

Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 décembre 2019

Par Amélie MARCHESSEAU-DAVID

Née le 11 juin 1986 à Saint Georges de Didonne

Forces et fragilités du microbiote intestinal, dysbioses et prévention des diarrhées associées aux antibiotiques et à *Clostridium difficile* par la prise de probiotiques

Thèse dirigée par Monsieur le Docteur Fabien Garnier, PH

Examineurs :

Monsieur le Professeur Jean-François Faucher, PU-PH, Président du Jury

Madame la Professeur Marie-Odile Jauberteau-Marchan, PU-PH, Juge

Monsieur le Docteur Olivier Barraud, MCU-PH, Juge

Madame le Docteur Marie-Paule Pautout-Guillaume, MCA, Juge

Monsieur le Docteur Gaëtan Houdard, MCA, Juge



Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 décembre 2019

Par Amélie MARCHESSEAU-DAVID

Née le 11 juin 1986 à Saint Georges de Didonne

**Forces et fragilités du microbiote intestinal, dysbioses et
prévention des diarrhées associées aux antibiotiques et à
Clostridium difficile par la prise de probiotiques**

Thèse dirigée par Monsieur le Docteur Fabien Garnier, PH

Examineurs :

Monsieur le Professeur Jean-François Faucher, PU-PH, Président du Jury

Madame la Professeur Marie-Odile Jauberteau-Marchan, PU-PH, Juge

Monsieur le Docteur Olivier Barraud, MCU-PH, Juge

Madame le Docteur Marie-Paule Pautout-Guillaume, MCA, Juge

Monsieur le Docteur Gaëtan Houdard, MCA, Juge



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 11 octobre 2018

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE

MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES

VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
------------------	---

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION

LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel	(Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)
DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan	(du 1 ^{er} septembre 2016 au 31 août 2019)
LAUCHET Nadège	(du 1 ^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)
PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule	(du 1 ^{er} septembre 2018 au 31 août 2021)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul	du 01.09.2017 au 31.08.2019
ALDIGIER Jean-Claude	du 01.09.2018 au 31.08.2020
BESSEDE Jean-Pierre	du 01-09-2018 au 31-08-2020
BONNAUD François	du 01.09.2017 au 31.08.2019
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	du 01.09.2017 au 31.08.2019

DENIS François	du 01.09.2017 au 31.08.2019
GAINANT Alain	du 01.09.2017 au 31.08.2019
MERLE Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2019
MOULIES Dominique	du 01.09.2017 au 31.08.2019
VALLAT Jean-Michel	du 01.09.2017 au 31.08.2019
VIROT Patrice	du 01.09.2018 au 31.08.2019

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2018

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

AUDITEAU Emilie	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER)
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DAURIAT Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
DERBAL Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE
DOUCHEZ Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Piere-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
HUMMEL Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE
PIHAN Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
RIVAILLE Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE
TALLA Perrine	BIOLOGIE CELLULAIRE
TCHU HOI NGNO Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ARMENDARIZ-BARRIGA Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
---------------------------------	--

AUBLANC Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BEEHARRY Adil	CARDIOLOGIE
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE
CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE A
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE
EL OUAFI Zhour	NEPHROLOGIE
EVRARD Bruno	REANIMATION
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
FROGET Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
GHANEM Khaled	ORL
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GOUDELIN Marine	REANIMATION

GUTIEREZ Blandine	MALADIES INFECTIEUSES
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE
LEGROS Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
LEHMANN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
MICLE Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
MOWENDABEKA Audrey	PEDIATRIE
ORLIAC Hélène	RADIOTHERAPIE
ORSONI Xavier	UROLOGIE
PLAS Camille	MEDECINE INTERNE B
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
QUILBE Sébastien	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SANGLIER Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
SIMONNEAU Yannick	PNEUMOLOGIE

TRICARD Jérémy

CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE
MEDECINE VASCULAIRE

VAIDIE Julien

HEMATOLOGIE CLINIQUE

CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE

VITALE Gaetano

CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE
MEDECINE VASCULAIRE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

CARLESSO-CROUZIL Olivia

SEVE Léa

CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE

RUDELLE Karen

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

LERAT Justine

O.R.L. (du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

MATHIEU Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE

(du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

Je dédie ce travail de thèse aux **Amours de ma vie** : **Benjamin** et **Elise** ainsi qu'à **mes parents** et à **ma petite sœur Marie**.

A Benjamin, mon chéri, merci pour ta « Grandeur ». Ta douceur, ta bienveillance au quotidien, ton énergie et ton enthousiasme, ta simplicité, ta droiture, ton humour, ton ouverture d'esprit et même ta passion pour l'automobile et les petits-déjeuners. Sans Famas, avec ton Amour et ton soutien (y compris sur le plan informatique) c'est aussi grâce à toi que j'ai poursuivi mes études et que j'ai pu fournir ce travail de thèse. Maintenant qu'il est achevé, je te promets du temps à deux, à trois avec Elise et des entraînements sportifs à en faire pâlir notre jeunesse (sans oublier mes petites « attentions » à la *Amélie Poulain*). La vie est plus douce à tes côtés. Je t'aime.

A Elise, mon petit bébé qui grandit. Ta volonté, ton énergie, ta soif de découverte et ta bille de clown nous émerveillent avec ton papa et tous ceux qui te connaissent. Tu as animé mon travail : grâce à toi, la rédaction de ma thèse s'est faite en comptines, en cache-cache, en grimaces, en onomatopées et même en fous rires. Merci d'illuminer ma vie et de rayonner aussi auprès de papa chez qui je découvre auprès de toi, une âme d'enfant. Tu es notre « petit Cœur », vive la vie à trois, la Vie est encore plus belle. Je t'aime.

A mes parents, pour m'avoir fait grandir avec le désir du savoir et l'envie de découvrir. Vous m'avez donné le goût de l'effort sans quoi je ne serai là aujourd'hui. Vous avez toujours été présents et étayants, quelques soient les moments de vie. Merci pour l'accueil que vous avez offert à l'Amour de ma vie et à celui que vous réservez avec impatience à notre petite Elise dès que nous nous voyons. Merci pour votre disponibilité et votre Amour. Merci maman pour ta main douce, tes conseils, tes « petits » plats raffinés (y compris les champignons, le poisson et le pot au feu). Merci papa de m'avoir fait découvrir la course à pied, mon oxygène. Et merci pour ta posture, tes réflexions et tes réparations multiples qui m'ont toujours fait espérer des réparations improbables. Je vous aime.

A Marie, ma petite sœur, danseuse étoile à mes yeux et clown tout de même studieux. Merci pour ton soutien, ton engagement, tes réflexions philosophiques, ton respect des autres et de tout ce qui vit (ou pas d'ailleurs...). Merci pour ton humour, ton port du masque à l'hôpital et celui des chaussures à talon en pleine campagne. Telle *Mary Poppins*, tu as toujours eu plus d'un tour et de surprises dans ton sac. J'ai de la chance d'avoir une petite sœur comme toi. Merci d'avoir accepté d'être la marraine d'Elise dont les yeux pétillent dès qu'elle te voit. Je t'aime p'tite sœur.

Et je dédie aussi ce travail et tout ce que j'ai pu vivre d'heureux à Matthieu, Elodie, Antoine, Nounou et Mamie Geneviève. Je ne vous oublie pas et de là où vous êtes, j'espère que la sérénité vous berce.

Remerciements

Monsieur le Docteur Fabien Garnier

Praticien Hospitalier

Chercheur, CHU Limoges, UMR Inserm 1092

Merci beaucoup d'avoir accepté d'être mon Directeur de thèse. Je te remercie pour ton implication, pour le temps que tu as consacré à mon travail, pour tes corrections et tes suggestions. Merci de m'avoir aidé à préparer l'oral de ma soutenance. Sois assuré de ma reconnaissance et de tout mon respect pour tes nombreux travaux de recherche dont certains ont aidé à la rédaction de mon sujet.

Monsieur le Professeur Jean-François Faucher

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Merci d'avoir tout de suite accepté d'être mon président de jury. Merci de m'avoir accordé du temps pour discuter de mon projet de thèse et merci d'évaluer mon travail.

Madame la Professeur Marie-Odile Jauberteau-Marchan

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chercheur, CHU Limoges, EA 3842 CAPTuR

Merci de m'avoir accordé de votre temps pour siéger à ce jury de thèse afin d'évaluer mon travail. Soyez assurée de ma respectueuse considération pour vos nombreuses publications (elles dépassent largement le champ de mes compétences mais je ne désespère pas de les comprendre un jour dans leur intégralité).

Monsieur le Docteur Olivier Barraud,

Maître de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier

Chercheur, CHU Limoges, UMR Inserm 1092

Merci d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse et d'avoir vous aussi participé à sa rédaction du fait de recherches sur le microbiote intestinal et la résistance aux antibiotiques. Merci d'avoir pris du temps pour juger mon travail.

Madame le Docteur Marie-Paule Pautout-Guillaume
Maître de Conférences Associée de Médecine Générale
Enseignante du DES de Médecine Générale

Merci d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse. Merci d'avoir consacré du temps à la lecture de mon travail et de le juger aujourd'hui. Merci aussi d'avoir choisit d'accompagner, de former et de faire mûrir les internes de Médecine Générale dans leurs processus professionnels.

Monsieur le Docteur Gaëtan Houdard
Maître de Conférences Associée de Médecine Générale
Enseignant du DES de Médecine Générale

Merci d'être présent aujourd'hui pour siéger à mon jury de thèse et en juger le travail. Merci aussi d'être acteur de la formation spécialisée des internes en Médecine Générale, de nous apporter savoirs et expériences indispensables à notre pratique médicale.

Madame le Professeur Nathalie Dumoitier
Professeur des Universités de Médecine Générale
Enseignante du DES de Médecine Générale

Merci de m'avoir formée, accompagnée, soutenue et conseillée tout au long de mon internat et lors de longues périodes difficiles. Merci pour tout le temps que vous m'avez accordé. Vous m'avez été d'une aide précieuse. Je regrette que vous ne puissiez être présente mais soyez assurée de mon profond respect et de toute ma gratitude.

Madame le Docteur Marie-Julie Ceyrat
Médecin Généraliste

Merci d'avoir accepté d'être ma tutrice tout au long de mon cursus d'interne. Merci pour le temps consacré à la relecture de mon portfolio, pour vos corrections et pour toutes vos observations, suggestions et conseils. Merci de m'avoir fait mûrir dans certaine de mes démarches intellectuelles. Vous m'avez guidé, soutenue et je vous en suis très reconnaissante.

Madame le Docteur Léa Sève
Chef de Clinique de Médecine Générale
Enseignante du DES de Médecine Générale

Je vous remercie sincèrement pour votre professionnalisme, votre discrétion et votre soutien. Merci d'accompagner les internes de Médecine Générale dans leurs cheminements

professionnels. Vous faites partie des Médecins qui font aimer la Médecine Générale et respecter ceux qui la pratiquent.

Madame de Docteur Karen Rudelle

Chef de Clinique Associée de Médecine Générale

Enseignante du DES de Médecine Générale

Merci d'avoir soutenu mon projet de thèse. Merci aussi de faire grandir les internes de Médecine Générale dans leur pratique professionnelle.

A tous les autres enseignants du DES de Médecine Générale

Merci de consacrer de votre temps au compagnonnage si précieux des internes de Médecine Générale. Merci de nous faire aimer cette spécialité et de nous faire évoluer au fil des cours et réflexions proposés.

A toute ma famille Charentaise, je vous remercie pour le côté débrouillard et la simplicité que vous m'avez inculqués. Vous m'avez fait aimer les repas animés ponctués de surprises et de « spectacles de pétards », les promenades puis les travaux dans les champs, les conduites en tracteurs (au détriment de certaines poires juteuses), les batailles de blé, les cabanes dans la paille ou sur l'Arnoult, la vente aux marchés d'une « livre » de haricots verts (chose étonnante en dehors d'une bibliothèque), les grattons consommés à 11h, la pêche et encore tant d'autres choses. Merci Mamie Francine pour tes prières, merci Papi Gaby pour ta tendresse et à tous les deux pour nous avoir permis de jouer et de vivre de grandes aventures entre cousins et cousines aux Boutaudières. Merci Papi Rémi pour tes savoirs historiques comptés avec précision et pour ton pineau. Merci à Tata Françoise qui nous bichonne neveux et nièces un peu comme ses enfants. Merci à toute la famille, oncles et tantes, cousins, cousines et petits cousins et cousines pour tous les bons moments vécus ensemble et pour vos pensées encourageantes. Vivement la toute fin des études pour que l'on puisse passer du temps ensemble. Merci aussi aux Daviauds, les Girondins qui m'ont vu grandir et m'ont accompagné dans mes premiers exploits (empiler des cubes...).

A toute ma belle-famille, je ne pourrai pas tous vous citer tant vous êtes nombreux. Mais merci de m'avoir si bien accueillie. Je me suis sentie à l'aise dès que j'ai reçu une tranche de jambon envoyée à travers les airs de l'autre bout d'une longue table. Vous êtes tous différents et complémentaires. Merci pour nos nombreuses soirées très festives et animées étant plus jeunes. Elles le restent encore avec les enfants de part nos débats interminables et engagés. Merci pour votre ouverture d'esprit, votre altruisme, vos richesses multiples et vos idéaux. Au fait David, il y a un article que tu as contribué à rédiger dans ma biblio mais

Zotero a refusé que ton nom apparaisse. Alors, merci pour ton travail, il m'a été bien utile (il le sera encore vu toutes les publications que je projette de lire et dont tu es un auteur).

A Laurence et Christophe, bien plus que des voisins, vous êtes à la fois des parents et amis. Merci pour les déjeuners qui ponctuaient chaleureusement mes journées d'école, merci pour les aiguillettes de canard et les instants rigolades parfois alimentés par les activités de Marie et Marion et d'Henri. Merci pour les nombreux moments passés ensemble, malgré votre déménagement prochain, j'espère qu'ils se renouvelleront.

A Lucile, mon amie de toujours. Merci pour ta complicité, ton humour, ton audace et ton amitié. La vie et la distance ont fait que les moments passés ensemble se font désormais très rares. Mais les souvenirs sont là et si l'occasion se présente, en France, en Allemagne ou ailleurs te revoir et te présenter Elise seront une chance.

A ma belle et douce Clémence. Merci pour toutes nos longues conversations, nos soirées, nos fous rires. Merci pour tes spectacles de natation synchronisée (malgré la frayeur d'hydrocution que j'ai eu en voyant le haut-parleur finir sous l'eau), merci pour ta quiétude, ton soutien, tes prises de nouvelles et ta sagesse. Bienvenue à ta toute petite Lise. Je vous souhaite beaucoup de bonheur en famille.

A Florence, mon amie de Lycée. Avec **Anne**, et les autres nous avons tant partagé que les bons souvenirs fourmillent. Nos expériences furent nombreuses ensemble (y compris culinaires, que je te rassure, j'ai amélioré notre recette de taboulé). Merci pour ta loyauté, ta bienveillance, ta capacité d'écoute attentive et ta spontanéité.

A Delphine, nous nous sommes trouvées en 6^{ème}. Nos caractères et nos centres d'intérêt nous rassemblaient au collège comme durant les vacances. Merci pour ton énergie, ton enthousiasme, les niniches que tu m'as faites découvrir et bien d'autres choses encore...

A Florent, nos routes se sont croisées tous les midis pendant 2 ans. Nos discussions furent riches, dignes d'une amitié de jeunesse. Si tu passes un jour en Corrèze, n'hésites pas à me faire signe.

A Nico et Nelly, comment vous distinguer ? Nico, je t'ai pourtant connu bien avant et il n'y aurait probablement pas eu de Benjamin et d'Amélie pour la vie sans ta suggestion d'entraînement militaire et ton amitié fidèle pour nous deux. Vous êtes tous les deux sincères, honnêtes, sérieux, généreux mais aussi sans à priori, originaux, vivants, à mourir

de rire ! Vous êtes des amis de luxe, certes dorénavant Palois (ça fait quelques km) mais il y a vous là-bas et du Jurançon... Alors attendez-vous à nous voir débarquer dès qu'un week-end nous le permettra.

A Anne-Cécile que nous appelons Cécile et que j'appelle mon Amoureuse depuis un message enflammé destiné à mon amoureux que je t'ai envoyé par erreur. Les longues années à nous côtoyer, m'ont finalement montré que cette appellation n'était pas vraiment une erreur. Merci pour ton amitié à toute épreuve. Merci pour ton entrain, ton humour, ta simplicité, ton ouverture d'esprit, ton indulgence, ta clairvoyance, ton soutien. Tu es comme on dit une Belle personne, je te souhaite d'être heureuse et je nous souhaite de vivre encore cette amitié sincère de très longues années.

A Célia Brune, notre amie spontanée, parfois hilarante et toute aussi attentionnée que Cécile. Merci pour ta force tranquille. Merci d'avoir toujours été là depuis que l'on s'est connue à la fac. Merci pour ta générosité, vivement nos prochains moments à passer ensemble.

A Célia Blonde, non pas que ce soit péjoratif, ce surnom avait été le moyen intelligent d'étudiantes en Médecine pour distinguer nos deux amies Célia ! Car, n'en déplaise aux machistes, ta vivacité d'esprit et ton perfectionnisme font de toi une amie sérieuse en cours et lors des exams, beaucoup moins en soirée... Merci pour les apéros chez toi, tes récits ironiques, criants de vérité, parfois très drôles. Merci pour ton altruisme mais n'oublie pas de penser à toi. Je te souhaite du Bonheur et rien que ça.

A Julie, pour ton énergie, ton humour, ta volonté et ta fameuse tarte chocolat blanc framboise. **A Anne**, pour ta bonté. Tu es la définition de la gentillesse. Nous n'avons fait que nous croiser ces dernières années, j'espère que les années à venir permettront de nous retrouver. **A Audrey-Elodie**, notre vomito, la petite bout en train du groupe de filles, volontaire et décidée. Merci pour ton rire, tes spectacles de danse et tes soirées nems. Tu dois être très occupée avec ta toute petite Clara, je te souhaite de prendre autant de plaisir que moi à voir évoluer votre petite puce. **A Claire**, pour ta force de caractère et ta volonté. J'admire ton chemin parcouru malgré toutes les difficultés rencontrées. Je te souhaite de la douceur de vivre et de la légèreté.

A Laure, ta force et ta douceur, ton intelligence humaine et ton enthousiasme font de toi une amie exceptionnelle. Tu es aussi une maman exceptionnelle. Benjamin, Elise et moi vous souhaitons à vous quatre de la joie et pleins de rires dans votre chaumière.

A Anne-Laure, ton sourire est une lumière. Merci pour ta discrétion, tes attentions, ton optimisme. Merci pour toutes ces soirées ou journées passées ensemble. C'est toujours un bonheur de partager et d'échanger avec toi. Alors, vivement que vous vous rapprochiez.

A tous les bons copains de la Croix-Rouge Française de Bordeaux. Vous êtes nombreux, je ne vous citerai pas tous mais c'est avec vous que j'ai fait mes premiers pas dans la prise en soin. **A Isabelle**, pour nos franches rigolades et notre sérieux aux moments venus (certes peu fréquents, surtout devant *Desperate Housewives*), **à Joël** pour ta confiance et **à Nathalie** pour ta rigueur et ta pédagogie.

A de sérieuses farceuses et surtout amies connues grâce à mon cher et tendre. Je me souviendrai toute ma vie (et vous aussi, je pense) de mes premières rencontres et remises en question avec vous (en particulier en ce qui concerne le groupage sanguin...). Vous m'avez vite accueillie dans votre groupe peu fermé du club para-med. **A Hélène**, la maman dont la bonté, la douceur et la compréhension apaisent. Merci pour tes conseils de mère et merci d'avoir gardée notre puce à plusieurs reprises (sans oublier ta relecture de mon anglais approximatif). Merci aussi **à Emma** d'avoir été l'espace de quelques heures une grande sœur pour Elise. **A notre Belle Tati Véro**, douée de grandes capacités de discernement et d'écoute, ton dynamisme et ta volonté font de toi une amie fiable, sincère et d'excellents conseils. Merci d'être venue en urgence un certain samedi. **Aux Catherine et Liliane ! autrement dit, à Martine**, la Nantaise et la bonne fée. Merci pour tes danses endiablées, ton énergie, ton humour fin et tes capacités d'accueil (quelque soit la taille du logis). Je te souhaite de partager de nombreuses expériences avec des philanthropes pour que tu cultives la douceur de vivre. **Et à Nathalie**, tout comme l'une de tes filles, tu vas droit au but. Merci pour ta franchise, ta noblesse et ton indulgence. Merci aussi aux savoir-faires culinaires d'**Alain**, à son accueil et sa sympathie. Et merci **à Martine** (celle cachée de dos sur les photos). Il ne sert à rien de te cacher car quoi que tu fasses, tu es remarquable. Merci pour ta disponibilité et ton aide « Zotéro ».

A Aurélie, Professeur des écoles émérite, tu as surtout été pour moi une confidente. Douée, courageuse et engagée, tu es un petit bijou étincelant à qui je souhaite l'apaisement.

A Julie et Valérie, nos amies si différentes et pourtant si complémentaires et indissociables. Il n'y a que les exquis petits plats de Juju pour pauser Valou, habile et ardente flamme, insondable puit d'énergie et d'idées. Votre charité, votre désintéressement et votre noblesse de cœur vous rassemble. Merci pour votre parrainage.

A Suzanne, mon mentor. Tu incarnes pour moi, finesse médicale, discernement, justesse et ouverture d'esprit. Tu es un médecin et un maître formidable. Tu es aussi maintenant une amie, drôle à en faire pâlir Florence Foresti et surtout sincère. Je te remercie de m'avoir fait progresser (et d'avoir pris sur toi lors de la lecture de mes courriers médicaux).

A Philippe et Sonja Lajoie et à leurs enfants. Merci pour votre accueil, votre soutien indéfectible, vos enseignements, votre convivialité et votre droiture. Vous nous manquez.

A tous mes co-internes avec qui nous avons partagé bien plus que des expériences médicales et en particulier à **Marine** pour ta passion, ton soutien et ta force (il faut absolument qu'on se revoie), à **Magloir** le valeureux, à **Marion** (merci pour ta bienveillance), à **Thomas** (merci pour ton soutien et tes prises de nouvelles régulières), à **Sophie** (le manque de temps et la géographie nous ont éloignées, tu me manques), à **Suzanne**, à **Aymeric** et à **Cécile**.

A Nounou et à Tonton Fabrice. Nous vous confions notre petit Amour Elise tous les jours avec sérénité et confiance. Merci pour votre bonne humeur, vos conseils et pour votre aide précieuse.

A l'ensemble des **Professeurs, Docteurs, Cadres de Santé, Infirmiers, Aides-soignants, Secrétaires médicales** et **étudiants** qui ont assuré ma formation de soignante et m'ont fait cheminer. Merci tout particulièrement à l'ensemble des équipes médicales et para-médicales (dans l'ordre d'apparition) du service des **Urgences**, du service de **Gériatrie**, du service de **Pédiatrie**, du service de **Médecine Interne** et de **Cardiologie** du CH de Brive la Gaillarde pour m'avoir enseigné et transmis avec passion votre vocation de soignants. Merci tout particulièrement à **Corinne Bastier**, à **Marion** (tu as trouvé ta voie, j'en suis heureuse pour toi), à **Julie Mauger**, à **Laetitia**, à **Christiane Boyer**, à **Patricia Bosredon**, à **Claire Fustier** et **Domi**, à **Elisabeth Bellivier**, à **Anne Fargeot**, à **Sophie Fortune**, à **Christine Lac**, à **Guillaume Vignaud** et **Adel Belazzoug**. Merci à l'ensemble de l'équipe soignante gériatrique du CH de Brive pour m'avoir fait découvrir la Gériatrie, spécialité sous laquelle je suis tombée sous le charme. Et merci aux **Dr Cissou** et **Dr Lelièvre** pour leurs enseignements.

Merci à l'ensemble des équipes médicales et para-médicales qui ont pris soin de moi avec respect et bienveillance (en particulier les équipes des Urgences, de Réanimation, de Médecine Interne, de Neurologie, de Gastro-entérologie du CH de Brive, les équipes de Réanimation, de Médecine Interne A, de Neurologie, d'exploration fonctionnelle du CHU de

Limoges, l'équipe des Urgences du CH de Tulle, le Dr Palat, le Dr Godet, le Dr Legros, le Dr Karam, le Dr Boukhris, le Dr Boubaddi, le Dr Vignaud et bien d'autres...).

Merci à **l'ensemble de l'équipe de l'HAD/EMSP du CH de Tulle**, pour votre accueil, votre énergie, votre aide et vos savoir-faire.

Et enfin merci au **Dr Valérie Graval**, chef du pôle gériatrique du CH de Tulle pour votre confiance, votre étayage, vos encouragements et votre accueil au sein de votre belle équipe que j'ai intégrée il y a plus de 2 ans et avec qui je désire poursuivre mon expérience et mon cheminement professionnel (n'en déplaise à **Sylviane, Béatrice, Francine** et **Marion** qui vont devoir taper mes courriers). Merci à **Jean-Louis** (pour avoir tenté de m'apprendre la patience et d'aller à l'essentiel), merci à **Vincent** (pour ton accueil et tes réflexions sur la juste mesure), merci à **Carole** (pour ta franchise, ton énergie et tes projets), merci à **Isabelle** (pour ta prudence et tes riches et brillants enseignements), merci à **Elisa** (pour ta complicité, ta sincérité, ton rire et ta sensibilité) et merci à **Jules** (pour votre engagement et la visite de chacun des patients dont vous avez la responsabilité). Merci encore à l'ensemble des équipes soignantes du pôle (IDE, AS, cadres de santé, animatrices, brancardière, Assistantes-Sociales, Kinés, hôtelières et ASH) avec qui j'ai le grand plaisir de travailler. Merci pour votre implication, votre professionnalisme. Merci **Fanny**, pour ta main tendue et tes solides compétences.

Merci aux patients et à leurs familles, pour m'avoir fait évoluer. Et surtout, merci pour avoir transformé ma manière de soigner en passion.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	33
I. Le microbiote : composition et évolution :.....	35
I.1. Description générale :	35
I.2. Méthodes d'étude :	36
I.3. Mise en place du biotope :	37
I.4. Durée de l'établissement du biotope :	39
I.5. Composition du microbiote intestinal :.....	40
I.6. Entérotypes :.....	42
I.6.1. Entérotypes et apports fonctionnels chez l'hôte :.....	45
I.6.2. Intérêts cliniques des entérotypes :	45
II. Facteurs influençant la composition du microbiote intestinal :.....	48
II.1.1. Facteurs exogènes influant sur la biodiversité naissante :.....	48
II.1.1.1. Mode d'accouchement :.....	48
II.1.1.2. Age gestationnel :	48
II.1.1.3. Régime alimentaire du nouveau-né ou nourrisson :	49
II.1.1.4. Régime alimentaire de l'enfant et de l'adulte :.....	50
II.1.2. Participation du génome hôte :.....	52
II.1.3. Influence du système immunitaire hôte et des premiers microorganismes colonisateurs :	53
II.1.4. Influence du milieu digestif sur la biodiversité du microbiote intestinal :.....	54
III. Interactions microbiote-hôte :	57
III.1. Fonctions du microbiote intestinal :	57
III.1.1. Fonctions immunitaires :	58
III.1.1.1. Immunité innée :.....	58
III.1.1.1.1. Epithélium intestinal ou barrière intestinale :.....	58
III.1.1.1.2. Cascades moléculaires de l'immunité innée :	59
III.1.1.1.3. Cellules lymphoïdes innées :	60
III.1.1.1.4. Interface entre immunité innée et adaptative :	61
III.1.1.2. Immunité adaptative :.....	61
III.1.1.2.1. Présentation des antigènes aux cellules immunocompétentes :	61
III.1.1.2.2. Réponse des lymphocytes B :	62
III.1.1.2.3. Réponse des lymphocytes T :.....	63
III.1.2. Fonctions défensives :.....	65
III.1.3. Fonctions métaboliques :.....	65
III.1.3.1. Métabolisme des glucides :.....	65
III.1.3.1.1. Dégradation des glucides :	65
III.1.3.1.2. Acides gras à chaînes courtes :.....	66
III.1.3.1.3. Effet des AGCC :	68
III.1.3.2. Métabolisme des gaz :	71
III.1.3.3. Métabolisme des protéines :	72
III.1.3.4. Métabolisme des lipides :.....	72
III.1.4. Synthèse de vitamines :.....	74
III.1.5. Absorption d'ions :.....	74
III.1.6. Fonctions prolifératives :.....	75

III.1.7. Production d'acide linoléique conjugué :	75
III.1.8. Fonctions de neuromodulation :	75
III.1.8.1. Rôle du nerf vague :	76
III.1.8.2. Rôle des AGCC :	76
III.1.8.3. Synthèse de neurotransmetteurs :	77
III.1.8.4. Interactions avec le système immunitaire :	78
IV. Dysbiose intestinale :	81
IV.1. Facteurs de risque de dysbiose intestinale :	82
IV.2. Liens entre dysbioses intestinales et processus pathologiques :	82
IV.3. Les différents types de dysbiose intestinale :	84
IV.4. Dysbiose intestinale liée à la prise d'antibiotiques :	88
IV.4.1. Etudes faites chez la souris :	88
IV.4.1.1. Perturbations de la composition du microbiote, de ses fonctions métaboliques et défensives :	88
IV.4.1.2. Modification de la motilité intestinale:	90
IV.4.1.3. Augmentation de la susceptibilité à l'infection par <i>Clostridium difficile</i> :	91
IV.4.1.3.1. Caractéristiques microbiologiques de <i>Clostridium difficile</i> :	91
IV.4.1.3.2. Infection à <i>Clostridium difficile</i> chez la souris :	92
IV.4.1.4. Mise en place de gènes de résistance aux antibiotiques :	92
IV.4.2. Dysbiose intestinale liée à la prise d'antibiotiques chez l'Homme :	94
IV.4.2.1. Perturbation de la composition du microbiote intestinal :	94
IV.4.2.2. Développement de résistomes antibiotiques :	97
IV.4.2.2.1. Mise en place de résistomes :	97
IV.4.2.2.2. Mécanismes d'acquisition des résistomes :	99
IV.4.2.2.3. Persistance des résistomes :	100
IV.4.2.2.4. Effets potentialisateurs d'une perturbation du biotope et de la création de résistomes :	101
IV.4.2.3. Implications pour la santé de l'Homme d'une dysbiose aux antibiotiques :	102
IV.4.2.3.1. Diarrhées post-antibiotiques :	102
IV.4.2.3.2. Infection à <i>Clostridium difficile</i> :	103
IV.4.2.3.2.1. Mode de transmission :	103
IV.4.2.3.2.2. Facteurs de risque :	104
IV.4.2.3.2.3. Physiopathologie :	106
IV.4.2.3.2.4. Manifestations cliniques :	106
IV.4.2.3.2.5. Diagnostic :	107
IV.4.2.3.2.6. Prises en charge thérapeutiques :	108
IV.4.2.3.3. Influence sur la masse corporelle :	111
IV.4.2.3.4. Asthme et pneumopathie d'hypersensibilité :	112
IV.4.2.3.5. Résistance à l'insuline et diabète :	112
IV.4.2.3.6. Maladies inflammatoires intestinales :	113
V. Probiotiques :	115
V.1. Probiotiques :	115
V.1.1. Modes d'actions des probiotiques :	116
V.1.1.1. Modulation du système immunitaire de l'hôte :	116
V.1.1.2. Effets sur les microorganismes commensaux et/ou pathogènes :	117
V.1.1.3. Effet antitoxines :	118
V.1.2. Effets des probiotiques :	119

V.1.3. Souches probiotiques :	120
V.1.3.1. Lactobacilles :	120
V.1.3.1.1. Caractéristiques microbiologiques :	120
V.1.3.1.1.1. <i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC 53103 :	122
V.1.3.1.2. Mécanisme d'action des lactobacilles :	122
V.1.3.2. Bifidobactéries :	124
V.1.3.2.1. Caractéristiques microbiologiques :	124
V.1.3.2.2. Mécanisme d'action et intérêt pour l'hôte :	125
V.1.3.3. <i>Bacillus subtilis</i> :	126
V.1.3.3.1. Caractéristiques microbiologiques :	126
V.1.3.3.2. Mécanismes d'action et intérêt pour l'hôte :	127
V.1.3.4. Souche Nissle 1917 de <i>Escherichia coli</i> :	128
V.1.3.4.1. Caractéristiques microbiologiques :	128
V.1.3.4.2. Mécanismes d'action et intérêt pour l'hôte :	129
V.1.3.5. Famille des <i>Streptococcaceae</i> :	130
V.1.3.5.1. Caractéristiques microbiologiques :	130
V.1.3.5.2. Mécanismes d'action de <i>L. lactis</i> et de <i>S. thermophilus</i> :	131
V.1.3.6. <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 :	133
V.1.3.6.1. Caractéristiques microbiologiques :	134
V.1.3.6.2. Mécanismes d'action et intérêt pour l'hôte :	134
V.1.4. Probiotiques en cours d'étude :	137
V.1.5. Indications des probiotiques en France :	138
V.1.5.1. Spécialités disposant d'une AMM en France pour les affections digestives :	138
V.1.6. Risques liés à la prise de probiotiques :	139
V.1.6.1. Les infections systémiques :	139
V.1.6.2. Activités métaboliques délétères :	140
V.1.6.3. Stimulation immunitaire excessive :	141
V.1.6.4. Transfert de gènes de résistance aux antibiotiques :	141
V.1.6.5. Autres effets indésirables :	141
V.2. Distinctions probiotiques/prébiotiques :	142
V.3. Distinctions probiotiques/symbiotiques :	142
VI. Apports des probiotiques dans les cas de diarrhées post antibiotiques et d'infection à <i>Clostridium difficile</i> :	143
VI.1. Apports des probiotiques dans les cas de diarrhées post antibiotiques :	143
VI.1.1. Apports de <i>saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 :	145
VI.1.2. Apports de <i>lactobacillus Rhamnosus</i> ATCC 53103 :	146
VI.1.2.1. Autres souches probiotiques :	148
VI.1.2.1.1. Efficacités chez l'enfant :	148
VI.1.2.1.2. Efficacités chez l'adulte :	149
VI.2. Apports des probiotiques dans les cas d'infection à <i>Clostridium difficile</i> :	150
VI.2.1. Apports de <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 :	151
VI.2.2. Apports d'autres souches probiotiques :	153
VI.3. Facteurs affectant l'efficacité des probiotiques :	154
Conclusion	156
Références bibliographiques	159
Serment d'Hippocrate	173

Table des illustrations

Figure 1 : Arbre phylogénétique des principaux phyla du microbiote intestinal humain.....	41
Figure 2 : Entérotypes selon le consortium MetaHIT(1).....	44
Figure 3 : Influence du locus digestif sur le microbiote intestinal.....	56
Figure 4 : Principales fonctions du microbiote intestinal vis-à-vis de l'hôte	57
Figure 5 : Types cellulaires de l'épithélium d'une villosité intestinale	59
Figure 6 : Principaux récepteurs de l'immunité innée (PRR).....	60
Figure 7 : Transcytose des immunoglobulines A	62
Figure 8 : Lymphocytes T effecteurs et régulateurs : différenciation et production cytokinique	64
Figure 9 : Impact de l'axe microbiote intestinal-SNC sur le comportement de l'hôte	78
Figure 10 : Influence du microbiote intestinal sur la fonction neuroendocrine par le biais du nerf vague, de la production d'AGCC (ou SCFAs), de neurotransmetteurs et de tryptophane, de l'activation immunitaire et la conversion d'acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires.....	79
Figure 11 : Distribution de phyla dans les échantillons de selles aux jours 0, 8-13, 1 et 4 ans chez trois patients témoins (A, B, C) et trois patients traités par la bi-antibiothérapie clarithromycine et métronidazole (D, E, F).....	96
Figure 12 : Mécanismes d'acquisition de gènes de résistance	100
Figure 13 : Colonisation de <i>Clostridium difficile</i> dans le tube digestif.....	104
Figure 14 : <i>Lactobacillus farciminis</i> tapissant la muqueuse gastrique de la souris	120
Figure 15 : <i>Bifidobacterium lactis</i> HNO 19.....	124
Figure 16 : <i>Bacillus subtilis</i> sporulants.....	126
Figure 17 : <i>Escherichia coli</i> souche Nissle 1917.....	128
Figure 18 : <i>Lactococcus lactis</i>	130
Figure 19 : <i>Saccharomyces boulardii</i>	133
Figure 20 : Mécanismes d'action potentiels de <i>Saccharomyces boulardii</i> au sein du tractus intestinal.....	137

Table des tableaux

Tableau 1 : Conseils diététiques pour un régime pauvre en FODMAPs	85
Tableau 2 : Risque relatif lié à l'antibiothérapie de l'infection à <i>C. difficile</i> (92,93).....	105

Liste des abréviations

ACTH : Adreno Cortico Trophic Hormone (Adrénocorticotrophine ou Hormone corticotrope)
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
AGCC : Acide Gras à Chaîne Courte
ARN : Acide RiboNucléique
ARNr : Acide RiboNucléique ribosomal
ATCC : American Type Culture Collection
AVP : Arginine-VasoPressine
CCK : CholécystoKinine
CD4⁺ : Cluster de Différenciation 4⁺
CD8⁺ : Cluster de Différenciation 8⁺
CEE : Cellule EntéroEndocrine
CORT : Cortisol
CpG DNA : Cytosine-phosphate-Guanine DeoxyriboNucleic Acid (motif de génome microbien ou dinucléotide Cytosine-phosphate-Guanine d'ADN)
CRH : Corticotropin-Releasing Hormone (Corticolibérine)
CRP : C-Reactive Protein (Protéine C réactive)
DAA : Diarrhée Associée aux Antibiotiques
DC : Dendritic Cell (Cellule dendritique)
dsRNA : double-stranded RiboNucleic Acid (ARN double brin)
ENS : Enteric Nervous System (Système nerveux entérique)
ERV : Entérocoque Résistant à la Vancomycine
FODMAP : Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols
FOS : Fructo-OligoSaccharide
FSH : Folliculostimuline Hormone (Hormone folliculostimulante)
GABA : Gamma-AminoButyric Acid (Acide gamma-aminobutyrique)
GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1
GRAS : Generally Recognized As Safe (Présomption conditionnelle d'innocuité)
HMO : Human Milk Oligosaccharides (Oligosaccharides du lait maternel)
HPA : Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien)
HPG : Hypothalamic-Pituitary-Gonadal (Axe hypothalamo-hypophyso-gonadique)
HPT : Hypothalamic-Pituitary-Thyroid (Axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien)
IC : Intervalle de Confiance
iE-DAP : Acide D-glutamylmeso-diaminopimelique

IEL : IntraEpithelial Lymphocytes (Lymphocytes T intraépithéliaux)
IFN : Interféron
Ig : Immunoglobuline
IL : Interleukine
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
iTreg : Lymphocyte T régulateur induit
LH : Luteinizing Hormone (Hormone lutéinisante)
LPS : LipoPolySaccharide
MDP : Muramyl DiPeptide
MICI : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale
NASH : Non-Alcoholic SteatoHepatitis (Stéatose hépatique non alcoolique)
NTS : Noyau du Tractus Solitaire
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : Odds Ratio
OXT : OXYtocin (Ocytocine)
PAMP : Pathogen Associated Molecular Pattern (Motif moléculaire associé aux pathogènes)
PCR : Polymerase Chain Reaction (Réaction en chaîne par polymérase)
PGN : PeptidoGlyCane
PRR : Pattern Recognition Receptor (Récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires)
PYY : Peptide YY
QPS : Qualified Presumption of Safety (Présomption conditionnelle d'innocuité)
RCH : RectoColite Hémorragique
ROS : Reactive Oxygen Species (Espèces réactives de l'oxygène)
RR : Risque Relatif
SARM : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méthicilline
SCFA : Short Chain Fatty Acids (Acide Gras à Chaîne Courte)
SCI : Syndrome du Côlon Irritable
SNC : Système Nerveux Central
ssRNA : simple-stranded RiboNucleic Acid (ARN simple brin)
T : Testostérone
TGF : Transforming Growth Factor (Facteur de croissance transformant)
Th1 : T helper 1 (pour lymphocyte T helper 1)
Th2 : T helper 2 (pour lymphocyte T helper 2)
Th17 : T helper 17 (pour lymphocyte T helper 17)
TLR : Toll-Like Receptors (Récepteurs Toll-Like)
TMAO : Triméthylamine Oxide
TNF : Tumor Necrosis Factor (facteur de nécrose tumoral)

Tr1 : Lymphocyte T régulateur 1

TSH : Thyroid Stimulating Hormone (Thyréostimuline)

T₃ : Triiodothyronine

T₄ : Tétraiodothyronine ou Thyroxine

UFC : Unité Formant Colonie

VVC : Voie Veineuse Centrale

5-HT : 5-HydroxyTryptamine

Introduction

Le microbiote intestinal humain ou flore digestive humaine est composé d'un ensemble de microorganismes dits commensaux (vivant dans la lumière intestinale) et acteurs de la santé de l'hôte.

Au sein de notre organisme, différents microbiotes existent (microbiote des voies respiratoires, cutané, vaginal, des organes sexuels masculins et probablement placentaire). Certains sont connus et décrits depuis plus d'un siècle. Celui du tube digestif est le plus riche d'entre eux et héberge 10^{12} à 10^{14} microorganismes. Des bactéries, des virus, des champignons et des phages (microorganismes unicellulaires procaryotes) évoluent ainsi de manière physiologique dans l'intestin, depuis les tout premiers jours de la vie jusqu'au décès.

Au sein de cet écosystème, un équilibre se crée puis tente de s'ancrer. De l'équilibre harmonieux entre membres du biotope (microbiote intestinal) et cellules hôtes dépendront stabilité des communautés vivantes intestinales et bien être de l'organisme hôte. C'est pourquoi le biotope passionne. De nombreuses études sont menées afin de décrypter son mode d'installation, sa composition et ses nombreuses participations aux fonctions physiologiques vitales. Du fait de limites techniques et scientifiques, l'étude des virus, des archées ainsi que des champignons n'est pour l'instant peu ou pas réalisée par rapport à celle des bactéries. Avec l'arrivée du séquençage haut débit, le microbiome (génomme des bactéries constituant le biotope) est séquencé, analysé et comparé. Les communautés bactériennes hébergées dans l'intestin sont ainsi peu à peu décrites et leurs rôles au sein de l'organisme hôte peu à peu compris.

Chaque individu possède un microbiote intestinal qui lui est propre, une sorte de signature digestive. Le microbiote intestinal, souvent comparé à un organe tant son activité fonctionnelle est intense interagit constamment avec son environnement. La nature de ses interactions dépend intimement de sa composition. Chaque biotope possède une vie propre et évoluera en fonction des spécificités de son hôte (caractéristiques génétiques notamment) mais aussi et surtout de l'impact écologique de l'environnement auquel il sera exposé.

Cet organe peut être en bonne ou en mauvaise santé. De nombreux facteurs dont l'antibiothérapie peuvent en effet perturber la richesse et l'équilibre écologique des ces communautés vivantes. Le coût des antibiothérapies pour la flore digestive inquiète et

questionne. Déstabilisé, un microbiote est gêné dans son renouvellement et dans l'accomplissement de ses activités physiologiques. Des phénomènes pathologiques peuvent alors survenir.

Depuis plusieurs années, les scientifiques examinent le comportement de ces microorganismes exposés aux antibiotiques. Quelles conséquences sur la flore digestive et sur notre santé peuvent avoir ces traitements largement prescrits ? Les antibiotiques rendent d'indiscutables services à la santé humaine mais sont-ils uniquement salvateurs ?

La recherche sur la modulation du microbiote intestinal perturbe l'enthousiasme des scientifiques. Les probiotiques sont définis comme « des souches vivantes de microorganismes rigoureusement sélectionnés qui, lorsqu'elles sont administrées en quantité suffisantes, confèrent un avantage pour la santé de l'hôte ».

Peut-on influencer la santé intestinale et systémique avec des approches nutritionnelles telles que la prescription de probiotiques ?

Ce travail de thèse vise à décrire la richesse du microbiote intestinal et les fonctions systémiques auquel il participe.

Bien qu'il soit capable d'une certaine résilience, cet écosystème digestif est fragile et les différents facteurs perturbateurs seront abordés. La dysbiose, liée notamment aux prises d'antibiotiques lors desquelles des diarrhées apparaissent, sera exposée. Les conséquences de cette dysbiose seront évoquées.

Enfin, certains éléments nutritionnels et en particulier les probiotiques semblent pouvoir influencer sur la diversité, la stabilité du biotope et par conséquent ses activités « organiques ». Le mode d'action des probiotiques sera examiné avant la discussion sur les questions suivantes :

- La prise de probiotiques peut-elle prévenir les diarrhées associées aux antibiotiques ?
- La prise de probiotiques peut-elle prévenir les diarrhées à *Clostridium difficile* ?

Bienvenue dans le monde passionnant du microbiote intestinal.

