

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2013

THÈSE N°.....

**Place des probiotiques dans le traitement de
diverses pathologies intestinales**

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 29 octobre 2013

par

Catherine PIQUEPAILLE

née le 13 mars 1987, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Madame le Professeur Sylvie ROGEZ Président et directeur de thèse

Madame Jeanne MOREAU, Maître de conférences..... Juge

Mademoiselle Isabelle PAILLER, Docteur en pharmacie Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2013

THÈSE N°.....

**Place des probiotiques dans le traitement de
diverses pathologies intestinales**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 29 octobre 2013

par

Catherine PIQUEPAILLE

née le 13 mars 1987, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Madame le Professeur Sylvie ROGEZ Président et directeur de thèse

Madame Jeanne MOREAU, Maître de conférences..... Juge

Mademoiselle Isabelle PAILLER, Docteur en pharmacie Juge

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc DUROUX

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine FAGNERE, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge BATTU, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES

DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE ET PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE ET IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE ET IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE - BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE :

ROUMIEUX Gwenhaël	ANGLAIS
-------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES

PHARMACEUTIQUES :

IMBERT Laurent	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
----------------	-----------------------------------

REMERCIEMENTS

A Madame Sylvie ROGEZ,

Professeur de Bactériologie - Virologie et Praticien hospitalier,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger et de présider cette thèse,

Pour m'avoir accordé de votre temps dans l'élaboration de ce travail,

Pour votre aide précieuse, votre gentillesse et vos compétences,

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude, de toute mon estime et de mon profond respect,

Recevez mes plus sincères remerciements.

A Madame Jeanne MOREAU,

Maître de conférences en Microbiologie - Parasitologie - Immunologie,

Pour l'honneur que vous me faites de siéger au sein du jury de cette thèse,

Pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail,

Recevez tous mes remerciements et soyez assurée de ma respectueuse reconnaissance.

A Mademoiselle Isabelle PAILLER,

Docteur en pharmacie, titulaire de la pharmacie PAILLER à Bellac,

Pour m'avoir accueillie dans votre officine avec autant de sympathie,

Pour avoir accepté de juger ce travail,

Pour votre gentillesse, votre patience, vos encouragements et vos conseils,

Vos qualités humaines sont un exemple pour moi et j'espère que je serai une pharmacienne à la hauteur de ce que vous m'avez apporté,

Recevez mes sincères remerciements et ma profonde gratitude.

A mes parents,

Pour m'avoir toujours soutenue et encouragée dans mes choix,

Pour la confiance, la patience et la bienveillance dont vous avez fait preuve tout au long de mon parcours,

J'espère que je suis et que je serai à la hauteur de vos attentes,

Recevez cette thèse en guise de remerciements, avec toute mon affection.

A mes grands-parents, Renée et Marcel,

Pour votre amour et votre gentillesse qui font de vous des grands-parents exceptionnels,

Mamie, tu m'as toujours dit affectueusement « ne remets jamais au lendemain ce que tu peux faire le jour même », mais j'ai encore des efforts à faire !

Une pensée pour mes grands-parents de cœur, Marcelle et Pierre, qui m'ont tant apporté. Qu'ils veillent sur moi pour toujours.

A mes sœurs, Véro et Isa,

Pour votre présence à mes côtés et votre soutien,

Je suis fière d'avoir deux grandes sœurs comme vous,

Merci pour tout mes « sister » et plein de bisous à mon neveu Aubin qui a vu le jour pendant la rédaction de cette thèse.

A Tony,

Pour la patience, les encouragements et le soutien indéfectible que tu m'as apporté au cours de ces dures années d'études et tout au long de ce travail,

Merci d'être là pour moi jour après jour et de rendre ma vie plus belle,

Je t'aime.

A mes amies de toujours, Tatiana et Maria,

Ma Poupoune, nous avons partagé tellement de choses ensemble depuis la maternelle que je te considère comme une sœur, qui m'accompagne avec tendresse et bienveillance,

Maria, même si tu es maintenant bordelaise, la distance ne nous empêche pas de partager toujours autant de fous rires complices,

Je vous remercie toutes les deux pour tous ces bons moments passés ensemble, en espérant qu'ils soient encore très nombreux, mais je n'en doute pas car je sais que notre amitié est éternelle.

A Steph, Valou, Marie, Adeline, Marine et Anaïs,

Pour cette belle amitié que nous avons pu créer grâce à notre passion pour la danse,

Pour tous ces moments partagés ensemble,

Je vous remercie ma « glitter team ».

Enfin, je tiens à remercier tous les copains de fac, et plus particulièrement Sophie.

TABLES DES MATIERES

REMERCIEMENTS	4
TABLES DES MATIERES	7
INTRODUCTION.....	14
<u>PREMIERE PARTIE : LE SYSTEME DIGESTIF</u>	16
1. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE	17
1.1. Vue d'ensemble	17
1.2. Histologie du tube digestif	18
1.2.1. La muqueuse	19
1.2.1.1. L'épithélium	19
1.2.1.2. La <i>lamina propria</i>	19
1.2.1.3. La <i>muscularis mucosae</i>	20
1.2.2. La sous-muqueuse.....	20
1.2.3. La musculuse	20
1.2.4. La séreuse	20
1.3. Système nerveux entérique.....	21
2. L'INTESTIN	22
2.1. L'intestin grêle.....	22
2.1.1. Les plis circulaires.....	22
2.1.2. Les villosités intestinales	22
2.1.3. Les microvillosités	23
2.2. Le gros intestin.....	24
3. SYSTEME IMMUNITAIRE INTESTINAL.....	26
3.1. Rappels sur l'immunité.....	26
3.1.1. Immunité innée.....	26
3.1.2. Immunité adaptative	27
3.2. Système lymphoïde associé à l'intestin.....	28
3.2.1. Compartiment inducteur	28
3.2.2. Compartiment effecteur.....	29
3.3. Les fonctions du système immunitaire intestinal.....	30
3.3.1. Réponses protectrices.....	30
3.3.2. Réponses suppressives	30
<u>DEUXIEME PARTIE : LE MICROBIOTE INTESTINAL</u>	32
1. DEFINITION	33

2. METHODES D'ETUDE	34
2.1. Méthodes traditionnelles	34
2.2. Méthodes moléculaires basées sur l'ADN et l'ARN ribosomiques	35
2.2.1. Méthodes des inventaires moléculaires.....	35
2.2.1.1. Clonage et séquençage d'ADNr 16S	35
2.2.1.2. Electrophorèse sur gel en gradient dénaturant	36
2.2.2. Techniques d'hybridation	36
2.2.2.1. Hybridation en dot-blot	37
2.2.2.2. Hybridation <i>in situ</i>	37
2.2.2.3. Puces à ADN.....	38
2.3. Métagénomique	38
3. ETABLISSEMENT DU MICROBIOTE INTESTINAL CHEZ LE NOUVEAU-NE	40
3.1. Acquisition du microbiote intestinal et cinétique d'implantation.....	40
3.2. Facteurs exogènes intervenant sur la colonisation.....	41
3.2.1. Mode d'accouchement	41
3.2.2. Environnement et conditions d'hygiène	42
3.2.3. Terme de naissance.....	43
3.2.4. Antibiothérapie	43
3.2.5. Mode d'alimentation	44
4. COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINAL DE L'ADULTE	45
4.1. Répartition topographique du microbiote.....	45
4.1.1. Distribution longitudinale	45
4.1.2. Distribution transversale.....	46
4.2. Les différents type de microbiote au sein de l'écosystème intestinal.....	46
4.2.1. Microbiote endogène résident	47
4.2.1.1. Microbiote dominant	47
4.2.1.2. Microbiote sous-dominant.....	49
4.2.2. Microbiote de transit.....	49
4.3. Dynamique du microbiote intestinal.....	49
5. LES PRINCIPALES FONCTIONS DU MICROBIOTE INTESTINAL.....	51
5.1. Activités métaboliques	51
5.1.1. Substrats disponibles pour le microbiote colique	52
5.1.1.1. Substrats exogènes.....	52
5.1.1.2. Substrats endogènes.....	53
5.1.2. Métabolisme des glucides	53
5.1.2.1. Dégradation des polyosides	54
5.1.2.2. Fermentation des glucides.....	55

5.1.3. Métabolisme des gaz	56
5.1.3.1. Méthanogenèse.....	56
5.1.3.2. Sulfato-réduction	57
5.1.3.3. Acétogenèse réductrice.....	57
5.1.4. Métabolisme des protéines.....	57
5.1.4.1. Protéolyse	58
5.1.4.2. Métabolisme des peptides et des acides aminés.....	59
5.1.4.3. Ammoniac	59
5.1.4.4. Amines et polyamines	60
5.1.5. Métabolisme des stérols.....	61
5.1.5.1. Métabolisme du cholestérol	61
5.1.5.2. Métabolisme des acides biliaires	61
5.1.5.3. Métabolisme des hormones stéroïdiennes	62
5.2. Interactions avec la muqueuse intestinale et effet de barrière	63
5.2.1. Des modèles d'étude adaptés : les animaux élevés en isolateurs	63
5.2.2. Effets sur l'anatomie et la physiologie de la muqueuse intestinale.....	63
5.2.3. L'effet de barrière	64
5.3. Effets du microbiote intestinal sur le système immunitaire	65
5.3.1. Au niveau du système immunitaire périphérique	65
5.3.1.1. Régulation de la balance Th1/Th2 de l'immunité innée.....	65
5.3.1.2. Effet régulateur sur l'immunité acquise	66
5.3.2. Au niveau du système immunitaire intestinal.....	66
6. HOMEOSTASIE DU MICROBIOTE INTESTINAL.....	68
6.1. Facteurs influençant la stabilité du microbiote intestinal	68
6.1.1. Facteurs abiotiques.....	68
6.1.1.1. Sécrétions digestives.....	68
6.1.1.2. Motricité intestinale, pH et potentiel redox	69
6.1.1.3. Système immunitaire.....	70
6.1.1.4. Alimentation.....	70
6.1.1.5. Antibiotiques.....	70
6.1.2. Facteurs biotiques.....	71
6.2. Notion de dysbiose	72
<u>TROISIEME PARTIE</u> : LES PROBIOTIQUES	73
1. LE CONCEPT DE PROBIOTIQUES.....	74
1.1. Historique et définition des probiotiques.....	74
1.2. Notions complémentaires.....	76

1.2.1. Prébiotiques	76
1.2.2. Symbiotiques.....	78
2. REGLEMENTATION	79
2.1. Médicaments probiotiques	79
2.2. Aliments probiotiques.....	80
2.2.1. Compléments alimentaires et aliments fonctionnels	81
2.2.2. Allégations	81
2.2.3. Evaluation des probiotiques en utilisation alimentaire.....	83
3. CRITERES DE SELECTION DES SOUCHES PROBIOTIQUES	85
3.1. Critères de sécurité	85
3.1.1. Identification de la souche	85
3.1.2. Innocuité	86
3.1.3. Origine	87
3.2. Critères fonctionnels	87
3.2.1. Survie au cours du transit digestif.....	88
3.2.2. Adhésion aux cellules intestinales et/ou au mucus.....	89
3.2.3. Colonisation	90
3.2.4. Activité antimicrobienne	90
3.2.5. Aptitude à produire des effets bénéfiques sur la santé	91
3.3. Critères technologiques	92
3.3.1. Viabilité et stabilité des microorganismes	92
3.3.2. Conservation.....	93
3.3.3. Propriétés organoleptiques.....	93
4. LES MICROORGANISMES PROBIOTIQUES	94
4.1. Les bactéries lactiques.....	94
4.1.1. Les lactobacilles.....	94
4.1.2. Les coques.....	95
4.1.3. Les bifidobactéries	96
4.2. Les bactéries non lactiques.....	97
4.3. Les levures	97
5. EFFETS BENEFIQUES ET MECANISMES D’ACTION DES PROBIOTIQUES	101
5.1. Effets sur les fonctions intestinales	101
5.1.1. Digestion intestinale	102
5.1.2. Motricité intestinale et transit	102
5.2. Modulation du microbiote intestinal	103
5.2.1. Production de bactériocines	103
5.2.2. Diminution du pH intra-luminal intestinal.....	104

5.2.3. Inhibition compétitive de l'adhésion des pathogènes.....	105
5.2.4. Compétition au niveau de l'utilisation des nutriments	105
5.3. Renforcement de la barrière fonctionnelle épithéliale	105
5.3.1. Stimulation des défensines.....	105
5.3.2. Préservation de l'intégrité de la barrière	106
5.3.3. Production de mucus.....	106
5.4. Immunomodulation	106
5.4.1. Stimulation de l'immunité innée.....	107
5.4.2. Stimulation de l'immunité adaptative	107
6. EFFETS INDESIRABLES POTENTIELS DES PROBIOTIQUES	109
6.1. Infections	109
6.2. Activités métaboliques délétères.....	110
6.3. Immunomodulation excessive.....	111
6.4. Transfert de gènes.....	111

QUATRIEME PARTIE : APPLICATIONS THERAPEUTIQUES DES PROBIOTIQUES DANS DIFFERENTES PATHOLOGIES INTESTINALES 113

1. DIARRHEES.....	114
1.1. Diarrhée aiguë infectieuse	115
1.1.1. Physiopathologie.....	115
1.1.2. Intérêt des probiotiques.....	116
1.1.2.1. Effet curatif	117
1.1.2.2. Effet préventif	118
1.2. Diarrhée du voyageur.....	119
1.2.1. Physiopathologie.....	119
1.2.2. Intérêt des probiotiques.....	120
1.3. Diarrhée associée aux antibiotiques.....	121
1.3.1. Physiopathologie.....	122
1.3.1.1. Diarrhées dites « simples »	122
1.3.1.2. Colite hémorragique post-antibiotique	123
1.3.1.3. Colite pseudomembraneuse.....	124
1.3.2. Intérêt des probiotiques.....	125
1.3.2.1. Effet préventif	125
1.3.2.2. Diminution des rechutes à <i>Clostridium difficile</i>	127
2. SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE	128
2.1. Symptomatologie	128
2.2. Physiopathologie.....	129

2.2.1. Troubles de la motricité digestive	129
2.2.2. Hypersensibilité viscérale.....	130
2.2.3. Activation immunitaire et micro-inflammation de la muqueuse intestinale..	131
2.2.4. Déséquilibre du microbiote intestinal	132
2.3. Traitement.....	133
2.3.1. Moyens thérapeutiques classiques.....	133
2.3.2. Intérêt des probiotiques.....	134
3. MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN	136
3.1. Caractéristiques de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique	136
3.1.1. Maladie de Crohn.....	137
3.1.1.1. Anatomopathologie.....	137
3.1.1.2. Manifestations cliniques	137
3.1.1.3. Biologie	138
3.1.1.4. Complications.....	138
3.1.2. Rectocolite hémorragique	139
3.1.2.1. Anatomopathologie.....	139
3.1.2.2. Manifestations cliniques	140
3.1.2.3. Biologie	140
3.1.2.4. Complications.....	140
3.2. Physiopathologie.....	141
3.2.1. Facteurs environnementaux.....	141
3.2.1.1. Tabagisme	141
3.2.1.2. Appendicectomie.....	142
3.2.2. Prédilection génétique	142
3.2.3. Dysrégulation du système immunitaire muqueux	144
3.2.3.1. Rupture de la tolérance	144
3.2.3.2. Activation des voies de transduction.....	144
3.2.3.3. Cytokines et chimiokines	144
3.2.3.4. Augmentation de l'expression des molécules d'adhésion	145
3.2.3.5. Inhibition des mécanismes d'apoptose	145
3.2.4. Dysbiose du microbiote intestinal	146
3.3. Traitement.....	147
3.3.1. Moyens thérapeutiques de base.....	147
3.3.2. Intérêt des probiotiques.....	148
3.3.2.1. Probiotiques et maladie de Crohn.....	149
3.3.2.2. Probiotiques et rectocolite hémorragique.....	150
3.3.2.3. Probiotiques et pouchite	150

4. CANCER COLORECTAL	152
4.1. Etiologie	152
4.1.1. Facteurs de risque	153
4.1.2. Implication du microbiote dans la cancérogenèse	154
4.1.2.1. Rôle potentiel des métabolites bactériens	154
4.1.2.2. Une bactérie en cause ?	155
4.2. Diagnostic	155
4.2.1. Symptômes	155
4.2.2. Bilan diagnostic	156
4.3. Traitement	158
4.3.1. Prise en charge thérapeutique	158
4.3.1.1. La chirurgie	159
4.3.1.2. La radiothérapie	159
4.3.1.3. La chimiothérapie	159
4.3.1.4. Les thérapies ciblées	160
4.3.2. Intérêt des probiotiques	161
CONCLUSION	163
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	165
TABLE DES ILLUSTRATIONS	178
TABLE DES TABLEAUX	180
SERMENT DE GALIEN	181

INTRODUCTION

Le tube digestif héberge des microorganismes dans tous les compartiments qui le composent, et ceux-ci représentent au total dix à cent fois plus de cellules que n'en contient le corps humain. L'ensemble de ces différents microorganismes constitue le microbiote et l'Homme ne pourrait vivre sans lui. Cet écosystème se caractérise par sa complexité et sa diversité. Ainsi, près de mille espèces différentes composent le microbiote et des techniques nouvelles de biologie moléculaire révèlent de nombreuses espèces non encore isolées par la culture. Les conditions physico-chimiques variant considérablement le long du tube digestif, il existe d'importantes variations qualitatives et quantitatives du microbiote digestif aux différents sites. Le côlon est le segment le plus peuplé, avec des populations microbiennes atteignant 10^{11} bactéries par gramme de contenu.

Il est admis depuis longtemps que le microbiote intestinal exerce de nombreuses fonctions physiologiques essentielles au maintien de la santé de l'hôte. De plus, il joue un rôle prépondérant dans le développement et l'activation du système immunitaire.

La colonisation microbienne du tube digestif débute dès les premiers instants de la vie et le microbiote intestinal devient stable d'un point de vue structurel et fonctionnel vers l'âge de 2 ans. Chaque individu possède un microbiote qui lui est propre et dont la composition est relativement stable dans le temps. Sa perturbation est le dénominateur commun à de nombreuses pathologies, notamment digestives. L'homéostasie du microbiote intestinal est donc primordiale à la santé de l'Homme.

C'est dans ce contexte qu'il y a une vingtaine d'années environ, s'est développé l'idée de moduler de façon positive un microbiote déséquilibré par l'administration de microorganismes vivants sélectionnés : le concept de probiotiques était né !

Ce concept n'est pourtant pas nouveau puisqu'au début du XX^{ème} siècle, le professeur Elie Metchnikoff suggéra que la longévité des Bulgares était due à leur consommation régulière de grandes quantités de lait fermenté, ancêtre du yaourt. Il identifia dans ce lait fermenté deux bactéries, *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus bulgaris*, auxquelles il attribua ces bienfaits de « longue vie ».

Longtemps délaissés faute de preuves rigoureuses quant à leur efficacité, les probiotiques font aujourd'hui l'objet de nombreuses études et les publications à leur sujet se multiplient. Les preuves s'accumulent pour montrer que l'administration de probiotiques peut avoir un rôle thérapeutique préventif ou curatif dans certaines affections intestinales, en favorisant le maintien de l'équilibre du microbiote.

Après quelques rappels sur l'anatomie et la physiologie du système digestif, nous ferons le point sur les connaissances actuelles du microbiote intestinal. Puis, nous définirons précisément le concept de probiotiques et les effets de ceux-ci. Enfin, nous décrirons l'intérêt thérapeutique de l'utilisation des probiotiques au cours de diverses pathologies intestinales associées à une dysbiose du microbiote.

PREMIERE PARTIE : LE SYSTEME

DIGESTIF

1. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE

1.1. Vue d'ensemble

Le système digestif comprend deux groupes d'organes : les organes du tube digestif et les organes digestifs annexes (Figure 1).

Le tube digestif, aussi appelé canal ou tractus alimentaire, est un conduit qui s'étend sans interruption de la bouche à l'anus. Il est constitué de plusieurs organes : la bouche, le pharynx, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle et le gros intestin. Il mesure environ 9 mètres de long en *post-mortem*, mais il est plus court de moitié chez une personne vivante en raison d'un tonus musculaire relativement constant.

Les organes digestifs annexes sont les dents, la langue, les glandes salivaires, le foie, la vésicule biliaire et le pancréas. Les dents contribuent au découpage en morceaux des aliments et la langue facilite la mastication et la déglutition. Les autres organes digestifs annexes ne sont pas en contact direct avec la nourriture. Ils produisent ou emmagasinent des sécrétions qui se déversent dans la lumière du tube digestif par des conduits et qui contribuent à la dégradation chimique des aliments [1].

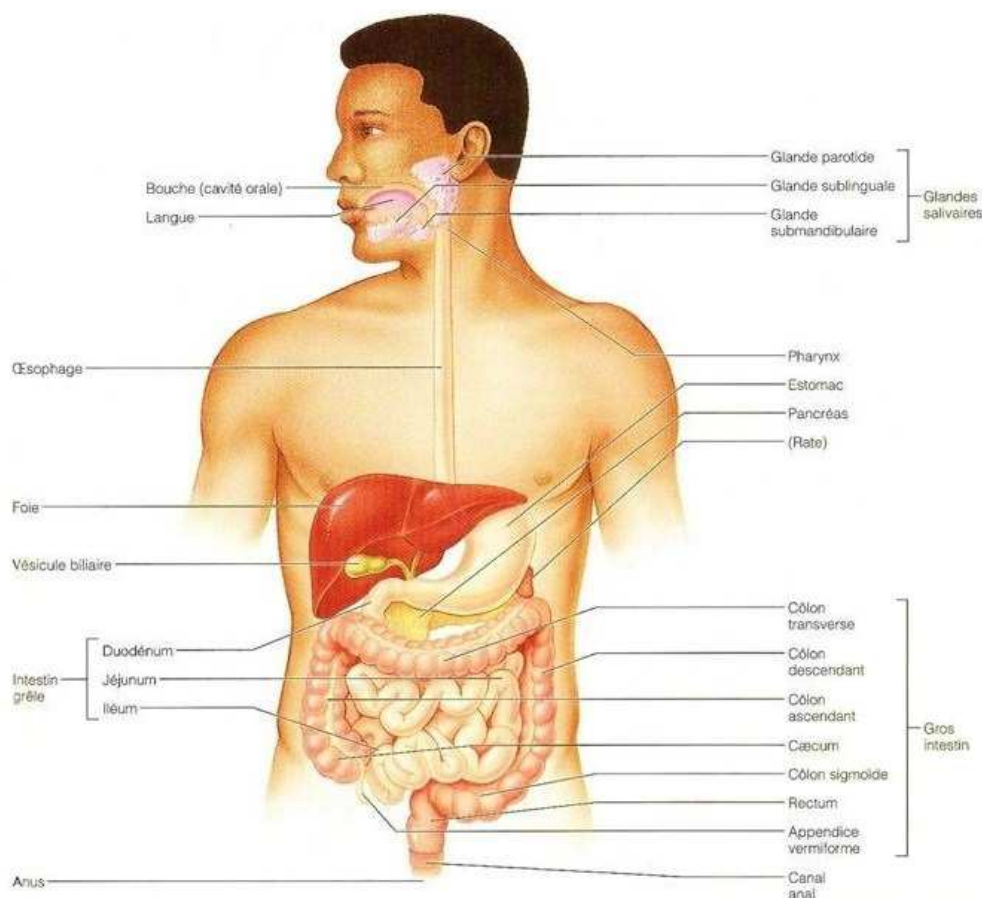


Figure 1 : Les organes du tube digestif et les organes digestifs annexes [2]

Le système digestif accomplit six grandes fonctions [1,2] :

- l'ingestion → ce processus actif et volontaire consiste à introduire les aliments solides et liquides dans la bouche ;
- la sécrétion → chaque jour, les cellules de la paroi du tube digestif et des organes digestifs annexes sécrètent au total environ 7 litres d'eau, d'acides, de tampons et d'enzymes dans la lumière du tractus digestif ;
- le brassage et la propulsion → l'alternance de contractions et de relâchements des muscles lisses de la paroi du tube digestif permet d'une part de mélanger les aliments et les sécrétions, et d'autre part de faire avancer plus ou moins vite le contenu digestif jusqu'à l'anus. Cette propriété de brassage/propulsion du tube digestif est appelée motilité ;
- la digestion → des processus mécaniques et chimiques réduisent les aliments ingérés en petites molécules :
 - durant la digestion mécanique, les dents découpent et broient la nourriture avant qu'elle ne soit avalée ; ensuite, les muscles lisses de l'estomac et de l'intestin grêle la pétrissent et la segmentent ;
 - durant la digestion chimique, les grosses molécules de glucides, de lipides et de protéines des aliments sont fractionnées par hydrolyse enzymatique en molécules plus petites de nutriments absorbables ;
- l'absorption → les produits de la digestion ainsi que l'eau, les vitamines et les électrolytes pénètrent dans les cellules épithéliales du tube digestif, puis passent dans le sang ou la lymphe pour être acheminés à toutes les cellules de l'organisme ;
- la défécation → ce processus permet d'évacuer par l'anus sous forme de fèces les substances non digestibles ou non digérées.

1.2. Histologie du tube digestif

De la partie inférieure de l'œsophage jusqu'au canal anal, la paroi du tube digestif présente une structure similaire, avec toutefois des particularités selon les organes en raison de leurs fonctions spécifiques [1]. Cette structure générale est composée de quatre couches tissulaires qui sont, de la lumière vers l'extérieur du tube digestif : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse (Figure 2) [3].

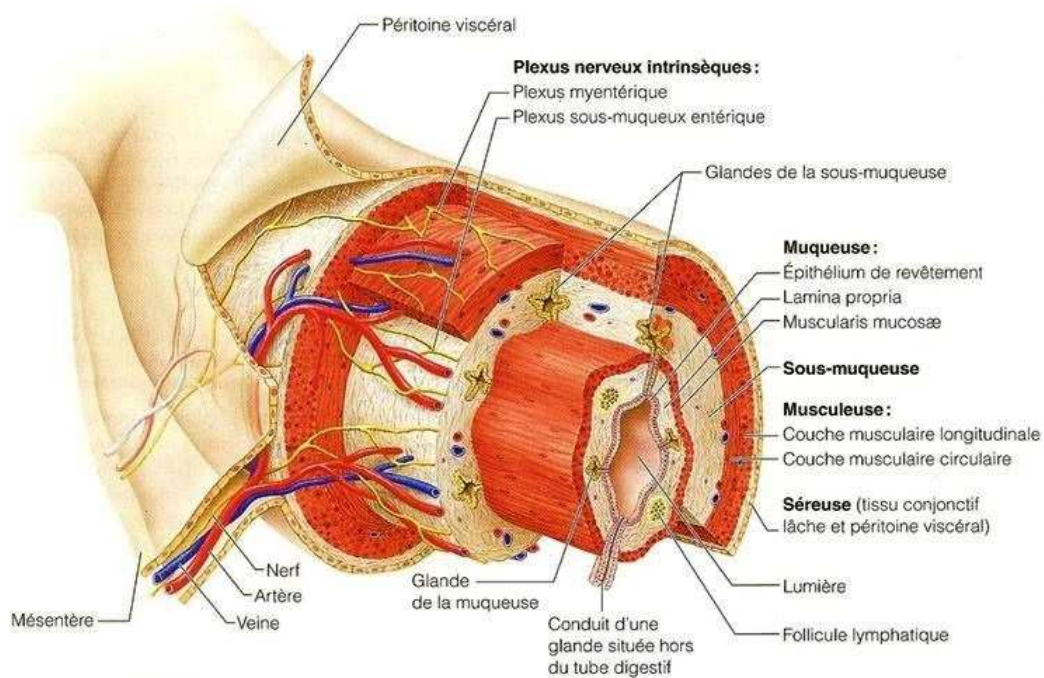


Figure 2 : Les couches tissulaires du tube digestif [4]

1.2.1. La muqueuse

La tunique muqueuse couvre toute la surface interne du tube digestif. Elle est formée de trois couches : l'épithélium, la *lamina propria* et la *muscularis mucosae*.

1.2.1.1. L'épithélium

L'épithélium de l'œsophage et du canal anal est principalement de type stratifié pavimenteux non kératinisé et joue un rôle protecteur. Un épithélium simple prismatique tapisse l'estomac et les intestins, et assure des fonctions de sécrétion et d'absorption.

Des cellules caliciformes sécrètent du mucus composé de mucines, qui protège et lubrifie la muqueuse. D'autres cellules épithéliales exocrines sécrètent des sucs digestifs. On trouve également plusieurs types de cellules endocrines, appelées collectivement cellules entéroendocrines, qui sécrètent des hormones dans la circulation sanguine. Les cellules épithéliales du tube digestif se renouvellent rapidement (tous les cinq à sept jours) [2].

1.2.1.2. La *lamina propria*

La *lamina propria*, ou chorion, est composée de tissu conjonctif lâche aréolaire. Elle contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques, par lesquels les nutriments absorbés dans le tube digestif atteignent les autres tissus du corps. Cette couche possède également des cellules du tissu lymphoïde associé aux muqueuses, les MALT (Mucosa-

Associated Lymphoid Tissue). Ces follicules lymphatiques contribuent à la défense de l'organisme contre les agents pathogènes.

1.2.1.3. La *muscularis mucosae*

La *muscularis mucosae* est une mince couche de muscle lisse qui produit les mouvements locaux de la muqueuse. Elle forme de nombreux petits replis, en particulier au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle, augmentant ainsi la surface de contact avec le contenu digestif [2].

1.2.2. La sous-muqueuse

Il s'agit d'une couche épaisse de tissu conjonctif responsable de la distensibilité et de l'élasticité du tube digestif. Elle compte de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques qui reçoivent les molécules d'aliments absorbés. Elle peut également contenir des glandes sécrétrices et du tissu lymphatique.

La sous-muqueuse contient aussi un vaste réseau de neurones, le plexus sous-muqueux entérique, qui régit principalement les sécrétions des organes du tube digestif [3].

1.2.3. La musculeuse

C'est le principal contingent musculaire du tube digestif. La musculeuse est composée de deux couches de tissu musculaire lisse : une couche interne circulaire et une couche externe longitudinale. La contraction des fibres circulaires de la couche interne réduit localement le diamètre de la lumière du tube digestif, et celle des fibres longitudinales de la couche externe raccourcit la longueur du tractus alimentaire. Conjointement, l'activité de ces deux couches musculaires produit la segmentation et le péristaltisme du contenu digestif [5].

Entre les deux couches de la musculeuse, un réseau de fibres nerveuses, le plexus myentérique, régit principalement la motilité du tube digestif [1].

1.2.4. La séreuse

Il s'agit de la couche la plus externe des organes intra-péritonéaux. Egalement nommée péritoine viscéral, elle a un rôle protecteur. Elle se compose de tissu conjonctif lâche aréolaire recouvert de mésothélium, une couche unique de cellules épithéliales squameuses [2].

1.3. Système nerveux entérique

Le tube digestif est régi par un réseau intrinsèque de nerfs, appelé le système nerveux entérique (SNE), et par un réseau extrinsèque de nerfs qui font partie du système nerveux autonome (SNA). Les voies réflexes gastro-intestinales régissent l'activité du tube digestif : en réponse aux différents stimuli, ils activent ou inhibent les effecteurs (glandes et muscles lisses), modifiant ainsi les sécrétions et la motilité du tube digestif.

Le SNE comprend environ cent millions de neurones qui vont de l'œsophage jusqu'à l'anus, soit autant que la moelle épinière. Il donne au tube digestif la possibilité de régler dans une large mesure son propre fonctionnement et constitue en quelque sorte le « cerveau de l'intestin ». Les neurones du SNE sont regroupés en deux plexus cités précédemment : le plexus myentérique (ou plexus d'Auerbach) et le plexus sous-muqueux entérique (ou plexus de Meissner) (Figure 2). Ces plexus sont formés de neurones sensitifs, d'interneurones et de neurones moteurs [1,5].

Le SNE est relié au système nerveux central par des neurofibres viscérales afférentes et par des branches sympathiques et parasympathiques du SNA qui forment des synapses avec les neurones des plexus intrinsèques. De façon générale, la stimulation des neurones parasympathiques qui desservent le tube digestif entraîne une élévation de l'activité des neurones du SNE, et donc une augmentation des sécrétions et de la motilité. A l'inverse, l'action du système sympathique tend à inhiber l'activité digestive [4].

2. L'INTESTIN

2.1. L'intestin grêle

L'intestin grêle commence au sphincter pylorique de l'estomac, serpente dans la partie centrale et inférieure de la cavité abdominale et débouche dans le gros intestin *via* la valve iléo-caecale. Il mesure en moyenne 2,5 centimètres de diamètre et environ 3 mètres de long chez une personne vivante (environ 6 mètres après la mort à cause de la perte du tonus musculaire). Il comprend trois segments : le duodénum, le jéjunum et l'iléum.

C'est dans l'intestin grêle qu'a lieu quasiment la totalité de la digestion et de l'absorption. Sa structure est d'ailleurs particulièrement bien adaptée à ces fonctions. En effet, certaines particularités structurales propres à cet organe favorisent ces processus. Il s'agit des plis circulaires, des villosités intestinales et des microvillosités (Figure 3). Ces modifications structurales, qui accroissent la surface de l'intestin grêle jusqu'à une valeur totale de 400 m², se raréfient à mesure que l'on approche du gros intestin [4].

2.1.1. Les plis circulaires

Les plis circulaires, ou valvules conniventes, sont des replis profonds et permanents de la muqueuse et de la sous-muqueuse. Hauts d'environ un centimètre, ils augmentent la surface de la paroi et forcent le chyme (substance semi-liquide résultant de la digestion de la nourriture par l'estomac) à se déplacer en spirale dans la lumière de l'intestin grêle plutôt qu'en ligne droite. Ce phénomène a pour effet de ralentir le mouvement du chyme et de permettre l'absorption complète des nutriments [2].

2.1.2. Les villosités intestinales

Les villosités intestinales sont des saillies digitiformes de la muqueuse, d'une hauteur d'environ un millimètre, dont l'abondance confère à la paroi interne de l'intestin grêle un aspect duveteux. Chaque villosité se compose de chorion recouvert d'épithélium. Dans le tissu conjonctif du chorion sont enchâssés une artériole, une veinule, un réseau de capillaires sanguins et un capillaire lymphatique élargi appelé vaisseau chylifère [1].

An niveau de ces villosités, l'épithélium de la muqueuse de l'intestin grêle contient de nombreux types de cellules, liées entre elles par des jonctions serrées. On trouve en majorité des cellules absorbantes, ou entérocytes, qui digèrent et absorbent les nutriments

contenus dans le chyme. Ensuite, ces nutriments diffusent dans le liquide interstitiel du tissu conjonctif de la villosité puis traversent la paroi d'un capillaire sanguin ou d'un vaisseau chylifère. De nombreuses cellules mucosécrétantes caliciformes sont également présentes. Entre les villosités, la muqueuse est parsemée de nombreuses invaginations tapissées d'épithélium glandulaire dont les cellules forment les glandes intestinales, ou cryptes de Lieberkühn [6]. Ces glandes exocrines sécrètent quotidiennement environ 1,5 litre de suc intestinal, mélange aqueux de mucus favorisant l'absorption des nutriments du chyme dans l'intestin grêle. Les glandes intestinales contiennent aussi des cellules à granules acidophiles, ou cellules de Paneth, qui sécrètent le lysozyme (enzyme bactéricide) et sont capables de phagocytose. Enfin, on rencontre également des cellules entéroendocrines qui libèrent des hormones ayant un rôle dans la digestion [5].

2.1.3. Les microvillosités

Formant collectivement la bordure en brosse, les microvillosités sont de minuscules saillies cylindriques d'un micromètre de long, constituées par la membrane apicale des cellules absorbantes de la muqueuse. On en compte environ trois mille par cellule. Comme ces structures augmentent considérablement la surface de la membrane plasmique, elles permettent aux nutriments digérés de diffuser plus rapidement dans les cellules absorbantes. La bordure en brosse contient en outre plusieurs enzymes digestives. Ainsi, la digestion enzymatique s'effectue en partie à la surface des cellules absorbantes. Quand ces dernières desquament et passent dans la lumière de l'intestin grêle, elles se désagrègent et libèrent les enzymes qui contribuent à la digestion des nutriments dans le chyme [1].

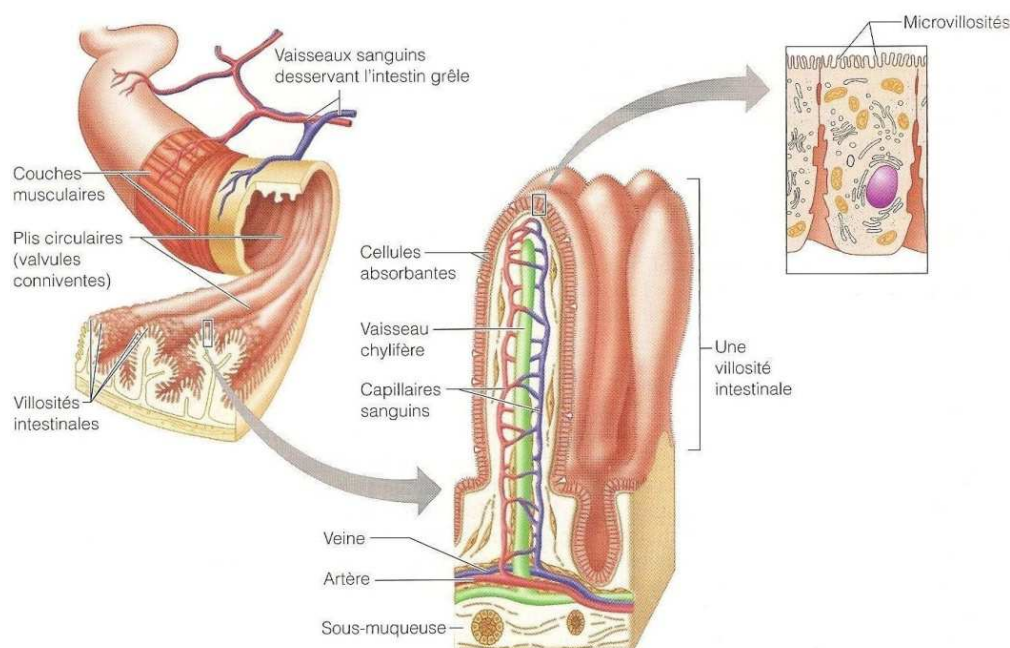


Figure 3 : Les modifications structurales de la paroi de l'intestin grêle [4]

2.2. Le gros intestin

Le gros intestin, communément appelé côlon, constitue la partie terminale du tube digestif. Il entoure l'intestin grêle sur trois cotés et s'étend de la valve iléo-caecale jusqu'à l'anus. Il mesure environ 1,5 mètre de long et son diamètre est d'environ 6,5 centimètres.

Ses principales fonctions consistent à achever l'absorption, à produire certaines vitamines, à former les fèces et à les expulser du corps par la défécation.

Sur le plan structural, le gros intestin comprend les segments suivants (Figure 4) [1,4] :

- le caecum, petite poche située au-dessous de la valve iléo-caecale ;
- l'appendice vermiforme, fin prolongement du caecum contenant des amas de tissu lymphatique et dont la forme entortillée en fait un endroit propice aux infections bactériennes ;
- le côlon proprement dit, qui forme la plus grande partie du gros intestin et qui comprend plusieurs portions distinctes :
 - le côlon ascendant, qui monte du côté droit de l'abdomen ;
 - le côlon transverse, qui traverse l'abdomen horizontalement ;
 - le côlon descendant, qui descend le long du côté gauche ;
 - le côlon sigmoïde, qui arrive dans le bassin ;
- le rectum ;
- le canal anal, segment terminal qui s'ouvre sur l'extérieur par l'anus.

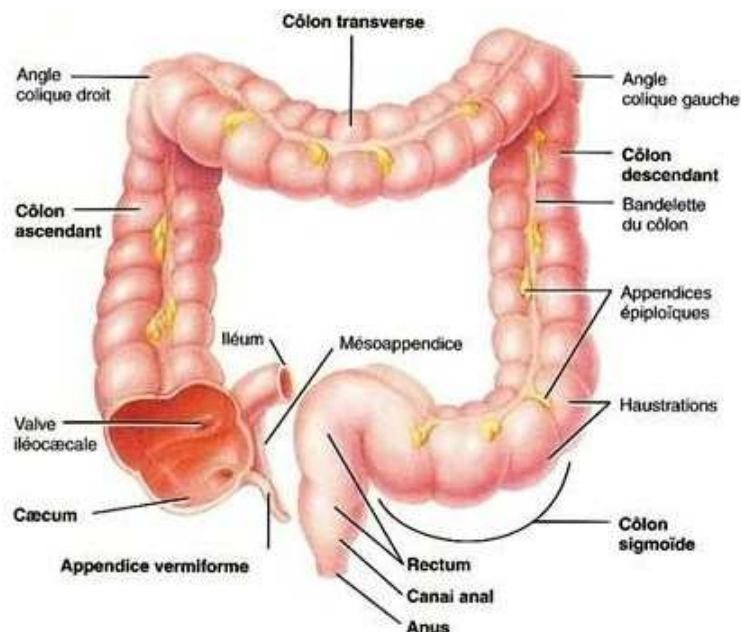


Figure 4 : Vue antérieure du gros intestin [1]

L'épithélium de la muqueuse du gros intestin contient des cellules absorbantes hérissées de microvillosités, et des cellules caliciformes sécrétrices de mucus alcalin dont le rôle est de protéger la muqueuse et la lubrifier pour faciliter le passage des fèces.

A l'exception de sa portion terminale, la couche longitudinale de la musculature est réduite à trois bandes de muscles lisses appelées bandelettes du côlon. Leurs contractions toniques froncent la paroi du gros intestin pour former les haustrations (Figure 4).

Une autre particularité qui caractérise le gros intestin est la présence d'appendices épiploïques (Figure 4). Ce sont des petits sacs de péritoine viscéral remplis de graisse, fixés aux bandelettes du côlon [2].

3. SYSTEME IMMUNITAIRE INTESTINAL

Au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle et du côlon, on retrouve 60 à 70 % du nombre total de cellules immunitaires de l'organisme [7].

Quotidiennement, la muqueuse intestinale est exposée à une masse antigénique colossale d'origines virale, bactérienne, parasitaire ou alimentaire, susceptible d'induire des réactions inflammatoires, infectieuses ou allergiques. Sa première ligne de défense est constituée des moyens non immunologiques tels que le péristaltisme intestinal, les sécrétions digestives (enzymes et mucus), le renouvellement rapide de l'épithélium. Cette première ligne de protection est complétée par un système immunitaire complexe [6].

3.1. Rappels sur l'immunité

3.1.1. Immunité innée

Les défenses immunitaires innées ont une action immédiate et sont non spécifiques de l'agent pathogène. Elles mettent en jeu des monocytes/macrophages, des cellules dendritiques (CD), des cellules « natural killer » (NK) et des polynucléaires neutrophiles, présents dans la muqueuse intestinale. L'activation de l'immunité innée constitue la réponse inflammatoire [4].

Les macrophages et les CD sont capables, grâce à des récepteurs exprimés à leur surface, notamment les TLR (Toll-like receptors), de reconnaître des motifs bactériens hautement conservés, les PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns), des microorganismes pathogènes. La liaison de ces récepteurs avec les antigènes pathogènes entraîne l'activation du facteur nucléaire κ B (NF- κ B), déclenchant alors les réactions suivantes [8] :

- induction de l'activité phagocytaire des CD et surtout des macrophages ;
- sécrétion de substances anti-microbiennes (monoxyde d'azote, défensines) ;
- production de chimiokines dont l'interleukine 8 (IL-8), et de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α), l'IL-1 ou l'IL-6 ;
- sécrétion, par les cellules NK, d'interféron γ (IFN- γ) ayant des effets antiviraux et antitumoraux et empêchant la prolifération des pathogènes dans les cellules qui n'ont pas été infectées.

Toutes ces réactions permettent le plus souvent une élimination rapide des microorganismes pathogènes. Cependant, il se peut que les cellules de l'immunité innée ne parviennent pas à elles-seules à détruire les agents pathogènes, et l'immunité adaptative entre alors en jeu.

3.1.2. Immunité adaptative

Le système immunitaire adaptatif (ou acquis) est un système de défense spécifique de l'antigène (Ag) mettant en jeu des réponses immunes humorales et cellulaires. Sa mobilisation lors d'un premier contact avec un Ag nécessite quatre à sept jours, mais les réactions mises en place possèdent une mémoire immunologique, garantissant une protection durable et rapide lors d'un nouveau contact avec le même Ag. L'immunité innée joue un rôle clé dans l'immunité adaptative par la présentation de l'Ag aux lymphocytes T et par la synthèse de certaines cytokines capables de moduler et orienter les réponses immunes.

Les principaux types de cellules de l'immunité adaptative sont les cellules présentatrices d'Ag (CPA), les lymphocytes B producteurs d'anticorps (les immunoglobulines) et responsables de l'immunité humorale, et les lymphocytes T chargés des réactions immunitaires à médiation cellulaire. Il existe deux populations principales de lymphocytes T effecteurs : les lymphocytes de phénotype CD4+ qui sont surtout des lymphocytes T helper (Th), et ceux de phénotype CD8+ dont la plupart sont cytotoxiques.

Après activation par les CPA, les lymphocytes Th agissent *via* la production de cytokines sur la synthèse d'anticorps par les lymphocytes B et stimulent la production d'autres lymphocytes T. Plusieurs populations de lymphocytes Th diffèrent par le profil de cytokines émises:

- les lymphocytes Th de type 1 (Th1) sécrètent essentiellement de l'IFN- γ , de l'IL-2 et du TNF- α , favorisent la différenciation des lymphocytes T cytotoxiques et provoquent une faible synthèse d'anticorps par les lymphocytes B ;
- les lymphocytes Th de type 2 (Th2), au contraire, sécrètent des cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13) et permettent une production importante par les lymphocytes B d'anticorps notamment ceux impliqués dans l'allergie.

L'activation de l'une de ces populations inhibe celle de l'autre. Le passage de la cellule précurseur Th0 à Th1 ou Th2 dépend des facteurs environnementaux vis-à-vis desquels les cellules de l'immunité innée (macrophages, CD et cellules NK) jouent un rôle fondamental par la synthèse de cytokines, dont l'IL-12 et l'IFN- γ , qui agissent sur l'orientation

préférentielle vers un profil Th1. Cette balance Th1/Th2 permet une réponse immune adaptée à chaque type d'Ag [8] .

3.2. Système lymphoïde associé à l'intestin

Le tube digestif est l'organe lymphoïde le plus important de l'organisme. Ce système lymphoïde associé à l'intestin, nommé GALT (Gut Associated Lymphoïd Tissue), est présent essentiellement au niveau de l'intestin grêle et du côlon. Il est organisé en deux compartiments fonctionnels, un inducteur et un effecteur de la réponse immunitaire intestinale, reliés par les voies hémolymphatiques (Figure 5).

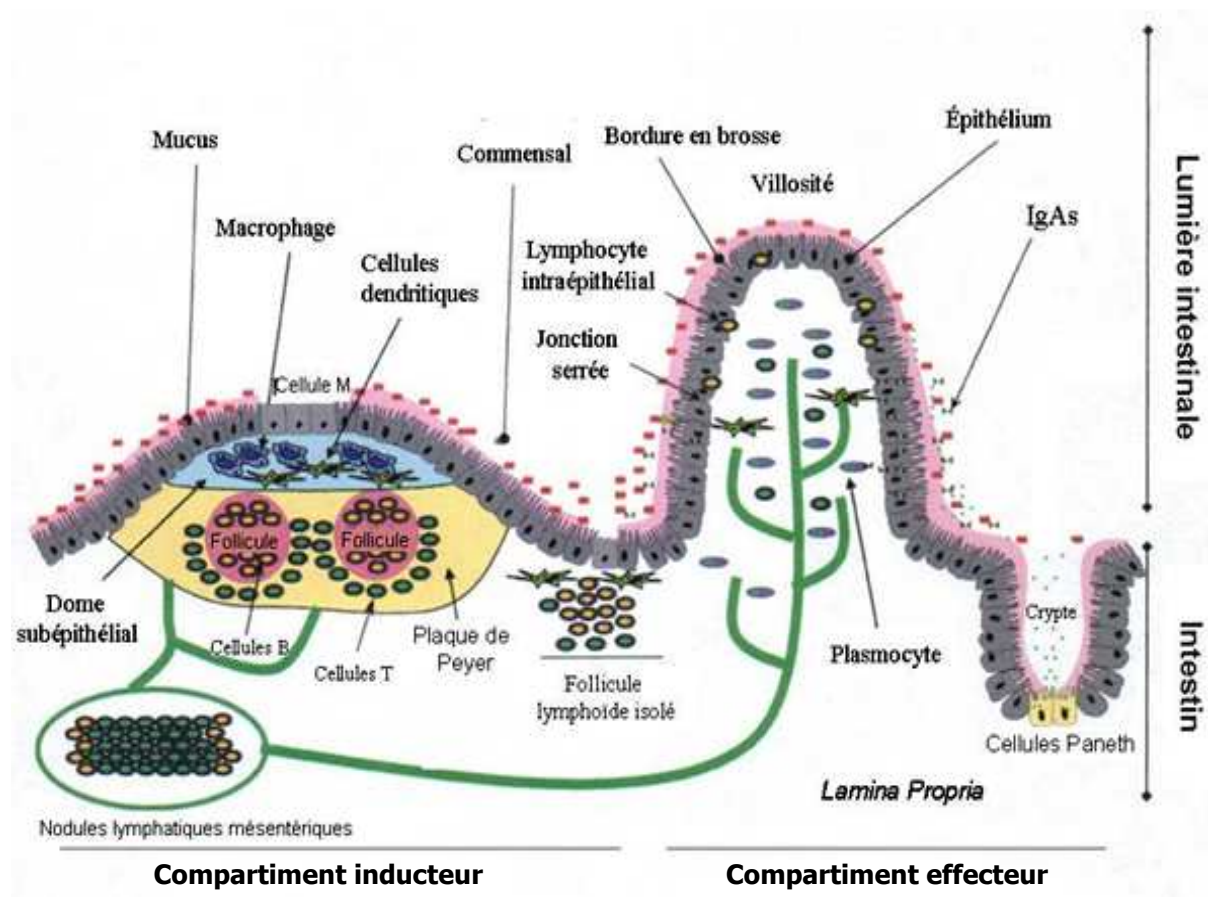


Figure 5 : Représentation schématique du système lymphoïde associé à l'intestin [9]

3.2.1. Compartiment inducteur

Ce premier compartiment représente le site privilégié pour l'initiation des réponses immunes intestinales. Il comprend les plaques de Peyer et les ganglions mésentériques, l'ensemble formant les formations lymphoïdes organisées.

