeurs pour l'étude rapportée, le cas échéant, pour l'étude originale sur laquelle s'appuie l'article présenté

*Indiquer l'information séparément pour les cas et les témoins dans les études cas-témoins et, le cas échéant, pour les groupes exposés et non-exposés dans les études de cohorte et les études transversales.

Remarque : Un article d'élaboration et d'explication traite chaque item de la liste de contrôle et indique le cadre méthodologique de référence accompagné d'exemples publiés dont la rédaction est claire. La liste de contrôle STROBE s'utilise mieux à l'aide de cet article (disponible gratuitement sur les sites Web de PLoS Medicine - <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine - <http://www.annals.org/>, et Epidemiology - <http://www.epidem.com/>).

Tiré de Gedda, 2015, p. 37

ANNEXE V : Analyse critique de l'article 1

« Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy »

Items Analysés	N°	Commentaires	Oui/ Non/ Moyen
Titre et résumé	1	<p>a) Le type d'étude est mentionné seulement dans le résumé. Il s'agit d'une étude de cohorte prospective nommée KOALA</p> <p>b) Le résumé est très bien structuré. Il est clair et concis, les informations essentielles sont reprises, les objectifs de l'étude, la méthode ainsi que les résultats principaux sont mentionnés. Des mots clés sont donnés sur la première page de l'article, ainsi que les abréviations utilisées dans cet article.</p>	Oui
Introduction			
Contexte/ justification	2	<p>Les auteurs partent du rôle du microbiote digestif, dont les fonctions principales sont d'être une barrière contre les agents pathogènes, d'assurer des fonctions métaboliques et de stimuler l'immunité. Les auteurs abordent ensuite les bactéries qui sont bénéfiques pour la santé, à savoir les <i>Bifidobacterium</i> et <i>Lactobacillus</i>. A l'inverse, <i>Staphylococcus</i> et <i>Clostridium</i> sont des bactéries pathogènes. Les auteurs, s'appuyant sur des études antérieures, précisent que le microbiote digestif est impliqué dans la santé humaine, permettant ainsi de légitimer l'étude.</p> <p>Ils partent du constat que l'intestin est stérile à la naissance, et font un apport de physiopathologie sur l'apparition des bactéries d'abord aérobies puis anaérobies; bactéries issues de la mère et de l'environnement. Le raisonnement débouche ensuite sur la différence de colonisation suivant le mode d'accouchement. Puis les autres facteurs d'influence sont ensuite abordés, tels que l'alimentation, l'environnement, les mesures d'hygiène. Les études réalisées jusqu'à présent ne prenaient en compte qu'un ou très peu de déterminants et étaient réalisées sur un nombre restreint de nourrissons. L'introduction est appuyée par 11</p>	Oui

		références, dont certaines sont anciennes de 1982. La plus récente étant de 2005.	
Objectifs	3	L'objectif de l'étude est clairement défini : Examiner l'influence de plusieurs facteurs sur la composition du microbiote intestinal. Aucune hypothèse n'est amenée par les auteurs.	Oui
Méthodes			
Conception de l'étude	4	Les éléments clés de la conception de l'étude sont mentionnés dans l'abstract. Le type d'étude est cité dès le début de l'article.	Oui
Contexte	5	Le contexte est décrit de façon concise. Il s'agit de la cohorte KOALA qui se déroule d'octobre 2000 à décembre 2002. Les femmes enceintes de 34 semaines ont été recrutées au sein de celle-ci de janvier à décembre 2002. L'auteur décrit brièvement le contexte de recrutement de la cohorte KOALA : une partie des femmes, avec un style de vie conventionnel, a été recrutée d'une cohorte en cours sur les douleurs pelviennes, l'autre partie des femmes, ayant un style de vie alternatif, a été recrutée auprès de magasins alimentaires biologiques, de médecins et de sages-femmes, d'écoles Steiner et de magazines. Pour cette étude, les sujets ont été suivis du recrutement jusqu'au premier mois de vie de l'enfant.	Oui
Population	6	a) Les critères d'inclusion ne sont pas précisés ; les auteurs renvoient à la référence de la cohorte pour plus d'informations. Des critères d'exclusion sont mentionnés : quantité de selles insuffisantes, âge de récolte des selles qui doit être compris entre trois et six semaines de vie, et un questionnaire mal rempli ou perdu. Les méthodes de suivi sont détaillées et les informations récoltées sont listées. b) Non applicable	Moyen
Variables	7	Concernant le microbiote digestif, les variables retenues sont : - <i>Bifidobacterium</i>	Oui

		<ul style="list-style-type: none"> - <i>Escherichia coli</i> - <i>Clostridium difficile</i> - <i>Bacteroides fragilis</i> - <i>Lactobacillus</i> <p>Les facteurs d'influences pris en compte sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - éducation maternelle : faible, formation professionnelle, études secondaires, études universitaires - alimentation maternelle : mixte, végétarien, biologique, végétarien biologique - utilisation de probiotique pendant la grossesse : fréquence d'absorption - prise d'antibiotiques le dernier mois de la grossesse : oui, non - rupture prolongée des membranes : <24h, >24h - lieu et mode d'accouchement : accouchement voie-basse à domicile, accouchement voie basse à l'hôpital, instrumenté à l'hôpital, césarienne à l'hôpital. - hospitalisation de l'enfant après la naissance : nombre de jours d'hospitalisation - sexe de l'enfant : garçon, fille - âge gestationnel : <37, 37-41, >41 semaines - poids de naissance : <2500g, 2500-4500g, >4500g - saison de naissance : printemps, été, automne, hiver - alimentation le premier mois de vie : allaitement exclusif, alimentation artificielle exclusive, mixte - marque de lait : A, B + gomme de caroube, C, D + oligosaccharides - prise d'antibiotiques/antifongiques le premier mois de vie : oui, non - fièvre le premier mois de vie : oui, non 	
--	--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> - nombre de frères et sœurs : 0, 1, 2, >2 - lieu de vie (ferme) : oui, non - animaux domestiques : rien, chat, chien, autres, plusieurs types 	
Sources de données/mesures	8	<p>Les données ont été collectées par plusieurs questionnaires remplis par les parents durant la grossesse et le premier mois de vie. Il ne semble pas y avoir d'accès à ces questionnaires.</p> <p>Les selles ont été collectées par les parents. La description du protocole de prélèvement est complète et permet d'être reproduite. La description permettant d'isoler les ADN des bactéries est également présente et particulièrement détaillée.</p> <p>Nous avons également les détails des analyses microbiologiques relatives à chaque genre et espèce bactérienne.</p>	Oui
Biais	9	<p>De nombreuses variables d'ajustement ont été prises en compte. Des calculs ajustés ont été réalisés pour palier à des biais éventuels. En revanche il n'y a pas de biais explicités par l'auteur.</p>	Moyen
Taille de l'étude	10	Il n'y a pas de calcul de taille d'échantillon.	Non
Variables quantitatives	11	<p>Le microbiote digestif a été déterminé en termes d'espèce et genre. Les auteurs ont déterminé le nombre et la prévalence de ces bactéries dans les selles (Table 2). Ces données ont été intégrées dans des tableaux et mises en lien avec chaque variable d'intérêt (Table 3). Puis des potentielles associations entre ces variables quantitatives et les variables d'intérêt, considérées comme des facteurs potentiels d'influence du microbiote, ont été analysées (Table 4 et 5).</p>	Oui
Analyses statistiques	12	<p>a) b) Les auteurs ont utilisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - test de Mann-Whitney pour le lien entre prévalence de colonisation et les variables non ajustées - régression linéaire et régression logistique pour déterminer les liens avec ajustement. 	Moyen

		<ul style="list-style-type: none"> - Pour limiter le risque de rejeter à tort l'hypothèse nulle au vu des multiples variables, les auteurs ont décidé d'avoir un seuil de significativité inférieur à 0,01 au lieu des 0,05 habituels. - L'odd ratio a été utilisé avec un intervalle de confiance à 99%. <p>c) Dans la Table 3, les auteurs précisent que les totaux ne correspondent pas à 1032 (nombre d'échantillons prélevés au total) en raison de valeurs manquantes. Ils précisent que les calculs ont été faits à partir des échantillons positifs seulement.</p> <p>d) Il n'y a vraisemblablement pas de « perdus de vue » puisqu'ont été inclus seuls les participants dont les échantillons de selles étaient conformes.</p> <p>e) Il n'y pas d'analyse de sensibilité décrite dans cette étude.</p>	
Résultats			
Population	13	<p>a) b) Mille cent soixante-seize enfants ($N=1176$) ont été inclus et ont fourni un prélèvement de selles, 65 enfants ont été exclus car l'échantillon est insuffisant en quantité, 54 ont été exclus car les prélèvements de selles n'ont pas été réalisés dans la période requise 3-6 semaines. Enfin, 25 enfants ont été exclus car le questionnaire n'a pas été rendu. Au total, 1032 enfants ont été inclus pour les analyses.</p> <p>c) Aucun diagramme de flux n'est présenté dans cette étude</p>	Oui
Données descriptives	14	<p>a) Nous avons quelques informations sociodémographiques sur la population étudiée concernant le niveau d'études, le régime alimentaire, le lieu de vie (ferme ou non), le nombre de frères et sœurs.</p> <p>Les informations concernant les expositions et facteurs de confusion potentiels sont assez nombreuses (sexe, poids de naissance, saison de naissance, utilisation d'antibiotiques/probiotiques pdt la grossesse, animaux domestiques, ...)</p>	Oui

		<p>b) Dans la Table 3 notamment, les auteurs expliquent que certaines données sont manquantes et que les sujets ont été exclus de l'analyse de la variable d'intérêt lorsque l'information était manquante.</p> <p>c) Cette étude a suivi les enfants le premier mois de vie avec un seul prélèvement de selles entre trois et six semaines.</p>	
Données obtenues	15	<p>Les données sont décrites. Pendant la grossesse et le premier mois de vie des questionnaires ont été complétés par les parents permettant de récolter les informations sur les données sociodémographiques, et les données liées à la naissance de l'enfant. A un mois de vie, des échantillons de selles sont prélevés chez les enfants. Le microbiote intestinal est analysé par séquençage d'ADN qui détermine la quantité totale des bactéries et également de certaines espèces bactériennes : <i>Bifidobacterium</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Clostridium difficile</i>, <i>Bacteroides fragilis</i>, <i>Lactobacillus</i>.</p>	Oui
Principaux résultats	16	<p>a) Les <i>Bifidobacterium</i> sont retrouvées chez presque tous les enfants (98,6%), tout comme les <i>Escherichia coli</i> (87,7%) et <i>Bacteroides fragilis</i> (81,6%) qui sont retrouvées chez une majorité. Les bactéries des espèces <i>Clostridium difficile</i> (25%) et <i>Lactobacillus</i> (32,4%) sont retrouvées chez une faible proportion d'enfants.</p> <p>Le niveau d'études, l'utilisation de probiotiques et d'antibiotiques pendant la grossesse, le sexe du bébé, le poids de naissance, la saison de naissance, la fièvre durant le premier mois de vie, le lieu de vie (ferme), la présence d'animaux domestiques et la rupture prolongée des membranes n'ont pas de lien significatif avec la composition du microbiote.</p> <p>Les enfants de mères végétariennes et bio végétariennes auraient une quantité moindre d'<i>Escherichia coli</i> ($p < 0,01$), mais cette association n'est pas retrouvée dans les analyses multivariées (résultats non montrés).</p> <p>Les enfants nés par césarienne ont une plus faible colonisation en <i>Bifidobacterium</i> ($p < 0,001$) et en <i>Bacteroides fragilis</i></p>	Oui

		<p>($p < 0,001$). La prévalence des bactéries de type <i>Clostridium difficile</i> ($p < 0,001$) et <i>Escherichia coli</i> ($p < 0,01$) est plus élevée chez les enfants nés par césarienne. Après ajustement, la prévalence des bactéries reste significative à l'exception d'<i>Escherichia coli</i> qui n'est pas impactée par la voie d'accouchement.</p> <p>La prévalence du <i>Clostridium difficile</i> augmente significativement ($p < 0,001$) à partir du deuxième jour d'hospitalisation.</p> <p>En ce qui concerne l'alimentation, la prévalence de colonisation pour les enfants nourris au lait artificiel est significativement plus élevée pour <i>Escherichia coli</i> ($p < 0,001$ avant ajustement et $p < 0,01$ après ajustement), <i>Clostridium difficile</i> ($p < 0,001$ avant ajustement et $p < 0,001$ après ajustement), <i>Bacteroides fragilis</i> ($p < 0,001$) et <i>Lactobacillus</i> ($p < 0,001$). Les enfants ayant une alimentation mixte ont également une plus forte prévalence en <i>Escherichia coli</i>, <i>Clostridium difficile</i>, <i>Bacteroides fragilis</i> mais après ajustement ces prévalences ne sont plus significatives. En ce qui concerne le type d'alimentation artificielle, aucun lien significatif n'a été établi.</p> <p>Après ajustement, la prise d'antibiotiques pendant le premier mois de vie diminue le nombre de <i>Bifidobacterium</i> ($p < 0,01$) et <i>Bacteroides fragilis</i> ($p < 0,001$).</p> <p>Après ajustement, les enfants ayant des frères et sœurs plus âgés ont plus de <i>Bifidobacterium</i> ($p < 0,01$).</p> <p>b) Non applicable</p> <p>c) Non applicable</p>	
Autres analyses	17	Non applicable	
Discussion			
Résultats clés	18	L'alimentation maternelle a une influence sur la composition du microbiote intestinal de l'enfant. L'alimentation biologique	Oui

	<p>influence le microbiote digestif car la teneur des aliments en <i>Lactobacillus</i> serait plus élevée. Ceci se verrait au travers d'une prévalence moindre de <i>Bacteroides fragilis</i> ainsi qu'un nombre plus faible d'<i>Escherichia coli</i>. Cependant, cette association disparaît complètement après ajustement, certainement par le fait que les mères ayant ce type d'alimentation allaitent davantage leur enfant que les mères ayant une alimentation classique. Ceci montre l'intérêt d'analyses multivariées.</p> <p>En ce qui concerne l'alimentation, il ressort que les enfants allaités ont un microbiote dominé par les <i>Bifidobactérium</i> et que, chez ces mêmes enfants, les taux de <i>Escherichia coli</i>, <i>Clostridium difficile</i>, <i>Bacteroides fragilis</i> et <i>Lactobacillus</i> sont moins élevés que chez les enfants nourris au lait artificiel. De même, la supplémentation du lait artificiel en galactooligosaccharides et fructooligosaccharides permettent un taux plus important de <i>Bifidobacterium</i> et <i>Lactobacillus</i> dans le microbiote intestinal. Cependant, les auteurs amènent la notion que la supplémentation des laits artificiels est courante et donc les différences de colonisation ne sont plus existantes.</p> <p>Aucune association n'a été retrouvée entre la rupture prématurée des membranes et la composition du microbiote intestinal. Le <i>Streptococcus</i> notamment n'ayant pas été examiné, aucune conclusion ne peut donc être émise à ce sujet.</p> <p>Concernant la voie d'accouchement, cette étude rejoint d'autres études mentionnées en référence. Les <i>Bacteroides fragilis</i> sont nettement moins nombreux chez les enfants nés par césarienne, tout comme les <i>Bifidobacterium</i>. A contrario, il est observé chez ces mêmes enfants une plus grande quantité de <i>Clostridium difficile</i>. Après ajustement, l'environnement hospitalier aurait une influence uniquement sur le taux de colonisation du <i>Clostridium difficile</i>, présent sur les mains, le matériel hospitalier, le personnel et la réanimation néonatale.</p> <p>Concernant la prise des antibiotiques le 1^{er} mois de vie, il est difficile de tirer des conclusions dans la mesure où peu</p>	
--	--	--

		<p>d'enfants dans cette cohorte ont reçu des antibiotiques et qu'il n'y a pas eu de distinction de famille d'antibiotiques.</p> <p>Les enfants ayant des frères et sœurs plus âgés ont plus de <i>Bifidobacterium</i>. Cependant, les auteurs amènent de la prudence dans ces résultats.</p>	
Limitations	19	<p>Les auteurs mentionnent tout d'abord l'intérêt de leur étude, qui est la première dans le domaine sur une aussi large population d'enfants. La technique utilisée pour identifier les bactéries est également un point fort.</p> <p>Cependant, une des limites est le temps séparant le prélèvement de selles et l'analyse au laboratoire qui s'étend approximativement à 24h. Les auteurs s'appuient sur une référence pour spécifier que ce laps de temps favorise la réduction du nombre et de la diversité des bactéries. Mais, toujours selon la même référence, la similitude est élevée entre les échantillons analysés immédiatement ou 24h après. Le biais lié à ce laps de temps serait donc minime.</p> <p>Par ailleurs, les auteurs mentionnent à plusieurs reprises l'importance des analyses multivariées qu'ils ont réalisées, car le nombre de déterminants étant importants, les résultats différeraient quelque peu après ajustement.</p>	Oui
Interprétation	20	<p>Les auteurs amènent différents facteurs susceptibles d'influencer la composition microbiote digestif : le lieu et le mode d'accouchement, le type d'alimentation pour l'enfant, l'hospitalisation après la naissance, et la prise d'antibiotiques. Les résultats sont donnés de façon prudente. Par contre, peu de références viennent les étayer.</p>	Moyen
«Généralisabilité»	21	<p>La validité externe de l'étude n'est pas discutée par les auteurs. Pas de perspectives d'utilisation ni d'autres études ne sont amenées.</p>	Non
Autre information			
Financement	22	L'étude a été financée par :	Oui