I. Le microbiote : composition et évolution :

I.1. Description générale :

Le microbiote intestinal est l'ensemble des microorganismes présents à l'intérieur de la lumière intestinale. On estime à 10^{14} le nombre de bactéries constituant le microbiote intestinal humain soit environ 2 Kg de la masse du poids total d'un adulte. De par sa muqueuse, le système digestif représente la plus grande surface du corps en contact avec l'environnement. Le microbiote est ainsi un écosystème complexe, ouvert au monde extérieur, notamment aux nombreux microorganismes exogènes, et en interaction constante avec notre organisme. Le microbiote, c'est un ensemble de cellules microbiennes dix fois plus nombreuses que les cellules hôtes et auxquelles s'intéressent de nombreux chercheurs (1-3).

Afin de comprendre le rôle du microbiote intestinal (ou biotope) dans la santé et le bien-être de l'Homme, le projet scientifique Meta HIT (métagénomique du tractus intestinal humain) a séquencé pour la première fois le génome des microbes présents dans la flore intestinale humaine. Il a ainsi permis d'établir un catalogue de 3,3 millions de gènes microbiens non redondants à partir de l'analyse d'échantillons intestinaux de 124 individus danois et espagnols. Il s'agissait d'adultes en bonne santé, en surpoids, obèses ou souffrant de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). Le but de ce travail était de comprendre et d'innover dans les domaines de la nutrition, de la prévention et de la thérapie en mettant en lien scientifiques, cliniciens et monde industriel (ces derniers étant notamment intéressés par la conception de pré et probiotiques). Trois cent dix neuf mille huit cent douze gènes cibles ont ainsi été cartographiés. Ils appartenaient aux 89 génomes microbiens les plus fréquemment présents dans la lumière digestive humaine recensés à cette époque. Avec ce pool de gènes, le microbiote supplante le nombre de gènes codés par notre ADN humain (environ 23 000). Plus de 99% des gènes séquencés étaient bactériens(1,3).

Mille à mille cent cinquante espèces bactériennes pourraient coloniser l'intestin humain. Mais 160 espèces sont présentes au sein d'un même individu. Ces espèces sont d'ailleurs largement partagées par des individus différents(1,3). Huit cents espèces de champignons, parasites eucaryotes, archées et virus confondus prolifèrent également au sein du microbiote intestinal ce qui en fait un milieu riche où l'activité métabolique est intense. On assimile

d'ailleurs le microbiote intestinal à un organe à part entière même si toutes ses fonctions ne sont pas encore connues(1,3).

La présence de bactéries intestinales est connue depuis bien longtemps, leurs interactions avec l'hôte ainsi que leurs rôles physiopathologiques étudiés depuis de nombreuses décennies. Mais elles ne sont pas les seules à être impliquées dans l'équilibre du tractus intestinal et par extension à l'équilibre du corps humain dans son ensemble.

Les virus s'intègrent également dans l'écosystème intestinal de même que les champignons, les archées et les parasites eucaryotes. Encore difficilement accessibles aux techniques d'étude (en particulier in vivo) leurs rôles dans l'homéostasie intestinale sont probablement sous-estimés. Les bactériophages (virus des bactéries) sont aussi capables de limiter la prolifération de certaines bactéries en les tuant. Ces virus sont à même de s'intégrer au génome de bactéries et d'y vivre à l'état dormant. A leur réveil, ils peuvent tuer leur hôte et infecter d'autres bactéries. Leurs activités semblent importantes bien que probablement largement sous-estimées par manque de connaissance(1,3).

Comparativement aux recherches effectuées sur les bactéries intestinales, peu d'études ont été menées sur les autres microorganismes constituant le biotope. La communauté microbienne intestinale est à peine connue. Les interrogations à son sujet restent encore nombreuses.

Les barrières physico-chimiques de l'épithélium digestif constituent les premiers remparts face aux germes pathogènes vivant dans la lumière intestinale. Le microbiote en constitue un autre.

Avec le système immunitaire et l'épithélium intestinal, le microbiote forme ainsi une alliance destinée à maintenir une homéostasie dont le retentissement sur la santé semble conséquent. Si l'un des composants de cette alliance est défaillant, l'équilibre est rompu et des pathologies peuvent survenir.

I.2. Méthodes d'étude :

Plusieurs méthodes moléculaires existent mais avec la généralisation des techniques d'amplification par polymérisation (PCR) au sein des laboratoires de recherche, la plus répandue consiste à séquencer les gènes codant les Acides Ribonucléiques ribosomaux (ARNr) 16S bactériens.

Les ARNr16S (ou ARN 16S) sont des constituants de ribosomes bactériens, ils sont donc universels dans le monde bactérien. Le gène codant cet ARN 16S est constitué de

séquences conservées chez toutes les bactéries et des séquences variables qui sont propres à une espèce bactérienne donnée. Cette technique découverte dans les années 1970 par Carl Woese permet ainsi d'identifier une espèce bactérienne à partir du séquençage du gène codant son ARN 16S(1,2).

En comparant les séquences des gènes des ARN 16S de plusieurs espèces bactériennes, il est également possible de relever les différences existantes entre les séquences des espèces étudiées. Plus le nombre de différences sera important, plus les espèces bactériennes seront phylogénétiquement éloignées(3).

Grâce à cette méthode, l'étude de la métagénomique quantitative s'est ainsi généralisée. Le séquençage des gènes des ARN 16S a permis de révéler la diversité de composition du microbiote que les méthodes traditionnelles de culture n'avaient pas permis d'appréhender. D'autres méthodologies ont été employées au service de la connaissance des apports fonctionnels et métaboliques du microbiote intestinal mais elles ne seront pas développées dans ce travail de thèse orienté sur la composition du microbiote, ses interactions avec l'hôte et son environnement.

Ces autres méthodologies ont néanmoins contribué à la compréhension des rôles physiopathologiques du microbiote intestinal. Le biotope questionne, on peut désormais l'interroger.

I.3. Mise en place du biotope :

Jusqu'à dernièrement, on croyait que l'environnement utérin où se développe le fœtus était stérile. Mais la découverte de microbes dans le cordon ombilical, le liquide amniotique et les membranes fœtales chez des femmes ayant présenté une grossesse et un post-partum normaux sans signe clinico-biologique pathologique, et dans le méconium du nouveau-né a profondément remis en question ce dogme(4-6).

Il semblerait que le fœtus soit donc exposé à des germes avant sa naissance sans que l'on ne sache encore quelles conséquences cela engendre chez l'enfant qui naîtra par la suite. La colonisation de l'intestin commencerait donc pendant la grossesse pour durer 2 à 3 ans après la naissance jusqu'à établissement d'un microbiote intestinal stable et résistant aux agressions(7).

A la naissance, un nourrisson est en contact avec des microbes d'origines maternelles (fécale, vaginale et cutanée), environnementales et nutritionnelles.

Ces contacts induisent ainsi une colonisation du tube digestif de l'enfant par les germes rencontrés. En quelques jours, l'intestin du nouveau-né s'enrichit de milliards de bactéries. Les premiers germes colonisant l'intestin du nouveau-né à la naissance sont essentiellement des bactéries aérobies-anaérobies facultatifs (*Escherichia coli*, *Enterococcus*) qui, au fil de leur consommation d'oxygène, laisseront peu à peu la place à des anaérobies stricts (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Clostridium* et parfois *Ruminococcus*)(7).

Lors de ses premières secondes de vie extra-utérine, un afflux massif de microorganismes envahit l'intestin du nouveau-né. Plusieurs facteurs influent sur le type de flore colonisant en premier le système digestif de l'enfant.

L'écosystème digestif du nourrisson est peu diversifié et dynamique. Les mécanismes immunitaires du tube digestif du nouveau-né n'étant pas aussi sophistiqués que chez l'adulte, on assiste à une prolifération rapide de bactéries dans un milieu permissif. La biodiversité du biotope du nourrisson augmente au fil des mois mais suit un schéma relativement bien organisé(2,4,7).

Selon Palmer et al (8), on assiste à une progression chaotique de la composition du microbiote intestinal d'un nourrisson selon un schéma temporel propre à chaque enfant. La similarité de composition bactérienne de certains échantillons fécaux de nourrissons précoces avec le lait maternel et les écouvillons vaginaux suggèrent une forme de « signature » maternelle temporaire. Au fil du temps, la diversité et la variation des expositions environnementales du microbiote, couplé aux avantages de la condition physique de taxons prédominants font d'un microbiote chaotique et inattendu, un écosystème théoriquement stable et spécifique à l'individu. Enfin, les auteurs décrivent la survenue de décalages brusques ponctuant des intervalles de stabilité relative dans la mise en place du biotope. Les auteurs n'ont pu identifier de candidat fort à la cause de ces changements mais ont exposé plusieurs hypothèses : flambées de bactériophages décimant sélectivement un groupe taxonomique dominant, envahissement stochastique et opportuniste d'une niche écologique par une espèce en meilleure forme et changements induits par le régime alimentaire ou la maturation du système digestif avec modification de son environnement.

I.4. Durée de l'établissement du biotope :

L'établissement du microbiote intestinal est long et complexe.

Loin des premiers relais d'espèces opérant dans les heures suivants la naissance, les relations antagonistes et agonistes entre microbes du biotope s'équilibrent peu à peu dans un environnement digestif tendant de plus en plus vers une relative homéostasie. Un microbiote intestinal spécifique à l'hôte et à ses conditions de vie s'établit. Il tentera de rester stable tant sur le plan de sa composition que sur le plan fonctionnel, au moins jusqu'à la fin de la vie adulte de l'individu (la sénescence étant associée à une possible variation de qualité du biotope).

Du fait du relais d'espèces liés aux interactions entre premiers germes colonisateurs, facteurs exogènes et endogènes décrits, le temps nécessaire à la mise en place d'une dominance microbiologique est long et variable.

Les différentes études s'accordent à dire qu'il faut entre 2 et 4 ans (en moyenne 3 ans) pour qu'un écosystème digestif propre à un individu s'installe de manière durable(1,3,4,7,9).

Dans l'ensemble, il ne change plus par la suite que de manière substantielle. L'écosystème intestinal est relativement stable sur de longues périodes de temps mais il existe quelques exceptions. Certaines modifications sont observables en ce qui concerne la prédominance des genres *Bacteroides* et *Clostridium* chez les sujets âgés et du genre *Firmicutes* chez les adultes jeunes(4). Des analyses de données chronologiques métagénomiques suggèrent que les types microbiens intestinaux restent fluides chez certains individus. Il n'existe pas de franche barrière entre entérotypes (groupe de composition bactérienne intestinale spécifique chez l'humain) mais des perturbations significatives semblent nécessaires pour qu'un entérotype soit modifié(1,3). Les données sur ces perturbations existent mais elles sont encore limitées. Les facteurs responsables d'une mutation de communauté microbienne ne sont donc probablement encore pas tous décrits mais les antibiotiques, les transplantations fécales et un régime alimentaire strict peuvent faire varier cet écosystème de manière plus ou moins significative.

La mise en place de la flore digestive constitue une étape primordiale pour un individu car elle présente un impact certain sur le développement de l'écosystème digestif, la croissance de l'enfant puis à l'avenir sur sa vie d'adulte.

Protéger l'installation et la préservation d'un microbiote sain en évitant les facteurs de dysbiose doit être un objectif de tout prescripteur. La considération du risque de perturbation

du biotope dans la balance bénéfique/risque lors d'un choix thérapeutique ne devrait plus être un épiphénomène. Chez tout patient, en particulier les plus fragiles et les plus jeunes, la prescription d'une antibiothérapie devrait être documentée, de même que l'instauration d'un inhibiteur de la pompe à protons qui devrait être argumentée.

I.5. Composition du microbiote intestinal :

La composition du microbiote intestinal est individu-dépendant. Au même titre que l'empreinte digitale, le microbiote intestinal constitue une forme d'empreinte digestive spécifique à l'individu en étant l'hôte. Il existe donc autant de microbiotes différents qu'il existe d'individus humains sur la planète. Les modifications de la microflore intestinale d'un individu donné existent aussi mais de manière en général plus ponctuelle (un épiphénomène induisant cette variation). L'écosystème microbien s'établit durant la petite enfance (de la naissance jusqu'à 3 ans) puis tend à se stabiliser avant de se détériorer avec la sénescence. D'un point de vue taxonomique, un microbiote sain chez l'adulte comporte principalement 2 phyla bactériens (lignées d'espèces issues d'une même souche) : Firmicutes et Bacteroidetes(1–5,7).

Ils représentent entre 70% et 90% de la flore intestinale bactérienne. A des pourcentages moindres, on retrouve d'autres phyla : Actinobactéria et Protéobactéria principalement, (les 2 phyla prépondérants dans les phyla les moins représentés) et les Synergistetes, Verrucomicrobia, Fusobactéria et Cyanobactéries(1–5,7,10) (Figure 1).

Les Firmicutes (bactéries à Gram positif) regroupent plus de 250 genres bactériens dont les *Clostridium*, les *Ruminococcus*, les *Lactobacillus*, les *Streptococcus*, les *Staphylococcus*, les *Entérocooccus*, les *Bacillus*, les *Eubacterium*, les *Listeria* et les *Butyrovibrio*(1,4,9).

Les Bacteroidetes comptent une vingtaine de genres différents apparentés à *Bacteroides*, groupe bactérien prédominant parmi les bacilles à Gram négatifs anaérobies. *Bacteroides*, *Prevotella* et *Porphyromonas* en sont les principaux représentants et partagent la dominance avec le groupe précédent (elles constituent suivant les études 9 à 42% des bactéries digestives). Ils sont aussi largement présents dans l'environnement : le sol, les sédiments, l'eau de mer et les intestins d'animaux(4).

Des différences de composition entre microbiote de la lumière intestinale et microbiote de la surface des muqueuses intestinales sont également décrites. Les genres *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Ruminococcus*, *Enterococcus* et *Clostridium* sont présents au niveau de la lumière intestinale. Par contre les genres *Lactobacillus*, *Enterococcus* et *Clostridium* mais aussi *Akkermansia* sont retrouvés au niveau de la surface intestinale associée aux muqueuses(1,3,4,9).

Toutes ces espèces participent à la biodiversité de la flore intestinale qui augmente tout le long du tractus gastro-intestinal dans le sens cervico-caudal. Si l'on retrouve des similitudes en termes de composition du biotope au niveau des grands groupes phylogénétiques, on retrouve de nombreuses espèces sujet-spécifiques. Le microbiote d'un individu lui est donc propre et il ne semble pas y avoir de microbiote exemplaire tant que l'interaction microbiote-hôte est favorable à la santé de l'hôte.

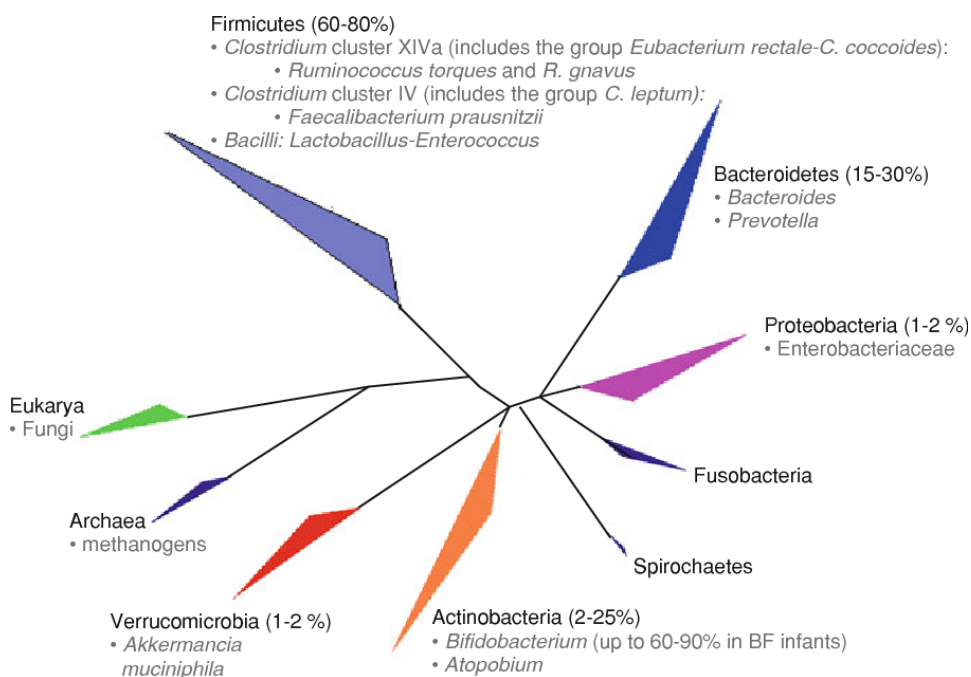


Figure 1 : Arbre phylogénétique des principaux phyla du microbiote intestinal humain

Source :/paper/Contribution-of-the-intestinal-microbiota-to-human-Cheng-Palva/ede1d4b438f5f6629eb22e47cd135b0c7c8f32cd

I.6. Entérotypes :

Le microbiote est décrit comme un paysage complexe où les genres bactériens varient entre individus mais des modèles de composition bactériennes ont été identifiés. Afin de stratifier les microbiomes (génomomes du microbiote) humains, le concept d'entérotype a été proposé(3). La désignation de modèles de compositions bactériens avec leurs modes d'interactions spécifiques avec l'hôte peut servir à la compréhension de la santé humaine et de ses états pathologiques(11).

Un entérotype stratifie le microbiome humain en type de composition de communautés microorganiques distinctes. Le concept d'entérotype permet une division configurationnelle du paysage fonctionnel, écologique et médical du microbiome(11). Au même titre que les groupes sanguins, un entérotype est une forme de signature microbienne. Il s'agit d'un groupe de bactéries intestinales nommé en fonction des microorganismes prédominants. Trois entérotypes ont été reconnus par la communauté scientifique internationale : les entérotypes *Bacteroides*, *Prevotella* et *Ruminococcus*(3) (Figure 2).

Cette approche ne prend pas en compte toute la complexité du microbiote mais permet une mise en grappe utile dans l'interprétation statistique de jeux de données du microbiome.

L'existence de schémas de composition microbienne est reconnue mais les scientifiques ne s'accordent pas sur le même nombre d'entérotypes. La majorité des chercheurs décrivent les 3 entérotypes cités. Certains groupes de scientifiques distinguent 2 entérotypes : *Prevotella* et les autres. Après avoir reconnu les 3 entérotypes décrits, les microbiologistes du dernier consortium Méta HIT décrivent maintenant un 4^{ème} entérotype : l'entérotype H, enrichi en *Enterobacteriaceae* (3). En fait, l'entérotype H étant composé d'un microbiome différent de ceux appartenant aux 3 entérotypes majoritairement reconnus, il s'agirait d'un entérotype d'une composition inhabituelle étiquetée comme étant en dehors de l'espace d'entérotypage(1,3,11).

Les entérotypes semblent indépendants de l'âge, du sexe, du contexte culturel et de la géographie(3).

C'est en particulier le séquençage de l'ADN ribosomal 16S qui a permis de mettre en évidence la composition des différents microbiotes et de décrire les entérotypes. L'étude de l'ADN ribosomal 16S a d'ailleurs été choisie du fait de sa distribution universelle parmi tous

les procaryotes et du fait aussi de la présence de divers domaines propres à une espèce (des relations phylogénétiques ont pu être déduites). C'est ainsi que les grandes richesses taxonomiques de l'entérotype *Prevotella* ont pu être décrites. La pauvreté taxonomique de l'entérotype *Bacteroides* fut aussi mise en évidence. L'entérotype *Ruminococcus* semble également contenir moins de taxons bactériens que *Prevotella*(3).

Pour croître, une bactérie a besoin de substrats que son métabolisme sera en mesure de dégrader. Pour se développer, un entérotype aura donc nécessairement besoin de substrats privilégiés.

L'entérotype *Bacteroides*, comporte par exemple des germes se nourrissant principalement d'hydrates de carbone et de protéines issues de la fermentation. Les genres qu'il contient ont un potentiel saccharolytique large et les gènes qu'ils comportent codent pour des enzymes impliquées dans la dégradation des substrats de ce type (galactosidases, hexosaminidases, protéases). Cet entérotype comporte aussi de nombreuses espèces capables d'utiliser les voies de la glycolyse et du pentose phosphate(3).

L'entérotype *Prevotella* est quant à lui capable de dégrader les glycoprotéines contenues dans la mucine présente dans la muqueuse intestinale(3).

Les *Ruminococcus*, en association avec les *Akkermansia* sont également à même de métaboliser les mucines et d'absorber les sucres simples (via un transport transmembranaire favorisé par ces couples bactériens au niveau de la muqueuse intestinale)(3).

Ces constats expliquent pourquoi l'alimentation et les prébiotiques orientent la constitution du microbiote vers un entérotype en particulier. Le régime alimentaire ou la prise de certains prébiotiques favorisent la croissance de certaines espèces au sein de la flore digestive. Mais l'installation d'une population microbienne au niveau digestif n'est pas uniquement dictée par les habitudes nutritionnelles. D'autres facteurs interviennent. Ils semblent nombreux et ne sont pas encore tous décrits(1,3).

En plus de se nourrir pour croître, les espèces fournissent à l'hôte de l'énergie à partir de la métabolisation de substrats présents au niveau digestif. Le métabolisme de l'entérotype semble influencer le métabolisme de l'hôte. En fonction des bactéries présentes dans son tube digestif, un individu pourra utiliser ou non des produits de dégradation d'aliments bactériens. Grâce à son entérotype, un individu pourra aussi plus ou moins bien assimiler certains substrats essentiels à sa survie (tels que le fer dont l'absorption dépendrait en partie

de l'activité du microbiote). Le métabolisme spécifique de chaque souche de bactérie influe également directement sur la composition, la consistance des selles et/ou le temps de transit. Un temps de transit lent est par exemple souvent décrit pour les entérotypes montrant un rapport plus élevé de métabolites protéolytiques (ou dérivés de la protéolyse) en comparaison aux métabolites saccharolytiques(3).

Grâce à la métagénomique (étude des génomes des microorganismes d'un écosystème par la méthode Shotgun), des liens entre variations phylogénétiques et différences fonctionnelles du microbiote ont été avancés. Mais la diversité de cet écosystème est encore imprécisément décrite. L'utilisation de microréseaux informatiques et l'analyse monocellulaires sont d'autres moyens utiles à la compréhension de la diversité et du rôle physiologique ou physiopathologique du microbiote(1,3).

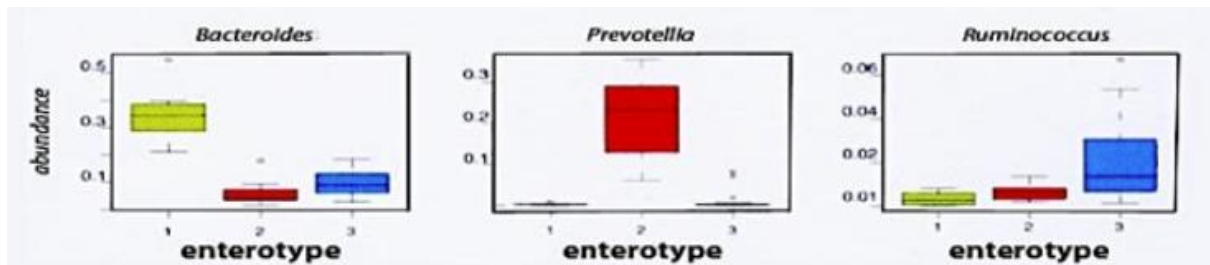


Figure 2 : Entérotypes selon le consortium MetaHIT(1)

Source : <https://slideplayer.fr/slide/11131152/>

L'entérotype 1 est dominé par *Bacteroides* et tire principalement son énergie à partir de la fermentation des sucres. Ce genre est riche en gènes codant pour la synthèse de la biotine (vitamine B8).

L'entérotype 2 est dominé par *Prevotella* et tire son énergie à partir de la biodégradation des glycoprotéines de mucines. Il est riche en gènes codant pour la synthèse de la thiamine (vitamine B1).

L'entérotype 3 est dominé par *Ruminococcus* et tire également son énergie de la dégradation des mucines. Il est riche en gènes codant pour l'hème.

I.6.1. Entérotypes et apports fonctionnels chez l'hôte :

La multiplicité des espèces et souches bactériennes présentes fut longtemps négligée bien qu'elle puisse être à l'origine de différences fonctionnelles majeures entre individus.

Les connaissances au sujet de la composition en espèces et fonctions du microbiome intestinal humain doivent encore être approfondie mais la combinaison de métagénomiques fécales séquencées chez des individus d'âge, d'origine géographique et d'histoire médicale différentes ont permis de montrer que la richesse, la diversité et la stabilité temporelle du microbiote intestinal sont variables et impliquées dans des processus physiologiques et pathologiques multiples.

Les microbes intestinaux subissent une pression sélective de la part de l'hôte et des autres espèces constituant la flore intestinale (plus ou moins considérée comme des concurrentes). Tout ceci contribue à l'émergence d'espèces en abondance élevée et d'autres en abondance moindre. Une homéostasie de l'écosystème dans lequel ces espèces vivent en découle. Pour autant, des fonctions essentielles pour l'hôte ne sont pas toujours exécutées par les espèces en abondances élevées. Toute la complexité fonctionnelle du microbiote intestinal réside dans l'interaction des différentes espèces présentes quelques soient leurs concentrations. Ceci permet d'ailleurs en partie d'expliquer certaines stratégies de survie d'espèces peu abondantes dans un écosystème riche et varié qui a besoin de ces espèces peu abondantes pour être utile pour l'hôte(1).

La composition des espèces dicte les entérotypes mais les fonctions moléculaires ne sont pas le seul reflet de la présence d'espèces abondantes. Afin d'appréhender le rôle fonctionnel d'une communauté bactérienne intestinal, des analyses fonctionnelles sont nécessaires.

I.6.2. Intérêts cliniques des entérotypes :

La schématisation en entérotipe est utile sur le plan clinique.

Premièrement, cela peut permettre d'identifier des susceptibilités au développement de certaines maladies. Deuxièmement, la définition de communautés intestinales associées à des états pathologiques est utile dans le diagnostic d'un état pathologique. Troisièmement,

lors de la progression de maladies, la stratification constitue des biomarqueurs intéressants. Quatrièmement, l'entérotypage représente une option dans la compréhension des différentes réponses aux traitements puisque le microbiote influence le métabolisme des médicaments. Un choix thérapeutique pourra peut-être à l'avenir être justifié par la nature du microbiome(1).

Plusieurs associations entre phénotypes de maladie humaine et entérotypes sont décrites.

Selon le projet Meta Hit, l'entérotipe *Bacteroides* ou une augmentation du nombre de bactéries du genre *Bacteroides* au sein d'un microbiote intestinal est directement responsable d'une réduction de diversité taxonomique qui est statistiquement liée au développement de stéatohépatite non-alcoolique (NASH), de maladie cœliaque, d'inflammation intestinale de bas grade, de cancers colorectaux et d'altération du système immunitaire. Dans ce groupe taxonomique, la protéine C-réactive (CRP) et le nombre de lymphocytes sont plus élevés comparativement aux entérotypes *Prevotella*. Pour autant, un risque accru d'apparition de maladie inflammatoire intestinale est décrit pour l'entérotipe *Bacteroides* comme pour l'entérotipe *Prevotella*(1).

Les indices de résistance à l'insuline et l'insulinémie sont en moyenne plus faibles chez les porteurs d'entérotypes *Ruminococcus*. Ces entérotypes ont également été associés à une diminution du statut inflammatoire de l'hôte. Un risque accru d'athérosclérose a tout de même été décrit(1).

L'entérotipe *Prevotella* est statistiquement associé à l'utilisation au long cours d'antibiotiques, à la polyarthrite rhumatoïde et au diabète de type 2. Les patients porteurs du VIH présentent une association statistique avec ce type de microbiote intestinal de même que les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes(1).

Les individus avec l'entérotipe H présentent fréquemment une obésité, une NASH, de nombreuses espèces réactives de l'oxygène (ROS) et un taux élevé d'éthanol dans le sang. Ceci lui confère un statut d'entérotipe dysbiotique(1).

Certains entérotypes semblent donc constituer des facteurs de risque à l'apparition d'un état pathologique. Mais les explications physiopathologiques n'étant pas encore clarifiées, ces associations statistiques doivent encore être considérées avec prudence. Il est possible que des maladies apparaissent au décours d'un processus physiopathologique différent en fonction de l'entérotipe. Une grande variation est observée entre entérotypes et apparition

individuelle de maladie au sein d'un groupe d'individus présentant des communautés microbiennes proches. L'association entre maladie et entérotype ne semble donc pas complètement pertinente. D'autres paramètres biologiques semblent intervenir. Leurs associations avec les entérotypes restent à être déterminées.

De plus, la force de certaines études reste trop faible pour établir des associations indiscutables entre phénotypes et biotopes digestifs. La combinaison de plusieurs études est souvent utilisée pour renforcer les preuves statistiques. Mais la comparabilité des études est difficile. Une rigueur extrême est nécessaire pour normaliser les différentes étapes d'étude du microbiome (extraction des ARNr, technologie de séquençage...). Il est nécessaire de mener d'autres études longitudinales sur des échantillons de populations plus nombreuses et réparties sur plusieurs continents. Avec l'élargissement des échantillons, la multiplication d'informations contextuelles, la normalisation du traitement de ces échantillons et le contrôle d'analyse de données (grâce à des procédures de classification informatiques contournant nombres de biais d'information), la comparabilité entre études devrait s'en voir grandit. Le rôle et l'importance des entérotypes pourraient ainsi être mieux compris(1).

II. Facteurs influençant la composition du microbiote intestinal :

II.1.1. Facteurs exogènes influant sur la biodiversité naissante :

II.1.1.1. Mode d'accouchement :

Le mode d'accouchement constitue un facteur déterminant dans la colonisation initiale du tube digestif du nouveau-né(4,7,9).

L'accouchement par voie basse favorise la colonisation par des germes maternels d'origine vaginale et fécale tels que *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Prevotella* et *Enterobacter*. Lors d'un accouchement par césarienne, le nombre de *Bifidobacterium* et de *Bacteroides* colonisant l'intestin est moindre. L'environnement hospitalier est le premier contact avec la peau humaine favorisant la colonisation par les genres *Staphylococcus*, *Propionibacterium* et *Corynebacterium*. Le biotope initial ainsi constitué est moins diversifié ce qui pourrait avoir des effets à long terme pour le nourrisson (augmentation du risque de développement d'allergie tôt dans l'enfance ou d'obésité à distance)(7).

II.1.1.2. Age gestationnel :

La comparaison des biotopes d'enfants prématurés et d'enfants nés à terme met en évidence des différences significatives. Par rapport aux enfants nés à terme, les enfants prématurés (âge gestationnel inférieur à 33 semaines d'aménorrhée) présentent un microbiote appauvri en *Bifidobacterium* et *Bacteroides* alors que le nombre de *Staphylococcus epidermis*, d'aéro-anaérobies facultatifs type *Enterobacteriaceae* et de bactéries potentiellement pathogènes (*Clostridium difficile* notamment) est plus élevé(7,12). Ces communautés bactériennes sont présentes dans l'environnement hospitalier. La prématurité semble orienter la composition du microbiote intestinal tout au long des 2 à 3 premières années de vie. La composition du microbiote d'un enfant né à terme est dominée par les *Firmicutes*, les *protéobactéries* étant faiblement représentées de la naissance jusqu'à 2,5 ans de vie (elles représentent moins de 10% d'abondance relative moyenne à cet âge).

A l'inverse, les *protéobactéries* sont les communautés dominantes du biotope du prématuré(9).

On ne sait toutefois pas encore si l'enfant prématuré présentera un schéma de développement « rattrapé » de son biotope plus tard dans sa vie. Par ailleurs, ces études ne tiennent pas compte de l'état de santé du nouveau-né prématuré, facteur intéressant pour l'interprétation de ces résultats.

II.1.1.3. Régime alimentaire du nouveau-né ou nourrisson :

✓ Lait maternel :

Plusieurs études mettent en avant l'existence d'une voie entéro-mammaire où les cellules dendritiques et les macrophages maternels transporterait des composants des bactéries ou les bactéries elles-mêmes de l'intestin maternel aux glandes mammaires. Le biotope maternel semble ainsi influencer le biotope de l'enfant. La santé des mères avant ou lors de leur grossesse pourrait influencer le microbiote intestinal de l'enfant et donc dans une certaine mesure sa santé. Mais cette affirmation est à relativiser car la qualité et la composition du lait maternel est très variable. Elles dépendent certes du statut immunologique et plus ou moins dysbiotique de la mère mais aussi de ses habitudes nutritionnelles, de son mode de vie et de la durée de la lactation. D'autres études doivent être faites avant d'émettre un lien de cause à effet entre composition du biotope maternel et composition du biotope de l'enfant.

Au sein du lait maternel, on dénombre de nombreux composés favorables à la santé de l'hôte : nucléotides, oligosaccharides du lait maternel (HMO), acides gras, immunoglobulines, cytokines, cellules immunitaires, lysozymes, lactoferrine et autre facteurs immunomodulateurs. Les HMO ne sont pas détruits par les enzymes digestives et arrivent intacts au niveau colique où ils favorisent la croissance de bactéries bénéfiques (certaines bactéries potentiellement pathogènes n'étant pas en mesure de se nourrir d'HMO). Les HMO semblent également pouvoir moduler les réponses immunitaires de l'hôte, avoir des propriétés anti-inflammatoires et stimuler le péristaltisme. Ils fournissent de l'acide sialique, composé stimulant le développement cérébral, l'apprentissage et la mémoire. Ces HMO semblent être des composés à l'origine de la prédominance des *Bifidobacterium* et des *Lactobacillus* au sein du biotope des enfants nourris au sein. L'enrichissement des laits maternisés en HMO réduit d'ailleurs les différences de composition des biotopes d'enfants nourris au sein et au biberon(7).

✓ Lait maternisé :

Les nourrissons recevant des laits maternisés semblent avoir un biotope plus varié. Par rapport aux nourrissons nourris au sein, le biotope des nourrissons nourris au lait maternisé recense des populations plus abondantes de *Bacteroides*, *Clostridium* et *Enterobacteriaceae* (13), le lait maternel étant une source plus riche en *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*(13,14). Cependant, certaines études ne mettent pas en évidence de différence significative entre le biotope des enfants nourris au lait maternel de ceux nourris au lait maternisé(8,15). Il est possible que l'évolution des formules des laits maternisés associée à l'adjonction de probiotiques, nucléotides et oligosaccharides soit en partie responsable de ces résultats.

Le lait de vache compose la base des préparations de lait maternisé mais nucléotides et HMO sont désormais fréquemment ajoutés à ces préparations. Ils sont toutefois présents en quantité bien plus faible par rapport au lait maternel. On retrouve ainsi 0.05g/L d'HMO dans le lait maternisé enrichi en HMO contre 5 à 15g/L d'HMO dans le lait maternel. La structure des HMO présents dans les laits de vache étant différente et d'activité faible chez l'hôte humain, les avantages liés à la présence d'HMO dans le lait maternisé ne sont pas significatifs chez les nourrissons nourris avec ce type de préparation. En revanche, l'adjonction de sucres complexes tels que les galactooligosaccharides et les fructooligosaccharides à ces préparations semble constituer des prébiotiques : soit une alimentation stimulant la prolifération de *Bifidobacterium* et diminuant la différence de composition des biotopes d'enfants allaités et nourris au lait maternisé(7).

✓ Diversification alimentaire :

Avec la diversification alimentaire, le biotope du nourrisson se rapproche peu à peu de celui de l'adulte. Ces modifications sont plus importantes chez le nourrisson allaité. On assiste alors à une diminution du nombre de bifidobactéries, d'entérobactéries et de *Clostridium* alors que les proportions de *Bacteroides* restent relativement stables(7).

II.1.1.4. Régime alimentaire de l'enfant et de l'adulte :

Le régime alimentaire diversifié contribue à la mise en place d'une écologie intestinale spécifique.

Parmi les facteurs diététiques, les seuls additifs alimentaires, la quantité de fibres non digestibles, la présence de traitements médicamenteux perturbateurs tels que des

antibiotiques ou Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP), la consommation de prébiotiques, de probiotiques et de symbiotiques (dont la définition sera plus tard exposée) peuvent modifier la composition du microbiote(2,4,7).

L'apport de fibres alimentaires est essentiel car elle permet la production d'acides gras à chaînes courtes (AGCC) reconnus bénéfiques pour l'hôte. C'est par exemple le cas du butyrate dont les propriétés antitumorales sont avérées(4). Les individus apportant de nombreuses fibres à leur alimentation semblent constituer un entérotipe *Firmicutes* avec de nombreuses bactéries du genre *Prevotella*(3).

En effet, les *Prevotella* sont spécialistes de la dégradation des fibres végétales grâce aux enzymes qu'elles possèdent, les hydrolases(3).

Des études menées sur des souris montrèrent que le microbiote intestinal de souris nourries avec un régime riche en fibres favorisait la production de propionate. Ce dernier protégeait les souris d'une inflammation pulmonaire(4).

Les régimes occidentaux (riches en protéines animales, graisses saturées, sucres simples pouvant provenir d'alcools et pauvres en fruits, légumes et autres fibres) ne semblent donc pas intervenir en faveur de la mise en place d'une flore intestinale bienfaitrice. Les régimes riches en viande rouge favorisent la prolifération de bactéries sulfato-réductrices capables de former des substances génotoxiques. Les régimes riches en protéines animales et sucres simples tendent à réduire les concentrations d'AGCC et de bifidobactéries présentes au niveau intestinal(4).

A l'inverse, les régimes méditerranéens (consommation abondante de fruits, légumes, légumineuses, céréales, herbes aromatiques, huile d'olive, consommation modérée de produits laitiers, d'œufs, de vin, consommation limitée de poisson, consommation faible de viande) et nordiques (consommation d'aliments locaux, de saison excluant les produits transformés dont les sucres raffinés et les additifs alimentaires, consommation riche en fibre, en huile de colza, en produits de la mer, consommation pauvre en viande) préservent un bon état de santé.

Les groupes *Bacteroides* possèdent une forte proportion de cazyne et d'enzymes spécifiques du métabolisme des glucides ce qui leur confère un fort potentiel de fermentation lipolytique, protéolytique et saccharolytique. Ces types de fermentation sont globalement réduits chez la communauté *Prevotella*(1). Plusieurs études associent régimes de type occidental et entérotipe *Bacteroides* alors que les régimes riches en polysaccharides végétaux sont associés à une proportion majeure de *Prevotella* (entérotipe *Firmicutes*)(4).

L'étude du régime alimentaire sur l'écosystème microbien intestinal montre encore une certaine résilience des communautés. Des changements significatifs de composition du microbiote ont été mis en évidence chez certains individus à l'issue d'une intervention diététique ponctuelle à tel point qu'un changement d'entérotype a été décrit. Ces modifications sont par contre de très courtes durées. Elles s'opèrent dans les 4 jours suivant l'intervention diététique et après environ 10 jours, les entérotypes initiaux sont retrouvés(1). Une fois fixée, un écosystème digestif semble donc relativement stable.

L'impact d'une intervention diététique au long cours semble toutefois différent. Un changement conséquent d'habitudes alimentaires sur une période d'un an a été étudié. Une modulation du ratio Bacteroidetes/Firmicutes a été décrite(1). Cependant, les données d'études des compositions du biotope au décours d'une telle modulation sur le long terme sont peu nombreuses. Les données disponibles montrent que la récupération d'un entérotype est variable. Un taux de croissance bactérien global faible (comme c'est le cas pour l'entérotype *Firmicutes*) pourrait être associé à un retard de retour à l'état d'équilibre.

On ne peut prédire l'effet de perturbations particulières sur le microbiote mais il est possible qu'à l'avenir, des conseils diététiques puissent être prodigués en vue de moduler un microbiome et/ou un entérotype. Ceci serait par exemple utile chez un individu donné pour ramener un microbiote à un état de pré-maladie(1,4,11).

II.1.2. Participation du génome hôte :

Comme en témoignent les études sur les jumeaux monozygotes, le génome de l'hôte semble un facteur endogène influençant également la biodiversité du biotope(4,7). En effet, il semblerait qu'il existe une relation entre génome du nourrisson et premières bactéries colonisant son intestin. Pour s'implanter dans un écosystème intestinal, la plupart des bactéries se fixent à des sites de liaison présents et synthétisés par l'hôte. Le génome d'un nourrisson participant au fichage de sites de liaison particuliers au sein de la membrane intestinale, les bactéries qui y seront fixées sont donc en quelques sortes choisies par le génome de l'hôte. Un certain nombre des premières bactéries colonisatrices sont donc en partie « contrôlées » par le génome hôte. Une fois installées au niveau digestif, ces bactéries modulent à leur tour l'expression du génome de l'hôte en favorisant la synthèse de sites de liaison adaptés à la fixation de bactéries apparentées et/ou non concurrentes(4).

II.1.3. Influence du système immunitaire hôte et des premiers microorganismes colonisateurs :

La richesse du biotope dépend de multiples facteurs dont le type de bactéries colonisant majoritairement en premier l'intestin du nouveau-né(1,3,8,9,15).

Premièrement, la physicochimie intestinale est en partie conditionnée par les premiers colonisateurs microbiens. Lors d'une naissance par voie basse, les premiers germes rencontrés sont majoritairement anaérobies mais ils ne pourront proliférer que lorsque les germes anaérobies facultatifs auront suffisamment consommé d'oxygène pour rendre viable ce milieu initialement inhospitalier.

Deuxièmement, un microorganisme colonisateur peut adapter son milieu (lumière intestinale) afin d'y optimiser sa croissance. Les chercheurs du projet Meta HIT ont en effet montré que chez le rat dépourvu de microbiote, l'injection d'*Escherichia coli* (bactérie commensale du tube digestif humain et de nombreux animaux) réorganisait l'épithélium intestinal. La bactérie semble favoriser l'épaississement de l'épithélium et stimuler la synthèse de mucus par les cellules intestinales. Le milieu digestif transformé est devenu un espace d'accueil où *E. coli* ainsi que d'autres genres bactériens trouvent les ressources nutritionnelles nécessaires à leur croissance en plus d'un environnement adapté à leur implantation. Cette souche bactérienne établit des interactions privilégiées entre hôte et microbiote digestif. Souvent perçue comme pathogène pour l'hôte, *E. coli* semble ici favoriser la colonisation microbienne indispensable du nouveau-né et prouve que les germes envahissant en premier la lumière intestinale joue un rôle dans l'établissement du biotope, sa composition et sa richesse(1).

Troisièmement, l'instauration d'une flore digestive est rendue possible grâce à une forme de tolérance du système immunitaire de l'hôte vis-à-vis de ces germes. Ce système immunitaire naissant doit apprendre à tolérer les antigènes qu'on lui présente afin de ne pas chercher à détruire les microorganismes qui constitueront son microbiote. Le développement et l'éducation du système immunitaire se fait d'ailleurs parallèlement à la colonisation microbienne intestinale(1,3).

Quatrièmement, les facteurs microbiens (tels que capacités d'adhésion, de motilité, de flexibilité nutritionnelle, capacité à sporuler ou à s'encapsuler et à sécréter des enzymes) influencent grandement la nature de l'écosystème digestif(16).

Cinquièmement, les interactions microbiennes participent à la croissance sélective de taxons. Ces interactions peuvent être synergiques (coopérations métaboliques, synthèse de vitamines et facteurs de croissance, modification du potentiel d'oxydo-réduction, du pH et de la tension d'oxygène du milieu) ou antagonistes (composants antimicrobiens, compétitions

nutritionnelles, modification du potentiel d'oxydo-réduction, du pH et de la tension d'oxygène du milieu)(16).

II.1.4. Influence du milieu digestif sur la biodiversité du microbiote intestinal :

L'étude des espèces présentes au niveau des différentes portions anatomiques intestinales est difficile d'un point de vue pratique mais l'analyse de biopsies digestives réalisées à différents étages du tractus digestif semble orienter vers une différenciation de la biodiversité du microbiote en fonction des districts intestinaux. L'abondance des espèces microbiennes et leur distribution dépend de multiples facteurs comme le pH du milieu, conséquence de la sécrétion du liquide gastrique, de la prise éventuelle d'inhibiteurs de la pompe à protons et du locus intestinal (le pH physiologique variant de 5,5 au niveau du côlon proximal à 7 au niveau du côlon distal)(1,2,4,7).

Le péristaltisme gastro-intestinal, les sécrétions digestives (immunoglobulines, sels biliaires, enzymes) et la présence de cellules mortes ou d'exsudats tissulaires jouent aussi un rôle dans la biodiversité et l'abondance de la flore digestive(16). Cette dernière dépend donc d'une conjonction de facteurs et diffère le long du tractus digestif.

Sur le plan microbiologique, on décrit de manière schématique trois compartiments digestifs dont les caractéristiques physicochimiques offrent des milieux de cultures privilégiés aux différents microorganismes : l'estomac, l'intestin grêle et le côlon.

Au niveau de l'œsophage, seuls les microorganismes en provenance des aliments ou de la cavité buccale sont présents(17).