Les plaques de Peyer sont des follicules lymphatiques agrégés, situés entre la muqueuse et la sous-muqueuse de l'intestin grêle et du côlon. Ces follicules sont surmontés par la région du dôme, riche en CPA, en lymphocytes B et T et en macrophages. Le dôme, qui fait directement saillie dans la lumière intestinale, est recouvert de cellules épithéliales dépourvues de membrane basale et de microvillosités, les cellules M. Celles-ci permettent l'entrée sélective de nombreux Ag et leur transport actif au contact des CPA, qui sensibilisent alors *in situ* les lymphocytes B et T immatures. Ces cellules activées spécifiquement par l'Ag quittent ensuite les plaques de Peyer par le réseau lymphatique sous-séreux pour gagner les ganglions mésentériques, puis rejoignent la circulation générale par le canal thoracique, jusque dans la muqueuse intestinale : c'est le cycle hémolymphatique. Une fois revenus dans l'intestin, les lymphoblastes B sensibilisés se différencient en plasmocytes essentiellement producteurs d'Ig de type A (IgA), qui, par leur sécrétion, assurent les défenses immunitaires locales. Les plasmocytes sécrètent aussi, mais en moindre proportion, des IgM, des IgG et des IgE [10,11].

3.2.2. Compartiment effecteur

Le second compartiment, effecteur, est formé par les lymphocytes T matures et les plasmocytes.

Les plasmocytes à IgA, présents dans la *lamina propria*, produisent des IgA monomériques, qui sont transformées en IgA dimériques par un polypeptide de jonction (chaîne J) également produit par les plasmocytes. Ces dernières fixent la pièce sécrétoire exprimée par les cellules épithéliales de la muqueuse, ce qui leur permet d'être libérées sous forme d'IgA sécrétoires (IgAs) dans la lumière intestinale. Les effets protecteurs des IgAs peuvent être complétés par les IgG et les IgE qui diffusent passivement à travers les espaces intercellulaires, et surtout par les IgM qui sont transportées dans la lumière par le même mécanisme que les IgAs [11].

Les lymphocytes T de la muqueuse, définis par la présence sur leur membrane du complexe de reconnaissance des antigènes CD3-récepteur, ont un rôle-clé dans la défense contre les infections. Ils se répartissent à la fois dans la *lamina propria* et l'épithélium.

Les lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) sont logés entre les cellules épithéliales de la muqueuse intestinale. Leur nombre décroît progressivement du duodénum jusqu'au côlon. Environ 70 % des LIE sont CD8+ et sont capables d'exercer une activité cytotoxique. Certains LIE peuvent synthétiser de nombreuses cytokines aux activités pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires, ainsi que certaines chimiokines qui favorisent le recrutement de

nouveaux LIE. Enfin, la présence de récepteurs NK sur une large proportion des LIE leur confère une activité de cellules NK [10].

Les lymphocytes T de la *lamina propria* sont des lymphocytes T conventionnels provenant en grande partie de la recirculation de lymphocytes sensibilisés par un Ag au niveau des plaques de Peyer. La majorité ont un phénotype CD4+ et synthétisent des cytokines qui participent à la réponse locale contre les pathogènes. En plus faible proportion, on trouve des lymphocytes T CD8+ directement disponibles, possédant une mémoire immunologique spécifique et doués d'une fonction cytolytique [6].

3.3. Les fonctions du système immunitaire intestinal

Le système immunitaire intestinal (SII), dont les fonctions peuvent sembler contradictoires, joue un rôle très important dans le maintien de l'homéostasie.

3.3.1. Réponses protectrices

La première fonction du SII est d'élaborer des réponses protectrices cellulaire et humorale envers les virus, bactéries ou parasites entéro-pathogènes [12].

La réponse humorale est réalisée essentiellement grâce aux anticorps IgAs sécrétés dans la lumière intestinale, qui bloquent l'adhésion des microorganismes pathogènes à l'épithélium intestinal, empêchent la multiplication virale dans l'entérocyte et neutralisent les entérotoxines.

La réponse cellulaire, quant à elle, fait appel aux LIE qui permettent de maintenir l'intégrité de l'épithélium intestinal en détruisant les entérocytes infectés ou anormaux.

3.3.2. Réponses suppressives

Parallèlement à cette fonction protectrice, le SII doit empêcher l'induction de réponses immunes, envers les composants des aliments notamment, par l'élaboration de réponses suppressives. L'une de ces réponses est la tolérance orale, qui joue un rôle clé dans l'homéostasie intestinale. Elle se définit par le fait que l'ingestion répétée d'une protéine conduit à la suppression des réponses immunes cellulaires et humorales spécifiques de la protéine ingérée, au niveau intestinal et périphérique, en cas de ré-exposition à celle-ci.

L'induction d'une tolérance orale dépend de la nature de l'Ag et de la dose administrée, mais les mécanismes d'action ne sont pas complètement élucidés. Ils impliqueraient principalement une présentation particulière de l'Ag par les CPA conduisant à une non-activation des lymphocytes T (anergie clonale) et une sécrétion préférentielle de certaines cytokines, l'IL-10 en particulier, par les CD intestinales en réponse au stimulus antigénique. Cet environnement cytokinique anti-inflammatoire et suppresseur empêcherait alors l'activation des lymphocytes T classiques [7].

La tolérance orale s'établit de façon variable selon les individus en fonction du terrain génétique, de l'âge et de l'état immunitaire. Elle est particulièrement importante chez le nouveau-né qui doit, le plus rapidement possible, empêcher le développement de réponses immunes inopportunes contre les protéines alimentaires nouvellement rencontrées dans le régime. Lorsqu'elle est défectueuse, des pathologies inflammatoires apparaissent, en particulier les hypersensibilités alimentaires [13].

DEUXIEME PARTIE : LE
MICROBIOTE INTESTINAL

1. DEFINITION

Le microbiote intestinal, appelé anciennement flore intestinale, se définit comme l'ensemble des microorganismes présents dans l'écosystème digestif et assurant des relations symbiotiques avec l'hôte.

Le tube digestif de l'Homme héberge des bactéries, des virus et des *Archaeae*. Parmi toute cette communauté microbienne, les bactéries forment le groupe le plus largement représenté. On peut donc considérer que le microbiote intestinal correspond à l'ensemble des bactéries qui colonisent notre tractus digestif [14].

Le microbiote intestinal humain est souvent reconnu comme un organe à part entière. Il compte environ 10^{14} bactéries, soit dix à cent fois plus que le nombre de cellules constituant l'organisme. Ces bactéries essentiellement anaérobies strictes appartiennent à plus de mille espèces différentes. L'ensemble du patrimoine génétique de cette population microbienne, appelé le métagénome, contient au moins cent cinquante fois plus de gènes que le génome humain. Il s'agit donc d'une biomasse considérable qui constitue un poids de un à deux kilogrammes et dont les activités sont multiples.

Le microbiote intestinal se met en place dès la naissance et s'acquiert pendant les deux premières années de vie. Chaque individu héberge une diversité d'espèces qui lui est propre et qui, à l'âge adulte, est relativement stable dans le temps. Les espèces observées ont le plus souvent une spécificité humaine et sont associées à l'environnement digestif de façon quasiment exclusive, ce qui indique des phénomènes de coévolution avec l'hôte [15]. Les interactions mutuellement bénéfiques entre les aliments, l'hôte et le microbiote participent à l'homéostasie de l'écosystème digestif. Toute rupture de cet équilibre (dysbiose) est susceptible de perturber le fonctionnement de l'écosystème et d'être à l'origine d'un état pathologique, en particulier au niveau intestinal.

Bien que le tube digestif abrite des microorganismes dans tous les compartiments qui le composent, ce n'est qu'au niveau de l'intestin grêle et surtout dans le gros intestin que les populations microbiennes sont très denses, où des taux atteignant 10^{11} bactéries par gramme de contenu sont retrouvés.

2. METHODES D'ETUDE

Notre compréhension du microbiote intestinal a évolué de façon croissante, accompagnant l'amélioration des méthodes d'étude. Cependant, les connaissances actuelles sont encore incomplètes.

Pour des raisons évidentes de simplicité de prélèvements, le microbiote intestinal humain n'a longtemps été appréhendé qu'à travers l'étude des selles ; les bactéries représentant d'ailleurs près de 60 % du poids sec fécal. Mais des dispositifs de prélèvement ont été mis au point pour permettre d'accéder facilement aux différents compartiments du tube digestif [13]. Cependant, les échantillons fécaux restent largement étudiés et sont considérés comme représentatifs du microbiote intestinal, tout du moins colique.

2.1. Méthodes traditionnelles

Basée sur des observations au microscope, la recherche sur la communauté bactérienne intestinale a été initiée à la fin du XIX^{ème} siècle. Des développements successifs ont permis une amélioration des méthodes aboutissant progressivement à la possibilité de mettre en culture *in vitro* et d'isoler les microorganismes du microbiote intestinal.

Ce n'est que dans les années 1970, grâce aux travaux de Hungate et de Freter, que l'anaérobiose est maîtrisée. À partir d'échantillons de selles, la culture sur boîtes de pétri en absence d'oxygène a été appliquée pour la première fois par Moore et Holdeman pour la caractérisation du microbiote intestinal humain [16]. Dès lors, plusieurs études de culture sur milieux spécifiques simulant l'écosystème digestif humain ont été effectuées sur un grand nombre d'échantillons fécaux.

Cependant, les limites de ces méthodes sont nombreuses. La culture anaérobie des microorganismes est longue et laborieuse. De plus, seuls les microorganismes pour lesquels la niche écologique peut être reproduite en laboratoire ont pu être isolés et identifiés. Toutes les espèces dépendantes d'interrelations étroites avec des partenaires ou exigeant des apports nutritionnels difficiles à satisfaire *in vitro* ont échappé à la culture et à l'identification. Les milieux de culture n'étant pas suffisamment spécifiques, le maintien d'un microbiote qualitativement et quantitativement représentatif de celui *in vivo* est difficile. Les microbiologistes ont donc sous-estimé fortement la diversité des communautés microbiennes [17,18].

Si les méthodes de culture ont permis de répertorier de nombreuses espèces microbiennes et d'avoir une vue d'ensemble du microbiote intestinal, 70 à 80 % de la

biomasse microbienne fécale ne sont pas cultivables en conditions classiques d'anaérobiose [19]. L'utilisation d'approches moléculaires indépendantes de la culture anaérobie ont été mises au point, ce qui a ouvert de nouvelles perspectives sur la détection et l'identification des microorganismes commensaux du tube digestif.

2.2. Méthodes moléculaires basées sur l'ADN et l'ARN

ribosomiques

A la fin des années 1980, le développement de plusieurs méthodes basées sur l'analyse moléculaire de la petite sous-unité 16S des ADN et ARN ribosomiques (ADNr 16S et ARNr 16S) a conduit au bouleversement des connaissances sur l'écosystème intestinal humain [20]. Cependant, ces méthodes moléculaires ne remplacent pas l'approche classique basée sur la culture anaérobie pour la description formelle et la caractérisation métabolique d'espèces nouvelles.

L'ARNr 16S et son gène correspondant sont des molécules ubiquitaires, non sujettes à des transferts latéraux de matériels génétiques entre microorganismes et présentant une structure primaire en mosaïque composée de régions conservées et de régions hypervariables [21].

Il existe différentes stratégies d'analyses moléculaires du microbiote basées sur l'étude des séquences d'ADN et d'ARN ribosomiques. On distingue principalement les méthodes des inventaires moléculaires et les techniques d'hybridation.

2.2.1. Méthodes des inventaires moléculaires

L'analyse comparée de séquences d'ADNr 16S permet d'identifier le degré de parenté et de représenter sous forme graphique (arbres ou dendogrammes) les relations évolutives naturelles qui existent entre des microorganismes : c'est le principe de l'analyse phylogénétique.

2.2.1.1. Clonage et séquençage d'ADNr 16S

Le principe de l'analyse phylogénétique appliqué à des ADN ribosomiques 16S obtenus par PCR (Polymerase Chain Reaction) à partir d'ADN d'un échantillon fécal humain, a permis après clonage d'inventorier de nombreuses espèces du microbiote. Il a été retenu

comme critère d'appartenance à la même espèce moléculaire un degré de similarité de séquence d'ADNr 16S supérieur à 98 %. Cette stratégie d'inventaire moléculaire a apporté une richesse d'informations sur la diversité des espèces du microbiote intestinal et a permis la constitution d'une base de données de séquences [13].

La méthode de clonage-séquençage (méthode de Sanger) présente cependant des limites méthodologiques, liées essentiellement aux biais possibles d'extraction et d'amplification. Par ailleurs, cette méthode est peu sensible et ne s'applique qu'aux espèces présentes à des niveaux de population d'au moins 10^6 bactéries par gramme [22]. De plus, la réalisation d'un inventaire représente un investissement lourd et cette stratégie n'est pas applicable à un grand nombre d'échantillons dans un contexte dynamique ou comparatif. Cette méthode est donc aujourd'hui délaissée au profit de techniques de séquençage haut débit, appelées NGS (Next-Generation Sequencing), qui permettent de séquencer des centaines de milliers de fragments d'ADNr 16S en s'affranchissant des étapes de clonage.

2.2.1.2. Electrophorèse sur gel en gradient dénaturant

Cette méthode de séparation électrophorétique, appelée DGGE (Denaturing Gradient Gel Electrophoresis) a été appliquée à l'analyse dynamique (dans le temps ou entre sujets) du microbiote intestinal. Dans le principe, cette technique permet, à partir d'un échantillon digestif, la séparation dans un gel dénaturant de fragments d'ADNr 16S sur la base de leur dynamique de dénaturation que détermine leur composition en nucléotides [23]. Plus le fragment est riche en bases G et C, plus sa dénaturation sera tardive et son parcours dans le gel long. Le résultat obtenu est un profil électrophorétique pour lequel chaque bande correspond à une espèce ou un groupe d'espèces taxonomiquement proches ou non [24]. Cette technique est tout à fait applicable à un grand nombre d'échantillons.

Les bandes peuvent ensuite être excisées du gel. Leur réamplification par PCR suivie d'un séquençage permet d'identifier et de positionner phylogénétiquement l'espèce correspondante. Cette technique fournit donc une « carte d'identité » génétique unique pour chaque microorganisme entrant dans la composition de l'écosystème digestif humain [13].

2.2.2. Techniques d'hybridation

La base de données de séquences ribosomiques a permis de développer un panel de sondes oligonucléotidiques ciblant les ARNr 16S qui sont mises en jeu par diverses techniques d'hybridation et qui permettent l'analyse qualitative et quantitative de la composition du microbiote intestinal. L'intérêt de la structure mosaïque de l'ARNr prend tout

son sens dans ce contexte de recherche de signatures nucléotidiques. En effet, les régions hautement conservées permettent le développement de sondes universelles qui déterminent les relations entre différents groupes bactériens, tandis que les régions variables permettent le développement de sondes de groupes phylogénétiques, de genres, voire d'espèces. Chaque sonde est complémentaire d'une séquence spécifique de l'ARNr 16S figurant dans une banque de données [16].

2.2.2.1. Hybridation en dot-blot

Les premières applications à la caractérisation du microbiote intestinal humain ont porté sur l'application de techniques d'hybridation quantitative de type dot-blot, où l'ARN fécal total est hybridé avec une sonde oligonucléotidique spécifique marquée radioactivement. Cette méthode permet de déterminer précisément la quantité d'ARNr spécifique d'un groupe phylogénétique, d'un genre ou d'une espèce.

L'inconvénient majeur de cette technique réside en la manipulation de substances radioactives, ce qui limite fortement son intérêt et lui fait souvent préférer la technique d'hybridation *in situ* [25].

2.2.2.2. Hybridation *in situ*

L'hybridation *in situ*, ou FISH (Fluorescent *in situ* Hybridization), est principalement réalisée à partir d'échantillons fécaux mais s'applique également à l'étude de suspensions ou de coupes de tissus digestifs. Elle repose sur la fixation, en présence d'aldéhydes, des structures de paroi bactériennes, et sur l'hybridation des cellules après perméabilisation avec des sondes ribosomiques porteuses de fluorochromes. Lorsque les sondes pénètrent dans un corps bactérien et s'hybrident avec leur séquence cible, la cellule bactérienne est rendue fluorescente et peut alors être visualisée au microscope en épifluorescence ou confocal. Il est alors possible de quantifier les bactéries ainsi marquées avec un système d'analyse d'image ou à l'aide d'un cytomètre de flux [26].

La technique de FISH est une méthode faiblement sensible où seules les bactéries ayant un niveau de population de 10^9 par gramme ou plus peuvent être détectées. Mais récemment, plusieurs variantes de cette méthode ont été développées afin d'en améliorer la sensibilité [27].

2.2.2.3. Puces à ADN

Les progrès apportés aux méthodes moléculaires précédentes ont permis le développement de techniques d'analyse à haut débit. Dans ce sens, la mise au point de puces à ADN (biopuces ou microarrays) appliquées à des séquences d'ADNr 16S a permis la détection simultanée de milliers d'espèces bactériennes présentes dans un échantillon fécal [17].

2.3. Métagénomique

Même si toutes les méthodes d'étude basées sur l'analyse moléculaire des ADN et ARN 16S ribosomiques permettent une description plus juste de la diversité du microbiote intestinal humain, elles ne peuvent, à elles seules, couvrir tous les aspects de cet écosystème. L'élargissement de l'approche moléculaire aux outils de la biologie intégrative vient apporter d'autres gains très significatifs dans notre vision du microbiote digestif.

Ainsi, on étudie aujourd'hui le génome complet de l'écosystème intestinal humain, appelé métagénome, pour identifier les gènes de centaines d'espèces bactériennes encore incultivables et connaître leurs fonctions.

Mise au point au cours des années 2000, la métagénomique est une technique de séquençage à très haut débit de l'ensemble des gènes microbiens hébergés par le tube digestif de l'Homme [28].

Les chercheurs du projet européen MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract) lancé en 2008 et coordonné en France par l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), ont séquencé la totalité de l'ADN extrait de selles de cent vingt-quatre sujets européens (85 Danois et 39 Espagnols), ce qui a généré plus de trente millions de séquences par sujet. Cela représente 85 % des gènes bactériens portés par la population étudiée. Ce séquençage a permis d'obtenir un catalogue de 3,3 millions de gènes bactériens [29].

Ces travaux ont également permis de révéler dix-neuf mille fonctions différentes codées par le métagénome, dont six mille ont été trouvées chez tous les individus de la cohorte et constituent le « métagénome minimal » nécessaire au bon fonctionnement de l'écosystème intestinal [30].

Par ailleurs, ces chercheurs ont réalisé une étude à partir de trente-neuf échantillons fécaux provenant d'Europe, d'Asie et d'Amérique. Les résultats obtenus ont montré que les

individus se répartissent en trois groupes distincts, en fonction des bactéries contenues dans leurs intestins. Il existerait donc trois types de signatures bactériennes, nommées entérotypes. Cette classification, indépendante de l'origine géographique, de l'état de santé, du sexe ou de l'âge des individus, a été principalement déterminée par l'abondance de certains types de bactéries mais aussi par leur potentiel génétique [31].

3. ETABLISSEMENT DU MICROBIOTE INTESTINAL CHEZ

LE NOUVEAU-NE

3.1. Acquisition du microbiote intestinal et cinétique d'implantation

Dans des conditions normales, le fœtus se développe *in utero* dans un environnement stérile. La colonisation du tube digestif commence durant le processus de la naissance, après la rupture des membranes fœtales. Le nouveau-né se retrouve brutalement plongé dans un univers microbien riche et varié, et va se coloniser rapidement avec une flore simple, à partir des flores maternelles (fécale et vaginale) et des microorganismes de l'environnement. Un « tri » semble être effectué par l'enfant, de sorte que toutes les bactéries auxquelles il est exposé ne vont pas coloniser son tube digestif.

La transmission des bactéries des flores vaginale et fécale de la mère a été clairement montrée. Toutefois, la flore fécale maternelle apparaît être le déterminant essentiel des premières bactéries à s'implanter, les nouveau-nés étant colonisés plutôt par les entérobactéries et bifidobactéries d'origine fécale que par les lactobacilles d'origine vaginale [32].

Le nouveau-né est ensuite continuellement exposé à de nouvelles bactéries provenant de l'environnement, de la nourriture et des bactéries cutanées de l'adulte *via* les tétées, les caresses ou les baisers. Son microbiote intestinal va alors progressivement se diversifier. On considère qu'un microbiote fonctionnellement stable proche de celui de l'adulte est atteint entre deux et quatre ans [33].

En 2011, des équipes françaises d'immunologie de l'Institut Pasteur et du Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) ont révélé qu'au stade prénatal, le fœtus développe un arsenal immunitaire primaire prêt à contrôler dès la naissance la colonisation bactérienne du tube digestif. Ce système immunitaire étonnant est constitué de lymphocytes, les ILC (Innate Lymphoid Cells), qui opèrent comme acteurs de l'immunité innée et ne sont spécifiques d'aucun agent pathogène. Ces ILC sont capables de moduler leur action antibactérienne pour réguler la mise en place du microbiote intestinal, tout en évitant la prolifération de bactéries pathogènes [34].

La cinétique d'implantation de la flore suit un schéma relativement organisé. Les premières bactéries à s'implanter, dans les 24 à 48 heures après la naissance, sont des bactéries aérobies-anaérobies facultatives : entérobactéries (principalement *Escherichia*

coli), staphylocoques et entérocoques. Cette colonisation s'explique par le fait que le potentiel d'oxydoréduction colique des nouveau-nés est élevé. La consommation de l'oxygène par ces bactéries aérobies-anaérobies facultatives, dont le taux atteint rapidement 10^{10} à 10^{11} unités formant colonie (UFC) par gramme de contenu colique, entraîne une diminution du potentiel redox de la lumière du tube digestif. Cette modification permet l'implantation, au deuxième ou troisième jour de vie, de bactéries anaérobies strictes appartenant aux genres *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium*, ainsi que celle des lactobacilles. Inversement, l'oxygène diminuant, le niveau d'implantation des genres aérobies régresse [35].

3.2. Facteurs exogènes intervenant sur la colonisation

Plusieurs facteurs exogènes vont modifier la cinétique d'implantation et la composition du microbiote intestinal du nouveau-né. Les conséquences à long terme de ces modifications sont encore mal connues, mais elles sont susceptibles d'altérer les fonctions physiologiques du microbiote et pourraient être un facteur clé dans l'augmentation des allergies et des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, par une mauvaise orientation du système immunitaire [36].

3.2.1. Mode d'accouchement

Chez les enfants nés par césarienne, la contamination mère-enfant est réduite et l'exposition aux bactéries présentes dans l'environnement (air, personnel soignant, matériel) est plus importante. La cinétique d'implantation de leur microbiote est donc différente de celle des enfants nés par voie basse.

Les premières bactéries à s'implanter sont toujours les espèces anaérobies facultatives (entérobactéries, entérocoques, staphylocoques), mais la colonisation par les bactéries anaérobies strictes est nettement retardée (Figure 6). Ce retard porte principalement sur les bactéries d'origine entérique appartenant aux genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides*, preuve indirecte supplémentaire que le microbiote maternel est un déterminant essentiel d'une colonisation digestive optimale du nouveau-né. Il a été montré que le retard de colonisation était toujours significatif à un mois pour le genre *Bifidobacterium* et à six mois pour le genre *Bacteroides*. L'accouchement par césarienne est aussi associé à

une plus forte colonisation des bactéries présentes dans l'environnement comme les *Clostridium* [37].

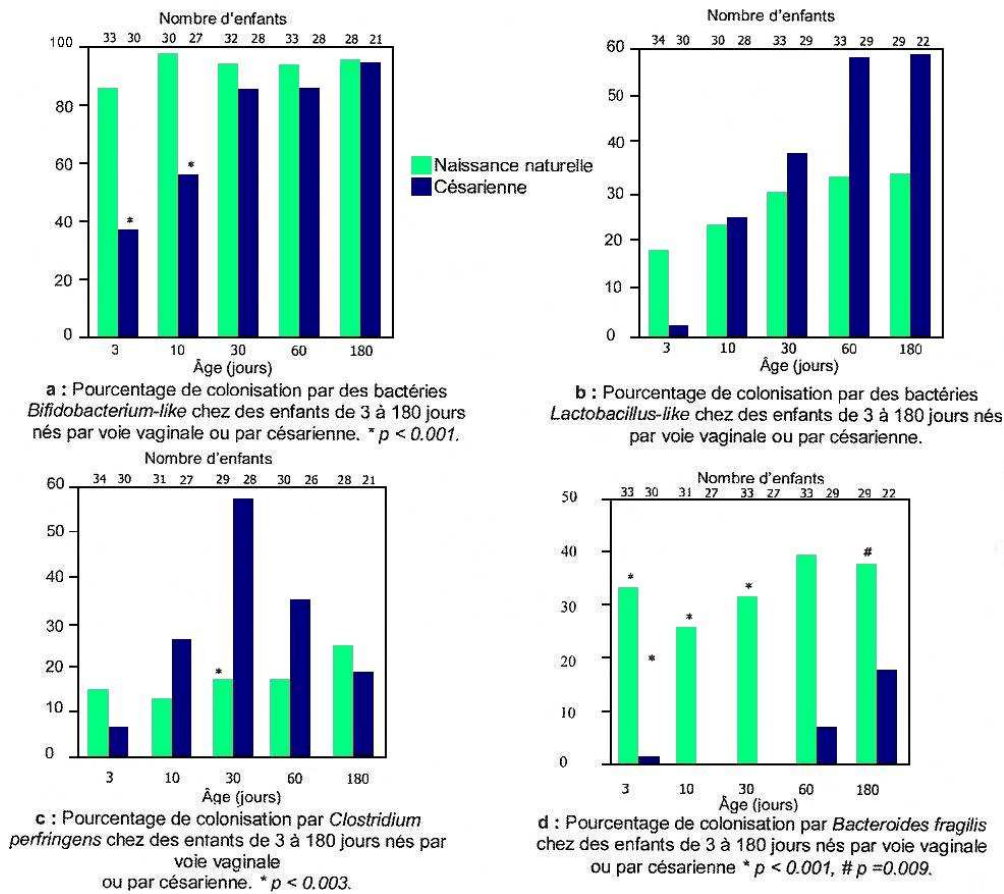


Figure 6 : Influence du mode d'accouchement sur la colonisation bactérienne des nourrissons [8]

3.2.2. Environnement et conditions d'hygiène

Le microbiote intestinal des enfants nés dans les pays en voie de développement diffère de celui des enfants nés dans les pays développés. D'autres études ont également révélé des différences entre le microbiote des enfants nés en milieu rural et celui des enfants nés en milieu urbain ; et entre celui des enfants nés à domicile et celui des enfants nés à l'hôpital.

Dans les pays industrialisés, les procédures d'hygiène de plus en plus strictes entourant l'accouchement avec l'utilisation large de l'asepsie de la sphère vaginale maternelle, conduisent à un retard dans l'acquisition du microbiote, essentiellement pour le genre *Bifidobacterium*. En revanche, dans les pays en voie de développement, les nouveau-nés acquièrent un microbiote diversifié plus précocement avec une colonisation par le genre *Bifidobacterium* plus fréquente et à un niveau plus important [38].

Le lieu géographique de naissance peut également avoir une influence sur la composition du microbiote des enfants. Une étude a récemment montré qu'il existe un

gradient, du nord vers le sud, de la composition du microbiote fécal de nourrissons âgés de six semaines. Ainsi, le genre *Bifidobacterium* est un colonisateur dominant dans les pays du Nord (Suède et Ecosse), alors que le genre *Bacteroides* domine au sein du microbiote dans les pays du Sud (Italie et Espagne) [39].

De plus, une période d'hospitalisation du nouveau-né a un impact important sur la mise en place du microbiote. Il a en effet été démontré que chez des nourrissons hospitalisés, la colonisation intestinale par certaines espèces de *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* et *Escherichia coli* était plus fréquente. Une implantation plus tardive des bifidobactéries et une présence accrue de *Clostridium perfringens* ont également été observées [40].

3.2.3. Terme de naissance

Chez les nouveau-nés prématurés, on note un retard de colonisation important par rapport aux enfants nés à terme, ainsi qu'une colonisation par un nombre plus réduit d'espèces bactériennes.

Les bactéries aérobies colonisent assez rapidement le prématuré mais l'implantation des bactéries anaérobies (*Bifidobacterium* et *Bacteroides*) est très retardée, et ce d'autant plus que l'âge gestationnel est bas [41]. Cette séquence d'implantation peut s'expliquer par le fait que ces enfants sont souvent nés par césarienne, se retrouvent séparés de leur mère, sont placés dans un environnement de soins intensifs très aseptisé et éventuellement soumis à une antibiothérapie à large spectre. Ainsi, la colonisation par la flore entérique d'origine maternelle est moins fréquente que par la flore environnementale [42].

3.2.4. Antibiothérapie

Les effets de l'antibiothérapie administrée à la mère *per partum* et/ou à l'enfant à la naissance vont être soit l'implantation de bactéries ayant acquis des mécanismes de résistance à l'antibiotique, soit une diminution de la résistance à la colonisation par des bactéries pathogènes.

De nombreuses études ont été effectuées dans des unités de soins intensifs, montrant qu'une antibiothérapie supérieure à trois jours chez le nouveau-né est un facteur de risque de colonisation par des entérobactéries résistantes. Ce risque est d'autant plus élevé que l'antibiothérapie est à large spectre. Cette colonisation par des bactéries résistantes a également été corrélée à la durée d'hospitalisation, au faible âge gestationnel et au faible poids de naissance [33]. D'autres études menées chez des nourrissons âgés de un à trois mois ont montré que leur microbiote fécal était considérablement perturbé par la prise

d'antibiotiques par voie orale (amoxicilline essentiellement), avec une augmentation du taux d'entérobactéries alors que les genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* étaient souvent indétectables [43,44].

Le cas le plus fréquent d'administration d'antibiotiques à la mère *per partum* concerne l'antibioprophylaxie de l'infection néonatale à streptocoque du groupe B. Certaines études ont montré d'une part une augmentation des infections néonatales à germes résistants à l'antibiotique administré en *per partum*, et d'autre part une diminution du taux de colonisation des genres *Bifidobacterium* et *Clostridium* [45].

3.2.5. Mode d'alimentation

Le type d'allaitement joue un rôle important dans l'évolution de la colonisation du tube digestif. Le microbiote d'un nouveau-né allaité au sein est moins diversifié que celui d'un nouveau-né nourri au lait artificiel. L'allaitement maternel favorise l'implantation dominante du genre *Bifidobacterium*. Parallèlement, l'implantation des entérobactéries, et surtout celle des *Clostridium* et des *Bacteroides*, est retardée et/ou se fait à un taux moins élevé. Cette différence de colonisation s'explique par une concentration en protéines plus faible et un pouvoir tampon réduit dans le lait maternel, entraînant un pH colique bas favorable à l'implantation des bifidobactéries et lactobacilles et défavorable aux autres genres bactériens [46,47]. De plus, les oligosaccharides présents dans le lait humain ne sont pas hydrolysables par les enzymes digestives humaines en raison de leur structure. Ils ne sont pas assimilés au niveau de l'intestin grêle du nouveau-né et constituent ainsi de véritables facteurs bifidogènes du lait maternel [48].

De nos jours, les différences observées entre le microbiote d'enfants nourris au sein et nourris avec des formules de laits infantiles tendent à diminuer. En effet, certaines études ont montré que les nouveau-nés nourris au lait artificiel peuvent être colonisés par le genre *Bifidobacterium* aussi rapidement et à un niveau aussi élevé que les nouveau-nés allaités, mais les espèces dominantes semblent être différentes. Ces modifications d'implantation sont vraisemblablement dues d'une part, à l'amélioration des formules de laits adaptés pouvant contenir des facteurs bifidogènes comme les oligosaccharides, et d'autre part, en raison des autres facteurs décrits précédemment [42].

Lors de la diversification alimentaire, les bactéries commensales intestinales doivent s'adapter à la dégradation des fibres alimentaires. C'est donc un moment de perturbation majeure durant lequel le microbiote subit une importante diversification. Il sera comparable à celui de l'adulte à l'âge de trois ans en moyenne [22].

4. COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINAL DE

L'ADULTE

4.1. Répartition topographique du microbiote

Bien que la totalité du tractus digestif héberge des microorganismes, ils ne sont pas répartis de façon homogène. Les conditions écologiques diffèrent dans de nombreux endroits du tube digestif qui constituent autant de niches écologiques spécifiques. Ainsi, la composition du microbiote varie tout au long du tube digestif, mais aussi transversalement entre lumière et muqueuse intestinales.

La distribution spatiale du microbiote intestinal en fonction du site digestif est très complexe à étudier et suppose la collecte d'échantillons intra-intestinaux des différents compartiments du tube digestif [49].

4.1.1. Distribution longitudinale

La densité et la composition du microbiote varient selon les segments du tube digestif avec un gradient croissant dans le sens oral-anal (Figure 7).

L'estomac héberge très peu de bactéries (10^1 à 10^3 UFC par millilitre de liquide gastrique), principalement en raison de l'acidité du milieu.

Au niveau des premiers segments de l'intestin grêle, jéjunum et duodénum, le pH redevient progressivement neutre. Le taux de bactéries n'excède pas 10^4 à 10^6 UFC par gramme de contenu. Il s'agit d'espèces aéro-anaérobies facultatives appartenant principalement aux genres *Streptococcus*, *Lactobacillus* et à la famille *Enterobacteriaceae*. Le microbiote de l'iléon est plus important, atteignant 10^5 à 10^7 bactéries par gramme de contenu. Il est composé essentiellement de bactéries aérobies strictes du genre *Bacteroides* associées à des espèces anaérobies facultatives. Il semble que la motilité importante au niveau de l'intestin grêle, induisant des temps de transit courts (4 à 6 heures), empêche les bactéries de s'y maintenir. Le microbiote à ce niveau du tube digestif n'assurerait pas de fonctions majeures en dehors de situations pathologiques.

Le côlon est le segment du tube digestif le plus riche en bactéries, majoritairement anaérobies strictes. Les taux atteignent 10^9 à 10^{11} bactéries par gramme de contenu. Ceci s'explique par un transit très fortement ralenti à ce niveau, associé à un très bas potentiel

d'oxydoréduction. Au fur et à mesure que l'on se rapproche de l'extrémité du côlon, le microbiote devient plus abondant et diversifié. La population bactérienne anaérobie, comme les genres *Bacteroides* et *Bifidobacterium*, augmente d'un facteur cent du côlon proximal au côlon distal [42,50]. Le microbiote fécal est souvent considéré comme représentatif du microbiote colique, mais il ne représente cependant que le microbiote luminal des parties distales du côlon.

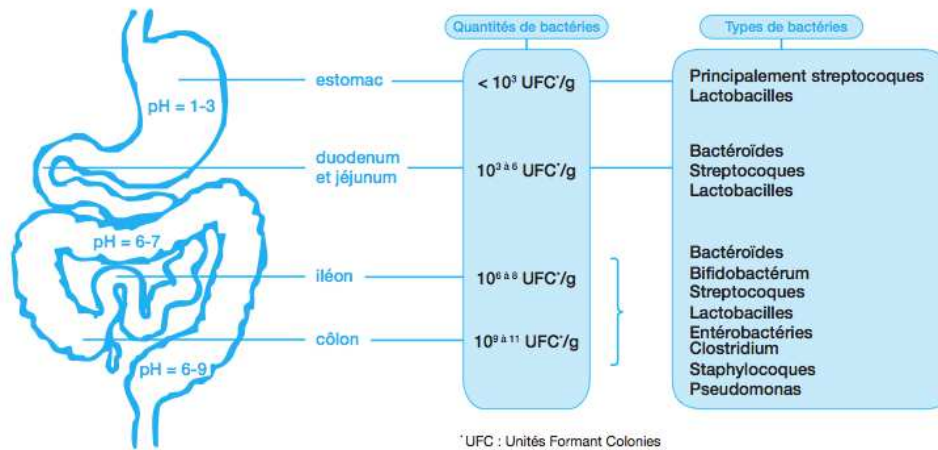


Figure 7 : Répartition topographique du microbiote le long du tube digestif [51]

4.1.2. Distribution transversale

Le microbiote intestinal varie également transversalement entre la lumière et la tunique interne de l'intestin. Les bactéries peuvent en effet être associées à la couche de mucus sécrété par les cellules épithéliales ou adhérer à la muqueuse. Elles peuvent aussi être localisées au niveau de la lumière intestinale sous forme libre ou fixées aux particules alimentaires [13].

Plusieurs études ont montré que la communauté microbienne qui colonise la couche de mucus était stable dans le temps et remarquablement similaire de l'iléon au rectum pour un individu donné [52].

4.2. Les différents type de microbiote au sein de l'écosystème intestinal

Le microbiote fécal, reflet imparfait du microbiote colique, est le plus étudié. Il comprend deux principaux types de microbiote : le microbiote endogène résident et le microbiote de transit.

4.2.1. Microbiote endogène résident

Le microbiote « normal », dit endogène résident ou autochtone, comprend l'ensemble des espèces microbiennes présentes dans l'écosystème digestif de façon permanente. Ces espèces ont colonisé un site spécifique et sont capables de se multiplier dans cet environnement car elles sont parfaitement adaptées aux conditions du milieu [42].

4.2.1.1. Microbiote dominant

On considère que les bactéries dominantes sont celles qui représentent au moins 1 % des bactéries totales, soit des niveaux de population atteignant au moins 10^8 UFC par gramme de fèces (Figure 8). Ce sont ces bactéries qui contribuent le plus significativement aux fonctionnalités de l'écosystème digestif.

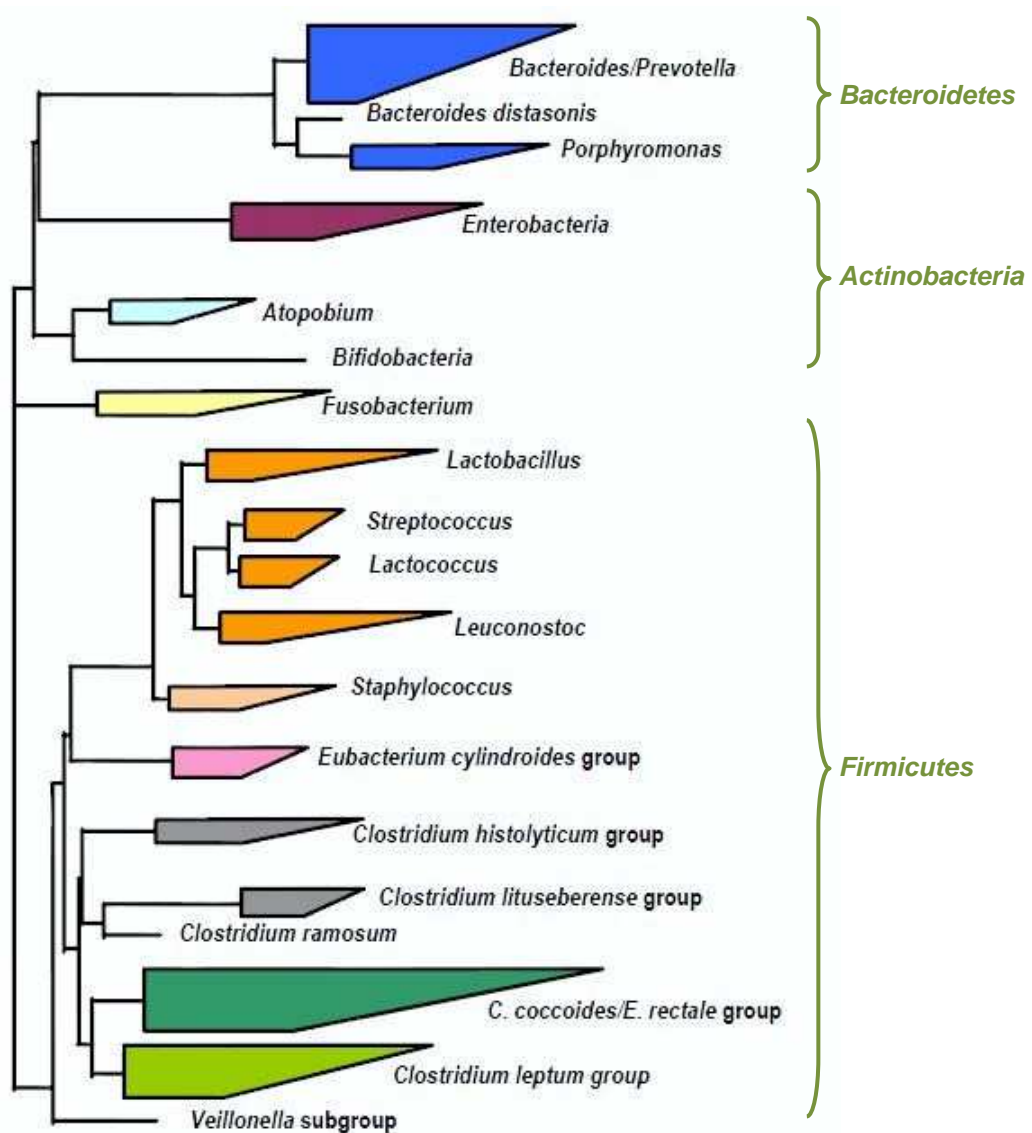


Figure 8 : Arbre phylogénétique des principaux groupes bactériens du microbiote fécal dominant chez l'adulte en bonne santé [19]

On observe que la diversité d'espèces du cortège microbien intestinal dominant est propre à chaque individu, le nombre d'espèces communes à plusieurs individus étant très restreint (voire nul). De plus, la composition du microbiote fécal dominant apparaît très stable au cours du temps pour un individu donné sur des échelles de temps allant de quelques jours à plusieurs années [19].

S'il semble que le microbiote intestinal dominant puisse conduire à la détermination d'une empreinte fécale spécifique de l'individu, l'analyse de sa composition en taxa (genres bactériens et/ou grands groupes phylogénétiques) fait ressortir l'existence de composantes récurrentes, retrouvées chez tous les individus. Certains de ces taxa sont connus depuis bien longtemps *via* les méthodes classiques de culture, mais la plupart n'ont été mis en évidence que récemment grâce aux approches moléculaires. La prise en compte des microorganismes non cultivables a permis d'affiner cette vision et de l'inscrire dans un cadre phylogénétique, plaçant les microorganismes en fonction de leurs relations dans l'évolution.

On considère aujourd'hui que trois phyla bactériens rassemblent la majorité des bactéries fécales dominantes [15,53] :

- le phylum des *Firmicutes* est toujours fortement représenté et comprend deux groupes :
 - le groupe dit « *Eubacterium rectale* - *Clostridium coccoïdes* », le plus important (14 à 31 % des bactéries totales en moyenne suivant les études), est composé d'espèces bactériennes appartenant aux genres *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Butyrivibrio* ;
 - le groupe « *Clostridium leptum* », avec notamment les espèces *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus albus* et *R. flavefaciens*, est aussi très souvent dans la dominance (16 à 22 %) ;
- le phylum des *Bacteroidetes*, toujours présent (9 à 42 %), inclut des bactéries des genres *Bacteroides*, *Prevotella* et *Porphyromonas* ;
- le phylum des *Actinobacteria*, avec les bifidobactéries (0,7 à 10 %) et les bactéries du groupe *Collinsella-Atopobium* (0,3 à 3,7 %) est moins systématiquement détecté en dominance.

Malgré des caractéristiques très conservées en termes de composition au niveau des phyla et grands groupes phylogénétiques, la présence de nombreuses espèces sujet-spécifiques laisse penser qu'il existe, au plan fonctionnel, une interchangeabilité entre espèces et que les niveaux de résolution différents fournissent des informations totalement complémentaires [49].

4.2.1.2. Microbiote sous-dominant

La population bactérienne du microbiote sous-dominant est présente à des taux compris entre 10^6 et 10^8 UFC par gramme de contenu colique. Ces bactéries sont aéro-anaérobies facultatives et appartiennent notamment à différentes espèces de la famille des *Enterobacteriaceae* (surtout *Escherichia coli*) et aux genres *Streptococcus*, *Enterococcus* et *Lactobacillus*. Les effets exercés par ce microbiote semblent être minimes [42].

Le microbiote sous-dominant est beaucoup moins stable au plan qualitatif et sujet à un relais constant d'espèces. De plus, de légères fluctuations de l'alimentation ou de la physiologie de l'hôte peuvent conduire les niveaux de population de ce microbiote à devenir dominant [54].

4.2.2. Microbiote de transit

Le microbiote de transit, appelé également allochtone ou de passage, correspond aux espèces bactériennes qui, sauf lors de circonstances pathologiques, traversent le tube digestif sans pouvoir le coloniser.

Il est représenté par des entérobactéries du genre *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* ou *Enterobacter*, mais aussi par des *Pseudomonas*, des staphylocoques et des levures essentiellement du genre *Candida*. Les bactéries de ce microbiote polymorphe sont présentes à des taux inférieurs à 10^6 UFC par gramme de fèces et proviennent surtout de l'alimentation [42]. Certains de ces microorganismes sont potentiellement pathogènes mais généralement ils sont réprimés par le microbiote dominant et n'expriment donc pas leur toxicité [13].

4.3. Dynamique du microbiote intestinal

La dynamique du microbiote intestinal peut être considérée dans l'espace (entre individus ou entre compartiments intestinaux) et dans le temps (pour tout individu donné).

La capacité d'une espèce bactérienne à coloniser et persister dans le milieu intestinal est la conséquence d'interactions complexes bactérie/hôte et bactérie/bactérie. La composition globale de la communauté microbienne intestinale dominante semble constante entre individus et dans le temps. Les mêmes phylums majeurs sont présents, avec des

proportions qui varient entre individus mais, le plus probablement, demeurent au sein du même équivalent d'unités logarithmiques pour ce qui est de la population [52].

Une étude menée chez neuf volontaires sur soixante-dix huit échantillons fécaux successifs a permis, par hybridation *in situ* couplée à l'analyse d'image, de montrer que la variation du groupe *Bacteroides* semble plus importante que celle du groupe *Clostridium coccoïdes*. Mais pour chaque volontaire, c'est le groupe *Bifidobacterium* qui est le plus variable [55]. Toutefois, de nombreuses observations illustrent la capacité du microbiote intestinal dominant à résister, la plupart du temps, aux modifications. Cette capacité, connue sous le nom de résilience, suggère une adaptation finement réglée du microbiote à l'intestin, et même à l'hôte qui l'héberge.

Quelques travaux ont montré qu'au niveau souche, le microbiote présente une plus ou moins forte stabilité suivant l'individu considéré. Il est ainsi suspecté que la stabilité observée au niveau des groupes ou des espèces masquerait un turn-over important au niveau des souches.

Il a également été observé que la diversité d'espèces au sein des groupes sous-dominants, par exemple *Lactobacillus*, est moins stable que celle des groupes dominants, et que la stabilité des communautés est plus grande au niveau du côlon qu'au niveau de l'iléon [49].

De plus, l'existence d'un facteur génétique influençant la composition du microbiote semble possible. En effet, les microbiotes fécaux de jumeaux monozygotes sont plus proches que ceux de jumeaux dizygotes, eux-mêmes plus proches que ceux de sujets non apparentés [42].

Par ailleurs, l'analyse du microbiote fécal de personnes âgées a mis en évidence une grande diversité des espèces, avec des groupes phylogénétiques dominants hétérogènes jamais observés chez le jeune adulte. Une augmentation des clostridies, des entérobactéries et des entérocoques, ainsi qu'une diminution du taux de bactéries anaérobies ont notamment été démontrées [56].

À l'échelle de l'individu, des modifications du microbiote peuvent correspondre à des phénomènes concomitants de colonisation et de pertes. Dans la plupart des cas, elles seront essentiellement la conséquence de relais de dominance en réponse à des facteurs modulant les niches écologiques. Les facteurs pouvant avoir un impact sur la stabilité des communautés microbiennes intestinales sont nombreuses, comme nous le verrons à la fin de cette deuxième partie.

5. LES PRINCIPALES FONCTIONS DU MICROBIOTE

INTESTINAL

Le microbiote intestinal exerce de nombreuses activités physiologiques dont les répercussions pour l'hôte sont, pour la plupart, bénéfiques. Parmi les principales fonctions du microbiote, la fermentation des substrats disponibles au niveau du côlon, le rôle de barrière à la colonisation par les microorganismes pathogènes, les interactions avec les cellules épithéliales, ainsi que le développement et la maturation du système immunitaire intestinal et périphérique ont des rôles essentiels pour le maintien de la santé de l'Homme.

Il est paradoxal de constater que, bien qu'il existe une forte diversité interindividuelle dans la composition des espèces bactériennes du microbiote, les fonctions physiologiques globales sont homogènes d'un individu à l'autre. Ainsi, l'existence d'un « noyau du microbiome humain » a été suggérée par plusieurs scientifiques et consisterait en une série de caractéristiques partagées par la très grande majorité des microbiotes intestinaux humains [57].

