

Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 juin 2022

Par

Hugues NECTOUX

Né(e) le 20 avril 1995 à L'Isle d'Espagnac

Probiotiques : état des lieux des connaissances, rôles thérapeutiques actuels et à venir

Thèse dirigée par Betty LAVERDET-POUCH

Examineurs :

M. Pascal LABROUSSE, Maître de Conférence des Universités..... Président

Mme. Betty LAVERDET-POUCH, Maître de Conférence des Universités.....Juge

M. Alexis DARTOUT, Pharmacien.....Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 juin 2022

Par Hugues NECTOUX

**Probiotiques : état des lieux des connaissances, rôles
thérapeutiques actuels et à venir**

Thèse dirigée par Betty LAVERDET-POUCH

Examineurs :

M. Pascal LABROUSSE, Maître de Conférence des Universités..... Président

Mme. Betty LAVERDET-POUCH, Maître de Conférence des Universités..... Juge

M. Alexis DARTOUT, Pharmacien.....Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2021

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier (*) Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. JOST Jérémie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

M. BASLY Jean-Philippe (*) Chimie analytique et bromatologie

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme COOK-MOREAU Jeanne Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Elise (*) Pharmacologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. FROISSARD Didier Botanique et cryptogamie

Mme JAMBUT Anne-Catherine (*) Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland	Pharmacologie
M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire
M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
Mme POUGET Christelle (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

Mme AUDITEAU Émilie Épidémiologie, statistique, santé publique

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew Chargé de cours

Mme VERCELLIN Karen Professeur certifié

Remerciements

Au président de jury,

Monsieur Pascal LABROUSSE, Maitre de Conférence à la Faculté de pharmacie de Limoges, pour l'honneur que vous me faites de présider mon jury et de juger de ce travail, ainsi que pour les sorties sur le terrain pendant toutes ces années d'études pour lesquelles je garderai toujours un souvenir fantastique.

À la directrice de thèse et membre du jury,

Madame Betty LAVERDET-POUCH, Maitre de Conférence à la Faculté de pharmacie de Limoges, d'avoir accepté de diriger cette thèse, pour le temps passé à me relire ainsi que pour la patience que vous avez pu avoir pendant ces années.

Au membre du jury,

Monsieur Alexis DARTOUT, Pharmacien d'officine à Ansac-sur-Vienne, de m'accorder de ton précieux temps afin de relire mon travail et d'avoir accepté de juger de la qualité de cette thèse ainsi que pour ton amitié qui dure depuis tant d'années.

À mes parents,

Merci pour tout, je ne serai rien de ce que je suis aujourd'hui sans vous et il n'y a pas de mot pour exprimer la reconnaissance que j'ai pour tout ce que vous avez fait pour moi. Je tiens surtout aussi à vous remercier pour votre patience, ça aura mis du temps mais enfin, ça s'est fait.

À mes grands-parents,

Colette, Marie-Paule et Michel, merci de vos conseils de vie et d'être une présence inspirante et parfois même divertissante lors de nos réunions de famille.

À Marion,

Merci d'être la meilleure tata mayonnaise de l'histoire des tatas mayonnaise.

À mon ami de toujours Adrien,

Merci pour ton indéfectible amitié. Malgré la distance entre nous, rien ne pourrait réduire l'affection que je te porte et qui dure depuis que je suis capable de m'en souvenir.

Aux collègues de Fête et d'études de ces six années d'apprentissage dans la plus majestueuse des facultés de La Plus Belle Ville De France,

Arnaud, Anaïs, Bertrand, Damien, Etienne, Jérémy, Justine, Lauriane, Leslie, Ludovic, Marjorie, Matthieu, Noémie, Thibault, et Simon, merci à tous d'avoir rendu ces années bien plus douces et Festives.

A tous les amis et confrères des autres facultés de pharmacie de France (sauf Poitiers),

Anne-Astrid, Arthur, Audrey, Alexandre, Alexis, Baptiste, Charlotte, Claire, Diane, Jeanne, Léandre, Loïc, Ludwig, Mégane, Paul, Steven, merci à tous.

Aux Red Hot Chili Peppers, Metallica, Iron Maiden, Muse, Queen, Pink Floyd et Foo Fighters,

Merci d'avoir été la B.O. de la rédaction de cette thèse. « La musique est une révélation plus haute que toute sagesse et toute philosophie » - Ludwig Van Beethoven

Et enfin à Rose,

La meilleure pour la fin, merci d'être dans ma vie, merci de supporter mes éternelles bizarreries, pour le courage que tu me donnes et le support quotidien que tu m'apportes.

Merci de faire en sorte que chaque jour soit plus beau que le précédent et je n'ai hâte que d'une chose, c'est de passer le reste de ma vie avec toi.

Je t'aime.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

UFC : Unité formant colonie

MICI : Maladies inflammatoires chroniques des intestins

DAA : Diarrhée associée aux antibiotiques

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CSP : Code de santé publique

PCR : Polymerase chain reaction en anglais, Réaction de polymérisation en chaîne en français

IPP : Inhibiteur de la pompe à proton

OMS : Organisation mondiale de la santé

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

SRO : Soluté de réhydratation orale

EFSA : European food safety authority en anglais, Autorité européenne de sécurité des aliments en français

IMC : Indice de masse corporelle

FAO: Food and Agriculture Organization

GALT: Gut associated lymphoid tissue en anglais, Tissu lymphoïde associé aux intestins en français

RCH : Rectocolite hémorragique

Table des matières

Introduction	16
I. Probiotiques : définition et mise en contexte.....	17
I.1. Le microbiote	17
I.2. Composition du microbiote.....	17
I.2.1. Développement et évolution du microbiote	19
I.2.1.1. Le nouveau-né	19
I.2.1.2. La personne âgée	21
I.2.2. Les fonctions du microbiote intestinal :	22
I.2.2.1. La fonction métabolique	22
I.2.2.1.1. Le métabolisme des glucides.....	23
I.2.2.1.2. Métabolisme des lipides et des stérols	24
I.2.2.1.3. Métabolisme des protéines	25
I.2.2.2. La fonction mécanique et immunitaire	26
I.3. Les probiotiques.....	27
I.3.1. Historique des probiotiques et évolution de la définition	27
I.3.2. Règlementation	28
I.3.2.1. Les médicaments probiotiques.....	28
I.3.2.2. Aliments probiotiques.....	29
I.3.2.2.1. Compléments alimentaires	29
I.3.2.2.2. Allégations de santé	29
I.3.3. Dénomination	30
I.3.4. Posologie	30
I.3.5. Autres définitions.....	30
I.3.6. Critères de sélection	32
I.3.6.1. Survie des bactéries dans le tractus.....	32
I.3.6.2. Adhésion des bactéries dans le tractus	32
I.3.6.3. Innocuité	33
I.3.6.4. Capacité à coloniser le milieu.....	34
I.3.6.5. Pouvoir antimicrobien (ou autre effet bénéfique pour la santé de l'hôte)	34
I.3.6.6. Facilité de production et conservation	34
I.4. Fabrication et galénique des probiotiques	36
I.4.1. Sélection des souches et conservation.....	36
I.4.2. Fermentation	36
I.4.3. Centrifugation ou ultrafiltration.....	36
I.4.4. Lyophilisation et broyage.....	36
I.4.5. Mélange	37
I.4.6. Conditionnement	37
I.5. Les différents probiotiques	38
I.5.1.1. Les bactéries lactiques.....	38
I.5.1.1.1. Les lactobacilles	38
I.5.1.1.2. Les bifidobactéries.....	39
I.5.1.1.3. Les coques	39
I.5.1.2. Les bactéries non lactiques.....	40
I.5.1.3. Les levures	40
I.6. Les mécanismes d'action des probiotiques	41

I.6.1. Digestion	42
I.6.2. Transit intestinal	43
I.6.3. Production de molécules antimicrobiennes.....	43
I.6.4. Modification du pH intestinal.....	43
I.6.5. Compétition au niveau de l'adhérence.....	44
I.6.6. Compétition au niveau des nutriments.....	44
I.6.7. Renforcement de l'effet barrière	44
I.6.8. Immunomodulation	45
I.6.8.1. Stimulation de l'immunité innée.....	45
I.6.8.2. Stimulation de l'immunité adaptative	45
II. Probiotiques et pathologies	47
II.1. Les pathologies intestinales	47
II.1.1. Les diarrhées.....	47
II.1.1.1. La diarrhée aiguë infectieuse	48
II.1.1.1.1. Physiopathologie	48
II.1.1.1.2. Les probiotiques dans la diarrhée aiguë infectieuse	49
II.1.1.1.3. Un type particulier de diarrhée : la turista.....	50
II.1.1.2. La diarrhée associée aux antibiotiques	51
II.1.1.2.1. Physiopathologie	51
II.1.1.2.2. Probiotiques et DAA	53
II.1.2. Le syndrome de l'intestin irritable	54
II.1.2.1. Physiopathologie.....	54
II.1.2.2. Traitement.....	55
II.1.2.2.1. Régime alimentaire.....	55
II.1.2.2.2. Médicaments	56
II.1.2.2.3. Les probiotiques et le SII	57
II.1.3. Maladies inflammatoires chroniques des intestins	58
II.1.3.1. Généralités et épidémiologie.....	58
II.1.3.2. Diagnostic	59
II.1.3.3. Origine et physiopathologie.....	59
II.1.3.4. Traitements.....	61
II.1.3.4.1. Traitement de la maladie de Crohn.....	61
II.1.3.4.2. Traitement de la rectocolite hémorragique.....	62
II.1.3.5. Intérêt des probiotiques dans les MICI	63
II.1.4. Le cancer colorectal	64
II.1.4.1. Physiopathologie et implication du microbiote	64
II.1.4.2. Traitement.....	66
II.1.4.3. Les probiotiques comme traitement adjuvant au cancer colorectal ?.....	66
II.2. Autres pathologies présentant un intérêt pour un traitement probiotique	68
II.2.1. Anxiété et dépression	68
II.2.2. Allergies	69
II.2.3. Eczéma atopique (dermatite atopique)	70
II.2.4. Parodontite.....	70
II.2.5. Microbiote vaginal, candidose vulvo-vaginale et vaginose	71
II.2.6. Maladies cardiovasculaires.....	72
II.2.7. Diabète de type II	72
Conclusion	73

Références bibliographiques	74
Annexes	83
Serment De Galien.....	84

Table des illustrations

<i>Figure 1 : Arbre phylogénétique résumant les différentes espèces de bactéries présentes dans le microbiote intestinal [5]</i>	18
<i>Figure 2 : Composition et concentration en UFC/mL du microbiote [6]</i>	19
<i>Figure 3 : Répartition des substrats endogènes et exogènes au niveau colique [17]</i>	22
<i>Figure 4 : Métabolisme des glucides [17]</i>	24
<i>Figure 5 : Métabolisme des protéines [15]</i>	25
<i>Figure 6 : Schéma résumant l'action des postbiotiques [28]</i>	31
<i>Figure 7 : Lactobacillus plantarum [37]</i>	38
<i>Figure 8 : Bifidobacterium infantis [38]</i>	39
<i>Figure 9 : Enterococcus faecalis [39]</i>	40
<i>Figure 10 : Saccharomyces boulardii [40]</i>	41
<i>Figure 11 : Digestion du lactose avec et sans lactase [42]</i>	42
<i>Figure 12 : Pseudomembranes observées à la coloscopie [68]</i>	52
<i>Figure 13 : Illustration de lésions inflammatoires dans les MICI [87]</i>	58
<i>Figure 14 : Schéma expliquant les mécanismes de la dysbiose conduisant au cancer colorectal [105]</i>	65

Table des tableaux

<i>Tableau 1 : Tableau illustrant les antibiotiques les plus souvent associés à une DAA chez l'enfant.....</i>	<i>50</i>
--	-----------

Introduction

Depuis le début des années 2010, le marché des probiotiques est en pleine expansion. Il représenterait environ 222 millions d'euros en 2019 (44 millions pour les médicaments probiotiques possédant une AMM, 188 millions pour les compléments alimentaires) et semble croître de façon constante. Ce succès apparaît en partie dû à l'accroissement de l'utilisation des médecines « alternatives » par la population. [1]

Le but principal de cette thèse est de faire un rappel des connaissances scientifiques et réglementaires concernant les probiotiques, ainsi que de présenter les thérapies à l'étude pouvant inclure l'utilisation d'un traitement probiotique.

Dans une première partie nous détaillerons différentes définitions et explications concernant le tube digestif, le microbiote intestinal, son fonctionnement ainsi que les différentes fonctions qu'il remplit.

Par la suite, il sera fait une présentation des probiotiques, leur méthode de fonctionnement, les critères de sélection, les différentes espèces probiotiques ainsi que l'aspect réglementaire de ces produits.

Puis dans une deuxième partie, il sera défini quelles pathologies sont concernées par un traitement par probiotique, et notamment celles affectant la sphère gastro-intestinale qui est la principale concernée aujourd'hui par ces traitements à base de probiotique.

On continuera en exposant les différentes stratégies thérapeutiques qui peuvent voir l'inclusion d'un probiotique, ainsi que certaines applications potentielles des probiotiques qui nécessitent encore un travail de recherche.

I. Probiotiques : définition et mise en contexte

I.1. Le microbiote

Avant de parler de probiotiques il convient de définir ce qu'est le microbiote (dénommé plus communément « flore »). L'INSERM le définit comme étant :

« L'ensemble des micro-organismes – bactéries, virus, parasites, champignons non pathogènes, dits commensaux vivant dans un milieu spécifique »[2]

Le milieu qui est aujourd'hui le plus étudié est le tractus gastro-intestinal bien qu'à l'échelle de l'être humain il existe aussi le microbiote cutané ou vaginal.

Il s'agit, pour ce qui est du microbiote intestinal, de l'ensemble des organismes vivants colonisant les muqueuses intestinales, et ce, tout au long de la vie de l'hôte. L'importance de ce microbiote est capitale. En effet, celui-ci peut représenter jusqu'à 10^{14} bactéries, c'est-à-dire 2 à 10 fois plus que le nombre de cellules qui constituent le corps humain.

La composition du microbiote est variable en fonction de l'âge de l'hôte : un nouveau-né n'héberge pas les mêmes micro-organismes qu'un enfant ou une personne âgée de même qu'il existe une variation inter individus en fonction de différents facteurs qui seront présentés par la suite.

I.2. Composition du microbiote

La composition du microbiote est compliquée à définir. En effet une grande partie des bactéries constituant le microbiote sont des bactéries anaérobies strictes voire sensibles à l'oxygène. Il est donc peu pertinent de réaliser une simple mise en culture d'un échantillon issu d'un prélèvement pour ensuite compter les espèces présentes. Cette technique fut utilisée par le passé mais ne permettait de mettre en évidence qu'environ 30% des différentes bactéries présentes.

Il aura fallu l'avènement de techniques avancées de génomique pour pouvoir établir quelles bactéries étaient présentes. La technique de référence actuelle est l'amplification par réaction en chaîne par polymérase (PCR) du gène codant pour l'ARNr 16S qui est une séquence extrêmement conservée d'une espèce à l'autre [3]. Cette technique reste cependant contestée par d'autres méthodes de culture avec la simulation de milieux de culture approchant de plus en plus les conditions *in vivo* [4].

L'utilisation de ces techniques montre donc qu'un adulte sain héberge environ un millier d'espèces différentes. Plus de 99% du matériel génétique identifié par PCR est d'origine

bactérienne et environ un tiers des espèces identifiées sont communes d'un individu à l'autre [5].

Les deux *phyla* bactériens les plus représentés sont les *Firmicutes* et les *Bacteroides* (environ 90% à eux deux); viennent ensuite les *Actinobacteria*, les *Proteobacteria*, les *Verrucomicrobia*, les *Fusobacteria*, les *Cyanobacteria* et les *Spyrochaetes*. [5] (Voir Figure 1)

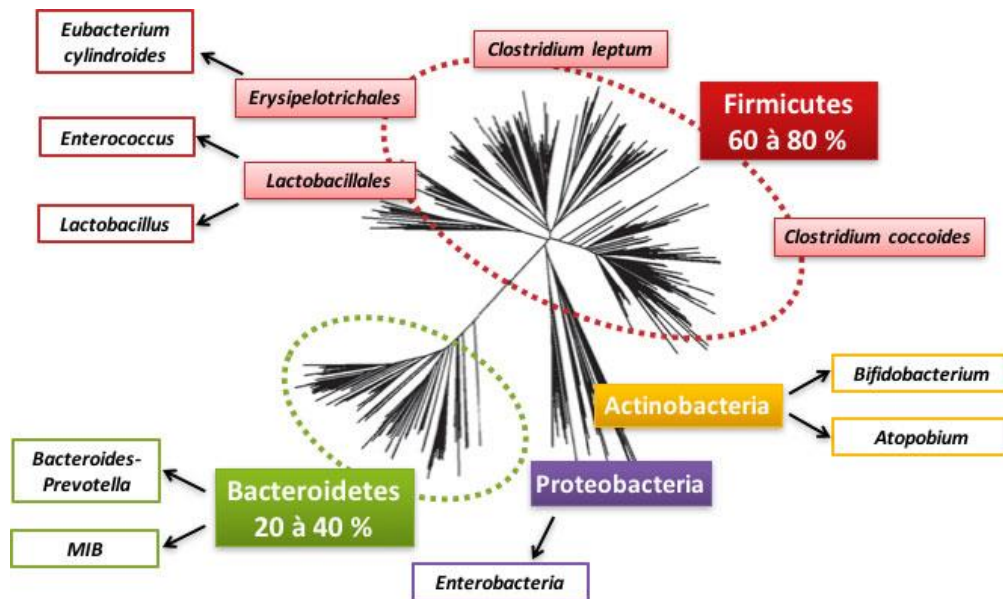


Figure 1 : Arbre phylogénétique résumant les différentes espèces de bactéries présentes dans le microbiote intestinal [5]

De plus, la composition du microbiote n'est pas constante du début à la fin du tractus gastro-intestinal, elle est variable dans deux dimensions : du début à la fin du tube digestif mais aussi dans le sens transversal, c'est-à-dire de la lumière intestinale vers les cellules épithéliales.

Le nombre de bactéries est croissante au fur et à mesure de la progression dans le tube digestif (voir figure 2 [6]) :

- peu nombreuses dans l'estomac (en raison de l'acidité du milieu)
- augmentation au niveau du jéjunum (augmentation modérée en raison du fait du peristaltisme intestinal rapide de cette partie du tube digestif, les bactéries n'ont pas le temps de s'y développer)
- nombreuses à l'extrémité terminale de l'intestin grêle
- très nombreuses au niveau du colon

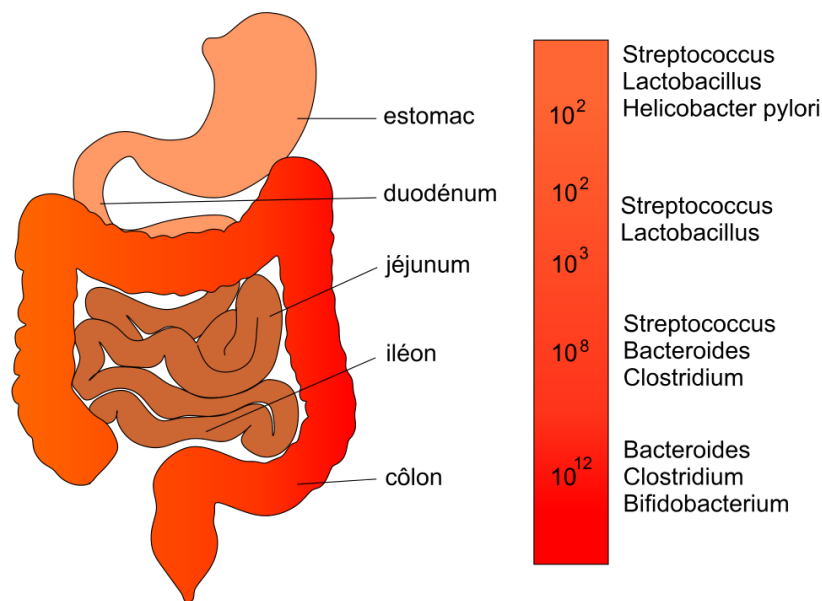


Figure 2 : Composition et concentration en UFC/mL du microbiote [6]

Pour ce qui est de l'aspect transversal de la répartition des bactéries, certaines de celles-ci peuvent être localisées au niveau de la structure de la muqueuse intestinale elle-même ou bien assemblées sous forme de biofilms ou bien alors dans la lumière intestinale liées ou non à des résidus issus de la digestion.

I.2.1. Développement et évolution du microbiote

I.2.1.1. Le nouveau-né

De récentes études ont montré que la théorie selon laquelle le nouveau-né n'est exposé qu'à la naissance aux différentes bactéries susceptibles de coloniser son tube digestif n'est plus entièrement acceptée par la communauté scientifique. Il est aujourd'hui avéré qu'il existe des bactéries commensales du liquide amniotique, du placenta mais aussi du cordon ombilical. [7] [8]

Ainsi il existe une possibilité de colonisation *in utero* mais l'implantation du microbiote intestinal est majoritairement influencée par d'autres facteurs :

- La méthode d'accouchement : une césarienne expose à peu de germes alors qu'un passage par les voies naturelles expose au microbiote vaginal de la mère notamment des bactéries de la famille des *Lactobacillus* ou *Prevotella*. Les enfants non exposés au microbiote maternel rencontrent donc différentes bactéries ; il a été constaté que ces enfants développent de manière générale un microbiote moins varié à l'âge adulte avec notamment une présence plus importante du genre *Clostridium*.