L'estomac est un milieu acide et relativement riche en oxygène (du fait de la déglutition). Il constitue un milieu de culture adapté aux microorganismes acidotolérants, anaérobies facultatifs, résistants à un certain nombre d'enzymes (pepsines, lipases...) et se nourrissant de mucus. S'y multiplient ainsi notamment les *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Helicobacter pylori* et un certain nombre de levures (*Candida albicans* notamment).

La charge microbienne est estimée à environ 10^4 colonies formant unités(CFU)/g de contenu gastrique(2,17) (Figure 3).

Dans l'intestin grêle, la présence d'oxygène se raréfiant au fur et à mesure de l'avancée vers la partie terminale du tube digestif, la multiplication de germes anaérobies facultatifs diminue progressivement pour laisser place aux microorganismes anaérobies stricts. La population microbienne y est ainsi très variée. Les genres *Lactobacillus*, *Streptococcus* ainsi que entérobactéries y sont principalement hébergés tandis qu'on y trouve aussi des anaérobies stricts comme les genres *Bifidobacterium*, *Bacteroides* et *Clostridium*(17) (Figure 3).

Dans le duodénum, la présence de sécrétions pancréatiques et biliaires, le mucus présent et la faible quantité d'oxygène favorisent la prolifération des genres *Bacteroides*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*, ainsi que *Candida Albicans*. La charge microbienne y est estimée à environ 10^{3-4} cfu/g de contenu duodéal.

- **Au sein du jéjunum**, la présence de sécrétions pancréatiques, biliaires, le mucus et le péristaltisme (assez rapide) favorisent la croissance des *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* et *C. albicans*. La charge microbienne y est estimée à environ 10^{5-7} cfu/g de selles.
- **Dans l'iléon** : la présence de sels biliaires et d'un certain nombre d'enzymes dans un milieu dépourvu en oxygène favorise la multiplication des *Bacteroides*, *Clostridium*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Mycobacterium* et *Veillonella*. La charge microbienne y est estimée à environ 10^{7-8} cfu/g de selles (2,17).

Le colon constitue un milieu totalement dépourvu en oxygène où la pullulation bactérienne est favorisée par le transit le plus lent du système digestif. La masse bactérienne y est donc conséquente (10^{10-11} cfu/g de selles environ) : Les genres *Bacteroides*, *Bacillus*, *Clostridium* et *Bifidobacterium* y sont ainsi largement représentés. *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus aureus* et staphylocoques à coagulase négative s'y multiplient également, de même que les genres *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Mycobacterium* et *Ruminococcus*. Les levures (*Candida albicans* par exemple...) et les germes anaérobies facultatifs présents dans les précédents compartiments digestifs, tels que *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* et *Enterobacteriaceae*, sont moins nombreux(17) (Figure 3).

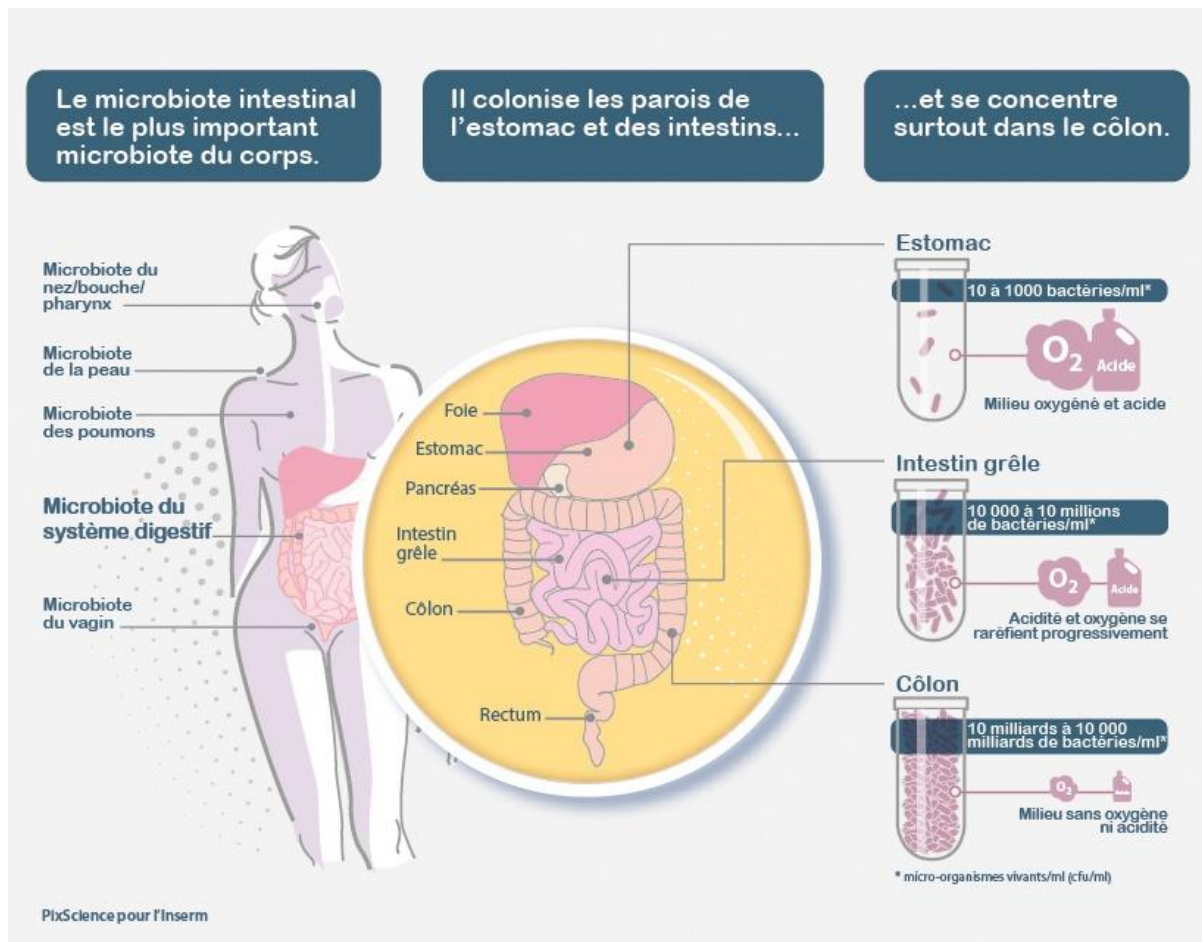


Figure 3 : Influence du locus digestif sur le microbiote intestinal

Source : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>

III. Interactions microbiote-hôte :

III.1. Fonctions du microbiote intestinal :

En constante interactions avec l'épithélium intestinal, toutes les fonctions physiologiques du microbiote ne sont probablement pas toutes décrites de manière précise mais le rôle du biotope sur le maintien de la santé de l'hôte est reconnu.

On lui reconnaît des fonctions (Figure 4) :

- Immunitaires
- Défensives (contre des agents pathogènes)
- Métaboliques multiples
- Prolifératives
- Neuromodulatrice

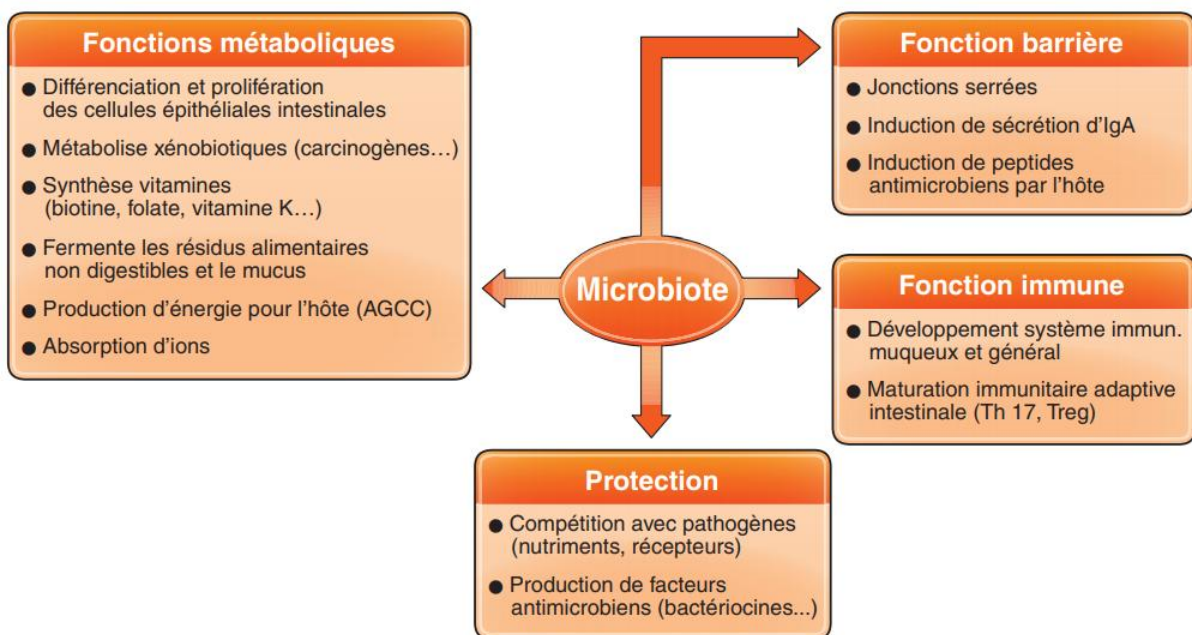


Figure 4 : Principales fonctions du microbiote intestinal vis-à-vis de l'hôte

Source : https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf

III.1.1. Fonctions immunitaires :

Avec une grande variété de cellules impliquées, le système digestif utilise un système défensif inné et un système défensif adaptatif(9).

III.1.1.1. Immunité innée :

III.1.1.1.1. Épithélium intestinal ou barrière intestinale :

L'épithélium doit permettre d'absorber les nutriments nécessaires à l'hôte tout en le défendant des agressions potentielles. Il comporte de nombreux types de cellules dont les rôles se complètent afin d'assurer : absorption nutritionnelle et défense de l'organisme notamment.

Pour ce faire, l'épithélium intestinal est bâti telle une barrière où des jonctions serrées étanches entre les cellules épithéliales bloquent le passage de certaines molécules et de certains pathogènes. L'épithélium constitue ainsi une barrière physique contre l'agresseur. Cet épithélium comporte également des cellules caliciformes capables de sécréter une couche de mucus dont la composante chimique permet la destruction ou l'inhibition de la croissance bactérienne ou mycologique. La plupart des cellules de l'épithélium digestif sont à même de produire des peptides antimicrobiens (défensines notamment) de manière directe ou induite (par de composés microbiens venant stimuler des récepteurs épithéliaux de l'immunité innée). Certaines cellules sont toutefois spécialisées dans la synthèse et l'excrétion de molécules antimicrobiennes. C'est par exemple le cas des cellules de Paneth(9) (Figure 5).

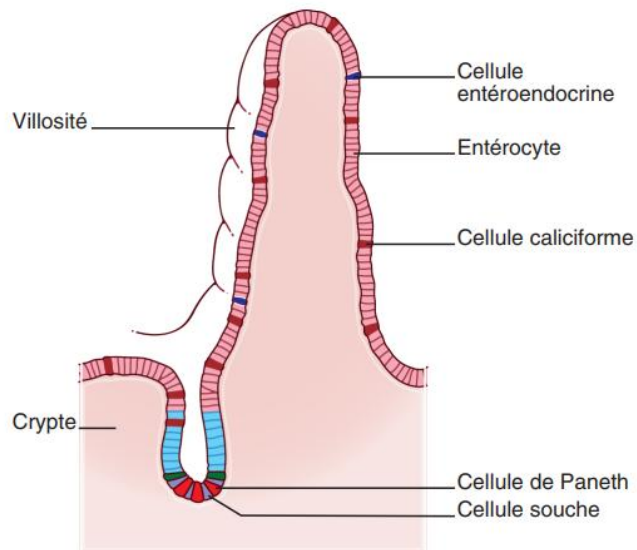


Figure 5 : Types cellulaires de l'épithélium d'une villosité intestinale

Source : https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf

III.1.1.1.2. Cascades moléculaires de l'immunité innée :

L'ensemble des pathogènes présente des motifs moléculaires (motifs associés aux pathogènes ou pathogen associated molecular pattern, PAMP) qui leur sont propres et que certaines cellules de l'immunité innée sont capables de reconnaître. Le lipopolysaccharide (LPS) constitue par exemple un PAMP des bactéries à Gram négatif, de même que l'ARN double brin et la flagelline constituent respectivement les PAMPs des virus à ARN et des bactéries flagellées(9).

Les récepteurs capables de reconnaître ces motifs sont présents sur de nombreuses cellules de l'hôte : cellules épithéliales, cellules présentatrices d'antigènes ou autres cellules immunitaires. Il en existe de nombreux types qui sont appelés PRR (pattern recognition receptor)(9) (Figure 6).

Lorsqu'un PAMP est reconnu par un PRR, une cascade biochimique intracellulaire a lieu et conduit à l'activation et/ou la modulation de la réponse immunitaire. On assiste alors à une sécrétion de peptides antimicrobiens venant combattre directement les pathogènes. La synthèse de cytokines pro-inflammatoires (interleukine 2 ou IL-2, interféron γ ou IFN γ , IL-5,

IL-13, transforming growth factor β ou TGF β , IL-23 et IL-17) induit le recrutement d'autres acteurs du système immunitaire (polynucléaires neutrophiles et macrophages ou autres cellules présentatrices d'antigènes par exemple)(9,18).

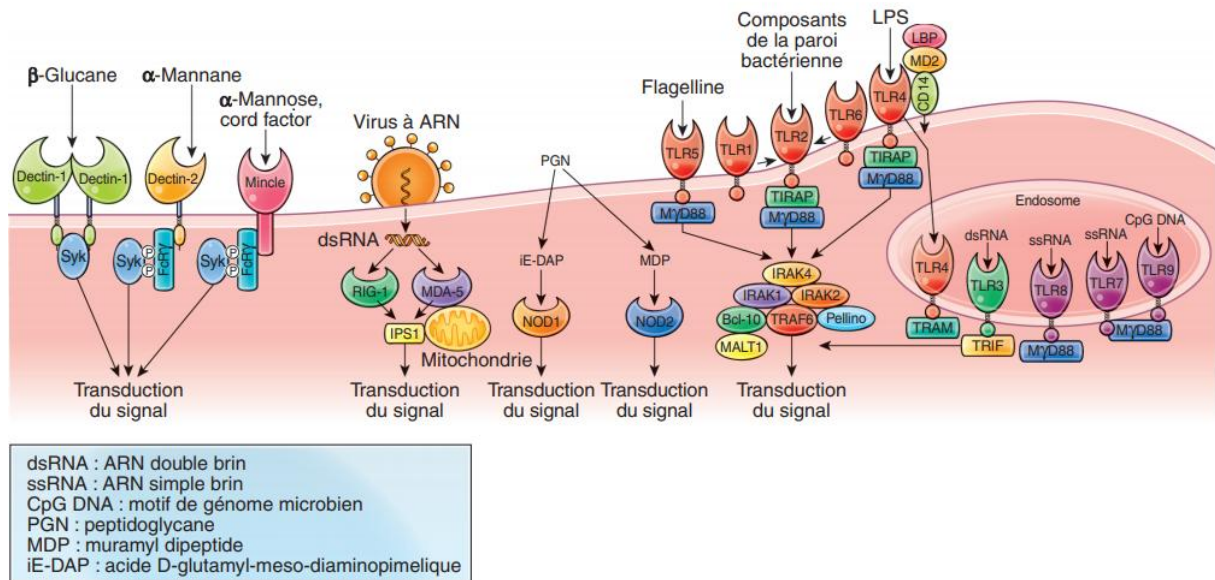


Figure 6 : Principaux récepteurs de l'immunité innée (PRR)

Source : https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf

III.1.1.1.3. Cellules lymphoïdes innées :

Des lymphocytes T intraépithéliaux (intraepithelial lymphocytes ou IEL) ont été récemment décrits. Il s'agit de cellules présentes au contact des cellules épithéliales de l'intestin grêle qui, au sein de la muqueuse expriment le marqueur CD8⁺ et possèdent une activité cytotoxique. Avec des caractéristiques proches de lymphocytes T effecteurs mais sans récepteur T (impliqué dans la réponse spécifique à un antigène donné), ces cellules sont capables de produire un certain nombre de cytokines pro-inflammatoires et de participer ainsi à la lutte contre les pathogènes et au maintien de l'homéostasie digestive(9).

III.1.1.1.4. Interface entre immunité innée et adaptative :

Les cellules présentatrices d'antigènes sont comme leur nom l'indique capable de capter dans la lumière digestive des substances reconnues comme étrangères à l'hôte et donc potentiellement pathogènes. Ces substances nommées antigènes sont capturées par ces cellules grâce à leurs prolongements dans la lumière intestinale (dendrites). Après la capture, les antigènes sont présentés aux cellules effectrices de l'immunité adaptative qui réagissent en conséquence(9).

Les cellules présentatrices d'antigènes jouent donc le rôle d'intermédiaires entre immunité innée et adaptative (ou humorale).

Leur nombre est important au niveau digestif. Principalement fichés dans la lamina propria, il existe une grande variété de cellules présentatrices d'antigènes parmi lesquelles on retrouve notamment les cellules dendritiques et les macrophages(9).

III.1.1.2. Immunité adaptative :

III.1.1.2.1. Présentation des antigènes aux cellules immunocompétentes :

Au sein de la lumière digestive, les antigènes circulants peuvent être capturés par trois types de cellules :

- Les cellules des plaques de Peyer et des nodules lymphoïdes isolés,
- Un sous-type de cellules dendritiques présentatrices d'antigènes,
- Les cellules épithéliales(9).

Les cellules des plaques de Peyer et des nodules lymphoïdes isolés (ou cellules M), sont capables de capturer les antigènes de la lumière intestinale au pôle apical de leur corps cellulaire. Elles sont ensuite capables de les intégrer au sein de vacuoles intracytoplasmiques afin de les transporter jusqu'à leurs membranes basales où se situe un contact étroit entre cellules dendritiques, macrophages et lymphocytes naïfs. Ainsi informés, les lymphocytes B prolifèrent et constituent le centre germinatif des nodules solitaires, des plaques de Peyer ou des ganglions mésentériques de voisinage.

Un sous-type de cellules dendritiques présentatrices d'antigènes ainsi que des cellules épithéliales (voie minoritaire), peuvent aussi capter des antigènes présents au niveau de la

lumière digestive. Les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes migreront par la suite vers les ganglions mésentériques de voisinage tandis que les cellules épithéliales présenteront directement les antigènes aux lymphocytes présents via une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de type II(9).

III.1.1.2.2. Réponse des lymphocytes B :

Les lymphocytes B sont produits au niveau de nodules lymphoïdes isolés, de plaque de Peyer ou au sein de ganglions mésentériques. Une fois sensibilisés par un antigène, les lymphocytes quittent ces structures pour rejoindre la circulation lymphatique puis la circulation sanguine via le canal thoracique. Ces lymphocytes activés regagnent ensuite les muqueuses de l'organisme et se fixent à la lamina propria (grâce à leurs propriétés d'adhésion). C'est à ce niveau que les lymphocytes B activés terminent leur maturation en se différenciant en plasmocytes et en produisant des immunoglobulines A (IgA) spécifiques à l'antigène auquel ils ont été sensibilisés(9).

Une fois produit, un phénomène de transcytose permet d'internaliser une IgA de la face basale d'une cellule épithéliale à l'intérieur de la cellule. L'IgA est ensuite libérée au pôle apical et recouvre la surface des muqueuses à la recherche de l'antigène à l'origine de sa synthèse. Si elle rencontre un de ces antigènes, l'IgA le reconnaît, le fixe et bloque son passage dans le tissu sous-jacent(9) (Figure 7).

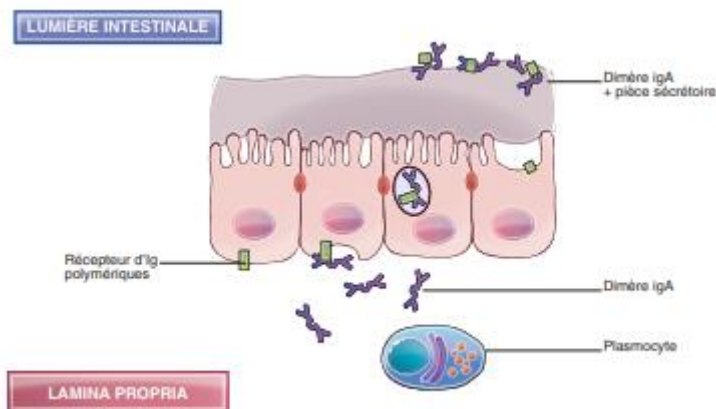


Figure 7 : Transcytose des immunoglobulines A

Source : https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf

III.1.1.2.3. Réponse des lymphocytes T :

Lorsque des antigènes sont présentés (via des cellules présentatrices d'antigènes) à des lymphocytes T résidents de la lamina propria, ces derniers s'activent et réagissent en fonction du génome de l'hôte et de l'environnement auquel ils sont soumis (présence de cytokines notamment).

Ainsi, des lymphocytes T naïfs activés deviendront des lymphocytes pro-inflammatoires effecteurs s'ils sont soumis à des signaux d'induction environnementaux et génétiques pro-inflammatoires (TNF α , IL-8, IL-12, IL-6...)(9).

A l'inverse, des lymphocytes T naïfs pourront être indifférents vis-à-vis d'antigènes s'ils sont soumis à des signaux d'induction de tolérance en provenance de cellules épithéliales et/ou mésenchymateuses (TGF β pour Transforming Growth Factor- β , IL-10...). Le milieu environnemental comme le code génétique de l'hôte participent donc à l'orientation de la réponse des lymphocytes T vers un rôle effecteur ou régulateur(9).

On décrit trois types de lymphocytes T effecteurs (9) (Figure 8) :

- Les Th1 : dépendent de la présence d'IL-12 et d'IFN γ et de certains facteurs de transcription. Ils sont impliqués dans la réponse aux infections bactériennes intracellulaires,
- Les Th2 : dépendent de la présence d'IL-4 et d'autres facteurs de transcription. Ils sont impliqués dans la réponse aux infections parasitaires,
- Les Th17 : dépendent de la présence d'IL-6, d'IL-23, de TGF β et de facteurs de transcription différents des réponses Th1 et Th2. Ils sont impliqués dans la réponse aux infections bactériennes extracellulaires et fongiques.

Deux grands types de lymphocytes T régulateurs intestinaux existent (9) (Figure 8) :

- Les lymphocytes T régulateurs induits (iTreg) dépendant de la présence de TGF β et d'un facteur de transcription spécifique,
- Les lymphocytes T régulateurs 1 (Tr1) dépendant de la présence d'IL-10(9).

Tous ces lymphocytes (effecteurs et régulateurs) sont à leurs tours responsables d'une synthèse d'interleukines impliquées dans les cascades de réponses pro-inflammatoire ou de tolérance (Figure 8).

La présence d'un antigène peut donc être à l'origine de réactions immunologiques variées en fonction de l'environnement dans lequel les cellules du système immunitaire évoluent. Cet antigène (ou molécule reconnue par le système immunitaire comme différente du soi

génétique) peut appartenir à des pathogènes ou à des microorganismes inoffensifs constituant le microbiote. On assiste donc à une activation lymphocytaire y compris en l'absence d'infection. Les bactéries du biotope assurent une grande partie de l'activation lymphocytaire et jouent un rôle prépondérant dans le maintien de l'homéostasie intestinale (notamment par le biais d'un équilibre entre populations Th17 et iTreg)(9).

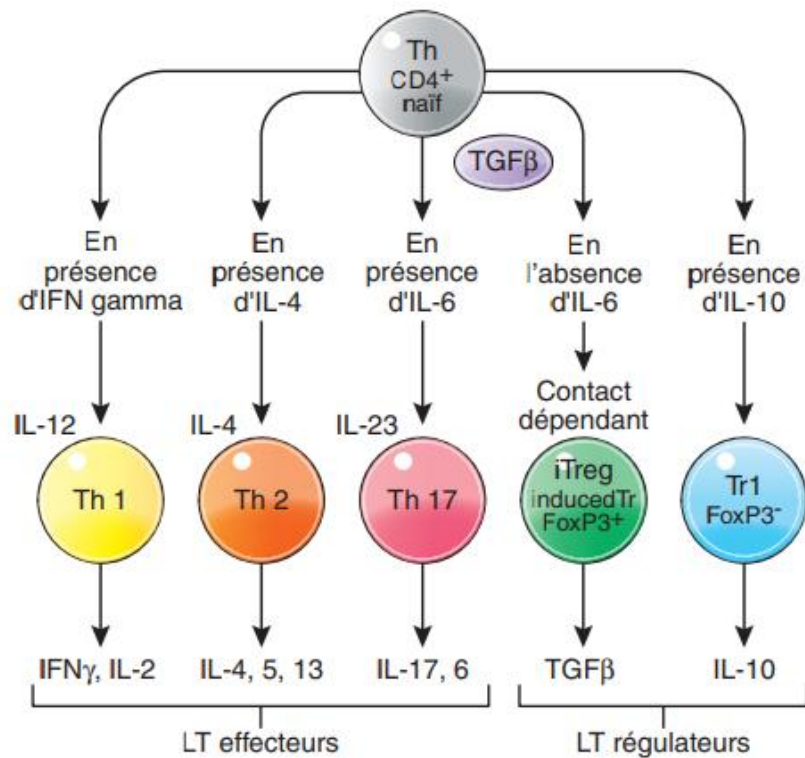


Figure 8 : Lymphocytes T effecteurs et régulateurs : différenciation et production cytokinique

Source : https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf

La rupture de cet équilibre peut conduire à des processus pathologiques complexes (générant par exemple une inflammation intestinale incontrôlée comme dans la maladie de Crohn etc...). Il s'agit donc d'un équilibre fragile où interagissent de nombreux acteurs. La déficience fonctionnelle de l'un d'entre eux étant responsable d'une modification de la réponse immunitaire, l'altération du microbiote intestinal (ou dysbiose) peut induire une dysrégulation des réponses immunitaires tant sur le plan digestif que systémique.

III.1.2. Fonctions défensives :

En plus de moduler l'activité des cellules immunitaires, le biotope exerce un effet barrière vis-à-vis de bactéries pathogènes. Par rapport aux bactéries pathogènes, les bactéries commensales sont souvent plus adaptées à l'écologie intestinale. On assiste ainsi à une prolifération privilégiée des bactéries commensales et à une supériorité de ces dernières dans la compétition pour les nutriments et les sites d'adhésion épithéliaux.

Enfin, certaines bactéries de la flore digestive exercent une action délétère directe sur les germes pathogènes via la sécrétion de bactériocines ou la stimulation de synthèse d'IgA(9).

III.1.3. Fonctions métaboliques :

Le microbiote influe sur le métabolisme des glucides, des gaz et des protéines.

III.1.3.1. Métabolisme des glucides :

Le processus de dégradation de substrats exogènes (en provenance de l'alimentation) appartenant au groupe des sucres est appelé fermentation. Du fait d'une non digestibilité de certains sucres au niveau de l'intestin grêle, la quantité de glucides arrivant chaque jour jusqu'au côlon est importante et varie en fonction du régime alimentaire de l'individu. Les bactéries anaérobies coliques dégradent ces glucides en métabolites divers dont certains constitueront des sources d'énergie pour l'hôte. D'autres métabolites, les acides gras à chaînes courtes notamment détiennent des fonctions physiologiques bénéfiques pour l'hôte qui sont peu à peu mise à jour(19).

III.1.3.1.1. Dégradation des glucides :

La présence de bactéries multiples confère au microbiote des activités métaboliques complémentaires. Alors que les enzymes de l'intestin grêle sont incapables d'hydrolyser les fibres alimentaires (cellulose, hémicellulose, pectine) et une fraction de l'amidon (appelé amidon résistant), la fermentation bactérienne colique permet l'utilisation physiologique de

ces substrats passés au travers de ce que l'on appelle une malabsorption physiologique des glucides au niveau grêle(9,19).

Des bactéries fibrolytiques assurent la première partie de la dégradation des polysides en oses de plus petites tailles (oses, oligosides...) grâce à plusieurs hydrolases (polysaccharidase, glycosidases...) non synthétisées par les cellules hôtes humaines(19).

Les bactéries glycolytiques contribuent ensuite à la deuxième partie du métabolisme des sucres. Grâce au processus de glycolyse, elles produisent du pyruvate(19).

Le pyruvate est lui-même transformé par certaines bactéries en acides gras à chaînes courtes (produits finaux de la fermentation) ou en métabolites intermédiaires (lactate, formate, succinate...) avant que d'autres bactéries ne les transforment en produits finaux de la fermentation(9,19).

III.1.3.1.2. Acides gras à chaînes courtes :

Acétate (acide acétique), propionate (acide propionique) et butyrate (acide butyrique) sont des acides gras à chaînes courtes (AGCC ou SCFA pour short chain fatty acids) appartenant au groupe des produits terminaux de la fermentation au même titre que l'ammoniac, l'hydrogène, le dioxyde de carbone et le méthane. La fermentation des amidons résistants, des polysaccharides non amylacés et de certains oligosaccharides indigestibles produit des AGCC et a essentiellement lieu dans le caecum et le colon droit(9,19). Les bactéries produisant des AGCC sont notamment les *Bacteroides*, les *Bifidobacterium*, les *Lactobacillus*, les *Faecalibacterium* et les *Ruminococcus*(7). Ces AGCC soutiennent le développement gastro-intestinal et la croissance néo-natale en apportant de l'énergie au nourrisson(7).

Il existe différentes formes d'AGCC(9,19) :

- L'amidon résistant est considéré comme une fibre alimentaire, une forme d'amidon non métabolisable dans l'intestin grêle.

Dans le groupe des amidons résistants on retrouve par exemple : les graines, les légumineuses, les pommes de terre crues, les maïs à forte teneur en amylose, les aliments riches en amidon cuits puis refroidis (pain, pommes de terre en salade, flocons de maïs, les amidons chimiquement modifiés...).

Dans les polysaccharides non amylicés on retrouve :

Cellulose :

- biopolymère constituant principal de la paroi des cellules végétales y compris le bois, on la retrouve aussi chez certains animaux marins.

Hémicellulose :

- comme la cellulose, il s'agit d'un biopolymère constitutif des parois cellulaires végétales mais leur chaîne principale peut contenir, à la différence de la cellulose, plusieurs oses : xylose, mannose, galactose, rhamnose, arabinose et glucose. En fonction de leur structure primaire on définit des groupes : les aminoglycanes, les xyloglycanes et les bêta-glucanes (polysaccharide retrouvé dans le son des céréales, les parois cellulaires de certaines levures, bactéries ou de certains champignons).

Dextrines

- formées lors du chauffage de l'amidon : croûte de pain par exemple.

Lignine

- polymère phénolique ramifié amorphe de dégradation difficile ce qui en fait un rempart redoutable contre l'attaque de pathogènes. Ce composé insoluble est notamment présent dans les algues et dans les fibres de céréales.

Chitine

- synthétisée par des animaux ou des champignons : elle constitue des matériaux résistants et forme par exemple les carapaces des crustacés, les cuticules de certains insectes...

Pectine

- présente dans de la paroi cellulaire de nombreux fruits et légumes.

➤ Les oligosaccharides ou oligosides sont formés d'un nombre n d'oses allant de 3 à 10.

On compte parmi les oligosides (19) :

Les fructo-oligosaccharides (FOS) principalement composés de fructose.

- l'inuline appartient à cette classe de fibres alimentaires. Sa production est assurée par de nombreuses plantes (ail, oignon, banane).

Les galacto-oligosaccharides principalement composés de galactose.

- jouant un rôle de réserve énergétique et de protection contre le gel, on les retrouve dans les graines ou dans les organes souterrains des légumineuses (haricots, pois chiches...).
- les gluco-oligosaccharides composés de glucose,
- les mannane-oligosaccharides composés de mannose.

En fonction de l'écologie bactérienne colique, du temps de transit et des substrats disponibles (profil alimentaire notamment), la nature des AGCC produits et leurs concentrations sont variables. L'acétate est toutefois majoritairement produit(19).

III.1.3.1.3. Effet des AGCC :

Les AGCC absorbés par les colonocytes (cellules coliques) fournissent 5 à 10% de leurs besoins énergétiques (dont 70% provient de l'oxydation du butyrate). Ils favorisent également l'absorption d'eau et d'électrolytes. Les AGCC non dégradés au niveau colique rejoignent le foie via la veine porte(19,20).

Du fait de ses propriétés physico-chimiques, le butyrate est préférentiellement utilisé par les colonocytes. Toutefois, si le butyrate venait à manquer, le propionate et l'acétate constitueraient d'autres sources d'énergie(20).

Le propionate est ainsi utilisé pour la néoglucogenèse hépatique. Il est aussi capable d'inhiber la synthèse hépatique du cholestérol. L'acétate peut être métabolisé par le foie ou être utilisé comme substrat énergétique par le rein et les muscles (dont le cœur)(20).

➤ Effets moteurs digestifs :

Les AGCC sont impliqués dans le phénomène de frein iléo-colique (ralentissement de la vidange gastrique induite par l'inondation d'AGCC dans l'iléon)(21). Chez le volontaire sain, l'infusion colique d'AGCC, l'ingestion de lactulose ou l'infusion de lactulose directement dans le côlon pourrait induire une relaxation dose-dépendante du tonus fundique. Le mécanisme de ce phénomène est incertain mais semble impliquer la voie humorale(21,22). La prescription de laxatifs à base de lactulose pourrait bien ne pas avoir en pratique l'effet escompté.

Concernant la motricité colique, l'action des AGCC est concentration-dépendante : le nombre de contractions propagées de grande amplitude est augmenté à faible

concentration. A forte dose, les AGCC possèdent par contre une action inhibitrice sur le péristaltisme(23).

➤ Effets trophiques :

De manière multifactorielle, les AGCC et plus particulièrement le butyrate stimulent la prolifération des cellules épithéliales digestives et la croissance des villosités intestinales(24,25). Au niveau du grêle, sont impliqués le système nerveux extrinsèque et les réponses humorales(25). Au niveau colique, les effets trophiques des AGCC résultent de leur stimulation du flux sanguin muqueux(26,27) et de la sécrétion de gastrine (hormone trophique)(28) en plus de l'utilisation épithéliale de l'énergie dégagée par l'oxydation des AGCC(29).

➤ Effets sur les défenses immunitaires(20) :

S'ils sont présents en concentration suffisante, les AGCC acidifient le contenu colique ce qui permet ainsi à certaines bactéries endogènes de proliférer au dépend d'autres bactéries (bactéries pathogènes notamment). En luttant contre l'adhésion à la muqueuse de certains microorganismes pathogènes, les AGCC réduisent la croissance de germes comme *Salmonella typhi murium* et limitent la production toxinique de *Clostridium difficile*(30).

Le butyrate participe aux défenses immunes innées de l'hôte contre les infections en agissant sur l'acétylation des histones, le message génétique de l'ADN dont la structure est ainsi modifiée change. De cette manière, le butyrate semble stimuler la synthèse d'effecteurs du système immunitaire inné (IL-8 en particulier) par les cellules épithéliales digestives(31). Le butyrate semble également moduler l'expression de HLA-DR et des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I avec comme conséquence, une perturbation de la présentation antigénique et l'apparition de pathologies auto-immunes telles que la maladie de Crohn(20,32).

Enfin les AGCC modulent la sécrétion de mucus au niveau colique en permettant le maintien d'un pH constant au niveau des cellules épithéliales(33). Ce microclimat contribue comme précédemment décrit à la lutte contre les microorganismes pathogènes.

➤ Effets sur la santé(20) :

• Action sur les cellules néoplasiques colorectales :

Le rôle du butyrate dans l'inhibition de la prolifération de cellules néoplasiques colorectales est à l'étude. Il semblerait que ce dernier soit en mesure de moduler le cycle cellulaire de

cellules épithéliales tumorales et non tumorales et d'induire l'apoptose de ces groupes cellulaires(24). Des traitements antinéoplasiques à base de butyrate sont à l'étude chez le rat(34).

- Effet anti-diarrhéique :

En stimulant l'absorption d'eau et d'électrolytes, les AGCC favorisent la réhydratation en cas de diarrhées sévères(20). De même, en diminuant la fuite colique de sodium liée à une nutrition entérale enrichie en fibres fermentiscibles, les AGCC diminuent le nombre de diarrhées lors d'une alimentation entérale(35). Enfin, lorsqu'au niveau colique, la capacité de fermentation des glucides est réduite du fait d'une prise d'antibiotiques, l'effet osmotique des glucides non dégradés entraîne des diarrhées. La prise de fibres fermentiscibles pourrait ainsi théoriquement réduire le nombre de diarrhées associées aux antibiotiques(20).

- Intérêt lors des colites de diversion :

Un déficit nutritionnel en AGCC pourrait être à l'origine des symptômes des colites de diversion (inflammation digestive survenant 3 à 36 mois après une ablation d'un segment colique ou rectal)(36). Un traitement prolongé (4 à 6 semaines) à base d'un mélange d'AGCC semble réduire l'inflammation intestinale chez ces patients(37).

- Hypothèses dans la rectocolite hémorragique :

Toutes les études ne sont pas unanimes mais il semblerait qu'un déficit d'oxydation mitochondriale du butyrate puisse participer à la physiopathologie de rectocolite hémorragique (RCH)(38–40) ou que ce déficit constitue un facteur prédictif de rechute précoce de rectocolite hémorragique en rémission(41). Ce déficit pourrait aussi constituer une conséquence de cette maladie car Den Hong et al (41) ne trouve pas in vivo de déficit d'oxydation du butyrate chez les malades présentant une rectocolite hémorragique inactive. L'intérêt physiopathologique et thérapeutique du butyrate dans ce cas pathologique fait encore débat et nécessite d'être encore étudié. De nombreux essais visant à traiter des RCH via l'administration d'AGCC ont été menés. Deux études ont ainsi montré une réduction de la fréquence des selles et des rectorragies avec des scores endoscopiques et des degrés histologiques d'inflammation diminués chez des malades recevant des irrigations de butyrate(42,43). Cependant, l'étude multicentrique contre placebo de Breuer et al (44) ne retrouve pas de différence significative hormis dans un sous-groupe de patients présentant une RCH évoluant depuis moins de 6 mois. L'association butyrate-mésalazine par voie rectale semble présenter un intérêt chez les patients atteints de RCH distale résistante(45)

ou chez des rats dont une colite a été induite expérimentalement. Chez ces rats, l'association mésalazine-butyrate réduit plus rapidement la synthèse de thromboxane par rapport à une utilisation seule de butyrate(46). D'autres études sont nécessaires pour confirmer l'efficacité du butyrate seul ou en association avec la mésalazine dans le cadre de la prise en charge thérapeutique de la RCH.

- Autres effets évoqués bénéfiques sur la santé :

Une importante concentration colique en AGCC semble pouvoir augmenter la satiété et favoriser la perte de poids. Elle semble aussi stimuler l'absorption de minéraux tels que le calcium, le magnésium et le fer. Enfin, en plus de réduire le nombre d'allergies, les AGCC pourraient réduire le risque de maladies cardiovasculaires(19,20).

III.1.3.2. Métabolisme des gaz :

La fermentation produit un certain nombre de gaz dont, de manière majoritaire, de l'hydrogène (environ 300ml par gramme de substrat fermenté). Or, pour être efficace, le phénomène de fermentation dépend de la capacité de l'écosystème digestif à transformer l'hydrogène(9).

Ce gaz est excrété par voie pulmonaire et par l'émission de gaz rectaux mais le principal phénomène à l'origine de l'élimination de l'hydrogène intestinal est celui de transformation chimique. L'activité in situ des bactéries du biotope offre trois voies de transformation(9) :

- Les *Archaea* méthanogènes transforment chez 30 à 50% des adultes l'hydrogène en méthane ;
- Chez les sujets non méthano-excréteurs, les espèces acétogènes utilisent l'hydrogène et le dioxyde de carbone pour produire de l'acétate ;
- Les bactéries sulfato-réductrices (dont le genre *Desulfovibrio*) utilisent la sulfato-réduction pour synthétiser des sulfures (potentiellement néfastes pour le colonocyte)(9).

III.1.3.3. Métabolisme des protéines :

Les bactéries du biotope utilisent les protéines comme source d'énergie et comme source d'azote(9).

L'activité protéasique que possède un grand nombre de ces bactéries permet de dégrader les protéines en peptides. Certaines espèces bactériennes sont capables d'assimiler ces peptides et de s'en servir comme source d'énergie. D'autres espèces hydrolysent ces peptides en acides aminés. Ces derniers représentent une source d'azote pour certains microorganismes ou une source d'énergie pour les microorganismes incapables de fermenter les glucides(9).

La voie réductrice de désamination est l'une des nombreuses chaînes de réaction biochimique dégradant les protéines en acides aminés et la plus utilisée par les bactéries de la flore digestive. Elle aboutit à la formation d'AGCC, d'ammoniac, de phénols, d'acides dicarboxyliques et d'acides gras ramifiés(9).

Le microbiote contribue au rôle détoxifiant du côlon et à l'excrétion d'un certain nombre de produits de fermentation organique. Les acides aminés aromatiques (tyrosine, tryptophane et phénylalanine) sont dégradés par les bactéries coliques en composés phénoliques et indoliques. Bien que ces composés soient toxiques, ils peuvent être absorbés et détoxifiés par les cellules coliques avant d'être éliminés par voie urinaire(9).

De même, l'ammoniac, source d'azote et produit toxique de la désamination peut être absorbé par les colonocytes afin de rejoindre la circulation portale et de parvenir au foie où il est dégradé en urée puis excrété par les urines. La concentration colique d'ammoniac peut aussi être réduite grâce à l'activité de synthèse protéique exercée par le microbiote colique l'utilisant pour la synthèse d'acides aminés(9).

III.1.3.4. Métabolisme des lipides :

Les bactéries du biotope sont capables d'hydrolyser, d'oxyder, de réduire et d'hydroxyler les lipides en provenance du tractus digestif d'amont non absorbables au niveau de l'intestin grêle. Les bactéries coliques et les colonocytes par desquamation contribuent à enrichir le colon d'acides gras(9).

On retrouve ainsi au niveau colique :

- Le cholestérol,
- Les acides biliaires,
- Les hormones stéroïdes et xénobiotiques.

➤ Le cholestérol(9) :

En plus de l'alimentation et de la desquamation des cellules épithéliales digestives, la bile est la principale fournisseuse de cholestérol. En fonction de l'écologie bactérienne colique, sa transformation en coprostanol par le microbiote colique sera plus ou moins efficace. N'étant pas absorbable, le coprostanol est ensuite éliminé dans les selles.

➤ Les acides biliaires(9) :

Produits de la dégradation du cholestérol au niveau du foie, les acides biliaires primaires y sont ensuite conjugués afin d'être plus amphiphiles et sécrétés dans la bile (on les appelle acides biliaires secondaires). Quatre-vingt quinze % de ces acides biliaires sont réabsorbés dans l'iléon (suite à la déconjugaison effectuée par les bactéries iléales) afin d'être renvoyés au foie via le système porte : c'est ce qu'on appelle le cycle entérohépatique des acides biliaires. Les acides biliaires étant indispensables à l'action de la lipase au cours de la digestion des lipides au niveau duodénal et jéjunal, leur recyclage est utile au processus de digestion alimentaire.

Seuls 5% des acides biliaires inondent ainsi le côlon. Les acides biliaires secondaires déconjugués par la flore bactérienne colique sont éliminés dans les selles. Les acides choliques et chénodésoxycholiques (acides biliaires secondaires) sont dégradés en acides désoxycholiques et lithocholiques par 7 α -déshydroxylation par les bactéries du biotope. Le pouvoir carcinogène de ces deux dernières molécules étant à l'étude, l'orientation du métabolisme des lipides en fonction des bactéries présentes dans l'écosystème colique pourrait ainsi induire une susceptibilité au cancer colique.

➤ Les hormones stéroïdes et xénobiotiques(9) :

Les xénobiotiques sont des substances non produites par un organisme vivant et considérés comme polluantes voire toxiques (pesticides, antibiotiques par exemple).

Les hormones stéroïdes et xénobiotiques suivent dans l'ensemble le même cycle entérohépatique que les acides biliaires.

Au total, en fonction de l'écosystème colique de l'hôte, certaines réactions organiques de dégradation sont facilitées. Le microbiote intestinal influence ainsi largement le métabolisme de l'hôte. L'écosystème bactérien colique pourrait aussi représenter un facteur de risque de développement du cancer colique puisqu'à partir de la métabolisation de certains substrats par des bactéries coliques spécifiques, des produits potentiellement carcinogènes envahissent la muqueuse colique(9).

III.1.4. Synthèse de vitamines :

Le corps humain n'est pas capable de synthétiser la majorité des vitamines dont il a besoin. L'alimentation lui en fournit de manière exogène. Mais un certain nombre de carences vitaminiques persistent du fait d'un apport alimentaire en nutriments riches en vitamines défaillant et/ou du fait d'une malnutrition.

