Recherche

Microbiotes et grossesse

RÉSUMÉ : La grossesse est une période de profondes modifications des microbiotes maternels (vaginal, intestinal, oral). Ces modifications ont pour but de créer les conditions métaboliques favorables au développement du fœtus. Mais les dysbioses agissent également en altérant le déroulement de la grossesse (prématurité, diabète gestationnel, par exemple).

En ce qui concerne la vaginose bactérienne, les traitements antibiotiques classiques n'ont pas montré d'action préventive sur la prématurité. La multiplication de ce type de traitement est donc inefficace, voire dangereuse.

La voie des probiotiques est prometteuse comme le démontrent des études sur la dysbiose intestinale. Un certain nombre d'interrogations demeurent sur ces traitements : quelle est la meilleure voie d'administration ? Quelles souches utiliser ? Quelle durée de traitement ? Leur impact sur le microbiote placentaire récemment découvert reste également à préciser.

J.-M. BOHBOT
Institut Fournier, PARIS.

La composition du microbiote intestinal du nouveau-né est fondamentale pour la santé ultérieure de l'enfant, les dysbioses intestinales étant incriminées dans certaines manifestations allergiques, l'obésité, le diabète et probablement dans des pathologies neuropsychologiques comme l'autisme. Si la transmission génétique parentale est, bien entendu, indispensable au développement de l'embryon, du fœtus puis de l'enfant, les progrès récents de la génomique et de la métagénomique mettent en lumière l'influence déterminante des microbiotes maternels (vaginal, intestinal, oral, mammaire…) pendant la gestation, lors de l'accouchement et pendant l'allaitement pour la santé de l'enfant. Ces 1 000 jours (270 jours de gestation + 730 jours des 2 premières années de vie) sont cruciaux pour l'établissement harmonieux des principaux microbiotes de l'enfant. Les microbiotes maternels vont ainsi préparer le nouveau-né à la symbiose hôte-microorganismes ainsi que le développement de l'immunité post-natale innée.

Dans cet article, nous verrons l'influence des microbiotes de la femme sur le déroulement de la grossesse.

Les microbiotes maternels subissent des transformations pendant la grossesse. C'est ainsi que le microbiote vaginal perd en diversité et en richesse mais augmente sa proportion de lactobacilles. De même, le microbiote intestinal se modifie régulièrement au fur et à mesure de l'avancement de la grossesse. Ces modifications sont, dans l'immense majorité des cas, bénéfiques à la fois pour le déroulement de la grossesse et pour l'enfant à venir. *A contrario*, des dysbioses jouent un rôle à des degrés divers sur la survenue d'accidents obstétricaux tels qu'avortement spontané, chorioamniotite, prématurité, petit poids de naissance…

Microbiote vaginal

En France, on compte 5 à 6 % de naissances prématurées avec des conséquences variables chez l'enfant selon le

Recherche

degré de prématurité : troubles cognitifs, troubles du comportement, sensibilité aux infections…

L'une des causes de la prématurité est la dysbiose vaginale dont le stade ultime est la vaginose bactérienne (VB), caractérisée par le remplacement des lactobacilles vaginaux par des bactéries majoritairement anaérobies appelées bactéries associées à la vaginose (BAV). La prévalence de la VB est d'environ 7 % au 1er trimestre de grossesse [1]. Le lien entre VB et complications obstétricales est connu depuis plus de 30 ans mais il semble que plusieurs facteurs associés à la VB interviennent dans la survenue de la prématurité : l'abondance des BAV [2,3], le type de BAV [3], le tabagisme ou le niveau social défavorisé [4]. Ces cofacteurs expliquent que nombre de femmes porteuses d'une VB en cours de grossesse accoucheront néanmoins à terme.