- L'âge gestationnel : les enfants nés avant terme (avant 39 semaines d'aménorrhée), présentent un système digestif immature, défavorable à la colonisation. Ils font un long séjour à l'hôpital et doivent aussi parfois être nourris de façon parentérale ou mis sous respiration artificielle. Ils présentent donc un plus faible taux de bactéries anaérobies commensales de la famille des *Bifidobacterium* ou *Bacteroides* et une colonisation plus importantes par les bactéries opportunistes comme celles de la famille des *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, ou *Clostridium*. [9]

- L'alimentation du nourrisson : il y a une différence marquée entre les nourrissons recevant un allaitement maternel et ceux qui ont une alimentation *via* des laits infantiles en poudre. L'allaitement procure, de par l'ingestion de différents agents anti et pro-microbiens, un système immunitaire beaucoup plus développé et tolérant aux différentes bactéries non pathogènes. L'introduction progressive d'autres types de nourritures va aussi entraîner une modification des populations bactériennes présentes, par exemple l'augmentation de l'apport protéique et la diminution de l'apport en saccharose (associé avec la transition lait vers alimentation diversifiée) conduit respectivement à une augmentation des bactéries de la famille des *Lachnospiraceae* et une diminution des *Bifidobacteriaceae*. [10]

- L'IMC de la mère ainsi que la prise de poids pendant la grossesse est apparue comme étant un facteur corrélant avec une modification du microbiote. Il a été observé que les *Bacteroides* et les *Staphylococcus* sont plus nombreux dans les selles des enfants durant les 6 premiers mois lorsque la mère se trouve en surpoids. Cependant les données ne sont pas suffisantes pour exprimer une quelconque relation de cause à effet. [11]

- L'environnement : deux facteurs environnementaux sont surtout mis en évidence par les études. Premièrement, la famille joue un rôle important sur la composition du microbiote et notamment la présence ou non de frères et sœurs ou bien d'animaux de compagnie. La présence d'un membre de fratrie plus âgé est clairement corrélée à une augmentation de la diversité du microbiote chez le nouveau né. [12] Le deuxième facteur environnemental est le facteur géographique : en effet le microbiote est lié aux habitudes alimentaires et au style de vie inhérent à chaque région du monde. Ainsi il a été démontré qu'un enfant né dans une famille de classe moyenne américaine possédait des bactéries différentes d'un enfant né dans une zone urbaine dense au Bangladesh. [13]

- La génétique de l'hôte : il a été démontré que deux jumeaux vrais possédaient un microbiote bien plus similaire comparé à d'autres membres de leur fratrie au même âge (avec des conditions environnementales donc sensiblement similaires) [14]. Il est cependant difficile à l'heure actuelle de distinguer la différence entre l'influence due à la génétique d'un hôte et celle de son environnement.

L'ensemble de ces facteurs conduit à l'élaboration d'un microbiote qui restera sensiblement similaire de l'âge de 2 ans jusqu'à l'âge adulte. Il pourra subir des altérations suite à une infection et à la prise d'antibiotiques par exemple.

I.2.1.2. La personne âgée

Au-delà de 65-70 ans, le microbiote subit à nouveau des modifications : on dénote une augmentation de la diversité des espèces retrouvées mais cela est associé à une diminution du genre des *Bacteroides* et des *Bifidobacterium* avec une augmentation de toutes les bactéries anaérobies surtout chez les patients âgés avec des antibiothérapies fréquentes. [15]

De manière générale on peut résumer cela par une augmentation du nombre d'espèces de bactéries « nocives » et une diminution du nombre de bactéries ayant un rôle « positif » sur le microbiote.

Ces modifications sont expliquées par plusieurs facteurs. La malnutrition est le premier impliqué : réduction de l'odorat et du sens du goût, difficultés à mâcher et/ou avaler en raison de l'érosion du tissu dentaire et de la perte musculaire, baisse de l'acidité au niveau de l'estomac sont autant de raisons qui peuvent expliquer le mauvais équilibre alimentaire des personnes âgées.

Un autre facteur impliqué est la diminution de la motilité intestinale qui impacte aussi sévèrement le développement de certaines souches de bactéries. Une autre piste à explorer est une modification de la composition du mucus chez les personnes âgées qui pourrait modifier l'adhésion des bactéries entre elles. [16]

I.2.2. Les fonctions du microbiote intestinal :

Le microbiote intestinal prend différents rôles au sein de l'organisme :

- Au niveau métabolique : il participe à l'absorption de certains nutriments, favorise le processus de digestion et synthétise certaines vitamines
- Un rôle mécanique qui permet l'étanchéité de la muqueuse intestinale
- Un rôle immunitaire qui empêche la prolifération de certains micro-organismes potentiellement pathogènes

I.2.2.1. La fonction métabolique

Le microbiote participe à une très grande variété de réactions de métabolisation qui sont le résultat de la présence de certains substrats non digérés précédemment. En effet la partie haute du tube digestif n'a pas la capacité intrinsèque de pouvoir digérer l'intégralité des nutriments qui lui sont présentés. Ceux qui restent vont être transformés par le microbiote *via* des réactions de fermentation ou de dégradation et ce sont alors ces nutriments transformés qui vont pouvoir être absorbés par l'organisme et exercer un effet bénéfique.

Il est aussi à noter que les nutriments obtenus ne seront pas uniquement bénéfiques pour l'hôte mais vont aussi permettre la survie et la prolifération des bactéries constituant le microbiote lui-même.

Les substrats mis à la disposition du microbiote sont de deux natures : exogènes (apportés par l'alimentation de l'hôte) et endogènes (apportés par l'hôte lui-même). La figure 3 résume ces différents substrats ainsi que leurs proportions au niveau colique.

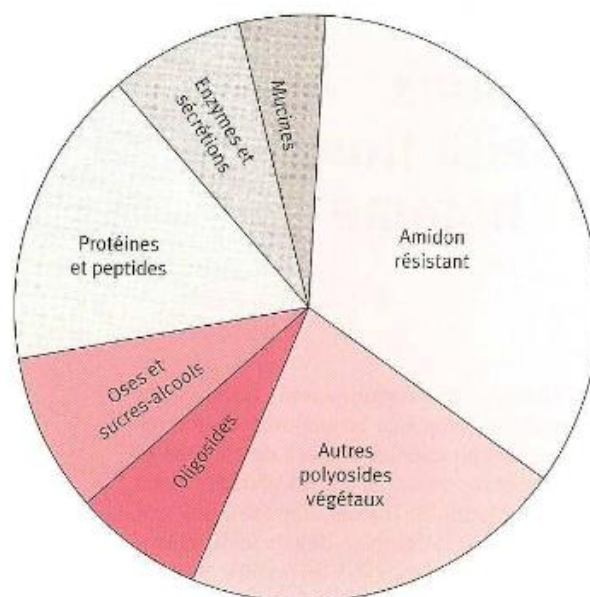


Figure 3 : Répartition des substrats endogènes et exogènes au niveau colique [17]

Les substrats exogènes sont principalement des glucides provenant de végétaux (céréales, fruits, etc...). On y retrouve notamment une partie de l'amidon, des polysides constituant la paroi externe des végétaux (cellulose, pectines), certains sucre-alcools, des oligosides et des sucres de réserve.

Les substrats endogènes proviennent de différentes sources : des sécrétions exocrines pancréatiques (qui du fait de leur nature protéique fournissent une importante réserve d'azote pour le microbiote), de cellules épithéliales desquamées, des sécrétions biliaires ainsi que des mucines qui sont sécrétées par la paroi du tube digestif.

Dans le chapitre suivant, il sera expliqué plus en détail le devenir de ces différents substrats ainsi que l'intérêt qu'ils présentent.

I.2.2.1.1. Le métabolisme des glucides

Le métabolisme glucidique sera résumé par deux types de réactions :

- Des hydrolyses (qui servent à découper les sucres complexes en sucres plus simples) réalisées grâce à des hydrolases que l'hôte ne possède pas. Ces hydrolases sont notamment produites par les *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia* ainsi que par quelques espèces des genres *Enterococcus*, *Clostridium* et *Eubacterium*.
- La fermentation qui permet de transformer les sucres simples issus ou non des réactions d'hydrolyse précédentes en unités d'énergie et en gaz. Elle peut être réalisée par une grande partie des bactéries dominantes au niveau du colon. Les produits finaux de cette fermentation sont les acides gras à chaîne courte (voir figure 4).

Une des conséquences de ce métabolisme des glucides est la production de gaz et notamment de H₂. Ce gaz sera réutilisé *in situ* par les bactéries hydrogénotrophes et aboutira 3 réactions : la méthanogenèse, la sulfato-réduction et l'acétogenèse.

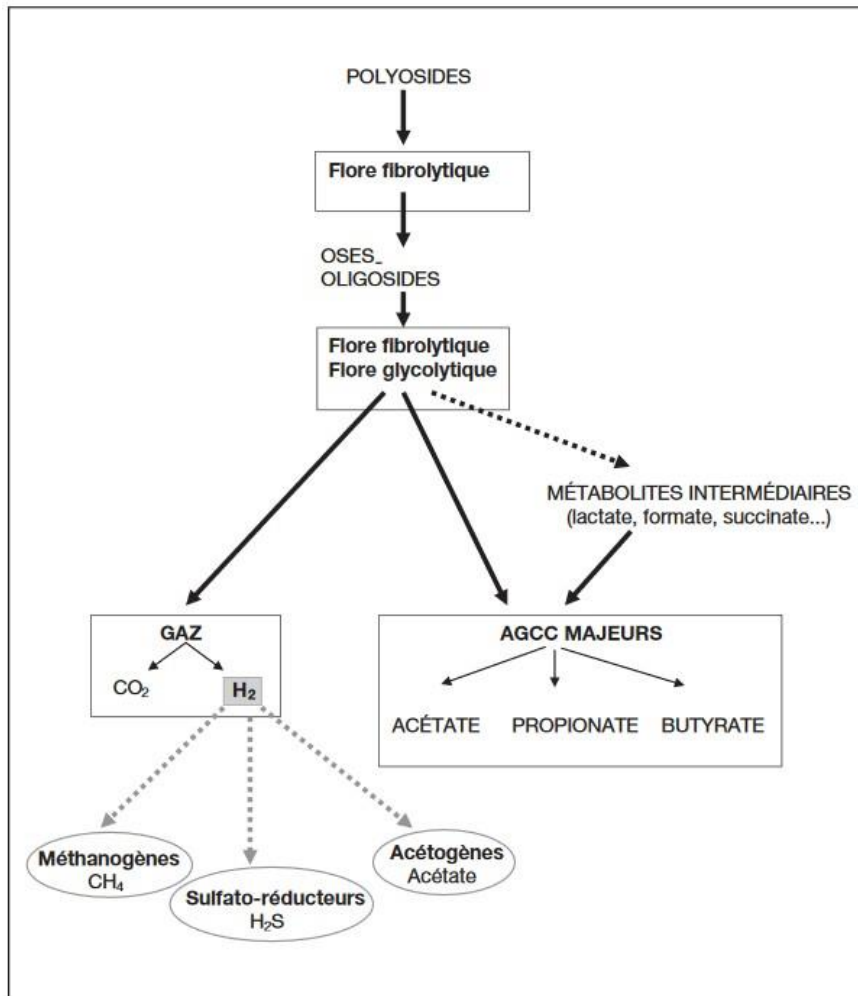


Figure 4 : Métabolisme des glucides [17]

I.2.2.1.2. Métabolisme des lipides et des stérols

Les acides gras parvenant dans le côlon subissent de multiples modifications (hydrolyse, oxydation, réduction, hydroxylation...) à la suite de l'action des bactéries du microbiote intestinal. Ces lipides proviennent de l'alimentation mais aussi de la bile qui amène le cholestérol.

Il a aussi été montré que chez la plupart des individus, plus de 70% du cholestérol était métabolisé par le microbiote et que ce pourcentage est directement influencé par la présence de bactéries coprostanoligènes. Les individus métaboliseurs efficaces et non efficaces présentant une différence d'un facteur 100 de nombre de ces bactéries présentes [18]. Ces bactéries produisent une forme réduite du cholestérol, le coprostanol, qui est inabsorbable par les intestins.

Ainsi ce microbiote en particulier peut réduire la quantité de cholestérol chez l'hôte et limiter l'incidence de pathologies cardiovasculaires.

D'autres stérols jouent aussi un rôle de substrats pour le microbiote, on peut citer notamment les acides biliaires, dont une faible proportion échappe au cycle entéro-hépatique et arrive jusqu'au colon pour être métabolisée.

Il est aussi important de citer les hormones stéroïdiennes qui peuvent être sécrétées au niveau biliaire, elles seront alors métabolisées par le microbiote intestinal pour être ensuite intégrées au cycle entéro-hépatique.

I.2.2.1.3. Métabolisme des protéines

Le métabolisme des protéines implique différentes réactions : protéolyse, désamination et transamination principalement (voir figure 5).

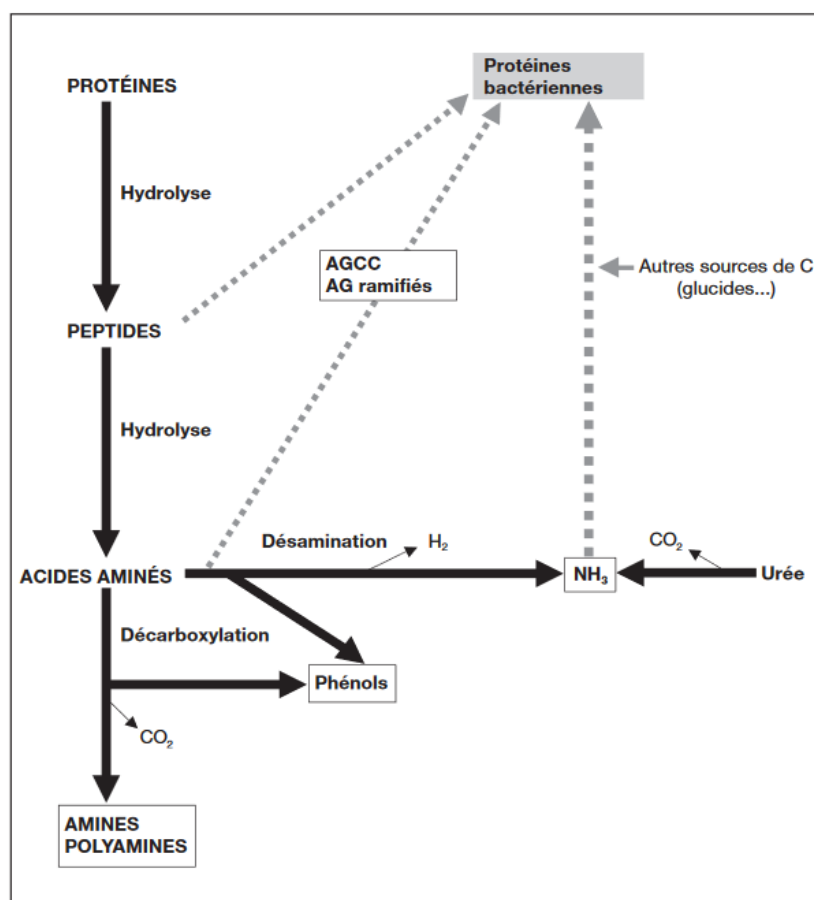


Figure 5 : Métabolisme des protéines [15]

Cependant nombre de ces métabolites ont une activité toxique pour l'hôte (phénols, indoles, ammoniac, amines). Ils vont être réutilisés par la suite par le microbiote dans d'autres réactions comme la fermentation des glucides. Un grand nombre d'espèces bactériennes coliques possèdent une activité protéolytique.

I.2.2.2. La fonction mécanique et immunitaire

La fonction mécanique du microbiote se rapproche de sa fonction immunitaire.

Pour ce qui est de l'aspect mécanique, la présence des bactéries commensales fait que celles-ci occupent la place de bactéries potentiellement pathogènes, empêchant ainsi ces dernières de s'implanter de façon durable. Le microbiote joue littéralement le rôle de film protecteur entre ce qui va passer *via* la lumière intestinale et la muqueuse de l'intestin.

L'autre rôle du microbiote est sa contribution à l'imperméabilité de la « barrière intestinale ». L'étanchéité de la muqueuse est assurée par les jonctions serrées situées entre les cellules apicales de celle-ci. Ces jonctions sont des complexes protéiques relativement sensibles aux agressions. Lorsqu'elles se rompent, différents facteurs pathogènes (micro-organismes, toxines, allergènes) peuvent alors affecter l'hôte, occasionnant par la même une réaction inflammatoire qui va auto-entretenir cette fragilité de la muqueuse.

Le microbiote va permettre d'assurer le renouvellement et la protection de ces jonctions *via* la synthèse d'acides gras à chaîne courte qui va alimenter les cellules de la muqueuse intestinale et donc augmenter l'intégrité de cette dernière. La présence du microbiote va aussi permettre la production d'immunoglobulines A (IgA) qui seront présentes en permanence au niveau de la muqueuse et qui pourront ainsi être mobilisées rapidement en cas d'agression extérieure.

De plus, les bactéries du microbiote du tube digestif vont occuper les sites d'adhésion, utiliser les nutriments nécessaires à la croissance des pathogènes, neutraliser leurs actions toxiques voire produire des substances antimicrobiennes, les défensines.

Lorsque l'équilibre du microbiote est altéré, cela amène à une situation de « dysbiose » avec des conséquences potentiellement néfastes pour l'hôte. Une dysbiose peut être caractérisée de différentes manières : diminution du nombre de bactéries ; altération dans le rapport bactéries inoffensives / pathogènes, etc...

Les facteurs pouvant induire une dysbiose sont multiples : infections (bactériennes, virales ou parasitaires), changement brutal d'alimentation ou d'environnement, prise d'antibiotiques, d'anti-inflammatoires ou d'autres médicaments pouvant influencer sur le processus digestif (IPP, absorbants, ...)

Une fois le microbiote atteint, tout un ensemble de pathologies peut alors se déclarer. Il est possible de corriger cette altération en faisant un apport de bactéries jouant un rôle positif, ce sont les probiotiques.

I.3. Les probiotiques

L'OMS en association avec la Food and Agriculture Organisation (FAO) a défini en 2001 les probiotiques comme étant des :

« micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, produisent un effet bénéfique pour la santé de l'hôte » [19]

Probiotique peut se traduire littéralement par « pour la vie » (pro = pour ; biota = la vie).

I.3.1. Historique des probiotiques et évolution de la définition

L'historique de la découverte des probiotiques remonte au début du XX^{ème} siècle où un chercheur de l'Institut Pasteur, Elie Metchnikoff (sujet de l'Empire Russe naturalisé français), cherche à améliorer la santé et prolonger la vie de l'individu.

Il pense le faire à l'aide de bactéries retrouvées dans le yaourt suite à une observation montrant que les populations bulgares qui consommaient ces produits avaient tendance à vivre plus longtemps et en meilleure santé. [20]

A la même période, Henri Tissier, un pédiatre, découvre que les selles d'enfants ayant la diarrhée possèdent moins de bactéries en forme de Y (bifides) et émet l'hypothèse qu'une complémentation avec ces bactéries permettraient de réguler l'état de ces enfants.

Ces découvertes et théories furent éclipsées par la découverte et la mise au point des antibiotiques et restèrent dans l'ombre avant d'être remises en lumière dans les années 60 alors que les recherches concernant ce sujet recommencent à se faire plus nombreuses.

Le mot « probiotique » est évoqué pour la première fois par deux chercheurs (Lilly et Stillwell) en 1965 qui publient un article dans la revue Science pour qualifier des facteurs promouvant la croissance des micro-organismes. [21]

A partir de là, différentes définitions ont été proposées : Fuller en 1989 les définit comme étant un « complément alimentaire microbien vivant qui affecte de façon bénéfique l'animal hôte en améliorant son équilibre intestinal » [22]. Il y propose au passage des définitions concernant les prébiotiques ainsi que les synbiotiques dont les définitions seront abordées plus tard dans cette thèse.

En 1994, Huis in't Veld, un chercheur néerlandais, les définit comme étant « une mono- ou polyculture viable de micro-organismes qui, appliqués sur les animaux ou l'homme bénéficie à l'hôte en améliorant les propriétés de la flore indigène » [23]. Cette notion de microorganismes vivants est retrouvée à chaque fois.

En 1998, une autre notion concernant les probiotiques est abordée. Guarner et Schaafsma, proposent la définition suivante : « microorganismes qui, lorsqu'ils sont consommés en quantité adéquate, confère un effet de santé sur l'hôte » [24].

Ce sont les premiers à pointer du doigt la nécessité d'apporter une dose appropriée de probiotiques afin de pouvoir observer les effets bénéfiques sur la santé de l'hôte.

C'est donc en se basant sur ces deux notions que l'OMS est parvenue à proposer la définition qui fait désormais consensus pour les probiotiques.[25]

L'intérêt scientifique est croissant dans ce domaine. Par exemple, il est facile de constater une augmentation du nombre de publication en rapport avec les probiotiques : 5 fois plus de référencement sur PubMed en 2022 par rapport à l'année 2012.

I.3.2. Règlementation

Au sein de l'Union Européenne, les probiotiques sont divisés en deux catégories en fonction de leur condition d'application : médicament ou alimentaire.

La plupart des probiotiques commercialisés rentrent dans la deuxième catégorie où l'on peut retrouver les compléments alimentaires sous forme galénique ou bien par exemple sous forme d'aliments « fonctionnels » (par exemple un yaourt enrichi avec une souche de *Lactobacillus*).

I.3.2.1. Les médicaments probiotiques

Le Code de Santé Public (CSP) définit le médicament comme suivant :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve. [...] »

Seuls certains produits probiotiques ont fait l'objet en France d'une demande d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en produisant des preuves de leur efficacité et de leur qualité à travers les différentes phases d'essais réglementaires.

Ces produits sont donc alors considérés comme des médicaments. On peut citer par exemple les spécialités Ultra-Levure®, Bacilor® ou bien Trophigil®.

I.3.2.2. Aliments probiotiques

Une grande variété d'aliments contient naturellement des souches probiotiques : yaourts, kéfir, kimchi sont des exemples parmi d'autres. On retrouve au final surtout des produits issus du processus de fermentation. Ces derniers ont l'avantage de fournir un substrat aux souches probiotiques présentes et de fournir un milieu de conservation optimal (par exemple les produits laitiers sont de manière générale conservés au frais).

Le processus de fermentation en termes de conservation présente l'avantage de produire un milieu acide qui empêche le développement de microorganismes potentiellement pathogènes.

Ainsi on retrouve dans le commerce nombre de yaourts enrichis en probiotiques qui eurent possédé des allégations de santé positives pour le consommateur.

Il sera aussi retrouvé dans la catégorie des aliments probiotiques, les fameux compléments alimentaires qui représentent une part importante des probiotiques vendus en pharmacie.

I.3.2.2.1. Compléments alimentaires

Les compléments alimentaires sont définis comme « des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique ». Ces produits sont destinés à être pris par voie orale et sont conditionnés en doses sous forme de comprimés, gélules, pastilles, ampoules. [26]

I.3.2.2.2. Allégations de santé

En ce qui concerne les allégations de santé pour un aliment, l'autorité compétente en la matière est au niveau européen l'EFSA (European Food Safety Authority) et l'ANSES au niveau français.