		<ul style="list-style-type: none"> - Dutch Asthma Foundation - Triodos Foundation - Royal Friesland Foods <p>Il est précisé au début de l'article que les auteurs n'ont pas de conflits d'intérêts</p>	
--	--	---	--

Ethique		Le consentement écrit des parents a été recueilli lors du recrutement et la recherche a été approuvée par un comité éthique.	Oui
Satisfaction		L'article ne fait pas mention du recueil de la satisfaction des participants.	Non

ANNEXE VI : Analyse critique de l'article 2

« Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy »

Items Analysés	N°	Commentaires	Oui/ Non/ Moyen
Titre et résumé	1	<p>Le type d'étude est présenté dans le résumé. Il s'agit d'une étude de cohorte.</p> <p>Le résumé reprend les différentes étapes de l'étude de façon synthétique et claire. Les objectifs, la méthode, les résultats et la conclusion sont présentés. Les mots clés sont présents.</p>	Oui
Introduction			
Contexte/ justification	2	<p>L'étude est contextualisée scientifiquement par de multiples références, notamment des études antérieures. Deux méta-analyses sont mentionnées et suggèrent que la naissance par césarienne n'influerait pas seulement l'apparition d'asthme mais également d'autres types d'allergies. Aucune étude n'a cherché le lien entre la composition du microbiote intestinal et l'asthme après deux ans de vie. Les auteurs évoquent également l'absence d'études sur le microbiote intestinal comme un intermédiaire entre le mode et lieu d'accouchement et le développement de maladies allergiques.</p>	Oui
Objectifs	3	<p>L'objectif et les hypothèses sont clairement explicités dans le résumé et sont repris dans l'introduction : il s'agit d'évaluer si la composition du microbiote intestinal et le mode et lieu d'accouchement sont associés au développement de manifestations allergiques dans l'enfance, y compris l'asthme. L'issue secondaire est d'évaluer si cette composition est un facteur de causalité entre le mode et lieu d'accouchement et le développement de maladies allergiques.</p>	Oui

Méthodes			
Conception de l'étude	4	<p>Les éléments clés de la conception de l'étude sont explicités. Les auteurs définissent ce qu'est l'étude de cohorte dont est tiré l'échantillon. Ils contextualisent le moment du recrutement des femmes (à 34 semaines de gestation), leur nombre, leurs critères, la méthode de récolte de données...</p>	Oui
Contexte	5	<p>Le contexte de l'étude est explicité (tiré d'une étude de cohorte nommée KOALA) même s'il n'y a pas de données concernant l'endroit dans lequel a lieu l'étude (les villes – Maastricht et Groningen et pays – Pays-Bas- sont précisés dans le titre après les auteurs).</p> <p>Le recrutement est contextualisé dans la cohorte ; il se fait à partir de janvier 2002.</p> <p>Les lieux de prélèvements sont précisés au fur et à mesure de la description de la méthode (ex : prélèvements de selles à un mois par les parents au domicile, méthode d'analyse par extraction d'ADN). Les dates précises de prélèvement/ du suivi ne sont pas définies mais l'âge de l'enfant à chaque prélèvement ou questionnaire est précisé.</p>	Oui
Population	6	<p>a) La sélection de la population correspond à celle recrutée pour l'étude KOALA. Les critères d'éligibilité ne sont pas clairement exposés excepté que les femmes recrutées ont un style de vie "conventionnel". Il est précisé qu'à cet échantillon ont été ajoutées d'autres participantes avec un style de vie "alternatif" quant à l'éducation, les habitudes alimentaires, l'utilisation limitée d'antibiotiques et la vaccination, mais aucun détail n'est donné sur ces participantes. L'auteur renvoie à une autre étude pour plus d'informations.</p> <p>De plus, les critères d'exclusion sont clairement explicités (nouveau-nés avec malformations congénitales, prématurés, enfants ayant reçu des antibiotiques dans le premier mois de vie). La méthode de sélection se fait donc plus par critères</p>	Moyen

		d'exclusion. Les méthodes de suivies sont explicitées (questionnaires, prélèvements à domicile,...). b) Non Applicable	
Variables	7	<p>Les variables sont définies par les auteurs:</p> <ul style="list-style-type: none"> - lieu et mode d'accouchement (voie basse à domicile, voie basse instrumentée et non instrumentée à l'hôpital, césarienne) - allergies type asthme, sifflement respiratoire, eczéma - allergies avec IgE spécifiques (alimentaires et d'inhalation) - genre et espèces de bactéries : <i>Bifidobacterium</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Clostridium difficile</i>, <i>Bacteroides fragilis</i>, <i>Lactobacillus</i> <p>Les variables permettant de contrôler les facteurs de confusion potentiels et facteurs d'influence sont:</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe conventionnel ou alternatif - sexe - poids de naissance - allaitement maternel (jamais/ 0-3 mois/3-6 mois/plus de six mois) - consommation de tabac pendant la grossesse - âge maternel à l'accouchement - niveau d'éducation maternel (bas/moyen/haut) - âge de l'enfant au moment du prélèvement - antécédents familiaux d'allergie (frères et sœurs) - antécédents parentaux d'allergie 	Oui
Sources de données/mesures	8	La collecte des données est détaillée. Elle se fait par prélèvement de selles aux enfants, (recherche de <i>Bifidobacterium</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> et <i>Lactobacillus</i>), de sang aux enfants	Oui

		(allergies), et questionnaires aux parents (allergies, mode et lieux d'accouchement). Les questionnaires ne sont pas accessibles. En revanche les questions qui y figurent et les définitions de chaque variable sont données dans la méthode. Les prélèvements fécaux ont été réalisés par les parents à un mois de vie et envoyés par la poste. Les bactéries ont été isolées par extraction d'ADN. Les techniques précises de récolte des selles et l'analyse microbiologique ne sont pas décrites dans l'article, l'auteur renvoie à une autre étude pour les précisions.	
Biais	9	Les biais liés à l'analyse ont été traités en prenant en compte des facteurs de confusion. Il n'est pas précisé si des mesures ont été prises pour limiter les autres types de biais.	Moyen
Taille de l'étude	10	Les auteurs ne précisent pas comment la taille de l'étude a été déterminée.	Non
Variables quantitatives	11	<p>Le microbiote intestinal a été qualifié selon chaque genre ou espèce de bactéries et mis en lien avec la présence d'asthme, de sifflement respiratoire, d'eczéma, et de sensibilisation aux allergènes.</p> <p>Le mode d'accouchement et les antécédents familiaux d'allergies (parents, frères et sœurs) ont également été mis en lien avec la présence de désordres allergiques et de sensibilisations.</p> <p>Les auteurs ont ensuite réalisé une analyse de médiation permettant de mettre en lien le <i>Clostridium difficile</i> avec le mode d'accouchement et la présence d'allergies ou de sensibilisations.</p> <p>Les analyses ont été ajustées des facteurs de confusion.</p>	Oui
Analyses statistiques	12	<p>a) Toutes les données ont été analysées via le pack SPSS (logiciel d'analyse).</p> <p>les méthodes statistiques utilisées sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>ab</i> coefficient (pour calculer les associations entre des variables) (Table 6). 	Moyen

		<ul style="list-style-type: none"> - Odds ratio (Table 2-3-4-5) - intervalle de confiance (95%) - méthode de régression logistique a été utilisée pour estimer les Odds ratio ajustés et non ajustés. - proportion (Table 1) - moyenne (Table 1) - <i>p</i> value significative si <0,05 <p>b) Les interactions entre le groupe des modes de vie conventionnels et le groupe des modes de vie alternatifs ont été analysées. Ceux-ci ne présentaient pas de différences significatives et ont donc été combinés et traités en un seul groupe.</p> <p>c) Les données manquantes n'ont à priori pas été traitées.</p> <p>d) Il n'est pas précisé comment ont été traités les perdus de vue.</p> <p>e) Non applicable</p>	
Résultats			
Population	13	<p>a)-b) Les auteurs reportent la population recrutée au départ ($N=2834$), le nombre d'exclus ($n=101$) et la cause (prématurité et/ou anomalies congénitales). Ils précisent le nombre de participants inclus pour l'étude ($n=2733$). Le nombre de questionnaires valables à 6-7 ans ($n=1926$) et prélèvements valables ($n=952$) est également précisé. Les auteurs mentionnent que le prélèvement fécal à un mois provient majoritairement du groupe alternatif. Cette particularité est également présente dans la durée de l'alimentation par le lait maternel, le tabac pendant la grossesse et le niveau d'éducation maternel.</p> <p>c) Un diagramme de flux est présent en ligne (figure E1).</p>	Oui
Données descriptives	14	<p>a) Les caractéristiques démographiques, sociologiques, et cliniques sont détaillées (Table 1). Les informations sur les</p>	Oui

		<p>facteurs de confusion potentiels et les expositions sont détaillées.</p> <p>b) Les données manquantes ne sont pas traitées. Par exemple, le nombre de questionnaires valables à sept ans est de 1926 mais dans les tables analysant les résultats de ce questionnaire ce chiffre ne se retrouve pas et est bien inférieur.</p> <p>c) Les enfants ont été suivis de un mois à sept ans (à 1, 3, 7, 12, 24 mois, 4-5 et 6-7 ans). Il y a une différence entre le nombre d'enfants ayant bénéficié du questionnaire à sept ans ($n=1926$) et ceux dont les selles ont été prélevées à un mois ($n=952$).</p>	
Données Obtenues	15	<p>Les données sont précisément décrites. A trois mois post-partum, un questionnaire est donné aux parents et récolte les informations concernant le mode et lieu d'accouchement ainsi que les données sociodémographiques.</p> <p>Des prélèvements de sang sont réalisés à 1, 2, 6-7 ans pour déterminer les IgE spécifiques contre les œufs, le lait de vache, l'arachide (à un an prélèvement capillaire, deux et 6-7 ans veineux) et contre le bouleau, pollen, chat, chien, acariens à deux et 6-7 ans. L'enfant était considéré sensible pour un taux d'IgE spécifique supérieur à 0,35UI/ml pour un allergène (0,36UI/ml pour le prélèvement capillaire).</p> <p>A 6-7 ans un questionnaire interrogeant sur un épisode asthmatique au cours des 12 derniers mois permet de déterminer les enfants concernés par l'asthme. L'eczéma a été évalué à 7, 12, 24 mois, 6-7 ans par questionnaire. Le wheeze (sifflement respiratoire) est évalué à 7, 12, 24 mois, 4-5 et 6-7 ans par questionnaire et considéré positif si un épisode était relevé les 12 derniers mois.</p> <p>Des prélèvements de selles ont été effectués à un mois par extraction d'ADN pour détecter la présence de <i>Bifidobacterium</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Clostridium difficile</i>, <i>Bacteroides fragilis</i> et <i>Lactobacillus</i>. Ce choix n'est pas explicitement détaillé mais il est dit dans l'introduction que les <i>Bifidobacterium</i> et les <i>Bacteroides</i> seraient en moins grande quantité chez les enfants</p>	Oui

		nés par césarienne et le <i>Clostridium difficile</i> en plus grande quantité.	
Principaux résultats	16	<p>a) La table 2 présente les associations entre la présence de certaines bactéries du microbiote intestinal et l'apparition d'asthme, d'eczéma et de sifflement respiratoire à sept ans. Les analyses ont été réalisées avant ajustement et après ajustement des facteurs de confusion suivants : antécédents parentaux et familiaux d'allergies, l'âge du prélèvement fécal et le sexe.</p> <p>De façon générale, le <i>Clostridium difficile</i> est associé à un risque augmenté significatif d'asthme ($OR=2,13$, $p<0,05$, IC 95% [1,22 ; 3,70] avant ajustement, $OR=2,06$, $p<0,05$, IC 95% [1,16 ; 3,64] après ajustement), de sifflement respiratoire ($OR=1,37$, $p<0,05$, IC 95% [1,05 ; 1,79] avant ajustement, $OR=1,38$, $p<0,05$, IC 95% [1,05 ; 1,81] après ajustement) et d'eczéma ($OR=1,45$, $p<0,05$, IC 95% [1,10 ; 1,90] avant ajustement, $OR=1,43$, $p<0,05$, IC 95% [1,09 ; 1,88] après ajustement). Dans cette première analyse, l'ajustement ne comprenait pas les antécédents parentaux.</p> <p>Une analyse stratifiée a été réalisée et montre que le <i>Clostridium difficile</i> est associé à un risque augmenté significatif d'asthme ($OR= 2,19$, $p<0,05$, IC 95% [1,19 ; 4,03] avant ajustement, $OR=2,27$, $p<0,05$, IC 95% [1,22 ; 4,21] après ajustement), et d'eczéma ($OR=1,48$, $p<0,05$, IC 95% [1,07 ; 2,03] avant ajustement, $OR=1,52$, $p<0,05$, IC 95% [1,10 ; 2,09] après ajustement) chez les enfants de parents allergiques. L'association entre le <i>Clostridium difficile</i> et la respiration sifflante est significative ($p<0,05$) pour les enfants de parents non allergiques seulement ($OR=1,73$, $p<0,05$, IC 95% [1,03 ; 2,90] avant ajustement, $OR=1,82$, $p<0,05$, IC 95% [1,09 ; 3,05] après ajustement).</p> <p>La table 3 présente l'association entre la composition du microbiote intestinal et les allergies alimentaires et les sensibilités aux allergènes inhalables. Les analyses sont également réalisées avant et après ajustement selon les mêmes facteurs de confusion que précédemment. Aucun résultat n'est</p>	Oui

	<p>significatif concernant l'association entre les bactéries et les sensibilités aux allergènes respiratoires. En revanche, le <i>Clostridium difficile</i> est associé à un risque augmenté significatif ($p < 0,05$) de sensibilisation aux allergènes alimentaires chez les enfants de parents allergiques ($OR = 1,63$, $p < 0,05$, IC 95% [1,04 ; 2,55] avant ajustement, $OR = 1,68$, $p < 0,05$, IC 95% [1,07 ; 2,65] après ajustement).</p> <p>Les associations retrouvées le sont uniquement pour le <i>Clostridium difficile</i>. Il n'y a pas d'associations significatives pour les autres bactéries.</p> <p>Les tables 4 et 5 présentent l'association entre le mode et le lieu d'accouchement avec l'asthme, le sifflement respiratoire, l'eczéma, les sensibilités aux allergènes alimentaires et respiratoires. L'accouchement voie basse à domicile est significativement associé ($p < 0,05$) à une diminution d'apparition d'asthme ($OR = 0,59$, $p < 0,05$, IC 95% [0,40 ; 0,88] avant ajustement, $OR = 0,59$, $p < 0,05$, IC 95% [0,40 ; 0,89] après ajustement), d'eczéma ($OR = 0,84$, $p < 0,05$, IC 95% [0,71 ; 0,99] avant ajustement, $OR = 0,84$, $p < 0,05$, IC 95% [0,71 ; 1] après ajustement) et d'allergie alimentaire ($OR = 0,61$, $p < 0,05$, IC 95% [0,45 ; 0,82] avant ajustement, $OR = 0,61$, $p < 0,05$, IC 95% [0,45 ; 0,83] après ajustement).</p> <p>Après analyse stratifiée, pour les enfants de parents allergiques ces associations sont confirmées uniquement pour l'asthme ($OR = 0,47$, $p < 0,05$, IC 95% [0,29 ; 0,75] avant ajustement, $OR = 0,47$, $p < 0,05$, IC 95% [0,29 ; 0,77] après ajustement) et pour les allergènes alimentaires ($OR = 0,52$, $p < 0,05$, IC 95% [0,36 ; 0,76] avant ajustement, $OR = 0,52$, $p < 0,05$, IC 95% [0,35 ; 0,77] après ajustement)</p> <p>En se basant sur des études antérieures les auteurs amènent la notion que la colonisation par <i>Clostridium difficile</i> est influencée par la voie et le lieu d'accouchement. Les auteurs ont ainsi réalisé des analyses de « médiation » en table 6 pour mettre en lien les trois variables que sont : le mode et lieu</p>	
--	--	--