Les bactéries du microbiote entrent en jeu dans la biosynthèse de vitamines. La vitamine K2 (ou ménaquinone) et un certain nombre de vitamines du groupe B (vitamine B1 ou thiamine, vitamine B2 ou riboflavine, vitamine B5 ou acide pantothénique, vitamine B6 ou pyridoxine, vitamine B9 ou folates et vitamine B12 ou cobalamine) sont ainsi fournies à l'hôte grâce à l'activité fonctionnelle d'un certain nombre de bactéries (bactéries lactiques d'origine alimentaire et bifidobactéries en particulier)(7,47).

Toutes les voies métaboliques des vitamines ont été retrouvées au sein des différents entérotypes. On constate tout de même une forme de spécialisation des entérotypes dans ces voies de métabolisation. Au sein de l'entérotype *Bacteroides* les synthèses de biotine, de riboflavine, de pantothenate et d'ascorbate semblent plus abondantes. L'entérotype *Prevotella* privilégie lui la synthèse de la thiamine et de folates(3).

III.1.5. Absorption d'ions :

L'absorption d'eau et d'électrolytes au niveau digestif est parfois rendue possible grâce au microbiote. Un certain nombre d'ions traversent de manière passive la barrière intestinale en fonction du gradient de concentration en électrolytes de part et d'autre de cette barrière. D'autres échanges électrolytiques utilisent de l'énergie et sont permis grâce à la présence

d'AGCC : en fonction de leur seuil de concentration, les AGCC stimulent en effet de manière plus ou moins marquée l'absorption d'électrolytes et d'eau au niveau colique(20).

III.1.6. Fonctions prolifératives :

Comme précédemment vu, les cellules immunitaires innées possèdent à leur surface des récepteurs (PPR) capables de reconnaître des composants microbiens. Les cellules souches intestinales possèdent également des PPR. La liaison des PPR à leur ligand microbien active une cascade de réactions biochimiques aboutissant à l'activation de facteurs de transcription et à la différenciation cellulaire de cellules souches intestinales. Après divisions cellulaires, ces cellules souches se différencient dans les différents types cellulaires intestinaux : entérocytes/colonocytes, cellules entéroendocrines, cellules sécrétrices de mucus et cellules de Paneth. Le microbiote intestinal est aussi impliqué dans les mécanismes de prolifération et différenciation cellulaire. L'homéostasie épithéliale semble ainsi passer par le dialogue biotope-cellules souches épithéliales(9).

III.1.7. Production d'acide linoléique conjugué :

Produit par différents groupes bactériens tels que les bifidobactéries, les lactobacilles, les propionibactéries, les entérocoques et les lactocoques, il s'agit d'un mélange d'isomères conjugués essentiels aux acides gras. Ses rôles ne sont pas encore bien compris mais il semble représenter un avantage préventif contre l'obésité et le diabète. Semblant présenter des avantages immunitaires pour l'hôte, il constituerait également un facteur important pour le développement et la croissance du nouveau-né(7).

III.1.8. Fonctions de neuromodulation :

La modulation de l'axe intestin-cerveau par le biotope n'est pas encore complètement comprise mais semble impliquer le système neuronal (via le nerf vague en particulier), le système neuroendocrinien et le système immunitaire(48).

III.1.8.1. Rôle du nerf vague :

Le nerf vague constitue un canal de liaison entre la flore digestive et le système nerveux central (SNC) (Figure 10). Activé au niveau de ses récepteurs par les membres du microbiote intestinal, il envoie des signaux au SNC et régule la production et/ou la libération des neurotransmetteurs et d'hormones. On ne connaît pas encore le type de signaux envoyés et comment ils sont déchiffrés au niveau cérébral mais ces derniers agissent sur les comportements émotionnels de l'hôte, l'anxiété et la peur(48).

III.1.8.2. Rôle des AGCC :

Les AGCC libres peuvent franchir la barrière hémato-encéphalique via des transporteurs de monocarboxylate et intervenir sur plusieurs sites du cerveau. Ils constituent de véritables médiateurs entre intestin et cerveau (Figure 10).

L'acide propionique active ainsi le récepteur d'acide gras libre 3 impliqué dans le contrôle du poids et du métabolisme du glucose. Cet acide semble également moduler la neurotransmission sérotoninergique(48).

Les acides propioniques et butyrique agissent sur la synthèse de la tyrosine hydroxylase participant à la formation de dopamine et de noradrénaline(48).

L'acide butyrique administré par voie systémique inhibe les histones désacétylases dans le cortex frontal et l'hippocampe en induisant un comportement de type antidépresseur(48).

Les AGCC pourraient ainsi induire des effets comportementaux. Ils sont également impliqués dans la maturation et le fonctionnement de la microglie (indispensable à la mise en place de circuits neuronaux sur le cerveau en développement). Enfin, à partir de cellules entéro-endocrines, les AGCC et le microbiote intestinal participent à la libération d'hormones et de neuropeptides (peptide 1 ou glucagon, peptide YY et cholécystokinine). Ces derniers agissent sur les récepteurs situés sur les voies afférentes vagales adressant leurs stimuli jusqu'au noyau du tractus solitaire au niveau cérébral. Leurs effets physiologiques sont multiples : sécrétions intestinales, péristaltisme, régulation des ingestas (via la cholécystokinine, le peptide YY et peptide 1 régulant la satiété) et le métabolisme (effet hypoglycémiant du peptide 1 par exemple...)(48).

III.1.8.3. Synthèse de neurotransmetteurs :

Le microbiote participe à la synthèse périphérique de neurotransmetteurs et neuromodulateurs(48) :

- La 5-hydroxytryptamine (5-HT) grâce à l'activité des genres *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* et *Enterococcus*,
- La dopamine et/ou noradrénaline grâce à l'activité des genres *Escherichia*, *Bacillus*, *Saccharomyces* et de l'espèce *Helicobacter pylori*,
- L'acétylcholine grâce à l'activité des *Lactobacillus*,
- L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) grâce à l'activité des *Lactobacillus* et des *Bifidobacterium*.

Le métabolisme du tryptophane, précurseur de différents agents moléculaires actifs tels que la sérotonine dépend en partie de la présence et de l'activité de certaines bactéries du biotope tel que *Bifidobacterium infantis*. *B. infantis* pourrait ainsi moduler la concentration corporelle en sérotonine et en métabolites du tryptophane tel que la kynurénine(48).

Les neurotransmetteurs, neuromodulateurs ou métabolites du tryptophane naissants à partir du microbiote ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique. Pourtant, leur concentration périphérique semble posséder une action sur les principaux axes neuroendocriniens de l'hôte (Figure 9 et 10). La corrélation entre concentration déficitaire de Dopamine dans la maladie de Parkinson et microbiote intestinal a ainsi été faite. Mais la part de responsabilité de ces taux périphériques de neurotransmetteurs dans l'étiopathogénie des maladies neuroendocrines est encore très floue(48).

La présence d'un microbiote riche « normal » semble nécessaire à l'excitabilité des neurones sensoriels intestinaux situés dans le plexus myentérique du système nerveux entérique intestinal(48).

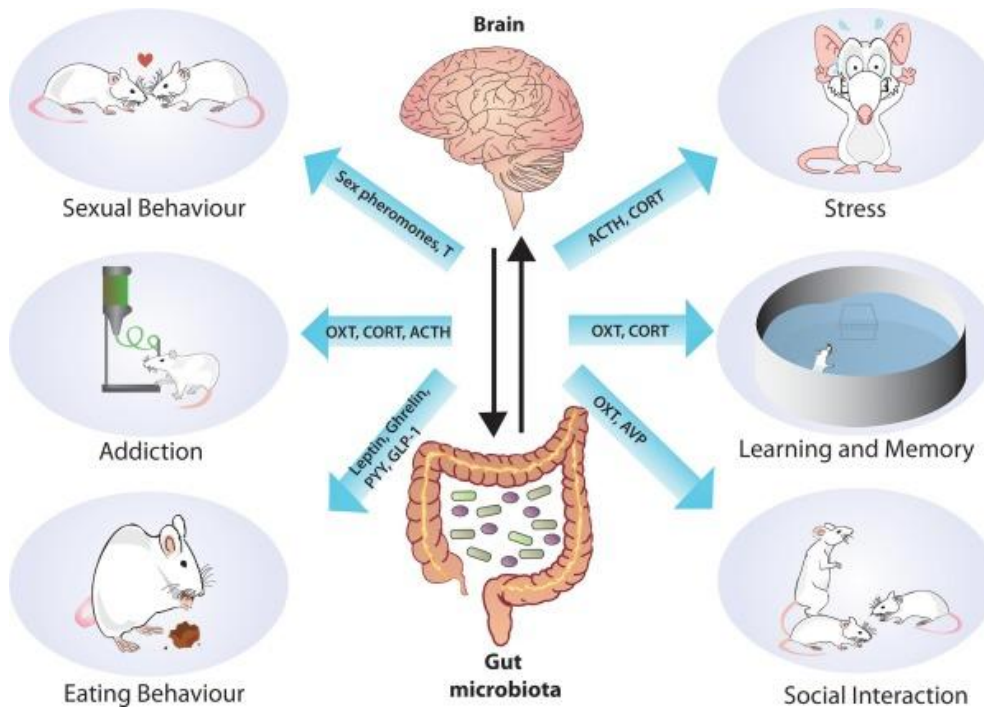


Figure 9 : Impact de l'axe microbiote intestinal-SNC sur le comportement de l'hôte

Source : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091302218300396>

Abréviations : T testostérone, OXT ocytocine, CORT cortisol (humain), corticostérone (rongeurs), PYY peptide YY, GLP-1 peptide semblable au glucagon 1, AVP arginine vasopressine.

III.1.8.4. Interactions avec le système immunitaire :

De nombreuses études s'intéressent à l'effet du biotope sur le système immunitaire. Un certain nombre de découvertes ont été faites mais nous ne sommes qu'au balbutiement des trouvailles faites au sujet des interactions existantes entre le microbiote intestinal et le système immunitaire.

Le biotope participe à la synthèse de cytokines, IL-1, IL-6, TNF α . Libérées dans la circulation sanguine systémique, ces molécules modulent le fonctionnement hypothalamique.

Le lipopolysaccharide (LPS) est un constituant de la membrane externe des bactéries à Gram négatif. Un régime riche en graisses et le stress semblent entraîner son

franchissement de l'épithélium digestif et conduire à l'activation du système immunitaire et de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien(48) (Figure 10).

Chez les rongeurs, l'exposition néonatale au LPS entraîne des réponses à long terme(48) :

- Réponse élevée au stress avec élévation importante du taux d'ACTH (Adreno Cortico Tropic Hormone ou adrénocorticotrophine) et de corticostérone
- Inhibition de la rétroaction des glucocorticoïdes à l'âge adulte
- Diminution de la densité en récepteurs des glucocorticoïdes cérébraux
- Augmentation de l'expression de la CRH (Corticotropin Releasing Hormone ou corticoréline)
- Augmentation de la réponse aux prostaglandines à l'âge adulte.

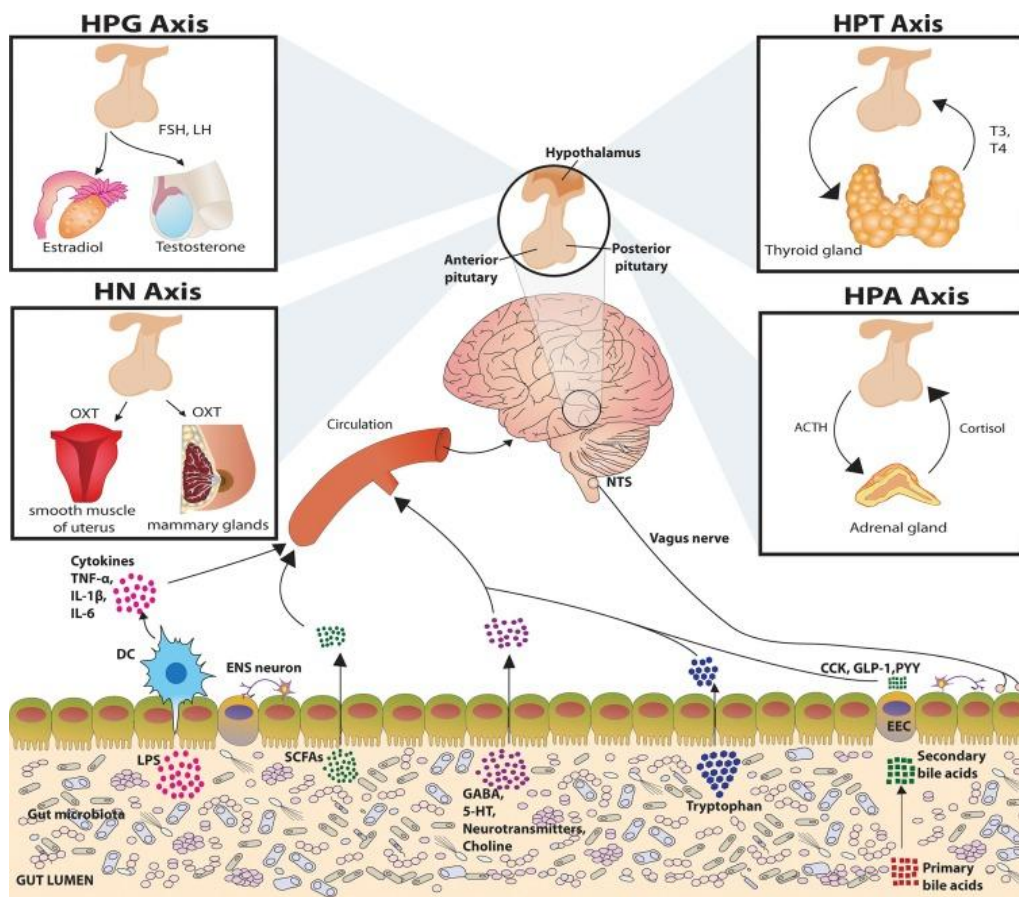


Figure 10 : Influence du microbiote intestinal sur la fonction neuroendocrine par le biais du nerf vague, de la production d'AGCC (ou SCFAs), de neurotransmetteurs et de tryptophane, de l'activation immunitaire et la conversion d'acides biliaries primaires en acides biliaries secondaires

Source : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091302218300396>

Abréviations : 5-HT (5-hydroxytryptamine) sérotonine, ACTH adrénocorticotropine, CCK cholécystokinine, DC cellule dendritique, CEE cellule entéroendocrine, ENS système nerveux entérique, FSH hormone de stimulation du follicule, GL axe hypothalamo-neurohypophysaire, HPT axe hypothalamus-hypophyso-thyroïdien, IL interleukine, LH hormone lutéinisante, NTS noyau du tractus solitaire, OXT ocytocine, PPY peptide YY, SCFA ou AGCC acides gras à chaîne courte, TNF- α facteur de nécrose tumorale alpha, T_3 triiodothyronine, T_4 thyroxine, TSH thyroestimuline.

IV. Dysbiose intestinale :

L'équilibre de l'écosystème microbien est atteint lorsqu'il existe une relation mutualiste entre les membres de la flore intestinale, les produits métaboliques et le système immunitaire de l'hôte. La dysbiose est la rupture de cet équilibre.

On s'accorde à dire qu'en cas de dysbiose intestinale, la diversité microbienne globale diminue ainsi que la richesse génique ou métagénomique. Parallèlement, on peut alors assister à une prolifération d'espèces appelées pathobiontes ou bactéries pathogènes du microbiote du fait de leurs potentiels génétiques pathogènes. Pour résumer, la dysbiose peut être définie comme une rupture défavorable de l'équilibre du microbiote intestinal(49).

Il existe un noyau microbien fonctionnel (40% des gènes microbiens sont partagés par la moitié de la population mondiale)(4). Pour autant, la présence d'une importante variabilité intra et inter-individuelle de la composition de la flore digestive complique la définition d'un microbiote sain. La dysbiose ne peut donc être considérée comme une maladie ou un profil pathologique unique. On la décrit comme un profil de microbiote où les espèces bactériennes bénéfiques (lactobacilles et/ou bifidobactéries par exemple...) voient leurs concentrations globales réduites. De même, le concept de microbe « bénéfique » ou « nuisible » n'est pas recevable de manière universelle. Des microbes peuvent être nuisibles ou bénéfiques chez un individu mais pas chez un autre. L'habitat et le contexte dans lequel un microbe est introduit ou se multiplie doivent également être considérés. Un microbe ayant un comportement différent en fonction du milieu dans lequel il se trouve, on considère que la composition et le fonctionnement du microbiote dépend de multiples facteurs.

La phylogénétique des espèces constituant la flore digestive, leur diversité voire l'existence d'espèces centrales (ou dominantes) et la dynamique fonctionnelle des espèces présentes confrontés au génotype de l'hôte, à son environnement (prise de traitements par exemple...), à son régime alimentaire et à la survenue de pathologie(s) modulent les fonctionnalités du microbiote et peuvent induire une dysbiose(4,50).

IV.1. Facteurs de risque de dysbiose intestinale :

Des facteurs de risque de dysbiose sont décrits : malnutrition, vieillissement, diabète/syndrome métabolique(51,52), stress(49), antibiothérapie ou prise d'autres thérapeutiques médicamenteuses (Inhibiteurs de la pompe à protons, laxatifs, ralentisseurs de transit par exemple...), pathologie infectieuse digestive, régime restrictif et carence en enzymes digestives plus ou moins associée à une intolérance alimentaire (intolérance au lait ou à la viande par exemple)(4).

IV.2. Liens entre dysbioses intestinales et processus pathologiques :

Une dysbiose existe de manière documentée dans un certain nombre de cas pathologiques : le syndrome de l'intestin irritable, les maladies inflammatoires chroniques intestinales (dont la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn), les colites de diversion, la pullulation du grêle, l'entérocolite nécrosante (chez l'enfant prématuré en particulier), le syndrome métabolique, l'obésité, le diabète de type 1 et 2, la maladie cœliaque, l'atopie, l'asthme, les troubles du spectre autistique, la maladie de Parkinson, la démence de type Alzheimer, certains processus de cancérogénèse digestive, certaines pathologies cardiovasculaires, certaines infections intestinales (dont l'infection à *Clostridium difficile*) et l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Mais, si l'association entre dysbiose et profils pathologiques est faite, la dysbiose ne pourrait être qu'une conséquence des perturbations induites par ces maladies. Un lien entre : modification du système immunitaire, propriétés physicochimiques du milieu digestif, processus physiopathologiques de ces maladies et dysbiose est démontré. Il reste à en préciser les interactions(1,50,53,54).

Le syndrome du côlon irritable, pathologie difficile à soulager et fréquemment rencontrée en consultation de médecine générale et d'hépatogastro-entérologie, pourrait bien s'expliquer par une forme de dysbiose. Chey et al (55) ont montré que ce syndrome est caractérisé par une augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale, une altération du profil immunitaire digestif, ainsi que par des modifications neuromusculaires digestives en lien avec une perturbation du système nerveux central et entérique. Ghoshal et al (56) rajoutent que ce syndrome conduit à une prolifération bactérienne intestinale ainsi qu'à une modification de motilité de l'intestin hypersensible.

Autre exemple alliant dysbiose et processus pathologique fréquent : la maladie de Crohn. Un lien physiopathologique semble ainsi exister entre un certain type de dysbiose et la maladie de Crohn. La maladie de Crohn est une pathologie inflammatoire intestinale touchant 1 personne sur 2000 dans les pays Européens. Parmi le phylum des Firmicutes, le groupe *Clostridium leptum* est sous représenté chez ces malades. Par ailleurs, l'espèce bactérienne *Faecalibacterium prausnitzii* qui présente in vitro et in vivo dans des modèles animaux des propriétés anti-inflammatoires, diminue les rechutes de la maladie et la pérennisation de la dysbiose présente chez ces patients. *F. prausnitzii*, une des espèces les plus dominantes du biotope sain, semble protéger d'une reprise du processus inflammatoire. En effet, lors des contrôles effectuées par endoscopie digestive 6 mois après résection chirurgicale de la région iléocœcale, la présence de *F. prausnitzii* réduit le nombre de rechutes inflammatoires(50). Sokol et al (57) ont également établi un lien entre faibles numérations de *F. prausnitzii* et surrisque de rechute postopératoire dans le cadre de la maladie de Crohn. Lepage et al (58) ont également observé une réduction des concentrations de *F. prausnitzii* dans différentes études s'intéressant au microbiote des patients atteints de maladie de Crohn. Dans ce contexte pathologique, ils ont également décrit une réduction des concentrations d'autres espèces : *Subdoligranulum*, *Roseburia*, *Bifidobacterium* notamment. Toutefois, on ne sait pas encore comment expliquer ces phénomènes : ces modifications écologiques sont-elles la cause ou la conséquence de la maladie ? Walker et al (59) suggèrent plus largement que la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse sont associées à une réduction de la diversité microbienne et à des différences dans la structure de la communauté de microorganismes dans les régions inflammatoires. Thomas et al (60) relativisent les relations de cause à effet entre différence de composition du biotope et maladies inflammatoires intestinales chroniques en décrivant un phénomène de cercle vicieux entre dysbiose et altérations physiologiques. Les relations entre dysbiose et certains processus pathologiques semblent être intimes mais leurs mécanismes méritent d'être éclaircis.

Comme on l'a vu, bien d'autres processus pathologiques pourraient être expliqués par des dysbioses. La majorité des liens physiopathologiques ne sont pas encore établis avec certitude vis-à-vis de toutes les maladies potentiellement en lien avec une perturbation du biotope. Les axes de recherche visant à les définir sont immenses et ne seront pas énumérés dans ce travail de thèse dont ce n'est pas le sujet.

IV.3. Les différents types de dysbiose intestinale :

Gagliardi et al (4) ont proposé une distinction de plusieurs types de dysbioses :

✓ Dysbiose putréfensive

Ainsi, la métabolisation d'une alimentation riche en graisse, en viande et pauvre en fibres peut conduire à la production d'une importante quantité d'ammoniac, d'amines et de phénols à l'origine d'un inconfort digestif chez l'hôte (gaz, ballonnements intestinaux, douleurs intestinales, troubles du transit). La dysbiose générée est dite putréfensive car caractérisée par une augmentation du nombre de bactéries putréfactives (*Bacteroides* en particulier)(4).

✓ Dysbiose fermentative

La production réduite d'acide gastrique lors de la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) par exemple peut être à l'origine d'une prolifération microbienne anormale au niveau de l'intestin grêle conduisant à un excès de fermentation bactérienne à ce niveau. On appelle cela une dysbiose fermentative. Elle est décrite chez les individus présentant le syndrome du côlon irritable (SCI). Chez ces sujets, la présence d'une intolérance (ou malabsorption) à un ou plusieurs sucres est décrite et leur consommation entraîne un inconfort digestif plus ou moins marqué (douleurs abdominales, gaz intestinaux, ballonnements). Cette dysbiose peut apparaître au décours d'une prise d'antibiotiques. On conseille souvent à ces sujets un régime à basse fermentabilité excluant initialement (pendant 8 à 12 semaines) toute source d'oligosaccharides, de disaccharides, de monosaccharides et de polyols (régime FODMAP : Fermentable Oligo-Di, Mono-saccharides And Polyols). La réintroduction de ces oses ou composés glycols se fait par la suite de manière progressive, hydrates de carbone par hydrate de carbone (tous les sucres n'ont pas forcément de potentiel pathologique chez un individu donné et le repérage d'aliment responsable d'inconfort digestif n'est pas aisé dans une alimentation diversifiée). L'apparition de symptômes digestifs fixera la quantité d'oses et de composés glycols à ne pas dépasser dans l'alimentation(4,61).

Tableau 1 : Conseils diététiques pour un régime pauvre en FODMAPs

Source : Sabaté J-M. Régimes et syndrome de l'intestin irritable [Internet]. FMC-HGE. 2015 [cité 30 juin 2019]. Disponible sur:https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/regimes-et-syndrome-de-lintestin-irritable/

	Aliments autorisés (faible teneur en FODMAPs) Liste non exhaustive	Aliments déconseillés
Produits laitiers	Lait sans lactose ou pauvre en lactose, lait végétal (lait de soja par exemple) enrichi en calcium / Yaourts faits maison avec du lait sans lactose ou pauvre en lactose, yaourts au lait végétal / Fromages affinés : à pâte molle (camembert, brie, munster, Pont-l'Evêque), bleu (Roquefort, bleu d'Auvergne...), non cuites (gouda, edam mimolette, cantal reblochon...), à pâte dure (emmental, comté, beaufort).	Lait en boisson, en poudre, concentré et dérivés (sauce béchamel, flan...) / Crème glacée et dessert lacté / Fromages frais (fromage blanc, mozzarella) / Yaourts, petits suisses...
Fruits	Banane, canneberge, ananas, pamplemousse, melon, citron, orange, fruit de la passion, papaye, framboise, rhubarbe, fraise, noix de coco, kiwi.	Pomme, poire, pêche, cerise, prune, abricot, pastèque, mangue, mûre, fruits secs et oléagineux (noix, amande...), litchis.
Légumes verts	Carottes, céleri, endives, cœurs de palmier, haricots verts, laitue, panais, courges, patate douce, tomate, courgette, igname, navets, poivrons rouges, blettes, aubergines, poivrons, épinards...	Artichaut, asperge, chou et dérivés : chou-fleur, brocoli, poireaux, ail, oignon, échalote, légumes secs (pois chiche, haricots rouges, lentilles...), champignons.
Viande – Poisson – Œuf	Tous	
Produits	Sarrasin, épeautre, riz, avoine, polenta,	Blé (si en grandes quantités)

céréaliers	millet, tapioca, quinoa... (sous toutes leurs formes : pain, biscottes, farine, semoule), pomme de terre, maïs.	car bien toléré en petites quantités) et tous les dérivés (boulgour, semoule, farine, pain, biscotte...), orge, seigle.
Préparations industrielles	Toutes celles non indiquées ci à droite.	Plats cuisinés contenant du fructose / Sauce type barbecue, tomate concentrée, aigre-douce / Miel / Sirop d'érable / Sirop de maïs.
Produits contenant des polyols		Aliments diététiques édulcorés, sucreries sans sucre.

Toutefois, l'intérêt de ce régime très à la mode pour la prise en charge du SCI est nuancé par une étude randomisée suédoise présentée en communication orale à l'United European Gastroenterology Week 2014(62). Cette étude montrait que le suivi de conseils diététiques simples sur 1 mois semblait aussi efficace qu'un régime en FODMAPs.

✓ Dysbiose de susceptibilité

La dysbiose de susceptibilité est décrite lorsqu'il existe une réponse anormale de la part du système immunitaire hôte vis-à-vis des composants de la flore digestive. Cette réponse est en partie d'origine génétique. Elle est souvent retrouvée lors de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) et apparentés(4).

✓ Dysbiose de sensibilité

Dans la dysbiose de sensibilité, on retrouve une multiplication de pathobiontes au dépend de bactéries probiotiques comptées en quantité réduite. Cette dysbiose est associée à une modification de la motilité intestinale et à un surrisque d'inflammation intestinale(4).

- ✓ Dysbiose fongique

Enfin, la dysbiose fongique est caractérisée par la multiplication d'espèces fongiques (dont *Candida*) favorisée par la consommation d'un régime riche en sucres et pauvre en fibres(4).

- ✓ Dysbiose associée à une destabilisation du mucus épithélial digestif

Suite à des observations microscopiques, certaines situations dysbiotiques diarrhéiques sont associées à une perturbation de la couche protectrice de mucus intestinal. On assiste justement à ce genre de phénomène dans les cas de diarrhées post-antibiotiques mais aussi notamment dans ceux des maladies inflammatoires intestinales chroniques, du syndrome du côlon irritable, de diarrhées aiguës infectieuses. Les lésions de cette couche de mucus entraînent la fixation de bactéries directement à la muqueuse exposée et provoquent une infection polymicrobienne(63–65). Une perturbation des communautés bactériennes intestinales associée à une perturbation de la barrière formée par le mucus favorisant la croissance de bactéries pathogènes (*Clostridium difficile* par exemple) est aussi décrite par Voth et al (66).

Le mucus est constitué de glycoprotéines de mucine synthétisées par les cellules caliciformes et dont la dense couche interne et la petite taille des pores empêche physiquement la pénétration bactérienne(67).

Ce type de dysbiose entraîne des diarrhées plus ou moins associées à des crampes abdominales, flatulences et ballonnements.

Le processus physiopathologique est le suivant :

- une microflore perturbée ne peut lier et métaboliser de manière adéquate et suffisante les minéraux, glucides et autres nutriments. Ces derniers restent dans la lumière intestinale et entraîne par osmolarité un afflux d'eau et des selles plus liquides.
- la diminution de bactéries productrices d'AGCC induit une baisse des concentrations de ces acides gras diminuant normalement l'accumulation de graisse induite par l'insuline(68) et inhibant la prise alimentaire en contrôlant l'appétit(69). Une réduction à long terme des AGCC est corrélée à l'augmentation du poids corporel(52). Les AGCC ayant également des effets anti-inflammatoires et favorisant la croissance

épithéliale (70), leur réduction majore l'inflammation digestive et constitue un socle potentiel à la maladie.

- la barrière intestinale (dont fait partie le mucus) étant altérée, des produits bactériens atteignent des récepteurs intra-épithéliaux (récepteurs type Toll) qui activent une réponse immunitaire spécifique, en partie inflammatoire(71). Cette réponse inflammatoire de la muqueuse induit une réduction de barrière médiée par une altération des jonctions inter-cellulaires. Une fuite d'eau et d'électrolytes est aussi corrélée à ce phénomène(72,73).
 - la concentration microbienne du côlon est réduite lors des épisodes de diarrhée ce qui va de pair avec une motilité intestinale accrue (l'intestin se vidange et entraîne avec la perte de ses sécrétions une perte bactérienne)(74).
- ✓ Dysbiose liée à la prise d'antibiotiques

Le chapitre ci-dessous est dédié à la présentation de ce type de dysbiose.

IV.4. Dysbiose intestinale liée à la prise d'antibiotiques :

IV.4.1. Etudes faites chez la souris :

IV.4.1.1. Perturbations de la composition du microbiote, de ses fonctions métaboliques et défensives :

Dans l'étude de Cox et al. menée en 2014 (75), les effets de l'administration de doses infra-thérapeutiques de pénicillines chez la souris avant le sevrage (donc en début de vie, période critique de l'interaction hôte-microbiote) sont décrits.

L'exposition à la pénicilline à dose infra-thérapeutique semble amplifier l'accumulation de graisse viscérale chez la souris adulte au point que l'équipe du Cox et al (75) parle d'obésité induite par le microbiote.

En effet, la prise de faibles doses de pénicillines ne réduit pas l'abondance ni la diversité taxonomique du microbiote intestinal mais modifie la composition du microbiote. Chez la souris, la concentration de souches bactériennes telles que *Lactobacillus*, *Allobaculum*, *Rikenellaceae* et *Candidatus arthromitus* est ainsi réduite. Leur diminution est décrite comme contribuant à la modification du métabolisme des acides gras, la majoration de l'adiposité du foie, l'accumulation de graisse viscérale et l'augmentation de l'insulinémie à jeun. Des liens ont aussi été faits entre prise de ces faibles posologies de pénicilline chez la souris et altération de l'expression de gènes hépatiques. Mais ces effets n'ayant pas été retrouvés chez des souris adultes non exposées aux antibiotiques tôt dans leur vie mais ayant reçu le microbiote perturbé de souris ayant été exposées à la pénicilline avant le sevrage relativise ces résultats. L'altération de l'expression génique pouvant être liée à l'obésité, les conclusions de l'étude sont restées prudentes et indiquent que la perturbation du microbiote peut aggraver les complications liées à l'obésité(75).

Sur le plan défensif, la prise de cet antibiotique semble avoir perturbé l'équilibre fonctionnel défensif iléal puisqu'il a été montré une réduction du nombre de protéines de jonction serrées au niveau de l'épithélium iléal et un amincissement de la couche de mucus pouvant faciliter les translocations bactériennes. De plus, la réponse antibactérienne de l'iléon dans ce contexte est décrite comme gênée par la diminution de l'expression de gènes régulant la différenciation, l'activation, le recrutement et l'adhésion des lymphocytes T, des lymphocytes B et des cellules phagocytaires. La destruction de bactéries sensibles à la pénicilline et luttant contre la colonisation de pathobiontes est également une cause de perturbation du rôle de barrière intestinale du microbiote(75).

L'étude de Cox et al (75) a mis aussi en évidence que le moment (tôt dans la vie de l'animal) de la faible exposition aux antibiotiques participait à la modification durable des changements métaboliques entraînés. L'obésité survient chez la souris adulte après que des espèces « clés » du microbiote digestif aient été détruites ou réduites en nombre au cours d'une fenêtre critique du développement. Dans cette étude, il est montré qu'après arrêt des antibiotiques, les changements écologiques de la flore digestive liés au traitement sont de nouveau remaniés et permettent aux souris de récupérer un microbiote aussi riche et varié qu'avant l'exposition aux antibiotiques. Pour autant, le changement phénotypique reste présent à l'âge adulte.

Le sexe de l'animal semblant également influencer sur l'importance des bouleversements métaboliques futurs(75), l'interaction entre microbiote et génome est encore montrée.

Le microbiote semble ainsi affecter la régulation épigénétique chez la souris. Néanmoins, bien que certaines études (76–78) associent exposition aux antibiotiques pendant la petite

enfance et prise de poids plus tard dans la vie, les modes de vie et régimes alimentaires de l'être humain étant plus variés qu'une souris de laboratoire, d'autres recherches doivent être menées avant d'annoncer avec certitude que la prise d'antibiotiques conduit à des bouleversements si profonds. Le mécanisme de ces effets phénotypiques doit aussi encore être précisé.

IV.4.1.2. Modification de la motilité intestinale:

L'étude de l'exposition luminale ex vivo de segments de colon et de jéjunum de souris à des doses différentes de bacitracine, de néomycine et de pénicilline V suggère que ces antibiotiques modulent l'activité du système nerveux entérique du colon et du jéjunum(79).

Par rapport aux témoins (segments coliques et jéjunaux prélevés dans les mêmes conditions mais non exposés aux antibiotiques), les trois antibiotiques ont augmenté la vitesse de contraction des cellules musculaires lisses impliquées dans le péristaltisme du côlon.

Au niveau jéjunal, chaque antibiotique testé a entraîné une réponse différente.

La bacitracine a augmenté la vitesse de contraction péristaltique aux doses d'exposition testées les plus fortes (4,27mg/ml). Pour des doses d'exposition moindre, aucun effet ne fut constaté sur la vitesse de contraction(79).

La néomycine a provoqué une réponse dose-dépendante dans laquelle les vitesses ont diminué pour les doses les plus faibles testées (0,91mg/ml). Ces vitesses ont ensuite augmenté avec l'augmentation des doses d'antibiotiques utilisées (2,73mg/ml). Enfin, la pénicilline V a augmenté de manière linéaire les vitesses de contractions à des doses allant de 1,17mg/ml à 3,88mg/ml avant de ralentir ces vitesses à des doses plus fortes (jusqu'à 11,65mg/ml)(79).

L'exposition luminale des segments de colon et de jéjunum à ces trois antibiotiques a également montré des effets sur la fréquence et l'amplitude des contractions péristaltiques de ces segments. Les effets étaient dose-dépendant avec une tendance à l'augmentation de la fréquence des contractions péristaltiques mais aussi à une diminution de l'amplitude des contractions péristaltiques sous ces antibiotiques(79).

Il est toutefois difficile d'extrapoler des conclusions ex vivo à des situations in vivo. De plus, il est difficile de déterminer avec précision les posologies d'antibiotiques auxquelles sont soumis des segments de colon et de jéjunum de souris vivantes lors de l'ingestion d'antibiotiques. Ces résultats sont intéressants dans la mesure où ils mettent en évidence

des modifications notables des réflexes de motilité digestive liés à l'activité du système nerveux entérique seul (puisque ces réflexes ne sont pas liés au fonctionnement cérébral dont ils sont privés). L'action directe d'antibiotiques sur la motilité digestive intrinsèque et donc sur le système nerveux autonome de l'hôte semble prouvée mais ces résultats sont à relativiser.

L'étude de Ge et al. (2017) (80), confirme sur des souris vivantes l'hypothèse avancée par cette étude faite ex vivo. L'antibiothérapie chez la souris entraîne une baisse de la motilité gastro-intestinale. Un retard du péristaltisme colique est décrit et serait lié à une inhibition des contractions phasiques du muscle longitudinal à partir du côlon proximal. Le taux de sérotonine, de tryptophane hydroxylase 1 et d'acides biliaires secondaires étant également abaissés chez les souris traitées par antibiotiques, leur rôle d'intermédiaire dans l'association microbiote intestinal et motilité gastro-intestinale est aussi suggéré.

IV.4.1.3. Augmentation de la susceptibilité à l'infection par *Clostridium difficile* :

Du fait de l'augmentation de la morbidité, de la mortalité et des coûts de santé occasionnés par l'infection à *Clostridium difficile*, l'intérêt médical s'est accru vis-à-vis de cette infection potentiellement sévère. De nombreuses recherches sont en cours et concernent tout aussi bien les facteurs prédisposant que le mode de prolifération de la bactérie ou encore la lutte contre cette infection dont l'incidence est probablement sous-estimée.

IV.4.1.3.1. Caractéristiques microbiologiques de *Clostridium difficile* :

Clostridium difficile est un bacille Gram positif anaérobie colonisant l'intestin et potentiellement pathogène. Il existe des souches dites toxigènes produisant des toxines et d'autres qui ne le sont pas. *C. difficile* présente une forme sporale qui reste en sommeil jusqu'à ce qu'elle rencontre un germinant. Cette forme sporale permet aussi à *C. difficile* de survivre en milieu inhospitalier. En présence de conditions favorables et de germinant, *C. difficile* peut proliférer et croître sous une forme végétative. Sous forme végétative, certains *C. difficile* produisent alors des facteurs de virulence, les toxines A et B(81).

La nature des toxines sécrétées varie d'une souche à l'autre et en fonction du milieu et de l'alimentation mais la plupart des souches de *C. difficile* toxigènes produisent la toxine A

(entérotoxine) et la toxine B (cytotoxine). Seuls environ 2% des souches ne produisent que la toxine B(81).

Via la production de ces toxines, *C. difficile* peut être responsable de diarrhées post antibiotérapie et de colite pseudomembraneuse. Ces infections peuvent être sévères et touchent des individus fragiles au microbiote intestinal perturbé.

IV.4.1.3.2. Infection à *Clostridium difficile* chez la souris :

Selon Theriot et al (2014) (82), l'exposition des souris aux antibiotiques induit des modifications de communautés bactériennes et de microbiome majorant le risque d'infection à *C. difficile*.

Les perturbations des communautés microbiennes réduisent le niveau de lutte contre cet agent pathogène qui prolifère. L'altération du microbiome intestinal modifie également l'activité métabolique existante à l'intérieur du tube digestif et conduit notamment à la production de métabolites différents. Les concentrations d'acide biliaire secondaire, de glucose, d'acides gras libres et de dipeptide seraient ainsi abaissées alors que les concentrations d'acides biliaires primaires et d'alcools de sucre augmenteraient.

Après la prise d'antibiotiques, certains métabolites sont ainsi plus abondants et favorisent la prolifération et la croissance de *C. difficile*. Le taurocholate biliaire, métabolite retrouvé en quantité augmentée après la prise d'antibiotiques constitue par exemple un germinant à *C.difficile* qui initie alors sa croissance sous forme végétative. Certaines sources de carbone telles que le mannitol, le fructose, le sorbitol, le raffinose et le stachyose (en concentration augmentée après la prise d'antibiotiques) favorisent aussi la croissance de la bactérie(82).

La perturbation du biotope et de ses fonctions constitue ainsi le lien entre antibiothérapie et infection à *C. difficile*.

IV.4.1.4. Mise en place de gènes de résistance aux antibiotiques :

L'utilisation d'antibiotiques à visée prophylactique et thérapeutique chez l'animal participe à l'émergence, la dissémination et la persistance de gènes de résistance aux antibiotiques (ou résistomes) au sein de leur microbiome. Mais outre la prise d'antibiotiques, la contribution de la chaîne alimentaire en tant que principal facteur de transmission de résistomes à l'animal

et à l'Homme est indéniable. Elle explique d'ailleurs en partie la présence de résistomes chez des individus non exposés à des antibiotiques. Bien d'autres facteurs de risque contribuant à l'augmentation du nombre de gènes de résistances aux antibiotiques existent et sont à l'étude.

L'étude de Zhang et al 2013 (83) s'intéressa ainsi à l'influence des voies d'administration des antibiotiques sur les niveaux de résistance aux antibiotiques dans le microbiote intestinal de souris. Lors de cette étude, l'équipe de Zhang montra d'abord que le pool de gènes de résistance existant au sein du microbiote de la souris peut influencer l'impact de l'administration orale d'antibiotiques sur la genèse de gènes de résistance aux antibiotiques. En effet, chez les souris chez qui aucun gène de résistance aux antibiotiques n'était détecté avant l'exposition à ces traitements, l'administration orale d'ampicilline ou de tétracycline n'a pas été sanctionnée par l'apparition de gènes de résistance. Le nombre de résistomes s'est par contre accru chez les souris présentant déjà des gènes de résistance aux antibiotiques avant leur exposition à ces traitements. Après administration orale d'antibiotiques à des souris présentant des pools de gènes de résistance, il existerait une majoration du pool de ces gènes du fait d'une amplification des souches bactériennes porteuses des gènes de résistance et du fait de l'émergence de populations résistantes endogènes.

Par ailleurs, la voie d'administration et la voie d'élimination de l'antibiotique semblent représenter une influence cruciale dans l'émergence, l'amplification et la persistance de gènes de résistance aux antibiotiques. L'augmentation du nombre de cas de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM), d'entérocoques résistants à la Vancomycine (ERV) et de *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux fluoroquinolones a débuté parallèlement aux modifications des pratiques de prescriptions d'antibiotiques, à savoir la généralisation de la prescription orale de la plupart des antibiotiques (les voies injectables étant réservées aux infections sévères, dans les cas de prise orale impossible ou dans les cas d'infections ne répondant qu'à des antibiotiques d'administration injectable).

L'étude de Zhang et al (83) montra que l'émergence de gènes de résistance aux antibiotiques est plus marquée lors d'une prise orale d'ampicilline et de tétracycline que lors d'une administration parentérale. Par rapport à une administration parentérale, l'administration orale de ces antibiotiques induit une persistance prolongée de ces gènes au sein des communautés bactériennes du microbiote. Du fait de différences plus prononcées pour l'ampicilline excrétée par voie rénale par rapport à la tétracycline excrétée par voie rénale et biliaire, les auteurs de l'étude supposent que la voie d'élimination intervient dans les processus d'émergence et de persistance des gènes de résistance aux antibiotiques. En effet, le microbiote d'un individu recevant de l'ampicilline par voie parentérale alors que l'antibiotique est éliminé par voie rénale sera peu exposé à cet antibiotique. Par contre le

microbiote d'un individu recevant de la tétracycline excrétée par voies rénale et gastro-intestinale sera exposé à cet antibiotique quel que soit le mode d'administration (avec une exposition plus forte si la voie d'administration choisie est orale).

Il est nécessaire de confirmer ces résultats par d'autres travaux et sur un plus grand nombre d'antibiotiques. L'évaluation de l'impact des intervalles d'administration des antibiotiques serait de même intéressante. Mais, si des résultats similaires sont mis en évidence, les pratiques actuelles en matière de prescription d'antibiotiques pourraient bien être réévaluées aux vues de l'importance des gènes de résistance possiblement induits et transmis à l'écosystème mondial.

IV.4.2. Dysbiose intestinale liée à la prise d'antibiotiques chez l'Homme :

La prise d'antibiotique est courante chez l'Homme et en particulier chez l'enfant. Chez l'enfant, les prescriptions correspondent souvent à des antibiotiques de spectre larges tels que l'amoxicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique, l'azithromycine voire l'amikacine ou la gentamicine chez le nourrisson. La petite enfance constitue pourtant une période fondamentale pour le microbiote intestinal puisqu'il s'établit à cet âge, est dynamique et dépend en partie de l'environnement auquel il est exposé.

La prise d'antibiotique perturbe les capacités taxonomiques, génomiques et fonctionnelles de la flore digestive et ce d'autant plus chez l'enfant. L'exposition aux antibiotiques enrichie également le microbiote en gènes de résistance aux antibiotiques qui pourront à leur tour être transférés de manière horizontale à des espèces pathogènes. L'épuisement de niches écologiques naturelles originellement occupées par des espèces tuées par la prise d'antibiotiques facilite aussi l'émergence et la pérennisation de la résistance.

Les réponses des communautés microbiennes intestinales à l'exposition antibiotique sont multiples. Elles dépendent du spectre des antibiotiques utilisés, de la durée du traitement et de la voie d'administration en plus de la composition du microbiote de l'individu.

IV.4.2.1. Perturbation de la composition du microbiote intestinal :

De nombreuses études s'intéressent à l'effet de la prise d'antibiotiques sur la composition taxonomique globale du biotope. Les résultats ne sont pas toujours concordants du fait d'études effectuées dans des conditions variées et avec des antibiotiques aux spectres

différents. D'une manière générale, la communauté scientifique s'accorde sur le fait que la prise d'antibiotique chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte constitue un risque de perturbation des taxons du biotope en place(12,84).