Ces allégations sont de 3 types différentes :

- Les allégations de santé « fonctionnelles » qui font état d'un lien de cause à effet entre un nutriment et une amélioration d'une fonction organique (cela inclut aussi une amélioration de l'état psychologique et/ou comportemental) ou bien avec une influence sur le poids du consommateur
- Les allégations de « réduction de risque » qui mettent en valeur la diminution du facteur de risque du développement d'une pathologie en particulier

- Les allégations faisant référence à la croissance de l'enfant (par exemple « La vitamine D est nécessaire à la croissance normale et au développement osseux chez l'enfant »)

Il existe une liste positive d'allégations pouvant être utilisées par les industriels voulant faire la promotion des bienfaits de leurs produits disponible sur le site de l'EFSA. [27]

I.3.3. Dénomination

La dénomination des probiotiques se fait selon une nomenclature précise :

- *Genre*
- *Espèce*
- *Désignation de la souche*

Par exemple : *Lactococcus lactis* LA 103 ou *Saccharomyces boulardii*.

La désignation de la souche est importante car des bactéries d'une même espèce peuvent posséder des propriétés différentes. C'est donc bien cette caractérisation de la souche qui permet d'indiquer quelles sont ses propriétés.

Une très grande majorité des probiotiques sont issus des genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*.

I.3.4. Posologie

Le dosage des probiotiques par unités de prises (sachets, gélules, etc...), est souvent exprimé en UFC : les Unités Formant Colonies, c'est-à-dire le nombre d'unités retrouvées encore vivantes pouvant se multiplier et former une colonie sur de l'agar. On retrouve aussi des concentrations exprimées en milliards d'unités.

Contrairement à la plupart des médicaments, il n'existe pas de posologie applicable pour tous les probiotiques. Ainsi chaque produit commercialisé possède la sienne selon les effets qui ont pu être observés chez l'être humain.

I.3.5. Autres définitions

Lorsque le terme « probiotique » a été évoqué pour la première fois par Lilly et Stillwell [21], il était associé à un autre terme : les « prébiotiques ». Il s'agit « *d'ingrédients alimentaires résistants à la digestion qui induisent des changements spécifiques dans la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal produisant ainsi un effet bénéfique sur la santé de l'hôte* ». Ils jouent le rôle de substrats nécessaires au développement d'une partie du microbiote.

Ces composés sont d'origines multiples mais il est surtout retrouvé des polysides d'origine végétale : les fructanes (inuline, fructo-oligosaccharides), qui sont des polymères de fructose, sont les plus représentés.

Une autre définition est celle de « synbiotique » : il s'agit de produit qui combine à la fois un prébiotique et un probiotique.

Plus récemment, ont été défini ce que sont les « postbiotiques ».

Ils comprennent les métabolites ou les composants de la membrane cellulaire libérés par les probiotiques dont le but est l'amélioration de la santé de l'hôte lors d'une utilisation concomitante avec des probiotiques.[28]

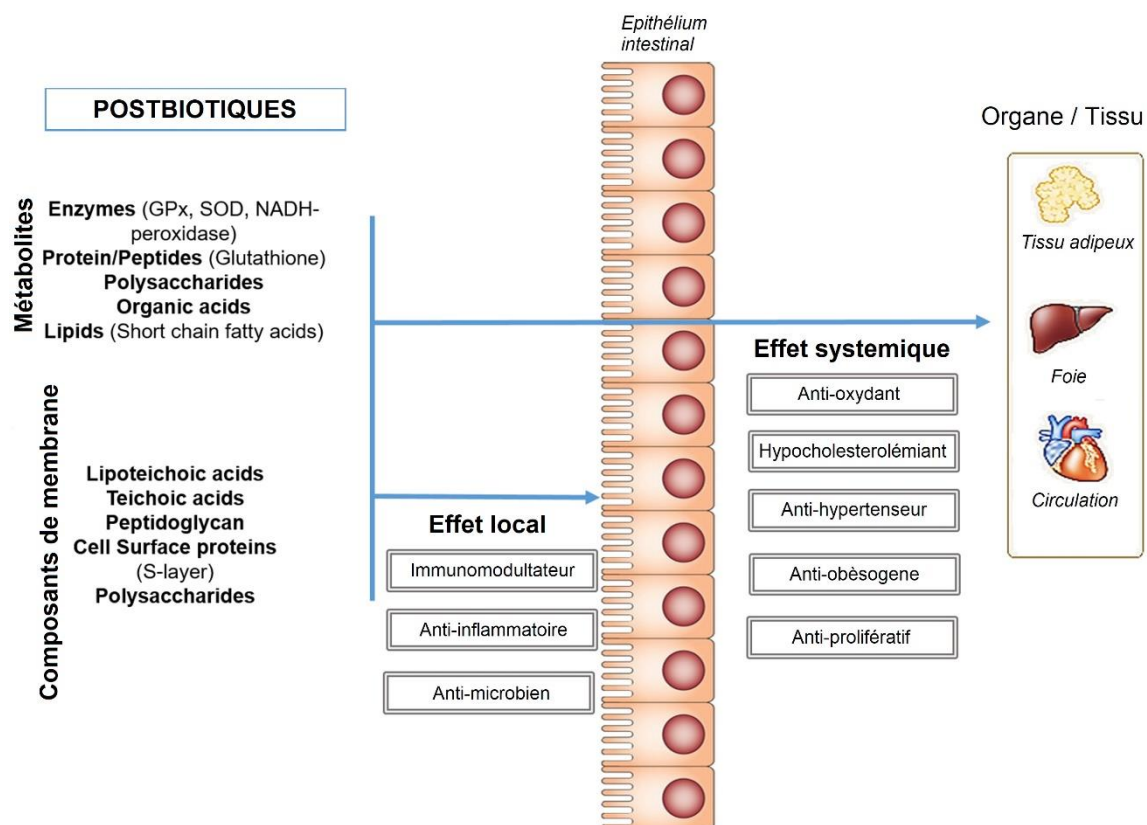


Figure 6 : Schéma résumant l'action des postbiotiques [28]

I.3.6. Critères de sélection

Qu'est ce qui fait d'un probiotique un bon probiotique ? Pour répondre à cela un probiotique doit respecter la définition de l'OMS, c'est-à-dire arriver en quantité suffisante et exercer un effet bénéfique. Il s'en dégage alors plusieurs critères de sélection :

I.3.6.1. Survie des bactéries dans le tractus

L'efficacité des probiotiques découle directement de la quantité de microorganismes ingérés qui atteint le site d'action. Ils doivent être vivants lors de la prise et le rester jusqu'à leur destination.

La capacité de survie change beaucoup d'une souche à l'autre selon leur résistance naturelle, mais aussi en fonction de la dose prise, des facteurs liés à l'hôte et de la forme galénique employée.

Certains probiotiques sont détruits dès leur passage dans l'estomac alors que d'autres ont une haute capacité de survie jusque dans les selles. Au niveau de l'estomac, la survie des probiotiques dépend de leur capacité à tolérer le pH faible du milieu. Par conséquent, tout microorganisme probiotique administré *per os* 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 [29].

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.

Enfin, les souches probiotiques doivent aussi être sélectionnées en fonction de leur capacité à tolérer les autres enzymes digestives libérées dans le milieu intestinal.

I.3.6.2. Adhésion des bactéries dans le tractus

Plus un probiotique restera en contact longtemps avec le milieu intestinal, plus il aura d'effet. Il est donc important que celui-ci résiste au mieux au péristaltisme intestinal, et pour cela, sa capacité d'adhésion (soit aux cellules intestinales soit au mucus) doit être élevée. Cette capacité de fixation est une condition obligatoire à la colonisation et à la croissance.

Ce processus d'adhésion dépend surtout de la membrane de la souche probiotique et donc de la composition de celle-ci. L'adhésion de microorganismes à une cellule épithéliale est fonction de l'hydrophobie de sa membrane et de sa capacité d'auto-agglutination.

L'adhésion est très variable d'une souche à l'autre et il est compliqué de l'évaluer *in vitro*. On peut l'évaluer soit *via* des tests qui mesurent ces deux propriétés soit en mesurant directement l'adhésion à des lignées cellulaires épithéliales intestinales comme Caco-2 ou HT-29. [30]

I.3.6.3. Innocuité

Tout probiotique doit ne représenter aucun risque pour l'hôte, c'est-à-dire qu'il ne présente ni toxicité ni potentielle pathogénicité. Ainsi tout effet indésirable doit être étudié sur une souche susceptible d'être utilisée : infectiosité, résistance aux antibiotiques, production de toxines, hémolyse sanguine, activité métaboliques nocives, ...).

Aujourd'hui, les souches utilisées en tant que probiotiques appartiennent toutes à la classification GRAS (*Generally Recognized As Safe*) et sont issues de bactéries trouvées de façon commensale dans l'intestin humain. Cependant de plus en plus de sources différentes sont à l'étude dans le cadre d'une utilisation pour l'homme. Par exemple, des bactéries retrouvées dans le lait de chameau (une souche de *Lactobacillus plantarum*) [31], ou bien dans le quinoa (une souche de *Lactobacillus lactis*) [32]

La résistance aux antibiotiques est très importante à évaluer. En effet une souche avec une importante résistance ne doit pas être utilisée afin qu'elle ne puisse pas transmettre cette résistance *via* des transposons à d'autres microorganismes qui eux seraient potentiellement pathogènes. La résistance est mesurée en recherchant *via* PCR des gènes de résistance antibiotique. [33]

De plus, certaines bactéries probiotiques ont la capacité d'hydrolyser les sels biliaires en produisant une enzyme, la cholyglycine hydrolase. Le fait de réduire ainsi la quantité de sels biliaires peut altérer la composition du milieu intestinal avec des effets potentiellement délétères, il faut donc s'assurer de ne pas utiliser de bactéries produisant cette enzyme en trop grande quantité. Cette enzyme n'exerce cependant pas totalement un effet négatif puisqu'elle assure tout de même la résistance de la souche probiotique face à l'action détergente des sels biliaires et donc sa survie.

Enfin les genres *Clostridium* et *Eubacterium* ont la capacité de déshydroxyler les sels biliaires produisant ainsi des sels biliaires secondaires qui peuvent nuire de manière importante à la muqueuse intestinale. Ces mêmes composés augmentent le risque de cancer du côlon ainsi que les calculs biliaires. Ces deux genres de bactéries sont donc exclus de l'utilisation en tant que probiotiques. [34]

I.3.6.4. Capacité à coloniser le milieu

Il est virtuellement impossible pour un microorganisme probiotique de coloniser entièrement le microbiote de l'hôte, c'est-à-dire de s'implanter de façon durable. [35]

Ils ne font que transiter sans pouvoir se multiplier localement. Cela s'explique par la présence d'une écrasante majorité de bactéries du microbiote autochtone. Selon la souche impliquée la rémanence sera de 2 jours à 3 semaines.

Ainsi les traitements à base de probiotiques nécessitent une prise régulière afin que les microorganismes ingérés puissent rentrer en compétition avec la flore locale.

I.3.6.5. Pouvoir antimicrobien (ou autre effet bénéfique pour la santé de l'hôte)

L'un des effets positifs des probiotiques pour l'hôte consiste en la capacité de ceux-ci à pouvoir combattre les bactéries potentiellement pathogènes du milieu dans lequel elles vont se trouver. Différentes voies sont possibles pour exercer cette action :

- Compétition pour les différents nutriments présents dans le milieu qui peut conduire à un appauvrissement de celui-ci et un déclin des potentiels pathogènes
- Production de facteurs antimicrobiens
- Modulation de la réponse immunitaire de la membrane intestinale
- Augmentation de l'effet barrière

Cela-dit, il est difficile d'extrapoler le résultat des expériences menées *in vitro* sur la capacité des souches testées pour être probiotiques à éliminer les pathogènes.

Cependant d'autres propriétés des probiotiques peuvent être recherchées comme les propriétés hypocholestérolémiantes ou bien les propriétés modulatrices du système immunitaire.

I.3.6.6. Facilité de production et conservation

La souche probiotique doit survivre à des facteurs de stress dus à la transformation de simple colonie à un probiotique viable, à la mise en forme galénique et prêt à l'emploi.

Parmi ces procédés de transformation on peut citer la fermentation, la lyophilisation, les variations de pH, température ainsi que la résistance au stress oxydatif et/ou osmotique. Il est aussi crucial que les souches probiotiques sélectionnées soient génétiquement stables dans le temps afin d'éviter le développement d'une éventuelle pathogénicité ou bien une perte de productivité.

Il est aussi possible qu'une souche puisse être altérée une fois mise en forme, pendant le temps de stockage et jusqu'à la mise à disposition au patient. Il faudra donc vérifier que la conservation du probiotique est optimale au cours du temps.

L'ensemble des différentes propriétés faisant un bon probiotique se retrouve résumé sur le schéma ci-dessous [30].

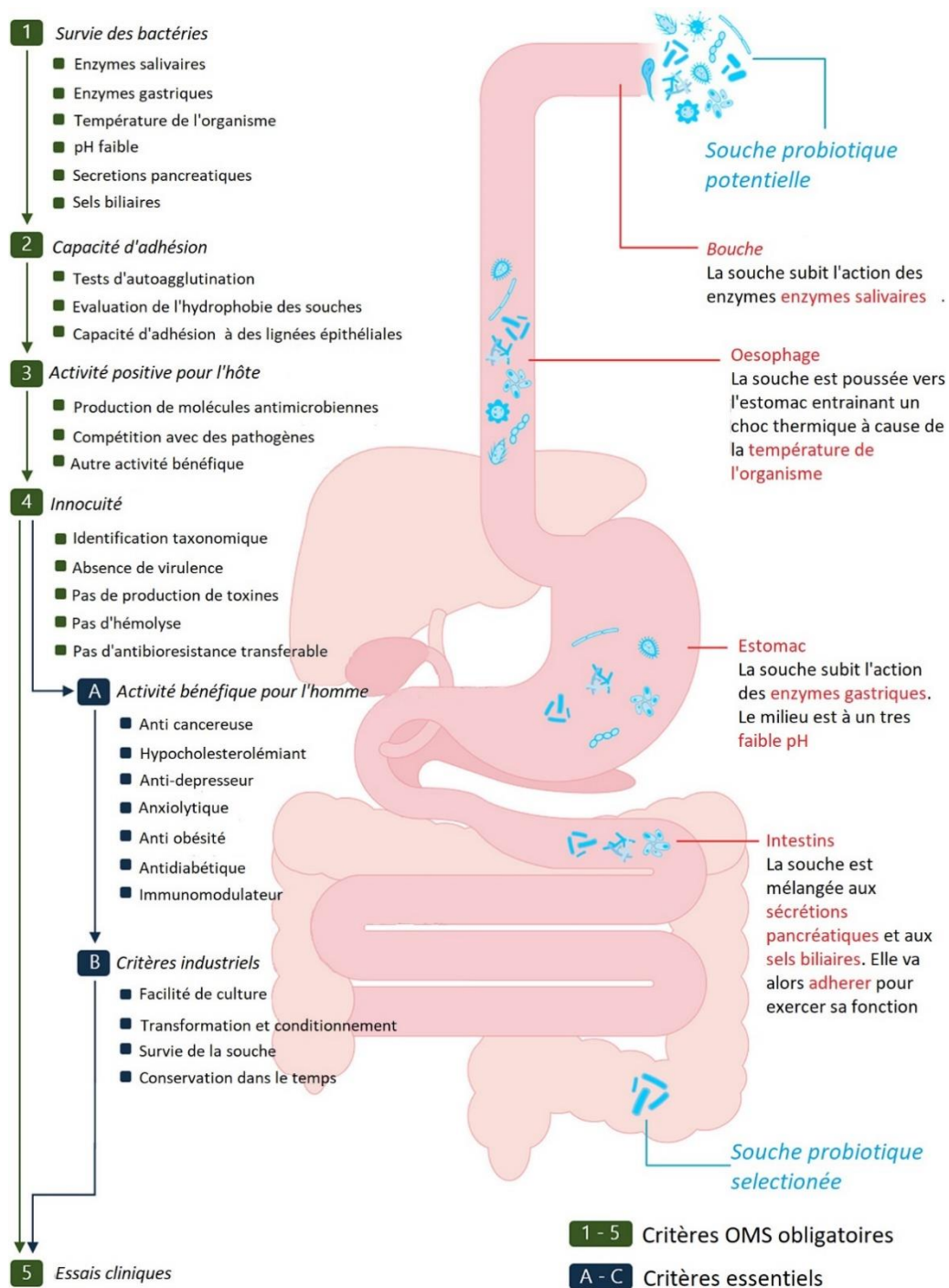


Figure 7 : Résumé des critères de sélection d'un probiotique [30]

I.4. Fabrication et galénique des probiotiques

La production à l'échelle industrielle des probiotiques se réalise en plusieurs étapes.

I.4.1. Sélection des souches et conservation

La première étape consiste à sélectionner la souche désirée en fonction de ses propriétés selon les critères exposés plus tôt.

La deuxième consiste à isoler la souche et à la conserver à -80°C dans des tubes pour garantir sa stabilité génétique au cours du temps afin d'éviter une altération des propriétés de la souche par croisement avec d'autres bactéries.

Lorsque le processus de production est démarré, les tubes sont décongelés et mis en culture. Tous les nutriments nécessaires doivent être présents dans le milieu, sachant que ceux-ci doivent être stérilisés afin de garantir l'inoculum le plus pur possible. A ce stade, les bactéries récupèrent leurs fonctions et recommencent à se reproduire.

I.4.2. Fermentation

Une fois que la pureté et la qualité de l'inoculum est jugée optimale, celui-ci est transféré, toujours dans des conditions de stérilité absolues, vers un pré-fermenteur puis un fermenteur afin que la multiplication se poursuive. Dans ces unités, les conditions de croissance comme la température, Le pH et la pression sont en permanence contrôlées et optimisées pour favoriser la reproduction des souches.

I.4.3. Centrifugation ou ultrafiltration

Les bactéries vivantes sont ensuite séparées du milieu de culture par centrifugation ou ultrafiltration : environ 75% de l'eau est éliminée à ce stade, ce qui augmente la concentration des bactéries vivantes de 50 à 100 fois plus. Les bactéries sont ensuite mélangées avec une formule cryoprotectrice adaptée à la souche, pour les aider à survivre durant le processus de lyophilisation.

I.4.4. Lyophilisation et broyage

Au cours de la lyophilisation, les bactéries sont exposées à une température très basse et l'eau restante est éliminée par sublimation sous basse pression. On obtient alors un « gâteau » qui contient une très faible quantité d'eau (environ 2 à 4% selon le processus).

Ce gâteau est broyé en une fine poudre, chaque grain de poudre peut contenir jusqu'à 1 milliard de bactéries. Cette poudre de bactérie est alors mélangée pour obtenir la formulation souhaitée.

I.4.5. Mélange

La poudre de bactéries peut être mélangée avec d'autres ingrédients tels que des agents de charge ou des diluants qui vont agir pour obtenir la concentration désirée en bactéries, sous un contrôle strict de la température et de l'humidité.

I.4.6. Conditionnement

Le produit fini va être mis dans la forme voulue : poudre en vrac, sachets, comprimés, sticks, gélules, gouttes ou formes orodispersibles.

Cette étape est importante car c'est elle qui va conditionner la durabilité du probiotique dans le temps.

I.5. Les différents probiotiques

I.5.1.1. Les bactéries lactiques

Les bactéries lactiques ont été historiquement utilisées lors de la fabrication des produits laitiers, ce sont des bactéries Gram +, anaérobies partiellement tolérantes à l'oxygène et capables de fermenter les sucres en acide lactique (ou lactate) [36].

Cette fermentation se fait selon 3 voies : la voie homofermentaire qui ne conduit qu'à la formation de lactate ; la voie hétéro-fermentaire qui permet la formation d'autres produits que le lactate comme le CO₂, l'éthanol ou l'acétate ; la voie fermentaire bifide (utilisée par les *Bifidobacterium*) qui permet la synthèse d'acétate.

La plupart exigent un milieu nutritionnel complexe ce qui explique leur commensalité avec l'intestin (milieu riche en glucides, acides aminés, peptides). Cette exigence découle, par exemple, de l'incapacité de ces bactéries à pouvoir synthétiser certains acides aminés.

Les bactéries lactiques incluent les genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* et *Pediococcus*. Selon leur morphologie, les bactéries lactiques peuvent être divisées en trois catégories : les lactobacilles, les bifidobactéries et les coques.

I.5.1.1.1. Les lactobacilles

Les lactobacilles sont des bactéries appartenant au phylum des *Firmicutes*, classe *Bacilli*, ordre *Lactobaciliales* et famille des *Lactobacillaceae*. Leur morphologie s'apparente à un bâtonnet et elles vont former des amas en petites chaînes comme montré sur la figure 7 [37].

Leur dénomination pourra s'abrégé via la lettre « L. », par exemple *L. acidophilus*.



Figure 7 : *Lactobacillus plantarum* [37]

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.

I.5.1.1.2. Les bifidobactéries

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*.

Anciennement classé dans les lactobacilles sous le nom de *Lactobacillus bifidus*, le genre *Bifidobacterium* se différencie des autres bactéries lactiques par la présence d'une enzyme, la fructose-6-phosphatase, qui leur permet de fermenter les sucres en synthétisant plus d'acide acétique que d'acide lactique. On les reconnaît aussi grâce à leur forme en Y (bifide) comme montré sur la figure 8 [38].

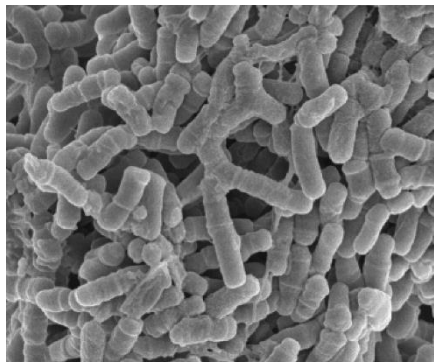


Figure 8 : *Bifidobacterium infantis* [38]

Elles colonisent par voie orale, à partir de la flore vaginale maternelle, le tube digestif des nourrissons entre le deuxième et le cinquième jour après la naissance et deviennent dominantes. 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.

I.5.1.1.3. Les coques

On retrouve dans cette catégorie les bactéries des genres *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Pediococcus* et *Leuconostoc*.