		<p>d'accouchement, la présence de <i>Clostridium difficile</i> et l'apparition de manifestations allergiques.</p> <p>Le <i>Clostridium difficile</i> est négativement corrélé à l'apparition d'asthme (coefficient $ab=-0,022$, $p<0,05$, IC 95% [-0,052 ; -0,0001]) et d'eczéma ($ab=-0,011$, $p<0,05$, IC 95% [-0,025 ; -0,001]) chez les enfants nés par voie basse à domicile.</p> <p>A contrario, le <i>Clostridium difficile</i> est positivement corrélé à l'apparition d'asthme ($ab=0,021$, $p<0,05$, IC 95% [0,001 ; 0,048]) et d'eczéma ($ab=0,011$, $p<0,05$, IC 95% [0,002 ; 0,023]) chez les enfants nés par césarienne. Cette association se retrouve dans l'analyse stratifiée chez les enfants de parents allergiques : asthme ($ab=0,027$, $p<0,05$, IC 95% [0,001 ; 0,065]) et eczéma ($ab=0,013$, $p<0,05$, IC 95% [0,001 ; 0,030]).</p> <p>b) Non Applicable</p> <p>c) Les risques relatifs ne sont pas calculés.</p>	
Autres analyses	17	Non applicable	
Discussion			
Résultats clés	18	<p>D'après les auteurs, la colonisation du microbiote intestinal par le <i>Clostridium difficile</i> est associée à un risque augmenté d'asthme à 6-7 ans, et de sifflement respiratoire, d'eczéma et d'allergie alimentaire.</p> <p>L'accouchement voie basse à domicile est associé à un risque diminué d'asthme, d'eczéma et d'allergie alimentaire, et ce notamment chez les enfants dont les parents ont des pathologies allergiques excepté l'eczéma.</p> <p>Ces résultats montrent pour la première fois que le mode d'accouchement n'est pas le seul facteur influençant l'apparition de manifestations allergiques dans l'enfance, mais le lieu d'accouchement joue également un rôle.</p> <p>L'analyse de médiation a permis de montrer que le mode d'accouchement a un lien de cause à effet sur l'apparition de manifestations allergiques.</p>	Oui

Limitations	19	<p>La principale limite de l'étude mais non relevée par l'auteur concerne l'inclusion dans l'étude d'enfants dont les parents ont des troubles allergiques. Ceci peut être un biais par le caractère héréditaire de ces pathologies même si cela a permis d'ajuster les calculs.</p> <p>L'étude reconnaît ses limites dans l'échantillon de prélèvement de sang qui est moindre comparé à celui des questionnaires. Le nombre détaillé des personnes ayant bénéficié de ces prélèvements n'est pas clair (par exemple pour les allergies alimentaires, Table 3 $n=764$ et Table 4 $n=1087$).</p> <p>L'étude évoque le fait de ne pas avoir pu prendre le périmètre crânien de la population étudiée qui serait associé à une élévation des niveaux d'IgE aux allergènes inhalés et d'asthme et qu'un périmètre crânien élevé augmente les accouchements compliqués et donc potentiellement les césariennes. D'après l'auteur cette donnée manquante peut être un biais de confusion.</p> <p>Il y a de nombreux flous dans les variables reportées sur les Tables en termes de chiffre et de temporalité. Par exemple, Table 1, la population ayant bénéficié des prélèvements de sang n'apparaît pas. Par ailleurs, Table 3 et 5, le nombre de personnes prélevées pour des allergies n'est pas le même. Cela s'explique par le fait que la population ayant eu les prélèvements de selles (dont l'analyse des bactéries) représente une partie seulement de celle ayant eu les questionnaires en complément et que certains participants ayant reçu le prélèvement n'ont probablement pas tous rendu des questionnaires interprétables. Tout cela contribue au flou des chiffres.</p> <p>Par ailleurs, dans le diagramme de flux : la population étudiée est de 2734 mais dans le texte et dans la table 1 elle est de 2733.</p> <p>La population recrutée dépend d'une cohorte qui regroupe elle-même de très nombreuses études, même si un grand échantillon peut être un avantage, il y a des flous sur les critères de recrutement, l'accès en ligne aux données complémentaires est pauvre.</p>	Moyen
-------------	----	---	-------

		<p>En ce qui concerne le contenu du questionnaire, on peut se poser la question de la subjectivité des réponses. En effet, par exemple un enfant est considéré comme ayant eu de l'eczéma si la réponse à la question suivante est positive : « est-ce que votre enfant a eu des démangeaisons qui venaient et partaient ces 12 derniers mois » (seuls érythème fessier, rougeur autour des yeux et du crâne étaient considérés comme une réponse négative). Il en est de même pour l'asthme où l'enfant était considéré comme asthmatique si le parent répondait qu'un diagnostic médical avait été posé.</p> <p>L'étude relève par écrit que les deux types de groupes recrutés dits au style de vie "alternatif" ou "conventionnel" ne présentaient pas d'interactions significatives et ont été fusionnés mais cela n'est pas détaillé dans une table.</p>	
Interprétation	20	<p>D'après l'auteur, les études précédemment réalisées évoquaient déjà une association entre le mode d'accouchement (césarienne) et l'augmentation du risque d'asthme. En revanche, cette étude permet de mettre l'accent sur le lieu d'accouchement (domicile versus hôpital) qui jouerait un rôle sur la diminution du risque d'apparition de maladies atopiques. Ces résultats seraient associés au profil allergique parental. Le <i>Clostridium difficile</i> constituerait un rôle intermédiaire entre le mode et lieu d'accouchement et l'apparition de maladies atopiques. D'autres bactéries seraient probablement impliquées.</p> <p>Les auteurs précisent que d'autres études sont cependant nécessaires pour confirmer cette hypothèse et mettre en exergue les potentielles autres bactéries impliquées.</p>	Oui
« Généralisabilité »	21	<p>L'étude encourage à d'autres études afin d'approfondir et d'orienter les recherches futures.</p> <p>La taille d'échantillon de l'étude étant relativement élevée et les données sociologiques cliniques et démographiques étant fortement développées, nous pouvons déduire que les résultats de l'étude peuvent être généralisables. Cela étant, l'absence d'analyse des variables entre les groupes de la Table 1 limite la</p>	Moyen

		généralisabilité de l'étude (les variables sexe des participants / nombre de participants au questionnaire / nombre de participants au prélèvement n'apparaissent qu'en proportion dans chaque groupe mais ces différentes proportions ne sont pas complétées par un ajustement de calcul pour éviter les facteurs de confusion).	
Autre information			
Financement	22	<p>L'étude est financée par la fondation néerlandaise pour l'asthme, la fondation de lutte contre l'asthme et l'infrastructure néerlandaise de ressources biobanque et biomoléculaires.</p> <p>Les auteurs déclarent des conflits d'intérêt pour l'un d'eux qui a des arrangements de consultant avec Nycomed (groupe pharmaceutique suisse) et qui a reçu du soutien de Topinstitute Pharma (financier et dirigeant de recherche indépendant de découverte et développement du médicament) et AstraZeneca (groupe pharmaceutique anglais). Un autre des auteurs déclare avoir reçu un soutien de GlaxoSmithKline (entreprise pharmaceutique anglaise). Un dernier auteur a reçu du soutien de la fondation néerlandaise de l'asthme.</p>	Oui

Ethique		<p>L'étude a été validée par le comité médical éthique de l'Université de Maastricht, l'hôpital universitaire de Maastricht et le comité éthique national pour la recherche médicale.</p> <p>Les consentements pour l'étude et le prélèvement de selles et sang sont collectés au moment du recrutement en janvier 2002. Le contexte et l'information donnée aux parents n'est pas plus détaillé.</p>	Oui
Satisfaction		Il n'est pas précisé si la satisfaction des participants a été recueillie.	Non

ANNEXE VII : Analyse critique de l'article 3

« Gut microbiota of healthy Canadian infants : profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months»

Items Analysés	N°	Commentaires	Oui/ Non/ Moyen
Titre et résumé	1	<p>a) Le type d'étude n'est pas mentionné dans le titre. En revanche, le résumé mentionne que l'échantillon provient d'une étude de cohorte (CHILD) mais ne mentionne pas que cette étude est une étude transversale descriptive.</p> <p>b) L'abstract est clair et structuré (introduction, méthode, résultats, interprétation). Cependant les mots clefs n'apparaissent pas. Le résumé mentionne de manière synthétique ce qui a été effectué : prélèvement d'échantillon de selles à quatre mois analysés par séquençage d'ADN. Les résultats sont synthétiquement exposés de manière complète.</p>	Oui
Introduction			
Contexte/ justification	2	<p>L'introduction présente de manière complète l'importance du microbiote intestinal et son implication dans la santé de l'être humain en s'appuyant sur des résultats d'études.</p> <p>De plus, l'impact d'une modification, liée à la voie d'accouchement ou à l'alimentation par exemple, de ce microbiote est également abordé.</p> <p>Les auteurs abordent ensuite le fait que le taux de césarienne ne cesse d'augmenter dans le monde et au Canada malgré les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé et les découvertes sur le microbiote.</p> <p>Enfin, l'introduction traite également du possible impact d'une modification du microbiote sur la santé à long terme. Des études ont déjà étudié la variabilité du microbiote en fonction de la voie d'accouchement et de l'alimentation mais selon les auteurs les</p>	Oui

		<p>techniques utilisées à l'époque ne permettaient pas une compréhension suffisamment pointue du phénomène. Cela sert de justification à cette étude qui utilise une nouvelle technique de pointe pour la compréhension des phénomènes microbiologiques : le séquençage d'ADN.</p> <p>Ainsi, l'introduction pose le contexte en faisant l'état des lieux sur les découvertes actuelles autour du sujet du microbiote intestinal mais également en faisant le lien avec les modes d'accouchement et les modes d'alimentation.</p>	
Objectifs	3	<p>Les objectifs de cette étude découlent de la contextualisation mais ne sont pas clairement identifiés comme tels. Ils sont sous-entendus et seraient les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etayer les découvertes antérieures par de nouveaux apports grâce aux nouvelles techniques. - Pouvoir établir un profil des microbiotes intestinaux en fonction du mode d'accouchement et d'alimentation. 	Moyen
Méthodes			
Conception de l'étude	4	<p>Les éléments clefs de l'étude sont développés en début de document. En effet, la taille et provenance de l'échantillon sont clairement annoncées et la méthode de recueil des informations est expliquée : consultation des archives de l'hôpital et questionnaires remplis par les mères.</p>	Oui
Contexte	5	<p>Le Contexte de l'étude est clairement posé.</p> <p>Le lieu est énoncé (Winnipeg Manitoba, ville Canadienne), site d'une étude de cohorte : CHILD. En revanche, l'origine du recrutement n'est pas précisée dans l'étude-même mais figure sur le site de la CHILD (clinique, pharmacie, programmes communautaires).</p> <p>Les dates d'enrôlement des participants sont posées - novembre 2008 à août 2009 - soit 4-5 ans avant la publication des résultats.</p> <p>En revanche, le terme de la grossesse lors du recrutement n'est pas clairement précisé dans cette étude mais on peut le retrouver</p>	Oui

		sur le site de la CHILD où il est précisé que les femmes sont recrutées au deuxième trimestre de grossesse. Les échantillons de selles ont été prélevés à quatre mois de vie.	
Population	6	<p>Les critères d'éligibilité ne sont pas clairement énoncés excepté le terme des nouveau-nés sélectionnés (nouveau-nés à terme) mais renvoie aux critères d'éligibilité de la cohorte du CHILD exposé dans leur site internet.</p> <p>La source de la population est clairement énoncée puisque les enfants sont recrutés parmi la population de l'étude de cohorte CHILD. Dans le site internet de la CHILD il est difficile de trouver la source exacte des participants.</p> <p>Le mode de sélection des participants parmi la population de la cohorte CHILD n'est pas clairement expliqué. Le seul élément précisé est qu'ils ont sélectionné les 24 premiers nouveau-nés dont les prélèvements étaient valables.</p>	Moyen
Variables	7	<p>Les variables sont clairement énoncées dans le texte de l'étude. Les variables principales sont les suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Voie d'accouchement (voie basse, césarienne) - Mode d'alimentation de l'enfant (lait maternel exclusif ou partiel, lait artificiel) - L'abondance, la prévalence, la richesse des bactéries dominantes. <p>D'autres variables sont présentées et étudiées:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sexe de l'enfant - Exposition de l'enfant aux antibiotiques <p>D'autres variables sont présentées mais ne sont pas prises en compte dans l'étude.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Temps de rupture des membranes - Exposition maternelle aux antibiotiques - Présence ou non de Streptocoque B - Age exact lors du prélèvement 	Oui

		Dans cette étude, un tableau reprend précisément pour chaque participant son exposition ou non à chacune de ces variables.	
Sources de données/mesures	8	<p>Les sources de recueil des différentes variables sont clairement énoncées. La voie d'accouchement, le temps de rupture des membranes, l'exposition maternelle aux antibiotiques, la présence ou non de Streptocoque B sont recueillis par consultation des dossiers dans les archives de l'hôpital. Le mode d'alimentation, le sexe de l'enfant, l'exposition de l'enfant aux antibiotiques, l'âge exact du prélèvement sont recueillis par questionnaire auprès des mères.</p> <p>Les prélèvements de selles sont réalisées à 3-4 mois et analysés par séquençage d'ADN afin d'identifier et de quantifier les différentes bactéries. Il n'y a pas de données concernant leur mode et lieu de prélèvement.</p>	Oui
Biais	9	Dans cette étude, les auteurs ne relèvent pas de biais de manière explicite ni de mesures pour y palier.	Non
Taille de l'étude	10	La taille de l'échantillon n'est pas justifiée par les auteurs. Nous ne savons pas pourquoi l'étude porte sur 24 enfants. Il n'est pas mentionné de calcul de taille d'échantillon.	Non
Variables quantitatives	11	<p>La Figure 1 met en évidence l'abondance des bactéries principalement retrouvées dans l'ensemble de la population des enfants recrutés en précisant pour chacun le mode d'alimentation et d'accouchement ainsi que la prise d'antibiotiques.</p> <p>La Table 2 évalue l'abondance des bactéries et leur fréquence chez les participants.</p> <p>La Table 3 évalue cette abondance selon le mode d'accouchement et d'alimentation et une association est calculée Figure 2. La richesse et la diversité des bactéries en fonction des expositions à certaines variables ont été observées. Certaines populations bactériennes ont également été</p>	Oui

		comparées entre elles pour analyser une corrélation positive ou négative (Table 5).	
Analyses statistiques	12	<p>a-b) Un paragraphe complet est dédié à l'explication des tests statistiques utilisés et à l'argumentation de chaque outil statistique qui sont:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>t</i> test - Test de corrélation de Spearman - Test du Khi carré <p>Les résultats des variables quantitatives sont représentés en pourcentage (IQR et sa médiane sont utilisés).</p> <p>Les auteurs ont établi une significativité pour $p < 0,05$.</p> <p>c) Dans cette étude, les données manquantes n'ont pas été reprises dans les calculs statistiques.</p>	Oui
Résultats			
Population	13	<p>a) La population de cette étude est directement issue de la cohorte CHILd, il n'y a donc pas, ici, de fluctuation de la taille de l'échantillon en fonction de l'avancée de l'étude. L'étude porte sur un échantillon de 24 enfants dont 18 sont nés par voie vaginale et six par césarienne. De plus, neuf ne sont pas allaités et 15 le sont.</p> <p>b) Il n'y a pas de non-participation évoquée au cours de cette étude.</p> <p>c) Il n'y a pas de diagramme de flux.</p>	Moyen
Données descriptives	14	<p>a) Les auteurs donnent l'origine de la population : une ville du Canada. En revanche, nous n'avons pas de données sur les aspects psychosociaux (environnement, ethnie, mode de vie, âge des couples parentaux, antécédents familiaux, ...) de cette population.</p> <p>b) Pour chaque sujet participant à l'étude, lorsque les données sont manquantes, cela est précisé au sein du Tableau 1.</p>	Moyen