5.1. Activités métaboliques

Les sources de carbone et d'énergie du microbiote intestinal sont représentées par une grande variété de substrats. La biotransformation de ces différents substrats par le microbiote intestinal implique l'existence de nombreuses activités métaboliques des microorganismes en présence. Les processus microbiens de dégradation et de fermentation de ces composés génèrent ainsi la production de nombreux métabolites dont la plupart sont absorbés et utilisés par l'organisme humain. De plus, l'ensemble de ces réactions de fermentation permet aux bactéries d'obtenir l'énergie nécessaire à leur croissance et au maintien de leurs fonctions cellulaires [12].

Les activités métaboliques varient en fonction du site intestinal. Elles sont particulièrement intenses au niveau du côlon car ce dernier est très riche en bactéries et les résidus alimentaires y séjournent suffisamment longtemps pour être métabolisés.

5.1.1. Substrats disponibles pour le microbiote colique

L'importante diversité des sources de carbone et d'énergie disponibles pour les microorganismes dans le côlon contribue à maintenir la biodiversité bactérienne rencontrée au sein de cet écosystème. Ces substrats fermentescibles sont d'origine exogène ou endogène (Figure 9).

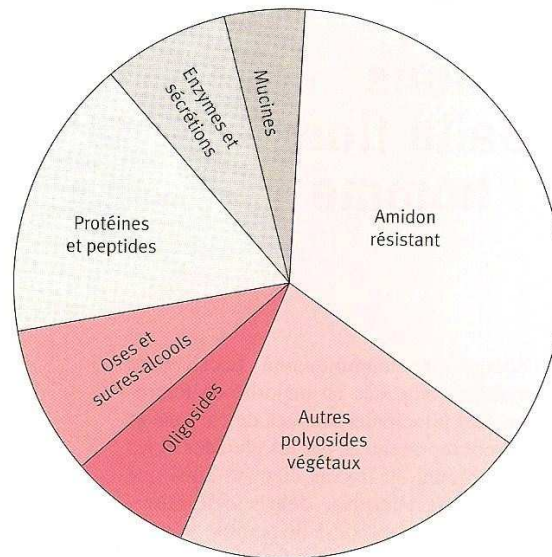


Figure 9 : Substrats exogènes et endogènes disponibles pour le microbiote colique [58]

5.1.1.1. Substrats exogènes

Les substrats exogènes sont apportés par l'alimentation. Ils sont essentiellement constitués par les glucides non digérés dans la partie supérieure du tube digestif ; les lipides et les protéines ingérés étant presque totalement absorbés dans l'intestin grêle. Ces glucides proviennent principalement des céréales, des légumes et des fruits. Ils sont représentés par l'amidon résistant, les polysides composant la paroi des végétaux, des glucides de réserve, certains oligosides et des sucre-alcools non assimilés par l'organisme. La quantité totale de glucides fermentescibles atteignant le côlon varie, en fonction du régime alimentaire, de 10 à 60 grammes par jour.

Environ 10 % de l'amidon consommé résistent à l'action des amylases pancréatiques et échappent donc à la digestion dans l'intestin grêle, ce qui en fait le substrat exogène majeur parvenant au côlon (8 à 40 grammes par jour) [58].

Les polysides de la paroi des végétaux sont principalement constitués par des glucides insolubles comme la cellulose, les hémicelluloses et les pectines. D'autres polysides végétaux comme l'inuline, les gommages ou les mucilages sont également fermentescibles. Certains de ces polymères étant utilisés comme émulsifiants ou agents de

texture par l'industrie agroalimentaire, l'apport exogène total des polyosides végétaux est estimé entre 8 et 20 grammes par jour.

Enfin, certains oses, oligosides et sucre-alcools non digestibles parviennent aussi au côlon, tels que le raffinose, le stachyose ou les fructo-oligosaccharides [59].

5.1.1.2. Substrats endogènes

Les substrats endogènes parvenant au côlon proviennent [58]:

- de l'intestin grêle :
 - sécrétions pancréatiques, qui contiennent une grande variété d'enzymes hydrolytiques et représentent une source importante d'azote organique pour le microbiote colique ;
 - cellules épithéliales desquamées ;
 - mucines, qui sont des glycoprotéines sécrétées tout le long du tractus digestif ;
 - sécrétions biliaires, constituées de divers stérols (cholestérol, acides biliaires...) et de bilirubine ;
- de la paroi colique elle-même :
 - mucopolysaccharides, comme l'acide hyaluronique et les sulfates de chondroïtine ;
 - mucines.

5.1.2. Métabolisme des glucides

L'écosystème colique est particulièrement bien adapté à l'utilisation des différents polyosides présents. Le métabolisme des glucides par le microbiote du côlon inclut la dégradation des polyosides et la fermentation des métabolites libérés.

La dégradation anaérobie et la fermentation des substrats glucidiques constituent un processus complexe impliquant plusieurs groupes bactériens aux activités métaboliques variées et complémentaires. Ces microorganismes interagissent entre eux pour former une chaîne trophique qui assure la transformation des macromolécules glucidiques en acides gras à courte chaîne (AGCC), principalement l'acide acétique, l'acide propionique et l'acide butyrique (Figure 10).

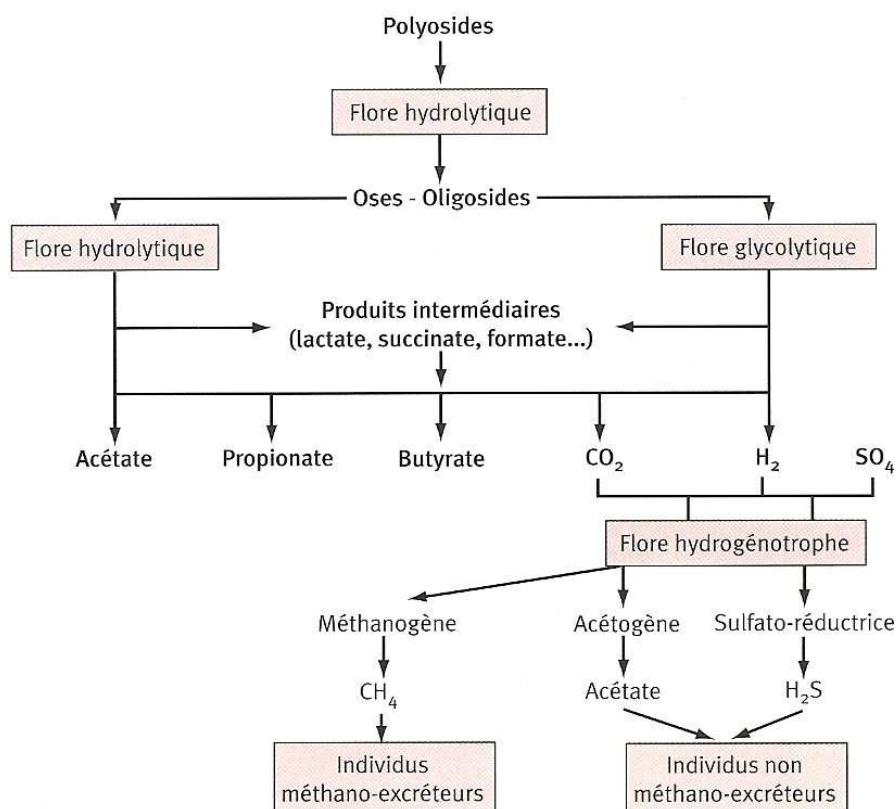


Figure 10 : Schéma global de la chaîne trophique de dégradation et de fermentation des glucides par le microbiote colique [58]

5.1.2.1. Dégradation des polyosides

La première étape de la chaîne est l'hydrolyse des polyosides par les bactéries hydrolytiques, aboutissant à la libération de fragments osidiques plus petits (oses, oligosides...). La dégradation des différents polymères nécessite l'intervention d'une grande variété d'hydrolases (polysaccharidases, glucosidases...), enzymes non produites par l'hôte, qui permettent aux bactéries d'hydrolyser les polyosides et d'utiliser les fragments osidiques libérés comme source de carbone et d'énergie. Une même fonction hydrolytique peut être assurée par des espèces bactériennes phylogénétiquement très éloignées. Les principales espèces bactériennes pour lesquelles une activité hydrolytique à l'égard des polymères glucidiques a été démontrée appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia*, ainsi qu'à quelques espèces des genres *Enterococcus*, *Clostridium* et *Eubacterium*. Les activités des différentes hydrolases produites par ces espèces sont principalement mesurées dans la fraction bactérienne associée aux particules alimentaires des échantillons fécaux [12].

De nombreuses espèces bactériennes dites glycolytiques sont incapables d'hydrolyser les polymères complexes glucidiques et utilisent pour leur croissance les fragments osidiques libérés par les microorganismes hydrolytiques.

5.1.2.2. Fermentation des glucides

Malgré la diversité des glucides disponibles et des espèces susceptibles de les fermenter, les substrats glucidiques sont catabolisés par le microbiote colique par un nombre relativement restreint de voies métaboliques (Figure 11).

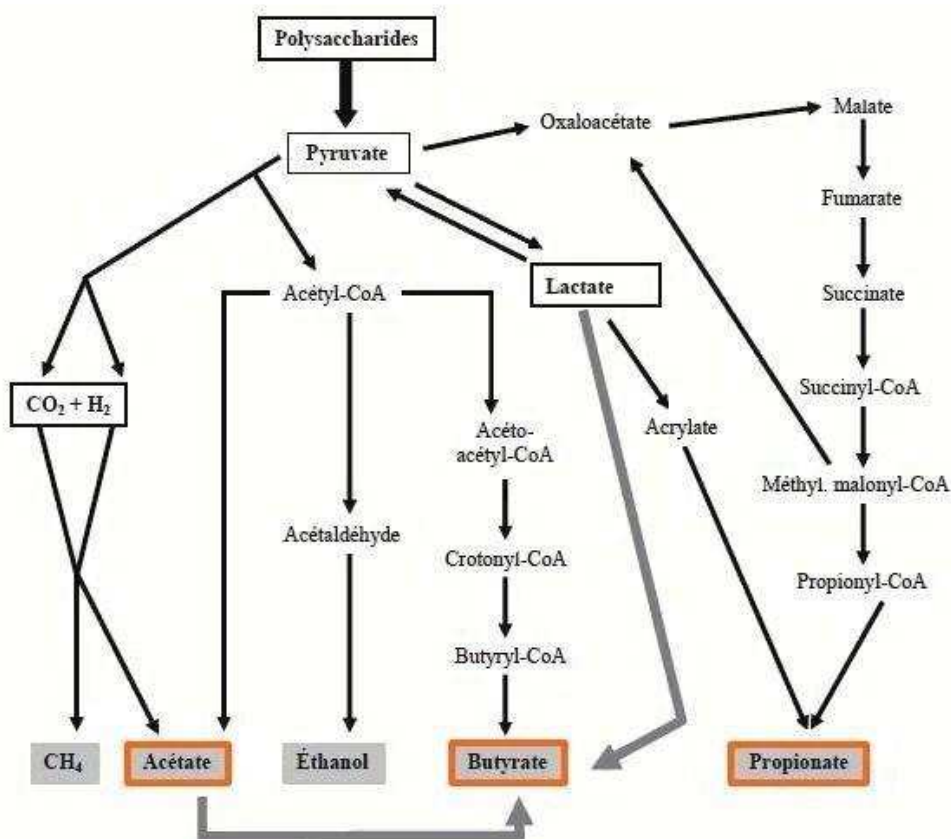


Figure 11 : Principales voies métaboliques de fermentation des glucides par le microbiote colique [60]

La majorité des espèces bactériennes utilise la glycolyse, ou voie d'Embden-Meyerhof-Parnas, pour convertir les glucides en pyruvate. La voie des pentoses-phosphates est également empruntée par certaines bactéries coliques et conduit aussi à la synthèse de pyruvate. Le pyruvate, métabolite central de ces processus fermentaires, est ensuite transformé selon différentes voies métaboliques en produits terminaux de fermentation. Ils constituent les accepteurs finaux d'électrons et sont majoritairement l'acétate, le propionate et le butyrate. Toutefois, un certain nombre de bactéries hydrolytiques et glycolytiques produisent également des métabolites intermédiaires comme le succinate, le lactate, l'éthanol, le formate, qui ne s'accumulent pas dans l'écosystème mais sont métabolisés *in situ* par d'autres espèces bactériennes en métabolites terminaux. Par exemple, le lactate, produit par des espèces bactériennes appelées communément bactéries lactiques et appartenant pour l'essentiel aux genres *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* et *Enterococcus*, est réutilisé suivant différentes voies métaboliques qui conduisent à la

synthèse de propionate ou de butyrate. La synthèse de composés intermédiaires contribue au maintien de la diversité du microbiote colique [58,60].

La plupart des espèces bactériennes du microbiote colique se caractérisent *in vitro* par une fermentation de type acide mixte et produisent donc plusieurs métabolites lors de l'utilisation d'un substrat. L'acétate est synthétisé lors de la fermentation des glucides par la majorité des espèces prédominantes du côlon (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*...). Le propionate est principalement synthétisé par des bactéries appartenant aux genres *Bacteroides*, *Propionibacterium* et *Veillonella*. Les espèces productrices de butyrate appartiennent aux genres *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Butyrivibrio*, *Coprococcus*, *Roseburia* et *Faecalibacterium* [61]. Ces trois AGCC synthétisés sont rapidement absorbés par les cellules épithéliales du côlon, puis métabolisés dans différents organes (foie, muscles, cerveau...).

5.1.3. Métabolisme des gaz

L'hydrogène (H₂) représente l'un des gaz majoritairement produit lors des processus fermentaires. En effet, environ 300 millilitres d'H₂ par gramme de substrat fermenté sont libérés chaque jour dans le côlon. Les espèces bactériennes produisant ce gaz *in vitro* lors de la fermentation des glucides appartiennent principalement aux genres *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Eubacterium*.

L'élimination de l'H₂ est fondamentale au maintien de l'efficacité du processus fermentaire. Il est ainsi en partie excrété par voies pulmonaire et anale, mais la majeure partie de l'H₂ est réutilisé *in situ* par les microorganismes hydrogénotrophes. Le microbiote hydrogénotrophe joue un rôle fondamental au sein de l'écosystème colique en maintenant la pression partielle en hydrogène à un niveau faible, ce qui assure l'efficacité des activités fermentaires. Trois mécanismes métaboliques par les microorganismes hydrogénotrophes ont été décrits dans le côlon humain : la méthanogenèse, la sulfato-réduction et l'acétogenèse réductrice [62].

5.1.3.1. Méthanogenèse

La méthanogenèse conduit à la production de méthane (CH₄) par les *Archaeae* méthanogènes. Seules deux espèces ont été décrites dans le côlon humain : *Methanobrevibacter smithii* qui est l'espèce prédominante et *Methanosphaera stadtmaniae* observée en plus faible quantité.

On distingue deux groupes de sujets, selon qu'ils excrètent ou non du CH₄ (sujets méthano-excréteurs et non méthano-excréteurs). Le déterminisme de ce statut de méthano-excrétion chez l'Homme reste encore inconnu. Il a été établi que le taux d'*Archaeae* méthanogènes est supérieur à 10⁷ par gramme de selles chez les sujets méthano-excréteurs. Ces individus représentent 30 à 50 % de la population occidentale [63,64].

5.1.3.2. Sulfato-réduction

La réduction de sulfate par l'H₂ conduit à la production de sulfures, composés potentiellement toxiques pour les cellules eucaryotes. Les espèces sulfato-réductrices du microbiote colique humain appartiennent majoritairement au genre *Desulfovibrio*. Les genres *Desulfobacter*, *Desulfomonas*, *Desulfobulbus* et *Desulfatamaculum* sont également rencontrés mais à des niveaux de population plus faibles.

L'activité hydrogénotrophe de cette communauté sulfato-réductrice dépend de la quantité de sulfate disponible dans l'écosystème, provenant soit de substrats alimentaires sulfatés, soit de sécrétions endogènes. Ainsi, la disponibilité en sulfate étant vraisemblablement différente en fonction du régime alimentaire et des sécrétions de mucus, les microorganismes sulfato-réducteurs doivent être capables de s'adapter à des variations importantes de concentration en sulfate dans l'écosystème [58].

5.1.3.3. Acétogénèse réductrice

L'acétogénèse réductrice est une voie particulière de biosynthèse de l'acétate. Ce mécanisme hydrogénotrophe ne semble pas capable de s'exprimer en présence d'*Archaea* méthanogènes, mais il est particulièrement important chez les sujets non méthano-excréteurs. Chez ces individus, 35 % de l'acétate produit dans le côlon seraient synthétisés par cette voie réductrice [65].

Les espèces acétogènes hydrogénotrophes isolées des selles de sujets non méthano-excréteurs appartiennent à des genres variés comme *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Streptococcus* [66].

5.1.4. Métabolisme des protéines

Quantitativement, le métabolisme anaérobie des protéines, appelé putréfaction, est moins important que celui des glucides, en particulier dans le côlon proximal. On estime que la quantité totale de composés azotés dans le côlon varie de 6 à 18 grammes par jour en

fonction du régime et de la structure des protéines alimentaires, mais les principales sources d'azote proviennent des substrats endogènes.

A la différence de la fermentation des glucides, la dégradation des protéines dans le côlon génère de nombreux métabolites potentiellement toxiques pour l'hôte (phénols, indoles, ammoniac, amines) [60].

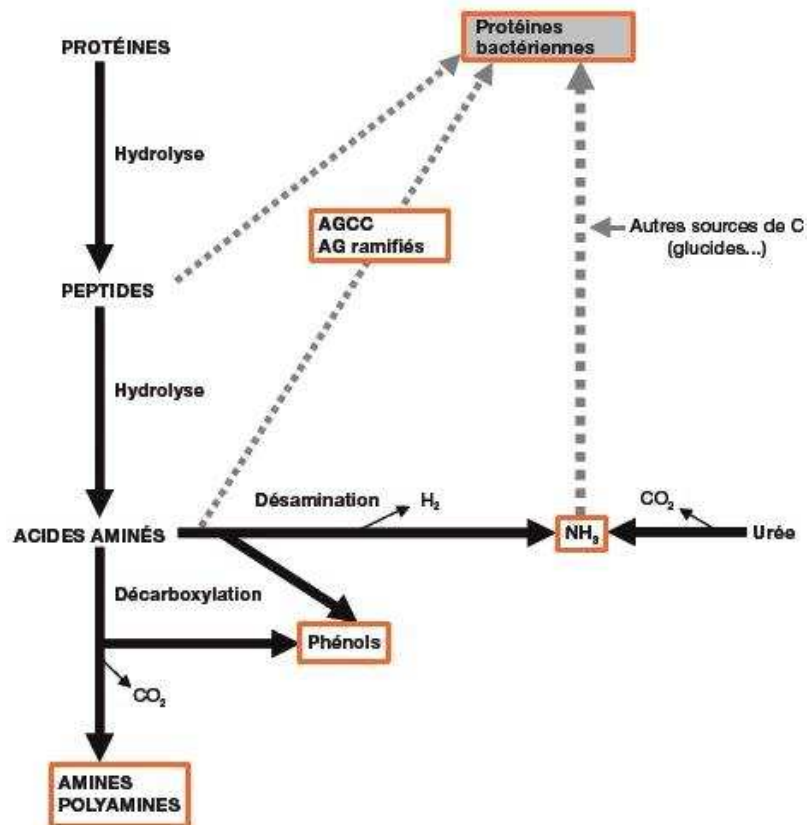


Figure 12 : Métabolisme des protéines par le microbiote colique [12]

5.1.4.1. Protéolyse

Les protéines et les peptides étant la principale source azotée dans le côlon, les bactéries doivent hydrolyser ces polymères pour disposer du carbone et de l'azote qui les composent. Les mécanismes régulant ce processus de protéolyse sont encore mal connus. La structure et la solubilité des protéines, ainsi que leur temps de transit, représentent vraisemblablement des facteurs importants. De plus, un pH intraluminal voisin de la neutralité est optimal pour l'activité des protéases (enzymes protéolytiques) bactériennes. Les facteurs influençant le pH colique, comme la production d'acides lors de la fermentation des glucides, sont donc susceptibles de moduler l'activité protéolytique au sein de l'écosystème.

L'hydrolyse des protéines par les protéases conduit à la libération de peptides plus petits (Figure 12). Un grand nombre d'espèces bactériennes coliques possèdent une activité

protéolytique. Celles prédominantes appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus* [58].

5.1.4.2. Métabolisme des peptides et des acides aminés

Les peptides issus de la protéolyse peuvent être assimilés par de nombreuses espèces bactériennes intestinales pour stimuler leur croissance. Leur utilisation s'accompagne fréquemment de l'excrétion d'acides aminés non nécessaires à la croissance de la bactérie, qui deviennent alors potentiellement disponibles pour d'autres bactéries n'assimilant pas les peptides.

Un nombre important de bactéries coliques utilisent les acides aminés comme principale source d'énergie, notamment certaines espèces des genres *Veillonella*, *Peptococcus*, *Fusobacterium*, *Acidaminococcus*, *Clostridium* et *Eubacterium*, car elles sont incapables de fermenter les glucides. De nombreuses espèces glycolytiques utilisent aussi les acides aminés et les peptides, mais uniquement comme source d'azote [12].

La fermentation des acides aminés met en jeu des réactions d'oxydation et de réduction variées, dont les accepteurs finaux d'électrons sont divers (acides gras insaturés, autres acides aminés, H₂...) (Figure 12). La voie réductrice de désamination des acides aminés, conduisant à la formation d'AGCC et d'ammoniac, apparaît être majoritairement empruntée par les espèces bactériennes coliques. L'acétate, le propionate et le butyrate sont les principaux métabolites produits. Néanmoins, une variété d'autres composés est également formée lors du métabolisme des acides aminés, comme des phénols, des acides dicarboxyliques et des acides gras ramifiés (isobutyrate, 2-méthylbutyrate, isovalérate). La concentration de ces métabolites augmente significativement du côlon proximal au côlon distal. Les composés phénoliques et indoliques, issus de la dégradation des acides aminés aromatiques (tyrosine, triptophane et phénylalanine) par certaines espèces de *Clostridium*, *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium*, sont absorbés et détoxifiés par la muqueuse colique, puis excrétés dans les urines. Une augmentation de la formation des phénols et des indoles a cependant été décrite en association à diverses situations pathologiques chez l'Homme, notamment en cas de cancer du côlon [60].

5.1.4.3. Ammoniac

La désamination des acides aminés dans le côlon représente la voie majeure de production de l'ammoniac (NH₃), l'urée ne contribuant que faiblement à cette production. L'ammoniac formé par le microbiote intestinal est absorbé par la muqueuse colique et

transporté par la veine porte jusqu'au foie, où il est converti en urée qui est ensuite excrétée dans les urines. L'ammoniac représente également la source d'azote préférentielle d'un grand nombre d'espèces bactériennes coliques. À l'intérieur de la cellule bactérienne, des amino-transférases permettent aussi la synthèse d'acides aminés nécessaires à la bactérie, grâce au transfert de l'ammoniac sur les structures carbonées [12].

L'ammoniac est un composé potentiellement toxique pour l'hôte. En effet, de faibles concentrations de ce métabolite pourraient altérer la morphologie et le métabolisme intermédiaire des cellules intestinales, et augmenter la synthèse d'ADN. L'ammoniac pourrait ainsi être impliqué dans les mécanismes d'initiation du cancer colique.

La concentration en ammoniac dans le côlon résulte d'un équilibre entre la désamination des acides aminés par les bactéries et l'utilisation de l'ammoniac par les cellules pour leurs biosynthèses. En stimulant la protéosynthèse bactérienne, la fermentation des glucides contribue à la diminution de la concentration d'ammoniac dans la lumière colique [58,60].

5.1.4.4. Amines et polyamines

Les amines (histamine, tyramine, piperidine...) et les polyamines (cadavérine et putrescine) sont des métabolites majeurs issus principalement de la décarboxylation des acides aminés par le microbiote colique.

La synthèse de polyamines dépend majoritairement de la présence de décarboxylases spécifiques bactériennes. De nombreuses espèces des genres *Bacteroides*, *Prevotella* et *Veillonella* ont besoin de polyamines dans le milieu extracellulaire pour une croissance optimale, les mécanismes physiologiques impliqués restant encore mal connus.

Les espèces bactériennes ayant la capacité de produire des amines appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Streptococcus* et incluent aussi certaines entérobactéries. Les amines produites par le microbiote colique sont vraisemblablement rapidement absorbées et oxydées au niveau de la muqueuse colique, mais elles sont reconnues comme potentiellement toxiques pour l'hôte. En effet, elles sont susceptibles d'affecter un grand nombre de fonctions chez l'Homme et pourraient jouer un rôle important dans diverses affections (migraine, schizophrénie, gastro-entérites infantiles...) [58].

5.1.5. Métabolisme des stérols

Les stérols endogènes parviennent au côlon principalement par la bile, et représentent, à côté des stérols exogènes, une source potentielle de substrats pour le microbiote intestinal. Les stérols biliaires sont essentiellement le cholestérol, les acides biliaires et les hormones stéroïdiennes. L'activité du microbiote colique à l'égard de ces différentes substances est aujourd'hui reconnue, et un certain nombre d'espèces capables de les métaboliser ont été identifiées.

5.1.5.1. Métabolisme du cholestérol

Bien que le cholestérol soit majoritairement absorbé au niveau de l'intestin grêle, environ un gramme par jour parvient au côlon, en provenance de la bile (70 %), de l'alimentation (20 %) et de la desquamation des muqueuses intestinales (10 %) [67].

Le métabolisme du cholestérol par le microbiote colique aboutit à la synthèse de coprostanol et de faibles quantités de coprostanone. Ce métabolisme permet de limiter l'absorption du cholestérol et donc de diminuer le risque de maladies cardio-vasculaires, mais il a également été suggéré qu'un taux fécal élevé de coprostanol pourrait être corrélé à la cancérogenèse colique.

Chez la majorité des individus, plus de 70 % du cholestérol est métabolisé par le microbiote, alors que pour une minorité, moins de 20 % du cholestérol est transformé ainsi. Cette répartition bimodale au sein de la population est directement liée au nombre de bactéries coprostanoligènes présentes dans le côlon. En effet, un taux minimal de 10^6 par gramme de contenu digestif est nécessaire pour une conversion partielle du cholestérol, tandis qu'une conversion totale nécessite une population de bactéries coprostanoligènes supérieure ou égale à 10^8 par gramme de contenu digestif [12].

Plusieurs espèces bactériennes capables de métaboliser le cholestérol ont été isolées à partir de selles humaines. La plupart de ces bactéries coprostanoligènes appartiennent au genre *Eubacterium*. De plus, la capacité de réduire le cholestérol en coprostanol a été rapportée chez différentes souches des genres *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* et *Lactobacillus* [68].

5.1.5.2. Métabolisme des acides biliaires

Les acides biliaires sont synthétisés dans le foie à partir du cholestérol et sont ensuite conjugués à la glycine ou à la taurine. Ils sont absorbés au niveau de l'iléon, puis transportés

au foie où ils sont de nouveau excrétés dans la bile. Environ 5 % des sels biliaires (0,2 à 0,3 gramme par jour) échappent à ce cycle entéro-hépatique et parviennent au côlon où ils sont métabolisés par le microbiote en acides biliaires dits secondaires [69].

Plus de vingt acides biliaires secondaires ont été mis en évidence dans les fèces, témoignant de la grande variété de conversions possibles des acides biliaires primaires par le microbiote colique. La déconjugaison des acides biliaires est catalysée par une hydrolase spécifique rencontrée principalement chez certaines espèces des genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Listeria* et *Streptococcus*. L'oxydation et l'épimérisation des groupements hydroxyles mettent en jeu des deshydrogénases spécifiques présentes chez de nombreuses espèces de *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium* et *Ruminococcus*. Les espèces bactériennes responsables de la 7-déshydroxylation des acides biliaires ne sont détectées qu'à un faible niveau de population dans les selles humaines (10^3 à 10^5 par gramme de selles) et appartiennent essentiellement aux genres *Clostridium* et *Eubacterium*. L'estérification des acides biliaires par le microbiote colique est assurée par certaines espèces de *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Citrobacter*, *Lactobacillus* et *Ruminococcus*. Enfin, différentes espèces de *Clostridium*, *Fusobacterium* et *Peptococcus* ont la capacité de désulfater les acides biliaires, par l'intermédiaire d'une désulfatase spécifique [58,68].

5.1.5.3. Métabolisme des hormones stéroïdiennes

Les hormones stéroïdiennes sont conjuguées au niveau du foie à un glucuronide ou un sulfate, puis excrétées dans la bile. La concentration totale de ces hormones dans les sécrétions biliaires chez l'homme et la femme adultes sont respectivement de 13 et 6 milligrammes par jour. Une partie de ces hormones stéroïdiennes sont métabolisées par le microbiote colique, et les métabolites formés subissent le cycle entéro-hépatique [68].

La déconjugaison des hormones stéroïdiennes constitue la réaction majeure réalisée par les bactéries du côlon. Elle est effectuée par l'intermédiaire de glucuronidases portées surtout par *Escherichia coli* et des espèces du genre *Bacteroides*, et par des sulfatases détectées chez certaines espèces appartenant aux genres *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Bacteroides* et *Peptococcus*. D'autres biotransformations bactériennes catalysées par des réductases, des deshydratases et des deshydrogénases spécifiques ont également été démontrées, et seraient réalisées essentiellement par des espèces des genres *Clostridium* et *Eubacterium* [70,71].

5.2. Interactions avec la muqueuse intestinale et effet de barrière

Le microbiote intestinal constitue une défense naturelle vis-à-vis du monde extérieur et exerce de nombreux effets structuraux sur l'épithélium colique [12].

5.2.1. Des modèles d'étude adaptés : les animaux élevés en isolateurs

La connaissance des effets physiologiques du microbiote intestinal a beaucoup progressé grâce au développement de la gnotobiologie dans la deuxième partie du XX^{ème} siècle. Cette discipline vise à élever différents animaux (surtout des rats et des souris) dans des enceintes stériles appelées isolateurs [13].

L'élevage débute par la collecte et l'introduction dans les isolateurs d'utérus de femelles gravidiques. La descendance axénique, c'est-à-dire n'hébergeant aucun microorganisme, peut ensuite être élevée en isolateurs sur plusieurs générations. Ces conditions d'élevage en atmosphère contrôlée permettent également d'inoculer, dans le tube digestif de ces animaux, une ou plusieurs espèces bactériennes (animaux dits gnotoxéniques), le microbiote total d'animaux conventionnels (dits aussi conventionnalisés) ou encore un microbiote d'origine humaine.

Ces animaux représentent des modèles pertinents pour étudier les interactions entre le microbiote et l'épithélium intestinal, ainsi que certains mécanismes mis en jeu [72].

5.2.2. Effets sur l'anatomie et la physiologie de la muqueuse intestinale

En absence de microbiote, on constate que la *lamina propria* de l'épithélium est fine, peu développée et pratiquement dépourvue de lymphocytes. De plus, le temps de transit est ralenti chez les animaux axéniques. Au niveau du gros intestin, la vitesse de production de cellules par crypte est ralentie et leur nombre est diminué d'environ 20 % chez l'animal axénique par rapport aux animaux conventionnels. Le temps de renouvellement des cellules épithéliales est donc plus long en absence de microbiote [73].

L'activité sécrétrice des cellules caliciformes est influencée par les microorganismes commensaux du tube digestif. Il a été observé que les cellules caliciformes de rongeurs axéniques étaient moins nombreuses et plus petites que chez des animaux élevés dans des conditions normales. Ainsi, la couche de mucus est plus fine en absence de microbiote [13].

Par ailleurs, le microbiote digestif intervient de façon fondamentale dans les mécanismes de l'angiogenèse. Par rapport aux animaux conventionnels, le réseau de

vaisseaux sanguins de la paroi intestinale est deux fois moins dense chez les animaux axéniques, en raison d'un développement stoppé prématurément chez ces derniers. L'inoculation d'un microbiote intestinal complexe restaure une densité de vaisseaux sanguins normale en seulement dix jours [74].

En comparant à l'aide de puces à ADN les profils d'expression génique de l'intestin grêle distal de souris axéniques et conventionnelles, un travail récent a permis d'approfondir la compréhension du rôle du microbiote colique dans le fonctionnement de l'épithélium intestinal. Les résultats obtenus ont mis en évidence que l'absence de microbiote s'accompagne d'une augmentation ou d'une diminution de l'expression d'environ une centaine de gènes impliqués dans diverses fonctions intestinales. Les effets de plusieurs bactéries vis-à-vis de l'expression de gènes cibles ont été testés et les profils d'expression génique diffèrent selon les souches bactériennes inoculées. Ainsi, des interactions entre les bactéries du microbiote et les cellules épithéliales intestinales impliqueraient la sécrétion de molécules « signal » par les bactéries, pouvant moduler l'expression de gènes cibles au niveau de la muqueuse digestive. La nature des molécules « signal », l'existence de récepteurs spécifiques au niveau de l'épithélium et les voies de transduction du signal restent largement à explorer [72,75].

5.2.3. L'effet de barrière

Le concept d'effet de barrière (ou résistance à la colonisation) a été découvert à partir de l'observation d'un risque accru d'infections intestinales chez les sujets recevant des antibiotiques.

Le microbiote autochtone joue un rôle crucial dans la résistance à la colonisation par des bactéries pathogènes, en exerçant un effet bactériostatique. Pour ce faire, certaines espèces bactériennes commensales du tube digestif agissent sur les pathogènes en occupant leurs sites d'adhérence, en consommant les substrats nécessaires à leur croissance, en neutralisant leurs actions toxiques et/ou en produisant des substances antimicrobiennes. La barrière est dite permissive lorsqu'elle autorise un portage sain ; elle est dite drastique lorsque le microorganisme pathogène est totalement éliminé de l'organisme.

La rupture de l'effet de barrière peut survenir dans certaines conditions (changement brutal de régime alimentaire, prise d'antibiotiques, stress...) et peut conduire à des troubles digestifs dus à l'implantation de microorganismes nocifs [8].

5.3. Effets du microbiote intestinal sur le système immunitaire

Le tube digestif constitue le principal site de contact entre l'organisme et les nombreux Ag présents dans notre environnement. Parmi les multiples effets du microbiote intestinal, son action sur le système immunitaire et, en particulier sur le système immunitaire intestinal (SII) est considérable.

Des données comparatives entre des souris axéniques et des souris conventionnelles ont permis de démontrer le rôle essentiel joué par le microbiote intestinal sur le développement et l'activation du système immunitaire, au niveau périphérique et intestinal. A partir des résultats fournis par ces modèles animaux, les effets du microbiote sur l'immunité de l'hôte ont pu être caractérisées par trois effets [8] :

- activation du système immunitaire ;
- modulation des réponses immunes ;
- régulation des réponses permettant à court et long termes une bonne adéquation de celles-ci aux différents stimuli antigéniques.

La stimulation permanente du système immunitaire par le microbiote est nécessaire non seulement pour son développement et sa maturation, mais également pour le maintien de l'homéostasie intestinale, de la fonction de barrière de l'épithélium ou encore de l'équilibre entre réponses pro- et anti-inflammatoires [15].

5.3.1. Au niveau du système immunitaire périphérique

5.3.1.1. Régulation de la balance Th1/Th2 de l'immunité innée

Depuis une quarantaine d'années, on assiste à une augmentation inquiétante de l'incidence des allergies chez le nourrisson. Un mauvais équilibre de la balance Th1/Th2 est l'une des causes principales de ces réponses atopiques. Et selon l'hypothèse hygiéniste, une diminution de l'exposition aux bactéries durant les premiers mois de vie favoriserait le développement des allergies [77]. Ainsi, le microbiote intestinal semble jouer un rôle crucial sur l'orientation Th2 vers Th1.

A la naissance, le nouveau-né a une immunité de type Th2 nécessaire au non-rejet du fœtus durant la période périnatale, mais aussi propice à la survenue de réponses allergiques IgE. L'exposition précoce à certaines bactéries du microbiote serait essentielle pour rétablir un équilibre en stimulant la réponse Th1.

5.3.1.2. Effet régulateur sur l'immunité acquise

Les ganglions lymphatiques des animaux axéniques sont non structurés et présentent des zones lymphocytaires atrophiées. L'inoculation d'un microbiote de souris conventionnelles à ces souris axéniques permet de réparer ces anomalies en quelques semaines [78].

En dehors de toute immunisation, il existe dans le sérum des Ig dites naturelles, dont le taux est relativement constant. Le microbiote intestinal agit fortement, *via* ces Ig naturelles, sur le répertoire des lymphocytes B, donc sur la possibilité pour l'individu de développer des réponses humorales diversifiées. En effet, l'analyse de l'expression de certains gènes codant pour la synthèse des parties variables des Ig, c'est-à-dire de leur site anticorps, a permis d'évaluer le rôle déterminant du microbiote sur la diversification de la synthèse de ces anticorps.

Par ailleurs, il est établi aujourd'hui que certaines infections bactériennes systémiques sont à l'origine de l'apparition d'affections auto-immunes. Les bactéries commensales du tube digestif semblent jouer un rôle protecteur contre ces maladies [8].

5.3.2. Au niveau du système immunitaire intestinal

Des études comparatives entre des souris axéniques et des souris conventionnelles montrent que la présence du microbiote intestinal joue un rôle crucial sur le développement et l'activation du SII. Les animaux axéniques présentent en effet de nombreuses anomalies au niveau de leur SII : hypoplasie des plaques de Peyer, nombre de LIE et de plasmocytes à IgA réduits, concentration d'Ig sériques et production de cytokines limitées. L'inoculation de leur tube digestif par un microbiote de souris conventionnelles provoque en trois semaines l'activation du SII [78]. Certaines espèces bactériennes, notamment *Escherichia coli* ou *Bacteroides*, semblent jouer un rôle important dans cette stimulation puisque leur seule présence dans le tube digestif est capable de provoquer une stimulation égale à la moitié de celle mesurée avec un microbiote complet [13].

Il a été montré que la colonisation séquentielle du tube digestif par les bactéries intestinales chez le nouveau-né est responsable du complet développement du SII, et notamment de son système plasmocytaire à IgA. Par ailleurs, une étude chez l'enfant portant sur la réponse immunitaire par les IgAs spécifiques anti-rotavirus, a montré que la présence de *Bifidobacterium bifidum* était responsable d'un effet adjuvant sur le nombre d'IgAs anti-rotavirus, alors qu'à l'inverse, la présence d'*Escherichia coli* a un effet suppresseur. La présence de *Bifidobacterium bifidum* modère l'effet suppresseur d'*Escherichia coli* lorsque

ces deux espèces sont présentes au sein du microbiote. Ainsi, seules certaines bactéries du microbiote sont suffisantes pour exercer un rôle modulateur sur les réponses immunitaires intestinales [8].

De plus, le microbiote intestinal exerce un effet régulateur sur les fonctions du SII, permettant en particulier la mise en place des mécanismes de suppression des réponses immunes, telle que la tolérance orale. Expérimentalement, l'induction de la tolérance orale peut être mise en évidence en gavant un lot de souris avec une protéine alimentaire, l'ovalbumine (OVA), puis en l'immunisant par voie systémique sept jours plus tard avec cette même protéine. La comparaison de la réponse immune anti-OVA mesurée au niveau périphérique entre le lot gavé et le lot témoin, gavé avec du tampon, permet de savoir si la tolérance orale a été établie. Lorsque c'est le cas, la réponse anti-OVA cellulaire et/ou humorale est très diminuée ou supprimée dans le lot gavé OVA par rapport au lot témoin, alors que dans le cas contraire, elle est comparable entre les deux lots, indiquant un non-établissement de la tolérance orale. Ce protocole expérimental a permis de montrer que, parmi les facteurs influençant l'établissement du processus de la tolérance orale, le microbiote intestinal tient une place importante. En effet, après gavage avec de l'OVA, la suppression de la réponse immune anti-OVA, donc la tolérance orale, est très brève chez des souris axéniques par rapport à des souris conventionnelles (environ dix jours contre plus de cinq mois chez les souris conventionnelles). La colonisation préalable au gavage du tube digestif avec *Escherichia coli* ou *Bacteroides* suffit à restaurer une suppression aussi durable que celle existant chez les souris conventionnelles. D'autres études ont également montré que le microbiote intestinal jouait un rôle protecteur important contre l'effet abrogatif de certaines toxines vis-à-vis de la tolérance orale, à condition que certaines bactéries soient présentes dans le microbiote dès le plus jeune âge. Ces résultats expérimentaux mettent en lumière l'importance de la période post-natale dans la mise en place des mécanismes de régulation de la tolérance orale, qui seront ensuite fonctionnels durant toute la vie [7].

Pour ce qui est de la tolérance du SII vis-à-vis du microbiote intestinal, des études ont rapporté le rôle joué par les bactéries commensales dans la régulation de la voie d'activation NF- κ B de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires. Ainsi, certaines de ces bactéries seraient capables de bloquer cette voie NF- κ B [8]. Ces données mettent en évidence l'importance du dialogue existant entre les bactéries du microbiote intestinal et le SII, sur la régulation du fonctionnement du SII.

6. HOMEOSTASIE DU MICROBIOTE INTESTINAL

Les mécanismes impliqués dans le maintien de l'homéostasie du microbiote intestinal sont complexes.

Dans des conditions normales, le microbiote intestinal est relativement stable chez un même individu. Cet état d'équilibre est désigné sous le terme de normobiose ou d'eubiose. Cependant, de nombreux facteurs peuvent influencer la composition du microbiote, créant ainsi un déséquilibre de dynamique structurelle et fonctionnelle : on parle de dysbiose.

6.1. Facteurs influençant la stabilité du microbiote intestinal

Les populations microbiennes du microbiote intestinal réagissent à de nombreux facteurs abiotiques et biotiques, qui peuvent induire des effets bénéfiques ou néfastes sur la dynamique de ces populations et sur leurs actions.

6.1.1. Facteurs abiotiques

Les facteurs abiotiques correspondent à l'ensemble des facteurs physico-chimiques de l'écosystème digestif qui influencent le microbiote intestinal. C'est, entre autre, en réponse à ces différents facteurs abiotiques que se développe un microbiote adapté et spécifique à chaque compartiment digestif de l'Homme.

6.1.1.1. Sécrétions digestives

La sécrétion acide gastrique constitue un facteur de défense majeur contre la colonisation par des microorganismes pathogènes en aval du tube digestif. La résistance à l'acidité gastrique diffère fortement entre micro-organismes, et certains survivent totalement à leur passage dans l'estomac. Le risque d'infections intestinales est significativement augmenté en cas d'achlorhydrie ou de traitements anti-sécrétoires, car le nombre de bactéries nécessaires pour déclencher une infection est alors aussi réduit [79]. Cependant, cette augmentation est contrebalancée par la présence dans le tube digestif de facteurs antimicrobiens puissants (acides biliaires, mucus, défensines).

La présence d'acides biliaires sécrétés par le foie peut également influencer la croissance et l'activité du microbiote intestinal. Les espèces capables de métaboliser ces acides biliaires vont ainsi avoir un avantage écologique par rapport à celles incapables

d'opérer cette transformation. De plus, les acides biliaires ont des propriétés antimicrobiennes importantes, exercées sur les membranes bactériennes [13].

Le mucus, ce gel translucide de 50 à 450 micromètres d'épaisseur qui forme une barrière physique à la surface de l'épithélium intestinal, concentre aussi dans son réseau de mailles de nombreuses substances antimicrobiennes comme les IgAs, la lactoferrine, la lactoperoxydase et le lysozyme. Il a également la capacité de fixer divers microorganismes grâce à certains de ses sucres qui miment des récepteurs bactériens. Par ailleurs, le microbiote intestinal peut modifier sa composition et ses propriétés, soit en le dégradant partiellement, soit en influant sur sa synthèse [79].

Les défensines, qui sont des peptides antimicrobiens sécrétés dans les cryptes intestinales par les cellules de Paneth, agissent par destruction de la membrane bactérienne. Ils sont actifs notamment contre *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* et *Candida albicans* [80]. Leur action éventuelle sur le microbiote résident n'est pas connue.

6.1.1.2. Motricité intestinale, pH et potentiel redox

Les différences de motricité de l'intestin grêle et du côlon expliquent la localisation essentiellement colique du microbiote intestinal. Les complexes migrants inter-digestifs sont à l'origine de la pauvreté du microbiote dans l'intestin grêle, à l'exception de l'iléon terminal. La réduction du péristaltisme est un facteur favorisant l'apparition de troubles fonctionnels intestinaux.

Les phénomènes fermentaires, liés à l'activité du microbiote, induisent des variations du pH au sein des compartiments digestifs qui influencent la stabilité de communautés microbiennes. Par exemple, une production excessive de lactate entraînera une diminution importante du pH intra-colique à l'origine de perturbations de l'équilibre microbien.

De plus, une différence importante de pH existe entre les différentes parties du côlon. Il est plus élevé dans la partie distale (6,6 à 6,9) que dans la partie proximale (5,4 à 5,9). Cela peut s'expliquer par la nature, la quantité et le temps de séjour des substrats qui y arrivent. Ces différences de pH plus ou moins favorables au maintien de certaines espèces expliquent en partie les différences observées au niveau du microbiote dans ces deux compartiments [13].

Enfin, le potentiel redox bas régnant dans le côlon conditionne fortement le développement du microbiote, composé en majorité de bactéries anaérobies strictes [79]. En général, les bactéries anaérobies facultatives du microbiote ont la capacité d'éliminer l'oxygène et protègent ainsi les communautés aérobies strictes de sa toxicité. La présence

d'oxygène dans l'écosystème digestif peut être, en outre, favorable à l'émergence d'espèces bactériennes pathogènes qui trouvent dans un milieu oxydé des conditions favorables à leur croissance.

6.1.1.3. Système immunitaire

Le rôle du système immunitaire dans le contrôle homéostatique du microbiote intestinal est étayé par la constatation de perturbations de ce dernier au cours de déficits immunitaires [79].

6.1.1.4. Alimentation

Comme nous l'avons vu précédemment, le microbiote de nourrissons nourris au lait maternel est sensiblement différent de celui des nourrissons allaités avec des préparations lactées. Par ailleurs, la diversification alimentaire est une période importante dans l'établissement du microbiote.

L'aliment est un facteur essentiel influençant l'équilibre des populations microbiennes du tube digestif. En effet, il conditionne l'apport de nutriments et d'énergie pour le microbiote, et au cours de sa biodégradation, il agit sur les paramètres qui conditionnent l'homéostasie du milieu (pH, potentiel redox, concentrations des métabolites...).

La grande variété de substrats disponibles pour le microbiote contribue au maintien de la diversité microbienne au sein de l'écosystème. Les réactions de dégradation et de fermentation de ces substrats sont nécessaires aux bactéries. Un changement de régime alimentaire modifie, au moins partiellement, le niveau des fonctions du microbiote. Bien que l'équilibre au niveau des espèces du microbiote fécal semble inchangé par l'alimentation, certaines activités enzymatiques bactériennes sont significativement influencées [15]. Par exemple, la production de gaz par le microbiote est consécutive à la consommation d'aliments fermentescibles. De même, de fortes doses d'hydrates de carbone sont responsables jusque dans le côlon distal d'un effet osmotique, c'est-à-dire d'un risque de diarrhée.

6.1.1.5. Antibiotiques

La plupart des antibiotiques utilisés en thérapeutique chez l'Homme induit des modifications du microbiote intestinal. Celles-ci dépendent du spectre antibactérien et de la pharmacocinétique de l'antibiotique (qui conditionne les concentrations obtenues dans le

côlon), et sont particulièrement importantes lorsque la cible d'action est présente au niveau intestinal. Les effets indésirables qui résultent de l'antibiothérapie sont notamment [78] :

- une diminution de la capacité de fermentation, responsable d'un risque accru de diarrhée ;
- une diminution de l'effet de barrière, responsable d'un risque accru d'émergence de pathogènes, au premier rang desquels *Clostridium difficile* à l'origine de diarrhées pouvant évoluer en colite pseudo-membraneuse ;
- l'apparition puis la dissémination d'une résistance aux antibiotiques.

Chez l'Homme, l'utilisation d'antibiotiques visant à moduler le microbiote endogène est essentiellement destinée à réduire le risque d'infections à point de départ intestinal chez des sujets à risque (sujets immunodéprimés ou patients hospitalisés).

6.1.2. Facteurs biotiques

Les facteurs biotiques correspondent aux facteurs intrinsèques liés aux espèces bactériennes (caractéristiques physiologiques et métaboliques) et à l'ensemble des interactions entre les microorganismes au sein de l'écosystème digestif.

Comme dans tous les écosystèmes microbiens, les diverses espèces qui coexistent au sein de l'écosystème digestif ont tissé au cours de l'évolution un vaste réseau d'interactions (Tableau 1), la plupart étant bénéfiques pour l'hôte.

Tableau 1 : Exemples d'interactions microbiennes au sein de l'écosystème digestif de l'Homme [13]

Type d'interaction	Définition	Exemples observés au sein de l'écosystème digestif
Mutualisme	Relation durable et complémentaire entre plusieurs espèces bactériennes	Cas des espèces bactériennes du microbiote endogène résident
Synergie	Accomplissement d'une fonction physiologique par différentes espèces bactériennes, à leur profit mutuel	Métabolisme des glucides par l'action combinée des microorganismes hydrolytiques et glycolytiques entre lesquels se crée une véritable chaîne trophique
Antagonisme	Action inhibitrice ou réductrice d'une espèce bactérienne sur une autre	Effet de barrière exercé par les bactéries commensales sur les microorganismes pathogènes
Compétition	Concurrence entre microorganismes pour l'utilisation d'une même ressource	Dégradation des polysides par différentes espèces hydrolytiques du microbiote
Amensalisme	Inhibition ou suppression d'un microorganisme par un autre	Sécrétion d'enzymes lytiques et de toxines par certaines bactéries

6.2. Notion de dysbiose

Par opposition à l'état de normobiose, la dysbiose se caractérise par l'altération de l'équilibre normal du microbiote intestinal. La résultante finale de cet état de déséquilibre va de la simple dérégulation à la pathogénie digestive, mais aussi extra-digestive (diabète, obésité, allergie...).