Parmi ceux-là, seuls les *Streptococcus*, les *Enterococcus* et 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*. Cependant certaines bactéries de ces catégories sont pathogènes, par exemple *Enterococcus faecium*.

Elles se reconnaissent par leur petite forme sphérique ou ovoïde, le plus généralement groupées en chaînettes, paire ou tétrades comme montré sur la figure 9 [39].

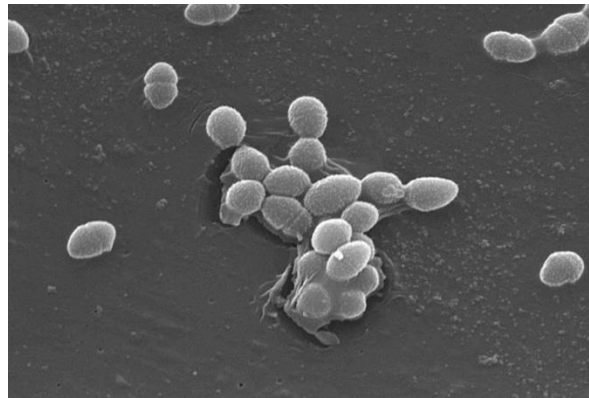


Figure 9 : *Enterococcus faecalis* [39]

I.5.1.2. Les bactéries non lactiques

D'autres bactéries, dont le métabolisme diffère, peuvent être utilisées en tant que probiotiques. On retrouve notamment *Escherichia coli* Nissle 1917.

I.5.1.3. Les levures

Les levures sont des champignons unicellulaires utilisés historiquement pour la fermentation de certaines boissons alcooliques ainsi que pour la fabrication du pain. Elles sont plus récemment utilisées comme probiotiques autant chez l'Homme que chez l'animal.

Deux souches en particulier sont utilisées : *Saccharomyces cerevisiae* et *Saccharomyces boulardii* (figure 10) [40].

La découverte du pouvoir probiotique de ces deux souches est un bel exemple de sérendipité. Au début du XXème siècle, dans l'objectif de trouver une souche de levure permettant la fermentation de la bière dans les pays tropicaux (*S. cerevisiae* se développe de façon optimale à 4°C), le docteur Henri Boulard découvre une souche utilisée par les autochtones vietnamiens pour le traitement de la diarrhée. La levure se trouvait dans une préparation d'écorce de litchis, elle a pu par la suite être isolée et reproduite pour donner le médicament Ultra-levure®.

Depuis les années 1970, de nombreuses recherches ont été effectuées sur *S. boulardii*. Elles ont permis à cette levure d'évoluer de la simple utilisation empirique à la démonstration de ses multiples propriétés biologiques et de ses mécanismes d'action.

Ces mécanismes sont multiples : des effets trophiques, antisécrétoires et anti-inflammatoires sur la muqueuse intestinale ; une stimulation du système immunitaire de l'hôte, notamment la stimulation de la production d'IgA et la modulation de la signalisation cellulaire de l'hôte ; des

effets spécifiques sur les bactéries pathogènes, en particulier par son activité protéolytique et par l'inhibition de l'adhérence bactérienne aux cellules épithéliales. [41]

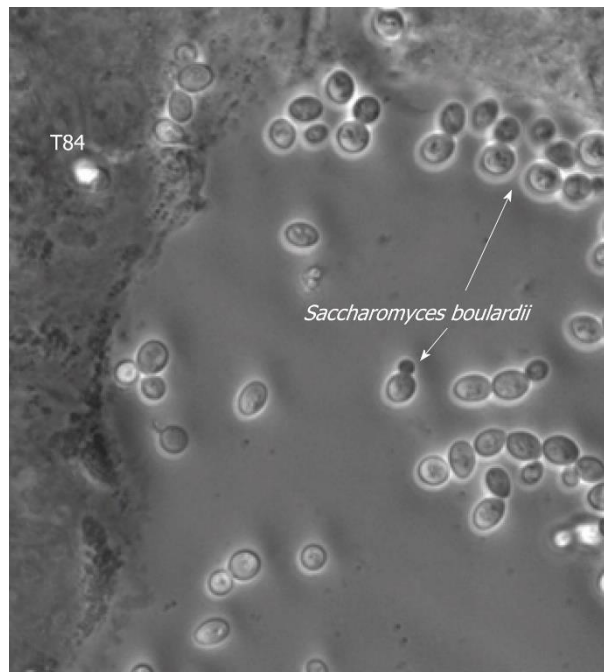


Figure 10 : *Saccharomyces boulardii* [40]

En plus de ses effets bénéfiques pour l'hôte, cette levure se caractérise par sa capacité de résistance à la température et au pH acide de l'estomac ce qui permet d'assurer une disponibilité optimale au niveau du tube digestif.

I.6. Les mécanismes d'action des probiotiques

Les probiotiques proposent de nombreuses manières d'améliorer la santé de l'hôte. Ces effets ont été démontrés, laissant supposer qu'il n'y a pas de mécanisme de fonctionnement unique mais bien de nombreuses et complexes interactions qu'il est difficile de pouvoir mettre en évidence en intégralité.

De nombreuses hypothèses subsistent encore. Les mécanismes exposés par la suite ne sont pas systématiques de tous les probiotiques car ils sont pour la plupart mis en lumière qu'avec une seule souche.

Il est aussi supposé que le probiotique en lui-même n'est au final que peu actif, il serait surtout question des enzymes, protéines de surface, molécules antibactériennes, qu'il transporte. A ce moment-là le probiotique serait plutôt vu comme un véhicule de principes actifs qui emmène ces derniers jusqu'à leur site d'action intestinal.

I.6.1. Digestion

Les probiotiques permettent la synthèse et donc ainsi l'augmentation de nombreuses enzymes digestives, entraînant ainsi une amélioration de la digestion et de l'absorption au niveau intestinal. Ceci peut être bénéfique par exemple chez les sujets présentant naturellement un défaut de production enzymatique (voir figure 11) [42].

Par exemple, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus* sont deux bactéries que l'on retrouve dans les yaourts. Celles-ci contiennent une enzyme, la lactase, qui améliorera la digestion du lactose dans l'intestin grêle par comparaison à un lait standard, même chez les individus dits hypolactasiques.

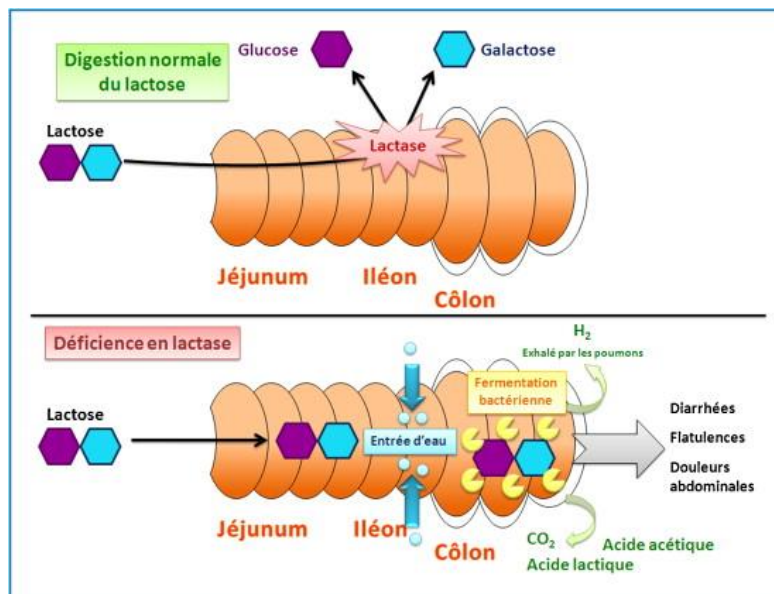


Figure 11 : Digestion du lactose avec et sans lactase [42]

Cette meilleure absorption et tolérance du lactose dans les yaourts s'explique par le fait que la paroi des cellules de *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* et *S. thermophilus* protège la lactase endogène des bactéries de l'action hydrolysante des acides gastriques. Cette paroi est par la suite dégradée par les sels biliaires dans l'intestin grêle, libérant ainsi les lactases de la bactérie et permettant ainsi l'exercice des effets bénéfiques. L'ingestion de probiotiques peut ainsi améliorer la condition d'un patient atteint d'une déficience en lactase [42].

D'autres probiotiques, notamment *L. acidophilus* et *Saccharomyces boulardii*, ont montré un effet favorable sur la digestion du lactose, mais quantitativement moins prononcé.

I.6.2. Transit intestinal

Le temps de transit est sous la dépendance de l'activité motrice intestinale et l'organe qui régulera sa vitesse est le côlon. En effet, la durée de transit dans les autres segments du tube digestif (œsophage, estomac, intestin grêle) est brève comparée à celle du transit colique.

Il a été démontré qu'une bactérie, *Bifidobacterium animalis* DN-173010 pouvait accélérer significativement le transit, l'effet étant encore plus marqué chez les femmes présentant une constipation chronique [43]. Une seconde étude a également montré que l'ingestion quotidienne d'un ou de deux pots de yaourt enrichi en *B. animalis* DN 173010 diminue le temps de transit de façon dose-dépendante ; cet effet peut même persister 6 semaines après l'arrêt de l'ingestion des probiotiques [44]

Les mécanismes à l'origine de cet effet ne sont pas encore précisément connus, cependant certaines fibres alimentaires ont montré un pouvoir accélérateur du transit et il est supposé que ces fibres puissent être un produit de fermentation de ces bactéries [36].

La motilité intestinale joue un rôle important car elle permet de limiter la croissance des micro-organismes au niveau des intestins. En effet, un transit accéléré induit une diminution du développement du microbiote anaérobie (potentiellement pathogène) [45].

I.6.3. Production de molécules antimicrobiennes

Les bactéries du groupe des bactéries lactiques ont été très étudiées et ont montré leur capacité à produire plusieurs substances à visée antimicrobiennes. On peut citer notamment les bactériocines, des acides organiques, des acides gras libres, de l'ammoniac ainsi que du peroxyde d'hydrogène.

Les bactériocines en particulier sont intéressantes. Il s'agit de peptides plus ou moins complexes (certains peuvent atteindre plus de 30kDa) exerçant une activité bactéricide contre les bactéries d'une espèce proche de la bactérie sécrétrice. Celles émises par les bactéries lactiques ont montré une activité uniquement dirigée vers les bactéries Gram+, les bactéries Gram- possédant une résistance naturelle contre ces peptides du fait de la présence de leur membrane externe. Les bactériocines agissent en entraînant la formation d'un pore au niveau de la membrane des bactéries cibles qui va induire la fuite vers l'extérieur des ions, acides aminés et de l'ATP et donc entraîner la mort de la cible. Parmi les bactéries pathogènes sensibles à ces bactériocines on peut citer par exemple *Listeria monocytogenes*. [46]

I.6.4. Modification du pH intestinal

On a vu que les bactéries lactiques *via* leur action de fermentation permettent la formation de composés comme le lactate, l'acétate ou le propionate. Ce sont des composés acides qui vont

induire un abaissement du pH intestinal. Cette acidification va inhiber la croissance de certaines bactéries Gram- comme *Escherichia coli* et donc limiter leur pathogénicité. [47]

I.6.5. Compétition au niveau de l'adhérence

Il est démontré que, dans des conditions *in vitro*, des souches probiotiques ont le pouvoir d'empêcher l'adhésion de pathogènes voire même de les déplacer de leurs sites de fixation au niveau de l'intestin.

Une étude a montré que des pathogènes comme *E. coli*, *Salmonella typhimurium* ou *Yersinia pseudotuberculinum* lorsqu'elles sont liées à des cellules épithéliales intestinales de la lignée Caco-2 peuvent voir leur adhérence inhibée par différentes bifidobactéries et lactobacilles. [48] [49]

Cependant il n'est pas démontré si cette compétition au niveau des sites d'adhésion est uniquement due au meilleur arrangement stérique des bactéries probiotiques pour les récepteurs. Elle est aussi possible, par exemple, en raison de l'action d'autres agents comme les bactériocines produites par les probiotiques ou bien les défensines des cellules épithéliales intestinales.

I.6.6. Compétition au niveau des nutriments

L'ajout de microorganismes supplémentaires au niveau du microbiote du fait de l'ingestion de probiotiques va induire une augmentation de la demande en substrats. Cela va donc provoquer un phénomène de compétition entre pathogènes et probiotique pouvant aboutir à une diminution de la croissance des pathogènes.

I.6.7. Renforcement de l'effet barrière

L'épithélium intestinal est recouvert d'une couche similaire à un gel de mucus qui est composé de mucines (des glycoprotéines). La sécrétion de cette couche est induite par des facteurs neurogènes et influe sur la composition du microbiote environnant.

Ce mucus joue non seulement un rôle de couche de protection entre l'épithélium et le contenu luminal de l'intestin mais aussi de barrière évitant l'adhérence et l'invasion par des organismes potentiellement pathogènes comme *Entamoeba histolytica* ou *Yersinia enterocolitica*.

Des études ont montré que des probiotiques donnés par voie orale peuvent influencer sur l'expression du gène régulant cette production de mucines : une co-culture de *Lactobacillus rhamnosus GG* et de *Lactobacillus plantarum* avec des cellules de la lignée HT-29 (qui sont des cellules issues de l'épithélium intestinal) ont induit une augmentation *in vitro* des gènes exprimant la synthèse des mucines. [50]

De plus, différentes études ont montré que la prise de probiotiques provoque une augmentation de l'imperméabilité intestinale, ce qui induit donc une augmentation de l'effet barrière. On note dans ces études une stabilisation de l'épithélium intestinal ainsi qu'un renforcement de l'intégrité de la barrière. Ces études sont menées sur des rats ou bien des cochons d'Inde mais montrent des résultats encourageants. Le mécanisme précis induisant cette stabilisation n'est pas connu. [51]

I.6.8. Immunomodulation

On estime qu'environ 70% des cellules du système immunitaire sont localisées au niveau de l'intestin. Il forme le système immunitaire associé à la muqueuse intestinale ou GALT (*Gut associated lymphoid tissue*). Le GALT possède donc, comme tout le système immunitaire, une capacité d'immunité innée (rapide et peu spécifique) et adaptative (spécifique et longue à l'activation).

I.6.8.1. Stimulation de l'immunité innée

La réponse immunitaire innée est conditionnée par l'activation de plusieurs types de cellules : macrophages, polynucléaires neutrophiles, cellules dendritiques, lymphocytes NK ainsi que les cellules épithéliales intestinales. L'activation de ces cellules s'effectue par la reconnaissance de certains motifs qui sont hautement conservés lors de l'évolution, les MAMPS (*microbial associated molecular patterns*) qui peuvent être des fragments de matériel génétique ou bien des lipides de surface. La reconnaissance de ces MAMPS induit une cascade réactionnelle provoquant la synthèse de cytokines qui permettra ensuite la destruction du matériel reconnu.

Des études *in vitro* ont montré que l'exposition directe de cellules immunitaires mononuclées (PBMC) à des souches probiotiques comme *L. bulgaricus*, *S. thermophilus*, *L. casei*, *L. acidophilus*, *Bifidobacterium ssp* ou *L. helveticus* a permis la production de cytokines pro-inflammatoires. Cette réponse est dépendante de la souche et de la dose utilisée. [52] Cependant ces études ne sont pas très représentatives des conditions réelles et de nombreux biais existent.

Diverses études démontrent cependant une immunomodulation dans le cadre d'essais *in vivo*. Par exemple, une même étude a démontré que *L. rhamnosus* GG induit une augmentation de la réponse immunitaire chez le sujet sain alors que chez les sujets atteints d'hypersensibilité au lait, l'effet contraire est observé et la réponse inflammatoire est diminuée. [53]

I.6.8.2. Stimulation de l'immunité adaptative

La mise en place de l'immunité adaptative (ou acquise) permet une réponse plus ciblée par rapport à l'immunité innée. Celle-ci est spécifique d'un antigène et plus lente à mettre en

œuvre. Elle fonctionne par l'activation de lymphocytes T CD4+ou CD8+ et de lymphocytes B, ceux-ci conduisant à la production d'anticorps spécifiques (IgM, IgG, IgA) qui vont se fixer sur la cible et entraîner sa destruction.

Les IgA en particulier au niveau de l'intestin ont une fonction spécifique au niveau de la protection de la muqueuse. Lorsqu'un pathogène est identifié, ces IgA sont secrétées et vont se fixer sur leur cible l'empêchant donc de passer la muqueuse intestinale, ce qui va forcer le maintien du pathogène dans la lumière intestinale et induire une élimination par le péristaltisme.

Il a été montré que lors d'épisodes diarrhéiques à rotavirus chez l'enfant, l'administration de *L. rhamnosus* GG permettait une augmentation de la sécrétion d'IgA anti-rotavirus. [54]. Une autre étude a montré que, lors de vaccinations orales contre le rotavirus, une supplémentation en *L. casei* GG conduit à une réponse IgM anti-rotavirus plus élevée que chez les témoins non supplémentés. [55]

Cependant, le nombre d'études démontrant ces interactions est au final faible, et on ne peut pas, de façon certaine, extrapoler ces résultats à toutes les souches probiotiques pouvant exister. De plus, l'augmentation d'IgA et/ou d'autres cytokines n'est pas un facteur pouvant indiquer une prévention ou même une amélioration clinique des symptômes pouvant être provoqués par un pathogène.

II. Probiotiques et pathologies

Nous avons vu précédemment que les probiotiques exerçaient nombre d'activités bénéfiques au niveau digestif. Il est donc logique que l'on puisse leur réserver une place dans le traitement de certaines pathologies.

La plupart des pathologies concernées sont issues de la sphère gastro-intestinale, cependant plusieurs pistes laissent à supposer qu'ils pourraient aussi être employés dans d'autres pathologies comme certaines relevant de la neurologie ou de la psychiatrie.

Dans cette partie, il sera fait une présentation des pathologies en question, la physiopathologie, ainsi que les mécanismes expliquant l'action bénéfique des probiotiques.

II.1. Les pathologies intestinales

II.1.1. Les diarrhées

La définition de l'OMS de la diarrhée est « l'émission d'au moins trois selles molles ou liquides par jour, ou à une fréquence anormale pour l'individu. Elle est généralement le symptôme d'une infection gastro-intestinale, qui peut être due à diverses bactéries, divers virus ou parasites.

L'infection se transmet par la consommation d'eau ou d'aliments contaminés, ou d'une personne à l'autre du fait d'une mauvaise hygiène. La diarrhée sévère entraîne une perte de liquides et peut être mortelle, en particulier chez les enfants en bas âge et les personnes malnutries ou immunodéprimées. » [56]

On peut noter aussi que la diarrhée peut aussi être d'origine médicamenteuse notamment suite à la prise d'antibiotiques.

Il faut aussi considérer la durée de la pathologie : les diarrhées aiguës à résolution rapide c'est-à-dire moins de quatorze jours, aiguës persistantes lorsque la résolution s'effectue entre quatorze et vingt-huit jours et les diarrhées chroniques au-delà.

Le traitement principal dans la prise en charge des diarrhées aiguës est la réhydratation surtout chez les populations fragiles comme les enfants et les sujets âgés. On surveillera surtout les pertes de poids consécutives aux pertes liquidiennes : par exemple, chez un enfant une perte de plus de 5% du poids habituel peut constituer un motif d'hospitalisation.

La réhydratation peut se faire à l'aide de solutions de réhydratation orale (SRO) comme Adiaril®. Elles consistent en une solution contenant des glucides ainsi que du sel à diluer dans un volume d'eau et à administrer à volonté à intervalles réguliers.

D'autres médicaments peuvent aussi être utilisés dans les diarrhées : les ralentisseurs de transit (lopéramide – IMODIUM®), les antisécrétoires intestinaux (racécadotril – TIORFAN®) et les argiles (diosmectite – SMECTA®). L'usage d'antibiotiques est parfois recommandé en cas de découverte de germe spécifique et l'antibiotique utilisé est adapté à la situation.

En plus de ces médicaments, différents probiotiques ont démontré une action curative et préventive sur des diarrhées d'étiologies variées.

Deux types de diarrhées seront ici étudiées : la diarrhée aiguë infectieuse et la diarrhée associée aux antibiotiques.

II.1.1.1. La diarrhée aiguë infectieuse

Aussi appelée gastro-entérite, la diarrhée aiguë infectieuse est responsable d'environ 534 000 décès en 2017 chez les enfants de moins de 5 ans soit la troisième cause de décès. Ces décès concernent surtout les pays en voie de développement dont l'accès aux soins et à l'hygiène est réduit et dont le climat peut favoriser la propagation des pathogènes. [57]

En France, on estime environ 21 millions de cas par an de gastroentérite aiguë [58]. La plupart des cas se déclarent pendant la période hivernale et présentent une origine virale. Les virus les plus souvent impliqués sont les *Norovirus* ainsi que les *Rotavirus* ou bien la bactérie *Escherichia coli*. Les symptômes les plus souvent évoqués sont diarrhées hydriques, douleurs abdominales, nausées, vomissements et fièvre. [59]

II.1.1.1.1. Physiopathologie

La physiopathologie des diarrhées infectieuses aiguës est variée et dépend principalement du germe impliqué dans l'infection.

Dans le cadre des diarrhées à *rotavirus* par exemple, il a été montré que le virus provoque une altération des protéines de transport SGLT (Sodium/Glucose coTransporter) au niveau de la muqueuse intestinale. Ces protéines permettent le transport à travers la membrane intestinale du glucose et des ions Na⁺. Ainsi leur dégradation provoque une accumulation dans la lumière intestinale de ces deux éléments.

Les *rotavirus* provoquent aussi une inhibition des disaccharidases, induisant ainsi une mauvaise digestion des sucres.

Ces éléments mis bout à bout induisent la malabsorption des nutriments associée à l'inhibition de la réabsorption de l'eau provoquant ainsi une diarrhée d'origine osmotique. [60]

On qualifiera ces diarrhées de « hydriques » ou « cholériformes » (l'infection à la bactérie *Vibrio cholerae* provoque ces symptômes) et sont résultantes la plupart du temps de l'action d'une toxine. Les diarrhées hydriques sont rarement associées à l'apparition de fièvre.