Le type de perturbation, sa profondeur et sa durée semblent dépendre de facteurs multiples tels que les différences de schémas thérapeutiques antibiotiques, les types d'antibiotiques prescrits, la voie d'administration choisie, les particularités du biotope de l'hôte, le choix des méthodes d'analyse statistique et possiblement d'autres facteurs non contrôlés(12).

Bien que certaines études effectuées chez le nourrisson montrent le contraire(12), la prise d'antibiotiques diminuerait de manière générale la diversité bactérienne chez tout individu (enfant et adulte). Avec la prise d'antibiotiques, des déclinés stéréotypiques et une expansion de l'abondance relative de certains taxons sont constatés. Il est difficile de décrire l'effet d'une antibiothérapie sur une communauté bactérienne en particulier. Mais la modification d'un équilibre écologique bactérien influe aussi sur les interactions existantes entre ressources et espèces commensales d'une niche écologique perturbée. Ceci contribue à expliquer la profondeur voire la durée des perturbations parfois induites. Un certain degré de rétablissement des taxons est décrit chez la plupart des individus à l'issue des traitements antibiotiques. Mais des effets persistants sont aussi décrits. La prise d'antibiotiques ayant une activité large contre les anaérobies (clindamycine par exemple) est décrite comme l'une de celle ayant les effets les plus durables sur la composition de la communauté bactérienne(84). Ces effets semblent individuels, spécifiques à l'hôte et liés aux types d'antibiotiques consommés, leurs spectres et leurs voies d'administration(12,84).

Chez l'adulte, la prise orale d'une bi-antibiothérapie à base de clarithromycine et de métronidazole réduirait par exemple de manière spectaculaire la diversité bactérienne de l'ensemble des sujets traités une semaine après le traitement antibiotique. Une baisse significative des actinobactéries intestinale a été initialement constatée. A distance de l'antibiothérapie, la diversité du biotope se serait ensuite progressivement rétablie jusqu'à un état proche de celui de pré-traitement (Figure 11). La perturbation du microbiote intestinal a tout de même été décrite chez certains sujets jusqu'à 4 ans après la fin de la bi-antibiothérapie(85). De même, l'étude de Jernberg et al (2007) (86) montre que la prise de clindamycine pendant 7 jours chez l'adulte perturbe profondément la communauté de *Bacteroides* en réduisant leur nombre et en sélectionnant la survie de souches de *Bacteroides* résistantes à cet antibiotique. La durée de la perturbation de composition du microbiote intestinal dans cette situation est inconnue puisque celle mise en évidence existait toujours à la fin de l'étude, soit 2 ans après la prise de la clindamycine.

Concernant la prise de ciprofloxacine chez l'adulte, elle réduirait d'environ un tiers l'abondance des taxons bactériens présents avant le traitement. On constate de même un appauvrissement plus marqué des *Ruminococcaceae*. Une récupération quasiment complète a ensuite été décrite chez la plupart des adultes 4 semaines après l'exposition. Toutefois, certains effets sur la composition bactérienne ont duré 6 mois chez certains individus restant par ailleurs asymptomatiques. Après la première exposition à la ciprofloxacine, une seconde exposition à cet antibiotique six mois après, conduit aux mêmes effets aigus mais à un rétablissement du microbiote fécal moins complet chez certains individus(84).

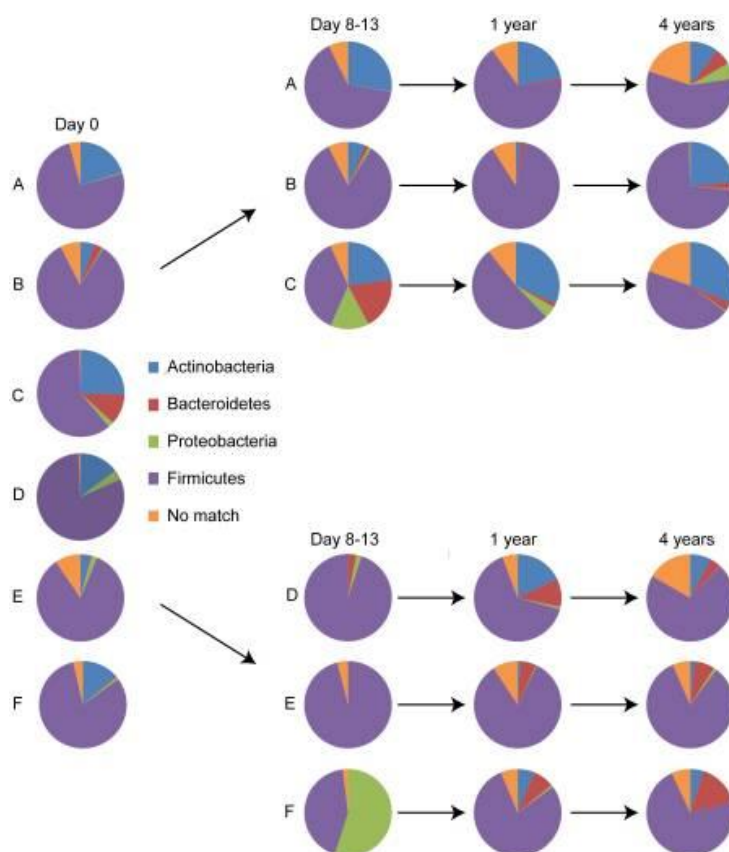


Figure 11 : Distribution de phyla dans les échantillons de selles aux jours 0, 8-13, 1 et 4 ans chez trois patients témoins (A, B, C) et trois patients traités par la bi-antibiothérapie clarithromycine et métronidazole (D, E, F)

Source : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844414/figure/pone-0009836-g002/>

Chez le nourrisson, la prise d'antibiotiques a été associée dans certaines études (87,88) à une perturbation du biotope sur le long terme, jusqu'à 90 jours après la prise d'antibiotiques divers et jusqu'à 3 mois après la prise d'amoxicilline par voie orale. L'étude d'Arboleya et al (2015) (87) décrit une perturbation du microbiote d'enfants nés prématurément et directement ou indirectement (via l'exposition maternelle aux antibiotiques) exposés aux

antibiotiques périnataux. Cette étude décrit une augmentation de la concentration d'*Enterobacteriaceae* chez les prématurés exposés aux antibiotiques qui présentent également, du seul fait de leur prématurité et de l'immaturation de leur microbiote, un pourcentage réduit de *Bacteroidaceae* au cours des premiers mois de vie et un pourcentage accru de *Lactobacillaceae* au cours des premiers jours de vie. L'effet de cette prise d'antibiotiques périnataux est décrit comme durable dans cette étude.

D'autres études n'ont pourtant pas décrit de perturbation sur le long terme du biotope du nourrisson dans les suites d'une prise d'antibiotiques(12).

Du fait de leurs spectres, les antibiotiques n'atteignent pas de la même manière tous les groupes bactériens présents au sein du biotope fragile et en formation de l'enfant. Certains sous-groupes phylogénétiques spécifiques semblent ainsi ciblés. Chez le nouveau-né prématuré, les prises de pénicilline, d'ampicilline, de céfalexine, de gentamicine, de vancomycine, d'amikacine, d'érythromycine, de clindamycine et de teicoplanine augmentent le pourcentage d'*Enterobacteriaceae* potentiellement pathogènes et résistants aux antibiotiques alors qu'elle diminue la proportion de taxons microbiens sains tels que *Bifidobacterium*, *Bacillus* et *Lactobacillus*(12). La prise d'antibiotiques chez le nourrisson majore également le risque de survenue d'entérocolite nécrosante. Des liens étiologiques ont été faits entre prise d'antibiotiques, réduction des bifidobactéries, des Lactobacilles et augmentation du risque de morbidité en partie liée à la survenue d'une entérocolite nécrosante.

IV.4.2.2. Développement de résistomes antibiotiques :

Le résistome antibiotique est défini par la collection de gènes de résistance aux antibiotiques contenue au sein du génome d'une communauté microbienne.

IV.4.2.2.1. Mise en place de résistomes :

Selon Moore et al (89) l'établissement d'un résistome s'effectuerait tôt dans la vie de l'enfant en bonne santé et persisterait ensuite au moins durant toute l'enfance (le suivi des enfants de l'étude ne s'est pas poursuivi jusqu'à l'âge adulte).

La présence de gènes de résistance à la tétracycline, au chloramphénicol et à la cyclosérine dans les selles d'enfants en bonne santé n'ayant jamais été mis en contact avec ces

antibiotiques montre que l'administration d'antibiotique ne constitue pas une condition nécessaire et indispensable au développement de résistomes(89).

Comme l'ont montré Barraud et al (5) le méconium du nouveau-né peut héberger des bactéries d'origine maternelle. L'acquisition d'intégrons et de bactéries résistantes aux antibiotiques pourrait survenir avant la naissance en particulier chez les nouveaux-nés dont la mère a été exposée aux antibiotiques.

La présence de gènes de résistance aux antibiotiques chez l'enfant en bonne santé est plus diversifiée qu'on ne le croyait avant l'étude de Moore et al et inquiète d'autant plus que des résistances « naturelles » existent contre des antibiotiques peu utilisés en pratique clinique chez l'Homme.

Tous les facteurs sous-jacents à la résistance commune aux antibiotiques des enfants non traités par ces antibiotiques ne sont pas encore connus. En ce qui concerne le chloramphénicol, son utilisation agricole intensive ancienne constitue une piste pouvant expliquer l'existence d'une résistance résiduelle(12,89).

La prise d'antibiotique induit aussi la formation de résistome chez l'adulte. Deux études montrèrent par exemple l'importance du nombre de résistome induits par la prise de macrolides. Dans l'étude de Jernberg et al 2007 (86) après 7 jours d'une prise de clindamycine chez l'adulte, le développement rapide de *Bacteroides* résistants à l'antibiotique fut décrit à hauteur de 15% de la population totale des *Bacteroides* présents au sein du biotope de ces adultes. Ces clones résistants furent retrouvés tout le long de la durée de l'étude de 2 ans. De même, l'étude de Jakobsson et al 2010 (85) montra qu'à la suite d'une bi-antibiothérapie par clarithromycine et métronidazole (schéma thérapeutique couramment utilisé dans la lutte contre l'infection à *Helicobacter pylori*), le nombre de gène de résistance codant pour l'ARN méthylase modificatrice de cible de macrolides serait multiplié par 1000. L'enrichissement du microbiote intestinal en gène de résistance aux macrolides persisterait également de manière élevée au moins 4 ans après cette bi-antibiothérapie (y compris sans antibiothérapie supplémentaire).

L'administration d'antibiotiques à tout être vivant (animal ou humain) semble donc avoir un retentissement sur toute la chaîne alimentaire à laquelle il appartient. L'activité humaine pourrait donc bien influencer sur l'ensemble de l'écologie bactérienne mondiale, d'où l'importance d'une étude approfondie des effets des antibiothérapies sur le microbiote intestinal.

IV.4.2.2.2. Mécanismes d'acquisition des résistomes :

In vivo, les communautés bactériennes s'adaptent face au stress provoqué par les antibiotiques. Face à ce type de toxiques, elles sont capables d'évoluer de manière dynamique afin de survivre à l'agression. Grâce à leur capacité d'adaptation, elles modifient leur génome au contact des antibiotiques. Elles génèrent ainsi des résistomes qu'elles conservent au sein de leur génome à l'issue de l'antibiothérapie. Ces populations peuvent par la suite transférer leur potentiel de résistance à d'autres microorganismes potentiellement pathogènes du biotope. La promiscuité des microbes liée à l'extrême densité de germes digestifs (10^{11} à 10^{12} cellules par gramme de contenu colique par exemple) favorise le transfert horizontal de gènes(84).

Trois modes de transfert entre bactéries sont décrits (84) :

- ✓ La conjugaison

Dans la conjugaison, la présence d'un pont transitoire (pilus) entre les cellules du donneur et celles du receveur permet le transfert de l'ADN (Figure 12 : i).

- ✓ La transduction du phage ou virus bactérien

Lors d'une lyse cellulaire, les phages ou virus bactériens peuvent incorporer des fragments d'ADN bactérien dans leurs particules (transduction généralisée) ou prendre de l'ADN bactérien situé au contact de sites d'intégration du phage (transduction spécialisée). Lors de l'infection lysogénique d'un nouvel hôte par ces phages, le matériel génétique peut être intégré dans le génome de cet hôte (Figure 12 : ii).

- ✓ La transformation naturelle

Certaines espèces bactériennes captent des signaux extracellulaires et utilisent alors des complexes protéiques membranaire pour capter de l'ADN libre de l'environnement et l'inclure par la suite au leur (Figure 12 : iii).

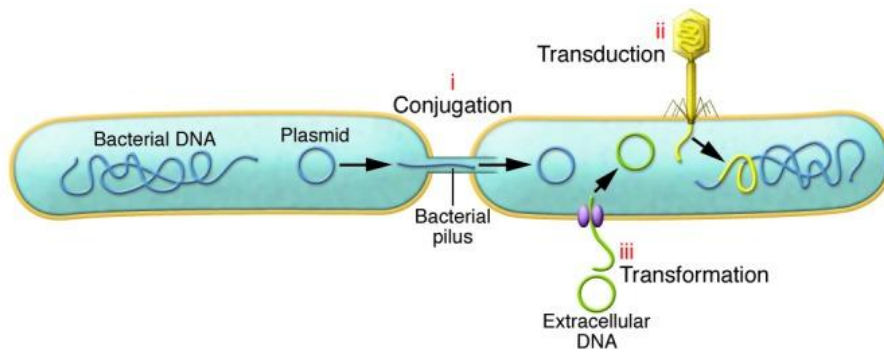


Figure 12 : Mécanismes d'acquisition de gènes de résistance

Source : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4191029/figure/F2/>

IV.4.2.2.3. Persistance des résistomes :

Une fois constitués, les résistomes persistent. Ceci s'explique probablement par l'opportunité que constituent les résistomes dans l'atténuation des coûts de la résistance aux antibiotiques des bactéries luttant au sein de pressions sélectives. Exposée à des antibiotiques, des bactéries non résistantes aux antibiotiques croissent moins vite que des bactéries résistantes. L'exposition aux antibiotiques constitue ainsi une pression de sélection supplémentaire des bactéries sensibles par rapport à d'autres résistantes et pour lesquelles la survie est favorisée(90). Les caractéristiques microbiologiques des germes favorisent ainsi le maintien d'un gène de résistance au sein d'un écosystème compétitif.

A partir de la culture de la flore intestinale de 600 personnes américaines provenant d'hôpitaux ou de laboratoires utilisant des antibiotiques et de communautés urbaines et rurales, Levy et al (91) montrèrent en 1988 que 62,5% des échantillons de selles de personnes n'ayant pas été en contact récent avec des antibiotiques présentaient au moins 10% de germes résistants à au moins un des sept agents antimicrobiens testés. Sur la totalité de la flore examinée, plus d'un tiers des échantillons comportaient au moins 50% d'organismes résistants. Cette étude à grande échelle montre qu'il y a plus de 30 ans aux Etats-Unis, la prévalence de la résistance bactérienne dans la flore intestinale de personnes ambulatoires et hospitalisées était déjà forte.

Toutefois, la persistance de résistomes sur le long terme est indéniable. Les microbes digestifs partageant des objectifs similaires dans leurs relations mutualistes et étant soumis aux mêmes pressions sélectives, le transfert de gènes de résistance constitue une conséquence et une nécessité à l'habitation microbienne de l'intestin. Afin de permettre à

des bactéries sensibles de s'affranchir de bactéries résistantes, un effort de réduction de l'exposition aux antibiotiques de l'ensemble des êtres vivants est indispensable. Par ailleurs, le taux de réversibilité (bactérie résistante redevenue sensible) étant décrit comme lent au niveau d'une communauté bactérienne(90), cet effort devra être large et soutenu.

IV.4.2.2.4. Effets potentialisateurs d'une perturbation du biotope et de la création de résistomes :

Lors d'une prise d'antibiotiques, les modifications de la structure du microbiote indigène et l'enrichissement en gènes de résistance du même microbiote sont liés et potentialisent la multiplication de gènes de résistance. En effet, en modifiant la constitution du microbiote indigène, un antibiotique peut faire varier disponibilité des ressources et interactions entre espèces ouvrant ainsi des niches écologiques pour l'intrusion de germes pathogènes. Le biotope indigène modifié offre une moindre résistance à la colonisation de germes qui peuvent être pathogènes et/ou porteurs de résistomes. On assiste ainsi à une prolifération de germes pathogènes et de résistomes.

Les membres du biotope constituent ainsi des porteurs mobiles de gènes de résistance (ou vecteurs) à fort potentiel de dissémination chez les individus les hébergeant. Toute bactérie pouvant potentiellement constituer un réservoir de gènes de résistance, l'utilisation large de probiotique doit aussi tenir compte de cette donnée. Le risque de transfert horizontal de gènes d'un probiotique à un agent pathogène semble faible(12). Mais il serait préférable de mettre la métagénomique fonctionnelle au service du dosage du potentiel d'un organisme (notamment probiotique) en tant que réservoir de gènes de résistance afin d'approfondir les connaissances actuelles sur les transferts de gènes de résistance aux antibiotiques en vue de les limiter et de les prévenir.

De plus, ces vecteurs peuvent être porteurs de plusieurs gènes de résistance. Dans le contexte clinique de multirésistance aux antibiotiques, ces différents éléments sont à prendre en considération dans le contrôle et le recours aux résistances multiples aux antibiotiques.

IV.4.2.3. Implications pour la santé de l'Homme d'une dysbiose aux antibiotiques :

Il est certain que les antibiotiques rendent service aux patients. Toutefois, en perturbant le microbiote intestinal et le microbiome, les antibiothérapies semblent impacter la santé de l'hôte. Cet impact dépend en partie de la nature du biotope de l'hôte, de son patrimoine génétique, du traitement choisi, de sa voie d'administration et de sa durée d'administration. Quelques études se sont intéressées aux effets d'un microbiote altéré par la prise d'antibiotiques. Elles sont encore peu nombreuses et ont principalement été menées chez des enfants. Quelques travaux se sont portés sur l'implication pour la santé d'une antibiothérapie chez l'adulte mais face à l'ampleur de l'exposition aux antibiotiques à travers le monde, l'impact sur la santé d'une telle altération écologique doit être encore précisé.

IV.4.2.3.1. Diarrhées post-antibiotiques :

Tous les antibiotiques administrés par voie orale ou parentérale peuvent potentiellement être responsables d'une dysbiose aiguë (sauf les aminosides). Elle est plus ou moins réversible rapidement. L'altération de la composition du microbiote en place, de ses capacités fermentaires et du métabolisme des sels biliaires peut être à l'origine d'une diarrhée fonctionnelle modérée, le plus souvent bénigne. La diarrhée constitue un phénomène aigu et reste souvent isolée. Elle est caractérisée par l'émission d'au moins 3 selles molles ou liquides par jour et évolue généralement favorablement de manière spontanée en moins de 48h(92,93).

Plus rarement, des agents pathogènes résidents ou de rencontre peuvent proliférer. La perturbation écologique de la flore digestive rend leur croissance favorable. Des infections intestinales symptomatiques à *C. difficile*, à *Salmonella* ou encore à *Klebsiellaoxytoca* peuvent ainsi avoir lieu(93).

En plus des éventuelles mesures de rééquilibration hydroélectrolytique (si diarrhée sévère ou en fonction du terrain du patient), s'il est possible, l'arrêt de l'antibiotique en cause est le traitement le plus efficace. Si un traitement antibiotique doit être poursuivi et si les situations clinique et thérapeutique l'autorisent, un switch de l'antibiotique vers une autre classe d'antibiotique moins à risque de diarrhée peut aussi être efficace (cf. Infection à *C. difficile*). Le changement de voie d'administration peut aussi permettre de limiter les symptômes (passage de la voie orale à la voie parentérale par exemple pour certains antibiotiques)(92).

IV.4.2.3.2. Infection à *Clostridium difficile* :

Comme pour chez la souris, l'infection à *C. difficile* se définit sur le plan épidémiologique par la présence de toxine(s) A et/ou B dans les selles d'un patient, ces toxines étant responsables des lésions épithéliales intestinales à l'origine de symptômes et de retentissements très variables. Il s'agit de l'infection nosocomiale la plus fréquente, en particulier chez le sujet de plus de 65 ans(81,92).

IV.4.2.3.2.1. Mode de transmission :

C. difficile peut appartenir à la flore commensale de nouveau-nés, d'adultes porteurs sains et de patients présentant une infection à *C. difficile*.

Sa transmission est manuportée et se fait de manière directe (via la présence de germe sur les mains, sous les ongles...) ou indirecte (via l'environnement, la présence de germe sur du matériel hospitalier...). Les transmissions ont essentiellement lieu à l'hôpital ou dans des structures de soins, les patients infectés symptomatiques y étant surveillés.

En effet, les formes végétatives de la bactérie meurent rapidement mais les formes sporales peuvent subsister plusieurs mois en milieu ambiant (Figure 13).

Ce mode de dissémination explique en partie l'épidémiologie préoccupante de cette infection. On estime à environ 120 000 le nombre de colite à *C. difficile* par an en Europe. En France, on estime l'incidence de cette infection à 2,3 cas pour 10 000 patients-jours. Le nombre de séjours pour colite à *C. difficile* y a plus que doublé entre 2010 et 2015, passant de 3 300 à 6 800 environ(92).

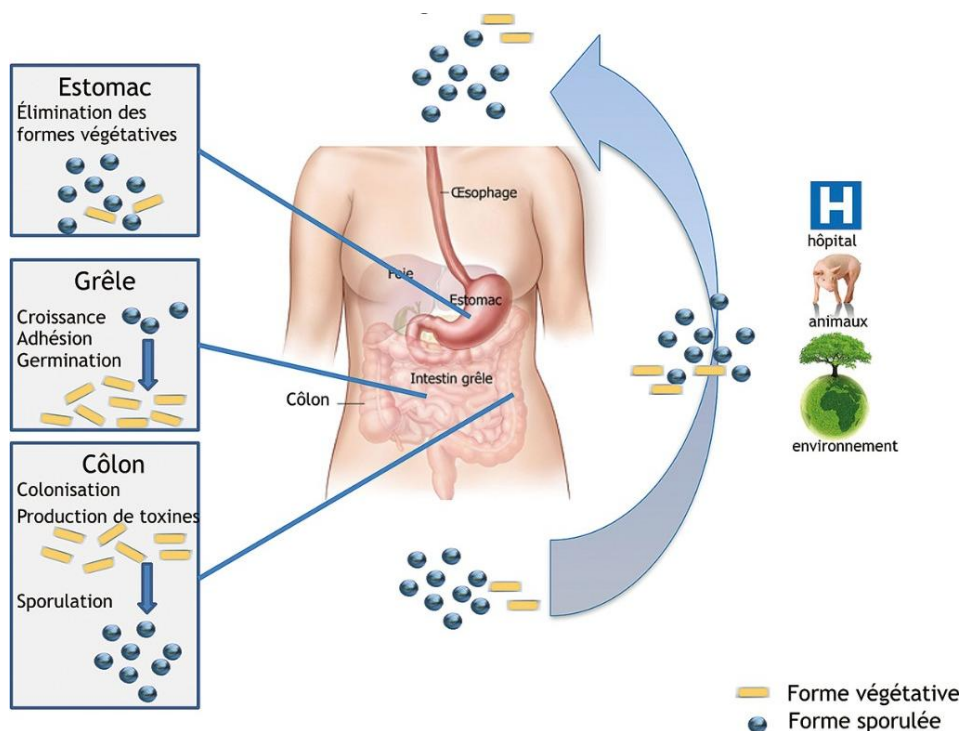


Figure 13 : Colonisation de *Clostridium difficile* dans le tube digestif

Source : <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/colite-a-clostridium-difficile-quelle-prise-en-charge-en-2019/>

IV.4.2.3.2.2. Facteurs de risque :

Le premier facteur de risque d'une infection à *C. difficile* est la prise d'antibiotique puisqu'elle est directement impliquée dans la pathogénie de la colite à *C. difficile*.

Cependant, ce risque d'infection augmente avec le nombre d'antibiothérapie et leur durée. Le risque relatif attribuable varie aussi en fonction des familles d'antibiotiques : plus le spectre de l'antibiotique employé est large, plus le risque d'infection à *C. difficile* est grand (Tableau 2). Au-delà de 3 jours d'antibiothérapie, le risque de colite à *C. difficile* est plus élevé(93).

Tableau 2 : Risque relatif lié à l'antibiothérapie de l'infection à *C. difficile*(92,93)

Risque élevé	Risque modéré	Risque faible
Clindamycine	Autres pénicillines	Métronidazole
Céphalosporines	Sulfamides	Bacitracine
Fluoroquinolones	Triméthoprim	Tétracyclines
Ampicilline	Cotrimoxazole	Vancomycine
Amoxicilline	Macrolides	Rifampicine
		Chloramphénicol
		Teicoplanine
		Carbapénèmes

L'hospitalisation ou antécédents d'hospitalisation, les comorbidités sévères (insuffisance rénale, cardiopathie, diabète, maladie inflammatoire intestinale chronique) et l'immunodépression constituent d'autres facteurs de risque notables(81). Les facteurs propres au statut immunitaires de l'hôte et sa faculté à sécréter l'IgG et l'IgM anti-toxine A conditionnent l'expression de la maladie. Le risque de diarrhée après colonisation par la bactérie est plus important si le patient sécrète peu d'IgG antitoxine A. De même, le nombre de rechute augmente avec des taux sériques faibles d'IgM et d'IgG antitoxine A(94).

La stase stercorale, l'alimentation entérale par sonde(95), la prise de traitements anti-acides (favorisant la pullulation bactérienne)(93) ou toute autre procédure modifiant l'écosystème intestinal (laxatifs, ralentisseurs de transit...) augmentent l'incidence de l'infection à *C.difficile*. Du fait de l'immunodépression et des comorbidités y étant fréquemment associées, l'âge supérieur à 65 ans peut également constituer un facteur de risque(92).

Selon Shim et al (96), la colonisation de novo par *C. difficile* majore le risque de colite à *C. difficile* par rapport à des individus porteurs du germe de manière chronique.

IV.4.2.3.2.3. Physiopathologie :

L'exposition aux antibiotiques rompt la diversité de la flore digestive et perturbe la résistance à la colonisation par *C. difficile*. Si la souche toxigène de *C. difficile* est présente, elle se multiplie alors et produit les toxines A et/ou B. Il existe différents degrés de virulence parmi les souches pathogènes(81).

Des récepteurs de la toxine A fixés dans la membrane des colonocytes permettent aux toxines A d'être endocytées à l'intérieur de la cellule. En position intra-cellulaire, la toxine A désorganise le cytosquelette et stimule le facteur de transcription nucléaire NFκB induisant l'apoptose. Par action synergique avec la toxine B, la toxine A entraîne une hypersécrétion intestinale (via une sécrétion accrue de chlore)(81). Cette toxine provoque des lésions des muqueuses.

En plus de diminuer la synthèse protéique intracellulaire des colonocytes, la toxine A est capable d'induire des perturbations de la signalisation intracellulaire. A elles deux, les toxines A et B peuvent inactiver des protéines (GTPases par exemple) et ainsi induire une cytotoxicité. Un mécanisme apparenté a lieu au niveau de la bordure en brosse des entérocytes que la toxine A détruit(81).

En plus de l'afflux de cellules de l'inflammation lié à la présence de *C. difficile*, la toxine A pourrait exercer un effet pro-inflammatoire. In vivo, la toxine A stimule la diapédèse de polynucléaires neutrophiles dans les tissus(81).

IV.4.2.3.2.4. Manifestations cliniques :

L'infection à *C. difficile* peut se manifester par une diarrhée post-antibiotique sans colite avérée ou par une colite pseudomembraneuse(81,92).

La diarrhée post-antibiotique associe diarrhée fécale (au moins 3 selles non moulées par jour, sans glaire ni sang) plus ou moins associée à une hyperthermie modérée sans qu'il n'y ait d'altération de l'état général.

Le tableau de colite pseudomembraneuse se rencontre de quelques jours à deux mois après le début d'un traitement antibiotique. Les symptômes sont plus bruyants : diarrhée aiguë liquide abondante (plus de 7 selles par jour) hétérogène en général non sanglante. Des douleurs abdominales accompagnent fréquemment la diarrhée ainsi qu'une hyperthermie.

Sur le plan biologique, on note la présence d'un syndrome inflammatoire souvent marqué avec hyperleucocytose parfois majeure. En présence d'entéropathie exsudative, on retrouve la présence d'une hypoalbuminémie(81).

Des tableaux de colites pseudomembraneuses sont possibles sans diarrhées. D'autres tableaux, d'allure pseudochirurgicaux existent aussi et s'accompagnent d'une symptomatologie bruyante : hyperthermie élevée, tachycardie, douleurs abdominales intenses voire état de choc. Bien que les formes graves soient rares, les cas de pancolite peuvent se compliquer de mégacôlon toxique, de perforation voire de choc septique pouvant engager le pronostic vital(81).

Des oligoarthritis réactionnelles survenant environ deux semaines après l'infection à *C.difficile* ont été décrites de même que la présence d'abcès pancréatiques, spléniques ou intra-abdominaux développés pendant l'infection digestive(81).

La présence de *C. difficile* à des concentrations élevées au décours d'une pullulation liée à la prise d'antibiotiques ne se manifeste pas toujours par une colite pseudomembraneuse. En effet, on retrouve *C. difficile* dans 50 à 75% des colites non pseudomembraneuses associées à une antibiothérapie et dans 15 à 25% des cas de diarrhée aux antibiotiques sans lésion anatomopathologique colique(81).

Dans 10% des cas environ, on observe une rechute (réinfection avec la même souche de *C. difficile*). Quarante pour cent des patients ayant fait une rechute pourrait développer des rechutes à répétition. La réinfection a lieu lorsqu'une souche différente de *C. difficile* toxigène colonise l'intestin d'un individu. Les facteurs de risque de la réinfection sont peu connus mais le nombre de colite à *C. difficile* semble être lié au phénomène de réinfection(81).

IV.4.2.3.2.5. Diagnostic :

Le diagnostic repose sur l'association du tableau clinique et la détection de *C. difficile* et des toxines qu'il sécrète(81,92).

La mise en évidence de la cytotoxicité de la bactérie est considérée comme la méthode de référence pour le diagnostic d'infection à *C. difficile* : l'effet cytopathogène du germe est recherché en observant l'effet d'une inoculation d'un filtrat de selles sur des cellules types (fibroblastes par exemple...). Le diagnostic est porté si l'on observe une ballonnisation

cellulaire et une dislocation du cytosquelette (effet cytotoxique détecté entre 4-6h et 24 à 48h). Cette méthode est très spécifique mais peu sensible et peut être assez longue(81,92).

La culture sur milieux sélectifs permet d'isoler les colonies de *C. difficile* puis de détecter in vitro la présence éventuelle de toxines(81,92).

L'utilisation de kits Elisa permet un diagnostic plus rapide (20 minutes environ) bien que moins sensible. La plupart des kits utilisent des anticorps monoclonaux dirigés contre la toxine A. Peu de kits détectent les deux toxines.

La détection de la glutamate déshydrogénase dans les selles est devenu l'examen de référence. Cette enzyme est caractéristique de *C. difficile* et est facilement mise en évidence par un test immuno-enzymatique. L'enzyme étant produite par des souches bactériennes toxigènes ou non, la détection des toxines doit être réalisée parallèlement en cas de positivité(81,92).

Les techniques d'amplification des acides nucléiques de *C. difficile* par PCR ciblent le plus souvent les gènes codant pour les toxines A et/ou B ou le gène répresseur de la production de toxines. La positivité de ce test signe la présence de la bactérie mais ne donne pas d'information quant à sa capacité à produire des toxines in vivo. Ce test peut donc être à l'origine d'un surdiagnostic(81,92).

L'endoscopie digestive et l'anatomopathologie peuvent confirmer le diagnostic mais n'ont pas vocation à porter le diagnostic. L'endoscopie est souvent pratiquée en cas de forme grave afin d'évaluer l'étendue des lésions. L'histologie des biopsies pratiquées en zone macroscopiquement atteinte montre une nécrose superficielle muqueuse, un exsudat fibrinoleucocytaire, des débris tissulaires et du mucus(81,92).

IV.4.2.3.2.6. Prises en charge thérapeutiques :

L'arrêt de l'antibiothérapie en cause est si possible la première mesure à mettre en place en plus de la rééquilibration hydroélectrolytique et de l'arrêt de tout ralentisseur de transit. Si l'antibiotique incriminé ne peut être arrêté, on étudiera la possibilité d'un switch pour un autre antibiotique à risque relatif plus faible de colite à *C. difficile*(81,92).

Les sociétés savantes ont récemment recommandé de nouvelles prises en charge pour le traitement d'un premier épisode de colite à *C. difficile*(81,92) :

- ✓ La vancomycine constitue désormais le traitement de première intention (du fait de sa supériorité par rapport au métronidazole). Elle peut aussi être choisie en première intention en cas de forme sévère. Elle doit être exclusivement administrée par voie orale ou par sonde de gastrostomie, d'iléostomie ou lavement (la voie parentérale ne permet pas à l'antibiotique d'atteindre la lumière digestive). Ses posologies dépendent de l'évaluation clinique (voire endoscopique) et vont de 500 à 2 g par 24h en 4 prises pendant 10 jours.
- ✓ La fidaxomicine (Dificlir®) montre une efficacité comparable à la vancomycine. Elle est indiquée en cas de première infection aux posologies de 200 mg per os, 2 fois par jour, pendant 10 jours. Par rapport à l'utilisation, de la vancomycine, le risque de rechute serait 2 fois moindre mais son coût élevé restreint en pratique souvent sa prescription aux cas d'infection sévère ou chez des patients à risque d'infections récidivantes.
- ✓ Le métronidazole constitue désormais un traitement de seconde intention à utiliser en cas de contre-indication à la vancomycine ou à la fidaxomicine. Il peut être administré per os ou par voie parentérale aux posologies de 500 mg toutes les 6h (sauf grossesse ou allaitement). En cas de colite fulminante, sa prise est recommandée en association à la vancomycine.

Dans les formes à rechutes, plusieurs thérapeutiques sont actuellement utilisées voire toujours à l'étude car on dispose encore de peu de données dans cette indication (81,92).

- ✓ Lors de la première récurrence : il est généralement recommandé d'utiliser un traitement n'ayant pas été employé lors du premier épisode.
- ✓ La fidaxomicine est indiquée du fait de sa bonne tolérance et de sa supériorité pour prévenir les rechutes.
- ✓ Un traitement à base de vancomycine peut être prescrit à pleine dose pendant 2 semaines. S'en suit un protocole de décroissance progressive (diminution de 250 mg par semaine).
- ✓ La prise de métronidazole de manière séquentielle est parfois tentée en cas de récurrences multiples. La prise de métronidazole est suivie pendant 10 jours. Une fenêtre thérapeutique est ensuite préconisée afin de permettre aux formes sporulées

de germiner en formes végétatives plus sensibles aux antibiotiques et donc accessibles à une nouvelle séquence de métronidazole(81).

- ✓ L'immunisation passive par l'administration d'anticorps monoclonaux anti-toxine B (Bezlotoxumab, Zinplava®) a montré des résultats très encourageants et supérieurs à l'immunisation passive par l'administration d'anticorps monoclonaux anti-toxine A. En association à la prise de vancomycine, de métronidazole ou de fidaxomicine, le bezlotoxumab a reçu l'autorisation de mise sur le marché pour la prévention des récurrences d'infection à *C. difficile* chez les adultes à haut risque de récurrence (patient d'au moins 65 ans et/ou atteints d'une forme sévère d'infection à *C. difficile* et/ou aux antécédents d'infection à *C. difficile* au cours des 6 mois précédents et/ou en cas d'immunodépression).
- ✓ En cas d'échec thérapeutique des traitements « habituels » aux infections récurrentes, l'administration d'immunoglobulines polyvalentes par voie parentérale est proposée par certaines équipes. Mais la balance bénéfice/risque du traitement (il existe de nombreux effets secondaires liés à l'administration d'Ig) n'incite pas beaucoup d'équipe à cette utilisation(81).
- ✓ La transplantation d'un microbiote intestinale riche et varié issu des matières fécales d'un individu sain est proposée dans certains services hospitaliers. Le but théorique est de coloniser de bactéries commensales non pathogènes la niche écologique occupée par *C. difficile*. Dépourvu d'un milieu favorable à sa croissance, la bactérie prolifère difficilement jusqu'à devenir une espèce faiblement représentée au sein du nouveau microbiote mis en place. Ces formes de traitement sont encore complexes et donc peu disponibles. La sélection du donneur doit être rigoureuse ainsi que la préparation des selles (homogénéisation de selles fraîchement émises ou congelées dans du sérum physiologique, filtration visant à éliminer les résidus puis conditionnement). Les résultats sont encourageants mais il existe des échecs. On ne mesure par ailleurs pas encore très bien les implications d'une telle modification de la flore digestive d'un individu. A ce jour, la transplantation du microbiote fécal est réservée aux infections à *C. difficile* récurrentes. Mais son utilisation, peu courante en pratique, mérite d'être encore étudiée afin de mieux cerner ses potentiels effets, ses risques et conséquences au long cours. Son utilisation dans le cadre de maladies inflammatoires intestinales chroniques est en cours d'étude(97,98).
- ✓ Des antibiotiques à spectre étroit sont en cours de développement (le ridinilazole et la surotomycine).
- ✓ L'administration d'1 g par jour de *Saccharomyces boulardii* pendant 1 mois associée à la prise de vancomycine aurait permis d'obtenir de bons résultats.

- ✓ L'administration de spores de *C. difficile* non toxigène ou d'une centaine de *Firmicutes* font l'objet d'essais randomisés.

La chirurgie est employée en cas de défaillance organique associée à une colite sévère réfractaire aux traitements usuels, en cas de perforation digestive ou de péritonite. Une colectomie subtotale est alors pratiquée. La prise en charge chirurgicale reste exceptionnelle. Une prise en charge thérapeutique précoce devrait permettre d'éviter son recours. De plus, l'existence de cas de colites graves ayant récupéré ad integrum sans geste chirurgical n'encourage pas cette prise en charge(81,92).

Enfin, des règles rigoureuses d'hygiène doivent être parallèlement appliquées à toute mesure thérapeutique. Elles concernent le patient (isolement à la période initiale), son entourage et le personnel soignant qui veillera au lavage des mains et à l'utilisation de solutions antiseptiques sporicides, seules capables de limiter la diffusion du germe (81,92,97,98).

IV.4.2.3.3. Influence sur la masse corporelle :

Toutes les études ne sont pas unanimes mais il semblerait que l'exposition des enfants aux antibiotiques au cours de leur première année de vie majore la survenue de surpoids avec un risque à priori majoré chez le garçon(12,99). Selon Tilg et Moschen (2014) (100), une dysbiose profonde peut être responsable de l'apparition d'une obésité.

L'étude de Trasande et al (78) menée sur 11 532 enfants au Royaume-Uni de leurs premiers mois de vie jusqu'à leur sept ans confirme en partie cette hypothèse. Selon son équipe, l'exposition des enfants durant leurs six premiers mois de vie est associée à une augmentation constante de leur indice de masse corporelle de 10 à 38 mois. Une exposition de 15 à 23 mois aux antibiotiques semble favoriser l'élévation de la masse corporelle à 7 ans (+0,049 Déviation Standard, $p = 0,050$). Une exposition entre 6 et 14 mois inclus n'est pas systématiquement associée à une augmentation de l'indice de masse corporelle. Une exposition tardive lors de la petite enfance (6 à 23 mois) n'est donc pas systématiquement associée à une augmentation de l'indice de masse corporelle. Mais il existe beaucoup de biais de confusion pouvant compliquer l'interprétation des résultats (régime alimentaire, habitudes de vie etc...). Compte tenu de la prévalence de l'exposition aux antibiotiques, d'autres études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer cette tendance.

Du point de vue physiopathologique, les explications se rapprochent de celles précédemment décrites chez la souris : présence de bactéries intestinales augmentant l'extraction d'énergie, modifiant le signal métabolique ou encore générant de l'inflammation.

Enfin, l'obésité et le surpoids pouvant augmenter le risque de diabète, de maladies cardiovasculaires et de cancer, une dysbiose profonde favorisant surpoids et obésité constitue également un facteur de risque indirect à la survenue de diabète, de maladies cardiovasculaires et de cancer.

IV.4.2.3.4. Asthme et pneumopathie d'hypersensibilité :

L'étude épidémiologique de Marra et al (2009) (101) montre que l'utilisation d'antibiotiques avant 1 an est associée à un faible niveau de risque d'apparition d'asthme à 2 ans. Le risque augmente significativement avec l'augmentation du nombre de cycles d'antibiotiques (si supérieur à 4) et tous les antibiotiques sauf les sulfamides sont associés à un risque accru de développement d'asthme. L'étude de Murk et al (2011) (102) s'est basée sur l'ensemble des études publiées entre 1950 et le 1^{er} juillet 2010 et ayant évalué l'association entre asthme (chez l'enfant de 0 à 18ans) et exposition aux antibiotiques pendant la grossesse ou au cours de la première année de vie. Elle révèle que cette exposition aux antibiotiques constitue un facteur de risque léger à la survenue d'asthme chez l'enfant de 0 à 18ans. Toutefois, le risque calculé étant plus fort dans les études rétrospectives que dans les études prospectives et de base de données, la causalité inverse et le biais protopathiques sont des biais de confusion possibles.

La prise d'antibiotiques semble également jouer un rôle dans la survenue d'une pneumopathie d'hypersensibilité(12).

IV.4.2.3.5. Résistance à l'insuline et diabète :

Selon Ben Boursi et al (2015) (103), l'exposition à une seule prescription d'antibiotiques n'est pas associée à un surrisque de diabète. En revanche, selon leur étude cas-témoins utilisant une base de données concernant 815 576 témoins vivant au Royaume Uni, 2 à 5 expositions aux antibiotiques de type pénicillines, céphalosporines, macrolides et quinolones augmentent le risque ajusté de diabète. Le risque a été ajusté en fonction de l'Indice de Masse Corporelle, du tabagisme, du dernier taux de glucose, du nombre d'infections, des

antécédents médicaux de maladie coronarienne et d'hyperlipidémie. Le risque augmenterait avec le nombre d'exposition aux antibiotiques.

Selon Tilg et Moschen (2014) (100), en dehors de l'exposition aux antibiotiques, il existerait une « signature intestinale » propice à l'apparition de diabète. Selon eux, des bactéries intestinales spécifiques, des gènes bactériens et leurs voies métaboliques sont associées à la survenue de diabète. La présence de bactéries produisant du butyrate (*Roseburia intestinalis* et *Faecalibacterium prausnitzii* notamment) constituerait ainsi un facteur protecteur vis-à-vis de l'apparition du diabète (preuve que le butyrate exerce de profonds effets immunométaboliques). Selon eux, il existe d'autres arguments en faveur de l'hypothèse d'une dysbiose à l'origine du diabète. Les modifications du biotope survenant pendant la grossesse pourraient affecter le métabolisme de l'hôte et favoriser la survenue d'un diabète gestationnel. De même, la metformine, antidiabétique oral interfère avec le microbiote intestinal et la bactérie *Akkermansia muciniphila*, présente en plus faible proportion chez les sujets diabétiques, possède des effets antidiabétiques lorsqu'elle est administrée à des souris. Ces observations se rapprochent des conclusions de deux études dans lesquelles une modification de composition du microbiote intestinal est mise en évidence chez les diabétiques de type 2 (104,105). Une augmentation du nombre de bactéries à Gram négatif et de certaines souches de *Lactobacillus* ainsi qu'une expression accrue de gènes pro-inflammatoires est ainsi décrite chez ce type de patients.

IV.4.2.3.6. Maladies inflammatoires intestinales :

Selon Gevers et al (2014) (106), les schémas de dysbiose des patients atteints de Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI) se rapprochent. Chez les enfants atteints de Maladie de Crohn, les populations de *Enterobacteriaceae*, de *Pasteurellaceae*, de *Veillonellaceae* et de *Fusobacteriaceae* semblent plus abondantes alors qu'on note une diminution de l'abondance de *Erysipelotrichales*, de *Bacteroidales* et de *Clostridiales*. Selon Gevers et son équipe, l'utilisation d'antibiotiques amplifierait également le phénomène de dysbiose microbienne associée à la Maladie de Crohn, au point que le microbiote rectal pourrait offrir un mode de diagnostic précoce et pratique de la Maladie de Crohn.

Une revue de 2013 (107) met à jour la littérature de l'époque explorant les facteurs de risque environnementaux pouvant expliquer la variabilité d'expression en terme d'intensité des maladies inflammatoires intestinales chroniques à travers le monde. Plusieurs facteurs de risque environnementaux ont ainsi été décrits : la cigarette et l'appendicectomie furent les facteurs de risque identifiés comme les plus forts. Viennent ensuite de nombreux facteurs de

risque potentiels : antibiothérapies, changements de régime alimentaire, statut d'hygiène, expositions microbiennes et pollution.