Données Obtenues	15	<p>Il est effectué un seul prélèvement chez les enfants entre trois et quatre mois.</p> <p>Les indicateurs mesurés sont l'abondance, la richesse et la diversité de certaines bactéries constituant le microbiote des participants et sont mis en lien avec le mode d'accouchement et le type d'alimentation.</p>	Oui
Principaux résultats	16	<p>a) Dans l'analyse établissant le profil bactérien de la population étudiée, nous constatons que 100% des enfants présentent les phylums <i>Firmicutes</i> et <i>Proteobacteria</i> et que 79,2% présentent le phylum <i>Actinobacteria</i> dans lequel se situe le genre <i>Bifidobacterium</i> (75%).</p> <p>Après ajustement, les enfants nés par voie basse présentent significativement plus de <i>Bacteroides</i> ($p=0,02$) et de <i>Escherichia-shigella</i> ($p<0,001$) que ceux nés par césarienne chez qui ces populations bactériennes sont absentes.</p> <p>Les enfants non allaités ont significativement plus d'abondance de <i>Peptostreptococcaceae</i> ($p=0,002$) et de <i>Verrucomicrobiaceae</i> ($p=0,001$).</p> <p>Une association entre la prévalence en <i>Clostridium difficile</i> et le mode d'alimentation est montrée (p (trend)= 0,01). La présence du <i>Clostridium difficile</i> est positivement corrélée à l'allaitement artificiel et négativement corrélée à l'allaitement maternel.</p> <p>Les enfants exclusivement allaités ont une richesse en bactérie significativement inférieure par rapport au reste de la population étudiée ($p=0,006$). De même, les enfants nés par césarienne électorale ont une richesse en bactérie significativement inférieure par rapport au reste de la population étudiée ($p=0,007$).</p> <p>L'abondance des <i>Peptostreptococcaceae</i> est positivement corrélée à la richesse et la diversité des bactéries ($p=0,01$). L'abondance des <i>Escherichia-shigella</i> est négativement</p>	Oui

		<p>corrélée avec la richesse ($p < 0,05$). Le <i>Bifidobacterium</i> est négativement corrélé à la diversité des bactéries ($p = 0,004$).</p> <p>b) Non applicable</p> <p>c) Non applicable</p>	
Autres analyses	17	Une corrélation entre les bactéries dominantes et la richesse et la diversité du microbiote a été analysée Table 5.	Oui
Discussion			
Résultats clés	18	<p>Les enfants allaités présentent une richesse bactérienne moins importante que les autres.</p> <p>Les <i>Peptostreptococcaceae</i> et <i>Verrucomicrobiaceae</i> sont surreprésentés chez les enfants non allaités.</p> <p>Les enfants nés par césarienne présentent significativement plus d'<i>Escherichia-shigella</i> que ceux nés par voie basse.</p>	Oui
Limitations	19	<p>Les auteurs ont un regard critique sur leur étude et consacrent un paragraphe aux limitations (le manque d'information sur des données longitudinales, la petite taille de l'échantillon, la marque et le type de lait artificiel utilisé, le manque de lien entre les variables).</p> <p>Les auteurs mentionnent une limite concernant les résultats qui retrouvent les césariennes électives comme ayant la plus basse diversité et richesse de bactérie et les césariennes en urgence la plus haute. En effet, ce résultat peu cohérent est justifié par le fait que l'échantillon des enfants nés par césarienne élective ou d'urgence est petit (trois pour chaque groupe).</p> <p>De plus, il nous semble que le manque de données biopsychosociales, démographiques et environnementales est à relever comme un biais potentiel car nous n'avons là aucune notion de l'homogénéité de la population.</p>	Oui
Interprétation	20	La moindre richesse des bactéries chez les enfants allaités est expliquée par l'auteur par la présence dans le lait maternel d'oligosaccharides.	Oui

		<p>Les auteurs évoquent la surreprésentation de la famille des <i>Peptostreptococcaceae</i>, dans laquelle on retrouve le <i>Clostridium difficile</i> qui est une bactérie pathogène, chez les enfants non allaités.</p> <p>Les auteurs font beaucoup de liens avec les études antérieures et en cours. Ils généralisent leurs résultats avec beaucoup de prudence et pointent la nécessité de nouvelles recherches.</p> <p>Pour finir, les auteurs s'interrogent sur ce qu'est finalement un microbiote sain et l'impact positif de sa richesse et de sa diversité sur la santé. Ils s'interrogent également sur d'autres facteurs ayant un potentiel impact sur le microbiote tels que l'alimentation maternelle, les infections durant l'enfance et l'environnement.</p>	
« Généralisabilité »	21	<p>Selon les auteurs, l'échantillon est très représentatif de la population canadienne, tant sur le plan du taux de césarienne, du sexe des nouveau-nés que des modes d'alimentation de l'enfant. Ainsi, cette étude serait généralisable à l'échelle du Canada. Cependant, la généralisabilité au niveau mondial est questionnable. Des données psychosociales et environnementales supplémentaires seraient nécessaires pour évaluer la possibilité d'une généralisation des résultats au niveau mondial.</p>	Moyen
Autre information			
Financement	22	<p>L'origine des financements pour cette étude est clairement énoncée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Allergy, Genes and Environment Network of Centres of Excellence (AllerGen NCE). Ceci est une organisation dont le but est de promouvoir les recherches visant à diminuer l'importance des allergies dans la population Canadienne. - Canadian Institute of Health Research (CIHR) : institut de recherche en santé du Canada 	Oui

		Les auteurs déclarent un conflit d'intérêt pour l'un d'entre eux.	
--	--	---	--

Ethique		<p>Cette étude est approuvée par le comité éthique de l'université de recherche en santé de Manitoba.</p> <p>Le consentement des participants pour la participation à cette étude a été recueilli lors du recrutement.</p>	Oui
Satisfaction		Il n'est pas précisé si la satisfaction des participants a été recueillie.	Non

ANNEXE VIII : Analyse critique de l'article 4

« Diversity of the intestinal microbiota in different patterns of feeding infants by Illumina high-throughput sequencing »

Items Analysés	N°	Commentaires	Oui/ Non/ Moyen
Titre et résumé	1	<p>a) Le type d'étude n'est pas précisé ni dans le titre, ni dans le résumé. Nous pouvons voir au cours de l'article qu'il s'agit d'une étude observationnelle transversale.</p> <p>b) L'abstract mentionne les objectifs, la méthode et les résultats. Il manque cependant la partie discussion et conclusion.</p>	Moyen
Introduction			
Contexte/ justification	2	Le contexte scientifique de l'étude est exposé et argumenté par des références. Il reprend en effet les connaissances actuelles sur le microbiote intestinal, l'alimentation et l'apparition de maladies digestives. Il justifie la légitimité de l'étude par sa technique de séquençage qui serait plus fiable que la technique de culture utilisée dans d'autres études qui limite le nombre de bactéries examinées ainsi que d'autres techniques de séquençage chronophages et pouvant seulement détecter l'abondance de microorganismes.	Oui
Objectifs	3	L'objectif de l'étude est clairement défini. Il est de comparer le microbiote intestinal des enfants nourris par lait maternel à ceux nourris par lait artificiel. Les auteurs émettent deux objectifs : évaluer comment la diversité bactérienne est répartie entre les deux populations et évaluer une possible corrélation entre cette diversité et l'alimentation.	Oui
Méthodes			
Conception de l'étude	4	Les éléments clés de la conception de l'étude sont globalement décrits (lieu, population, type de prélèvement). Cela dit, il	Moyen

		manque des informations sur le moment du prélèvement de selles et ses conditions même si on suppose que les prélèvements se sont faits dans le même temps que le recrutement.	
Contexte	5	Le lieu du recrutement apparaît (village rural dans la province d'Hebei en Chine). Le contexte est globalement posé mais il manque plusieurs éléments tels que les conditions du recrutement, les dates et des précisions concernant le suivi des enfants.	Moyen
Population	6	Les critères d'éligibilité ne sont pas précisés comme tel mais les auteurs indiquent que le mode d'accouchement était le même pour tous, la naissance s'est faite à terme (Table 1). De même il est précisé qu'aucun enfant n'a reçu d'antibiotiques et qu'aucun ne souffre de maladie digestive ou d'allergie alimentaire. Le poids de naissance est évoqué par les auteurs comme n'ayant pas de différence significative entre les participants mais n'est visible ni sur les figures ou tables ni dans le texte.	Moyen
Variables	7	<p>Les variables utilisées dans cette étude sont:</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'exposition au lait maternel exclusif ($n=6$). - L'exposition au lait artificiel exclusif ($n=6$). - Le microbiote: <ul style="list-style-type: none"> • Richesse • Diversité • Abondance de certains genres et espèces de bactéries : <i>Actinobacteria</i>, <i>Bacteroidetes</i>, <i>Firmicutes</i> et <i>Proteobacteria</i> <p>Les variables d'ajustement sont:</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'âge gestationnel de la naissance - l'âge du prélèvement <p>N.B : la santé de l'enfant, l'utilisation d'antibiotiques et le mode d'accouchement sont les mêmes pour tous.</p>	Oui

Sources de données/mesures	8	<p>Les données concernant les bactéries ont pu être récupérées de la même façon pour les deux groupes grâce à un prélèvement de selles. Il n'y a pas d'indications plus précises sur le moment où le prélèvement a été réalisé. Il n'y a pas de précisions sur le lieu du prélèvement ni ses conditions. En revanche, la technique utilisée (extraction d'ADN et séquençage du gène 16S rARN amplifié) est décrite de façon détaillée.</p> <p>Il n'est pas précisé comment ni quand ont été récoltées les données concernant l'âge gestationnel, le poids de naissance, le mode d'accouchement, l'utilisation d'antibiotiques et l'état de santé.</p>	Moyen
Biais	9	Les mesures prises pour éviter les sources potentielles de biais ne sont pas décrites.	Non
Taille de l'étude	10	Le calcul de la taille d'échantillon n'est pas décrit. Les tailles d'échantillons initiale et finale sont les mêmes.	Non
Variables quantitatives	11	<p>Dans cette étude, les auteurs ont cherché des associations entre le type d'alimentation (allaitement maternel ou artificiel) et l'abondance des <i>Actinobacteria</i>, <i>Bacteroidetes</i>, <i>Firmicutes</i> et <i>Proteobacteria</i>.</p> <p>Des associations entre richesse, diversité et type d'allaitement ont également été cherchées.</p> <p>Les variables quantitatives ont été traitées dans un histogramme (Figure 1) qui compare en proportion l'abondance de phylum de bactéries selon le type d'alimentation. La Figure 2 compare ces mêmes données mais avec un plus grand panel de bactéries (détaillées par famille) à l'aide d'un diagramme circulaire. La Figure 3 met en exergue les principales familles et phylum de bactéries retrouvées qui sont communes ou non selon le type d'alimentation grâce à un diagramme de Venn. Enfin, la Figure 4 reprend les données de la Figure 1 à l'aide d'un diagramme mais en détaillant les résultats pour chaque enfant. Par ailleurs, le genre des bactéries principalement retrouvées est reporté</p>	Oui

		<p>dans un tableau selon le type d'alimentation et est exprimé en moyenne (Table 3).</p> <p>Une information est donnée sur la composition du lait artificiel (Table 2) mais ce tableau n'est pas mis en lien avec le lait maternel.</p>	
Analyses statistiques	12	<p>a) Les outils statistiques utilisés sont mentionnés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ANOVA - la moyenne et erreur type (SEM) - La p value est également utilisée et considérée significative quand elle est inférieure à 0,05. <p>b) Non applicable</p> <p>c) Il n'y a vraisemblablement pas de données manquantes retenues.</p> <p>d) Non applicable</p> <p>e) Non applicable</p>	Oui
Résultats			
Population	13	<p>a) La population recrutée se compose de 12 enfants, six nourris par lait maternel, six par lait artificiel. Par ailleurs, il est précisé que l'alimentation exclusive par lait maternel ou artificiel a été établie durant la recherche.</p> <p>b) Non applicable</p> <p>c) Il n'y a pas de diagramme de flux utilisé.</p>	Moyen
Données descriptives	14	<p>a) Les caractéristiques de chaque groupe sont décrites dans un tableau (Table 1). Il n'y a aucune donnée sur les caractéristiques sociodémographiques ni de données concernant le travail de l'accouchement (rupture des membranes, antibiotiques reçus par la mère, ...). Seuls l'âge gestationnel et l'âge des enfants au moment du recrutement sont spécifiés. La santé de l'enfant, la voie d'accouchement et la non-utilisation d'antibiotiques sont également spécifiées mais sont les mêmes pour tous.</p>	Moyen

		b) Il n'y a pas de sujets inclus avec des données manquantes.	
Données Obtenues	15	Il n'y a pas d'informations sur l'âge précis des enfants au moment du prélèvement, ils ont entre trois et six mois. L'analyse du prélèvement est effectuée par technique de séquençage d'ADN à haut débit et permet d'énumérer différentes genres et espèces de bactéries, leur proportion détectée dans les selles ainsi que la richesse et diversité du microbiote.	Moyen
Principaux résultats	16	<p>a) 98.6% des séquences d'ADN des enfants nourris par lait maternel mais également par lait artificiel rassemblaient prioritairement quatre embranchements de bactéries (<i>Actinobactéria</i>, <i>Firmicutes</i>, <i>Proteobacteria</i> et <i>Bacteroidetes</i>) (Figure 2).</p> <p>Les <i>Actinobacteria</i> et <i>Firmicutes</i> sont significativement plus représentés chez les enfants nourris par lait maternel ($p < 0,05$). En revanche les <i>Proteobacteria</i> sont significativement plus représentés chez les enfants nourris par lait artificiel ($p < 0,05$) (Figure 1).</p> <p>Les <i>Enterobacteriaceae</i> sont dominants chez les enfants nourris par lait artificiel. En revanche, pour les enfants nourris par lait maternel, les bactéries dominantes étaient les <i>Veillonellaceae</i> puis les <i>Enterobacteriaceae</i> (Figure 2).</p> <p>Selon l'auteur les <i>Bacillaceae</i>, <i>Veillonellaceae</i>, <i>Ruminococcaceae</i> et <i>Comamonadaceae</i> étaient seulement présentes chez les enfants nourris par lait artificiel, et les <i>Staphylococcaceae</i> et <i>Pasteurellaceae</i> seulement présentes chez les enfants nourris par lait maternel. Cependant ces résultats sont discordants avec la Figure 3, on constate que les <i>Veillonellaceae</i> sont aussi présents chez les enfants nourris par lait maternel.</p> <p>Concernant les différentes espèces de bactéries retrouvées, chez les enfants nourris par lait maternel, le <i>Streptococcus</i> était prédominant suivi du <i>Bifidobacterium</i>, <i>Lactobacillus</i> et <i>Clostridium</i>. Pour les enfants nourris par lait artificiel, les</p>	Oui

		<p>espèces prédominantes étaient le <i>Streptococcus</i> suivi du <i>Klebsiella</i>, du <i>Lactobacillus</i> puis du <i>Clostridium</i> et non pas de l'<i>Enterococcus</i> comme cela a été noté dans le texte (Table 3).</p> <p>Les auteurs mentionnent avoir trouvé 461 espèces de bactéries.</p> <p>Il n'y a pas de différence significative concernant la richesse ou la diversité bactérienne entre enfants nourris par lait maternel et lait artificiel (Table 4).</p> <p>b) non applicable</p> <p>c) non applicable</p>	
Autres analyses	17	Non applicable	
Discussion			
Résultats clés	18	<p>Les deux groupes semblent peuplés par les quatre grands embranchements de bactéries et cela semble être en cohérence avec les études préalables. Les enfants nourris par lait maternel montrent un plus grand nombre de <i>Bifidobacterium</i> et <i>Lactobacillus</i> comparés aux enfants nourris par lait artificiel.</p> <p>Les auteurs évoquent le fait qu'avec cette étude les enfants nourris par lait maternel ont une colonisation plus stable.</p> <p>La richesse et la diversité ne sont pas impactées par le mode d'alimentation.</p>	Moyen
Limitations	19	<p>Les auteurs émettent une limite concernant leur technique de séquençage qui ne détectait potentiellement pas tous les genres et espèces de bactéries.</p> <p>Aucune autre limite n'est évoquée.</p>	Moyen
Interprétation	20	<p>Les auteurs mettent en avant la différence dans l'abondance de certaines bactéries en fonction du type d'alimentation.</p> <p>Bien que non significatif, ils émettent l'hypothèse qu'une plus grande richesse de bactéries chez les enfants nourris par lait artificiel comparés à l'autre groupe pourrait indiquer comment</p>	Moyen

		l'alimentation par lait artificiel modifie le potentiel de constitution du microbiote intestinal.	
« Généralisabilité »	21	Les auteurs précisent bien que d'autres études sont nécessaires pour explorer une plus grande taille de fragments d'ADN pour analyser le microbiote intestinal de l'enfant et explorer plus en profondeur sa composition.	Moyen
Autre information			
Financement	22	L'étude a été financée par le Programme de l'équipe de recherche savante et innovante de Changjang de l'université d'agriculture nord-est qui dépend du ministère de l'éducation. Les auteurs ne donnent pas de précisions sur d'éventuels conflits d'intérêt.	Oui

Ethique		L'étude a été validée par le comité d'éthique de la province d'Hebei en Chine. Les mères de tous les enfants recrutés ont signé un consentement éclairé.	Oui
Satisfaction		La satisfaction des participants n'a pas été recueillie.	Non