Un autre type de diarrhée existante est la diarrhée dite « muco-sanglante » ou « dysentérique », où l'invasion de l'entérocyte conduira à sa destruction, avec apparition de lésions au niveau de la muqueuse pouvant aller jusqu'à l'œdème et l'hémorragie. Le résultat sera l'émission de selles muqueuses et/ou sanglantes. Ce type de diarrhée est souvent associée à l'apparition d'un syndrome fébrile. Les germes les plus souvent impliqués sont les bactéries du genre *Shigella*, *Campylobacter* et *Yersinia*.

En tout cas, quel que soit le pathogène impliqué, il a été observé que des modifications du microbiote intestinal ont lieu lors d'un épisode de diarrhée infectieuse : on notera surtout une diminution des bactéries anaérobies comme *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* ou *Bacteroides* ainsi qu'une augmentation de la présence des bactéries aérobies.

II.1.1.1.2. Les probiotiques dans la diarrhée aigüe infectieuse

Nous avons vu précédemment que les infections intestinales touchent et altèrent le microbiote tant quantitativement que qualitativement. Or, le rôle de barrière et de protection que joue ce dernier vis-à-vis des infections a laissé penser aux chercheurs qu'une supplémentation en probiotiques pouvait aider à rétablir l'intégrité du microbiote et accélérer le processus de guérison contre l'infection. On verra ici que l'ingestion de probiotique peut jouer non seulement un rôle curatif vis-à-vis de l'infection mais aussi un rôle préventif afin d'empêcher de futures agressions.

Il existe énormément d'études prouvant l'efficacité des probiotiques dans le cadre de la diarrhée aigüe infectieuse. Une méta-analyse portant sur l'efficacité de l'administration de souche de *Lactobacillus rhamnosus* GG dans le cadre de diarrhée infantile regroupant 349 études différentes montre que l'administration d'un minimum de 10^{10} UFC par jour de cette souche permet une réduction de la durée de la diarrhée. Cette diminution est notamment marquée sur les infections à *Rotavirus* et lorsque la prise de probiotiques est faite rapidement. [61]

Une autre souche intéressante est *Saccharomyces boulardii* présente dans la spécialité Ultra-Levure®.

Par exemple, une étude a été menée comprenant une centaine d'enfants de 3 mois à 10 ans présentant une diarrhée hydrique et recevant pour une moitié 250 mg de *Saccharomyces boulardii* deux fois par jour en association à une SRO et pour l'autre moitié seulement la SRO et un placebo pendant une période d'administration de cinq jours.

Le résultat a été une diminution moyenne de la durée des diarrhées de 4.68 jours pour le groupe contrôle à 3.08 jours pour le groupe recevant *Saccharomyces boulardii*. L'étude montre

aussi une diminution plus rapide de la fréquence d'émission des selles ainsi qu'une amélioration de leur consistance. [62]

On peut donc en conclure que les probiotiques lorsqu'ils sont associés à la réhydratation constituent un excellent traitement adjuvant pour la diarrhée d'origine infectieuse.

II.1.1.1.3. Un type particulier de diarrhée : la turista

La diarrhée du voyageur, aussi appelée turista est un type de diarrhée d'origine infectieuse liée aux voyages. Elle touche surtout les personnes se rendant dans les pays en voie de développement et concerneraient environ 20 millions de voyageurs par an. La plupart des cas se produisent dans les deux semaines après le début du voyage et se résolvent dans une fenêtre de quatre jours.

A la différence de la diarrhée aiguë infectieuse où l'origine virale est prédominante, ici le pathogène principalement impliqué est dans 80 à 90% des cas une bactérie. Celles que l'on retrouvera le plus fréquemment sont *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, et des bactéries du genre *Shigella* et *Salmonella*. [63]

Le principal vecteur de contamination est la consommation d'eau ou d'aliments contaminés et peut parfois nécessiter la prise d'antibiotiques (Ciprofloxacine) dans les formes importantes.

Les symptômes sont ceux d'une diarrhée muco-sanglantes avec les autres symptômes habituels retrouvés dans le cadre d'une diarrhée aiguë infectieuse.

De nombreuses études ont été effectuées sur le sujet de la prévention de la diarrhée du voyageur grâce aux probiotiques, cependant toutes ne sont pas assez puissantes pour permettre d'émettre des conclusions.

Il ressort cependant que parmi toutes les souches testées, seule *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 présente un effet protecteur, là où *L. acidophilus* et *L. rhamnosus* GG ne présentent pas de différences significatives. [64]

II.1.1.2. La diarrhée associée aux antibiotiques

La diarrhée associée aux antibiotiques (DAA) est la principale cause de diarrhée d'origine médicamenteuse. La DAA résulte d'un déséquilibre provoqué par le fait que le traitement antibiotique va autant éliminer les bactéries pathogènes (ce qui est l'effet recherché du traitement), que les bactéries du microbiote intestinal naturel de l'hôte.

Les antibiotiques les plus souvent impliqués dans la DAA chez l'enfant lors d'une prise *per os* sont résumés dans le tableau suivant : [65]

Antibiotique	% Incidence de DAA
Pénicillines G et V	1,2 – 3
Pénicillines A et M	11
Amoxicilline	1,2
Amoxicilline + Ac. clavulanique	19,8 – 23
Céphalosporines	9
Macrolides	8
Sulfamethoxazole / Triméthoprime	6

Tableau 1 : Tableau illustrant les antibiotiques les plus souvent associés à une DAA chez l'enfant [65]

II.1.1.2.1. Physiopathologie

Comme dit précédemment la cause de la DAA est le déséquilibre que l'on va retrouver dans le microbiote consécutif à la prise d'antibiotiques. La diminution dans la diversité et la quantité du microbiote qui en résulte va donc provoquer une altération des différentes fonctions que remplit le microbiote :

- Le rôle barrière diminuant, la paroi de l'intestin sera plus susceptible aux infections et autres agressions provoquant ainsi une inflammation pouvant conduire à différents symptômes digestifs comme la diarrhée ou les douleurs intestinales.
- La capacité métabolique du microbiote diminuant, il y aura une modification de la balance des électrolytes pouvant donc aussi provoquer une diarrhée osmotique.[66]

Les DAA sont pour la plupart résolutive rapidement, après l'arrêt de l'antibiothérapie. Cependant il existe une forme grave résultant de la prolifération de la bactérie *Clostridium difficile*, la colite pseudomembraneuse. Elle touche principalement les sujets aux âges extrêmes, les immunodéprimés ou les patients hospitalisés. [67]

Clostridium difficile est retrouvée normalement de façon asymptomatique chez 1 à 3% des adultes sains. Dans sa forme pathologique, elle secrète deux toxines, la toxine A et la toxine B, responsables de ses effets délétères. Ces toxines entraînent une dépolymérisation de l'actine et la mort cellulaire des entérocytes. [68]

Cliniquement, on observe une diarrhée liquide abondante, une hyperleucocytose neutrophile et, dans les cas sévères, une hypoalbuminémie. Les symptômes peuvent à terme aboutir à un mégacôlon toxique potentiellement fatal.

La colite pseudomembraneuse tire son nom de la présence de plaques jaunâtres observées lors de la coloscopie, les pseudomembranes (Fig 13) [68].

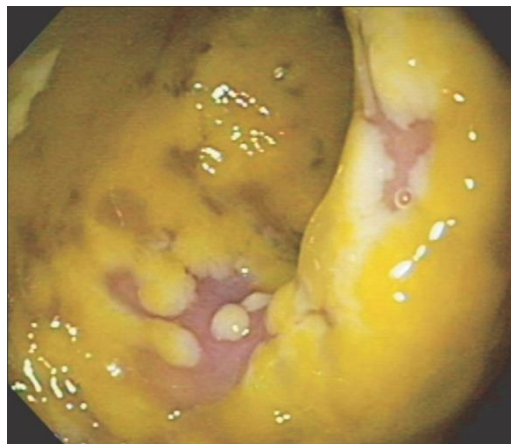


Figure 12 : Pseudomembranes observées à la coloscopie [68]

Le traitement de référence est la vancomycine par voie orale à raison de 125 mg, quatre fois par jour pendant 10 jours pour les formes non sévères mais pouvant être augmenté jusqu'à 2 g par jour sur des formes plus graves. Le traitement de seconde intention est le métronidazole par voie orale ou IV. [69]

II.1.1.2.2. Probiotiques et DAA

Les études utilisant les probiotiques dans le cadre de la prévention de la DAA sont nombreuses et beaucoup utilisent des souches ou des mélanges de souches différentes. Deux méta-analyses datant de 2016 [70] et 2019 [71] mettent en évidence le même constat : seules deux souches ont été assez étudiées :

- *Lactobacillus rhamnosus GG* réduit de 23% à 9,6% le risque de DAA chez l'enfant en moyenne sur les 5 essais pris en compte. Il existe un effet de dose car le meilleur résultat est obtenu avec l'essai utilisant le plus fort dosage (1 à 2 x 10¹⁰ UFC) obtenant alors une réduction du risque de 71%. Ce rapport dose-effet n'est cependant pas mis en évidence chez l'adulte. Une seule étude a évalué l'effet de *L. rhamnosus GG* dans la prévention de DAA associée à une infection à *C. difficile* et n'a pas démontré d'effet.
- *Saccharomyces boulardii* réduit le risque de DAA de 20,9% à 8,8% sur les 6 essais pris en compte et réduit aussi le risque de DAA associée à une infection à *C. difficile*. La dose optimale à utiliser n'est pas clairement établie mais serait d'environ 500 mg/j chez l'enfant et 1000 mg/jour chez l'adulte. A noter que ces dosages sont bien supérieurs à ceux que l'on retrouve habituellement en vente dans la spécialité Ultra-Levure® qui propose des dosages à 50,100 et 200 mg.

Beaucoup d'autres souches et associations de souches ont été étudiées et, même si elles présentent des résultats intéressants, elles sont cependant en général plutôt réduites avec un nombre de participants peu élevé ce qui ne permet pas de déterminer leur efficacité.

Il faut citer notamment cette étude où l'administration d'un yaourt contenant un mélange de *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Bifidobacterim lactis* (BB-12) et *Lactobacillus acidophilus* La-5 présente un effet bénéfique et diminue l'incidence de DAA chez l'enfant. [72]

Ainsi, de tous les résultats de ces études, il ressort que la prise de probiotiques contenant *L. rhamnosus GG* ou *Saccharomyces boulardii* exerce bel et bien un effet sur la DAA et qu'il est intéressant de conseiller ces produits aux patients dans un but préventif lors de l'initiation d'un traitement par antibiotiques.

Les études menées dans le domaine utilisent la plupart du temps des protocoles d'administration au-delà des symptômes et de l'administration de l'antibiothérapie associée. Il est donc aussi important de recommander aux patients prenant des probiotiques de prolonger la prise de ce dernier au-delà de la durée du traitement par antibiotiques afin d'obtenir un effet régénérateur optimal vis-à-vis du microbiote intestinal.

II.1.2. Le syndrome de l'intestin irritable

Le syndrome de l'intestin irritable (SII), aussi appelé « colopathie fonctionnelle » ou « côlon irritable » (même si le terme est un mésusage car l'intestin grêle joue aussi un rôle dans cette pathologie) est une maladie faisant partie des troubles fonctionnels intestinaux. Le terme fonctionnel signifie qu'aucune anomalie des organes n'est en cause.

C'est une pathologie chronique qui associe douleurs abdominales et une altération du transit (épisodes de diarrhées ou de constipations, voire une alternance des deux). C'est une maladie impactant sévèrement la qualité de vie avec une tendance marquée de comorbidités psychologiques (anxiété, dépression) et somatiques (fibromyalgie, fatigue chronique) et ayant un impact économique significatif [73].

Le diagnostic est difficile et utilise depuis 2016 le critère Rome IV qui évalue la fréquence des douleurs abdominales ainsi que les symptômes associés. Le critère Rome III qui était auparavant utilisé, était beaucoup plus inclusif. Ainsi au niveau mondial, la prévalence du SII est de 9,2% quand le critère Rome III est utilisé et de 3,8% quand on utilise Rome IV. Ce pourcentage est très variable selon les pays. [74]

C'est une maladie qui touche plus les femmes que les hommes avec un ratio de 2/1 à 3/1 selon les études.

II.1.2.1. Physiopathologie

La physiopathologie du SII n'est encore à ce jour pas totalement élucidée. Il est supposé que ce soit une pathologie d'origine multifactorielle impactée par des facteurs génétiques, environnementaux et psychosociaux. Différents mécanismes sont mis en cause : motilité intestinale anormale, hypersensibilité viscérale, dysfonctionnement du système nerveux entérique, altération de l'intégrité de la paroi intestinale et une perturbation du microbiote. [75]

Il est aussi possible de développer un SII à la suite d'une infection intestinale importante : 10 à 20% des patients présentent des symptômes persistants ressemblant à ceux du SII à la suite d'une infection. [76]

Il était supposé auparavant que le SII était une pathologie d'origine nerveuse, où une altération du comportement avec de forts niveaux de stress ou une dépression pouvaient induire une altération de l'épithélium intestinal et du microbiote. Ceci est supporté par le fait par exemple que les personnes dépressives ont une modification de l'émission de certains neurotransmetteurs (histamine, sérotonine) ou hormones comme le cortisol par exemple qui peuvent conduire à une modification de la porosité de la paroi intestinale [77]. Cependant cette approche n'est pas complète et ne permet pas d'expliquer la totalité des symptômes.

La cause la plus souvent admise est l'origine intestinale du SII où la modification de la perméabilité de la paroi intestinale et du microbiote est induite par un facteur extérieur : infection, inflammation, antigène de la nourriture, médicament peuvent être par exemple à l'origine de ces changements. Ceci induit une réponse immunitaire avec une prolifération des cellules inflammatoires, la production de cytokines et une exacerbation de la réponse immunitaire conduisant ainsi à l'ensemble des symptômes précédemment évoqués.

Cette cascade est aussi auto-entretenu par le fait que les symptômes induits vont provoquer une modification comportementale (stress, dépression, somatisation) qui vont entraîner une modification accrue au niveau de la paroi intestinale et du microbiote par les mécanismes expliqués précédemment.

L'altération du microbiote présente comme conséquence principale la diminution du rôle barrière favorisant la protection de la paroi intestinale et augmentant sa porosité. Elle est aussi à l'origine d'une augmentation de l'émission de gaz intestinaux à l'origine des symptômes de douleurs abdominales et la modification de la motilité intestinale. [78]

Enfin l'une des autres causes étudiées est l'aspect génétique du SII. Le SII est assez présent dans des clusters familiaux et certaines mutations spécifiques peuvent être à l'origine des symptômes évoqués comme celle du gène SCN5A qui code pour un canal sodique [79] ou bien la déficience en sucrase-isomaltase, une anomalie congénitale qui entraîne une malabsorption des sucres et provoque des symptômes pouvant conduire à un SII. [80]

II.1.2.2. Traitement

Le traitement principal est symptomatique, le but est avant tout de diminuer l'inconfort abdominal et d'améliorer les problèmes liés au transit. Pour cela différentes pistes sont à explorer : premièrement on privilégiera une modification des habitudes alimentaires, et en cas d'échec il sera proposé un traitement médicamenteux avec éventuellement une association avec une prise en charge psychothérapeutique.

II.1.2.2.1. Régime alimentaire

Une des causes principales des douleurs dans le SII est la surproduction de gaz intestinaux. Ces gaz sont produits par l'action de fermentation des bactéries du microbiote. L'altération de ce dernier a provoqué une modification de sa composition avec une diminution de la diversité des espèces présentes et une augmentation des bactéries responsables de la production de gaz.

Un des traitements est donc de diminuer l'apport de ces sucres fermentescibles, les FODMAPs (pour *Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*). Ces sucres sont surtout présents dans certains fruits (la pomme et la poire particulièrement),

certaines légumes (asperges, brocolis, choux, artichaut, poireaux principalement) ainsi que dans certaines céréales comme l'orge, le blé et le seigle. Sont aussi concernés les aliments contenant du lactose.

Ainsi une étude a montré qu'un régime faible en FODMAPs entraîne une diminution significative des symptômes associés au SII [81]. Il est recommandé de suivre ce régime de façon stricte pendant 4 à 6 semaines avant de réintroduire petit à petit les autres familles d'aliments.

Une méta-analyse suggère aussi l'utilisation de fibres solubles comme celles issues du psyllium. [82]

II.1.2.2.2. Médicaments

En cas d'échec des mesures diététiques, un traitement symptomatique pourra être prescrit. Le traitement en question sera fonction des manifestations du SII [83]:

- En cas de constipation, on utilisera des laxatifs de lest à base de graine de psyllium ou d'ispaghul (dans la spécialité PSYLIA® ou SPAGULAX® par exemple) et/ou les laxatifs osmotiques (à base de lactulose, macrogol, sorbitol)
- En cas de diarrhée, les ralentisseurs du transit sont préconisés comme le loperamide (IMODIUM®) ou bien un antisécrétoire comme le racécadotril (TIORFAN®)
- En cas de douleurs, des antispasmodiques sont recommandés. Les plus fréquemment prescrits sont des associations d'antispasmodique et de siméticone pour traiter en même temps le météorisme. On peut citer entre autres l'alvérine et le siméticone (METEOSPASYL®), l'association phloroglucinol et triméthylphloroglucinol (SPASFON®), l'association phloroglucinol et siméticone METEOXANE®, la trimébutine (DEBRIDAT®) et le pinaverium (DICETEL®).
- Dans les cas les plus importants, un médicament associant anxiolytique de type benzodiazépine à un anticholinergique (qui va exercer un effet spasmodique), l'association chlórdiazépoxide + clinidium (LIBRAX®), peut être prescrit. Il va permettre de traiter à la fois les manifestations fonctionnelles ainsi que les manifestations psychiques qui sont souvent associées dans le cadre du SII.
- Si le patient présente des complications psychologiques à cause de la pathologie, un traitement antidépresseur peut être envisagé : les tricycliques de par leur nature anticholinergique permettent en plus de ralentir le transit intestinal et sont donc particulièrement appropriés. L'efficacité d'autres classes d'antidépresseurs n'est pas démontrée [82].

Il est à noter que la réponse au placebo lors des essais concernant le SII est forte : 30 à 40% selon différentes études [84].

A noter aussi que l'intervention d'une psychothérapie peut aussi exercer des effets bénéfiques, cependant peu de données existent encore quant à leur efficacité. Différentes techniques ont été utilisées : psychothérapie de soutien, d'inspiration analytique, comportementale de type cognitif, techniques de relaxation, yoga. L'hypnothérapie est aussi évoquée : elle aurait une efficacité similaire à celui d'un régime pauvre en FODMAPs [85].

II.1.2.2.3. Les probiotiques et le SII

On a vu précédemment que les probiotiques avaient pour capacité de manipuler localement les facteurs médiant l'inflammation. Il est donc légitime de se poser la question de leur efficacité dans des pathologies comme le SII.

Une méta analyse de 2020 regroupant 13 études utilisant des spécialités contenant une ou plusieurs souches de probiotiques chez des adultes compare les effets de rémission, rechute et de qualité de vie sur les 10 dernières années. Elle en conclut que les effets sont hétérogènes, inconstants et dépendent de la souche. Cependant l'innocuité des probiotiques fait qu'ils ne sont pas totalement à exclure des traitements. [86]

On notera que deux souches ont eu des effets positifs : *Lactobacillus plantarum* DSM 9843 et *E. coli* DSM17252 mais une grande hétérogénéité existe pour les études concernant ces souches par rapport aux paramètres évalués et donc une conclusion formelle est difficile à rendre. [82]. Les effets sont cependant plus marqués sur les symptômes de météorisme et de flatulences.

Il est donc difficile de conclure de l'efficacité des probiotiques dans le cadre du SII. Cela étant principalement dû au fait que les études existantes aujourd'hui concernent un nombre très varié de souches avec des schémas d'administrations différents. A noter aussi que les critères évalués dans les études sont assez différents en raison de la complexité de la pathologie ainsi que de ses différentes manifestations.

On n'en sait donc pas assez et cela serait peut-être une bonne piste de recherche à l'avenir de tester de façon approfondie certaines souches déjà étudiées avec des effets supposés bénéfiques.

II.1.3. Maladies inflammatoires chroniques des intestins

Les maladies inflammatoires chroniques des intestins (ou MICI) sont un groupe de maladies regroupant deux pathologies : la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC).

II.1.3.1. Généralités et épidémiologie

Ces deux pathologies présentent un tableau similaire à celui du SII vu précédemment cependant elles ajoutent un facteur supplémentaire : une dysfonction du système immunitaire. On a donc un tableau inflammatoire induisant des lésions tissulaires qui peuvent provoquer douleurs abdominales, diarrhées ainsi qu'un état général altéré avec de la fatigue, de la fièvre avec dans les cas importants un état de dénutrition. Les lésions intestinales peuvent être importantes au point de provoquer des sténoses ce qui nécessite une hospitalisation d'urgence.

Elles ont aussi pour point commun d'évoluer de façon similaire : elles progressent par « poussées », c'est-à-dire des phases symptomatiques avec différentes manifestations et une durée variable selon les patients qui alternent avec des phases de rémission.

La différence entre ces deux pathologies va se situer quant à leur localisation (voir figure 13) [87] :

- Dans la MC, l'inflammation peut être localisée sur l'ensemble du tube digestif, même si la localisation la plus fréquente se trouve au niveau de l'intestin et de l'iléon terminal. De plus les segments touchés peuvent être discontinus et multiples.
- Dans la RCH, l'inflammation se localise au niveau du rectum et peut remonter de façon variable plus ou moins loin dans le colon, il n'y a pas d'atteinte intestinale.