Les mécanismes d'action de la VB sur le déroulement de la grossesse impliquent des facteurs inflammatoires. Une élévation de certaines cytokines dans la cavité vaginale, en particulier d'interleukine 1β, a été démontrée chez les femmes atteintes de VB ou ayant une flore intermédiaire au score de Nugent (pour rappel : score de Nugent de 0 à 3 = flore normale, de 4 à 6 = flore intermédiaire, de 7 à 10 = VB) [5]. Ces réactions inflammatoires varient en fonction du type de BAV et de leur concentration. D'autres mécanismes ont été évoqués : production de phospholipase A2 par les BAV ayant migré au niveau du chorion, aboutissant à la production de prostaglandines aggravant les phénomènes inflammatoires. Ces processus induisent la production d'une métalloprotéinase matricielle qui dégrade le collagène au niveau cervical, de l'utérus, du placenta et des membranes fœtales.

Contrairement aux femmes non enceintes chez lesquelles la VB est aisément cliniquement reconnaissable (leucorrhées malodorantes), le diagnostic précoce de VB pâtit du fait que la majorité de ces infections est asymptomatique au cours de la grossesse [6]. C'est la raison pour laquelle la mesure du pH vaginal est un geste simple qui permet de dépister les femmes à risque de VB, en dehors de toute symptomatologie.

L'impact du traitement antibiotique de la VB sur la prévention de la prématurité est très variable selon les études. Une étude Cochrane [7] a montré que le dépistage et le traitement antibiotique (métronidazole) de la VB permettaient d'éradiquer l'infection chez la femme enceinte mais ne réduisaient pas de manière significative le risque de prématurité. Néanmoins, si le dépistage et le traitement sont étendus aux patientes porteuses d'une flore intermédiaire (Nugent entre 4 et 6), la diminution du risque de prématurité est de 47 % [7]. Cette flore intermédiaire s'accompagne dans la majorité des cas d'une diminution du nombre de lactobacilles et donc d'une élévation du pH vaginal, ce qui souligne l'intérêt de la mesure du pH vaginal en début de grossesse.

En France, le dépistage bactériologique de la VB n'est pas recommandé chez les patientes enceintes à bas risque et doit se cantonner aux patientes ayant un antécédent de prématurité dans un contexte infectieux [1].

En plus de sa faible action préventive sur la prématurité, l'antibiothérapie par métronidazole en début de grossesse augmenterait le risque d'avortement spontané comme le démontre une analyse récente [8]. À la lumière de ces nouvelles données, il apparaît que les cures répétées de métronidazole, qui avaient été prônées pour limiter le risque de prématurité, doivent être évitées. Une alternative possible serait l'utilisation de probiotiques (et de prébiotiques) pour traiter la VB et prévenir la prématurité. Quelques études ont confirmé l'efficacité thérapeutique des probiotiques dans le traitement de la VB, le plus souvent en association avec le métronidazole [9, 10]. Chez la femme enceinte, une réduction du risque de prématurité a été observée après l'utilisation de probiotiques [11], mais il reste à définir plusieurs points :
– quelle est la voie d'administration la plus efficace (orale ou vaginale) ?
– quelles sont les souches de lactobacilles les plus efficaces ?
– quelle est la durée optimale des cures de probiotiques ?

Microbiote intestinal

Si le microbiote intestinal de la femme enceinte diffère peu de celui de la femme non gravide pendant le 1er trimestre de grossesse, de profonds changements assimilables à une dysbiose apparaissent au 3e trimestre. Cette dysbiose, très variable d'une femme à l'autre, serait bénéfique en augmentant le stockage de réserves énergétiques dans le tissu adipeux à la disposition du fœtus pour sa croissance.

Cependant, la frontière est mince entre la dysbiose intestinale bénéfique et la dysbiose intestinale préjudiciable au bon déroulement de la grossesse. C'est ainsi que l'impact d'une dysbiose intestinale sur le risque de prématurité a longtemps été ignoré. Une équipe japonaise [12] a montré que le microbiote intestinal de femmes ayant accouché prématurément différait de celui de femmes ayant accouché à terme.