ANNEXE IX : Analyse critique de l'article 5

« Three Main Factors Define Changes in Fecal Microbiota Associated With Feeding Modality in Infants »

Items Analysés	N°	Commentaires	Oui/ Non/ Moyen
Titre et résumé	1	<p>a) Le type d'étude n'est pas précisé. Il s'agit d'une étude observationnelle transversale. La forme de l'article est clairement décrite dans le résumé (objectifs, méthodes, résultats, conclusion). Il manque toutefois la partie discussion.</p> <p>b) Les informations sur ce qui a été fait (prélèvements de selles analysés sur 58 enfants allaités ou non) et trouvé (trois principales catégories de bactéries ont été retrouvées dans chaque groupe) sont clairement énoncées même s'il n'y a pas d'indication sur le nombre et moment de prélèvements de selles effectués.</p>	Moyen
Introduction			
Contexte/ justification	2	Le contexte scientifique de l'étude est clairement exposé et argumenté par des références. Il reprend en effet les connaissances actuelles sur les facteurs d'influence du microbiote en général et les bactéries semblant principalement impliquées dans le microbiote intestinal de l'enfant selon le type d'alimentation (lait artificiel ou maternel). Il justifie la légitimité de l'étude à travers de précédentes études qui auraient soulevé la question des différents « niveaux » de <i>Bifidobacterium</i> .	Oui
Objectifs	3	Les objectifs de l'étude sont clairement définis. Ils sont de déterminer le microbiote fécal des enfants nourris par lait artificiel comparés à ceux nourris par lait maternel. L'étude a également pour but de décrire les principales composantes	Oui

		bactériennes qui pourraient expliquer la variabilité du microbiote entre allaitement maternel et artificiel.	
Méthodes			
Conception de l'étude	4	Les éléments clés de la conception de l'étude sont décrits dès le début du document (lieu, population, type de prélèvement).	Oui
Contexte	5	Le contexte est globalement posé. Le lieu du recrutement est défini (hôpital Virgen de la Arrixaca en Espagne). En revanche, il manque les dates et conditions précises du recrutement. Les enfants n'ont reçu qu'un seul prélèvement, il n'y a donc pas de suivi.	Moyen
Population	6	La population est décrite. Les critères d'éligibilité retenus sont décrits: <ul style="list-style-type: none"> - Nouveau-nés à 40 semaines de grossesse +/- deux semaines - Poids de naissance normal supérieur ou égal à 2500g - Mode d'accouchement vaginal. - Aucun des enfants n'a reçu d'antibiotiques. La population a été sélectionnée au sein du même hôpital. Nous n'avons pas plus de détails sur la méthode de sélection.	Moyen
Variables	7	Les variables sont: <ul style="list-style-type: none"> - L'exposition au lait maternel exclusif (n=31). - L'exposition au lait artificiel exclusif (n=27). - Les différents familles/genres/espèces de bactéries dominantes. Les variables d'ajustement sont: <ul style="list-style-type: none"> - le sexe - l'âge gestationnel de la naissance - le poids de naissance 	Oui

Sources de données/mesures	8	<p>Les données concernant les bactéries ont pu être récupérées de la même façon pour les deux groupes grâce à un prélèvement de selles à 12 semaines. Il n'y a pas de précisions sur le lieu du prélèvement. En revanche, la technique utilisée (fluorescent in situ hybridization and flow cytometry (FISH FC)) est décrite de façon très précise et détaillée.</p> <p>Nous n'avons pas d'informations concernant le contexte de récolte des données.</p>	Moyen
Biais	9	Les mesures prises pour éviter les sources potentielles de biais ne sont pas décrites.	Non
Taille de l'étude	10	Le calcul de la taille d'échantillon est décrit. L'évolution de la taille d'échantillon initiale et finale est décrite (un enfant de chaque groupe retenu initialement a été exclu en raison d'un défaut de technique).	Oui
Variables quantitatives	11	Les neuf bactéries dominantes ont été mises en lien avec le type d'allaitement en établissant la proportion de chaque bactérie (Table 3). Pour chaque type d'allaitement les deux groupes de bactéries principales qui sont à l'origine de la variabilité du microbiote sont mises en évidence (Tables 4 et 5).	Oui
Analyses statistiques	12	<p>a) Les analyses statistiques utilisées sont bien décrites et définies:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>t</i> test - Loading factor (utilisé comme le coefficient de corrélation de Pearson) - Echelle de régression binaire logistique <p>Pour contrôler les facteurs de confusion les analyses suivantes ont été utilisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'écart type - L'erreur type ou SEM - La variance 	Oui

		<p>Toutes les données ont été analysées via le pack SPSS.</p> <p>b) Pour analyser les interactions entre type de lait et données « démographiques », nombre et moyennes ont été utilisés (Table 1). Pour analyser les sous-groupes et interactions entre les bactéries, le loading factor a été utilisé. Une haute corrélation entre facteur et variable est retenue quand il est supérieur ou égal à 0,6.</p> <p>c) Nous ne savons pas comment les données manquantes ont été traitées.</p> <p>d) Non applicable</p> <p>e) Non applicable</p>	
Résultats			
Population	13	<p>a-b) L'étude précise la taille de l'échantillon fixée après calcul qui devrait être de 30 par groupe. L'échantillon recueilli est de 58 enfants nés à terme ($N=58$).</p> <p>Initialement, les enfants recrutés nourris par lait maternel et lait artificiel étaient respectivement de 32 et 28. L'étude précise que cette population a été diminuée à 31 et 27 suite au prélèvement de selles car lors de la méthode d'analyse un prélèvement dans chaque groupe n'a pas été correctement techniqué.</p> <p>c) Il n'y a pas de diagramme de flux utilisé.</p>	Oui
Données descriptives	14	<p>a) Les caractéristiques de chaque groupe sont décrites dans un tableau (Table 1). Il n'y a aucune données sur les caractéristiques sociodémographiques.</p> <p>b) Il semble y avoir des données manquantes concernant le sexe (Table 1), cette information manque pour trois enfants allaités.</p>	Moyen
Données Obtenues	15	<p>A 12 semaines de vie, un prélèvement de selles est effectué et analysé par technique du FISH-FC et permet d'énumérer différentes familles/genres/espèces de bactéries et d'observer leur proportion détectée dans les selles.</p>	Oui

Principaux résultats	16	<p>a) Les groupes de bactéries prédominants dans les deux groupes d'enfants (lait maternel/lait artificiel) sont les <i>Bifidobacterium</i>, les <i>Enterobacteriaceae</i> et les <i>Bacteroides</i>. Les enfants nourris par lait artificiel exclusif ont une proportion significativement plus importante de <i>Streptococcus</i> ($p=0,048$), <i>Clostridium leptum</i> ($p=0,015$), <i>Lactobacillus</i> ($p=0,004$) et <i>Atopobium</i> ($p=0,0001$) (Table 3). Il n'y a pas de différence significative retenue pour le reste des bactéries, dont les <i>Bifidobacterium</i>.</p> <p>Trois principaux composants sont retrouvés chez les enfants nourris par lait artificiel et ceux nourris par lait maternel (Table 4). Il s'agit de l'association <i>Bifidobacterium/Enterobacteriaceae</i>, <i>Lactobacillus/Bacteroides</i> et <i>Clostridium coccoides/Atopobium</i> pour les enfants nourris au lait maternel qui représentent à eux trois 65.4% de la distribution totale. Concernant les enfants nourris au lait artificiel, il s'agit du <i>Bifidobacterium/Enterobacteriaceae</i>, <i>Bacteroides</i> et <i>Clostridium coccoides</i> qui représentent 64% de la distribution totale (Table 5). Le <i>Lactobacillus</i> est la seule variable indépendante retenue associée au microbiote fécal des enfants nourris par lait artificiel ($OR=7,43$, $p=0,003$, IC 95% [2,00 ; 27,64]). Ce résultat n'apparaît pas sur les Tables.</p> <p>b) Non applicable</p> <p>c) Non applicable</p>	Oui
Autres analyses	17	L'analyse des sous-groupes est détaillée au point 16.	Oui
Discussion			
Résultats clés	18	En cohérence avec d'autres études déjà réalisées (par une méthode de culture classique ou par séquençage d'ADN), les auteurs relèvent que les <i>Bifidobacterium</i> , les <i>Enterobacteriaceae</i> et les <i>Bacteroides</i> sont les trois principales familles de bactéries retrouvées chez les enfants qu'ils soient nourris par lait maternel ou artificiel. Une autre étude à laquelle ils se réfèrent réfute l'hypothèse de prédominance de <i>Bifidobacterium</i> . Cependant, les auteurs critiquent ce résultat en	Oui

		<p>précisant que l'analyse d'un groupe de bactéries peut être sous représentée en raison d'une lyse cellulaire et par l'inefficacité de l'analyse par Polymerase Chain Reaction [PCR]. Ils ajoutent que la technique utilisée pour leur étude ne réalise pas de lyse cellulaire. Les auteurs comparent leurs résultats avec d'autres études et montrent la grande variabilité de résultats obtenus.</p> <p>Par ailleurs, les enfants non allaités ont une plus grande proportion de <i>Lactobacillus</i>, mais également <i>Atopobium</i>, <i>Clostridium leptum</i> et <i>Streptococcus</i>.</p> <p>Les auteurs relèvent que trois principaux composants bactériens représentent la majeure partie de la variabilité du microbiote intestinal de l'enfant à 12 semaines.</p>	
Limitations	19	<p>Les auteurs relèvent une limite liée à la technique utilisée avec laquelle ils ont été réduits à l'identification de 10 familles, genre et espèces de bactéries ce qui représente une petite proportion des espèces présentes chez l'homme. Les études récentes identifieraient environ 150 espèces communes dans les selles.</p> <p>Aucune autre limite n'est relevée par les auteurs.</p>	Moyen
Interprétation	20	<p>Les auteurs s'appuient sur d'autres études pour valider leurs résultats et faire le lien avec l'impact à long terme. Ils précisent que la faible fréquence d'<i>Atopobium cluster</i>, de <i>Clostridium leptum</i>, de <i>Lactobacillus</i> et de <i>Streptococcus</i> dans les selles peut expliquer l'incidence plus faible de maladies des enfants nourris par le lait maternel.</p> <p>L'étude émet l'hypothèse qu'une forte fréquence de <i>Bifidobacterium</i> associée à une plus faible fréquence des <i>Enterobacteriaceae</i> et des <i>Streptococcus</i> chez les enfants nourris par lait maternel comparés à ceux nourris par lait artificiel peut contribuer à diminuer la prévalence des allergies.</p> <p>Les auteurs évoquent le fait que dans l'une de leur précédente étude, les enfants avec une intolérance au lait de vache avaient un plus grand nombre de <i>Clostridium Coccoides</i> et d'<i>Atopobium</i> dans leur microbiote intestinal.</p>	Moyen

« Généralisabilité »	21	Les auteurs précisent que d'autres études sont nécessaires pour confirmer l'hypothèse que les regroupements de bactéries retrouvées dans les selles varient selon le type d'alimentation.	Oui
Autre information			
Financement	22	Il est précisé que l'étude est soutenue par le plan national espagnol à travers les projets « Consolider Ingenio 2010 Programme » et la « Fundacion Empresa Universidad de Granada », organismes publics qui dépendent du gouvernement espagnol. Cette étude provient d'un projet intitulé « Evaluation of the bifidogenic effect of a modified starting infant milk formula versus a standard one and human milk ». Les auteurs précisent qu'ils n'ont pas de conflit d'intérêt.	Oui

Ethique		L'étude a été menée en accord avec les guidelines de la déclaration d'Helsinki (qui évoque les principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains). L'étude a également été validée par le comité d'éthique de l'hôpital Virgen de la Arrixaca en Espagne où s'est déroulée l'étude. Il est précisé qu'un consentement écrit des parents a été récupéré.	Oui
Satisfaction		La satisfaction des participants n'a pas été recueillie.	Non

ANNEXE X : Analyse critique de l'article 6

« Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota »

Items Analysés	N°	Commentaires	Oui/ Non/ Moyen
Titre et résumé	1	<p>a) Le type d'étude n'est pas mentionné ni dans le titre ni dans l'abstract. Il s'agit d'une étude de cohorte.</p> <p>b) L'abstract est bien construit. Il expose clairement l'objectif principal de l'étude, sa méthode ainsi que les principaux résultats.</p>	Moyen
Introduction			
Contexte/ justification	2	<p>Les auteurs partent du constat que le microbiote intestinal est riche en diversité bactérienne et qu'il a été montré qu'il joue un rôle majeur dans la santé de l'être humain. Ils s'appuient sur des études pour présenter le fait que la colonisation initiale du tractus digestif du nouveau-né aurait un impact majeur sur le développement de son système immunitaire et digestif. Cependant, les auteurs font le constat qu'il n'y a que peu de connaissances sur la provenance de cette colonisation bactérienne initiale. L'hypothèse principale retenue jusqu'à cette étude est que cette flore est transmise par la mère au moment du passage dans les voies génitales.</p> <p>Une étude précédente tend à aller dans ce sens mais cette étude ne faisait pas de comparaison avec le microbiote des enfants nés par césarienne qui sont supposés être davantage colonisés par la flore environnementale.</p> <p>Ainsi, les auteurs justifient cette étude par le manque de connaissances sur le mode de transmission verticale de la flore bactérienne de l'enfant et de l'impact du mode d'accouchement sur cette transmission.</p>	Oui

Objectifs	3	<p>Le but de cette étude est de confirmer qu'il existe une transmission verticale de plusieurs espèces de <i>Bifidobacterium</i> entre la mère et l'enfant au moment de la naissance.</p> <p>Les auteurs souhaitent savoir si la voie d'accouchement a un impact sur cette colonisation.</p>	Oui
Méthodes			
Conception de l'étude	4	<p>La méthode est succinctement présentée dans l'abstract et est détaillée par la suite dans un paragraphe dédié. La taille de l'échantillon est connue, ainsi que les prélèvements effectués puis les méthodes d'analyse.</p>	Oui
Contexte	5	<p>Cette étude est issue d'une étude observationnelle réalisée en Belgique. Les auteurs renvoient à un protocole d'étude pour plus d'informations.</p> <p>Il n'y a pas de dates clairement données pour l'enrôlement des participants et les prélèvements effectués, mais au regard des tableaux tous les accouchements datent de août 2009 à mai 2010.</p>	Moyen
Population	6	<p>a) Les critères d'éligibilité pour cette étude sont mentionnés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mères en bonne santé - Enfants nés à terme - Allaitement exclusif au moins les deux premiers mois de vie <p>Aucun critère d'exclusion n'est défini par les auteurs.</p> <p>On sait que les participants ont été sélectionnés parmi une étude observationnelle réalisée en Belgique mais il n'y a pas d'information sur l'origine des participants et la méthode de recrutement.</p> <p>b) Non applicable</p>	Moyen
Variables	7	<p>Les variables étudiées sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mode d'accouchement (voie basse / césarienne) 	Oui

		<p>- Espèces bactériennes du <i>Bifidobacterium</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>adolescentis</i> • <i>bifidum</i> • <i>breve</i> • <i>catenulatum</i> • <i>dentium</i> • <i>longum</i> subsp.<i>infantis</i> • <i>longum</i> subsp.<i>longum</i> • <i>pseudocatenulatum</i> <p>Les variables d'ajustement apparaissent seulement dans un supplément de l'article et ne sont pas pris en compte dans les analyses :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le sexe - le lieu d'accouchement - âge gestationnel - poids de naissance - date de naissance - les jours de prélèvements (avant/après accouchement) 	
Sources de données/mesures	8	<p>Il n'est pas mentionné dans l'article comment ont été recueillies les informations concernant les participants (mode d'accouchement, âge gestationnel, poids,...)</p> <p>Pour ce qui est des prélèvements, les mères ont eu deux prélèvements de selles avant l'accouchement et les bébés ont été prélevés à 0, 3, 7, 30 et 90 jours de vie.</p>	Moyen
Biais	9	Les auteurs n'abordent pas les biais potentiels de cette étude.	Non
Taille de l'étude	10	La taille de l'échantillon n'est pas justifiée par les auteurs.	Non
Variables quantitatives	11	Les auteurs ont mis en évidence les espèces bactériennes présentes pour chaque dyade mère-enfant. Ils ont quantifié le	Oui