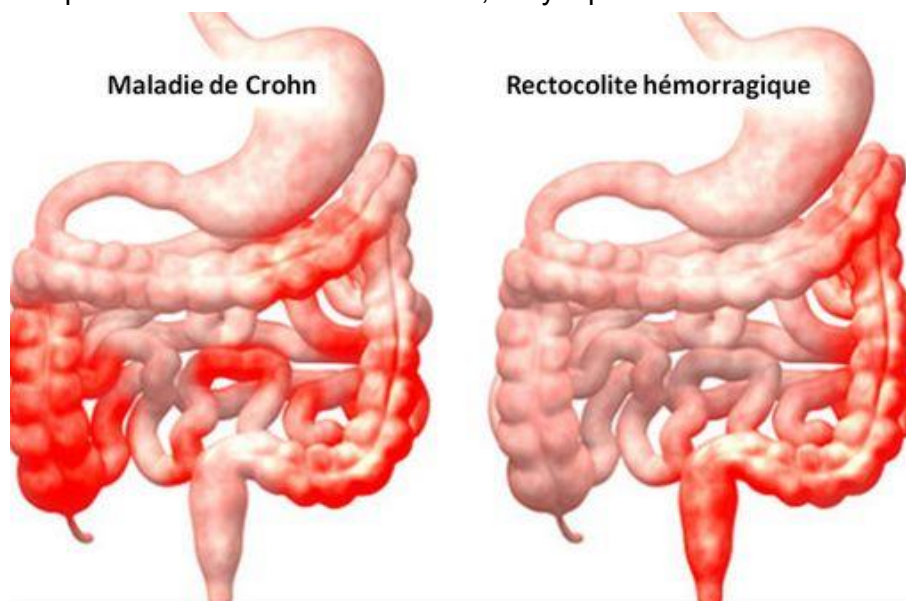


Figure 13 : Illustration de lésions inflammatoires dans les MICI [87]

Les MICI sont le plus souvent diagnostiquées chez l'adulte entre 20 et 30 ans mais elles peuvent survenir à tout âge et 15% des cas concernent les enfants. L'incidence est relativement variable selon les pays : elle augmente selon le niveau de développement socio-économique ainsi on la retrouve majoritairement au niveau de l'Europe du Nord-Ouest ainsi qu'aux Etats-Unis mais elle est en développement partout ailleurs.

En 2018, la France comptait 233 600 personnes atteintes de MICI (environ 60% de MC et 40% de RH) dont 55% étaient des femmes [88].

II.1.3.2. Diagnostic

Le diagnostic des MICI repose sur plusieurs facteurs cliniques, biologiques et d'observation en imagerie. Lorsqu'un tableau symptomatique fait évoquer une MICI, il est recommandé de faire un dosage sanguin de la protéine C réactive (CRP) qui est un marqueur d'inflammation.

On peut aussi rechercher la présence de calprotectine dans les selles : cette protéine est sécrétée par les cellules activées lors d'un stress ou un signal de mort cellulaire. On ne la retrouve donc pas de façon importante chez un patient sain. Mais dans le cadre d'une MICI où les lésions inflammatoires au niveau du tube digestif sont très importantes, on peut être amené à retrouver cette protéine de façon plus fréquente dans les selles. C'est à partir d'un certain seuil qu'on peut distinguer une MICI d'un SII plus bénin. Le dosage de la calprotectine est aussi un bon indicateur de suivi de l'évolution de la maladie ainsi que de l'efficacité d'un traitement. [89]

L'examen de référence reste tout de même l'endoscopie digestive. Il consiste à examiner l'aspect du tube digestif du patient à l'aide d'une caméra. Cela va permettre d'aller évaluer *in situ* l'aspect des lésions ainsi que leur gravité et leur localisation afin de définir la stratégie thérapeutique la plus optimale.

II.1.3.3. Origine et physiopathologie

Tout comme les SII, les MICI ont une origine pas totalement élucidée, cependant certaines pistes sont probables. Il s'agit d'une association de différents facteurs génétiques, comportementaux et environnementaux.

Pour ce qui est de l'aspect génétique, l'analyse du génome de différents patients atteints ont permis de déterminer la présence de plus de 170 gènes pouvant augmenter la prédisposition à développer de telles pathologies. Par exemple exprimer le gène CARD15/NOD2

augmenterait le risque de développer une MICI de 40 fois. Le génotypage des patients n'est cependant pas une pratique courante et n'est pas d'une utilité avérée. [90]

Le risque de développer une MC est 4 à 6 fois plus important lorsque l'un des parents est atteint.

Pour ce qui est des facteurs environnementaux : le tabagisme augmente d'environ deux fois le risque de développer une maladie de Crohn. Il est associé à une évolution de la maladie plus sévère en termes de fréquence et intensités de poussées. Le patient nécessitera en conséquence des traitements plus lourds. Le sevrage tabagique est observé comme étant bénéfique.

De façon assez paradoxale, le tabac possède un effet protecteur vis-à-vis de la RCH : en effet le risque est 2,5 fois moins élevé chez les fumeurs et la maladie est de manière générale moins sévère chez ces derniers. [91]

Le microbiote joue aussi un rôle dans l'évolution des MICI, il a été démontré qu'une altération du microbiote était fréquente chez les patients atteints de MICI avec une augmentation de certaines espèces peu présentes de façon commensale comme les *Clostridium*. Il est aussi démontré qu'il y a une diminution de la diversité des espèces présentes dans le microbiote [92].

Parmi les autres facteurs environnementaux, l'activité physique possède une activité protectrice vis-à-vis de la MC, en stimulant les processus d'autophagie qui sont altérés dans la MC (l'autophagie est la capacité d'une cellule à pouvoir éliminer ses constituants défectueux afin d'éviter la lyse cellulaire). [93]

A noter aussi que d'autres facteurs sont protecteurs vis-à-vis des MICI, on peut citer notamment l'allaitement, le fait d'avoir des animaux de compagnie, avoir plusieurs frères et sœurs par exemple. Le fait de naître par césarienne, augmenterait le risque de développer une MC. L'appendicectomie réduit fortement le risque de RCH. [94]

L'exposition aux antibiotiques chez l'enfant augmenterait aussi le risque de MC mais aurait peu d'incidence sur le risque de développer une RCH. Ceci est expliqué par le fait que l'administration d'antibiotique chez l'enfant réduit la diversité du microbiote ce qui peut entraîner des troubles métaboliques favorables au développement d'une telle pathologie. [95]

Parmi les facteurs comportementaux, on peut noter que l'existence d'une dépression est fréquemment corrélée aux MICI et est souvent interprétée comme une conséquence des MICI, cependant la dépression et plus généralement le stress sont de plus en plus évoqués comme étant une cause probable de ces pathologies. [96]

Ainsi l'ensemble de ces facteurs vont contribuer à provoquer plusieurs choses :

- Premièrement, une dysbiose avec les conséquences expliquées précédemment sur le métabolisme.
- Une altération de la qualité des cellules épithéliales.
- Une augmentation de la perméabilité de la membrane intestinale
- Une réponse inflammatoire exagérée.

C'est l'ensemble de ces conséquences qui vont entraîner les symptômes évoqués dans les MICI.

II.1.3.4. Traitements

L'objectif principal lors du traitement des MICI est de cibler l'inflammation. Ainsi différents médicaments avec plusieurs mécanismes d'actions sont à évoquer selon le type et le niveau d'atteinte chez le patient.

En raison de leurs localisations différentes, la MC et la RCH seront traitées différemment.

II.1.3.4.1. Traitement de la maladie de Crohn

Le traitement de la MC est dépendant de différents facteurs : premièrement la localisation des lésions va exercer une influence sur les molécules choisies pour le traitement en raison de leur tropisme en fonction des tissus à traiter.

Sur une MC avec localisation iléale ou iléocolique avec une activité légère à modérée, le traitement de première intention lors des poussées sera le budésonide (spécialités ENTOCORT® ou MIKIKORT®), l'avantage majeur qu'il présente étant qu'il entraîne moins d'effets indésirables.

Cependant en cas d'échec ou de localisation au niveau du colon, on envisagera d'autres corticoïdes : bétaméthasone, dexaméthasone, méthylprednisolone, prednisolone ou prednisone.

Selon la fréquence des poussées, il sera nécessaire ou non d'associer un traitement afin de contrôler la réapparition des rechutes. Ainsi une seule poussée sur une période de 12 mois ne nécessite qu'un traitement corticoïde, mais si on note une fréquence d'au moins deux poussées pour une même période de temps, alors il est recommandé d'associer un immunosuppresseur comme l'azathioprine (IMUREL ®) ou le méthotrexate (IMETH ® et METOJECT ®).

Dans les cas les plus sévères, on envisagera l'utilisation de facteurs d'anticorps monoclonaux anti-TNF : l'adalimumab (HUMIRA ® et ses biosimilaires AMGEVITA ®, HULIO ®, HYRIMOZ ®, IDACIO ® et IMRALDI ®) ou bien l'infliximab (FLIXABI ®, INFLECTRA ®, REMICADE ® et RAMSIMA ®).

Deux autres anticorps monoclonaux possèdent une AMM dans le cadre de la MC, le védolizumab (ENTYVIO ®), et l'ustekinumab (STELARA ®) à utiliser en 3ème intention après échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur ou un corticoïde et au moins un anti-TNF.

Si ces traitements sont en échec, il sera alors évoqué la résection chirurgicale des zones lésées, notamment en cas de sténose. [97] [98]

Les médicaments de la famille des dérivés aminosalicylés (5-ASA) et notamment la mésalazine (FIVASA ®, PENTASA ® et ROWASA ®) ne sont aujourd'hui plus recommandés dans le cadre de la MC malgré le fait qu'elles possèdent une AMM pour cette pathologie dans le cadre d'un traitement d'entretien.

II.1.3.4.2. Traitement de la rectocolite hémorragique

Le traitement de la RCH sera fonction de la localisation précise des lésions et de l'intensité de celles-ci. Le traitement sera en deux phases : il consistera premièrement à induire une rémission des symptômes inflammatoires, puis à instaurer un traitement pour maintenir cette rémission.

Comme pour la MC, l'objectif du traitement sera de faire diminuer l'inflammation. Le traitement principal et de première intention sera la mésalazine qui est un dérivé aminosalicylé qui exercera une action anti-inflammatoire directe.

S'il s'agit juste d'une inflammation avec une localisation rectale (donc une rectite) d'intensité légère à modérée, le traitement se fera initialement avec de la mésalazine en suppositoire avec éventuellement une association en *per os*. En cas d'échec, on pourra mettre en place une corticothérapie rectale ou *per os* avec poursuite de la mésalazine.

En cas de localisation sur le colon gauche avec une forme légère à modérée, il sera fait d'emblée une association mésalazine en lavement avec une forme *per os* avec ajout de corticothérapie en cas d'échec.

Si les lésions sont sur le colon et de manière étendue, il y aura seulement de la mésalazine en *per os*, avec éventuellement ajout de corticoïdes si échec de la thérapie. Les formes les plus sévères pourront être traitées avec, en plus, de l'azathioprine et/ou un anticorps anti-TNF et/ou du védolizumab.

Le traitement de maintien de la rémission sera souvent une adaptation posologique du traitement ayant fonctionné dans le cadre de l'induction de la rémission. Cependant dans le cadre des corticothérapies, celles-ci ne peuvent être maintenues à long terme, le traitement privilégié sera alors de les remplacer par les anti-TNF ou l'azathioprine. [99]

Comme pour la MC, les formes les plus graves peuvent nécessiter un acte chirurgical.

II.1.3.5. Intérêt des probiotiques dans les MICI

L'utilité des probiotiques dans le cadre des MICI est un sujet qui a été bien étudié depuis maintenant une quinzaine d'années. Beaucoup d'études pointent vers l'idée que l'administration de probiotiques permet d'accélérer la rémission des poussées inflammatoires et de diminuer leur occurrence.

Une étude en double aveugle randomisée montre par exemple que les probiotiques pourraient être utilisés en remplacement de la mésalazine dans le cadre d'un traitement de maintenance de rémission pour une RCH. En effet l'administration d'une souche d'*E. coli Nissle* offre des résultats tout à fait similaires en comparaison avec le traitement à la mésalazine seule. [100]

Des résultats encore plus encourageants ont été observés lorsque ces probiotiques sont pris en association avec la mésalazine : une étude a montré qu'une association de mésalazine et de *Lactobacillus rhamnosus GG* était plus efficace que ces deux traitements pris individuellement. [61]

Ces deux études ont aussi montré l'innocuité du traitement par probiotique sachant qu'aucune des deux n'a rapporté d'effet indésirable majeur.

Beaucoup d'autres souches ont été étudiées et ont pu apporter des résultats similaires : *Saccharomyces boulardii*, différentes souches de *Lactobacillus* ou bien de *Bifidobacteria*. [101]

II.1.4. Le cancer colorectal

Le cancer colorectal, selon les chiffres de Santé publique France, se situe au 3ème rang des tumeurs les plus fréquentes chez l'homme, et au deuxième rang chez la femme. Un peu plus de 43 000 nouveaux cas sont détectés chaque année et environ 17 000 décès. Le taux de survie à 5 ans est de 63%. [102]

C'est un cancer qui est dit « évitable » car une bonne hygiène de vie associée à un dépistage précoce permet d'augmenter nettement la probabilité d'une rémission en cas de diagnostic de ce cancer.

Il n'y a pas de signes avant-coureurs mais le cancer sera accompagné de rectorragies, une anémie ainsi que de signes fonctionnels comme des douleurs abdominales, une modification du transit ainsi qu'un amaigrissement.

Les facteurs de risque les plus reconnus dans le cadre de l'hygiène de vie dans ce cancer sont la consommation de viandes transformées, la consommation d'alcool, le tabagisme et le surpoids. En revanche les facteurs protecteurs sont la consommation de fibres alimentaires, la consommation de produits laitiers ainsi qu'une activité physique élevée. [103]

Cependant d'autres facteurs rentrent en ligne de compte [104] :

- l'âge (sachant que le risque de développer ce cancer augmente au-delà d'une cinquantaine d'années)
- la présence d'antécédents familiaux ou personnels de cancer colorectal ou non.
- la présence de MICI augmente nettement le risque de développer un cancer colorectal sachant que plus la maladie est déclarée tardivement, plus le risque de cancer augmente.
- des facteurs génétiques, notamment les personnes présentant un syndrome de Lynch ou une polypose adénomateuse familiale.

II.1.4.1. Physiopathologie et implication du microbiote

Le cancer colorectal est une tumeur maligne de la muqueuse du colon ou du rectum, dans plus de 60% à 80% des cas il fait suite à une tumeur bénigne, qui est appelée polype adénomateux ou adénome et qui résulte de la prolifération des cellules des glandes de Lieberkühn. La tumeur maligne est ainsi dénommée adénocarcinome.

La répartition des cancers colorectaux selon leur localisation se fait de la façon suivante : 20% sur le colon distal, 30-40% sur le colon proximal, 30-40% sur le rectum.

La formation de l'adénocarcinome (la carcinogénèse) est multifactorielle, mais un des mécanismes pouvant l'expliquer est notamment l'exposition de la muqueuse intestinale à des molécules dites carcinogènes.

Celles-ci sont de multiples natures mais, par exemple, le facteur environnemental qu'est la consommation de viande transformées peut induire des lésions cancéreuses. En effet les sels nitrités utilisés dans la conservation de la viande sont reconnus comme pouvant provoquer une altération de la muqueuse.

Là où le microbiote peut entrer en jeu, c'est que celui-ci, du fait de sa fonction métabolique, est responsable de la transformation de molécules pré-carcinogènes en carcinogènes actifs. Ainsi il a été montré que les acides biliaires secondaires qui sont issus de la transformation *via* une enzyme bactérienne peuvent provoquer chez l'animal une hyper-prolifération de l'épithélium colique.

Cependant les bactéries peuvent aussi être responsables de la production de facteurs anti-carcinogènes et ainsi exercer un rôle protecteur.

Plusieurs études ont démontré qu'une dysbiose et notamment la sur-représentation des bactéries *Escherichia coli* et *Fusobacterium nucleatum* dans le microbiote est corrélée à un développement du cancer colorectal (voir figure 14) [105]. Ces bactéries utilisent tout un panel de facteur de virulence incluant la genotoxine et la colibactine pour *E. coli* et l'adhésine FadA pour *F. nucleatum*.

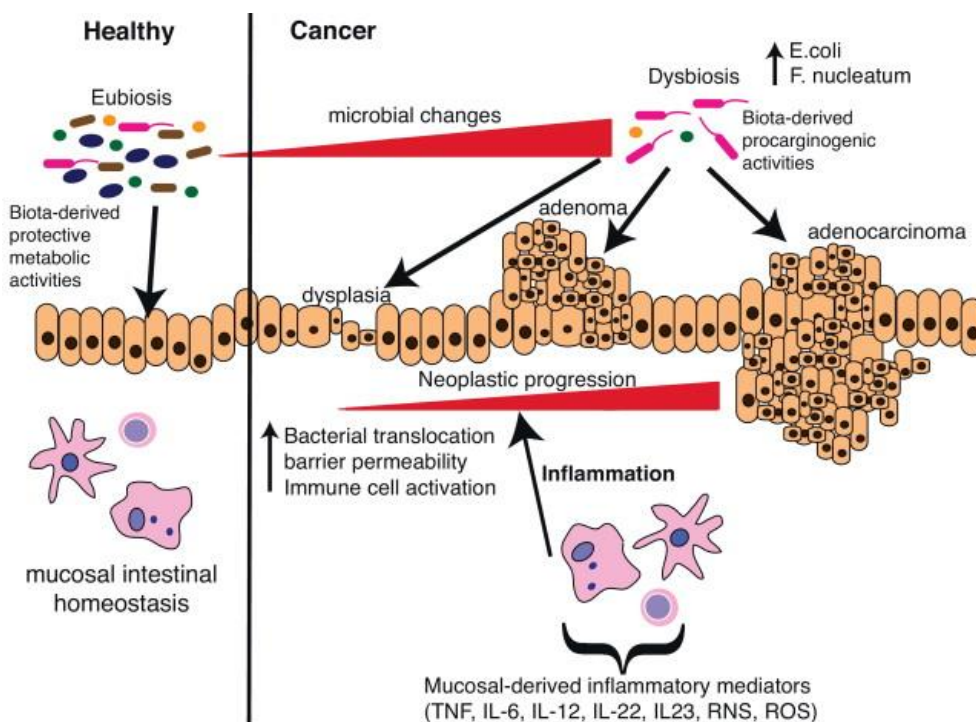


Figure 14 : Schéma expliquant les mécanismes de la dysbiose conduisant au cancer colorectal [105]

Les trois molécules évoquées précédemment ont montré sur plusieurs modèles expérimentaux avoir un rôle significatif dans le développement des adénocarcinomes. Les mécanismes impliqués sont une combinaison de sur-inflammation et d'une invasion directe des cellules de l'épithélium pouvant induire des altérations au niveau de l'ADN de ces cellules [105].

II.1.4.2. Traitement

La prise en charge thérapeutique du cancer colorectal a différents objectifs : éliminer les cellules cancéreuses, empêcher celles-ci de se développer et de s'étendre à d'autres tissus du corps humain, essayer autant que possible d'éviter des récurrences ainsi qu'améliorer la qualité de vie du patient.

Le traitement sera individualisé en fonction du niveau d'atteinte du patient et va très souvent combiner plusieurs axes de traitements :

- la chirurgie afin de retirer les portions de colon ou de rectum touchées ainsi que le système ganglionnaire correspondant.
- la radiothérapie afin d'exposer les cellules tumorales à un rayonnement entraînant leur élimination
- la chimiothérapie qui cherche à éliminer les cellules cancéreuses ou à les empêcher de se multiplier avec notamment le 5-fluoro-uracile, la capécitabine (qui est un précurseur du précédent), l'irinotecan, l'oxaliplatine, le raltitrexed ou la mitomycine.
- les thérapies ciblées d'anticorps monoclonaux qui vont attaquer les facteurs de croissance des tumeurs comme le bévacizumab, le cetuximab, l'ipilimumab, le nivolumab, le panitumumab ou le ramucirumab.

II.1.4.3. Les probiotiques comme traitement adjuvant au cancer colorectal ?

Comme la dysbiose est une des causes expliquant le cancer colorectal, beaucoup d'études sont menées afin de déterminer si en corrigeant ce déséquilibre du microbiote, il ne serait possible d'aider à endiguer le développement des adénocarcinomes.

Une étude a montré que les patients présentant un cancer colorectal avec un état de dysbiose important (avec donc une sur-représentation de bactérie provoquant des effets pro-inflammatoires) pouvaient voir leur microbiote modifié lors de l'administration d'un mélange contenant *Bifidobacterium lactis* BI-04 et *Lactobacillus acidophilus* NCFM ainsi que de l'inuline, un prébiotique.

Ceci a notamment conduit à une plus grande présence de bactéries produisant du butyrate, une molécule qui est reconnue comme jouant un rôle protecteur de la muqueuse vis-à-vis des cellules cancéreuses. [106]

La présence de ces bactéries produisant le butyrate est assez intéressante, ce dernier ayant notamment pour propriétés : l'inhibition de la prolifération cellulaire, la réduction de l'inflammation liée aux interférons gamma et un effet encourageant l'apoptose cellulaire et l'expression de gènes antitumoraux. [107]

Cependant il est aujourd'hui trop tôt pour pouvoir se prononcer définitivement sur la nécessité d'implémenter les probiotiques comme thérapeutique adjuvante au traitement du cancer colorectal. Premièrement car les études concernent la plupart du temps des échantillons de population trop faibles et ne présentant pas une diversité assez importante de niveaux d'atteintes du cancer et deuxièmement car il reste encore beaucoup de travaux à effectuer pour comprendre les différentes interactions existantes entre microbiote et le phénomène de carcinogenèse.

II.2. Autres pathologies présentant un intérêt pour un traitement probiotique

La plupart des pathologies abordées dans cette partie sont en cours d'investigation quant à l'utilité d'un traitement probiotique.

En effet la variété des effets du microbiote sur l'organisme implique une multitude de mécanismes et d'effets pouvant en découler et qui peuvent éventuellement exercer un effet bénéfique pour l'hôte.

II.2.1. Anxiété et dépression

L'anxiété se définit comme étant une émotion ressentie comme étant désagréable qui correspond à l'attente plus ou moins consciente d'un danger ou d'un problème à venir. Elle est un phénomène normal mais peut prendre cependant un caractère excessif et possiblement pathologique dans certaines situations : on parlera alors de troubles anxieux.

La dépression est définie comme étant une succession d'épisodes dépressifs caractérisés se traduisant par de nombreux symptômes parmi lesquels la tristesse pathologique, la perte de plaisir ou des symptômes cognitifs. C'est une pathologie avec des répercussions importantes sur le plan socioprofessionnel et le risque de suicide est particulièrement élevé sachant qu'il peut concerner 10 à 20% des personnes atteintes. [108]

Il y a une très importante présence de cellules nerveuses au niveau du tube digestif à tel point que l'on parle de système nerveux entérique. Celui-ci exerce entre autres les fonctions de régulation de la motricité digestive ainsi que des sécrétions. Il joue aussi un rôle massif dans l'émission de nombreux neurotransmetteurs comme la sérotonine ou la dopamine parmi les plus importants.