De nombreuses affections intestinales, aiguës et chroniques, pourraient être engendrées par un déséquilibre du microbiote :

- diarrhées ;
- maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ;
- troubles fonctionnels intestinaux ;
- cancer du côlon...

Cependant, la dysbiose pourrait être une conséquence plutôt qu'une cause. En agissant sur les facteurs de contrôle du microbiote, il est possible de restaurer ou de maintenir l'homéostasie de celui-ci [52].

Parmi les stratégies thérapeutiques utilisées pour rétablir l'équilibre intestinal, l'administration de probiotiques a prouvé son efficacité. Comme nous le verrons par la suite, les probiotiques sont capables d'interagir avec les espèces bactériennes du microbiote afin de moduler leurs activités dans le but d'améliorer la santé de l'hôte.

TROISIEME PARTIE : LES

PROBIOTIQUES

1. LE CONCEPT DE PROBIOTIQUES

Si l'appellation « probiotique » est d'usage relativement récent, le concept lui, est bien loin d'être nouveau. L'idée d'administrer des microorganismes exogènes afin de moduler le microbiote endogène dans un sens favorable est relativement ancienne et constitue la base du concept de probiotiques.

1.1. Historique et définition des probiotiques

La définition du terme probiotique a évolué dans le temps en fonction de la réflexion des chercheurs, des connaissances scientifiques et des avancées technologiques.

Au début du XX^{ème} siècle, Elie Metchnikoff, savant ukrainien naturalisé français ayant travaillé à l'Institut Pasteur et prix Nobel en 1908 pour ses travaux sur la phagocytose, a été le premier à observer l'effet positif de certaines bactéries sur l'Homme. Il avait en effet remarqué qu'un nombre important de Bulgares vivaient plus de cent ans et il émit l'hypothèse que cette longévité était certainement due à leur importante consommation de produits laitiers fermentés, ancêtres des yaourts. Metchnikoff supposa alors que « la dépendance des microbes intestinaux vis-à-vis des aliments rend possible l'adoption de mesures pour modifier la flore de nos corps et remplacer les microbes dangereux par les microbes utiles ».

A la même époque, en 1906, le pédiatre français Henry Tissier a observé que les selles des enfants souffrant de diarrhées contenaient un faible nombre de bifidobactéries par rapport aux selles d'enfants en bonne santé. Il suggéra alors d'administrer ces bactéries aux patients diarrhéiques pour les aider à restaurer un microbiote intestinal sain [81].

Metchnikoff et Tissier sont donc les premiers à émettre l'idée d'administrer des microorganismes exogènes vivants afin de palier à un éventuel déséquilibre de l'écosystème intestinal. Le concept de probiotiques était né et dès 1917, le yaourt a été développé industriellement. Il était vendu exclusivement dans les pharmacies et sa consommation était alors recommandée dans les troubles digestifs.

Mais ce n'est qu'en 1954 que le terme de probiotiques sera introduit dans la littérature par Ferdinand Vergin dans un écrit intitulé « Anti-und Probiotika » [82]. Ce terme dérivé du grec « pro bios », qui signifie littéralement « en faveur de la vie », sous-entend que la substance ainsi dénommée a un effet bénéfique sur la vie au sens large du terme, par opposition aux effets délétères des antibiotiques (signifiant littéralement « contre la vie »).

Dans les années 1950-1960, de nombreux médicaments probiotiques ont été développés et commercialisés. Mais l'absence de données rigoureuses sur l'efficacité clinique de beaucoup d'entre eux a conduit à leur disparition progressive quelques années plus tard, à l'exception de quelques-uns dont les propriétés furent confirmées. Les scientifiques dénonçaient aussi des insuffisances parfois majeures dans la qualité microbiologique ou la stabilité de certains produits, et certains doutaient même de la possibilité d'effets en raison de la probabilité (non étudiée jusque là) que ces microorganismes et leurs principes actifs soient détruits dès leur passage dans l'estomac. Cependant, la recherche d'alternatives à l'antibiothérapie et l'amélioration des connaissances sur les relations mutuelles entre le microbiote intestinal et l'hôte qui l'héberge ont relancé l'intérêt porté aux probiotiques.

En 1965, Lilly et Stillwell parlaient des probiotiques comme des « facteurs capables de stimuler la croissance d'autres microorganismes ». Par la suite, en 1974, Parker proposa d'élargir la définition à des « organismes ou substances qui contribuent au maintien de l'équilibre de la flore ». En 1989, Fuller décida d'inclure à la définition des probiotiques les notions de viabilité et d'effets positifs exercés, et les désigna alors comme des « préparations microbiennes vivantes utilisées comme suppléments alimentaires et qui affectent de façon bénéfique l'hôte en améliorant la digestion et l'hygiène intestinale » [83].

Trois éléments ont depuis contribué à modifier encore la définition [79] :

- le fait que certains microorganismes pouvaient avoir des effets sur l'hôte sans nécessairement modifier son microbiote (effets directs enzymatiques ou par une immunomodulation) ;
- l'intérêt des industriels à ne pas labelliser « probiotique » des microorganismes « génériques », tout particulièrement ceux du yaourt standard, pour réserver ce label à des produits d'apparence et goûts voisins, mais contenant des microorganismes dont la valeur ajoutée justifie un coût supérieur ;
- le désir de nombreux chercheurs et industriels d'exclure de la définition les microorganismes tués, car en effet, si certains microorganismes morts peuvent exercer certains effets bénéfiques pour l'hôte (la lyse bactérienne peut libérer des composés biologiquement actifs tels que des métabolites, des enzymes ou des constituants de la paroi), des travaux ont montré que ces effets étaient souvent moins marqués que ceux des microorganismes ingérés vivants.

Ainsi, c'est la Food and Agriculture Organisation (FAO) des Nations Unies et l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) qui, en 2001, officialisent la définition du terme « probiotique » afin d'éviter des abus de langage et des dérives. Les probiotiques sont donc

définis comme des « microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte ».

L'histoire souligne donc que la définition actuelle pourrait encore évoluer, car les champs de recherche pour mieux connaître et comprendre l'action des probiotiques sont encore nombreux [82].

1.2. Notions complémentaires

1.2.1. Prébiotiques

Le terme de prébiotiques a été introduit récemment, en 1995, par Gibson et Roberfroid. Bien que complémentaires, les prébiotiques sont à distinguer des probiotiques, car ce ne sont pas des microorganismes. Ils sont définis comme étant des « ingrédients alimentaires non digestibles qui stimulent de manière sélective au niveau du côlon la croissance et/ou l'activité d'une ou d'un nombre restreint d'espèces bactériennes susceptibles d'améliorer la physiologie et donc la santé de l'hôte » [84]. Les groupes bactériens concernés sont essentiellement les bifidobactéries (effet bifidogène) et les bactéries lactiques, car ils sont bénéfiques pour l'hôte.

Il existe de nombreux candidats à l'appellation de prébiotiques. La plupart sont des glucides d'origine végétale ou synthétique. Certains prébiotiques sont naturellement présents dans des aliments, et d'autres sont ajoutés dans des aliments à visée fonctionnelle ou dans des suppléments alimentaires.

Les prébiotiques les plus connus et les mieux caractérisés sont :

- les fructanes, polymères de fructose, parmi lesquels on trouve :
 - l'inuline, présente dans plusieurs végétaux (oignons, ail, asperges, artichauts, bananes...) et principalement extraite des tubercules de chicorée ;
 - les fructo-oligosaccharides (FOS), ou oligofructoses, se trouvant naturellement présents dans de nombreux aliments tels que le blé, les oignons, les betteraves, les bananes, le miel, l'ail et les poireaux, et pouvant aussi être produits soit par hydrolyse de l'inuline, soit par biosynthèse à partir de saccharose et de fructose ;
- les galacto-oligosaccharides (GOS) et les transgalacto-oligosaccharides (TOS) ;
- le lactulose.

De nombreux autres glucides (xylo-oligosaccharides, isomalto-oligosaccharides, gluco-oligosaccharides, maltodextrines résistantes...), des protéines, certains peptides ainsi que des lipides pourraient aussi être des prébiotiques, mais les preuves sont encore insuffisantes pour qu'ils soient considérés comme répondant à tous les critères du concept original des prébiotiques.

La consommation de prébiotiques entraîne une modulation de l'équilibre entre les populations bactériennes dominantes du microbiote colique, ce qui influence favorablement le fonctionnement de l'intestin. Ils peuvent ainsi avoir des effets bénéfiques sur la prévention et le traitement de désordres gastro-intestinaux, avec notamment pour effets physiologiques [85] :

- une augmentation du nombre de bifidobactéries dans le côlon, qui contribue à renforcer l'effet de barrière du microbiote ;
- une diminution importante du pH intra-colique, qui défavorise la croissance de microorganismes potentiellement pathogènes tels les *Bacteroides* ou les clostridies ;
- un accroissement de l'absorption calcique ;
- une augmentation du poids fécal ;
- un raccourcissement du temps de transit gastro-intestinal ;
- éventuellement, une diminution du taux de lipides dans le sang.

Bien qu'ils soient habituellement bien tolérés, les prébiotiques peuvent cependant provoquer des effets indésirables. En effet, tant qu'ils n'ont pas été métabolisés, ils exercent un effet osmotique dans la lumière intestinale, négativement corrélé à leur poids moléculaire, qui augmente le débit d'eau dans l'intestin et pouvant ainsi induire des borborygmes, des douleurs abdominales et éventuellement de la diarrhée. Par ailleurs, la fermentation des prébiotiques peut induire des émissions excessives de gaz rectaux. La dose ingérée ainsi que le mode de consommation influencent la fréquence de ces symptômes. De plus, la susceptibilité à ressentir ces effets indésirables est très variable d'un sujet à l'autre. Cela pourrait s'expliquer par une sensibilité viscérale propre à chacun et par des différences du profil bactérien du microbiote intestinal. Néanmoins, la sévérité des symptômes rapportés est généralement modérée et n'entraîne aucun risque pour la santé [79].

Malgré l'accroissement récent des travaux expérimentaux et des essais cliniques chez l'Homme, beaucoup d'efforts sont nécessaires pour établir de façon incontestable l'intérêt de ces nouveaux ingrédients alimentaires. En effet, alors que le concept de prébiotique repose sur la modification sélective de la composition bactérienne du microbiote colique, seuls les effets sur les populations bactériennes dominantes sont bien établis ; les effets éventuels sur

les groupes bactériens sous-dominants n'ayant généralement pas été déterminés. De même, la majorité des études a été réalisée pendant des périodes de quelques semaines, et l'influence éventuelle de la durée de consommation n'est pas complètement connue. Il est également indispensable que les effets cliniques préventifs et/ou curatifs des prébiotiques sur les pathologies intestinales soient mieux caractérisés. Enfin, il est nécessaire de bien connaître les doses efficaces n'engendrant pas d'effets indésirables, la nature des composés les plus actifs et les mieux tolérés, ainsi que les éventuels effets synergiques ou antagonistes avec les autres composés alimentaires ingérés [86].

1.2.2. Symbiotiques

Un symbiotique est défini comme un « produit qui contient à la fois un (des) probiotique(s) et un (des) prébiotique(s) ». Cette définition indique que la démonstration d'un effet synergique des prébiotiques et probiotiques n'est pas requise, et chaque composant du symbiotique peut avoir des effets indépendants [22].

Toutefois, il est préférable et plus judicieux qu'un symbiotique soit une combinaison appropriée de probiotiques et de prébiotiques. En effet, l'association d'un probiotique à un substrat prébiotique qui lui est favorable permet de stimuler sélectivement le développement du probiotique, ce qui potentialise les effets bénéfiques de ce dernier sur la santé. Ces symbiotiques dits réels améliorent ainsi la survie, l'implantation et l'activité de compléments alimentaires microbiens vivants dans le tractus intestinal de l'hôte. Une telle action de synergie doit être démontrée scientifiquement [87].

Malgré l'intérêt certain de l'utilisation des symbiotiques, les études cliniques sont encore insuffisantes pour se prononcer sur leurs effets chez l'Homme.

2. REGLEMENTATION

Globalement, les probiotiques bénéficient d'une image positive vis-à-vis des consommateurs. Ils sont présents dans certains aliments, notamment les produits laitiers, qu'ils participent à leur fabrication ou leur aient été ajoutés, dans des compléments alimentaires ou encore dans des médicaments.

En Europe, les conditions de mise sur le marché des probiotiques sont définies en fonction de leur application : médicamenteuse ou alimentaire. En majorité, les probiotiques sont des aliments fonctionnels ou sont utilisés sous forme de compléments alimentaires. Ces « aliments santé » se situent à la frontière entre le médicament et l'aliment traditionnel et sont régis par la législation alimentaire (Figure 13).

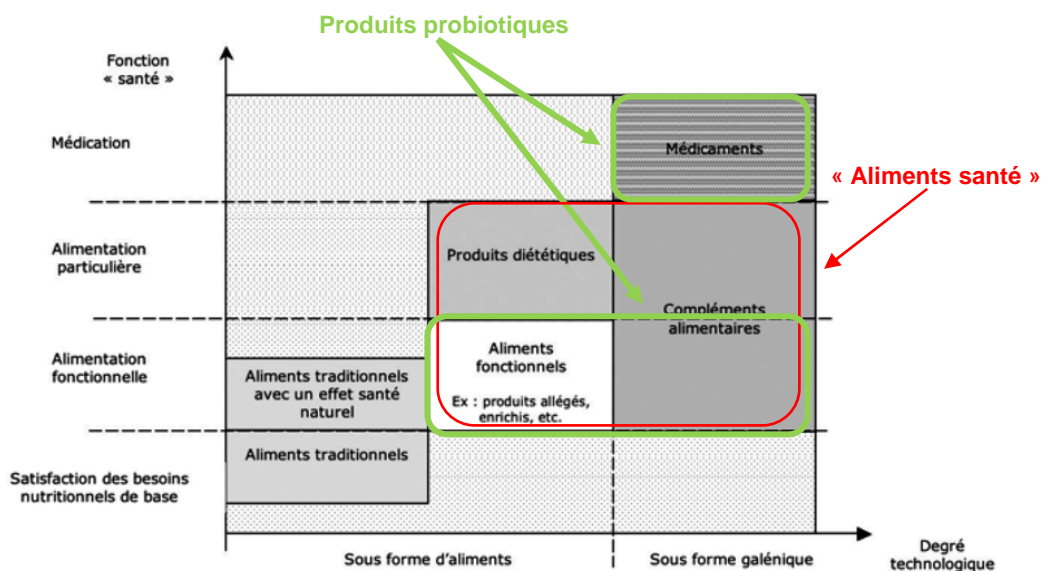


Figure 13 : Classification des « aliments santé » et place des probiotiques [88]

Récemment, de nouvelles directives sont venues durcir la réglementation autour de ces aliments probiotiques car leurs bénéfices sur la santé ont du mal à être reconnus.

2.1. Médicaments probiotiques

Un médicament est défini par l'article L5111-1 du Code de la santé publique comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être utilisé chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administré, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

En France, peu de probiotiques sont des médicaments. On trouve notamment [89] :

- Bacilor® et Ultra-levure®, indiqués dans le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée (à noter que Lactéol® ne répond pas à la définition des probiotiques car il contient des bactéries tuées par la chaleur) ;
- Carbolevure®, composé d'une levure probiotique et de charbon activé, indiqué dans le traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme, et dans le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée ;
- Trophigil® et Florgynal®, des gélules vaginales indiquées dans certaines affections gynécologiques.

Ils ont été mis sur le marché par les autorités compétentes nationales (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) ou européennes (Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments), après évaluation rigoureuse de leur sécurité, de leur efficacité et de leur qualité, sur la base des résultats d'essais pharmaceutiques, pré-cliniques et cliniques.

Dans ce contexte de médicaments probiotiques, certains auteurs préfèrent employer le terme « d'agents biothérapeutiques » pour distinguer parmi les microorganismes probiotiques ceux qui sont utilisés pour prévenir ou traiter des maladies humaines [90].

2.2. Aliments probiotiques

Le marché mondial des aliments probiotiques est en forte croissance depuis le début des années 2000, particulièrement en Europe. Cette dynamique est notamment soutenue par le lien existant entre alimentation et bénéfices santé.

Les probiotiques utilisés comme compléments alimentaires, de même que les aliments fonctionnels, sont considérés comme des denrées alimentaires et sont régis par la législation y attachant. Ils se différencient des aliments diététiques qui sont destinés à une alimentation particulière et doivent faire l'objet d'une formulation ou d'un procédé de fabrication spécifique pour se différencier de l'aliment courant, et des médicaments, en particulier pour ce qui est des allégations [81,91].

2.2.1. Compléments alimentaires et aliments fonctionnels

An niveau européen, les compléments, ou suppléments, alimentaires sont clairement définis comme « des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés ». Ils sont commercialisés sous forme de doses (gélules, pastilles, comprimés, sachets de poudre, ampoules...) [92].

Les aliments fonctionnels, encore appelés alicaments ou nutraceutiques, ne sont pas définis par la législation européenne. Ils sont considérés comme des aliments courants destinés à être consommés dans le cadre d'une alimentation équilibrée et variée. Leur particularité réside dans le fait qu'ils contiennent des composés biologiquement actifs qui exercent un effet bénéfique sur une ou plusieurs fonctions cibles de l'organisme, au-delà des effets nutritionnels de base, de manière à améliorer la santé et le bien-être et/ou à réduire le risque de maladie [88]. Les produits laitiers, plus particulièrement les yaourts, sont les aliments probiotiques les plus nombreux, avec en tête de file les produits Activia® et Actimel® de Danone.

Les effets bénéfiques sur la santé pour lesquels les aliments probiotiques peuvent être appliqués comprennent les infections gastro-intestinales, certains troubles intestinaux, l'allergie et les infections génito-urinaires.

Au sein de l'Union Européenne (UE), l'entrée sur le marché des aliments fonctionnels et des compléments alimentaires est réglementée par la réglementation n°258/97 datant du 27 janvier 1997 des nouveaux aliments. Ils ne nécessitent pas d'autorisation de mise sur le marché, mais doivent faire l'objet en France d'une déclaration auprès de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DCCRF) qui examine leur composition, après évaluation initiale du produit réalisée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA).

En tant que denrées alimentaires, les aliments fonctionnels et les compléments alimentaires probiotiques sont soumis à des règles de sécurité et d'étiquetage, notamment en ce qui concerne les allégations utilisées par l'industrie alimentaire comme argument de vente.

2.2.2. Allégations

Le terme « allégation » est défini à l'échelon international par le Codex Alimentarius comme « tout message ou toute représentation, y compris une représentation sous la forme d'images, d'éléments graphiques ou de symboles, quelle qu'en soit la forme qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des caractéristiques particulières ».

L'utilisation d'allégations repose sur deux principes généraux : d'une part, aucun aliment ne doit être décrit ou présenté de façon fautive, trompeuse, mensongère ou susceptible de créer une impression erronée au sujet de sa nature ; et d'autre part, l'industrie qui commercialise l'aliment doit être en mesure de justifier les allégations avancées.

Auparavant, l'évaluation des allégations a été réalisée au niveau national. Mais depuis le 1^{er} juillet 2007, une nouvelle réglementation (1824/2006) de la Commission Européenne (CE) a été mise en place. Elle impose que la commercialisation de toute denrée alimentaire, y compris les aliments probiotiques, portant une allégation ne soit réalisée qu'après obtention d'une autorisation officielle délivrée par l'Autorité Européenne de Sécurité Alimentaire (AESA), après étude des preuves scientifiques fournies.

Différentes allégations, basées sur des profils nutritionnels, peuvent être utilisées pour les denrées alimentaires vendues dans l'UE. Ainsi, on distingue [93] :

- les allégations nutritionnelles, qui indiquent la présence, l'absence ou le niveau d'un nutriment dans un aliment, ou sa valeur par rapport à des produits alimentaires analogues (exemples : « riche en... », « pauvre... », « source de... ») ;
- les allégations de santé, selon lesquelles la consommation d'un aliment donné ou d'un de ses ingrédients peut avoir des bienfaits pour la santé. Ce type d'allégation est divisé en trois catégories :
 - les allégations de santé fonctionnelles génériques (article 13.1 du règlement CE), qui reposent sur des preuves scientifiques généralement admises et sont bien comprises par le consommateur moyen. Elles décrivent ou mentionnent :
 - le rôle d'un nutriment ou d'une autre substance dans la croissance, le développement et les fonctions de l'organisme ; ou
 - les fonctions psychologiques ou comportementales ; ou
 - l'amaigrissement, le contrôle du poids, la réduction de la sensation de faim, l'accentuation de la sensation de satiété ou la réduction de la valeur énergétique du régime alimentaire ;
 - les nouvelles allégations fonctionnelles (article 13.5 du règlement CE), qui sont basées sur des preuves scientifiques nouvellement établies et/ou qui contiennent une demande de protection des données relevant de la propriété exclusive du demandeur ;
 - les allégations relatives à la réduction d'un risque de maladie et au développement ou à la santé infantiles (article 14 du règlement CE), qui

affirment, suggèrent ou impliquent que la consommation d'une denrée alimentaire ou de l'un de ses composants réduit sensiblement un facteur de risque de développement d'une maladie humaine.

L'utilisation d'allégations nutritionnelles et de santé constitue un argument de vente important pour les industriels et justifie un prix de vente plus élevé par rapport aux produits standards.

En février 2010, au titre de la réglementation 1924/2006/CE en vigueur, l'AESA a rejeté les demandes d'allégations de santé pour les probiotiques, estimant que le niveau de preuves scientifiques était insuffisant et que le terme probiotique est une allégation de santé en soi. Ainsi, depuis le 14 décembre 2012, toutes les allégations de santé figurant sur les aliments probiotiques ont été supprimées. Un coup dur pour les industriels qui jugent cette décision trop stricte et qui, dorénavant, ne peuvent plus axer leur stratégie marketing sur ces arguments. Ils demandent maintenant que le terme probiotique soit considéré comme générique [94,95].

Dans le contexte réglementaire actuel, les industriels de l'aliment fonctionnel et du complément alimentaire cherchent des alternatives afin de pouvoir communiquer sur les bénéfices santé de leurs produits. L'une d'elles consiste à faire passer des messages suscitant l'émotion chez les consommateurs, en substituant l'allégation de santé par un sentiment ou un état d'esprit : on parle alors d'allégations émotionnelles. Cette stratégie a été adoptée par un certain nombre d'industriels, comme par exemple Actimel® de Danone et son slogan « protéger est le plus naturel des gestes ».

2.2.3. Evaluation des probiotiques en utilisation alimentaire

Face à l'intérêt grandissant que les aliments probiotiques suscitent auprès des professionnels de santé et des consommateurs, de nouveaux produits ont envahi le marché, ce qui a nécessité le développement de guides de bonnes pratiques dans leur développement et leur promotion.

Ainsi, en 2002, un groupe d'experts réunis à l'initiative de la FAO et de l'OMS a défini la méthodologie à suivre pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi des probiotiques en utilisation alimentaire (Figure 14).

De plus, ces experts recommandent que des systèmes de surveillance après la mise sur le marché soient mis en place, afin d'enregistrer et d'analyser tout effet indésirable associé aux probiotiques dans les aliments. Ces systèmes pourraient également être utilisés pour évaluer les effets bénéfiques à long terme des probiotiques [81].

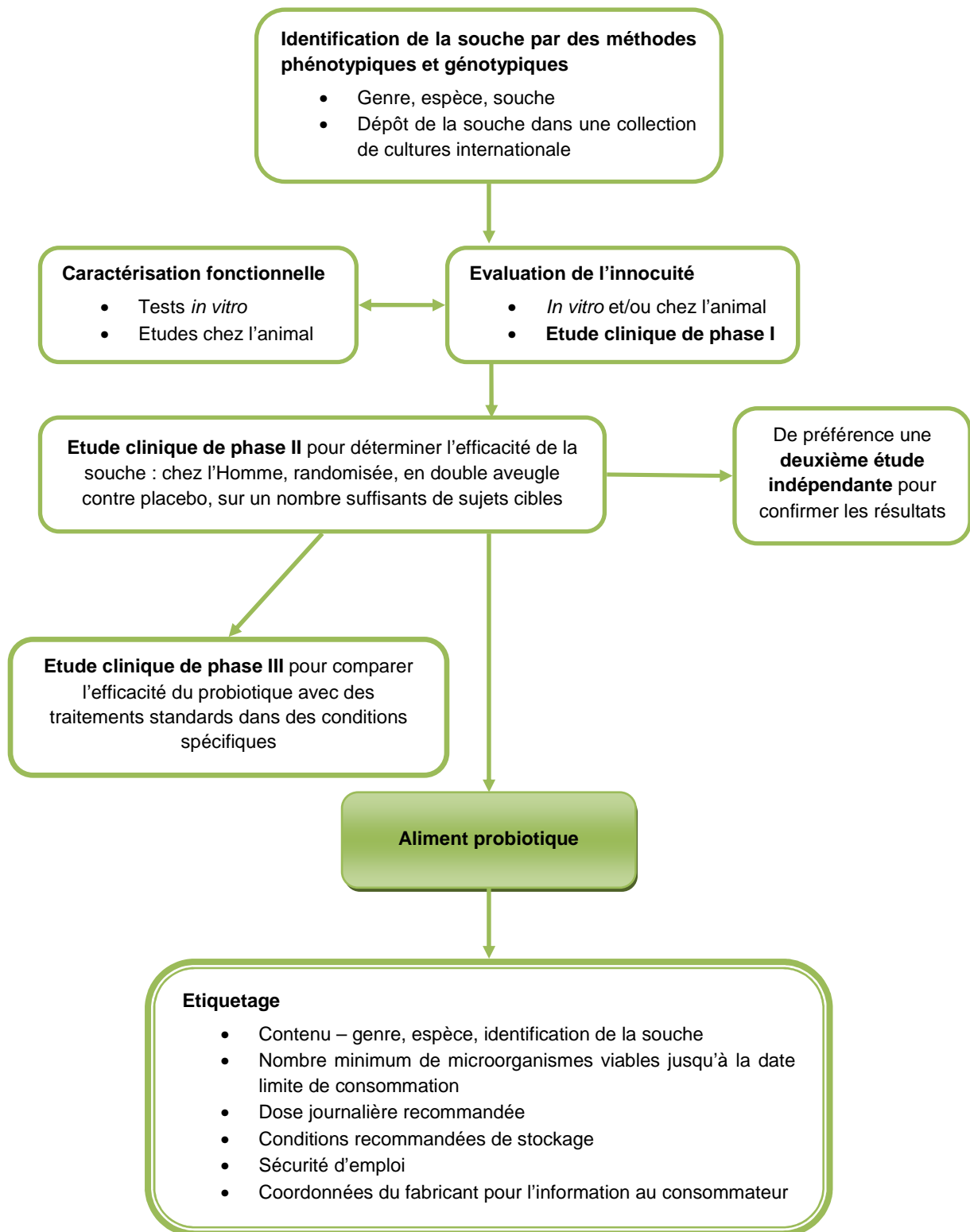


Figure 14 : Guide pour l'évaluation des probiotiques en utilisation alimentaire [96]

3. CRITERES DE SELECTION DES SOUCHES

PROBIOTIQUES

Une grande variété de produits probiotiques a été développée et mise sur le marché ces dernières années. Cependant, les effets attribués à un bon nombre de ces produits ne sont pas soutenus par une justification scientifique adéquate. Les produits de qualité médiocre doivent être dénoncés car ils discréditent ceux dont l'efficacité a été scientifiquement documentée aux yeux du grand public. Par conséquent, il est nécessaire d'établir des critères rationnels pour le criblage et la sélection des microorganismes candidats (Tableau 2), sans oublier d'évaluer l'efficacité des souches sélectionnées chez l'Homme avec des essais cliniques contrôlés [97].

Il est admis que les effets manifestés par les probiotiques sont propres à la souche considérée et ne peuvent être extrapolés d'une souche à l'autre, même si elles appartiennent au même genre ou à la même espèce [98].

3.1. Critères de sécurité

Une série de principes généraux et de critères pratiques ont été mis en place pour sélectionner les souches probiotiques les plus sécuritaires.

3.1.1. Identification de la souche

Les effets des probiotiques étant souche-spécifiques, il est nécessaire de caractériser de manière précise les souches utilisées. La détermination taxonomique d'une souche potentiellement probiotique est donc une étape indispensable.

Les souches probiotiques doivent être identifiées *via* des méthodes moléculaires fiables de détermination du phénotype et du génotype. Pour spécifier l'appartenance d'une souche à une espèce, l'hybridation ADN-ADN est la méthode de référence, mais le séquençage du gène codant pour l'ARNr 16S est une technique tout aussi pertinente. L'identification de la souche doit ensuite être réalisée avec une méthode génétique reconnue telle que l'électrophorèse en champ pulsé [99].

Toutes les souches probiotiques doivent être déposées dans une collection de cultures reconnue à l'échelon international. A chaque souche est attribué un code alphanumérique d'identification choisi par le laboratoire ou la collection [85].

Une fois identifiées, les bactéries probiotiques doivent être nommées selon les règles du Code Internationale de Nomenclature des Bactéries pour une compréhension universelle (*Nom du genre / nom de l'espèce / identifiant de la souche*).

3.1.2. Innocuité

Un microorganisme probiotique doit présenter une totale innocuité pour le consommateur, c'est-à-dire être non toxique et exempt de toute pathogénicité. Ce critère de sécurité semble évident, mais il est important de l'évaluer précisément pour chaque souche potentiellement probiotique, en étudiant tout effet indésirable possible (résistance aux antibiotiques, activités métaboliques nocives, production de toxines, potentiel infectieux, activité hémolytique).

La plupart des microorganismes reconnus probiotiques sont d'usage courant en agroalimentaire depuis de nombreuses années. Leur consommation de longue date sans risque établi pour l'Homme demeure la meilleure preuve de leur sûreté. Selon cette approche, il a été dressé une liste de souches probiotiques jugées historiquement sécuritaires : on parle de souches à statut QSP (Qualified Presumption of Safety) en Europe ou GRAS (Generally Recognized As Safe) aux Etats-Unis [100].

Le profil de résistance aux antibiotiques des souches probiotiques utilisées en thérapeutique est important à étudier. En effet, afin de pouvoir utiliser une souche probiotique, il est important de s'assurer qu'elle ne soit pas résistante aux antibiotiques et qu'elle ne pourra pas induire de résistance. Il est admis que certains microorganismes possèdent des gènes de résistance aux antibiotiques codés notamment par des plasmides ou des transposons, qui peuvent être transférés à d'autres microorganismes intestinaux endogènes et/ou d'origine alimentaire. Ainsi, les souches qui contiennent des gènes transmissibles codant une résistance aux antibiotiques ne doivent pas être utilisés comme probiotiques [81].

Par ailleurs, plusieurs bactéries probiotiques d'origine intestinale ont développé un mécanisme de défense par l'intermédiaire de la BSH (Bile Salt Hydrolase), aussi appelée cholyglycine hydrolase, pour résister à l'action détergente des sels biliaires. Cette enzyme catalyse l'hydrolyse des sels biliaires conjugués avec la glycine ou la taurine en résidus d'acides aminés et en sels biliaires libres. Cependant, une déconjugaison excessive des sels

biliaires peut induire une lyse cellulaire. Pour les souches potentiellement probiotiques qui possèdent cette activité, il est donc essentiel de s'assurer que la déconjugaison dans l'intestin grêle n'est pas accrue et qu'aucun changement ne survient au niveau du côlon.

De plus, il a été montré que certaines bactéries étaient capables de déshydroxyler les acides biliaires déconjugés, ce qui semble provoquer plusieurs effets néfastes, notamment une augmentation des risques de cancer du côlon et de calculs biliaires. Cependant, cette capacité n'est attribuée qu'aux espèces de *Clostridium* et d'*Eubacterium*, qui, par conséquent, ne doivent pas être utilisées en tant que probiotiques [101].

3.1.3. Origine

De nombreux scientifiques ont suggéré qu'une souche probiotique isolée du tractus digestif humain serait plus sécuritaire et plus efficace pour une utilisation chez l'Homme. Actuellement, ce critère est de plus en plus remis en question. En effet, les bactéries ne peuvent pas être « d'origine humaine » *stricto sensu* car, d'une part, elles étaient présentes sur Terre des millions d'années avant l'Homme, et d'autre part, le tractus digestif est stérile à la naissance. Cependant, il est vrai que certaines bactéries sont plus à même que d'autres de survivre chez l'Homme et donc de s'implanter. Ces dernières ont colonisé le tractus digestif et la sélection a progressivement conservé les souches les plus adaptées [102].

Ainsi, les souches probiotiques d'origine humaine sont considérées comme les plus compatibles avec le tractus intestinal humain. Mais elles peuvent également être d'origine animale, alimentaire, minérale ou végétale, du moment qu'aucune donnée scientifique n'atteste de leur dangerosité pour la santé humaine.

3.2. Critères fonctionnels

Afin d'être conformes à la définition établie en 2001 par la FAO/OMS, les microorganismes utilisés comme probiotiques doivent survivre, persister temporairement dans le tractus digestif et montrer une activité qui doit se traduire par des effets positifs sur la santé de l'hôte.

Les exigences fonctionnelles des probiotiques sont établies à l'aide de tests *in vitro* qui se réfèrent à des propriétés bactériennes et plus rarement à des effets probiotiques proprement dits [103].

3.2.1. Survie au cours du transit digestif

Pour espérer être efficaces jusqu'à leur site d'action, à savoir au niveau intestinal, les probiotiques ingérés doivent être vivants dans le tube digestif et donc survivre durant le transit. La capacité de survie varie considérablement d'une souche à l'autre selon leur résistance intrinsèque, mais aussi en fonction de la dose ingérée, de facteurs liés à l'hôte et du vecteur alimentaire ou galénique dans ou avec lequel ils sont ingérés. Certains probiotiques sont détruits dès leur passage dans l'estomac alors que d'autres ont une haute capacité de survie jusque dans les selles [101,104].

Au niveau de l'estomac, la survie des probiotiques dépend de leur capacité à tolérer le pH faible du suc gastrique. Par conséquent, tout microorganisme probiotique doit avoir une tolérance élevée à l'acidité du milieu stomacal. Il a été démontré que cette résistance était augmentée par l'ingestion de nourriture en même temps que celle du probiotique [83]. Ensuite, au niveau de l'intestin grêle, le pourcentage de survie des probiotiques est influencé par la sécrétion de la bile. Les microorganismes qui survivent aux conditions acides de l'estomac doivent alors faire face à l'action détergente des sels biliaires libérés dans le duodénum. Comme nous l'avons spécifié précédemment, certains microorganismes potentiellement probiotiques peuvent réduire l'effet émulsifiant des sels biliaires en les hydrolysant grâce à la BHS, mais cette activité ne doit pas être trop accrue. Enfin, les souches probiotiques doivent aussi être sélectionnées en fonction de leur capacité à tolérer les autres enzymes digestives libérées dans le milieu intestinal.

Pour prédire la survie des probiotiques *in vivo*, certains modèles *in vitro* simulant l'acidité gastrique et les sécrétions bilio-pancréatiques peuvent être utilisés. La majorité des études effectuées *in vivo* consiste à mesurer la survie des probiotiques ingérés au niveau des selles émises. Cependant, si l'on s'intéresse aux effets des probiotiques au niveau de l'intestin grêle, il faut avoir recours à une méthode dite de « perfusion intestinale » : chez des volontaires sains, une sonde lestée est introduite par le nez et migre dans l'estomac, puis le long de l'intestin grêle jusqu'au caecum. La pharmacocinétique et la survie du probiotique étudié sont alors comparées à celles d'un marqueur inerte ingéré en même temps que lui. Les spores de *Bacillus stearothermophilus* sont souvent utilisées comme marqueurs de transit car elles ne se multiplient pas et ne sont pas détruites dans le tractus digestif. Après leur ingestion, elles sont éliminées dans les selles suivant une courbe exponentielle et deviennent indétectables en cinq à neuf jours. Ces méthodes sont limitées par la précision des techniques bactériologiques disponibles pour identifier et quantifier le probiotique étudié au sein des bactéries endogènes du microbiote. Le recours à des sondes spécifiques est souvent nécessaire. L'expression des résultats en pourcentage de survie par rapport à l'ingesta est souvent utilisée car elle permet une comparaison facile de différents

probiotiques. Cependant, c'est la concentration de probiotiques au site d'action qui est la plus importante. Les résultats de ces tests doivent par ailleurs être pris en compte pour définir le dosage minimal efficace de chaque souche probiotique.

A noter que la mort des probiotiques dans le tractus gastro-intestinal n'implique pas nécessairement une absence d'effets, pas plus que la survie implique forcément l'existence d'effets positifs. Toutefois, comme l'effet bénéfique des composantes provenant de bactéries mortes (métabolites, ADN ou particules présentes sur leurs parois) n'est pas encore admis avec certitude, il convient de s'en tenir à la définition actuelle des probiotiques qui insiste sur le paramètre de viabilité [101].

3.2.2. Adhésion aux cellules intestinales et/ou au mucus

La capacité d'adhésion des souches probiotiques semble être un critère de sélection important, car la fixation aux cellules de la paroi intestinale et/ou au mucus est considérée comme une condition préalable à la colonisation et à la croissance. La propriété adhésive est différente pour chaque souche probiotique étudiée, nulle pour certaines mais excellentes pour d'autres.

L'adhésion permet d'augmenter le temps de rétention des probiotiques dans l'intestin car ils résistent mieux aux mouvements péristaltiques intestinaux. Il est généralement admis que l'effet probiotique aura d'autant plus de chance d'être maximal que le microorganisme vivant séjournera longtemps dans le tube digestif.

Par ailleurs, plusieurs effets bénéfiques des probiotiques semblent directement liés à la capacité d'adhésion. En effet, l'adhésion serait importante pour l'immunomodulation car les probiotiques adhérents sont en contact direct avec les cellules immunes épithéliales. De plus, l'adhésion des probiotiques permettrait de prévenir l'implantation de pathogènes sur les cellules épithéliales intestinales par des mécanismes de compétition [97].

Il est difficile d'étudier *in vivo* la capacité d'adhésion car cela implique d'effectuer des biopsies intestinales lors de coloscopies. Par conséquent, plusieurs méthodes *in vitro* ont été développées pour évaluer plus simplement les propriétés d'adhésion des probiotiques. Cependant, ces tests *in vitro* sont très controversés. Dans bien des cas, il n'existe pas de bonne corrélation entre l'adhésion *in vitro* des souches probiotiques et leur adhésion *in vivo* à l'épithélium intestinal car le microbiote résident semble être un facteur influençant. Les modèles *in vitro* font appel à des cultures de lignées cellulaires humaines d'origine intestinale, principalement les Caco-2 et les HT-29, toutes deux isolées d'adénocarcinomes coliques humains. Pour la numération des probiotiques adhérents sur ces lignées cellulaires,

différentes méthodes sont possibles (comptage à l'aide d'un microscope optique ou en épifluorescence, par marquage radioactif ou avec des fluorochromes, quantification par PCR en temps réel...) [98,105].

3.2.3. Colonisation

La question de la colonisation intestinale par les probiotiques a longtemps fait l'objet de nombreux débats au sein de la communauté scientifique. Il est maintenant démontré que les probiotiques ne s'implantent pas, ils transitent dans le tube digestif jusque dans les selles, parfois sans avoir adhéré ou s'être multipliés.

La possibilité d'une colonisation durable de l'écosystème intestinal par un microorganisme probiotique – qui correspond au maintien à un niveau constant et au développement local de celui-ci sans qu'une ré-inoculation périodique ne soit nécessaire – est considérée comme conceptuellement impossible du fait d'un grand déséquilibre de force en faveur des microorganismes du microbiote autochtone, quantitativement plus abondants. Les probiotiques colonisent donc temporairement le tractus digestif et font ainsi partie du microbiote allochtone. Leur persistance est plus ou moins longue, de deux à vingt jours en moyenne selon les souches sélectionnées. Les souches ayant une durée de persistance élevée sont à privilégier [101].

Une consommation régulière de probiotiques semble donc indispensable pour obtenir un effet bénéfique persistant. Le produit probiotique doit être administré en continu et massivement de façon à pouvoir entrer en compétition avec le microbiote intestinal résident. Une gamme de doses minimales effectives et optimales doit être définie pour chaque souche probiotique.

Il est souvent considéré, mais rarement observé, que les concentrations de probiotiques doivent être supérieures à 10^6 UFC par millilitre dans l'intestin grêle et à 10^8 UFC par gramme dans les selles. De telles concentrations dans l'intestin grêle ont été proposées car ce sont celles observées chez les patients présentant une colonisation chronique pathologique de l'intestin grêle avec expression clinique (diarrhées). Quant aux concentrations proposées dans les selles, ce sont celles des microorganismes composant le microbiote résident [104,105].

3.2.4. Activité antimicrobienne

Les microorganismes probiotiques doivent essentiellement maintenir de bonnes conditions sanitaires au sein du tube digestif. Il est donc important qu'ils soient capables

d'inhiber le développement des germes indésirables. Pour cela, plusieurs mécanismes d'action sont envisageables [81] :

- par la production de substances bactéricides ou bactériostatiques, notamment des bactériocines, des acides organiques ou du peroxyde d'hydrogène ;
- en stimulant le système immunitaire (modulation des réponses immunitaires innées et adaptatives) ;
- en empêchant l'adhésion des germes pathogènes aux cellules de la paroi intestinale ;
- par compétition pour les nutriments, entraînant ainsi une diminution de la quantité de substrats disponibles pour les germes indésirables.

La présence d'activités antimicrobiennes peut être démontrée *in vitro* par un challenge-test. Cette technique consiste à inoculer une concentration connue de germes microbiens dans la préparation de probiotiques à tester, puis à dénombrer ces germes à différentes échéances. Si la présence d'activités antimicrobiennes n'est pas démontrée *in vitro*, les chances de colonisation des souches probiotiques ainsi que leur efficacité *in vivo* semblent considérablement diminuées. Cependant, même si les résultats obtenus *in vitro* sont favorables, ils sont difficilement extrapolables *in vivo* car les mécanismes d'action ne sont pas totalement élucidés. Les souches probiotiques sont malgré tout sélectionnées en fonction de leur activité antimicrobienne démontrée *in vitro* [83].

3.2.5. Aptitude à produire des effets bénéfiques sur la santé

L'évaluation des probiotiques n'échappe pas à la règle désormais générale dite de « l'evidence-based medicine », c'est-à-dire de « médecine fondée sur les preuves », qui exige que toute affirmation scientifique soit caractérisée par un niveau de preuve satisfaisant [104].

L'aptitude des probiotiques à produire des effets bénéfiques sur la santé demeure encore délicate à évaluer, notamment parce que les mécanismes moléculaires à l'origine de ces effets ne sont totalement élucidés. Il existe donc différents degrés de preuves à l'appui de la vérification ces effets bénéfiques.

Dans un premier temps, des études *in vitro* efficaces doivent être conduites pour déterminer les effets bénéfiques potentiels des probiotiques sur la santé. Si les résultats sont convaincants, ils devront alors être confirmés par des essais cliniques randomisés chez l'Homme, en double aveugle contre placebo, menés sur des populations cibles. Ces essais

permettant de juger l'efficacité du produit probiotique doivent être réalisés sur un nombre suffisants de sujets pour que les résultats puissent être statistiquement significatifs [81].

Par ailleurs, la quantité minimale de probiotiques administrée doit être basée sur celle jugée efficace lors des études cliniques réalisées chez l'Homme, l'effet biologique de chaque souche probiotique étant dose-spécifique. D'une manière générale, les doses généralement recommandées se situent entre 10^9 et 10^{11} microorganismes probiotiques par jour et devraient permettre d'atteindre les concentrations voulues au niveau des cibles d'action intestinales [100].

En tout état de cause, l'accent ne devrait pas être mis sur une souche particulière considérée supérieure à une autre, mais sur l'effet bénéfique procuré.

3.3. Critères technologiques

En plus de l'innocuité et des critères fonctionnels, plusieurs aspects technologiques doivent être pris en compte dans la sélection des souches probiotiques. En effet, les caractéristiques des souches ne doivent pas être altérées durant les procédés de production, de conservation et de distribution du probiotique.

3.3.1. Viabilité et stabilité des microorganismes

Les probiotiques peuvent être présents dans les produits laitiers ou certains aliments, ainsi que dans des compléments alimentaires ou des médicaments, sous forme de comprimés, de gélules, de solution buvable ou de poudre. La fabrication nécessite la mise en œuvre de procédés souvent néfastes pour la survie des microorganismes probiotiques tels que l'atomisation, la centrifugation ou la lyophilisation. La quantité initiale de probiotiques doit donc être appropriée, avec une variabilité minimale d'un bout à l'autre de la chaîne de production pour chaque produit.

De plus, la stabilité physique et génétique des probiotiques, ainsi que toutes les propriétés nécessaires pour exercer leurs bienfaits sur la santé doivent être maintenues durant les processus de transformation, de manipulation et de stockage du produit.

Des contrôles doivent donc être effectués à différentes étapes de la fabrication pour s'assurer de la viabilité et de la stabilité des souches probiotiques. Il est également important d'appliquer les règles de bonnes pratiques de fabrication durant la production pour une assurance qualité adéquate [81,83].

3.3.2. Conservation

Afin de garantir que toute souche probiotique conserve son potentiel bénéfique, les produits doivent être conservés dans des conditions appropriées et il faudra contrôler régulièrement l'identité de la souche et ses propriétés.

Les souches probiotiques doivent rester stables lors de la conservation du produit et fournies en dosage approprié jusqu'à la date de péremption. A ce propos, des études doivent être menées pour déterminer la date limite d'utilisation de chaque produit probiotique sans diminution ou perte de leurs propriétés bénéfiques [85].

3.3.3. Propriétés organoleptiques

Afin d'être attrayant pour le consommateur, les produits à base de probiotiques doivent posséder de bonnes propriétés organoleptiques, en particulier en termes de goût.

Tableau 2 : Principaux critères de sélection des souches probiotiques [97,99]

Critères de sécurité	<ul style="list-style-type: none">▪ Identification taxonomique précise▪ Souche caractérisée par des méthodes phénotypiques et génotypiques▪ Souche déposée dans une collection de cultures reconnue internationalement▪ Historique de non pathogénicité (statut QSP ou GRAS)▪ Pas de transmission possible de gènes de résistance aux antibiotiques▪ Pas de déconjugaison excessive des sels biliaires▪ Souche d'origine humaine de préférence
Critères fonctionnels	<ul style="list-style-type: none">▪ Tolérance à l'acidité gastrique, à la bile et aux enzymes digestives▪ Adhésion aux cellules intestinales et/ou au mucus et persistance dans le tractus digestif▪ Antagonisme vis-à-vis des pathogènes, production de substances antimicrobiennes et immunomodulation▪ Aptitude à produire des effets bénéfiques sur la santé (efficacité documentée et prouvée dans des études <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> contrôlées chez l'Homme)
Critères technologiques	<ul style="list-style-type: none">▪ Viabilité et stabilité au cours des procédés de production et dans le produit fini▪ Conservation des propriétés probiotiques après production▪ Bonnes propriétés organoleptiques

Il est difficile, voire même impossible, de sélectionner une souche probiotique idéale remplissant la totalité des critères énoncés ci-dessus. Dans la pratique, le choix d'un produit probiotique réalisable d'un point de vue industriel et économique est toujours un bon compromis entre les différentes propriétés bénéfiques, l'efficacité et la production des souches testées.

4. LES MICROORGANISMES PROBIOTIQUES

Les probiotiques sont des bactéries ou des levures ingérées vivantes, présentes ou non dans le microbiote intestinal résident. Ils se répartissent en trois principaux groupes (Tableau 3). Les souches les plus utilisées sont des bactéries lactiques qui appartiennent aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*

4.1. Les bactéries lactiques

Les bactéries lactiques sont utilisées depuis des siècles pour la conservation et la fabrication d'aliments, notamment des produits laitiers, bien avant que l'on ne connaisse leur existence en tant que telles.

Elles constituent un groupe hétérogène réunissant plusieurs genres caractérisés par leur capacité à fermenter les glucides en produisant de l'acide lactique. La fermentation est dite homolactique lorsque l'acide lactique est le seul métabolite formé ; elle est qualifiée d'hétérolactique lorsque d'autres composés (éthanol, dioxyde de carbone, acides organiques volatils) sont produits en plus de l'acide acétique. Selon le mode de fermentation obligatoire ou préférentielle, on parle de bactéries homofermentaires ou hétérofermentaires.

Les bactéries lactiques incluent les genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* et *Pediococcus*. Ce sont des bactéries à Gram positif, généralement immobiles, asporulées, anaérobies ou microaérophiles, uniquement capables de fermentation en aérobiose ou en anaérobiose. Le pourcentage en bases guanine et cytosine (% GC) de leur ADN montre une hétérogénéité des espèces constituant ces genres.

Selon leur morphologie, les bactéries lactiques peuvent être divisées en trois catégories : les lactobacilles, les coques et les bifidobactéries.

4.1.1. Les lactobacilles

Les lactobacilles font partie du phylum des *Firmicutes*, de la classe des *Bacilli*, de l'ordre des *Lactobacillales* et de la famille des *Lactobacillaceae*. Ces bactéries ont une forme de bâtonnets qui sont souvent groupés en chaînettes (Figure 15).