Par ailleurs, on sait qu'il existe un lien entre dysbiose intestinale et diabète gestationnel dont on connaît les risques obstétricaux (prééclampsie, prématurité, macrosomie, obésité de l'enfant ou diabète de l'enfant…). Une étude récente [13] (étude en double aveugle randomisée *versus* placebo) a démontré le bénéfice d'une supplémentation orale par probiotiques (*Lactobacillus rhamnosus*) débutée avant 16 SA et poursuivie pendant toute la grossesse sur la survenue d'un diabète gestationnel : 2,1 % de diabète gestationnel dans le groupe probiotiques *versus* 6,5 % dans le groupe placebo (p = 0,03). Ces résultats n'excluent pas l'intérêt d'un conseil diététique chez ces patientes à risque.

Par ailleurs, la qualité du lait maternel dépend grandement de la qualité du microbiote intestinal puisque la majorité du microbiote mammaire provient, en fin de grossesse, de l'intestin par translocation bactérienne et transfert *via* les monocytes jusqu'aux glandes mammaires.

Là encore, la supplémentation par probiotiques en fin de grossesse semble améliorer les qualités immunologiques du lait maternel et exercer un effet bénéfique sur le fonctionnement du microbiote intestinal du nouveau-né.

Microbiote placentaire

Jusqu'alors considéré comme un organe stérile, une étude d'une équipe texane [14] a montré que le placenta héberge un microbiote quantitativement pauvre établi très précocement au cours de la grossesse et susceptible de variations qualitatives et quantitatives sous l'influence d'infections urinaires ou de dysbioses orale ou vaginale. Les auteurs estiment avoir isolé 0,002 mg d'ADN bactérien par gramme placentaire. Ce microbiote est très proche du microbiote oral (transmission sanguine ?) et également, à un moindre niveau, du microbiote intestinal.

Toujours selon cette étude, le microbiote placentaire des femmes accouchant prématurément est différent de celui des femmes accouchant à terme. De même, le microbiote placentaire des femmes enceintes en surpoids ou obèses diffère de celui des femmes de poids normal. Cette différence est strictement corrélée à celle observée sur les microbiotes oraux et intestinaux chez ces femmes en surpoids [15], objectivant ainsi le lien entre ces trois microbiotes.

La découverte de ce microbiote placentaire implique que la colonisation bactérienne intestinale de l'enfant débuterait *in utero* par l'ingestion de matériel bactérien placentaire ou du liquide amniotique.

POINTS **FORTS**

- Le dépistage bactériologique systématique de la vaginose bactérienne est inutile chez la femme enceinte. Une mesure du pH vaginal en début de grossesse peut être contributif.
- Les traitements antibiotiques itératifs doivent être mesurés et éventuellement s'accompagner de probiotiques à visée intestinale et/ou vaginale.
- L'état bucco-dentaire des patientes enceintes est important car une dysbiose buccale peut influer sur le microbiote placentaire.
- En dehors des recommandations diététiques spécifiques, la prévention du surpoids (ou de l'obésité) gravidique peut bénéficier de traitements probiotiques.

Plusieurs questions demeurent en suspens :
– quand commence cette colonisation ?
– quel est l'impact de cette présence bactérienne sur le fonctionnement du placenta et sur le développement fœtal ?

Prématurité et microbiote oral

Nous venons de décrire l'influence du microbiote oral sur la composition du microbiote placentaire. Des études épidémiologiques [16] ont soulevé l'hypothèse d'un lien entre gingivite/parodontite et prématurité. L'une d'entre elles [16] a montré que les femmes atteintes de VB et de parodontite avaient un taux de BAV plus important que les femmes atteintes de VB sans parodontite. La parodontite pourrait donc augmenter le risque de prématurité par le biais d'une augmentation de la charge bactérienne de la VB. Mais la piste d'une dissémination systémique du microbiote pathologique parodontal avec contamination directe du placenta et du liquide amniotique demeure privilégiée [15-17].