Plusieurs études datant du début des années 2010 ont démontré une corrélation chez la souris entre une modification du microbiote et un changement dans le comportement ainsi qu'un changement de réponse face au stress et une modification de l'émission de certains neurotransmetteurs comme la sérotonine.[109]

Dès lors, les chercheurs ont cherché à savoir quels étaient les mécanismes impliqués. La plupart des études concernant ce sujet sont surtout menées sur des modèles murins et ne sont donc pas extrapolables à 100% vers l'Homme mais donnent des pistes intéressantes [110] :

- La production de molécules pro-inflammatoires (cytokines) par des bactéries pathogènes ou en réponse à celles-ci dans le cas d'une dysbiose entraîne une interruption dans la synthèse de sérotonine ou de dopamine ce qui entraîne d'importantes modifications au niveau de l'humeur

- Un état anxieux ou dépressif induit une modification de l'axe hypothalamo-hypophysocortical. En résulte une surproduction de cortisol, « l'hormone du stress » qui a pour effet à long terme entre autres de produire une diminution de l'immunité au niveau du système immunitaire digestif qui ainsi rend plus vulnérable l'organisme à un phénomène pro-inflammatoire.
- Les situations dépressives et anxieuses sont quasiment systématiquement corrélées à des états inflammatoires au niveau digestif
- Les bactéries constituant le microbiote secrètent directement plusieurs molécules pouvant réguler l'humeur de l'hôte comme le GABA (acide gamma-aminobutyrique), certaines catécholamines et la sérotonine.
- Le rôle métabolique du microbiote de transformation des lipides en acides gras à chaîne courte et de l'hydrolyse des protéines influe grandement sur la composition des membranes cellulaires au niveau cérébral ce qui va induire des changements au niveau de la transmission de l'information

L'intérêt des probiotiques ici sera donc de permettre un rétablissement du microbiote normal afin de promouvoir une activité anti-inflammatoire au niveau digestif. Cela permettra une régulation de la sécrétion des neurotransmetteurs qui sont impliqués dans l'anxiété et la dépression.

Aujourd'hui il n'existe pas de recherche engagée spécifiquement sur une souche probiotique pouvant exercer des bénéfices sur la santé mentale mais le faisceau de preuves existant laisse penser que des études peuvent être menées à ce sujet et que les probiotiques peuvent constituer potentiellement un traitement adjuvant intéressant dans le traitement de ces pathologies. [111]

II.2.2. Allergies

Il a été détaillé plus tôt comment les probiotiques peuvent exercer un effet contre les états inflammatoires au niveau du tube digestif. Ces effets semblent aussi se répercuter sur différentes sphères de l'organisme. En effet de nombreuses études ont pu montrer une amélioration significative de la qualité de vie des patients lorsqu'ils associaient la prise de probiotique à leur traitement habituel dans le cadre de phénomènes allergiques.

Une étude montre notamment que les patients atteints de rhinite allergique traités à l'aide d'antihistaminiques H1 ou de budésonide ressentait un allègement des symptômes notamment au niveau oculaire, mais que malgré cela ils ne ressentait que peu d'amélioration au niveau nasal. [112]

Un mélange de différentes souches de *Bifidobacterium* s'est révélé supérieur à un placebo dans l'amélioration des symptômes ainsi que dans la qualité de vie chez des enfants présentant des rhinites allergiques et de l'asthme allergique [113].

L'utilisation de probiotiques semble aussi être intéressante dans le cadre de l'une des allergies alimentaires les plus fréquentes chez l'enfant : l'allergie aux protéines du lait qui touche environ un bébé sur 40 en France. Une étude a démontré que l'utilisation de lait en poudre où les protéines de lait sont hydrolysées associée à une supplémentation en *Lactobacillus rhamnosus* GG réduit les manifestations allergiques liées à cette allergie aux protéines de lait parmi lesquelles on retrouve, eczéma, urticaire, asthme ou bien une rhino-conjonctivite. [114]

II.2.3. Eczéma atopique (dermatite atopique)

De la même manière que les probiotiques peuvent se révéler efficace dans le traitement de certaines allergies, des résultats encourageants sont observés du côté de l'eczéma atopique qui est aussi une pathologie d'origine inflammatoire (à différencier de l'eczéma de contact).

Une étude menée sur 290 enfants d'un âge moyen de 10 mois prenant ou non un mélange de *Lactobacillus rhamnosus* et de *Bifidobacterium animalis subsp lactis* pendant une période 6 mois a montré une forte diminution de l'incidence des cas d'eczéma : 4,2% pour le groupe prenant des probiotiques, 11,5% pour le groupe placebo. [115]

Un résultat similaire a été observé chez des enfants d'une moyenne d'âge de 9 ans et dans ce cas-là, l'utilisation d'un mélange de *Bifidobacterium lactis* CECT 8145, *B. longum* CECT 7347 et *Lactobacillus casei* CECT 9104 a même entraîné une diminution de l'utilisation des corticoïdes par voie locale pour le traitement des poussées. [116]

Une piste explorée plus récemment est l'utilisation de probiotique non pas *per os* mais en application directe sur la peau. En effet les patients atteints d'eczéma atopique présentent un microbiote cutané altéré. De manière générale, sur toutes les expérimentations effectuées, il a été montré une amélioration des symptômes et une modification temporaire du microbiote. Cependant les techniques d'applications ainsi que les souches utilisées sont trop variées pour conclure à une méthode précise pouvant permettre une réduction optimale des symptômes. De plus le traitement ne s'avère que peu efficace sur les formes sévères. [117]

II.2.4. Parodontite

La parodontite est une inflammation chronique au niveau des différents tissus (gencives, cément et os alvéolaire) autour des dents entraînant une destruction progressive de ces tissus. Un stade avancé de parodontite peut conduire jusqu'à un déchaussement des dents ce qui est une pathologie avec un très fort retentissement sur la qualité de vie des personnes atteintes.

Le facteur déclencheur de cette pathologie est principalement l'accumulation de la plaque dentaire qui est un biofilm composé de certaines bactéries pathogènes et qui dans un état physiologique normal ne sont pas autant représentées dans la sphère buccale, ce qui correspond à la définition d'une dysbiose.

Le traitement habituel de la parodontite est une association de changement d'habitude d'hygiène concernant la sphère buccale, avec éventuellement un traitement local antiseptique voire antibiotique (doxycycline) et dans les stades graves, de la chirurgie buccale. Le traitement probiotique viendrait en tant qu'adjuvant du traitement antiseptique.

Les deux genres bactériens les plus étudiés dans cette pathologie sont *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*.

De manière générale, les études montrent que l'utilisation de probiotique jouent un rôle positif dans la diminution de l'inflammation et de l'extension de la plaque dentaire [118]. Cependant aujourd'hui, il y a beaucoup de souches qui ont été testées, pas toutes avec des résultats concluants et il est encore difficile d'affirmer totalement qu'une souche spécifique obtient de meilleurs résultats en raison de la très grande variété d'études menées ainsi que des critères utilisés pour évaluer l'évolution de cette pathologie.

II.2.5. Microbiote vaginal, candidose vulvo-vaginale et vaginose

Le microbiote vaginal est différent du microbiote intestinal : il est composé de genres bactériens différents et sa composition varie notamment en fonction du taux d'estrogènes. La présence d'une grande majorité de *Lactobacillus* se fera lorsque les taux d'estrogènes sont élevés c'est-à-dire après la puberté et avant la ménopause.

En revanche de la naissance à la puberté et après la ménopause, on retrouvera une plus grande fraction d'espèces anaérobies.

Comme pour le microbiote intestinal, une dysbiose peut conduire à l'apparition d'infections dont parmi les plus fréquentes sont la candidose vulvo-vaginale (provoquée par la prolifération d'un champignon de genre *Candida*) et la vaginose (provoquée par la prolifération de multiples espèces anaérobies).

Pour ce qui est de la candidose vulvo-vaginale, il a été démontré que l'utilisation de souche comme *Lactobacillus plantarum* 11001 en association avec et après le traitement antibiotique permet de réduire significativement le risque de rechute qui est pourtant assez élevé dans ce genre de pathologie. [119]

Dans le cadre de la vaginose, une méta-analyse montre que les probiotiques obtiennent en association avec les antibiotiques de meilleurs résultats que l'antibiotique seul.

Il est aussi observé un plus faible taux de rechute et il est même observé que le probiotique seul obtient un plus faible taux de rechute que l'antibiotique seul. [120]

II.2.6. Maladies cardiovasculaires

Il a été dit précédemment que le microbiote intestinal joue un rôle important dans le métabolisme des lipides. Cette action métabolique a été montrée comme ayant des conséquences sur différents facteurs influant l'incidence de maladies cardiovasculaires.

Par exemple, certaines molécules issues du métabolisme de la phosphatidylcholine par le microbiote intestinal sont responsables d'une augmentation du risque d'athérosclérose. [121]

Il a aussi été observé que les patients présentant des coronaropathies possèdent moins de bactéries produisant du butyrate et d'autres acide gras à chaîne courte comparés aux personnes saines. [122]

Une étude semble indiquer qu'une consommation de probiotiques réduit le taux de CRP dans le sang qui est un marqueur utilisé pour prédire le risque de maladie cardiaque [123]

Tout ceci semble donc indiquer que les probiotiques pourront peut-être un jour jouer un rôle dans la prévention de maladies cardiovasculaires même si les résultats des études aujourd'hui ne sont que dans des stades très préliminaires.

II.2.7. Diabète de type II

Plusieurs études semblent montrer qu'une supplémentation en probiotique a des effets sur la glycémie des patients atteints de diabète non-insulinodépendant ainsi qu'une réduction du taux d'hémoglobine glyquée qui est le reflet de la glycémie moyenne ainsi qu'un marqueur d'importance dans le suivi de ce type de diabète. [124]

Il est aussi observé une diminution du taux de resistine, une hormone responsable de l'insulino-résistance. [125]

Comme précédemment pour le cas des maladies cardiovasculaires, ces études cliniques ne sont encore qu'au stade préliminaire et ne peuvent donc pas préfigurer d'une application de l'usage des probiotiques dans le cadre de thérapies contre le diabète de type 2 même si les pistes explorées sont tout de même encourageantes.

Conclusion

Nous avons pu établir dans cette thèse le rôle très important que joue le microbiote pour la santé de l'individu. Ses fonctions sont multiples, tant du point de vue métabolique avec son implication dans la transformation de nombreux nutriments, qu'immunitaire avec nombre de conséquences sur la potentielle apparition de pathologies. La composition du microbiote et sa diversité joue un rôle majeur.

Les dysbioses, qui constituent un dérèglement de l'état normal du microbiote ont pour résultat l'apparition de différentes maladies touchant la sphère gastro-intestinale avec notamment pour les plus marquées, des diarrhées, des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, ou bien le syndrome de l'intestin irritable. Cependant de nombreuses pistes semblent mettre en évidence que nombre d'autres pathologies ont un lien avec l'état de santé du microbiote, notamment dans le cadre de la santé mentale ainsi que des pathologies ayant pour origine un dérèglement du système immunitaire.

C'est dans ce cadre que l'usage de probiotiques afin de rétablir le microbiote dans son état homéostatique habituel constitue une piste très intéressante dans le traitement de ces pathologies.

Cependant, la nature même des probiotiques, qui sont des organismes vivants uniques avec beaucoup de caractéristiques propres à chaque souche rend compliqué l'élaboration de protocoles thérapeutiques *evidence-based*.

Ainsi pour faire un parallèle avec les traitements allopathiques, les études démontrant un rapport dose-effet avec une même souche dans telle ou telle situation clinique sont rares. Il est donc primordial que les recherches concernant ce sujet soient plus approfondies car aujourd'hui il n'y a que peu de souches dont les effets sont connus et reconnus (on peut citer notamment *Saccharomyces boulardii* ou *Lactobacillus rhamnosus GG* par exemple).

En conclusion, il faut dire que l'avenir de la recherche sur le microbiote et les probiotique conditionnera pour beaucoup l'émergence de nouvelles thérapeutiques qui pourraient jouer un rôle important dans certaines pathologies graves comme les MICI ou bien les cancers colorectaux.

Références bibliographiques

- [1] V. Hauguel, « L'avenir du marché des probiotiques dans le domaine de la santé », p. 109, févr. 2021.
- [2] « Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé », *Inserm*. <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/> (consulté le 17 janvier 2022).
- [3] C. Milani *et al.*, « The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota », *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, vol. 81, n° 4, p. e00036-17, déc. 2017, doi: 10.1128/MMBR.00036-17.
- [4] J.-C. Lagier *et al.*, « Microbial culturomics: paradigm shift in the human gut microbiome study », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 18, n° 12, p. 1185-1193, déc. 2012, doi: 10.1111/1469-0691.12023.
- [5] J. Qin *et al.*, « A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing », *Nature*, vol. 464, n° 7285, p. 59-65, mars 2010, doi: 10.1038/nature08821.
- [6] R. B. Sartor, « Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases », *Gastroenterology*, vol. 134, n° 2, p. 577-594, févr. 2008, doi: 10.1053/j.gastro.2007.11.059.
- [7] K. Aagaard, J. Ma, K. M. Antony, R. Ganu, J. Petrosino, et J. Versalovic, « The Placenta Harbors a Unique Microbiome », *Sci. Transl. Med.*, vol. 6, n° 237, p. 237ra65-237ra65, mai 2014, doi: 10.1126/scitranslmed.3008599.
- [8] D. B. DiGiulio *et al.*, « Microbial Prevalence, Diversity and Abundance in Amniotic Fluid During Preterm Labor: A Molecular and Culture-Based Investigation », *PLOS ONE*, vol. 3, n° 8, p. e3056, août 2008, doi: 10.1371/journal.pone.0003056.
- [9] M. G. Dominguez-Bello *et al.*, « Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 107, n° 26, p. 11971-11975, juin 2010, doi: 10.1073/pnas.1002601107.
- [10] M. F. Laursen *et al.*, « Infant Gut Microbiota Development Is Driven by Transition to Family Foods Independent of Maternal Obesity », *mSphere*, vol. 1, n° 1, p. e00069, févr. 2016, doi: 10.1128/mSphere.00069-15.
- [11] M. C. Collado, E. Isolauri, K. Laitinen, et S. Salminen, « Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 92, n° 5, p. 1023-1030, nov. 2010, doi: 10.3945/ajcn.2010.29877.
- [12] M. F. Laursen *et al.*, « Having older siblings is associated with gut microbiota development during early childhood », *BMC Microbiol.*, vol. 15, n° 1, p. 154, août 2015, doi: 10.1186/s12866-015-0477-6.
- [13] A. Lin *et al.*, « Distinct Distal Gut Microbiome Diversity and Composition in Healthy Children from Bangladesh and the United States », *PLOS ONE*, vol. 8, n° 1, p. e53838, janv. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0053838.
- [14] J. A. Stewart, V. S. Chadwick, et A. Murray, « Investigations into the influence of host genetics on the predominant eubacteria in the faecal microflora of children », *J. Med. Microbiol.*, vol. 54, n° 12, p. 1239-1242, 2005, doi: 10.1099/jmm.0.46189-0.
- [15] E. J. Woodmansey, M. E. T. McMurdo, G. T. Macfarlane, et S. Macfarlane, « Comparison of compositions and metabolic activities of fecal microbiotas in young adults and in antibiotic-treated and non-antibiotic-treated elderly subjects », *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 70, n° 10, p. 6113-6122, oct. 2004, doi: 10.1128/AEM.70.10.6113-6122.2004.

- [16] A. C. Ouwehand, E. Isolauri, P. V. Kirjavainen, et S. J. Salminen, « Adhesion of four Bifidobacterium strains to human intestinal mucus from subjects in different age groups », *FEMS Microbiol. Lett.*, vol. 172, n° 1, p. 61-64, mars 1999, doi: 10.1111/j.1574-6968.1999.tb13450.x.
- [17] J.-C. Rambaud, J.-P. Buts, G. Corthier, et B. Flourié, « Flore microbienne intestinale ». https://www.jle.com/fr/ouvrages/e-docs/flore_microbienne_intestinale_263435/ouvrage.phtml (consulté le 23 juin 2021).
- [18] P. Veiga, C. Juste, P. Lepercq, K. Saunier, F. Béguet, et P. Gérard, « Correlation between faecal microbial community structure and cholesterol-to-coprostanol conversion in the human gut », *FEMS Microbiol. Lett.*, vol. 242, n° 1, p. 81-86, janv. 2005, doi: 10.1016/j.femsle.2004.10.042.
- [19] Food and Agriculture Organization of the United Nations et World Health Organization, Éd., *Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation*. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations: World Health Organization, 2006.
- [20] P. A. Mackowiak, « Recycling Metchnikoff: Probiotics, the Intestinal Microbiome and the Quest for Long Life », *Front. Public Health*, vol. 1, 2013, doi: 10.3389/fpubh.2013.00052.
- [21] D. M. Lilly et R. H. Stillwell, « PROBIOTICS: GROWTH-PROMOTING FACTORS PRODUCED BY MICROORGANISMS », *Science*, vol. 147, n° 3659, p. 747-748, févr. 1965, doi: 10.1126/science.147.3659.747.
- [22] R. Fuller et G. Gibson, « PROBIOTICS AND PREBIOTICS | Definition and Role », in *Encyclopedia of Human Nutrition (Second Edition)*, B. Caballero, Éd. Oxford: Elsevier, 1998, p. 1633-1639. doi: 10.1016/B0-12-226694-3/00267-2.
- [23] J. H. J. Huis in't Veld, R. Havenaar, et P. Marteau, « Establishing a scientific basis for probiotic R&D », *Trends Biotechnol.*, vol. 12, n° 1, p. 6-8, janv. 1994, doi: 10.1016/0167-7799(94)90004-3.
- [24] F. Guarner et G. J. Schaafsma, « Probiotics », *Int. J. Food Microbiol.*, vol. 39, n° 3, p. 237-238, févr. 1998, doi: 10.1016/S0168-1605(97)00136-0.
- [25] C. Hill *et al.*, « Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic », *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 11, n° 8, p. 506-514, août 2014, doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
- [26] « Compléments alimentaires - Ministère des Solidarités et de la Santé ». <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/denrees-alimentaires/article/complements-alimentaires#nb1> (consulté le 25 avril 2022).
- [27] « Nutrition and Health Claims - European Commission ». https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=search (consulté le 26 novembre 2019).
- [28] J. E. Aguilar-Toalá *et al.*, « Postbiotics: An evolving term within the functional foods field », *Trends Food Sci. Technol.*, vol. 75, p. 105-114, mai 2018, doi: 10.1016/j.tifs.2018.03.009.
- [29] « Les probiotiques en alimentation animale et humaine LARPENT Jean-Paul, CHATEAU N., CASTELLANOS M.I., LARPENT J.-L. », *Librairie Lavoisier*. <https://www.lavoisier.fr/livre/agro-alimentaire/les-probiotiques-en-alimentation-animale-et-humaine/larpent/descriptif-9782852069671> (consulté le 2 novembre 2019).
- [30] G. V. de Melo Pereira, B. de Oliveira Coelho, A. I. Magalhães Júnior, V. Thomaz-Soccol, et C. R. Soccol, « How to select a probiotic? A review and update of methods and criteria », *Biotechnol. Adv.*, vol. 36, n° 8, p. 2060-2076, déc. 2018, doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.09.003.

- [31] A. Yateem, M. Balba, et B. Al-Surrayai, « Isolation of Lactic Acid Bacteria with Probiotic Potential from Camel Milk ». <https://scialert.net/abstract/?doi=ijds.2008.194.199> (consulté le 18 novembre 2019).
- [32] E. Vera-Pingitore *et al.*, « Screening and characterization of potential probiotic and starter bacteria for plant fermentations », *LWT - Food Sci. Technol.*, vol. 71, p. 288-294, sept. 2016, doi: 10.1016/j.lwt.2016.03.046.
- [33] A. C. Fluit, M. R. Visser, et F. J. Schmitz, « Molecular detection of antimicrobial resistance », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 14, n° 4, p. 836-871, table of contents, oct. 2001, doi: 10.1128/CMR.14.4.836-871.2001.
- [34] D. Roy, J. Amiot, Y. Boutin, et M. Lamoureux, « Innocuité, Qualité et Efficacité des Probiotiques », Université de Laval, 2006. Consulté le: 8 novembre 2019. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.aisa-ahif.org/fileadmin/iccocuite.pdf>
- [35] P. Marteau et F. Shanahan, « Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects », *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 17, n° 5, p. 725-740, oct. 2003, doi: 10.1016/S1521-6918(03)00055-6.
- [36] « Lactic Acid Bacteria: Microbiological and Functional Aspects », *CRC Press*. <https://www.crcpress.com/Lactic-Acid-Bacteria-Microbiological-and-Functional-Aspects-Fifth-Edition/Vinderola-Ouwehand-Salminen-Wright/p/book/9780815366485> (consulté le 30 octobre 2019).
- [37] I. A. Ibrahim Abdulgawad, « Fermentation of Nile Tilapia (*Oreochromis niloticus*) Wastes using *Lactobacillus plantarum* for the Production of Lactic Acid and Fertilizer », *Int. J. Waste Resour.*, vol. 06, n° 04, 2016, doi: 10.4172/2252-5211.1000253.
- [38] B. M. Henrick *et al.*, « Colonization by *B. infantis* EVC001 modulates enteric inflammation in exclusively breastfed infants », *Pediatr. Res.*, vol. 86, n° 6, Art. n° 6, déc. 2019, doi: 10.1038/s41390-019-0533-2.
- [39] « *Enterococcus faecalis* ». <https://phil.cdc.gov/details.aspx?pid=258> (consulté le 17 mai 2022).
- [40] D. Czerucka et P. Rampal, « Diversity of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 mechanisms of action against intestinal infections », *World J. Gastroenterol.*, vol. 25, n° 18, p. 2188-2203, mai 2019, doi: 10.3748/wjg.v25.i18.2188.
- [41] A. Collignon, C. Sandré, et M.-C. Barc, « *Saccharomyces boulardii* module les propriétés des cellules dendritiques et le déséquilibre du microbiote intestinal après un traitement antibiotique », </data/revues/03998320/v34i4sS1/S0399832010700117/>, oct. 2010, Consulté le: 31 octobre 2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/267544>
- [42] J. Burgain, C. Gaiani, C. Jeandel, C. Cailliez-Grimal, A.-M. Revol, et J. Scher, « Maldigestion du lactose : formes cliniques et solutions thérapeutiques », *Cah. Nutr. Diététique*, vol. 47, n° 4, p. 201-209, sept. 2012, doi: 10.1016/j.cnd.2012.02.005.
- [43] Y.-X. Yang *et al.*, « Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on Chinese constipated women », *World J. Gastroenterol. WJG*, vol. 14, n° 40, p. 6237-6243, oct. 2008, doi: 10.3748/wjg.14.6237.
- [44] S. Meance, C. Cayuela, A. Raimondi, P. Turchet, C. Lucas, et J. Antoine, « Recent Advances in the Use of Functional Foods: Effects of the Commercial Fermented Milk with *Bifidobacterium Animalis* Strain DN-173 010 and Yoghurt Strains on Gut Transit Time in the Elderly », *Microb. Ecol. Health Dis.*, vol. 15, n° 1, p. 15-22, janv. 2003, doi: 10.1080/08910600310015565.
- [45] S. L. Gorbach *et al.*, « Intestinal Microflora in Asiatic Cholera. I. "Rice-Water" Stool », *J. Infect. Dis.*, vol. 121, n° 1, p. 32-37, 1970.