		<p>total des <i>Bifidobacterium</i> en nombre de cellules par gramme de selles.</p> <p>Ils ont ensuite cherché une éventuelle association entre la quantité totale de <i>Bifidobacterium</i> et la voie d'accouchement.</p>	
Analyses statistiques	12	<p>a) Les auteurs ont utilisés le Wilcoxon rank-sum test. Aucune autre information statistique n'est mentionnée par les auteurs.</p> <p>b) Non applicable</p> <p>c) Non applicable</p> <p>d) Non applicable</p>	Moyen
Résultats			
Population	13	<p>a) Dix-sept dyades mères/enfants (dont une gémellaire) ont participé à l'étude, 12 accouchements voie-basse et cinq césariennes. Les auteurs n'ont pas détaillé le nombre d'individus éligibles, potentiellement éligibles, confirmés éligibles, inclus dans l'étude, qui ont complètement suivi l'étude.</p> <p>b) Les raisons de non-participation ne sont pas mentionnées.</p> <p>c) Aucun diagramme de flux n'est présent dans cette étude.</p>	Moyen
Données descriptives	14	<p>a) Les caractéristiques des participants sont détaillées dans les documents en supplément (Table S1). Cependant, nous n'avons pas d'informations sociodémographiques de la population étudiée. Il ne nous est donc pas possible d'évaluer l'homogénéité de la population étudiée.</p> <p>b) Au vu de la Table S2, il n'y pas de données manquantes pour chacun des individus inclus dans cette étude.</p> <p>c) Il n'est pas précisé la date exacte de début de suivi. Les nouveau-nés ont été suivis jusqu'à 90 jours.</p>	Moyen
Données Obtenues	15	Deux échantillons de selles sont prélevés chez les femmes avant l'accouchement. Les dates de prélèvements en jour avant	Oui

		<p>l'accouchement sont présentées dans un tableau complémentaire (Table S2).</p> <p>Chez les nouveau-nés, les prélèvements sont effectués à 0, 3, 7, 30 et 90 jours de vie.</p> <p>Suite à chacun de ces prélèvements, des analyses ont été réalisées permettant d'identifier les sept principales espèces de <i>Bifidobacterium</i> présentes dans les échantillons.</p>	
Principaux résultats	16	<p>a) Cinq espèces de <i>Bifidobacterium</i> ont été mises en évidence chez les dyades ayant eu un accouchement par voie basse: <i>Bifidobacterium adolescentis</i>, <i>Bifidobacterium bifidum</i>, <i>Bifidobacterium catenulatum</i>, <i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>longum</i> et <i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i>. En ce qui concerne les césariennes, une seule espèce est retrouvée chez la mère et l'enfant: <i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>longum</i>. Cependant, cette dernière n'est pas monophylétique (c'est à dire qu'il s'agit de la même espèce mais pas de la même empreinte génétique).</p> <p>Selon la Figure 3, à trois jours post-partum le nombre total de <i>Bifidobacterium</i> détectées dans les selles des enfants nés par voie basse est significativement ($p < 0,05$) supérieur à celui des enfants nés par césarienne. Il en est de même à sept jours post-partum ($p < 0,01$).</p> <p>b) Non applicable</p> <p>c) Non applicable</p>	Oui
Autres analyses	17	<p>En regard de la Figure 4, les auteurs ont cherché à analyser l'évolution du taux de chaque espèce bactérienne en fonction du temps pour quatre nouveau-nés de l'étude (trois nés par voie basse, un né par césarienne).</p>	Oui
Discussion			
Résultats clés	18	<p>Pour un certain nombre de bactéries spécifiques, cette étude confirme l'existence d'une transmission verticale entre la mère et l'enfant lors d'accouchement voie basse.</p>	Oui

		<p>D'autre part, la transmission monophylétique verticale du genre bactérien étudié ne se retrouve dans aucune des cinq dyades d'accouchement par césarienne.</p> <p>Ainsi, les auteurs affirment que la transmission verticale n'est retrouvée que dans les accouchements par voie basse. Le mode d'accouchement influencerait donc la transmission bactérienne de la mère vers l'enfant via le passage par le tractus vaginal.</p> <p>En outre, le nombre total de <i>Bifidobacterium</i> est plus faible à trois et sept jours chez les enfants nés par césarienne.</p> <p>Les auteurs posent également l'hypothèse que la colonisation bactérienne mettrait plus de temps à s'installer chez les enfants nés par césarienne. De plus, le nombre de <i>Bifidobacterium</i> augmente les premiers jours chez les enfants nés par voie basse ce qui suggère une corrélation avec la transmission mère-enfant.</p> <p>Ainsi, les auteurs pensent que les résultats obtenus vont dans le sens d'un impact du mode d'accouchement sur la colonisation bactérienne du tractus digestif.</p> <p>Enfin, les résultats permettent aux auteurs d'émettre l'hypothèse que chaque famille aurait sa propre flore bactérienne qui se transmettrait ainsi verticalement de génération en génération.</p>	
Limitations	19	<p>Les auteurs voient le manque de connaissance sur le lien entre la composition des flores bactériennes vaginales et intestinales comme une limitation à leur compréhension du phénomène étudié.</p> <p>Les auteurs évoquent aussi d'autres facteurs qui pourraient influencer la transmission bactérienne, comme l'environnement hospitalier, l'alimentation et l'aspect génétique.</p> <p>De plus, le fait de ne pas avoir d'informations sur la composition bactérienne du lait maternel est également un frein à l'interprétation de ces résultats.</p> <p>Ils mentionnent également la difficulté pour eux d'analyser l'éventuelle transmission du <i>Bifidobacterium breve</i> car la prévalence de cette espèce est très faible chez les mères.</p>	Oui

Interprétation	20	En conclusion, la transmission bactérienne entre la mère et l'enfant serait dépendante de la voie d'accouchement. Cependant, ces résultats sont amenés avec prudence. Les auteurs suggèrent que des études ultérieures, avec de nouvelles techniques d'analyse, seraient nécessaires pour étayer leurs résultats.	Oui
« Généralisabilité »	21	Les auteurs ne discutent pas dans l'article la généralisabilité des résultats. Nous pensons que la question se pose pour cette étude car nous n'avons que peu d'informations sur l'échantillon étudié et ne pouvons donc pas évaluer sa représentativité par rapport à la population générale, d'autant plus que la taille de l'échantillon est restreinte.	Moyen
Autre information			
Financement	22	Cette étude est financée par Yakult Honsha European Research Center for Microbiology ESV et Danone Research Aucun conflit d'intérêt n'est mentionné par les auteurs.	Oui

Ethique		Les participants ont tous signé un consentement écrit pour participer à cette étude et celle-ci a été validée par un comité éthique.	Oui
Satisfaction		La satisfaction des participants ne semblent pas avoir été recueillie.	Non

ANNEXE XI : Analyse critique de l'article 7

« Bacterial community structure associated with elective cesarean section versus vaginal delivery in Chinese newborns »

Items Analysés	N°	Commentaires	Oui/ Non/ Moyen
Titre et résumé	1	<p>a) Le type d'étude est clairement mentionné dans l'abstract « a cross sectional study » c'est à dire une étude transversale.</p> <p>b) Le résumé présente l'étude : il explique que deux prélèvements sont réalisés respectivement à deux et quatre jours de vie sur un échantillon de 25 enfants nés par voie basse et 16 nés par césarienne. Le résumé est clair et présente toutes les étapes de cette étude.</p>	Oui
Introduction			
Contexte/ justification	2	<p>L'introduction pose le contexte de l'étude en faisant le point sur les connaissances acquises grâce aux études antérieures et sur l'augmentation des taux des césariennes dans le monde.</p> <p>Se basant sur les études antérieures, les auteurs affirment que l'impact de l'accouchement par césarienne sur l'apparition de pathologies telles que l'asthme et les allergies a déjà été montré ainsi que l'impact sur la constitution du système immunitaire. Ainsi, les auteurs montrent que l'établissement du microbiote intestinal pourrait avoir des répercussions majeures sur la santé à plus ou moins long terme. Cependant, ces études susmentionnées datent déjà de 2003, 2005 et 2007. Les techniques utilisées alors n'étant pas les mêmes qu'aujourd'hui, les résultats montraient des différences significatives mais ne permettaient d'étudier que les types de bactéries pouvant se développer en milieu de culture.</p>	Oui

		<p>Les auteurs, conscients que les techniques de l'époque ainsi que le mode d'enrôlement des enfants et les modes de prélèvements pouvaient entraîner des biais dans les conclusions, légitiment cette étude par l'utilisation de nouvelles techniques de pointe (séquençage d'ARN et PCR) pour étudier de manière plus approfondie ces différences si elles existent. Ainsi, les auteurs vont combiner l'utilisation de plusieurs nouvelles méthodes pour décrire l'influence de la voie d'accouchement sur la diversité du microbiote intestinal chez les bébés chinois nés à terme.</p>	
Objectifs	3	<p>L'objectif de cette étude découle de la contextualisation et est donc de combiner l'utilisation de plusieurs nouvelles méthodes pour décrire l'influence de la voie d'accouchement sur la diversité du microbiote intestinal chez les bébés chinois à terme.</p> <p>L'hypothèse n'est pas clairement écrite par les auteurs, à priori elle serait que la voie d'accouchement a un impact majeur sur la constitution du microbiote intestinal de l'enfant né à terme.</p>	Moyen
Méthodes			
Conception de l'étude	4	<p>Les éléments clefs de l'étude sont développés en début de document. En effet, la provenance de l'échantillon est clairement annoncée ainsi que les critères d'inclusion et d'exclusion.</p>	Oui
Contexte	5	<p>Le contexte de l'étude est clairement posé. Les participants sont des nouveau-nés à terme nés dans la maternité de Chongqing Medical University, Children Hospital et le Child Care Center Service en Chine.</p> <p>Aucune date d'enrôlement des participants n'est mentionnée et le contexte de recrutement n'est pas précisé (pendant la grossesse, à l'accouchement, lors d'une consultation, par des annonces de journaux)</p> <p>Le recueil des données a eu lieu à deux et quatre jours de vie.</p>	Moyen

Population	6	<p>Les enfants recrutés sont chinois, nés à terme par voie basse ou par césarienne électorive pour raisons personnelles ayant reçu un traitement par flucloxacilline avant l'intervention. Les enfants sélectionnés sont des enfants nés au Children Hospital, Chongqing Medical University ou au Child Care Service Center. Il n'y a pas d'autres critères d'inclusion clairement spécifiés.</p> <p>Des critères d'exclusion sont en revanche mentionnés : prématurité, enfants présentant des signes d'infection, enfants ayant eu une antibiothérapie, et enfants avec anomalies anatomiques ou physiologiques du système digestif.</p> <p>La méthode de sélection des participants n'est pas clairement énoncée. L'échantillon est issu du Children Hospital, Chongqing mais nous ne savons pas à quel moment de la grossesse, de l'accouchement ou du post-partum les participants sont sélectionnés.</p>	Moyen
Variables	7	<p>Les variables sont clairement énoncées dans le texte de l'étude.</p> <p>Le microbiote intestinal est la variable principale de cette étude et sa diversité est analysée par différents index :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Shannon index - Shannon evenness - Simpson index - Dice index (%) - Diversity (Bands) <p>Les auteurs ont cherché à mettre en évidence la présence de certaines bactéries du microbiote intestinal : <i>Bacteroides</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Staphylococcus</i>, <i>Streptococcus</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Clostridium</i>, <i>Lactobacillus</i>, <i>Enterococcus</i>, <i>Bifidobacterium longum</i>, <i>Veillonella</i>, <i>Neisseria mucosa</i>.</p> <p>Les variables d'ajustement sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le sexe en nombre 	Oui

		<ul style="list-style-type: none"> - âge gestationnel en jour et moyenne - taille en cm et moyenne - circonférence crânienne en cm et moyenne - poids de naissance en g et moyenne - mode d'alimentation mixte en nombre <p>Le mode d'accouchement est le facteur d'influence pris en compte dans les analyses catégorisé en deux groupes : accouchement par voie basse et césarienne élective.</p>	
Sources de données/mesures	8	<p>Les sources de recueil des différentes variables qui concernent les données sur l'âge gestationnel, l'alimentation, la taille, le périmètre crânien, le sexe, et le poids de naissance ne sont pas clairement énoncées : on ne sait pas s'il s'agit d'un questionnaire donné aux parents ou d'une consultation des registres de l'hôpital.</p> <p>La diversité bactérienne a, elle, été analysée par des prélèvements de selles réalisés à deux et quatre jours et conservés à -80°C jusqu'à l'analyse. Puis les échantillons ont été analysés par séquençage d'ADN, une amplification par PCR et une technique d'électrophorèse afin d'identifier la présence et de quantifier les différentes genres de bactéries (<i>Bacteroides</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Staphylococcus</i>, <i>Streptococcus</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Clostridium</i>, <i>Lactobacillus</i>, <i>Enterococcus</i>, <i>Bifidobacterium longum</i>, <i>Veillonella</i>, <i>Neisseria mucosa</i>). La technique de séquençage est décrite, différentes étapes sont développées, les logiciels utilisés sont cités. En revanche, nous ne savons pas qui les a réalisés et où cela a été fait.</p>	Moyen
Biais	9	<p>Les auteurs ont tenu compte du biais potentiel lié à l'impact environnemental en excluant les enfants ayant quitté l'hôpital avant les prélèvements. Aucun autre biais n'est explicité.</p>	Moyen
Taille de l'étude	10	<p>La taille de l'échantillon n'est pas justifiée par les auteurs. On ne sait pas pourquoi l'étude porte sur 41 enfants. Il y a 25 enfants nés par voie basse et 16 nés par césarienne.</p>	Non

Variables quantitatives	11	<p>Concernant les variables cliniques, les auteurs ont comparé le groupe des voies basses et des césariennes afin de vérifier l'homogénéité des groupes.</p> <p>Les auteurs ont mis en lien la diversité du microbiote intestinal et la présence d'espèces bactériennes avec le mode d'accouchement.</p>	Oui
Analyses statistiques	12	<p>a) Les tests statistiques utilisés pour l'analyse des résultats de l'étude sont clairement énoncés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>t</i> test pour l'étude des caractéristiques et de la diversité des populations bactériennes - Fisher exact test pour l'étude de la prévalence bactérienne selon la voie d'accouchement - Kolmogorov-Smirnov test et test paramétrique pour les études de distribution. <p>b) Les auteurs ont séparés en deux groupes les naissances par voie basse et par césarienne.</p> <p>c) Aucune information concernant les manquantes n'est précisé par les auteurs.</p> <p>d) Non applicable</p> <p>e) Non applicable</p>	Moyen
Résultats			
Population	13	<p>a) Quarante-et-un ($N=41$) enfants ont été recrutés (25 nés par voie basse et 16 nés par césarienne), 41 échantillons de selles ont été collectés (20 enfants nés par voie basse, 14 à J2 et 6 à J4, et 21 enfants nés par césarienne, 11 à J2 et 10 à J4).</p> <p>Il semble y avoir des incohérences dans le calcul de l'échantillon et des groupes.</p> <p>Nous ne retrouvons pas dans cette étude d'informations sur le nombre d'individus potentiellement éligibles, examinés pour éligibilité, confirmés éligibles.</p>	Moyen

		<p>b) Les auteurs évoquent que certains participants n'ont pas été enrôlés s'ils ont quittés l'hôpital avant les prélèvements.</p> <p>c) Il n'y a pas de diagramme de flux</p>	
Données descriptives	14	<p>a) Aucune information concernant les données démographiques n'est précisée dans cette étude. La table I relève les critères cliniques de la population en prenant en compte les variables d'ajustement.</p> <p>b) Concernant les variables d'ajustement on ne sait pas si des données étaient manquantes car les résultats sont exprimés en moyenne.</p>	Moyen
Données Obtenues	15	Dans cette étude il n'y a que deux prélèvements effectués et les indicateurs mesurés sont la diversité des populations bactériennes, leur prévalence ainsi que leur distribution.	Oui
Principaux résultats	16	<p>a) Les auteurs mentionnent qu'il n'y a pas de différences significatives dans la diversité bactérienne entre les enfants nés par voie basse et ceux nés par césarienne.</p> <p>Il n'y a pas de réajustement des résultats pour les variables d'ajustement.</p> <p>Il existe des différences significatives concernant la prévalence de certaines bactéries. Les <i>Bactéroides</i> et <i>Escherichia coli</i> sont plus fréquemment rencontrées à J2 chez les enfants nés par voie basse ($p < 0,05$). Le <i>Staphilloccoccus</i> est significativement ($p < 0,001$) plus présent à J2 chez les enfants nés par césarienne. <i>Enterobacter</i> et <i>Clostridium</i> sont également plus présent à J2 chez les enfants nés par césarienne ($p < 0,01$). A J4, les <i>Bacteroides</i> sont toujours plus présents chez les enfants nés par voie basse ($p < 0,05$), tout comme les <i>Bifidobacterium longum</i> ($p < 0,01$). <i>Streptococcus</i> et <i>Clostridium</i> sont plus fréquemment rencontrés à J4 chez les enfants nés par césarienne ($p < 0,05$). Certaines bactéries sont retrouvées uniquement à J2 et pas à J4 et inversement.</p> <p>b) Non applicable</p>	Oui

		c) Non applicable	
Autres analyses	17	Les auteurs mentionnent une analyse de la colonisation bactérienne des enfants nés par voie basse et de celle de ceux nés par césarienne pour étudier la constitution bactérienne de chaque groupe individuellement. Cependant, cette analyse n'est pas développée dans l'article. Les auteurs mentionnent dans le texte que la population bactérienne est similaire à 60% dans chacun des groupes voie basse et césarienne. Les deux groupes ont seulement 29% de similitude.	Moyen
Discussion			
Résultats clés	18	<p>L'étude montrerait que la voie d'accouchement n'a que peu d'impact sur la diversité bactérienne au niveau intestinal. Néanmoins, nous ne sommes pas certaines de la fiabilité des analyses statistiques.</p> <p>Un impact sur la prévalence des bactéries qui constituent le microbiote intestinal ressort dans cette étude. A J2, les enfants nés par voie basse sont davantage colonisés par <i>Escherichia coli</i> et <i>Bacteroides</i> alors que ceux nés par césarienne sont davantage colonisés par <i>Staphylococcus</i>, <i>Clostridium</i>, et <i>Enterobacter</i>. Et à J4 les enfants nés par voie vaginale sont plus colonisés par <i>Bifidobacterium</i> et <i>Bacteroides</i>, alors que les enfants nés par césarienne sont colonisés par <i>Clostridium</i> et <i>Streptococcus</i>.</p>	Oui
Limitations	19	<p>Une limite exprimée par les auteurs est que la technique utilisée dans cette étude permet uniquement de mettre en évidence le profil du microbiote dominant et non pas d'établir une "cartographie" complète de ce microbiote ce qui, selon eux, peut être une limite à la généralisabilité des résultats et peut expliquer une différence entre leurs résultats et ceux d'autres études.</p> <p>Les auteurs évoquent plusieurs facteurs qui pourraient également influencer la composition du microbiote, comme la défécation maternelle lors de l'accouchement, l'environnement hospitalier pour les enfants nés par césarienne et le type</p>	Oui