V. Probiotiques :

V.1. Probiotiques :

Les probiotiques, selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisantes, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels.

Conférant une large gamme d'effets à l'hôte, ils sont utilisés pour prévenir la dysbiose en cas d'exposition (plus ou moins prolongée) aux antibiotiques, en cas de stress physique et/ou psychique intense, en cas de maladies infectieuses digestives récidivantes ou toutes autres conditions prédisposantes... Leur prise est également proposée en cas de dysbiose persistante.

En 2005, l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) définit les premiers critères de qualité d'une souche probiotique en France. Ils seront révisés en 2010. Un probiotique devait répondre aux critères de qualité suivants :

- Etre classé sur le plan taxonomique (genre, espèce, souche), sa souche doit appartenir à une banque de souches internationalement reconnues et être déposée à la collection nationale de cultures de microorganismes à l'Institut Pasteur,
- Appartenir au groupe des microorganismes considérés comme sûrs y compris chez des patients immunodéprimés. Il ne présente donc aucun risque de toxicité et doit avoir une innocuité parfaite. Des listes de ces microorganismes ont été dressées : on parle de microorganisme à statut Qualified Presumption of Safety (QPS) en Europe ou Generally Recognized As Safe (GRAS) aux Etats-Unis,
- Atteindre puis être actif au sein du milieu intestinal et y survivre (y compris lors d'expositions aux sucs gastriques, pancréatiques et aux acides biliaires).
- Etre capable d'adhérer sur cellules Caco-2 (cellules constituant des outils in vitro pour les études rattachées à la fonction des cellules intestinales et à leur différenciation),
- Etre associé à un bénéfice clinique ou fonctionnel pour le patient de manière documentée par des études cliniques à méthodologie scientifique (depuis janvier 2010),

- Être cultivé, manipulé et stocké sans être déstabilisé jusqu'à la date d'utilisation optimum indiquée (les bactéries probiotiques ne doivent pas être tuées si on teste la résistance du produit de 12 à 24 mois, à 4 et 20 degrés celsius),
- La dose de probiotique doit être comprise entre 10^9 et 10^{11} UFC/jour (d'une part pour survivre lors du transit digestif et d'autre part pour proliférer au sein de l'intestin en y exerçant une action bénéfique).

Grâce à cette innocuité accompagnée d'efficacité thérapeutique ou prophylactique, les probiotiques ont été inclus par l'industrie agro-alimentaire dans des produits de consommation courante tels que des produits laitiers (dont les poudres de lait maternisé), des céréales ou des jus de fruit.

V.1.1. Modes d'actions des probiotiques :

Il est difficile d'extrapoler des conclusions aux êtres humains à partir d'études faites sur des modèles animaux et in vitro mais trois mécanismes d'action semblent se dégager. Les modes d'action semblent également dépendre de la souche de probiotique utilisée.

V.1.1.1. Modulation du système immunitaire de l'hôte :

Via leurs métabolites, les composants de leur paroi cellulaire (fragments de peptidoglycane) et leur ADN, les probiotiques semblent influencer sur le système immunitaire. Mais les mécanismes sous-jacents à ces effets ne sont actuellement pas bien compris. L'hypothèse d'un effet bénéfique de la prise de probiotiques dans les situations d'inflammation chronique des muqueuses et de maladies allergiques atopiques est posée par la communauté scientifique et est en cours d'étude.

Ex vivo, on constate par exemple une baisse de la prolifération des lymphocytes T CD4⁺ et de leur production de cytokines (IL-2, IL-4, IL-10) lorsqu'ils sont mis en contact avec *L. rhamnosus*. Ce constat argumente l'idée d'une immunomodulation et d'une hyporéactivité des lymphocytes T induites par des probiotiques(108). Les acides teichoïques et lipoteichoïques sont des constituants des parois des bactéries à Gram positif et ont un rôle important dans l'immunostimulation déclenchée par ces bactéries. Il a été montré que la mutation de la voie de biosynthèse de ces acides sur des souches probiotiques pouvait modifier la réponse immunitaire de l'hôte. In vivo (modèle murin), un mutant de *L. plantarum* NCIMB8826 chez qui les acides lipoteichoïques avaient été « purifiés » a réduit de manière

considérable la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules mononucléées du sang périphérique. En revanche, en présence du récepteur de type Toll, ce même acide « purifié » eut une action différente en augmentant de manière significative la production d'IL-10. La composition des parois bactériennes probiotiques dans un environnement donné peut donc moduler les réponses immunitaires(109).

Par l'intermédiaire du récepteur de type Toll 9, on sait aussi que l'ADN de certains probiotiques présente un effet anti-inflammatoire systémique. A l'inverse, l'ADN de bactéries pathogènes induit une réaction inflammatoire mais on ne connaît pas les raisons de ces différents effets(110).

Il existe donc des interactions d'allures complexes et encore majoritairement incomprises entre probiotiques et système immunitaire hôte. On attend beaucoup des nombreuses études immunobiologiques en cours pour décrire ces différents phénomènes.

V.1.1.2. Effets sur les microorganismes commensaux et/ou pathogènes :

Aussi appelée « effet barrière » ou « résistance à la colonisation », le probiotique agit dans le but de prévenir ou limiter la colonisation et donc l'effet de bactéries pathogènes(111).

La qualité des interactions entre cellules épithéliales intestinales et jonctions serrées conditionne la fonction de « barrière intestinale ».

On reconnaît aux probiotiques des fonctions physiologiques stimulant cet effet « barrière » :

- stimulation de la réponse des Immunoglobuline A muqueuses
- stimulation de synthèse de défensine (peptides antimicrobiens produits par l'hôte et dont l'expression peut être augmentée par certains probiotiques : les lactobacilles induisent par exemple l'expression de défensine-2-humaine)(112)
- stimulation de la production de mucus au niveau de l'épithélium intestinal (les lactobacilles sont par exemple capables de moduler l'activation du gène de la mucine et d'induire ainsi une sécrétion plus ou moins intense de mucus).

En plus des effets anti-invasifs, des mécanismes d'inhibition bactérienne et de compétition vis-à-vis des bactéries pathogènes sont décrits.

L'inhibition de bactéries pathogènes s'observe en cas de production de substances qui leur sont toxiques (113) :

- acides gras à chaîne courte tel que l'acide lactique
- peroxyde d'hydrogène
- bactériocines
- acides biliaires déconjugués (dérivés des sels biliaires, ils sont produits par les bactéries probiotiques et possèdent une activité antimicrobienne plus marquée comparativement aux sels biliaires synthétisés par l'hôte)

Une compétition entre bactéries pathogènes et probiotiques existe lorsque probiotiques et bactéries pathogènes cherchent à se fixer sur les mêmes récepteurs de la surface de l'épithélium intestinal. L'augmentation de la production de mucines, de biosurfactant, la dégradation de récepteurs carbohydrates et la formation de récepteurs analogues (tel que ceux sur lesquels se fixent *E. Coli*, *Salmonella* et *Campylobacter* par exemple) semblent aussi participer aux propriétés antiadhésives de certains probiotiques(112,113).

Enfin, la consommation par les probiotiques de ressources nutritionnelles indispensables aux bactéries pathogènes inhibe le développement de ces dernières. Le fer est un exemple de ressource limitée à l'intérieur du tube digestif. Alors que le fer constitue un élément essentiel à la survie de presque toutes les bactéries (à l'exception des lactobacilles), *L. acidophilus* et *L. delbrueckii* lient l'hydroxyde de fer à la surface de leur cellule et le rendent ainsi indisponible aux microorganismes pathogènes (114).

V.1.1.3. Effet antitoxines :

Certains probiotiques inhibent les toxines produites par des bactéries pathogènes. Dans le cadre de diarrhées associées à *E. Coli* entérohémorragique, on constate par exemple que *Lactobacillus* inhibe l'expression des toxines produites (shigatoxine 2A)(112). De même, chez les souris, *Saccharomyces boulardii* a montré plusieurs effets protecteurs vis-à-vis de la toxine A produite par *C. difficile*. Capable de bloquer la cascade inflammatoire induite par cette toxine, *S. boulardii* produit également une immunoglobuline A bloquant spécifiquement la toxine. Enfin, cette levure synthétise une protéase détruisant la toxine(113).

V.1.2. Effets des probiotiques :

Selon leurs modes d'action, on attribue plusieurs types d'effets aux probiotiques.

Les effets bénéfiques d'ordre immunologiques découlent de l'activation de macrophages présents au niveau digestif et/ou d'une augmentation locale de production d'immunoglobuline et/ou d'une modulation de la réponse immune aux antigènes alimentaires ou des sécrétions de cytokines(4,115).

Les bénéfices d'ordre non immunologiques regroupent processus de digestion, de production d'acide gras à chaîne courte (SCFA), de production de bactériocines (peptides ou protéines synthétisées par des bactéries possédant des propriétés bactéricides et/ou bactériostatiques), de modification du pH (production d'acides) et de régularisation du transit intestinal. Certains probiotiques sont capables d'entrer en compétition avec des microbes pathogènes en les privant de nutriments essentiels et/ou en se fixant sur leurs sites d'adhésion au niveau intestinal(4,115,116).

En agissant à différents stades de la carcinogenèse, des propriétés anticancéreuses ont également été attribuées aux probiotiques(4,115,117).

Enfin, certains effets bénéfiques peuvent être spécifiques à une souche probiotique.

Dans la gamme des probiotiques reconnus comme efficaces on retrouve les genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Propionibacterium*, *Bacillus*, *Streptococcus*, la souche à Gram négatif de *Escherichia coli* Nissle 1917 ainsi que la levure *Saccharomyces boulardii*.

V.1.3. Souches probiotiques :

V.1.3.1. Lactobacilles :

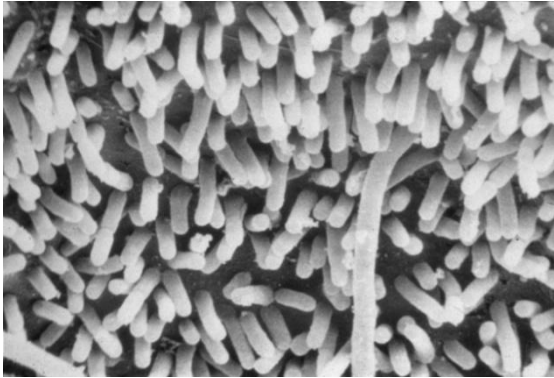


Figure 14 : *Lactobacillus farciminis* tapissant la muqueuse gastrique de la souris

Source : <http://www.inra.fr/Entreprises-Monde-agricole/Resultats-innovation-transfert/Toutes-les-actualites/Mecanismes-d-action-du-probiotique-Lactobacillus-farciminis>

V.1.3.1.1. Caractéristiques microbiologiques :

Il s'agit d'un genre de bactéries présentes dans de nombreuses niches au niveau des muqueuses humaines et animales et issues de la fermentation d'une large gamme d'aliments à travers le monde.

Lactobacillus est un groupe de bactéries anaérobies facultatives, micro aérophiles, Gram-positives en forme de bâtonnets ou de coccobacilles (Figure 14). Elles comprennent de très nombreuses espèces (environ 170) avec notamment : *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *L. casei* et *L. reuteri* (utilisées comme probiotiques digestifs). Ces bactéries sont retrouvées en concentration variable en fonction de l'espèce (humaine, animale), de l'âge de l'hôte et du locus (y compris au niveau digestif : chaque segment du tractus digestif est colonisé par des souches spécifiques)(116).

- Les espèces prédominantes au niveau de la cavité buccale sont ainsi *L.gasseri* et *L. fermentum*
- *L. gastricus* et *L. reuteri* sont prédominantes au niveau de l'estomac

- *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. rhamnosus* sont les espèces retrouvées en concentration importante au niveau grêlique et colique
- *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. vaginalis*, *L. iners* et *L. jensenii* participent à la constitution de la flore vaginale

Lactobacillus constitue l'un des genres les plus utilisés en guise de probiotiques. Capables de moduler les réponses immunitaires digestives, leur prise pourrait être bénéfique dans les cas de prévention ou prise en charge de pathologies digestives inflammatoires (maladies inflammatoires de l'intestin, entérocolite nécrosante du nouveau-né prématuré), d'infections digestives, de diarrhées associées aux antibiotiques, de syndrome du côlon irritable ou encore dans la prévention du cancer colorectal. Les lactobacilles peuvent aussi être utilisés dans la prévention ou le traitement des coliques du nourrisson (*Lactobacillus reuteri* en particulier, reconnu pour sa bonne tolérance chez les enfants, nourrissons, patients porteurs du VIH et pour ses avantages multiples : réduction des infections et translocations bactériennes, modulation de la réponse immunitaire de l'hôte, régulation de la tolérance alimentaire et participation à l'absorption des nutriments, vitamines et minéraux) (4,116). La prise de *L. acidophilus* chez le nouveau-né de très faible poids de naissance réduirait d'ailleurs le risque de morbidité, le temps d'hospitalisation et augmenterait la prise de poids(118).

L'ensemble des lactobacilles sont des bactéries lactiques : elles se nourrissent de carbohydrates, d'acides aminés, de vitamines et d'esters d'acides gras. Le métabolisme de ces bactéries étant anaérobie, elles produisent de l'acide lactique.

Certaines souches possèdent une résistance aux antibiotiques (vancomycine, métronidazole, érythromycine et aminoglycosides). Certaines résistances sont innées, d'autres ont été acquises par mutations génétiques (mutation de l'ADN ribosomal 235 chez *L. rhamnosus* lui conférant une baisse d'affinité pour l'érythromycine par exemple). Les mécanismes de résistances sont multiples (inactivation enzymatique de l'antibiotique, modification de cibles antibiotiques...). Certains lactobacilles sont également à même de transférer des gènes de résistance à d'autres microorganismes(119).

V.1.3.1.1.1. *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 :

L. rhamnosus GG ou *Lactobacillus* GG (LGG) ou *Lactobacillus* GG ATCC 53103 (American Type Culture Collection) ou encore *L. rhamnosus* ATCC 53103, est une souche isolée en 1983. Elle fait partie des probiotiques les plus documentés.

L. rhamnosus est une bactérie lactique à Gram positif anaérobie facultative non mobile appartenant à la famille des *Lactobacillaceae*. Elle a été isolée dans l'environnement, les produits laitiers fermentés, le vagin et le tube digestif de l'Homme et des animaux. *L. rhamnosus* possède une grande variété de souches. Cette espèce versatile possède une grande diversité évolutive ce qui lui permet de s'adapter à de grandes niches écologiques. Consommées comme probiotique via des produits laitiers ou de la poudre lyophilisée, LGG semble stimuler l'immunité intestinale en augmentant les sécrétions d'immunoglobulines (IgA en particulier) par la muqueuse intestinale. LGG stimule également la libération d'interférons et facilite le transport d'antigènes aux cellules lymphoïdes digestives (plaques de Peyer notamment)(120).

V.1.3.1.2. Mécanisme d'action des lactobacilles :

Via des molécules effectrices (correspondant souvent à des molécules de paroi bactérienne), les lactobacilles participent à l'homéostasie intestinale en inhibant des pathogènes, en modulant les réponses immunitaires et en entrant en compétition avec les pathogènes.

✓ Peptidoglycanes :

La paroi cellulaire des lactobacilles constitue une plateforme d'ancrage pour des molécules conférant aux probiotiques leurs particularités thérapeutiques. Chaque souche de lactobacille semble aussi avoir son mode d'action spécifique. La réponse immunitaire médiée par le récepteur TLR2 fiché sur l'acide lipoteichoïque (peptidoglycane et constituant de la paroi des lactobacilles) est ainsi souche spécifique(121).

La configuration moléculaire des acides lipoteichoïques confère en effet à ces protéines de surface des effets plus ou moins immunomodulateurs. L'absence de D-alanylation des acides lipoteichoïques par mutation chez *L. plantarum* entrave la capacité de ce mutant à induire une réponse pro-inflammatoire TLR2 dépendante. On observe au contraire une augmentation de la synthèse de cytokines anti-inflammatoires(122). Cette vertu anti-

inflammatoire du mutant *L. plantarum* expliquerait l'amélioration clinique des colites des patients chez qui on administre ces souches de probiotiques(121).

✓ Exopolysaccharides :

Un autre exemple est le rôle des exopolysaccharides des lactobacilles dans la modulation du système immunitaire de l'hôte. Chez *L. casei*, les exopolysaccharides interviennent dans les réponses pro-inflammatoires des macrophages (121) tandis que chez *L. rhamnosus* GG, les exopolysaccharides semble protéger cette souche contre des facteurs immunitaires intestinaux tels que les peptides antimicrobiens. Pourtant, *L. rhamnosus* GG limite la production d'exopolysaccharides afin d'optimiser son adhérence aux cellules épithéliales intestinales(122).

✓ Protéines de surface :

Les protéines de surface interviennent dans les interactions hôte-lactobacilles. Certaines protéines permettent une lutte contre des pathogènes intestinaux par compétition. D'autres induisent la production de cytokines qui peuvent être pro-inflammatoires ou inhiber l'apoptose des cellules épithéliales coliques(121).

Enfin, l'amélioration de la fonction de barrière intestinale semble être dépendante de l'action de protéines de surface chez plusieurs lactobacilles. Cependant, toutes ne sont pas encore identifiées, leurs modes d'action restent aussi encore à préciser(121).

Les liens entre structures, fonctions des probiotiques et activités thérapeutiques sont donc complexes et doivent être précisés. Les recherches doivent être poursuivies afin d'élucider tous leurs modes d'action et d'argumenter d'éventuelles indications thérapeutiques en découlant. Avec la mise en évidence des effets thérapeutiques des protéines de membrane des probiotiques, la définition de post-biotiques (métabolites et membranes cellulaires des probiotiques) est née. L'intérêt thérapeutique de ces post biotiques est à l'étude(121).

V.1.3.2. Bifidobactéries :

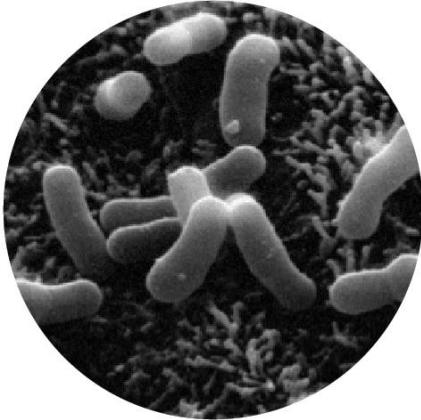


Figure 15 : *Bifidobacterium lactis* HNO 19

Source : <https://www.optibacprobiotics.co.uk/professionals/probiotics-database/bifidobacterium-lactis-hn019>

V.1.3.2.1. Caractéristiques microbiologiques :

Aussi appelées *Bifidobacterium* ou *bifidus*, les bifidobactéries sont des bacilles anaérobies à Gram-positif appartenant phylogénétiquement à l'embranchement (ou phylum) des actinobactéries bifidobactériales à haut pourcentage en guanine-cytosine. Non sporulées, non mobiles, de forme irrégulière et souvent ramifiées elles ne produisent pas de gaz (Figure 15). Les bifidobactéries représentent à elles seules jusqu'à 10% de la flore intestinale. On dénombre 47 espèces réparties dans de nombreuses niches écologiques (intestin humain, animal, ensilage, alimentation, cavité orale humaine ou encore sang humain). 9 souches ont été retrouvées au niveau du tube digestif humain : *B. breve*, *B. bifidum*, *B. pseudocatenulatum*, *B. longum* biotype infantis, *B. longum* biotype longum, *B. adolescentis*, *B. catenulatum*, *B. angulatum* et *B. gallicum*(123).

La majorité des bifidobactéries sont décrites comme anaérobies. Ne possédant pas d'enzymes détoxifiant l'oxygène et ses radicaux libres, les bifidobactéries exposées à l'oxygène accumulent des métabolites qui conduisent à leur mort cellulaire. Certaines souches tolèrent néanmoins l'oxygène et il semblerait que leur membrane tienne un rôle prépondérant dans leur défense face au stress oxydant(123).

La plupart des souches vivant au sein de l'intestin humain croissent entre 36 et 38°C. Le pH de croissance optimum est compris entre 6,5 et 7 (bien que certaines souches puissent se développer à pH 3,5 : *B. lactis* et *B. animalis* par exemple). Leur résistance au stress acide est variable en fonction des souches. La majorité résiste mal à l'acidité (notamment l'acidité gastrique et des sels biliaires). Certaines souches (*B. animalis* et *B. longum* par exemple) survivent toutefois en milieux acides. *B. animalis* dont la tolérance à l'oxygène est également bonne se voit d'ailleurs largement utilisée dans les produits laitiers fermentés(123).

Possédant un métabolisme fermentaire, elles trouvent leur énergie dans les alcools et tous les sucres (glucose, fructose et galactose). En catabolisant les sucres, elles produisent acide acétique (acétate) et acide lactique (lactate) qui acidifient l'environnement. Les souches capables de métabolisme aérobies utilisent le glycérol et le mannitol comme substrats pour croître(123).

La paroi des bifidobactéries est constituée d'une enveloppe (le peptidoglycane) formée de protéines, polysaccharides et d'acides téichoïques.

V.1.3.2.2. Mécanisme d'action et intérêt pour l'hôte :

Elles sont physiologiquement intéressantes puisqu'elles produisent vitamines, enzymes, acides acétique et lactique. Capables d'acidifier la lumière colique, elles semblent de ce fait pouvoir notamment moduler les réponses immunitaires, mais nombres de leurs mécanismes d'action restent à être élucidés. On leur attribue des pouvoirs inhibiteurs d'agents pathogènes via un effet barrière(123).

Leurs propriétés immunostimulantes semblent provenir des propriétés physicochimiques de leur paroi. En effet, les composants des parois cellulaires induisent prolifération des splénocytes, synthèse d'IFN γ et d'IL-10. A moindre échelle, le contenu cytoplasmique des bifidobactéries jouerait un rôle dans les fonctions immunomodulatrices de ces bactéries. Il serait par exemple bénéfique à la lutte antiallergique : *B. bifidum* G9-1 privilégie par exemple la sécrétion d'Immunoglobuline A (IgA) par rapport aux Immunoglobulines E (IgE). Son administration orale à visée antiallergique est d'ailleurs en cours d'étude(4,123).

Tous ces processus physiologiques doivent encore être précisés mais les recherches menées sur ces bacilles sont unanimes : un microbiote riche en bifidobactéries est

positivement corrélé à l'état de santé. Des concentrations faibles en bifidobactéries ont d'ailleurs été associées à l'obésité et à une fréquence accrue d'allergies. L'allaitement maternel semble favoriser la colonisation digestive en bifidobactéries puisque le microbiote des enfants nourris au lait maternisé est pauvre en bifidobactéries comparativement à celui des enfants nourris au sein où les bifidobactéries sont prédominantes. Les bébés nourris au lait maternisé présentent d'ailleurs au sein de leur microbiote une prévalence accrue en *Bacteroides* et *E. coli*, espèces associées à une augmentation de troubles intestinaux dont les douleurs coliques(4).

Un microbiote riche en bifidobactéries semble donc bénéfique pour l'hôte toutefois des études cliniques in vivo doivent être faites avant d'envisager ces bacilles (ou leurs composants intra-cellulaires ou de parois) comme des nutraceutiques. La prise de *B. infantis* chez le nouveau-né de très faible poids de naissance réduirait toutefois le risque de morbidité, le temps d'hospitalisation et augmenterait la prise de poids(118).

V.1.3.3. *Bacillus subtilis* :

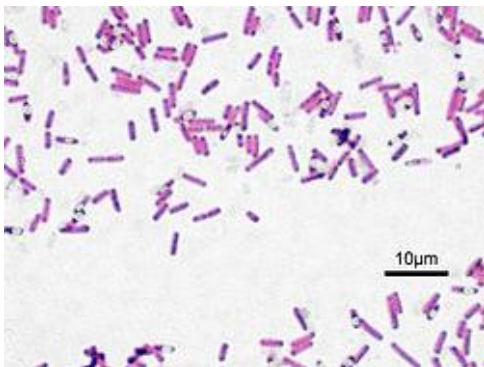


Figure 16 : *Bacillus subtilis* sporulants

Source : https://fr.wikipedia.org/wiki/Bacillus_subtilis

V.1.3.3.1. Caractéristiques microbiologiques :

Bacillus subtilis est un bacille à Gram positif catalase-positif appartenant au groupe des Firmicutes. En forme de bâtonnets, ce bacille doit sa mobilité à une ciliature péritriche (système de flagelles recouvrant la surface de la bactérie) (Figure 16). Ses conditions de croissance peu restrictives (pH compris entre 5,5 et 8,5 pour une température allant de 10°C

à 50°C) font d'elle une bactérie ubiquitaire capable de survivre dans un environnement difficile. Aérobie facultative, *B. subtilis* forme une coque protectrice (endospore) utile à sa survie en milieu extrême et notamment en milieu anoxique. Ceci explique que *B. subtilis* puisse survivre au sein du système digestif. Elle peut participer à la synthèse de biofilms multicellulaires abritant d'autres microorganismes(124).

Considérée comme non pathogène pour l'homme (bien qu'elle puisse croître dans certains aliments et qu'elle ait déjà été impliquée dans des intoxications alimentaires), ce bacille antibiorésistant colonise largement la flore digestive(124).

V.1.3.3.2. Mécanismes d'action et intérêt pour l'hôte :

B. subtilis est capable de sporulation : processus consistant à constituer une structure cellulaire multicouche (spore) dans des conditions environnementales défavorables en vue de faciliter la survie de la bactérie. Dès que les conditions de vie s'améliorent, une spore est ensuite réactivable et peut revenir à un état végétatif via la germination. Ainsi, afin de résister à l'acidité gastrique et aux sucs biliaires, *B. subtilis* se présente sous forme de spore au niveau gastrique et duodéal. Au niveau de l'intestin grêle, environnement plus favorable, on assiste à une germination avant un nouveau phénomène de sporulation au niveau colique (côlon descendant en particulier où la faible quantité de nutriments, l'anoxie et la présence d'enzymes bactériennes en font un milieu défavorable)(125).

B. subtilis et ses spores sont utilisés en tant que probiotiques pour leurs vertus supposées multiples et leurs résistances à l'environnement intestinal. Le fait que ses spores puissent être conservées à température ambiante et sous forme déshydratée sans que cela n'impacte sur leur survie facilite aussi l'emploi de *B. subtilis* et de ses spores comme probiotiques(125).

Via de nombreuses sécrétions enzymatiques (α -amylase, arabinase, cellulase, b-glucanase et DNase) *B. subtilis* semble susciter certaines réponses immunitaires au niveau digestif. Sa prise orale est ainsi associée à une augmentation du nombre d'IgA gastro-intestinales et respiratoires (nécessaire dans la lutte contre les pathologies infectieuses). A forte dose, *B. subtilis* régulerait même l'équilibre immunitaire intestinal au point d'améliorer les symptômes de maladies inflammatoires intestinales chroniques (dont les diarrhées)(125,126).

B. subtilis pourrait aussi lutter contre certains agents pathogènes via la synthèse de molécules antimicrobiennes(125).

B. subtilis semble également pouvoir réparer des lésions cellulaires au niveau de l'épithélium digestif. Dans des conditions de dommages intestinaux, son administration favorise la survie et l'expansion de *Butyricoccus spp.* productrice de butyrate (facteur protecteur vis-à-vis des maladies inflammatoires intestinales). On sait en effet que la diminution du nombre de bactéries productrices des SCFA (dont fait partie le butyrate) au sein d'un microbiote représente une vulnérabilité aux maladies inflammatoires(126).

En fonction des doses prises, *B. subtilis* semble ainsi constituer un potentiel anti-inflammatoire et cicatrisant au niveau de l'épithélium intestinal(125,126).

V.1.3.4. Souche Nissle 1917 de *Escherichia coli* :

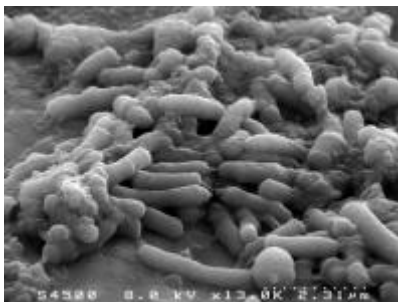


Figure 17 : *Escherichia coli* souche Nissle 1917

Source : <http://presse.inra.fr/Communiqués-de-presse/Un-probiotique-desarme-pour-mieux-guerir>

V.1.3.4.1. Caractéristiques microbiologiques :

Les différentes souches de *Escherichia Coli* sont des bacilles à Gram négatif, anaérobies facultatives, coliformes, en forme de tige et appartenant à la famille des *Enterobacteriaceae* (Figure 17). Colonisant l'intestin des organismes à sang chaud (Homme et certains animaux) dès la naissance, ces microorganismes peuvent tout aussi bien être des bactéries commensales ou pathogènes pour l'hôte. On ressent en effet de nombreuses souches de

E. Coli distinctes de par le remaniement de leur ADN et l'existence de divers gènes de virulence.

Il existe ainsi 6 souches de *E. Coli* pathogènes intestinales et 4 souches de *E. Coli* pathogènes extra-intestinales(127). D'autres souches sont à priori inoffensives voire bénéfiques à l'hôte. C'est par exemple le cas de la souche Nissle 1917.

V.1.3.4.2. Mécanismes d'action et intérêt pour l'hôte :

Elle est capable d'agir par compétition contre l'invasion cellulaire intestinale par certains agents pathogènes et participerait comme d'autres souches de *E Coli* à la synthèse de vitamine K(128).

Cette bactérie comporte une substance nommée colibactine douée de propriétés inflammatoires proches de la mesalazine pouvant être intéressantes à exploiter chez les patients atteints de rectocolite hémorragique. Toutefois, de par sa nature génotoxique, la sécurité d'emploi de la colibactine est largement remise en question actuellement. La colibactine produit en effet des cassures double-brin d'ADN et génère une instabilité génétique des cellules épithéliales intestinales testées en culture. Dans un contexte d'inflammation digestive chronique, des études menées sur le rongeur montrent une potentialisation de survenue et de progression de cancer colique lors d'une administration prolongée de colibactine(127). Des études cliniques in vivo doivent donc être encore menées afin de préciser le rôle de la colibactine dans le processus néoplasique colique dans un contexte d'inflammation digestive chronique (constituant déjà à elle seule un facteur de risque de néoplasie).

Par ailleurs, *E. coli* souche Nissle 1917 semble produire de l'acide gamma aminobutyrique (GABA) qui lié à un acide aminé et à un acide gras forme un lipopeptide capable de se fixer à la membrane de l'épithélium intestinal et de le franchir. Ayant franchi la barrière intestinale, le GABA (principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux) peut interagir avec des récepteurs fixés sur la membrane de neurones sensitifs dont l'activation sera ainsi diminuée. Testée chez la souris, l'activité de la souche Nissle 1917 de *E. coli* semble pouvoir induire une réponse antalgique en cas notamment de crampes abdominales ou spasmes(128). L'étude de l'effet antalgique de ce lipopeptide probiotique chez les patients souffrant de troubles fonctionnels intestinaux est en cours.

V.1.3.5. Famille des *Streptococcaceae* :

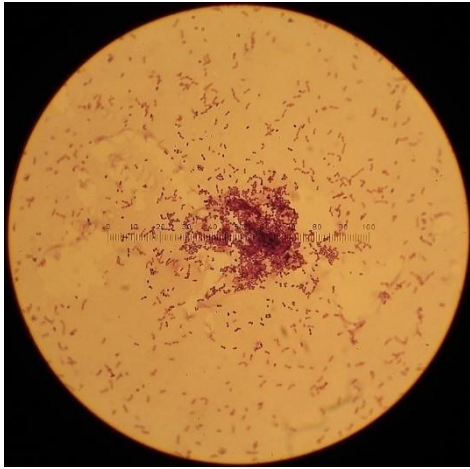


Figure 18 : *Lactococcus lactis*

Source : https://fr.wikipedia.org/wiki/Lactocoque#/media/Fichier:Lactococcus_lactis.jpg

V.1.3.5.1. Caractéristiques microbiologiques :

18 groupes (de A à H et de K à T selon la classification de Lancefield) constituent la famille des *Streptococcaceae*(119).

Il s'agit de bactéries à Gram positives, Catalase négatives et anaérobies facultatives produisant de l'acide lactique par fermentation du glucose (Figure 18).

Cette famille appartenant à l'ordre des *Lactobacillales* et au phylum Firmicutes compte plus de 80 espèces bactériennes réparties en 15 genres dont 2 principaux : *Streptococcus* (comptant 37 espèces et sous-espèces) et *Enterococcus* (comptant 19 espèces). Les genres *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Lactovum*... appartiennent également à cette famille.

Ces bactéries ubiquitaires peuvent représenter pour l'Homme des microorganismes commensaux (*Streptococcus salivarius*, *mitis*, *sanguis* au niveau de la bouche et de l'oropharynx, *entérocoques* au niveau intestinal) ou pathogènes (*Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*)(119).

Présents chez certains animaux, certains sont aussi considérés comme des germes saprophytes : retrouvés dans le lait ou les végétaux, ils sont utilisés dans la transformation d'aliments. Par exemple : *Lactococcus lactis* modifie les qualités organoleptiques du lait,

Streptococcus thermophilus en association avec un lactobacille contribue à la formation de yaourt et *Leuconostoc mesenteroides* est à l'origine du processus de fermentation nécessaire à la fabrication de la choucroute(129).

S. thermophilus est une bactérie alimentaire thermophile (croît à une température optimale de 43°C). Ce cocci homofermentaire stricte produit du L-lactate comme produit final du métabolisme des sucres. Bien qu'il soit capable de fermenter le lactose, le saccharose, le glucose, le galactose et le fructose, ce cocci métabolise prioritairement le lactose. Microaérophile et non pathogène pour l'homme il est utilisé pour la fabrication du yaourt. Pour obtenir l'appellation « yaourt » un produit laitier doit en effet être fermenté par les bactéries *S. thermophilus* et *L. delbrueckii* sous-espèce *bulgaricus*(129).

Pour ses propriétés acidifiantes, texturantes et aromatiques, *S. thermophilus* est aussi utilisée dans la production de nombreux fromages (emmental, comté, parmesan, camembert, brie, mozzarella...) (129).

L. lactis est une bactérie à Gram-positif, non mobile et non sporulante. Présente dans les végétaux (céréales, haricots, pommes de terre...), on les retrouve sur les trayons comme source de contamination du lait. Bactérie lactique homofermentaire, anaérobie aérotolérante, croissant à une température optimum de 40°C, elle possède un métabolisme hétérotrophe. Tirant son énergie du métabolisme des sucres, elle catabolise notamment le lactose en acide lactique. Cette dernière activité métabolique est largement utilisée dans la fabrication de laits fermentés et de fromages auxquels elle apporte aussi texture et saveurs particulières(119,129).

V.1.3.5.2. Mécanismes d'action de *L. lactis* et de *S. thermophilus* :

L. lactis produit de l'acide lactique et des bactériocines actives contre différents agents pathogènes. Résistant aux sucs gastriques et aux liquides biliaires, *L. lactis* participe aussi à l'hydrolyse des protéines du lait, facilitant ainsi sa digestion(130).

Par le biais de facteurs solubles produits par *L. lactis* ou du fait d'un contact étroit entre la bactérie et la muqueuse digestive, plusieurs activités probiotiques ont été identifiées chez *L. lactis* : effet immunomodulateur, renforcement de la barrière digestive, exclusion compétitive de pathogènes et atténuation de l'inflammation intestinale. Ces activités dépendraient en

partie des phénomènes d'adhésion spécifiques de la bactérie avec les mucines de la barrière intestinale. Tous les mécanismes d'action probiotiques ne sont pas élucidés et restent en cours d'étude(130).

S. thermophilus participant à l'hydrolyse du lactose dans l'intestin, sa prise orale (via les yaourts notamment) aide à la digestibilité du lactose chez la personne souffrant d'intolérance au lactose (par déficit en lactases).

Elle lutte contre certaines bactéries pathogènes par compétition et via la sécrétion de différents agents pathogènes (bactériocines/défensines, acidification du milieu, acide lactique, métabolites toxiques de l'oxygène, peptides antimicrobiens). Par colonisation compétitive et inhibition des facteurs de croissance et d'adhérence d'*Helicobacter pylori*, *S. thermophilus* réduit la concentration digestive en *H. pylori*(131).

S. thermophilus possède aussi des propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires (en partie antihistaminiques) : régulation de la balance Th1/Th2, synthèse de cytokines anti-inflammatoires, modulation des réponses immunitaires innées et adaptatives et limitation des translocations bactériennes au niveau sanguin. La production d'exopolysaccharides par la bactérie semble stimuler certaines réponses immunitaires et pourrait même protéger l'intestin de processus ulcéreux(131).

En réponse à la présence de certains antigènes, cette bactérie semble stimuler la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IFN γ , IL-6, IL-12 notamment). Cette action pro-inflammatoire permettrait aussi à l'organisme de lutter contre des agents pathogènes(131).

Enterococcus faecium est souvent utilisé comme probiotique pour les animaux car *E. faecium* régule les fonctions immunitaires et aide à lutter contre certains agents pathogènes. Également capable de produire de l'acide lactique et de l'acide butyrique, son action sur la composition du microbiote n'est plus à démontrer. En revanche, plusieurs souches du genre *Enterococcus* favorisent le développement de maladies infectieuses chez l'Homme et sont associées à un risque accru de résistances aux antibiotiques et aux antifongiques. *E. faecium* n'est ainsi pas considéré comme un microorganisme QPS. Son statut de probiotique chez l'Homme est remis en question(4).

V.1.3.6. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 :



Figure 19 : *Saccharomyces boulardii*

Source : <https://thefourwinds.com/blog/shamanism/s-boulardii-friendly-yeast/>

Il s'agit d'une levure (Figure 19) largement utilisée en pratique clinique du fait de ses effets bénéfiques mis en évidence par de nombreuses études.

Les souches probiotiques de *S. boulardii* appartiennent à l'espèce *Saccharomyces cerevisiae*. *S. boulardii* est d'ailleurs absent du microbiote intestinal naturel. Ces levures comportent un programme génétique proche. Pour autant, leurs caractéristiques mycologiques et leurs comportements sont distincts(49).

Les deux souches croissent toutes deux à 30° et 37°, résistent à de fortes températures et à un pH acide (correspondant au pH gastrique notamment). Ces caractéristiques sont essentielles pour un microorganisme que l'on souhaite utiliser comme probiotique. Mais il a été mis en évidence quelques différences métaboliques et physiologiques entre ces deux souches faisant de *S. boulardii* CNCM I-745 un probiotique de choix. *S. boulardii* se multiplie plus rapidement. La levure résiste également mieux à l'acidité gastrique, à la protéolyse et aux antibiotiques(49).

A même de limiter la prolifération de levures nocives (par compétition notamment) et de produire de l'acide lactique et des vitamines du groupe B, elle est considérée comme un probiotique favorisant l'eubiose(49).

V.1.3.6.1. Caractéristiques microbiologiques :

S. boulardii est une levure thermotolérante dont la température optimale de croissance correspond à celle d'un hôte humain (37°). Résistantes à l'acide gastrique et aux acides biliaires, ses concentrations intestinales après administration orale sont rapidement élevées, après 3 jours d'administration, des concentrations efficaces sur le plan thérapeutique sont atteintes(132).

S. boulardii est rapidement éliminée : sa concentration dans les selles devient indétectable 7 jours après arrêt de la prise orale(132). Son administration ponctuelle ne suffit donc pas à coloniser de manière stable et durable l'intestin.

Du fait d'une résistance naturelle aux antibiotiques et de l'absence de transfert de matériel génétique entre levures, son utilisation lors de l'administration conjointe d'antibiotiques a largement été étudiée. L'administration de cette levure lors de la prise d'antibiotiques réduirait le nombre quotidien de diarrhées (en particulier chez les patients souffrant du syndrome du côlon irritable). Chez l'hôte humain ayant des antécédents d'infection à *C. difficile* à répétition, la présence d'une quantité importante de *S. boulardii* dans les selles (10^6 levures par gramme de selles) serait associée à une diminution du risque de rechute d'infection à *C. difficile* par rapport aux hôtes comportant une concentration en *S. boulardii* moindre (10^4 levures par gramme de selles)(4,132).

V.1.3.6.2. Mécanismes d'action et intérêt pour l'hôte :

Selon Mc Farland et al (132) la prise de *S. boulardii* semble réduire le nombre de diarrhées associées aux antibiotiques, particulièrement celles dues à *C. difficile*(133). Cette levure semble également intéressante dans le traitement des diarrhées aiguës de l'enfant(134).

S. boulardii possède plusieurs modes d'action :

- ✓ Potentiel anti-toxinique

En bloquant les sites de liaison des récepteurs toxiques ou en détruisant directement les toxines, *S. boulardii* possède une action anti-toxine (Figure 20).

- Selon Mc Farland et al (132) seule *S. boulardii* est à même de produire une sérine protéase dont la sécrétion induit la protéolyse de la toxine A et de son récepteur (135) inhibant ainsi les activités entérotoxiques de *C. difficile*.
- *S. boulardii* sécrète également une phosphatase capable de déphosphoryler et donc d'inactiver l'endotoxine de *E. Coli entérotoxinogène*(135). La bactérie perd ainsi ses pouvoirs cytotoxiques(133).
- Au niveau entérocytaire, la toxine cholérique modifie les voies de transduction impliquées dans la régulation des sécrétions digestives intraluminales, d'où la présence de diarrhées aqueuses chez l'hôte infesté par la toxine de *Vibrio cholerae*. *S. boulardii* synthétise une protéine capable d'entrer en compétition avec la toxine cholérique au niveau de ces voies de transduction. Son administration lors d'une infection par ce bacille permet de réduire le nombre de diarrhées. L'efficacité de l'activité de *S. boulardii* est plus importante si elle est administrée tôt, avant la production de toxines ou lors d'un envahissement toxinique limité(135).

✓ Activité antimicrobienne

En interagissant avec l'agent pathogène (levures, bactéries ou parasites), elle inhibe sa croissance(132), réduit sa translocation intestinale, bloque le processus d'adhérence des bactéries invasives aux cellules intestinales et neutralise les facteurs de virulence bactériens(133) (Figure 20).

Il existe ainsi un effet antagoniste direct entre *S. boulardii* et *Candida albicans* chez la souris : le système digestif de souris porteuses de *S. boulardii* présentait 20 à 50 fois moins de *C. albicans*(132). De même, la présence de *S. boulardii* semble réduire la mortalité des souris infectées par une abondante et symptomatique concentration de *E. Coli entérotoxinogène*, de *Shigella dysenteriae*, de *Salmonella typhimurum*, de *Pseudomonas aeruginosa* et de *Staphylococcus aureus*(135).

✓ Fonction de barrière

Lors de la prise d'antibiotiques, la diversité du microbiote des souris est plus ou moins altérée (en fonction de l'antibiotique prescrit et de son mode d'administration). La richesse du microbiote peut également être atteinte lors de diarrhées infectieuses. Le microbiote intestinal participant à la fonction de barrière défensive de l'intestin, son altération perturbe ce mode de protection. L'administration de *S. boulardii* dans un modèle murin permet d'enrichir la flore appauvrie et de rétablir plus rapidement le microbiote antérieur à l'évènement déstabilisant. *S. boulardii* consolide aussi les jonctions serrées entérocytaires (Figure 20) (132).

✓ Action immunorégulatrice

• Stimulation immunitaire :

S. boulardii stimule également l'immunité adaptative en augmentant les taux d'IgA sécrétoires intestinaux. La levure améliore également la réponse immunitaire systémique en stimulant la synthèse d'IgG telles que les IgG anti-toxines A et B de *C. difficile*(132,133) (Figure 20).

• Activité anti-inflammatoire :

S. boulardii possède une activité anti-inflammatoire. En inhibant des voies de transduction de cytokines pro-inflammatoires (IL-8, IL-6, TNF α et Interféron γ ou IFN γ), la levure diminue leur synthèse. In vitro chez la souris, la levure bloque des voies de signalisation induisant la nécrose cellulaire et la synthèse d'IL-8. Il a aussi été montré que *S. boulardii* majorait le nombre de cytokines IL-10 à activité anti-inflammatoire.

Enfin, en sécrétant un facteur anti-inflammatoire thermostable et hydrosoluble nommé facteur anti-inflammatoire de *Saccharomyces*, *S. boulardii* bloque certaines des voies de signalisation pro-inflammatoires déclenchées par *C. difficile*(132,133,135) (Figure 20).

✓ Rôle trophique entérocytaire

Après 8 jours d'administration de *S. boulardii*, il a été montré sur biopsies entérocytaires de volontaires humains que les bordures en brosse étaient enrichies en enzymes (hydrolases, protéases) et en molécules de transport. Le rôle d'absorption intestinal est ainsi favorisé. Cette stimulation enzymatique semble être favorisée par la présence de polyamines (spermidine, spermine et putrescine) dont la synthèse est augmentée en présence de *S. boulardii*.

Grâce à la synthèse de facteurs trophiques, *S. boulardii* stimule également la croissance et la différenciation des cellules digestives. Son intérêt dans le traitement des mucites est encore théorique mais l'étude de son usage dans cette indication thérapeutique est en cours (son innocuité doit être aussi largement étudiée chez des patients dont la mucite est souvent associée à une immunodépression)(132,133,135) (Figure 20).