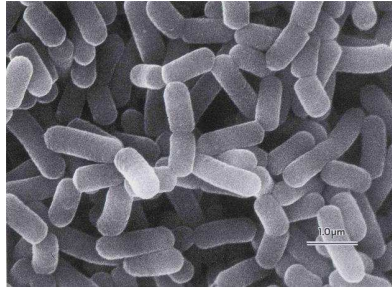


Figure 15 : Vue au microscope de *Lactobacillus casei*

Le genre *Lactobacillus* regroupe à ce jour plus de cent espèces, largement répandues dans les règnes humain, animal et végétal. Elles sont caractérisées par leur hétérogénéité : le % GC varie de 32 à 53 %. De par leur variété, elles sont présentes dans des milieux très différents (laits fermentés comme le kéfir ou le yakult japonais, végétaux fermentés comme la choucroute, l'ensilage ou le vin, les viandes fraîches ou fermentées, le tube digestif de l'homme et des animaux...) [106,107].

Les lactobacilles sont les bactéries majoritairement utilisées comme probiotiques, en particulier *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* et *L. rhamnosus*, car ces trois espèces offrent une bonne résistance à l'acidité gastrique et présentent une forte capacité d'adhérence aux cellules intestinales [108].

4.1.2. Les coques

Les bactéries lactiques des genres *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Pediococcus* et *Leuconostoc* sont des coques sphériques ou ovoïdes, généralement groupés en paires, en chaînettes ou en tétrades (Figure 16).

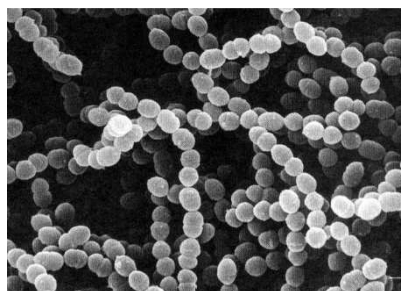


Figure 16 : Vue au microscope de *Streptococcus thermophilus*

Seuls les *Streptococcus*, les *Enterococcus* et éventuellement les *Lactococcus* sont utilisés comme probiotiques. Ces trois genres appartiennent au phylum des *Firmicutes*, à la classe des *Bacilli*, à l'ordre des *Lactobacillales* et à la famille des *Streptococcaceae*.

Les streptocoques appartiennent en majorité au genre *Streptococcus*, qui comprend essentiellement des espèces d'origine humaine ou animale. Certaines sont pathogènes et ne

sont donc pas utilisées comme probiotiques, mais d'autres sont saprophytes de la cavité orale ou de l'intestin de l'Homme. L'espèce *Streptococcus thermophilus*, largement présente dans le lait et les produits laitiers comme agent d'acidification, possède le statut GRAS et est utilisée dans certains produits probiotiques. Les espèces du genre *Enterococcus* se caractérisent par leur grande résistance aux facteurs environnementaux. Elles sont présentes notamment dans l'intestin de l'Homme et des animaux, les produits végétaux, le sol et les produits laitiers. Les espèces *Enterococcus faecalis* et *E. faecium*, anciennement désignées « streptocoques fécaux », sont toutes les deux utilisées comme probiotiques. Les espèces du genre *Lactococcus* ne possèdent aucun caractère pathogène. Elles sont largement présentes dans le lait et les produits laitiers, mais les produits végétaux constituent leur réservoir principal. Seule l'espèce *Lactococcus lactis* est utilisée pour ses effets probiotiques [106,109,110].

4.1.3. Les bifidobactéries

Les bifidobactéries ont été observées pour la première fois en 1900 par Tissier dans des selles d'enfants. Anciennement classé dans les lactobacilles sous le nom de *Lactobacillus bifidus*, le genre *Bifidobacterium* se différencie des autres bactéries lactiques par leur % GC élevé (de 55 à 67 %) et par la présence d'une enzyme, la fructose-6-phosphate, qui leur permet de fermenter les glucides en produisant plus d'acide acétique que d'acide lactique (rapport 3 : 2) et de faibles quantités d'acides organiques et d'éthanol.

Les bifidobactéries appartiennent au phylum et à la classe des *Actinobacteria*, à la sous-classe des *Actinobacteridae*, à l'ordre des *Bifidobacteriales* et à la famille des *Bifidobacteriaceae*. On distingue aujourd'hui plus de trente espèces. Ce sont des bacilles de forme irrégulière, isolés ou en chaînes et présentant généralement des protubérances, des bifurcations ou des extrémités spatulées (Figure 17) [106,109].

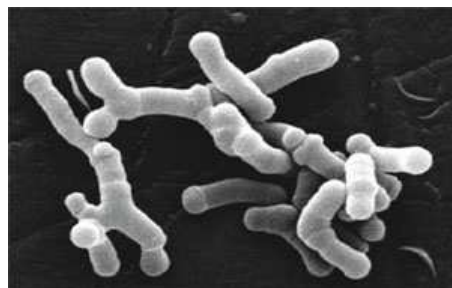


Figure 17 : Vue au microscope de *Bifidobacterium longum*

Les *Bifidobacterium* sont d'origine humaine ou animale. On les trouve également en grandes quantités dans les eaux résiduaires. Chez l'homme, ce sont des commensaux de la bouche, des bronches, du vagin et surtout de l'intestin. Ils colonisent par voie orale, à partir

de la flore vaginale ou fécale maternelle, le tube digestif des nourrissons entre le deuxième et le cinquième jour après la naissance et deviennent dominants. Leur implantation est favorisée par l'allaitement maternel. La population de *Bifidobacterium* diminue ensuite avec l'âge chez les adultes, mais constitue le microbiote dominant tout au long de la vie. Les espèces de *Bifidobacterium* varient également selon l'âge : le côlon des enfants présente essentiellement les espèces *B. infantis*, *B. breve*, *B. bifidum* et *B. longum* ; alors que les espèces qui dominent chez les adultes sont *B. longum* et *B. adolescentis* [83].

De par leurs caractéristiques chimiques et leurs propriétés, de nombreuses espèces de *Bifidobacterium* sont employées comme probiotiques.

4.2. Les bactéries non lactiques

D'autres bactéries, dont le métabolisme est différent des précédentes, font également preuve d'intérêt en tant que probiotiques. Il s'agit notamment de la souche *Escherichia coli* Nissle 1917 et de bactéries sporulées dont *Bacillus subtilis* et *B. cereus*.

4.3. Les levures

Les levures, champignons chez lesquels la forme unicellulaire prédomine, sont utilisées depuis des siècles par l'Homme en panification et pour la fermentation de boissons alcooliques. Depuis de nombreuses années, elles sont également utilisées comme additifs alimentaires chez les animaux pour améliorer les performances zootechniques et comme régulateur du microbiote intestinal chez l'Homme.

Les levures utilisées comme probiotiques sont des souches de *Saccharomyces cerevisiae*, et en particulier une souche bien déterminée dénommée *Saccharomyces boulardii* (Figure 18) [111].

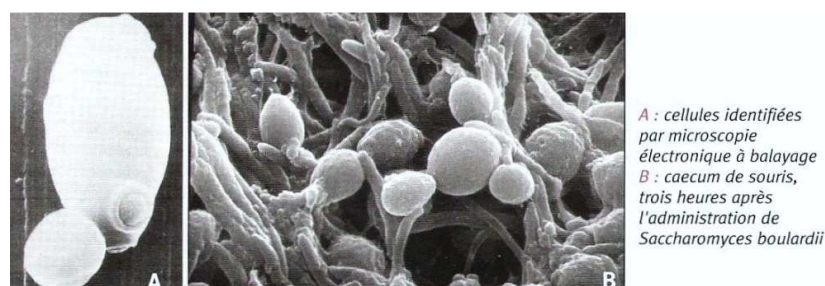


Figure 18 : Vue au microscope de *Saccharomyces boulardii*

L'histoire de *Saccharomyces boulardii* est singulière à bien des égards. Elle remonte au début des années 1920 lorsque le Docteur Henri Boulard, microbiologiste de formation, se rend en Indochine, mandaté par un groupement français de brasseurs qui souhaite produire de la bière sur place. Les souches de *S. cerevisiae* utilisées à l'époque comme levure de bière en France, avaient une température optimale de développement d'environ 4°C, donc totalement inadaptées au climat des tropiques. Il convenait dès lors de trouver une souche se développant à une température beaucoup plus élevée. Séjournant au Vietnam, le Docteur Boulard apprend qu'une population locale utilise une décoction d'écorces de litchis à des fins anti-diarrhéiques. L'analyse microbiologique de cette préparation a alors permis d'identifier une souche de *Saccharomyces* se développant à très haute température pour une levure, 37°C, soit celle du corps humain. De retour en France, le Docteur Boulard brevète sa découverte et lui associe son nom. Il la commercialise sous forme d'ampoules buvables sous le nom d'Ultra-levure®, comme médicament anti-diarrhéique (« ultra » parce que *S. boulardii* à une température de croissance optimale « ultra-haute » par rapport aux souches utilisées en brasserie ou en boulangerie). Ce médicament est cédé dans les années 1950 à un industriel, François Vallet, qui s'associe à un pharmacien, Michel Hublot, pour fonder le laboratoire Biocodex qui, depuis, diffuse le médicament dans plus de quatre-vingts pays. La maîtrise technologique du laboratoire permis, dès 1962, la lyophilisation du filtrat de *S. boulardii*, assurant ainsi une stabilité du produit dans le temps [112].

Depuis les années 1970, de nombreux travaux de recherche ont été effectués sur *S. boulardii*. Ils ont permis à cette levure d'évoluer d'une observation clinique à la démonstration de ses multiples propriétés biologiques et de ses mécanismes d'action. Ceux-ci mettent en jeu [113] :

- des effets trophiques, anti-sécrétoires et anti-inflammatoires sur la muqueuse intestinale ;
- une stimulation du système immunitaire de l'hôte, notamment la stimulation de la production d'IgAs et la modulation de la signalisation cellulaire de l'hôte ;
- des effets spécifiques sur les bactéries entéropathogènes, en particulier par son activité protéolytique et par l'inhibition de l'adhérence bactérienne aux cellules épithéliales.

En plus de ses effets, cette levure se caractérise par sa capacité de résistance à la température et au pH acide de l'estomac. Le concept de microorganisme probiotique s'applique ainsi parfaitement à *S. boulardii*.

Tableau 3 : Principaux microorganismes utilisés comme probiotiques chez l'Homme

<u>Bactéries lactiques</u>			<u>Bactéries non lactiques</u> <u>et levures</u>
Espèces de <i>Lactobacillus</i>	Espèces de <i>Bifidobacterium</i>	Autres	
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Bacillus cereus</i>
<i>L. brevis</i>	<i>B. animalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>B. subtilis</i>
<i>L. casei</i>	<i>B. bifidum</i>		
<i>L. crispatus</i>	<i>B. breve</i>	<i>Streptococcus lactis</i>	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917
<i>L. delbrueckii subsp. bulgaris</i>	<i>B. infantis</i>	<i>S. thermophilus</i>	
<i>L. fermentum</i>	<i>B. lactis</i>		<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>L. gasseri</i>	<i>B. longum</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>S. cerevisiae</i>
<i>L. helveticus</i>			
<i>L. johnsonii</i>			
<i>L. lactis</i>			
<i>L. paracasei</i>			
<i>L. plantarum</i>			
<i>L. reuteri</i>			
<i>L. rhamnosus</i>			
<i>L. salivarius</i>			

Le rythme d'apparition de nouveaux produits probiotiques est en augmentation constante depuis plusieurs années, une progression corrélée au nombre de publications scientifiques consacrées aux probiotiques. Les souches probiotiques sont cultivées industriellement etensemencées dans des aliments ou lyophilisées pour être administrées directement sous une forme galénique.

De plus en plus de produits à base de probiotiques envahissent les rayons des pharmacies (Tableau 4). Ils sont composés d'une ou de plusieurs souches probiotiques, et éventuellement d'autres éléments, en particulier des vitamines et minéraux. Il faut rester vigilant quant à leur dosage et leur composition, qui sont des éléments clés de l'efficacité des produits. Le rôle du pharmacien est donc important dans le conseil.

Tableau 4 : Exemples de produits probiotiques disponibles en pharmacie [89,114–116]

	Produit	Souches	Effet revendiqué
Médicaments	Carbolevure®	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée et des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme
	Bacilor®	<i>Lactobacillus casei</i> var. <i>rhamnosus</i>	Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée
	Ultra-levure®	<i>Saccharomyces boulardii</i>	
Compléments alimentaires	Biogaia®	<i>Lactobacillus reuteri</i> Protectis DSM 17938	Restaure l'équilibre du microbiote intestinal Soulage les manifestations de la colique infantile, de la diarrhée et des régurgitations
	Bion® 3	<i>Lactobacillus graseri</i> PA 16/8 <i>Bifidobacterium bifidum</i> MF 20/5 <i>Bifidobacterium longum</i> SP 07/3	Renforce les défenses naturelles de l'organisme
	Bion® Allesensa	<i>Lactobacillus paracasei</i> LP-33	
	Bion® Transit	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	Evite l'inconfort intestinal et les ballonnements
	Ergyphilus® Plus	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG <i>Lactobacillus paracasei</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i>	Améliore la résistance de l'organisme
	Immunostim®	<i>Lactobacillus helveticus</i> R-52 <i>Bifidobacterium bifidum</i> R-71 <i>Bifidobacterium infantis</i> R-33	Participe à l'équilibre du microbiote intestinal Améliore les défenses naturelles de l'organisme
	Immunostim® Levure +	<i>Lactobacillus helveticus</i> R-52 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R-11 <i>Bifidobacterium longum</i> R-175 <i>Saccharomyces boulardii</i>	Restore l'équilibre du microbiote intestinal, notamment après la prise d'antibiotiques
	Lactibiane® Référence	<i>Lactobacillus helveticus</i> LA 102 <i>Bifidobacterium longum</i> LA 101 <i>Lactococcus lactis</i> LA 103 <i>Streptococcus thermophilus</i> LA 104	Contribue au maintien du microbiote intestinal Améliore le confort digestif et le transit
	Lactibiane® Voyage	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA 201 <i>Lactobacillus casei</i> LA 205 <i>Lactobacillus plantarum</i> LA 301	Contribue au maintien du microbiote intestinal au cours de voyages à l'étranger
	Probiolog®	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium lactis</i>	Contribue et favorise l'équilibre du microbiote intestinal
	VSL#3® (non commercialisé en France)	<i>Bifidobacterium breve</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Bifidobacterium infantis</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaris</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>	Favorise l'équilibre du microbiote intestinal Améliore les fonctions gastro-intestinales

5. EFFETS BENEFIQUES ET MECANISMES D'ACTION DES PROBIOTIQUES

Même si de nombreuses souches probiotiques sont aujourd'hui sur le marché, la communauté scientifique et les consommateurs demeurent souvent septiques quant à leurs effets bénéfiques pour la santé. Et pour cause, pendant longtemps, le manque réel de fondement scientifique, l'ignorance des mécanismes mis en jeu dans les effets observés, ainsi que des allégations non confirmées, ont entretenu ces doutes légitimes. Néanmoins, devant l'enjeu économique, se sont multipliées ces dernières années des études cliniques enfin sérieuses, menées chez l'animal ou l'Homme, qui ont montré des effets bénéfiques précis de certains probiotiques sur des symptômes cliniques donnés [117].

Grâce à une approche pharmacologique, le mode d'action des probiotiques est de mieux en mieux compris mais beaucoup d'hypothèses subsistent. La diversité des situations cliniques dans lesquelles une efficacité a été démontrée suggère qu'un mécanisme d'action unique est improbable, et qu'au contraire, ce sont de multiples mécanismes qui sont impliqués.

Les probiotiques peuvent être considérés comme un moyen de véhiculer des principes actifs (enzymes, composants de la paroi, peptides ou nucléotides immunomodulateurs, protéines antibactériennes...) jusqu'à leur cibles d'action dans le tractus digestif. Ces principes actifs ne sont pas les mêmes pour tous les effets. Par ailleurs, certains peuvent être naturellement présents dans des probiotiques, et d'autres, grâce aux progrès des techniques de génie génétique, peuvent y être introduits. Plus les principes actifs seront précisément connus et plus la recherche progressera pour développer des probiotiques plus actifs. Toutefois, même si ces probiotiques génétiquement modifiés suscitent l'intérêt des chercheurs, l'acceptation du public et des autorités pour l'utilisation de tels produits dans le futur est encore très incertaine [104].

5.1. Effets sur les fonctions intestinales

La démonstration d'un effet sur une fonction intestinale n'est pas synonyme d'une action sur la santé. La relation effet physiologique/santé doit faire l'objet d'une analyse attentive et documentée, de même que les éventuelles variations des résultats d'une population à une autre.

En matière d'affirmation d'effets probiotiques sur les fonctions intestinales, il faut bien distinguer les effets décrits à partir d'études physiologiques (c'est-à-dire sur intestin « normal ») et ceux déduits d'études physiopathologiques [19].

5.1.1. Digestion intestinale

Les probiotiques, en produisant et/ou en augmentant l'activité de nombreuses enzymes digestives, permettent d'améliorer significativement la digestion et l'absorption intestinales, notamment chez des sujets ayant un déficit enzymatique.

Ainsi, la lactase des bactéries du yaourt (*Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaris* et *Streptococcus thermophilus*) améliore la digestion du lactose dans l'intestin grêle par comparaison à un lait standard, même chez les sujets hypolactasiques. Cette meilleure absorption et tolérance du lactose dans les yaourts est due au fait que la paroi des cellules de *L. delbrueckii* subsp. *bulgaris* et *S. thermophilus* offre une protection mécanique à la lactase bactérienne envers l'acidité gastrique. La paroi est ensuite dégradée par les sels biliaires dans l'intestin grêle, permettant ainsi d'augmenter l'hydrolyse enzymatique du lactose [118]. D'autres probiotiques, notamment *L. acidophilus* et *Saccharomyces boulardii*, ont montré un effet favorable sur la digestion du lactose, mais quantitativement moins prononcé.

Dans le même ordre d'idées, un travail a montré que l'ingestion de *S. cerevisiae*, qui est riche en saccharase, aidait à la digestion du saccharose et supprimait les signes cliniques d'intolérance chez les enfants ayant une carence congénitale en saccharase-isomaltase [79].

5.1.2. Motricité intestinale et transit

Certaines souches probiotiques accélèrent le transit intra-luminal oro-anal ou colique, total et/ou segmentaire. A ce sujet, les effets de l'ingestion de *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 ont été les mieux étudiés.

Ainsi, une étude menée chez des volontaires sains âgés de 21 à 42 ans, a montré que l'ingestion quotidienne de trois pots de yaourt contenant *B. animalis* DN-173 010 (10⁸ UFC par gramme) pendant onze jours raccourcissait d'environ 20 % le temps de transit colique par rapport à une même période d'ingestion de yaourt sans supplémentation du probiotique. L'effet chez la femme était plus prononcé que chez l'homme, surtout en cas de transit initialement ralenti.

Une autre étude réalisée chez deux cents volontaires sains âgés de 50 à 75 ans a également montré que l'ingestion quotidienne d'un ou de deux pots de yaourt enrichi en *B. animalis* DN-173 010 (10^8 UFC par gramme) accélérerait significativement le transit oro-fécal, notamment sigmoïdien, de façon dose dépendante. Cet effet a persisté jusqu'à six semaines après l'arrêt de l'ingestion des probiotiques.

Les mécanismes impliqués ne sont pas connus. Les probiotiques pourraient agir directement ou indirectement par l'intermédiaire des effets de leurs produits fermentaires sur l'activité motrice colique. Cette hypothèse est étayée par les effets accélérateurs sur le transit de certaines fibres alimentaires, notamment les fibres fermentescibles qui peuvent modifier le microbiote colique et/ou son métabolisme [119].

5.2. Modulation du microbiote intestinal

Les probiotiques modulent favorablement l'équilibre du microbiote intestinal, améliorant ainsi l'homéostasie de l'organisme. Ainsi, lors de situations pathologiques, l'apport de probiotiques peut suffire à influencer de façon bénéfique l'évolution de la maladie.

Dans la plupart des cas, l'administration de probiotiques provoque une augmentation des lactobacilles et des bifidobactéries, et une diminution des germes pathogènes en créant un environnement peu favorable à leur développement. Différentes propriétés antagonistes des probiotiques sont impliquées pour inhiber les microorganismes pathogènes :

- production de substances antimicrobiennes, en particulier des bactériocines ;
- acidification du contenu colique *via* la sécrétion d'acides organiques ;
- compétition pour les sites d'adhérence ;
- compétition pour les nutriments.

La modification du microbiote par les probiotiques est transitoire : l'effet persiste tout au long de l'administration, puis diminue progressivement après son arrêt.

5.2.1. Production de bactériocines

Les probiotiques sont capables d'exercer un effet antimicrobien direct en produisant des molécules inhibitrices bactéricides ou bactériostatiques. Il s'agit notamment des bactériocines.

Les bactériocines sont des molécules de nature protéique synthétisées par voie ribosomique possédant des propriétés antibiotiques. Il en existe différents types. Elles agissent principalement sur la membrane cellulaire des pathogènes : elles se fixent à certains récepteurs membranaires des bactéries, formant ainsi des pores qui rendent la membrane cytoplasmique perméable et qui mènent à la libération du contenu intracellulaire et donc la mort de la bactérie affectée. Puisqu'elles semblent agir sur la membrane cellulaire cytoplasmique, elles ont une activité dirigée essentiellement contre les bactéries Gram-positives ; la membrane externe des bactéries Gram-négatives ne leur permettant pas d'atteindre la membrane interne. Les bactériocines ont un spectre d'action relativement étroit. L'activité bactéricide ou bactériostatique est essentiellement dirigée contre des espèces taxonomiquement proches de la souche productrice [120].

Les lactobacilles sont souvent associés à la production de bactériocines. Il a par exemple été démontré *in vivo* que *Lactobacillus salivarius* produit une bactériocine dirigée contre *Listeria monocytogenes*. La production de bactériocines par les souches de bifidobactéries est moins documentée. Néanmoins, il a été rapporté que la souche *Bifidobacterium bifidum* NCFB1454 produit une bactériocine active contre différents genres bactériens potentiellement pathogènes.

5.2.2. Diminution du pH intra-luminal intestinal

Les probiotiques, notamment les souches de lactobacilles, produisent des acides organiques tels que l'acétate, le lactate ou le propionate qui abaissent le pH local intra-luminal colique. Grâce à cette propriété, les probiotiques peuvent exercer un effet antimicrobien contre les microorganismes pathogènes. En effet, l'acidification du milieu permet d'inhiber l'activité enzymatique des bactéries acidosensibles Gram-négatives et donc leur croissance. Par ce mécanisme, il a été démontré que les souches *Lactobacillus lactis*, *L. casei* Shirota et *L. acidophilus* YIT0070 réduisaient la croissance d'*Escherichia coli* O157:H7 [121].

De plus, en abaissant le pH intestinal, les probiotiques limitent le microbiote de putréfaction du côlon descendant dont le développement est favorisé en milieu alcalin et qui génère des amines toxiques (putrescine et cadavérine notamment), de l'ammoniac et des indoles [108].

5.2.3. Inhibition compétitive de l'adhésion des pathogènes

Les probiotiques peuvent diminuer l'adhésion des pathogènes et de leurs toxines aux cellules épithéliales intestinales en se fixant sur les mêmes sites récepteurs. Ainsi, plusieurs souches de lactobacilles et de bifidobactéries sont en mesure de rivaliser avec des bactéries pathogènes comme *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* ou encore *Yersinia enterocolitica*. Cette inhibition compétitive est proportionnelle à la concentration de probiotiques ajoutés.

Par ailleurs, des chercheurs ont étudié l'adhésion des souches *Lactobacillus casei* Shirota et *L. rhamnosus* GG en présence de souches d'*Escherichia coli* et de *Salmonella* sur des glycoprotéines de muqueuse intestinale humaine et sur des cellules Caco-2. Ils ont constaté que les lactobacilles étaient capables d'exclure et de déplacer les pathogènes étudiés de façon significative sur le mucus. Le degré de compétition était dépendant de chaque souche, probablement en raison de l'affinité respective des adhésines présentes à la surface des bactéries aux glycoprotéines du mucus [121,122].

5.2.4. Compétition au niveau de l'utilisation des nutriments

L'inhibition de la croissance des pathogènes peut également s'effectuer par un processus de restriction des nutriments. En effet, les probiotiques entrent en compétition avec les pathogènes en utilisant les mêmes substrats présents dans la lumière intestinale. Les substrats disponibles diminuant, l'environnement est alors peu favorable à la croissance des pathogènes.

5.3. Renforcement de la barrière fonctionnelle épithéliale

5.3.1. Stimulation des défenses

En plus de la sécrétion de bactériocines qui agissent directement sur les bactéries pathogènes, certains probiotiques favorisent l'activité des défenses en agissant soit sur leur synthèse, soit sur leur activation.

C'est par exemple le cas d'*Escherichia coli* Nissle 1917 qui stimulent la synthèse des défenses, et améliorent ainsi la fonction de barrière intestinale [123].

5.3.2. Préservation de l'intégrité de la barrière

Plusieurs souches probiotiques agissent favorablement sur l'intégrité de la barrière intestinale, d'une part, en augmentant la résistance électrique transépithéliale par le maintien structural des protéines du cytosquelette et des jonctions serrées intercellulaires, et d'autre part, en diminuant la perméabilité de la muqueuse.

Par exemple, *in vitro*, dans des lignées cellulaires HT-29 et Caco-2, les souches *Streptococcus thermophilus* ATCC19258 et *Lactobacillus acidophilus* ATCC4356 augmentent la résistance électrique transépithéliale et bloquent la sécrétion de chlore induite par *Escherichia coli* entéro-pathogène [19].

5.3.3. Production de mucus

Certains probiotiques peuvent agir sur la sécrétion de mucus indispensable à la fonction de barrière. Pour ce faire, ils stimuleraient l'expression des ARN messagers des mucines (MUC).

Il a été montré que *Lactobacillus plantarum* 299v augmente l'expression des gènes de MUC2 et MUC 3 (mucines prédominantes de l'iléon et du côlon) dans des lignées de cellules HT-29. Cet effet explique en partie l'inhibition de l'adhérence épithéliale de bactéries pathogènes, notamment *Escherichia coli* entéroinvasifs [19].

5.4. Immunomodulation

Tout comme les bactéries du microbiote résident, les probiotiques peuvent interférer avec le système immunitaire de l'hôte. Ils jouent un rôle important dans la mise en place des réponses immunitaires innées et adaptatives.

En colonisant temporairement le tube digestif, les probiotiques sont séparés du système immunitaire intestinal local par la barrière épithéliale. Ils peuvent communiquer avec les cellules de la *lamina propria* soit indirectement en envoyant des signaux aux entérocytes *via* des cytokines, soit directement par contact, en cas de translocation vers la *lamina propria* et les ganglions mésentériques. Ce phénomène de translocation est minime en condition normale. Les probiotiques peuvent aussi libérer des composés dans la lumière intestinale, qui sont susceptibles d'être absorbés par l'épithélium intestinal et d'agir sur les cellules immunitaires [19].

5.4.1. Stimulation de l'immunité innée

De nombreuses études *in vitro* indiquent que des probiotiques tels que les bifidobactéries, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaris*, *L. casei*, *L. acidophilus* et *L. helveticus* peuvent entraîner une stimulation de la sécrétion de cytokines, de type Th1 le plus généralement (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β), par les cellules immunitaires, avec des effets dépendants des souches. Cependant, ces études impliquent un contact direct bactérie/cellule immunitaire, ce qui n'est pas représentatif de la configuration *in vivo*. De plus, la sécrétion de cytokines est étudiée sur les cellules immunitaires circulantes et non sur les cellules colonisant l'intestin, ce qui sous-estime l'effet de l'environnement intestinal, en particulier son tonus supprimeur. Ainsi, les études *in vitro* ne tiennent pas compte de l'environnement cytokinique et des interactions avec d'autres types cellulaires intervenant *in vivo*, ce qui pose la question des résultats obtenus dans ce contexte simplifié.

La plupart des études cliniques menées chez l'Homme suggèrent un renforcement de l'immunité par différentes souches de lactobacilles et de bifidobactéries. Dans une étude, trois cent soixante personnes âgées ont été divisées en deux groupes supplémentés ou non pendant trois semaines par un lait fermenté contenant *S. thermophilus*, *L. bulgaris* et *L. Casei* DN 114001. Le même taux d'infections hivernales était observé dans les deux groupes, mais la durée des épisodes infectieux était plus courte (7 jours *versus* 8,7 jours) chez les individus supplémentés. Cette notion d'effet positif des probiotiques sur la durée de l'infection plus que sur la résistance semble être actuellement confirmée [124].

De plus, des études indiquent un pouvoir anti-inflammatoire de certains probiotiques (lactobacilles, bifidobactéries et VSL#3®) dans des modèles d'inflammation intestinale chez l'animal et dans des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) chez l'Homme. Les mécanismes impliqués sont peu connus. Ils pourraient impliquer la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires, notamment l'IL-10, induisant la mise en place de signaux anti-inflammatoires de type Th2. En effet, des études montrent que certains probiotiques entraîneraient une diminution de la translocation nucléaire de NF- κ B et donc une diminution du relargage de cytokines pro-inflammatoires [99].

5.4.2. Stimulation de l'immunité adaptative

Chez l'Homme, la plupart des études concernant l'effet des probiotiques sur l'immunité adaptative sont pédiatriques. Des études menées au cours d'épisodes de diarrhées à rotavirus chez les enfants ont montré que l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* GG induisait une augmentation de la sécrétion d'IgA anti-rotavirus. Chez l'enfant également, lors

de vaccinations orales contre le rotavirus, une supplémentation en *L. rhamnosus* GG conduisait à une réponse IgM anti-rotavirus plus élevée que chez les témoins non supplémentés. Par ailleurs, dans une étude menée chez des enfants sains, l'administration d'un produit fermenté contenant des bifidobactéries entraînait une augmentation significative des IgA fécales totales.

Chez des volontaires sains adultes, l'ingestion de lait fermenté par *L. johnsonii* LA1 et de bifidobactéries pendant vingt-huit jours, jointe à un stimulus infectieux (*Salmonella typhi* atténuée) a conduit à une augmentation de la concentration des IgA sériques spécifiques de *Salmonella* quatre fois plus élevée que celle observée chez des sujets ne recevant pas de lait fermenté, mais n'a induit qu'une faible augmentation des IgA totales sériques et aucune modifications des autres Ig.

Dans l'ensemble, ces résultats indiquent un renforcement par certains probiotiques de l'immunité sécrétoire IgA au niveau de la muqueuse intestinale vis-à-vis de pathogènes viraux ou bactériens. Cependant, le nombre d'études reste restreint, surtout chez l'adulte. De plus, la corrélation existant entre les taux plus élevés d'IgA sécrétoires et la prévention des infections reste controversée [19].

6. EFFETS INDESIRABLES POTENTIELS DES

PROBIOTIQUES

La sécurité d'emploi des probiotiques développés jusqu'ici est excellente. Cependant, quatre types d'effets indésirables potentiels méritent d'être envisagés : infections, activités métaboliques délétères, immunomodulation excessive et transfert de gènes.

6.1. Infections

Les probiotiques ne sont pas sélectionnés parmi des pathogènes, le risque d'infection est donc particulièrement bas. Cependant, de rares cas d'infections locales ou systémiques incluant des septicémies ou des endocardites, dues à des lactobacilles, des bifidobactéries ou d'autres bactéries lactiques, ont été rapportés. Les espèces *Enterococcus faecium* et *E. faecalis* sont plus souvent impliqués et suscitent une attention particulière du fait de l'émergence de souches résistantes à la vancomycine. Dans la plupart des cas, les infections sont apparues comme étant d'origine endogène, c'est-à-dire provenant du microbiote résident du sujet. Toutefois, dans quelques cas, la consommation récente de probiotiques a été incriminée comme cause potentielle aux infections. Ainsi, une trentaine de cas de fongémie ont été rapportés chez des malades traités par *Saccharomyces boulardii* et deux cas d'infection ont été imputés à des *Lactobacillus rhamnosus* véhiculés par des probiotiques.

Le nombre des fongémies survenues au cours d'un traitement par *S. boulardii* doit être rapporté à sa large utilisation dans le monde, notamment en milieu hospitalier, et à son statut de médicament qui s'accompagne d'une utilisation chez des patients souvent fragilisés et présentant un large éventail de facteurs de risque. Ici, tous les sujets ayant eu une infection à *S. boulardii* étaient porteurs d'un cathéter veineux central. Une contamination manuportée des cathéters à la suite de l'ouverture de sachets de probiotiques a été mise en évidence.

Concernant les infections à *L. rhamnosus*, il est fort probable qu'elles aient été la conséquence d'une translocation. La translocation est définie comme le passage de microorganismes ou de leurs produits, endotoxines et exotoxines, à partir du tractus gastro-intestinal jusqu'à des sites extra-intestinaux comme les ganglions mésentériques, le foie, la rate ou le sang. Les bactéries endogènes transloquent de manière continue en très faible quantité, y compris chez des sujets immunocompétents, mais ces bactéries sont très

rapidement détruites dans les organes lymphoïdes. La translocation bactérienne peut résulter d'une pullulation microbienne intestinale, d'une perméabilité intestinale accrue ou d'un déficit immunitaire. Une femme de 74 ans, ayant un diabète non insulino-dépendant et consommant régulièrement le probiotique *L. rhamnosus* GG, a souffert d'un abcès du foie à lactobacilles impossible à distinguer de la souche du probiotique. L'autre cas d'infection probablement due à *L. rhamnosus* ingéré sous forme de probiotiques a été observé chez un homme de 67 ans ayant une insuffisance mitrale minime et qui avait pour habitude de mâcher un mélange de probiotiques contenant *L. rhamnosus*, *L. acidophilus* et *Streptococcus faecalis*. Quelques jours après une extraction dentaire associée à une antibiothérapie par amoxicilline, survenait chez ce patient une endocardite à *L. rhamnosus*. Le lactobacille isolé à partir du sang était en tout point similaire à l'un des microorganismes présents dans la préparation probiotique. Cependant, des infections à lactobacilles endogènes sans rapport avec le probiotique sont aussi possibles, et un cas d'infection à *L. rhamnosus* chez un sujet atteint de rectocolite hémorragique a notamment été publié.

Par ailleurs, une équipe de chercheurs a étudié la prévalence des bactériémies liées à des lactobacilles en Finlande du Sud pendant deux périodes consécutives de quatre et six ans et ont comparé les caractéristiques des hémocultures positives (vingt sur les dix ans) aux souches de probiotiques des produits laitiers du commerce. En aucun cas il n'existait de similarité entre les souches infectieuses et les souches de probiotiques.

Les données sont encore insuffisantes sur les risques d'infections des probiotiques en cas de déficit immunitaire. Au contraire, *S. boulardii* a démontré un effet protecteur contre des pathogènes intestinaux chez des souris immunodéprimées [79].

6.2. Activités métaboliques délétères

Si l'on admet que les probiotiques peuvent véhiculer ou promouvoir des activités bénéfiques dans le tractus gastro-intestinal, ils pourraient aussi avoir des effets négatifs sur la santé par le même mécanisme.

Les concentrations de microorganismes transitant dans l'intestin grêle après ingestion de probiotiques sont souvent du même ordre de grandeur que celles observées au cours de la colonisation bactérienne chronique du grêle. Une étude a attiré l'attention sur un risque potentiel d'une déconjugaison excessive et d'une déshydroxylation des acides biliaires dans l'intestin grêle par des probiotiques. En effet, elle montrait chez des sujets porteurs d'une iléostomie qui ingéraient *Lactobacillus acidophilum* et un *Bifidobacterium*, que ces deux

bactéries transformaient significativement les acides biliaires primaires dans l'intestin grêle en acides biliaires secondaires libres responsables de diarrhées et de lésions intestinales, comme lors d'une colonisation bactérienne chronique du grêle.

Une dégradation excessive du mucus intestinal pourrait également être un effet indésirable de certains probiotiques [105].

6.3. Immunomodulation excessive

L'administration parentérale de composants de parois bactériennes tels que les peptidoglycanes peut induire de la fièvre, des arthrites et des maladies auto-immunes. Ces effets secondaires sont médiés par les cytokines et il est désormais bien établi que la sécrétion de cytokines est induite par de nombreux probiotiques.

D'après les connaissances actuelles, un seul effet immunologique indésirable a été observé chez l'Homme, sous la forme d'une observation anecdotique et non détaillée d'hépatite auto-immune qui aurait été aggravée par l'ingestion de très fortes quantités de yaourt.

La modulation potentielle de maladies auto-immunes par ingestion de probiotiques mériterait des travaux plus approfondis [104].

6.4. Transfert de gènes

Certains gènes microbiens, particulièrement des gènes de résistance aux antibiotiques codés par des plasmides, peuvent être transférés entre microorganismes. La probabilité de transfert de gènes dépend de la nature du matériel génétique à transférer (plasmides, transposons...), de la nature des souches donneuses et receveuses, de leurs concentrations respectives et de la pression de sélection dans le milieu (tout particulièrement la présence d'antibiotiques) favorisant la pousse des transconjugants. Il est difficile de mesurer *in vitro* ou *in vivo* le risque de transfert de gènes, et encore plus difficile de choisir quel niveau de probabilité est acceptable.

La résistance des probiotiques aux antibiotiques n'est pas en elle-même un risque, sauf si elle rend le probiotique intraitable en cas d'infection systémique par celui-ci ou si elle

peut être transmise à des pathogènes chez lesquels la résistance thérapeutique pourrait avoir des conséquences cliniques néfastes.

Les infections causées par des entérocoques résistants à la vancomycine posent un problème clinique grave. Par conséquent, la sécurité des souches d'*Enterococcus faecium* et d'*E. faecalis* doit faire l'objet de travaux extrêmement attentifs [79].

QUATRIEME PARTIE :

APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

DES PROBIOTIQUES DANS

DIFFERENTES PATHOLOGIES

INTESTINALES

1. DIARRHEES

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, la diarrhée est définie comme l'émission d'au moins trois selles molles ou liquides par jour, ou à une fréquence anormale pour l'individu. Selon sa durée, elle est considérée comme aiguë lorsqu'elle dure moins de quatorze jours, persistante entre quatorze et vingt-huit jours et chronique au-delà.

La diarrhée aiguë est généralement le symptôme d'une infection gastro-intestinale, qui peut être due à divers microorganismes (bactéries, virus ou parasites). Elle peut aussi avoir une origine médicamenteuse et est notamment souvent associée à la prise d'antibiotiques.

La diarrhée sévère entraîne une déshydratation de l'organisme et le prive des sels minéraux nécessaires pour la survie. Les enfants en bas âge et les personnes malnutries ou immunodéprimées sont les plus exposés au risque de diarrhées engageant le pronostic vital. La diarrhée est d'ailleurs la deuxième cause de mortalité chez l'enfant de moins de cinq ans dans le monde, après les infections aiguës des voies aériennes supérieures [126].

La réhydratation orale est le traitement essentiel de toute diarrhée aiguë. Elle doit être débutée le plus tôt possible et maintenue tant que les diarrhées persistent. Elle s'adresse principalement à l'enfant et au sujet âgé (qui doit s'imposer de boire, la sensation de soif étant souvent altérée avec l'âge). Le volume à apporter est fonction de la déshydratation et de la perte de poids. Des solutions de réhydratation orale sont disponibles en pharmacie, comme l'Adiaril®, le GES 45® ou le Picolite®. Le Coca-Cola®, classiquement recommandé, est trop riche en sucres, hyperosmolaire et pauvre en sodium : il doit être dilué à 50 % avec de l'eau et associé à un apport de sel.

Par ailleurs, des traitements médicamenteux ayant pour but de réduire le nombre de selles peuvent être utilisés selon la sévérité et la cause de la diarrhée. On distingue :

- les anti-diarrhéiques, qui comportent :
 - les ralentisseurs du transit (Arestal®, Imodium®...)
 - les anti-sécrétoires intestinaux (Tiorfan®)
 - les adsorbants (Gélopectose®...)
- les antiseptiques intestinaux (Ercéfuryl®, nifuroxazide)
- les pansements digestifs (Bedelix®, Pepsane®, Smecta®...)
- les antibiotiques, notamment les fluoroquinolones, l'azithromycine, la colistine
- les antiparasitaires.

En plus de cet arsenal thérapeutique, différents probiotiques ont montré un effet préventif ou curatif sur des diarrhées de différentes étiologies. Ils permettent de rétablir l'équilibre du microbiote intestinal qui est altéré lors des épisodes diarrhéiques. L'Ultralevure® est notamment un médicament probiotique reconnu pour son intérêt dans le traitement de la diarrhée. Mais de nombreuses autres souches montrent une efficacité attestée par plusieurs études.

1.1. Diarrhée aiguë infectieuse

La diarrhée aiguë d'origine infectieuse, ou gastro-entérite, est une affection très fréquente et constitue un vrai problème de santé publique. Elle est responsable chaque année de la mort de plusieurs millions de personnes dans le monde. La principale cible est la personne fragilisée, donc particulièrement les enfants de moins de cinq ans et les sujets âgés.

Dans les pays développés, tout âge confondu, on recense en moyenne un à deux épisodes diarrhéiques aigus infectieux par an et par habitant. En France, il existe un pic épidémique hivernal important et un second plus discret en été ; les causes étant plus souvent virales en hiver et bactériennes en été. Dans les pays en voie de développement en revanche, l'incidence des diarrhées aiguës infectieuses est beaucoup plus élevée, du fait de multiples facteurs comme notamment le faible niveau d'hygiène, le climat tropical ou équatorial ou encore les moyens financiers réduits pour améliorer les structures sanitaires et pour lutter contre la malnutrition.

1.1.1. Physiopathologie

Habituellement, les diarrhées aiguës infectieuses débutent de façon soudaine sur fond de transit intestinal normal et régressent spontanément ou sous traitement symptomatique en moins de trois jours. L'épisode diarrhéique est généralement accompagné de douleurs abdominales, de nausées et/ou de vomissements. Une fièvre modérée est présente dans la moitié des cas, celle-ci ne préjugeant pas, contrairement aux idées reçues, de la nature bactérienne plutôt que virale de l'infection. Dans 30 % des cas, il y a présence de glaires dans les selles et dans 1 % des cas, la diarrhée est hémorragique.

L'infection peut être d'origine bactérienne, virale ou parasitaire et se transmet généralement de façon interhumaine par voie manuportée ou par consommation d'eau ou d'aliments contaminés. Les infections à rotavirus sont très fréquentes et très contagieuses,

et atteignent principalement chez les enfants de moins de cinq ans en collectivités (crèches, services de pédiatrie...).

Au cours d'une diarrhée aiguë infectieuse, la présence d'un germe pathogène peut être mise en évidence à l'examen microbiologique des selles. Au niveau intestinal, il exprime sa virulence soit par le biais des toxines qu'il sécrète, soit par invasion des entérocytes. Le mode d'action de ces agents pathogènes permet en pratique de distinguer deux formes anatomo-cliniques de diarrhées infectieuses :

- les diarrhées dites « invasives », qui provoquent des lésions muqueuses (ulcération superficielles, œdème et hémorragies) par invasion cellulaire avec ou sans destruction, de manière directe ou indirecte par le biais de toxines. Ces diarrhées sont typiquement responsables d'émissions glairo-sanglantes avec des selles peu nombreuses et comportent presque toujours un syndrome fébrile ;
- les diarrhées dites « hydriques » (appelées aussi hydro-électrolytiques), qui sont dans la majorité des cas de type sécrétoire et toxino-gènes. Elles résultent, soit de l'adhésion du pathogène sur l'entérocyte permettant ainsi l'action de sa toxine, soit de l'invasion de l'entérocyte par le germe (phénomène observé avec les virus ou les parasites). Les entérocytes matures sont alors détruits et peu à peu remplacés par des entérocytes jeunes n'ayant pas terminé leur processus de maturation. Ceux-ci ont alors une capacité d'absorption moindre, d'où une diarrhée aqueuse riche en électrolytes.

Des modifications de l'équilibre du microbiote saprophyte colique ont été mises en évidence au cours des diarrhées infectieuses. Ces modifications globales semblent univoques quel que soit l'agent pathogène incriminé : une augmentation des taux de bactéries aérobies et une diminution concomitante des taux de bactéries anaérobies (en particulier *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et *Bacteroides*).

La responsabilité de bactéries pathogènes au cours de diarrhées aiguës infectieuses a permis le développement rationnel de traitements antibiotiques. Cependant, les causes virales représentent la première cause de diarrhée infectieuse, et le traitement repose donc essentiellement sur des mesures symptomatiques de correction des troubles hydro-électrolytiques.

1.1.2. Intérêt des probiotiques

La reconnaissance de l'effet de barrière, c'est-à-dire du rôle protecteur du microbiote endogène vis-à-vis de l'implantation intestinale d'un microorganisme pathogène, associée

aux modifications observées du microbiote saprophyte colique au cours des diarrhées aiguës infectieuses, a conduit à utiliser, de façon curative ou préventive, des probiotiques afin de rétablir l'équilibre du microbiote.

1.1.2.1. Effet curatif

L'utilisation de probiotiques ou de produits laitiers fermentés au cours des gastro-entérites aiguës est une pratique répandue. Mais les preuves scientifiques pour étayer l'efficacité de divers produits probiotiques n'ont été rapportées que récemment. De nombreux essais randomisés contrôlés en double aveugle portant essentiellement chez des nourrissons et enfants de moins de cinq ans ont démontré que plusieurs probiotiques raccourcissaient significativement la durée et l'intensité des diarrhées aiguës infectieuses, notamment à rotavirus [104].

Dans une étude européenne récente, deux cent quatre-vingt-sept enfants âgés de un mois à trois ans hospitalisés pour une diarrhée aiguë à rotavirus ont été divisés en deux groupes : le groupe A (n=140) recevant une réhydratation orale simple (placebo) ; le groupe B (n=147) recevant une réhydratation orale contenant *L. rhamnosus* GG (10^{10} UFC/250 ml). Les résultats obtenus ont montré que la durée des diarrhées dans le groupe A était de 71,9 +/- 35,8 heures *versus* 58,3 +/- 27,6 heures dans le groupe B. Par ailleurs, la diarrhée a duré plus de sept jours chez 10,7 % des enfants du groupe A *versus* 2,7 % des enfants du groupe B [125].

Une autre étude a été réalisée sur soixante et onze enfants âgés de quatre à quarante-cinq mois hospitalisés pour diarrhées infectieuses (dont 82 % à rotavirus). En plus d'une réhydratation orale, les patients ont reçu pendant cinq jours et deux fois par jour soit un lait fermenté contenant *L. rhamnosus* GG (10^{10-11} UFC/ 250 g) (groupe 1), soit une dose de *L. rhamnosus* GG sous forme de poudre lyophilisée (10^{10-11} UFC) (groupe 2), soit un yaourt pasteurisé placebo (groupe 3). La durée moyenne de la diarrhée après le début du traitement était significativement plus courte dans les groupes 1 et 2 (1,4 jour) que dans le groupe 3 (2,4 jours). De plus, à la guérison, il apparaissait une différence significative des concentrations sériques d'IgA spécifiques contre le rotavirus entre les enfants traités par le probiotique et les enfants recevant le placebo (90 % *versus* 46%) [126].

L'intérêt de *S. boulardii* au cours des diarrhées aiguës infectieuses a aussi fait l'objet de nombreuses études. L'une d'entre elles a porté sur cent trente enfants âgés de trois mois à trois ans. Le pourcentage de guérisons cliniques (moins de quatre selles liquides par 24 heures) était significativement augmenté dans le groupe recevant *S. boulardii* à 48 heures et 96 heures (85 % *versus* 40 %) [127]. Par ailleurs, de nombreuses méta-analyses ont montré

une réduction significative de la durée de la diarrhée et du risque de diarrhée de plus de sept jours chez les sujets traités (adultes et enfants) par *S. boulardii* comparés au placebo.

D'autres souches ont également été étudiées dans le traitement de la diarrhée infectieuse et les souches *Enterococcus faecium* SF 68 et *L. reuteri* ont présenté une efficacité significative dans la réduction de la durée des épisodes diarrhéiques.

1.1.2.2. Effet préventif

Des essais randomisés contrôlés récents ont montré un effet protecteur préventif de certains probiotiques sur le risque de diarrhées infectieuses.

Les premières études ont été réalisées chez des nourrissons hospitalisés pour de longues périodes. Leur objectif était de prévenir le risque de diarrhée nosocomiale, notamment, mais non exclusivement, à rotavirus. Ainsi, dans un essai, une association de *Bifidobacterium bifidum* et de *Streptococcus thermophilus* ajoutée au lait usuel diminuait significativement le risque de diarrhée nosocomiale (7 % *versus* 31 %). Une autre étude a montré que *Lactobacillus rhamnosus* GG avait un effet préventif du même ordre de grandeur (6,7 % *versus* 33 %). Cependant, une étude réalisée chez deux cent vingt nourrissons italiens hospitalisés n'a montré aucun effet préventif significatif de *L. rhamnosus* GG, alors que l'allaitement maternel en avait un (25,4 % *versus* 30,2 %).

Ces études ont été suivies d'essais réalisés chez des enfants en crèche (en bonne santé), avec pour objectif la prévention des gastro-entérites, notamment virales et hivernales. Deux essais cliniques ont été effectués chez des enfants du Val-de-Marne fréquentant des crèches et recevant pendant six semaines soit un produit contrôle, soit un lait fermenté contenant *L. casei* DN 144001 (Actimel®). Dans le premier travail qui incluait deux cent quatre-vingt-sept enfants âgés de six à trente-six mois, le nombre de gastro-entérites n'était pas modifié (23,4 % *versus* 26,6 % sur six mois) mais leur sévérité était diminuée dans le groupe recevant le probiotique. Dans le deuxième travail qui incluait neuf cent vingt-huit nourrissons âgés de six à vingt-quatre mois, il a été observé une diminution significative de la fréquence des diarrhées infectieuses dans le groupe recevant le probiotique (15,9 % *versus* 22 %).

Le mécanisme de l'effet préventif des probiotiques n'est pas connu et les études à ce jour sont encore insuffisantes. Mais ces travaux ont, compte tenu de la fréquence de la pathologie, un grand intérêt de santé publique et méritent d'être poursuivis [104].