Conclusion

La grossesse modifie considérablement la composition des microbiotes de la femme tant dans leur richesse que dans leur diversité. Ces modifications bénéfiques doivent créer les conditions métaboliques favorables au développement de l'embryon et du fœtus. Cependant, certaines dysbioses vont altérer le déroulement de la grossesse. Il est frappant de constater l'intrication et les réactions en chaîne de ces dysbioses pour aboutir, par exemple, à une prématurité ou à un diabète gestationnel. Les traitements antibiotiques pour corriger ces dysbioses (plus particulièrement la dysbiose vaginale) ont montré leurs limites et parfois leurs effets délétères. De nouvelles voies de traitement et de prévention s'ouvrent avec les probiotiques dont les premiers résultats sont prometteurs.

Nous verrons dans un prochain article l'impact de l'accouchement, de l'allaitement et de l'environnement sur le développement du microbiote intestinal et du système immunitaire du nouveau-né.

BIBLIOGRAPHIE

1. Brabant G. Bacterial vaginosis and spontaneous preterm birth. *J Gyn Obstet Biol Reprod*, 2016;45:1247-1260.
2. Bretelle F, Rozenberg P, Pascal A *et al ;* Groupe de Recherche en Obstétrique Gynécologie. High Atopobium vaginae

Recherche

and Gardnerella vaginalis vaginal loads are associated with preterm birth. *Clin Infect Dis*, 2015;60:860-867.

3. Nelson DB, Hanlon AL, Wu G *et al.* First Trimester Levels of BV-Associated Bacteria and Risk of Miscarriage Among Women Early in Pregnancy. *Matern Child Health J*, 2015;19:2682-2687.
4. Bothuyne-Queste E, Hannebicque-Montaigne K, Canis F *et al.* Is the bacterial vaginosis risk factor of prematurity? Study of a cohort of 1336 patients in the hospital of Arras. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2012;41:262-270.
5. Hedges SR, Barrientes F, Desmond RA *et al.* Local And Systemic Cytokine Levels In Relation To Changes In Vaginal Flora. *J Infect Dis*, 2006;193:556-562.
6. Redelinghuys MJ, Ehlers MM, Dreyer AW *et al.* Normal flora and bacterial vaginosis in pregnancy: an overview. *Crit Rev Microbiol*, 2016;42:352-363.
7. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E *et al.* Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013;1:CD000262.
8. Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ*, 2017;189:E625-E633.
9. Homayouni A, Bastani P, Ziyadi S *et al.* Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review. *J Low Genit Tract Dis*, 2014;18:79-86.
10. Tan H, Fu Y, Yang C *et al.* Effects of metronidazole combined probiotics over metronidazole alone for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet*, 2017;295:1331-1339.
11. Cooper NA, Moores R; East London Preterm Prevention Collaboration. A review of the literature regarding nutritional supplements and their effect on vaginal flora and preterm birth. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2014;26:487-492.
12. Shiozaki A, Yoneda S, Yoneda N *et al.* Intestinal Microbiota is Different in Women with Preterm Birth: Results from Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis. *PLoS One*, 2014;9:e111374.
13. Wickens KL, Barthow CA, Murphy R *et al.* Early pregnancy probiotic supplementation with Lactobacillus rhamnosus HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Br J Nutr*, 2017;117:804-813.
14. Aagaard K, Ma J, Antony KM *et al.* The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*, 2014;6:237ra65.
15. Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD *et al.* Contributions of the maternal oral and gut microbiome to placental microbial colonization in overweight and obese pregnant women. *Sci Rep*, 2017;7:2860.
16. Persson R, Hitti J, Verhelst R *et al.* The vaginal microflora in relation to gingivitis. *BMC Infect Dis*, 2009;9:6.
17. Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Periodontol*, 2013;84(4 Suppl):S170-180.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.