Enfin, par rapport aux probiotiques bactériens et du fait de sa nature fongique, la levure *S. boulardii* a l'avantage de ne pas présenter de résistance aux antibiotiques et de ne pas

effectuer d'échange d'ADN avec des bactéries (y compris des gènes de résistance aux antibiotiques)(136).

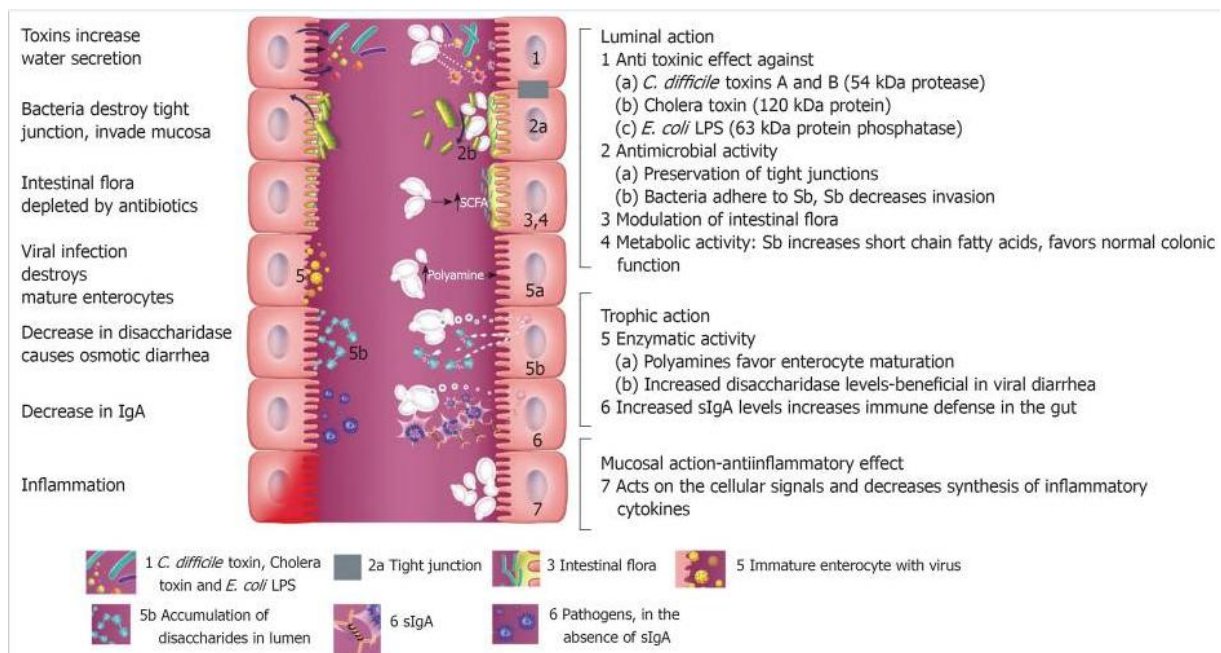


Figure 20 : Mécanismes d'action potentiels de *Saccharomyces boulardii* au sein du tractus intestinal

Source :

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=2868213_WJG-16-2202-g002.jpg

A gauche, les effets des microorganismes pathogènes potentiels et à droite, les effets protecteurs connus de *S. boulardii* : dégradation des toxines d'agents pathogènes, modulation du microbiote « normal » et préservation de la physiologie « normale », rétablissement indirect de l'équilibre « normal » des acides gras à chaîne courte, augmentation des taux d'IgA sécrétoires, régulation immunitaire en influençant les niveaux de cytokines.

V.1.4. Probiotiques en cours d'étude :

Il s'agit de souches bactériennes différentes de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium*. *Akkermansia muciniphila*, membre des groupes *Clostridium*, *Bacteroides uniformis* CECT7771 et *Faecalibacterium prausnitzii* en font partie. Leur innocuité chez l'homme est

encore à l'étude mais leurs bienfaits sont déjà reconnus (potentiels anti-inflammatoire, régulateur de troubles du métabolisme des graisses notamment)(4).

V.1.5. Indications des probiotiques en France :

Les impacts bénéfiques des prises de probiotiques dépendent des souches choisies en fonction des dysbioses présentées. Les études ne sont pas encore unanimes quant à l'association spécifique d'une dysbiose en particulier à une ou des souches de probiotiques bénéfiques mais les mélanges de probiotiques sont souvent plus efficaces. Aux vues de leurs effets bénéfiques supposés sur certaines dysbioses, certains mélanges de souches probiotiques sont regroupés au sein de formulations pharmaceutiques disponibles en France.

La dose nécessaire de probiotique pour assurer leur efficacité clinique est variable mais importante. Quel que soit l'âge du sujet, les études s'accordent sur un nombre de bactéries compris entre 10^6 et 10^8 unités formant des colonies (UFC) par gramme de produit final (UFC/g) ou entre 10^8 et 10^{10} UFC/jour (pour des aliments probiotiques de 100 grammes ou 100ml).

Pour être efficace, une prise de probiotique doit souvent être prolongée (plusieurs mois). Toutefois on ne connaît pas bien les risques d'une prise prolongée de probiotiques.

V.1.5.1. Spécialités disposant d'une AMM en France pour les affections digestives :

Par rapport au nombre de spécialités existantes et disponibles en France, celles possédant une AMM sont peu nombreuses. Quatre spécialités existent : Bacilor®, Carbolevure®, Lactéol® et Ultra-levure®. Toutes possèdent selon l'HAS une indication pour le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques. Selon l'HAS, Bacilor® possède une indication supplémentaire : le traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales.

L'origine de la diarrhée est peu précise bien que cet élément soit essentiel à la compréhension de la dysbiose en place et donc au choix du ou des probiotique(s) adapté(s).

- **Bacilor®** : composé de *L. casei* variété rhamnosus (LCR 35), sous forme de sachet-dose de 10^8 germes/gramme ou sous forme de gélule de 8×10^8 germes/gramme.
- **Carbolevure®** : composé de *S. cerevisiae*, sous forme de gélule de 10^8 germes/gramme.
- **Lactéol®** : composé de *L. acidophilus LB* (*L. fermentum* et *L. delbrueckii*) inactivés. Lactéol® 340mg se présente sous forme de gélules de 10 milliards de germes ou sous forme de sachet-dose comprenant 10 milliards de germes.
- **Ultra-levure®** : composé de *S. boulardii*, sous forme de gélules contenant 50mg de cellules de levures lyophilisées.

Du fait de la présence de germes inactivés dans le Lactéol® et l'Ultra-levure® et compte tenu de la définition du terme probiotique, leur statut de probiotique est remis en cause par certains.

V.1.6. Risques liés à la prise de probiotiques :

Le recueil des effets secondaires liés à la prise de probiotiques est relativement récent et non aisé : l'usage des probiotiques dépend de conseils dispensés en officine et de prescriptions médicales réalisées en ambulatoire. En fonction de la manière dont ils sont présentés, ils ne sont pas toujours considérés comme des médicaments ayant un rôle possiblement délétère. Les effets secondaires ne sont donc pas forcément décrits à des professionnels de santé ou identifiés comme tels par les patients ambulatoires. Selon un rapport de l'OMS de 2002, les effets secondaires attenants à la prise de probiotiques existent. Ils sont fonction de la souche consommée et peuvent être de quatre ordres(137) :

- Infections systémiques
- Activités métaboliques délétères
- Stimulation immunitaire excessive chez des individus prédisposés
- Transfert de gènes

V.1.6.1. Les infections systémiques :

Afin d'être caractérisé comme probiotique, un microorganisme doit être inoffensif. Les risques infectieux liés à leur prise sont donc relativement faibles. Ils seraient liés à des

translocations bactériennes responsables chez des individus présentant des facteurs de risque.

La prise de *Lacobacillus* GG a ainsi été associée à des cas de bactériémie, d'endocardite et d'abcès du foie chez des individus présentant le syndrome de l'intestin court. Des cas de bactériémie ont également eu lieu chez deux enfants porteurs d'une voie veineuse centrale (VVC)(137,138).

Des fongémies à *S. boulardii* et *S. cerevisiae* ont été décrites chez des patients porteurs de VVC par contamination du cathéter veineux central et/ou chez des patients immunodéprimés. Le simple fait de manipuler ces levures dans l'environnement de ce type de patients (en ouvrant un sachet ou une gélule) suffit à infecter les patients sans qu'ils n'aient ingéré les levures(138).

L'administration de probiotiques pourtant décrits comme inoffensifs doit donc être prudente. Leur prise est déconseillée chez des patients de tous âges porteurs de VVC ou immunodéprimés.

V.1.6.2. Activités métaboliques délétères :

Dans un essai multicentrique(139), six souches probiotiques (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. salivarius*, *L. lactis*, *B. bifidum* et *B. lactis*) ont été administrées à des patients présentant une pancréatite aiguë dans les 72 heures suivant l'apparition des symptômes puis pendant 28 jours. Le but était de limiter la défaillance de la barrière intestinale ainsi que les translocations bactériennes. Mais concernant les risques de complications infectieuses, les résultats obtenus ne montrèrent aucun bénéfice à la prise de ce mélange de probiotiques. Une augmentation de la mortalité fut même décrite ainsi qu'une hausse du risque d'ischémie intestinale par rapport au groupe placebo.

Selon les auteurs de l'étude(139), la hausse du besoin local en oxygène liée à la présence d'un nombre accru de bactéries (10 milliards de probiotiques) dans un site où l'apport sanguin est réduit serait responsable des phénomènes d'ischémie intestinale. La présence de ces bactéries aurait dans ces cas entraîné un phénomène inflammatoire local à l'origine d'une réduction du débit sanguin capillaire et d'une majoration de la consommation en oxygène.

De même, la consommation de lactobacilles chez des enfants présentant un syndrome de l'intestin court a été associée à des risques accrus d'acidose métabolique et d'encéphalopathie. L'origine de ces effets secondaires reposerait sur la production en excès d'acide lactique liée à une pullulation de lactobacilles(111,138,140).

V.1.6.3. Stimulation immunitaire excessive :

Il s'agit d'une préoccupation théorique. Aucune description de pathologie auto-immune ou inflammatoire survenant au décours de la prise de probiotiques n'a été décrite. Toutefois, le mécanisme d'action des probiotiques consistant notamment à une stimulation du système immunitaire, une stimulation pathogène est un risque envisageable(138).

V.1.6.4. Transfert de gènes de résistance aux antibiotiques :

Des plasmides de résistance aux antibiotiques normalement présents au sein du génome de bactéries intestinales commensales ont été retrouvées in vivo sur des modèles animaux au sein de quelques souches probiotiques des genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. Bien qu'aucune preuve clinique n'ait été faite quant à la possibilité d'un transfert de gène d'une bactérie commensale à une espèce probiotique, l'hypothèse des échanges de gènes de résistance aux antibiotiques n'est pas encore écartée(138).

V.1.6.5. Autres effets indésirables :

Des effets indésirables digestifs ont été décrits : nausées, douleurs abdominales spasmodiques, flatulences et modification de la consistance des selles. Des troubles du goût peuvent également apparaître(137).

V.2. Distinctions probiotiques/prébiotiques :

Les prébiotiques sont des substances alimentaires non assimilables servant de substrat au microbiote. Les bactéries locales du microbiote s'en servent de carburant pour leur croissance et leurs activités. Sont ainsi utilisés en tant que prébiotiques : des fibres (en particulier des fibres solubles) et des oses tels que inuline, fructo-oligosaccharides ou FOS, galacto-oligosaccharides et lactulose.

V.3. Distinctions probiotiques/symbiotiques :

Comme décrit précédemment, les symbiotiques constituent une association entre probiotique(s) et prébiotique(s) favorables à l'hôte. L'intérêt de cette association réside dans le fait que les prébiotiques constituent une source sélective d'alimentation aux probiotiques choisis dans le but de favoriser leur développement et leurs effets bénéfiques pour l'hôte.

Les scientifiques et industries agro-alimentaires expérimentent de plus en plus de couples probiotiques-prébiotiques (bifidobactéries/fructo-oligosaccharides, lactobacilles/lactitol et bifidobactéries/galacto-oligosaccharides par exemple). Mais cette association n'est pas toujours opportune car les consommateurs ne sont pas souvent correctement documentés sur les prébiotiques associés aux probiotiques. Peu d'informations sont délivrées par les laboratoires concevant ce type de produits sur les indications précises et exclusives de ces « acteurs » du système digestif. L'assimilation des symbiotiques à des produits de santé ou produits thérapeutiques ne devraient donc pas être aussi systématique (comme dans certains messages publicitaires).

VI. Apports des probiotiques dans les cas de diarrhées post antibiotiques et d'infection à *Clostridium difficile* :

VI.1. Apports des probiotiques dans les cas de diarrhées post antibiotiques :

Les résultats ne sont pas tous concordants mais bon nombre d'études montre une réduction du risque relatif de diarrhées associées aux antibiotiques grâce à la prise de probiotiques.

C'est notamment le cas de l'une des premières méta-analyses menée par Avadhani et Miley en 2011(141) à ce sujet. Elle s'intéressa à la population d'adultes hospitalisés aux Etats-Unis et montra que l'administration de probiotiques (sans précision) réduisait statistiquement significativement le risque relatif de diarrhée associée aux antibiotiques à hauteur de 44%.

Plus récente, la méta-analyse de Blaabjerg et al (142) 2017, étudia l'effet préventif de la prise de probiotique dans le cadre des diarrhées associées aux antibiotiques (DAA) chez les patients ambulatoires. A partir des 637 études identifiées via MEDLINE/PubMed, 17 seulement répondirent aux critères d'inclusion (essais randomisés chez des patients prenant des antibiotiques par voie orale en ambulatoire). Avec un total de 3631 participants inclus dans la revue à partir d'études à la qualité globale modérée(hétérogénéité modérée des résultats et risque élevé de biais), l'incidence de la DAA était moindre dans le groupe probiotique (8%) par rapport au groupe témoin (17,7%) (RR = 0,49, IC95% : 0,36 à 0,66). Ces résultats se basent sur des diarrhées définies de manière différentes selon les études. Lorsque les résultats sont analysés à partir des études utilisant comme critères de diarrhée ceux de l'OMS (au moins trois selles molles ou liquides par jour ou à une fréquence anormale pour l'individu), 7 études sont retenues et montrent que l'utilisation de probiotiques réduit significativement l'incidence des DAA avec une qualité globale de preuve élevée (RR = 0,54, IC95% : 0,36 à 0,82). De nombreuses espèces probiotiques ont été testées mais les plus fréquentes appartiennent au genre *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Saccharomyces*. Concernant les effets secondaires, du fait notamment d'une grande hétérogénéité des résultats en fonction des études, la méta-analyse des essais rapportant des effets secondaires est d'une faible qualité globale de preuve mais n'a montré aucune différence statistique significative entre le groupe probiotique et le groupe témoin. Enfin, des relations dose-réponse semblent exister ce qui constitue un argument supplémentaire dans l'efficacité prophylactique des probiotiques dans le cadre des DAA. Pourtant, 18% des études incluses

ne présentent qu'un faible risque de biais et ces études n'ont pas trouvé de réduction statistique significative dans la prévention de la DAA. Les résultats sont donc à prendre avec prudence.

Chez l'enfant de 0 à 18 ans, Hayes et Vargas sélectionnèrent tous les essais publiés en novembre 2014 sur une large base de donnée scientifique et étudièrent l'efficacité et la sécurité de la prise de probiotiques (souche ou dose spécifiée) dans le cadre de la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez l'enfant(143). Les essais sélectionnés devaient être randomisés, contrôlés et devaient comparer les effets de la prise de probiotique aux effets des placebos, à ceux d'une prophylaxie alternative active (diosmectite...) ou encore à ceux d'une absence de traitement chez des enfants recevant des antibiotiques. 23 études furent incluses, testant des *Bacillus*, des *Bifidobacterium*, *C. butyricum*, des *Lactobacilles*, des *Lactococcus*, *L. cremoris*, des *Saccharomyces* et des *Streptococcus* seules ou en association. La majorité des effets secondaires survinrent sous placebo, soins standard ou absence de traitement. Les effets indésirables décrits furent : éruption cutanée, nausée, gaz, flatulence, ballonnement abdominal, douleur abdominale, vomissements, augmentation du flegme, douleur thoracique, constipation, trouble du goût et manque d'appétit. Concernant l'efficacité des probiotiques dans la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques chez l'enfant, avec une qualité globale de preuve modérée selon une analyse GRADE, on note une diminution significative de l'incidence des diarrhées associées aux antibiotiques (DAA) sous probiotique. Huit% des enfants sous probiotiques ont présenté une DAA contre 19% des enfants dans le groupe témoin (RR = 0,46, IC95% : 0,35 à 0,61). Ces résultats sont cohérents avec les précédentes revues Cochrane sur ce sujet(144). Il est possible que la prise de probiotique atténue également l'importance des diarrhées (durée et fréquence des selles diarrhéiques) mais des études supplémentaires sont nécessaires pour tirer des conclusions exploitables sur le plan clinique et thérapeutique. Enfin, cette efficacité prophylactique ne différerait pas significativement selon la ou les souche(s) probiotique(s). L'impact du probiotique utilisé est d'autant plus fort qu'il est donné à des posologies plus élevée. Ainsi, *L. rhamnosus* et *S. boulardii* à des doses supérieures ou égales à 5×10^9 UFC/jour (doses appropriées comprises entre 5 et 40×10^9 UFC/jour) ont été spécifiquement identifiés comme acceptables pour la prévention de la DAA chez l'enfant en bonne santé compte tenu également du faible risque d'effets secondaires démontrés chez ces deux souches les plus fréquemment testées chez l'enfant et le nourrisson. Toutefois, la revue rappelle que des effets indésirables graves ont été décrits chez des enfants immunodéprimés, gravement affaiblis ou présentant des facteurs de risque tels que

l'utilisation d'un cathéter veineux central. Les probiotiques ne doivent pas être utilisés chez ces patients.

L'efficacité prophylactique des probiotiques dans la réduction du risque de DAA chez le sujet âgé de plus de 65 ans est beaucoup moins évidente. Comme décrit ci-après, aucun effet bénéfique n'a été montré avec la prise d'une souche probiotique en particulier chez le sujet âgé. Une vaste étude Anglaise ayant recruté 17 420 patients âgés de plus de 65 ans présente des résultats allant dans ce sens. Selon cette étude menée par Allen et al, la prise d'un mélange de Lactobacilles et de Bifidobactéries à hauteur de 6×10^{10} UFC/j contre placebo n'a eu aucun effet préventif significatif sur la DAA(145). Peu d'études examinent l'effet de la prise de probiotiques chez le sujet âgé (avec échantillon de population suffisant). Aucune conclusion ne peut pour l'instant être tirée des rares essais réalisés sans des recherches complémentaires.

VI.1.1. Apports de *saccharomyces boulardii* CNCM I-745 :

Kotowska et al (146) menèrent en 2005 le premier essai clinique randomisé évaluant l'intérêt de la prise de *S. boulardii* CNCM I-745 (Ultralevure®) dans la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques chez les enfants. Sur un échantillon d'enfants âgés de 6 mois à 14 ans traités par antibiothérapie pour otite moyenne aiguë ou infection respiratoire, la prise de 250 mg de *S. boulardii* CNCM I-745 par rapport au placebo fut efficace dans la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques.

Selon la méta-analyse de Szajewska et Mrukowicz (147) menée en 2005, la prise de *S. boulardii* réduirait le risque de diarrhée associée aux antibiotiques de 17,2% à 6,7% (RR : 0,43 ; IC à 95%) chez les enfants et les adultes traités par antibiothérapie. Toutefois, les conclusions de l'étude ne précisent pas quels antibiotiques ont été administrés ni les pathologies motivant l'instauration d'une antibiothérapie.

L'effet bénéfique de la prise de *S. boulardii* CNCM I-745 dans la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques avait déjà été démontré par McFarland et al en 1995 (148). L'étude avait été réalisée chez des patients adultes hospitalisés et recevant une nouvelle ligne antibiotique à base de bêta-lactamines. Un g de *S. boulardii* CNCM I-745 avait été prescrit à un groupe de patient, dans les 72h suivant l'instauration de l'antibiothérapie. La prise de levures était préconisée jusqu'à 3 jours après l'arrêt de l'antibiotique. L'autre groupe recevait un placebo. Les patients étaient ensuite suivis pendant 7 semaines. Après utilisation

d'un modèle multivarié visant à ajuster deux facteurs de risque indépendants des diarrhées associées aux antibiotiques (âge et jours d'utilisation de l'antibiotique), le risque relatif était significativement en faveur d'un effet protecteur de *S. boulardii* CNCM I-745 dans ces conditions (RR : 0,29, IC 95% compris entre 0,08 et 0,98). Mc Farland réalise par la suite une méta-analyse (2010) (132) où à partir de 31 groupes de traitements randomisés et contrôlés dans 27 essais, il montre que chez l'adulte, la prise de *S. boulardii* est fortement recommandée pour réduire l'incidence des diarrhées associées aux antibiotiques. Une efficacité thérapeutique significative de *S. boulardii* CNCM I-745 est révélée dans la prévention de ces diarrhées (RR = 0,47, IC95% : 0,35 à 0,63, p <0,001). Mc Farland précise dans cette méta-analyse que seules deux souches de probiotiques auraient une efficacité significative dans la prévention de la DAA : *L. rhamnosus* GG et *S. boulardii* CNCM I-745. Son étude de 2018 confirme ces conclusions (149).

Ce même effet préventif de *S. boulardii* CNCM I-745 dans les DAA est présenté par Micklefield en 2014 (150) (s'inspirant de méta-analyses pour délivrer ses conclusions), par Sniffen et al (151) en 2018 et par la méta-analyse de Blaabjerg (142) précédemment décrite.

En revanche, selon les anciens travaux de Lewis et al (152) menés en 1998, l'administration de 226 mg/j ($4,5 \times 10^9$ UFC/j) de *S. boulardii* chez le patient d'âge supérieur à 65 ans admis en milieu hospitalier ne permet pas de réduire de manière significative l'incidence des DAA. Cette étude a toutefois été critiquée du fait de la courte durée de suivi. L'étude a duré 14 jours alors que les DAA peuvent apparaître 4 à 6 semaines après l'arrêt de l'antibiothérapie. L'incidence des DAA a donc probablement été sous-estimée dans cette étude tant chez les patients recevant le probiotique que chez ceux recevant le placebo. L'étude de Pozzoni et al (153) confirme pourtant l'absence d'efficacité de *S. boulardii* CNCM I-745 pour prévenir le développement de DAA chez les sujets âgés (âge : 79,2 +/- 9,8 ans ou 78,4 +/- 10,0 ans dans les groupes placebo ou probiotiques) hospitalisés et suivis 12 semaines après la fin de l'antibiothérapie. Les résultats des rares études existantes étant contradictoires, d'autres travaux de recherche sont nécessaires pour conclure à une efficacité ou inefficacité de ce probiotique dans la prévention des DAA chez le sujet âgé.

VI.1.2. Apports de *Lactobacillus Rhamnosus* ATCC 53103 :

La méta-analyse de Szajewska et Kolodziej réalisée en 2015 (154) à partir des études publiées à ce sujet sur les bases de données Cochrane Library, MEDLINE et EMBASE jusqu'en juillet 2015, montre que la prise de *L. rhamnosus* GG serait efficace pour prévenir la diarrhée associée aux antibiotiques chez les enfants. Chez les adultes, la

réduction des diarrhées associées aux antibiotiques n'était pas significative, sauf dans le cadre d'un sous-groupe de patients recevant un traitement antibiotique dans le cadre de l'éradication de *Helicobacter pylori*(149,154–156).

La méta-analyse de Blaabjerg et al (142) 2017 décrite précédemment apporte des conclusions contraires. Avec une qualité globale de preuve élevée (selon l'analyse GRADE), un risque statistique moins élevé de DAA est montré avec la prise des souches *L. rhamnosus* GG chez l'adulte. McFarland et al confirment cette tendance dans 2 études décrites précédemment en 2010 et 2018(132,149).

Des enfants finlandais de 2 semaines de vie à 12,8 ans (moyenne d'âge 4,5 ans) recevant des antibiotiques pour infection respiratoire par voie orale ont été inclus dans l'étude prospective d'Arvola et al (157) visant à étudier l'effet prophylactique de *Lactobacillus* GG dans l'apparition des diarrhées post-antibiotiques. Deux bras ont été constitués : l'un suivant les enfants sous antibiotiques et recevant 2×10^{10} UFC *Lactobacillus* GG (*Lactobacillus* GG American Type Culture Collection 53103), 2 fois par jour pendant l'antibiothérapie et l'autre suivant les enfants sous antibiotiques et ne recevant pas de probiotiques mais un placebo. Les parents ont suivi pendant 3 mois la fréquence et la consistance des selles de leur enfant. Sur l'ensemble du suivi, 80% des épisodes de diarrhées (au moins 3 épisodes de selles liquides ou molles sur au moins 2 jours consécutifs) décrites survinrent lors des 2 premières semaines suivant le début du traitement antibiotique. L'incidence de la diarrhée était bien moindre dans le groupe *Lactobacillus* GG (5%) par rapport au groupe placebo (16%) dans les 2 semaines suivant l'instauration de l'antibiothérapie. L'effet de la prise de *Lactobacillus* GG réduirait ainsi en moyenne de 11% le risque de diarrhée (IC : 95%). L'âge des patients atteints de diarrhées était compris entre 3 mois et 5 ans et la gravité des diarrhées était comparable dans les 2 groupes. La fréquence des selles diarrhéiques et leur durée était également comparables (5 selles diarrhéiques par jour en moyenne pour une durée de 4 jours en moyenne). Le diagnostic de diarrhée associée aux antibiotiques avait été porté par élimination des autres causes de diarrhée aiguë grâce notamment à la réalisation d'examen bactériologiques et virologiques des selles. Ceci montre que la prise de *Lactobacillus* GG à ces posologies et dans ces circonstances peut réduire le risque de diarrhées associées aux antibiotiques sans toutefois les empêcher ni réduire leur importance. Il semblerait ainsi que la prise de ce probiotiques soit efficace chez certains enfants mais pas chez d'autres. On peut toutefois retenir un possible biais d'information lié au recueil des données. Il doit être difficile pour des parents de répertorier de manière assidue sur 3 mois la fréquence et qualité des selles de leur enfant et ce, d'autant plus si les jeunes enfants sont scolarisés ou gardés. Les parents devaient de

même faire en sorte que les selles puissent être analysées en cas de diarrhée ce qui rajoute des contraintes et donc un risque supplémentaire de biais d'information.

Une autre étude de Vanderhoof et al (158), réalisée chez des enfants de 6 mois à 10 ans et recevant une antibiothérapie orale pour des infections infantiles courantes, montre que la prise de $1 \text{ à } 2 \times 10^{10}$ UFC/jour de *Lactobacillus* GG réduit l'incidence des diarrhées associées aux antibiotiques sans toutefois les empêcher.

Ainsi, un groupe de travail Européen et Israélien suggère d'utiliser *S. boulardii* CNCM I-745 (qualité de preuve modérée, recommandation forte) ou *L. rhamnosus* (qualité de preuve modérée, recommandation forte) dans la prévention des DAA(159).

VI.1.2.1. Autres souches probiotiques :

VI.1.2.1.1. Efficacités chez l'enfant :

Chez l'enfant, plusieurs souches ont été étudiées dans le cadre de la prévention des DAA mais en dehors des souches *L. rhamnosus* GG et *S. boulardii* CNCM I-745, des preuves suffisantes font encore défaut pour attribuer à d'autres souches probiotiques un effet prophylactique dans les DAA.

L'effet de *L. reuteri* 55730 dans la prise en charge de la constipation et de divers types de maladies diarrhéiques a été étudié mais il semblerait que ce probiotique n'ait aucune efficacité dans la prévention des DAA chez l'enfant(160,161). Son efficacité serait par contre démontrée dans le traitement des diarrhées infectieuses en plus des mesures thérapeutiques habituelles. Cependant, la fréquence des diarrhées survenant dans ce contexte étant basse dans les études, le niveau de preuve est limité. D'autres recherches avec ce type de probiotique sont nécessaires.

Selon Corrêa et al (162), chez le nourrisson ou l'enfant âgé de 6 à 36 mois, la prise quotidienne d'une préparation commerciale contenant des cellules viables de *B. lactis* et de *S. thermophilus* pendant 15 jours réduirait la fréquence des diarrhées associées à un antibiotique.

Le mélange *B. longum* PL03, *L. rhamnosus* KL53A et *L. plantarum* PL02 à hauteur de 10^8 UFC/j n'a pas montré d'effet préventif de la DAA chez l'enfant âgé de 5 mois à 16 ans recevant des antibiotiques pour otite moyenne aiguë, infection des voies respiratoires ou des voies urinaires(163). De même, la consommation de 10^{10} UFC/j de *L. plantarum* 299v

pourrait avoir un effet préventif sur les symptômes gastro-intestinaux légers survenant au cours d'une antibiothérapie (nausées, selles molles ou liquides 1 à 2 fois par jour) mais pas sur la réduction de l'incidence des diarrhées associées aux antibiotiques telles que définies par l'OMS(164).

Dans l'étude Australienne randomisée et contrôlée de Fox et al (165), la prise de yaourts contenant le mélange de probiotiques *L. rhamnosus* GG, *B. lactis* et *L. acidophilus* semble être efficace pour réduire l'incidence des DAA par rapport à des yaourts sans probiotiques chez des enfants âgés de 1 à 12 ans en ambulatoire. La survenue d'évènements indésirables semble également moindre chez les enfants recevant le mélange de probiotiques dans les yaourts. Mais devant le faible nombre de diarrhées survenues dans le groupe mélange probiotique-yaourt, la force des résultats est remise en question.

VI.1.2.1.2. Efficacités chez l'adulte :

Chez l'adulte hospitalisé, l'étude de Cimperman et al (166) montre une efficacité préventive de la prise de *L. reuteri* dans l'apparition de DAA si le probiotique est pris durant 4 semaines. D'autres études (149,167) confirment l'intérêt prophylactique de *L. reuteri* 55730 dans la prévention des DAA.

Dans l'étude de Beausoleil et al (168), la prise d'un lait fermenté associant *L. acidophilus* CL 1285 et *L. casei* LBC80R à une dose quotidienne de 50×10^9 UFC serait efficace dans la prévention des DAA chez des patients hospitalisés. L'étude de Gao et al (169) confirme ces résultats en mettant en évidence un effet prophylactique sur les DAA chez des patients adultes recevant des antibiotiques et 50 à 100×10^9 UFC/j du mélange. L'effet prophylactique est d'autant plus marqué que les posologies du mélange sont importantes. Gao et al constatent de même que lorsque des diarrhées surviennent sous antibiotiques, leur durée est plus courte chez les patients recevant le mélange de probiotiques.

Selon Sniffen et al (151), McFarland et al (149) et Sampalis et al (170), le mélange des souches *L. acidophilus* CL 1285, *L. casei* LB80R et *L. rhamnosus* CLR2 (Bio-K⁺®) serait efficace dans la prévention des DAA. Ce constat reposerait sur des preuves solides.

Selon ces mêmes auteurs, la prise de *L. casei* DN-114001 (*Actimel* ®) préviendrait également de manière efficace les DAA, ce que confirment d'autres études (149)(171)(172).

Les preuves d'efficacité de *E. Faecalis* SF68 seraient modérées dans cette indication selon Sniffen et al (151) mais je n'ai pas trouvé d'autre étude corroborant cette conclusion.

Hickson et al (172) ont testé l'efficacité de la prise d'une boisson probiotique contenant un mélange de *L. casei*, *L. bulgaricus* et *S. thermophilus* dans la prévention des DAA chez des adultes hospitalisés (âge moyen 74 ans). Ils constatèrent que la prise de cette boisson pendant la durée de l'antibiothérapie et jusqu'à une semaine après l'arrêt du traitement permettait une réduction des risques de DAA. Cette étude a toutefois été réalisée sur un petit échantillon. La puissance de l'étude est donc faible.

Enfin, selon la méta-analyse de Blaabjerg et al (142), la combinaison de *L.acidophilus* La-5 avec *B.lactis* Bb-12 ne semble pas apporter d'intérêt dans la réduction de l'incidence des DAA. Et je n'ai pas trouvé d'étude montrant une efficacité prophylactique de la prise de *L.acidophilus* (Lacteol ®) dans l'apparition des diarrhées associées aux antibiotiques chez l'enfant comme chez l'adulte.

VI.2. Apports des probiotiques dans les cas d'infection à *Clostridium difficile* :

La méta-analyse d'Avadhani et Miley datée de 2011 (141) citée précédemment et s'intéressant à la population d'adultes hospitalisés aux Etats-Unis montra également que l'administration de probiotique (sans précision) réduisait statistiquement significativement le risque relatif de diarrhée à *C. difficile* de 71%.

Alors que la littérature comptait peu d'études au début des années 2000, l'engouement scientifique pour le microbiote intestinal et sa modulation fut tel que les études concernant notamment l'impact d'une prise de probiotique sur la flore digestive perturbée par une antibiothérapie se multiplièrent.

En 2005, Dendukuri et al (173) effectuèrent une recherche dans les bases de données PubMed, EMBASE, INAHTA, HEN et Cochrane afin d'y identifier les essais s'intéressant à la prévention ou au traitement de la diarrhée liée à *C. difficile* en résultat principal ou secondaire. Huit études avaient été retenues mais elles présentaient un niveau de preuve insuffisant pour conclure à une utilisation systématique de probiotiques à visée préventive ou thérapeutique dans le cadre de ces diarrhées.

En 2012, la méta-analyse de Johnston et al (174) portant sur l'efficacité et la sécurité des probiotiques pour la prévention de la diarrhée à *C. difficile* chez l'enfant et chez l'adulte montra que la prophylaxie probiotique entraîne une réduction de l'incidence de ces diarrhées sans augmentation des événements indésirables. Sur les 20 essais étudiés portant sur 3818 participants, les probiotiques (toute souche et toute dose) avaient réduit l'incidence de cette diarrhée de 66% (RR = 0,34, IC95% : 0,24 à 0,49). Les preuves de qualité étaient toutefois

modérées et il existe probablement des biais liés à l'étude des probiotiques toute souche confondue et non souche par souche.

La revue de Goldenberg et al (175) datant de 2017, inclut les 39 essais randomisés, présents dans la littérature scientifique jusqu'en mars 2017 et portant sur l'efficacité d'une prise de probiotiques (toute souche, toute dose) dans la prévention de l'infection à *C. difficile*. Lorsque les probiotiques sont administrés de manière parallèle aux antibiotiques, le risque d'infection à *C. difficile* est diminué de 60% en moyenne. L'avantage potentiel des probiotiques est plus prononcé chez les patients les plus à risque de développer une infection à *C. difficile* (hors patients immunodéprimés ou gravement affaiblis) avec une réduction du risque de 70% en moyenne. Enfin, les effets secondaires ayant été évalués dans 32 études, il n'est pas décrit de majoration du risque d'effets indésirables lors de la prise de probiotiques par rapport au placebo. Les effets secondaires les plus courants sont : les crampes abdominales, les nausées, la fièvre, les selles molles, les flatulences et les troubles du goût. La revue de Goldenberg et al conclue que la prise de probiotique à court terme semble être sûre et apporter un bénéfice lorsqu'elle est prescrite avec la prise des antibiotiques et chez des patients non immunodéprimés ou gravement affaiblis. Là encore, l'étude s'appuyant sur une prise de probiotiques de natures et posologies variées, on conclut à une efficacité potentielle des probiotiques dans ce type de prévention sans pouvoir préciser si certains probiotiques sont plus efficaces que d'autres et à quelle posologie. D'autres recherches doivent venir enrichir ce travail.

Enfin, chez des sujets âgés de plus de 65 ans, la vaste étude Anglaise d'Allen et al (145) citée précédemment n'a pas montré d'efficacité préventive dans la diarrhée à *C. difficile* à la prise d'un mélange de *Lactobacilles* et de *Bifidobactéries*. Je n'ai trouvé par ailleurs aucune étude montrant une efficacité de la prise de probiotiques dans le cadre de la prévention de la primo-infection ou de la récurrence de la maladie à *C. difficile* chez le sujet âgé.

VI.2.1. Apports de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 :

Toutes les études ne sont pas unanimes mais la majorité d'entre elles tendent à montrer une efficacité de *S. boulardii* CNCM I-745 (Ultralevure®) dans la prévention primaire de l'infection à *C. difficile*.

L'intérêt d'un traitement adjuvant par *S. boulardii* CNCM I-745 provient du fait que la levure est capable de sécréter une protéase anti-A (anti-toxine A) et anti-B (anti-toxine B)(176,177).

Toutefois, lors de son utilisation chez des patients immunodéprimés atteints de colites à *C. difficile*, des cas de fongémies à *S. boulardii* CNCM I-745 ont été décrits. Ce probiotique doit être manipulé et prescrit avec précaution.

En 2015, Lynne et McFarland (178) menèrent une méta-analyse jugeant de l'efficacité des probiotiques dans la prévention primaire et secondaire (récidives) des infections à *C. difficile*. Selon les auteurs, *S. boulardii* CNCM I-745 améliorent de manière significative la prévention primaire de l'infection à *C. difficile*. D'autres études réalisées entre 2011 et 2018 viennent conforter cette affirmation(128,149,151,179–181).

En cas de récurrence d'infection à *C. difficile*, McFarland et al (182) rédigeaient déjà en 1994 les premiers résultats de traitements associant antibiotique (métronidazole ou vancomycine) et *S. boulardii* CNCM I-745 dans le but de réduire le risque de récurrence de diarrhées à *C. difficile*. Le traitement antibiotique employé durant l'infection initiale (vancomycine ou métronidazole) est repris et associé à la prise d'1 g par jour de *S. boulardii* CNCM I-745 pendant 4 semaines. La levure n'avait pas été prescrite chez des patients immunodéprimés (patients atteints d'un syndrome d'immunodéficience ou ayant reçu une chimiothérapie anticancéreuse dans les 3 mois précédents l'étude). Aucun effet secondaire n'a été recensé chez les patients l'ayant reçu. L'analyse multivariée avait révélé que les patients traités par antibiothérapie en association avec la levure probiotique présentaient un risque de récurrence d'infection à *C. difficile* bien moindre par rapport aux patients ne recevant pas la levure (RR = 0,43, IC95% : 0,20 à 0,97). En revanche, aucun effet bénéfique de *S. boulardii* CNCM I-745 n'a pu être mis en évidence chez les patients présentant un premier épisode de colite à *C. difficile*. L'effet préventif de la récurrence de la maladie à *C. difficile* est confirmé par la méta-analyse du même auteur datée de 2010 (132).

Tung et al (183) avaient également décrit dans une revue systématique de 2009 une baisse des récurrences d'infections à *C. difficile* chez les patients recevant la levure *S. boulardii* CNCM I-745. Selon cette équipe, le rôle de *S. boulardii* dans la prévention primaire de l'infection était par contre encore mal défini et nécessitait d'autres recherches complémentaires.

Enfin chez l'enfant, l'étude de Kotowska et al (146) décrite précédemment et menée chez des enfants âgés de 6 mois à 14 ans traités par antibiothérapie pour otite moyenne aiguë ou infection respiratoire, montra que la prise de 250 mg de *S. boulardii* CNCM I-745 réduisait le risque d'infection primaire à *C. difficile*. Je n'ai pas trouvé d'étude sur la prévention des récurrences d'infection à *C. difficile* chez l'enfant par la prise de probiotique (probablement du fait de la faible prévalence de ce type de situation).

VI.2.2. Apports d'autres souches probiotiques :

Toujours dans le cadre de la prévention primaire de l'infection à *C. difficile* chez l'adulte, plusieurs autres souches probiotiques auraient également montré une certaine efficacité :

- la souche *L. casei* DN-114001(151,178)
- le mélange de *L. acidophilus* et *B. bifidum*(178,180)
- le mélange de *L. acidophilus* CL 1285, *L. casei* LBC80R et *L. rhamnosus* CLR2 (Bio-K⁺®)(151,178,180,184–187)
- le mélange *L. acidophilus* CL 1285 et *L. casei* LBC80R aux posologies de 50 à 100 milliards d'UFC/j lors de la prise d'antibiotiques réduirait l'incidence des diarrhées associées à *C. difficile* chez les adultes suivis dans l'étude de Gao et al (169). Selon cette étude, l'efficacité prophylactique serait plus importante avec des doses de 100 milliards d'UFC/j comparativement aux doses moindres de 50 milliards d'UFC/j. Johnson et al (179) confirment que cette combinaison de probiotiques prévient l'infection primaire à *C. difficile*
- la prise isolée de *L. rhamnosus* GG chez l'adulte pourrait selon Goldstein et al (187), avoir un rôle favorable dans la prévention primaire de l'infection à *C. difficile*. Pourtant, d'autres études ne mettent pas en évidence d'efficacité de cette souche probiotique dans cette indication(180,184–186)

Afin de restaurer un équilibre écologique capable de lutter contre la colonisation de *C. difficile*, la prise isolée de *L. acidophilus* a été testée mais n'a pas fait la preuve de son efficacité(188).

Chez l'enfant, plusieurs souches ont été étudiées dans le cadre de la prévention de la maladie à *C. difficile* mais en dehors de la souche *S. boulardii*, des preuves suffisantes font encore défaut. Si l'utilisation de probiotiques est envisagé pour prévenir la maladie à *C. difficile*, le groupe de travail Européen et Israélien précédemment cité recommande d'utiliser *S. boulardii* (faible qualité de preuve, recommandations conditionnelles)(159).

Concernant la prévention des récurrences de la maladie à *C. difficile* chez l'adulte, plusieurs probiotiques auraient montré une efficacité :

- *S. boulardii* CNCM I-745 (132,178,182,189). Certaines équipes préconisent ainsi sa prise comme une mesure associée à l'antibiothérapie prescrite dans les cas de rechutes de colite à *C. difficile*

- *L. rhamnosus* GG (132) bien qu'au moins deux études montrent le contraire (190,191)
- *L. plantarum* 299v(132)
- le mélange *L. acidophilus* et *B. bifidum*(132)

Le nombre d'essai évaluant l'efficacité de chaque souche probiotique (ou de chaque mélange) est limité. Aucune méta-analyse n'a donc pu être menée pour chaque souche ou mélange de probiotiques dans la prévention primaire ou secondaire des diarrhées à *C. difficile*. Les conclusions de ces études doivent être interprétées avec précaution et d'autres essais doivent venir compléter ces recherches.

VI.3. Facteurs affectant l'efficacité des probiotiques :

Dans des contextes thérapeutiques précis, plusieurs facteurs peuvent intervenir sur l'efficacité des probiotiques :

- ✓ Composition de la souche probiotique

Toutes les souches ne sont pas aussi efficaces pour réduire les effets sur le microbiote de la prise d'antibiotiques. Les essais cliniques ne spécifient pas toujours quelles souches probiotiques sont testées ce qui complique l'évaluation et la comparaison des résultats. Par ailleurs, des variabilités génétiques ont été observées parmi des souches dites identiques ce qui pourrait affecter les résultats d'essais(192).

- ✓ Formulation du produit probiotique

La qualité du produit, sa forme galénique et sa formulation (combinaison spécifique de souches) peuvent influencer sur l'efficacité du probiotique. Ceci est d'autant plus vrai si le probiotique est conditionné au sein d'un produit laitier. Du choix des souches devant être utilisées lors de la fermentation ou du moment de leur inclusion dans le processus de fabrication (début, milieu ou toute fin), dépendra la qualité du produit et son efficacité(192).

- ✓ Différences individuelles

L'âge des individus, leurs comorbidités, leurs facteurs génétiques, la prise d'autres traitements modulateurs du biotope et la composition de leur microbiote intestinal impacteront directement sur l'efficacité des probiotiques(192).

- ✓ Nature de l'antibiotique administré et durée du traitement

Tous les antibiotiques n'induisent pas des perturbations identiques sur le microbiote intestinal et comme on l'a vu, la durée de l'antibiothérapie conditionne également en partie l'importance des perturbations occasionnées par le traitement. La réponse du biotope perturbé à un probiotique donné dépendra en partie du retentissement de la prise de l'antibiotique, de sa nature et de sa durée de prescription(192).

✓ Date d'instauration des probiotiques

Les probiotiques pourraient être plus efficaces s'ils sont administrés dès le début de l'antibiothérapie. Cette efficacité a été démontrée de manière significative par Shen et al (193) qui mettent en évidence une efficacité supérieure des probiotiques dans la prévention des infections à *C. difficile* s'ils sont débutés au plus près de la première dose d'antibiotiques.

✓ Dose de probiotiques

La dose des probiotiques administrés influe sur leur efficacité. Peu d'étude dose-effet ont été menées mais un apport quotidien d'au moins 5×10^9 UFC est nécessaire pour obtenir une efficacité chez l'adulte. Des doses supérieures de probiotiques sont d'ailleurs associées à une efficacité plus élevée(192).