1.2. Diarrhée du voyageur

La diarrhée est un problème fréquent pour les voyageurs qui se rendent d'une zone à niveau d'hygiène élevé vers un pays à plus bas niveau d'hygiène. Son incidence varie de 30 à 80 % en fonction du pays d'origine, de la destination, du mode de transport, de la durée de séjour et du mode de vie sur place. Pour un voyageur originaire d'un pays développé, les pays à risque élevé de contracter une diarrhée du voyageur sont l'Amérique latine, le sud de l'Asie, l'Afrique (sauf Afrique du Sud) et le Moyen-Orient (Figure 19).

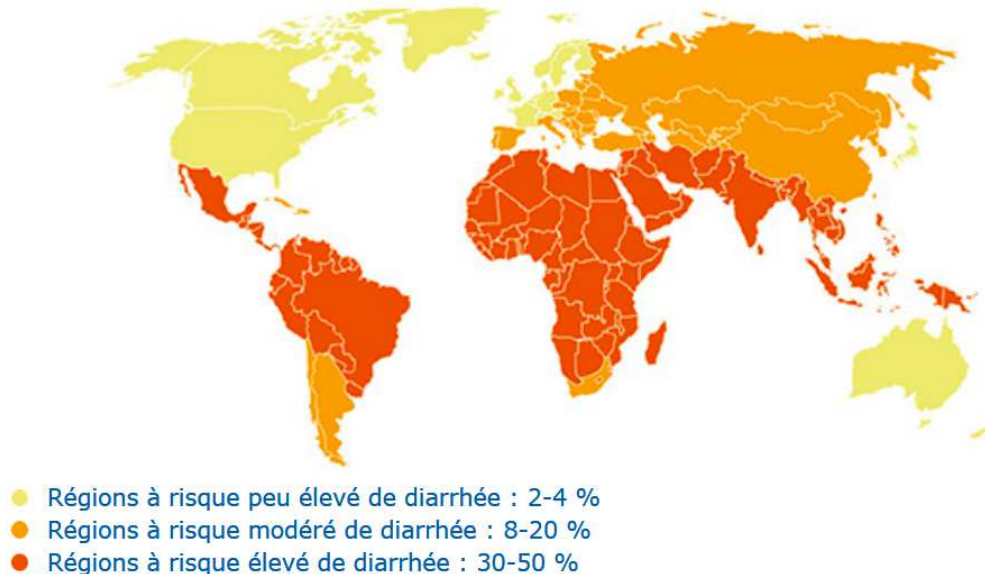


Figure 19 : Répartition du risque de diarrhée du voyageur dans le monde

1.2.1. Physiopathologie

La diarrhée du voyageur, ou « turista », est classiquement définie par la survenue brutale, au cours du séjour ou dans les sept à dix jours suivant le retour, d'au moins trois selles non moulées par jour, accompagnée de symptômes tels que des douleurs abdominales, des nausées et/ou des vomissements et de la fièvre. Le plus souvent, il s'agit d'un évènement bénin, spontanément résolutif en un à trois jours, mais particulièrement inconfortable et désagréable en voyage.

Dans les cas de diarrhées du voyageur, plusieurs agents infectieux peuvent être en cause. Toutefois, l'origine est bactérienne dans 50 à 80 % des cas, avec des germes incriminés tels que *Campylobacter*, *Shigella*, *Yersinia*, mais c'est la bactérie *Escherichia coli* entérotoxigène qui est la plus fréquemment observée. Sa pathogénicité repose sur l'élaboration de facteurs d'adhésion qui lui permettent de coloniser l'intestin grêle et sur la sécrétion d'entérotoxines (thermolabiles et thermostables) qui agissent sur les entérocytes et entraînent une diarrhée sécrétoire. La contamination est de type féco-oral ; les deux principaux vecteurs étant l'alimentation et l'eau de boisson [128].

Même s'il est impossible d'éviter complètement la diarrhée du voyageur, des mesures préventives reposant sur des règles hygiéno-diététiques (lavage des mains avant les repas et après passage aux toilettes à l'eau savonneuse ou avec une solution hydro-alcoolique, éviter les crudités, consommer les aliments bien cuits et encore chauds, ne consommer que de l'eau en bouteille encapsulée ou désinfectée...) font baisser considérablement les risques de survenue de diarrhée sévère. Le traitement symptomatique repose en premier lieu sur l'hydratation pour compenser les pertes hydro-électrolytiques. Les anti-diarrhéiques peuvent être indiqués dans les formes moyennes. L'antibiothérapie n'est indiquée que dans les formes sévères, et éventuellement quand la diarrhée est particulièrement gênante [128,129].

1.2.2. Intérêt des probiotiques

Seules quelques études ont été réalisées dans le cadre du traitement curatif de la diarrhée du voyageur par des probiotiques et ceux-ci n'ont pas montré d'efficacité notable dans ce cas. En revanche, différents probiotiques ont démontré un réel intérêt en prévention de la diarrhée du voyageur.

Une étude a testé l'efficacité d'un mélange de probiotiques (*Lactobacillus acidophilus*, *L. bulgaris*, *Bifidobacterium bifidum* et *Streptococcus thermophilus*) contre un placebo chez quatre-vingt-quatorze touristes qui voyageaient deux semaines en Egypte. Dans le groupe qui recevait les probiotiques, l'incidence de la diarrhée était réduite de manière significative par rapport au groupe placebo (43 % versus 71 %).

D'autres auteurs ont montré que *L. rhamnosus* GG et *Saccharomyces boulardii* conféraient une protection contre la diarrhée seulement pour certaines destinations. Des agents infectieux différents pourraient expliquer la variabilité des résultats en fonction de la destination. Dans une étude réalisée chez des voyageurs qui recevaient *S. boulardii* ou un placebo, la protection contre la survenue de la diarrhée était modérée mais statistiquement significative et dépendante de la dose [127].

Une méta-analyse incluant douze études ayant testé l'efficacité des probiotiques dans la prévention de la diarrhée du voyageur montrent que 85 % des diarrhées du voyageur ont été empêchées par la prise de probiotiques [130].

Certains probiotiques peuvent donc être utilisés pour prévenir de la diarrhée du voyageur. Leur administration doit débiter quelques jours avant le départ, se poursuivre tout le long du séjour et continuer quelques jours après le retour. Mais plusieurs facteurs peuvent influencer l'efficacité des probiotiques, notamment la destination de voyage, des mauvaises conditions de stockage, l'observance thérapeutique, le dosage et le comportement du voyageur.

1.3. Diarrhée associée aux antibiotiques

La diarrhée est un effet indésirable fréquent de l'antibiothérapie : on parle de diarrhée associée aux antibiotiques (DAA). Elle survient généralement au cours du traitement antibiotique et conduit parfois les malades à interrompre leur traitement, mais peut aussi avoir lieu plusieurs jours après l'arrêt des antibiotiques.

La DAA constitue la première cause de diarrhées aiguës d'origine médicamenteuse. Sa fréquence est variable suivant les antibiotiques utilisés. Elle est observée chez 5 à 10 % des malades sous ampicilline (Totapen®), chez 10 à 25 % de ceux recevant l'association amoxicilline/acide clavulanique (Augmentin®), chez 15 à 20 % des sujets sous céfixime (Oroken®) et enfin, chez environ 5 % des malades traités par d'autres antibiotiques comme les fluoroquinolones (Ciflox®, Tavanic®, Oflocet®, Noroxine®...), la clarithromycine (Zeclar®...), l'érythromycine (Ery®...) et les tétracyclines (Doxy®, Tolexine®...). Les taux rapportés de DAA après administration d'antibiotiques par voie parentérale, en particulier ceux ayant un cycle entéro-hépatique, sont similaires à ceux observés après administration par voie orale. Seuls les aminosides administrés par voie parentérale n'entraînent jamais de diarrhée.

Plusieurs facteurs liés à l'antibiothérapie et à l'hôte constituent des facteurs de risque de survenue de DAA (Tableau 5). Il est à noter que le sexe, la dose et la voie d'administration de l'antibiothérapie ne sont pas des facteurs de risque significatif de DAA.

Tableau 5 : Facteurs de risque de diarrhée associée aux antibiotiques [131]

Facteurs liés à l'antibiothérapie	Facteurs liés à l'hôte
<ul style="list-style-type: none">- Antibiotiques à large spectre :<ul style="list-style-type: none">• amoxicilline• amoxicilline/acide clavulanique• céphalosporines de 2^{ème} et 3^{ème} génération• clindamycine- Durée de l'antibiothérapie :<ul style="list-style-type: none">• traitements longs• traitements répétés- Utilisation de plusieurs antibiotiques- Antibiotiques à excrétion biliaire	<ul style="list-style-type: none">- Ages extrêmes de la vie :<ul style="list-style-type: none">• < 6 ans• > 65 ans- Terrain :<ul style="list-style-type: none">• antécédents de DAA• maladie sous-jacente sévère• affection digestive chronique• co-morbidité• immunodépression- Hospitalisation :<ul style="list-style-type: none">• longs séjours• chirurgie• interventions gastro-intestinales• alimentation par sonde naso-gastrique

1.3.1. Physiopathologie

Un peu artificiellement, on distingue trois situations cliniques de DAA :

- les diarrhées dites « simples », qui constituent la situation clinique la plus fréquente et la moins sévère ;
- les colites hémorragiques, probablement en rapport avec l'émergence d'une souche toxigène de *Klebsiella oxytoca* ;
- les colites pseudomembraneuses, liées à l'émergence d'une souche toxigène de *Clostridium difficile*.

A tous les mécanismes pathogéniques invoqués, le préalable commun et incontournable de la prise d'antibiotiques est le déséquilibre de l'écosystème microbien, provoquant des perturbations quantitatives et qualitatives du microbiote à l'origine des diarrhées. On observe en effet une diminution du taux de bactéries anaérobies dominantes, d'où une perte de l'effet de barrière intestinal, ce qui entraîne la prolifération de germes pathogènes endogènes et exogènes, ainsi qu'une réduction de l'activité fermentaire du microbiote colique. Cette baisse d'activité fermentaire engendre à son tour une diminution de la production d'AGCC et une augmentation de la quantité de glucides non absorbés susceptibles d'induire, d'une part, une diarrhée dite « osmotique » et, d'autre part, une baisse de l'absorption de l'eau, du sodium et du potassium normalement stimulée par les AGCC. De plus, on peut observer une diminution de la conversion des acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires, responsable alors d'une diarrhée de type sécrétoire par effet direct des acides biliaires primaires sur la muqueuse colique [127,132].

De manière générale, le microbiote redevient équilibré peu de temps après l'arrêt de l'antibiothérapie, ce qui suggère que les microorganismes responsables de l'effet de barrière ne sont que transitoirement éradiquées, ou plutôt que leur multiplication est seulement inhibée durant le traitement antibiotique [131].

1.3.1.1. Diarrhées dites « simples »

De loin les plus fréquentes, les diarrhées « simples » surviennent en général quelques jours après le début de l'antibiothérapie, mais elles peuvent également apparaître jusqu'à six semaines après son arrêt. Elles sont le plus souvent modérées, aqueuses, rarement accompagnées de douleurs abdominales et de fièvre.

Le mécanisme de ces diarrhées est complexe et leur étiologie fait intervenir des causes :

- métaboliques → la réduction de la concentration des bactéries anaérobies du microbiote dominant par les antibiotiques est à l'origine d'une diminution des activités hydrolytiques et de fermentation du microbiote colique, responsable alors d'une diarrhée « métabolique » ;
- infectieuses → une proportion significative de ce type de DAA (10 à 20 %) a été rapportée à une colonisation du microbiote par *Clostridium difficile*, mais peut également être causé par la prolifération d'autres bactéries pathogènes telles que *Salmonella*, *Clostridium perfringens* type A, *Staphylococcus aureus* et peut-être *Candida albicans* ;
- autres → les antibiotiques ont des effets multiples sur le tractus digestif, parfois indépendants de leur activité antimicrobienne. Par exemple, l'érythromycine accélère le transit et l'acide clavulanique de la formulation amoxicilline/acide clavulanique stimule la motilité de l'intestin grêle.

Tous les antibiotiques peuvent être en cause, quelle que soit la durée du traitement. Le simple arrêt de l'agent responsable suffit à entraîner une disparition de ces diarrhées en quelques heures ou jours.

1.3.1.2. Colite hémorragique post-antibiotique

La prolifération de *Klebsiella oxytoca* semble être responsable de colite hémorragique post-antibiotique. Cette bactérie est un bacille Gram-négatif, anaérobie facultatif, toxigène, détecté dans le microbiote fécal de 30 à 40 % de sujets sains. Elle possède une résistance naturelle aux pénicillines et aux synergistines et, de ce fait, sa détection dans les selles après traitement par ces antibiotiques a peu de valeur. En revanche, sa détection sur des biopsies coliques pourrait témoigner de propriétés d'adhésion ou d'invasion cellulaires, ce qui est un argument fort en faveur de sa pathogénicité. De plus, une cytotoxine thermostable a été isolée à partir du surnageant de souches de *K. oxytoca* provenant de malades atteints de colite hémorragique post-antibiotique, ce qui constitue également un argument en faveur du rôle étio-pathogénique de cette bactérie dans ce type de DAA.

Dans sa forme typique, la colite hémorragique se caractérise par une diarrhée avec plus de quinze émissions hydriques par jour qui deviennent sanglantes en quelques heures, accompagnée de douleurs abdominales d'apparition brutale, parfois de la fièvre et une polynucléose. La coloscopie montre des lésions caractéristiques de la paroi du côlon, essentiellement représentées par une congestion muqueuse, parfois associée à de nombreuses érosions très étendues, entraînant une véritable hémorragie muqueuse en

nappe, évoluant généralement d'un seul tenant. Les symptômes apparaissent en moyenne cinq jours après le début d'un traitement antibiotique, mais certains cas ont été rapportés jusqu'à six semaines après son arrêt.

Les antibiotiques responsables sont principalement représentés par les pénicillines et leurs dérivés (ampicilline, amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique, céphalosporines de 1^{ère} à 3^{ème} génération et les synergistines). Plus rarement, des fluoroquinolones ont été incriminées [131].

L'évolution de ces colites hémorragiques est rapidement favorable après l'arrêt de l'antibiotique, avec une disparition spontanée des symptômes cliniques en moins de quatre jours dans 80 % des cas [133].

1.3.1.3. Colite pseudomembraneuse

La bactérie *Clostridium difficile* est un bacille Gram-positif, anaérobie, toxigène, ayant la capacité de former des spores résistantes pouvant persister plusieurs mois dans l'environnement. Elle est retrouvée dans le microbiote intestinal sous forme asymptomatique chez 1 à 3 % des adultes sains et chez 10 à 25 % des adultes sous antibiotiques. L'infection est généralement acquise en milieu hospitalier (les sujets adultes hospitalisés ont des taux de colonisation par *C. difficile* de l'ordre de 20 à 30 %).

La pathogénie de *C. difficile* est médiée par la sécrétion de deux toxines, A et B (la toxine B étant cent fois plus puissante que la A), responsables, d'une part de lésions épithéliales provoquant une augmentation de la perméabilité cellulaire, et d'autre part, d'une réaction inflammatoire aiguë de la *lamina propria*. Le résultat final est l'infiltration de la paroi intestinale par des neutrophiles et la présence de pseudomembranes, avec diarrhée sécrétoire et exsudative. La présence isolée de *C. difficile* à la coproculture a peu de valeur, c'est la détection d'une ou des deux toxines qui permet le diagnostic.

La colite pseudomembraneuse survient dès que s'associe prolifération de *C. difficile* par rupture de l'effet de barrière et baisse des défenses immunitaires de l'organisme. Elle se manifeste, dans 95 % des cas, par une diarrhée liquide abondante (quatre à dix selles par jour), parfois verdâtre, non sanglante, associée à des douleurs abdominales, une fièvre modérée et une hyperleucocytose quelquefois responsable d'une hypoalbuminémie et/ou d'une hypocholestérolémie. L'aspect endoscopique recto-colique est caractéristique et montre la présence de fausses membranes (plaques surélevées blanches jaunâtres, faites de fibrine, de leucocytes, de débris cellulaires et de mucus) sur une muqueuse érythémateuse [131].

Les symptômes apparaissent en général quatre à neuf jours après le début de l'antibiothérapie, mais peuvent être retardées de six à dix semaines après l'arrêt du traitement. Tous les antibiotiques sont potentiellement responsables d'une diarrhée associée à *C. difficile*, mais les pénicillines à large spectre et les céphalosporines sont le plus souvent en cause.

Le traitement de référence de la colite pseudomembraneuse à *C. difficile* consiste en l'administration *per os* pendant dix jours de métronidazole (500 mg trois fois par jour ou 250 mg quatre fois par jour) ou de vancomycine (125 mg quatre fois par jour). Le métronidazole doit être proposé en première intention car il est moins coûteux que la vancomycine et ne présente pas le risque potentiel de sélection d'entérocoques résistants, source d'infections nosocomiales. Le taux de réponse du traitement est de 90 à 97 %, avec une disparition de la fièvre en 24 heures et de la diarrhée en quatre à cinq jours. Cependant, une rechute est observée dans 20 à 25 % des cas. Elle est suspectée en cas de réapparition des symptômes trois jours à trois semaines après l'arrêt du métronidazole ou de la vancomycine. Ces rechutes d'infection à *C. difficile* peuvent être causées, soit par une réinfection (exogène) si le sujet reste exposé à un environnement contaminé, soit par une récurrence (endogène) due à la persistance de spores dans le côlon. La mise en place du même traitement (métronidazole ou vancomycine) est souvent plus efficace qu'initialement, mais 40 à 60 % des malades feront une ou plusieurs rechutes itératives [79,132,133].

1.3.2. Intérêt des probiotiques

Parmi les probiotiques évalués dans les DAA, *Saccharomyces boulardii* a été le mieux étudié. L'intérêt essentiel de cette levure réside dans le fait qu'elle est génétiquement résistante aux antibiotiques, alors que les probiotiques bactériens sont, en règle générale, très sensibles à ces mêmes antibiotiques. Ainsi, il est préférable de différer la prise de probiotiques bactériens d'au moins deux heures par rapport à celle des antibiotiques, alors que l'administration de *S. boulardii* peut avoir lieu en même temps que celle des antibiotiques.

1.3.2.1. Effet préventif

Les lactobacilles ont été les premiers probiotiques à être évalués dans la prévention des DAA. Ce choix était orienté par la réduction du nombre de ces bactéries chez les patients traités par amoxicilline.

Dans un travail récent, des chercheurs ont montré l'efficacité de l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* GG pour prévenir la DAA chez cent quatre-vingt-huit enfants sous antibiotiques âgés de six mois à dix ans. Quatre-vingt-treize enfants ont reçu 10^{10} UCF du probiotique (une fois par jour pour les enfants de moins douze kilogrammes, deux fois par jour pour les autres), les autres ont reçu un placebo. Sept enfants recevant le probiotique ont développé une diarrhée contre vingt-cinq soumis au placebo, et la durée moyenne de la diarrhée était réduite de manière significative (4,7 jours *versus* 5,9 jours) [134]. En revanche, une autre étude menée sur trois cent deux enfants n'a pas mis en évidence de supériorité de *L. rhamnosus* GG par rapport au placebo. En effet, le taux de diarrhée était de 29 % sous probiotique contre 29,9 % sous placebo.

Une étude a évalué une préparation (Lactinex®) contenant *L. acidophilus* et *L. bulgaris* contre un placebo chez des malades soumis à des traitements antibiotiques divers. La fréquence de survenue d'une diarrhée était identique dans les deux groupes. En revanche, en ne retenant que les diarrhées liées à la prise d'amoxicilline, aucun des patients ayant reçu le mélange de lactobacilles n'a développé de diarrhée, contre 14 % des sujets sous placebo [127,135].

Une étude a évalué l'efficacité de *S. boulardii* (250 mg deux fois par jour) administrée au cours d'une antibiothérapie et poursuivi deux semaines après son arrêt, chez cent quatre-vingt patients hospitalisés soumis à des antibiotiques de classes différentes. L'incidence d'une DAA chez les malades qui recevaient la levure était réduite de manière significative (9,5 % *versus* 22 % sous placebo) [136].

Dans une autre étude effectuée sur un groupe de patients hospitalisés et recevant comme antibiotique une β -lactamine, *S. boulardii* (1 g par jour) ou un placebo ont été administrés soixante-douze heures avant l'antibiothérapie et continués jusqu'à trois jours après l'arrêt du traitement, après quoi les patients étaient suivis pendant sept semaines. Sur les cent quatre-vingt-treize patients étudiés, 7,2 % des sujets ayant reçu le probiotique ont développé une DAA contre 14,6 % des sujets sous placebo. D'où une réduction significative du risque de DAA sous *S. boulardii* de 51 % [137].

Ces deux précédents résultats ont été confirmés par une étude menée chez trois cent quatre-vingt-huit malades ambulatoires qui recevaient des tétracyclines ou des β -lactamines et *S. boulardii* à la dose de 200 mg par jour. Cependant, une autre étude réalisée avec la même posologie chez des malades hospitalisés n'a pas donné de résultat significatif.

Par ailleurs, un essai clinique a été mené sur cent trente-huit personnes âgées hospitalisées et recevant un traitement antibiotique durant vingt jours. Les patients ont reçu durant toute la durée de l'antibiothérapie, soit un mélange de *L. acidophilus* (10^{10} UFC) et de

B. bifidum (10^{10} UCF) une fois par jour, soit un placebo. La fréquence des épisodes diarrhéiques était significativement moins élevée chez les patients sous probiotiques. De plus, sur l'ensemble des patients ayant développé une diarrhée, la proportion des sujets chez lesquels les toxines de *C. difficile* ont été décelées était significativement moins forte dans le groupe recevant les probiotiques par rapport au groupe sous placebo (2,9 % versus 7,25 %) [138].

Ainsi, l'ensemble des études menées suggèrent qu'une prévention de la DAA est possible grâce à certains probiotiques. Il est donc pertinent de les proposer (particulièrement l'Ultra-levure®) à tous les patients dès le début d'une antibiothérapie, et de continuer la prise quelques jours après l'arrêt du traitement antibiotique pour bien restaurer le microbiote intestinal.

1.3.2.2. Diminution des rechutes à *Clostridium difficile*

Plusieurs études ont suggéré que *S. boulardii*, *L. rhamnosus* GG et *L. plantarum* 229v sont bénéfiques pour diminuer le risque de rechutes itératives des diarrhées associées à *C. difficile*.

Dans un essai randomisé contre placebo, l'effet de *S. boulardii* (1 g par jour pendant vingt-huit jours) a été évalué en association avec le métronidazole ou la vancomycine, chez cent vingt-quatre malades. Pour soixante-quatre d'entre eux, il s'agissait du premier épisode de diarrhée associée à *C. difficile* et la prise de levure n'a pas apporté de bénéfice significatif. En revanche, pour les autres patients, il s'agissait d'une récurrence, et il a été observé une réduction de moitié du risque de nouvelle récurrence chez ces malades (35 % versus 65 %). Il a été observé que *S. boulardii* ne réduisait pas le taux de colonisation par *C. difficile*, mais diminuait la détection de la toxine B. En fait, la levure exerce son action préventive par une protéolyse et une inhibition de la fixation des toxines A et B, mais n'éradique pas le germe [127].

Par ailleurs, une étude a montré qu'après administration unique de *L. rhamnosus* GG pendant plusieurs jours, il n'a pas été observé de rechutes chez 84 % des trente-deux patients atteints d'une forme récidivante de diarrhées associées à *C. difficile* avec un suivi de un à quatre ans.

2. SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE

Le syndrome de l'intestin irritable (IBS pour « Irritable Bowel Syndrome »), anciennement nommé colopathie fonctionnelle, est un trouble fonctionnel intestinal d'évolution chronique dont le diagnostic repose sur des critères cliniques. C'est d'ailleurs le plus fréquent des troubles fonctionnels intestinaux, avec une prévalence dans la population générale située aux alentours de 10 à 20 %, et affectant principalement la femme (sexe ratio : 2/1). La symptomatologie est considérée comme fonctionnelle car aucune anomalie organique structurelle ou histologique ne vient l'expliquer [139].

S'il n'engage pas le pronostic vital, l'IBS altère significativement et de façon chronique la qualité de vie des malades qui en souffrent. Il occasionne une importante demande de soins, d'autant plus régulière que les principaux médicaments thérapeutiques classiques sont inconstamment efficaces. L'IBS représente 10 à 15 % des motifs de consultation chez le médecin et explique plus d'une consultation sur trois chez le gastro-entérologue. Ainsi, du fait des coûts directs (médicaments, consultations, examens complémentaires...) et indirects (arrêts de travail) qu'il induit, l'IBS pose un réel problème de santé publique [140].

De récents progrès sont intervenus dans la compréhension du mécanisme physiopathologique des symptômes de l'IBS, en soulignant notamment le rôle du microbiote intestinal et en ouvrant, de ce fait, de nouvelles perspectives thérapeutiques avec les probiotiques [141].

2.1. Symptomatologie

Selon les critères de Rome III, qui sont les critères de définition internationaux actuels, l'IBS se caractérise par une douleur abdominale évoluant depuis plus de six mois et survenant au moins trois jours par mois durant les trois derniers mois. Cet inconfort digestif est associé à des troubles du transit (constipation, diarrhée ou alternance des deux) qui sont constants et plus nets lors des poussées douloureuses. Sur la base de ces critères cliniques, il est possible de retenir un diagnostic positif de l'IBS, sans nécessairement recourir à des examens complémentaires (coloscopie et échographie abdomino-pelvienne notamment). Pourtant, en l'absence de marqueur physiopathologique bien défini, le diagnostic de certitude de l'IBS reste un diagnostic d'exclusion pour bon nombre de médecins.

D'autres symptômes digestifs sont classiquement répertoriés chez les malades souffrant d'IBS, tels que des ballonnements, un ulcère gastrique ou duodéal, un reflux

gastro-œsophagien et une dyspepsie, qui peut être présente de façon concomitante ou bien apparaître de façon séquentielle.

Par ailleurs, les malades signalent souvent la présence de symptômes extra-digestifs, notamment une fatigue chronique, des céphalées, des lombalgies chroniques, des cystites, une dyspareunie ou une fibromyalgie [139,142].

Le stress intervient de façon importante dans la genèse et l'exacerbation de l'ensemble de ces symptômes.

2.2. Physiopathologie

L'IBS est une affection multifactorielle et sa physiopathologie n'est pas encore complètement élucidée. L'accent a été mis successivement sur les troubles de la motricité digestive, puis sur l'hypersensibilité viscérale due à un dysfonctionnement des voies neuro-immuno-humorales bidirectionnelles qui existent entre le système nerveux entérique et le système nerveux central, et enfin sur le rôle d'un état inflammatoire intestinal *a minima* corrélé à des perturbations de l'immunité digestive. Ces différents facteurs sont impliqués à des degrés divers selon les malades dans la genèse de la symptomatologie.

De façon plus récente, l'attention s'est portée sur le rôle du microbiote intestinal dans les troubles du transit, mais aussi dans le déclenchement et l'entretien de la douleur abdominale et la survenue d'une production locale de cytokines pro-inflammatoires sans lésion de la muqueuse [141].

2.2.1. Troubles de la motricité digestive

Un trouble de la motricité digestive a été la première explication apportée aux symptômes de l'IBS. Cependant, les anomalies motrices digestives ne peuvent expliquer à elles seules la physiopathologie de l'IBS car leur présence est inconstante et leur coïncidence avec les symptômes, notamment les douleurs abdominales, est rarement observée.

Ces anomalies digestives ont été décrites dans l'intestin grêle et le côlon. La mise en évidence de troubles moteurs non limités au côlon a ainsi rendu la terminologie « colopathie fonctionnelle » impropre et explique l'introduction du terme de « syndrome de l'intestin irritable ».

Les anomalies motrices les mieux caractérisées ont été décrites dans l'intestin grêle et ont été surtout observées chez les malades diarrhéiques. Les perturbations motrices coliques sont moins nettes et s'observent surtout après la prise d'un repas. Certains patients atteints d'IBS, en particulier les malades diarrhéiques, ont une réponse motrice rectosigmoïdienne à l'alimentation plus marquée et/ou anormalement prolongée. Inversement, d'autres malades ont une réponse colique à l'alimentation anormalement faible. Par ailleurs, les perturbations de la motricité affectent le transit des gaz digestifs et provoquent une rétention des gaz dans l'intestin, d'où une sensation d'inconfort abdominal avec ballonnement chez les patients souffrant d'IBS [140,143].

2.2.2. Hypersensibilité viscérale

L'hypersensibilité viscérale existe chez une grande majorité de malades souffrant d'IBS et sa prévalence varie en fonction du stimulus. C'est un élément physiopathologique clé dans la genèse de la douleur abdominale. Elle a été avancée par la démonstration que la distension rectale avec un ballonnet déclenchait une douleur chez 55 % des patients souffrant d'IBS, alors que le même volume de distension n'était perçu douloureusement que par 6 % des sujets contrôles. Il s'agit d'une hypersensibilité vraie puisque l'abaissement du seuil douloureux lors d'un test de distension s'observe indépendamment de toute modification des propriétés mécaniques de la paroi digestive. De plus, la topographie plus large et/ou inhabituelle de la zone douloureuse lors des distensions, par rapport à celle décrite par des témoins, est un argument supplémentaire en faveur d'un trouble sensitif.

L'hypersensibilité viscérale n'est pas constamment limitée au seul tube digestif. En effet, la prévalence anormalement élevée d'une hyperréactivité bronchique à un stimulus inhalé a par exemple été mise en évidence au cours de l'IBS.

L'hypersensibilité, en particulier rectale, s'observe plutôt au cours d'un IBS à forme diarrhéique où la sensation de gaz, de besoin exonérateur impérieux ou d'inconfort abdominal lors de la distension du rectum par un ballon, survient pour des volumes plus faibles. Plus de 90 % des malades diarrhéiques auraient une hypersensibilité viscérale contre seulement 52 % des malades constipés.

L'origine de cette hypersensibilité viscérale demeure mal comprise. Plusieurs mécanismes, éventuellement associés, sont envisagés à partir de l'anatomie des voies sensitives digestives (Figure 20). Des arguments existent pour un mécanisme périphérique, avec une sensibilisation des neurones afférents primaires de la paroi digestive et/ou la mise en jeu de récepteurs nociceptifs pariétaux normalement silencieux. Dans l'hypersensibilité périphérique, les neurones afférents primaires seraient anormalement stimulés par des

médiateurs et/ou les mastocytes pariétaux digestifs, situés au contact des terminaisons sensibles et qui semblent jouer un rôle clé. En effet, par le biais de médiateurs comme l'histamine, la sérotonine ou certaines cytokines libérées par les cellules entérochromaffines, les mastocytes abaisseraient le seuil de sensibilité de ces neurones afférents. L'hypersensibilité pourrait également provenir d'une hyperexcitabilité des neurones de la corne postérieure de la moelle, amplifiant les messages sensitifs d'origine digestive.

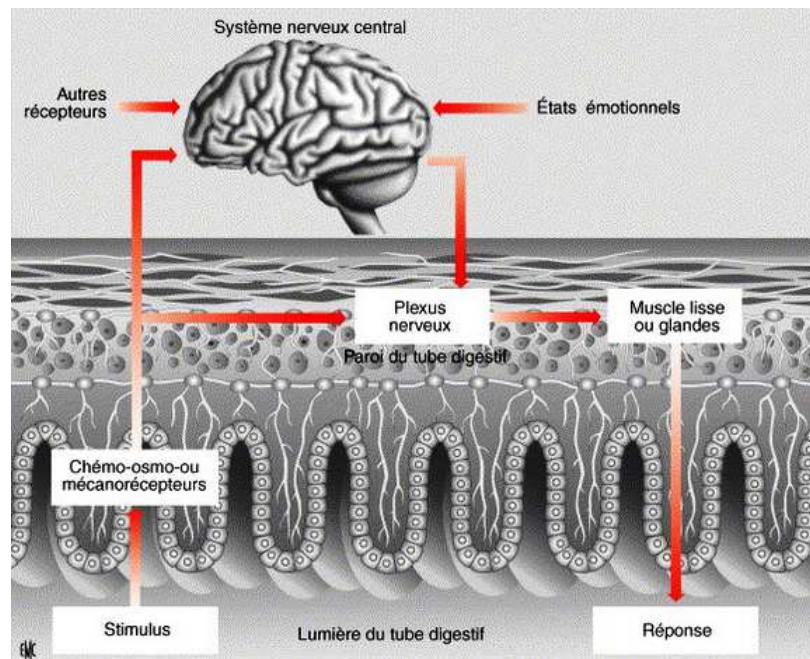


Figure 20 : Schéma d'organisation des voies de la sensibilité digestive [140]

Enfin, comme le suggèrent les nouvelles techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle, l'hypersensibilité viscérale pourrait résulter d'un trouble de l'intégration des influx sensitifs digestifs. En effet, lors d'une stimulation digestive ou d'une anticipation de la réponse douloureuse, les patients souffrant d'IBS activent beaucoup plus que des sujets contrôles, certaines régions cérébrales telles que la région cingulaire antérieure dans le cortex préfrontal, qui est une zone d'intégration des émotions. Cette activation est tout particulièrement marquée chez les femmes [140,144].

2.2.3. Activation immunitaire et micro-inflammation de la muqueuse intestinale

L'hypothèse d'une activation de l'état immunitaire de la muqueuse iléale et/ou colique au cours de l'IBS est une notion récente. Les études qui ont conduit à cette conclusion étaient essentiellement basées sur des biopsies permettant l'étude de différents types cellulaires potentiellement impliqués dans les symptômes. Ainsi, il a été observé que la cellularité muqueuse colique des malades atteints d'IBS était plus élevée que celle des

sujets sains, en particulier au niveau du côlon droit. En effet, les malades ont un nombre accru de lymphocytes T régulateurs, de LIE, de cytokines pro-inflammatoires, de cellules NK et de mastocytes, attestant une micro-inflammation résiduelle. En fait, une augmentation de la perméabilité cellulaire colique a été observée chez les malades souffrant d'IBS, entraînant un recrutement muqueux d'immunocytes et la libération de médiateurs inflammatoires. On note aussi une augmentation du nombre des cellules entérochromaffines d'environ 25 % chez les personnes souffrant d'IBS, avec une sécrétion préférentielle de sérotonine qui est un médiateur de l'inflammation. De plus, les biopsies profondes chez les malades révèlent que l'augmentation de densité et surtout le degré de dégranulation des mastocytes sont beaucoup plus élevés près des plexus et dans les terminaisons nerveuses, et qu'il existe une étroite corrélation entre le nombre de mastocytes, leur degré de dégranulation et la sévérité des symptômes.

Par ailleurs, l'existence d'un IBS post-infectieux est désormais admise et représenterait 15 à 20 % des IBS. En effet, le risque de développer un IBS est multiplié par cinq après une infection intestinale (bactérienne, virale ou parasitaire). En fait, l'IBS post-infectieux résulterait avant tout de la persistance d'un état inflammatoire subaiguë local après une infection, par perturbation du système immunitaire intestinal. Parmi les facteurs qui influencent ce risque, le plus important est la durée de l'infection initiale : la probabilité de voir apparaître un IBS au décours d'une l'infection est multipliée par onze lorsque l'infection initiale dure plus de trois semaines, alors qu'elle est non différente de celle d'une population contrôle pour une infection brève (moins de sept jours). Un âge jeune lors de l'infection, ainsi que l'existence d'un terrain anxieux et/ou dépressif sous-jacent, augmenteraient aussi le risque de développer un IBS post-infectieux [140,141,145].

2.2.4. Déséquilibre du microbiote intestinal

De nombreux arguments indiquent que le microbiote a un rôle important dans la genèse des symptômes de l'IBS, notamment car :

- le microbiote intestinal influence la physiologie digestive ;
- comme nous venons de le voir, chez certains patients l'IBS apparaît au décours d'une infection intestinale ;
- des différences qualitatives et quantitatives dans la composition du microbiote intestinal ont été observées entre patients souffrant d'IBS et sujets contrôles.

Selon différents auteurs, il existerait une pullulation bactérienne au niveau de l'intestin grêle chez certains malades atteints d'IBS. Celle-ci serait alors responsable d'une production

accrue d'AGCC et de gaz (hydrogène et méthane) puisque la fermentation des résidus glucidiques ne serait plus limitée au côlon, mais se produirait aussi dans l'iléon et même le jéjunum distal. Ces gaz majoritairement produits contribueraient au ballonnement abdominal dont se plaignent les patients. De plus, cette colonisation bactérienne chronique du grêle favoriserait l'apparition d'une inflammation et déclencherait des troubles moteurs.

Des études menées à partir de microbiote fécal de patients atteints d'IBS ont révélé de fortes concentrations d'entérobactéries et de faibles concentrations de coliformes, de lactobacilles et de bifidobactéries. Le microbiote en contact avec la muqueuse intestinale est également différent entre témoins sains et patients d'IBS, avec en particulier une augmentation des bactéries anaérobies (essentiellement des *Bacteroides*) et des *Escherichia coli* chez ces derniers. Ces différences de composition du microbiote sont importantes à prendre en compte, notamment depuis que des arguments de plus en plus convaincants plaident en faveur d'une activation immunitaire muqueuse avec production de cytokines pro-inflammatoires au cours de l'IBS. Ainsi, la réduction de certaines colonies bactériennes (lactobacilles et bifidobactéries principalement) pourrait être un des facteurs entretenant l'activation du système immunitaire de l'hôte, notamment après une première infection intestinale. D'autre part, les différentes colonies bactériennes n'ont pas les mêmes propriétés métaboliques. De ce fait, le développement de colonies bactériennes plus productrices de gaz et d'AGCC, et donc plus aptes à déconjuguer les acides biliaires, est un facteur susceptible d'altérer les transferts d'eau et d'électrolytes, la sensibilité et la motricité du côlon et de favoriser l'apparition d'une diarrhée [141].

2.3. Traitement

Les objectifs principaux du traitement de l'IBS sont le soulagement de la douleur abdominale et l'amélioration des troubles du transit.

2.3.1. Moyens thérapeutiques classiques

Dans un premier temps, des conseils diététiques peuvent être apportés aux patients, comme notamment un enrichissement alimentaire par des fibres, une exclusion des aliments fermentescibles (chou, légumes secs...) ou encore une réduction de la fraction lipidique.

Les solutions thérapeutiques médicamenteuses qui peuvent réduire la fréquence et l'intensité des symptômes incluent [140,146] :

- les antispasmodiques (Duspatalin®, Dicitel®, Débridat®, Spasfon®...) et notamment le Librax® (association d'un antispasmodique et d'un anxiolytique);
- les pansements gastro-intestinaux à base d'argile (Bedelix®, Smecta®...);
- les antidépresseurs, notamment les tricycliques et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ;
- les médicaments régularisant le transit :
 - les laxatifs (Forlax®, Movicol®, Duphalac®...);
 - les anti-diarrhéiques (Arestal®, Imodium®, Questran®...).

Aucun traitement curatif de l'IBS n'est connu et les traitements symptomatiques sont souvent d'une efficacité seulement partielle.

2.3.2. Intérêt des probiotiques

Certains probiotiques, en modulant le microbiote intestinal et en régulant la réponse immunitaire, pourraient avoir une efficacité au cours des IBS. Différentes études ont donc été menées, mais la plupart souffre de faiblesses méthodologiques.

Dans une étude menée en 2001 sur quarante patients souffrant d'IBS, la moitié ont reçu *Lactobacillus plantarum* 229v et l'autre moitié un placebo, sur une période de quatre semaines. Tous les patients ayant pris le probiotique ont déclaré ne plus ressentir de douleurs abdominales, alors que 80 % des patients sous placebo éprouvaient encore des douleurs. En ce qui concerne l'ensemble des symptômes de l'IBS, 95 % des patients ayant reçu le probiotique ont constaté une amélioration contre seulement 15 % des patients sous placebo. De plus, il y a eu une tendance à la normalisation de la fréquence des selles chez six des dix patients constipés ayant reçu *L. plantarum* 299v contre deux des onze patients constipés traités avec le placebo [147].

Une autre étude a démontré l'efficacité significative de *Bifidobacterium infantis* 35624 (10^8 UFC par jour pendant quatre semaines) dans l'amélioration globale des symptômes de l'IBS. Par ailleurs, il a été montré dans une autre étude que *B. infantis* 35624 jouait un rôle immunomodulateur. En effet, chez des patients souffrant d'IBS, le rapport IL-12/IL-10 anormalement élevé est un indicateur d'un état pro-inflammatoire. Ce ratio a été normalisé chez les sujets prenant *B. infantis* 35624 (10^{10} UFC par jour pendant huit semaines), contrairement aux sujets prenant un placebo [148,149].

Dans un essai pilote qui ne portait que sur trente-quatre sujets atteints d'IBS, *Saccharomyces boulardii* diminuait la diarrhée fonctionnelle mais ne modifiait pas les autres symptômes [104].

Dans un essai mené chez quarante-huit personnes souffrant d'IBS de type diarrhéique, l'administration de la spécialité probiotique VSL#3® (mélange de bifidobactéries, de lactobacilles et de *Streptococcus thermophilus*) a été associée à une réduction des flatulences et à un retard du transit colique par rapport au placebo, mais n'a pas eu d'effets sur la douleur abdominale [150].

Enfin, une étude en double aveugle contre placebo a été menée chez cent patients présentant un IBS, dont 29 % à type de constipation, 29 % à type de diarrhée et 41 % présentant une alternance diarrhée/constipation. Cinquante-deux malades ont reçu un placebo et les autres ont reçu un mélange de quatre souches probiotiques (*B. longum* LA 101, *L. acidophilus* LA 102, *L. lactis* LA 103 et *Streptococcus thermophilus* LA 104) correspondant à la spécialité Lactibiane Référence®. Après quatre semaines de complémentation, le soulagement global des symptômes était identique dans les deux groupes (42,6 % versus 42,3 % pour le mélange probiotiques et le placebo respectivement). En revanche, une diminution de la douleur abdominale s'est avérée significativement plus importante dans le groupe recevant le mélange de souches probiotiques par rapport au groupe placebo (- 41,9 % versus - 24,2 %). De plus, dans la population constipée, le nombre de selles était plus important chez les patients sous probiotiques, et ce dès la première semaine de complémentation [151].

L'ensemble de ces différentes études suggèrent donc que certains probiotiques, et plus particulièrement des mélanges de souches, seraient bénéfiques pour soulager tout ou partie des symptômes associés à l'IBS. Les probiotiques auraient donc toute leur place au sein de l'arsenal thérapeutique de l'IBS, d'autant que les traitements qui existent actuellement pour soulager les patients sont inconstamment efficaces. Cependant, à ce jour, le niveau de preuve de leur intérêt thérapeutique au cours de l'IBS reste insuffisant pour qu'ils puissent être prescrits systématiquement. Les études sont encore trop peu nombreuses et doivent être approfondies pour identifier avec précision les souches les plus intéressantes.

3. MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE

L'INTESTIN

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des affections cryptogénétiques qui se caractérisent par une atteinte inflammatoire chronique d'une partie de la paroi intestinale. Elles regroupent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), aussi appelée colite ulcéreuse. Ces maladies évoluent par poussées, de durée et de fréquence extrêmement variables selon les patients, alternant avec des phases de rémission plus ou moins totales.

Les MICI concernent entre 100 et 200 personnes pour 100 000 habitants et touchent aussi bien les hommes que les femmes. Au cours des dernières décennies, leur incidence a considérablement augmenté (l'émergence de la RCH précédant de quelques années celle de la MC) et elles sont devenues un véritable problème de santé publique. Aujourd'hui, l'incidence de la RCH est stable, contrairement à celle de la MC qui augmente régulièrement dans les pays développés. La répartition des MICI n'est pas homogène puisque l'on observe un gradient Nord-Sud, avec une prédominance dans les pays occidentaux. En France, quatre à cinq nouveaux cas de MC et presque autant de RCH sont diagnostiqués chaque année pour 100 000 habitants. On observe deux pics de fréquence en fonction de l'âge : le premier entre 20 et 30 ans et le second, plus léger, entre 60 et 80 ans. Toutefois, 15 % des cas de MICI concernent des enfants [152].

En fonction de la gravité et de la fréquence des poussées, ainsi que des complications qu'elles peuvent engendrer, les MICI peuvent être invalidantes et altérer la qualité de vie des patients qui en souffrent. Cependant, la réussite sociale, professionnelle et familiale des malades est en moyenne identique à celle de la population générale.

3.1. Caractéristiques de la maladie de Crohn et de la rectocolite

hémorragique

Le diagnostic des MICI est souvent difficile car il faut tout d'abord les distinguer des colites aiguës, infectieuses ou non. Par ailleurs, il est important de différencier la MC de la RCH, dont l'évolution et la thérapeutique vont différencier. Cette dichotomie repose sur un faisceau d'arguments à la fois cliniques, endoscopiques, radiologiques, histologiques et

biologiques. Cependant, dans 10 % des cas, la distinction entre MC et RCH est impossible : on parle alors de colites indéterminées.

3.1.1. Maladie de Crohn

3.1.1.1. Anatomopathologie

Dans la MC, l'inflammation peut être localisée dans tout le tube digestif, de la bouche à l'anus, mais les atteintes iléo-coliques sont les plus fréquentes (Figure 21). L'iléon est atteint isolément dans 30 % des cas et le côlon dans 20 % des cas. Par ailleurs, 10 % des patients ont une localisation ano-périnéale spécifique associée.



Figure 21 : Localisation préférentielle des atteintes inflammatoires (en rouge) dans la maladie de Crohn [153]

Les lésions inflammatoires touchent toute la paroi intestinale, de la muqueuse à la séreuse, et entraînent un épaissement pariétal. Elles sont segmentaires, avec des intervalles de muqueuse saine, et se manifestent par des ulcérations et/ou des sténoses. Cette hétérogénéité justifie des biopsies multiples et étagées. Ces différentes lésions intestinales peuvent être le point de départ d'abcès ou de fistules dans les organes voisins. La surface de la muqueuse du segment atteint présente un aspect pavimenteux caractéristique. Par ailleurs, on trouve microscopiquement des granulomes tuberculoïdes sans nécrose caséuse qui spécifiques de la MC, mais leur présence est inconstante [154].

3.1.1.2. Manifestations cliniques

La MC se manifeste par des douleurs abdominales situées dans la fosse iliaque droite, accentuées après les repas et associées à une diarrhée généralement modérée, pouvant alterner avec des périodes de constipation. L'atteinte anale se caractérise par des fissures, des ulcérations profondes indolentes ou des fistules multiples secondaires à un abcès. Les

signes généraux sont discrets (amaigrissement, fatigue, fébricule, retard staturo-pondéral et pubertaire chez l'enfant).

Dans environ 20 % des cas, les poussées s'accompagnent de manifestations extra-digestives articulaires (douleurs, gonflements), cutanéomuqueuses (aphtes buccaux et génitaux, lésions de la peau diverses allant de la simple rougeur à l'ulcère), oculaires (uvéite, conjonctivite), rénales, vasculaires ou hépatiques [155].

Il est impossible de prédire la fréquence des poussées. En revanche, il semble exister deux groupes de patients atteints de MC :

- les malades présentant des poussées peu fréquentes et d'activité modérée ;
- les malades avec de multiples rechutes, d'évolution grave, nécessitant le recours précoce et répété à la chirurgie.

3.1.1.3. Biologie

Au cours de la MC, l'examen sanguin met en évidence une vitesse de sédimentation (VS) et une C-réactive protéine (CRP) augmentées dans le sang, témoignant d'un syndrome inflammatoire. Parfois, on observe également une anémie microcytaire et des carences nutritionnelles.

Le dosage sérique de certains marqueurs immunologiques permet d'orienter le diagnostic. Ainsi, chez les patients atteints de MC, la présence d'ASCA (auto-Ac dirigés contre *Saccharomyces cerevisiae*) est retrouvée dans 25 % des cas, alors ces auto-Ac sont absents dans la RCH. En revanche, les taux d'ANCA (auto-Ac cytoplasmique des polynucléaires) sont très faibles chez les patients présentant une MC, contrairement à ceux souffrant de RCH [152].

3.1.1.4. Complications

La morbidité de la MC est importante, mais la mortalité est faible (l'espérance de vie est quasiment identique à celle de la population générale). Plusieurs complications intestinales peuvent survenir au cours de la MC [155] :

- une sténose, pouvant aboutir à une occlusion intestinale ;
- des abcès profonds ou des fistules entéro-entérales, entéro-cutanées, entéro-vésicales ou ano-périnéales, déclenchant d'importantes douleurs et une hyperthermie franche ;

- une colectasie (mais plus rarement que dans la RCH), c'est-à-dire une dilatation de plus de six centimètres au niveau du côlon transverse, pouvant entraîner une perforation intestinale ;
- un cancer colorectal, dont le risque de survenue est multiplié par trois par rapport à la population générale.

De plus, les lésions étendues ainsi que la résection chirurgicale du grêle peuvent être responsables d'une malabsorption, entraînant une stéatorrhée et une hypoprotidémie. Cette déficience nutritionnelle est souvent aggravée par une réduction volontaire du malade des apports alimentaires, visant à supprimer les douleurs abdominales.

3.1.2. Rectocolite hémorragique

3.1.2.1. Anatomopathologie

La RCH se définit comme une atteinte inflammatoire du rectum, s'étendant sur une portion variable du côlon de manière ascendante. La topographie des lésions est la suivante : 60 % de rectite ou de recto-sigmoïdite, 25 % de colite gauche, 15 % d'atteinte de tout le côlon (pancolite) (Figure 22).