- [46]C. Dortu et P. Thonart, « Les bactériocines des bactéries lactiques : caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des produits alimentaires », *Biotechnol Agron Soc Env.*, p. 12, 2009.
- [47]M.-J. Butel, « Probiotics, gut microbiota and health », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 44, n° 1, p. 1-8, janv. 2014, doi: 10.1016/j.medmal.2013.10.002.
- [48]M. F. Bernet, D. Brassart, J. R. Neeser, et A. L. Servin, « Adhesion of human bifidobacterial strains to cultured human intestinal epithelial cells and inhibition of enteropathogen-cell interactions. », *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 59, n° 12, p. 4121-4128, déc. 1993.
- [49]M. F. Bernet, D. Brassart, J. R. Neeser, et A. L. Servin, « Lactobacillus acidophilus LA 1 binds to cultured human intestinal cell lines and inhibits cell attachment and cell invasion by enterovirulent bacteria. », *Gut*, vol. 35, n° 4, p. 483-489, avr. 1994, doi: 10.1136/gut.35.4.483.
- [50]D. R. Mack, S. Michail, S. Wei, L. McDougall, et M. A. Hollingsworth, « Probiotics inhibit enteropathogenic E. coli adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression », *Am. J. Physiol.*, vol. 276, n° 4, p. G941-950, 1999, doi: 10.1152/ajpgi.1999.276.4.G941.
- [51]H. S. Gill, « Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract », *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 17, n° 5, p. 755-773, oct. 2003, doi: 10.1016/S1521-6918(03)00074-X.
- [52]M. L. Marin, M. V. Tejada-Simon, J. H. Lee, J. Murtha, Z. Ustunol, et J. J. Pestka, « Stimulation of cytokine production in clonal macrophage and T-cell models by Streptococcus thermophilus: comparison with Bifidobacterium sp. and Lactobacillus bulgaricus », *J. Food Prot.*, vol. 61, n° 7, p. 859-864, juill. 1998, doi: 10.4315/0362-028x-61.7.859.
- [53]Pelto, Isolauri, Lilius, Nuutila, et Salminen, « Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects », *Clin. Exp. Allergy*, vol. 28, n° 12, p. 1474-1479, 1998, doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.00449.x.
- [54]M. Kaila, E. Isolauri, E. Soppi, E. Virtanen, S. Laine, et H. Arvilommi, « Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human Lactobacillus strain », *Pediatr. Res.*, vol. 32, n° 2, p. 141-144, août 1992, doi: 10.1203/00006450-199208000-00002.
- [55]E. Isolauri, J. Joensuu, H. Suomalainen, M. Luomala, et T. Vesikari, « Improved immunogenicity of oral D x RRV reassortant rotavirus vaccine by Lactobacillus casei GG », *Vaccine*, vol. 13, n° 3, p. 310-312, janv. 1995, doi: 10.1016/0264-410X(95)93319-5.
- [56]« OMS | Diarrhée », *WHO*. <http://www.who.int/topics/diarrhoea/fr/> (consulté le 25 février 2021).
- [57]« Mapping geographical inequalities in childhood diarrhoeal morbidity and mortality in low-income and middle-income countries, 2000–17: analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 395, n° 10239, p. 1779-1801, juin 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30114-8.
- [58]D. Van Cauteren, H. De Valk, S. Vaux, Y. Le Strat, et V. Vaillant, « Burden of acute gastroenteritis and healthcare-seeking behaviour in France: a population-based study », *Epidemiol. Infect.*, vol. 140, n° 4, p. 697-705, avr. 2012, doi: 10.1017/S0950268811000999.
- [59]C. Arena *et al.*, « Acute diarrhea in adults consulting a general practitioner in France during winter: incidence, clinical characteristics, management and risk factors », *BMC Infect. Dis.*, vol. 14, p. 574, oct. 2014, doi: 10.1186/s12879-014-0574-4.

- [60] M. Lorrot, H. Benhamadouche-Casari, et M. Vasseur, « Physiopathologie de la diarrhée à rotavirus », *Virologie*, vol. 9, n° 1, p. 9-18, janv. 2005.
- [61] Y.-T. Li *et al.*, « Efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in treatment of acute pediatric diarrhea: A systematic review with meta-analysis », *World J. Gastroenterol.*, vol. 25, n° 33, p. 4999-5016, sept. 2019, doi: 10.3748/wjg.v25.i33.4999.
- [62] K. Htwe, K. S. Yee, M. Tin, et Y. Vandenplas, « Effect of *Saccharomyces boulardii* in the Treatment of Acute Watery Diarrhea in Myanmar Children: A Randomized Controlled Study », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 78, n° 2, p. 214-216, févr. 2008, doi: 10.4269/ajtmh.2008.78.214.
- [63] « Travelers' Diarrhea - Chapter 2 - 2020 Yellow Book | Travelers' Health | CDC ». <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/preparing-international-travelers/travelers-diarrhea> (consulté le 16 mars 2021).
- [64] L. V. McFarland et S. Goh, « Are probiotics and prebiotics effective in the prevention of travellers' diarrhea: A systematic review and meta-analysis », *Travel Med. Infect. Dis.*, vol. 27, p. 11-19, janv. 2019, doi: 10.1016/j.tmaid.2018.09.007.
- [65] D. Turck *et al.*, « Incidence and Risk Factors of Oral Antibiotic-Associated Diarrhea in an Outpatient Pediatric Population », *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 37, n° 1, p. 22-26, juill. 2003.
- [66] L. V. McFarland, « Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment », *Future Microbiol.*, vol. 3, n° 5, p. 563-578, oct. 2008, doi: 10.2217/17460913.3.5.563.
- [67] A. Gogate *et al.*, « Diagnostic role of stool culture & toxin detection in antibiotic associated diarrhoea due to *Clostridium difficile* in children », *Indian J. Med. Res.*, vol. 122, n° 6, p. 518-524, déc. 2005.
- [68] K. E. Burke et J. T. Lamont, « *Clostridium difficile* Infection: A Worldwide Disease », *Gut Liver*, vol. 8, n° 1, p. 1-6, janv. 2014, doi: 10.5009/gnl.2014.8.1.1.
- [69] « Colite à *Clostridium difficile* quelle prise en charge en 2019? », *FMC-HGE*. <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/colite-a-clostridium-difficile-quelle-prise-en-charge-en-2019/> (consulté le 16 mars 2021).
- [70] H. Szajewska *et al.*, « Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children », *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 62, n° 3, p. 495-506, mars 2016, doi: 10.1097/MPG.0000000000001081.
- [71] Q. Guo, J. Z. Goldenberg, C. Humphrey, R. El Dib, et B. C. Johnston, « Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea », *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 4, p. CD004827, avr. 2019, doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub5.
- [72] M. J. Fox, K. D. K. Ahuja, I. K. Robertson, M. J. Ball, et R. D. Eri, « Can probiotic yogurt prevent diarrhoea in children on antibiotics? A double-blind, randomised, placebo-controlled study », *BMJ Open*, vol. 5, n° 1, janv. 2015, doi: 10.1136/bmjopen-2014-006474.
- [73] « Syndrome de l'intestin irritable | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive ». <https://www.snfge.org/content/syndrome-de-lintestin-irritable> (consulté le 18 mars 2021).
- [74] P. Oka, H. Parr, B. Barberio, C. J. Black, E. V. Savarino, et A. C. Ford, « Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis », *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 5, n° 10, p. 908-917, oct. 2020, doi: 10.1016/S2468-1253(20)30217-X.
- [75] A. C. Ford, B. E. Lacy, et N. J. Talley, « Irritable Bowel Syndrome », <http://dx.doi.org.ezproxy.unilim.fr/10.1056/NEJMra1607547>, 28 juin 2017. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1607547> (consulté le 18 mars 2021).

- [76] S. Keely, M. M. Walker, E. Marks, et N. J. Talley, « Immune dysregulation in the functional gastrointestinal disorders », *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 45, n° 12, p. 1350-1359, 2015, doi: <https://doi.org/10.1111/eci.12548>.
- [77] P. J. Kennedy, J. F. Cryan, E. M. M. Quigley, T. G. Dinan, et G. Clarke, « A sustained hypothalamic–pituitary–adrenal axis response to acute psychosocial stress in irritable bowel syndrome », *Psychol. Med.*, vol. 44, n° 14, p. 3123-3134, oct. 2014, doi: 10.1017/S003329171400052X.
- [78] E. Barba *et al.*, « Abdominothoracic Mechanisms of Functional Abdominal Distension and Correction by Biofeedback », *Gastroenterology*, vol. 148, n° 4, p. 732-739, avr. 2015, doi: 10.1053/j.gastro.2014.12.006.
- [79] A. Beyder *et al.*, « Loss-of-Function of the Voltage-Gated Sodium Channel NaV1.5 (Channelopathies) in Patients With Irritable Bowel Syndrome », *Gastroenterology*, vol. 146, n° 7, p. 1659-1668, juin 2014, doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.054.
- [80] M. Henström *et al.*, « Functional variants in the sucrase–isomaltase gene associate with increased risk of irritable bowel syndrome », *Gut*, vol. 67, n° 2, p. 263-270, févr. 2018, doi: 10.1136/gutjnl-2016-312456.
- [81] E. P. Halmos, V. A. Power, S. J. Shepherd, P. R. Gibson, et J. G. Muir, « A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome », *Gastroenterology*, vol. 146, n° 1, p. 67-75.e5, janv. 2014, doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.046.
- [82] A. C. Ford *et al.*, « American College of Gastroenterology Monograph on the Management of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation », *Off. J. Am. Coll. Gastroenterol. ACG*, vol. 109, p. S2, août 2014, doi: 10.1038/ajg.2014.187.
- [83] « Troubles fonctionnels intestinaux (TFI) - Prise en charge - VIDAL eVIDAL ». https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/recos/details/2499/troubles_fonctionnels_intestinaux_tfi/prise_en_charge (consulté le 31 mars 2021).
- [84] A. C. Ford et P. Moayyedi, « Meta-analysis: factors affecting placebo response rate in the irritable bowel syndrome », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 32, n° 2, p. 144-158, 2010, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04328.x>.
- [85] S. L. Peters, C. K. Yao, H. Philpott, G. W. Yelland, J. G. Muir, et P. R. Gibson, « Randomised clinical trial: the efficacy of gut-directed hypnotherapy is similar to that of the low FODMAP diet for the treatment of irritable bowel syndrome », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 44, n° 5, p. 447-459, 2016, doi: <https://doi.org/10.1111/apt.13706>.
- [86] S. R. Puvvada, E. Luvsannyam, D. Patel, Z. Hassan, et P. Hamid, « Probiotics in Inflammatory Bowel Disease: Are We Back to Square One? », *Cureus*, vol. 12, n° 9, doi: 10.7759/cureus.10247.
- [87] « 210 000 Français atteints d'une MICI (Crohn ou RCH): étude de leur prise en charge thérapeutique », VIDAL. <https://www.vidal.fr/actualites/20444-210-000-francais-atteints-d-une-mici-crohn-ou-rch-etude-de-leur-prise-en-charge-therapeutique.html> (consulté le 17 mai 2022).
- [88] « Maladies_inflammatoires_chroniques_intestinales_fiche_2018.pdf ». Consulté le: 18 mai 2021. [En ligne]. Disponible sur: http://www.observatoire-crohn-rch.fr/wp-content/uploads/2021/04/Maladies_inflammatoires_chroniques_intestinales_fiche_2018.pdf
- [89] « Quand et comment utiliser la Calprotectine fécale au cours des MICI ? », *FMC-HGE*. <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/quand-et-comment-utiliser-la-calprotectine-fecale-au-cours-des-mici/> (consulté le 18 mai 2021).

- [90] « Mutations du gène CARD15 et maladie de Crohn », *FMC-HGE*, 10 mars 2003. <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2003-paris/mutations-du-gene-card15-et-maladie-de-crohn/> (consulté le 18 mai 2021).
- [91] L. Berkowitz *et al.*, « Impact of Cigarette Smoking on the Gastrointestinal Tract Inflammation: Opposing Effects in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis », *Front. Immunol.*, vol. 9, janv. 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.00074.
- [92] D. N. Frank, A. L. St. Amand, R. A. Feldman, E. C. Boedeker, N. Harpaz, et N. R. Pace, « Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 104, n° 34, p. 13780-13785, août 2007, doi: 10.1073/pnas.0706625104.
- [93] C. He *et al.*, « Exercise-induced BCL2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis », *Nature*, vol. 481, n° 7382, Art. n° 7382, janv. 2012, doi: 10.1038/nature10758.
- [94] D. Piovani, S. Danese, L. Peyrin-Biroulet, G. K. Nikolopoulos, T. Lytras, et S. Bonovas, « Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses », *Gastroenterology*, vol. 157, n° 3, p. 647-659.e4, sept. 2019, doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.016.
- [95] R. Ungaro *et al.*, « Antibiotics Associated With Increased Risk of New-Onset Crohn's Disease But Not Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis », *Off. J. Am. Coll. Gastroenterol. ACG*, vol. 109, n° 11, p. 1728-1738, nov. 2014, doi: 10.1038/ajg.2014.246.
- [96] J. Ghia, P. Blennerhassett, Y. Deng, E. F. Verdu, W. I. Khan, et S. M. Collins, « Reactivation of Inflammatory Bowel Disease in a Mouse Model of Depression », *Gastroenterology*, vol. 136, n° 7, p. 2280-2288.e4, juin 2009, doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.069.
- [97] « Crohn (maladie de) - Prise en charge - VIDAL eVIDAL ». https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/recos/details/3751/crohn_maladie_de/prise_en_charge (consulté le 19 mai 2021).
- [98] « Crohn's disease: management », p. 23.
- [99] « Rectocolite hémorragique - Prise en charge - VIDAL eVIDAL ». https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/recos/details/4021/rectocolite_hemorragique/prise_en_charge (consulté le 26 mai 2021).
- [100] W. Kruis, E. Schütz, P. Fric, B. Fixa, G. Judmaier, et M. Stolte, « Double-blind comparison of an oral Escherichia coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 11, n° 5, p. 853-858, 1997, doi: 10.1046/j.1365-2036.1997.00225.x.
- [101] I. Khan *et al.*, « Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome », *Pathogens*, vol. 8, n° 3, p. 126, août 2019, doi: 10.3390/pathogens8030126.
- [102] « Cancer du colon rectum ». <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-colon-rectum> (consulté le 17 mai 2022).
- [103] B. Lauby-Secretan, N. Vilahur, F. Bianchini, N. Guha, et K. Straif, « The IARC Perspective on Colorectal Cancer Screening », *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, n° 18, p. 1734-1740, mai 2018, doi: 10.1056/NEJMSr1714643.
- [104] « referentieleps_format2clic_kc_colon-vfinale_2013-07-24_16-05-56_103.pdf ». Consulté le: 18 octobre 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps_format2clic_kc_colon-vfinale_2013-07-24_16-05-56_103.pdf

- [105] E. Allen-Vercoe et C. Jobin, « Fusobacterium and Enterobacteriaceae: Important players for CRC? », *Immunol. Lett.*, vol. 162, n° 2, Part A, p. 54-61, déc. 2014, doi: 10.1016/j.imlet.2014.05.014.
- [106] A. A. Hibberd *et al.*, « Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by probiotic intervention », *BMJ Open Gastroenterol.*, vol. 4, n° 1, p. e000145, juill. 2017, doi: 10.1136/bmjgast-2017-000145.
- [107] J. Yang et J. Yu, « The association of diet, gut microbiota and colorectal cancer: what we eat may imply what we get », *Protein Cell*, vol. 9, n° 5, p. 474-487, mai 2018, doi: 10.1007/s13238-018-0543-6.
- [108] « Dépression · Inserm, La science pour la santé », *Inserm*. <https://www.inserm.fr/dossier/depression/> (consulté le 25 octobre 2021).
- [109] R. A. Luna et J. A. Foster, « Gut brain axis: diet microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression », *Curr. Opin. Biotechnol.*, vol. 32, p. 35-41, avr. 2015, doi: 10.1016/j.copbio.2014.10.007.
- [110] D. Gayathri et B. S. Rashmi, « Mechanism of development of depression and probiotics as adjuvant therapy for its prevention and management », *Ment. Health Prev.*, vol. 5, p. 40-51, mars 2017, doi: 10.1016/j.mhp.2017.01.003.
- [111] R. El Dib *et al.*, « Probiotics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials », *Clin. Nutr. ESPEN*, vol. 45, p. 75-90, oct. 2021, doi: 10.1016/j.clnesp.2021.07.027.
- [112] M. M. Jalali, R. Soleimani, A. Alavi Foumani, et H. Ganjeh Khosravi, « Add-on probiotics in patients with persistent allergic rhinitis: A randomized crossover clinical trial », *The Laryngoscope*, vol. 129, n° 8, p. 1744-1750, 2019, doi: 10.1002/lary.27858.
- [113] M. Miraglia Del Giudice, C. Indolfi, M. Capasso, N. Maiello, F. Decimo, et G. Ciprandi, « Bifidobacterium mixture (B longum BB536, B infantis M-63, B breve M-16V) treatment in children with seasonal allergic rhinitis and intermittent asthma », *Ital. J. Pediatr.*, vol. 43, n° 1, p. 25, mars 2017, doi: 10.1186/s13052-017-0340-5.
- [114] R. B. Canani *et al.*, « Extensively hydrolyzed casein formula containing Lactobacillus rhamnosus GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 139, n° 6, p. 1906-1913.e4, juin 2017, doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.050.
- [115] R. M. Schmidt *et al.*, « Probiotics in late infancy reduce the incidence of eczema: A randomized controlled trial », *Pediatr. Allergy Immunol.*, vol. 30, n° 3, p. 335-340, 2019, doi: 10.1111/pai.13018.
- [116] V. Navarro-López *et al.*, « Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial », *JAMA Dermatol.*, vol. 154, n° 1, p. 37-43, janv. 2018, doi: 10.1001/jamadermatol.2017.3647.
- [117] D. Ambrozej, K. Kunkiel, K. Dumycz, et W. Feleszko, « The use of probiotics in topical treatment of atopic dermatitis – a systematic review », *World Allergy Organ. J.*, vol. 13, n° 8, p. 100221, août 2020, doi: 10.1016/j.waojou.2020.100221.
- [118] Y. Zhang, Y. Ding, et Q. Guo, « Probiotic Species in the Management of Periodontal Diseases: An Overview », *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, vol. 12, p. 806463, mars 2022, doi: 10.3389/fcimb.2022.806463.
- [119] S. Palacios, J. Espadaler, J. M. Fernández-Moya, C. Prieto, et N. Salas, « Is it possible to prevent recurrent vulvovaginitis? The role of Lactobacillus plantarum I1001 (CECT7504) », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 35, n° 10, p. 1701-1708, 2016, doi: 10.1007/s10096-016-2715-8.

- [120] « A systematic review and meta-analysis on the efficacy of probiotics for bacterial vaginosis », *European Review*, 14 janvier 2022. <https://www.europeanreview.org/article/27752> (consulté le 25 avril 2022).
- [121] Z. Wang *et al.*, « Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease », *Nature*, vol. 472, n° 7341, Art. n° 7341, avr. 2011, doi: 10.1038/nature09922.
- [122] M. Trøseid, G. Ø. Andersen, K. Broch, et J. R. Hov, « The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: Current knowledge and future directions », *EBioMedicine*, vol. 52, p. 102649, févr. 2020, doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102649.
- [123] Z. Asemi, Z. Zare, H. Shakeri, S. Sabihi, et A. Esmailzadeh, « Effect of Multispecies Probiotic Supplements on Metabolic Profiles, hs-CRP, and Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes », *Ann. Nutr. Metab.*, vol. 63, n° 1-2, p. 1-9, 2013, doi: 10.1159/000349922.
- [124] M.-C. Hsieh *et al.*, « The beneficial effects of *Lactobacillus reuteri* ADR-1 or ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial », *Sci. Rep.*, vol. 8, n° 1, Art. n° 1, nov. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-35014-1.
- [125] E. Razmpoosh, A. Javadi, H. S. Ejtahed, P. Mirmiran, M. Javadi, et A. Yousefinejad, « The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial », *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.*, vol. 13, n° 1, p. 175-182, janv. 2019, doi: 10.1016/j.dsx.2018.08.008.

Annexes

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.

Probiotiques : état des lieux des connaissances, rôles thérapeutiques actuels et à venir

Les probiotiques sont des spécialités contenant un mélange de micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, produisent un effet bénéfique pour la santé de l'hôte.

Le but de cette thèse est de faire un rappel sur les connaissances d'aujourd'hui dans le domaine du microbiote, des probiotiques et des traitements existant à base de ces derniers.

Il sera aussi abordé les éventuels champs thérapeutiques futurs dans lesquels les probiotiques pourraient représenter un intérêt.

Mots-clés : Probiotiques, Intestins, Thérapeutique, MICI, Dysbiose, Microbiote

Probiotics : state of knowledge, current and future therapeutic roles

Probiotics are specialties containing a mixture of live microorganisms which, when administered in adequate quantities, produce a beneficial effect on the health of the host.

The purpose of this thesis is to review the current knowledge in the field of microbiota, probiotics and existing treatments based on them.

It will also address the possible future therapeutic fields in which probiotics could represent an interest.

Keywords : Probiotics, Intestines, Therapeutic, IBD, Dysbiosis, Microbiota