		<p>d'alimentation puisque dans cette étude tous les enfants reçoivent une alimentation mixte.</p> <p>Les auteurs font également part de difficultés dans la collecte des échantillons de selles liés aux différences de durée de séjour à la maternité en fonction de la voie d'accouchement (deux jours pour les voies basse et 3-4 jours pour les césariennes). En ce sens les auteurs reconnaissent que leur échantillon est restreint.</p>	
Interprétation	20	<p>Les résultats de cette étude tendent à montrer l'absence de différence au niveau de la diversité bactérienne intestinale entre les nouveau-nés nés par voie basse et ceux nés par césarienne. En revanche, la différence se situerait au niveau du type de bactérie prédominante dans le microbiote de l'une et l'autre des populations.</p>	Oui
« Généralisabilité »	21	<p>La généralisabilité des résultats de cette étude est clairement discutée par les auteurs en regard des techniques utilisées de la taille de l'échantillon. Les auteurs précisent qu'il s'agit donc d'une étude préliminaire et que d'autres études avec un échantillon plus grand et d'autres techniques de séquençage seraient nécessaires afin de confirmer ces résultats.</p>	Oui
Autre information			
Financement	22	<p>The National Natural Science Foundation of China</p> <p>Les auteurs relèvent l'absence de conflit d'intérêts.</p>	Oui

Ethique		<p>Cette étude a été approuvée par l' « institutional review board of the Children's Hospital », Chongqing Medical University.</p> <p>Le consentement écrit des parents ou des représentants légaux a été obtenu.</p>	Oui
Satisfaction		<p>L'article ne fait pas mention du recueil de la satisfaction des participants.</p>	Non

ANNEXE XII : Analyse critique de l'article 8

« Association of cesarean delivery and formula supplementation with the intestinal microbiome of 6-Week-Old infants »

Items Analysés	N°	Commentaires	Oui/ Non/ Moyen
Titre et résumé	1	<p>a) Le type d'étude n'est pas mentionné dans le titre mais est annoncé dans l'abstract : il s'agit d'une étude prospective observationnelle.</p> <p>b) Le résumé est structuré et donne une information claire de ce qui a été fait dans l'étude ainsi que les résultats clefs.</p>	Oui
Introduction			
Contexte/ justification	2	<p>L'étude part du développement des connaissances autour du microbiote adulte et de son impact pour la santé ainsi que du contraste avec le peu de connaissances autour du microbiote des nouveau-nés malgré un possible impact sur la santé à long terme. Les auteurs évoquent le fait que quelques études ont commencé à voir le jour autour de ce sujet mais elles sont encore limitées au niveau de leur taille d'échantillon. Ainsi, elles ont pu mettre en lien le mode d'accouchement et d'alimentation avec l'établissement du microbiote. Les auteurs font le constat que la césarienne a été corrélée avec un risque augmenté d'apparition d'asthme, d'obésité, d'infection, de troubles métaboliques et de diabète. Le mécanisme de cette transmission microbienne et de l'établissement du microbiote n'est pas encore bien compris mais les études tendent à prouver l'existence d'une transmission verticale de la mère à l'enfant lors du passage dans les voies vaginales. De même, les auteurs font le lien avec l'allaitement maternel qui selon les études antérieures jouerait un rôle fondamental dans l'établissement du microbiote. Cependant, les auteurs constatent que peu d'études analysent le mode d'accouchement et le type d'alimentation en</p>	Oui

		ajustant l'un à l'autre dans leurs résultats. De même peu prennent en compte le mode d'alimentation mixte. Partant de ces constats, les auteurs justifient la nécessité de leur étude	
Objectifs	3	L'objectif est clairement défini par les auteurs: évaluer l'association relative du mode d'accouchement et d'alimentation sur la composition du microbiote intestinal à six semaines de vie.	Oui
Méthodes			
Conception de l'étude	4	Dès le début de l'étude, les auteurs justifient l'intérêt de leur travail en s'appuyant sur de nombreuses références. Ils présentent rapidement et clairement leurs objectifs et la méthode. Les résultats principaux et la conclusion de cette étude sont également présentés. Un prélèvement de selles est réalisé à six semaines de vie pour en analyser le microbiote. La méthode de prélèvement des échantillons n'est pas clairement expliquée: nous ne savons pas qui prélève ni où exactement. En revanche, les modes de conservation et d'analyse par séquençage d'ADN sont très bien décrits.	Oui
Contexte	5	Il n'y a que très peu d'éléments concernant la présentation du contexte de l'étude. Nous savons qu'elle se déroule aux Etats-Unis et que l'échantillon provient d'une étude de cohorte du New Hampshire. Nous n'avons pas de dates d'enrôlement des participants ni de dates de recueil de données ou de suivi.	Moyen
Population	6	La population a été recrutée au sein d'une cohorte « New Hampshire Birth Cohort Study » à 24-28 semaines de grossesse dans une clinique prénatale. Les critères d'éligibilités sont précisés: - femmes de 18 à 45 ans - enfants nés à terme au-delà de 37 semaines de grossesse	Oui

		Un critère d'exclusion est mentionné: les enfants ayant reçu un traitement antibiotique.	
Variables	7	<p>Les variables prises en compte dans les analyses sont:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mode d'accouchement (accouchement voie basse, césarienne) - Type d'alimentation (allaitement maternel exclusif, allaitement artificiel exclusif, mixte) - Espèces et genres de bactéries. <p>Des variables d'ajustement sont mentionnées:</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge gestationnel - sexe - poids de naissance - âge d'introduction du lait artificiel pour les enfants allaités mixte. 	Oui
Sources de données/mesures	8	<p>Le mode d'accouchement est connu grâce à la consultation des archives médicales. Le mode d'alimentation principal au moment des prélèvements est connu grâce à un questionnaire téléphonique détaillé et un journal laissé aux mères 48h avant le prélèvement quand cela était possible. La prise de traitement est évaluée par questionnaire décrit dans le texte.</p> <p>L'échantillon de selles est prélevé à six semaines de vie au moment de la visite post-partum.</p> <p>Le microbiote est analysé grâce un séquençage d'ADN dont les détails figurent dans un supplément de l'étude.</p>	Oui
Biais	9	<p>Les auteurs ont calculé l'association entre le mode d'accouchement et le mode d'alimentation pour permettre d'éliminer un biais potentiel entre ces deux variables. Par ailleurs, ils ont réalisé des ajustements à leurs résultats. Les auteurs ont transmis aux mères des carnets à remplir sur l'alimentation dans les 48h précédent le prélèvement pour éviter les biais en cas de changement de statut.</p>	Oui

Taille de l'étude	10	Le calcul de la taille d'échantillon n'est pas précisé et le nombre de sujets inclus n'est pas justifié.	Non
Variables quantitatives	11	<p>Les auteurs ont tout d'abord déterminé la proportion de chaque espèce bactérienne sur la population globale de l'étude. Ils ont également établi ces mêmes proportions pour chaque variable du mode d'accouchement et du type d'alimentation.</p> <p>Les auteurs ont cherché à mettre en lien la composition du microbiote avec le mode d'accouchement et le type d'alimentation en ajustant leurs résultats par rapport à l'une ou l'autre des variables.</p>	Oui
Analyses statistiques	12	<p>a) Les tests statistiques réalisés sont les suivants et sont développés dans les suppléments (non accessibles):</p> <ul style="list-style-type: none"> - test exact de Fisher pour calculer des associations entre variables qualitatives. - la valeur p - la valeur q pour préciser la significativité après ajustement. <p>b) Non applicable</p> <p>c) Il ne semble pas y avoir de données manquantes.</p> <p>d) Non applicable</p> <p>e) Les auteurs ont également ajusté leurs analyses en rapport avec le type d'allaitement. Les enfants ayant une alimentation mixte ont reçu un allaitement maternel les deux premières semaines de vie, à l'exception de deux enfants. Un calcul ajusté a été réalisé après exclusion de ces deux enfants.</p>	Oui
Résultats			
Population	13	a) Cette étude comprend 102 enfants, dont 70 nés par voie basse et 32 par césarienne. Sur cette population, 70 sont exclusivement allaités, six reçoivent une alimentation artificielle exclusive et 26 ont une alimentation mixte. Tous ces	Oui

		<p>enfants semblent avoir été complètement suivis sans exclusion en cours d'étude.</p> <p>b) Non applicable</p> <p>c) Il n'y a pas de diagramme de flux présenté dans cet article.</p>	
Données descriptives	14	<p>a) Les données sociodémographiques n'apparaissent pas.</p> <p>b) Il ne semble pas y avoir de sujets inclus avec des données manquantes.</p>	Oui
Données Obtenues	15	<p>Un seul évènement est mesuré lors du prélèvement de selles à six semaines de vie pour évaluer diversité richesse et prévalence des bactéries.</p>	Oui
Principaux résultats	16	<p>Les bactéries dominantes retrouvées lors du séquençage sont : <i>Bacteroides</i>, <i>Bifidobacterium</i>, <i>Streptococcus</i>, <i>Clostridium</i>, <i>Enterococcus</i>, <i>Blautia</i>, <i>Veillonella</i>, <i>Lactobacillus</i>, <i>Staphylococcus</i>, et <i>Planococcus</i>.</p> <p>Il n'y a pas d'association significative entre le mode d'accouchement et le mode d'alimentation, les résultats sont présents dans les suppléments.</p> <p>Il y a une correspondance significative entre le mode d'accouchement et la composition du microbiote après ajustement du type d'alimentation ($p < 0,001$; $q < 0,001$).</p> <p>Le type d'alimentation est significativement corrélé à la composition du microbiote ($p = 0,01$; $q < 0,001$).</p> <p>En comparant les trois modes d'alimentation, il est constaté que l'allaitement exclusif était associé à un microbiote significativement distinct de celui présent chez les enfants recevant du lait artificiel ($p = 0,04$; $q = 0,05$) ou en allaitement mixte ($p = 0,02$; $q = 0,04$). Il n'y a pas de différence significative dans la composition du microbiote des enfants recevant un allaitement mixte et ceux recevant exclusivement un allaitement artificiel.</p>	Oui

		<p>L'allaitement maternel est associé à une diminution de l'abondance des <i>Lactococcus</i> en comparaison avec un allaitement artificiel exclusif ($p<0,001$; $q=0,002$).</p> <p>En comparaison avec la césarienne, l'accouchement par voie basse est associé avec une augmentation de l'abondance des <i>Bacteroides</i> ($p<0,01$; $q=0,02$) et des <i>Pectobacterium</i> ($p=0,001$; $q=0,02$). Il est également associé à une diminution de l'abondance des <i>Staphylococcus</i> ($p=0,001$; $q=0,02$), des <i>Rothia</i> ($p=0,006$; $q=0,07$), et des <i>Propionibacterium</i> ($p=0,01$; $q=0,009$) après ajustement du type d'alimentation.</p>	
Autres analyses	17	<p>L'analyse de sensibilité excluant les deux enfants recevant une alimentation mixte mais n'ayant pas été allaités les deux premières semaines de vie, ne retrouve pas de différences avec les résultats principaux. Les résultats de cette analyse ne sont pas montrés.</p>	Oui
Discussion			
Résultats clés	18	<p>Les auteurs mentionnent qu'ils ont trouvé une association entre le mode d'accouchement et la composition du microbiote à six semaines de vie après ajustement du mode d'alimentation. Une association entre le type d'alimentation et la composition du microbiote est également mise en évidence, et ce même après ajustement pour le mode d'accouchement.</p> <p>Les enfants nourris au lait artificiel ont une composition microbienne semblable à ceux ayant une alimentation mixte. La composition du microbiote diffère pour une bactérie seulement entre les enfants allaités et ceux recevant une alimentation artificielle ou mixte.</p>	Oui
Limitations	19	<p>Les auteurs mentionnent que la taille de leur échantillon peut potentiellement limiter leurs analyses statistiques.</p> <p>Ils mentionnent également que, bien qu'ils aient classé les modes d'alimentation en trois catégories, ils n'ont pas pris en considération le moment d'introduction du lait artificiel pour les enfants en allaitement mixte. Par conséquent, celui-ci a pu être</p>	Oui

		<p>initié dès les premiers jours de vie ou la veille du prélèvement. Cet élément est considéré par les auteurs comme un biais potentiel et une limite à leur étude. Une autre limite à noter est l'impossibilité d'accéder au supplément malgré contact avec le journal.</p>	
Interprétation	20	<p>Le mode d'accouchement et le type d'alimentation ont une influence sur la composition du microbiote. Néanmoins, les auteurs amènent ces résultats avec prudence et annoncent d'eux-mêmes les limites, les biais et les obstacles à la généralisabilité des résultats.</p> <p>Par ailleurs, les auteurs se basent sur les résultats trouvés pour amener des pistes pour la pratique professionnelle. Ces nouvelles connaissances seraient un argument en faveur de la promotion de l'allaitement maternel exclusif et des banques de lait maternel afin de pouvoir suppléer les enfants en ayant besoin avec du lait maternel au lieu du lait artificiel.</p>	Oui
« Généralisabilité »	21	<p>Les auteurs discutent clairement la généralisabilité par le fait que les participants ont tous été tirés d'une cohorte et qu'il n'y a eu qu'un seul prélèvement par participant.</p> <p>De plus, d'après les auteurs, bien qu'il s'agisse de l'une des plus grandes études examinant les facteurs qui influencent le microbiote infantile, la taille d'échantillon de 102 enfants limite les possibilités d'analyses statistiques et empêche la possibilité de réaliser une analyse stratifiée pour identifier toutes les interactions entre le mode d'accouchement et les méthodes d'alimentation.</p>	Moyen
Autre information			
Financement	22	<p>Cette étude a été financée par le "National Institutes of Health" et le "US Environmental Protection Agency"</p> <p>Il est précisé que les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt.</p>	Oui

Ethique		L'étude a été approuvée par un comité éthique et le consentement écrit des parents a été récolté.	Oui
Satisfaction		La satisfaction des participants ne semble pas avoir été recueillie.	Non

ANNEXE XIII : Analyse critique de l'article 9

« Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: A prospective cohort study »

Items Analysés	N°	Commentaires	Oui/ Non/ Moyen
Titre et résumé	1	<p>a) Le type d'étude est mentionné dans le titre mais également dans le résumé. Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, les auteurs font référence au nom de la cohorte (CHILD).</p> <p>b) Le résumé est très bien structuré. Il est clair et concis, les informations essentielles sont reprises, les objectifs de l'étude, le contexte, la méthode ainsi que les résultats principaux sont mentionnés. Il contient également des mots clés permettant de retrouver l'article dans les bases de données.</p>	Oui
Introduction			
Contexte/ justification	2	<p>Les auteurs font un état des lieux des pratiques et guidelines actuels concernant l'utilisation des antibiotiques pendant la période périnatale, notamment concernant la prophylaxie en cas de portage de <i>Streptocoque B</i> et dans les cas de césariennes et distinguent les pratiques de différents pays, notamment en Norvège et au Danemark où ces protocoles ne sont pas systématiques. L'introduction débouche ensuite sur les conséquences et les risques pour le nouveau-né à long terme de l'exposition aux antibiotiques en se basant sur des résultats d'études antérieures. Ces antibioprofylaxies seraient responsables de l'apparition de résistances aux antibiotiques. Les auteurs mentionnent le lien entre l'utilisation des antibiotiques pendant la période périnatale et l'apparition de maladies telles que l'obésité, l'asthme et les allergies, ces désordres étant potentiellement liés à des perturbations du microbiote intestinal pendant les premières années de vie.</p>	Oui