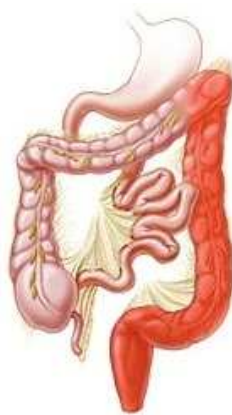


Figure 22 : Localisation des atteintes inflammatoires (en rouge) dans la rectocolite hémorragique [153]

Dans la RCH, les lésions inflammatoires sont limitées à la muqueuse et à la sous-muqueuse. Elles sont homogènes, sans intervalle de muqueuse saine. Au début de la maladie, la muqueuse est turgescente et présente de nombreuses petites ulcérations sanglantes. Lors de la cicatrisation de ces ulcères, des îlots de muqueuse peuvent former des pseudopolypes. Au niveau microscopique, les éléments en faveur d'une RCH sont un infiltrat lymphoplasmocytaire, des abcès cryptiques, une diminution de la densité des cryptes et une surface muqueuse d'aspect villositaire. Par ailleurs, l'inflammation chronique entraîne une fibrose de la sous-muqueuse et une diminution de la mucosécrétion. Contrairement à la MC, il n'existe jamais de granulome tuberculoïde [155].

3.1.2.2. Manifestations cliniques

La RCH se manifeste par de violentes douleurs abdominales à type d'épreinte et de ténésme, accompagnées de diarrhées de faible volume, pouvant être glairo-sanglantes et pratiquement afécales dans les formes les plus graves. Il existe également des faux-besoins. L'interrogatoire retrouve souvent des épisodes antérieurs identiques spontanément résolutifs. L'état général est conservé, sauf dans les formes sévères qui sont accompagnées de fièvre et d'un amaigrissement.

Comme au cours de la MC, il existe des manifestations extra-digestives qui sont présentes chez 30 à 40 % des malades et le plus souvent associées aux poussées. Les manifestations articulaires, cutanées et oculaires sont les plus fréquentes.

La majorité des patients atteints de RCH présentent une maladie d'une gravité allant de légère à modérée car l'atteinte digestive reste localisée au niveau du rectum. Mais avec le temps et sur des poussées successives, l'inflammation peut atteindre le côlon de manière ascendante sur une portion importante et provoquer ainsi une forme sévère très invalidante. Le risque de progression vers une forme plus étendue de la maladie est de 6 % par an.

3.1.2.3. Biologie

De manière systématique lors de la première poussée, il faut réaliser des coprocultures ainsi qu'un examen parasitologique des selles afin de faire le diagnostic différentiel avec une colite infectieuse.

A l'examen sanguin, une anémie mixte inflammatoire et ferriprive peut apparaître. La VS et la CRP sont augmentées et on peut également observer une hyperleucocytose avec une thrombocytose, témoignant du syndrome inflammatoire. Dans les formes plus sévères, l'albuminémie est diminuée en rapport avec, d'une part le syndrome inflammatoire, et d'autre part, les pertes intestinales de protéines.

Au cours de la RCH, la présence d'ANCA est retrouvée dans environ 30 % des cas alors que ces auto-Ac sont peu fréquents au cours de la MC. En revanche, les ASCA sont absents alors qu'ils ont une forte prévalence dans la MC [152].

3.1.2.4. Complications

Selon la sévérité de la maladie, la morbidité est plus ou moins importante. L'espérance de vie des patients atteints de RCH est proche de celle de la population générale.

Le risque à long terme de la RCH est la survenue d'un cancer colorectal. Ce risque est multiplié par dix par rapport à la population générale et il est d'autant plus grand que la maladie évolue depuis plus de dix ans et qu'il s'agit d'une pancolite. Le siège est le plus souvent recto-sigmoïdien, mais il est volontiers multifocal et se développe rarement à partir d'un polype. En revanche, l'évolution d'une RCH en cancer colorectal est précédée d'une dysplasie muqueuse. Il faut donc effectuer une coloscopie annuelle avec biopsies étagées après dix ans d'évolution de la maladie afin de dépister une dysplasie sévère.

D'autres complications intestinales peuvent apparaître lors de la RCH, notamment :

- une colectasie qui constitue une urgence médicale, souvent chirurgicale, en raison du risque de perforation digestive ;
- des hémorragies parfois massives nécessitant des transfusions sanguines ;
- une sténose.

3.2. Physiopathologie

La physiopathologie des MICI n'est que partiellement connue à ce jour. L'hypothèse actuelle est celle de maladies multifactorielles complexes, survenant chez des individus génétiquement prédisposés, au cours desquelles une réponse immunitaire muqueuse anormale vis-à-vis du microbiote intestinal survient, déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux.

3.2.1. Facteurs environnementaux

De nombreux facteurs environnementaux ont été étudiés, tels que les habitudes alimentaires, la contraception orale ou le stress ; mais à ce jour, seuls le tabagisme et l'appendicectomie ont été reconnus comme influençant le risque d'apparition des MICI et leur évolution, bien que leurs mécanismes d'action restent inconnus [156].

3.2.1.1. Tabagisme

Les fumeurs ont un risque réduit de 40 % de survenue de RCH par rapport aux sujets n'ayant jamais fumé (10 % des patients sont fumeurs au moment du diagnostic), alors que la MC survient deux fois plus souvent chez les fumeurs (50 à 60 % des patients sont fumeurs

au moment du diagnostic). De plus, la RCH est moins sévère chez les fumeurs : la fréquence des poussées est diminuée (surtout chez ceux qui ont commencé à fumer après le diagnostic) et s'étend moins vers le côlon. Cet effet protecteur du tabac est corrélé positivement à la quantité de cigarettes consommée et semble plus importante chez les hommes. A l'inverse, la MC est plus sévère chez les fumeurs : les poussées sont 50 % plus fréquentes, ainsi que les complications (abcès, fistules). Aucune hypothèse expliquant cet effet ambivalent du tabac au cours des MICI n'a été validée à ce jour.

3.2.1.2. Appendicectomie

L'appendicectomie réduit de 70 % le risque de survenue de RCH en cas d'intervention réalisée avant l'âge de 20 ans. Comme dans le cas du tabac, et de manière indépendante, l'appendicectomie est associée à une évolution moins grave de la RCH : la maladie survient plus tard dans la vie, avec moins de poussées. En revanche, l'appendicectomie pourrait augmenter le risque de MC.

3.2.2. Prédisposition génétique

Le pourcentage de formes familiales de MICI varie de 5 à 20 %. Tous liens de parenté confondus, 8 à 10 % des sujets atteints de MC et environ 6 % des sujets atteints de RCH ont un ou plusieurs parents atteints. La concordance pour une même maladie est la règle mais des formes mixtes (MC et RCH au sein d'une même famille) ne sont pas rares, traduisant l'existence de facteurs de risque communs aux deux maladies.

L'argument le plus fort pour évaluer le poids de la génétique repose sur l'étude de la concordance entre jumeaux : pour une maladie purement génétique, le taux de concordance attendu entre vrais jumeaux homozygotes est de 100 %. Or, ce n'est pas le cas pour les MICI où ce taux varie de 20 à 62 % pour la MC et de 6 à 19 % pour la RCH. La part de la génétique dans l'étiologie de ces maladies est donc importante, surtout dans la MC, mais non prédominante.

De nombreuses études ont été réalisées afin d'identifier les gènes de susceptibilité aux MICI. Le premier gène de susceptibilité identifié est le gène NOD2/CARD15, situé sur le chromosome 16. Il n'intervient pas dans la RCH, mais en revanche, trois mutations prépondérantes de ce gène (variants R702W, G908R et 1007fs) sont présentes chez la moitié des patients atteints de MC et chez 15 % de sujets sains. Le gène NOD2/CARD15 n'est donc ni nécessaire, ni suffisant pour que la maladie survienne. Il code pour une protéine qui est un récepteur intracellulaire des cellules immunocompétentes, en particulier

des monocytes/macrophages, aux produits bactériens. Ce récepteur est donc exprimé par les cellules qui jouent un rôle clé au cours de la réponse immunitaire et est impliqué dans la réponse aux infections bactériennes. En fait, la protéine codée par le gène NOD2/CARD15 reconnaît le muranyl-dipeptide (MDP) exprimé par les peptidoglycanes des membranes bactériennes. Cette reconnaissance entraîne l'activation du facteur de transcription NF- κ B à l'origine de la production de cytokines pro-inflammatoires. Dans la MC, les trois mutations principalement observées siègent dans le domaine LRR (Leucine-Rich Repeats) qui est impliqué dans la reconnaissance du MDP et aboutissent donc à la synthèse d'une protéine tronquée. Ainsi, les mutations entraînent un défaut d'activation de la voie du NF- κ B par le MDP bactérien et sont associées à une diminution de l'élimination des bactéries invasives, en raison d'une perte de l'effet de barrière épithéliale par diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires et de défensines (Figure 23) [156,157].

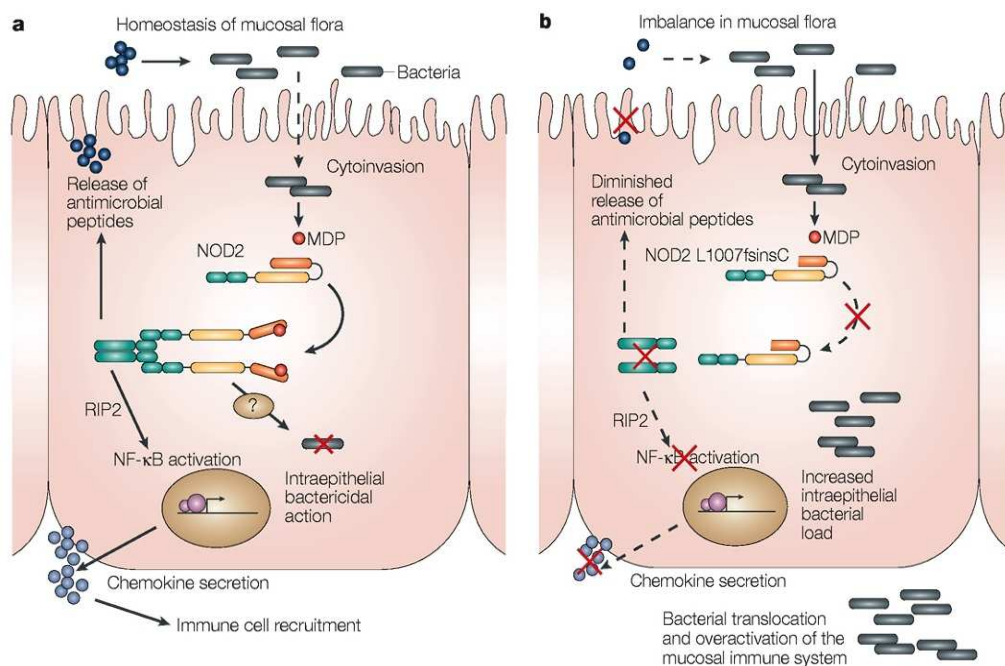


Figure 23 : Mutation du gène NOD2/CARD15 et barrière épithéliale intestinale [158]

a. Sujets sans mutation du gène NOD2/CARD15 : la reconnaissance intracellulaire du MDP de la paroi bactérienne par le domaine riche en leucine de NOD2/CARD15 entraîne une oligomérisation de la protéine et une activation du facteur de transcription NF- κ B par le RIP2 (receptor interacting protein). La régulation de la sécrétion de chimiokines et de défensines contribue alors à l'homéostasie de la muqueuse intestinale.

b. Sujets avec mutation du gène NOD2/CARD15 (variant 1007fs) : un déficit dans la reconnaissance du MDP bactérien entraîne une diminution de l'expression des chimiokines et des défensines, aboutissant à une perte de la fonction de barrière épithéliale et à une augmentation de l'exposition au microbiote intestinal. Ainsi, la mutation du gène NOD2/CARD15 pourrait expliquer l'aggravation de l'inflammation intestinale dans la MC par une activation secondaire excessive du système immunitaire muqueux.

De nombreux autres gènes de susceptibilité sont impliqués dans les MICI, notamment les gènes de l'autophagie ATG16L1 et IRGM, dont les mutations pourraient promouvoir la multiplication de bactéries intracellulaires, conduisant ainsi à une inflammation chronique et incontrôlée au niveau de l'intestin.

3.2.3. Dysrégulation du système immunitaire muqueux

Les MICI sont caractérisées par une dysrégulation du système immunitaire muqueux dirigée contre le microbiote intestinal, survenant chez des sujets génétiquement prédisposés. Ce phénomène est provoqué par une cascade de mécanismes. Le premier est la stimulation anormale des cellules résidentes dans la muqueuse intestinale, à l'origine de l'activation des voies de transduction. Cette activation permet alors la production de médiateurs inflammatoires (cytokines et chimiokines) qui sont également impliqués dans le recrutement de nouvelles cellules inflammatoires sanguines dans la paroi intestinale *via* la surexpression de molécules d'adhésion. Ces deux processus aboutissent à la formation, dans la paroi intestinale, d'un infiltrat de cellules pro-inflammatoires activées. Un autre mécanisme pathologique, caractérisé par une inhibition de l'apoptose, entraîne une augmentation de la survie de ces cellules pro-inflammatoires dans la muqueuse intestinale, ce qui entretient la chronicité de l'inflammation [159].

3.2.3.1. Rupture de la tolérance

Certaines bactéries saprophytes du microbiote intestinal peuvent stimuler les lymphocytes T de la muqueuse et pourraient être à l'origine des lésions des MICI. Chez l'Homme sain, les cellules mononuclées extraites de la muqueuse intestinale sont tolérantes au microbiote homologue, mais prolifèrent au contact d'un microbiote hétérologue. Dans la MC, les cellules mononuclées extraites de zones de côlon lésées s'activent également en présence d'un microbiote homologue. Cette activation traduit une rupture de la tolérance vis-à-vis du propre microbiote du sujet, secondaire à l'apparition des lésions. Ainsi, il est possible qu'une réponse immunitaire non adaptée contre le microbiote rende le tube digestif susceptible vis-à-vis des bactéries non pathogènes.

3.2.3.2. Activation des voies de transduction

Dans les MICI, plusieurs travaux ont mis en évidence une augmentation, dans la muqueuse intestinale, de l'activation des voies de transduction impliquées dans les phénomènes inflammatoires (voies du facteur NF- κ B et des kinases de stress).

3.2.3.3. Cytokines et chimiokines

La balance entre les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8 et TNF- α) et anti-inflammatoires (IL-10 et TGF- β) gère localement l'intensité et la durée de la réaction

inflammatoire. Dans les MICI, les lésions sont associées à une augmentation de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires et probablement à un déficit relatif en cytokines anti-inflammatoires. Cette anomalie de la balance des cytokines pro-inflammatoires/anti-inflammatoires paraît secondaire à l'inflammation puisque qu'elle n'existe pas dans la muqueuse saine de patients avec MICI.

Par ailleurs, l'augmentation de la sécrétion de cytokines immunorégulatrices joue un rôle dans l'induction et la chronicité des lésions inflammatoires. Il semble que les cytokines immunorégulatrices associées à la MC sont de type Th1 (TNF- α , IFN- γ et IL-12), alors que celles associées à la RCH sont de type Th2 (IL-4, IL-5 et IL-13).

L'IL-8 est la chimiokine la mieux étudiée dans les MICI. Plusieurs travaux ont mis en évidence une augmentation de sa synthèse dans la muqueuse colique inflammatoire de patients atteints de MC ou de RCH. Cette augmentation de synthèse est secondaire à l'inflammation. La synthèse des autres chimiokines impliquées dans le recrutement et l'activation des polynucléaires et des macrophages dans la muqueuse intestinale est également augmentée dans les MICI.

3.2.3.4. Augmentation de l'expression des molécules d'adhésion

Au cours de la MC et de la RCH, les lésions intestinales sont caractérisées par une infiltration de la muqueuse par des leucocytes périphériques. Ces leucocytes circulants, essentiellement des polynucléaires neutrophiles, vont adhérer aux cellules endothéliales intestinales via différents récepteurs de surface cellulaires appelés molécules d'adhésion. Ces molécules d'adhésion permettent non seulement le recrutement de cellules inflammatoires dans les tissus, mais également, dans certains cas, la fixation d'agents pathogènes infectieux. Leur expression est régulée en partie par les cytokines et elle est considérablement augmentée au cours des MICI [160].

3.2.3.5. Inhibition des mécanismes d'apoptose

L'apoptose est la mort cellulaire programmée. C'est un mécanisme physiologique actif qui permet d'éliminer rapidement des cellules en sénescence et de protéger les tissus environnants, notamment de l'inflammation produite par les enzymes protéolytiques cytoplasmiques.

Au cours de la MC, il y a une diminution de l'apoptose, probablement multifactorielle, de certains lymphocytes T présents dans la *lamina propria* et responsables de réactions inflammatoires.

3.2.4. Dysbiose du microbiote intestinal

Récemment, il est apparu que le microbiote intestinal jouait un rôle important dans la physiopathologie des MICI. En effet, le développement de colites inflammatoires chez la majorité des modèles animaux est influencé par la présence de certains microorganismes du microbiote intestinal et plusieurs arguments suggèrent fortement qu'il en soit de même chez l'Homme au cours des MICI.

Les études menées chez l'Homme suggèrent que le développement de l'inflammation digestive serait associé à un phénomène de dysbiose, c'est-à-dire une rupture de l'équilibre, entre un microbiote « pro-inflammatoire » à l'origine des lésions et un microbiote « protecteur ». Chez les patients atteints de MICI, le microbiote se caractérise en effet par :

- une augmentation des *Bacteroides* et des entérobactéries, notamment les populations d'*Escherichia coli* ;
- une diminution des lactobacilles, des bifidobactéries et de *Feacalibacterium prausnitzii*, une bactérie du groupe des *Clostridium leptum*.

Dans la MC, les concentrations fécales de *Bacteroides*, et notamment *B. vulgatus*, sont accrues en poussées. Ces bactéries semblent être un élément critique dans la survenue d'une inflammation. D'autres arguments expérimentaux suggèrent également un pouvoir pro-inflammatoire de certaines espèces de *Clostridium* comme *C. ramosum*.

Une implication spécifique d'*E. coli* est actuellement envisagée dans les MICI. Plusieurs travaux ont en effet montré que des souches d'*E. coli* isolées de selles de patients atteints de MICI avaient, *in vitro*, des propriétés adhésives similaires à celles de souches entéropathogènes. C'est par exemple le cas de la souche *E. coli* LF82, trouvée en excès chez les patients atteints de MC et qui se caractérise par une adhérence particulière et une survie dans les macrophages facilitée par l'expression de protéines d'adhésion. Les macrophages ainsi infectés servent de réservoir et permettent ainsi une dissémination importante des bactéries dans les tissus plus profonds. De plus, ces macrophages sont continuellement stimulés et sécrètent des taux élevés de TNF- α .

La bactérie *F. prausnitzii* quant à elle, est présente en grande quantité dans le microbiote dominant de sujets sains et possède d'importantes propriétés anti-inflammatoires car elle permet d'augmenter la production d'IL-10 et de réduire celle de TNF- α . Il a été observé dans les selles de sujets atteints de MICI que les taux de cette bactérie sont très réduits, ce qui pourrait expliquer le développement ou le maintien de l'inflammation [156,160].

3.3. Traitement

La prise en charge des MICI requiert un traitement chronique, incluant une combinaison de médicaments. Les objectifs thérapeutiques sont de diminuer la fréquence et la sévérité des poussées, de traiter les phases aiguës, de prévenir les complications et les hospitalisations et de maintenir un bon état nutritionnel.

3.3.1. Moyens thérapeutiques de base

L'impact du régime alimentaire sur l'activité inflammatoire de la RCH et de la MC est mal connu, mais des modifications diététiques peuvent contribuer à une diminution de la symptomatologie. Il est par exemple souhaitable de réduire l'apport en fibres pendant les poussées et d'adopter un régime sans résidu pour diminuer la fréquence des selles.

Le traitement de base des MICI comprend des médicaments symptomatiques tels que les antispasmodiques, les anti-diarrhéiques et les antalgiques, et surtout les médicaments suivants [161] :

- les anti-inflammatoires aminosalicylés :
 - ils comprennent l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) ou mésalazine (Pentasa®, Rowasa®, Fivasa®) et ses dérivés (Quadrasa®, Dipentum®), et la sulfasalazine ou salazosulfapyridine (Salazopyrine®) ;
 - ils sont indiqués dans le traitement des poussées et en traitement d'entretien ;
- les corticoïdes :
 - ils comprennent entre autre la prednisone (Cortancyl®), la prednisolone (Solupred®), la méthylprednisolone (Solumédrol®), le budésonide (Entecort®), l'hydrocortisone (Colofoam®), la bétaméthasone (Betnesol®) ;
 - ils suppriment généralement efficacement l'inflammation et produisent un soulagement rapide des symptômes ;
 - ils sont indiqués lors des poussées aiguës qui ne répondent pas à des doses adéquates de 5-ASA ou de sulfasalazine ;
 - ils ne jouent pas de rôle dans le maintien de la rémission ;
 - les effets secondaires en limitent l'utilisation à long terme ;
- les immunomodulateurs :

- ils comprennent l'azathioprine (Imurel®), la ciclosporine (Néoral®), le tacrolimus (Prograf®), le méthotrexate (Novatrex®) et le mycophénolate mofétil (Cellcept®) ;
 - ils sont indiqués pour maintenir la rémission, comme traitement primaire des fistules ou chez des patients corticodépendants ou corticorésistants ;
 - ils ne conviennent pas pour le traitement des poussées aiguës (à l'exception de la ciclosporine dans le traitement de la RCH aiguë sévère) ;
 - l'utilisation du tacrolimus se limite presque exclusivement à la MC quand tous les autres traitements reconnus ont échoué ;
 - l'utilisation de la ciclosporine se limite presque exclusivement à la RCH sévère ;
- les anti-TNF- α :
- ils comprennent l'infliximab (Rémicade®) et l'adalimumab (Humira®) ;
 - ils sont indiqués dans le traitement des formes actives modérées à sévères chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel ;
- les antibiotiques :
- le métronidazole (Flagyl®) et la ciprofloxacine (Ciflox®) sont les plus utilisés dans le traitement de la MC.

Malgré cet arsenal thérapeutique, l'évolution des MICI nécessite souvent le recours à la chirurgie, avec résection soit des segments lésés dans le cas de la MC, soit de la totalité du côlon dans le cas de la RCH. Malgré cette dernière alternative, les risques de récurrences sont fréquents (en particulier pour la MC) et certaines complications inflammatoires peuvent apparaître comme la pochite (inflammation du réservoir iléal après anastomose iléo-anale).

3.3.2. Intérêt des probiotiques

Étant donné que les MICI se caractérisent entre autre par une dysbiose du microbiote, l'utilisation de probiotiques pour moduler ce déséquilibre dans un sens bénéfique est une piste intéressante pour tenter de contrôler ces maladies. Toutefois, les résultats des essais thérapeutiques utilisant des probiotiques au cours des MICI sont inégaux, ce qui pourrait s'expliquer par une dysbiose spécifique à chaque situation inflammatoire.

3.3.2.1. Probiotiques et maladie de Crohn

Au cours de la MC, plusieurs essais randomisés contrôlés ont tenté de montrer l'efficacité de divers probiotiques soit dans le maintien en rémission, soit en prévention de la récurrence postopératoire.

Dans un essai pilote, vingt-huit malades ont reçu pendant une année *Escherichia coli* Nissle 1917 ou un placebo. Les résultats ont montré que 70 % des malades du groupe placebo ont rechuté contre 30 % dans le groupe probiotique. Mais au vu du faible effectif des sujets inclus dans cette étude, les résultats doivent être considérés avec circonspection.

Deux essais contrôlés ont montré l'efficacité de *Saccharomyces boulardii*, d'une part dans le traitement des symptômes diarrhéiques, et d'autre part, en prévention des récurrences de la MC. Le premier essai porté sur vingt malades ayant une MC stable peu active. Ils ont reçu pendant sept semaines un placebo ou *S. boulardii* (250 mg trois fois par jour) en plus du traitement conventionnel de la MC. Une réduction du nombre de selles quotidiennes (3,1 *versus* 5,1) et de l'index d'activité de la maladie était notée chez les malades recevant la levure probiotique. Dans le second essai, trente-deux malades ont été traités pendant six mois après une poussée, soit par mésalazine seule (3 g par jour), soit par mésalazine (2 g par jour) associée à *S. boulardii* (1 g par jour). Une rechute était observée chez 37,5 % des patients traités par mésalazine seule contre 6,25 % des malades recevant l'association mésalazine/probiotique.

Dans une étude ouverte, l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* GG à quatorze enfants atteints de MC augmentait le nombre de cellules productrices d'IgA dans la muqueuse intestinale, fait indiquant une interaction entre le probiotique et le système immunitaire muqueux. Cet essai portant sur un très faible effectif avait fait espérer une action bénéfique de *L. rhamnosus* GG au cours de la MC. Néanmoins, ceci a été contredit par deux essais randomisés contre placebo. En effet, un essai portant sur quarante-cinq malades opérés pour MC montrait qu'à un an, la fréquence des rechutes n'était pas diminuée par le probiotique (elle était même supérieure, mais non significativement). Dans une autre étude conduite chez soixante-quinze enfants ayant une MC en rémission, la durée du maintien en rémission n'était pas différente entre le groupe probiotique et le groupe placebo (11,6 mois dans le groupe probiotique *versus* 12,8 mois dans le groupe placebo). Ces deux études ont alors conclu à l'inefficacité de *L. rhamnosus* GG dans la prévention des rechutes.

Par ailleurs, la souche *L. johnsonii* LA1 a été testée en prévention de la récurrence postopératoire de la MC, mais malgré une tendance favorable, ce probiotique ne prévenait pas significativement la récurrence [127,159].

3.3.2.2. Probiotiques et rectocolite hémorragique

Au cours de la RCH, les études montrent des résultats prometteurs quant à l'efficacité d'*Escherichia coli* Nissle 1917. Des travaux antérieurs ont montré que cette souche pouvait inhiber la croissance d'autres *E. coli* et de bactéries entériques. Trois études en double aveugle ont comparé l'efficacité de ce probiotique à celle de la mésalazine dans la prévention des rechutes de la RCH.

Le premier essai portait sur cent vingt malades, qui ont reçu pendant douze semaines soit de la mésalazine (1,2 g par jour), soit *E. coli* Nissle 1917. A douze semaines, les deux traitements semblaient d'efficacité voisine, puisque 11,3 % de rechute étaient survenues dans le groupe mésalazine contre 16 % dans le groupe probiotique (différence non significative). Etant donnée la courte durée du suivi des patients, le pourcentage de rechute était faible (mais conforme à ce qui était attendu) dans les deux groupes, ce qui limitait considérablement la puissance statistique de cet essai.

La deuxième étude réalisée avec la même souche a inclus cent vingt malades, qui ont reçu pendant un an soit de la mésalazine (1,2 g par jour), soit le probiotique. A un an, il était observé 73 % de rechute dans le groupe mésalazine contre 67 % dans le groupe *E. coli* Nissle 1917 (différence non significative). Le pourcentage de rechute étant très important dans les deux groupes, et surprenant avec la mésalazine, l'efficacité du probiotique restait douteuse.

Une troisième étude a montré sur trois cents vingt-sept malades (puissance statistique suffisante) suivis pendant un an, que le pourcentage de rechute était similaire dans le groupe ayant pris 1,5 g de mésalazine (33,9 %) et dans le groupe ayant reçu 5.10^{10} UFC d'*E. coli* Nissle 1917 par jour (36,4 %) [104,162].

Par ailleurs, un essai préliminaire portant sur vingt-et-un malades et ayant testé un lait fermenté par des bifidobactéries donne des résultats prometteurs, mais qui doivent être confirmés. En effet, cet essai randomisé contre placebo a montré 90 % de maintien en rémission à un an chez les patients du groupe probiotique contre 27 % dans le groupe contrôle.

3.3.2.3. Probiotiques et pochite

En chirurgie, après résection totale du côlon pour RCH, un réservoir est confectionné pour permettre une anastomose fonctionnelle entre l'iléon terminal et le rectum. Ce réservoir peut être le siège d'une inflammation et cet état inflammatoire est nommé pochite. C'est

dans cette situation inflammatoire particulière des MICI que les résultats de l'utilisation de probiotiques, en particulier le mélange de souches VSL#3®, sont les plus convaincants.

Un essai en double aveugle a été réalisé chez quarante malades atteints de pochite récidivante. Après un traitement antibiotique d'attaque, les malades ont reçu pendant neuf mois soit le VSL#3® (mélange de *L. acidophilus*, *L. bulgaris*, *Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *Bifidobacterium breve*, *B. infantis*, *B. longum* et *Streptococcus thermophilus*), soit un placebo. Le probiotique s'est avéré très efficace, puisqu'il a été observé 100 % de rechute dans le groupe placebo, contre seulement 15 % dans le groupe probiotique. Une étude de confirmation utilisant le même produit *versus* placebo a été réalisée chez trente-six malades répartis dans divers centres européens et les résultats du premier essai ont été confirmés.

Les auteurs de ces deux essais ont alors réalisé une étude de prévention du premier épisode de pochite en proposant à quarante malades, chez lesquels une anastomose iléo-anale avec réservoir venait d'être réalisée pour RCH, un traitement de douze mois par placebo ou VSL#3®. Une pochite aiguë est survenue chez 40 % des sujets du groupe placebo contre 10 % du groupe probiotique [159].

4. CANCER COLORECTAL

L'incidence des cancers du côlon et du rectum, regroupés sous le terme de cancer colorectal du fait de leurs similitudes, est élevée dans les pays d'Europe occidentale, aux Etats-Unis, en Australie et au Japon. En revanche, le risque est beaucoup plus faible dans les pays d'Amérique latine, d'Asie et surtout d'Afrique. En France, le cancer colorectal représente 15 % de l'ensemble des cancers, avec près de 40 000 nouveaux cas par an, dont 53 % survenant chez l'homme. Il s'agit du troisième cancer le plus fréquent chez l'homme (après les cancers du poumon et de la prostate) et du deuxième chez la femme (après le cancer du sein).

Dans 95 % des cas, le cancer colorectal touche des personnes âgées de plus de 50 ans, avec un âge moyen au moment du diagnostic de 70 ans chez les hommes et de 73 ans chez les femmes. A l'échelle de la population, on peut différencier trois niveaux de risque de développer un cancer colorectal : moyen, élevé ou très élevé. A chaque niveau de risque correspondent des recommandations de suivi adaptées.

Pour l'ensemble des cancers colorectaux, tous stades confondus, le taux de survie à 5 ans est de 57 %. Le taux de mortalité par cancer colorectal a diminué de 21 % ces vingt dernières années grâce aux progrès réalisés en matière de prise en charge (précocité du diagnostic et amélioration des modalités thérapeutiques). Environ 17 000 décès annuels lui sont imputables en France (près de 11 % des décès par cancer) [163,164].

4.1. Etiologie

Environ 60 % des cancers colorectaux touchent le côlon et 40 % le rectum, où la localisation principale est le sigmoïde. Dans la plupart des cas, le cancer colorectal se développe à partir de polypes adénomateux, aussi appelés adénomes, qui sont des excroissances bénignes dues à une multiplication anormale des cellules de la muqueuse colique ou rectale. Avec le temps, ces adénomes peuvent évoluer en tumeurs malignes et former ainsi des adénocarcinomes. Ces tumeurs cancéreuses ont une croissance rapide et ont tendance à se propager aux tissus voisins, entraînant alors des métastases.

La cancérogénèse est parfois soumise à l'influence d'une prédisposition génétique qui, prise isolément, peut se révéler insuffisante pour permettre l'évolution complète du processus tumoral. Ainsi, même si les causes du cancer colorectal ne sont pas parfaitement connues, sa survenue semble être, comme la plupart des cancers, le résultat d'un ensemble

complexe de facteurs. Le développement d'un cancer est en effet sous la dépendance des effets pro- et/ou anti-cancérogènes de nombreux facteurs environnementaux, qui peuvent notamment altérer plusieurs gènes activateurs d'oncogènes et/ou suppresseurs de tumeurs. Les cellules néoplasiques sont donc soumises aux actions opposées de différents facteurs, stimulant le processus de prolifération ou au contraire engageant les cellules dans la voie de l'apoptose. L'équilibre entre ces différents facteurs constitue un paramètre clé dans la promotion et la progression tumorale. Les métabolites bactériens du microbiote semblent être des facteurs potentiels impliqués dans le développement des tumeurs colorectales. Par ailleurs, il semblerait qu'une origine infectieuse du cancer colorectal ne soit pas exclue.

4.1.1. Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque de cancer colorectal sont [164,165] :

- l'âge → le risque de développer un cancer colorectal augmente à partir de 50 ans ;
- les habitudes de vie → une alimentation trop calorique, une consommation importante de viande rouge, une alimentation riche en graisses animales, l'alcoolisme, le tabagisme, la sédentarité et le surpoids augmentent le risque de développer un cancer ;
- la présence de polypes sur la paroi du côlon et du rectum → le risque de transformation d'un adénome en cancer est fonction de la taille, de l'importance de la composante villositaire au sein de l'adénome et du degré de dysplasie ;
- les antécédents personnels de cancer → les personnes ayant déjà eu un cancer colorectal ont un risque élevé de développer un autre cancer colorectal, qui peut se développer au même endroit (récidive locale) ou être situé totalement différemment du cancer d'origine. Une femme ayant déjà été atteinte d'un cancer du sein, de l'ovaire ou de l'endomètre présente également un risque accru de cancer colorectal ;
- les antécédents familiaux de cancer colorectal → près de 15 % des cas de cancers colorectaux surviennent dans un contexte familial, le risque étant d'autant plus élevé pour les personnes avec un antécédent familial au premier degré ;
- les MICI → le risque est plus élevé dans le cas de la RCH que pour la MC et dépend de la durée d'évolution, de l'étendue et de la sévérité de la MICI ;
- la prédisposition génétique → les personnes à risque très élevé de développer un cancer colorectal sont celles avec des formes familiales héréditaires liées à une mutation génétique. On distingue :

- la polypose adénomateuse familiale (PAF) : responsable de moins de 1 % des cancers colorectaux, cette maladie est caractérisée par le développement de plusieurs centaines d'adénomes sur la paroi interne du côlon et du rectum dès l'adolescence, causé par une mutation délétère du gène APC (transmission dominante) ou du gène MYH (transmission récessive). Individuellement, ces polypes ne sont pas plus susceptibles de devenir cancéreux que les polypes observés chez les personnes non atteintes de PAF, mais en raison de leur nombre élevé, le risque que l'un d'entre eux devienne cancéreux est fortement augmenté. Ainsi, en l'absence de prise en charge, le risque de développer un cancer colorectal avant l'âge de 40 ans est presque de 100 % pour une personne atteinte de PAF ;
- le syndrome de Lynch, aussi appelé HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer ou cancer colorectal héréditaire sans polypose) : responsable d'environ 3 % des cancers colorectaux, cette affection est soupçonnée si trois parents au moins sont atteints d'un cancer colorectal dont l'un est uni aux deux autres par un lien de parenté au premier degré, si le diagnostic a été porté avant 50 ans et si deux générations successives sont atteintes. L'HNPCC engendre la formation dans la paroi colique d'adénomes de petite taille, peu nombreux, avec un aspect plan. Les mutations concernent les gènes qui contrôlent la réparation des erreurs survenant lors de la duplication de l'ADN au moment de la division cellulaire (le plus souvent, il s'agit des gènes hMLH1 et hMSH2). Les personnes atteintes de ce syndrome ont un risque de développer un cancer colorectal de l'ordre de 10 % avant 50 ans et de 45 % à 70 ans.

4.1.2. Implication du microbiote dans la cancérogenèse

4.1.2.1. Rôle potentiel des métabolites bactériens

Le microbiote pourrait influencer la carcinogénèse intestinale en produisant des enzymes qui transforment des pré-carcinogènes en carcinogènes actifs et pourraient ainsi être impliquées dans les mécanismes de cancérogenèse. Par exemple, les acides biliaires secondaires, engendrés par la transformation colique des acides biliaires primaires *via* la 7 α -déhydroxylase bactérienne, semblent provoquer une hyperprolifération de l'épithélium colique et favorisent le développement de tumeurs coliques après chimio-induction chez l'animal. De plus, des rats exposés à des substances cancérogènes développent moins de foyers néoplasiques dans le côlon lorsqu'ils sont maintenus en situation d'axénie, ce qui

reflète vraisemblablement le rôle de l'activité métabolique du microbiote dans la genèse de métabolites toxiques et la promotion de tumeurs.

En revanche, la synthèse bactérienne de métabolites anticancérogènes, notamment le butyrate, à partir des substrats glucidiques et/ou protéiques, contribue au rôle protecteur du microbiote vis-à-vis de la cancérogenèse.

4.1.2.2. Une bactérie en cause ?

En 2011, des chercheurs nord-américains ont découvert des liens surprenant entre cancer colorectal et infection. En effet, une bactérie retrouvée fréquemment dans les tumeurs cancéreuses du côlon pourrait jouer un rôle déterminant dans l'initiation et le développement de la cancérogenèse. Il s'agit de *Fusobacterium nucleatum*, une bactérie rare dans le microbiote intestinal, mais un pathogène bien connu dans la bouche et souvent responsables de parodontites.

Des travaux viennent de montrer chez des souris prédisposées au cancer colorectal, que le nombre d'adénocarcinomes dans le côlon était fortement augmenté lorsque que *F. nucleatum* était absorbée. Il a été montré que cette bactérie se liait à un récepteur spécifique des cellules épithéliales et que cette liaison activait la prolifération des cellules cancéreuses du côlon.

Mais malgré cette intéressante découverte, de nombreuses questions restent posées. Quelle proportion de cancers colorectaux serait due à *F. nucleatum* ? Quels liens entre la bactérie et les facteurs de risque ? Comment cette bactérie peut se retrouver dans le côlon ? Existe-t-il un moyen d'éliminer spécifiquement cette bactérie de l'organisme ou du moins son entrée dans les cellules ? Les réponses à ces différentes interrogations pourraient permettre, d'une part, de démontrer définitivement le rôle causal de *F. nucleatum* dans le cancer colorectal, et d'autre part, d'espérer pouvoir prévenir l'apparition de la maladie [166,167].

4.2. Diagnostic

4.2.1. Symptômes

Les cancers colorectaux se développent souvent en silence, sans provoquer de symptômes particulier, et peuvent ainsi rester longtemps imperceptibles. Néanmoins,

certains signes peuvent être révélateurs d'un cancer colorectal et doivent conduire à consulter son médecin traitant [168] :

- une constipation soudaine ou qui s'aggrave ;
- une diarrhée prolongée ;
- des selles plus étroites que d'habitude ;
- des rectorragies ;
- un besoin pressant et continu d'aller à la selle (en particulier le matin) ;
- une tension au niveau du rectum ou la sensation qu'il est plein ;
- des faux besoins, une sensation d'évacuation incomplète ou des efforts d'expulsion des selles douloureux et inefficaces ;
- des vomissements ;
- des douleurs abdominales fréquentes ou constantes.

Il existe un test de dépistage du cancer colorectal (Hémocult®) qui concerne les personnes à risque moyen (hommes et femmes de plus de 50 ans) et qui repose sur une recherche de sang occulte dans les selles. Dans le cadre du programme national de dépistage organisé, ce test est proposé tous les deux ans chez les sujets âgés de 50 à 74 ans [165].

4.2.2. Bilan diagnostic

Lorsqu'une personne présente des symptômes d'un cancer colorectal ou après un test de dépistage positif, différents examens doivent être réalisés afin d'établir un diagnostic. Généralement, deux étapes sont nécessaires pour établir un diagnostic précis et complet : un bilan initial et un bilan d'extension.

Le bilan initial a pour objectif de confirmer la présence d'un cancer, de le localiser et de définir de quel type de cancer il s'agit. Ce bilan comprend une consultation chez un gastroentérologue, la réalisation d'une coloscopie totale avec biopsies des lésions suspectes et un examen anatomopathologique de ces biopsies. Des analyses de sang sont également réalisées, notamment pour évaluer l'état de santé général du patient et doser le marqueur tumoral ACE (antigène carcino-embryonnaire) [164].

Le bilan d'extension a pour objectif de compléter le diagnostic. Il consiste à évaluer le stade du cancer, c'est-à-dire l'étendue de la maladie du cancer en déterminant jusqu'où les

cellules cancéreuses se sont propagées. Pour évaluer ceci, trois critères doivent être pris en compte [165] :

- la taille et la profondeur de la tumeur → lorsque les cellules cancéreuses apparaissent, elles sont d'abord localisées sur la muqueuse colique ou rectale, puis elles atteignent petit à petit les couches plus profondes. Etudier la taille et surtout la profondeur de la tumeur donne donc une indication sur le degré d'évolution de la maladie ;
- l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques et le nombre de ganglions atteints → c'est l'examen anatomopathologique qui permet de le déterminer. Si aucun ganglion n'est atteint, cela signifie que le cancer est à un stade précoce ; en revanche, si des ganglions contiennent des cellules cancéreuses, cela signifie que la maladie a commencé à se disséminer. Le nombre de ganglions envahis permet d'en savoir plus sur le degré de propagation du cancer : moins il y en a, meilleures sont les chances de guérison ;
- la présence ou non de métastases → les organes les plus souvent touchés par des métastases lors d'un cancer colorectal sont le foie, les poumons et le péritoine. Pour vérifier si des métastases se sont développées dans d'autres parties du corps, plusieurs examens d'imagerie peuvent être réalisés (le plus souvent, il s'agit d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien, avec injection d'un produit de contraste).

Ces trois critères permettent ainsi de définir le stade du cancer colorectal au moment du diagnostic selon la classification TNM (« Tumor, Nodes, Metastasis ») (Tableau 6).

Tableau 6 : Classification TNM

T : envahissement tumoral
Tis : la tumeur ne touche que la muqueuse de la paroi interne du côlon ou du rectum
T1 : la tumeur a atteint la sous-muqueuse du côlon ou du rectum
T2 : la tumeur a atteint la musculature du côlon ou du rectum
T3 : la tumeur a atteint la séreuse du côlon ou du rectum
T4 : la tumeur a franchi complètement la paroi du côlon ou du rectum et s'est propagée aux tissus ou organes environnants
N : envahissement ganglionnaire
N0 : les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints
N1 : le cancer a touché entre un et trois ganglions lymphatiques
N2 : le cancer a touché au moins quatre ganglions lymphatiques
M : dissémination métastatique
M0 : pas de métastases
M1 : le cancer s'est propagé à un ou plusieurs organes éloignés (métastases à distance)

Une fois l'atteinte de chaque élément établie, les résultats sont combinés. Il existe ainsi cinq stades de cancer colorectal (Figure 24) :

- stade 0 : la tumeur est *in situ*, c'est-à-dire limitée à la muqueuse colique ou rectale ;
- stade I : la tumeur a envahi la sous-muqueuse ou la musculuse de la paroi du côlon ou du rectum ;
- stade II : la tumeur a envahi la séreuse de la paroi du côlon ou du rectum, mais aucun ganglion lymphatique n'est atteint et il n'y a pas de métastase ;
- stade III : les cellules cancéreuses ont envahi les ganglions lymphatiques proches ;
- stade IV : le cancer s'est propagé, en formant des métastases vers d'autres organes éloignés du côlon ou du rectum.

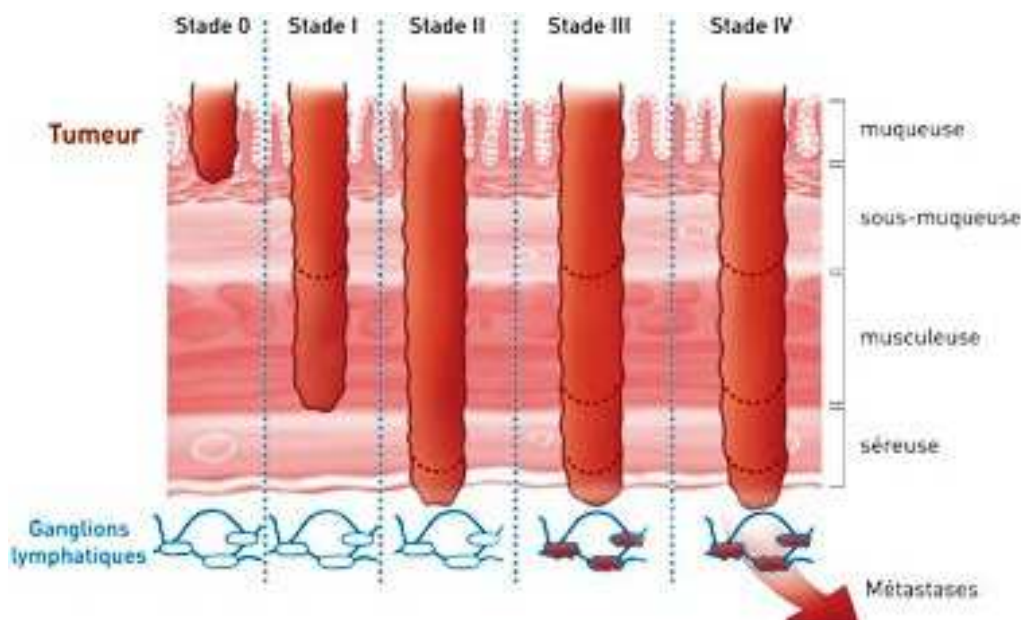


Figure 24 : Les différents stades du cancer colorectal [169]

4.3. Traitement

4.3.1. Prise en charge thérapeutique

L'ensemble des examens du bilan diagnostique permet de définir un plan de traitement adapté à chaque cas. La stratégie thérapeutique est définie en accord avec le patient sur la base de l'avis rendu en réunion de consultation pluridisciplinaire. Elle dépend du stade du cancer colorectal au moment du diagnostic, de l'emplacement et de l'étendue de la tumeur, de l'état de santé général du patient et de son âge. Les patients doivent être informés de toutes les options thérapeutiques disponibles dans leur situation, avec une information sur les bénéfices attendus et les effets indésirables potentiels [164].

Les traitements proposés peuvent avoir différents objectifs :

- guérir le cancer en supprimant la totalité des cellules cancéreuses ;
- empêcher le cancer de se développer et de se propager ;
- réduire le risque de récurrence ;
- améliorer la qualité de vie de la personne malade, en traitant les troubles causés par le cancer ou les traitements et en atténuant les symptômes liés à la maladie, comme la douleur.

Différents types de traitements peuvent être utilisés pour traiter un cancer colorectal : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées. Il arrive parfois qu'un seul type de traitement soit suffisant, mais le plus souvent, une association de traitement est nécessaire pour maîtriser la maladie.

4.3.1.1. La chirurgie

La chirurgie constitue le traitement de référence du cancer colorectal, quel que soit son stade. Elle consiste à retirer la portion du côlon ou du rectum atteinte par les cellules cancéreuses avec une marge de tissu sain de part et d'autre de la tumeur, ainsi que le réseau de ganglions lymphatiques correspondant. Pour les cancers colorectaux de stade IV, certaines métastases peuvent également être retirées par chirurgie [164].

4.3.1.2. La radiothérapie

La radiothérapie consiste à exposer les cellules cancéreuses d'une tumeur à des rayonnements qui empêchent leur multiplication et entraînent leur destruction. Ces rayonnements sont produits, soit par des accélérateurs de particules, soit par des sources radioactives.

La radiothérapie est fréquemment utilisée pour le cancer du rectum, à titre curatif ou palliatif, mais très rarement dans le cancer du côlon.

4.3.1.3. La chimiothérapie

La chimiothérapie consiste en l'utilisation de médicaments anticancéreux qui visent à éliminer les cellules cancéreuses, soit en les détruisant directement, soit en empêchant leur multiplication. C'est un traitement systémique qui agit sur l'ensemble de l'organisme, ce qui permet d'atteindre les cellules cancéreuses quelle que soit leur localisation, même si elles

sont isolées et n'ont pas été détectées lors du diagnostic. L'inconvénient, c'est que les médicaments « s'attaquent » à toutes les cellules qui se divisent rapidement, cancéreuses et saines, d'où de nombreux effets indésirables, variables selon les personnes et les médicaments utilisés.

Il existe de nombreux médicaments de chimiothérapie dans le traitement des cancers colorectaux, notamment [170,171] :

- le 5-fluoro-uracile (5-FU), sous forme injectable (généralement associé à l'acide folinique qui accroît son efficacité) ;
- l'oxaliplatine (Eloxatine®), sous forme injectable ;
- la capécitabine (Xeloda®), il s'agit de 5-FU en forme orale ;
- le raltitrexed (Tomudex®) ;
- l'irinotécan (Campto®), sous forme injectable.

Les médicaments employés, les doses administrées ainsi que le rythme des cures varient d'une personne à l'autre, en fonction des caractéristiques du cancer. Le plus souvent, plusieurs médicaments sont employés en même temps pour renforcer l'efficacité du traitement.

4.3.1.4. Les thérapies ciblées

Les progrès de la recherche ont permis de développer de nouveaux médicaments, appelés thérapies ciblées ou traitements ciblés. Ces médicaments freinent la croissance de la tumeur en s'attaquant aux mécanismes qui lui permettent de se développer. Ils agissent, soit sur les substances dont la tumeur a besoin pour fabriquer ses propres vaisseaux sanguins (les agents angiogènes), soit sur les mécanismes qui stimulent la division des cellules et de ce fait le développement de la tumeur (les facteurs de croissance). On parle de traitements ciblés car l'action de ces médicaments est concentrée sur les cellules cancéreuses, ce qui limite les dommages causés aux cellules normales du corps et réduit les effets indésirables.

En pratique, les thérapies ciblées sont utilisées en association avec la chimiothérapie pour les cancers colorectaux avancés (lorsque des métastases sont présentes, stade IV). Trois médicaments, des anticorps monoclonaux administrés par perfusion, sont utilisés actuellement : le bévacicumab (Avastin®), le cétuximab (Erbix®) et le panitumumab (Vectibix®). D'autres médicaments de thérapies ciblées sont en cours d'étude et peuvent être proposés dans le cadre d'essais cliniques [172].