Il manque encore à de très nombreuses études s'intéressant aux probiotiques dans le cadre de la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques ou à *C. difficile* une fourniture d'informations concernant :

- les caractéristiques du probiotique utilisé (souche, dose, durée de traitement)
- la nature et la posologie des antibiotiques administrés
- les caractéristiques des patients inclus (âge, comorbidités, diagnostic précis, facteurs individuels modulant le biotope) (192)

Du fait de cette absence de données systématiques, il est difficile de comparer et d'évaluer les études entre elles et d'en tirer des recommandations de bonne pratique des probiotiques. De plus, l'efficacité des probiotiques dépendant aussi beaucoup de la nature du microbiote intestinal d'un individu, il est possible qu'une recommandation unique d'usage des probiotiques ne soit pas adaptée à chacun. Les recherches futures orienteront probablement cet usage vers une thérapeutique adaptée à chaque personne. En attendant, l'évaluation clinique de l'efficacité des prises de probiotiques pour un individu reste essentielle afin que le prescripteur adopte une attitude flexible en modifiant si besoin la nature des probiotiques essayés afin que le meilleur soit trouvé pour chaque personne.

Conclusion

Le microbiote intestinal humain constitue un écosystème complexe individuel dont les composantes microbiennes sont en perpétuel équilibre dynamique.

Le séquençage de l'ADN à haut débit a permis d'explorer les compositions taxonomiques bactériennes des microbiotes intestinaux. Chaque individu possède un groupe de microorganismes qui lui sont propres. Toutefois, des ensembles limités de groupes phylogénétiques récurrents sont décrits et sont définis en entérotype. Il n'existe pas de composition « idéale » où bactéries considérées comme « pathogènes » seraient absentes et où « bonnes » bactéries seraient majoritaires. Le biotope « normal » s'apparente plus à un consortium adapté à l'hôte, naturellement stable mais aussi résistant à la modification.

A partir de constats statistiques et épidémiologiques, des liens de causalité entre structures microbiennes et pathologies ont été suggérés. Différents travaux ont montré que la flore digestive participait grandement à de nombreuses fonctions organiques systémiques. Mais la diminution ou la perte d'un groupe phylogénétique entier n'ayant pas entraîné de disparition de fonctions primordiales de l'écosystème, le rôle du microbiote intestinal dans le maintien de la santé ou l'apparition de la maladie n'est pas encore clairement compris. La résilience fonctionnelle du biotope, le manque d'études explorant les régions plus centrales du tractus gastro-intestinal (jéjunum, iléon notamment) ou encore des biais de confusion conduisant à des conclusions erronées pourraient expliquer ces contradictions.

Compte tenu de l'importance des interactions existantes entre microorganismes intestinaux et environnement extérieur, tenir compte de tous les facteurs modulateurs ou perturbateurs du biotope est aussi profondément complexe. Les modulations du biotope pouvant de surcroît s'inscrire dans le code génétique des microorganismes, l'ampleur des travaux cherchant à confondre les facteurs perturbateurs et leurs mécanismes potentiellement pourvoyeurs de pathologie est immense.

Certains facteurs perturbateurs sont toutefois bien identifiés et inquiètent. C'est le cas des antibiotiques qui ont révolutionnés les soins médicaux mais ont aussi modifié l'écosystème intestinal mondial. Des études cliniques plus robustes sont encore nécessaires pour évaluer les impacts à court terme et à long terme de l'exposition aux antibiotiques sur le microbiome intestinal mais on sait que leur prise perturbe l'équilibre de cet écosystème :

l'impact de l'antibiothérapie sur le microbiote intestinal est réel et s'amplifie dans certaines périodes de vie (petite enfance) ou conditions physiopathologiques.

L'intérêt d'une intervention nutritionnelle à visée « régulatrice » ou « restauratrice » du microbiote perturbé prend ainsi tout son sens. On espère pouvoir manipuler les communautés intestinales à l'aide de prébiotiques, probiotiques ou symbiotiques.

Dans le cadre des dysbioses liées aux antibiotiques, il existe de bonnes preuves à l'appui de l'utilisation de *S. boulardii* (CNCM I-745) et de *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) dans le cadre de la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques. De nouvelles preuves apparaissent aussi pour des mélanges comprenant *L. casei* DN-114001, *L. acidophilus* CL 1285 et *L. rhamnosus* CLR2 ou *L. casei* DN-114001 seul mais d'autres études doivent venir conforter ces conclusions. Il existe également de bonnes preuves à l'appui de la prise de *S. boulardii* (CNCM I-745) dans le cadre de la prévention des diarrhées associées à *C. difficile* ou de leur récurrence chez l'adulte. Les mélanges comprenant au moins *L. casei* DN-114001 et *L. acidophilus* CL 1285 semblent prévenir avec de bonnes preuves les diarrhées à *C. difficile* mais d'autres études doivent être menées afin d'asseoir ces résultats. Dans ces indications, l'efficacité de l'usage des probiotiques dépend de leur posologie (au moins 10^{10} d'UFC/jour) et de leur moment et leur durée d'administration (dès les premières 48h d'antibiothérapie et jusqu'à une semaine après sa fin).

Mais, bien que les conclusions de méta-analyse ou essais cliniques montrent des tendances à l'efficacité de la prise de certains probiotiques dans ce contexte, les résultats restent contradictoires. Outre l'absence ou le manque d'études approfondies sur certaines souches probiotiques et les nombreux biais de confusion possible, on ne sait finalement pas encore quels microbes et quelles voies métaboliques sont importantes pour un microbiome sain. Le microbiote intestinal humain étant par ailleurs très variable selon les individus et au fil du temps, l'intervention de mêmes probiotiques dans les mêmes conditions n'aura pas les mêmes effets chez tous les individus ou chez un même individu à un instant t différent.

Etudier la composition phylogénétique de chaque individu avant d'instaurer des probiotiques est illusoire. L'effet au long cours d'une prise de probiotique n'est pas non plus connu.

Quelques probiotiques semblent apporter un bénéfice à certains patients dans le cadre d'étude restreint des diarrhées liées aux antibiotiques et à *C. difficile*. Néanmoins, faute de preuve suffisante pour justifier une utilisation systématique des probiotiques, le bénéfice potentiellement attendu à l'emploi des probiotiques doit être significatif. La faible gravité des diarrhées post antibiotiques survenant chez la personne en bonne santé ne justifie pas une prescription systématique de probiotiques chez tout receveur d'antibiotiques. La prescription

devrait être réservée aux patients fragiles et éventuellement aux enfants. Cette prescription ne doit pas concerner les patients porteurs de voie veineuse centrale et immunodéprimés chez qui la prise de probiotique doit être contre-indiquée. Et concernant les sujets âgés, peu d'études cliniques ont été réalisées chez les personnes de plus de 65 ans. L'innocuité et l'efficacité de la prise des probiotiques sont donc encore inconnues chez cette partie de la population. De plus, l'âge supérieur à 65 ans constituant un facteur de risque d'immunodépression, si elle est envisagée, la prise de probiotique chez le sujet âgé doit être mesurée et étroitement surveillée.

Ainsi, même s'il présente des forces, le microbiote intestinal est fragile. Protéger son installation puis le préserver des facteurs de dysbiose doit être un objectif de tout prescripteur. Lors d'un choix thérapeutique, la considération de la balance bénéfique/risque pour le biotope devrait guider le prescripteur. Alors que l'on peut douter de l'efficacité des probiotiques dans la « réparation » d'une dysbiose dans un contexte donné et chez un individu en particulier, des facteurs perturbateurs médicamenteux ont été identifiés (antibiotiques, inhibiteurs de la pompe à protons, ralentisseurs de transit, laxatifs...). Limiter leur prescription aux strictes indications reste aujourd'hui l'option thérapeutique la plus sage. Concernant l'antibiothérapie, une telle limitation pourrait d'ailleurs probablement réduire l'incidence des résistances aux antibiotiques à condition que cette pratique s'étende au niveau mondial et au règne animal.

Enfin, le rôle actif thérapeutique des probiotiques provenant en partie de leurs métabolites et de leurs constituants (membrane cellulaire en particulier), pourquoi ne pas utiliser directement ces éléments (ou postbiotiques) à visée thérapeutique. Alors que l'efficacité de la prise des probiotiques pourrait dépendre en partie de la composition phylogénétique de la flore digestive, il n'en est pas de même des postbiotiques. Malgré quelques résultats encourageants, l'efficacité de la réponse clinique aux probiotiques reste encore aléatoire et l'intérêt des postbiotiques pourrait bien finalement supplanter celui des probiotiques.

Références bibliographiques

1. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature*. 4 mars 2010;464(7285):59.
2. Dethlefsen L, Eckburg PB, Bik EM, Relman DA. Assembly of the human intestinal microbiota. *Trends Ecol Evol*. 1 sept 2006;21(9):517-23.
3. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 12 mai 2011;473(7346):174-80.
4. Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, Iebba V, Neroni B, Bonfiglio G, et al. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. août 2018;15(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6121872/>
5. Barraud O, Peyre M, Couvé-Deacon E, Chainier D, Bahans C, Guignon V, et al. Antibiotic Resistance Acquisition in the First Week of Life. *Front Microbiol*. 2018;9:1467.
6. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. oct 2012;9(10):565-76.
7. Castanys-Muñoz E, Martin MJ, Vazquez E. Building a Beneficial Microbiome from Birth. *Adv Nutr*. 9 mars 2016;7(2):323-30.
8. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. *PLoS Biol* [Internet]. juill 2007;5(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1896187/>
9. Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie, Beaugerie L, Sokol H. Les fondamentaux de la pathologie digestive: enseignement intégré, appareil digestif. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014.
10. Kaoutari AE, Armougom F, Raoult D, Henrissat B. Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides. *médecine/sciences*. 1 mars 2014;30(3):259-65.
11. Costea PI, Hildebrand F, Arumugam M, Bäckhed F, Blaser MJ, Bushman FD, et al. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat Microbiol*. janv 2018;3(1):8-16.
12. Gibson MK, Crofts TS, Dantas G. Antibiotics and the developing infant gut microbiota and resistome. *Curr Opin Microbiol*. oct 2015;27:51-6.
13. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. janv 2000;30(1):61-7.

14. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. août 2006;118(2):511-21.
15. Adlerberth I, Wold AE. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. févr 2009;98(2):229-38.
16. Holzapfel WH, Haberer P, Snel J, Schillinger U, Huis in't Veld JH. Overview of gut flora and probiotics. *Int J Food Microbiol*. 26 mai 1998;41(2):85-101.
17. Ouwehand A, Vesterlund S. Health aspects of probiotics. *IDrugs Investig Drugs J*. juin 2003;6(6):573-80.
18. Matricon J. Immunopathogénèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *médecine/sciences*. 1 avr 2010;26(4):405-10.
19. Mirande C. Dégradation des fibres pariétales et système xylanolytique de *Bacteroides xylanisolvens* XB1AT et *Roseburia intestinalis* XB6B4, espèces bactériennes du microbiote intestinal humain. 18 déc 2009 [cité 15 sept 2019]; Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00845270>
20. Papillon E, Bonaz B, Fournet J. Acides gras à chaîne courte : effets sur le fonctionnement gastro-intestinal et potentiel thérapeutique en Gastroentérologie. *Datarevues03998320002306-7761*. juill 1999;23(6-7):761.
21. Cuhe G, Cuber JC, Malbert CH. Ileal short-chain fatty acids inhibit gastric motility by a humoral pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. nov 2000;279(5):G925-930.
22. Ropert A, Cherbut C, Rozé C, Le Quellec A, Holst JJ, Fu-Cheng X, et al. Colonic fermentation and proximal gastric tone in humans. *Gastroenterology*. août 1996;111(2):289-96.
23. Jouët P, Coffin B, Cuillerier E, Soulé J-C, Flourié B, Lémann M. La motricité colique chez l'homme. */data/revues/03998320/00240003/284/*. mai 2000;24(3):284-98.
24. Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, Macfarlane GT. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*. oct 1987;28(10):1221-7.
25. Frankel WL, Zhang W, Singh A, Klurfeld DM, Don S, Sakata T, et al. Mediation of the trophic effects of short-chain fatty acids on the rat jejunum and colon. *Gastroenterology*. févr 1994;106(2):375-80.
26. Mortensen FV, Hesso I, Birke H, Korsgaard N, Nielsen H. Microcirculatory and trophic effects of short chain fatty acids in the human rectum after Hartmann's procedure. *Br J Surg*. oct 1991;78(10):1208-11.
27. Mortensen FV, Nielsen H, Mulvany MJ, Hesso I. Short chain fatty acids dilate isolated human colonic resistance arteries. *Gut*. déc 1990;31(12):1391-4.
28. Goodlad RA, Lenton W, Ghatei MA, Adrian TE, Bloom SR, Wright NA. Effects of an elemental diet, inert bulk and different types of dietary fibre on the response of the intestinal epithelium to refeeding in the rat and relationship to plasma gastrin, enteroglucagon, and PYY concentrations. *Gut*. févr 1987;28(2):171-80.

29. Cummings JH, Macfarlane GT. The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. *J Appl Bacteriol.* juin 1991;70(6):443-59.
30. May T, Mackie RI, Fahey GC, Cremin JC, Garleb KA. Effect of fiber source on short-chain fatty acid production and on the growth and toxin production by *Clostridium difficile*. *Scand J Gastroenterol.* oct 1994;29(10):916-22.
31. Fusunyan RD, Quinn JJ, Fujimoto M, MacDermott RP, Sanderson IR. Butyrate switches the pattern of chemokine secretion by intestinal epithelial cells through histone acetylation. *Mol Med Camb Mass.* sept 1999;5(9):631-40.
32. Siavoshian S, Blottière HM, Bentouimou N, Cherbut C, Galmiche JP. Butyrate enhances major histocompatibility complex class I, HLA-DR and ICAM-1 antigen expression on differentiated human intestinal epithelial cells. *Eur J Clin Invest.* sept 1996;26(9):803-10.
33. Scheppach W. Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function. *Gut.* janv 1994;35(1 Suppl):S35-8.
34. Perrin P, Cassagnau E, Burg C, Patry Y, Vavasseur F, Harb J, et al. An interleukin 2/sodium butyrate combination as immunotherapy for rat colon cancer peritoneal carcinomatosis. *Gastroenterology.* déc 1994;107(6):1697-708.
35. Bowling TE, Raimundo AH, Grimble GK, Silk DB. Reversal by short-chain fatty acids of colonic fluid secretion induced by enteral feeding. *Lancet Lond Engl.* 20 nov 1993;342(8882):1266-8.
36. Harig JM, Soergel KH, Komorowski RA, Wood CM. Treatment of diversion colitis with short-chain-fatty acid irrigation. *N Engl J Med.* 5 janv 1989;320(1):23-8.
37. Guillemot F, Colombel JF, Neut C, Verplanck N, Lecomte M, Romond C, et al. Treatment of diversion colitis by short-chain fatty acids. Prospective and double-blind study. *Dis Colon Rectum.* oct 1991;34(10):861-4.
38. Roediger WE. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut.* sept 1980;21(9):793-8.
39. Roediger WE, Nance S. Selective reduction of fatty acid oxidation in colonocytes: correlation with ulcerative colitis. *Lipids.* oct 1990;25(10):646-52.
40. Chapman M, Grahn M, Giamundo P, Oconnell P, Onwu D, Hutton M, et al. New technique to measure mucosal metabolism and its use to map substrate utilization in the healthy-human large-bowel. 1993 [cité 18 nov 2019]; Disponible sur: <https://core.ac.uk/display/1735683>
41. Den Hond E, Hiele M, Evenepoel P, Peeters M, Ghooos Y, Rutgeerts P. In vivo butyrate metabolism and colonic permeability in extensive ulcerative colitis. *Gastroenterology.* sept 1998;115(3):584-90.
42. Scheppach W, Sommer H, Kirchner T, Paganelli GM, Bartram P, Christl S, et al. Effect of butyrate enemas on the colonic mucosa in distal ulcerative colitis. *Gastroenterology.* juill 1992;103(1):51-6.
43. Vernia P, Marcheggiano A, Caprilli R, Frieri G, Corrao G, Valpiani D, et al. Short-chain fatty acid topical treatment in distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* juin 1995;9(3):309-13.

44. Breuer RI, Soergel KH, Lashner BA, Christ ML, Hanauer SB, Vanaganas A, et al. Short chain fatty acid rectal irrigation for left-sided ulcerative colitis: a randomised, placebo controlled trial. *Gut*. avr 1997;40(4):485-91.
45. Vernia P, Cittadini M, Caprilli R, Torsoli A. Topical treatment of refractory distal ulcerative colitis with 5-ASA and sodium butyrate. *Dig Dis Sci*. févr 1995;40(2):305-7.
46. D'Argenio G, Cosenza V, Sorrentini I, Ritis FD, Gatto A, Cave MD, et al. Butyrate, mesalamine, and factor XIII in experimental colitis in the rat: Effects on transglutaminase activity. *Gastroenterology*. 1 févr 1994;106(2):399-404.
47. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, Sesma F, van Sinderen D, Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol*. 1 avr 2013;24(2):160-8.
48. Cusotto S, Sandhu KV, Dinan TG, Cryan JF. The Neuroendocrinology of the Microbiota-Gut-Brain Axis: A Behavioural Perspective. *Front Neuroendocrinol*. 1 oct 2018;51:80-101.
49. Moré MI, Swidsinski A. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supports regeneration of the intestinal microbiota after diarrheic dysbiosis – a review. *Clin Exp Gastroenterol*. 14 août 2015;8:237-55.
50. Doré J, Corthier G. Le microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clin Biol*. 1 sept 2010;34(4, Supplement 1):7-16.
51. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. oct 2010;33(10):2277-84.
52. Fernandes J, Su W, Rahat-Rozenbloom S, Wolever TMS, Comelli EM. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans. *Nutr Diabetes*. juin 2014;4(6):e121.
53. Tran TTT, Corsini S, Kellingray L, Hegarty C, Le Gall G, Narbad A, et al. APOE genotype influences the gut microbiome structure and function in humans and mice: relevance for Alzheimer's disease pathophysiology. *FASEB J*. juill 2019;33(7):8221-31.
54. Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol*. 15 janv 2017;595(2):489-503.
55. Chey WD, Cash BD. Irritable bowel syndrome: update on colonic neuromuscular dysfunction and treatment. *Curr Gastroenterol Rep*. août 2006;8(4):273-81.
56. Ghoshal UC, Srivastava D. Irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth: meaningful association or unnecessary hype. *World J Gastroenterol*. 14 mars 2014;20(10):2482-91.
57. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux J-J, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 28 oct 2008;105(43):16731-6.
58. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blottière HM, Raes J, et al. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut*. janv 2013;62(1):146-58.

59. Walker AW, Sanderson JD, Churcher C, Parkes GC, Hudspith BN, Rayment N, et al. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol.* 10 janv 2011;11:7.
60. Thomas LV, Ockhuizen T, Suzuki K. Exploring the influence of the gut microbiota and probiotics on health: a symposium report. *Br J Nutr.* juill 2014;112 Suppl 1:S1-18.
61. Sabaté J-M. Régimes et syndrome de l'intestin irritable [Internet]. FMC-HGE. 2015 [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/regimes-et-syndrome-de-lintestin-irritable/
62. Böhn L, Störsrud S, Simrén M. Nutrient intake in patients with irritable bowel syndrome compared with the general population. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* janv 2013;25(1):23-30.e1.
63. Kim YS, Ho SB. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr Gastroenterol Rep.* oct 2010;12(5):319-30.
64. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Herber A. Mucosal flora in Crohn's disease and ulcerative colitis - an overview. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc.* déc 2009;60 Suppl 6:61-71.
65. Strugala V, Dettmar PW, Pearson JP. Thickness and continuity of the adherent colonic mucus barrier in active and quiescent ulcerative colitis and Crohn's disease. *Int J Clin Pract.* mai 2008;62(5):762-9.
66. Voth DE, Ballard JD. Clostridium difficile toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev.* avr 2005;18(2):247-63.
67. Johansson MEV, Phillipson M, Petersson J, Velcich A, Holm L, Hansson GC. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 30 sept 2008;105(39):15064-9.
68. Kimura I, Ozawa K, Inoue D, Imamura T, Kimura K, Maeda T, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun.* 2013;4:1829.
69. Kuwahara A. Contributions of Colonic Short-Chain Fatty Acid Receptors in Energy Homeostasis. *Front Endocrinol [Internet].* 2 sept 2014 [cité 17 nov 2019];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4150999/>
70. Kanauchi O, Matsumoto Y, Matsumura M, Fukuoka M, Bamba T. The beneficial effects of microflora, especially obligate anaerobes, and their products on the colonic environment in inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Des.* 2005;11(8):1047-53.
71. Abreu MT. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(2):131-44.
72. Förster C. Tight junctions and the modulation of barrier function in disease. *Histochem Cell Biol.* juill 2008;130(1):55-70.
73. Shen L. Tight junctions on the move: molecular mechanisms for epithelial barrier regulation. *Ann N Y Acad Sci.* juill 2012;1258:9-18.

74. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Verstraelen H, Osowska S, Doerffel Y. Biostructure of fecal microbiota in healthy subjects and patients with chronic idiopathic diarrhea. *Gastroenterology*. août 2008;135(2):568-79.
75. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, Leung JM, Cho I, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*. 14 août 2014;158(4):705-21.
76. Murphy R, Stewart AW, Braithwaite I, Beasley R, Hancox RJ, Mitchell EA, et al. Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study. *Int J Obes* 2005. août 2014;38(8):1115-9.
77. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sørensen TIA, Jess T. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes* 2005. avr 2011;35(4):522-9.
78. Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes* 2005. janv 2013;37(1):16-23.
79. Delungahawatta T, Amin JY, Stanisz AM, Bienenstock J, Forsythe P, Kunze WA. Antibiotic Driven Changes in Gut Motility Suggest Direct Modulation of Enteric Nervous System. *Front Neurosci* [Internet]. 20 oct 2017;11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5655012/>
80. Ge X, Ding C, Zhao W, Xu L, Tian H, Gong J, et al. Antibiotics-induced depletion of mice microbiota induces changes in host serotonin biosynthesis and intestinal motility. *J Transl Med* [Internet]. 13 janv 2017;15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5237163/>
81. Buyse S, Azoulay E, Barbut F, Schlemmer B. Infection à *Clostridium difficile* : physiopathologie, diagnostic et traitement. *Réanimation*. juin 2005;14(4):255-63.
82. Theriot CM, Koenigsknecht MJ, Carlson PE, Hatton GE, Nelson AM, Li B, et al. Antibiotic-induced shifts in the mouse gut microbiome and metabolome increase susceptibility to *Clostridium difficile* infection. *Nat Commun*. 2014;5:3114.
83. Zhang L, Huang Y, Zhou Y, Buckley T, Wang HH. Antibiotic Administration Routes Significantly Influence the Levels of Antibiotic Resistance in Gut Microbiota. *Antimicrob Agents Chemother*. août 2013;57(8):3659-66.
84. Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. *J Clin Invest*. 1 oct 2014;124(10):4212-8.
85. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-Term Antibiotic Treatment Has Differing Long-Term Impacts on the Human Throat and Gut Microbiome. *PLoS ONE* [Internet]. 24 mars 2010;5(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844414/>
86. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. mai 2007;1(1):56-66.
87. Arboleya S, Sánchez B, Milani C, Duranti S, Solís G, Fernández N, et al. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *J Pediatr*. mars 2015;166(3):538-44.

88. Ready D, Lancaster H, Qureshi F, Bedi R, Mullany P, Wilson M. Effect of amoxicillin use on oral microbiota in young children. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2004;48(8):2883-7.
89. Moore AM, Patel S, Forsberg KJ, Wang B, Bentley G, Razia Y, et al. Pediatric Fecal Microbiota Harbor Diverse and Novel Antibiotic Resistance Genes. *PLoS ONE* [Internet]. 13 nov 2013 [cité 9 oct 2019];8(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3827270/>
90. Andersson DI, Hughes D. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nat Rev Microbiol.* avr 2010;8(4):260-71.
91. Levy SB, Marshall B, Schluederberg S, Rowse D, Davis J. High frequency of antimicrobial resistance in human fecal flora. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 1988;32(12):1801-6.
92. Seksik P. Colite à *Clostridium difficile* quelle prise en charge en 2019 ? [Internet]. FMC-HGE. 2019 [cité 27 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/colite-a-clostridium-difficile-quelle-prise-en-charge-en-2019/>
93. Wiström J, Norrby SR, Myhre EB, Eriksson S, Granström G, Lagergren L, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother.* janv 2001;47(1):43-50.
94. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet Lond Engl.* 20 janv 2001;357(9251):189-93.
95. Bliss DZ, Johnson S, Savik K, Clabots CR, Willard K, Gerding DN. Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med.* 15 déc 1998;129(12):1012-9.
96. Shim JK, Johnson S, Samore MH, Bliss DZ, Gerding DN. Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. *Lancet Lond Engl.* 28 févr 1998;351(9103):633-6.
97. Cammarota G, Gallo A, Bibbò S. Fecal microbiota transplant for *C. difficile* infection: Just say yes. *Anaerobe.* 20 oct 2019;102109.
98. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 31 janv 2013;368(5):407-15.
99. Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, Kozyrskyj AL. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes* 2005. oct 2014;38(10):1290-8.
100. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut.* sept 2014;63(9):1513-21.
101. Marra F, Marra CA, Richardson K, Lynd LD, Kozyrskyj A, Patrick DM, et al. Antibiotic Use in Children Is Associated With Increased Risk of Asthma. *Pediatrics.* 1 mars 2009;123(3):1003-10.

102. Murk W, Risnes KR, Bracken MB. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review. *Pediatrics*. juin 2011;127(6):1125-38.
103. Boursi B, Mamtani R, Haynes K, Yang Y-X. The effect of past antibiotic exposure on diabetes risk. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. juin 2015;172(6):639-48.
104. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 4 oct 2012;490(7418):55-60.
105. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 6 juin 2013;498(7452):99-103.
106. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*. 12 mars 2014;15(3):382-92.
107. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Tysk C, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. avr 2013;62(4):630-49.
108. Braat H, van den Brande J, van Tol E, Hommes D, Peppelenbosch M, van Deventer S. *Lactobacillus rhamnosus* induces peripheral hyporesponsiveness in stimulated CD4+ T cells via modulation of dendritic cell function. *Am J Clin Nutr*. déc 2004;80(6):1618-25.
109. Grangette C, Nutten S, Palumbo E, Morath S, Hermann C, Dewulf J, et al. Enhanced antiinflammatory capacity of a *Lactobacillus plantarum* mutant synthesizing modified teichoic acids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 19 juill 2005;102(29):10321-6.
110. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, Kascák M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. nov 2004;53(11):1617-23.
111. Butel M-J. Probiotics, gut microbiota and health. *Med Mal Infect*. janv 2014;44(1):1-8.
112. Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ. Probiotics for infectious diseases: more drugs, less dietary supplementation. *Int J Antimicrob Agents*. oct 2012;40(4):288-96.
113. Oelschlaeger TA. Mechanisms of probiotic actions - A review. *Int J Med Microbiol IJMM*. janv 2010;300(1):57-62.
114. Elli M, Zink R, Rytz A, Reniero R, Morelli L. Iron requirement of *Lactobacillus* spp. in completely chemically defined growth media. *J Appl Microbiol*. avr 2000;88(4):695-703.
115. Daliri EB-M, Lee BH. New perspectives on probiotics in health and disease. *Food Sci Hum Wellness*. 1 juin 2015;4(2):56-65.
116. Mu Q, Tavella VJ, Luo XM. Role of *Lactobacillus reuteri* in Human Health and Diseases. *Front Microbiol* [Internet]. 19 avr 2018;9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5917019/>
117. Raman M, Ambalam P, Kondepudi KK, Pithva S, Kothari C, Patel AT, et al. Potential of probiotics, prebiotics and synbiotics for management of colorectal cancer. *Gut Microbes*. 1 mai 2013;4(3):181.

118. Härtel C, Pagel J, Rupp J, Bendiks M, Guthmann F, Rieger-Fackeldey E, et al. Prophylactic use of *Lactobacillus acidophilus*/*Bifidobacterium infantis* probiotics and outcome in very low birth weight infants. *J Pediatr.* août 2014;165(2):285-289.e1.
119. Boone DR, Garrity GM, Castenholz RW, Krieg NR, Brenner DJ, Staley JT. *Bergey's Manual of Determination Bacteriology: The Firmicutes.* Springer. Vol. 3. Springer. Dordrecht, New-York, London; 2009. 1450 p.
120. Gorbach SL. Probiotics and gastrointestinal health. *Am J Gastroenterol.* janv 2000;95(1 Suppl):S2-4.
121. Turrone F, Ventura M, Buttó LF, Duranti S, O'Toole PW, Motherway MO, et al. Molecular dialogue between the human gut microbiota and the host: a *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* perspective. *Cell Mol Life Sci CMLS.* janv 2014;71(2):183-203.
122. Bron PA, van Baarlen P, Kleerebezem M. Emerging molecular insights into the interaction between probiotics and the host intestinal mucosa. *Nat Rev Microbiol.* 21 nov 2011;10(1):66-78.
123. Amrouche T. Contribution à l'étude du pouvoir immunomodulateur des bifidobactéries : analyse in vitro et étude ex vivo des mécanismes moléculaires impliqués [Internet] [Revue de littérature]. [Québec]: Laval; 2005 [cité 21 août 2019]. Disponible sur: <https://corpus.ulaval.ca/jspui/bitstream/20.500.11794/18064/1/22772.pdf>
124. Bridier A, Coq DL, Dubois-Brissonnet F, Thomas V, Aymerich S, Briandet R. The Spatial Architecture of *Bacillus subtilis* Biofilms Deciphered Using a Surface-Associated Model and In Situ Imaging. *PLOS ONE.* 18 janv 2011;6(1):e16177.
125. Loison P. Etude de la spore de *Bacillus subtilis*: caractérisation des structures impliquées dans sa résistance. [Internet] [Etude bibliographique]. [Dijon]: Bourgogne; 2013 [cité 21 août 2019]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01124213/document>
126. Zhang H-L, Li W-S, Xu D-N, Zheng W-W, Liu Y, Chen J, et al. Mucosa-repairing and microbiota-balancing therapeutic effect of *Bacillus subtilis* alleviates dextrate sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice. *Exp Ther Med.* 1 oct 2016;12(4):2554-62.
127. Cuevas-Ramos G, Petit CR, Marcq I, Boury M, Oswald E, Nougayrède J-P. *Escherichia coli* induces DNA damage in vivo and triggers genomic instability in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 22 juin 2010;107(25):11537-42.
128. Pérez-Berezo T, Pujó J, Martín P, Faouder PL, Galano J-M, Guy A, et al. Identification of an analgesic lipopeptide produced by the probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917. *Nat Commun.* 3 nov 2017;8(1):1-12.
129. Drider D, Prevost H. Bactéries lactiques : physiologie, métabolisme, génomique et applications industrielles. Vol. 1. Paris: Economica; 2009. 593 p.
130. Le DTL, Guérardel Y, Loubière P, Mercier-Bonin M, Dague E. Measuring Kinetic Dissociation/Association Constants Between *Lactococcus lactis* Bacteria and Mucins Using Living Cell Probes. *Biophys J.* 7 déc 2011;101(11):2843-53.
131. Junjua M. Exploration du potentiel probiotique de la bactérie lactique *Streptococcus thermophilus* : évaluation du potentiel probiotique et de sa variabilité : mise au point et validation de l'outil R-IVET (Recombinase based in vivo Expression Technology) pour

l'étude de l'état physiologique de la bactérie dans le tractus gastro-intestinal [Internet] [Revue de littérature]. [Vandoeuvre-lès-Nancy]: Lorraine; 2013 [cité 26 juin 2019]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01749566>

132. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol*. 14 mai 2010;16(18):2202-22.
133. Kelesidis T, Pothoulakis C. Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Ther Adv Gastroenterol*. mars 2012;5(2):111-25.
134. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. juill 2014;59(1):132-52.
135. Vandenplas Y, Brunser O, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in childhood. *Eur J Pediatr*. mars 2009;168(3):253-65.
136. Moré MI, Swidsinski A. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supports regeneration of the intestinal microbiota after diarrheic dysbiosis – a review. *Clin Exp Gastroenterol*. 14 août 2015;8:237-55.
137. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 mai 2015;60 Suppl 2:S129-134.
138. Lorot F. La place des probiotiques dans l'arsenal thérapeutique. Rôle du pharmacien dans leur conseil à l'officine. [Internet] [Etude bibliographique]. [Rouen]: Faculté de Pharmacie Rouen; 2016 [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01410423>
139. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 23 2008;371(9613):651-9.
140. Connolly E, Abrahamsson T, Björkstén B. Safety of D(-)-lactic acid producing bacteria in the human infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. oct 2005;41(4):489-92.
141. Avadhani A, Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated disease in hospitalized adults--a meta-analysis. *J Am Acad Nurse Pract*. juin 2011;23(6):269-74.
142. Blaabjerg S, Artzi DM, Aabenhuis R. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics* [Internet]. déc 2017 [cité 2 nov 2019];6(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5745464/>
143. Hayes SR, Vargas AJ. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Explore N Y N*. 2016;12(6):463-6.
144. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 9 nov 2011;(11):CD004827.

145. Allen SJ, Wareham K, Wang D, Bradley C, Hutchings H, Harris W, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 12 oct 2013;382(9900):1249-57.
146. Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 mars 2005;21(5):583-90.
147. Szajewska H, Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 sept 2005;22(5):365-72.
148. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, et al. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol*. mars 1995;90(3):439-48.
149. McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med*. 2018;5:124.
150. Micklefield G. [*Saccharomyces boulardii* in the treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea]. *MMW Fortschr Med*. 17 avr 2014;156 Suppl 1:18-22.
151. Sniffen JC, McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. *PLoS ONE* [Internet]. 26 déc 2018 [cité 7 nov 2019];13(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6306248/>
152. Lewis SJ, Potts LF, Barry RE. The lack of therapeutic effect of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-related diarrhoea in elderly patients. *J Infect*. mars 1998;36(2):171-4.
153. Pozzoni P, Riva A, Bellatorre AG, Amigoni M, Redaelli E, Ronchetti A, et al. *Saccharomyces boulardii* for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult hospitalized patients: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. juin 2012;107(6):922-31.
154. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(10):1149-57.
155. Armuzzi A, Cremonini F, Ojetti V, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, et al. Effect of *Lactobacillus* GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy: a pilot study. *Digestion*. 2001;63(1):1-7.
156. Thomas MR, Litin SC, Osmon DR, Corr AP, Weaver AL, Lohse CM. Lack of effect of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated diarrhea: a randomized, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc*. sept 2001;76(9):883-9.
157. Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, Mykkänen H, Salminen S, Maunula L, et al. Prophylactic *Lactobacillus* GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics*. nov 1999;104(5):e64.

158. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr.* nov 1999;135(5):564-8.
159. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mars 2016;62(3):495-506.
160. Urbańska M, Gieruszczak-Białek D, Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus reuteri DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children. *Aliment Pharmacol Ther.* mai 2016;43(10):1025-34.
161. Kołodziej M, Szajewska H. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open* [Internet]. 1 janv 2017 [cité 5 nov 2019];7(1). Disponible sur: <https://bmjopen.bmj.com/content/7/1/e013928>
162. Corrêa NBO, Péret Filho LA, Penna FJ, Lima FMLS, Nicoli JR. A randomized formula controlled trial of Bifidobacterium lactis and Streptococcus thermophilus for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol.* juin 2005;39(5):385-9.
163. Szymański H, Armańska M, Kowalska-Dupłaga K, Szajewska H. Bifidobacterium longum PL03, Lactobacillus rhamnosus KL53A, and Lactobacillus plantarum PL02 in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized controlled pilot trial. *Digestion.* 2008;78(1):13-7.
164. Lönnermark E, Friman V, Lappas G, Sandberg T, Berggren A, Adlerberth I. Intake of Lactobacillus plantarum reduces certain gastrointestinal symptoms during treatment with antibiotics. *J Clin Gastroenterol.* févr 2010;44(2):106-12.
165. Fox MJ, Ahuja KDK, Robertson IK, Ball MJ, Eri RD. Can probiotic yogurt prevent diarrhoea in children on antibiotics? A double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMJ Open* [Internet]. 1 janv 2015 [cité 5 nov 2019];5(1). Disponible sur: <https://bmjopen.bmj.com/content/5/1/e006474>
166. Cimperman L, Bayless G, Best K, Diligente A, Mordarski B, Oster M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of Lactobacillus reuteri ATCC 55730 for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized adults. *J Clin Gastroenterol.* oct 2011;45(9):785-9.
167. Ojetti V, Bruno G, Ainora ME, Gigante G, Rizzo G, Roccarina D, et al. Impact of Lactobacillus reuteri Supplementation on Anti-Helicobacter pylori Levofloxacin-Based Second-Line Therapy. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:740381.
168. Beausoleil M, Fortier N, Guénette S, L'Ecuyer A, Savoie M, Franco M, et al. Effect of a fermented milk combining Lactobacillus acidophilus CL1285 and Lactobacillus casei in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Gastroenterol.* nov 2007;21(11):732.
169. Gao XW, Mubasher M, Fang CY, Reifer C, Miller LE. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of Lactobacillus acidophilus CL1285 and Lactobacillus casei LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol.* juill 2010;105(7):1636-41.

170. Sampalis J, Psaradellis E, Rampakakis E. Efficacy of BIO K+ CL1285 in the reduction of antibiotic-associated diarrhea - a placebo controlled double-blind randomized, multi-center study. *Arch Med Sci AMS*. 1 mars 2010;6(1):56-64.
171. Dietrich CG, Kottmann T, Alavi M. Commercially available probiotic drinks containing *Lactobacillus casei* DN-114001 reduce antibiotic-associated diarrhea. *World J Gastroenterol WJG*. 14 nov 2014;20(42):15837-44.
172. Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, Rogers TR, Want S, Rajkumar C, et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*. 14 juill 2007;335(7610):80.
173. Dendukuri N, Costa V, McGregor M, Brophy JM. Probiotic therapy for the prevention and treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 19 juill 2005;173(2):167-70.
174. Johnston BC, Ma SSY, Goldenberg JZ, Thorlund K, Vandvik PO, Loeb M, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 18 déc 2012;157(12):878-88.
175. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mertz D, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 19 déc 2017 [cité 2 nov 2019];2017(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6486212/>
176. Castagliuolo I, Riegler MF, Valenick L, LaMont JT, Pothoulakis C. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect Immun*. janv 1999;67(1):302-7.
177. Pothoulakis C, Kelly CP, Joshi MA, Gao N, O'Keane CJ, Castagliuolo I, et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits *Clostridium difficile* toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum. *Gastroenterology*. avr 1993;104(4):1108-15.
178. McFarland LV. Probiotics for the Primary and Secondary Prevention of *C. difficile* Infections: A Meta-analysis and Systematic Review. *Antibiot Basel Switz*. 13 avr 2015;4(2):160-78.
179. Johnson S, Maziade P-J, McFarland LV, Trick W, Donskey C, Currie B, et al. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. nov 2012;16(11):e786-792.
180. McFarland LV. An observation on inappropriate probiotic subgroup classifications in the meta-analysis by Lau and Chamberlain. *Int J Gen Med*. 30 sept 2016;9:333-6.
181. Na X, Kelly C. Probiotics in *Clostridium difficile* Infection. *J Clin Gastroenterol*. nov 2011;45(Suppl):S154-8.
182. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA*. 22 juin 1994;271(24):1913-8.
183. Tung JM, Dolovich LR, Lee CH. Prevention of *Clostridium difficile* infection with *Saccharomyces boulardii*: a systematic review. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. déc 2009;23(12):817-21.

184. Maziade P-J, Pereira P, Goldstein EJC. A Decade of Experience in Primary Prevention of Clostridium difficile Infection at a Community Hospital Using the Probiotic Combination Lactobacillus acidophilus CL1285, Lactobacillus casei LBC80R, and Lactobacillus rhamnosus CLR2 (Bio-K+). Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 mai 2015;60 Suppl 2:S144-147.
185. McFarland LV, Ship N, Auclair J, Millette M. Primary prevention of Clostridium difficile infections with a specific probiotic combining Lactobacillus acidophilus, L. casei, and L. rhamnosus strains: assessing the evidence. J Hosp Infect. août 2018;99(4):443-52.
186. Trick WE, Sokalski SJ, Johnson S, Bunnell KL, Levato J, Ray MJ, et al. Effectiveness of Probiotic for Primary Prevention of Clostridium difficile Infection: A Single-Center Before-and-After Quality Improvement Intervention at a Tertiary-Care Medical Center. Infect Control Hosp Epidemiol. 2018;39(7):765-70.
187. Goldstein EJC, Johnson SJ, Maziade P-J, Evans CT, Sniffen JC, Millette M, et al. Probiotics and prevention of Clostridium difficile infection. Anaerobe. juin 2017;45:114-9.
188. Beck C, Necheles H. Beneficial effects of administration of Lactobacillus acidophilus in diarrheal and other intestinal disorders. Am J Gastroenterol. mai 1961;35:522-30.
189. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, et al. The search for a better treatment for recurrent Clostridium difficile disease: use of high-dose vancomycin combined with Saccharomyces boulardii. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. oct 2000;31(4):1012-7.
190. Pochapin M. The effect of probiotics on Clostridium difficile diarrhea. Am J Gastroenterol. janv 2000;95(1 Suppl):S11-13.
191. Lawrence SJ, Korzenik JR, Mundy LM. Probiotics for recurrent Clostridium difficile disease. J Med Microbiol. sept 2005;54(Pt 9):905-6.
192. Agamennone V, Krul CAM, Rijkers G, Kort R. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. BMC Gastroenterol [Internet]. 6 août 2018;18. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6091175/>
193. Shen NT, Maw A, Tmanova LL, Pino A, Ancy K, Crawford CV, et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents Clostridium difficile Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. Gastroenterology. 2017;152(8):1889-1900.e9.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Forces et fragilités du microbiote intestinal, dysbioses et prévention des diarrhées associées aux antibiotiques et à *Clostridium difficile* par la prise de probiotiques

Le microbiote intestinal humain constitue un écosystème complexe individuel dont les composantes microbiennes sont en perpétuel équilibre dynamique. Des ensembles limités de groupes phylogénétiques récurrents sont décrits et sont définis en entérotype. Il n'existe pas de composition « idéale » de biotope mais plutôt une forme de consortium adapté à l'hôte, naturellement stable et résistant à la modification. Le microbiote participe à de nombreuses fonctions organiques systémiques et une altération de sa richesse d'origine essentielle ou secondaire (liée à des facteurs perturbateurs) peut limiter ses bienfaits sur la santé. L'antibiothérapie fait partie des nombreux facteurs identifiés comme perturbateurs et à l'origine de dysbioses. Avec un potentiel effet bénéfique dans la restauration de dysbioses liées aux antibiotiques, la prise de probiotiques a été étudiée. Il existe de bonnes preuves à l'appui de l'utilisation de *Saccharomyces boulardii* (CNCM I-745) et de *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) dans le cadre de la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques et de *S. boulardii* (CNCM I-745) dans le cadre de la prévention des diarrhées à *Clostridium difficile* et de leurs récurrences. De nouvelles preuves encourageantes apparaissent aussi pour d'autres souches ou mélanges probiotiques mais d'autres études doivent être menées afin d'asseoir ces résultats. L'efficacité de la réponse clinique aux probiotiques reste aléatoire. Limiter l'exposition du microbiote intestinal aux facteurs perturbateurs (antibiothérapie notamment) reste à ce jour l'attitude la plus sage.

Mots-clés : microbiote intestinal, probiotiques, dysbiose liée aux antibiotiques, diarrhées associées aux antibiotiques, diarrhées à *Clostridium difficile*

Strengths and weaknesses of the gut microbiota, dysbiosis and prevention of antibiotics-associated diarrheas and *Clostridium difficile* by taking probiotics

The human intestinal microbiota is an individual complex ecosystem whose microbial components are in constant dynamic equilibrium. Limited sets of recurrent phylogenetic groups are described and defined in enterotype. There is no « ideal » biotope composition but rather a form of host-friendly consortium that is naturally stable and resistant to modification. The microbiota participates in many systemic organic functions and an alteration of its richness of essential or secondary origin (linked to disruptive factors) can limit its health benefits. Antibiotic therapy is one of many factors identified as disruptive and the cause of dysbiosis. With a potential beneficial effect in the restoration of dysbiosis related to antibiotics, the intake of probiotics has been studied. There is good evidence to support the use of *Saccharomyces boulardii* (CNCM I-745) and *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) in the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *S. boulardii* (CNCM I-745) for the prevention of *Clostridium difficile* diarrhea and their recurrence. Encouraging new evidence is also emerging for other probiotic strain or mixes, but further studies need to be conducted to establish these results. The effectiveness of clinical response to probiotics remains uncertain. Limiting the exposure of the gut microbiota to disruptive factors (especially antibiotics) remains the wisest attitude to date.

Keywords : intestinal microbiota, probiotics, dysbiosis related to antibiotics, antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile* diarrhea