		<p>Les auteurs abordent les études déjà réalisées sur le sujet et amènent aussi l'idée qu'aucune étude n'a évalué l'impact des antibiotiques intra-partum sur le microbiote intestinal de l'enfant au-delà des premiers mois de vie. Ceci permet ainsi de valider la légitimité de l'étude.</p> <p>L'introduction est appuyée par 21 références, la plus ancienne datant de 2006.</p>	
Objectifs	3	<p>L'objectif de l'étude est clairement défini : déterminer l'impact de l'exposition aux antibiotiques intra-partum sur le microbiote intestinal de l'enfant.</p> <p>Un objectif secondaire est également mentionné : évaluer le rôle de l'allaitement sur la correction des désordres du microbiote intestinal de l'enfant induits par les antibiotiques.</p> <p>Aucune hypothèse n'est amenée par les auteurs.</p>	Oui
Méthodes			
Conception de l'étude	4	Les éléments clés de la conception de l'étude sont mentionnés dans l'abstract. Le type d'étude est cité dès le début de l'article.	Oui
Contexte	5	Le contexte est décrit. Le recrutement a lieu au Canada au deuxième trimestre de grossesse dans les centres d'échographies entre juin 2009 et janvier 2011. Les mères et enfants ont été suivis jusqu'à 12 mois post-partum.	Oui
Population	6	<p>a) Pour cette étude, ont été sélectionnés les 198 premiers enfants dont les échantillons de selles étaient valides. Les critères d'éligibilité ne sont pas décrits dans l'article mais l'auteur fait référence et renvoie au site internet de la cohorte CHILD, ce qui implique pour le lecteur de faire des recherches supplémentaires pour avoir les informations concernant les critères d'inclusion et d'exclusion. Les auteurs précisent que cet échantillon n'est qu'une partie de la cohorte.</p> <p>b) quatre groupes ont été déterminés et les enfants ont été assignés à l'un des groupes :</p>	Oui

		<ul style="list-style-type: none"> - Accouchement voie basse sans antibiothérapie (<i>n</i>= 113) - Accouchement voie basse avec antibiothérapie (<i>n</i>= 42) - Césarienne électorive avec antibiothérapie (<i>n</i>= 18) - Césarienne en urgence avec antibiothérapie (<i>n</i>= 25) 	
Variables	7	<p>Les variables prises en compte et mentionnées dans l'étude sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'exposition maternelle aux antibiotiques pendant le travail - Le mode d'accouchement (voie basse, césarienne électorive, césarienne en urgence) - La durée de l'allaitement (jamais, < 3 mois, 3-6 mois, 6-12 mois et >12 mois) et son statut à trois et six mois de vie (aucun, partiel, exclusif) <p>Dans les suppléments de l'étude (Table S2) nous pouvons constater que d'autres variables ont été prises en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Âge maternel - Âge gestationnel - Poids de naissance - Âge au moment des prélèvements - L'exposition aux antibiotiques pour le nouveau-né (périnatal jusqu'à 48h, et postnatal jusqu'à un an) - L'administration d'antibiotiques à la mère en post-partum (avant trois mois post-partum, avant un an post-partum) - Sexe - L'apport d'aliments solides à six mois de vie - Caractéristiques du travail (travail spontané, RPM) <p>Concernant le microbiote, il est déterminé selon un séquençage ADN:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diversité 	Oui

		<ul style="list-style-type: none"> - Richesse - Abondance des bactéries. 	
Sources de données/mesures	8	<p>Le mode d'accouchement et l'administration d'antibiotiques ont été recensés via les registres de l'hôpital. Les césariennes dites en urgence ont été qualifiées comme tel par les gynécologues-obstétriciens et prenaient en compte des césariennes avant ou pendant travail.</p> <p>Les données concernant l'alimentation de l'enfant et la prise d'antibiotiques ont été collectées par des questionnaires à 3, 6 et 12 mois, complétés par les parents mais également par consultation des logiciels de prescription. Nous n'avons pas accès aux questionnaires et nous ne connaissons pas le type de questions (ouvertes, fermées, à choix multiples,...).</p> <p>Le microbiote intestinal a été analysé dans des échantillons de selles prélevées à trois mois de vie (à domicile) et à 12 mois (lors d'une visite médicale).</p>	Oui
Biais	9	Aucune mesure n'est détaillée pour pallier aux biais éventuels.	Non
Taille de l'étude	10	Les auteurs précisent que la taille d'échantillon est suffisante et que 18 enfants seraient nécessaires dans le groupe césarienne pour détecter une différence dans l'abondance des <i>Bacteroides</i> entre les enfants nés par césarienne et ceux nés par voie basse. Ils mentionnent également une étude pilote réalisée en amont.	Oui
Variables quantitatives	11	<p>Les analyses des corrélations entre les variables sont multiples et très détaillées. La richesse et la diversité du microbiote à trois mois et un an ont été mises en lien avec le mode d'accouchement et le statut de l'allaitement. A un an, des liens ont également été faits avec le statut de l'allaitement à six mois et la durée de l'allaitement.</p> <p>L'abondance des <i>Bacteroidaceae</i> et des <i>Clostridiales</i> à un an a été mise en lien avec le mode d'accouchement sous forme de deux groupes: les enfants exclusivement allaités à trois mois et les enfants non exclusivement allaités à trois mois.</p>	Oui

		L'abondance des bactéries dominantes a été mise en lien avec le mode d'accouchement à trois mois et un an. Par ailleurs, pour chaque groupe ayant reçu des antibiotiques, en comparaison au groupe n'en ayant pas reçu, les 10 bactéries dont les différences en matière d'abondance sont les plus significatives à trois mois et un an ont été analysées (Table 3).	
Analyses statistiques	12	<p>a) Les analyses statistiques sont décrites. De nombreux tests sont utilisés et sont tous mentionnés.</p> <p>Les auteurs ont notamment utilisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - χ^2- test - test de kruskal-wallis - test de Dunn's post - test de corrélation de Spearman - test de régression linéaire <p>b) Une analyse stratifiée a été réalisée par rapport au statut de l'allaitement, afin d'évaluer son potentiel effet. Les associations antibiotiques/microbiote les plus significatives ont été testées séparément pour les enfants allaités et ceux non allaités.</p> <p>c) Les auteurs ne donnent pas de précisions concernant les données manquantes. Nous pouvons néanmoins constater dans les tables que les nombres de données sont inférieures au nombre de participants, ce qui suggère que les données manquantes n'ont pas été traitées.</p> <p>d) Il n'est pas précisé comment ont été traités les éventuels perdus de vue et les enfants qui n'ont « fourni » qu'un seul échantillon de selles.</p> <p>e) Des analyses de sensibilité ont été réalisées en excluant les enfants qui ont reçus des antibiotiques pendant la période périnatale (<48h) et également les enfants qui n'ont jamais été allaités afin de limiter l'hétérogénéité du groupe "non allaité à trois mois".</p>	Oui
Résultats			

Population	13	<p>a) Il est mentionné le nombre total d'enfants inclus dans l'étude ($N=198$) ainsi que le nombre d'enfants dont les selles ont été collectées à trois mois de vie ($n=176$) et à 12 mois ($n=189$).</p> <p>b) Les raisons de non-participation ne sont pas précisées.</p> <p>c) Aucun diagramme de flux n'est présenté dans cette étude</p>	Moyen
Données descriptives	14	<p>a) Les caractéristiques de la population ne sont pas décrites dans l'article. Cependant, dans les suppléments figurent deux tableaux (Table S1 et Table S2) qui reprennent les caractéristiques de la population étudiée. Nous connaissons l'âge moyen des femmes, l'âge gestationnel moyen et le poids de naissance. Nous n'avons aucune autre information sociodémographique.</p> <p>b) Il n'est pas précisé le nombre de sujets inclus avec des données manquantes. Cependant, en explorant les différentes tables, les auteurs mentionnent le nombre de personnes ayant donné l'information.</p> <p>c) Les enfants recrutés pour cette étude ont été suivis sur une période d'un an et ont été vus à deux reprises : trois mois et un an. L'âge moyen des enfants à chacune de ces visites est mentionné dans la Table S2.</p>	Oui
Données Obtenues	15	<p>A trois mois et un an de vie, des échantillons de selles sont prélevés chez les enfants. Des analyses par séquençage d'ADN permettent de déterminer le type et l'abondance de bactéries présentes, et ainsi de déterminer la richesse et la diversité du microbiote intestinal.</p> <p>A trois mois et un an le statut de l'allaitement est relevé (aucun, partiel, exclusif).</p>	Oui
Principaux résultats	16	<p>a) A trois mois, la richesse du microbiote est significativement diminuée en cas d'accouchement voie basse sous antibioprofylaxie par rapport aux accouchements voie basse sans antibiotiques ($p=0,005$).</p>	Oui

	<p>A un an, le microbiote est significativement plus diversifié dans les cas de césariennes en urgence par rapport aux accouchements voie basse sans antibiotiques ($p < 0,001$).</p> <p>A trois mois, le microbiote est significativement plus diversifié ($p < 0,001$) et riche ($p = 0,003$) pour les enfants non-allaités. A un an, cette tendance s'inverse concernant la diversité ($p = 0,02$).</p> <p>La diversité à un an est significativement diminuée chez les enfants non allaités à 6 mois ($p = 0,003$). A un an, la diversité du microbiote est significativement diminuée chez les enfants n'ayant jamais été allaités ($p = 0,02$).</p> <p>A trois mois l'abondance des <i>Bacteroidetes</i> est significativement plus faible dans les trois groupes ayant reçus les antibiotiques en comparaison au groupe sans antibiotiques ($p < 0,05$). A contrario, l'abondance des <i>Firmicutes</i> et notamment des <i>Clostridiales</i> est significativement plus élevée chez les enfants nés par césarienne ($p < 0,005$). Ces différences persistent à un an uniquement pour les enfants nés par césarienne en urgence ($p < 0,001$).</p> <p>Les <i>Proteobacteria</i> sont significativement plus abondantes à trois mois et à un an chez les enfants nés par césarienne en urgence ($p < 0,005$).</p> <p>A trois mois de vie, les <i>Bacteroides</i> sont significativement diminuées, après ajustement, dans les césariennes électives ($p = 0,03$) et en urgence ($p < 0,001$) en comparaison aux accouchements voie basse sans antibiotiques. Au même moment, les <i>Enterococcus</i> et les <i>Veillonella</i> sont significativement augmentées dans les césariennes en urgence ($p < 0,001$), ainsi que les <i>Clostridium</i> et les <i>Atopobium</i> ($p = 0,04$).</p> <p>A un an de vie, ces différences persistent uniquement pour les <i>Bacteroides</i> qui sont significativement diminuées dans les césariennes en urgence ($p = 0,02$) en comparaison aux accouchements par voie basse et sans antibiotiques. Il n'y a pas de différences statistiquement significatives concernant les</p>	
--	---	--

		<p>bactéries susmentionnées entre les accouchements par voie basse sous antibiotiques et sans antibiotiques.</p> <p>Les enfants non allaités exclusivement à trois mois et nés par césarienne en urgence ont une abondance significativement plus élevée en <i>Clostridiales</i> à un an de vie ($p < 0,01$), et plus faible en <i>Bacteroidaceae</i> ($p < 0,01$) que les enfants nés par voie basse sans antibiotiques allaités et non allaités exclusivement.</p> <p>b) Non applicable</p> <p>c) Non applicable</p>	
Autres analyses	17	<p>L'auteur mentionne une analyse de sensibilité excluant les enfants n'ayant jamais été allaités. Les résultats de cette analyse n'apparaissent pas dans l'étude, mais les auteurs mentionnent que les résultats ne diffèrent pas de ceux trouvés dans l'analyse principale.</p>	Moyen
Discussion			
Résultats clés	18	<p>L'étude fait part d'altérations significatives dans la structure du microbiote intestinal à trois mois de vie pour les enfants dont les mères ont bénéficié d'antibiotiques intra-partum.</p> <p>Il résulte ainsi une réduction de la richesse du microbiote et une diminution des <i>Bacteroidetes</i>. A l'inverse, il y a une relative abondance des bactéries de la famille des <i>Firmicutes</i> (<i>Clostridium</i> et <i>Enterococcus</i>) pour les césariennes.</p> <p>Les effets des antibiotiques persistent à un an chez les enfants nés par césarienne qui n'ont pas été exclusivement allaités les trois premiers mois de vie au moins.</p>	Oui
Limitations	19	<p>Les auteurs font part des limites de l'étude. Ils mentionnent notamment le point fort de la technique de séquençage d'ADN mais qui pourrait en contrepartie sous-estimer l'abondance de certaines bactéries, telles que les <i>Bifidobacterium</i>. Ils mentionnent également que les conclusions à un an de vie n'ont pas été ajustées en fonction du sevrage de l'allaitement.</p>	Oui

		<p>Ils amènent aussi la notion de la petite taille de l'échantillon et ouvrent ainsi des perspectives pour une prochaine étude avec un échantillon plus grand, mais également des prélèvements de méconium qui permettraient d'évaluer le microbiote à un temps plus proche de l'administration d'antibiotiques.</p>	
Interprétation	20	<p>Les antibiotiques intra-partum sont associés à une réduction de la richesse du microbiote, une diminution des <i>Bacteroidetes</i> et une augmentation des <i>Firmicutes</i> à trois mois de vie. Les auteurs font le lien avec d'autres études qui tirent les mêmes conclusions à huit semaines de vie.</p> <p>Les auteurs mentionnent que ces changements sont moins visibles à un an de vie. Ils s'appuient sur une recherche qui démontre que les antibiotiques entraînent des aberrations permanentes sur le métabolisme et l'immunité.</p> <p>Les enfants nés par césarienne, notamment en urgence, ont une abondance diminuée de <i>Bacteroides</i>, et une augmentation des <i>Enteroccus</i>, <i>Veillonella</i>, <i>Atopobium</i> et <i>Clostridium</i> en comparaison aux enfants dont les mères n'ont pas reçu d'antibiotiques. Les traitements auxquels sont souvent exposés les nouveau-nés de césarienne en urgence pourraient également impacter la composition du microbiote.</p> <p>L'augmentation de la diversité de certaines bactéries des enfants nés par césarienne pourrait être liée à l'hospitalisation prolongée.</p> <p>Les auteurs abordent l'influence de l'exposition post-partum aux antibiotiques et le passage des antibiotiques via le lait maternel qui pourraient majorer les perturbations du microbiote digestif des enfants nés par césarienne.</p> <p>L'implication de l'allaitement dans la diversité du microbiote est certaine, mais ne semble pas être dépendante du mode d'accouchement. L'allaitement permet de limiter les changements de la composition du microbiote en cas d'administration d'antibiotique intra-partum.</p>	Oui

		Les auteurs affirment ainsi que leur étude démontre l'intérêt de poursuivre l'allaitement pour les nouveau-nés nés par césarienne en urgence afin qu'ils puissent avoir un microbiote comparable à ceux de nouveau-nés par voie vaginale sans antibiotiques.	
« Généralisabilité »	21	Les auteurs amènent la perspective de nouvelles recherches afin d'élargir les résultats. Ils amènent également des perspectives pour la pratique, en suggérant d'optimiser l'utilisation des antibiotiques, et également de voir l'influence réelle de l'allaitement pour contrecarrer les effets des antibiotiques lorsque leur utilisation est nécessaire.	Moyen
Autre information			
Financement	22	<p>L'étude est financée par:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Canadian Institutes of Health Research - Allergy, Genes and Environment Network of Centres of Excellence - Alberta Innovates- Health solutions - Parker B. Francis Foundation - Banting Fellowships Program <p>Le rôle des financeurs n'est pas spécifié. Cependant, les auteurs ne semblent pas être liés à ces organismes. Il est mentionné dans un document supplémentaire une subvention reçue par un des auteurs par le "Canadian Institutes of Health Research".</p>	Oui

Ethique		<p>L'étude a été validée par le comité éthique de l'université de Manitoba et le "Health Information Privacy Committee"</p> <p>Le consentement des participants a été recueilli.</p>	Oui
Satisfaction		L'étude ne présente pas de retour sur la satisfaction des participants.	Non