4.3.2. Intérêt des probiotiques

L'effet bénéfique de certains probiotiques pourrait reposer sur leur capacité à inhiber la production des enzymes procarcinogènes engendrés par le métabolisme bactérien du microbiote (glycosidases, β -glucuronidases, azoréductases et nitroréductases). Ainsi, plusieurs études chez l'animal suggèrent que certains probiotiques pourraient être efficaces en prévention du cancer colorectal. En effet, sur des modèles animaux chez lesquels des foyers de cryptes aberrantes (c'est-à-dire des lésions néoplasiques à partir desquelles des adénomes peuvent se développer) ont été chimiquement induits, il a clairement été montré que des souches de bactéries lactiques (*Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophilus* et *Bifidobacterium breve*) exerçaient un effet protecteur.

Chez l'Homme, de nombreuses études ont montré que la consommation de laits fermentés avec différentes souches de bactéries lactiques était susceptible de réduire les activités enzymatiques impliquées dans la transformation de précarcinogènes en carcinogènes. En effet, la consommation par neuf volontaires sains d'un produit laitier fermenté contenant *L. acidophilus* A1, *B. bifidum* B1, *S. lactis* et *S. cremoris* à la dose de 300 g par jour pendant trois semaines, était associée à une diminution des concentrations fécales des nitroréductases, azoréductases et β -glucuronidases. Des résultats similaires ont été obtenus avec *L. casei* Shirota chez vingt patients supplémentés pendant quatre semaines (10^{10} UFC trois fois par jour) [127].

Par ailleurs, plusieurs travaux ont mis en évidence une association inverse spécifique entre risque de tumeurs colorectales (cancers ou adénomes) et consommation de yaourt. Dans une étude cas-témoin en France, les consommateurs réguliers de yaourt (plus de trois fois par semaine) avaient un risque divisé par deux de gros adénome, considéré comme à haut risque de transformation maligne. De plus, une large étude japonaise prospective portant sur 45 181 hommes et 62 643 femmes a montré que les hommes consommateurs de yaourt avaient un risque divisé par deux de décéder d'un cancer du rectum. Cependant, d'autres effets que ceux propres aux probiotiques pourraient expliquer ces effets (effet du calcium par exemple) [104,173].

L'ensemble des études cliniques suggère donc que certains probiotiques auraient un effet bénéfique dans la réduction du risque de cancer colorectal. Mais en tout état de cause, les mécanismes par lesquels les bactéries lactiques pourraient réduire ce risque restent, à l'heure actuelle, inconnus. Il est probable que selon les souches de probiotiques, les effets s'exercent à différentes étapes de la carcinogénèse. En effet, les pistes avancées concernent, soit un effet modulant les paramètres physicochimiques dans l'intestin (diminution du pH qui limite la croissance bactérienne, neutralisation de composés mutagènes), soit une

modulation des activités métaboliques du microbiote intestinal et, plus précisément, celles qui libèrent des cancérogènes dans la lumière colique ou, inversement, celles qui libèrent des composés anticancérigènes. Enfin, le rôle immunomodulateur des bactéries lactiques, pouvant conduire à un effet antitumoral, est également évoqué.

Cependant, le niveau de preuve actuel des effets bénéfiques espérés d'une consommation de probiotiques en prévention du cancer colorectal est encore insuffisant ; la plupart des études portant sur un faible nombre de sujets, principalement des sujets sains. Des études d'intervention chez des malades atteints de cancer colorectal et chez des sujets à risque semble indispensable pour permettre de tirer des conclusions plus pertinentes sur l'intérêt d'une supplémentation en probiotiques dans le développement des tumeurs et la prévention du cancer colorectal.

CONCLUSION

Le microbiote exerce de nombreuses fonctions physiologiques et il est clairement établi qu'il joue un rôle primordial dans l'homéostasie intestinale. La relation hôte/microbiote constitue un modèle de symbiose qui définit l'écosystème digestif. Cependant, cet équilibre est fragile et toute perturbation du microbiote peut engendrer des réactions pathologiques qu'elles soient métaboliques, inflammatoires, immunitaires ou infectieuses. Ainsi, un rôle délétère du microbiote (qu'on dit alors déséquilibré) est suspecté dans la pathogénie de diverses affections intestinales aiguës ou chroniques telles que les diarrhées, le syndrome de l'intestin irritable, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et le cancer colorectal. Dans ce contexte, l'administration de probiotiques pourrait permettre de rétablir, au moins temporairement, cet équilibre.

Le nombre très important de publications consacrées aux probiotiques témoignent de l'intérêt majeur qu'accorde actuellement la communauté scientifique au potentiel thérapeutique de ces microorganismes. Leur développement est actuellement en pleine expansion et un large panel de produits à base de probiotiques (médicaments ou compléments alimentaires) est proposé pour répondre aux besoins de patients de plus en plus à l'écoute de leur corps et de leur santé.

L'efficacité des probiotiques semble être fonction de plusieurs variables : la pathologie en elle-même, la souche probiotique utilisée, l'éventuel effet synergique entre les souches probiotiques et la dose de probiotiques utilisée. La démonstration de l'efficacité d'une souche probiotique est donc à entreprendre au cas par cas dans les études cliniques.

D'une manière générale, et même si leur utilisation nécessite davantage de preuves scientifiques dans certaines pathologies, les probiotiques présentent un véritable bénéfice thérapeutique dans la prise en charge de diverses affections intestinales. Ils exercent des effets directs dans la lumière ou sur la paroi intestinale et notamment son système immunitaire, et des effets indirects liés aux modifications du microbiote. Ainsi, l'administration de certains probiotiques s'avère d'un grand intérêt dans le traitement préventif ou curatif des diarrhées, pour traiter tout ou partie des symptômes associés au syndrome de l'intestin irritable, dans le maintien en rémission des maladies inflammatoires chroniques, et surtout dans la prévention des pouchites, et enfin, en prévention du cancer colorectal. L'efficacité la plus documentée concerne l'utilisation de *Saccharomyces boulardii* pour prévenir la diarrhée associée aux antibiotiques et dans le traitement des infections récidivantes à *Clostridium difficile*, et celle de l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* GG et de *Bifidobacterium*

pour limiter la durée des épisodes diarrhéiques lors de gastro-entérites à rotavirus chez l'enfant.

Les efforts de recherche autour du microbiote intestinal et des probiotiques doivent être poursuivis. Les mécanismes d'action des probiotiques doivent être mieux identifiés afin de pouvoir sélectionner les souches les plus efficaces dans une pathologie intestinale donnée.

Nous pouvons espérer que dans les années à venir, les probiotiques seront amenés à être de plus en plus utilisés, aussi bien lors d'affections digestives qu'extra-digestives. De plus, le développement de probiotiques génétiquement modifiés, permettant ainsi l'obtention de souches qui possèdent une activité biologique ciblée et capables de produire des molécules spécifiques, laisse envisager de nouvelles perspectives dans le spectre d'activité des probiotiques. L'avenir des probiotiques semble très prometteur !

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] TORTORA G., DERRICKSON B. *Principes d'anatomie et de physiologie*. Edition du Renouveau Pédagogique.Paris : De Boeck, 2007. XXX-1246 p.
- [2] MARIEB E. *Anatomie et physiologie humaines*. Renouveau Pédagogique Inc.Paris : Pearson Education France, 2005. 1288 p.
- [3] TORTORA G., DERRICKSON B. *Manuel d'anatomie et de physiologie humaines*. De Boeck.Bruxelles : De Boeck, 2009. XX-594 p.
- [4] MARIEB E. *Biologie humaine : principes d'anatomie et de physiologie*. Paris : Pearson Education, 2006. XX-631 p.
- [5] SHERWOOD L. *Physiologie humaine*. Bruxelles : De Boek, 2006. XXVII-629 p.
- [6] CADIOT G., GALMICHE J.-P., MATUCHANSKY C., MIGNON M. *Gastro-entérologie*. Ellipses.Paris : Ellipses, 2005. 749 p.
- [7] MOREAU M.-C. « Bactéries lactiques probiotiques et immunité ». In : *Bactéries lactiques et probiotiques*. Paris : Tec & Doc - Lavoisier, 2005. p. 211-253.
- [8] MOREAU M.-C. « Influence de la microflore intestinale sur l'immunité de l'hôte : conditions physiologiques ». In : *Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2004. p. 131-149.
- [9] MAGALHAES J. G., TATTOLI I., GIRARDIN S. E. « The intestinal epithelial barrier : how to distinguish between the microbial flora and pathogens ». *Seminars in Immunology*. avril 2007. Vol. 19, n°2, p. 106-115.
- [10] RAMPAL P., BEAUGERIE L., MARTEAU P., CORTHIER G. *Colites infectieuses de l'adulte*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2000. 288 p.
- [11] CHAPEL H., HAENEY M., MISBAH S., SNOWDEN N. *Immunologie clinique : de la théorie à la pratique, avec cas cliniques*. Bruxelles : De Boeck Université, 2004. 374 p.
- [12] GERARD P., BERNALIER-DONADILLE A. « Les fonctions majeures du microbiote intestinal ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. avril 2007. n°42, Supplement 2, p. 28-36.
- [13] FONTY G., CHAUCHEYRAS-DURAND F. *Les écosystèmes digestifs*. Tec & Doc.Paris : Lavoisier, 2007. XIX-311 p.
- [14] QUEVRAIN E., SEKSIK P. « Microbiote intestinal : de la diarrhée post-antibiotiques aux maladies inflammatoires intestinales ». *La Presse Médicale*. janvier 2013. Vol. 42, n°1, p. 45-51.
- [15] CORTHIER G. « Flore intestinale et santé : quels enjeux ? » *Nutrition Clinique et Métabolisme*. juin 2007. Vol. 21, n°2, p. 76-80.
- [16] DORE J., RIGOTTIER-GOIS L. « Flore intestinale : méthodes d'étude ». In : *Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2004. p. 3-17.

- [17] GONG J., CHENGBO Y. « Advances in the methods for studying gut microbiota and their relevance to the research of dietary fiber functions ». *Food Research International*. octobre 2012. Vol. 48, n°2, p. 916-929.
- [18] DEL CHIERICO F., VERNOCCHI P., BONIZZI L., CARSETTI R., CASTELLAZZI A. M., DALLAPICCOLA B., DE VOS W., GUERZONI M. E., MANCO M., MARSEGLIA G. L., MURACA M., RONCADA P., SALVATORI G., SIGNORE F., URBANI A., PUTIGNANI L. « Early-life gut microbiota under physiological and pathological conditions: the central role of combined meta-omics-based approaches ». *Journal of Proteomics*. août 2012. Vol. 75, n°15, p. 4580-4587.
- [19] BOCLE J.-C., THOMANN C. *Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte*. Nancy : AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments), 2005.
- [20] WANG M., AHRNE S., ANTONSSON M., MOLIN G. « T-RFLP combined with principal component analysis and 16S rRNA gene sequencing: an effective strategy for comparison of fecal microbiota in infants of different ages ». *Journal of Microbiological Methods*. octobre 2004. Vol. 59, n°1, p. 53-69.
- [21] FURRIE E. « A molecular revolution in the study of intestinal microflora ». *Gut: An International Journal of Gastroenterology and Hepatology*. février 2006. Vol. 55, n°2, p. 141-143.
- [22] *Rapport du groupe de travail « Alimentation infantile et modification de la flore intestinale »*. [s.l.] : AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments), 2003.
- [23] ZOETENDAL E. G., AKKERMANS A. D. L., DE VOS W. M. « Temperature gradient gel electrophoresis analysis of 16S rRNA from human fecal samples reveals stable and host-specific communities of active bacteria ». *Applied and Environmental Microbiology*. janvier 1998. Vol. 64, n°10, p. 3854-3859.
- [24] MUYZER G., DE WAAL E. C., UITTERLINDEN A. G. « Profiling of complex microbial populations by denaturing gradient gel electrophoresis analysis of polymerase chain reaction-amplified genes coding for 16S rRNA. » *Applied and Environmental Microbiology*. mars 1993. Vol. 59, n°3, p. 695-700.
- [25] HARMSSEN H. J. M., GERWIN G. C., HE T., DEGENER J. E., WELLING G. W. « Extensive set of 16S rRNA-based probes for detection of bacteria in human feces ». *Applied and Environmental Microbiology*. 6 janvier 2002. Vol. 68, n°6, p. 2982-2990.
- [26] WAGNER M., HORN M., DAIMS H. « Fluorescence in situ hybridisation for the identification and characterisation of prokaryotes ». *Current Opinion in Microbiology*. juin 2003. Vol. 6, n°3, p. 302-309.
- [27] WAGNER M., HAIDER S. « New trends in fluorescence in situ hybridization for identification and functional analyses of microbes ». *Current Opinion in Biotechnology*. février 2012. Vol. 23, n°1, p. 96-102.
- [28] HANDELSMAN J. « Metagenomics: Application of Genomics to Uncultured Microorganisms ». *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. décembre 2004. Vol. 68, n°4, p. 669-685.

- [29] « MetaHIT ». In : *Metagenomics of the Human Intestinal Tract* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2010. Disponible sur : < <http://www.metahit.eu/index.php?id=410> > (consulté le 23 avril 2013)
- [30] DUSKO EHRlich S. « Métagénomique du microbiote intestinal : les applications potentielles ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. septembre 2010. Vol. 34, n°4, Supplement 1, p. 24-30.
- [31] GERARD P. « Trois types de flore intestinale différencient les individus ». *Pratiques en nutrition*. décembre 2011. Vol. 7, n°28, p. 4.
- [32] TANNOCK G. W., FULLER R., SMITH S. L., HALL M. A. « Plasmid profiling of members of the family Enterobacteriaceae, lactobacilli, and bifidobacteria to study the transmission of bacteria from mother to infant. » *Journal of Clinical Microbiology*. juin 1990. Vol. 28, n°6, p. 1225-1228.
- [33] KLEESSEN B., BEZIRTZOGLou E., MATTO J. « Culture-based knowledge on biodiversity, development and stability of human gastrointestinal microflora ». *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2000. Vol. 12, n°Supplement 2, p. 53-63.
- [34] MANUS J.-M. « Avant sa naissance, un bébé déjà immunocompétent ». *Revue Francophone des Laboratoires*. avril 2011. Vol. 41, n°431, p. 24.
- [35] CILIEBORG M. S., BOYE M., SANGILD P. T. « Bacterial colonization and gut development in preterm neonates ». *Early Human Development*. mars 2012. Vol. 88, Supplement 1, p. S41-S49.
- [36] CAMPEOTTO F., WALIGORA-DUPRIET A.-J., DOUCET-POPULAIRE F., KALACH N., DUPONT C., BUTEL M.-J. « Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. mai 2007. Vol. 31, n°5, p. 533-542.
- [37] GROLUND M.-M., LEHTONEN O.-P., EEROLA E., KERO P. « Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery : permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery ». janvier 1999. Vol. 28, n°1, p. 19-25.
- [38] ADLERBERTH I., LINDBERG E., ABERG N., HESSELMAR B., SAALMAN R., STRANNEGARD I.-L., WOLD A. E. « Reduced enterobacterial and increased staphylococcal colonization of the infantile bowel : an effect of hygienic lifestyle? » *Pediatric research*. 2006. Vol. 59, n°1, p. 96-101.
- [39] ADLERBERTH I., WOLD A. E. « Establishment of the gut microbiota in Western infants ». *Acta paediatrica*. février 2009. Vol. 98, n°2, p. 229-238.
- [40] RASTOGI S., SHAH R., PERLMAN J., BHUTADA A., GROSSMAN S., PAGALA M., LAZZARO M. « Pattern of bacterial colonization in a new neonatal intensive care unit and its association with infections in infants ». *American Journal of Infection Control*. août 2012. Vol. 40, n°6, p. 512-515.
- [41] SAKATA H., YOSHIOKA H., FUJITA K. « Development of the intestinal flora in very low birth weight infants compared to normal full-term newborns ». *European Journal of Pediatrics*. juillet 1985. Vol. 144, n°2, p. 186-190.
- [42] COLLIGNON A., BUTEL M.-J. « Etablissement et composition de la flore microbienne intestinale ». In : *Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2004. p. 19-35.

- [43] BENNET R., ERIKSSON M., NORD C. E. « The fecal microflora of 1–3-month-old infants during treatment with eight oral antibiotics ». *Infection*. janvier 2002. Vol. 30, n°3, p. 158-160.
- [44] GRAS-LE GUEN C., LAUNAY E., COLAS H., POTEL G., CAILLON J. « Microbiote intestinal et antibiothérapie périnatale ». *Journal des Anti-infectieux*. juin 2011. Vol. 13, n°2, p. 103-108.
- [45] JAUREGUY F., CARTON M., PANEL P., FOUCAUD P., BUTEL M.-J., DOUCET-POPULAIRE F. « Effects of intrapartum penicillin prophylaxis on intestinal bacterial colonization in infants ». *Journal of Clinical Microbiology*. novembre 2004. Vol. 42, n°11, p. 5184-5188.
- [46] CIBIK R., MARCILLE F., CORTHER G., DORE J. « La flore intestinale : mise en place, description et influence du mode d'alimentation ». *Archives de Pédiatrie*. juin 2004. Vol. 11, n°6, p. 573-575.
- [47] MATAMOROS S., GRAS-LEGUEN C., LE VACON F., POTEL G., DE LA COCHETIERE M.-F. « Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health ». *Trends in Microbiology*. avril 2013. Vol. 21, n°4, p. 167-173.
- [48] COPPA G. V., ZAMPINI L., GALEAZZI T., GABRIELLI O. « Prebiotics in human milk : a review ». *Digestive and Liver Disease*. décembre 2006. Vol. 38, Supplement 2, p. S291-S294.
- [49] LECLERC M., JUSTE C., BLOTTIERE H., DORE J. « Microbiote intestinal : un univers méconnu ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. avril 2007. Vol. 42, Supplement 2, p. 22-27.
- [50] HENTGES D. J. *Human intestinal microflora in health and disease*. Academic Press. New York : [s.n.], 1983. 587 p.
- [51] « L'écosystème intestinal de la naissance à l'âge adulte : évolution, équilibre et perturbations ». *Les infos de l'AFMO (Association Française de Médecine Orthomoléculaire)*. janvier 2010. n°31, p. 8.
- [52] DORE J., CORTHER G. « Le microbiote intestinal humain ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. septembre 2010. Vol. 34, n°4, Supplement 1, p. 7-16.
- [53] RIGOTTIER-GOIS L., LE BOURHIS A.-G., GRAMET G., ROCHET V., DORE J. « Fluorescent hybridisation combined with flow cytometry and hybridisation of total RNA to analyse the composition of microbial communities in human faeces using 16S rRNA probes ». *FEMS Microbiology Ecology*. 2003. Vol. 43, n°2, p. 237–245.
- [54] HAGIAGE M. *La flore intestinale : de l'équilibre au déséquilibre*. Paris : Vigot, 1994. 120 p.
- [55] FRANKS A. H., HARMSSEN H. J. M., RAANGS G. C., JANSEN G. J., SCHUT F., WELLING G. W. « Variations of bacterial populations in human feces measured by fluorescent in situ hybridization with group-specific 16S rRNA-targeted oligonucleotide probes ». *Applied and Environmental Microbiology*. septembre 1998. Vol. 64, n°9, p. 3336-3345.
- [56] TIHONEN K., OUWEHAND A. C., RAUTONEN N. « Human intestinal microbiota and healthy ageing ». *Ageing Research Reviews*. avril 2010. Vol. 9, n°2, p. 107-116.

- [57] CORTHIER G., DORE J. « Une ère nouvelle dans le domaine des interactions entre le microbiote et la santé humaine ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. septembre 2010. Vol. 34, n°4, Supplement 1, p. 1-6.
- [58] BERNALIER-DONADILLE A. « Principales fonctions métaboliques de la flore intestinale de l'homme ». In : *Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2004. p. 61-80.
- [59] CUMMINGS J. H., MACFARLANE G. T. « The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon ». *Journal of Applied Microbiology*. 1991. Vol. 70, n°6, p. 443–459.
- [60] BERNALIER-DONADILLE A. « Activités métaboliques du microbiote intestinal humain ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. septembre 2010. Vol. 34, n°4, Supplement 1, p. 17-23.
- [61] PRYDE S. E., DUNCAN S. H., HOLD G. L., STEWART C. S., FLINT H. J. « The microbiology of butyrate formation in the human colon ». *FEMS Microbiology Letters*. 2002. Vol. 217, n°2, p. 133–139.
- [62] CHRISTL S. U., MURGATROYD P. R., GIBSON G. R., CUMMINGS J. H. « Production, metabolism, and excretion of hydrogen in the large intestine ». *Gastroenterology*. avril 1992. Vol. 102, n°4, p. 1269-1277.
- [63] MILLER T. L., WOLIN M. J. « Methanogens in human and animal intestinal tracts ». *Systematic and Applied Microbiology*. mai 1986. Vol. 7, n°2–3, p. 223-229.
- [64] PEYRIN-BIROULET L., BIGARD M.-A. « Gaz digestifs ». *EMC - Hépatogastroentérologie*. octobre 2005. Vol. 2, n°4, p. 370-387.
- [65] BERNALIER A., LELAIT M., ROCHET V., GRIVET J.-P., GIBSON G. R., DURAND M. « Acetogenesis from H₂ and CO₂ by methane- and non-methane-producing human colonic bacterial communities ». *FEMS Microbiology Ecology*. mars 1996. Vol. 19, n°3, p. 193-202.
- [66] LECLERC M., BERNALIER A., DONADILLE G., LELAIT M. « H₂/CO₂ metabolism in acetogenic bacteria isolated from the human colon ». *Anaerobe*. octobre 1997. Vol. 3, n°5, p. 307-315.
- [67] LICHTENSTEIN A. H. « Intestinal cholesterol metabolism ». *Annals of medicine*. février 1990. Vol. 22, n°1, p. 49-52.
- [68] BARON S. F., HYLEMON P. B. P. B. « Biotransformation of bile acids, cholesterol and steroid hormones ». In : *Gastrointestinal Microbiology*. [s.l.] : Springer US, 1997. p. 470-510.
- [69] LI T., CHIANG J. Y. L. « Regulation of bile acid and cholesterol metabolism by PPARs ». *PPAR Research*. 2009. Vol. 2009, p. 15.
- [70] MACDONALD I. A., BOKKENHEUSER V. D., WINTER J., MCLERNON A. M., MOSBACH E. H. « Degradation of steroids in the human gut. » *Journal of Lipid Research*. juin 1983. Vol. 24, n°6, p. 675-700.

- [71] VAN ELDERE J., ROBBEN J., DE PAUW G., MERCKX R., EYSSEN H. « Isolation and identification of intestinal steroid-desulfating bacteria from rats and humans ». *Applied and Environmental Microbiology*. août 1998. Vol. 54, n°8, p. 2112-2117.
- [72] CHERBUY C., BLOTTIERE H., DUEE P.-H. « Flore intestinale et épithélium colique ». In : *Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2004. p. 107-130.
- [73] ALAM M., MIDTVEDT T., URIBE A. « Differential cell kinetics in the ileum and colon of germfree rats ». *Scandinavian journal of gastroenterology*. mai 1994. Vol. 29, n°5, p. 445-451.
- [74] STAPPENBECK T. S., HOOPER L. V., GORDON J. I. « Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells ». *Proceedings of the National Academy of Sciences*. novembre 2002. Vol. 99, n°24, p. 15451-15455.
- [75] HOOPER L. V., WONG M. H., THELIN A., HANSSON L., FALK P. G., GORDON J. I. « Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine ». *Science*. février 2001. Vol. 291, n°5505, p. 881-884.
- [76] DUCLUZEAU R. « Ecosystème microbien du tube digestif ». *EMC - Gastro-entérologie*. 1998. Vol. 9-000-B-20,.
- [77] WILLS-KARP M., SANTELIZ J., KARP C. L. « The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis ». *Nature reviews Immunology*. octobre 2001. Vol. 1, n°1, p. 69-75.
- [78] MACPHERSON A. J., HARRIS N. L. « Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system ». *Nature reviews Immunology*. juin 2004. Vol. 4, n°6, p. 478-485.
- [79] MARTEAU P. « Facteurs de contrôle de la flore. Définitions et mode d'action des probiotiques et prébiotiques ». In : *Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2004. p. 37-58.
- [80] GANZ T. « Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity ». *Nature reviews Immunology*. septembre 2003. Vol. 3, n°9, p. 710-720.
- [81] *Report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria*. Cordoba (Argentina) : FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization), 2001.
- [82] « Probiotiques, prébiotiques, symbiotiques : définitions ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. avril 2007. Vol. 42, n°HS2, p. 7.
- [83] GOURNIER-CHATEA N., LARPENT J.-P., CASTELLANOS M.-A., LARPENT J.-L. *Les probiotiques en alimentation animale et humaine*. Paris : Tec & Doc - Lavoisier, 1994. 192 p.
- [84] GIBSON G. R., ROBERFROID M. B. « Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics ». *J. Nutr.* juin 1995. Vol. 125, n°6, p. 1401-1412.
- [85] *Probiotiques et prébiotiques*. [s.l.] : World Gastroenterology Organisation, 2008.

- [86] CHERBUT C. « Prébiotiques et fonctions gastro-intestinales : Revue des effets et des perspectives ». *Cahiers de nutrition et de diététique*. Vol. 38, n°6, p. 346-354.
- [87] CLERC A., PINNA O. *Prébiotiques, probiotiques, symbiotiques : que se cache-t-il derrière ces mots?* Genève : Haute école de santé - Filière Diététique, 2007. 7 p.
- [88] BOUDOUHI R., FERREIRA C., MOREL E., SZYMANSKI A., TIZAOUI S. *Aliments fonctionnels : « réalité et/ou allégation »*. Lille : Université Lille 1 Sciences et Technologies, 2005. 202 p.
- [89] « Vidal.fr - La base de données médicamenteuse des médecins libéraux ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.vidal.fr/> > (consulté le 31 juillet 2013)
- [90] BUTS J.-P. « Exemple d'un médicament probiotique : *Saccharomyces boulardii* lyophilisé ». In : *Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2004. p. 221-244.
- [91] NINANE V., MUKANDAYAMBAJE R., BERBEN G. « Probiotiques, aliments fonctionnels et kéfir : le point sur la situation réglementaire en Belgique et sur les avancées scientifiques en matière d'évaluation des effets santé du kéfir ». *Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement*. 7 septembre 2009. Vol. 13, n°3, p. 8.
- [92] DERBRE S. « Médicaments, compléments alimentaires, alicaments ou nutraceutiques, comment y voir clair ? » *Actualités Pharmaceutiques*. mai 2010. n°496, p. 14-19.
- [93] « EFSA Dossier : Allégations nutritionnelles et de santé ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/nutrition.htm> > (consulté le 5 août 2013)
- [94] « OMS | L'Europe met les allégations de santé à l'épreuve ». In : *WHO* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.who.int/bulletin/volumes/87/9/09-020909/fr/index.html> > (consulté le 5 août 2013)
- [95] « Allégations santé - Les probiotiques demandent à être classés « génériques » ». In : *RLF : La Revue Laitière Française* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2012. Disponible sur : < <http://www.rlf.fr/actualites/allegations-sante-les-probiotiques-demandent-a-etre-classes-generiques:NRC1E5UZ.html> > (consulté le 7 août 2013)
- [96] *Guidelines for the evaluation of probiotics in food*. London Ontario, Canada : FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization), 2002.
- [97] IZQUIERDO ALEGRE E. *Les protéines bactériennes en tant que biomarqueurs de l'activité probiotique*. Strasbourg : Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien, 2009. 230 p.
- [98] GAGNON M. *Rôle des probiotiques lors d'infections entériques d'origine bactérienne et virale : analyses in vitro et études in vivo chez des modèles murins*. Canada : Laval, 2007.
- [99] VASILJEVIC T., SHAH N. P. « Probiotics - From Metchnikoff to bioactives ». *International Dairy Journal*. juillet 2008. Vol. 18, n°7, p. 714-728.

- [100] NORMAND M., ROLAND N., RICHOUX R., KERJEAN J.-R. *Propriétés probiotiques des bactéries propioniques laitières*. juillet 2006.
- [101] *Innocuité, qualité et efficacité des probiotiques*. Laval (Canada) : Institut des nutraceutiques et des aliments fonctionnels, 2006.
- [102] CORTIER G. « Les bénéfices santé des probiotiques ». *Danone Nutritopics*. mars 2004. n°29, p. 17.
- [103] BOUCHEFRA A. *Yaourts probiotiques algériens et ferments commerciaux utilisés dans leur fabrication : contrôle de qualité et de l'étiquetage*. République Algérienne Démocratique et Populaire : Université Mentouri de Constantine, 2011. 113 p.
- [104] MARTEAU P., SEKSIK P. « Probiotiques et alicaments ». In : *Bactéries lactiques et probiotiques*. Paris : Lavoisier, 2005. p. 255-289.
- [105] MARTEAU P., SHANAHAN F. « Basic aspects and pharmacology of probiotics : an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects ». *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. octobre 2003. Vol. 17, n°5, p. 725-740.
- [106] FELIS G. E., DELLAGLIO F. « Taxonomy of Lactobacilli and Bifidobacteria ». *Current issues in intestinal microbiology*. septembre 2007. Vol. 8, n°2, p. 44-61.
- [107] LEVEAU J.-Y., BOUIX M. *Microbiologie industrielle : les micro-organismes d'intérêt industriel*. Paris : Tec & Doc - Lavoisier, 1993. 612 p.
- [108] « Prébiotiques et probiotiques : facteurs clé de l'équilibre intestinal ». *Les infos de l'AFMO (Association Française de Médecine Orthomoléculaire)*. janvier 2007. n°9, p. 6.
- [109] SUTRA L., FEDERIGHI M., JOUVE J.-L. *Manuel de bactériologie alimentaire*. Paris : Polytechnica, 1998. 308 p.
- [110] GUIRAUD J.-P. *Microbiologie alimentaire*. Paris : Dunod, 2003. 651 p.
- [111] RAMPAL P. « Les levures : classification, propriétés, utilisations technologiques et thérapeutiques ». *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 1996. Vol. 9, n°3, p. 185-186.
- [112] GOULET O. « Un probiotique pas comme les autres : d'une histoire tropicale à des propriétés biologiques et des effets cliniques prouvés ». *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. septembre 2009. Vol. 22, n°6, p. 269-272.
- [113] COLLIGNON A., SANDRE C., BARC M.-C. « *Saccharomyces boulardii* module les propriétés des cellules dendritiques et le déséquilibre du microbiote intestinal après un traitement antibiotique ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. septembre 2010. Vol. 34, n°4, p. 76-83.
- [114] « Lutter contre la fatigue et énergie retrouvée avec les vitamines et probiotiques Bion ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.bion.fr/> > (consulté le 31 juillet 2013)
- [115] « Laboratoire Nutergia, bionutrition et micronutrition ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.nutergia.fr/> > (consulté le 31 juillet 2013)

- [116] « Compléments alimentaires et micronutrition | PiLeJe Micronutrition ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.pileje-micronutrition.fr/> > (consulté le 31 juillet 2013)
- [117] ROCHAT T., LANGELLA P. « Bactéries lactiques et santé - Les probiotiques ». In : *Bactéries lactiques : physiologie, métabolisme, génomique et applications industrielles*. Paris : Economica, 2009. p. 505-519.
- [118] BURGAIN J., GAIANI C., JEANDEL C., CAILLIEZ-GRIMAL C., REVOL A.-N., SCHER J. « Maldigestion du lactose : formes cliniques et solutions thérapeutiques ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. septembre 2012. Vol. 47, n°4, p. 201-209.
- [119] FLOURIE B., NANCEY S. « Propriétés fonctionnelles des probiotiques ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. avril 2007. Vol. 42, n°HS2, p. 38-44.
- [120] DORTU C., THONART P. « Les bactériocines des bactéries lactiques : caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des produits alimentaires ». *Revue de Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement*. mars 2009. Vol. 13, n°1,.
- [121] VANDERPOOL C., YAN F., POLK D. B. « Mechanisms of probiotic action : implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases ». *Inflammatory Bowel Diseases*. novembre 2008. Vol. 14, n°11, p. 1585–1596.
- [122] RASTALL R. A., GIBSON G. R., GILL H. S., GUARNER F., KLAENHAMMER T. R., POT B., REID G., ROWLAND I. R., SANDERS M. E. « Modulation of the microbial ecology of the human colon by probiotics, prebiotics and synbiotics to enhance human health: an overview of enabling science and potential applications ». *FEMS Microbiology Ecology*. février 2005. Vol. 52, n°2, p. 145–152.
- [123] UKENA S. N., SINGH A., DRINGENBERG U., ENGELHARDT R., SEIDLER U., HANSEN W., BLEICH A., BRUDER D., FRANZKE A., ROGLER G., SUERBAUM S., BUER J., GUNZER F., WESTENDORF A. M. « Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 inhibits leaky gut by enhancing mucosal integrity ». *PLoS ONE*. décembre 2007. Vol. 2, n°12, p. 1308.
- [124] HEYMAN M., HEUVELIN E. « Micro-organismes probiotiques et régulation immunologique : le paradoxe ». *Nutrition Clinique et Métabolisme*. juin 2006. Vol. 20, n°2, p. 85-94.
- [125] GUANDALINI S., PENSABENE L., ZIKRI M. A., DIAS J. A., CASALI L. G., HOEKSTRA H., KOLACEK S., MASSAR K., MICETIC-TURK D., PAPADOPOULOU A., DE SOUSA J. S., SANDHU B., SZAJEWSKA H., WEIZMAN Z. « Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial ». *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. janvier 2000. Vol. 30, n°1, p. 54-60.
- [126] ISOLAURI E., JUNTUNEN M., RAUTANEN T., SILLANAUKEE P., KOIVULA T. « A human Lactobacillus strain (Lactobacillus casei sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children ». *Pediatrics*. juillet 1991. Vol. 88, n°1, p. 90-97.
- [127] PICHE T., RAMPAL P. « Probiotiques et affections digestives ». In : *Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2004. p. 201-220.

- [128] CARRE D., SIMON F., HANCE P., COTON T., DELPY R., GUISSSET M. « Diarrhée du voyageur ». *EMC - Hépatogastroentérologie*. juillet 2005. Vol. 2, n°3, p. 249-263.
- [129] BUXERAUD J. « La diarrhée du voyageur ou "turista", fréquente et invalidante ». *Actualités Pharmaceutiques* [En ligne]. août 2008. Vol. 47, n°476, p. 23. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0515-3700\(08\)70156-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0515-3700(08)70156-3) > (consulté le 6 septembre 2013)
- [130] MCFARLAND L. V. « Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea ». *Travel medicine and infectious disease*. mars 2007. Vol. 5, n°2, p. 97-105.
- [131] BOUHNİK Y. « Flore et diarrhées : diarrhées associées aux antibiotiques ». In : *Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2004. p. 181-197.
- [132] CARRÉ D. « Conduite à tenir devant une diarrhée aiguë. Étiologies ». *EMC - Chirurgie*. octobre 2004. Vol. 1, n°5, p. 493-532.
- [133] JOLY F., COFFIN B., MESSING B. « Rôle de la flore dans les pathologies digestives (maladie de Crohn, rectocolite ulcérohémorragique, cancer colorectal exclus) ». *Nutrition Clinique et Métabolisme*. juin 2007. Vol. 21, n°2, p. 89-94.
- [134] VANDERHOOF J. A., WHITNEY D. B., ANTONSON D. L. « In children receiving antibiotics, does coadministration of Lactobacillus GG reduce the incidence of diarrhea? » *Western Journal of Medicine*. décembre 2000. Vol. 173, n°6, p. 397.
- [135] SURAWICZ C. M. « Probiotics, antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in humans ». *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. octobre 2003. Vol. 17, n°5, p. 775-783.
- [136] SURAWICZ C. M., ELMER G. W., SPEELMAN P., MCFARLAND L. V., CHINN J., VAN BELLE G. « Prevention of antibiotic-associated diarrhea by Saccharomyces boulardii: a prospective study ». *Gastroenterology*. avril 1989. Vol. 96, n°4, p. 981-988.
- [137] MCFARLAND L. V., SURAWICZ C. M., GREENBERG R. N., ELMER G. W., MOYER K. A., MELCHER S. A., BOWEN K. E., COX J. L. « Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by Saccharomyces boulardii compared with placebo ». *The American journal of gastroenterology*. mars 1995. Vol. 90, n°3, p. 439-448.
- [138] PLUMMER S., WEAVER M. A., HARRIS J. C., DEE P., HUNTER J. « Clostridium difficile pilot study : effects of probiotic supplementation on the incidence of C. difficile diarrhoea ». *International microbiology*. mars 2004. Vol. 7, n°1, p. 59-62.
- [139] DAPOIGNY M. « Syndrome de l'intestin irritable : épidémiologie/poids économique ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. février 2009. Vol. 33, Supplement 1, p. S3-S8.
- [140] DUCROTTE P. « Physiopathologie et traitement des troubles fonctionnels intestinaux ». *EMC - Hépatogastroentérologie*. octobre 2005. Vol. 2, n°4, p. 400-412.
- [141] DUCROTTE P. « Flore et syndrome de l'intestin irritable ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. septembre 2010. Vol. 34, n°4, Supplement 1, p. 56-60.

- [142] COFFIN B. « Syndrome de l'intestin irritable: diagnostic chez l'adulte ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. février 2009. Vol. 33, Supplement 1, p. S9-S16.
- [143] ROPERT A., BOUGUEN G. « Troubles de la motricité intestinale et hypersensibilité viscérale dans le syndrome de l'intestin irritable ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. février 2009. Vol. 33, Supplement 1, p. S35-S39.
- [144] BONAZ B., SABATE J.-M. « Le dysfonctionnement du « brain-gut » ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. février 2009. Vol. 33, Supplement 1, p. S48-S58.
- [145] PICHE T. « Anomalies pariétales et de la flore au cours du syndrome de l'intestin irritable ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. février 2009. Vol. 33, Supplement 1, p. S40-S47.
- [146] DUCROTTE P. « Options thérapeutiques médicamenteuses et diététiques actuelles ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. février 2009. Vol. 33, Supplement 1, p. S68-S78.
- [147] NIEDZIELIN K., KORDECKI H., BIRKENFELD B. « A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of Lactobacillus plantarum 299V in patients with irritable bowel syndrome ». *Eur J Gastroenterol Hepatol*. octobre 2001. Vol. 13, n°10, p. 1143-1147.
- [148] WHORWELL P. L., ALTRINGER L., MOREL J., BOND Y., CHARBONNEAU D., O'MAHONY L., KIELY B., SHANAHAN F., QUIGLEY E. « Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome ». *The American journal of gastroenterology*. juillet 2006. Vol. 101, n°7, p. 1581-1590.
- [149] O'MAHONY L., MCCARTHY J., KELLY P., HURLEY G., LUO F., CHEN K., O'SULLIVAN G. C., KIELY B., COLLINS J. K., SHANAHAN F., QUIGLEY E. M. « Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles ». *Gastroenterology*. mars 2005. Vol. 128, n°3, p. 541-551.
- [150] KIM H. J., VAZQUEZ ROQUE M. I., CAMILLERI M., STEPHENS D., BURTON D. D., BAXTER K., THOMFORDE G., ZINSMEISTER A. R. « A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL#3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating ». *Neurogastroenterology and motility*. octobre 2005. Vol. 17, n°5, p. 687-696.
- [151] DROUAULT-HOLOWACZ S., BIEUVELET S., BURCKEL A., MARTEAU P. « Probiotiques et intestin irritable: à propos d'une étude randomisée en double aveugle contre placebo sur l'efficacité du mélange de souches Lactibine Référence sur le symptômes associés à l'intestin irritable ». *Médecine et Nutrition*. 2007. Vol. 43, n°4, p. 157-160.
- [152] CHAUVEAU A., DELAPERRIÈRE N., CHOLET F., BINARD A., YOUINOU P., RENAUDINEAU Y. « Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: quels autoanticorps choisir ? » *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. février 2009. Vol. 24, n°1, p. 24-31.
- [153] « Inflammatory Bowel Disease ». In : *iCons in Medicine* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://iconsinmedicine.wordpress.com/2011/02/28/inflammatory-bowel-disease/> > (consulté le 3 septembre 2013)

- [154] OUDJIT A., KOUDJOWA A., BAHUREL H., SILVERA S., GOUYA H., MILLISCHER A.-E., AUGUI J., VIGNAUX O., SAHUT D'IZARN J.-J., LEGMANN P., HOFFEL C. « Imagerie de la maladie de Crohn ». *EMC - Radiologie*. juin 2005. Vol. 2, n°3, p. 237-255.
- [155] « Maladie de Crohn et RCH - l'afa: maladie de Crohn, la recto-colite hémorragique RCH et les MICI ». In : *Association François Aupetit* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.afa.asso.fr/> > (consulté le 4 septembre 2013)
- [156] CORTOT A., PINETON DE CHAMBRUN G., VERNIER-MASSOUILLE G., VIGNERON B., GOWER ROUSSEAU C. « Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnement ? » *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. août 2009. Vol. 33, n°8-9, p. 681-691.
- [157] LAMORIL J., DEYBACH J.-C., BOUIZEGARÈNE P. « Maladie de Crohn et génétique: connaissances actuelles ». *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. juillet 2007. Vol. 22, n°3, p. 137-150.
- [158] SCHREIBER S., ROSENSTIEL P., ALBRECHT M., HAMPE J., KRAWCZAK M. « Genetics of Crohn disease, an archetypal inflammatory barrier disease ». *Nature Reviews Genetics*. mai 2005. Vol. 6, n°5, p. 376-388.
- [159] SEKSIK P. « Probiotiques et maladies inflammatoires chroniques intestinales ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. avril 2007. Vol. 42, Supplement 2, p. 51-59.
- [160] DESREUMAUX P., ROUSSEAU C. « Influence de la microflore intestinale sur l'immunité de l'hôte au cours des maladies inflammatoires intestinales ». In : *Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2004. p. 151-169.
- [161] BERNSTEIN C. N. *Maladies inflammatoires chroniques : une approche globale*. [s.l.] : World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2009.
- [162] SOKOL H., SEKSIK P., MARTEAU P. « Probiotiques et MICI ». *Hépatogastro*. février 2007. Vol. 14, n°spécial, p. 49-54.
- [163] *La prise en charge du cancer colorectal*. [s.l.] : Haute Autorité de Santé - Institut National du Cancer, 2010.
- [164] *Cancer colorectal - Adénocarcinome*. [s.l.] : Haute Autorité de Santé - Institut National du Cancer, 2012.
- [165] FAIVRE J., LEPAGE C., VIGUIER J. « Cancer colorectal: du diagnostic au dépistage ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique* [En ligne]. août 2009. Vol. 33, n°8-9, p. 660-671. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.gcb.2009.07.008> > (consulté le 17 septembre 2013)
- [166] KALDY P. « Cancer colorectal: la piste bactérienne se confirme ». In : *Le Figaro.fr* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2013. Disponible sur : < <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2013/08/30/21178-cancer-colorectal-piste-bacterienne-se-confirme> > (consulté le 9 septembre 2013)
- [167] MASCRET D. « Une bactérie serait impliquée dans le cancer du côlon ». In : *Le Figaro.fr* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2011. Disponible sur : <

<http://sante.lefigaro.fr/actualite/2011/10/18/14761-bacterie-serait-impliquee-dans-cancer-colon> > (consulté le 9 septembre 2013)

- [168] « Les symptômes des cancers colorectaux ». In : *Institut National du Cancer - Agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2009. Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-du-rectum/les-symptomes> > (consulté le 15 septembre 2013)
- [169] « Les stades du cancer colorectal ». In : *Institut National du Cancer - Agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2009. Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-du-rectum/les-stades-du-cancer-colorectal> > (consulté le 15 septembre 2013)
- [170] CONROY T., PAILLOT B., ADENIS A. « Nouveaux agents de chimiothérapie en cancérologie digestive ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. novembre 1999. Vol. 23, n°11, p. 1145.
- [171] MICHEL P., DI FIORE F. « Chimiothérapie du cancer du rectum ». *Cancer/Radiothérapie* [En ligne]. octobre 2011. Vol. 15, n°6-7, p. 436-439. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2011.06.002> > (consulté le 17 septembre 2013)
- [172] SVRCEK M., CERVERA P., HAMELIN R., LASCOLS O., DUVAL A., FLÉJOU J.-F. « Cancer colorectal: les nouveaux rôles du pathologiste à l'ère de la biologie moléculaire et des thérapies « ciblées » ». *Revue Francophone des Laboratoires*. janvier 2011. Vol. 2011, n°428, p. 29-41.
- [173] BOUTRON-RUAULT M.-C. « Probiotiques et cancer colorectal ». *Nutrition Clinique et Métabolisme*. juin 2007. Vol. 21, n°2, p. 85-88.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Les organes du tube digestif et les organes digestifs annexes [2]	17
Figure 2 : Les couches tissulaires du tube digestif [4].....	19
Figure 3 : Les modifications structurales de la paroi de l'intestin grêle [4].....	23
Figure 4 : Vue antérieure du gros intestin [1].....	24
Figure 5 : Représentation schématique du système lymphoïde associé à l'intestin [9]	28
Figure 6 : Influence du mode d'accouchement sur la colonisation bactérienne des nourrissons [8].....	42
Figure 7 : Répartition topographique du microbiote le long du tube digestif [51]	46
Figure 8 : Arbre phylogénétique des principaux groupes bactériens du microbiote fécal dominant chez l'adulte en bonne santé [19].....	47
Figure 9 : Substrats exogènes et endogènes disponibles pour le microbiote colique [58].....	52
Figure 10 : Schéma global de la chaîne trophique de dégradation et de fermentation des glucides par le microbiote colique [58].....	54
Figure 11 : Principales voies métaboliques de fermentation des glucides par le microbiote colique [60].....	55
Figure 12 : Métabolisme des protéines par le microbiote colique [12].....	58
Figure 13 : Classification des « aliments santé » et place des probiotiques [88].....	79
Figure 14 : Guide pour l'évaluation des probiotiques en utilisation alimentaire [96]	84
Figure 15 : Vue au microscope de <i>Lactobacillus casei</i>	95
Figure 16 : Vue au microscope de <i>Streptococcus thermophilus</i>	95
Figure 17 : Vue au microscope de <i>Bifidobacterium longum</i>	96
Figure 18 : Vue au microscope de <i>Saccharomyces boulardii</i>	97
Figure 19 : Répartition du risque de diarrhée du voyageur dans le monde	119
Figure 20 : Schéma d'organisation des voies de la sensibilité digestive [140]	131

Figure 21 : Localisation préférentielle des atteintes inflammatoires (en rouge) dans la maladie de Crohn [153]	137
Figure 22 : Localisation des atteintes inflammatoires (en rouge) dans la rectocolite hémorragique [153]	139
Figure 23 : Mutation du gène NOD2/CARD15 et barrière épithéliale intestinale [158]	143
Figure 24 : Les différents stades du cancer colorectal [169]	158

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Exemples d'interactions microbiennes au sein de l'écosystème digestif de l'Homme [13].....	71
Tableau 2 : Principaux critères de sélection des souches probiotiques [97,99].....	93
Tableau 3 : Principaux microorganismes utilisés comme probiotiques chez l'Homme	99
Tableau 4 : Exemples de produits probiotiques disponibles en pharmacie [89,114–116]....	100
Tableau 5 : Facteurs de risque de diarrhée associée aux antibiotiques [131]	121
Tableau 6 : Classification TNM.....	157

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Place des probiotiques dans le traitement de diverses pathologies intestinales

RESUME :

Dès la naissance, notre tractus gastro-intestinal est colonisé par de nombreux microorganismes qui vont constituer le microbiote digestif. Cet écosystème complexe et diversifié, propre à chaque individu, contribue au bon fonctionnement intestinal grâce aux multiples activités qu'il exerce. Cependant, l'équilibre du microbiote est fragile et sa rupture intervient dans la physiopathologie de diverses affections intestinales, d'où l'idée de moduler de façon positive un microbiote déséquilibré par l'administration de probiotiques.

Les probiotiques sont des microorganismes vivants (bactéries ou levures) qui, ingérés en quantités suffisantes, sont capables d'exercer des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte. Quand ils atteignent leur site d'action intestinal, ils produisent des effets directs dans la lumière ou sur la paroi intestinale et notamment son système immunitaire, et des effets indirects liés aux modifications du microbiote. Ainsi, l'efficacité thérapeutique de l'utilisation de probiotiques au cours des principales pathologies intestinales associées à une dysbiose du microbiote (diarrhées, syndrome de l'intestin irritable, maladies inflammatoires chroniques et cancer colorectal) a été démontré dans de nombreuses études.

MOTS-CLES : Microbiote - Probiotiques - Diarrhées - Syndrome de l'intestin irritable - Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin - Cancer colorectal

Place of probiotics in the treatment of various intestinal diseases

ABSTRACT :

From birth, our gastro-intestinal tract is colonized by numerous microorganisms which are going to constitute the digestive microbiota. This complex and diversified ecosystem, appropriate to every individual, contributes to the intestinal smooth running thanks to the multiple activities which it exercises. However, the balance of the microbiota is fragile and its break intervenes in the physiopathology of diverse intestinal affections, where from the idea to modulate in a positive way a microbiote unbalanced by the administration of probiotics.

Probiotics are alive microorganisms (bacteria or yeasts) which, ingested in sufficiencies, are capable of exercising beneficial effects on the health of the host. When they reach their intestinal site of action, they produce direct effects in the light or on the intestinal wall in particular its immune system, and indirect effects bound to the modifications of the microbiote. So, the therapeutic efficiency of the use of probiotics during the main intestinal pathologies associated with a dysbiose of the microbiote (diarrheas, syndrome of the irritable bowel, chronic inflammatory bowel diseases and colorectal cancer) was demonstrated in numerous studies.

KEYWORDS : Microbiota - Probiotics - Diarrheas - Syndrome of the irritable bowel – Chronic inflammatory bowel disease – Colorectal cancer